



## Faktenblatt

April 2020

---

# SAPALDIA – Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults

In der epidemiologischen Langzeitstudie SAPALDIA, welche vom Schweizerischen Tropen- und Public Health Institut koordiniert wird, untersuchen Forscher aus verschiedenen Fachbereichen, wie sich die Umwelt, der Lebensstil, die sozialen Umstände und die Gene auf die Gesundheit der Schweizer Bevölkerung auswirken. Sie sammeln biologisches Material und erheben seit 1991 Gesundheitsdaten von ursprünglich knapp 10'000 zufällig ausgewählten Personen, die 1991 in Aarau, Basel, Davos, Genf, Lugano, Montana, Payerne oder Wald lebten. Die Studie wird seit über 20 Jahren vom Schweizerischen Nationalfonds, von Bund und Kantonen sowie von verschiedenen Stiftungen unterstützt.

### Überarbeitung des Faktenblattes: was ist neu?

- Die Konzentration ultrafeiner Partikel ist in Strassennähe und während den Hauptverkehrszeiten am höchsten ([siehe Seite 2](#)).
- Ein gewisser Anteil ultrafeiner Partikel dringt vom Freien in Häuser hinein ([Seite 3](#)).
- SAPALDIA-Studienteilnehmer, die langfristig höheren PM10-Konzentrationen ausgesetzt waren, haben häufiger ein metabolisches Syndrom als jene, die in sauberer Luft gelebt haben ([Seite 5](#)).
- In der europäischen Kohortenstudie ESCAPE wurde die Auswirkung von elementaren Feinstaubbestandteilen auf die Sterblichkeit und Entzündungsmarker im Blut untersucht ([Seite 14/15](#)).
- Es konnte gezeigt werden, dass die Luftverschmutzung mit einer tieferen Lungenfunktion insbesondere bei übergewichtigen Personen einhergeht. Dieses Resultat zeigt die Bedeutung einer gemeinsamen Planung von gesundheits- und umweltpolitischen Massnahmen ([Seite 14/15](#)).
- Es wurden Hinweise für einen Zusammenhang zwischen neuauftretendem Asthma und Luftschadstoffen sowie Verkehrsindikatoren in den ESCAPE-Kohorten gefunden ([Seite 14/15](#)).

# 1. Studienbeschreibung

## 1.1 SAPALDIA seit 1991: 3 abgeschlossene Studienphasen

SAPALDIA ist eine epidemiologische Langzeitstudie, welche die Auswirkungen der Luftschadstoffbelastung und anderer Umweltfaktoren wie zum Beispiel Verkehrslärm sowie des Lebensstils auf die Gesundheit der Menschen erforscht. 1991-1993 wurden 9'651 zufällig ausgewählte 18 bis 60 jährige Personen, welche in Aarau, Basel, Davos, Genf, Lugano, Montana, Payerne oder Wald lebten, im Rahmen der Kohortenstudie SAPALDIA (Swiss Study on Air Pollution and Lung and Heart Diseases in Adults) untersucht. Neben einem Interview, in welchem die Teilnehmerinnen und Teilnehmer nach der Gesundheit ihrer Atemwege und ihrer beruflichen und privaten Luftschadstoffexposition befragt wurden, wurden die Teilnehmer auch medizinisch untersucht. Gleichzeitig wurde die Luftqualität an den acht Standorten gemessen, welche nach ihrer Lage ausgewählt wurden (Umweltbedingungen, Meteorologie, sozio-demographische Faktoren). In den Jahren 2001-2003 und 2010-2011 wurden die Untersuchungen bei den gleichen Personen wiederholt und ergänzt, während immer auch die Luftschadstoffbelastung gemessen wurde. Eine Blutbank wurde aufgebaut, welche es erlaubt mit neuesten Messtechnologien den biologischen Spuren nachzugehen, welche die Luftverschmutzung in unserem Körper hinterlässt.

## 1.2 SAPALDIA geht in eine neue Runde

In ihrer vierten Phase von 2014-2017 konzentriert sich die Studie auf den Einfluss von Lebensstil, Sozial-, Umwelt- und Erbfaktoren auf die Gesundheit des Alterns. SAPALDIA will damit wissenschaftliche Grundlagen zur Förderung der Lebensqualität im Alter liefern.

Mehr Informationen zu den Untersuchungen sind im Anhang 1 zusammengefasst.

# 2. Hauptergebnisse von SAPALDIA

## 2.1 Luftqualität

Die ursprünglich in den 8 Studienorten wohnhaften SAPALDIA-Teilnehmerinnen und – Teilnehmer haben im Laufe der Zeit teilweise ihren Wohnort gewechselt, so dass es ab SAPALDIA 2 nötig wurde, die Luftschadstoffbelastung an vielen Standorten in der ganzen Schweiz mit Hilfe von Modellen abschätzen zu können. Diese Modelle wurden laufend verbessert, damit sie die reellen Immissionswerte möglichst genau abbilden können.

- Die räumliche Variabilität der Schadstoffkonzentrationen konnte mit Landnutzungsregressionsmodellen gut abgebildet werden, vor allem für PM<sub>2.5</sub> die von der Erdoberfläche oder aus dem Verkehr stammen (Aguilera 2015).
- Viele Schadstoffe sind miteinander korreliert, insbesondere die Partikelanzahlkonzentration mit der Oberfläche von Partikeln, die in der Lunge deponiert werden können (Lung deposited surface area – LDSA) sowie mit NO<sub>2</sub> und Russ, gemessen als Lichtabsorption von PM<sub>2.5</sub> (PM<sub>2.5</sub> absorbance) (Eeftens 2015).
- Die Konzentration ultrafeiner Partikel (UFP) ist in Strassennähe und während den

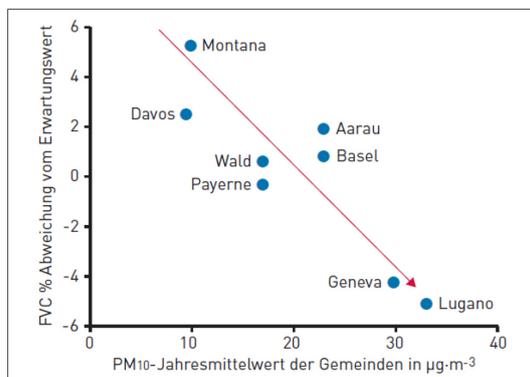
Hauptverkehrszeiten am höchsten und nimmt mit zunehmendem Abstand von der Quelle rasch ab. Trotzdem ist die räumliche Variabilität von UFP innerhalb einer Stadt kleiner als die Unterschiede, welche zwischen Stadt und Land gefunden wurden (Meier 2015/1). In der Schweiz sind die UFP-Konzentrationen im Winter am höchsten, im Sommer am tiefsten (Ragetti 2014).

- Luftschadstoffe dringen auch von aussen in Häuser und Wohnungen ein, wobei die Konzentrationen vor allem in städtischen Gebieten innen in der Regel tiefer als aussen sind. Die durchschnittliche Infiltrationsrate beträgt je nach Schadstoff zwischen 30% und 66% (Meier 2015/2,3).

## 2.2 Luftqualität und Gesundheit der Atemwege

In der Querschnittstudie SAPALDIA 1 konnte nachgewiesen werden, dass die Luftqualität einen Einfluss auf verschiedene Messgrössen der Atemwegsgesundheit hat. Pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Inkrement des jährlichen Mittelwertes von PM10 wurden folgende Resultate gefunden (Leuenberger 1998):

- 41% höhere Prävalenz von Atemnot (95% CI 20; 65%)
- 31% häufiger Symptome chronischer Bronchitis (95% CI 10; 55%)
- Reduzierte Lungenfunktion (forcierte Vitalkapazität FVC<sup>1</sup> -3.1%; 95% CI -3.7 ; -2.6%; Erstsekundenvolumen FEV1<sup>2</sup> -1.1%; 95% CI -1.7 ; -0.5%)
- 11% höhere Inzidenz von respiratorischen Symptomen



**Abbildung 1:** Lungenfunktion bei Erwachsenen, dargestellt als prozentuale Abweichung von der erwarteten forcierten Vitalkapazität (FVC) in Abhängigkeit von der jährlichen PM10-Durchschnittskonzentration in acht Schweizer Gemeinden; Daten aus der SAPALDIA-Studie (Ackermann-Liebrich 1997).

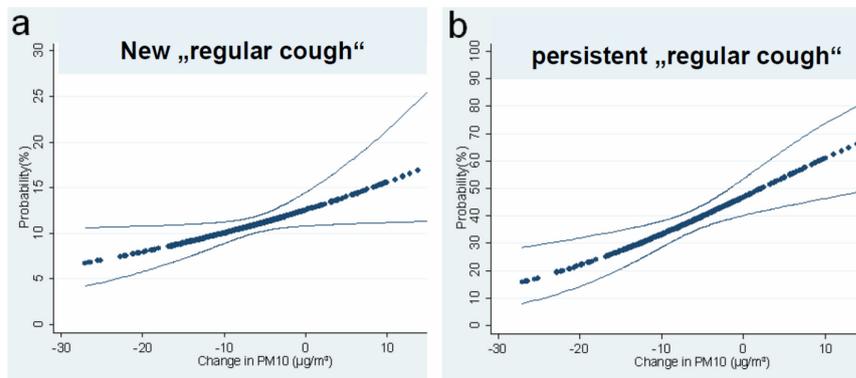
SAPALDIA2 konnte weltweit erstmals den Nachweis erbringen, dass sich die Reduktion von PM10 auch für Erwachsene langfristig positiv auswirkt, indem die altersbedingte Abnahme der Lungenfunktion bei stärkerem Luftschadstoffrückgang im Wohngebiet geringer war (FEV1 9%, FEF25-75<sup>3</sup> 16% pro  $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) (Downs 2007).

<sup>1</sup> Die forcierte Vitalkapazität beschreibt die Luftmenge, die nach maximaler (forcierter) Expiration maximal eingatmet werden kann, also die maximale Ausdehnungskapazität der Lunge.

<sup>2</sup> Das Erstsekundenvolumen ist dasjenige Volumen, das innerhalb einer Sekunde aus maximaler Inspirationslage forciert ausgeatmet werden kann. Die Messung des FEV1 ist eine einfache Methode, um eine obstruktive Lungenfunktionsstörung zu erfassen.

<sup>3</sup> FEF25-75 ist die Strömungsgeschwindigkeit der ausgeatmeten Luft bei x% der forcierten Vitalkapazität und ein Mass für den Zustand der kleineren Atemwege.

Auch führte die Verbesserung der Luftqualität zu einer Reduktion von chronischen Atemwegssymptomen wie chronischem Husten oder Auswurf (179 pro 10'000 Personen, 95% CI 30; 328) sowie pfeifender Atmung und Atemlosigkeit (137; 95% CI 9; 266).



**Abbildung 2:** Die Abnahme der Schadstoffbelastung über 11 Jahre führte zur Abnahme der Prävalenz von chronischen Atemwegssymptomen (Schindler 2009).

Weitere in peer-reviewed Zeitschriften publizierte Resultate von SAPALDIA, die im Zusammenhang mit Umweltexposition stehen:

- Es wurde eine Korrelation zwischen verkehrsverursachtem PM10 und neu auftretendem Asthma bronchiale bei erwachsenen Nichtrauchern gefunden (hazard ratio = 1.3, 95% CI 1.05; 1.61 pro µg/m<sup>3</sup> PM10) (Künzli 2009).
- Personen, die in weniger als 20m Abstand von einer Hauptstrasse wohnten, hatten ein 15% höheres Risiko für regelmässigen Auswurf (95% CI 0; 31) und Nichtraucher an dieser Wohnlage ein 34% höheres Risiko für pfeifende Atmung mit Atembeschwerden (95% CI 0; 79) als Personen, die weiter entfernt von einer Strasse wohnten (Bayer-Oglesby 2006).
- Es wurde auch gezeigt, dass Personen mit chronisch obstruktiver Lungenkrankheiten besonders unter erhöhten Feinstaub und Stickstoffdioxidkonzentrationen leiden und deswegen häufiger zum Arzt müssen (Mehta 2012).

## 2.3 Luftqualität und Gesundheit des Herzkreislaufsystems

- Es wurde ein Zusammenhang zwischen verkehrsbedingtem PM10 und der Herzrhythmusvariabilität bei Personen gefunden, welche gewisse blutdrucksenkende Medikamente einnahmen (-4.5% pro 1 µg/m<sup>3</sup> PM10; 95% CI -8.2; -0.5) (Adam 2012).
- Bei älteren Frauen und Personen mit Herzkreislauferkrankungen wurde ein Zusammenhang zwischen der durchschnittlichen NO<sub>2</sub>-Exposition und der Herzrhythmusvariabilität gefunden (-3% pro 10 µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub>, 95% CI -4; -1) (Felber Dietrich 2008).

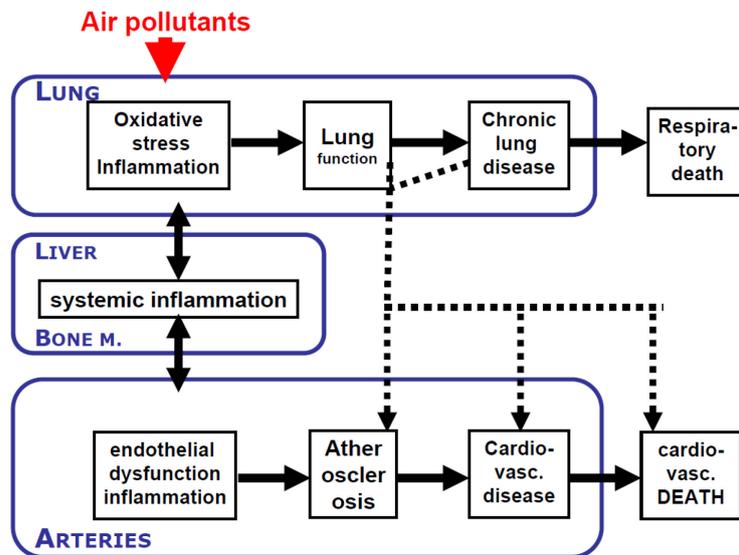


Abbildung 3: Wirkung der Luftverschmutzung auf verschiedene Organe (Künzli 2005).

## 2.4 Luftqualität und Stoffwechselkrankheiten

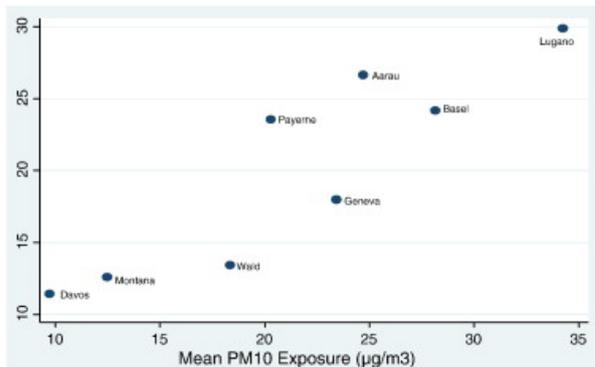


Abbildung 4: Korrelation zwischen adjustierter Diabetesprävalenzraten und mittlerer PM10-Konzentration in den acht Studienorten (Eze 2014).

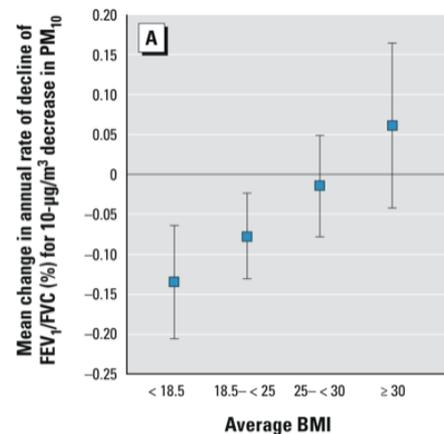


Abbildung 5: Geschätzte jährliche Reduktion der Lungenfunktion bei einer Abnahme der PM10-Konzentration von 10 µg/m<sup>3</sup> pro BMI-Klasse (Schikowski 2013)

- SAPALDIA-Studienteilnehmer, die langfristig höheren PM10-Konzentrationen ausgesetzt waren, haben häufiger ein metabolisches Syndrom als jene, die in sauberer Luft gelebt haben (Eze 2015). Das metabolische Syndrom ist nach dem Rauchen der wichtigste Risikofaktor für Erkrankungen der arteriellen Gefäße, z.B. der koronaren Herzkrankheit. Dieses Syndrom wird durch gestörten Glukosestoffwechsel (z.B. Diabetes mellitus), erhöhten Blutdruck, Fettstoffwechselstörungen, stammbetonte Fettleibigkeit und dem Ausscheiden gewisser Proteine im Urin definiert<sup>4</sup>.
- Es wurde ein Zusammenhang zwischen erhöhten Konzentrationen von PM10 sowie NO<sub>2</sub> und Diabetes mellitus gefunden (Eze 2014).
- In einer Analyse, welche den Einfluss von Adipositas auf den Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und altersbedingter Lungenfunktionsabnahme untersuchte, wirkte sich die Reduktion von PM10 und NO<sub>2</sub> nur bei normal- und untergewichtigen Personen günstig auf die altersbedingte Abnahme der Lungenfunktion aus (Schikowski 2013).

<sup>4</sup> Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. Diabet Med. 1998; 15(7):539–553. PMID: 9686693



## 2.5 Lärm und Gesundheit des Herzkreislaufsystems

Durch Eisenbahn verursachter Lärm zeigte einen Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck bei Diabetikern (Dratva 2012).

## 2.6 Gen-Umwelt-Interaktion

SAPALDIA konnte verschiedene Gen-Umwelt-Interaktionen nachweisen. Es wurde der Einfluss auf die Lungenfunktion und die altersbedingte Lungenfunktionsabnahme untersucht. Es konnte gezeigt werden, dass Personen mit einem bestimmten Genotyp ein erhöhtes Risiko haben, an den Folgen der Luftschadstoffbelastung zu leiden (Curjuric 2012, Curjuric 2010, Imboden 2009, Adam 2014). Abhängig von der genetischen Variabilität veränderte sich auch der Zusammenhang zwischen langfristiger Luftschadstoffexposition und der altersabhängigen Lungenfunktionsabnahme (Imboden 2014).

Es wurde zudem eine Vielzahl von Artikeln publiziert, die sich nicht mit Umwelteinflüssen beschäftigen. Ein Schwerpunkt lag auf der Beantwortung von Fragen, die im Zusammenhang mit chronischen Krankheiten wie Asthma oder auch mit kardiovaskulären Phänotypen stehen. Viele Publikationen nutzten die reiche Information zu genetischer Variabilität und zu Blutmarkern um das mechanistische Verständnis verschiedenster Gesundheitseinflüsse besser zu verstehen.

## 2.7 Relevanz

Die Resultate von SAPALDIA und anderer Luftqualitätsstudien dienten dem Bundesrat 1998 als wissenschaftliche Grundlage für die Einführung der Immissionsgrenzwerte PM10. Die Weltgesundheitsorganisation hat im Jahr 2006 die gleichen PM10-Werte als weltweit gültige Luftqualitäts-Richtlinien empfohlen.

## 2.8 SAPALDIA Publikationen

Bis Oktober 2014 erschienen mehr als 150 SAPALDIA-Publikationen in medizinischen Fachzeitschriften. Die vollständige Publikationsliste und die Liste von Abstracts, welche zwischen 2002 und 2013 an wissenschaftlichen Tagungen präsentiert wurde, ist im Internet einsehbar unter <http://www.sapaldia.ch>.

### 3 Nationale und internationale Zusammenarbeit

SAPALDIA arbeitet mit [ALEC](#)<sup>5</sup>, [ESCAPE](#)<sup>6</sup>, [TRANSPHORM](#)<sup>7</sup>, [GABRIEL](#)<sup>8</sup>, [Exposomics](#)<sup>9</sup>, [EGEA](#)<sup>10</sup>, [SALIA](#)<sup>11</sup>, [ECRHS](#)<sup>12</sup>, [NSHD](#)<sup>13</sup>, zusammen und ist offen für die Zusammenarbeit mit weiteren externen Forschungsgruppen.

Im Rahmen der internationalen ESCAPE-Luftverschmutzungsstudie trug SAPALDIA dazu bei, Zusammenhänge von verkehrsbedingter Luftverschmutzung und Gesamtmortalität sowie Lungenfunktion zu zeigen. Erneut bestätigte sich, dass der Zusammenhang mit der Lungenfunktionsabnahme bei übergewichtigen Personen stärker war als bei normalgewichtigen. SAPALDIA war in ESCAPE eine der wenigen Studien, welche es erlaubte die Luftverschmutzungsauswirkung auf verschiedenste Gesundheitsbereiche zu untersuchen.

SAPALDIA beteiligt sich an der internationalen EXPOSOMICS Studie, bei welcher neueste Messtechniken angewendet werden, um einerseits die persönliche Luftverschmutzung von SAPALDIA Teilnehmern besser zu erfassen, und um andererseits anhand der Untersuchung von Tausenden verschiedenster Moleküle im Blut mittels sogenannter –omics Plattformen den biologischen Effekten der Luftverschmutzung auf die Spur zu kommen.

Als Partner der europäischen ALEC Studie, welche im Rahmen von Horizon2020 finanziert ist, trägt SAPALDIA mit seinem Datenreichtum zum verbesserten Verständnis der Ursachen verminderter Lungenfunktion und von COPD bei. Diese wichtige europäische Studie plant zudem die Erarbeitung eines Online Tools für die Risikovorhersage für die Entwicklung von COPD.

---

<sup>5</sup> In ALEC wird u.a. der Einfluss von Umweltfaktoren vor und nach der Geburt auf die respiratorische Gesundheit untersucht. 8 Europäische und australische Kohorten tragen dazu bei.

<sup>6</sup> ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects) ist ein europäisches Forschungsprojekt, das 32 Kohortenstudien mit über 50 Studienorten zusammenfasst.

<sup>7</sup> TRANSPHORM (Transport related Air Pollution and Health Impacts – Integrated Methodologies for Assessing Particulate Matter) ist ein Projekt, das durch die EU FP7 finanziert wird und Wissen über den Einfluss von Transportemissionen auf die Gesundheit in Europa generieren soll.

<sup>8</sup> Das europäische Konsortium hat die bis heute grösste Studie zur Genetik von Asthma unternommen. Es handelt sich um eine genomweite Assoziationsstudie, in welcher 10'365 Personen mit ärztlich diagnostiziertem Asthma und 16'110 Personen ohne diese Krankheit aus 23 Einzelstudien genotypisiert wurden.

<sup>9</sup> Exposomics ist ein EU-Projekt zur Erforschung von Umweltschadstoffspuren in Körperflüssigkeiten. 12 Partnerinstitutionen sind am Projekt beteiligt.

<sup>10</sup> EGEA (Etude épidémiologique des facteurs génétique et environnementaux de l'asthme, l'hyperréactivité bronchique et l'atopie) erforscht die genetischen Faktoren und jene der Umwelt, die zu Atemwegserkrankungen führen.

<sup>11</sup> SALIA (Study on the influence of air pollution on lung function, inflammation and aging) ist eine Studie über den Einfluss einer Exposition mit Feinstaub auf die Entwicklung der Lungenfunktion, Entzündungsreaktionen und Alterungsprozesse bei älteren Frauen aus dem Ruhrgebiet.

<sup>12</sup> ECRHS (European Community Respiratory Health Survey) ist eine europäische Multizenter-Kohortenstudie, die parallel zu SAPALDIA durchgeführt wurde. SAPALDIA hatte einen Teil des Studienprotokolls von ECRHS übernommen und sich mit dem Studienzentrum Basel an der Kohorte beteiligt.

<sup>13</sup> NSHD (National Survey for Health and Development) ist eine Kohortenstudie mit 5'362 Personen, die im März 1946 in England, Schottland oder Wales geboren wurden.

**Auskünfte**

- SAPALDIA Direktion
  - Prof. Dr. Nicole Probst-Hensch, Swiss TPH Basel, Tel.: +41 61 284 83 78,  
E-Mail: [Nicole.Probst@swisstph.ch](mailto:Nicole.Probst@swisstph.ch)

**Anhänge**

- Anhang 1: Untersuchungen in SAPALDIA 1-4
- Anhang 2: Abbildung mit den Wohnorten der SAPALDIA-Teilnehmern während der zweiten Erhebung
- Anhang 3: Hauptresultate der europäischen Kohortenstudie ESCAPE
- Anhang 4: Literaturverzeichnis

**Internet**

<http://www.bafu.admin.ch/luft/10804/10806/index.html?lang=de>

<http://www.sapaldia.ch>

## Anhang 1

### Untersuchungen in SAPALDIA 1 bis 3

<b>SAPALDIA 1 (1991-1993)</b>	<b>SAPALDIA 2 (2001-2003)</b>	<b>SAPALDIA 3 (2010-2011)</b>
<b>Interview</b>	Interview	Interview
<b>Zusatzfragebogen</b>	Zusatzfragebogen	Zusatzfragebogen
<b>Grösse</b>	Grösse	Grösse
<b>Gewicht</b>	Gewicht	Gewicht
		Tailen-/Hüftumfang
		Bioimpedanz
<b>Lungenfunktion</b>	Lungenfunktion	Lungenfunktion
<b>Bronchiale Reagibilität</b>	Bronchiale Reagibilität	
		Bronchiale Dilatation
<b>Kohlenmonoxid</b>	Kohlenmonoxid	
<b>Allergiemarker (Haut, Blut)</b>	Div. Blutmarker (Allergie +)	Div. Blutmarker (Allergie +)
	Biobank	Biobank
	Blutdruck	Blutdruck
	24h-EKG (Herzrhythmusvariabilität)	24h-EKG (Herzrhythmusvariabilität)
		Arterienwanddicke
		Pulswellengeschwindigkeit
<b>N=9'651</b>	<b>N=8'047</b>	<b>N≈6'200</b>

In SAPALDIA 4 werden bei den älteren Versuchsteilnehmenden (65+) Gesundheitsuntersuchungen gemacht und Blutproben für die Biobank genommen.

## **Querschnittstudie SAPALDIA 1**

Zu den medizinischen Untersuchungen in SAPALDIA 1 gehörten eine Lungenfunktionsmessung, das Testen der bronchialen Reagibilität, das Untersuchen von Blut, das Testen für Atopie<sup>14</sup>, Haut-Allergietests und das Messen von Kohlenmonoxid in der Ausatemluft.

Die jährlichen Mittelwerte von NO<sub>2</sub> lagen zwischen 9 und 52 µg/m<sup>3</sup> und von PM10 zwischen 10 und 30 µg/m<sup>3</sup>.

## **SAPALDIA Tagebuchstudie**

Ein Teil der SAPALDIA-Teilnehmer nahm zwischen SAPALDIA 1 und 2 auch an einer Tagebuchstudie teil, bei welcher Peak Flow<sup>15</sup>, Symptome, Medikamente, Aktivitäten und Arztbesuche erfasst wurden.

## **SAPALDIA 2**

Von 2001 bis 2003 wurde die zweite Teilstudie durchgeführt. Erneut wurden die gleichen Personen aus SAPALDIA1 um ihre Teilnahme angefragt und 8'047 (83%) Personen liessen sich befragen und untersuchen. Es wurden die gleichen Untersuchungen wie in SAPALDIA 1 durchgeführt und zusätzlich wurden verschiedene Indikatoren im Blut, der Blutdruck und bei einer Zufallsstichprobe der über 50 jährigen Teilnehmer die Herzrhythmusvariabilität<sup>16</sup> gemessen. Es wurde eine Biobank mit über einer halben Million Proben bestehend aus Blut und DNA etabliert.

Die Erfassung der Wohnorte der Studienteilnehmenden seit 1991 erlaubte es, ihnen ihre persönliche Luftschadstoffexposition zuweisen zu können (siehe Anhang 2).

## **SAPALDIA 3**

Die dritte Untersuchung der SAPALDIA-Teilnehmer fand von 2010 bis 2011 statt. Es konnten ungefähr 6'000 Personen aufgeboten werden, die auch schon in SAPALDIA 1 teilgenommen hatten. Auch in SAPALDIA 3 wurden wieder Interviews und Lungenfunktionsuntersuchungen durchgeführt, der Blutdruck und die Herzrhythmusvariabilität gemessen sowie Blut für die Biobank entnommen. Neu dazu kamen Messungen der Gefässwanddicke<sup>17</sup> der Halsschlagader und die Messung der Pulswellengeschwindigkeit<sup>18</sup>. Die Biobank wurde wiederum mit Blut und DNA Proben ergänzt.

Mit SAPALDIA 3 sollten folgende Ziele erreicht werden:

- Identifizieren von Determinanten der Atemwegsobstruktion und deren Zusammenhang mit verschiedenen Indikatoren des Gesundheitszustandes
- Identifizieren von Determinanten des Langzeitverlaufs der autonomen Funktion (v.a. Herzrhythmusvariabilität) und deren Zusammenhang mit verschiedenen Kreislaufparametern
- Charakterisierung der individuellen Langzeitexposition mit Luftschadstoffen, Lärm und anderen Umweltfaktoren
- Bestimmen der Kurz- und Langzeiteffekte von Luftschadstoffen und Übergewicht auf die Gesundheit der Atemwege und des Herz-Kreislaufsystems

---

<sup>14</sup> Atopie ist die Neigung mit Überempfindlichkeitsreaktionen auf den Kontakt mit ansonsten harmlosen Substanzen aus der Umwelt zu reagieren. Atopie bezeichnet also eine körperliche Bereitschaft zu einer krankhaft erhöhten Bildung von Immunglobulin-E-Antikörpern (IgE).

<sup>15</sup> Der Peak Flow gibt an, mit welcher Geschwindigkeit eine Person Luft aus ihrer Lunge blasen kann. Es ist ein wichtiges Hilfsmittel zur Diagnose, Einschätzung des Therapieerfolgs und zur Verlaufskontrolle bei Asthma bronchiale.

<sup>16</sup> Die Variabilität des Herzrhythmus gibt an, wie die Länge zwischen Herzschlagintervallen schwankt. Je grösser die Variabilität, desto besser ist im Allgemeinen die Regulationsfähigkeit des Organismus.

<sup>17</sup> Mit der Messung der Gefässwanddicke können Frühstadien von Arteriosklerose nachgewiesen werden.

<sup>18</sup> Die Pulswellengeschwindigkeit ist die Geschwindigkeit, mit der die Druckwelle die Arterien eines Organismus durchläuft. Durch Umbauvorgänge während des Alterns und durch Krankheiten wie Arteriosklerose verlieren die Gefässwände ihre Elastizität, was eine Erhöhung der Pulswellengeschwindigkeit zur Folge hat.

- Identifizieren der Mechanismen der Interaktion zwischen inhalierten Luftschadstoffen, Übergewicht und Gesundheit der Atemwege und des Herz-Kreislaufsystems
- Bestimmen des Einflusses des hormonellen Status auf die kardiorespiratorische Gesundheit und die Empfindlichkeit gegenüber Luftschadstoffen

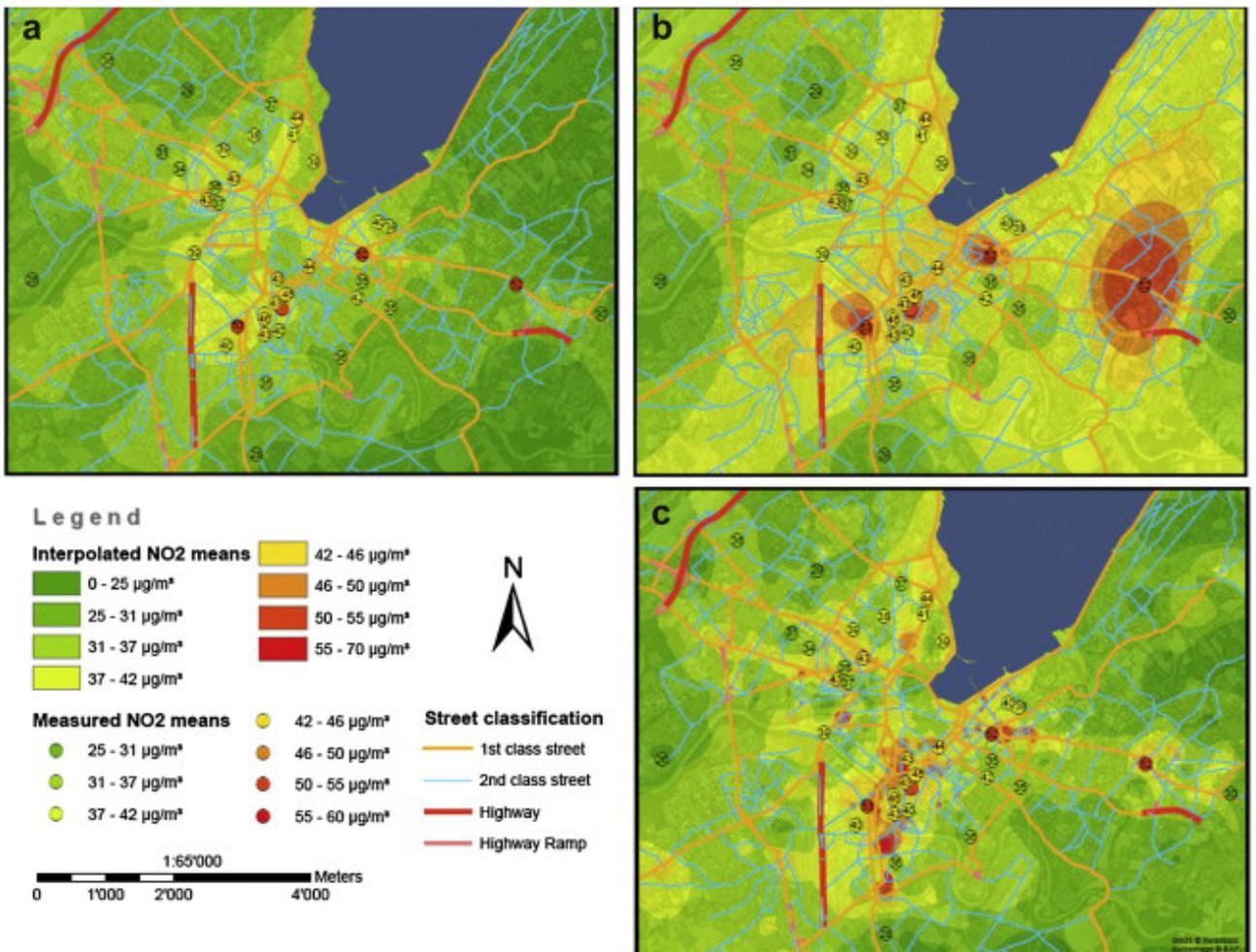
Mit der älter werdenden Kohorte hat sich SAPALDIA zusätzlich einen neuen Schwerpunkt im Bereich von chronischen Krankheiten gegeben. Die vielfältigen Daten aus den SAPALDIA-Untersuchungen erlauben dabei das Erforschen von Krankheitsmediatoren und Wirkmechanismen bei der Entstehung dieser Krankheiten, die in unserer Gesellschaft eine immer stärkere Verbreitung finden.

### **Luftschadstoffexposition**

In SAPALDIA 3 wurde ein Schwerpunkt auf die Qualitätssicherung und Harmonisierung der Luftschadstoffmessungen mit den von den Kantonen und vom Bund verwendeten Standardmethoden gelegt.

Mittels Dispersions- und NO<sub>2</sub>-Landnutzungsregressionsmodellen wurden Expositionsschätzungen an der Wohnadresse der Studienteilnehmer gemacht. Regressionsmodelle, welche die NO<sub>2</sub>-Jahresmittelwerte sowie geographische Parameter verwendeten, lieferten eine bessere Schätzung als Dispersionsmodelle. Beide Modelle unterschätzten jedoch die Unterschiede innerhalb eines Ortes. Die besten Expositionsabschätzungen wurden mit hybriden Modellen erzielt, welche Daten aus dem Dispersionsmodell für den städtischen Hintergrund, geographische Informationen (GIS-Daten) zur Verstärkung lokaler Eigenschaften und zeitliche sowie meteorologische Variablen für die sich ändernden lokalen Verhältnisse verwendeten.

Das Ziel von SAPALDIA 3 war, die räumliche Verteilung von unterschiedlichen Fraktionen von Feinstaub in der Aussen- und Innenluft zu charakterisieren. Dazu wurden Partikelanzahlkonzentrationen (PNC), PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>10</sub> und NO<sub>2</sub> sowie die chemische Zusammensetzung von PM<sub>2.5</sub> einschliesslich Russ, Spurenmetalle und anorganische Ionen gemessen. .



**Abbildung 6:** Auf Aussenluftmessungen an der Wohnadresse basierende NO<sub>2</sub>-Jahresmittelwerte für das Jahr 2003 in Genf, welche auf einem interpolierten NO<sub>2</sub>-Konturdiagramm a) aus Dispersionsmodellrechnungen, b) von Aussenluftmessungen an der Wohnadresse, c) und aus einem Hybridmodell überlagert wurden (Liu 2012).

## Lärm

Dem Zusammenhang zwischen Verkehrslärm und Herz-Kreislauf- sowie Stoffwechselerkrankungen geht SAPALDIA im Rahmen einer vom Schweizerischen Nationalfonds und dem BAFU finanzierten Studie SIRENE weiter auf den Grund und bringt insbesondere die reichen Biomarkerdaten ein, um den mechanistischen Zusammenhang besser zu verstehen.

## Pilotprojekt SAPALDIA Jugendstudie

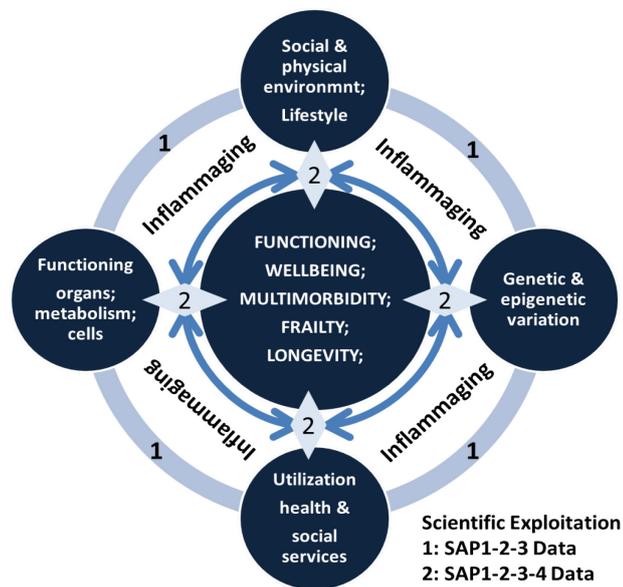
Neu wurde parallel zu SAPALDIA 3 die SAPALDIA Jugendstudie pilotiert, welche den Einfluss von Faktoren wie Passivrauchexposition während der frühen Kindheit auf die Gefäßwanddicke bei Kindern und Jugendlichen untersuchte. Dazu wurden über 300 Kinder von SAPALDIA-Teilnehmern untersucht.

## SAPALDIA 4

SAPALDIA 4 hat sich u.a. folgende Ziele gesetzt:

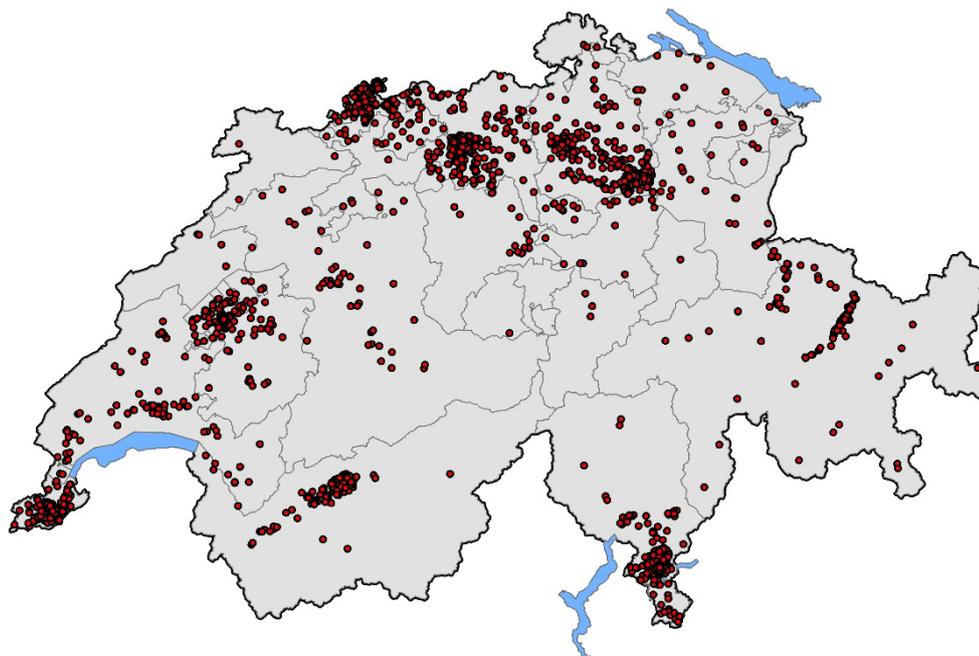
- Erforschen der Gründe, Mechanismen und Konsequenzen von Alterungsprozessen
- Erforschen der Rolle von entzündlichen Prozessen beim Altern („inflammaging“)
- Messen der epigenetischen Veränderungen

- Erforschen des entzündlichen und oxidativen Potentials verschiedener Luftschadstoffkomponenten und des Luftverschmutzungseinflusses auf Alterungsprozesse



## Anhang 2

### Wohnorte der SAPALDIA-Teilnehmer während der dritten Erhebung



## Anhang 3

### ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects)

ESCAPE ist ein europäisches Forschungsprojekt, das 32 Kohortenstudien mit über 50 Studienorten zusammenfasst. Die meisten der beteiligten Studien dienten ursprünglich nicht dem Zweck der Erforschung des Zusammenhanges zwischen Luftschadstoffexposition und Gesundheit, was sich in der Heterogenität der Resultate äusserte. Viele dieser Resultate zeigten zwar in die erwartete Richtung, waren jedoch statistisch nicht signifikant. Die im Rahmen von ESCAPE durchgeführten Analysen folgten einem standardisierten Protokoll. Untersucht wurden die gesundheitlichen Auswirkungen von Langzeitexposition mit Feinstaub (PM10, PM2.5-10, PM2.5), Russ (gemessen als PM2.5 absorbance), Stickstoffdioxid, Stickoxiden, Verkehrsdichte auf der nächsten Strasse zum Wohnort sowie Verkehrsdichte auf Hauptstrassen im Umkreis von 100 Metern vom Wohnort:

- Die Untersuchungen über die Auswirkungen erhöhter Luftschadstoffjahresmittelwerte und Verkehrsdichte auf die **gesamte Mortalität** zeigte einen solchen Zusammenhang für PM2.5 auch bei Konzentrationen unter dem EU-Grenzwert, jedoch keinen für die anderen untersuchten Schadstoffe (Beelen 2013).
- Höhere Konzentrationen von Schwefel in PM2.5 waren mit einer erhöhten **Mortalität** assoziiert. Auch untersucht wurden die Elemente Kupfer, Eisen, Kalium, Nickel, Silicium, Vanadium und Zink in PM10 und PM2.5, für welche zwar mit Ausnahme von Kupfer in PM2.5 ein positiver, jedoch nicht signifikanter Zusammenhang mit der Sterblichkeit gefunden wurde (Beelen 2015).
- **Entzündungsmarker im Blut** waren bei Studienteilnehmenden erhöht, die höheren Konzentrationen von Eisen, Kupfer oder Zink im Feinstaub ausgesetzt waren. Diese Elemente können in Partikeln vorkommen, die durch Bremsabrieb entstehen (Hampel 2015).
- Ein Zusammenhang zwischen PM10 bzw. PM2.5 und dem Risiko eines **Herzinfarktes oder einer instabilen Angina pectoris** konnte auch bei Konzentrationen unter dem EU-Grenzwert gezeigt werden (Cesaroni 2014).
- Ein leicht **erhöhter Blutdruck** wurde bei Personen gefunden, die keine Blutdruckmedikamente einnahmen im Zusammenhang mit Verkehrsindikatoren, aber nicht mit Feinstaub (PM2.5, PM2.5-10, PM10, PM2.5 absorbance) oder Stickoxiden (NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>) gefunden (Fuks 2014).
- Die Forscher fanden einen positiven Zusammenhang zwischen dem **Schlaganfallrisiko** und PM10 bzw. PM2.5, der aber statistisch nicht signifikant war. Bei Personen über 60 und bei Nichtrauchern wurde ein signifikant erhöhtes Risiko im Zusammenhang mit erhöhten PM2.5 Werten gefunden. Keine solche Effekte fanden sie für Stickoxide und den Verkehrsindikatoren (Staffoglia 2014).
- Kein Zusammenhang wurde zwischen Feinstaub, Stickoxiden sowie Verkehrsindikatoren und der **kardiovaskulären Sterblichkeit** gefunden (Beelen 2014).
- Die Forscher untersuchten den Einfluss von chemischen Elementen (Cu, Fe, K, Ni, S, Si, V, Zn) im Feinstaub auf die **kardiovaskuläre Mortalität**, fanden jedoch keinen statistisch signifikanten Zusammenhang (Wang 2014).
- Es zeigte sich kein erhöhtes Risiko, bei erhöhten Feinstaub- und Stickoxidkonzentrationen sowie bei höherer Verkehrsdichte an **Atemwegserkrankungen (ohne Krebs) zu sterben** (Dimakeopoulou 2014).
- Untersuchungen über den Zusammenhang zwischen erhöhten Luftschadstoffkonzentrationen und dem **Lungenkrebsrisiko** zeigten einen solchen statistisch signifikanten Zusammenhang für PM10 (Raaschou-Nielsen 2013).
- Es konnte ein Einfluss von Luftschadstoffen auf die **Lungenfunktion** gezeigt werden, welcher besonders bei Übergewichtigen ausgeprägt war (Adam 2014).
- Die Forschungsergebnisse lieferten Hinweise für einen Zusammenhang zwischen **neuaufretendem Asthma** und Luftschadstoffen sowie Verkehrsindikatoren

- (Jacquemin 2015).
- Bei Frauen wurde ein erhöhtes Risiko für eine **chronisch obstruktive Lungenkrankheit** bei höherer Verkehrsdichte gefunden. Bei Männern fand sich dieser Zusammenhang nicht, ebenfalls nicht für Feinstaub und Stickoxide (Schikowski 2014).
  - In einer Metaanalyse wurde bei über 15'000 Studienteilnehmenden nur bei Nichtrauchern ein Zusammenhang zwischen PM10 und PM2.5-10 und **chronischem Auswurf** gefunden. Für Symptome einer chronischen Bronchitis und chronischen Husten konnte kein Zusammenhang mit den analysierten Luftschadstoffen nachgewiesen werden (Cai 2014).
  - Analysen über den Zusammenhang zwischen Luftschadstoffexposition und **Atemwegsinfektionen bei Kleinkindern** zeigten für alle untersuchten Luftschadstoffe mit Ausnahme von PM2.5 ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für Lungenentzündungen und gewisse Hinweise für einen Zusammenhang mit Mittelohrentzündungen bei unter Dreijährigen, jedoch nicht mit Pseudokrupp (MacIntyre 2014).
  - Die Forscher fanden einen Zusammenhang zwischen einer reduzierten **Lungenfunktion bei Kindern** und NO<sub>2</sub>, NO<sub>x</sub>, PM2.5 und PM2.5 absorbance (Gehring 2013).
  - Es konnte einen Zusammenhang zwischen tiefem **Geburtsgewicht** und der PM2.5-, PM10- und NO<sub>2</sub>-Konzentration sowie einem Verkehrsindikator gezeigt werden. Der Zusammenhang fand sich auch bei einem PM2.5-Jahresmittelwert unterhalb des EU-Grenzwertes (Pedersen 2013).

## Anhang 4

### Literaturverzeichnis

Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, Bongard JP, Brändli O, Domenighetti G, Elsasser S, Grize L, Karrer W, Keller R, Keller-Wossidlo H, Künzli N, Martin BW, Medici TC, Perruchoud AP, Schöni MH, Tschopp JM, Villiger B, Wüthrich B, Zellweger JP, Zemp E. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA) Team. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997 Jan;155(1):122-9. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9001300>

Adam M, Felber Dietrich D, Schaffner E, Carballo D, Barthélémy JC, Gaspoz JM, Tsai MY, Rapp R, Phuleria HC, Schindler C, Schwartz J, Künzli N, Probst-Hensch NM. Long-term exposure to traffic-related PM(10) and decreased heart rate variability: is the association restricted to subjects taking ACE inhibitors? *Environ Int.* 2012 Nov 1;48:9-16. doi: 10.1016/j.envint.2012.06.016. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22820680>

Aguilera I, Eeftens M, Meier R, Ducret-Stich RE, Schindler C, Ineichen A, Phuleria HC, Probst-Hensch N, Tsai MY, Künzli N. Land use regression models for crustal and traffic-related PM2.5 constituents in four areas of the SAPALDIA study. *Environ Res.* 2015 Jul;140:377-84. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25935318>

Bayer-Oglesby L, Schindler C, Hazenkamp-von Arx ME, Braun-Fahrländer C, Keidel D, Rapp R, Künzli N, Braendli O, Burdet L, Sally Liu LJ, Leuenberger P, Ackermann-Lieblich U; SAPALDIA Team. Living near main streets and respiratory symptoms in adults: the Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. *Am J Epidemiol.* 2006 Dec 15;164(12):1190-8. Epub 2006 Oct 10. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17032694>

Curjuric I, Imboden M, Schindler C, Downs SH, Hersberger M, Liu SL, Matyas G, Russi EW, Schwartz J, Thun GA, Postma DS, Rochat T, Probst-Hensch NM; SAPALDIA team. HMOX1 and GST variants modify attenuation of FEF25-75% decline due to PM10 reduction. *Eur Respir J.* 2010 Mar;35(3):505-14. doi: 10.1183/09031936.00044309. Erratum in: *Eur Respir J.* 2010 Nov;36(5):1225. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20190330>

Curjuric I, Imboden M, Nadif R, Kumar A, Schindler C, Haun M, Kronenberg F, Künzli N, Phuleria H, Postma DS, Russi EW, Rochat T, Demenais F, Probst-Hensch NM. Different genes interact with particulate matter and tobacco smoke exposure in affecting lung function decline in the general population. *PLoS One.* 2012;7(7):e40175. Epub 2012 Jul 6. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22792237>

Downs SH, Schindler C, Liu LJ, Keidel D, Bayer-Oglesby L, Brutsche MH, Gerbase MW, Keller R, Künzli N, Leuenberger P, Probst-Hensch NM, Tschopp JM, Zellweger JP, Rochat T, Schwartz J, Ackermann-Lieblich U; SAPALDIA Team. Reduced exposure to PM10 and attenuated age-related decline in lung function. *N Engl J Med.* 2007 Dec 6;357(23):2338-47. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18057336>

Dratva J, Phuleria HC, Foraster M, Gaspoz JM, Keidel D, Künzli N, Liu LJ, Pons M, Zemp E, Gerbase MW, Schindler C. Transportation noise and blood pressure in a population-based sample of adults. *Environ Health Perspect.* 2012 Jan;120(1):50-5. Epub 2011 Sep 1. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21885382>

Eeftens M, Phuleria HC, Meier R, Aguilera I, Corradi E, Davey M, Ducret-Stich R, Fierz M, Gehrig R, Ineichen A, Keidel D, Probst-Hensch N, Ragettli MS, Schindler C, Künzli N, Tsai MY. Spatial and temporal variability of ultrafine particles, NO2, PM2.5, PM2.5 absorbance, PM10 and PMcoarse in Swiss study areas. *Atmos Environ.* 2015 111:60-70.

Eze IC, Schaffner E, Fischer E, Schikowski T, Adam M, Imboden M, Tsai M, Carballo D, von Eckardstein A, Künzli N, Schindler C, Probst-Hensch N. Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort. *Environ Int.* 2014 Jun 6;70C: 95-105 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24912113>

Eze IC, Schaffner E, Foraster M, Imboden M, von Eckardstein A, Gerbase MW, Rothe T, Rochat T, Künzli N, Schindler C, Probst-Hensch N. Long-Term Exposure to

Ambient Air Pollution and Metabolic Syndrome in Adults. PLoS One. 2015 Jun 23;10(6):e0130337.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26103580>

Felber Dietrich D, Gemperli A, Gaspoz JM, Schindler C, Liu LJ, Gold DR, Schwartz J, Rochat T, Barthélémy JC, Pons M, Roche F, Probst Hensch NM, Bridevaux PO, Gerbase MW, Neu U, Ackermann-Liebrich U; SAPALDIA Team. Differences in heart rate variability associated with long-term exposure to NO<sub>2</sub>. Environ Health Perspect. 2008 Oct;116(10):1357-61. doi: 10.1289/ehp.11377. Epub 2008 Jun 20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18941578>

Imboden M, Schwartz J, Schindler C, Curjuric I, Berger W, Liu SL, Russi EW, Ackermann-Liebrich U, Rochat T, Probst-Hensch NM; SAPALDIA Team. Decreased PM<sub>10</sub> exposure attenuates age-related lung function decline: genetic variants in p53, p21, and CCND1 modify this effect. Environ Health Perspect. 2009 Sep;117(9):1420-7. doi: 10.1289/ehp.0800430. Epub 2009 May 26. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19750108>

Imboden M, Kumar A, Curjuric I, Adam M, Thun GA, Haun M, Tsai MY, Pons M, Bettschart R, Turk A, Rochat T, Künzli N, Schindler C, Kronenberg F, Probst-Hensch NM. Modification of the Association between PM<sub>10</sub> and Lung Function Decline by Cadherin 13 Polymorphisms in the SAPALDIA Cohort: A Genome-Wide Interaction Analysis. Environ Health Perspect. 2014 Aug 15. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25127211>

Künzli N, Tager IB. Air pollution: from lung to heart. Swiss Med Wkly. 2005 Dec 10;135(47-48):697-702. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16511705>

Künzli N, Bridevaux PO, Liu LJ, Garcia-Esteban R, Schindler C, Gerbase MW, Sunyer J, Keidel D, Rochat T; Swiss Cohort Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults. Traffic-related air pollution correlates with adult-onset asthma among never-smokers. Thorax. 2009 Aug;64(8):664-70. Epub 2009 Apr 8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19359271>

Leuenberger P, Künzli N, Ackermann-Liebrich U, Schindler C, Bolognini G, Bongard JP, Brändli O, Defila C, Domenighetti G, Karrer W, Keller R, Medici T, Monn C, Perruchoud AP, Schöni M, Tschopp JM, Villiger B, Wüthrich B, Zellweger JP. [Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA)]. Schweiz Med Wochenschr. 1998 Jan 31;128(5):150-61 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9522421>

Liu LJS, Tsai MY, Keidel D, Gemperli A, Ineichen A, Hazenkamp-von Arx M, Bayer-Oglesby L, Rochat T, Künzli N, Ackermann-Liebrich U, Straehl P, Schwartz J & Schindler C. Long-term exposure models for traffic related NO<sub>2</sub> across geographically diverse areas over separate years. Atmos Environ 2012 46, 460-471. <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1352231011009629>

Mehta AJ, Schindler C, Perez L, Probst-Hensch N, Schwartz J, Brändli O, Karrer W, Tschopp J, Rochat T, Künzli N; SAPALDIA Team. Acute respiratory health effects of urban air pollutants in adults with different patterns of underlying respiratory disease. Swiss Med Wkly. 2012; 142:w13681. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23076649>

Meier R, Eeftens M, Aguilera I, Phuleria HC, Ineichen A, Davey M, Ragettli MS, Fierz M, Schindler C, Probst-Hensch N, Tsai MY, Künzli N. Ambient ultrafine particle levels at residential and reference sites in urban and rural Switzerland. Environ Sci Technol. 2015 Mar 3;49(5):2709-15 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25648954>

Meier R, Eeftens M, Phuleria HC, Ineichen A, Corradi E, Davey M, Fierz M, Ducret-Stich RE, Aguilera I, Schindler C, Rochat T, Probst-Hensch N, Tsai MY, Künzli N. Differences in indoor versus outdoor concentrations of ultrafine particles, PM<sub>2.5</sub>, PM<sub>absorbance</sub> and NO<sub>2</sub> in Swiss homes. J Expo Sci Environ Epidemiol. 2015 Sep;25(5):499-505 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25670021>

Meier R, Schindler C, Eeftens M, Aguilera I, Ducret-Stich RE, Ineichen A, Davey M, Phuleria HC, Probst-Hensch N, Tsai MY, Künzli N. Modeling indoor air pollution of outdoor origin in homes of SAPALDIA subjects in Switzerland. Environ Int. 2015 Sep;82:85-91 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26070024>

Ragetti MS, Ducret-Stich RE, Foraster M, Morelli X, Aguilera I, Basagaña X, Corradi E, Ineichen A, Tsai MY, Probst-Hensch N, Rivera M, Slama R, Künzli N, Phuleria HC (2014) Spatio-temporal variation of urban ultrafine particle number concentrations. *Atmos Environ* 96, 275-283

Schikowski T, Schaffner E, Meier F, Phuleria HC, Vierkötter A, Schindler C, Kriemler S, Zemp E, Krämer U, Bridevaux PO, Rochat T, Schwartz J, Künzli N, Probst-Hensch N. Improved air quality and attenuated lung function decline: modification by obesity in the SAPALDIA cohort. *Environ Health Perspect.* 2013 Sep;121(9):1034-9. doi: 10.1289/ehp.1206145 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23820868>

Schindler C, Keidel D, Gerbase MW, Zemp E, Bettschart R, Brändli O, Brutsche MH, Burdet L, Karrer W, Knöpfli B, Pons M, Rapp R, Bayer-Oglesby L, Künzli N, Schwartz J, Liu LJ, Ackermann-Liebrich U, Rochat T; SAPALDIA Team. Improvements in PM10 exposure and reduced rates of respiratory symptoms in a cohort of Swiss adults (SAPALDIA). *Am J Respir Crit Care Med.* 2009 Apr 1;179(7):579-87. doi: 10.1164/rccm.200803-388OC. Epub 2009 Jan 16. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19151198>