

# Gesundheitsrisiken der NO<sub>2</sub>-Belastung für den Menschen

Kurzexpertise anhand neuerer  
Übersichtsarbeiten und Studien





Swiss Tropical and Public Health Institute  
Schweizerisches Tropen- und Public Health-Institut  
Institut Tropical et de Santé Publique Suisse

Associated Institute of the University of Basel

**Auftraggeber:**  
Greenpeace e.V.  
Hongkongstrasse 10  
20457 Hamburg  
Deutschland

**Auftragnehmer:**  
Schweizerisches Tropen- und Public Health Institut

**Autoren:**  
Meltem Kutlar Joss, MSc., MPH  
Dokumentationsstelle Luft und Gesundheit LUDOK am Schweizerischen Tropen- und  
Public Health Institut

meltem.kutlar@unibas.ch  
Tel. 061 284 88 20  
Website: [www.swisstph.ch/ludok](http://www.swisstph.ch/ludok)

**Interne Begutachtung:**  
Prof. Dr. med. et PhD Nino Künzli

**Begleitung Greenpeace:**  
Gesche Jürgens  
Bereich Themenpool  
[gesche.juergens@greenpeace.org](mailto:gesche.juergens@greenpeace.org)  
Tel. ++49 40 306 18 258

**Hinweis:**  
Dieser Bericht wurde im Auftrag von Greenpeace verfasst.  
Für den Inhalt ist allein der Auftragnehmer verantwortlich.

## ➡Kein Geld von Industrie und Staat

Greenpeace ist international, überparteilich und völlig unabhängig von Politik, Parteien und Industrie. Mit gewaltfreien Aktionen kämpft Greenpeace für den Schutz der Lebensgrundlagen. Rund 580.000 Fördermitglieder in Deutschland spenden an Greenpeace und gewährleisten damit unsere tägliche Arbeit zum Schutz der Umwelt.

## Abkürzungen

BAFU	Bundesamt für Umwelt
BS	Black Smoke (Russ)
CI	Konfidenzintervall
CO	Kohlenmonoxid
COPD	Chronisch obstruktive Lungenkrankheit
Critical Level	Kritische Konzentrationswerte, oberhalb deren direkte Schäden an Mensch und Umwelt zu erwarten sind
Critical Load	Ein quantitativer Schätzwert für Belastung mit einem Schadstoff oder einem Gemisch, unter dem mit gegenwärtigem Wissen keine negative Wirkung auf die Umwelt zu erwarten ist.
ECRHS	European Community Respiratory Health Survey
FEV1	Messgrösse der Lungenfunktion: Forcierter expiratorischer Fluss in 1 Sekunde
FVC	Messgrösse der Lungenfunktion: Forcierte Vitalkapazität
HRAPIE	Health Risks of fair pollution and lung disease in adults
LUDOK	Dokumentationsstelle Luft und Gesundheit am Schweizer Tropen- und Public Health Institut Basel
NO	Stickstoffmonoxid
NO <sub>2</sub>	Stickstoffdioxid
NO <sub>x</sub>	Stickoxide
PAK	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
PM <sub>10</sub>	Particulate Matter: Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser unter 10 µm
PM <sub>2.5</sub>	Particulate Matter: Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser unter 2.5 µm
PMID	Pubmed-Identifizier – Identifikationsnummer von Publikationen in PubMed
REVIHAAP	Review of evidence on health aspects of air pollution project
Swiss TPH	Swiss Tropical and Public Health Institute
USG	Umweltschutzgesetz
WHO	World Health Organization
95%-CI	95%-Konfidenzintervall: Vertrauensbereich
UFP	Ultrafeine Partikel: Feinstaub mit einem aerodynamischen Durchmesser unter 0.1 µm, in der Praxis werden aber Partikel bis zu 1 µm zu den ultrafeinen Partikel gezählt bzw. als solche untersucht.

# Inhaltsverzeichnis

<b>Impressum</b>	<b>1</b>
<b>Zusammenfassung</b>	<b>4</b>
<b>1 Hintergrund</b>	<b>5</b>
1.1 Ausgangslage	5
1.1 Wie werden gesundheitliche Wirkungen gemessen?	5
1.2 Stickstoffhaltige Luftschadstoffe	6
1.2.1 NO	6
1.2.2 NO <sub>2</sub>	6
<b>2 Vorgehen</b>	<b>7</b>
<b>3 Expertise</b>	<b>8</b>
3.1 Kurzfristige Folgen der Belastung mit NO <sub>2</sub>	8
3.1.1 Sterblichkeit	8
3.1.2 Wirkungen auf die Atemwegsgesundheit	9
3.1.3 Wirkungen auf das Herz-/Kreislaufsystem	9
3.1.4 Weitere Grössen und Schlussfolgerung	10
3.2 Langfristige Folgen der Belastung mit NO <sub>2</sub>	10
3.2.1 Langfristige Folgen auf die Atemwegsgesundheit	10
3.2.2 Langfristige Folgen auf die Herz-/Kreislaufgesundheit und Diabetes	12
3.2.3 Langfristige Folgen auf geburtshilfliche Zielgrössen und die geistige Entwicklung von Kindern	13
3.2.4 Langfristige Folgen auf die Entwicklung von Krebs	14
3.2.5 Sterblichkeit	14
3.2.6 Schlussfolgerungen	15
3.3 Wirkungen auf Kinder im Besonderen	15
3.3.1 Schlussfolgerungen	15
3.4 Verschiedene Belastungsniveaus	16
<b>4 Literaturverzeichnis</b>	<b>19</b>

## Zusammenfassung

Insgesamt hat die Forschung in den letzten Jahren viele Studien hervorgebracht, welche überzeugend kurz- und langfristige Gesundheitsschäden in Zusammenhang mit der Belastung mit Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) oder Stickstoffmonoxid (NO) aufzeigen. Die US Umweltbehörde bleibt bei der kausalen Zuordnung der beobachteten Zusammenhänge mit NO<sub>2</sub> vorsichtig, da andere verkehrsbedingte Schadstoffe dafür (mit-)verantwortlich sein könnten. Andererseits haben experimentelle und halbexperimentelle Studien deutliche Hinweise auf direkte Effekte von NO<sub>2</sub> ergeben.

Die Messungen von Greenpeace belegen erhöhte NO<sub>2</sub>-Werte, welche auf die überdurchschnittliche Belastung durch verkehrsbedingte Schadstoffe hinweist. Für diese Belastungen gelten folgende Aussagen:

- Langfristig ist die Sterblichkeit in Gebieten mit hoher NO<sub>2</sub>-Belastung höher. Dieses mit NO<sub>2</sub> verbundene Risiko ist in manchen Studien unabhängig von der Feinstaub- oder Verkehrsbelastung, in anderen kann es nicht separat nachgewiesen werden. Für Deutschland rechnet die Europäische Umweltagentur mit über 10.000 vorzeitigen Todesfällen allein durch NO<sub>2</sub>.
- Die Belastung mit Verkehrsemissionen, gemessen mit NO<sub>2</sub>, ist wahrscheinlich mit einem höheren Risiko für Lungenkrebs verbunden. Welchen Bestandteilen des Aerosols diese Folge zuzuschreiben ist, ist noch nicht erforscht.
- NO<sub>2</sub> oder Schadstoffe aus dem Verkehr beeinträchtigen das Lungenwachstum bei Kindern. Diese Beziehung wurde mindestens teilweise unabhängig von der Feinstaubmasse beobachtet. In Gegenden mit hoher NO<sub>2</sub>-Belastung ist auch bei Erwachsenen die Lungenfunktion schlechter.
- Kinder entwickeln häufiger Asthma, wenn sie in Verkehrsnähe wohnen: Das Asthmarisiko steigt bei einer um 10 µg/m<sup>3</sup> höheren NO<sub>2</sub>-Belastung um 15 Prozent.
- Bei weiteren Krankheiten ist die Datenlage noch offen, am deutlichsten sind die Hinweise auf ein niedrigeres Geburtsgewicht bei hoher NO<sub>2</sub>- oder Verkehrsbelastung.
- Bei kurzfristig erhöhter Belastung ist neben einer erhöhten Sterblichkeit mit mehr Notfallkonsultationen und Krankenhauseintritten zu rechnen, insbesondere für solche die mit der Atemwegsgesundheit zusammenhängen. An Asthma erkrankte Kinder scheinen empfindlicher zu reagieren als Erwachsene mit Asthma, sie kommen bis zu 3 Mal häufiger wegen Atemwegsnotfällen ins Krankenhaus als Erwachsene.

Diese Wirkungen werden auch unterhalb der heute in Deutschland gültigen Grenzwerte gefunden. Wie weiter oben dargestellt, können viele der beobachteten Folgen nicht einfach NO<sub>2</sub> allein zugeschrieben werden. Andere Verkehrsschadstoffe zeigen dieselbe oder eine ähnliche räumliche Verteilung wie NO<sub>2</sub>, werden aber nicht immer oder nicht in den gleichen Studien gemessen. Dieser Vorbehalt kann allerdings auch bei der Beurteilung der Auswirkungen von PM10 oder PM2.5 geltend gemacht werden, da auch hier Mehrschadstoffmodelle – beispielsweise unter Einbezug der Ultrafeinen Partikel – meist fehlen.

Es ist daher aus gesundheitlicher Sicht sinnvoll, die NO<sub>2</sub>-Belastung auf die in den WHO Guidelines genannten Konzentrationen zu limitieren und somit Massnahmen zu verstärken, um die Grenzwerte, welche auch in der deutschen Technischen Anleitung zur Reinhaltung der Luft festgesetzt sind, einzuhalten und damit auch in den übermässig mit NO<sub>2</sub> belasteten Wohngebieten eine gute Luftqualität zu erreichen.

# 1 Hintergrund

## 1.1 Ausgangslage

Die offiziellen Luftmessstationen des Umweltbundesamtes zeigen seit Jahren uneinheitliche Trends: Die Werte für Feinstaub (PM<sub>10</sub>) gehen deutlich zurück. Doch die Belastung durch Stickoxide (NO<sub>x</sub>; NO<sub>2</sub>) hat sich seit 2010 kaum verbessert. In zahlreichen deutschen Städten werden die europäischen Jahresgrenzwerte für NO<sub>2</sub> überschritten. Die Ursache dafür, so das Beratungsgremium der Bundesregierung in seinem Sondergutachten von 2015, ist der wachsende Anteil von Dieselwagen. Zwar ist deren Partikelaustritt gesunken, doch der Ausstrom an Stickstoffoxiden bleibt sehr hoch und liegt deutlich höher als bei Benzinern. Erst seit im September 2015 die Euro-6-Norm für Neuwagen verbindlich wurde, ist der Stickstoffoxid-Austritt von Diesel- und Ottomotoren bei 80 Milligramm pro Kubikmeter Abgas angeglichen. Zumindest auf dem Papier, auf der Strasse stossen auch viele moderne Diesel-Pkw weiter ein Vielfaches dieser 80 Milligramm aus. Dies erklärt, warum auch im vergangenen Jahr mehr als die Hälfte der innerstädtischen Verkehrsstationen den EU-Jahresgrenzwert von 40 µg/m<sup>3</sup> im Jahresmittel überschritten haben. Insgesamt müsste Deutschland nach den Vorschlägen der Europäischen Kommission zu den angestrebten Luftqualitätszielen der EU bis 2030 seine Emissionen im Vergleich zu 2005 um 69 Prozent verringern. Wie das geschehen soll, ist bislang unklar. Entsprechend fordert der Sachverständigenrat eine nationale Stickstoff-Strategie. (vgl. Greenpeace e.V. 2016)

Greenpeace hat die Lufthygienische Dokumentationsstelle LUDOK am Schweizerischen Tropen- und Public Health Institut beauftragt, die Gesundheitsfolgen erhöhter NO<sub>2</sub>-Werte in einer Kurzexpertise darzustellen. Im Auftrag des Schweizerischen Bundesamts für Umwelt (BAFU) sichtet, sammelt und bewertet LUDOK den aktuellen Stand des Wissens zu schädlichen oder lästigen Wirkungen der Aussenluftverunreinigung seit 1985. 2015 wurde eine Übersicht über die gesundheitlichen Folgen erhöhter Stickoxidkonzentrationen in der Aussenluft erstellt. Das vorliegende Papier aktualisiert diese Vorarbeit.

## 1.1 Wie werden gesundheitliche Wirkungen gemessen?

Bei Verbrennungsprozessen entstehen Tausende von Schadstoffen, von denen einige gut andere weniger gut untersucht sind. Zur Gewährleistung einer guten Luftqualität wurden Luftschadstoffe reguliert, die entweder allein eine schädliche Wirkung auf die menschliche Gesundheit oder die Umwelt haben und/oder die Teil eines schädlichen Schadstoffgemisches sind (als Indikator für das Gemisch).

Kurzfristige und teilweise auch langfristige Wirkungen können in Experimenten getestet werden. Experimente an Zellen können Wirkungsmechanismen aufzeigen, sagen aber nichts über die Folgen von Konzentrationen wie sie in der Umwelt auftreten aus. Experimente an Tieren können auch nicht unbedingt auf Menschen übertragen werden. Experimente an Menschen müssen an Gesunden oder nur leicht Erkrankten durchgeführt werden, können nicht sehr lange dauern und dürfen keine schweren Schäden hinterlassen. Sie können nicht viel aussagen über Wirkungen einer langfristigen Belastung. Kombinationswirkungen der üblichen Aussenluftmischung werden mittlerweile verstärkt untersucht. Beispielsweise zeigten Campen et al. (2014) in Experimenten an Mäusen, dass die kombinierte Belastung mit gasförmigen Schadstoffen und Partikeln schädlicher war als die Belastung mit jeder Komponente für sich. Die Folgen kurzfristiger Schadstoffschwankungen (z.B. bezüglich Sterblichkeit, Spitaleintritte, Blutdruck) können auch in epidemiologischen Studien untersucht werden.

Die Folgen langfristiger Schadstoffbelastungen können praktisch nur mit epidemiologischen Studien untersucht werden. Dabei werden eine Vielzahl von Personen über einen längeren Zeitraum beobachtet und Veränderungen ihres Gesundheitszustands oder gesundheitlicher Zielgrößen in Bezug zur Schadstoffbelastung unter gleichzeitiger Berücksichtigung anderer gesundheitsrelevanter Faktoren gesetzt.

Solche statistischen Modelle können einen Zusammenhang aufzeigen. Zur Beurteilung der Kausalität werden zusätzlich Studien aus anderen Bereichen wie experimentelle Studien am Tier oder Menschen einbezogen.

## 1.2 Stickstoffhaltige Luftschadstoffe

Innerhalb der vielfältigen Stickstoffverbindungen haben gasförmiges Stickstoffdioxid  $\text{NO}_2$  und die Aerosolbestandteile Nitrat und Ammonium in der Umgebungsluft für die menschliche Gesundheit die grösste Bedeutung. Stickoxide ( $\text{NO}_x$ ) werden vor allem bei der Verbrennung von fossilen Brenn- und Treibstoffen emittiert.  $\text{NO}_x$  umfassen das Stickstoffmonoxid ( $\text{NO}$ ) und das Stickstoffdioxid ( $\text{NO}_2$ ). Sie sind Vorläuferschadstoffe von Ozon und Feinstaub und schädigen auch über diesen Pfad die Gesundheit. Weiterer Bestandteil des Stickstoffkreislaufs ist Ammoniak, welcher hauptsächlich aus der Landwirtschaft stammt. Ammoniakemissionen tragen zur Bildung von sekundärem Feinstaub sowie erheblichen Stickstoffeinträgen in sensible Ökosysteme bei. Ammoniak kann auch zu Nitrat umgewandelt werden und so zur Belastung der Gewässer beitragen.

Hauptquellen von  $\text{NO}_x$  in Deutschland im Jahr 2014 waren der Verkehr (40%), der Energiesektor (24%), Haushalte und Kleinverbraucher (10%), die Landwirtschaft (10%), sowie Gewerbe (7%) (Umweltbundesamt 2017).

### 1.2.1 NO

$\text{NO}$  wird zusammen mit Kohlenmonoxid, ultrafeinen Partikeln und anderen Schadstoffen im Abgas ausgestossen und in Abhängigkeit von Sauerstoffradikalen bzw. Ozon zu  $\text{NO}_2$  umgewandelt.  $\text{NO}$  ist deshalb wie  $\text{CO}$  ein Indikator für primär entstandene Schadstoffe aus dem Verkehr. In städtischen Verhältnissen korrelieren die Tagesmittelwerte von  $\text{NO}$  zeitlich stark mit Kohlenmonoxid und flüchtigen organischen Kohlenwasserstoffen (VOC), häufig auch mit  $\text{NO}_2$ .  $\text{NO}$  ist ein Botenstoff im menschlichen Stoffwechsel und bis in hohe Konzentrationen ungiftig. Die in Zusammenhang mit  $\text{NO}$  beobachteten Wirkungen in epidemiologischen Studien sind daher den Verkehrsabgasen allgemein zuzuschreiben und nicht auf toxische Wirkungen von  $\text{NO}$  zurückzuführen (vgl. EKL 2005, Kapitel 3).

### 1.2.2 $\text{NO}_2$

In der Regel werden in der Toxikologie hohe Dosen verwendet, um Effekte messen zu können. Diese sind nicht mit den Belastungen in der Aussenluft vergleichbar, untersuchen selten langfristige Effekte und sind schlecht auf den Menschen übertragbar. Aus diesem Grund stammen die wichtigsten Erkenntnisse aus epidemiologischen Studien, welche reale Belastungen in der gesamten Bevölkerung untersuchen, die im Gegensatz zu experimentellen Studien auch Wirkungen auf Kinder oder andere empfindliche Gruppen miteinbeziehen. Für die in epidemiologischen Studien gefundenen Zusammenhänge zwischen  $\text{NO}_2$  in Konzentrationen, wie sie in der Aussenluft vorkommen und der Gesundheit gibt es unterschiedliche Erklärungsmodelle.

$\text{NO}_2$  kann:

- eine direkte Wirkung haben.
- mit anderen Schadstoffen kombiniert wirken oder die Wirkung anderer Schadstoffe verstärken.
- ein Indikator für primäre Schadstoffe aus Verbrennungsprozessen (ultrafeine Partikel, Metalle, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)) oder strassennahe Abgase (flüchtige Kohlenwasserstoffe, Kohlenmonoxid) sein.
- ein Indikator für andere Verkehrsemissionen sein wie Abrieb (Motor, Bremsen, Strassenbelag) oder Lärm.

Das Indikatormodell impliziert dass  $\text{NO}_2$  per se keine Wirkungen hat. Die vier Erklärungsmodelle könnten die beobachteten Zusammenhänge auch gemeinsam erklären.

Wenn zwei Schadstoffe nicht eng korreliert sind, d.h. zeitlich nicht parallel schwanken oder räumlich nicht gleich verteilt sind, können ihre Wirkungen in epidemiologischen Studien mit sogenannten Mehrschadstoffmodellen unterschieden werden. Dabei werden zwei oder mehrere Schadstoffe in die statistischen Modelle einbezogen, so dass beispielsweise Effekte von  $\text{NO}_2$  unabhängig von denjenigen der Feinstaubbelastung beurteilt werden können.

Grosse Unsicherheiten bestehen in Bezug auf die Unabhängigkeit der beobachteten Effekte auf die langfristige Belastung mit primären Verkehrsaerosolen (z.B. ultrafeine Partikel), da es zu wenig Studien gibt, die Gesundheitseffekte der ultrafeinen Partikel untersucht haben und noch weniger, welche  $\text{NO}_2$  und ultrafeine Partikel (oder andere im Aerosol enthaltene Stoffe) in Mehrschadstoffmodellen untersucht haben.

In den meisten epidemiologischen Studien wird  $\text{NO}_2$  untersucht, nur selten  $\text{NO}$ , deshalb werden nachfolgend vornehmlich Aussagen zum  $\text{NO}_2$  gemacht.

## 2 Vorgehen

Die WHO hat im Jahr 2012 von der Europäischen Kommission den Auftrag erhalten, den Stand des Wissens zu den gesundheitlichen Auswirkungen der Aussenluftverschmutzung zu reevaluieren. In den Projekten REVIHAAP (Review of evidence on health aspects of air pollution) und HRAPIE (Health risks of air pollution in Europe) trug ein internationales Gremium von Wissenschaftlern das Wissen mit Einbezug der Literatur bis Anfang 2013 zusammen (WHO 2013b, a). Basierend darauf verfasste das LUDOK-Team 2015 im Auftrag des Schweizerischen Bundesamts für Umwelt einen deutschsprachigen Übersichtsbericht zu „Gesundheitliche Wirkungen der  $\text{NO}_2$ -Belastung auf den Menschen“ (Kutlar Joss, Dyntar, and Rapp 2015). Die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen zum Thema wächst laufend. Auf Basis der oben genannten Berichte und einer neuen wissenschaftlichen Beurteilung der Wirkungen von Stickoxiden der US Umweltagentur (2016) sollen die darin enthaltenen Erkenntnisse mit Hilfe der LUDOK-Literaturdatenbank ergänzt und zusammengefasst werden. Diese Zusammenfassung wird die folgenden vier Punkte erfüllen:

- eine allgemeine Darstellung der gesundheitlichen Folgen durch  $\text{NO}_2$  – Belastung (Auflistung und Darstellung klassischer Krankheitssymptome)
- eine Konkretisierung der Auswirkungen auf Kinder (Gibt es beispielsweise eine erhöhte Gefährdung durch das noch in der Entwicklung befindliche Immun- und Lungensystem)
- eine Einschätzung der Auswirkungen einer kurzzeitigen Belastung (z.B. Aufenthalt in der Schule und/oder im Strassenverkehr über mehrere Stunden) auf Kinder und Erwachsene, bei unterschiedlichen  $\text{NO}_2$ -Belastungsniveaus (Unterschied zwischen 20, 40, 50 und 70  $\mu\text{g NO}_2$ )
- eine Einschätzung der Auswirkungen einer langfristigen Belastung auf Kinder und Erwachsene bei unterschiedlichen  $\text{NO}_2$ -Belastungsniveaus (Unterschied zwischen 20, 40, 50 und 70  $\mu\text{g NO}_2$ ) Literatur zu den gesundheitlichen Folgen der  $\text{NO}_2$ -Belastung gesichtet



**LUDOK – Eine Datenbank im Dienste der Gesundheit**

Die Datenbank LUDOK des Schweizerischen Tropen- und Public Health-Instituts (Swiss TPH) in Basel wird im Auftrag des BAFU geführt. Sie umfasst über 8000 wissenschaftliche Artikel zur Luftverschmutzung und ihren Auswirkungen auf die Gesundheit. Die Datenbank kann über die Website <http://ludok.swisstph.ch> kostenlos konsultiert werden. Recherchen sind nach Thema, Schlagwort, Autor, Publikationsjahr, Zielgruppe und Studientyp auf Deutsch, Englisch und Französisch möglich.

Der Mehrwert von LUDOK liegt in den Kurzfassungen aller Artikel in deutscher Sprache. Neben den üblichen Referenzen (Autoren, Titel, Quelle und Publikationsjahr) sind jeweils auch das Ziel der Forschung, die Stichprobe und die verwendeten Methoden angegeben. Ausserdem finden Interessierte hier eine rund 20-zeilige Zusammenfassung der Resultate sowie Bemerkungen der zwei für die Datenbank zuständigen Personen.

Schliesslich präsentiert die Website <https://www.swisstph.ch/ludok> unter der Rubrik «Neue Studien» rund sechsmal pro Jahr eine Auswahl kürzlich erschienener Untersuchungen und wissenschaftlicher Artikel. Wer über die Aufschaltung einer neuen Auswahl informiert werden möchte, kann den kostenlosen Newsletter abonnieren.

**Kasten 1: LUDOK – Literaturdatenbank zu gesundheitlichen Auswirkungen der Aussenluftverschmutzung.**

Die Zusammenstellung der kurzfristigen Folgen der NO<sub>2</sub>-Belastung beschränkt sich auf die Ergebnisse von Bevölkerungsstudien und orientiert sich an den untersuchten Effekten im REVIHAAP-Bericht und den Erkenntnissen des Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen der US Umweltbehörde (2016). Da die bevölkerungsbezogenen Folgen langfristiger Belastungen um ein vielfaches höher ausfallen als die (vgl. Pope et al., 2007 und Brook et al., 2010) kurzfristigen Auswirkungen werden sie eingehender diskutiert.

## 3 Expertise

### 3.1 Kurzfristige Folgen der Belastung mit NO<sub>2</sub>

#### 3.1.1 Sterblichkeit

Basierend auf den APHEA-2 Untersuchungen empfiehlt die WHO im HRAPIE-Bericht eine Dosis-Wirkungsbeziehung von 0.37% mehr krankheitsbedingten Sterbefällen pro Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung um 10 µg/m<sup>3</sup>, unabhängig von anderen Schadstoffen (WHO, 2013b). Ob dieser Zusammenhang jedoch auch unabhängig von der Belastung mit ultrafeinen Partikeln oder anderen Verkehrsabgasen ist, konnte nicht mit Sicherheit gesagt werden, da noch zu wenige Studien vorliegen, welche diese Grössen gemeinsam untersucht haben.

In ihrer aktuellsten Bewertung der wissenschaftlichen Erkenntnisse zu den Gesundheitseffekten von NO<sub>2</sub>, welche Studien bis August 2014 einbeziehen konnte, bleibt die amerikanische Umweltagentur daher vorsichtig. Sie sieht zwar konsistent bzw. übereinstimmend beobachtete Zusammenhänge zwischen Sterblichkeit und NO<sub>2</sub>-Belastung, stufen die Evidenz aber als „suggestive, but not sufficient“ ein, da vor allem die Unabhängigkeit von verkehrsbedingten Schadstoffen unklar sei. Nach dieser Beurteilung sind Hinweise noch nicht ausreichen für die Bestätigung eines direkten kausalen Zusammenhangs (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, vgl. Kapitel 5.3 und 5.4).

### 3.1.2 Wirkungen auf die Atemwegsgesundheit

Die US Umweltbehörde hält den Zusammenhang zwischen spezifischen gesundheitlichen Problemen der Atemwege und NO<sub>2</sub> für kausal. Eine höhere NO<sub>2</sub>-Belastung wird konsistent mit einer Verschlechterung des Gesundheitszustands von Asthmabetroffenen in Verbindung gebracht, dies konnte auch in experimentellen Studien gezeigt werden, in denen Asthmabetroffene nach Belastung mit NO<sub>2</sub> eine erhöhte Reaktionsbereitschaft der Atemwege auf Reizstoffe zeigten (Brown 2015)

Qualitativ hochstehende epidemiologische Studien konnten wiederholt eine erhöhte *Sterblichkeit* an Atemwegserkrankungen bei höheren NO<sub>2</sub>-Belastungen finden (z.B. Wong et al. 2008, Mills, Atkinson, and Kang 2015). Unsicherheiten bleiben bezüglich der Unabhängigkeit der gefundenen Effekte von verkehrsbedingten Schadstoffen. Mills et al. konnte teilweise unabhängige Effekte von PM<sub>10</sub> zeigen (2016).

Verschiedene Studien, welche in REVIHAAP zitiert werden, zeigen positive Zusammenhänge zwischen *Spitaleintritten* wegen Atemwegserkrankungen und NO<sub>2</sub>, welche auch in Mehrschadstoffmodellen robust blieben. Pro Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung um 10 µg/m<sup>3</sup> (24-Stunden-Mittelwert) geht die WHO von einer Zunahme der Spitalerträge wegen Atemwegserkrankungen um 1.8% für alle Altersgruppen aus (WHO, 2013b). Zheng et al. kamen in ihrer Metaanalyse zu Spitalerträgen und Notfallkonsultationen wegen Asthma auf ein ähnliches Ergebnis und fanden zusätzlich für Kinder grössere Effektschätzer als für Erwachsene (1.8% (1.3-2.3%) gegenüber 0.8% (0.3-1.4%))(2015).

Die US Umweltbehörde beurteilt die Evidenz für die Verschlechterung des Gesundheitszustands von *COPD*-Betroffenen bei erhöhter NO<sub>2</sub>-Belastung als inkonsistent. Liu et al. gehen in ihrer Übersichtsarbeit jedoch von einer Zunahme der Notfallaufnahmen und Spitalerträge wegen COPD von 1-22% pro Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung um 10 µg/m<sup>3</sup> aus (Liu et al. 2016).

Tierversuche zeigen zwar eine höhere Sterblichkeit an *Atemwegsinfektionen*, wenn sie höher mit NO<sub>2</sub> belastet waren, die Resultate aus epidemiologischen Studien zu Notfallkonsultationen und Spitalerträgen wegen Atemwegsinfektionen nach Episoden höherer Belastung zeigen aber eher ein gemischtes Bild (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Kapitel 5.2.5.3).

Auch die Wirkungen auf *gesunde Personen* zeigen ein gemischtes Bild. Zwar nahmen Atemwegssymptome bei Kindern bei höherer Belastung kurzfristig zu (Schwartz et al. 1994), doch wurde die Belastung nicht individuell abgeschätzt und die Unabhängigkeit von verkehrsbedingten Schadstoffen bleibt unklar.

Insbesondere Kinder, Personen mit Asthma (Brown 2015) oder COPD (Liu et al. 2016) und ältere Personen scheinen besonders empfindlich zu reagieren (vgl. auch United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Kapitel 7)

### 3.1.3 Wirkungen auf das Herz-/Kreislaufsystem

Gemäss US Umweltbehörde könnte eine erhöhte NO<sub>2</sub>-Belastung Herzinfarkte auslösen, was verschiedene epidemiologische Studien konsistent zeigen konnten (vgl. auch Metaanalyse von Mustafic et al. 2012). Unsicherheiten bestehen bezüglich der Belastungsabschätzung, die in Zeitreihenstudien von zentralen Messstationen stammten, und bezüglich der Unabhängigkeit von anderen verkehrsbedingten Schadstoffen (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Kapitel 5.3). Darauf weist auch die Überblicksarbeit von Mills et al. hin. Die Zusammenhänge für Spitalerträge wegen Herz-/Kreislaufkrankungen waren in Mehrschadstoffmodellen weniger robust, z.B. auch nach Einbezug von Black Smoke (Russ) in einer australischen Studie (2016).

Für andere gesundheitliche Zielgrössen wie Hirnschlag, Blutdruck, Herzrhythmusstörungen seien gemäss US Umweltbehörde die Resultate verschiedener Studien inkonsistent (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Kapitel 5.3).

### 3.1.4 Weitere Grössen und Schlussfolgerung

Das halbexperimentelle niederländische RAPTES-Projekt, in dem Versuchspersonen an Orten mit unterschiedlicher Zusammensetzung der Luft untersucht wurden (z.B. auf dem Bauernhof, in der U-Bahn), fand Hinweise auf eine von ultrafeinen Partikeln unabhängige Wirkung des NO<sub>2</sub> auf die Lungenfunktion (Strak et al., 2012), die Gerinnung (Strak et al., 2013), auf Entzündungseiwisse (Steenhof et al., 2013) und auf Zellen der Immunabwehr (Lymphozyten und Leukozyten) (Steenhof et al., 2014).

Zusammenfassend kann man sagen, dass ein kurzfristiger Anstieg der Konzentration mehr krankheitsbedingte Todesfälle, mehr Spitaleintritte wegen Atemwegserkrankungen und mehr Notfallbehandlungen wegen Herz-/Kreislaufkrankungen und Atemwegsproblemen erwarten lässt. Die Effekte sind teilweise unabhängig und grösser als jene in Zusammenhang mit der Feinstaubbelastung, gemessen als PM<sub>10</sub> oder PM<sub>2.5</sub>. Inwiefern sie unabhängig von ultrafeinen Partikeln oder anderen verkehrsbedingten Schadstoffen sind, kann bis jetzt nicht abschliessend beurteilt werden.

## 3.2 Langfristige Folgen der Belastung mit NO<sub>2</sub>

Langfristige Folgen der Luftbelastung sind im Allgemeinen grösser als die summierten Folgen kurzfristiger Belastung, da zusätzlich zu den akuten Auswirkungen auch subakute und chronische Effekte von Bedeutung sind (Brook et al., 2010, Künzli et al., 2001).

Das REVIHAAP-Projekt analysierte epidemiologische Studien zu den gesundheitlichen Auswirkungen der NO<sub>2</sub>-Belastung in der Aussenluft, welche Zusammenhänge mit der Sterblichkeit, Krankheiten wie Herz-/Kreislaufkrankungen, Asthma, Diabetes oder Bronchitis und der Lungenfunktion untersuchten. Andere physiologische Veränderungen und geburtshilfliche Zielgrössen wurden nicht berücksichtigt. Die US Umweltbehörde schloss in ihrer jüngsten Analyse jedoch auch geburtshilfliche Zielgrössen, die geistige Entwicklung von Kindern und Krebs ein.

Gemäss den Autoren des REVIHAAP-Berichts weisen die epidemiologischen Studien zu den Langzeiteffekten des NO<sub>2</sub> auf Wirkungen bezüglich der Sterblichkeit an Atemwegserkrankungen, Herz-/Kreislaufkrankungen und Atemwegsbeschwerden bei Kindern sowie ihrer Lungenentwicklung hin. Diese gesundheitlichen Folgen waren in Mehrschadstoffmodellen unabhängig von der Feinstaubbelastung. Für die Verwendung in Gesundheitsfolgenabschätzungen schlagen sie Effektschätzer für die Sterblichkeit und für Atemwegsbeschwerden bei Kindern vor (siehe Tabelle 2).

### 3.2.1 Langfristige Folgen auf die Atemwegsgesundheit

#### 3.2.1.1 Asthma

Die US Umweltbehörde geht davon aus, dass die Verkehrsbelastung die Entwicklung von Asthma und die Schwere der Erkrankung begünstigt. Sie beschreiben konsistente Ergebnisse aus qualitativ hochstehenden Studien, konsistente Ergebnisse aus Studien mit guter Belastungsabschätzung und unterstützende Studien zu möglichen Wirkungsmechanismen (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Kapitel 6.2.2).

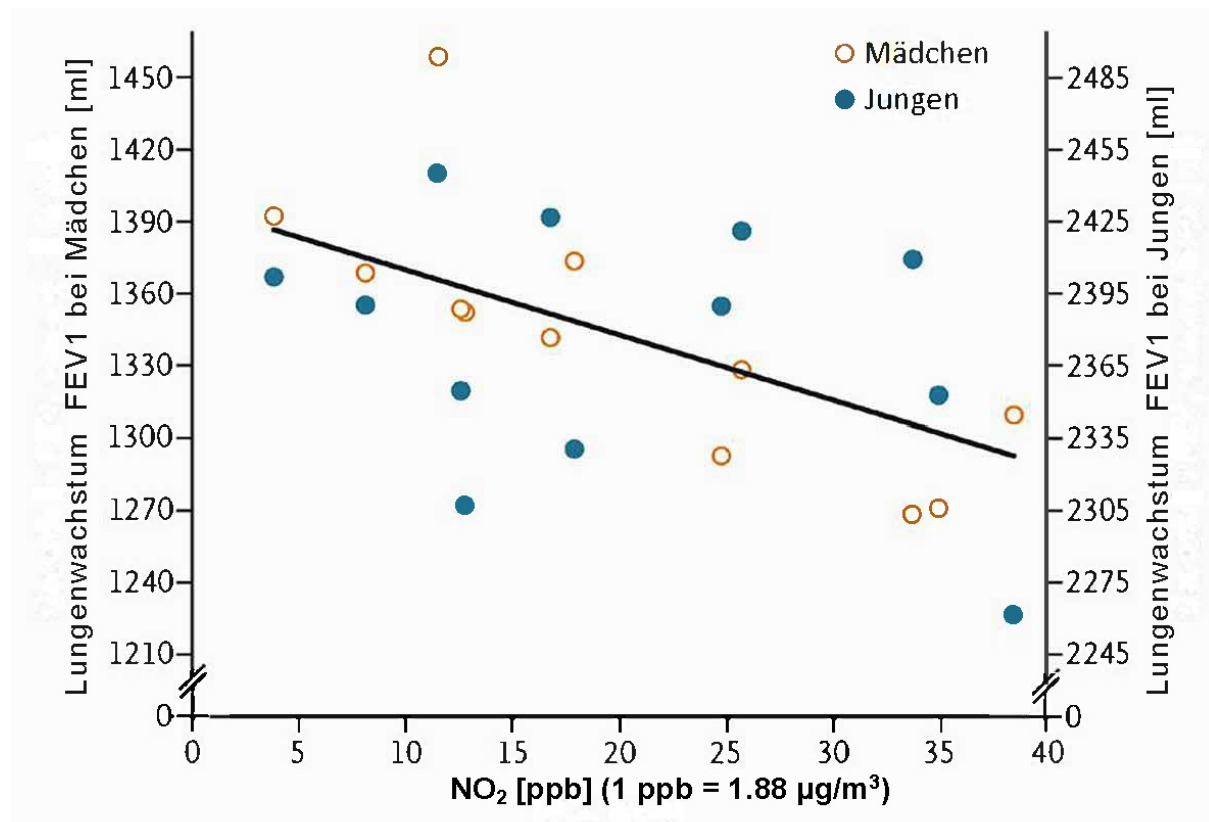
Die Metaanalyse von Anderson et al. (2013a), welche die Ergebnisse von Geburtskohortenstudien zur Inzidenz von Asthma bei Kindern kombinierte, fand sowohl für NO<sub>2</sub> als auch PM<sub>2.5</sub> Zusammenhänge. Das Asthmarisiko war höher, wenn nur Ergebnisse von Studien zusammengefasst wurden, die die örtliche Belastung an der Wohnadresse berücksichtigten (14% höheres Asthmainzidenzrisiko gegenüber 7% höherem Risiko, wenn alle Studien metaanalytisch kombiniert wurden). Die REVIHAAP-Autoren schliessen aus dem grösseren Belastungsspektrum mit NO<sub>2</sub> dabei auf einen vergleichbaren, wenn nicht grösseren Effekt als für PM<sub>2.5</sub> (WHO, 2013b, S. 93).

Offen bleibt die Frage der unabhängigen Effekte des  $\text{NO}_2$  von verkehrsbedingten Schadstoffen. Insgesamt scheint  $\text{NO}_2$  oder Verkehr mit der Asthmaentstehung zusammenzuhängen, was vor allem bei Kindern gezeigt werden konnte.

### 3.2.1.2 Lungenentwicklung und Lungenfunktion

Die Lungenfunktion ist ein wichtiges Mass für die Lungengesundheit. Die WHO stellte bereits 2005 Beziehungen der  $\text{NO}_2$ -Belastung mit geringerem Lungenwachstum bei Kindern in den überarbeiteten Luftqualitätsleitlinien fest (2006).

Im REVIHAAP-Bericht wurde dieser Zusammenhang bestätigt. Insbesondere die Ergebnisse der kalifornischen Kindergesundheitskohortenstudie (CHS) von Gauderman et al. (2004) zeigten Defizite in der Entwicklung der FVC, FEV1 und dem maximalen expiratorischen Fluss bei 50% der forcierten Vitalkapazität für  $\text{NO}_2$ ,  $\text{PM}_{2.5}$ , elementaren Kohlenstoff und saure Aerosole (acid vapour), wobei der Effekt von  $\text{NO}_2$  generell grösser war als jener anderer Schadstoffe, bei Belastungsniveaus wie sie in Europa vorkommen (vgl. Abbildung 1).



**Abbildung 1** Durchschnittliches Lungenwachstum zwischen 1994 und 2001 gemessen als FEV1 (Einsekundenkapazität) bei Mädchen (girls) und Jungen (boys) in Bezug zur durchschnittlichen  $\text{NO}_2$ -Belastung zwischen 1993-2001 in den Wohnorten in Kalifornien (Gauderman et al. 2004) ( $1\text{ppb NO}_2 = 1.88 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Quelle: Grafik angepasst mit der freundlichen Erlaubnis der Massachusetts Medical Society.

Die US Umweltbehörde weist ebenfalls auf konsistente Resultate neuerer Studien hin (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016), wie jene von Rojas-Martinez et al. (2007), welche in Mehrschadstoffmodellen auf einen unabhängigen Effekt des  $\text{NO}_2$  von  $\text{PM}_{10}$  und  $\text{PM}_{2.5}$  in Mexiko hinwies.

Auch neuere Studien (Gehring et al. 2013, Urman et al. 2014) stützen die Einschätzung, dass  $\text{NO}_2$  oder Schadstoffe aus dem Verkehr das Lungenwachstum bei Kindern beeinträchtigen.

## Bei Erwachsenen

Bei Erwachsenen wurde verschiedentlich eine verminderte Lungenfunktion in Abhängigkeit der Luftbelastung mit PM<sub>10</sub>, NO<sub>2</sub> und SO<sub>2</sub> festgestellt (Ackermann-Liebrich et al., 1997; Forbes et al., 2009). Eine Übersichtsarbeit von Götschi et al., aus dem Jahr 2008 fand damals jedoch keine konsistenten oder schlüssigen Studienergebnisse. Dies wurde teilweise auf unzureichende Belastungsabschätzung zurückgeführt (Hintergrundbelastung an einem Monitor gemessen).

Neuere Studien mit räumlich besser aufgelösten Belastungsabschätzungen finden mittlerweile auch bei Erwachsenen eine verminderte Lungenfunktion in Abhängigkeit der NO<sub>2</sub>-Werte (Adam et al. 2014, Jacquemin et al. 2013, Boogaard et al. 2013). Die US Umweltbehörde bemängelt die unzureichende Datenlage für eine Beurteilung dieses Zusammenhangs (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Kapitel 6.2.5.2).

### 3.2.1.3 COPD

Gemäss US Umweltbehörde ist die Anzahl Studien zum Zusammenhang zwischen der chronisch obstruktiven Lungenkrankheit COPD (Inzidenz, Sterblichkeit, Spitaleintritte) und NO<sub>2</sub> limitiert und deren Resultate inkonsistent. In der Übersicht und Metanalyse von Schikowski et al. (2014) wird COPD jedoch in Verbindung mit Verkehrsindikatoren und der NO<sub>2</sub>/NO<sub>x</sub>-Belastung gebracht. Schikowski et al. (2014) gehen von einem wahrscheinlichen Zusammenhang aus.

### 3.2.1.4 Infektionen der Atemwege

MacIntyre et al. (2014) fanden in einer gemeinsamen Analyse der Daten von 10 europäischen Geburtskohorten erhöhte Risiken für Mittelohrentzündung und für Lungenentzündung bei höher belasteten Kindern. Während Lungenentzündung im ersten Lebensjahr mit vielen Schadstoffen zusammenhing, hing sie im 2. Lebensjahr nur noch signifikant mit der NO<sub>2</sub> oder NO<sub>x</sub>-Belastung zusammen. Auch in den USA hatten höher belastete Kinder häufiger Bronchitis (Svendsen et al. 2012). Ranzi et al. konnten diese Befunde in Rom allerdings nicht bestätigen (2014).

Die US Umweltbehörde beurteilt die Ergebnisse epidemiologischer Studien als inkonsistent, bemängelt das Aufzeigen von Effekten, die von anderen Schadstoffen unabhängig sind, auch wenn es Hinweise für direkte Effekte aus toxikologischen Tierstudien gebe (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Kapitel 6.2.7).

### 3.2.1.5 Allergien

Immer wieder wurde diskutiert, ob die Luftverschmutzung zu vermehrten Allergien führen kann. Fuertes et al. (2013) und Gruziova et al. (2012) fanden in einzelnen Kohortenstudien keine Zusammenhänge mit der allgemeinen Sensibilisierung, jedoch erhöhte Risiken mit allergischer Rhinitis bzw. Pollenallergie. In einer neueren Metaanalyse über fünf europäische Geburtskohorten fand sich jedoch kein Zusammenhang für irgendeine Allergie (Gruziova et al., 2014). Die US Umweltbehörde hält die Datenlage aber für unzureichend (limited), um eine Beziehung oder gar eine kausale Beziehung zu postulieren.

## 3.2.2 Langfristige Folgen auf die Herz-/Kreislaufgesundheit und Diabetes

### 3.2.2.1 Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems

Die US Umweltbehörde fand zwar überzeugende Hinweise, dass die langfristige Belastung mit NO<sub>2</sub> in einigen Studien mit Herzkrankheiten (z.B. Herzinfarkten oder ischämischen Herzkrankheiten) verbunden war (Cesaroni et al. 2014, Beckerman et al. 2012, Lipsett et al. 2011), dennoch gab es Studien, die keine Zusammenhänge fanden (Atkinson et al. 2013, Rosenlund et al. 2009, Gan et al. 2011). Ebenso gemischt war die Evidenz bezüglich Indikatoren für Schädigungen an den Blutgefässen. Auf der anderen Seite fanden sich aber

auch Studien, welche eine erhöhte Sterblichkeit an Herzkrankheiten zeigten. Dennoch sei ungewiss, inwiefern die beobachteten Zusammenhänge mit NO<sub>2</sub> unabhängig von anderen verkehrsbedingten Schadstoffen sind (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Kapitel 6.3).

Insgesamt inkonsistent befand die US Umweltbehörde die Studienresultate von Studien, welche andere Erkrankungen des Herz-/Kreislaufsystems wie Hirngefässerkrankungen, Hirnschläge und Bluthochdruck in Zusammenhang mit der NO<sub>2</sub>-Belastung untersucht haben. Auch hier kann ein ursächlicher Zusammenhang mit anderen verkehrsbedingten Schadstoffen nicht gänzlich ausgeschlossen werden.

### 3.2.2.2 Diabetes

Verschiedene Studien zeigten im Allgemeinen einen konsistenten Zusammenhang der Diabetesentstehung (Kramer et al. 2010, Thiering et al. 2013, Teichert et al. 2013) oder –prävalenz (Eze et al. 2014, Brook et al. 2008), aber auch hier fehlt der Nachweis für unabhängige Effekte des NO<sub>2</sub>.

Auch wenn epidemiologische Studien recht überzeugende Ergebnisse für Zusammenhänge mit Diabetes und Herzkrankheiten mit der NO<sub>2</sub>-Belastung liefern, fehlen den Experten der US Umweltbehörde noch überzeugende Hinweise, die auch für plausible Wirkungsmechanismen sprechen. So seien beispielsweise die Hinweise aus der Literatur zu oxidativem Stress und NO<sub>2</sub>-bedingten Entzündungsreaktionen noch nicht ausreichend.

## 3.2.3 Langfristige Folgen auf geburtshilfliche Zielgrössen und die geistige Entwicklung von Kindern

### 3.2.3.1 Geburtshilfliche Zielgrössen

Am überzeugendsten sei gemäss US Umweltbehörde die Datenlagen zu verringertem Wachstum des Kindes im Mutterleib in Abhängigkeit der NO<sub>2</sub>-Belastung. Doch die Ergebnisse seien nicht ganz konsistent. In der letzten grossen Übersichtsarbeit von Stieb et al. war das Geburtsgewicht um 28 g (95%-Konfidenzintervall: 11.5-44.8) pro 20 ppb NO<sub>2</sub> (38.2 µg/m<sup>3</sup>) verringert. Auch die aktuelle Analyse von 6 europäischen Geburtskohorten mit der im Rahmen des ESCAPE-Projekts entwickelten Belastungsabschätzung fand für PM<sub>10</sub> und NO<sub>2</sub> – jedoch nicht für Verkehrsgrössen wie Anzahl Fahrzeuge auf der nächsten Strasse oder gefahrene Kilometer im Wohnumfeld – erhöhte Risiken für ein tieferes Geburtsgewichts bei steigender Belastung (Pedersen et al., 2013).

Für andere geburtshilfliche Zielgrössen wie Frühgeburten, Missbildungen oder Säuglingssterblichkeit sind die Ergebnisse aus epidemiologischen Studien noch gemischter und Ergebnisse aus der Toxikologie oder mechanistischen Studien bieten ebenfalls noch keine konsistenten bzw. überzeugenden Argumente um einen kausalen Zusammenhang zu postulieren.

Wegen des überzeugendsten Zusammenhangs bezüglich Geburtsgewichts beurteilt die US Umweltbehörde den Zusammenhang mit NO<sub>2</sub> als „suggestive, but not sufficient“ (es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang, die aber nicht ausreichend sind, um einen ursächlichen Zusammenhang zu postulieren).

### 3.2.3.2 Fruchtbarkeit

Gemäss US Umweltbehörde zeigen Studien, die den Zusammenhang von NO<sub>2</sub> auf die Fruchtbarkeit, wie z.B. erfolgreiche In-vitro-Fertilisation, Spermienqualität, Schwangerschaftsbluthochdruck, Funktion und Wachstum der Plazenta untersucht haben, sehr gemischte Resultate (vgl. auch neuere Übersichtsarbeiten von Lafuente et al. 2016, Vizcaino, Gonzalez-Comadran, and Jacquemin 2016). Es fehlten zudem konsistente Hinweise aus toxikologischen Studien oder solche die ausreichend Hinweise auf mögliche Wirkungsmechanismen geben.

### 3.2.3.3 Entwicklung des Kindes nach der Geburt

Einzelne Studien fanden eine verzögerte Entwicklung des Nervensystems bzw. der Hirnleistung bei Schulkindern in Abhängigkeit der NO<sub>2</sub>-Belastung (Guxens et al. 2012, van Kempen et al. 2012, Morales et al. 2009, Sunyer et al. 2015, Pujol et al. 2016), andere Studien mit guter Belastungsabschätzung fanden jedoch keine Zusammenhänge (Clark et al. 2012, Guxens et al. 2014, Freire et al. 2010). Auch ist nicht gesichert, ob die beobachteten Zusammenhänge unabhängig von den verkehrsbedingten Schadstoffen waren.

Andere Zielgrössen wie motorische Entwicklung, autistische Störungen, Verhaltensprobleme oder Verhaltensauffälligkeiten wurden ebenfalls in verschiedenen Studien untersucht, doch die Zahl der Studien ist noch zu gering oder die Ergebnisse sind nicht konsistent, um gesicherte Aussagen machen zu können (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, Kapitel 6.4.4).

### 3.2.4 Langfristige Folgen auf die Entwicklung von Krebs

Luftverschmutzung als Ganzes wurde 2013 von der internationalen Krebsagentur der WHO als krebserregend eingestuft (Loomis et al., 2013).

Die US Umweltagentur hält die Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und der NO<sub>2</sub>-Belastung aus der epidemiologischen Forschung für inkonsistent, da es Studien gibt, die einen Zusammenhang finden (Nyberg et al. 2000, Cesaroni et al. 2013, Filleul et al. 2005, Carey et al. 2013, Jerrett et al. 2013, Hystad et al. 2013), aber auch solche, die keinen Zusammenhang zeigen (Raaschou-Nielsen et al. 2013, Beelen, Hoek, van den Brandt, Goldbohm, Fischer, Schouten, Armstrong, et al. 2008, Hart et al. 2011, Brunekreef et al. 2009, Papathomas et al. 2011) und es auch keine oder wenig Studien gebe, die Mehrschadstoffmodelle und damit unabhängige Effekte des NO<sub>2</sub> von anderen Schadstoffen untersucht haben. Aus der toxikologischen Forschung fehlen zudem Hinweise auf eine direkte Wirkung des NO<sub>2</sub> auf die Tumorentstehung, auch wenn es Hinweise für eine Förderung des Wachstums von Tumorzellen gebe.

Epidemiologische Studien fanden zwar Hinweise auf einen Zusammenhang mit Leukämie, Blasenkrebs, Brustkrebs und Prostatakrebs, aber auch hier fehlen den US Forschern noch Hinweise für Wirkungsmechanismen unter realistischen Belastungen.

Insgesamt hält die US Umweltagentur den derzeitigen Wissensstand für „suggestive“ aber noch nicht hinreichend, um einen kausalen Zusammenhang zu postulieren.

### 3.2.5 Sterblichkeit

In jüngster Zeit sind neuere Übersichtsarbeiten zur Sterblichkeit in Abhängigkeit der Belastung mit NO<sub>2</sub> publiziert worden, die sehr deutlich einen Zusammenhang der Sterblichkeit insgesamt und an Herz-/Kreislaufkrankungen sowie an Atemwegserkrankungen zeigen.

Die Ergebnisse der Analyse von Hoek et al. (2013) werden auch von der WHO im REVIHAAP bzw. HRAPIE-Bericht für die Berechnung in Gesundheitsfolgenabschätzungen empfohlen. Hoek und Kollegen berechneten aus 11 Effektschätzern pro Anstieg der NO<sub>2</sub>-Belastung um 10 µg/m<sup>3</sup> (Jahresmittel) eine Zunahme der krankheitsbedingten Sterblichkeit um 5.5% (95%-Konfidenzintervall: 3.1-8.0%). Dabei wurden nur Studien einbezogen, welche eine gute räumlich differenzierte Belastungsabschätzung von NO<sub>2</sub> in Städten z.B. mit Modellierung in Landnutzungsmodellen vorgenommen hatten.

Die US Umweltbehörde fand zwar viele Studien, welche generell für einen Zusammenhang der Sterblichkeit mit NO<sub>2</sub> sprachen (z.B. Krewski et al. 2000, Jerrett et al. 2013, Gan et al. 2013, Hart et al. 2013, Heinrich et al. 2013, Chen et al. 2013, Beelen, Hoek, van den Brandt, Goldbohm, Fischer, Schouten, Jerrett, et al. 2008), manche fanden aber keine Zusammenhänge (Krewski et al. 2009, Beelen, Raaschou-Nielsen, et al. 2014, Beelen,

Stafoggia, et al. 2014, Dimakopoulou et al. 2014, Pope et al. 2002, Abbey et al. 1999) und wieder andere zeigten eher keine unabhängigen Effekte von anderen Schadstoffen wie Russ und  $PM_{2.5}$  (Gan et al. 2013, Jerrett et al. 2013, Gan et al. 2011) und es konnten keine anderen verkehrsbedingten Schadstoffe getestet werden. Sie folgert daher, dass es noch keine ausreichenden Hinweise für einen kausalen Zusammenhang gebe. Die Metaanalyse von Faustini et al. (2014) geht aufgrund ihrer Analysen in Mehrschadstoffmodellen aber davon aus, dass die mit der  $NO_2$ -Belastung angezeigten Sterberisiken mindestens so bedeutend sind wie die mit  $PM_{2.5}$  assoziierten Risiken, und dass die Mehrschadstoffmodelle Hinweise auf eine unabhängige Rolle von  $NO_2$  oder der damit assoziierten Belastung aus der Verbrennung geben.

### 3.2.6 Schlussfolgerungen

Zusammenfassend kann man sagen, dass mit langfristig erhöhter  $NO_2$ -Belastung eine erhöhte Sterblichkeit und mehr Lungenkrebs beobachtet wurden. Bei Kindern wurde ein vermindertes Geburtsgewicht, ein verlangsamtes Lungenwachstum in Gebieten mit hoher Belastung und eine Zunahme von Asthma in Verkehrsnähe beschrieben.

Diese mit  $NO_2$  verbundenen Risiken sind in manchen Studien unabhängig von der Feinstaub- oder Verkehrsbelastung, in anderen z.B. für Lungenkrebs kann es nicht separat nachgewiesen werden oder es fehlen überzeugende Wirkungsmechanismen. Bei weiteren Krankheiten ist die Datenlage noch offen.

## 3.3 Wirkungen auf Kinder im Besonderen

Verschiedene Studien sprechen dafür, dass Kinder tendenziell mehr Zeit an der „frischen“ Luft verbringen als Erwachsene und somit mehr der Aussenluftverschmutzung ausgesetzt sind. Sie sind generell körperlich aktiver, was gemeinsam mit einer höheren Atemfrequenz und mehr Mund- statt Nasenatmung zu einer grösseren individuellen Belastung im Vergleich zu Erwachsenen führen könnte.

Kurzfristige Schwankungen der  $NO_2$ -Belastung waren bei Kindern mit Asthma in einem Grossteil von Studien mit 1.8-3.4 Mal mehr Asthma bedingten Krankenhauseintritten und Notfallkonsultationen verbunden als bei Erwachsenen (z.B. Villeneuve et al. 2007). Es gibt auch Hinweise für eine höhere Empfindlichkeit jüngerer Kinder (0-4 Jahre) gegenüber älteren Kindern (5-14 Jahre). Die Ergebnisse werden aber mit Vorsicht interpretiert, da im Alter unter 4 Jahren die Asthmadagnose schwierig ist und die Vergleiche daher fehlerbehaftet sein könnten. (United States Environmental Protection Agency: US EPA 2016, vgl. Kapitel 7.5.1.1)

Weiter oben wurden bereits spezifische Effekte präsentiert, die sich auf Kinder allein beziehen, wie beispielsweise ein verringertes Geburtsgewicht, vermindertes Lungenwachstum in der Kindheit, mehr Infektionskrankheiten der Atemwege, die Förderung der Asthmaentwicklung, die Verschlechterung des Gesundheitszustands bei von Asthma betroffenen Kindern und mögliche Verzögerung der gesunden Hirnentwicklung bei höher belasteten Kindern.

### 3.3.1 Schlussfolgerungen

Auch wenn die beobachteten Gesundheitseffekte nicht immer kausal dem  $NO_2$  zugeschrieben werden können, scheinen höher belastete Kinder (mit Asthma) einerseits empfindlicher zu sein bezüglich Atemwegsproblemen und andererseits könnten sie in ihrer gesunden Entwicklung (Geburtsgewicht, Lungenfunktion) beeinträchtigt werden.



### 3.4 Verschiedene Belastungsniveaus

Studien, welche die Dosis-Wirkungsbeziehungen zwischen gesundheitlicher Zielgrösse und der NO<sub>2</sub>-Belastung untersucht haben, kommen generell zum Schluss, dass die beobachteten Effekte auch bei tiefer Belastung (bis zu 10-20 µg/m<sup>3</sup>) gefunden werden können und eher keine Wirkschwellen zu finden sind. Meistens konnten lineare Dosis-Wirkungsbeziehungen beschrieben werden, so dass jede Belastungszunahme mit einer konstanten Zunahme des Gesundheitsrisikos einhergeht. (Strickland et al. 2010, Chen et al. 2013, Naess et al. 2007, Moolgavkar et al. 2013).

In den nachfolgenden Tabellen sind die Effektschätzer für die verschiedenen gesundheitlichen Zielgrössen aufgelistet. Tabelle 1 gibt Effektschätzer für Beziehungen mit kurzfristigen Schwankungen der NO<sub>2</sub>-Belastung wieder, wie sie von der WHO für Gesundheitsfolgenabschätzungen empfohlen werden. Tabelle 2 zeigt jene für Gesundheitsfolgen mit der langfristigen NO<sub>2</sub>-Belastung auf. Tabelle 3 schliesslich ergänzt Tabellen 1-2 mit Effektschätzern für weitere langfristige gesundheitliche Wirkungen, für die aber die wissenschaftliche Forschung noch keine Aussagen zu gesicherten und kausalen Zusammenhängen machen kann.

**Tabelle 1: Die von der WHO empfohlenen Dosis-Wirkungsbeziehungen für Gesundheitsfolgen kurzfristiger NO<sub>2</sub>-Belastungen in Gesundheitsfolgenabschätzungen (WHO, 2013a).**

NO <sub>2</sub> -Messgrösse	Zielgrösse	Effektschätzer RR (95%-CI) pro Anstieg um 10 µg/m <sup>3</sup>	Bemerkung, Quelle
NO <sub>2</sub> , Durchschnitt des höchsten 1 Std. Wertes des Sterbetages und des Tages davor	Krankheitsbedingte Sterblichkeit	0.3% (0.2-0.4%)	Alle Altersgruppen, ohne Schwelle, APHEA-2 (Samoli et al., 2006)
NO <sub>2</sub> , Tagesmittel	Spitaleintritte wegen Atemwegskrankheiten	1.8% (1.1-2.5%)	Alle Altersgruppen, ohne Schwelle, APED-Metaanalyse (Anderson et al., 2007)

**Tabelle 2: Die von der WHO empfohlenen Effektschätzer für Gesundheitsfolgen von Langzeitbelastung mit NO<sub>2</sub> für die Verwendung in Gesundheitsfolgenabschätzungen (WHO, 2013a).**

NO <sub>2</sub> -Messgrösse	Zielgrösse	Effektschätzer RR (95%-CI)	Bemerkung, Quelle
NO <sub>2</sub> , Jahresdurchschnitt	Krankheitsbedingte Sterblichkeit	5.5% (3.1-8%) pro Anstieg um 10 µg/m <sup>3</sup>	30 Jahre und älter, ab 20 µg/m <sup>3</sup> (Hoek et al., 2013)
NO <sub>2</sub> , Jahresdurchschnitt	Atemwegsbeschwerden (Bronchitis) bei asthmatischen Kindern	2.1% (-1 - 6%) pro Anstieg um 1 µg/m <sup>3</sup>	5-14 Jährige, ohne Schwelle (CHS-Studie McConnell et al., 2003)

**Tabelle 3: Weitere Gesundheitsfolgen, für die Zusammenhänge mit der langfristigen NO<sub>2</sub>-Belastung gefunden werden, die möglicherweise nicht ursächlich dem NO<sub>2</sub>, aber anderen verkehrsbedingten Schadstoffen zuzuschreiben sind.**

NO <sub>2</sub> -Messgrösse	Zielgrösse	Effektschätzer RR (95%-CI)	Bemerkung, Quelle
NO <sub>2</sub> , Jahresdurchschnitt	Asthmaentstehung bei Kindern	15% (6-23%) pro Anstieg um 10 µg/m <sup>3</sup>	(Anderson, Favarato, and Atkinson 2013)
NO <sub>2</sub> , Jahresdurchschnitt	Verringertes Lungenwachstum bei Kindern	15.3 ml (5.8-24.9 ml) ml pro Unterschied von 10 µg/m <sup>3</sup> über 8 Jahre	10-18 Jährige CHS (Gauderman et al. 2004)
NO <sub>2</sub> , Jahresdurchschnitt	Diabetes Typ 2	8% (0-17%) pro Unterschied von 10 µg/m <sup>3</sup>	(Eze et al. 2015)
NO <sub>2</sub> , Jahresdurchschnitt	Verringertes Geburtsgewicht	7.3g (3-11.7g) pro Unterschied von 10 µg/m <sup>3</sup>	(Stieb et al. 2012)

Tabelle 4 zeigt die prozentuale Zunahme der in Tabellen 1 und 2 gezeigten kurzfristigen und langfristigen Wirkungen für hypothetische Regionen mit Jahresmittelwerten von 40, 50 und 70 µg/m<sup>3</sup> verglichen mit einer wenig belasteten Region (20µg/m<sup>3</sup>).

Aus Tabelle 4 lässt sich an Hand der Sterblichkeit folgendes Beispiel errechnen. Kurzfristig nimmt die Sterblichkeit bei einer Zunahme der NO<sub>2</sub> Tagesmittelwerte um 10 µg/m<sup>3</sup> um 0.3% zu. In einer Region mit täglichen Durchschnittswerten von 60 anstatt 20 µg/m<sup>3</sup> (Referenz) würden die Sofortwirkungen dieser Belastung die Sterblichkeit um ca. 1.2% erhöhen. Falls in der belasteten Region täglich 100 Personen sterben, müsste mehr als ein Todesfall pro Tag der Luftverschmutzung angelastet werden.

Langfristig läge die Sterblichkeit in einer Region mit 60 anstatt 20µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub>-Belastung (d.h. Belastungsunterschied von 40 µg/m<sup>3</sup>) 22% höher. Folglich würden bei jährlich 35000 (im Jahr 2015 starben in Berlin 34'278 Personen) Todesfällen mehr als 7000 der Schadstoffbelastung angelastet werden.

**Tabelle 4 Prozent Zunahme der Sterbe- und Krankheitsfälle für eine Region in welcher die Tagesmittelwerte – und folglich die Jahresmittelwerte – der NO<sub>2</sub> Konzentration im Durchschnitt bei 40, 50 und 70 µg/m<sup>3</sup> liegen verglichen mit einer wenig belasteten Referenzregion mit einem Mittelwert von 20µg/m<sup>3</sup> NO<sub>2</sub> (vgl. Tabellen 1 und 2).**

Gesundheitliche Zielgrösse	Relatives Risiko	Prozent Zunahme verglichen mit Referenzregion bei Jahresmittelwerten (µg/m <sup>3</sup> )			
		20	40	50	70
<i>Kurzfristige Wirkungen</i>					
Krankheitsbedingte Sterblichkeit	0.3%	Referenz 100 Todesfälle pro Tag <sup>1</sup>	0.6% +0.6 Fälle	0.9% +1 Fall (0.9)	1.5% +1.5 Fälle pro Tag
Spitaleintritte wegen Atemwegserkrankungen	1.8%	Referenz 112 pro Tag <sup>2</sup>	3.6% +3 Fälle	5.5% +6 Fälle	9.1% +10 Fälle
<i>Langfristige Wirkungen</i>					
Krankheitsbedingte Sterblichkeit	5.5%	Referenz 33'000 Sterbefälle pro Jahr <sup>3</sup>	11% +3630 Fälle	16.5% +5'445 Fälle	27.5% +9075 Fälle
Atemwegsbeschwerden (Bronchitis) bei asthmatischen Kindern	2.1% pro 1µg/m <sup>3</sup>	Referenz 9500 Bronchitisfälle <sup>4</sup>	42% +3990 Fälle	63% +5985 Fälle	105% Verdoppelung der Fälle: 9975

<sup>1</sup> Abgeschätzt aus den jährlichen Todesfällen von 34'278 in Berlin 2015 (Amt für Statistik Berlin-Brandenburg 2017)

<sup>2</sup> In Augsburg wurden 2011-2012 durchschnittlich 3.2 Spitaleintritte pro 100'000 Einwohner wegen Atemwegserkrankungen verzeichnet, bei 3.5 Millionen Einwohnern in Berlin wären das 112 Spitaleintritte täglich wegen Atemwegserkrankungen (Lanzinger et al. 2016)

<sup>3</sup> Todesfälle 2015 abzüglich Unfall bedingter Todesfälle von ca. 1000 mit Abrundung

<sup>4</sup> Gemäss Statistischem Amt sind 13.5% der Berliner Bevölkerung unter 15 Jahren also 472'500 Kinder bei 3.5 Millionen Bevölkerung (Amt für Statistik Berlin-Brandenburg 2017), 10% der Kinder bis 15 Jahre in Deutschland haben Asthma (Lungeninformationsdienst - HelmholtzZentrum münchen 2016), also 47'200 Kindern mit Asthma, ca. 20% der Kinder könnten im vergangenen Jahr eine Bronchitis bei Belastungen um 20 µg/m<sup>3</sup> gehabt haben (McConnell et al. 1999), also 9440 Kinder.

## 4 Literaturverzeichnis

- Abbey, D. E., N. Nishino, W. F. McDonnell, R. J. Burchette, S. F. Knutsen, W. Lawrence Beeson, and J. X. Yang. 1999. "Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers." *Am J Respir Crit Care Med* 159 (2):373-82. doi: 10.1164/ajrccm.159.2.9806020.
- Ackermann-Lieblich, U., P. Leuenberger, J. Schwartz, C. Schindler, C. Monn, G. Bolognini, J. P. Bongard, O. Brandli, G. Domenighetti, S. Elsasser, L. Grize, W. Karrer, R. Keller, H. Keller-Wossidlo, N. Künzli, B. W. Martin, T. C. Medici, A. P. Perruchoud, M. H. Schoni, J. M. Tschopp, B. Villiger, B. Wüthrich, J. P. Zellweger, and E. Zemp. 1997. "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* 155 (1):122-9. doi: 10.1164/ajrccm.155.1.9001300.
- Adam, M., T. Schikowski, A. E. Carsin, Y. Cai, B. Jacquemin, M. Sanchez, A. Vierkotter, A. Marcon, D. Keidel, D. Sugiri, Z. Al Kanani, R. Nadif, V. Siroux, R. Hardy, D. Kuh, T. Rochat, P. O. Bridevaux, M. Eeftens, M. Y. Tsai, S. Villani, H. C. Phuleria, M. Birk, J. Cyrus, M. Cirach, A. de Nazelle, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Forsberg, K. de Hoogh, C. Declerq, R. Bono, P. Piccioni, U. Quass, J. Heinrich, D. Jarvis, I. Pin, R. Beelen, G. Hoek, B. Brunekreef, C. Schindler, J. Sunyer, U. Kramer, F. Kauffmann, A. L. Hansell, N. Künzli, and N. Probst-Hensch. 2014. "Adult lung function and long-term air pollution exposure. ESCAPE: a multicentre cohort study and meta-analysis." *Eur Respir J*. doi: 10.1183/09031936.00130014.
- Amt für Statistik Berlin-Brandenburg. 2017. "Statistik Berlin-Brandenburg." accessed 20.3.2017. <https://www.statistik-berlin-brandenburg.de>.
- Anderson, H. Ross, Graziella Favarato, and Richard W. Atkinson. 2013. "Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies." *Air Quality Atmosphere and Health* 6 (1):47-56. doi: doi:10.1007/s11869-011-0144-5.
- Anderson, HR, RW Atkinson, SA Bremner, J Carrington, and J Peacock. 2007. Quantitative systematic review of short term associations between ambient air pollution (particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulphur dioxide and carbon monoxide), and mortality and morbidity. London: Department of Health.
- Atkinson, R. W., I. M. Carey, A. J. Kent, T. P. van Staa, H. R. Anderson, and D. G. Cook. 2013. "Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases." *Epidemiology* 24 (1):44-53. doi: 10.1097/EDE.0b013e318276ccb8.
- BAFU. 2014. Switzerland's Informative Inventory Report 2014 (IIR). Submission under the UNECE Convention on Long-range Transboundary Air Pollution. Bern: Bundesamt für Umwelt.
- Beckerman, B. S., M. Jerrett, M. Finkelstein, P. Kanaroglou, J. R. Brook, M. A. Arain, M. R. Sears, D. Stieb, J. Balmes, and K. Chapman. 2012. "The association between chronic exposure to traffic-related air pollution and ischemic heart disease." *J Toxicol Environ Health A* 75 (7):402-11. doi: 10.1080/15287394.2012.670899.
- Beelen, R., G. Hoek, P. A. van den Brandt, R. A. Goldbohm, P. Fischer, L. J. Schouten, B. Armstrong, and B. Brunekreef. 2008. "Long-term exposure to traffic-related air pollution and lung cancer risk." *Epidemiology* 19 (5):702-10. doi: 10.1097/EDE.0b013e318181b3ca.
- Beelen, R., G. Hoek, P. A. van den Brandt, R. A. Goldbohm, P. Fischer, L. J. Schouten, M. Jerrett, E. Hughes, B. Armstrong, and B. Brunekreef. 2008. "Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study)." *Environ Health Perspect* 116 (2):196-202. doi: 10.1289/ehp.10767.
- Beelen, R., O. Raaschou-Nielsen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, A. S. Havulinna, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, W. Nystad, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C.

- G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, K. Overvad, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, R. Hampel, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, N. Künzli, C. Schindler, T. Schikowski, M. Adam, H. Phuleria, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, C. Declercq, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, and G. Hoek. 2014. "Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project." *Lancet* 383 (9919):785-95. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62158-3.
- Beelen, R., M. Stafoggia, O. Raaschou-Nielsen, Z. J. Andersen, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, B. Brunekreef, G. Weinmayr, B. Hoffmann, K. Wolf, E. Samoli, D. Houthuijs, M. Nieuwenhuijsen, A. Oudin, B. Forsberg, D. Olsson, V. Salomaa, T. Lanki, T. Yli-Tuomi, B. Oftedal, G. Aamodt, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, A. Pyko, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Eeftens, M. Bots, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, D. Sugiri, U. Kramer, J. Heinrich, K. de Hoogh, T. Key, A. Peters, J. Cyrus, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, E. Schaffner, N. Probst-Hensch, J. Dratva, R. Ducret-Stich, A. Vilier, F. Clavel-Chapelon, M. Stempfelet, S. Grioni, V. Krogh, M. Y. Tsai, A. Marcon, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, P. Vineis, and G. Hoek. 2014. "Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts." *Epidemiology* 25 (3):368-78. doi: 10.1097/EDE.0000000000000076.
- Boogaard, H., P. H. Fischer, N. A. Janssen, G. P. Kos, E. P. Weijers, F. R. Cassee, S. C. van der Zee, J. J. de Hartog, K. Meliefste, M. Wang, B. Brunekreef, and G. Hoek. 2013. "Respiratory effects of a reduction in outdoor air pollution concentrations." *Epidemiology* 24 (5):753-61. doi: 10.1097/EDE.0b013e31829e1639.
- Brook, R. D., M. Jerrett, J. R. Brook, R. L. Bard, and M. M. Finkelstein. 2008. "The relationship between diabetes mellitus and traffic-related air pollution." *J Occup Environ Med* 50 (1):32-8. doi: 10.1097/JOM.0b013e31815dba70.
- Brook, R. D., S. Rajagopalan, C. A. Pope, 3rd, J. R. Brook, A. Bhatnagar, A. V. Diez-Roux, F. Holguin, Y. Hong, R. V. Luepker, M. A. Mittelman, A. Peters, D. Siscovick, S. C. Smith, Jr., L. Whitsel, J. D. Kaufman, Epidemiology American Heart Association Council on, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease Prevention, Physical Activity Council on Nutrition, and Metabolism. 2010. "Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association." *Circulation* 121 (21):2331-78. doi: 10.1161/CIR.0b013e3181d8bece1.
- Brown, J. S. 2015. "Nitrogen dioxide exposure and airway responsiveness in individuals with asthma." *Inhalation Toxicology* 27 (1):1-14. doi: 10.3109/08958378.2014.979960.
- Brunekreef, B., R. Beelen, G. Hoek, L. Schouten, S. Bausch-Goldbohm, P. Fischer, B. Armstrong, E. Hughes, M. Jerrett, and P. van den Brandt. 2009. Effects of long-term exposure to traffic-related air pollution on respiratory and cardiovascular mortality in the Netherlands: The NLCS-AIR Study. Boston, MA: Health Effects Institute.
- Campen, M., S. Robertson, A. Lund, J. Lucero, and J. McDonald. 2014. "Engine exhaust particulate and gas phase contributions to vascular toxicity." *Inhal Toxicol* 26 (6):353-60. doi: 10.3109/08958378.2014.897776.
- Carey, I. M., R. W. Atkinson, A. J. Kent, T. van Staa, D. G. Cook, and H. R. Anderson. 2013. "Mortality associations with long-term exposure to outdoor air pollution in a national English cohort." *Am J Respir Crit Care Med* 187 (11):1226-33. doi: 10.1164/rccm.201210-1758OC.
- Cesaroni, G., F. Forastiere, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, C. Badaloni, R. Beelen, B. Caracciolo, U. de Faire, R. Erbel, K. T. Eriksen, L. Fratiglioni, C. Galassi, R. Hampel, M. Heier, F. Hennig, A. Hilding, B. Hoffmann, D. Houthuijs, K. H. Jockel, M. Korek, T. Lanki, K. Leander, P. K. Magnusson, E. Migliore, C. G. Ostenson, K. Overvad, N. L.

- Pedersen, J. P. J., J. Penell, G. Pershagen, A. Pyko, O. Raaschou-Nielsen, A. Ranzi, F. Ricceri, C. Sacerdote, V. Salomaa, W. Swart, A. W. Turunen, P. Vineis, G. Weinmayr, K. Wolf, K. de Hoogh, G. Hoek, B. Brunekreef, and A. Peters. 2014. "Long term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events: prospective cohort study and meta-analysis in 11 European cohorts from the ESCAPE Project." *BMJ* 348:f7412. doi: 10.1136/bmj.f7412.
- Cesaroni, Giulia, Chiara Badaloni, Claudio Gariazzo, Massimo Stafoggia, Roberto Sozzi, Marina Davoli, and Francesco Forastiere. 2013. "Long-Term Exposure to Urban Air Pollution and Mortality in a Cohort of More than a Million Adults in Rome." *Environmental Health Perspectives* 121 (3):324-331. doi: doi:10.1289/ehp.1205862.
- Chen, H., M. S. Goldberg, R. T. Burnett, M. Jerrett, A. J. Wheeler, and P. J. Villeneuve. 2013. "Long-term exposure to traffic-related air pollution and cardiovascular mortality." *Epidemiology* 24 (1):35-43. doi: 10.1097/EDE.0b013e318276c005.
- Clark, C., R. Crombie, J. Head, I. van Kamp, E. van Kempen, and S. A. Stansfeld. 2012. "Does traffic-related air pollution explain associations of aircraft and road traffic noise exposure on children's health and cognition? A secondary analysis of the United Kingdom sample from the RANCH project." *Am J Epidemiol* 176 (4):327-37. doi: 10.1093/aje/kws012.
- Dimakopoulou, K., E. Samoli, R. Beelen, M. Stafoggia, Z. J. Andersen, B. Hoffmann, P. Fischer, M. Nieuwenhuijsen, P. Vineis, W. Xun, G. Hoek, O. Raaschou-Nielsen, A. Oudin, B. Forsberg, L. Modig, P. Jousilahti, T. Lanki, A. Turunen, B. Oftedal, P. Nafstad, P. E. Schwarze, J. Penell, L. Fratiglioni, N. Andersson, N. Pedersen, M. Korek, U. De Faire, K. T. Eriksen, A. Tjonneland, T. Becker, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, M. Y. Tsai, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, A. Marcon, U. Kramer, T. A. Kuhlbusch, M. Vossoughi, T. Key, K. de Hoogh, R. Hampel, A. Peters, J. Heinrich, G. Weinmayr, H. Concin, G. Nagel, A. Ineichen, B. Jacquemin, M. Stempfelet, A. Vilier, F. Ricceri, C. Sacerdote, X. Pedeli, M. Katsoulis, A. Trichopoulou, B. Brunekreef, and K. Katsouyanni. 2014. "Air pollution and nonmalignant respiratory mortality in 16 cohorts within the ESCAPE project." *Am J Respir Crit Care Med* 189 (6):684-96. doi: 10.1164/rccm.201310-1777OC.
- EKL. 2005. Stickstoffhaltige Luftschadstoffe in der Schweiz. Status-Bericht der Eidg. Kommission für Lufthygiene. Bern.
- European Environment Agency. 2016. Air quality in Europe - 2016 report. Copenhagen: European Environment Agency,.
- Eze, I. C., L. G. Hemkens, H. C. Bucher, B. Hoffmann, C. Schindler, N. Kunzli, T. Schikowski, and N. M. Probst-Hensch. 2015. "Association between Ambient Air Pollution and Diabetes Mellitus in Europe and North America: Systematic Review and Meta-Analysis." *Environmental Health Perspectives* 123 (5):381-389. doi: 10.1289/ehp.1307823.
- Eze, I. C., E. Schaffner, E. Fischer, T. Schikowski, M. Adam, M. Imboden, M. Tsai, D. Carballo, A. von Eckardstein, N. Künzli, C. Schindler, and N. Probst-Hensch. 2014. "Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort." *Environ Int* 70:95-105. doi: 10.1016/j.envint.2014.05.014.
- Faustini, A., R. Rapp, and F. Forastiere. 2014. "Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies." *Eur Respir J*. doi: 10.1183/09031936.00114713.
- Filleul, L., V. Rondeau, S. Vandentorren, N. Le Moual, A. Cantagrel, I. Annesi-Maesano, D. Charpin, C. Declercq, F. Neukirch, C. Paris, D. Vervloet, P. Brochard, J. F. Tessier, F. Kauffmann, and I. Baldi. 2005. "Twenty five year mortality and air pollution: results from the French PAARC survey." *Occup Environ Med* 62 (7):453-60. doi: 10.1136/oem.2004.014746.
- Forbes, L. J., V. Kapetanakis, A. R. Rudnicka, D. G. Cook, T. Bush, J. R. Stedman, P. H. Whincup, D. P. Strachan, and H. R. Anderson. 2009. "Chronic exposure to outdoor air pollution and lung function in adults." *Thorax* 64 (8):657-63. doi: 10.1136/thx.2008.109389.
- Freire, C., R. Ramos, R. Puertas, M. J. Lopez-Espinosa, J. Julvez, I. Aguilera, F. Cruz, M. F. Fernandez, J. Sunyer, and N. Olea. 2010. "Association of traffic-related air pollution

- with cognitive development in children." *Journal of Epidemiology and Community Health* 64 (3):223-228. doi: 10.1136/jech.2008.084574.
- Fuertes, E., M. Brauer, E. MacIntyre, M. Bauer, T. Bellander, A. von Berg, D. Berdel, B. Brunekreef, M. Chan-Yeung, U. Gehring, O. Herbarth, B. Hoffmann, M. Kerkhof, C. Klumper, S. Koletzko, A. Kozyrskyj, I. Kull, J. Heinrich, E. Melen, G. Pershagen, D. Postma, C. M. Tiesler, C. Carlsten, and T. A. G. Study Group. 2013. "Childhood allergic rhinitis, traffic-related air pollution, and variability in the GSTP1, TNF, TLR2, and TLR4 genes: results from the TAG Study." *J Allergy Clin Immunol* 132 (2):342-52 e2. doi: 10.1016/j.jaci.2013.03.007.
- Gan, W., M. Koehoorn, H. Davies, P. Demers, L. Tamburic, and M. Brauer. 2011. "Long-term exposure to traffic-related air pollution and the risk of coronary heart disease hospitalization and mortality." *Environmental Health Perspectives* 119 (4):501-507. doi: 10.1289/ehp.1002511.
- Gan, W. Q., J. M. FitzGerald, C. Carlsten, M. Sadatsafavi, and M. Brauer. 2013. "Associations of ambient air pollution with chronic obstructive pulmonary disease hospitalization and mortality." *Am J Respir Crit Care Med* 187 (7):721-7. doi: 10.1164/rccm.201211-2004OC.
- Gauderman, W. J., E. Avol, F. Gilliland, H. Vora, D. Thomas, K. Berhane, R. McConnell, N. Kuenzli, F. Lurmann, E. Rappaport, H. Margolis, D. Bates, and J. Peters. 2004. "The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age." *N Engl J Med* 351 (11):1057-67. doi: 10.1056/NEJMoa040610.
- Gehring, U., O. Gruzieva, R. M. Agius, R. Beelen, A. Custovic, J. Cyrus, M. Eeftens, C. Flexeder, E. Fuertes, J. Heinrich, B. Hoffmann, J. C. de Jongste, M. Kerkhof, C. Klumper, M. Korek, A. Molter, E. S. Schultz, A. Simpson, D. Sugiri, M. Svartengren, A. von Berg, A. H. Wijga, G. Pershagen, and B. Brunekreef. 2013. "Air pollution exposure and lung function in children: the ESCAPE project." *Environ Health Perspect* 121 (11-12):1357-64. doi: 10.1289/ehp.1306770.
- Götschi, T., J. Heinrich, J. Sunyer, and N. Künzli. 2008. "Long-term effects of ambient air pollution on lung function: a review." *Epidemiology* 19 (5):690-701. doi: 10.1097/EDE.0b013e318181650f.
- Greenpeace e.V. 2016. Diesel: Das Problem - Wie Dieselmotoren die Luft in deutschen Städten ruinieren. Hamburg: Greenpeace e.V.,.
- Gruzieva, O., T. Bellander, K. Eneroth, I. Kull, E. Melen, E. Nordling, M. van Hage, M. Wickman, V. Moskalenko, O. Hulchiy, and G. Pershagen. 2012. "Traffic-related air pollution and development of allergic sensitization in children during the first 8 years of life." *J Allergy Clin Immunol* 129 (1):240-6. doi: 10.1016/j.jaci.2011.11.001.
- Gruzieva, O., U. Gehring, R. Aalberse, R. Agius, R. Beelen, H. Behrendt, T. Bellander, M. Birk, J. C. de Jongste, E. Fuertes, J. Heinrich, G. Hoek, C. Klumper, G. Koppelman, M. Korek, U. Kramer, S. Lindley, A. Molter, A. Simpson, M. Standl, M. van Hage, A. von Berg, A. Wijga, B. Brunekreef, and G. Pershagen. 2014. "Meta-analysis of air pollution exposure association with allergic sensitization in European birth cohorts." *J Allergy Clin Immunol* 133 (3):767-76 e7. doi: 10.1016/j.jaci.2013.07.048.
- Guxens, M., I. Aguilera, F. Ballester, M. Estarlich, A. Fernandez-Somoano, A. Lertxundi, N. Lertxundi, M. A. Mendez, A. Tardon, M. Vrijheid, J. Sunyer, and Inma Project. 2012. "Prenatal exposure to residential air pollution and infant mental development: modulation by antioxidants and detoxification factors." *Environ Health Perspect* 120 (1):144-9. doi: 10.1289/ehp.1103469.
- Guxens, M., R. Garcia-Esteban, L. Giorgis-Allemand, J. Forn, C. Badaloni, F. Ballester, R. Beelen, G. Cesaroni, L. Chatzi, M. de Agostini, A. de Nazelle, M. Eeftens, M. F. Fernandez, A. Fernandez-Somoano, F. Forastiere, U. Gehring, A. Ghasabian, B. Heude, V. W. Jaddoe, C. Klumper, M. Kogevinas, U. Kramer, B. Larroque, A. Lertxundi, N. Lertxuni, M. Murcia, V. Navel, M. Nieuwenhuijsen, D. Porta, R. Ramos, T. Roumeliotaki, R. Slama, M. Sørensen, E. G. Stephanou, D. Sugiri, A. Tardon, H. Tiemeier, C. M. Tiesler, F. C. Verhulst, T. Vrijkotte, M. Wilhelm, B. Brunekreef, G. Pershagen, and J. Sunyer. 2014. "Air pollution during pregnancy and childhood cognitive and psychomotor development: six European birth cohorts." *Epidemiology* 25 (5):636-47. doi: 10.1097/EDE.000000000000133.

- Hannam, K., R. McNamee, P. Baker, C. Sibley, and R. Agius. 2014. "Air pollution exposure and adverse pregnancy outcomes in a large UK birth cohort: use of a novel spatio-temporal modelling technique." *Scand J Work Environ Health*. doi: 10.5271/sjweh.3423.
- Hart, J. E., E. Garshick, D. W. Dockery, T. J. Smith, L. Ryan, and F. Laden. 2011. "Long-term ambient multipollutant exposures and mortality." *Am J Respir Crit Care Med* 183 (1):73-8. doi: 10.1164/rccm.200912-1903OC.
- Hart, J. E., E. B. Rimm, K. M. Rexrode, and F. Laden. 2013. "Changes in traffic exposure and the risk of incident myocardial infarction and all-cause mortality." *Epidemiology* 24 (5):734-42. doi: 10.1097/EDE.0b013e31829d5dae.
- Heinrich, J., E. Thiering, P. Rzehak, U. Kramer, M. Hochadel, K. M. Rauchfuss, U. Gehring, and H. E. Wichmann. 2013. "Long-term exposure to NO<sub>2</sub> and PM<sub>10</sub> and all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort of women." *Occup Environ Med* 70 (3):179-86. doi: 10.1136/oemed-2012-100876.
- Hoek, G., R. M. Krishnan, R. Beelen, A. Peters, B. Ostro, B. Brunekreef, and J. D. Kaufman. 2013. "Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review." *Environ Health* 12 (1):43. doi: 10.1186/1476-069X-12-43.
- Hystad, P., P. A. Demers, K. C. Johnson, R. M. Carpiano, and M. Brauer. 2013. "Long-term residential exposure to air pollution and lung cancer risk." *Epidemiology* 24 (5):762-72. doi: 10.1097/EDE.0b013e3182949ae7.
- Jacquemin, B., J. Lepeule, A. Boudier, C. Arnould, M. Benmerad, C. Chappaz, J. Ferran, F. Kauffmann, X. Morelli, I. Pin, C. Pison, I. Rios, S. Temam, N. Künzli, R. Slama, and V. Siroux. 2013. "Impact of geocoding methods on associations between long-term exposure to urban air pollution and lung function." *Environ Health Perspect* 121 (9):1054-60. doi: 10.1289/ehp.1206016.
- Jerrett, M., R. T. Burnett, B. S. Beckerman, M. C. Turner, D. Krewski, G. Thurston, R. V. Martin, A. van Donkelaar, E. Hughes, Y. Shi, S. M. Gapstur, M. J. Thun, and C. A. Pope, 3rd. 2013. "Spatial analysis of air pollution and mortality in California." *Am J Respir Crit Care Med* 188 (5):593-9. doi: 10.1164/rccm.201303-0609OC.
- Kramer, U., C. Herder, D. Sugiri, K. Strassburger, T. Schikowski, U. Ranft, and W. Rathmann. 2010. "Traffic-related air pollution and incident type 2 diabetes: results from the SALIA cohort study." *Environ Health Perspect* 118 (9):1273-9. doi: 10.1289/ehp.0901689.
- Krewski, D., R. T. Burnett, M. S. Goldberg, K. Hoover, J. Siemiatycki, M. Jerrett, M. Abrahamowicz, and W. H. White. 2000. Reanalysis of the Harvard Six Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality. In *HEI Special Report*. Cambridge, MA: Health Effects Institute.
- Krewski, D., M. Jerrett, R. T. Burnett, R. Ma, E. Hughes, Y. Shi, M. C. Turner, C. A. Pope, 3rd, G. Thurston, E. E. Calle, M. J. Thun, B. Beckerman, P. DeLuca, N. Finkelstein, K. Ito, D. K. Moore, K. B. Newbold, T. Ramsay, Z. Ross, H. Shin, and B. Tempalski. 2009. "Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality." *Res Rep Health Eff Inst* (140):5-114; discussion 115-36.
- Künzli, N., S. Medina, R. Kaiser, P. Quenel, F. Horak, Jr., and M. Studnicka. 2001. "Assessment of deaths attributable to air pollution: should we use risk estimates based on time series or on cohort studies?" *Am J Epidemiol* 153 (11):1050-5.
- Kutlar Joss, M., D. Dyntar, and R. Rapp. 2015. *Gesundheitliche Wirkungen der NO<sub>2</sub>-Belastung auf den Menschen*. Basel: Schweizerischen Tropen- und Public Health Institut.
- Lafuente, R., N. Garcia-Blaquez, B. Jacquemin, and M. A. Checa. 2016. "Outdoor air pollution and sperm quality." *Fertility and Sterility* 106 (4):880-896. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.08.022.
- Lanzinger, S., A. Schneider, S. Breitner, M. Stafoggia, I. Erzen, M. Dostal, A. Pastorkova, S. Bastian, J. Cyrus, A. Zscheppang, T. Kolodnitska, A. Peters, and UFIREG Study Grp. 2016. "Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study." *Environment International* 88:44-52. doi: 10.1016/j.envint.2015.12.006.



- Lipsett, M. J., B. D. Ostro, P. Reynolds, D. Goldberg, A. Hertz, M. Jerrett, D. F. Smith, C. Garcia, E. T. Chang, and L. Bernstein. 2011. "Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California teachers study cohort." *Am J Respir Crit Care Med* 184 (7):828-35. doi: 10.1164/rccm.201012-2082OC.
- Liu, Y. C., S. Yan, K. Poh, S. Y. Liu, E. Iyoriobhe, and D. A. Sterling. 2016. "Impact of air quality guidelines on COPD sufferers." *International Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease* 11:839-872. doi: 10.2147/Copd.S49378.
- Loomis, D., Y. Grosse, B. Lauby-Secretan, F. El Ghissassi, V. Bouvard, L. Benbrahim-Tallaa, N. Guha, R. Baan, H. Mattock, K. Straif, and Iarc International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. 2013. "The carcinogenicity of outdoor air pollution." *Lancet Oncol* 14 (13):1262-3.
- Lungeninformationsdienst - HelmholtzZentrum münchen. 2016. "Asthma bronchiale bei Kindern und Jugendlichen." Lungeninformationsdienst - HelmholtzZentrum münchen,, accessed 23.3.2017. <https://www.lungeninformationsdienst.de/aktuelles/schwerpunktthemen/kindliches-asthma/>.
- MacIntyre, E. A., U. Gehring, A. Molter, E. Fuertes, C. Klumper, U. Kramer, U. Quass, B. Hoffmann, M. Gascon, B. Brunekreef, G. H. Koppelman, R. Beelen, G. Hoek, M. Birk, J. C. de Jongste, H. A. Smit, J. Cyrus, O. Gruzjeva, M. Korek, A. Bergstrom, R. M. Agius, F. de Vocht, A. Simpson, D. Porta, F. Forastiere, C. Badaloni, G. Cesaroni, A. Esplugues, A. Fernandez-Somoano, A. Lerxundi, J. Sunyer, M. Cirach, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, and J. Heinrich. 2014. "Air pollution and respiratory infections during early childhood: an analysis of 10 European birth cohorts within the ESCAPE Project." *Environ Health Perspect* 122 (1):107-13. doi: 10.1289/ehp.1306755.
- McConnell, R., K. Berhane, F. Gilliland, S. J. London, H. Vora, E. Avol, W. J. Gauderman, H. G. Margolis, F. Lurmann, D. C. Thomas, and J. M. Peters. 1999. "Air pollution and bronchitic symptoms in Southern California children with asthma." *Environmental Health Perspectives* 107 (9):757-760. doi: Doi 10.2307/3434662.
- McConnell, R., K. Berhane, F. Gilliland, J. Molitor, D. Thomas, F. Lurmann, E. Avol, W. J. Gauderman, and J. M. Peters. 2003. "Prospective study of air pollution and bronchitic symptoms in children with asthma." *Am J Respir Crit Care Med* 168 (7):790-7. doi: 10.1164/rccm.200304-466OC.
- Mills, I. C., R. W. Atkinson, H. R. Anderson, R. L. Maynard, and D. P. Strachan. 2016. "Distinguishing the associations between daily mortality and hospital admissions and nitrogen dioxide from those of particulate matter: a systematic review and meta-analysis." *Bmj Open* 6 (7). doi: ARTN e010751  
10.1136/bmjopen-2015-010751.
- Mills, I. C., R. W. Atkinson, and S. Kang. 2015. "Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions (vol 5, e006946, 2015)." *Bmj Open* 5 (7). doi: ARTN e006946  
10.1136/bmjopen-2014-006946corr1.
- Moolgavkar, S. H., R. O. McClellan, A. Dewanji, J. Turim, E. G. Luebeck, and M. Edwards. 2013. "Time-Series Analyses of Air Pollution and Mortality in the United States: A Subsampling Approach." *Environmental Health Perspectives* 121 (1):73-78. doi: 10.1289/ehp.1104507.
- Morales, E., J. Julvez, M. Torrent, R. de Cid, M. Guxens, M. Bustamante, N. Künzli, and J. Sunyer. 2009. "Association of early-life exposure to household gas appliances and indoor nitrogen dioxide with cognition and attention behavior in preschoolers." *American Journal of Epidemiology* 169 (11):1327-1336. doi: 10.1093/aje/kwp067.
- Mustafic, H., P. Jabre, C. Caussin, M. H. Murad, S. Escolano, M. Tafflet, M. C. Perier, E. Marijon, D. Vernerey, J. P. Empana, and X. Jouven. 2012. "Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis." *JAMA* 307 (7):713-21. doi: 10.1001/jama.2012.126.
- Naess, O., P. Nafstad, G. Aamodt, B. Claussen, and P. Rosland. 2007. "Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to

- nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway." *Am J Epidemiol* 165 (4):435-43. doi: 10.1093/aje/kwk016.
- Nyberg, F., P. Gustavsson, L. Jarup, T. Bellander, N. Berglind, R. Jakobsson, and G. Pershagen. 2000. "Urban air pollution and lung cancer in Stockholm." *Epidemiology* 11 (5):487-95.
- Papathomas, M., J. Molitor, S. Richardson, E. Riboli, and P. Vineis. 2011. "Examining the joint effect of multiple risk factors using exposure risk profiles: Lung cancer in non-smokers." *Environmental Health Perspectives* 119 (1):84-91. doi: 10.1289/ehp.1002118.
- Pedersen, M., L. Giorgis-Allemand, C. Bernard, I. Aguilera, A. M. Andersen, F. Ballester, R. M. Beelen, L. Chatzi, M. Cirach, A. Danileviciute, A. Dedele, Mv Eijdsden, M. Estarlich, A. Fernandez-Somoano, M. F. Fernandez, F. Forastiere, U. Gehring, R. Grazuleviciene, O. Gruzieva, B. Heude, G. Hoek, K. de Hoogh, E. H. van den Hooven, S. E. Haberg, V. W. Jaddoe, C. Klumper, M. Korek, U. Kramer, A. Lerchundi, J. Lepeule, P. Nafstad, W. Nystad, E. Patelarou, D. Porta, D. Postma, O. Raaschou-Nielsen, P. Rudnai, J. Sunyer, E. Stephanou, M. Sørensen, E. Thiering, D. Tuffnell, M. J. Varro, T. G. Vrijkotte, A. Wijga, M. Wilhelm, J. Wright, M. J. Nieuwenhuijsen, G. Pershagen, B. Brunekreef, M. Kogevinas, and R. Slama. 2013. "Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE)." *Lancet Respir Med* 1 (9):695-704. doi: 10.1016/S2213-2600(13)70192-9.
- Pope, C. A., 3rd. 2007. "Mortality effects of longer term exposures to fine particulate air pollution: review of recent epidemiological evidence." *Inhal Toxicol* 19 Suppl 1:33-8. doi: 10.1080/08958370701492961.
- Pope, C. Arden, III, Richard T. Burnett, Michael J. Thun, Eugenia E. Calle, Daniel Krewski, Kazuhiko Ito, and George D. Thurston. 2002. "Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution." *JAMA (Journal of the American Medical Association)* 287 (9):1132-1141.
- Pujol, J., G. Martinez-Vilavella, D. Macia, R. Fenoll, M. Alvarez-Pedrerol, I. Rivas, J. Forn, L. Blanco-Hinojo, J. Capellades, X. Querol, J. Deus, and J. Sunyer. 2016. "Traffic pollution exposure is associated with altered brain connectivity in school children." *Neuroimage* 129:175-184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.01.036.
- Raaschou-Nielsen, O., Z. J. Andersen, R. Beelen, E. Samoli, M. Stafoggia, G. Weinmayr, B. Hoffmann, P. Fischer, M. J. Nieuwenhuijsen, B. Brunekreef, W. W. Xun, K. Katsouyanni, K. Dimakopoulou, J. Sommar, B. Forsberg, L. Modig, A. Oudin, B. Oftedal, P. E. Schwarze, P. Nafstad, U. De Faire, N. L. Pedersen, C. G. Ostenson, L. Fratiglioni, J. Penell, M. Korek, G. Pershagen, K. T. Eriksen, M. Sørensen, A. Tjonneland, T. Ellermann, M. Eeftens, P. H. Peeters, K. Meliefste, M. Wang, B. Bueno-de-Mesquita, T. J. Key, K. de Hoogh, H. Concin, G. Nagel, A. Vilier, S. Gironi, V. Krogh, M. Y. Tsai, F. Ricceri, C. Sacerdote, C. Galassi, E. Migliore, A. Ranzi, G. Cesaroni, C. Badaloni, F. Forastiere, I. Tamayo, P. Amiano, M. Dorronsoro, A. Trichopoulou, C. Bamia, P. Vineis, and G. Hoek. 2013. "Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)." *Lancet Oncol* 14 (9):813-22. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70279-1.
- Ranzi, A., D. Porta, C. Badaloni, G. Cesaroni, P. Lauriola, M. Davoli, and F. Forastiere. 2014. "Exposure to air pollution and respiratory symptoms during the first 7 years of life in an Italian birth cohort." *Occup Environ Med* 71 (6):430-6. doi: 10.1136/oemed-2013-101867.
- Rojas-Martinez, R., R. Perez-Padilla, G. Olaiz-Fernandez, L. Mendoza-Alvarado, H. Moreno-Macias, T. Fortoul, W. McDonnell, D. Loomis, and I. Romieu. 2007. "Lung function growth in children with long-term exposure to air pollutants in Mexico City." *Am J Respir Crit Care Med* 176 (4):377-84. doi: 10.1164/rccm.200510-1678OC.
- Rosenlund, M., T. Bellander, T. Nordquist, and L. Alfredsson. 2009. "Traffic-generated air pollution and myocardial infarction." *Epidemiology* 20 (2):265-71. doi: 10.1097/EDE.0b013e318190ea68.
- Samoli, E., E. Aga, G. Touloumi, K. Nisiotis, B. Forsberg, A. Lefranc, J. Pekkanen, B. Wojtyniak, C. Schindler, E. Niciu, R. Brunstein, M. Dodic Fikfak, J. Schwartz, and K.

- Katsouyanni. 2006. "Short-term effects of nitrogen dioxide on mortality: an analysis within the APHEA project." *Eur Respir J* 27 (6):1129-38. doi: 10.1183/09031936.06.00143905.
- Schikowski, T., M. Adam, A. Marcon, Y. Cai, A. Vierkötter, A. E. Carsin, B. Jacquemin, Z. Al Kanani, R. Beelen, M. Birk, P. O. Bridevaux, B. Brunekreef, P. Burney, M. Cirach, J. Cyrys, K. de Hoogh, R. de Marco, A. de Nazelle, C. Declercq, B. Forsberg, R. Hardy, J. Heinrich, G. Hoek, D. Jarvis, D. Keidel, D. Kuh, T. Kuhlbusch, E. Migliore, G. Mosler, M. J. Nieuwenhuijsen, H. Phuleria, T. Rochat, C. Schindler, S. Villani, M. Y. Tsai, E. Zemp, A. Hansell, F. Kauffmann, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, U. Kramer, and N. Künzli. 2014. "Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD." *Eur Respir J*. doi: 10.1183/09031936.00132213.
- Schikowski, T., I. C. Mills, H. R. Anderson, A. Cohen, A. Hansell, F. Kauffmann, U. Kramer, A. Marcon, L. Perez, J. Sunyer, N. Probst-Hensch, and N. Künzli. 2014. "Ambient air pollution: a cause of COPD?" *Eur Respir J* 43 (1):250-63. doi: 10.1183/09031936.00100112.
- Schwartz, J., D. W. Dockery, L. M. Neas, D. Wypij, J. H. Ware, J. D. Spengler, P. Koutrakis, F. E. Speizer, and B. G. Ferris, Jr. 1994. "Acute effects of summer air pollution on respiratory symptom reporting in children." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 150 (5 Pt. 1):1234-1242. doi: 10.1164/ajrccm.150.5.7952546.
- Steenhof, M., N. A. Janssen, M. Strak, G. Hoek, I. Gosens, I. S. Mudway, F. J. Kelly, R. M. Harrison, R. H. Pieters, F. R. Cassee, and B. Brunekreef. 2014. "Air pollution exposure affects circulating white blood cell counts in healthy subjects: the role of particle composition, oxidative potential and gaseous pollutants - the RAPTES project." *Inhal Toxicol* 26 (3):141-65. doi: 10.3109/08958378.2013.861884.
- Steenhof, M., I. S. Mudway, I. Gosens, G. Hoek, K. J. Godri, F. J. Kelly, R. M. Harrison, R. H. Pieters, F. R. Cassee, E. Lebret, B. A. Brunekreef, M. Strak, and N. A. H. Janssen. 2013. "Acute nasal pro-inflammatory response to air pollution depends on characteristics other than particle mass concentration or oxidative potential: the RAPTES project." *Occupational and Environmental Medicine* 70 (5):341-348. doi: DOI 10.1136/oemed-2012-100993.
- Stieb, D. M., L. Chen, M. Eshoul, and S. Judek. 2012. "Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis." *Environ Res* 117:100-11. doi: 10.1016/j.envres.2012.05.007.
- Strak, M., G. Hoek, M. Steenhof, E. Kilinc, K. J. Godri, I. Gosens, I. S. Mudway, R. van Oerle, H. M. Spronk, F. R. Cassee, F. J. Kelly, R. M. Harrison, B. Brunekreef, E. Lebret, and N. A. Janssen. 2013. "Components of ambient air pollution affect thrombin generation in healthy humans: the RAPTES project." *Occup Environ Med* 70 (5):332-40. doi: 10.1136/oemed-2012-100992.
- Strak, M., N. A. Janssen, K. J. Godri, I. Gosens, I. S. Mudway, F. R. Cassee, E. Lebret, F. J. Kelly, R. M. Harrison, B. Brunekreef, M. Steenhof, and G. Hoek. 2012. "Respiratory health effects of airborne particulate matter: the role of particle size, composition, and oxidative potential-the RAPTES project." *Environ Health Perspect* 120 (8):1183-9. doi: 10.1289/ehp.1104389.
- Strickland, M. J., L. A. Darrow, M. Klein, W. D. Flanders, J. A. Sarnat, L. A. Waller, S. E. Sarnat, J. A. Mulholland, and P. E. Tolbert. 2010. "Short-term Associations between Ambient Air Pollutants and Pediatric Asthma Emergency Department Visits." *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 182 (3):307-316. doi: 10.1164/rccm.200908-1201OC.
- Sunyer, J., M. Esnaola, M. Alvarez-Pedrerol, J. Forn, I. Rivas, M. Lopez-Vicente, E. Suades-Gonzalez, M. Foraster, R. Garcia-Esteban, X. Basagana, M. Viana, M. Cirach, T. Moreno, A. Alastuey, N. Sebastian-Galles, M. Nieuwenhuijsen, and X. Querol. 2015. "Association between Traffic-Related Air Pollution in Schools and Cognitive Development in Primary School Children: A Prospective Cohort Study." *Plos Medicine* 12 (3). doi: ARTN e1001792  
10.1371/journal.pmed.1001792.
- Svendsen, E. R., M. Gonzales, S. Mukerjee, L. Smith, M. Ross, D. Walsh, S. Rhoney, G. Andrews, H. Ozkaynak, and L. M. Neas. 2012. "GIS-modeled indicators of traffic-

- related air pollutants and adverse pulmonary health among children in El Paso, Texas." *Am J Epidemiol* 176 Suppl 7:S131-41. doi: 10.1093/aje/kws274.
- Teichert, T., M. Vossoughi, A. Vierkötter, D. Sugiri, T. Schikowski, T. Schulte, M. Roden, C. Luckhaus, C. Herder, and U. Krämer. 2013. "Association between traffic-related air pollution, subclinical inflammation and impaired glucose metabolism: Results from the SALIA study." *PLoS ONE* 8 (12):e83042. doi: 10.1371/journal.pone.0083042.
- Thiering, E., J. Cyrus, J. Kratzsch, C. Meisinger, B. Hoffmann, D. Berdel, A. von Berg, S. Koletzko, C. P. Bauer, and J. Heinrich. 2013. "Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISAPlus birth cohorts." *Diabetologia* 56 (8):1696-704. doi: 10.1007/s00125-013-2925-x.
- Umweltbundesamt. 2017. "Emissionen ausgewählter Luftschadstoffe nach Quellkategorien: Stickstoffoxide (NO<sub>x</sub>, berechnet als NO<sub>2</sub>)." Umweltbundesamt, accessed 13.3.2017. <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luftbelastung/luftschadstoff-emissionen-in-deutschland/stickstoffoxid-emissionen#textpart-1>.
- United States Environmental Protection Agency: US EPA. 2016. Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen - Health Criteria. Research Triangle Park, NC: US EPA.
- Urman, R., R. McConnell, T. Islam, E. L. Avol, F. W. Lurmann, H. Vora, W. S. Linn, E. B. Rappaport, F. D. Gilliland, and W. J. Gauderman. 2014. "Associations of children's lung function with ambient air pollution: joint effects of regional and near-roadway pollutants." *Thorax* 69 (6):540-7. doi: 10.1136/thoraxjnl-2012-203159.
- van Kempen, E., P. Fischer, N. Janssen, D. Houthuijs, I. van Kamp, S. Stansfeld, and F. Cassee. 2012. "Neurobehavioral effects of exposure to traffic-related air pollution and transportation noise in primary schoolchildren." *Environ Res* 115:18-25. doi: 10.1016/j.envres.2012.03.002.
- Villeneuve, P. J., L. Chen, B. H. Rowe, and F. Coates. 2007. "Outdoor air pollution and emergency department visits for asthma among children and adults: A case-crossover study in northern Alberta, Canada." *Environmental Health* 6. doi: Artn 40 10.1186/1476-069x-6-40.
- Vizcaino, M. A. C., M. Gonzalez-Comadran, and B. Jacquemin. 2016. "Outdoor air pollution and human infertility: a systematic review." *Fertility and Sterility* 106 (4):897-+. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.07.1110.
- WHO. 2006. *Air quality guidelines. Global update 2005*. Copenhagen: WHO Regional office for Europe.
- WHO. 2013a. Health risks of air pollution in Europe – HRAPIE project. Bonn: WHO Europe.
- WHO. 2013b. *Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP. Technical Report*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe.
- Wong, C. M., N. Vichit-Vadakan, H. Kan, and Z. Qian. 2008. "Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): A multicity study of short-term effects of air pollution on mortality." *Environmental Health Perspectives* 116 (9):1195-1202. doi: 10.1289/ehp.11257.
- Zheng, X. Y., H. Ding, L. N. Jiang, S. W. Chen, J. P. Zheng, M. Qiu, Y. X. Zhou, Q. Chen, and W. J. Guan. 2015. "Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Plos One* 10 (9). doi: ARTN e0138146 10.1371/journal.pone.0138146.