

Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit – Teil III**Breathing: Ambient Air Pollution and Health – Part III**

Holger Schulz¹, Stefan Karrasch^{1,2}, Georg Bölke³, Josef Cyrys¹, Claudia Hornberg⁴, Regina Pickford¹, Alexandra Schneider¹, Christian Witt³, Barbara Hoffmann⁵

1 Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt, Institut für Epidemiologie, Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg/München, Deutschland

2 Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Klinikum der Ludwig-Maximilians-Universität, München; Comprehensive Pneumology Center Munich (CPC-M), Mitglied des Deutschen Zentrums für Lungenforschung (DZL), München

3 Charité – Universitätsmedizin Berlin, Arbeitsbereich ambulante Pneumologie der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Infektiologie und Pneumologie, Charitéplatz 1, 10117 Berlin, Deutschland

4 Universität Bielefeld, Fakultät für Gesundheitswissenschaften, AG Umwelt und Gesundheit

5 Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, Medizinische Fakultät, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Postfach 101007, 40001 Düsseldorf, Deutschland

Wissenschaftlicher Kontakt:

Prof. Dr. med. Holger Schulz

Helmholtz Zentrum München – Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt

Institut für Epidemiologie

Ingolstädter Landstr. 1

85764 Neuherberg/München, Deutschland

E-Mail: schulz@helmholtz-muenchen.de

Prof. Dr. med. Barbara Hoffmann MPH

Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin

Postfach 101007

40001 Düsseldorf, Deutschland

E-Mail: b.hoffmann@uni-duesseldorf.de

Abstrakt Deutsch

Der dritte Teil des DGP-Positionspapiers stellt den aktuellen Wissenstand zu bislang weniger untersuchten Gesundheitsgefährdungen durch Luftschadstoffe vor: gestörte Glukosetoleranz und Diabetes sowie neurodegenerative Erkrankungen und neurokognitive Entwicklung bei Kindern. Weiterhin wird die Bedeutung einer Exposition während der Schwangerschaft auf Mutter und Kind beschrieben und abschließend in die derzeit diskutierten Mechanismen zur Erklärung der unterschiedlichen adversen Effekte von Luftschadstoffen eingeführt.

Verschiedene, sich oft ergänzende Pathomechanismen bilden die Grundlage für die unterschiedlichen, durch Luftschadstoffe bedingten Gesundheitseffekte. Oxidativer Stress und eine subklinische entzündliche Reaktion in der Lunge, aber auch auf systemischer Ebene („low-grade systemic inflammation“), stehen dabei im Mittelpunkt. Diese begünstigen sekundäre Veränderungen im Organismus, wie vaskuläre oder metabolische Prozesse, und können darüber hinaus zu epigenetischen Effekten oder zur „Neuroinflammation“ führen. Die Bedeutung von löslichen, systemisch verfügbaren Partikelbestandteilen, aber auch die Translokation von ultrafeinen Partikeln aus der Lunge über die Blutbahn in sekundäre Zielorgane, wie Leber, Gehirn oder den Fötus, wird dabei intensiv diskutiert.

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen weltweit, mit einer Prävalenz von knapp 14% in Deutschland. Bei dem mit großem Abstand häufigeren Typ 2 Diabetes mellitus spielen Lebensstilfaktoren bei der Genese eine wesentliche Rolle. Toxikologische und epidemiologische Studien legen darüber hinaus nahe, dass auch eine langfristige Luftschadstoffbelastung zu einem erhöhten Risiko vor allem für den Typ 2 Diabetes beitragen kann. Zusätzliche Hinweise für eine ursächliche Rolle liefern Studien zur Glukoseregulation, der Insulinsensitivität und dem Schwangerschaftsdiabetes. Ergebnisse experimentelle Studien unterstützen diese Zusammenhänge und zeigen plausible biologische Mechanismen auf. Jedoch sind zur Stärkung der gegenwärtigen Evidenz prospektive Studien mit Berücksichtigung multipler Lebensstil- und Umweltfaktoren, wie Grünflächen oder Lärm, und einer verbesserten individuellen Abschätzung der Schadstoffbelastung notwendig.

Mit der Altersentwicklung in der Bevölkerung nimmt die Krankheitslast durch neurodegenerative Erkrankungen zu. Erste Studien weisen auf einen möglichen Beitrag durch Luftschadstoffe, vor allem durch Feinstaub, hin. Bei erhöhter Schadstoffbelastung wird in manchen Studien eine Abnahme der neurokognitiven Leistungsfähigkeit im Erwachsenenalter und ein erhöhtes Risiko

für eine Demenz oder eine Alzheimer-Erkrankung beobachtet, jedoch sind die Studien in Bezug auf Design, Expositionsabschätzung und Gesundheitseffekt noch inhomogen und die Studienergebnisse insgesamt gesehen noch inkonsistent. In Bezug auf die neurokognitive Entwicklung im Kindesalter beschreiben erste Studien einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Luftverschmutzung, z.B. an der Schule, und einer verzögerten kognitiven Entwicklung.

Auch wenn die Evidenz für die verschiedenen biologischen Endpunkte während der Schwangerschaft noch sehr unterschiedlich ist, weisen die Studien insgesamt auf einen negativen Einfluss der Luftschadstoffe auf den mütterlichen und fetalen Organismus hin. Die stärkste Evidenz liegt für ein geringeres Geburtsgewicht im Zusammenhang mit erhöhten Luftschadstoffen vor, allerdings mit relativ niedriger Effektgröße von im Mittel nur wenigen Gramm. Darüber hinaus kommt es zu einer erhöhten Häufigkeit von zu geringem Geburtsgewicht (<2500 g). Eine mögliche Beeinflussung des mütterlichen Organismus durch die Schadstoffbelastung wird durch ein erhöhtes Risiko für Schwangerschaftsbluthochdruck und Präeklampsie verdeutlicht. Der Einfluss einer intrauterinen Exposition auf die frühkindliche Lungenfunktion und die Entstehung allergischer Erkrankungen ist derzeit nicht eindeutig, für diese Endpunkte fällt auch die Differenzierung zwischen intrauterinen und postnatalen Effekten in epidemiologischen Studien schwer.

Schlüsselwörter: Luftverschmutzung, Feinstaub, PM_{2.5}, PM₁₀, ultrafeine Partikel, NO₂, NO_x, Ozon, Diabetes, Insulinsensitivität, neurodegenerative Erkrankung, Demenz, Alzheimer, Schwangerschaft, Präeklampsie, Schwangerschaftsbluthochdruck, Schwangerschaftsdiabetes, Geburtsgewicht, Frühgeburt, Allergie, Lungenfunktion

Abstract English

The third part of the DGP-statement introduces the current body of knowledge on less studied health outcomes related to ambient air pollution exposure: the impact on impaired glucose tolerance and diabetes and on neurodegenerative disorders and the development of cognitive function in children. Further, prenatal exposure and adverse effects on mother and child are addressed. Finally, the currently discussed biological mechanisms are introduced, providing the underlying biology for the various health effects associated with air pollution exposure.

Differing, often complementary biological mechanisms create the basis for the diverse health outcomes caused by air pollution. Oxidative stress and a subclinical inflammatory response in the lungs and on a systemic level, the "low-grade systemic inflammation", are considered to be key mechanisms. They promote secondary effects in the body, such as vascular or metabolic processes, and may furthermore result in the currently studied epigenetic phenomena or neuroinflammation. In this context, the health significance of soluble particulate matter and the role of ultrafine particles translocated across biological membranes into blood vessel and transported via the circulation to secondary target organs, such as liver, brain or the fetus, are intensively discussed.

Diabetes is one of the leading chronic diseases worldwide, with a prevalence of almost 14% in Germany. Although life style factors are the main causes, the current evidence suggests that long-term exposure to air pollution may increase the risk for type 2 diabetes. Supporting evidence for a causal role of air pollution is provided by studies addressing the regulation of the blood glucose level in metabolically healthy participants, insulin sensitivity, or pregnancy-related diabetes. Experimental studies provide further support for plausible biological mechanisms. However, prospective studies are needed to gain more evidence, taking multiple life style and environmental factors, such as green space and noise, and an improved individual exposure assessment into account.

The aging population poses an increased burden of neurodegenerative diseases on the population. First studies point towards a contribution of chronic air pollution exposure, specifically by particulate matter. Several studies report an association with decreased neurocognitive capacity or the occurrence of dementia or Alzheimer's disease in adults. However, the studies are inhomogeneous regarding design, exposure and outcome, leading to inconsistent results. With respect to the influence on neurocognitive development of children, first studies

suggest an association between the level of air pollution, e.g. at school, and a delayed cognitive development.

Even though the evidence for the different biological endpoints during pregnancy is greatly heterogeneous, overall the studies point towards an adverse impact of air pollution on the maternal and fetal organisms. The strongest evidence exists for low birth weight, with small effect sizes of only some grams, and for reduced birth weight (<2500 g). An increased risk for gestational hypertension and preeclampsia underscores the possible impact of air pollution exposure on the maternal organism. Moreover, the current body of evidence does not yet allow a final conclusion on the influence of intrauterine exposure on early childhood lung function and development of allergies, particularly in light of the fact that it is hard to distinguish in epidemiological studies between the effects of pre- and postnatal exposure.

Keywords: ambient air pollution, particulate matter, PM_{2.5}, PM₁₀, ultrafine particles, NO₂, NO_x, ozone, diabetes, insulin sensitivity, neurodegenerative disorders, dementia, Alzheimer's disease, pregnancy, preeclampsia, gestational hypertension, pregnancy diabetes, birth weight, preterm birth, allergy, lung function

Einführung

Der dritte Teil des Positionspapiers „Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit“ [1] der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin (DGP) schließt diese Serie in der Fachzeitschrift „Pneumologie“ ab. In diesem Teil werden erste Studien zu metabolischen und neurologischen Effekten von Luftschadstoffen vorgestellt. Des Weiteren werden die Wirkungen auf den mütterlichen Organismus und den heranreifenden Fötus diskutiert. Die abschließende Darstellung der zugrundeliegenden Biomechanismen erklärt die komplexe Wirkung der Luftschadstoffe auf den gesamten Organismus und die damit verbundenen Gesundheitseffekte. Eine kurze Gesamtübersicht und eine Einführung in die Grundlagen zur Beurteilung von Gesundheitseffekten wurde bereits im ersten Teil des Positionspapiers gegeben [2] und die Wirkung der Luftschadstoffe auf den Atemtrakt vorgestellt. Im zweiten Teil [3] wurde die Entwicklung der Schadstoffbelastung der letzten 20 Jahre in Deutschland und die aktuelle Luftqualität beschrieben. Ferner fokussierte sich dieser Teil auf die komplexe Wirkung der Schadstoffe auf das Herz-Kreislaufsystem. Insgesamt gesehen fassen die drei Teile des Positionspapiers der DGP den aktuellen Wissenstand internationaler Studien zu den Gesundheitseffekten von Luftschadstoffen zusammen und leiten daraus Empfehlungen für einen umweltbezogenen Gesundheitsschutz sowie Handlungsvorschläge für Politik und Gesellschaft ab.

Glukosetoleranz und Diabetes

Barbara Hoffmann

Diabetes mellitus ist eine der häufigsten chronischen Erkrankungen. Weltweit ist in den letzten 40 Jahren die Zahl der Erkrankten von ca. 108 Millionen im Jahr 1980 auf 425 Millionen im Jahr 2015 gestiegen, mit einer weiteren erwarteten Zunahme auf 629 Millionen bis 2045 [4]. Bereits jetzt liegt die Prävalenz in Deutschland bei ca. 13,4 % (>9 Millionen Fälle) der erwachsenen Bevölkerung [4], wobei weitere ca. 3 Millionen Fälle als unerkannt geschätzt werden. Der weit überwiegende Anteil der Fälle ist auf Typ 2 Diabetes zurückzuführen. Diabetes mellitus kann zu einer Reihe von kardiovaskulären, zerebrovaskulären, neurologischen, renalen, ophthalmologischen und schwangerschaftsbezogenen Komplikationen führen, die mit einer erheblichen Einschränkung der Lebensqualität und mit einer erhöhten Mortalität einhergehen. Die Behandlung der Erkrankung und ihrer Komplikationen sind kostenintensiv – in Europa werden insgesamt 208 Milliarden US\$ dafür ausgegeben [4].

In den letzten Jahren ist unter dem Druck der steigenden Prävalenz ein Paradigmenwechsel eingetreten, der den Fokus zunehmend von der Therapie auf die Prävention der Erkrankung verschoben hat. Neben genetischen Faktoren spielen modifizierbare Risikofaktoren wie Ernährung, körperliche Aktivität und Body-Mass-Index (BMI) eine zentrale Rolle. Seit einigen Jahren ist darüber hinaus die Luftschadstoffbelastung und der Lärm in den Fokus gerückt; zwei umweltbezogene Risikofaktoren, die häufig gemeinsam auftreten und die aufgrund ihrer weiten Verbreitung ein relevantes Public-Health-Problem darstellen.

Luftverschmutzung kann bei dem Krankheitsgeschehen Diabetes mellitus verschiedene biologische Rollen einnehmen. Erste Aufmerksamkeit erlangten Studien, die zeigten, dass Patienten mit Diabetes mellitus besonders stark von den Auswirkungen der Luftverschmutzung in Bezug auf die Mortalität betroffen waren [5]. In der Folge wurde zunehmend die ätiologische Rolle von Luftverschmutzung bei der Genese des Typ 2 Diabetes untersucht [6]. Eine neuere These befasst sich mit der Rolle der Luftverschmutzung bei Typ 1 Diabetes, wobei hier vor allem der Einfluss der Luftverschmutzung und ihrer verschiedenen Komponenten auf das Immunsystem Beachtung findet [7]. Schließlich wird untersucht, inwieweit Luftverschmutzung die Regulierung des Blutglukosespiegels beeinflussen kann. Dies kann sowohl bei Erkrankten als auch bei Gesunden durch eine Abnahme der Insulinsensitivität vermittelt werden [6] und ein möglicher Wirkungspfad sein, über den gesunde Menschen, die hohen Luftbelastungen ausgesetzt sind, eine manifeste Erkrankung entwickeln können.

Biologische Mechanismen

Eine gute Übersicht über die vermuteten biologischen Mechanismen der Wirkung von Luftverschmutzung auf die Glukoseregulation und die Pathogenese des Typ 1 und Typ 2 Diabetes mellitus liefern Rao [6] und Münzel [8]. Ein wichtiger möglicher Wirkungspfad zur Genese einer Glukoseregulationsstörung läuft über die Aktivierung des angeborenen Immunsystems durch inhalierte Luftschadstoffe. Dabei können sowohl Feinstaubpartikel als auch angelagerte Bestandteile oder gasförmige Luftschadstoffe Entzündungen in den Atemwegen und den Alveolen auslösen [9]. Diese Entzündungen werden vermittelt durch direkte Aktivierung von Rezeptoren (i.e. toll-like receptors über eine Interaktion mit biologischen Komponenten) oder indirekt durch Mediatoren wie oxidierte Lipide, Zytokine oder reaktive Sauerstoffradikale. Die anhaltende Aktivierung einer inflammatorischen Kaskade kann ihrerseits zu einer Aktivierung des adaptiven Immunsystems führen mit einer Hochregulation der Th₁-Antwort und einer Dämpfung der Th₂-Antwort. Im Fettgewebe ist unter chronischer Exposition gegenüber Feinstaubpartikeln eine Veränderung des Fettstoffwechsels erkennbar, die mit einer Einwanderung von Makrophagen, einer verstärkten Lipogenese und einer verminderten Lipolyse verbunden ist. In der Leber kommt es zu einer verstärkten Entzündungsreaktion und es werden verschiedene Mechanismen beeinflusst, die beim Glukosetransport, bei der Regulierung des Gleichgewichts zwischen Lipolyse und Lipogenese und bei der Regulierung des Gleichgewichts zwischen Glykolyse und Gluconeogenese involviert sind. Im Muskelgewebe vermindert sich die Glukoseaufnahme.

Die Rolle des Gehirns, die in tierexperimentellen Studien untersucht wurde, konzentriert sich vor allem auf die vom Hypothalamus gesteuerte Regulation der Glukosehomeostase, die durch Partikelbezogene inflammatorische Reaktionen beeinträchtigt werden kann. Im Zusammenspiel dieser diversen Mechanismen nimmt die Insulinsensitivität ab und der Glukoselevel sowie der Level der freien Fettsäuren im Blut steigen an [6]. Diese Mechanismen spielen mit unterschiedlicher Gewichtung eine Rolle sowohl bei der Genese des Typ 1 Diabetes und des Typ 2 Diabetes als auch bei der Regulierung des Glukosestoffwechsels bei gesunden und bei bereits an Diabetes erkrankten Menschen. Sie stellen somit ein umfassendes und vereinendes biologisches Konzept zum Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Diabetes mellitus dar.

Epidemiologische Evidenz

Während die Toxikologie mit experimentellen Methoden eine biologisch plausible Grundlage für die Zusammenhänge zwischen Luftverschmutzung und der Genese sowie dem Verlauf von Diabeteserkrankungen liefern konnte, sind die epidemiologischen Befunde in Teilen inkonsistent. Die bisherigen Studien greifen verschiedene Fragestellungen auf:

- (1) Studien, die an gesunden Probanden und/oder an Diabetespatienten akute Wirkungen auf den Glukosestoffwechsel untersucht haben,
- (2) Studien, die den Zusammenhang einer langfristigen Luftschadstoffbelastung mit dem Neuauftreten einer Diabeteserkrankung (Typ 1 oder Typ 2) oder einer Insulinresistenz untersucht haben, und
- (3) Studien, welche die besondere Vulnerabilität von Diabeteserkrankten für die gesundheitsgefährdende Wirkung von Luftschadstoffen auf andere Organsysteme bzw. auf die Mortalität untersucht haben.

Zuckerstoffwechsel

Hier wird die Evidenz aus Studien zusammengefasst, die als Endpunkte Marker der Glukoseregulation betrachteten. Hierzu zählen Studien zum Blutglukosespiegel sowie Studien zum HbA_{1c}-Wert als Maß für die mittelfristige Blutglukosekonzentration.

Eine Reihe von Studien hat den Zusammenhang zwischen entweder kurzfristiger [10-12] oder langfristiger [12-16] Luftschadstoffexposition und der Blutglukosekonzentration untersucht und dabei jeweils für mindestens einen der untersuchten Luftschadstoffe Zusammenhänge beobachtet. Die konsistentesten Zusammenhänge fanden sich für Feinstaub (entweder PM_{2.5} oder PM₁₀) und für Stickstoffdioxid (NO₂), die entweder als Marker für ein verkehrsbezogenes Luftschadstoffgemisch fungieren oder als Reizgas über pulmonale und systemische Entzündungsreaktionen zur Störung der Blutglukoseregulation führen können. Einige Studien konnten dabei zwischen Diabetikern (Typ 1 und 2 gemeinsam) und Nicht-Diabetikern stratifizieren, was die Aussagekraft erheblich erhöht [10-12, 14]. Speziell bei der Untersuchung von Nicht-Diabetikern kann ein beobachteter Zusammenhang zwischen Luftschadstoffbelastung und Glukosekonzentration als Hinweis auf einen potentiell kausalen Beitrag der Luftverschmutzung bei der Genese des Diabetes gewertet werden. Bei Diabetikern wird die Blutglukoseregulation sehr stark durch Ernährung sowie kurzfristige therapeutische Interventionen bestimmt, sodass ein vermutlich schwaches Signal durch den Einfluss der Luftqualität maskiert werden kann. Bei Nicht-Diabetikern konnten Lucht et al. [12] einen Anstieg der Blutglukosekonzentration um 0,91 mg/dL (95%KI: 0,38 - 1,44) pro 5,7 µg/m³ PM_{2.5} (28-Tage gleitender Mittelwert vor Blutabnahme) beobachten. Sade et al. [10] und Wolf et al. [14] fanden jeweils die stärksten Assoziationen bei Probanden mit Prädiabetes.

Im Gegensatz zu den relativ konsistenten Ergebnissen für Blutglukose finden sich gemischte Ergebnisse für den Zusammenhang mit HbA_{1c}. Dieser Marker, der sich besonders gut eignet, die mittlere Konzentration der Blutglukose während der letzten zwei bis drei Monate widerzuspiegeln, kann durch kurzfristige Schwankungen der Luftschadstoffe nur minimal beeinflusst werden. Es ist daher nicht verwunderlich, dass verschiedene Studien keinen Zusammenhang zwischen der Luftschadstoffkonzentration der letzten Tage und dem HbA_{1c}-

Wert beobachten konnten [10, 13, 14], während mehrere Studien Zusammenhänge mit der langfristigen Belastung gegenüber PM [12, 16] oder NO₂ [17] aufzeigen konnten. In Deutschland war im Ruhrgebiet bei Nicht-Diabetikern die mittlere dreimonatige PM_{2.5}-Belastung vor der Blutabnahme mit einem Anstieg des HbA_{1c}-Wertes um 0,07 Prozentpunkte (95%KI: 0,04 – 0,10) per 4,0 µg/m³ PM_{2.5} assoziiert [12] und in einer nordamerikanischen Querschnittsanalyse ein Anstieg des Jahresmittelwertes von NO₂ um 8,6 ppb (entspricht ca. 16 µg/m³) mit einem Anstieg des HbA_{1c} um 0,8 % [17], wobei in dieser Studie der Anstieg bei Diabetikern noch deutlich stärker ausfiel. Es ist allerdings zu diskutieren, inwieweit saisonale Einflüsse auf das Ernährungsverhalten und damit auch auf die Glukoseregulation bei Diabetikern in dieser Analyse ausgeschlossen werden konnten.

Einen interessanten Ansatz bietet die Heinz Nixdorf Recall-Studie von Lucht et al. [12], bei der mithilfe eines Chemie-Transport-Modells zur Schätzung der Luftschadstoffkonzentration in einem Raster von 1 x 1 km tägliche Schadstoffkonzentrationen ermittelt werden, die wiederum eine Berechnung der kurz-, mittel- und langfristigen Belastung an den Wohnadressen der Probanden ermöglichen. Dadurch konnte in der Studie im Ruhrgebiet das zeitliche Muster der HbA_{1c}- und Glukoseantwort untersucht werden. Es zeigte für Glukose eine kürzere Belastung (Wochen bis Monate) und für HbA_{1c} eine mittlere Belastungszeit von ca. drei Monaten als die relevantesten Expositionszeiträume auf. Die zurzeit gemischte Evidenz bezüglich kurz- und langfristiger Luftverschmutzung und HbA_{1c} lässt sich also möglicherweise auf das Fehlen von geeigneten Belastungsmarkern zurückführen, da in den meisten Studien entweder kurzfristige Belastungen von zentralen Monitoring-Stationen oder langfristige, zeitlich nicht aufgelöste Belastungen aus Modellrechnungen zur Verfügung stehen, aber selten eine räumlich-zeitlich aufgelöste, individuelle Belastungsabschätzung. Insgesamt legen die Studien jedoch nahe, dass die Blutglukoseregulation durch die kurz- und mittelfristige Luftschadstoffkonzentration beeinflusst werden kann, was mit den experimentell gezeigten pathophysiologischen Wirkungsweisen in Einklang steht [6].

In Typ 1 Diabetikern war hingegen kein Zusammenhang zwischen der langfristigen Luftverschmutzung mit PM_{2.5} und NO₂ an der Wohnadresse und dem HbA_{1c}-Wert zu beobachten [18, 19]. Lediglich in der DPV-Studie (Diabetes-Patienten-Verlaufsdokumentation) zeigte sich eine nicht erwartete inverse Assoziation mit der Ozonkonzentration [18]. Diskutiert wird, dass bei den jugendlichen, an Diabetes Typ 1 erkrankten Studienteilnehmern ein schwaches Signal durch Luftverschmutzung möglicherweise von anderen, deutlich stärkeren Einflussfaktoren überdeckt wird.

Inzidenz des Typ 1 Diabetes

Die Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen langfristiger Belastung gegenüber Luftschadstoffen und der Inzidenz des Diabetes ist insgesamt gemischt. Für Typ 1 Diabetes liegen

lediglich wenige Studien mit insgesamt nicht aussagekräftigen Ergebnissen vor [7, 20-23]. Es wird vermutet, dass vor allem die frühkindliche Exposition eine wichtige Rolle bei der immunologischen Genese des Typ 1 Diabetes spielen könnte.

Inzidenz des Typ 2 Diabetes

Die Evidenz für luftschadstoffassoziierten Typ 2 Diabetes ist in den letzten Jahren deutlich gewachsen. Es deuten mehrere, aber nicht alle Studien auf einen Zusammenhang mit langfristiger Luftschadstoffbelastung hin. Zwei Übersichtsarbeiten kommen zu dem Schluss, dass die vorliegende Evidenz einen Zusammenhang zwischen einer Langzeitbelastung mit Luftschadstoffen und einer Diabetes Typ 2-Neuerkrankung wahrscheinlich machen, weisen aber auf die Notwendigkeit weiterer Studien hin [24-26]. In der Metaanalyse von Eze et al. [24] mit insgesamt sieben eingeschlossenen Studien (vier für NO₂, drei für PM_{2.5}) wird der Anstieg des relativen Risikos pro 10 µg/m³ NO₂ bzw. PM_{2.5} auf 8–10 % geschätzt. In einer aktuellen prospektiven Kohortenstudie von erwachsenen Einwohnern von Toronto, Kanada, die auf administrative Daten zurückgreift, wird ein Risikoanstieg in dieser Größenordnung bestätigt: Sowohl die Langzeitbelastung gegenüber ultrafeinen Partikeln als auch gegenüber NO₂ waren mit einer erhöhten Diabetesinzidenz assoziiert (HR 1,06 (95%KI: 1,05 – 1,07) pro 8 µg/m³ NO₂), mit stabilen Ergebnissen in Mehrexpositionsmodellen [27]. Allerdings waren keine Informationen über Lebensstilfaktoren vorhanden, sodass nur indirekt für Ernährung und Bewegung adjustiert werden konnte. Auf der anderen Seite konnte in einer ähnlich angelegten Kohortenstudie in Rom, die ebenfalls auf administrativen Daten basierte, nur eine sehr schwache Assoziation mit Stickoxiden (HR 1,011 (95%KI: 1,003 – 1,019) pro 20 µg/m³ NO_x) und mit Ozon (HR 1,015 (95%KI: 1,002 – 1,027) pro 10 µg/m³ Ozon), aber nicht mit der Feinstaubkonzentration beobachtet werden [28]. In einer Gruppe besonders susceptibler Frauen afrikanischer Herkunft aus den USA war die langfristige Ozonkonzentration mit der Diabetesinzidenz assoziiert, insbesondere bei den Frauen, die gleichzeitig einer geringen Stickoxidbelastung ausgesetzt waren [29]. Diese Ergebnisse waren unter Adjustierung für Feinstaub stabil. In einer der wenigen Studien, die sowohl Luftverschmutzung als auch Umgebungslärm gemeinsam untersucht haben, waren Straßenverkehrslärm und Fluglärm positiv mit der Diabetesinzidenz assoziiert, nicht jedoch die langfristige NO₂-Konzentration [30]. Diese Studie deutet darauf hin, dass durch das häufig beobachtete simultane Auftreten der beiden umweltbezogenen Risikofaktoren, Luftverschmutzung und Lärm, ein Vermischen der Effekte („confounding“) möglich ist und dass für eine Beurteilung der einzelnen Effekte eine Berücksichtigung beider Umweltfaktoren notwendig ist.

Mehrere aktuelle Studien haben mit einem Querschnittsdesign den Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und der Prävalenz des Typ 2 Diabetes untersucht und ebenfalls gemischte Ergebnisse beobachtet, mit positiven Zusammenhängen für Feinstaub, Stickoxide und Ozon in Italien [31], für Feinstaub und NO₂ in Nordamerika und in der Schweiz [17, 32] und für NO₂ und

das oxidative Potential von Feinstaub in den Niederlanden [33]. Besonders hohe Effektgrößen fanden sich in der nordamerikanischen Studie mit einem OR für Diabetes von 1,35 (95%KI: 1,19 – 1,53) pro 3,9 µg/m³ PM_{2.5} und 1,27 (95%KI: 1,10 – 1,48) pro 8,6 ppb NO₂ [17] und in der Schweizer Studie (OR 1,4 (95%KI: 1,17 – 1,67) pro 10 µg/m³ PM₁₀ und 1,19 (95%KI: 1,03 – 1,38) pro 10 µg/m³ NO₂ [32]. In der niederländischen Studie war die PM_{2.5}-Konzentration selbst nicht mit der Diabetesprävalenz assoziiert, sondern das oxidative Potential, was auf die biologische Bedeutung einzelner Komponenten im Feinstaubgemisch hinweist. Nicht aussagekräftige oder sogar inverse Schätzer fanden sich in einer Studie in der Umgebung von Boston, bei der die Belastung gegenüber ultrafeinen Partikeln mit Modellierungen und einem Aktivitätstagebuch erfasst wurde [34], und in einer Studie in Großbritannien, bei der die positiven Punktschätzer für NO₂ nach Adjustierung für Grünflächen eine inverse Assoziation zeigten [35].

Insulinresistenz

Insulinresistenz, definiert als herabgesetzte Empfindlichkeit der Körperzellen gegenüber Insulin, ist mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines Diabetes assoziiert. Die Erfassung der Insulinresistenz, gemessen mit dem HOMA-IR (Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance), ist daher besonders gut zur Untersuchung des Zuckerstoffwechsels in Populationen geeignet, bei denen eine manifeste Diabeteserkrankung selten vorkommt, z. B. bei Kindern und Jugendlichen. Diese Studien untersuchen vor allem, wie sich die Langzeitbelastung auf die Entwicklung einer Insulinresistenz auswirkt, wobei allerdings auch Kurzzeitwirkungen postuliert und untersucht wurden [36]. Sowohl bei Kindern [37, 38] als auch bei Erwachsenen [14, 39-41] konnten in mehreren bevölkerungsbezogenen Studien Zusammenhänge zwischen verschiedenen Feinstaubfraktionen, vor allem PM₁₀ und PM_{2.5}, aber auch vereinzelt zwischen den gasförmigen Luftschadstoffen NO₂ und Ozon, und einer erhöhten Insulinresistenz beobachtet werden. So zeigte sich in einer prospektiven Geburtskohorte in Deutschland, dass die chronische Belastung mit NO₂ und PM₁₀ an der Adresse zum Zeitpunkt der Geburt mit der HOMA-IR im Alter von zehn Jahren assoziiert war (pro 10,6 µg/m³ NO₂ und 6 µg/m³ PM₁₀ Anstieg um 17,0 % (95%KI: 5,0 – 30,3) und 18,7 % (95%KI: 2,9 – 36,9)).

Schwangerschaftsdiabetes

In mehreren Studien konnte eine Assoziation zwischen der Luftschadstoffbelastung und der Inzidenz des Schwangerschaftsdiabetes beobachtet werden, wobei auch hier die meiste Evidenz für einen Zusammenhang mit Feinstaub oder mit spezifischen Feinstaubfraktionen wie z. B. Ruß vorliegt [42-45], aber auch Assoziationen mit Stickoxiden [46, 47] und Ozon [47] beobachtet wurden. So fand sich in Boston bzw. in ganz Massachusetts ein Zusammenhang zwischen Schwangerschaftsdiabetes und der Verkehrs- sowie der PM_{2.5}-Belastung im 2. Trimester mit einem OR von 2,63 (95%KI: 1,15 – 6,01) für den Vergleich des höchsten gegenüber dem

niedrigsten Quartil der PM_{2.5}-Belastung [42]. Auch wurde ein Zusammenhang mit Schwangerschaftsdiabetes bei jüngeren Schwangeren (OR 1,36 (95%KI: 1,08 – 1,70) pro IQR der PM_{2.5}-Belastung beobachtet [43]. Bei einer Analyse administrativer Daten in Florida fanden sich ähnliche Assoziationen für die gesamte Schwangerschaftsdauer.

Zusammenfassende Beurteilung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die vorliegende Evidenz einen Zusammenhang von langfristiger Belastung gegenüber verschiedenen Komponenten der Luftverschmutzung mit einem erhöhten Risiko einer Typ 2 Diabeteserkrankung nahelegt. Weitere Hinweise für eine kausale Rolle der Luftverschmutzung bei der Genese des Typ 2 Diabetes liefern Studien zu vorgelagerten Endpunkten wie der Glukoseregulation, der Insulinsensitivität und dem Eintreten eines Schwangerschaftsdiabetes. Experimentelle Studien unterstützen die in epidemiologischen Studien beobachteten Zusammenhänge und zeigen plausibel biologische Wirkungswege auf. Wegen der bestehenden Unsicherheiten sind weitere Untersuchungen, speziell mit Beachtung von multiplen gleichzeitigen Expositionen (Grünflächen, Lärm, multiple Luftschadstoffe), einer hochaufgelösten Expositionsmessung mit Berücksichtigung der Zusammensetzung des Feinstaubgemisches und mit einem prospektiven Design notwendig.

Neurodegenerative Erkrankungen und neurokognitive Entwicklung bei Kindern

Barbara Hoffmann

Die Krankheitslast durch neurodegenerative Erkrankungen nimmt weltweit zu [48]. Mit weltweit 35,6 Millionen Erkrankten in 2011 ist die Demenz häufigste neurodegenerative Erkrankung. Sie stellt damit für Public Health eine erhebliche Herausforderung dar und wurde von der Weltgesundheitsorganisation mit höchster Priorität für Public Health eingestuft [49]. Demenz führt zu erheblichen Einschränkungen in der Lebensqualität sowohl der Betroffenen als auch der Familienangehörigen und zu hohen Kosten für die Patienten sowie für die Gesellschaft insgesamt [49, 50]. Für Deutschland wird eine Verdopplung der Patientenzahl von 1,2 Millionen in 2009 auf 2,5 Millionen in 2060 erwartet, was einem Anstieg der Prävalenz von 1,5 % auf 3,8 % entspricht [51].

Da es bisher keine effektiven kausalen Therapien gibt, hat die primäre Prävention der Demenz höchste Bedeutung. Die Identifizierung von modifizierbaren Risikofaktoren ist dafür die wichtigste Voraussetzung und umfasst individuelle, verhaltens- und verhältnisbezogene Risikofaktoren [52, 53]. In diesem Zusammenhang wird in den letzten Jahren auch der Luftverschmutzung zunehmend Aufmerksamkeit gewidmet.

Biologische Mechanismen

Feinstaubpartikel, insbesondere ultrafeine Partikel, können das zentrale Nervensystem über zwei Wege erreichen: Sie können entweder nach Inhalation über den Blutkreislauf in das zentrale Nervensystem gelangen und dort die Blut-Hirn-Schranke passieren, oder sie können direkt von der Nase entlang des Nervus olfactorius in das Hirngewebe eindringen [54, 55]. Dort können sie oxidativen Stress, Entzündungen und eine Aktivierung der Mikroglia hervorrufen und schließlich zu einer beschleunigten Neurodegeneration führen [54, 56, 57]. In Gehirnen von Hunden aus Mexiko-Stadt, einer Region mit hoher Luftverschmutzung, mit PM₁₀-Jahresmittelwerten von 50–100 µg/m³ [58], fanden sich Gewebeschäden, Amyloidablagerungen und DNA-Schäden vor allem im olfaktorischen Bulbus, im frontalen Kortex und im Hippocampus [59, 60]. Dies lässt darauf schließen, dass der Eintrittspfad über den Nervus olfactorius von großer Bedeutung ist, und steht im Einklang mit der Abnahme des Riechvermögens als ein frühes Symptom einer beginnenden Alzheimer-Erkrankung [61]. Partikel im ultrafeinen Bereich (Durchmesser <100 nm) können sich im Hirngewebe anreichern und sind mit Gedächtnisverlust und Demenz assoziiert [62]. In humanen Autopsiestudien zeigten sich vermehrt Ablagerungen von β -Amyloid (A β) bei stark mit Luftverschmutzung belasteten Menschen, einem Protein, das mit Morbus Alzheimer assoziiert ist [61]. Diese Veränderungen können über Jahre hinweg akkumulieren und schließlich zu manifesten Erkrankungen führen. In Neugeborenen und Kindern ist das Hirngewebe wegen der stattfindenden Entwicklung möglicherweise besonders vulnerabel [63, 64].

Ein weiterer Wirkungspfad, über den Luftverschmutzung die neurokognitive Funktion beeinflussen kann, verläuft über ischämische Ereignisse. Es konnte in einigen Studien gezeigt werden, dass chronische Luftverschmutzung mit Schlaganfällen und mit Hypertonie assoziiert ist [65, 66], was langfristig eine vaskuläre Demenz begünstigen kann.

Epidemiologie

Epidemiologische Studien untersuchen Zusammenhänge zwischen der Langzeitbelastung gegenüber verschiedenen Luftschadstoffen und der neurokognitiven Entwicklung bei Kindern und bei Erwachsenen sowie dem Eintreten von kognitiven Beeinträchtigungen bis hin zur Demenz bei älteren Erwachsenen mithilfe von standardisierten Tests. Dabei kann in den meisten Studien aufgrund fehlender Informationen in aller Regel nicht zwischen der vaskulären und der Alzheimer Demenz unterschieden werden.

Erste epidemiologische Studien haben Zusammenhänge zwischen dem Grad der Luftverschmutzung an der Schule und einer verzögerten neurokognitiven Entwicklung bei Kindern beobachtet [67]. In dieser Studie zeigte sich, dass die Grundschulkinder, die eine Schule in einem stärker mit Luftverschmutzung belasteten Stadtteil besuchten, wo z. B. die NO₂-Konzentrationen zwischen 26 und 85 µg/m³ lagen, bei wiederholten kognitiven Tests zunächst einen geringeren Anfangswert hatten, aber auch über mehrere Monate hinweg eine um 13 % (95%KI: 4,2 – 23,1 %) geringere Zunahme ihrer kognitiven Leistungsfähigkeit erfuhren. Um Effekte durch das soziale Umfeld auszuschließen, wurden Schulen ausgewählt, deren Schülerschaft einen ähnlichen sozioökonomischen Hintergrund hatten [67].

Auf der anderen Seite zeigte sich in mehreren Studien an Erwachsenen ein Zusammenhang mit der chronischen Belastung an der Wohnadresse und einer eingeschränkten neurokognitiven Funktion [68-73]. So zeigte eine Querschnittsanalyse der Heinz Nixdorf Recall-Kohorte im Ruhrgebiet, eine der wenigen Studien zu dieser Thematik aus Deutschland, dass die Langzeitbelastung gegenüber Feinstäuben an der Wohnadresse sowohl mit der kognitiven Funktion in mehreren Einzeltests assoziiert war, aber auch eine milde kognitive Beeinträchtigung (MCI) gehäuft beobachtet wurde (OR 1,16 pro 1,44 µg/m³ PM_{2.5} (95%KI: 1,05 – 1,27)) [72]. Besonders stark war die PM_{2.5}-Belastung mit der anamnestischen Form der milden kognitiven Beeinträchtigung assoziiert (OR 1,22 (95%KI: 1,08 – 1,38)), was mögliche Rückschlüsse auf evtl. Wirkungsorte erlaubt. Darüber hinaus war auch die Lärmbelastung mit der anamnestischen Form des MCI assoziiert (OR 1,53 pro 10 dB(A) (95%KI: 1,05 – 2,24)), wobei im komplexen, beide Umweltfaktoren berücksichtigenden Expositionsmodell vor allem die Assoziation mit Lärm stabil erhöht blieb [72]. In einer weiteren Analyse der gleichen Studienpopulation konnte gezeigt werden, dass vor allem diejenigen Probanden, die sowohl hohen Lärmpegeln als auch hoher Luftverschmutzung ausgesetzt waren, überadditiv von den beiden Expositionen betroffen waren.

Die noch wenigen longitudinalen Studien zeigen zum Teil inkonsistente Evidenz für die Effekte von Luftverschmutzung auf die Abnahme der neurokognitiven Leistungsfähigkeit oder den Eintritt einer Demenz [74-80] oder einer Alzheimer-Erkrankung [76-78, 80]. Nichtsdestotrotz fanden alle Studien Assoziationen mit wenigstens einem Luftschadstoff oder mit einer hohen Verkehrsbelastung, abgeschätzt anhand der Nähe der Wohnung zu stark befahrenen Straßen. Ein Problem bei Studien dieser Art ist die Erfassung des Endpunktes Demenz, da typischerweise die Probanden in Kohortenstudien nicht mehr zur Nachuntersuchung in das Studienzentrum kommen. Die Forscher sind daher oft auf indirekte Angaben durch Krankenakten, Diagnosen aus Versicherungsdaten, Verschreibungsdaten und Registerdaten angewiesen, deren Qualität nicht durchgängig für epidemiologische Studien geeignet ist und wenigstens zum Teil inkonsistente Ergebnisse erklären kann. So fanden z. B. Chang und Kollegen [79] in einer großen Studie an fast 30.000 Probanden in Taiwan, dass NO₂ an der Wohnadresse mit der Inzidenz von Demenz assoziiert war (RR 1,54 (95%KI: 1,34 – 1,77)) bei dem Vergleich des obersten Quartils der Exposition mit dem untersten. Zwei aktuelle Studien aus Kanada [75], die in Bezug auf Höhe und Zusammensetzung der Belastung wahrscheinlich besser mit Deutschland vergleichbar sind als Taiwan, fanden in 2,1 Millionen erwachsenen Einwohnern aus dem vergleichsweise dicht besiedelten Ontario eine Assoziation zwischen PM_{2.5} sowie NO₂ und der Inzidenz von Demenz (HR 1,04 per 4,8 µg/m³ PM_{2.5} (95%KI: 1,03 - 1,05) und HR 1,10 per 26,7 µg/m³ NO₂ (95%KI: 1,08 - 1,12)) [75]. Jung et al. [80] beobachteten in Taiwan einen starken Zusammenhang zwischen chronischer Ozonbelastung sowie PM₁₀-Belastung und der Inzidenz von Alzheimer mit einem HR von 3,11 pro 10,9 ppb O₃ (95%KI: 2,92 – 3,33) und einem HR von 2,38 pro 4,3 µg/m³ PM₁₀ (95%KI: 2,21 – 2,56).

Auch das Leben nahe starkem Straßenverkehr war mit einer erhöhten Demenzinzidenz assoziiert (Wohnung <50m an einer großen Straße verglichen mit >300m (HR 1,07 (95%KI: 1,06 – 1,08)) [74]. In der Studie standen allerdings keine Informationen über verhaltensbedingte Risikofaktoren zur Verfügung, sodass hier eine Verzerrung vorliegen könnte. Allerdings zeigte sich für Analysen zur Mortalität dieser Kohorte, dass die Probanden mit hohem sozioökonomischen Status und dem besseren Risikoprofil in den städtischen und damit stärker belasteten Regionen lebten, sodass eine Adjustierung für diese Risikofaktoren das abgeschätzte Risiko steigerte.

Zusammenfassende Beurteilung

Es lässt sich feststellen, dass die Beobachtungen aus Querschnittstudien auf einen Zusammenhang von langfristiger Belastung gegenüber Feinstaub und einer verminderten neurokognitiven Funktion hinweisen. Die noch wenigen longitudinalen Studien unterstützen trotz teilweise inkonsistenter Ergebnisse diese Befunde und deuten auf eine beschleunigte Abnahme der neurokognitiven Funktion im Alter hin. Die stärkste Evidenz liegt bisher für PM_{2.5} vor. Für andere Luftschadstoffe, z. B. NO₂, ist die Evidenz bisher geringer. Darüber hinaus gibt es einige

Studien an Kindern, die Hinweise auf mögliche Einflüsse der Luftqualität auf die neurokognitive Entwicklung geben.

Schwangerschaft und in utero Exposition: mütterlicher Organismus und kindliche Entwicklung

Holger Schulz

Bedingt durch die während der Schwangerschaft deutlich ansteigenden Hormonspiegel unterliegt der mütterliche Organismus zahlreichen physiologischen Veränderungen, um die plazentare Funktion und damit Entwicklung und Wachstum des Fötus zu gewährleisten. Die Adaptation betrifft auch Organsysteme, für die luftschadstoffbedingte Einflüsse beschrieben worden sind, wie das kardiovaskuläre System, das Gerinnungssystem, das Immunsystem sowie die Nierenfunktion. Wenige Studien haben allerdings den unmittelbaren Einfluss von Luftschadstoffen auf diese physiologischen Veränderungen untersucht bzw. die Frage nach dem Einfluss von pathologischen, die Schwangerschaft und die Entwicklung des Fötus gefährdenden Effekten adressiert. Hier ist der Einfluss von Luftschadstoffen auf Schwangerschaftsbluthochdruck und Präeklampsie von Bedeutung, die mit einer Prävalenz von 2–10 % bis zur 20. Schwangerschaftswoche die wichtigsten Komplikationen der Schwangerschaft sind [81]. Ein zu geringes Geburtsgewicht ist mit unterschiedlichen Gesundheitseffekten assoziiert, wie häufigeres Giemen, Asthma bronchiale oder sogar einer erhöhten Mortalität [82].

Schwangerschaftsbluthochdruck und Präeklampsie

In einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse beschreiben Pedersen et al. [81] den Einfluss von Luftschadstoffen auf Schwangerschaftsbluthochdruck und/oder Präeklampsie, die beide als wichtige Risikofaktoren für die Schwangerschaft gelten. Die zwischen 2009 und 2013 publizierten Studien wurden zwischen 1996 und 2008 durchgeführt und schlossen 298–468.517 Schwangere ein. Die eindeutigsten Effekte wurden für PM_{2.5} (OR 1,57 für 5 µg/m³ Anstieg (95%KI: 1,26 – 1,96)) und für NO₂ (OR 1,20 für 10 µg/m³ Anstieg (95%KI: 1,00 – 1,44)) beobachtet, während sich für PM₁₀, O₃ und Verkehrsnähe sowie -dichte keine signifikanten Effekte ergaben. Das Risiko für Präeklampsie alleine war nur mit PM_{2.5} assoziiert (OR 1,31 für 5 µg/m³ Anstieg (95%KI: 1,14 – 1,50)). Somit ergibt sich insbesondere für PM_{2.5} ein konsistenter Effekt. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass die Anzahl der insgesamt eingeschlossenen Studien relativ gering ist (n = 17), sie eine große Heterogenität sowohl in Bezug auf die Erfassung der Schadstoffbelastung als auch der biologischen Effekte aufweisen und die Anzahl der in der Metaanalyse berücksichtigten Studien deutlich variierte. Zum Beispiel konnten für die Beurteilung der Verkehrsnähe nur 4 der 17, für die Verkehrsdichte nur eine Studie berücksichtigt werden.

Maternaler Blutdruck

Nur wenige Studien haben bisher den Einfluss von Luftschadstoffen auf den arteriellen Blutdruck der Schwangeren untersucht [83-87]. Systolischer und diastolischer Blutdruck fallen typischerweise während der Schwangerschaft bis zum Ende des zweiten Trimenon leicht ab, um bis zum Ende wieder auf prägestationelle Werte anzusteigen. Jedrychowski et al. [84] beobachteten bei 431 Schwangeren eine Assoziation zwischen systolischem Blutdruck im dritten Trimenon und der mittels individuellem Expositionssystem gemessenen PM_{2.5}-Konzentration im zweiten Trimenon; pro logarithmierter Einheit von PM_{2.5} war der Druck um 6,1 mmHg (95%KI: 0,6 – 11,6) erhöht. Bei Frauen mit ausgeprägter Gewichtszunahme (>18 kg) wurden stärkere, bei multiparen Frauen weniger stark ausgeprägte Effekte beobachtet. Geringere, aber nicht signifikante Effekte zeigten sich beim diastolischen Blutdruck.

Ähnliche, wenn auch weniger stark ausgeprägte Effekte beschreiben Lee et al. [86] für den Blutdruck im letzten Trimenon und die Exposition während der ersten 20 Schwangerschaftswochen, insbesondere für PM₁₀ und bei Nichtraucherinnen (68 % der Population). Auch van den Hooven et al. [87] beobachteten im zweiten und dritten Trimenon geringe, aber signifikante Effekte für PM₁₀ (für 10 µg/m³ einen Blutdruckanstieg um 1–2 mmHg) sowie vergleichbare Effekte für NO₂ während der gesamten Schwangerschaft. Kurzzeiteffekte über eine Woche wurden von Hampel et al. [85] adressiert. Sie fanden niedrigere systolische Blutdruckwerte bei höheren NO₂- bzw. PM₁₀-Konzentrationen im zweiten und dritten Trimenon. Bei aller Heterogenität weisen die Studien doch auf eine mögliche Beeinflussung der Kreislauftsituation durch Luftschadstoffe bei Schwangeren hin. Die Effektgröße erscheint medizinisch wenig relevant, sollte aber in Relation zu den schwangerschaftsbedingten Änderungen im Bereich von 10–15 mmHg gesehen werden.

Plazentafunktion

In diesem Zusammenhang ist die Studie von van den Hooven et al. von Interesse, die den Einfluss von Luftschadstoffen auf Plazentawachstum und Funktion [88] untersucht hat. Für die beiden plazentaren Biomarker, den Proangiogenic Placental Growth Factor (PlGF), und dessen Inhibitor, den soluble fms-like tyrosine kinase 1 Inhibitor, sFlt-1, wurden veränderte Serumspiegel bei höheren PM₁₀- und NO₂-Konzentrationen für sFlt-1 im zweiten und für PlGF im ersten und zweiten Trimenon gemessen. Im Nabelschnurblut des Säuglings deuteten niedrigere fetale PlGF- und höhere sFlt-1-Konzentrationen auf einen anti-angiogenen Status bei PM₁₀- und NO₂-Belastung hin. Zu diesem Befund passt ein geringeres Plazentagewicht von bis zu 12 g bei höherer PM₁₀- oder NO₂-Belastung der Schwangeren (10 µg/m³), allerdings war auch das Geburtsgewicht entsprechend verringert, sodass das Verhältnis beider Größen unverändert blieb. Als Index für die uteroplazentale Zirkulation wurden in der Studie uteroplazentarer und fetoplazentarer Gefäßwiderstand im zweiten und dritten Trimenon herangezogen, allerdings kein konsistentes Bild beobachtet, jedoch war das Risiko eines bilateralen Notches der A. uterina im

dritten Trimenon bei erhöhter NO₂-Belastung in den letzten zwei Monaten tendenziell erhöht, OR 1,33 für 10 µg/m³ NO₂ (95%KI: 0,99 – 1,76). Wesselink et al. [89] konnten allerdings keinen Einfluss der Verkehrsbelastung auf ischämische Plazenta-Erkrankungen, Präeklampsie oder vaginale Blutung feststellen, jedoch bei Frauen, deren Wohnort innerhalb von 100 m an Hauptstraßen lag, potentiell ein höheres Risiko für eine Plazentaablösung vermerken. Yorifuji et al. [90] beobachteten eine Assoziation zwischen Wohnortnähe zu Hauptverkehrsstraßen und frühzeitigem Blasensprung, jedoch nicht zu Plazentaablösung oder Plazenta prävia. Die Autoren weisen selber auf die Limitierung ihrer Studien aufgrund einer zu geringen Fallzahl hin, sodass die Datenlage insgesamt gesehen derzeit keine Schlussfolgerung für den Einfluss von Luftschadstoffen auf die Plazentafunktion zulässt.

Fetales Wachstum

Mögliche Einflüsse auf das fetale Wachstum wurden in verschiedenen epidemiologischen Studien untersucht [91-96]. Ultraschalluntersuchungen, meist im zweiten oder dritten Trimenon durchgeführt, zeigen geringgradige, bis zu wenigen Millimetern reichende Wachstumseffekte in Bezug auf den Abdominalumfang, Femurlänge und Umfang sowie parietalen Durchmesser des Kopfes. Auf heterogene Effekte zwischen den Studien in Bezug auf den Untersuchungszeitpunkt während der Schwangerschaft, die analysierten Endpunkte sowie die untersuchten Luftschadstoffe wird von Smarr et al. [92] hingewiesen. Ebenso wird die Limitierung genannt, dass vor allem Querschnittstudien durchgeführt wurden und nur ein geringer Prozentsatz der Studien auf longitudinalen Daten beruht, sodass die derzeitige Evidenz mögliche Assoziationen, aber keinen kausalen Zusammenhang zulässt. Die Übersichtsarbeiten von P.A. Stapleton [97] und Hougaard et al. [98] fokussieren sich auf den spezifischen Aspekt der Nanopartikel-Exposition während der Schwangerschaft. Diese können, bedingt durch ihre geringe Größe von weniger als 100 nm, nach Deposition in der Lunge in geringer Konzentration in die maternale Zirkulation gelangen und, die Plazentaschranke überwindend, auch den fötalen Organismus erreichen [97-99]. Die beobachteten Effekte in experimentellen Studien reichen von keinen Effekten über ein reduziertes Geburtsgewicht und Störungen der regulären Entwicklung, z. B. des Skelett-, des kardiovaskulären oder des Nervensystems, bis hin zu Totgeburten.

Diese Effekte sind jedoch in starkem Maße von der Art und Konzentration der eingesetzten Nanopartikel sowie der untersuchten Spezies abhängig, sodass die Datenlage für Entwicklungsstörungen beim menschlichen Fötus durch Nanopartikel zum jetzigen Zeitpunkt keine Schlussfolgerungen zulässt. Lediglich in einer großen epidemiologischen Studie von Laurent et al. [100] wurden die Gesundheitseffekte der maternalen Exposition mit Nanopartikeln aus der Umwelt, den ultrafeinen Partikeln (PM_{0.1}), untersucht. Die PM_{0.1}-Konzentration aus Verkehrsquellen war sowohl für Benzin- als auch Dieselfahrzeugbelastung mit einem leicht erhöhten Risiko für ein geringeres Geburtsgewicht assoziiert (OR 1,051 (95%KI: 1,015 – 1,089) bzw. 1,030 (95%KI: 1,000 – 1,060) pro Quartilsabstand), jedoch nicht mit dem Gehalt an

elementarem Kohlenstoff oder Organika von PM_{0.1}, sodass eine Bewertung definitiv weiterer Studien bedarf.

Geburtsgewicht

Die meisten Studien haben bisher den Einfluss der mütterlichen Exposition auf das Geburtsgewicht, die Schwangerschaftsdauer sowie die Prävalenz von einem zu geringen Geburtsgewicht (<2.500 g), einem wichtigen Risikofaktor für Mortalität und Morbidität der Säuglinge, untersucht. In verschiedenen Übersichtsarbeiten wurden diese Studien zusammenfassend dargestellt bzw. Metaanalysen durchgeführt [82, 96, 101, 102]. Diese konnten zeigen, dass die mütterliche Luftschadstoffexposition einen negativen Einfluss auf das Geburtsgewicht und die Häufigkeit von zu geringem Geburtsgewicht hat. In ihrer Metaanalyse berücksichtigten Pedersen et al. [82] im Rahmen des europäischen ESCAPE-Projektes 14 Studien aus 12 europäischen Ländern, die zwischen 1994 und 2011 durchgeführt wurden und insgesamt knapp 75.000 Frauen einschlossen. Ein zu geringes Geburtsgewicht lag in 1,8 % der Fälle vor. Die Belastungen mit PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂ oder Messgrößen des Verkehrs wie die Verkehrsdichte waren mit einem erhöhten Risiko für ein zu geringes Geburtsgewicht (<2.500 g) bei regulärer Schwangerschaftsdauer (>37 Wochen) assoziiert. Der Effekt war am deutlichsten für PM_{2.5} ausgeprägt (OR 1,18 für 5 µg/m³ Anstieg (95%KI: 1,06 – 1,33)). Der Einfluss war auch dann noch nachweisbar, wenn nur Schwangere, deren PM_{2.5}-Jahresbelastung geringer als 15 oder 20 µg/m³ war, also unter dem in der EU derzeit geltenden Jahreshgrenzwert von 25 µg/m³ lag, berücksichtigt wurden (OR 1,79 für 5 µg/m³ Anstieg bei weniger als 15 µg/m³ Belastung (95%KI: 1,29 – 2,48), OR 1,41 bei weniger als 20 µg/m³ Belastung (95%KI: 1,20 – 1,65)). Der Effekt war bei männlichen Neugeborenen stärker ausgeprägt als bei weiblichen sowie bei Frauen, die während der Schwangerschaft geraucht haben oder bei Frauen mit geringerem Ausbildungsstand. Der mittlere Einfluss auf das Geburtsgewicht war jedoch gering; im Mittel nahm das Geburtsgewicht um 7 g ab. Eher von medizinischer Bedeutung erscheint die Abschätzung der Autoren, dass das populationsbezogene Risiko für ein zu niedriges Geburtsgewicht um 22 % (95%KI: 8 – 33) vermindert wäre, wenn die PM_{2.5}-Jahresbelastung auf 10 µg/m³ reduziert würde; bezogen auf 50.000 Geburten würde sich die Anzahl der Geburten mit zu geringem Geburtsgewicht um 145 (95%KI: 57 – 223) reduzieren. Da die Gesamtbevölkerung und damit die Zahl der Exponierten sehr hoch ist, ist der populationsbezogene Effekt vergleichbar mit dem des Rauchens während der Schwangerschaft (13,8 % Raucherinnen in der untersuchten Population) [82]. Vergleichbare Ergebnisse zeigt die systematische Literaturrecherche und Metaanalyse von Stieb et al. [101], die insgesamt 62 Studien berücksichtigte. Der mittlere Einfluss auf das Geburtsgewicht lag zwischen 17 g (PM₁₀), 23 g (PM_{2.5}) und 28 g (NO₂), das Risiko für ein zu geringes Geburtsgewicht lag zwischen 1,03 (OR für SO₂), 1,07 (CO) und 1,10 (PM₁₀). Stieb et al. adressierten auch die Frage des Expositionszeitraumes, konnten hierfür allerdings keine klaren Tendenzen beobachten, möglicherweise weil die Exposition der Schwangeren zwischen den einzelnen Trimenon zu wenig variiert [82, 101]. Die Studie von Rich et al. [103] nutzte die reduzierte Schadstoffbelastung

während der olympischen Spiele 2008 in Beijing und fand, dass im Vergleich zum Vor- bzw. darauffolgenden Jahr ein im Mittel um 23 g (95%KI: 5 – 40) höheres Geburtsgewicht beobachtet wurde, wenn der 8. Schwangerschaftsmonat in den Zeitraum der olympischen Spiele mit geringerer Exposition gefallen war. Keine Einflüsse ließen sich für den 1. bis 7. Monat feststellen. Bei der Beurteilung dieser Ergebnisse muss die im Vergleich zu Europa relativ hohe Schadstoffbelastung in Beijing, einer der am stärksten belasteten Regionen der Welt, berücksichtigt werden, wo die Jahresmittelwerte für PM_{2.5} 100 µg/m³ und die Tagesmittelwerte 200 µg/m³ überschreiten können.

Schwangerschaftsdauer, Früh- und Totgeburten

Die Ergebnisse zum Einfluss der Luftschadstoffbelastung auf den Geburtszeitpunkt sind inkonsistent [101, 102]. Metaanalysen der Daten für Frühgeburten, d. h. Geburten vor der 37. Schwangerschaftswoche, deuten auf einen möglichen Effekt im dritten Trimenon hin, OR für 1 ppm CO 1,05 (95%KI: 1,02 – 1,06) bzw. 1,06 (95%KI: 1,03 – 1,10) für 20 µg/m³ PM₁₀ [101]. Dies wird unterstützt durch die Studie von Parker et al. [104], die einen Rückgang der Frühgeborenenrate während der Stilllegung der Stahlwerke in Utah Valley von August 1986 bis September 1987 beobachteten, in dieser Studie allerdings insbesondere für Schwangere im zweiten Trimenon (RR 0,86 (95%KI: 0,75 – 0,98)). Das Geburtsgewicht wurde durch die geringere Schadstoffbelastung während der Stilllegung nicht beeinflusst. Eine Evidenz für luftschadstoffbedingte Totgeburten ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht gegeben, obwohl die systematische Literaturrecherche und Metaanalyse von Siddika et al. [105] für verschiedene Luftschadstoffe einen erhöhten, aber nicht signifikanten Gesamt-Effektschätzer fanden (1,07 pro 10 ppb NO₂-Anstieg (95%KI: 0,97 – 1,18), 1,02 pro 4 µg PM_{2.5}-Anstieg (95%KI: 1,00 – 1,05)). Aufgrund der Heterogenität zwischen den 13 identifizierten Studien konnten allerdings nur zwei oder drei Studien aus den USA oder Asien in die Metaanalyse einbezogen werden. Die kürzlich publizierte Studie von Mendola et al. [106], die über 220.000 Geburten mit knapp 1.000 Totgeburten in den USA untersuchten, fanden bei einer um einen Quartilsabstand erhöhten Ozonbelastung in der Woche vor der Geburt ein erhöhtes Risiko von 1,22 (95%KI: 1,07 – 1,38), für eine erhöhte Belastung im ersten Trimenon von 1,18 (95%KI: 1,00 – 1,39) und für die gesamte Schwangerschaft von 1,39 (95%KI: 1,05 – 1,84). Die Ozonbelastung lag dabei immer unter den in den USA geltenden Grenzwerten [107]. Für die anderen Luftschadstoffe wurde kein signifikanter Effekt beobachtet, eine erhöhte Suszeptibilität gegenüber CO und PM_{2.5} wiesen Frauen mit Asthma auf. Wie Pedersen [108] darstellt, sind aufgrund der Bedeutung für die Gesamtbevölkerung zur Beurteilung des Effektes weitere, vor allem in Bezug auf Design und Abschätzung der Schadstoffbelastung besser vergleichbare Studien notwendig.

Frühkindliche Lungenfunktion

Eine aktuelle Übersicht über den Einfluss der mütterlichen Schadstoffexposition auf die frühkindliche Lungenentwicklung geben die Arbeiten von Veras et al. [109] und Korten et al. [110], die insgesamt gesehen auf mögliche Effekte hinweisen. Interessant erscheint die Studie von Latzin et al. [111] an 241 reifen und gesunden Neugeborenen aus Bern. Die Neugeborenen zeigten fünf Wochen nach der Geburt eine geringfügig veränderte Ruheatmung bei einer erhöhten Belastung der Mutter mit PM₁₀, in Bezug auf Atemfrequenz und Atemzugvolumen auch bei NO₂-, nicht jedoch bei O₃-Belastung. Im Vergleich zur mittleren Belastung während der Schwangerschaft stieg das Atemminutenvolumen um 24,9 ml/min (95%KI: 9,3 – 40,5) pro µg/m³ PM₁₀-Belastung an, ebenso die Atemfrequenz um 1,15/min (95%KI: 0,52 – 1,77), während das Atemzugvolumen um 0,23 ml (95%KI: -0,56 – 0,10, ns) abfiel. Gleichzeitig erhöhten sich in- und expiratorische Atemstromstärken um 0,8 ml/s. Unbeeinflusst blieben FRC sowie der Lung Clearance Index (LCI) als Maß für die Ventilationshomogenität der Lunge. Das exhalierete NO (eNO) stieg um 0,98 ppb/m³ (95%KI: 0,45 – 1,51) pro µg NO₂ oberhalb der mittleren mütterlichen Belastung an, was von den Autoren als Hinweis auf entzündliche Atemwegsprozesse gewertet wird. Die Effekte waren insbesondere mit einer Belastung im dritten Trimenon assoziiert. Jedrychowsky et al. [112-116] führten eine Reihe von Studien in Krakow durch, die eine Assoziation zwischen maternaler PM_{2.5}-Belastung und rekurrenden bronchopulmonalen Infekten in den ersten sieben Lebensjahren des Kindes beobachteten, insbesondere bei Kindern mit Asthma (OR 2,44 für PM_{2.5} >35 µg/m³ [117]). Eine PM_{2.5}- und PAH-Belastung der Mutter war mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit, Dauer und Schwere von Wheezing-Episoden in den ersten Lebensjahren assoziiert, wobei sich der pränatale Effekt im 3. und 4. Lebensjahr nicht mehr nachweisen ließ und die postnatale PAH-Belastung des Kleinkindes von größerer Bedeutung als die pränatale war [116, 118]. In Bezug auf die Lungenfunktion wurde im Alter von 5–9 Jahren kein Einfluss auf FVC, jedoch auf FEV₁ (-53 ml) und FEF₂₅₇₅ (-164 ml/s) bei pränataler PAH-Belastung im oberen Terzil (>37 ng/m³) beobachtet [114]. Vergleichbare Effekte zeigten sich für die postnatale PAH-Belastung. Ebenso wurde eine Assoziation für die PM_{2.5}-Belastung im dritten Trimenon und der Lungenfunktion bei Fünfjährigen berichtet [115]. Auch die in Kalifornien von Mortimer et al. [119] durchgeführte Studie an 232 Kindern im Alter von 8,5 Jahren mit Asthma weist auf eine reduzierte Lungenfunktion bei pränataler NO₂-, PM₁₀- oder CO-Belastung hin. Der Einfluss war vor allem bei rauchenden Müttern, bei Kindern mit früher Asthmadignose bis zum Alter von zwei Jahren sowie bei afroamerikanischen Kindern zu beobachten.

Die an 620 4,5 Jahre alten Kindern aus Spanien durchgeführte Studie von Morales et al. [120] findet Assoziationen zwischen der maternalen Benzol- und NO₂-Belastung und FEV₁, nicht jedoch für FVC, PEF und FEF₂₅₇₅. Bei einer erhöhten Benzol-Belastung, vor allem während des zweiten Trimenon von 1 µg/m³, war FEV₁ um -51,9 ml (95%KI: -97,9 – -5,9 ml) erniedrigt, eine erhöhte NO₂-Belastung von 10 µg/m³ reduzierte FEV₁ um -17,4 ml (95%KI: 32,8 – -2,0). Etwas stärkere Effekte wurden für Kinder mit allergischen Erkrankungen beobachtet, nicht jedoch für Kinder mit Asthma oder bei Eltern mit allergischen Erkrankungen. Insgesamt gesehen weisen die Studien auf einen möglichen Zusammenhang zwischen intrauteriner Exposition und postnataler

Lungenfunktion hin, jedoch gibt es viele studienspezifische Aspekte im methodischen Ansatz, z. B. der Expositionsabschätzung, in Bezug auf die beobachteten Effekte sowie die Frage der vulnerablen Phase, die einen Vergleich erschweren. Hinzu kommt, dass die prä- und die postnatale Schadstoffbelastung häufig eng korrelieren, sodass schwer zwischen rein prä- und postnatalen Effekten differenziert werden kann [110].

Allergische Erkrankungen

Verschiedene Studien haben die Assoziation von pränataler Exposition und der Entstehung von allergischen Erkrankungen untersucht [121-124]. 18 Studien, zwischen 2004 und 2017 publiziert, wurden kürzlich von Hehua et al. [125] in einer systematischen Literaturrecherche und Metaanalyse zusammengeführt. Hehua et al. untersuchten den Einfluss auf die in der Regel mittels Fragebogen erhobene Inzidenz oder Lebenszeitprävalenz von Wheezing oder Asthma bei Kindern bis zum 14. Lebensjahr. Die Anzahl der Studienteilnehmer lag typischerweise bei mehreren Hundert bis Zweitausend, beinhaltete jedoch auch große Studien mit über 70.000 Teilnehmern. Die Metaanalyse der vier Studien, die die Assoziation von PM₁₀ und Asthma bis zum Alter von zehn Jahren untersuchten, zeigte eine signifikante Assoziation (OR 1,08 (95%KI: 1,05 – 1,12)), die aber in der Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der Kinder im Alter von sechs bis zehn Jahren nicht weiterbestand (OR 1,05 (95%KI: 0,99 – 1,12)). Dies wird von den Autoren als Hinweis auf einen eher späteren Effekt gewertet. Für PM_{2.5} (sechs Studien) wurde keine signifikante Assoziation mit Wheezing oder Asthma gefunden (OR 1,4 (95%KI: 0,97 – 2,03) bzw. OR 1,00 (95%KI: 0,97 – 1,03)). Die Assoziation zwischen der pränatalen NO₂-Belastung war sowohl für Wheezing (zwei Studien, OR 1,04 (95%KI: 1,01 – 1,07)) als auch für Asthma bis zum 10. Lebensjahr (vier Studien, OR 1,07 (95%CI 1,01, 1,14)) signifikant. Ein etwas stärkere Effekt wurde für die Asthmainzidenz der ersten fünf Lebensjahre beobachtet (OR 1,12 (95%KI: 1,04 – 1,19)). Die pränatale SO₂-Belastung (vier Studien) wirkte sich nicht auf die Asthmainzidenz bis zum 10. Lebensjahr aus (OR 1,02 (95%KI: 0,98 – 1,07)), jedoch auf die Inzidenz bis zum 6. Lebensjahr (OR 1,03 (95%KI: 1,02 – 1,05)). Für die PAH-Belastung und Wheezing (sechs Studien) wurde bei Ein- bis Sechsjährigen keine signifikante Assoziation beobachtet (OR 1,04 (95%KI: 0,94 – 1,15)). In einer Subgruppenanalyse wurde bei Messung der PAH-Belastung im Blut oder im Urin eher eine negative (OR 0,84 (95%KI: 0,55 – 1,28)), bei Belastungsabschätzung mittels persönlichem Monitoring eher ein positiver Trend beobachtet (OR 1,05 (95%KI: 0,97 – 1,13)). Insgesamt gesehen deuten die Analysen einen möglichen Effekt zwischen der pränatalen Belastung und der Asthmainzidenz an, am ehesten für NO₂ in den ersten Lebensjahren. Zu beachten ist jedoch, wie auch in der Stellungnahme von Heinrich und Thiering [126] dargestellt, dass bei den meisten Studien eine enge Korrelation zwischen der pränatalen Schadstoffbelastung der Mutter und der postnatalen Belastung des Kindes besteht, sodass für die hier in der Kindheit betrachteten Endpunkte, Inzidenz von Wheezing und Asthma, aber auch für die im letzten Abschnitt dargestellte Lungenfunktion, eine klare Trennung zwischen prä- und postnatalen Schadstoffeffekten nur schwer möglich ist.

Zusammenfassende Beurteilung

Auch wenn die Evidenz für die einzelnen biologischen Endpunkte noch sehr unterschiedlich ist, lässt sich zusammenfassend feststellen, dass der mütterliche und fetale Organismus offensichtlich durch die Luftschadstoffbelastungen negativ beeinflusst wird. Am deutlichsten ist der negative Einfluss auf das Geburtsgewicht, allerdings mit relativ geringer Effektgröße, und auf die Häufigkeit von zu geringem Geburtsgewicht, medizinisch von größerer Bedeutung, nachweisbar. Eine erhöhte Inzidenz von Schwangerschaftsbluthochdruck und Präeklampsie sowie ein erhöhter Blutdruck unterstreichen den Einfluss auf den mütterlichen Organismus. Einzelne Studien weisen auf eine Störung der Plazentafunktion, des fetalen Wachstums sowie der Schwangerschaftsdauer hin; eine abschließende Bewertung ist bei der derzeitigen Datenlage jedoch nicht möglich. Dies gilt auch für den Einfluss auf Lungenfunktion und die Entstehung allergischer Erkrankungen, wo eine Differenzierung zwischen intrauterinen und postnatalen Effekten im Säuglingsalter oder in der frühen Kindheit schwer fällt.

Mechanismen & Biomarker

Regina Pickford, Stefan Karrasch, Holger Schulz

Zur Erklärung adverser Effekte von Luftschadstoffen werden verschiedene, oft ineinandergreifende biologische Mechanismen diskutiert. Während grundlegende Wirkungen wie etwa die Induktion von oxidativem Stress und entzündlicher Reaktion durch zahlreiche Beobachtungen gut belegt sind, werden in toxikologischen und epidemiologischen Studien derzeit auch spezifischere Pathomechanismen wie epigenetische Effekte oder „Neuroinflammation“ untersucht.

Grundsätzlich unterscheidet man auch bei der Betrachtung der Mechanismen und Biomarker zwischen Kurzzeit- und Langzeitstudien, die unterschiedliche Aspekte der Gesundheitseffekte und die ihnen zugrunde liegenden Mechanismen adressieren.

Langzeitstudien betrachten Expositionen von ein bis mehreren Jahren und fokussieren auf chronische Effekte, die beispielsweise durch eine permanent erhöhte Luftschadstoffbelastung am Wohnort bedingt sind.

Kurzzeitstudien untersuchen Auswirkungen einer akuten Erhöhung der Luftschadstoffbelastung im Zeitfenster von Stunden bis Tagen, die zur Auslösung eines akuten Gesundheitseffektes wie Herzinfarkt oder Exazerbation einer Lungenerkrankung führen können.

Grundsätzliche Mechanismen

Mit der Atmung gelangen die Luftschadstoffe zunächst über die oberen Atemwege in die Lunge und werden dort im Falle von Partikeln auf dem Epithel abgelagert, wo sie lösliche Bestandteile abgeben können. Mukoziliäre Clearance und Phagozytose durch Alveolarmakrophagen sind die zentralen Reinigungsmechanismen für partikuläre Belastungen der Lunge. Gasförmige Schadstoffe werden entsprechend ihrer Wasserlöslichkeit vom Gewebe aufgenommen und entfalten dort ihre biologische Wirkung, wobei NO_x vorwiegend in den größeren Atemwegen und O₃ in den peripheren Atemwegen wirkt. Die Schadstoffe können dort entzündliche Reaktionen und oxidativen Stress induzieren, was einen entscheidenden Teil ihrer pathogenen Wirkung ausmacht (Abbildung 1, [127-129]). Darüber hinaus können durch Reizung von z. B. Chemo- oder Irritant-Rezeptoren der Atemwege vegetative Reflexe ausgelöst werden, die zur Störung der vegetativen Balance und zu Reaktionen im zentralen Nervensystem führen können [127]. Weiterhin können Teile von Partikeln oder lösliche Bestandteile sowie ultrafeine Partikel die Blut-Luft-Schranke in den Alveolen überwinden und ins Blut gelangen. Auch können Entzündungsmediatoren aus dem Lungengewebe in die Blutbahn freigesetzt werden. Dort können beide Mechanismen zu Entzündungsreaktionen und/oder endothelialen Reaktionen im Kapillarbett der Lunge, aber auch auf systemischer Ebene führen („low-grade systemic inflammation“). In das Blut gelangte Schadstoffe erreichen über das Kreislaufsystem alle Organe und können in sehr geringem Ausmaß sogar die Blut-Hirn-Schranke oder die Plazenta-Schranke überwinden [130], damit in das zentrale Nervensystem bzw. den sich entwickelnden Fötus gelangen.

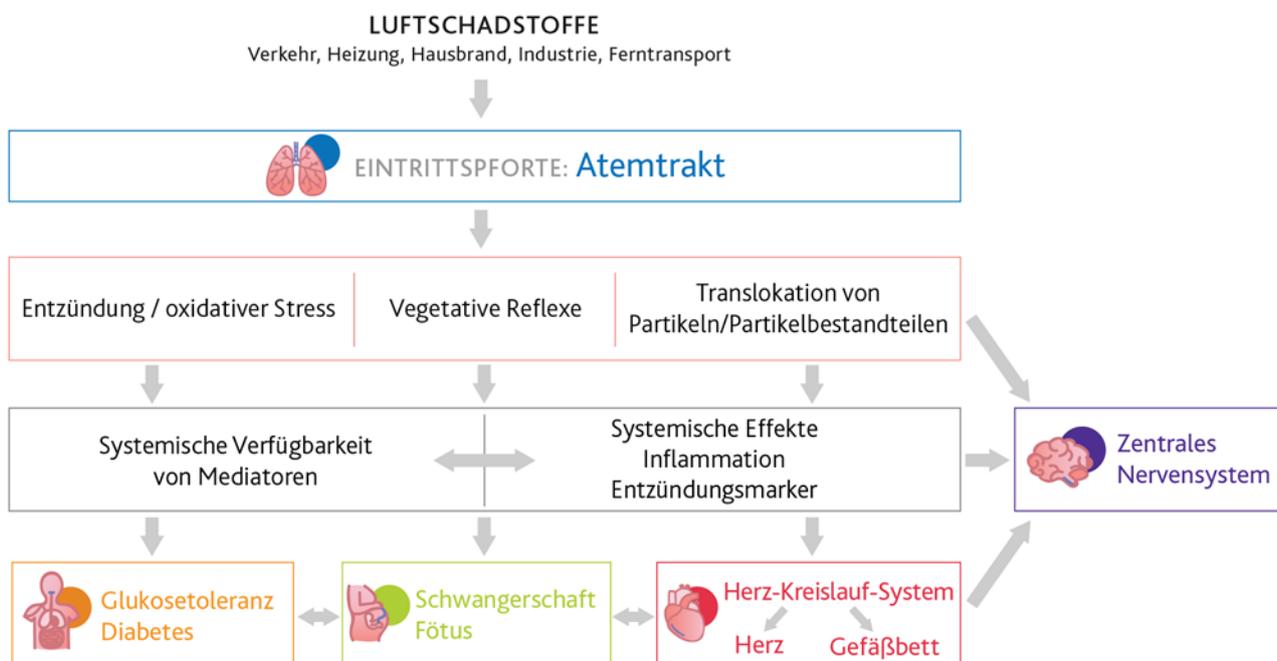


Abb. 1: Auswirkungen von Luftschadstoffen auf den Atemtrakt – potentielle Mechanismen (Grafik: Lindgrün GmbH, <http://www.lindgruen-gmbh.com>).

Zielorgan Atemtrakt

Induktion von oxidativem Stress und entzündliche Reaktionen im Atemtrakt werden als die zentralen Pathomechanismen für negative Auswirkungen von Luftschadstoffen auf die Lunge angesehen (Abbildung 2). Darüber hinaus werden als deren unmittelbare Folge oder als eigenständige Mechanismen eine Aktivierung vegetativer Reflexe über Lungenrezeptoren mit Bronchokonstriktion, Schädigungen des Atemwegsepithels mit Einschränkung der mukoziliären Clearance, Proteinschädigungen vor allem durch Oxidation, Alteration von zentralen Signalwegen der Zelldifferenzierung und des Wachstums (z. B. TGF- β) sowie eine mitochondriale Dysfunktion diskutiert. Auch eine strukturelle Umbildung der kleinen Atemwege mit Bindegewebsakkumulation und Proliferation der glatten Muskelzellen wurde im Zusammenhang mit Luftschadstoffen beobachtet [131]. Mögliche genetische und epigenetische Alterationen beinhalten die Methylierung von Genen, die z. B. an immunvermittelten Entzündungsreaktionen beteiligt sind, oder die Histon-Acetylierung von Genen, die in die Zellzyklusregulation involviert sind, sowie eine Verkürzung der Telomerlänge als Ausdruck der biologischen Alterung. Im Kapillarbett der Lunge können eine endotheliale Dysfunktion sowie eine Veränderung des Gerinnungsstatus und der endothelialen Adhäsion von Leukozyten beobachtet werden [132].

In Bezug auf spezifische biologische Endpunkte (Abbildung 2) werden als Ursache für die bei Luftschadstoffbelastung beobachtete eingeschränkte Lungenfunktion neben entzündlichen Reaktionen auch Störungen von Wachstumsprozessen sowie epigenetische Prozesse und strukturelle Veränderungen in der Lungenperipherie diskutiert [131]. Für den Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und Atemwegsinfekten/Bronchitis/Pneumonie sowie für Exazerbationen bei COPD spielen luftschadstoffinduzierte Schädigungen des Atemwegsepithels sowie eine reduzierte mukoziliäre Clearance eine Rolle, die die Belastung und Empfindlichkeit gegenüber pathogenen Keimen erhöhen [133, 134]. Auch entzündliche Reaktionen in den Atemwegen sowie oxidativer Stress verringern sowohl die physikalische Barriere als auch die Immunabwehr gegenüber pathogenen Erregern und erleichtern damit das Überwinden der epithelialen Barriere und die Persistenz von Erregern im Atemtrakt.

Ähnliche Mechanismen werden für allergische Rhinitis und Asthma bronchiale diskutiert [135, 136], deren Entstehung und Exazerbation darüber hinaus auf eine verstärkte allergische Immunantwort und eine Sensibilisierung gegenüber Allergenen durch Partikel zurückzuführen ist [135, 137]. Zusätzlich hat sich gezeigt, dass einige Luftschadstoffe, häufig im Zusammenhang mit klimatischen Veränderungen, zu einem erhöhten allergischen Potential bei verschiedenen Pollenarten führen [138].

Für interstitielle Lungenerkrankungen (ILD) sind die spezifischen zugrunde liegenden Mechanismen weitgehend ungeklärt. Denkbar ist eine epithelial-mesenchymale Transition, ausgelöst von einer Langzeitexposition gegenüber erhöhten Luftschadstoffkonzentrationen, mit Dysregulation der Fibrogenese und konsekutivem fibrotischem Umbau des Lungengewebes, in

dem der TGF- β -Signalweg eine zentrale Rolle spielen könnte [139]. Bei bestimmten Formen der ILD, der idiopathischen pulmonalen Fibrose (IPF), wurden hochgradig verkürzte Telomere beobachtet, für die keine genetischen Ursachen festzustellen waren, sodass dafür Umwelteinflüsse wie Luftschadstoffe diskutiert werden [139].

Zur Entwicklung von (Lungen-)Krebs tragen Luftschadstoffe über verschiedene Wirkungspfade bei: Zum einen spielen Entzündungsreaktionen eine wichtige Rolle, da schwache chronische Entzündungen über persistierenden oxidativen Stress zu DNA-Schäden führen können. Zudem produzieren einige der induzierten pro-inflammatorischen Zytokine und Wachstumsfaktoren ein Mikromilieu im Gewebe, das Karzinogenese und Metastasierung über deren mitogene, motogene, morphogene sowie angiogene Eigenschaften fördert [140]. Alle oben genannten Mechanismen können auch die Entstehung eines Tumors im Rahmen einer COPD begünstigen. Weitere Details können dem Kapitel „Atemwegssystem“ [2] entnommen werden.

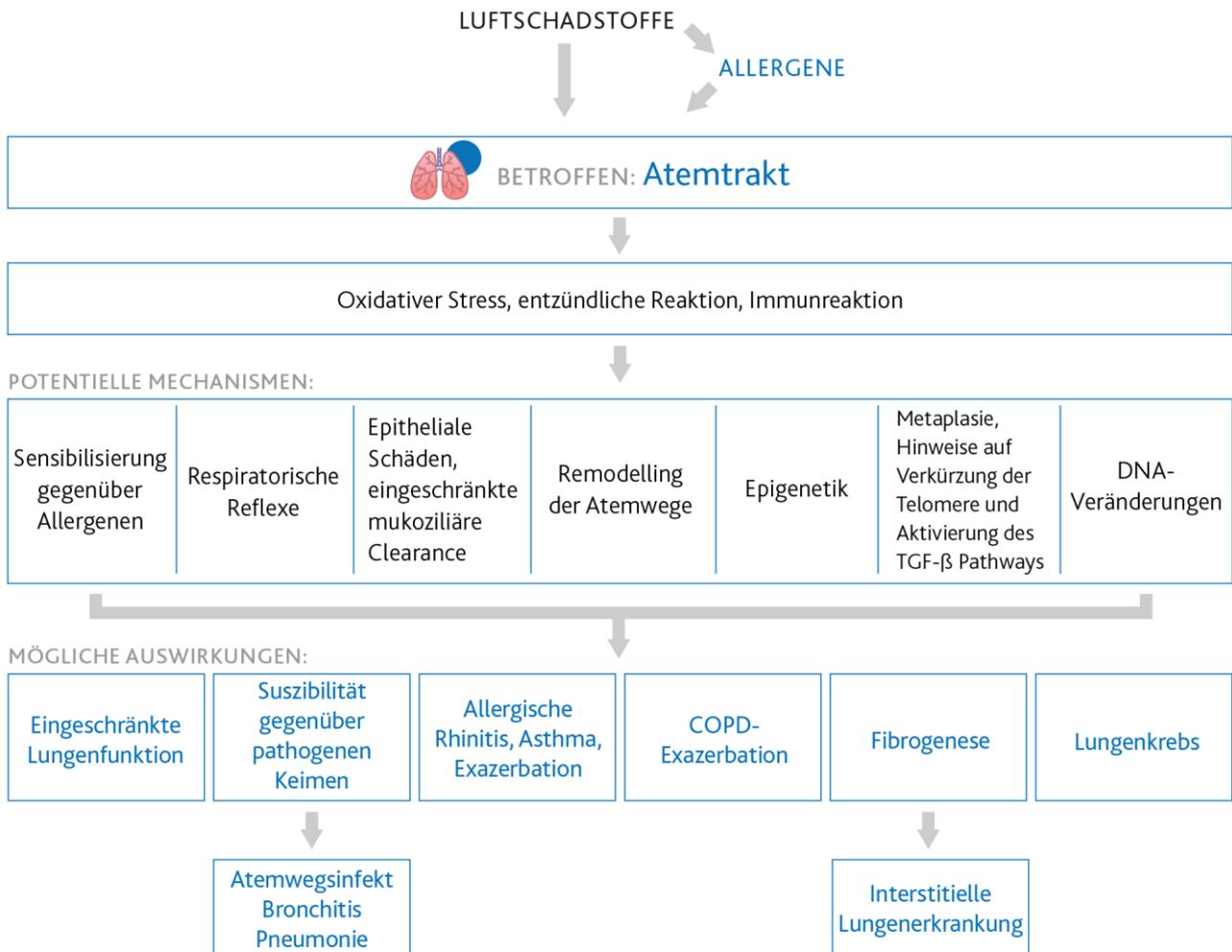


Abb. 2: Auswirkungen von Luftschadstoffen auf den Atemtrakt – potentielle Mechanismen (Grafik: Lindgrün GmbH, <http://www.lindgruen-gmbh.com>).

Entzündliche Reaktion im Organismus – „low-grade systemic inflammation“

Entzündungsreaktionen, die sich zunächst im Lungengewebe abspielen, setzen Mediatoren wie Zytokine oder Chemokine frei, die in die Blutbahn gelangen und so im ganzen Körper ihre Wirkung entfalten können („spill-over“-Effekt), etwa die Induktion der Synthese und Freisetzung von Akut-Phase-Proteinen in der Leber, darunter C-reaktives Protein (CRP), Fibrinogen oder Serum-Amyloid-A (SAA). Analog können die aus der Lunge stammenden reaktiven Sauerstoffverbindungen (ROS) systemisch wirksam werden und zu oxidativem Stress mit Lipid-, Protein- und DNA-Oxidation führen, messbar beispielsweise über Plasma-Homocystein [127]. Diese Veränderungen werden unter dem Bild einer subklinischen systemischen Entzündung („low-grade systemic inflammation“) zusammengefasst (Abbildung 3, [127, 141]). Neben diesem indirekten Effekt wird die direkte systemische Wirkung von Partikeln, insbesondere ultrafeinen Partikeln, oder von deren löslichen Bestandteilen nach Translokation in die Blutbahn und Interaktion mit dem Herzkreislaufsystem und mit extrapulmonalen Organen als möglicher Mechanismus für systemische Effekte diskutiert [130, 142, 143]. Akute und chronische Luftschadstoffbelastungen wurden mit erhöhten Serumspiegeln von Interleukinen (IL-1b, IL-6 und IL-8), Tumornekrosefaktor- α (TNF- α), zirkulierenden Adhäsionsmolekülen [144], CRP [145, 146], Fibrinogen, aber auch Leukozyten- oder Thrombozytenzahlen oder als Ausdruck eines erhöhten oxidativen Stresses mit erhöhten Homocysteinspiegeln oder DNA-Addukten (8-Hydroxy-2'-Deoxyguanosin, (8-OHdG)) assoziiert. Dabei können der Nachweis und die Ausprägung der Effekte zwischen einzelnen Studien und Luftschadstoffen deutlich variieren [147]. Personen mit vorbestehender subklinischer Entzündung, mit leicht erhöhten CRP-Spiegeln, wie z. B. bei Diabetes oder COPD, mit Übergewicht oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen zeigen insgesamt deutlichere Reaktionen auf die Schadstoffbelastung [147-149]. Als Folge der systemischen Entzündungsreaktion oder der direkten Interaktion mit systemisch verfügbaren Partikeln oder deren Bestandteilen kann auch eine Aktivierung des Gerinnungssystems beobachtet werden, die sich z. B. in veränderten Spiegeln von Fibrinogen, von-Willebrand-Faktor oder Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 äußert. Erhöhte Thrombozytenaggregation sowie Spiegel des löslichen CD-40-Liganden sprechen für eine Aktivierung der zirkulierenden Thrombozyten [150]. Vaskuläre Dysfunktion und eine über Endothelin vermittelte Vasokonstriktion sind weitere biologische Endpunkte, die mit der luftschadstoffassoziierten systemischen Entzündung in Verbindung gebracht werden [151]. Es ist pathophysiologisch naheliegend, dass diese Mechanismen, einzeln oder im Konzert, zu den epidemiologisch beobachteten Gesundheitseffekten wie dem vermehrten Auftreten von Herzinfarkt, Apoplex oder auch Blutdruckanstieg und Atherosklerose beitragen können.

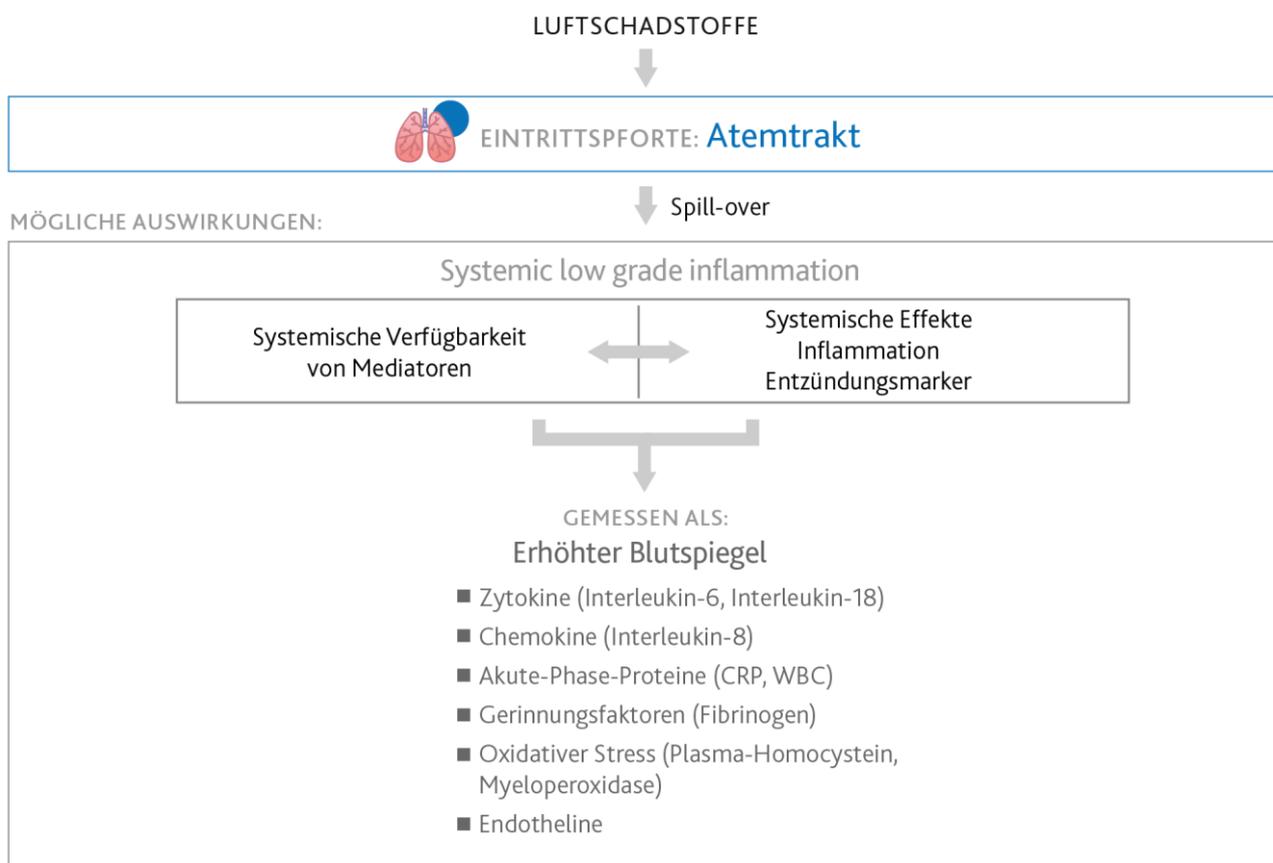


Abb. 3: Erhöhte systemische Verfügbarkeit von Mediatoren und entzündliche Reaktionen aufgrund von Luftschadstoffen aus dem Atemtrakt (Grafik: Lindgrün GmbH, <http://www.lindgruen-gmbh.com>).

Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System

Die adversen Auswirkungen von Luftschadstoffen auf das Herz-Kreislauf-System lassen sich prinzipiell in drei physiologische Pfade aufteilen: Alteration der Elektrophysiologie des Herzens, der Blutdruck-/Gefäßregulation und des Blut-/Gerinnungssystems (**Abbildung 4**).

Elektrophysiologie des Herzens

Partikel und/oder die im Lungengewebe ausgelöste entzündliche Reaktion können Lungenrezeptoren wie Chemo- oder Irritant-Rezeptoren in den Atemwegen oder juxtakapilläre Rezeptoren im Alveolarbereich stimulieren, die über vegetative Reflexe die autonome Kontrolle des Herzens und damit die kardiovaskuläre Homöostase beeinträchtigen [127, 152, 153]. Diese Veränderungen der autonomen Kontrolle des Herzens können den Toleranzbereich des Herzens

einschränken, damit die myokardiale Vulnerabilität erhöhen und z. B. bei kardialen Vorschädigungen bedingt durch Ischämie oder Hypertrophie zu fatalen Ereignissen führen [152]. Der Einfluss auf die autonome Kontrolle lässt sich aus verschiedenen EKG-Parametern, beispielsweise einer verminderten Herzratenvariabilität, ableiten [154]. Änderungen weiterer elektrophysiologischer Parameter wie des korrigierten QT-Intervalls, der T-Wellenamplitude oder der T-Wellenkomplexität [155, 156] sowie ventrikuläre und supraventrikuläre Arrhythmien [157-163] sind Ausdruck einer veränderten myokardialen Vulnerabilität und wurden im Zusammenhang mit einer Exposition gegenüber Luftschadstoffen in verschiedenen Studien beobachtet.

Blutdruck, Gefäßregulation

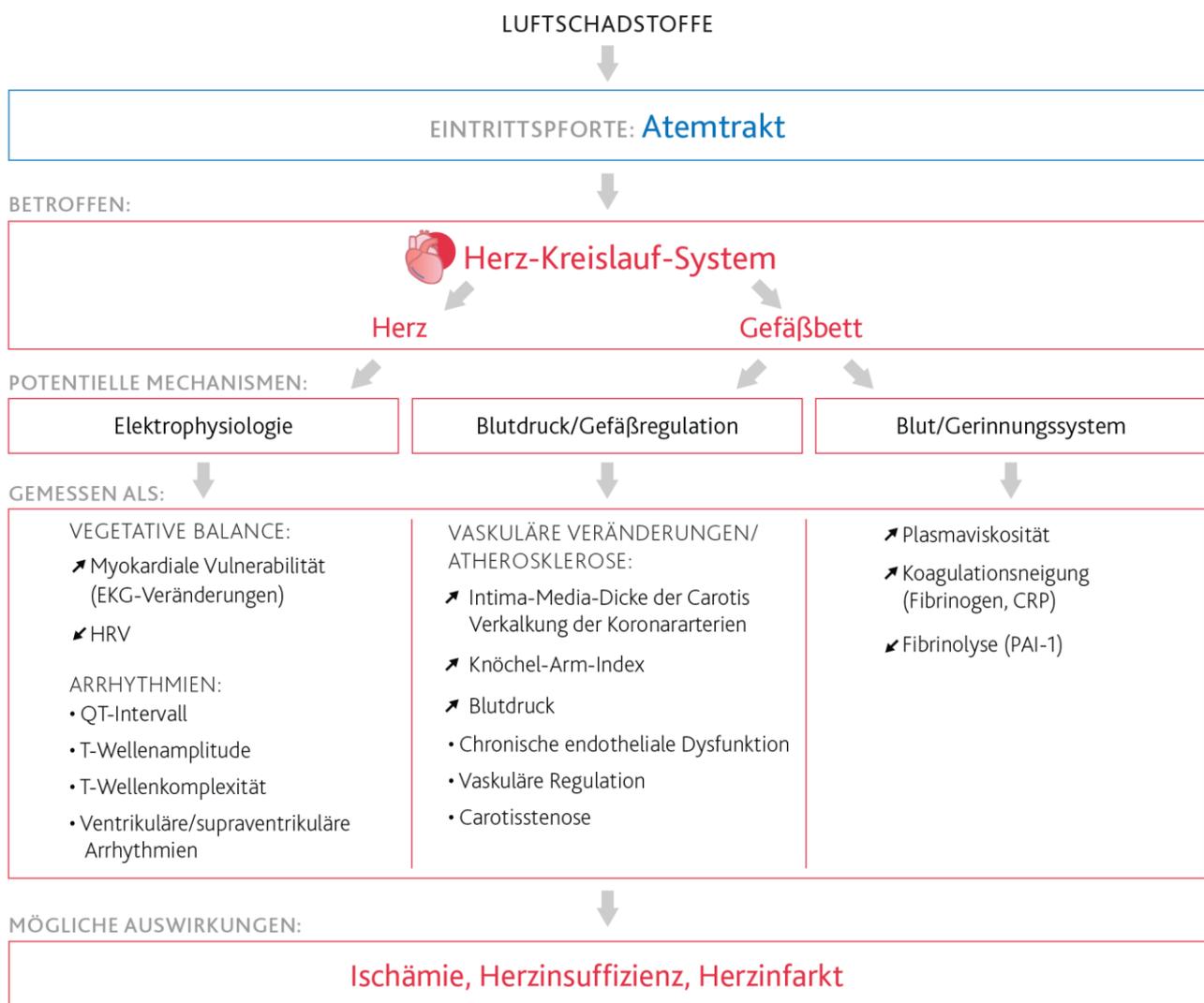
Sowohl durch die unmittelbare Interaktion von Partikeln oder deren löslichen Bestandteilen, die über die Lunge in die Blutbahn gelangen, als auch durch die systemische Verfügbarkeit von Entzündungsmediatoren und ROS kann die vaskuläre Homöostase, insbesondere die Endothelfunktion, beeinträchtigt werden. Die endotheliale Dysfunktion äußert sich in vermehrter Vasokonstriktion aufgrund verminderter Bioverfügbarkeit von vasodilatatorisch wirksamen NO und einem aktivierten, vasokonstriktorisch wirkenden Endothelin-1 System [127, 153, 164, 165]. Diese Wirkungen werden als grundlegende pathophysiologische Mechanismen für erhöhte Blutdruckwerte oder eine eingeschränkte vaskuläre Regulation bei Luftschadstoffexposition angesehen. Ein erhöhter Blutdruck ist einer der Hauptvorläufer für kardiovaskuläre Ereignisse, da über eine chronisch erhöhte Wandspannung die Genese von atherosklerotischen Prozessen gefördert wird und akute Blutdruckspitzen die Instabilität vorhandener atherosklerotischer Plaques triggern können. Nach der „Response-to-injury-Hypothese“ tragen Luftschadstoffexposition und chronische endotheliale Dysfunktion zur Bildung von atherosklerotischen Veränderungen im Gefäßbett bei. Die bei Schadstoffexposition beobachteten funktionellen und morphologischen Veränderungen im Gefäßbett, wie veränderter Knöchel-Arm-Index [166-168], erhöhte Intima-Media-Dicke der A. Carotis [169-172] oder vermehrte koronare Arterienverkalkung [173, 174], dokumentieren die Bedeutung dieser pathophysiologischen Vorgänge. Insgesamt unterstreichen die Studien den Beitrag von Luftschadstoffen bei der Genese von vaskulären Erkrankungen und dem Risiko für vaskulär getriggerte fatale Ereignisse wie Herzinfarkt oder Apoplex.

Blut/Gerinnungssystem

In diesem Zusammenhang muss auch die in verschiedenen Studien beobachtete gerinnungsfördernde Wirkung der Luftschadstoffexposition gesehen werden, die sich z. B. in einer erhöhten Plasmaviskosität oder erhöhten Serumspiegeln von Fibrinogen oder von-Willebrand-Faktor äußert bei gleichzeitiger Hemmung der Fibrinolyse durch erhöhte Spiegel von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1 (PAI-1). Darüber hinaus werden vermehrt Thrombozytenaggregate und erhöhte Spiegel des CD-40-Liganden als Ausdruck der

Thrombozytenaktivierung beobachtet, sodass insgesamt das Bild eines prokoagulatorischen Status entsteht [127, 153, 165, 175].

Obwohl die einzelnen luftschadstoffinduzierten Reaktionen im kardiovaskulären System in der Regel subklinisch und nicht in allen Studien nachweisbar sind, können alle der genannten kardiovaskulären Wirkungen einzeln oder im Zusammenspiel, z. B. durch erhöhten Blutdruck, Alteration der vegetativen Balance, Fortschreiten einer Atherosklerose und erhöhte Plaque-Vulnerabilität, schließlich zum Auftreten eines fatalen Ereignisses wie Arrhythmie, Herzinfarkt, Schlaganfall, Beinvenenthrombose oder Herzinsuffizienz führen, insbesondere bei Patienten mit entsprechenden Vorerkrankungen. Weitere Details können dem Kapitel „Herz-Kreislauf-System“



[3] entnommen werden.

Abb. 4: Auswirkungen von Luftschadstoffen auf das Herz-Kreislauf-System – potentielle Mechanismen (Grafik: Lindgrün GmbH, <http://www.lindgruen-gmbh.com>).

Glukosetoleranz und Diabetes

Auch hinsichtlich der Genese einer Glukoseregulationsstörung läuft ein wichtiger möglicher Wirkungspfad über die luftschadstoffassoziierte entzündliche Reaktion und den oxidativen Stress, die beide über eine anhaltende Aktivierung der inflammatorischen Kaskade zu einer Aktivierung des adaptiven Immunsystems führen (Abbildung 5) [6, 9, 176]. In der Leber kommt es unter der Entzündungsreaktion zu einer Störung des Gleichgewichts zwischen Lipolyse und Lipogenese. Auch im Fettgewebe zieht eine chronische Exposition gegenüber Feinstaubpartikeln eine verstärkte Lipogenese und eine verminderte Lipolyse nach sich. Das zentrale Nervensystem ist hauptsächlich über eine Störung der vom Hypothalamus gesteuerten Regulation der Glukosehomöostase involviert, die letztendlich zu einer abnehmenden Insulinsensitivität führt. Dadurch steigen der Glukosespiegel sowie freie Fettsäuren im Blut an [6]. Darüber hinaus fördert die im Muskelgewebe beobachtete verminderte Glukoseaufnahme höhere Glukosespiegel im Blut. Weitere Studienergebnisse zu den Mechanismen werden oben im Kapitel „Glukosetoleranz und Diabetes“ vorgestellt.

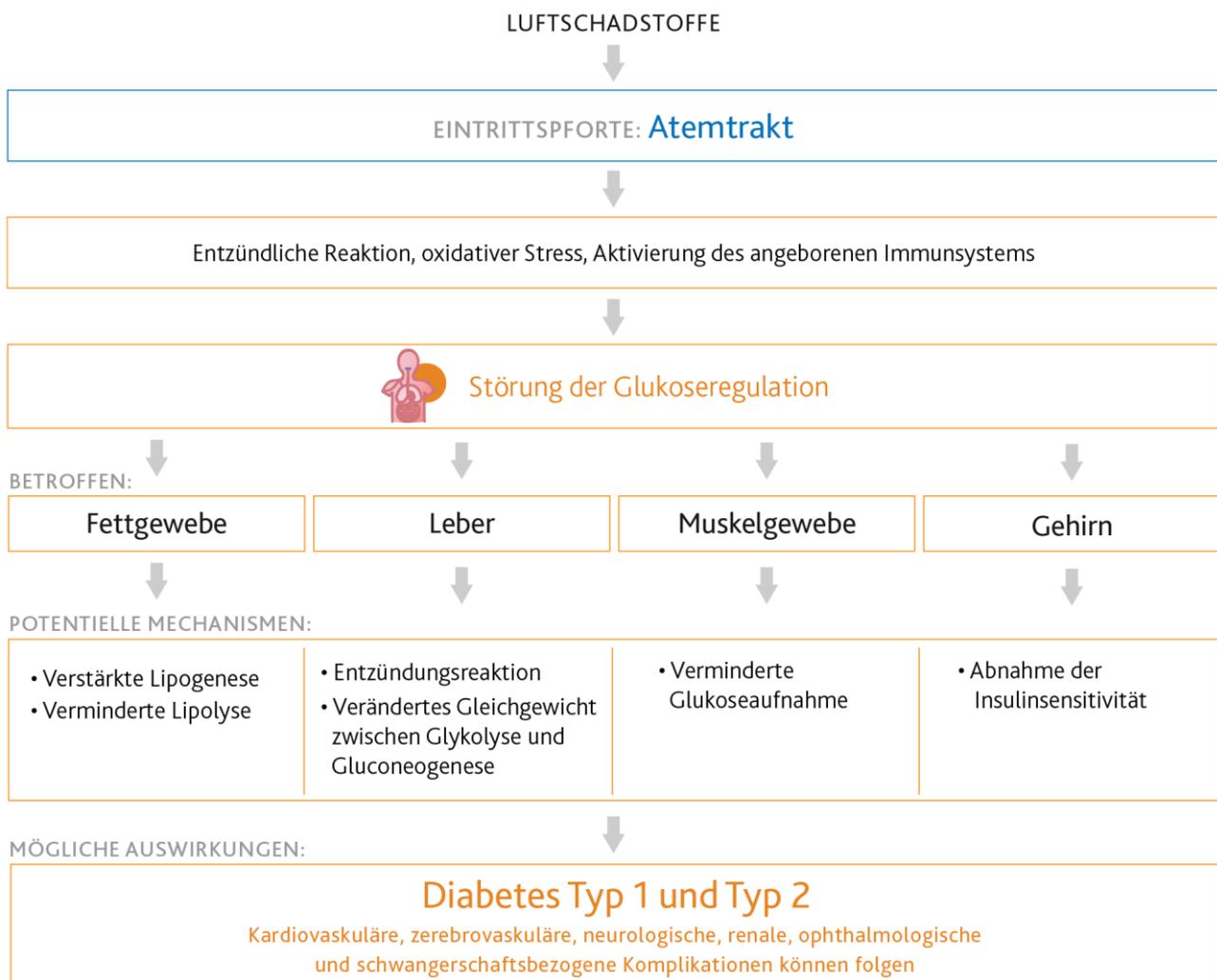


Abb. 5: Zusammenhang zwischen Luftschadstoffexposition und Glukosetoleranz/Diabetes – potentielle Mechanismen (Grafik: Lindgrün GmbH, <http://www.lindgruen-gmbh.com>).

Auswirkungen auf das zentrale Nervensystem

Feinstaubpartikel, insbesondere ultrafeine Partikel, erreichen das zentrale Nervensystem über das Gefäßsystem und das olfaktorische System [54, 55]. Sie können oxidativen Stress, Entzündungen sowie eine Aktivierung der Mikroglia hervorrufen, was unter dem Begriff „Neuroinflammation“ zusammengefasst wird [54, 56, 57, 177]. Diese kann zu einer beschleunigten Neurodegeneration und Entwicklung von Demenz und Morbus Alzheimer beim Erwachsenen sowie kognitiven Störungen bei Neugeborenen und Kindern führen, die sich in der vulnerablen Phase der neurokognitiven Entwicklung befinden (Abbildung 6, [57, 64, 177, 178]). Für den ischämischen Schlaganfall wird von ähnlichen Mechanismen wie für die kardiovaskulären Effekte ausgegangen [179-181], wie vaskuläre Dysregulation mit Hypertonie, Förderung atherosklerotischer Prozesse und Induktion eines prokoagulatorischen Status, die auch eine vaskuläre Demenz bei Erwachsenen begünstigen können. Weitere Studienergebnisse zu den Mechanismen werden oben im Kapitel „Neurodegenerative Erkrankungen, Neurokognitive Entwicklung bei Kindern“ vorgestellt.

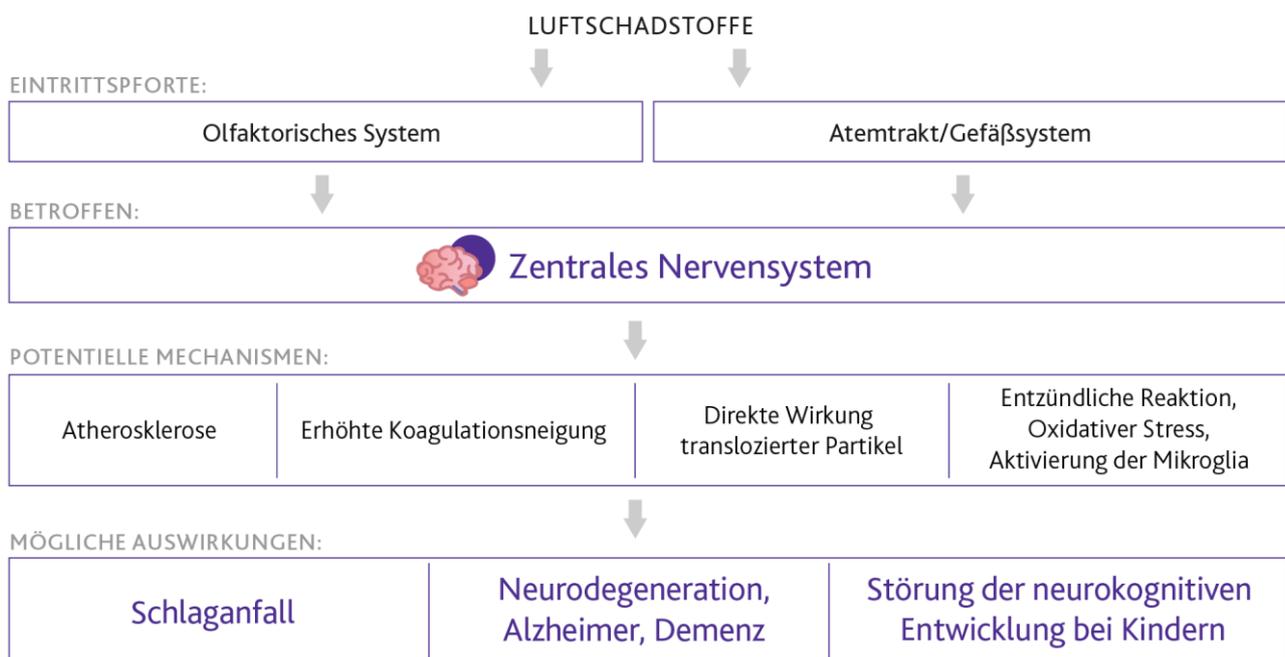


Abb. 6: Auswirkungen von Luftschadstoffen auf das zentrale Nervensystem – potentielle Mechanismen (Grafik: Lindgrün GmbH, <http://www.lindgruen-gmbh.com>).

Mütterlicher Organismus und kindliche Entwicklung

Für den Zusammenhang zwischen Luftschadstoffen und adversen Einflüssen auf den mütterlichen Organismus und die intrauterine Entwicklung sind die zugrunde liegenden Mechanismen kaum verstanden. Es werden ein gestörtes Plazentawachstum sowie eine gestörte Plazentafunktion, Blutdruckalterationen im maternalen Kreislauf sowie Präeklampsie der Mutter diskutiert (Abbildung 7) [81, 88, 97]. Diese können zu den beobachteten negativen Auswirkungen wie verkürzter Schwangerschaftsdauer, reduziertem Geburtsgewicht [82, 97, 101, 102], Früh- bzw. Totgeburten [101, 102, 105, 106] sowie verminderter Lungenfunktion beim Säugling und Kleinkind [109, 110] führen. Alterationen der Lungenfunktion mögen zur Prävalenz des allergischen Symptoms „Wheezing“ und der Entstehung allergischer Erkrankungen beitragen [125, 126]; die genauen Mechanismen sind aber unbekannt. Hinsichtlich der Frage, ob eine Exposition während eines bestimmten Trimenons entscheidend ist, liegen noch keine klaren Daten vor. Weitere Studienergebnisse zu den Mechanismen werden oben im Kapitel „Schwangerschaft und in utero Exposition“ vorgestellt.



Abb. 7: Adverse Einflüsse von Luftschadstoffen auf den mütterlichen Organismus und die intrauterine Entwicklung – potentielle Mechanismen (Grafik: Lindgrün GmbH, <http://www.lindgruen-gmbh.com>).

Literaturverzeichnis

1. Schulz H, Karrasch S, Bölke G et al. Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit. Deutsche Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin e.V., Berlin, https://pneumologie.de/fileadmin/user_upload/DGP_Luftschadstoffe_Positionspapier_20181127.pdf; 2018
2. Schulz H, Karrasch S, Bölke G et al. Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit - Teil I. *Pneumologie* 2019; 73: 288-305
3. Schulz H, Karrasch S, Bölke G et al. Atmen: Luftschadstoffe und Gesundheit - Teil II. *Pneumologie* 2019; 73
4. Internatioanl Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas, 8th edn. <https://www.idf.org/e-library/epidemiology-research/diabetes-atlas.html>; 2017
5. Zanobetti A, Schwartz J. Cardiovascular damage by airborne particles: are diabetics more susceptible? *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2002; 13: 588-592. doi:10.1097/01.ede.0000020321.67963.7b
6. Rao X, Patel P, Puett R et al. Air pollution as a risk factor for type 2 diabetes. *Toxicological sciences : an official journal of the Society of Toxicology* 2015; 143: 231-241. doi:10.1093/toxsci/kfu250
7. Butalia S, Kaplan GG, Khokhar B et al. Environmental Risk Factors and Type 1 Diabetes: Past, Present, and Future. *Canadian journal of diabetes* 2016; 40: 586-593. doi:10.1016/j.jcjd.2016.05.002
8. Munzel T, Sorensen M, Gori T et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I- epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. *European heart journal* 2017; 38: 550-556. doi:10.1093/eurheartj/ehw269
9. Franklin BA, Brook R, Arden Pope C, 3rd. Air pollution and cardiovascular disease. *Current problems in cardiology* 2015; 40: 207-238. doi:10.1016/j.cpcardiol.2015.01.003
10. Sade MY, Kloog I, Liberty IF et al. Air Pollution and Serum Glucose Levels: A Population-Based Study. *Medicine* 2015; 94: e1093. doi:10.1097/md.0000000000001093
11. Peng C, Bind MC, Colicino E et al. Particulate Air Pollution and Fasting Blood Glucose in Nondiabetic Individuals: Associations and Epigenetic Mediation in the Normative Aging Study, 2000-2011. *Environmental health perspectives* 2016; 124: 1715-1721. doi:10.1289/ehp183
12. Lucht SA, Hennig F, Matthiessen C et al. Air Pollution and Glucose Metabolism: An Analysis in Non-Diabetic Participants of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environmental health perspectives* 2018; 126: 047001. doi:10.1289/ehp2561
13. Cai Y, Hansell AL, Blangiardo M et al. Long-term exposure to road traffic noise, ambient air pollution, and cardiovascular risk factors in the HUNT and lifelines cohorts. *European heart journal* 2017; 38: 2290-2296. doi:10.1093/eurheartj/ehx263
14. Wolf K, Popp A, Schneider A et al. Association Between Long-term Exposure to Air Pollution and Biomarkers Related to Insulin Resistance, Subclinical Inflammation, and Adipokines. *Diabetes* 2016; 65: 3314-3326. doi:10.2337/db15-1567
15. Wolf K, Popp A, Schneider A et al. Erratum. Association Between Long-term Exposure to Air Pollution and Biomarkers Related to Insulin Resistance, Subclinical Inflammation, and Adipokines. *Diabetes* 2016;65:3314-3326. *Diabetes* 2017; 66: 2725. doi:10.2337/db17-er10b
16. Liu C, Yang C, Zhao Y et al. Associations between long-term exposure to ambient particulate air pollution and type 2 diabetes prevalence, blood glucose and glycosylated hemoglobin levels in China. *Environment international* 2016; 92-93: 416-421. doi:10.1016/j.envint.2016.03.028
17. Honda T, Pun VC, Manjourides J et al. Associations between long-term exposure to air pollution, glycosylated hemoglobin and diabetes. *International journal of hygiene and environmental health* 2017; 220: 1124-1132. doi:10.1016/j.ijheh.2017.06.004
18. Lanzinger S, Rosenbauer J, Sugiri D et al. Impact of long-term air pollution exposure on metabolic control in children and adolescents with type 1 diabetes: results from the DPV registry. *Diabetologia* 2018; 61: 1354-1361. doi:10.1007/s00125-018-4580-8
19. Tamayo T, Rathmann W, Stahl-Pehe A et al. No adverse effect of outdoor air pollution on HbA_{1c} in children and young adults with type 1 diabetes. *International journal of hygiene and environmental health* 2016; 219: 349-355. doi:10.1016/j.ijheh.2016.02.002
20. Di Ciaula A. Type I diabetes in paediatric age in Apulia (Italy): Incidence and associations with outdoor air pollutants. *Diabetes research and clinical practice* 2016; 111: 36-43. doi:10.1016/j.diabres.2015.10.016
21. Michalska M, Bartoszewicz M, Waz P et al. PM₁₀ concentration and microbiological assessment of air in relation to the number of acute cases of type 1 diabetes mellitus in the Lubelskie Voivodeship. Preliminary report. *Pediatric endocrinology, diabetes, and metabolism* 2017; 23: 70-76. doi:10.18544/pedm-23.02.0076
22. Beyerlein A, Krasmann M, Thiering E et al. Ambient air pollution and early manifestation of type 1 diabetes. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2015; 26: e31-32. doi:10.1097/ede.000000000000254

23. Hathout EH, Beeson WL, Nahab F et al. Role of exposure to air pollutants in the development of type 1 diabetes before and after 5 yr of age. *Pediatric diabetes* 2002; 3: 184-188. doi:10.1034/j.1399-5448.2002.30403.x
24. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis. *Environmental health perspectives* 2015; 123: 381-389. doi:10.1289/ehp.1307823
25. Thiering E, Heinrich J. Epidemiology of air pollution and diabetes. *Trends in endocrinology and metabolism: TEM* 2015; 26: 384-394. doi:10.1016/j.tem.2015.05.002
26. Dendup T, Feng X, Clingan S et al. Environmental Risk Factors for Developing Type 2 Diabetes Mellitus: A Systematic Review. *International journal of environmental research and public health* 2018; 15. doi:10.3390/ijerph15010078
27. Bai L, Chen H, Hatzopoulou M et al. Exposure to Ambient Ultrafine Particles and Nitrogen Dioxide and Incident Hypertension and Diabetes. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2018; 29: 323-332. doi:10.1097/ede.0000000000000798
28. Renzi M, Cerza F, Gariazzo C et al. Air pollution and occurrence of type 2 diabetes in a large cohort study. *Environment international* 2018; 112: 68-76. doi:10.1016/j.envint.2017.12.007
29. Jerrett M, Brook R, White LF et al. Ambient ozone and incident diabetes: A prospective analysis in a large cohort of African American women. *Environment international* 2017; 102: 42-47. doi:10.1016/j.envint.2016.12.011
30. Eze IC, Foraster M, Schaffner E et al. Long-term exposure to transportation noise and air pollution in relation to incident diabetes in the SAPALDIA study. *International journal of epidemiology* 2017; 46: 1115-1125. doi:10.1093/ije/dyx020
31. Orioli R, Cremona G, Ciancarella L et al. Association between PM₁₀, PM_{2.5}, NO₂, O₃ and self-reported diabetes in Italy: A cross-sectional, ecological study. *PloS one* 2018; 13: e0191112. doi:10.1371/journal.pone.0191112
32. Eze IC, Schaffner E, Fischer E et al. Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort. *Environment international* 2014; 70: 95-105. doi:10.1016/j.envint.2014.05.014
33. Strak M, Janssen N, Beelen R et al. Long-term exposure to particulate matter, NO₂ and the oxidative potential of particulates and diabetes prevalence in a large national health survey. *Environment international* 2017; 108: 228-236. doi:10.1016/j.envint.2017.08.017
34. Li Y, Lane KJ, Corlin L et al. Association of Long-Term Near-Highway Exposure to Ultrafine Particles with Cardiovascular Diseases, Diabetes and Hypertension. *International journal of environmental research and public health* 2017; 14. doi:10.3390/ijerph14050461
35. O'Donovan G, Chudasama Y, Grocock S et al. The association between air pollution and type 2 diabetes in a large cross-sectional study in Leicester: The CHAMPIONS Study. *Environment international* 2017; 104: 41-47. doi:10.1016/j.envint.2017.03.027
36. Brook RD, Xu X, Bard RL et al. Reduced metabolic insulin sensitivity following sub-acute exposures to low levels of ambient fine particulate matter air pollution. *The Science of the total environment* 2013; 448: 66-71. doi:10.1016/j.scitotenv.2012.07.034
37. Thiering E, Cyrus J, Kratzsch J et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and insulin resistance in children: results from the GINIplus and LISAPLUS birth cohorts. *Diabetologia* 2013; 56: 1696-1704. doi:10.1007/s00125-013-2925-x
38. Toledo-Corral CM, Alderete TL, Habre R et al. Effects of air pollution exposure on glucose metabolism in Los Angeles minority children. *Pediatric obesity* 2018; 13: 54-62. doi:10.1111/ijpo.12188
39. Kim JH, Hong YC. GSTM1, GSTT1, and GSTP1 polymorphisms and associations between air pollutants and markers of insulin resistance in elderly Koreans. *Environmental health perspectives* 2012; 120: 1378-1384. doi:10.1289/ehp.1104406
40. Chen Z, Salam MT, Toledo-Corral C et al. Ambient Air Pollutants Have Adverse Effects on Insulin and Glucose Homeostasis in Mexican Americans. *Diabetes care* 2016; 39: 547-554. doi:10.2337/dc15-1795
41. Brook RD, Sun Z, Brook JR et al. Extreme Air Pollution Conditions Adversely Affect Blood Pressure and Insulin Resistance: The Air Pollution and Cardiometabolic Disease Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2016; 67: 77-85. doi:10.1161/hypertensionaha.115.06237
42. Fleisch AF, Gold DR, Rifas-Shiman SL et al. Air pollution exposure and abnormal glucose tolerance during pregnancy: the project Viva cohort. *Environmental health perspectives* 2014; 122: 378-383. doi:10.1289/ehp.1307065
43. Fleisch AF, Kloog I, Luttmann-Gibson H et al. Air pollution exposure and gestational diabetes mellitus among pregnant women in Massachusetts: a cohort study. *Environmental health : a global access science source* 2016; 15: 40. doi:10.1186/s12940-016-0121-4

44. Hu H, Ha S, Henderson BH et al. Association of Atmospheric Particulate Matter and Ozone with Gestational Diabetes Mellitus. *Environmental health perspectives* 2015; 123: 853-859. doi:10.1289/ehp.1408456
45. Lu MC, Wang P, Cheng TJ et al. Association of temporal distribution of fine particulate matter with glucose homeostasis during pregnancy in women of Chiayi City, Taiwan. *Environmental research* 2017; 152: 81-87. doi:10.1016/j.envres.2016.09.023
46. Malmqvist E, Jakobsson K, Tinnerberg H et al. Gestational diabetes and preeclampsia in association with air pollution at levels below current air quality guidelines. *Environmental health perspectives* 2013; 121: 488-493. doi:10.1289/ehp.1205736
47. Robledo CA, Mendola P, Yeung E et al. Preconception and early pregnancy air pollution exposures and risk of gestational diabetes mellitus. *Environmental research* 2015; 137: 316-322. doi:10.1016/j.envres.2014.12.020
48. WHO. The World Health Organization Report 2001: Mental Health: New Understanding, New Hope. https://www.who.int/whr/2001/en/whro1_en.pdf?ua=1; 2001
49. WHO. World Health Organization and Alzheimer's Disease International. Dementia: a public health priority. https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/75263/9789241564458_eng.pdf;jsessionid=F16182A9EF1FF5F7C9CE614220AC3836?sequence=1; 2012
50. Bruvik FK, Ulstein ID, Ranhoff AH et al. The quality of life of people with dementia and their family carers. *Dementia and geriatric cognitive disorders* 2012; 34: 7-14. doi:10.1159/000341584
51. Rothgang H, Iwansky S, Müller R et al. Schwerpunktthema: Demenz und Pflege. In, BARMER GEK Pflegereport; 2010
52. Wu YT, Fratiglioni L, Matthews FE et al. Dementia in western Europe: epidemiological evidence and implications for policy making. *The Lancet Neurology* 2016; 15: 116-124. doi:10.1016/s1474-4422(15)00092-7
53. Norton S, Matthews FE, Barnes DE et al. Potential for primary prevention of Alzheimer's disease: an analysis of population-based data. *The Lancet Neurology* 2014; 13: 788-794. doi:10.1016/s1474-4422(14)70136-x
54. Heusinkveld HJ, Wahle T, Campbell A et al. Neurodegenerative and neurological disorders by small inhaled particles. *Neurotoxicology* 2016; 56: 94-106. doi:10.1016/j.neuro.2016.07.007
55. Costa LG, Cole TB, Coburn J et al. Neurotoxicants are in the air: convergence of human, animal, and in vitro studies on the effects of air pollution on the brain. *BioMed research international* 2014; 2014: 736385. doi:10.1155/2014/736385
56. Block ML, Elder A, Auten RL et al. The outdoor air pollution and brain health workshop. *Neurotoxicology* 2012; 33: 972-984. doi:10.1016/j.neuro.2012.08.014
57. Calderon-Garciduenas L, Reynoso-Robles R, Vargas-Martinez J et al. Prefrontal white matter pathology in air pollution exposed Mexico City young urbanites and their potential impact on neurovascular unit dysfunction and the development of Alzheimer's disease. *Environmental research* 2016; 146: 404-417. doi:10.1016/j.envres.2015.12.031
58. WHO. Ambient air pollution: A global assessment of exposure and burden of disease <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/250141/9789241511353-eng.pdf?sequence=1>; 2017
59. Calderon-Garciduenas L, Azzarelli B, Acuna H et al. Air pollution and brain damage. *Toxicologic pathology* 2002; 30: 373-389. doi:10.1080/01926230252929954
60. Calderon-Garciduenas L, Maronpot RR, Torres-Jardon R et al. DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. *Toxicologic pathology* 2003; 31: 524-538. doi:10.1080/01926230390226645
61. Calderon-Garciduenas L, Mora-Tiscareno A, Melo-Sanchez G et al. A Critical Proton MR Spectroscopy Marker of Alzheimer's Disease Early Neurodegenerative Change: Low Hippocampal NAA/Cr Ratio Impacts APOE varepsilon4 Mexico City Children and Their Parents. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2015; 48: 1065-1075. doi:10.3233/jad-150415
62. Maher BA, Ahmed IA, Karloukovski V et al. Magnetite pollution nanoparticles in the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 2016; 113: 10797-10801. doi:10.1073/pnas.1605941113
63. Calderon-Garciduenas L, Mora-Tiscareno A, Styner M et al. White matter hyperintensities, systemic inflammation, brain growth, and cognitive functions in children exposed to air pollution. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2012; 31: 183-191. doi:10.3233/jad-2012-120610
64. Allen JL, Oberdorster G, Morris-Schaffer K et al. Developmental neurotoxicity of inhaled ambient ultrafine particle air pollution: Parallels with neuropathological and behavioral features of autism and other neurodevelopmental disorders. *Neurotoxicology* 2017; 59: 140-154. doi:10.1016/j.neuro.2015.12.014
65. Hoffmann B, Weinmayr G, Hennig F et al. Air quality, stroke, and coronary events: results of the Heinz Nixdorf Recall Study from the Ruhr Region. *Deutsches Arzteblatt international* 2015; 112: 195-201. doi:10.3238/arztebl.2015.0195

66. Fuks KB, Weinmayr G, Basagana X et al. Long-term exposure to ambient air pollution and traffic noise and incident hypertension in seven cohorts of the European study of cohorts for air pollution effects (ESCAPE). *European heart journal* 2017; 38: 983-990. doi:10.1093/eurheartj/ehw413
67. Sunyer J, Esnaola M, Alvarez-Pedrerol M et al. Association between traffic-related air pollution in schools and cognitive development in primary school children: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2015; 12: e1001792. doi:10.1371/journal.pmed.1001792
68. Gatto NM, Henderson VW, Hodis HN et al. Components of air pollution and cognitive function in middle-aged and older adults in Los Angeles. *Neurotoxicology* 2014; 40: 1-7. doi:10.1016/j.neuro.2013.09.004
69. Ranft U, Schikowski T, Sugiri D et al. Long-term exposure to traffic-related particulate matter impairs cognitive function in the elderly. *Environmental research* 2009; 109: 1004-1011. doi:10.1016/j.envres.2009.08.003
70. Power MC, Weisskopf MG, Alexeeff SE et al. Traffic-related air pollution and cognitive function in a cohort of older men. *Environmental health perspectives* 2011; 119: 682-687. doi:10.1289/ehp.1002767
71. Wellenius GA, Boyle LD, Coull BA et al. Residential proximity to nearest major roadway and cognitive function in community-dwelling seniors: results from the MOBILIZE Boston Study. *Journal of the American Geriatrics Society* 2012; 60: 2075-2080. doi:10.1111/j.1532-5415.2012.04195.x
72. Tzivian L, Dlugaj M, Winkler A et al. Long-Term Air Pollution and Traffic Noise Exposures and Mild Cognitive Impairment in Older Adults: A Cross-Sectional Analysis of the Heinz Nixdorf Recall Study. *Environmental health perspectives* 2016; 124: 1361-1368. doi:10.1289/ehp.1509824
73. Clifford A, Lang L, Chen R et al. Exposure to air pollution and cognitive functioning across the life course--A systematic literature review. *Environmental research* 2016; 147: 383-398. doi:10.1016/j.envres.2016.01.018
74. Chen CY, Hung HJ, Chang KH et al. Long-term exposure to air pollution and the incidence of Parkinson's disease: A nested case-control study. *PloS one* 2017; 12: e0182834. doi:10.1371/journal.pone.0182834
75. Chen H, Kwong JC, Copes R et al. Exposure to ambient air pollution and the incidence of dementia: A population-based cohort study. *Environment international* 2017; 108: 271-277. doi:10.1016/j.envint.2017.08.020
76. Kioumourtzoglou MA, Schwartz JD, Weisskopf MG et al. Long-term PM_{2.5} Exposure and Neurological Hospital Admissions in the Northeastern United States. *Environmental health perspectives* 2016; 124: 23-29. doi:10.1289/ehp.1408973
77. Oudin A, Forsberg B, Adolfsson AN et al. Traffic-Related Air Pollution and Dementia Incidence in Northern Sweden: A Longitudinal Study. *Environmental health perspectives* 2016; 124: 306-312. doi:10.1289/ehp.1408322
78. Wu YC, Lin YC, Yu HL et al. Association between air pollutants and dementia risk in the elderly. *Alzheimer's & dementia (Amsterdam, Netherlands)* 2015; 1: 220-228. doi:10.1016/j.dadm.2014.11.015
79. Chang KH, Chang MY, Muo CH et al. Increased risk of dementia in patients exposed to nitrogen dioxide and carbon monoxide: a population-based retrospective cohort study. *PloS one* 2014; 9: e103078. doi:10.1371/journal.pone.0103078
80. Jung CR, Lin YT, Hwang BF. Ozone, particulate matter, and newly diagnosed Alzheimer's disease: a population-based cohort study in Taiwan. *Journal of Alzheimer's disease : JAD* 2015; 44: 573-584. doi:10.3233/jad-140855
81. Pedersen M, Stayner L, Slama R et al. Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2014; 64: 494-500. doi:10.1161/hypertensionaha.114.03545
82. Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C et al. Ambient air pollution and low birthweight: a European cohort study (ESCAPE). *The Lancet Respiratory medicine* 2013; 1: 695-704. doi:10.1016/s2213-2600(13)70192-9
83. Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D et al. Air pollution exposure and blood pressure: an updated review of the literature. *Current pharmaceutical design* 2016; 22: 28-51
84. Jedrychowski WA, Perera FP, Mauger U et al. Prohypertensive effect of gestational personal exposure to fine particulate matter. Prospective cohort study in non-smoking and non-obese pregnant women. *Cardiovascular toxicology* 2012; 12: 216-225. doi:10.1007/s12012-012-9157-z
85. Hampel R, Lepeule J, Schneider A et al. Short-term impact of ambient air pollution and air temperature on blood pressure among pregnant women. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2011; 22: 671-679. doi:10.1097/EDE.0b013e318226e8d6
86. Lee PC, Talbott EO, Roberts JM et al. Ambient air pollution exposure and blood pressure changes during pregnancy. *Environmental research* 2012; 117: 46-53. doi:10.1016/j.envres.2012.05.011
87. van den Hooven EH, de Kluizenaar Y, Pierik FH et al. Air pollution, blood pressure, and the risk of hypertensive complications during pregnancy: the generation R study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)* 2011; 57: 406-412. doi:10.1161/hypertensionaha.110.164087

88. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y et al. Air pollution exposure and markers of placental growth and function: the generation R study. *Environmental health perspectives* 2012; 120: 1753-1759. doi:10.1289/ehp.1204918
89. Wesselink AK, Carwile JL, Fabian MP et al. Residential Proximity to Roadways and Ischemic Placental Disease in a Cape Cod Family Health Study. *International journal of environmental research and public health* 2017; 14. doi:10.3390/ijerph14070682
90. Yorifuji T, Naruse H, Kashima S et al. Residential proximity to major roads and obstetrical complications. *The Science of the total environment* 2015; 508: 188-192. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.11.077
91. van den Hooven EH, Pierik FH, de Kluizenaar Y et al. Air pollution exposure during pregnancy, ultrasound measures of fetal growth, and adverse birth outcomes: a prospective cohort study. *Environmental health perspectives* 2012; 120: 150-156. doi:10.1289/ehp.1003316
92. Smarr MM, Vadillo-Ortega F, Castillo-Castrejon M et al. The use of ultrasound measurements in environmental epidemiological studies of air pollution and fetal growth. *Current opinion in pediatrics* 2013; 25: 240-246. doi:10.1097/MOP.obo13e32835e1e74
93. Ritz B, Qiu J, Lee PC et al. Prenatal air pollution exposure and ultrasound measures of fetal growth in Los Angeles, California. *Environmental research* 2014; 130: 7-13. doi:10.1016/j.envres.2014.01.006
94. Hansen C, Neller A, Williams G et al. Low levels of ambient air pollution during pregnancy and fetal growth among term neonates in Brisbane, Australia. *Environmental research* 2007; 103: 383-389. doi:10.1016/j.envres.2006.06.010
95. Hansen CA, Barnett AG, Pritchard G. The effect of ambient air pollution during early pregnancy on fetal ultrasonic measurements during mid-pregnancy. *Environmental health perspectives* 2008; 116: 362-369. doi:10.1289/ehp.10720
96. Vieira SE. The health burden of pollution: the impact of prenatal exposure to air pollutants. *International journal of chronic obstructive pulmonary disease* 2015; 10: 1111-1121. doi:10.2147/copd.s40214
97. Stapleton PA. Gestational nanomaterial exposures: microvascular implications during pregnancy, fetal development and adulthood. *The Journal of physiology* 2016; 594: 2161-2173. doi:10.1113/jp270581
98. Hougaard KS, Campagnolo L, Chavatte-Palmer P et al. A perspective on the developmental toxicity of inhaled nanoparticles. *Reproductive toxicology (Elmsford, NY)* 2015; 56: 118-140. doi:10.1016/j.reprotox.2015.05.015
99. Semmler-Behnke M, Lipka J, Wenk A et al. Size dependent translocation and fetal accumulation of gold nanoparticles from maternal blood in the rat. *Particle and fibre toxicology* 2014; 11: 33. doi:10.1186/s12989-014-0033-9
100. Laurent O, Hu J, Li L et al. Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk? *Environment international* 2016; 92-93: 471-477. doi:10.1016/j.envint.2016.04.034
101. Stieb DM, Chen L, Eshoul M et al. Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. *Environmental research* 2012; 117: 100-111. doi:10.1016/j.envres.2012.05.007
102. Zheng T, Zhang J, Sommer K et al. Effects of Environmental Exposures on Fetal and Childhood Growth Trajectories. *Annals of global health* 2016; 82: 41-99. doi:10.1016/j.aogh.2016.01.008
103. Rich DO, Liu K, Zhang J et al. Differences in Birth Weight Associated with the 2008 Beijing Olympics Air Pollution Reduction: Results from a Natural Experiment. *Environmental health perspectives* 2015; 123: 880-887. doi:10.1289/ehp.1408795
104. Parker JD, Mendola P, Woodruff TJ. Preterm birth after the Utah Valley Steel Mill closure: a natural experiment. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2008; 19: 820-823. doi:10.1097/EDE.obo13e3181883d5d
105. Siddika N, Balogun HA, Amegah AK et al. Prenatal ambient air pollution exposure and the risk of stillbirth: systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. *Occupational and environmental medicine* 2016; 73: 573-581. doi:10.1136/oemed-2015-103086
106. Mendola P, Ha S, Pollack AZ et al. Chronic and Acute Ozone Exposure in the Week Prior to Delivery Is Associated with the Risk of Stillbirth. *International journal of environmental research and public health* 2017; 14. doi:10.3390/ijerph14070731
107. Agency USEP. Table of Historical Ozone National Ambient Air Quality Standards (NAAQS). <https://www.epa.gov/ozone-pollution/table-historical-ozone-national-ambient-air-quality-standards-naaqs> 2017.
108. Pedersen M. Is it still important to study if ambient air pollution triggers stillbirth? *Occupational and environmental medicine* 2016; 73: 571-572. doi:10.1136/oemed-2016-103625
109. Veras MM, de Oliveira Alves N, Fajersztajn L et al. Before the first breath: prenatal exposures to air pollution and lung development. *Cell and tissue research* 2017; 367: 445-455. doi:10.1007/s00441-016-2509-4
110. Korten I, Ramsey K, Latzin P. Air pollution during pregnancy and lung development in the child. *Paediatric respiratory reviews* 2017; 21: 38-46. doi:10.1016/j.prrv.2016.08.008

111. Latzin P, Roosli M, Huss A et al. Air pollution during pregnancy and lung function in newborns: a birth cohort study. *The European respiratory journal* 2009; 33: 594-603. doi:10.1183/09031936.00084008
112. Jedrychowski WA, Majewska R, Spengler JD et al. Prenatal exposure to fine particles and polycyclic aromatic hydrocarbons and birth outcomes: a two-pollutant approach. *International archives of occupational and environmental health* 2017; 90: 255-264. doi:10.1007/s00420-016-1192-9
113. Jedrychowski WA, Maugeri U, Spengler J et al. Dose-dependent relationship between prenatal exposure to fine particulates and exhaled carbon monoxide in non-asthmatic children. A population-based birth cohort study. *International journal of occupational medicine and environmental health* 2013; 26: 73-82. doi:10.2478/s13382-013-0076-4
114. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U et al. Long term effects of prenatal and postnatal airborne PAH exposures on ventilatory lung function of non-asthmatic preadolescent children. Prospective birth cohort study in Krakow. *The Science of the total environment* 2015; 502: 502-509. doi:10.1016/j.scitotenv.2014.09.051
115. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U et al. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of non-smoking mothers. *Paediatric and perinatal epidemiology* 2010; 24: 492-501. doi:10.1111/j.1365-3016.2010.01136.x
116. Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U et al. Intrauterine exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, fine particulate matter and early wheeze. Prospective birth cohort study in 4-year olds. *Pediatric allergy and immunology : official publication of the European Society of Pediatric Allergy and Immunology* 2010; 21: e723-732. doi:10.1111/j.1399-3038.2010.01034.x
117. Jedrychowski WA, Perera FP, Spengler JD et al. Intrauterine exposure to fine particulate matter as a risk factor for increased susceptibility to acute broncho-pulmonary infections in early childhood. *International journal of hygiene and environmental health* 2013; 216: 395-401. doi:10.1016/j.ijheh.2012.12.014
118. Jedrychowski WA, Perera FP, Majewska R et al. Separate and joint effects of transplacental and postnatal inhalatory exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: prospective birth cohort study on wheezing events. *Pediatric pulmonology* 2014; 49: 162-172. doi:10.1002/ppul.22923
119. Mortimer K, Neugebauer R, Lurmann F et al. Air pollution and pulmonary function in asthmatic children: effects of prenatal and lifetime exposures. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2008; 19: 550-557; discussion 561-552. doi:10.1097/EDE.0b013e31816a9dcb
120. Morales E, Garcia-Esteban R, de la Cruz OA et al. Intrauterine and early postnatal exposure to outdoor air pollution and lung function at preschool age. *Thorax* 2015; 70: 64-73. doi:10.1136/thoraxjnl-2014-205413
121. Deng Q, Lu C, Ou C et al. Preconceptional, prenatal and postnatal exposure to outdoor and indoor environmental factors on allergic diseases/symptoms in preschool children. *Chemosphere* 2016; 152: 459-467. doi:10.1016/j.chemosphere.2016.03.032
122. Sbihi H, Tamburic L, Koehoorn M et al. Perinatal air pollution exposure and development of asthma from birth to age 10 years. *The European respiratory journal* 2016; 47: 1062-1071. doi:10.1183/13993003.00746-2015
123. Esplugues A, Ballester F, Estarlich M et al. Outdoor, but not indoor, nitrogen dioxide exposure is associated with persistent cough during the first year of life. *The Science of the total environment* 2011; 409: 4667-4673. doi:10.1016/j.scitotenv.2011.08.007
124. Liu W, Huang C, Hu Y et al. Associations of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood respiratory diseases in Shanghai, China: A retrospective cohort study. *Environment international* 2016; 92-93: 284-293. doi:10.1016/j.envint.2016.04.019
125. Hehua Z, Qing C, Shanyan G et al. The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. *Environmental research* 2017; 159: 519-530. doi:10.1016/j.envres.2017.08.038
126. Heinrich J, Thiering E. Ambient air pollution: How much of estimated "prenatal exposure" is truly attributable to pre-birth exposures? *Environmental research* 2018; 165: 442-443. doi:10.1016/j.envres.2017.12.002
127. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd et al. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2010; 121: 2331-2378. doi:10.1161/CIR.0b013e3181d8bec1
128. Jerrett M, Burnett RT, Pope CA, 3rd et al. Long-term ozone exposure and mortality. *The New England journal of medicine* 2009; 360: 1085-1095. doi:10.1056/NEJMoao803894
129. Schindler C, Kunzli N, Bongard JP et al. Short-term variation in air pollution and in average lung function among never-smokers. *The Swiss Study on Air Pollution and Lung Diseases in Adults (SAPALDIA)*. *American journal of respiratory and critical care medicine* 2001; 163: 356-361. doi:10.1164/ajrccm.163.2.9911116

130. Kreyling W, Semmler-Behnke M, Seitz J et al. Size dependence of the translocation of inhaled iridium and carbon nanoparticle aggregates from the lung of rats to the blood and secondary target organs. *Inhalation Toxicology* 2009; Suppl 1: 5. doi:10.1080/08958370902942517.
131. Schultz ES, Litonjua AA, Melen E. Effects of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution on Lung Function in Children. *Current allergy and asthma reports* 2017; 17: 41. doi:10.1007/s11882-017-0709-y
132. Yang L, Hou XY, Wei Y et al. Biomarkers of the health outcomes associated with ambient particulate matter exposure. *The Science of the total environment* 2017; 579: 1446-1459. doi:10.1016/j.scitotenv.2016.11.146
133. Cavalcante de Sa M, Nakagawa NK, Saldiva de Andre CD et al. Aerobic exercise in polluted urban environments: effects on airway defense mechanisms in young healthy amateur runners. *Journal of breath research* 2016; 10: 046018. doi:10.1088/1752-7163/10/4/046018
134. Brant TC, Yoshida CT, Carvalho Tde S et al. Mucociliary clearance, airway inflammation and nasal symptoms in urban motorcyclists. *Clinics (Sao Paulo, Brazil)* 2014; 69: 867-870. doi:10.6061/clinics/2014(12)13
135. Guarnieri M, Balmes JR. Outdoor air pollution and asthma. *Lancet (London, England)* 2014; 383: 1581-1592. doi:10.1016/s0140-6736(14)60617-6
136. Robinson RK, Birrell MA, Adcock JJ et al. Mechanistic link between diesel exhaust particles and respiratory reflexes. *J Allergy Clin Immunol* 2018; 141: 1074-1084 e1079. doi:10.1016/j.jaci.2017.04.038
137. Alexis NE, Carlsten C. Interplay of air pollution and asthma immunopathogenesis: a focused review of diesel exhaust and ozone. *International immunopharmacology* 2014; 23: 347-355. doi:10.1016/j.intimp.2014.08.009
138. Sedghy F, Varasteh A-R, Sankian M et al. Interaction Between Air Pollutants and Pollen Grains: The Role on the Rising Trend in Allergy. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology* 2018; 6: 6
139. Johannson KA, Balmes JR, Collard HR. Air pollution exposure: a novel environmental risk factor for interstitial lung disease? *Chest* 2015; 147: 1161-1167. doi:10.1378/chest.14-1299
140. Øvrevik J, Refsnes M, Lag M et al. Triggering Mechanisms and Inflammatory Effects of Combustion Exhaust Particles with Implication for Carcinogenesis. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2017; 121: 7. doi:10.1111/bcpt.12746
141. Saber AT, Jacobsen NR, Jackson P et al. Particle-induced pulmonary acute phase response may be the causal link between particle inhalation and cardiovascular disease. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 2014; 6: 517-531. doi:10.1002/wnan.1279
142. Ganguly K, Ettehadieh D, Upadhyay S et al. Early pulmonary response is critical for extra-pulmonary carbon nanoparticle mediated effects: comparison of inhalation versus intra-arterial infusion exposures in mice. *Particle and fibre toxicology* 2017; 14: 19. doi:10.1186/s12989-017-0200-x
143. Mills NL, Amin N, Robinson SD et al. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *American journal of respiratory and critical care medicine* 2006; 173: 426-431. doi:10.1164/rccm.200506-865OC
144. Li W, Dorans KS, Wilker EH et al. Short-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Biomarkers of Systemic Inflammation: The Framingham Heart Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology* 2017; 37: 1793-1800. doi:10.1161/ATVBAHA.117.309799
145. Pilz V, Wolf K, Breitner S et al. C-reactive protein (CRP) and long-term air pollution with a focus on ultrafine particles. *International journal of hygiene and environmental health* 2018; 221: 8. doi:10.1016/j.ijheh.2018.01.016
146. Ruckerl R, Hampel R, Breitner S et al. Associations between ambient air pollution and blood markers of inflammation and coagulation/fibrinolysis in susceptible populations. *Environment international* 2014; 70: 32-49. doi:10.1016/j.envint.2014.05.013
147. Ruckerl R, Schneider A, Breitner S et al. Health effects of particulate air pollution: A review of epidemiological evidence. *Inhal Toxicol* 2011; 23: 555-592. doi:10.3109/08958378.2011.593587
148. Schneider A, Neas LM, Graff DW et al. Association of cardiac and vascular changes with ambient PM_{2.5} in diabetic individuals. *Particle and fibre toxicology* 2010; 7: 14. doi:10.1186/1743-8977-7-14
149. Dubowsky SD, Suh H, Schwartz J et al. Diabetes, obesity, and hypertension may enhance associations between air pollution and markers of systemic inflammation. *Environmental health perspectives* 2006; 114: 992-998. doi:10.1289/ehp.8469
150. Ruckerl R, Phipps RP, Schneider A et al. Ultrafine particles and platelet activation in patients with coronary heart disease--results from a prospective panel study. *Particle and fibre toxicology* 2007; 4: 1. doi:10.1186/1743-8977-4-1
151. Schneider A, Neas L, Herbst MC et al. Endothelial dysfunction: associations with exposure to ambient fine particles in diabetic individuals. *Environmental health perspectives* 2008; 116: 1666
152. Zareba W, Nomura A, Couderc JP. Cardiovascular effects of air pollution: what to measure in ECG? *Environmental health perspectives* 2001; 109 Suppl 4: 533-538
153. Lee KK, Miller MR, Shah ASV. Air Pollution and Stroke. *Journal of stroke* 2018; 20: 2-11. doi:10.5853/jos.2017.02894

154. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1996; 93: 1043-1065
155. Baja ES, Schwartz JD, Wellenius GA et al. Traffic-related air pollution and QT interval: modification by diabetes, obesity, and oxidative stress gene polymorphisms in the normative aging study. *Environmental health perspectives* 2010; 118: 840-846. doi:10.1289/ehp.0901396
156. Henneberger A, Zareba W, Ibald-Mulli A et al. Repolarization changes induced by air pollution in ischemic heart disease patients. *Environmental health perspectives* 2005; 113: 440-446
157. Rich DO, Mittleman MA, Link MS et al. Increased risk of paroxysmal atrial fibrillation episodes associated with acute increases in ambient air pollution. *Environmental health perspectives* 2006; 114: 120
158. Anderson HR, Armstrong B, Hajat S et al. Air pollution and activation of implantable cardioverter defibrillators in London. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2010; 21: 405-413
159. Berger A, Zareba W, Schneider A et al. Runs of ventricular and supraventricular tachycardia triggered by air pollution in patients with coronary heart disease. *Journal of occupational and environmental medicine* 2006; 48: 1149-1158. doi:10.1097/01.jom.0000245921.15916.03
160. Link MS, Dockery DW. Air pollution and the triggering of cardiac arrhythmias. *Current opinion in cardiology* 2010; 25: 16
161. Link MS, Luttmann-Gibson H, Schwartz J et al. Acute exposure to air pollution triggers atrial fibrillation. *Journal of the American College of Cardiology* 2013; 62: 816-825
162. Peters A, Liu E, Verrier RL et al. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2000; 11: 11-17
163. Zanobetti A, Coull BA, Gryparis A et al. Associations between arrhythmia episodes and temporally and spatially resolved black carbon and particulate matter in elderly patients. *Occupational and environmental medicine* 2014; 71: 201-207. doi:10.1136/oemed-2013-101526
164. Finch J, Conklin DJ. Air Pollution-Induced Vascular Dysfunction: Potential Role of Endothelin-1 (ET-1) System. *Cardiovascular toxicology* 2016; 16: 260-275. doi:10.1007/s12012-015-9334-y
165. Kelly FJ, Fussell JC. Role of oxidative stress in cardiovascular disease outcomes following exposure to ambient air pollution. *Free Radic Biol Med* 2017; 110: 345-367. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2017.06.019
166. Hoffmann B, Moebus S, Kröger K et al. Residential exposure to urban air pollution, ankle-brachial index, and peripheral arterial disease. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2009; 20: 280-288
167. Rivera M, Basagaña X, Aguilera I et al. Association between long-term exposure to traffic-related air pollution and subclinical atherosclerosis: the REGICOR study. *Environmental health perspectives* 2013; 121: 223
168. Zhang S, Wolf K, Breitner S et al. Long-term effects of air pollution on ankle-brachial index. *Environment international* 2018; 118: 17-25. doi:10.1016/j.envint.2018.05.025
169. Künzli N, Jerrett M, Mack WJ et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environmental health perspectives* 2005; 113: 201
170. Perez L, Wolf K, Hennig F et al. Air pollution and atherosclerosis: a cross-sectional analysis of four European cohort studies in the ESCAPE study. *Environmental health perspectives* 2015; 123: 597
171. Provost EB, Madhloum N, Panis LI et al. Carotid intima-media thickness, a marker of subclinical atherosclerosis, and particulate air pollution exposure: the meta-analytical evidence. *PloS one* 2015; 10: e0127014
172. Adar SD, Sheppard L, Vedal S et al. Fine particulate air pollution and the progression of carotid intima-medial thickness: a prospective cohort study from the multi-ethnic study of atherosclerosis and air pollution. *PLoS medicine* 2013; 10: e1001430
173. Kaufman JD, Adar SD, Barr RG et al. Association between air pollution and coronary artery calcification within six metropolitan areas in the USA (the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis and Air Pollution): a longitudinal cohort study. *The Lancet* 2016; 388: 696-704
174. Newman JD, Thurston GD, Cromar K et al. Particulate air pollution and carotid artery stenosis. *Journal of the American College of Cardiology* 2015; 65: 1150-1151
175. Langrish JP, Bosson J, Unosson J et al. Cardiovascular effects of particulate air pollution exposure: time course and underlying mechanisms. *J Intern Med* 2012; 272: 224-239. doi:10.1111/j.1365-2796.2012.02566.x
176. Münzel T, Sørensen M, Gori T et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I-epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. *European heart journal* 2017; 38: 550-556. doi:10.1093/eurheartj/ehw269
177. Jayaraj RL, Rodriguez EA, Wang Y et al. Outdoor Ambient Air Pollution and Neurodegenerative Diseases: the Neuroinflammation Hypothesis. *Current environmental health reports* 2017; 4: 166-179. doi:10.1007/s40572-017-0142-3

178. Babadjouni RM, Hodis DM, Radwanski R et al. Clinical effects of air pollution on the central nervous system; a review. *J Clin Neurosci* 2017; 43: 16-24. doi:10.1016/j.jocn.2017.04.028
179. Shah AS, Langrish JP, Nair H et al. Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet (London, England)* 2013; 382: 1039-1048. doi:10.1016/S0140-6736(13)60898-3
180. Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ et al. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology (Cambridge, Mass)* 2013; 24: 44-53. doi:10.1097/EDE.0b013e318276ccb8
181. Mustafic H, Jabre P, Caussin C et al. Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *Jama* 2012; 307: 713-721. doi:10.1001/jama.2012.126