

Aus dem Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

Direktor: Prof. Dr. med. Peter Angerer

**Der Einfluss
von kurzfristigen Erhöhungen der Luftverschmutzung
(Ozon, Feinstaub sowie Stickstoffdioxid)
auf den Blutdruck und die arterielle Steifigkeit**

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Zahnmedizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von

Cate-Emilia Schwartz

2017

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachterin: Prof. Dr. med. Barbara Hoffmann

Zweitgutachter: Prof. Dr. sc. hum. Oliver Kuß

Meiner Mutter in besonderer Dankbarkeit gewidmet

Zusammenfassung

Einleitung

Luftschadstoffe sind mit einer erhöhten Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen und einer steigenden Mortalität verbunden.

Zielsetzung

Ziel ist es die Auswirkungen der täglichen Schwankungen von Feinstaub (PM), Ozon (O₃) und Stickstoffdioxid (NO₂) auf den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie auf die arterielle Steifigkeit zu untersuchen.

Methodisches Vorgehen

Die Daten wurden im Rahmen der EPIA-Studie (EPIA = Effekte ultrafeiner Partikel aus Innenraumaktivitäten), einer kontrollierten Expositionsstudie, erhoben. An jedem der bis zu 7 Expositionstage wurden die 56 Probanden vor Beginn der experimentellen Exposition untersucht. Die Blutdruckmessung erfolgt mittels Oszillometrie (Typ Omron M10-IT) und die PWA (Pulswellenanalyse) sowie die PWV-Messung (PWV = Pulswellengeschwindigkeit) zur Analyse der arteriellen Steifigkeit mittels SphygmoCor CPV®. Die Außenluftbelastung wurde an Routinemessstationen des LANUV NRW (Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen) erfasst und die 24-Stunden-Mittelwerte für NO₂, PM_{2,5} und PM₁₀ sowie die Achtstundenmittelwerte für O₃ aufbereitet. Dabei gehen die Luftschadstoffkonzentrationen von lag 0 (Expositionstag) bis lag 7 (Vortage der Exposition) sowie die ma (gleitender Durchschnitt) 0-1 bis 0-7 wie auch ma 0-10 und ma 0-14 in die Analyse ein. Die statistische Analyse erfolgt mittels multipler Regression adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI (*Body-Mass-Index*), Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Außentemperatur sowie Wochentag und Jahreszeit.

Ergebnisse

264 Beobachtungen (Oktober 2012 bis Juni 2013) von 56 gesunden Probanden (davon 50 % Männer) zwischen 18-75 Jahren (im Durchschnitt 32,9 Jahre) aus dem Ruhrgebiet gehen in die Analyse ein. Eine Erhöhung der NO₂-Belastung pro Interquartilsabstand (IQR_{15,39}) geht an lag 5 mit einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 2,1 mmHg (95 % Konfidenzintervall [KI]: 0,7; 3,5) einher. Pro IQR_{15,11} PM₁₀ wird an lag 4 eine Steigerung der PWV von etwa 3,6 m/s (95 % KI: -0,7; 8,0) ersichtlich. Ein Anstieg des PM₁₀-Gehalts um einen IQR_{15,11} geht mit einer Erhöhung des Augmentationsdrucks (AP) um 0,4 mmHg an lag 3 (95 % KI: -0,1; 0,8) einher. O₃ hat kurzfristig einen verzögert senkenden Effekt auf die arterielle Steifigkeit sowie auf den Blutdruck und führt zu einer Verlangsamung der PWV. Pro IQR_{39,24} O₃-Anstieg nimmt die PWV um 2,2 m/s (95 % KI: -10,8; 6,4) an lag 4 ab.

Diskussion / Schlussfolgerung

NO₂, PM_{2,5} sowie PM₁₀ haben einen leicht verzögerten blutdrucksteigernden Effekt und führen zu einem Anstieg der arteriellen Steifigkeit. Dabei ist der Effekt von NO₂ stärker als von PM_{2,5} und PM₁₀. O₃ zeigt gegensätzliche Effekte und führt zu einer Senkung des Blutdrucks sowie der arteriellen Steifigkeit und Verlangsamung der PWV. Die untersuchten Luftschadstoffe führen somit mit zeitlichen Verzögerungen von wenigen Tagen zu kurzzeitigen reflektorischen vaskulären Reaktionen. Weitere Forschungsarbeiten können daran anknüpfen die kurzfristigen biologischen sowie physiologischen Prozesse zu erforschen.

Abkürzungsverzeichnis

α	Alpha	LANUV NRW	Landesamt für Natur, Um-
°C	Grad Celsius		welt und Verbraucher-
μg	Mikrogramm		schutz NRW
μm	Mikrometer	m	Meter
%	Prozent	m²	Quadratmeter
ABI	Knöchel-Arm-Index	m³	Kubikmeter
AIx	Augmentationsindex	ma	Gleitender Durchschnitt
AP	Augmentationsdruck	ml	Milliliter
BMI	Body-Mass-Index	mm	Millimeter
CAFE	Clean air for Europe	mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
cm	Zentimeter	m/s	Meter pro Sekunde
CO₂	Kohlenstoffdioxid	nm	Nanometer
COPD	Chronisch obstruktive Lun- generkrankung	N	Probandenanzahl/-angaben
DAG	Direkter azyklischer Graph	N₂	Stickstoff
DIN	Deutsche Institut für Nor- mung e. V.	NO	Stickstoffmonoxid
EKG	Elektrokardiogramm	NO₂	Stickstoffdioxid
EPIA	Effekte ultrafeiner Partikel aus Innenraumaktivitäten	NO_x	Stickstoffoxid
ESCAPE	European Study of Cohorts for Air Pollution Effects	NRW	Nordrhein-Westfalen
FeNO	Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid	O₂	Sauerstoff
h	Stunde	O₃	Ozon
Hg	Quecksilber	ÖPNV	Öffentlicher Personennah- verkehr
HRV	Herzratenvariabilität	paVK	periphere arterielle Ver- schlusskrankheit
IQR	Interquartilsabstand	PKW	Personenkraftwagen
IUF	Leibniz-Institut für umwelt- medizinische Forschung	PM	Feinstaub
IUTA	Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V.	PM_{0,1}	Feinstaub < 0,1 μm
kg	Kilogramm	PM_{2,5}	Feinstaub < 2,5 μm
KI	Konfidenzintervall	PM₁₀	Feinstaub < 10 μm
KHK	Koronare Herzkrankheit	PWA	Pulswellenanalyse
lag	zeitliche Verschiebung	PWV	Pulse wave velocity (= Pulswellengeschwindigkeit)
		SAS	Statistical analysis system
		SO₂	Schwefeldioxid
		SOP	Standard Operation Proce- dure
		UV	Ultraviolett
		WHO	World Health Organization

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Hintergrund	1
1.2 Blutdruck	7
1.3 Arterielle Steifigkeit	10
1.4 Hypothese	13
1.5 Zielsetzung	13
2. Material und Methoden	15
2.1 Studienbeschreibung	15
2.2 Probandenrekrutierung	16
2.3 Erhebungsmethoden	19
2.3.1 Erhebung der Expositionen	19
2.3.2 Erhebung der abhängigen Variablen	23
2.3.3 Erhebung der Kovariaten und Prädiktoren	31
3. Statistik	33
3.1 Statistischer Analyseplan	33
3.2 Deskriptive Analyse	36
3.3 Gemischte lineare Regression	37
4. Ergebnisse	43
4.1 Deskription	43
4.2 Korrelation	49
4.3 Regression	50
4.3.1 Systolischer Blutdruck	50
4.3.2 Diastolischer Blutdruck	57
4.3.3 Pulswellengeschwindigkeit	61
4.3.4 Zentraler Augmentationsdruck	66

4.3.5 Zentraler Augmentationsindex.....	70
5. Diskussion und Schlussfolgerungen.....	74
6. Literatur- und Quellenverzeichnis.....	84
7. Anhang.....	93
7.1 Abbildungsverzeichnis.....	93
7.2 Tabellenverzeichnis.....	95
7.3 Weitere Anhänge.....	96

1. Einleitung

1.1 Hintergrund

Luftverschmutzung, kardiovaskuläre Erkrankungen und Mortalität

Viele Untersuchungen zeigen, dass Luftschadstoffe bzw. Luftverschmutzung mit kardiovaskulären Erkrankungen und erhöhter Mortalität zusammenhängen (Brook et al., 2010). Die *World Health Organization* (WHO) geht in einer offiziellen Schätzung aus dem Jahr 2014 genau auf dieses Thema ein und kommt zu der Einschätzung, dass jährlich über sieben Millionen frühzeitiger Todesfälle weltweit mit der Verschmutzung der Luft und ihrer Belastung auf die Gesundheit, vor allem auf das kardiovaskuläre System des Menschen, einhergehen (World Health Organization, 2014). Kardiovaskuläre Erkrankungen wiederum gehören weltweit zu den häufigsten Todesursachen. Etwa 45 % der Todesfälle in den Industrieländern und 24,5 % der Todesfälle in den Entwicklungsländern lassen sich auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückführen. Zu den Hauptrisikofaktoren zählt die Hypertonie (Dörner & Rieder, 2004). In vielen Studien wird der Zusammenhang zwischen dem Einatmen von Luftschadstoffen und dem kurzfristigen Blutdruckanstieg analysiert, jedoch gilt es in dieser Studie den Effekt von Luftschadstoffen auf die arterielle Steifigkeit und als Positivkontrolle ihren Effekt auf den Blutdruck zu erforschen.

In mehreren nationalen und internationalen Kohorten-Studien wie beispielsweise in der *European Study of Cohorts for Air Pollution Effects* (ESCAPE) (Raaschou-Nielsen et al., 2013), *Harvard Six Cities Study* (Laden et al., 2006), *Adventist Health Study of Smog* (McDonnell et al., 2000), *Netherlands Cohort Study* (Beelen et al., 2008) oder in der Staubkohortenstudie Nordrhein-Westfalen (Gehring et al., 2006) konnte eine Förderung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen sowie eine Zunahme der Sterblichkeit bei einer langfristigen Erhöhung der Belastung mit Luftschadstoffen wie beispielsweise Stickstoffdioxid (NO₂), Schwefeldioxid (SO₂) oder Feinstaub (PM_{2,5} [Stäube mit einem Durchmesser < 2,5 µm], PM₁₀ [Stäube mit einem Durchmesser < 10 µm]) festgestellt werden.

Langzeit- und Kurzzeitstudien zu Luftverschmutzung und kardiovaskulären Erkrankungen

Eine Langzeitstudie, die die Auswirkungen der ambienten Luftschadstoffe auf die Gesundheit des Menschen untersucht, stellt die *American Cancer Society*-Studie dar. Sie

gehört zu den größten klinischen Studien im Bereich der Epidemiologie und geht auf die Risikoabschätzung der Sterblichkeit durch partikelförmige Luftschadstoffe ein. Die Studie umfasst eine Probandenanzahl von etwa 550.000 aus 154 unterschiedlichen Städten Amerikas (Pope et al., 1995). Pope et al. (1995), Krewski et al. (2000) und Pope et al. (2004) zeigen durch statistische Modelle, dass die Höhe der PM_{2,5}-Belastung und die Anzahl der kardiopulmonalen Todesfälle sowie die Mortalität durch ischämische Herzkrankheiten und Lungenkrebs eine Signifikanz zueinander aufweisen.

Hoffmann et al. (2007) untersuchen im Rahmen der Heinz-Nixdorf-*Recall*-Studie „*Risk factors, evaluation of coronary calcification, and lifestyle*“, inwieweit die koronare Arteriosklerose in Zusammenhang mit dem Wohnort der Probanden und der dort herrschenden Luftverschmutzung steht. In diese epidemiologische Studie flossen Ausgangsdaten von insgesamt 4.494 Probanden im Alter von 45 bis 74 Jahren, wohnhaft im Ruhrgebiet (Mülheim, Essen und Bochum), ein. Die Probanden, deren Wohnort aufgrund seiner geographischen Lage nahe zu einem hohem Verkehrsaufkommen lag und die dadurch einem erhöhten Luftschadstoffgehalt ausgesetzt waren, zeigten ein erhöhtes Risiko an koronarer Arteriosklerose und damit Verkalkung der Herzkranzgefäße zu erkranken (Hoffmann et al., 2007; Dragano et al., 2009).

Künzli et al. (2005) zeigen, dass eine Assoziation zwischen der PM_{2,5}-Exposition und der Dicke der Gefäßwand der *Arteria Carotis* (Halsschlagader) besteht, welche ein Maß für die generalisierte Arteriosklerose ist. Auch Verengungen der Femoralarterien konnten neben der Verkalkung der Karotisarterie sowie der Herzkranzgefäße festgestellt werden. Mittels des Knöchel-Arm-Index (ABI = *Ankle-Brachial-Index*) haben Hoffmann et al. (2009) das Risiko einer kardiovaskulären Erkrankung sowie einer peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (paVK) in Zusammenhang mit einer langfristig erhöhten Exposition mit PM_{2,5} abgeschätzt. Der ABI, der durch Doppler-Sonographie oder Blutdruckmessung bestimmt wird, stellt den Quotienten dar, der sich aus dem Blutdruck am Unterschenkel und dem Blutdruck am Oberarm ergibt. Bei dieser Messung wird der Blutdruck am Arm mit dem Blutdruck am Fußknöchel verglichen und lässt Rückschlüsse über eine paVK sowie über weitere kardiovaskuläre Erkrankungen zu. Hoffmann et al. (2009) zeigen durch derartige Untersuchungs- und Analysemethoden, dass vor allem Frauen deren Wohnort weniger als 50 Meter von Straßen mit hohem

Verkehrsaufkommen entfernt ist, eine höhere Assoziation zur Entstehung einer Arteriosklerose aufweisen.

Diese oben aufgeführten Studien zeigen die langfristigen Auswirkungen und chronischen Erkrankungen wie beispielsweise die Entstehung einer Arteriosklerose oder paVK durch die Belastung mit Luftschadstoffen.

Neben den Langzeitstudien existieren auch Kurzzeitstudien, wie die von Luís Ferreira Braga, Zanobetti & Schwartz (2001), die die Assoziation zwischen der Luftschadstoffbelastung und der akuten Reaktivität der Gefäße zeigt. Mittels analytischer Regressionsmodelle konnte gezeigt werden, dass eine Erhöhung des PM_{10} -Gehalts um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in den letzten 7 Tagen mit einer kurzzeitigen Risikozunahme um etwa 1,0 % einhergeht, Herzkreislauferkrankungen zu erleiden.

Berger et al. (2006) zeigen ein erhöhtes Risiko an kurzzeitigen Herzrhythmusstörungen zu erkranken, vor allem bei bestehender koronarer Herzkrankheit, bereits bei einer kurzfristigen Erhöhung der $\text{PM}_{2,5}$ - oder NO_2 -Konzentration in den vergangenen 24-71 Stunden. Die kurzzeitige Erhöhung der Luftschadstoffbelastung führt demzufolge zu einer akuten Vasokonstriktion, indem die vaskuläre Reaktivität der Gefäße kurzzeitig beeinflusst bzw. herabgesetzt wird (Brook et al., 2002).

In einer weiteren Kurzzeitstudie gehen Dales et al. (2007) auf diesen Mechanismus ein. 39 gesunde Probanden wurden 2 Stunden an zwei unterschiedliche Bushaltestationen in Ottawa gesetzt und die Vasodilatation der Brachialarterien sowie die kurzfristige Erhöhung der Luftschadstoffe wurden in bestimmten zeitlichen Abständen gemessen. Dabei zeigte sich bei einer Erhöhung der $\text{PM}_{2,5}$ -Konzentration der Außenluft um $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eine 5-prozentige relative Änderung der maximalen Fähigkeit der Gefäße sich zu erweitern bzw. eine Verringerung der Vasodilatation. Dieses Phänomen ist auf den Einfluss der Luftschadstoffe auf die vaskuläre Reaktivität zurückzuführen.

Biologische Mechanismen

Die genauen biologischen Wirkungsweisen der Feinstäube aus der Luft im menschlichen Körper sind noch nicht ganz geklärt (Hoffmann et al., 2009), aber es wird davon ausgegangen, dass durch deren Inhalation oxidativer Stress ausgelöst wird (Bräuner et al., 2007) und es zur Dysbalance des autonomen Nervensystems (Luttmann-Gibson et

al., 2010) sowie zu lokalen und systemischen Entzündungsprozessen (Chuang et al., 2007) und kurzzeitiger Herabsetzung der vaskulären Reaktivität kommt (Brook et al., 2002). Nicht nur Feinstäube (PM), sondern auch weitere eingeatmete Luftschadstoffe und Gase fördern Erkrankungen des kardiovaskulären Systems, indem sie im Körper oxidativen Stress sowie systemische Entzündungen auslösen können (Brook et al., 2010), die zu endothelialen Dysfunktionen führen (Madrigano et al., 2010). Dadurch wird die endotheliale Reaktivität beeinträchtigt und die Folge ist unter anderem arterieller Bluthochdruck (Brook et al., 2009). Die Luftverschmutzung, die durch beispielsweise Verbrennung fossiler Brennstoffe entsteht, verursacht somit unter anderem eine Erhöhung des Blutdrucks (Madsen & Nafstad, 2006) und Entzündungsprozesse, die zu koronaren Herzkrankheiten (KHK) (Delfino et al., 2008) sowie einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität führen können (Goldberg et al., 2001).

Luftschadstoffe

Mit jedem Atemzug werden nicht nur Sauerstoff (O₂), Stickstoff (N₂), Kohlenstoffdioxid (CO₂), Edelgase (Helium, Neon, Argon, Krypton, Xenon, Radon) und stetig wechselnde Mengen an Wasserdampf eingeatmet, sondern auch Luftschadstoffe inhaled (Bahadir et al., 2000). NO₂, Ozon (O₃), SO₂ sowie ultrafeine Staubpartikel wie PM_{0,1} (Stäube mit einem Durchmesser < 0,1 µm) und feine Staubpartikel wie PM_{2,5} und PM₁₀ zählen zu den prägnantesten Schadstoffen der Außenluft, die gesundheitsschädlich für den Menschen sein können (European Environment Agency, 2012).

Der Einfluss von PM_{2,5} und PM₁₀ auf die Gesundheit

Es ist bekannt, dass Feinstaub sowie Ultrafeinstaub entsprechend ihres aerodynamischen Durchmessers bis in die Tiefe der Atemwege eindringen können. PM₁₀ gelangt in die Verzweigungen der Lunge und wird als „thorakaler Staub“ bezeichnet. Wohingegen PM_{2,5} „alveolengängiger“ oder „lungengängiger“ Staub genannt wird, weil er bis in die Bronchien und Bronchiolen gelangen kann (LANUV NRW, 2010). In Abb. 1 wird dies anschaulich dargestellt. Zudem konnte festgestellt werden, dass es bei Patienten mit bedarfsgesteuerten Herzschrittmachern durch Expositionen mit Feinstaub zu einer erhöhten Aktivität des Schrittmachers kommt. Auch bei älteren Menschen führt eine erhöhte Staubexposition zu einer deutlich verringerten Anpassungsfähigkeit der Herzfrequenz (Peters, 2009; Brook et al., 2010).

Eine kurzfristige Erhöhung des täglichen $\text{PM}_{2,5}$ -Spiegels um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ist assoziiert mit einem Risikoanstieg für kardiovaskuläre Erkrankungen von 0,4 %-1,0 % (Pope & Dockery, 2006; Brook et al., 2010). Zanobetti et al. (2009) zeigen, dass ein Anstieg des 2-Tages-Durchschnitts der $\text{PM}_{2,5}$ -Konzentration um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ die Gefahr eines Myokardinfarktes um 2,3 %, einer kardiovaskulären Erkrankung um 1,9 % und einer Herzinsuffizienz um 2,7 % steigert. Peters et al. (2001) und Rich et al. (2010) zeigen ebenfalls unabhängig voneinander, dass eine kurzzeitige Erhöhung der Feinstaubkonzentration in der Außenluft das Risiko deutlich erhöht, einen Herzinfarkt zu erleiden. Auch Pope et al. (2004) zeigen, dass Zusammenhänge zwischen der Belastung mit Feinstaub und Bluthochdruck bestehen, die sich aus systemischen inflammatorischen Prozessen und einer Veränderung des autonomen Nervensystems des Herzens ergeben.

Der Einfluss von NO_2 auf die Gesundheit

Es konnten Zusammenhänge zwischen einer erhöhten NO_2 -Belastung und einer erhöhten Gesamtmortalität bezogen auf alle Todesursachen, der Sterblichkeit bedingt durch Herz-Kreislauf-Versagen, Krankenhausaufenthalte wegen Atemwegenerkrankungen und chronischer Bronchitis festgestellt werden (Kraft et al., 2005; World Health Organisation, 2006). Wie im Bericht „Gesundheitliche Wirkungen von Feinstaub und Stickstoffdioxid im Zusammenhang mit der Luftreinhalteplanung“ veröffentlicht vom Landesamt für Natur, Umwelt und Verbraucherschutz Nordrhein-Westfalen (LANUV NRW) beschrieben, ist NO_2 ein gering wasserlösliches Reizgas, das nicht im oberen Atemtrakt gebunden wird und ohne größere Widerstände oder Barrieren in tiefere Bereiche der Atemwege eindringen kann (LANUV NRW, 2010). Daher gilt es weiterhin zu überprüfen inwieweit eine kurzfristige Belastung mit NO_2 eine Auswirkung auf die Gesundheit und insbesondere auf das kardiovaskuläre System hat.

Der Einfluss von O_3 auf die Gesundheit

O_3 ist ein Gas, das sekundär aus den Vorläufersubstanzen Kohlenwasserstoff sowie Stickstoffoxid (NO_x) durch den Einfluss von Abgasen aus dem Verkehr und der Industrie bei Sonnenstrahlung gebildet wird. Aufgrund seiner geringen Wasserlöslichkeit wird O_3 nicht in den oberen Atemwegen gebunden und kann über die Lunge bis hin zu den Bronchiolen, Alveolen sowie den Kapillarwänden eindringen. Dies wird in Abb. 1 veranschaulicht.

Stäube		Gase		Angrifforte	Wirkung
Bezeichnung	Partikelgröße	Wasserlöslichkeit	Substanz		
Inhalierbarer Feinstaub	< 10 µm	Hoch	HCl HF NH ₃ HCHO	Auge Kehlkopf Lufttröhre	Atemwegs- erkrankungen Sensibilisierung (z.B. Allergien)
Lungen- gängiger Feinstaub	< 2,5 µm	Mittel	SO ₂ Cl ₂ Br ₂	Bronchien Bronchiolen	Herz-Kreislauf- Erkrankungen
	< 1 µm	Gering	NO ₂ O ₃ O ₂	Alveolen Kapillar- wände	Allgemeine Intoxikation
Ultrafeine Partikel	< 0,1 µm				

Abb. 1: **Wirkort und Schädigungspotential von Emissionen** (eigene Darstellung, angelehnt an Dott et al., 2002)

Es gehören vorwiegend Veränderungen der Lungenfunktion sowie eine Erhöhung der bronchialen Reaktionsbereitschaft und entzündliche Reaktionen der oberen und unteren Atemwege zu den Haupteffekten von O₃ (Dott et al., 2002).

Dieses Reizgas verursacht nicht nur Atemwegserkrankungen, sondern auch kognitive Entwicklungsstörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen bis hin zur Mortalität (Bell et al., 2006).

Anspruch der Studie

In dieser Forschungsarbeit wird der kurzfristige Einfluss von Luftschadstoffen (durch die vaskuläre Reaktivität) auf den systolischen sowie den diastolischen Blutdruck und die arterielle Steifigkeit analysiert.

Die Daten, auf denen die Analyse beruht, wurden im Rahmen der EPIA-Studie (EPIA = Effekte ultrafeiner Partikel aus Innenraumaktivitäten) erhoben. Im Vordergrund der EPIA-Studie stand die Betrachtung der Partikelemission in Innenräumen, da bislang nur das Rauchen von Zigaretten in öffentlichen Gebäuden einer legislativen Kontrolle unterliegt. Diese Forschungsarbeit befasst sich jedoch mit den Präexpositionen, die im Folgenden genauer erklärt werden.

Die Recherche dieses Themengebiets macht deutlich, dass die Erforschung der arteriellen Steifigkeit und somit der Pulswellenanalyse (PWA) nicht lückenlos ist, Fragen aufwirft und bislang noch nicht umfangreich analysiert wurde.

Eine derartige Panelstudie, auf die in den folgenden Kapiteln ausführlicher eingegangen wird, ist in dieser Form noch nicht aufgestellt worden. Die Intention dieser Forschungsarbeit ist es weitere Ergebnisse zu erbringen wie sich eine kurzzeitige Erhöhung der täglichen Luftschadstoffbelastung auf den Blutdruck und die arterielle Steifigkeit sowie auf die damit verbundene vaskuläre Reaktivität auswirkt.

1.2 Blutdruck

Der Blutdruck setzt sich aus dem systolischen und dem diastolischen Wert, die während der unterschiedlichen Herzphasen entstehen, zusammen. Während der Herzauswurfphase, der sogenannten Systole, lässt sich der höhere Wert, also der maximale (systolische) Blutdruckwert messen. Das ist die Kontraktionsphase des Herzmuskels, bestehend aus der Kontraktion der Herzvorhöfe (Vorhofsystole) und der Kontraktion der Herzventrikel (Kammersystole), die wiederum aus einer Anspannungs- und einer Auswurfphase bestehen. In der Anspannungsphase kontrahiert die Herzkammermuskulatur ohne, dass Blut aus dem Herzen ausgeworfen wird. Die Kontraktion wird vom autonomen Erregungsbildungssystem des Herzens ausgelöst. Das Myokard des Herzens zieht sich dann zusammen, bis die Ventrikel nahezu kugelförmig erscheinen. Der Ventrikeldruck steigt weiter an, bis er höher ist, als der Druck in der Aorta und im *Truncus pulmonalis*. Die Semilunarklappen der Aorta (Aortenklappen) und die Klappen des *Truncus pulmonalis* (Pulmonalklappen) öffnen sich und die Auswurfphase wird eingeleitet. Hierbei wird ein Blutauswurfvolumen von etwa 80 ml in die Aorta abgeben und der Druck in den Ventrikeln sinkt wieder, bis er den Druck in der Aorta sowie den im *Truncus pulmonalis* unterschreitet und sich die Taschenklappen schließen. Der niedrigere Blutdruckwert ist der diastolische Wert, der in der sogenannten Füllungsphase (Diastole) entsteht und sein Minimum am Ende der Ventrikelrelaxation erreicht. Die Herzmuskulatur erschlafft, während die Semilunar- und Atrioventrikularklappen geschlossen sind. Der Druck in den Herzvorhöfen übersteigt den Ventrikeldruck, wodurch sich die Mitralklappen und die Trikuspidalklappen öffnen und das Blut aus den Vorhöfen in die Herzventrikel strömt. An diese frühe Füllungsphase schließt sich die späte Füllungsphase an, in der die Herzvorhöfe durch Kontraktion weiteres Blutvolumen in den linken Ventrikel pumpen. Daran schließt sich dann wieder die systolische Phase an. Somit entsteht durch die Kontraktion des linken Ventrikels der systolische Blutdruck (Maximum des arteriellen Blutdrucks) und durch die Ventrikelrelaxation der diastolische Blutdruck (Minimum des

arteriellen Blutdrucks). Damit eine kontinuierliche Versorgung des Körpers mit dem benötigten Blutvolumen gewährleistet wird, dehnen sich die herznahen Gefäße elastisch, speichern einen Teil des ausgeworfenen Blutvolumens und geben es kontinuierlich ab. Dieses Phänomen wird als Windkesselfunktion bezeichnet (Pape, Kurtz & Silbernagl, 2014, S. 224).

Dadurch, dass die Aorta reversibel dehnbar ist, puffert sie den Blutdruckanstieg bedingt durch die linksventrikuläre Ejektion ab und wandelt den pulsierenden, zyklischen Blutfluss in eine kontinuierliche Strömung um (Nürnberger et al., 2007). Diese Pufferfunktion nimmt jedoch mit zunehmendem Alter aufgrund des Elastizitätsverlustes immer weiter ab. Da die arterielle Elastizität im jüngeren Alter höher als bei älteren Menschen ist, ist der altersbedingte Anstieg des systolischen Blutdruckwertes geringer als bei älteren Menschen, bei denen die Gefäßsteifigkeit der Arterien zunimmt (Mitchell et al., 2008). Abb. 2 zeigt den systolischen und diastolischen Blutdruckanstieg bei Männern und Frauen mit steigendem Alter.

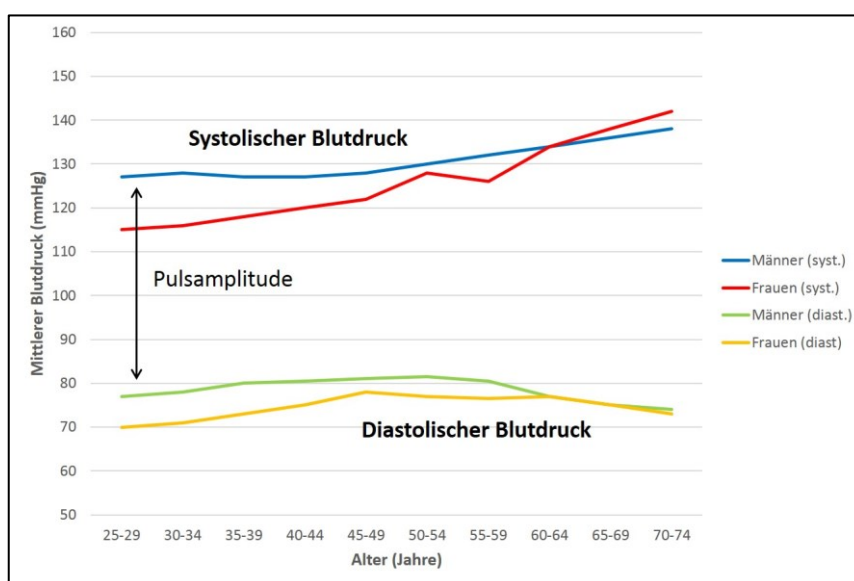


Abb. 2: Verlauf von systolischem und diastolischem Blutdruck bei Männern und Frauen mit steigendem Alter (eigene Darstellung, angelehnt an Löwel et al., 2001)

Während der diastolische Blutdruckwert etwa ab dem 65. Lebensjahr sein Plateau erreicht und danach abfällt, steigt der systolische Blutdruckwert (>140 mmHg) kontinu-

ierlich an. Die Pulsamplitude wird somit immer größer, durch die größer werdende Differenz zwischen dem systolischen und diastolischen Blutdruck (Staessen et al., 2000).

Die Prävalenz einer systolischen Hypertonie (>140 mmHg) liegt bei über Siebzigjährigen bei ca. 70 % mit einer steigenden Tendenz bei steigendem Alter (Plouin, Rossignol & Bobrie, 2006). Daraus resultierend kommt es zu einer erhöhten Mortalität der Bevölkerung durch die damit einhergehenden Folgekrankheiten wie beispielsweise Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und weitere (Löwel et al., 2001).

Eine der weltweit bekanntesten Studien im Bereich kardiovaskulärer Gesundheit ist die sogenannte *Framingham-Studie*. Sie befasst sich mit den Risiken und den Ursachen kardiovaskulärer Erkrankungen. Im Rahmen einer epidemiologischen Untersuchung wurde eine Kohorten-Studie mit über 2090 Männer und 2641 Frauen zwischen 55 und 94 Jahren durchgeführt, damit die Ursachen kardiovaskulärer Erkrankungen tiefergehend erforscht werden. Diese Studie stellt einen Unterschied zwischen denjenigen mit behandelter und unbehandelter Hypertonie fest. Hypertoniker ohne adäquate Behandlung zeigen im Vergleich zu adäquat behandelten Patienten eine Mortalität von knapp 60 %, wohingegen die Gesamtmortalität bei etwa 31 % liegt (Benjamin et al., 1994; Sytkowski et al., 1996).

Auch die *EUROASPIRE-II-Studie* zeigt, dass in Deutschland etwa 50 % der Berufstätigen an Hypertonie leiden, wobei viele nicht adäquat oder gar nicht behandelt werden (Löwel et al., 2001; Boersma et al., 2003). Ziel der *EUROASPIRE-II-Studie*, als sogenannte multizentrische Querschnittsstudie, war die Untersuchung zeitlicher Trends kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK). Die Studie zeigt einen deutlichen Zusammenhang zwischen KHK und dem Blutdruck, dem Rauchverhalten, dem Cholesterinspiegel, sowie der Ernährung und der körperlichen Aktivität der Menschen (Prugger et al., 2012). Diese Erkenntnisse sind wichtige Informationen für diese Forschungsarbeit, um mögliche Prädiktoren bzw. Störvariablen bei der Analyse der Luftschadstoffe und ihren Einfluss auf den arteriellen Blutdruck berücksichtigen oder eliminieren zu können.

Ibald-Mulli et al. (2001) haben in einer Kurzzeitstudie aus einer zufälligen Bevölkerungsstichprobe bestehend aus 2607 Männer und Frauen im Alter von 25 bis 64 Jahren den kurzzeitigen systolische Blutdruckanstieg in Zusammenhang mit der Luftver-

schmutzung analysiert. Das Ergebnis ist, dass die Belastung mit PM und SO₂ eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks von etwa 1,74 mmHg (95 % Konfidenzintervall [KI] = 0.63, 2.95) pro 90 µg/m³ Schwebstaub-Belastung und eine Erhöhung um 0,74 mmHg (95 % KI = 0.08, 1.40) pro 80 µg/m³ SO₂-Belastung verursacht.

Da der arterielle Bluthochdruck einen wesentlichen Risikofaktor in der Gesundheit des Menschen darstellt und von verschiedenen Luftschadstoffen beeinflusst werden kann, gilt es in dieser Forschungsarbeit beide Aspekte im Zusammenhang zueinander zu analysieren.

1.3 Arterielle Steifigkeit

Die arterielle Steifigkeit ist ein anerkannter Prädiktor für die kardiovaskuläre Morbidität sowie Mortalität (Laurent et al., 2001). Die Pathogenese, die der arteriellen Gefäßsteifigkeit zugrunde liegt, ist die Fragmentierung der elastischen Fasern in der *Tunica media* und der zeitgleichen Zunahme der steiferen Kollagenfasern in der *Tunica adventitia* im arteriellen Gefäßbaum (Nürnberger et al., 2007). Diese Fragmentierung wird von sogenannten Matrixproteinen durch sowohl mechanische als auch enzymatische Reaktionen ausgelöst. Durch das kumulativ wiederholte Zusammenspiel von Dehnung und Retraktion der Aorta unterliegt sie altersbedingten Ermüdungserscheinungen (*fatigue failure*). Dieses geht einher mit einer Abnahme von Elastin und einer darauffolgenden Zunahme von Kollagen sowie einer daraus resultierenden systolischen Hypertonie. Dadurch nimmt die Pufferfunktion der Aorta aus mechanischen Gründen ab. Auf der enzymatischen Seite führen auch arteriosklerotische Veränderungen, Entzündungsprozesse und endotheliale Dysfunktionen zu einem beschleunigten Abbau der elastischen Fasern. Diese Reaktionen führen zu einer Erhöhung der arteriellen Steifigkeit (Greenwald, 2007). Durch die endotheliale Dysfunktion kommt es zu einer verminderten Stickstoffmonoxid (NO)-Ausschüttung, die wiederum zu einer erhöhten Vasokonstriktion bzw. zu einem höheren Gefäßtonus führt, da NO als Vasodilatator dient. Es folgt eine Infiltration der Mediamyozyten in die *Tunica intima*, eine Aktivierung der Matrixmetalloproteinase und ein Abbau der Matrixproteine. Dieser Abbau führt zu Endothelschäden der arteriellen Gefäße und initiiert Entzündungsprozesse. Eine Inflammation wiederum verursacht oxidativen Stress, eine Herabsetzung der NO-Halbwertszeit, eine erhöhte endotheliale Dysfunktion und ein erhöhtes Risiko zur Bildung von Arterio-

sklerose. Diese Entzündungsprozesse führen zu einer gesteigerten Ausschüttung von Entzündungsmediatoren, wodurch immer mehr Entzündungszellen angelockt werden und die Matrixmetalloproteinasen zu einer erhöhten Aktivität (Abbau des Elastins) angeregt werden (Wang et al., 2008). All diese Reaktionen haben als Folge einen erhöhten Gefäßtonus und eine erhöhte arterielle Gefäßsteifigkeit, die gesundheitsschädliche Folgen für den Menschen haben können. Eine linksventrikuläre Hypertrophie, eine systolische Hypertonie, die Bildung eines Aneurysmas sowie Herzinfarkt oder Schlaganfall können Folgen einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit sein (Baulmann et al., 2004; London, 2005).

Pulswellengeschwindigkeit, Augmentationsdruck und Augmentationsindex

In der Phase der Systole kontrahiert das Herz, wodurch es zur Generierung einer Druckwelle kommt. Sie durchläuft das arterielle Gefäßsystem mit einer Geschwindigkeit von 4-6 m/s bei Kindern und bei Erwachsenen mit einer Geschwindigkeit von bis zu 12 m/s. Ab einer Geschwindigkeit von etwa 13 m/s stellt sie einen Prädiktor für kardiovaskuläre Erkrankungen dar (Safar, Henry & Meaume, 2002). Während sich die Aorta und großen Arterien passiv dehnen und den Blutfluss von einem pulsierenden in einen kontinuierlichen Blutfluss umwandeln (Windkesselfunktion), nimmt die Pulswellengeschwindigkeit (PWV = *pulse wave velocity*) in der Peripherie zu. Die Druckwelle bzw. die Druckveränderung geht dem Blutfluss voraus, wird in den Widerstandsgefäßen reflektiert und wandert retrograd zur Aortenklappe zurück (Belz, 1995; O'Rourke, Pauca & Jiang, 2002; Zoungas & Asmar, 2007).

Die initiale Pulswelle wird vom Herzen erzeugt, in das arterielle System abgegeben und an den Gefäßverzweigungen sowie Lumenverengungen der peripheren Arterien und Arteriolen reflektiert. Diese Reflexionen komplementieren sich zu der retrograd verlaufenden Pulswelle, wobei sich die initiale und reflektierte Welle überlagern und sich somit augmentieren können (Vlachopoulos & O'Rourke, 2000; Nichols, 2005).

Die initiale Pulswelle hängt sowohl von der Kontraktilität der Herzventrikel als auch von der Dehnbarkeit der Aorta sowie der großen Arterien ab. Die Geschwindigkeit der reflektierten Pulswelle ist proportional zur Wurzel des Elastizitätsmodus (Elastizität des arteriellen Gefäßbaums) und sie steigt mit der Wanddicke, der Lumenverkleinerung (geringerer Radius) und der abnehmenden Dichte des Blutes an. Diese Wechselwirkung

wird durch die Moens-Korteweg-Gleichung beschrieben (Bramwell & Hill, 1922; Oliver & Webb, 2003).

$$PWV \text{ (m/s)} = \frac{1}{\sqrt{D * p}}$$

PWV = Pulswellengeschwindigkeit, m/s = Meter pro Sekunde, D = arterielle Dehnbarkeit, p = Dichte des Blutes

Eine erhöhte PWV weist eine enge Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen auf und gilt als Prädiktor für Hypertonie und für weitere Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Blacher et al., 1999; Laurent et al., 2001). Die PWV dient somit als direktes Maß der arteriellen Steifigkeit. Im Vergleich dazu stellen der Augmentationsdruck (AP) und Augmentationsindex (Alx) indirekte Messwerte dar (Nürnberger et al., 2002; Byori, 2004).

Bisherige Studien im Rahmen der umweltmedizinischen Forschung geben erste Ansätze, dass durch das Einatmen von Luftschadstoffen im Körper Entzündungsprozesse auf zellulärer Ebene ausgelöst werden, die zu einer erhöhten arteriellen Steifigkeit und zum akuten Blutdruckanstieg führen (Poursafa et al., 2011). Dadurch wird dann die Entwicklung einer Arteriosklerose begünstigt sowie die Neigung des Blutes zur Koagulation erhöht (Nemmar et al., 2003; Nemmar et al., 2004). Lundbäck et al. (2009) zeigten anhand einer Studie mittels einer randomisierten Gruppe, einen ersten Zusammenhang zwischen fossilen Verbrennungsschadstoffen in der Luft und der Gefäßsteifigkeit. Schadstoffe wie beispielsweise NO₂, die vor allem durch die Verbrennung von Kraftstoffen entstehen, wurden aus der Außenluft gefiltert und zur Belastung von zwölf gesunden Probanden verwendet. Die akute Exposition zeigte nach der PWA, der Messung der PWV sowie der Errechnung des Anstiegs des Alx um 7,8 % (diese Messungen dienen der Analyse der Gefäßsteifigkeit) einen Zusammenhang zwischen der Inhalation von Schadstoffen und einem sofortigen sowie vorübergehenden Anstieg der arteriellen Gefäßsteifigkeit. Auch Nilsson et al. (2003) zeigten einen Zusammenhang zwischen biophysikalischen, altersbedingten Veränderungen der Gefäße und kardiovaskulären Krankheiten. Dabei wird der Schwerpunkt auf die Elastizität der Gefäße gesetzt. Während im Körper junger Menschen viel Elastin (elastische Fasern) gebildet wird, nimmt deren Produktion im Alter ab. Sie werden durch starrere Kollagenfasern ersetzt und

führen zur Verkalkung der Media und damit zu einer erhöhten arteriellen Gefäßsteifigkeit, auf die im weiteren Verlauf genauer eingegangen wird.

Diese Forschungsarbeit befasst sich mit den Pulswellenparametern PWV, AP und Alx, um einen Zusammenhang zwischen der Belastung mit Luftschadstoffen und der arteriellen Steifigkeit zu analysieren.

1.4 Hypothese

Die Hypothese dieser Forschungsarbeit ist, dass die kurzfristige Erhöhung der Luftverschmutzung (PM, O₃ sowie NO₂) Auswirkungen auf den Blutdruck sowie die arterielle Steifigkeit hat.

Die Haupthypothesen lauten:

1. Eine kurzfristig höhere Belastung durch ambienten PM_{2,5}, PM₁₀ sowie NO₂ verursacht eine Erhöhung des Blutdrucks und der Pulswellenparameter.
2. Eine kurzfristig höhere Belastung durch ambienten O₃ verursacht eine Senkung des Blutdrucks und der Pulswellenparameter.
3. Eine längere Anreisezeit bis zum Erreichen des Studienzentrums sowie die Art und Weise wie das Studienzentrum erreicht wird (mit dem Personenkraftwagen [PKW], mit dem öffentlichen Personennahverkehr [ÖPNV] oder zu Fuß) hat eine Auswirkung auf die Höhe des Blutdrucks und die Höhe der Pulswellenparameter.

1.5 Zielsetzung

Diese Forschungsarbeit verfolgt das Ziel, kurzfristige gesundheitliche Auswirkungen von PM, O₃ und NO₂ auf das kardiovaskuläre System zu untersuchen. Mittels einer Literaturrecherche wird zunächst der momentane Forschungsstand recherchiert und eine gezielte Fragestellung formuliert. Zudem werden für diese Forschungsarbeit die Daten aus der EPIA-Studie im Design einer Panelstudie ausgewertet. Potenziell wichtige Quellen der obengenannten Luftschadstoffe sollen bezüglich ihrer Emissionen charakterisiert und ihre akuten bzw. kurzfristigen gesundheitlichen Auswirkungen untersucht

werden. Dafür wurden die täglichen Konzentrationen der jeweiligen Luftschadstoffe vom LANUV NRW angefordert und aufbereitet.

Ein weiteres Ziel ist es den potentiellen Einfluss der genannten Luftschadstoffe auf die Gesundheit des Menschen und die Initialisierung bestimmter Reaktionen im Körper bei kurzfristiger Belastung zu beobachten. Dabei werden verschiedene Korrelationen sowohl zwischen den Luftschadstoffen als auch zwischen den Pulsparametern und Herz-Kreislaufwerten analysiert sowie Regressionen zur Analyse eines kruden und eines adjustierten Modells aufgestellt. Auch werden die regionalen Unterschiede bzgl. der Luftschadstoffwerte berücksichtigt und zugleich mit den aufgezeichneten Witterungsverhältnissen (Temperatur und Luftfeuchtigkeit) verglichen. Außerdem werden die Anreisezeit und die genutzten Verkehrsmittel zum Erreichen des Studienortes in Augenschein genommen. Weitere soziodemographische (Bildung, Berufstätigkeit, etc.), medizinische (Erkrankungen und Medikationen) sowie einige spezifische und individuelle Aspekte (Alter, Geschlecht, Rauchverhalten, sportliche Tätigkeit, etc.), die einen Einfluss auf das kardiovaskuläre System haben können, werden als Einflussfaktoren berücksichtigt, um möglichst repräsentative Studienergebnisse zu erzielen. Insbesondere geht es darum, inwieweit PM, O₃ und NO₂ eine gesundheitliche Auswirkung auf die arterielle Steifigkeit und auf den Blutdruck haben sowie die daraus resultierenden gesundheitlichen Folgen abzuschätzen. Im Folgenden werden die in der Studie durchgeführten und für diese Forschungsarbeit relevanten Parameter näher erläutert.

2. Material und Methoden

2.1 Studienbeschreibung

Die Daten, die in dieser Forschungsarbeit analysiert werden, wurden im Rahmen der EPIA-Studie erhoben.

Diese Studie wurde vom Umweltbundesamt in Auftrag gegeben und vom Institut für Energie- und Umwelttechnik e.V. (IUTA) in Duisburg in Zusammenarbeit mit dem Leibniz-Institut für umweltmedizinische Forschung (IUF) in Düsseldorf durchgeführt. Es handelt sich dabei um eine Studie, die folgende Ziele hatte: (1) Charakterisierung von Partikeln aus typischen Quellen in Innenräumen, (2) Erfassung von biologischen Effekten auf Probanden in einer randomisierten, *placebo*-kontrollierten *Crossover*-Studie, (3) toxikologische Untersuchung von gesammelten Feinstäuben aus der Luft.

Die EPIA-Studie wurde von Oktober 2012 bis Juni 2013 in den eigens für die Studie eingerichteten Räumlichkeiten des IUTA in Duisburg durchgeführt. Die Ethikkommission der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf hat dem Antrag zur Durchführung dieser Studie mit der Studiennummer 3830 am 6. Juli 2012 zugestimmt und diese genehmigt (Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf, 2012; Hellack et al., 2014). Es handelt sich bei der Studie um eine kontrollierte, randomisierte *Crossover*-Expositionsstudie. Das bedeutet in dieser Studie, dass die Probanden in Gruppen unterteilt und zu unterschiedlichen Zeitpunkten in verschiedenen Reihenfolgen den Untersuchungen unterzogen werden.

56 freiwillige Probanden haben an der Studie teilgenommen. Vor jeder kontrollierten Exposition wurden die Probanden medizinisch untersucht, inklusive der folgenden Messungen: Blutdruck, PWA, PWV und Herzratenvariabilität (HRV), Lungenfunktion, FeNO-Test (FeNO = Fraktioniertes exhalierendes Stickstoffmonoxid) zur Bestimmung der NO_x-Konzentration in der Atemluft, Nasallavage sowie Blutabnahme. Zu den Untersuchungen zählten auch ein allgemeiner Fragebogen, Fragen zu akuten gesundheitlichen Störungen sowie ein Befindlichkeitsfragebogen. Da jeder Proband bis zu siebenmal kontrolliert exponiert wurde, liegen von jedem Probanden mehrere Präexpositionsmesswerte vor. Diese Präexpositionsdaten werden in dieser Forschungsarbeit im Zusammenhang mit der Außenluftbelastung in den Stunden vor der Messung analysiert. Der Fokus dieser Forschungsarbeit liegt auf der PWA und der PWV-Messung, deren

Messwerte für die Bestimmung der arteriellen Steifigkeit dienen sowie auf der Blutdruckmessung. Relevant für diese Forschungsarbeit sind die vor Expositionsbeginn gemessenen Werte.

Die Messwerte vor Beginn der Exposition dienen unserer Analyse als Daten, die in die Auswertung einbezogen werden. Bei dieser Forschungsarbeit handelt es sich um eine Panelstudie, bei der nicht nur der Expositionstag, sondern auch der Einfluss der vorherigen Tage (bis zu 14 Tagen vorher) statistisch untersucht werden. Es soll analysiert und statistisch ausgewertet werden, welche Tage (zeitlichen Abstände) besonderen Einfluss auf die Gesundheit haben und ob verzögerte Reaktionen ausgelöst werden.

2.2 Probandenrekrutierung

Die Rekrutierung der Studienteilnehmer dauerte von Juni 2012 bis Oktober 2012. Dafür wurden Aushänge an Universitäten und Innenstädten in Düsseldorf, Duisburg, Essen und Mülheim an der Ruhr gemacht, sodass freiwillige Probanden einen ersten Kontakt entweder telefonisch oder per E-Mail aufnehmen konnten. Bei dieser ersten Kontaktaufnahme wurden sie über den Ablauf sowie die Intention dieser Studie informiert und bei bestehendem Interesse zur ersten *Screening*-Untersuchung eingeladen.

Für diese *Screening*-Untersuchung wurde ein Fragebogen (siehe Anlage 1) angefertigt, in dem klare Einschluss- sowie Ausschlusskriterien festgelegt wurden, um den Probanden gesundheitlich nicht zu belasten oder gar zu gefährden.

Einschlusskriterien waren ein Probandenalter zwischen 18 und 75 Jahren, Gesundheit sowie ausreichende Deutschkenntnisse.

Zu den primären Ausschlusskriterien zählten mangelnde Deutschkenntnisse, Schwangerschaft bzw. eine geplante Schwangerschaft in den nächsten 6 Monaten, geplante Operationen in den nächsten 6 Monaten, Rauchen und Passivrauchen, tägliche Belastung mit hohen PM-Expositionen, nicht ausgeheilte Krebserkrankungen, Herz-Kreislauf-Erkrankungen und frischer Herzinfarkt, der vor weniger als 3 Monaten auftrat, nicht-eingestellter Bluthochdruck, *Diabetes mellitus*, diverse Lungenerkrankungen, chronische Infektionskrankheiten, neurologische Erkrankungen wie Platzangst sowie Schlaganfall, der weniger als 3 Monate zurücklag.

Sekundäre Ausschlusskriterien, die festgelegt wurden, schlossen den Probanden lediglich von einzelnen Untersuchungen aus, jedoch nicht von einer Teilnahme an der Studie. Eine Kontraindikation für den Lungenfunktionstest waren Herzinfarkt vor mehr als 3 Monaten, Operationen im Brust- und Abdominalbereich, Augenoperationen und Medikationen mit Tuberkulosemedikamenten. Weitere Kontraindikationen waren Überempfindlichkeit gegen Salbutamilsulfat, Einnahme von Beta-Rezeptorenblockern, Antidiabetika, Sympatomimetika, Digitalis-Glycoside und stillende Frauen. Kontraindikationen für die Blutentnahme stellten die Hämophilie und die Einnahme von gerinnungshemmenden Mitteln dar. Kontraindikationen zur Durchführung der Nasallavage stellten Verletzungen und offene Wunden im Nasenraum dar.

Der *Screening*-Tag diente somit zunächst dazu die obengenannten Einschluss- und Ausschlusskriterien bei den potentiellen Probanden abzufragen und eine Übersicht über deren chronische Erkrankungen, Medikationen, Soziodemographie, Lebensstil sowie berufliche und private Expositionen zu bekommen. Wenn keine Ausschlusskriterien vorlagen und die Bedingungen erfüllt wurden, konnten einige Untersuchungen, bei denen die Mitarbeit der Probanden nötig war, vorab geübt werden, damit die Untersuchungstage möglichst reibungslos ablaufen.

Nach der *Screening*-Untersuchung und der Einwilligungserklärung wurde dann entschieden, ob der potenzielle Proband an der Studie teilnehmen kann. Falls sowohl nach dem Ausfüllen des Fragebogens als auch nach der *Screening*-Untersuchung keine Einschränkung des potenziellen Probanden vorlag, erfolgte die Aufnahme in die jeweilige Teilnehmergruppe. Die Probanden konnten dann in die Verhaltensregeln während und nach der Exposition eingewiesen werden.

Dadurch, dass es einen großen Probandenverlust nach der ersten Feldphase der Rekrutierung gab, mussten weitere Probanden nachrekrutiert werden. Abb. 3 und Abb. 4 veranschaulichen die Probandenrekrutierung nach der ersten und zweiten Feldphase.

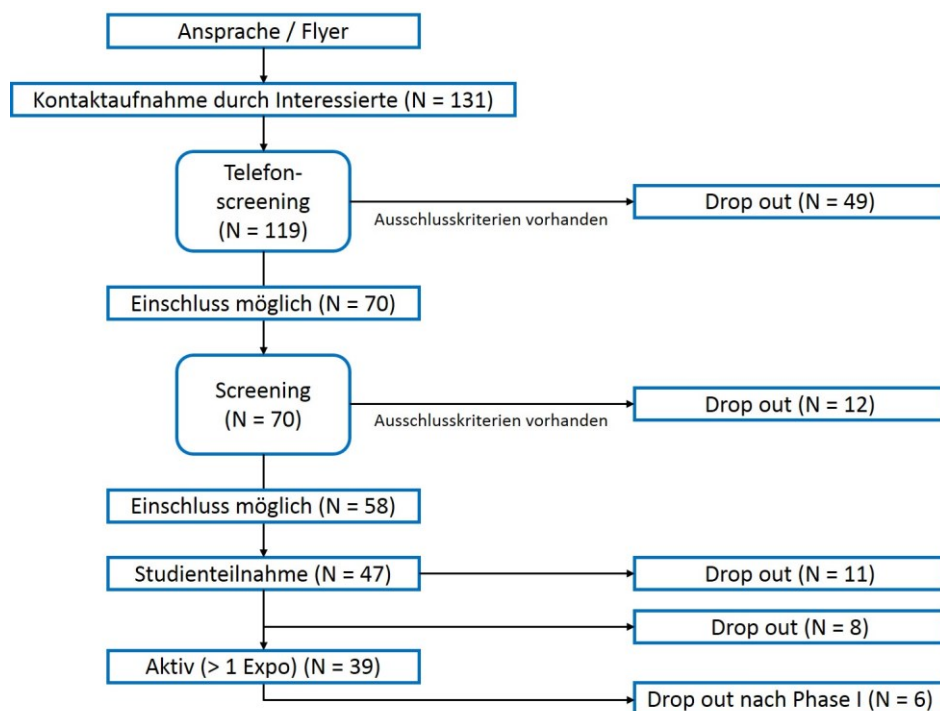


Abb. 3: **Rekrutierung nach der ersten Feldphase** (eigene Darstellung, angelehnt an Hellack et al., 2014)

N = Probandenanzahl

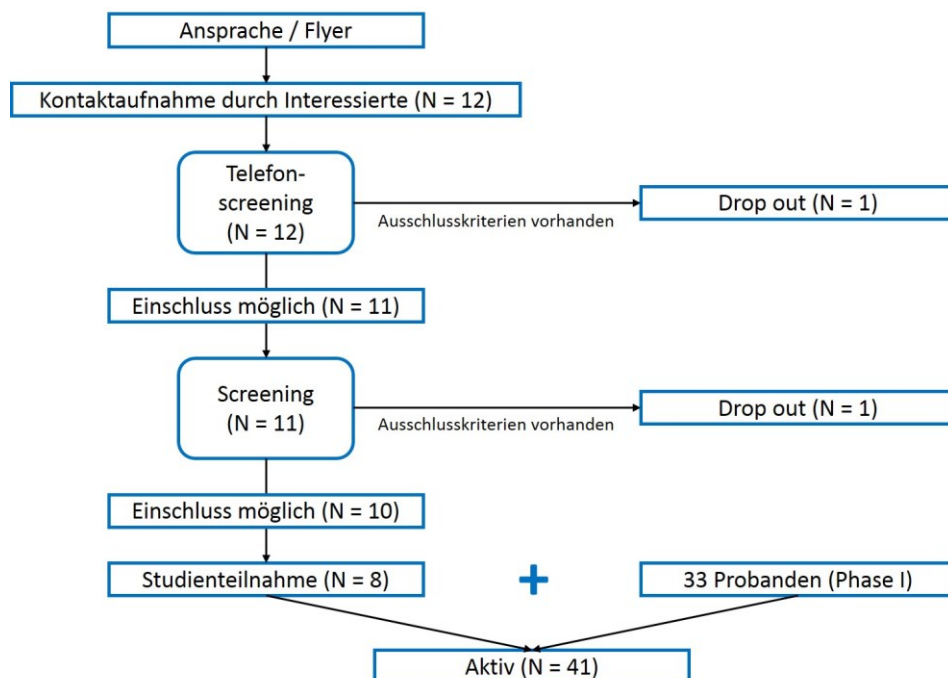


Abb. 4: **Rekrutierung nach der zweiten Feldphase** (eigene Darstellung, angelehnt an Hellack et al., 2014)

N = Probandenanzahl

Zu Beginn eines jeden Studientages wurde mittels eines Fragebogens (siehe Anlage 2) ebenfalls abgefragt, ob der jeweilige Proband an kurzfristig aufgetretenen akuten Erkrankungen oder Schmerzen leidet und ob Medikamente oder andere Bedarfsmedikationen eingenommen werden. Falls gesundheitliche Einschränkungen kurzfristig aufgetreten sind, wurden die Expositionen vertagt. Gesundheitliche Veränderungen könnten die Messungsergebnisse verfälschen, daher wurde ein neuer Termin vereinbart (Soppa et al., 2014).

2.3 Erhebungsmethoden

2.3.1 Erhebung der Expositionen

Das LANUV NRW misst an mehreren Standorten in Nordrhein-Westfalen (NRW) den Luftschadstoffgehalt und veröffentlicht diese Messwerte in seinem Fachportal. Es kann so die Ausbreitung der luftverunreinigenden Stoffe, die von den unterschiedlichsten Quellen ausgehen (Emission), bis hin zu deren Konzentration, die auf die Menschen einwirken (Immission), erfassen. Die für diese Forschungsarbeit zu untersuchenden Luftschadstoffe umfassen NO_2 , O_3 und $\text{PM}_{2,5}$ und PM_{10} . Die Tageswerte (von Oktober 2012 bis Juni 2013), der aus Tabelle 1 zu entnehmenden LANUV NRW-Stationen, wurden angefordert und aufbereitet. Die Station, die am nächsten zur Adresse des Probanden lag, von der der Proband zur Untersuchung aufgebrochen war, wurde dann dem Probanden zugeordnet und die Messwerte der zu untersuchenden Tage bzw. Vortage wurden in die Analyse aufgenommen.

Tabelle 1: Messstationen des LANUV NRW

Standort	Kurzname	PM ₁₀	PM _{2,5}	NO ₂	O ₃
Duisburg	BUCH	X			
Köln	CHOR	X	X	X	X
Düsseldorf	DLOH	X		X	
Dortmund	DMD2	X	X	X	X
Essen	ELAN		X	X	X
Essen	EVOG	X	X	X	
Gelsenkirchen	GELS	X		X	
Hattingen	HATT	X		X	
Krefeld	KREF	X			X
Leverkusen	LEV2	X		X	X
Düsseldorf	LOER	X	X	X	X
Mönchengladbach	MGRH	X			X
Ratingen	RAT2	X		X	X
Köln	RODE	X		X	X
Solingen	SOLI	X		X	X
Mülheim	STYR	X	X	X	X
Wuppertal	WULA	X	X	X	X
Borken	BORG				X
Netphen	ROTH				X
Wesel	WESE				X
Marl	SICK				X
Duisburg	WALS				X
Bottrop	BOTT				X

Die aus Tabelle 1 zu entnehmenden LANUV NRW-Messstationen haben die Luftschadstoffe der verschiedenen Orte und Städte gemessen. Dabei wurden die jeweiligen Tagesmittelwerte von NO₂, PM_{2,5} sowie PM₁₀ und das höchste gleitende Achtstundenmittel von O₃ ermittelt. Falls eine Messstation nicht alle Luftschadstoffe misst, die analysiert werden sollen, dann wurden die Messwerte der LANUV-Station, die als zweitnächstes an der Adresse des Probanden lag, von der der Proband zur Untersuchung aufgebrochen war, diesem zugeordnet.

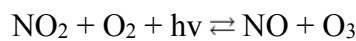
Die Erhebungsmethoden der jeweiligen Luftschadstoffe sind jedoch unterschiedlich und werden im Folgenden erklärt (LANUV NRW, 2014).

Stickstoffdioxidmessung

Die NO₂-Konzentration in der Außenluft wird mittels Chemilumineszenz gemessen. Dies ist ein in Europa anerkanntes Messverfahren, bei dem mit Hilfe eines Konverters zunächst NO₂ in NO umgewandelt wird. Der Konverter besteht aus einer beheizten Kar-

tusche mit einer Füllung aus Metall, meist Molybdän. Da der Molybdän-Konverter nicht nur selektiv NO₂ messen kann, sondern auch weitere oxidierte Stickstoffverbindungen registriert, werden zu hohe NO₂-Konzentrationen gemessen. Es wird davon ausgegangen, dass eine relative Überschätzung von ca. 20 % durchschnittlich in ländlichen Regionen und eine Überschätzung von ca. 10 % in Städten vorzufinden ist (Europäische Union, 2012).

Das Funktionsprinzip ist, dass NO₂ durch den Einfluss von ultravioletter (UV) Strahlung (Wellenlänge = 410 nm) zu NO und ein radikales O₂ reagiert. Das O₂-Radikal kann wiederum mit O₂ zu O₃ reagieren und das wiederum mit dem NO zu NO₂. Die Reaktionsformel lautet:



NO₂ = Stickstoffdioxid, O₂ = Sauerstoff, NO = Stickstoffmonoxid, O₃ = Ozon

(Europäische Union, 2012).

Ozonmessung

Die Messung des O₃-Gehaltes in der Luft basiert bei den Messstationen des LANUV NRW auf der Absorptionseigenschaft von O₃ im UV-Bereich. Die O₃-Konzentration der Außenluft wird somit durch direkte Messung der UV-Absorption nach dem Lambert-Beer'schen Gesetz bestimmt. Es beschreibt die Intensitätsabnahme einer elektromagnetischen Strahlung beim Durchgang durch ein absorbierendes Medium in Abhängigkeit der absorbierenden Substanzkonzentration und dessen Schichtdicke. Es stellt ein allgemeingültiges Gesetz für Absorptionsprozesse in der Photometrie dar. Die UV-spektrometrische Erhebungsmethode basiert auf der Absorption von UV-Licht mit einer Wellenlänge von 254 nm durch O₃. Im Messgerät wird eine Luftprobe durch eine Hg (Quecksilber)-Lampe durchleuchtet, die eine Emissionslinie besitzt und das einfallende restliche Licht wird von einem Photosensor in ein Spannungssignal verwandelt. Zeitgleich wird eine Luftprobe durch einen O₃-Scrubber geschleust, der dieses O₃ zerstört und weitere Luftpartikel unberührt lässt. Diese Luftprobe wird ebenfalls der Hg-Lampe ausgesetzt und detektiert. Es können zwei Spannungssignale detektiert werden, eines von der Luftprobe mit und eines von der Luftprobe ohne O₃. Durch den Spannungsunterschied beider Luftproben lässt sich die O₃-Konzentration in der jeweiligen Luftmasse

bestimmen. Der O₃-Gehalt in der Luft wird somit durch die Differenz der Spannungen detektiert (Umweltbundesamt, 2004).

Feinstaubmessung

Zur Messung der PM-Konzentration in der Außenluft können drei verschiedene Messverfahren angewandt werden. Eine der Messmethoden stellt die oszillierende Mikrowaage dar. Bei diesem Messverfahren wird ein Teil der Luft gefiltert. Der Filter gehört zum schwingenden Teil des Systems. Während der PM-Filterung ändert sich die Schwingungsfrequenz, die wiederum ein Maß für die Staubmasse darstellt. Die zweite Möglichkeit, um die PM-Konzentration in der Luft zu messen, ist die sogenannte Beta-Messung mit Nephelometer. Dabei werden Messgeräte eingesetzt, die auf dem Prinzip der Beta-Strahlenabsorption beruhen. PM wird hierbei auf einem Filterband abgeschieden und sobald die Beta-Strahlung durch diesen bestaubten Filter durchtritt, kommt es zu deren Abschwächung. Die Schwächung der Beta-Strahlung ist somit ein Maß für die in der Luft vorhandene PM-Masse. Eine weitere Möglichkeit der PM-Bestimmung stellt die gravimetrische PM₁₀-Bestimmung dar. Die Messung erfolgt in Anlehnung an DIN EN 12341. Hierbei wird ein festgelegtes Luftvolumen mit einer Sammelrate von 2,3 m³/h ($\pm 5\%$) durch einen sogenannten Impaktor gesogen, wo die PM nach ihrer Größe getrennt werden. Dadurch wird es möglich sowohl den PM₁₀- als auch den PM_{2,5}-Gehalt der Außenluft zu bestimmen. Die im Filter gesammelte Partikelmasse wird gravimetrisch durch Differenzwägung nach Äquilibration gemessen. Das LANUV NRW benutzt zur kontinuierlichen Erfassung der Feinstaubkonzentration in der Außenluft vorwiegend radiometrisch arbeitende Geräte vom Typ FH 62 IR und sog. TEOM-Geräte nach dem Prinzip einer oszillierenden Mikrowaage. Für diskontinuierliche Messungen werden sowohl Kleinfiltergeräte LVS 3 (Referenzgeräte nach DIN EN 12341, Sammelvolumen 55 m³), als auch sogenannte *High-Volume-Sampler* des Typs Digital DHA-80 (Äquivalenzgeräte, Sammelvolumen 720 m³) zur gravimetrischen Messung der Feinstaubkonzentration als Referenzmessungen verwendet (Landesamt für Umweltschutz Baden-Württemberg, 1998; LANUV NRW, 2015; DIN Deutsches Institut für Normung e. V., 2016).

Anfahrtszeit und Verkehrsmittel

Auch wurden die Anfahrtszeit der Probanden bis zum Erreichen des IUTA und das Verkehrsmittel, das am Tag der Exposition genutzt wurde, einzeln erfragt und als separate Expositionsvariable in Betracht gezogen. Die Zeit bis zum Erreichen des IUTA wurde in Stunden notiert und für das Verkehrsmittel (PKW, ÖPNV oder zu Fuß) gab es eine kategorische Unterteilung, die im statistischen Analyseplan genauer ausgeführt wird.

2.3.2. Erhebung der abhängigen Variablen

Um die Durchführung der einzelnen Untersuchungen so präzise, repräsentativ und vergleichbar wie nur möglich gestalten zu können, wurden *Standard Operation Procedures* (SOP) entwickelt. Diese Forschungsarbeit bezieht sich auf die Erhebungsmethoden und Materialien zur Messung des Blutdrucks, der PWV, und der Durchführung der PWA zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit.

Die SOP legen die Durchführung der Messung des Blutdrucks sowie der PWA, der PWV und der HRV detailliert fest. Vor Beginn der Messung füllt der Studienteilnehmer einen Gesundheitsfragebogen aus, beantwortet Fragen im Befindlichkeitstagebuch und der Untersucher fragt den Erhebungsbogen für die anschließende PWA ab. Dann kann nach dieser kurzen Wartezeit von mindestens 5 Minuten die Blutdruckmessung beginnen (Soppa, 2012; Soppa & Shinnawi, 2012).

Blutdruckmessung

Die Blutdruckmessung erfolgte im Rahmen der EPIA-Studie mittels eines Blutdruckgeräts vom Typ M10-IT der Firma OMRON HEALTHCARE GmbH, das den Auflagen der EG-Richtlinien 93/42/EEC und der Euronorm EN 1060 entspricht. Es handelt sich dabei um ein oszillometrisches Blutdruckmessgerät, das automatisch den systolischen wie auch diastolischen Blutdruckwert in mmHg misst und den Puls pro Minute (Pulsfrequenz) angibt. Beim Aufpumpen wird der ideale Aufpumpdruck vom Gerät bestimmt und während des Ablassens des Manschettendrucks werden Druckschwankungen (Oszillationen) gemessen, die automatisch durch geprüfte Algorithmen den systolischen und diastolischen Blutdruckwert errechnen. Wichtig ist es bei der Messung die vorge-

schriebene Messtechnik und die Rahmenbedingungen einzuhalten, um die Verfälschung der Werte so gering wie möglich zu halten. Ganz besonders muss darauf geachtet werden, dass die Messungen vergleichbar sind und nicht durch äußere Einflüsse beeinträchtigt werden. Dafür sind ein ruhiger Untersuchungsraum mit einer Zimmertemperatur von $22\text{ °C} \pm 1\text{ °C}$ und das Abdecken des Messwertanzeigefensters (*Display*) während der Untersuchung notwendig, damit der Proband nicht von diesem beeinflusst wird. Während der Proband in entspannter Haltung sitzt, werden insgesamt drei Blutdruckmessungen mit einer Wartezeit von jeweils 2 Minuten zwischen jeder Messung vorgenommen. Es muss darauf geachtet werden, dass der Studienteilnehmer entspannt jedoch mit geraden Schultern im Stuhl sitzt, die Beine parallel zueinander stehen, die Füße flach auf den Boden aufgestellt sind, der Proband sich während der Messung nicht bewegt und nicht redet, die Manschette mit der Innenseite nach oben gebeugt am rechten Arm anliegt und der blaue Streifen zur Mitte der Armbeuge zeigt. Die Manschette liegt zudem etwa 2 cm oberhalb des Ellbogens an und beim Zuziehen der Manschette sollte der Zeigefinger des Untersuchers darunter passen. Zudem sollte möglichst am rechten Arm gemessen werden, welcher von Kleidungsstücken befreit und auch nicht durch Hochkrempeln eingeschnürt wird. Bei Verletzungen des rechten Arms, Verbänden, Gips oder weiteren gesundheitlichen Einschränkungen, ist ausnahmsweise der linke Arm zu wählen. Ist die Blutdruckmessung an beiden Armen nicht möglich, ist eine Wiedereinbestellung des Probanden erforderlich. Die im *Display* angezeigten Blutdruckwerte und die Pulsfrequenz werden in einem dafür angefertigten Dokumentationsbogen erfasst (Soppa, 2012).

Für die Forschungsarbeit werden die Werte der zweiten und dritten Messung gemittelt und der gemittelte systolische sowie diastolische Blutdruckwert werden für die statistische Analyse verwendet.

Im Anschluss der Blutdruckmessung erfolgt die Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeitsmessung mittels SphygmoCor CPV®.

Pulswellenanalyse und Pulswellengeschwindigkeitsmessung

Damit die Untersuchungen repräsentativ, standardisiert und vergleichbar durchgeführt werden können, sollten vor und während der Untersuchung vorher definierte Parameter eingehalten werden. Mindestens 3 Stunden vor der Messung sollten die Probanden kei-

ne großen Mahlzeiten sowie Koffein zu sich nehmen. Mindestens 24 Stunden vorher darf kein Sport getrieben werden. Während der Untersuchung sollte die Raumtemperatur bei 22 °C +/- 1 °C liegen und vor Beginn der ersten Untersuchung sollte eine Ruhepause stattfinden. Zudem sollten die Probanden während der Untersuchung weder sprechen noch sich bewegen oder schlafen und die Messung sollte im Sitzen durchgeführt werden.

Als Materialien für die Untersuchung werden ein Laptop mit SphygmoCor-Programm, ein SphygmoCor CPV[®]-Gerät, ein Tisch, ein Stuhl, eine Liege, ein Blutmessgerät (M10-IT), ein 3-Kanal-EKG-Kabel (EKG = Elektrokardiogramm) mit Elektroden sowie ein Tonometer und optional eine Fußpedale zum Auslösen der einzelnen Messungen benötigt. Abb. 5 zeigt dies anschaulich (Soppa & Shinnawi, 2012).

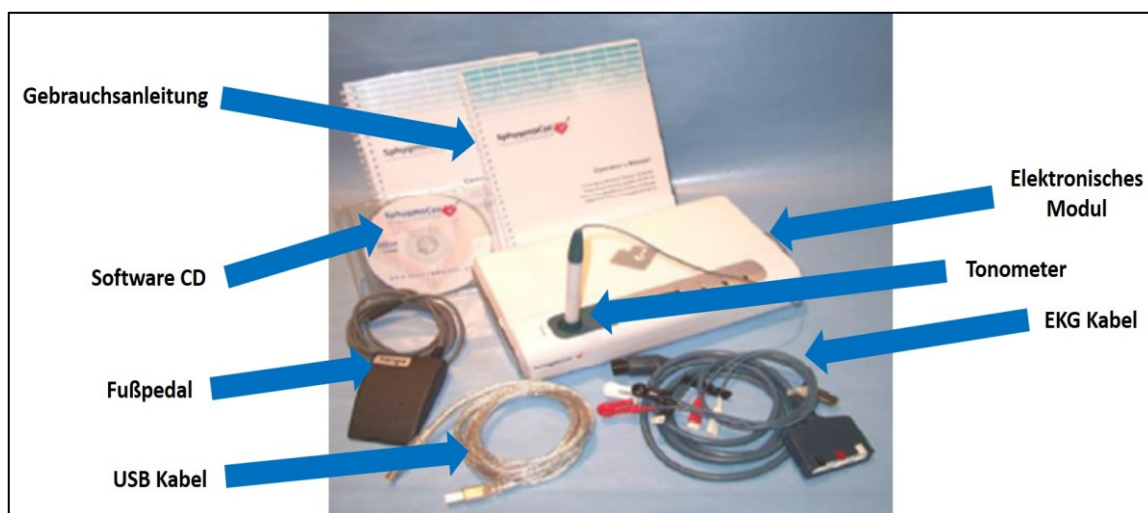


Abb. 5: **SphygmoCor CPV[®]** (eigene Darstellung, angelehnt an AtCor Medical Pty. Ltd., 2008)

Für die Untersuchungen im Rahmen der EPIA-Studie wird ein SphygmoCor CPV[®] Modul der Firma AtCor Medical verwendet.

Mit dem SphygmoCor CPV[®] kann eine non-invasive Tonometrie, genauer die Messung des zentralen Aortendrucks durch eine Analyse der aortalen Pulswelle, die Messung der PWV (Goldstandard zur Bestimmung der arteriellen Steifigkeit) und die Messung der HRV zur Bestimmung der autonomen Funktion des Herzens erfolgen. Es berechnet das aortale Blutdruckprofil über das Gefäßsystem, dessen Steifigkeit und Änderungen in der

Wellenreflektion ersichtlich werden, die wiederum erste Indizien für Herzversagen, Schlaganfall oder Herzinfarkt, das heißt für zentrale kardiovaskuläre Erkrankungen, sein können (AtCor Medical Pty. Ltd., 2008).

Mittels der Applanationstonometrie registriert das SphygmoCor CPV® die Pulswellen an der *Arteria radialis*. Diese Puls- bzw. Druckwellen entstehen mit dem Blutauswurf des Herzens. Durch die rhythmische Kontraktion des Herzens entsteht ein pulsierender Blutstrom, der durch die reversible Elastizität der Arterien, insbesondere der Aorta, in einen gleichmäßigen Volumenstrom umgewandelt wird. Anders beschrieben, kompensiert das arterielle Gefäßsystem den Blutdruckanstieg, der durch die Ejektion des linken Herzventrikels entsteht, indem dieser pulsierende Blutauswurf kurzzeitig gespeichert und kontinuierlich abgegeben wird (Windkesselfunktion). Die Elastizität der Gefäße ist wiederum sowohl vom Alter als auch von gesundheitlichen Aspekten und Lebensweisen (Raucher, Nichtraucher, etc.) abhängig (McEniery et al., 2005).

Der Blutauswurf erzeugt eine Druckwelle, die an den Gefäßabgängen des arteriellen Gefäßsystems reflektiert wird und als PWV gemessen werden kann. Es werden zwei arterielle Messpunkte (als Goldstandard gelten die *Arteria carotis* und die *Arteria femoralis*) benötigt, um die PWV zu registrieren. Die PWV gilt als direkte Messung der arteriellen (aortalen) Steifigkeit, da die PWV und die Druckkurve zwischen den beiden Messpunkten im arteriellen System durch die Steifigkeit des arteriellen Abschnitts bestimmt werden. Die PWA bzw. die Analyse der aortalen Pulswelle liefert sowohl den zentralen Aortendruck als auch den Alx und weitere Parameter zur Beurteilung kardiovaskulärer Erkrankungen. Durch die Ableitung der non-invasiv und peripher gemessenen Druckwelle an der Speichenschlagader, leitet das SphygmoCor CPV® die Blutdruckkurve der *Aorta ascendens* ab. Dadurch können die systolische Nachlast, der systolische Blutdruck sowie die Pulswelle und die Ventrikelfunktion bestimmt werden (Hellack et al., 2014).



Abb. 6: **Pulswellenanalyse** (AtCor Medical Pty. Ltd., 2008)

Abb. 6 zeigt eine solche Pulswelle, die zur Analyse der Gefäßsteifigkeit dient. Die zentrale aortale Pulswelle wird beim SphygmoCor CPV[®] in einem Graphen abgebildet, der den Druck (mmHg) in Abhängigkeit zur Zeit (in Sekunden) darstellt. Die Pulswelle besteht aus zwei Wellen; die erste stellt die Fortleitung der Druckwelle des Herzschlags und die zweite die Reflexion der Druckwelle beim Übergang von große in kleine Blutgefäße dar. Somit besteht der tatsächliche Blutdruck in der Aorta aus der Summe der vom Herzen ausgehenden Druckwellen und ihren Reflexionen. Der Druckunterschied zwischen beiden Druckwellen, der sogenannte AP wird ebenfalls angezeigt. Das SphygmoCor CPV[®] kann aus dem Verlauf beider Wellen den Alx errechnen. Der Alx ist somit ein kombiniertes Maß aus Einflüssen der Pulswellenreflexionen und hängt nicht nur vom zentralen Blutdruck ab, sondern auch von der Mikrozirkulation, dem peripheren Widerstand, der Herzfrequenz wie auch vom Geschlecht (Frauen weisen höhere Werte auf) und Alter ab. Das SphygmoCor CPV[®] kann die Pulswellen ableiten und die oben genannten Parameter, die zur Beurteilung der myokardinalen Perfusion und des kardiovaskulären Zustandes wichtig sind, errechnen (AtCor Medical Pty. Ltd., 2008).

Als Goldstandard für die Messung der PWV gilt nach Laurent et al. (2006) die *carotido-femorale* Messung mittels Applanationstonometer, welche in Abb. 7 dargestellt ist. Die Distanz zwischen den Messpunkten kann hierbei mittels Maßband vermessen werden

und die Pulscurve transkutan an der *Arteria carotis communis* und der *Arteria femoralis* abgeleitet werden.

$$\text{PWV (m/s)} = \frac{\Delta L}{\Delta t}$$

PWV = Pulswellengeschwindigkeit, ΔL [m] = die von der Pulswelle zurückgelegte Strecke, Δt [s] = die von der Pulswelle benötigte Zeit

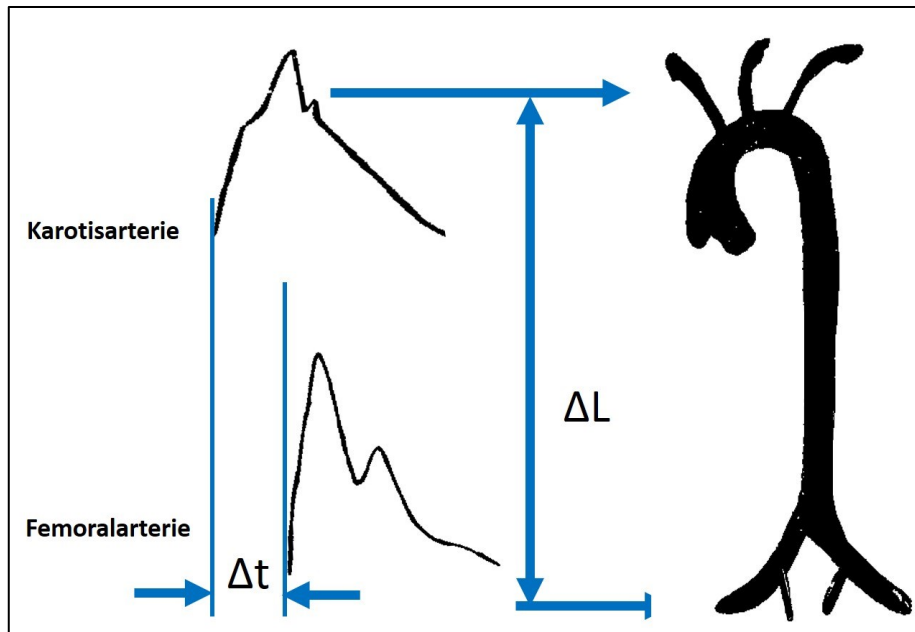


Abb. 7: **Bestimmung der carotido-femoralen PWV** (eigene Darstellung, angelehnt an Laurent et al., 2006)

Mittels der *Time-to-foot* Methode wird die PWV bestimmt. An der *Arteria carotis communis dextra* (rechte Halsschlagader) und der *Arteria femoralis dextra* (rechte Femoralarterie) werden die Druckkurven des Pulses abgeleitet. Die PWV ergibt sich somit aus der von der Pulswelle zurückgelegten Distanz und der dafür benötigten Zeit. Die Ankunftszeit der Pulsdruckkurve wird bei dieser Methode vom Fußpunkt bestimmt. Dabei ist die PWV die Geschwindigkeit, mit der sich die Druckwelle über das gesamte arterielle System ausbreitet und stellt ein direktes Maß für die arterielle Gefäßsteifigkeit dar (Laurent et al., 2006).

Je höher die arterielle Steifigkeit ist, desto höher ist auch die PWV und die reflektierte Pulswelle erreicht die *Aorta ascendens* bereits in der frühen Phase der Systole, wodurch sie dann die initiale Pulswelle augmentieren kann. Der durch die retrograde Pulswelle

resultierende Anstieg des systolischen Blutdrucks ist der AP. Die Folge ist ein erhöhter systolischer aortaler Blutdruck, eine vermehrte Arbeitsbelastung des Herzens während der Systole, eine erhöhte Nachlast sowie eine geringere koronare Durchblutung des Herzmuskels während der Diastole und somit ein erhöhter myokardialer Sauerstoffbedarf (O'Rourke, 1999; Nichols & Singh, 2002; Baulmann et al., 2004). Wird der AP durch den Pulsdruck dividiert, ergibt sich daraus der Alx. Dieser gilt als wesentlicher Parameter für kardiovaskuläre Erkrankungen (Vlachopoulos & O'Rourke, 2000).

Qureshi et al. (2007) zeigen eine Assoziation zwischen einer Arteriosklerose, einem erhöhten Alx und einer verdickten Intima. Auch weisen Patienten mit koronarer Herzkrankheit einen signifikant erhöhten Alx auf (Hlimonenko et al., 2007).

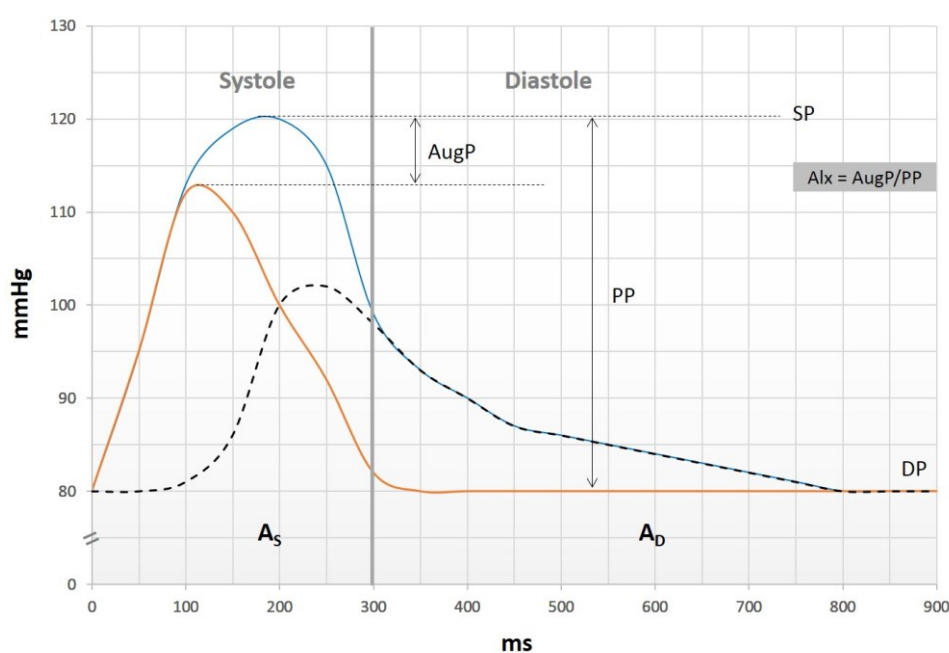


Abb. 8: **Aorten-Pulswelle** (eigene Darstellung, angelehnt an Hellack et al., 2014)

AugP = Augmentationsdruck, Alx = Augmentationsindex, SP = Systolischer Blutdruck, PP = Pulsdruck, DP = Diastolischer Blutdruck

Die oben dargestellte Abbildung einer arteriellen Pulswelle (Abb. 8) stellt auf der y-Achse den Blutdruck in mmHg in Abhängigkeit zur Zeit in ms (x-Achse) dar. Die untere durchgezogene Kurve zeigt die initiale Pulswelle. Die gestrichelte Kurve ist die schematisch dargestellte retrograd verlaufende Druckkurve, die die initiale Pulswelle

augmentiert. Die Folge der Augmentation ist die augmentierte initiale Pulswelle, die bildlich als die zweite obere durchgezogene Kurve dargestellt ist. Der AP ergibt sich aus dem Anstieg des systolischen Blutdrucks und ist ebenfalls in der Abbildung gekennzeichnet. Wird der AP durch den Pulsdruck dividiert, so erhält man den Alx. Sowohl der AP als auch der Alx lassen Rückschlüsse über die Gefäßelastizität bzw. Gefäßsteifigkeit zu.

Zu Beginn der Untersuchung wird dem Studienteilnehmer ein Erhebungsbogen zum Ausfüllen ausgeteilt, um entscheiden zu können, ob die Untersuchungen mittels SphygmoCor CPV[®] stattfinden können. Als Ausschlusskriterien gelten offene Wunden am distalen Unterschenkel und beidseitige Beinamputationen, weil dann ein Anbringen der Elektroden nicht möglich ist. Weitere Ausschlusskriterien sind Dialyseshunt, Vorhofflimmern, Karotisstenosen von mehr als 70 %, Gefäßverengungen wie auch Schrittmacher und Defibrillatoren. Wenn der Proband an der Untersuchung teilnehmen kann, werden Größe, Gewicht, Alter und der Abstand zwischen dem Radialispuls-Jugulum und Karotispuls-Jugulum erfasst. Der Proband wird danach in einen Stuhl gesetzt und nach einer Ruhepause von 10 Minuten kann die Messung beginnen. Es wird der am stärksten fühlbare Puls am linken Handgelenk des Probanden ertastet und an dieser Stelle das Tonometer aufgesetzt. Es ist darauf zu achten, dass das Gewicht des Unterarms nicht auf die Tonometerspitze drückt. Alle fünf Sekunden wird die Skala angepasst, und wenn die Signalstärkebalken in grün angezeigt werden, sind die Werte für die Auswertung brauchbar (Soppa & Shinnawi, 2012).

Der *Operator-Index* sollte mindestens über 70 liegen. Die mittlere Höhe der gemessenen Pulse (*average pulse height*) sollte mindestens 80 betragen und die Größe der Variation der gemessenen Höhe des Pulses (*pulse height variation*) wie auch die Abweichung in der Form des systolischen Teils der Messkurve (*shape deviation*) und die Abweichung im diastolischen Teil des Pulscurve (*diastolic variation*) sollten alle weniger als 5 % betragen. Nach der Pulswellenregistrierung legt sich der Proband auf die Liege und der Arm wird seitwärts an den Körper gelegt. Der Untersucher misst den Abstand (in mm) zwischen dem Radialispuls und dem Jugulum sowie den Abstand zwischen dem Karotispuls und dem Jugulum. Anschließend werden die EKG-Elektroden angebracht. Die RA-Elektrode wird am rechten Arm, die LA-Elektrode am linken Arm und

die LL-Elektrode am linken Bein angebracht, wie Abb. 9 veranschaulicht. Dann kann die PWV-Messung starten. Der EKG-Graph kann anschließend aufgezeichnet werden.

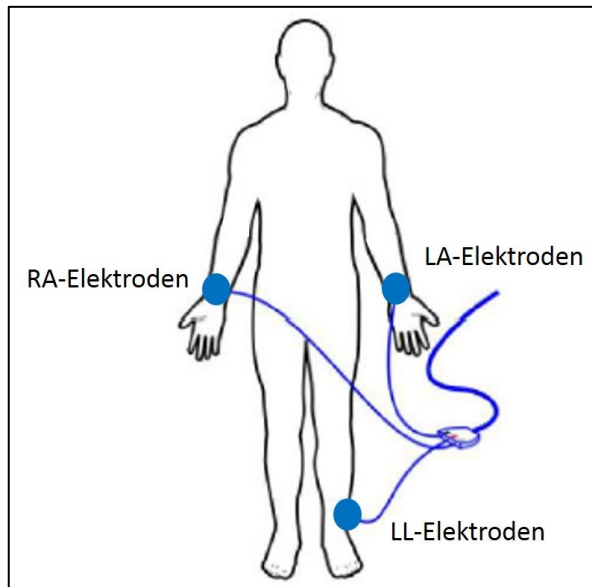


Abb. 9: **Platzierung der EKG-Elektroden** (eigene Darstellung, angelehnt an AtCor Medical Pty. Ltd., 2008)

Die nächste Messung findet auf der rechten Seite an der Karotis statt, wo das Tonometer neu positioniert wird. Sobald ein vollständiger Zyklus angezeigt wird, ist die Signalerfassung beendet (AtCor Medical Pty. Ltd., 2008; Hellack et al., 2014).

Es ist zu kontrollieren, ob die R-Zacke des EKG auch tatsächlich den höchsten Punkt der EKG-Kurve darstellt und sich die grünen Punkte, welche die Anfangspunkte zur Berechnung der Zeitunterschiede zwischen den Pulskurven und EKG-Kurven darstellen, an der Spitze der R-Zacke befinden. Anschließend kann die Messung der Herzvariabilität beginnen (Soppa & Shinnawi, 2012).

2.3.3 Erhebung der Kovariaten und Prädiktoren

Mögliche Kovariaten und Prädiktoren wurden vor Beginn der Untersuchungen dokumentiert und mittels Fragebogen abgefragt.

Der Wochentag, an dem der Proband anwesend war, wie auch die Jahreszeit, welche Prädiktoren der Exposition sein können, wurden kategorisiert notiert und in der Daten-

sammlung eines jeden Probanden mit berücksichtigt. Auch Prädiktoren bezüglich der abhängigen Variablen wurden untersucht und erfragt. Das Alter in Jahren wurde aufgezeichnet, sowie das Geschlecht des Probanden. Weitere Fragen des Hauptfragebogens bezogen sich auf den Schulabschluss, die Erwerbstätigkeit, den Rauchstatus, den Alkoholkonsum, die sportliche Betätigung, Allergien, Stoffwechselerkrankungen, Bluthochdruck und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen. Im statistischen Analyseplan ist die kategorische Unterteilung der einzelnen Parameter genau ausgeführt und beschrieben.

Des Weiteren wurde vor jeder Untersuchung sowohl die Innenraumtemperatur in °C als auch die Innenraumfeuchtigkeit in % dokumentiert, da sie Einflussfaktoren sowohl der gemessenen Blutdruckwerte als auch der Genauigkeit der Untersuchungen mittels SphygmoCor CPV® sein können. Einen weiteren Prädiktor der abhängigen Variablen stellt der *Body-Mass-Index* (BMI) des Probanden dar. So erfolgte, wie im statistischen Analyseplan beschrieben, eine kategorische Unterteilung des BMI. Zudem wurden die Körpergröße und das Gewicht jedes Probanden gemessen und dokumentiert.

3. Statistik

3.1 Statistischer Analyseplan

Studiendesign

Das Studiendesign stellt eine Panel-Studie mit wiederholten Messungen der gleichen Probandenpopulation (*repeated measures*) dar.

Expositionen (exposures of interest)

Die Luftverschmutzungswerte bzw. -variablen wurden vom LANUV NRW erhoben und beinhalten die Konzentrationen für PM₁₀, PM_{2,5}, O₃ und NO₂. Die PM- sowie die NO₂-Konzentration in der Außenluft setzt sich zusammen aus dem Mittelwert der 24-stündigen Messung. Für die Bestimmung der O₃-Konzentration wird das höchste gleitende Achtstundenmittel genutzt.

Jedem Probanden wurde der Expositionswert der Messstation zugeordnet, die sich am nächsten zu seinem jeweiligen Wohnort befindet. Die Werte vom Expositionstag (lag [zeitliche Verschiebung] 0) wie auch von 1-7 Tagen vor dem Expositionstag (lag 1-7) wurden zurückverfolgt. Darüber hinaus wurden die gleitenden Durchschnitte (ma = *moving average*) von den Tagen 0-1 schrittweise bis 0-7, 0-10 und 0-14, d. h. ab dem Expositionstag rückwärts in die Analyse miteinbezogen. Die Zeit bis zum Erreichen des Studienzentrums wurde in Minuten erfragt und geht als stetige bzw. kontinuierliche Variable in das Analysemodell ein. Das entsprechende Transportmittel, mit welchem das Studienzentrum erreicht wurde, wurde als kategoriales Merkmal mit drei Kategorien (PKW, ÖPNV, zu Fuß) erfasst. Diese beiden Variablen wurden per Fragebogen abgefragt. Die Expositionsvariablen gehen als stetige Werte per Interquartilsabstand in die Analyse ein.

Abhängige Variablen (main outcomes)

Zu den *Outcomes* zählen der systolische und diastolische Blutdruckwert, der AP sowie der Alx und die PWV, die mittels SphygmoCor CPV[®] an der *Arteria radialis* registriert werden und mittels einer mathematischen Transformation von der Peripherie auf die Zentrale (Aorta) übertragen werden können. Diese sind abhängige Variablen für die PWV und PWA, die zur Analyse der arteriellen Steifigkeit dienen. Der systolische sowie diastolische Blutdruck wurden dreimal hintereinander gemessen und die verwendete

te abhängige Variable (*Outcome*) stellt den errechneten Mittelwert der zweiten und dritten Messung dar.

Mögliche Prädiktoren der Exposition (possible predictors of exposure)

Mögliche Prädiktoren der Exposition sind Wochentag (kategorial), Jahreszeit (kategorial), Temperatur (kontinuierlich) und Luftfeuchtigkeit (kontinuierlich).

Mögliche Prädiktoren der abhängigen Variablen (possible predictors of the outcome)

Mögliche Prädiktoren der abhängigen Variablen sind Alter (kontinuierlich), Geschlecht (kategorial), BMI (kategorial), Schulabschluss (kategorial), Erwerbstätigkeit (kategorial), Rauchstatus (kategorial), Alkoholkonsum (kategorial), Sport (kategorial), Allergien (kategorial), Stoffwechselerkrankungen (kategorial), Bluthochdruck (kategorial), Innentemperatur (kontinuierlich) und Innenraumluftfeuchtigkeit (kontinuierlich).

Mögliche Störvariablen (possible confounders)

Mögliche Störvariablen sowie Adjustierungsvariablen wurden mit direkten azyklischen Graphen (DAG = *Directed Acyclic Graph*) ermittelt. Es wurden drei DAG für die drei zu untersuchenden abhängigen Variablen ermittelt. DAG 1 (siehe Abb. 10) ist für die abhängige Variable „Luftschadstoffe“ dargestellt, DAG 2 (siehe Abb. 11) hat die Variable „Verkehrsmittel“ und DAG 3 (siehe Abb. 12) die „Anreisezeit“ als abhängige Variable. Mit Hilfe dieser azyklischen Graphen können mögliche Störvariablen und sogenannte Adjustierungssets ermittelt werden.

DAG 1

Das Adjustierungsset beinhaltet: Alkohol, BMI, Erkrankungen, Geschlecht, Rauchen, Verkehrsmittel, Anreisezeit, Sport, Alter, Erwerbstätigkeit, Jahreszeit, Außentemperatur, Außenluftfeuchtigkeit.

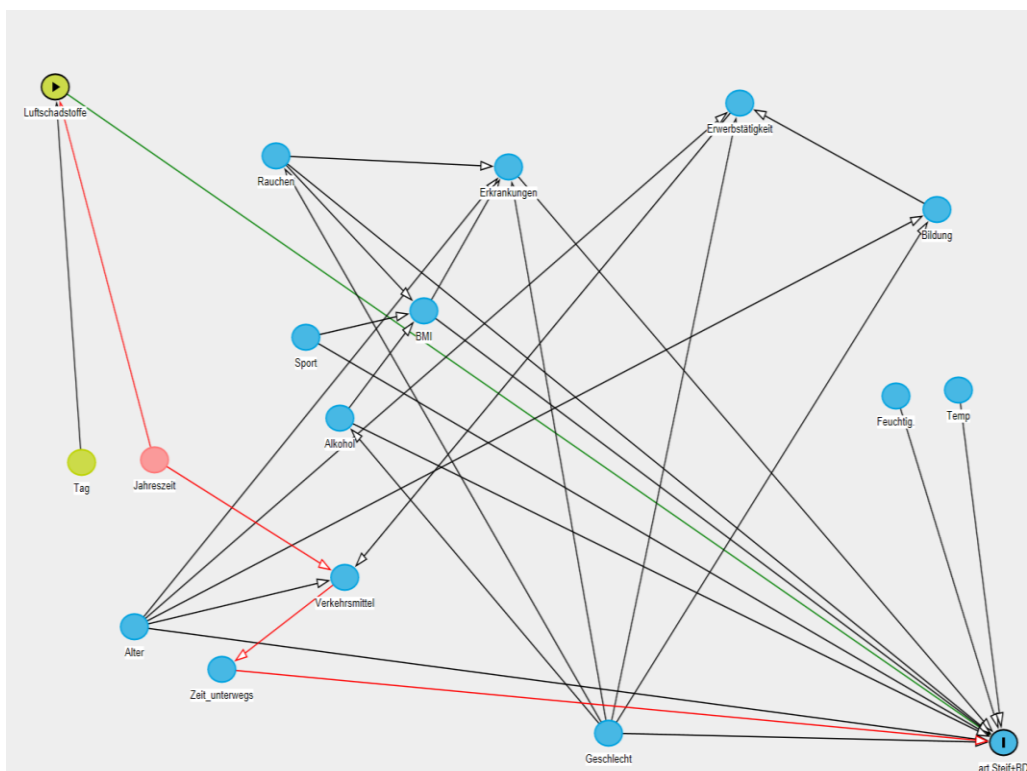


Abb. 10: **DAG 1** (Textor, Hardt & Knüppel, 2011)

DAG 2

Das Adjustierungsset beinhaltet: Alter, Erwerbstätigkeit, Geschlecht.

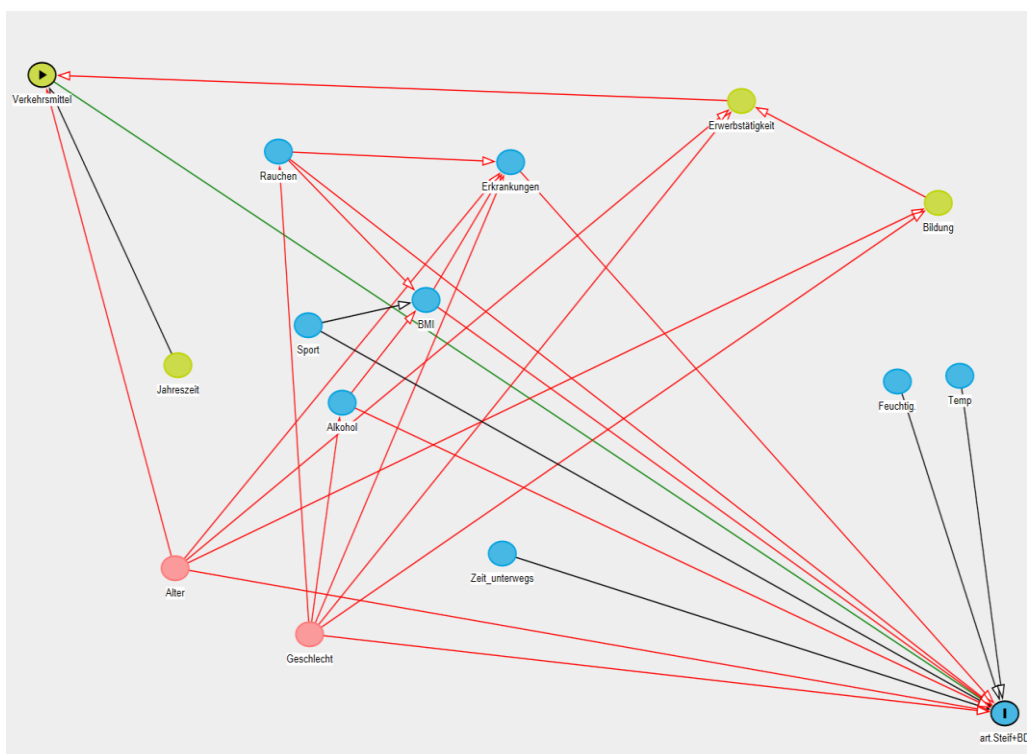


Abb. 11: **DAG 2** (Textor, Hardt & Knüppel, 2011)

DAG 3

Das Adjustierungsset beinhaltet: Alter, Erwerbstätigkeit, Geschlecht.

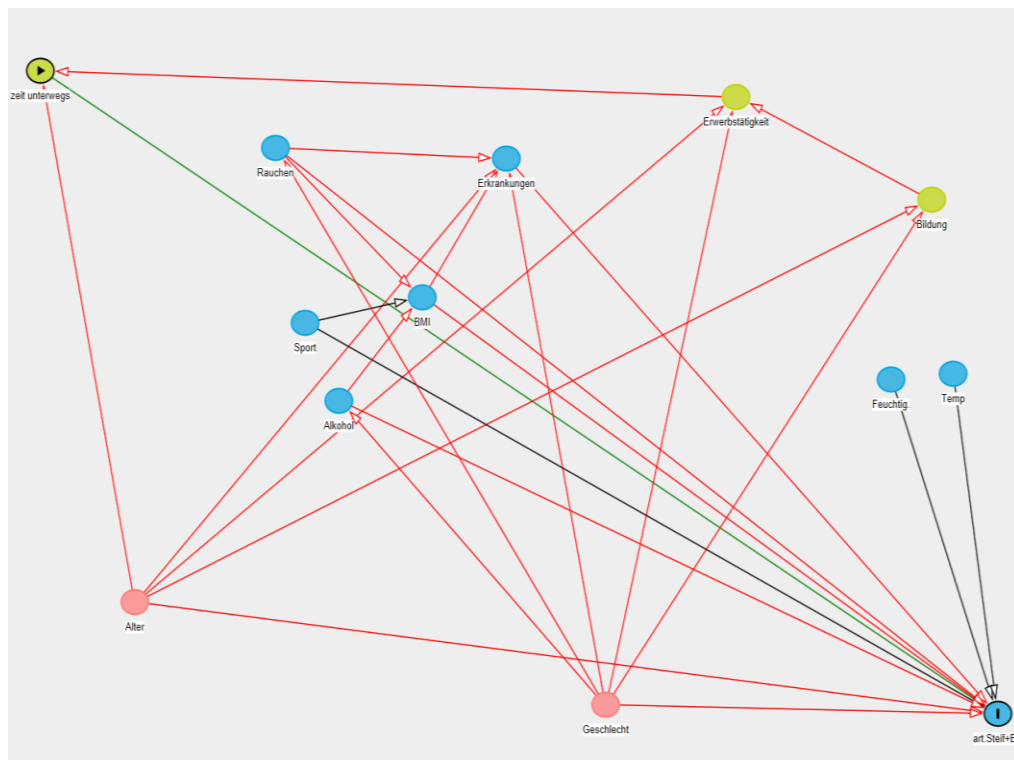


Abb. 12: **DAG 3** (Textor, Hardt & Knüppel, 2011)

3.2 Deskriptive Analyse

Zunächst erfolgt eine deskriptive Statistik der Variablen, in der der Mittelwert, die Standardabweichung, der Median und die Spannweite (*range*) für quantitative (kontinuierliche) Variablen ermittelt werden. Die Probandenanzahl (N) und die Prozentzahl (%) werden für die kategorialen Variablen erhoben. Bei den nachfolgenden Korrelationen handelt es sich um sogenannte Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman (*Spearman's Rho*). Dieser ist ein parameterfreies Maß, das den Zusammenhang zwischen zwei Variablen misst und beschreibt. Er nimmt Werte von -1 (negative Korrelation) bis +1 (positive Korrelation) an und ist bei 0, wenn keine Korrelation vorliegt. Dabei werden Interpretationen und Wahrscheinlichkeitsannahmen nicht mit in Betracht gezogen. Die Korrelation nach Spearman liefert ein Maß für monotone Abhängigkeiten zwischen zwei kontinuierlichen Zufallsvariablen. Im Gegensatz zur Korrelation nach Pearson wird keine lineare Beziehung zwischen den Variablen benötigt und es sind keine inter-

vallskalierten Merkmale notwendig, denn der Rangkorrelationskoeffizient ist robust gegenüber Ausreißern (Chalmer, 1987, S. 199 ff).

Um den Zusammenhang zwischen den Expositionsdaten (*exposures*) und jeweiligen abhängigen Variablen (*outcomes*) schätzen zu können, werden gemischte lineare Regressionsmodelle mit zufälligem Effekt für den Probanden (*random intercept*) konstruiert.

3.3 Gemischte lineare Regression

Im Rahmen dieser Forschungsarbeit erfolgt die statistische Analyse der PWA / PWV und der Blutdruckwerte mittels deskriptiver und analytischer Methoden (multiple Regressionen) unter Benutzung des Programms SAS (*statistical analysis system*) Version 9.2. SAS ist eine Statistik-Software, die sowohl die Verarbeitung großer Datensätze als auch gleichzeitig ihre Dokumentation und Speicherung ermöglicht. Die Resultate lassen sich sowohl graphisch als auch tabellarisch veranschaulichen. Mittlerweile ist SAS ein anerkanntes und zahlreich verwendetes Programmpaket in der statistischen Medizin und Epidemiologie. Es wird daher zur explorativen Analyse und Präsentation der erhobenen Daten verwendet. Die Datenpräsentation kann auf zahlreiche graphische Darstellungsmöglichkeiten von Histogrammen bis hin zu Streuungs- oder Scatterdiagramm zurückgreifen (Harms, 1988, S. 106-108), worauf im Kapitel „Ergebnisse“ genauer eingegangen wird.

Es wird ein krudes bzw. unadjustiertes Modell (rohes Modell) angelegt. Dieses beinhaltet den rohen Zusammenhang zwischen den einzelnen unabhängigen und den jeweiligen abhängigen Variablen. In dieser Analyse sind die unabhängigen Variablen die sogenannten Expositionen NO₂, O₃, PM_{2.5}, PM₁₀, die Anfahrtszeit und das Verkehrsmittel (ÖPNV oder PKW), das zum Erreichen des IUTA benutzt wurde. Die abhängigen Variablen sind der systolische und der diastolische Blutdruck, die PWV sowie die PWA, wozu der zentrale AP und der zentrale Alx gehören. Mögliche Einflussfaktoren und Störvariablen werden in diesem Fall außer Acht gelassen. Im rohen bzw. kruden Modell wird daher der direkte statistische Zusammenhang zwischen den Expositionen und den abhängigen Variablen veranschaulicht.

Im adjustierten Modell werden im Vergleich dazu die Kovariablen als Einflussfaktoren bzw. Störvariablen berücksichtigt. Zuvor wurden im statistischen Analyseplan mögliche

Kovariate mit Hilfe von DAG ermittelt. Bei den obengenannten Adjustierungsvariablen handelt es sich sowohl um kontinuierliche als auch kategoriale Einflussfaktoren, die aufgrund von Erfahrungswerten und belegter Studien potentielle Risikofaktoren und entscheidende Einflussfaktoren darstellen können.

Die Kovariablen, die einen Einfluss auf die abhängigen Variablen haben ($p\text{-Wert [Überschreitungswahrscheinlichkeit]} \leq 0,05$), werden ins adjustierte Modell als Störvariablen bzw. Prädiktoren aufgenommen. Sie werden dadurch ermittelt, dass zunächst im Regressionsmodell für alle Kovariablen adjustiert und schrittweise einzelne Kovariablen immer wieder herausgenommen werden, um herauszufinden, welche von ihnen auf die Pulswellenparameter bzw. auf den Blutdruck eine Wirkung ausüben können. Ein kleiner $p\text{-Wert} \leq 0,05$ und ein großer Regressionskoeffizient deuten auf einen starken Einfluss und somit im Umkehrschluss ein großer $p\text{-Wert}$ und eine kleiner Regressionskoeffizient auf einen geringen Einfluss hin. Diese Einflüsse können auch graphisch dargestellt und nachvollzogen werden. Ein weiteres Kriterium, um Adjustierungsvariablen zu finden, stellt die Literaturrecherche dar, sodass die Auswahl zudem aufgrund des bisherigen Forschungsstandes erfolgt.

Nach der genaueren Analyse, wie stark die einzelnen Adjustierungsvariablen die abhängigen Variablen beeinflussen, wird der Entschluss gefasst folgende kontinuierliche und kategoriale Prädiktoren im adjustierten Regressionsmodell aufzunehmen. Die stetigen bzw. kontinuierlichen Adjustierungsvariablen für die adjustiert wird, sind das Alter der Probanden und die Außenlufttemperatur. Zu den kategorialen Adjustierungsvariablen zählen Geschlecht, BMI, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Schulabschluss sowie Jahreszeit und Wochentag. Darunter sind sowohl meteorologische, klimatische als auch persönliche Einflussfaktoren. Für die kategorialen Variablen Schulabschluss und Sport werden zusätzlich sogenannte dichotome Variablen gebildet. Das bedeutet, dass die Untergruppen dieser Variablen jeweils zusammengefasst werden. Für Sport gibt es ursprünglich die Untergruppen: 0 = kein Sport, 1 = 1x pro Woche, 2 = 2-3x pro Woche, 3 = mehr als 3x pro Woche. Mit Hilfe der Bildung der sogenannten Dichotome werden die Untergruppen 0 und 1 sowie 2 und 3 zusammengefasst. Bei der Variable Schulabschluss sind ebenfalls mehrere Untergruppen vorhanden, diese sind 2 = Hauptschulabschluss / Volksschulabschluss, 3 = Realschule / Mittlere Reife / Fachschulreife, 5 = Fachhochschulabschluss und 6 = Allgemeine Hochschulreife. Auch hier werden die

Untergruppen 2 und 3 sowie 3 und 5 zusammengefasst. Das Bilden von dichotomen Variablen und somit das Zusammenfügen der Klassifizierungen hat zum einen das Ziel eine größere Fallzahl pro Gruppe zu schaffen und dadurch eine höhere Aussagekraft zu erreichen als auch zum anderen keine Einzelfälle zu analysieren, sondern statistische Aussagen treffen zu können. Auch ermöglicht die neue Kodierung eine einfachere Interpretierbarkeit der Einflussfaktoren im Gesamtzusammenhang der Regression. Die oben genannten Einflussvariablen können nun unmittelbar als Einflussvariablen im Regressionsmodell verwendet werden und in die nachfolgende mathematisch-statistische Analyse miteinfließen.

Zudem wird in der Regressionsanalyse berücksichtigt, dass es sich hierbei um eine Panelstudie handelt. Sie ist eine besondere Form von Längsschnittstudien, die einen längeren Zeitraum in Betracht zieht und diesen analysiert. Dabei wird die gleiche Stichprobe öfter in bestimmten zeitlichen Abständen untersucht, das heißt, dass für die gleichen Messungen bzw. Datenerhebungen die identische Stichprobenpopulation (*repeated measures*) herangezogen wird (Engel & Reinecke, 1994, S. 3).

Es gehen 264 Beobachtungen von insgesamt 56 Probanden in die Auswertung mit ein. Durch Verwendung linearer Regressionsanalysen lässt sich der Einfluss zwischen einer oder mehrerer erklärender bzw. unabhängiger Variablen $X_1, \dots, X_r$ (z.B. die Expositionen $X_1 = \text{PM}_{2,5}$, $X_2 = \text{NO}_2$, etc.) auf eine Zielvariable bzw. abhängige Variable Y (z.B. $Y = \text{systolischer Blutdruck}$) statistisch errechnen. Wie aus dem statistischen Analyseplan hervorgeht, werden ausschließlich stetige bzw. kontinuierliche Variablen als abhängige Variablen (*outcomes*) untersucht. Zu diesen gehören der systolische sowie diastolische Blutdruck, die PWV, der zentrale Alx und der AP, die zudem annähernd normalverteilt sind. Sie sind kontinuierlich, da sie in einem bestimmten Bereich bzw. auf einem beliebigen Kontinuum theoretisch jeden Wert annehmen können. Der Ausdehnungsbereich kennt somit keine Sprünge und die Werte beruhen auf Messvorgängen. Es wird das Modell der gemischten linearen Regression für die Analyse der Daten verwendet.

Es wird angenommen, dass die Beziehungen zwischen den Expositionen und den abhängigen Variablen nicht exakt sind oder als absolut gelten, sondern dass sie durch zufällige Störgrößen (φ) überlagert werden. Die Funktionsgleichung lautet dementsprechend:

$$Y = f(X_1, \dots, X_r) + \varphi$$

Y = abhängige Variable, X = Exposition, φ = Störgröße

(Fahrmeir, Kneib & Lang, 2007, S. 253 - 290).

Interquartilsabstand, Konfidenzintervall und Schätzwert

Um ein Maß zu haben, damit die Effekte der Expositionen auf die abhängigen Variablen vergleichend interpretiert werden können und sie eine gemeinsame Einheit haben, wird der Interquartilsabstand (*interquartile range* = IQR) bestimmt. Der IQR dient der Beschreibung der Streuungen von Daten und er enthält genau 50 % der Daten innerhalb der Verteilung. Dieser Streuungsparameter lässt Rückschlüsse über die Dispersion der erhobenen Daten zu. Er ist robust gegenüber Ausreißern und ist definiert als die Differenz des 3. Quartils ($Q_{0,75}$) und des 1. Quartils ($Q_{0,25}$). Diese Spannweite beinhaltet das Minimum bis zum Maximum des gesamten Datensatzes:

$$IQR = Q_{0,75} - Q_{0,25}$$

IQR = Interquartilsabstand, Q = Quartil

(Zimmermann-Janschitz, 2013, S. 144).

Für die einzelnen Tage wird der Durchschnitt bzw. die Mittelung des IQR der jeweiligen lag verwendet. Dadurch, dass sie sich ähnlich sind, kann durch den Mittelwert eine bessere Vergleichbarkeit erzielt werden. Bei den gleitenden Durchschnitten, den sogenannten *ma*, wird der jeweilige individuelle IQR bestimmt. Je länger der Zeitraum wird, desto niedriger wird der IQR, weil die Ausreißer an Gewicht verlieren.

Wie Harms (1988) beschreibt, weist der Schätzwert (*estimate*) drei Eigenschaften auf, die ihn prägen. Zu diesen zählt die Erwartungstreue, d. h. der Schätzwert ist unverzerrt (*unbiased*) und soll keinen systemischen Fehler enthalten. Die zweite Eigenschaft ist, dass er eine Konsistenz aufweist, d. h. er gibt, je größer die zu untersuchende Stichprobenpopulation ist, eine umso genauere Schätzung des Parameters an. Das dritte Merkmal ist, dass der Schätzwert sehr exakt ist und die Schätzung dementsprechend mit einer möglichst geringen Streuung erfolgen soll. Die obengenannten Eigenschaften sollten

vom Schätzwert bzw. Regressionskoeffizienten erfüllt werden, damit dieser möglichst „wirksam“ ist. Der Schätzwert befindet sich zudem in den Grenzen des festgelegten KI.

Das KI ist somit ein Vertrauens- bzw. Erwartungsbereich, der mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit den Schätzwert μ (*estimate*) enthält. Mit einer Stichprobe können dadurch Aussagen über die Gesamtpopulation gemacht werden. Die Sicherheit der Schätzung hängt wiederum von der Komplementärwahrscheinlichkeit, der sogenannten Irrtumswahrscheinlichkeit bzw. dem oben beschriebenen α -Fehler, ab. Die mit dem KI angegebene Sicherheit bzw. Wahrscheinlichkeit beträgt in dieser Regressionsanalyse dementsprechend:

$$(1-\alpha) \% = 100 \% - 5 \% = 95 \%$$

α = Irrtumswahrscheinlichkeit

Wie das KI zu interpretieren ist, wird im Folgenden erklärt. Wenn das 95 % KI für den Schätzwert μ einer festgelegten Stichprobenpopulation ermittelt wird, dann bedeutet es, dass in diesem Erwartungsintervall bei durchschnittlich 95 % aller gleich großen Zufallsstichproben der bestimmte Erwartungswert enthalten ist. Somit sind die Grenzen des KI so gewählt, dass das zufällige Intervall mit einer festgelegten Sicherheit von 95 % den Schätzer überdeckt. Bei mehrfacher Wiederholung würden 95 % der Intervalle den wahren Wert enthalten.

Die untere Grenze des KI liegt dementsprechend bei:

$$\text{Schätzwert} - \text{Standardfehler} * (1 - \alpha/2) - \text{Quantilwert}$$

α = Irrtumswahrscheinlichkeit

Die obere Grenze liegt bei:

$$\text{Schätzwert} + \text{Standardfehler} * (1 - \alpha/2) - \text{Quantilwert}$$

α = Irrtumswahrscheinlichkeit

(Harms, 1988, S. 88-90, S. 110, S. 159-169).

Im Folgenden werden die Ergebnisse der Regressionsanalyse graphisch dargestellt und beschrieben. Auf der y-Achse ist der Effekt der jeweiligen Exposition dargestellt. Die x-Achse stellt die mittlere Luftschadstoffkonzentration am Expositionstag (lag 0) und bis

zu 7 Tage zurück (lag 0-7) bzw. die ma der Tage 0-1, 0-2, etc. bis 0-7 sowie 0-10 und 0-14 dar. Dabei ist der Effekt der Luftschadstoffbelastung auf die abhängige Variable pro IQR dargestellt. Die Nulllinie stellt die Referenz dar, um feststellen zu können, um welchen Betrag sich die jeweilige Exposition ins Positive (Steigung / Erhöhung) oder ins Negative (Senkung / Verringerung) pro IQR verschiebt. Der Schätzwert wird als Quadrat dargestellt. Er befindet sich in der Mitte der begrenzten Linien, die wiederum die KI abbilden, in welchen der jeweilige Schätzwert mit einer Wahrscheinlichkeit von 95 % liegt.

4. Ergebnisse

4.1 Deskription

Tabelle 2 beschreibt die gesamte Studienpopulation, die an den Untersuchungen von Oktober 2012 - Juni 2013 teilgenommen hat. Hierbei wurden die Variablen mittels geeigneter Verfahren in Mittelwert und Standardabweichung sowie Gesamtzahl und Prozent zusammengefasst.

56 freiwillige Probanden im Alter von 18-75 Jahren haben an der Studie teilgenommen. 50 % der Teilnehmer waren Frauen und 50 % waren Männer. Der Altersdurchschnitt beträgt 32,9 Jahren $\pm$ 16,5 Jahre und der größte Anteil von insgesamt 34 Probanden ist normalgewichtig mit einem BMI von 18,5 kg/m² bis unter 25 kg/m². Zudem sind 36 der 56 Probanden und damit 65,5 % der Probanden in Deutschland geboren. Zur abgeschlossenen Schulausbildung geben 43 Probanden an eine allgemeine Hochschulreife zu haben. 25 Probanden geben an zwei- bis dreimal die Woche sportlich aktiv zu sein. Bei der Befragung der Anamnese geben 17 Teilnehmer an verschiedenste Allergien zu haben. 29 Probanden wohnen in der Nähe einer Straßenschlucht von mindestens 100 Meter Länge. Die Probandenangaben zeigen, dass die untersuchte Gruppe gesund und im mittleren Alter ist sowie die weiteren Angaben zum größten Teil im mittleren Durchschnitt liegen.

Tabelle 2: **Deskription der EPIA-Studienpopulation (N=56) von Oktober 2012 - Juni 2013**

Variable	Gesamtpopulation
Geschlecht, N (%)	
Männlich	28 (50,0)
weiblich	28 (50,0)
Alter (Jahre), mean $\pm$ SD	32,9 $\pm$ 16,5
Gewicht (kg), mean $\pm$ SD	72,3 $\pm$ 14,9
Größe (cm), mean $\pm$ SD	174,0 $\pm$ 9,3
BMI, N (%)	
Untergewicht (BMI < 18.5 kg/m ²)	2 (3,6)
Normalgewicht (18.5 $\leq$ BMI < 25 kg/m ²)	34 (60,7)
Übergewicht (25 $\leq$ BMI < 30 kg/m ²)	18 (32,1)
Adipositas (BMI $\geq$ 30 kg/m ²)	2 (3,6)
In Deutschland geboren, N (%)	36 (65,5)
Schulabschluss, N (%)	
Hauptschulabschluss	4 (7,4)
Mittlere Reife	2 (3,7)
Fachhochschulreife	5 (9,3)
Allgemeine Hochschulreife	43 (79,6)
Erwerbsstatus, N (%)	
Berufstätig	26 (48,2)
Rauchstatus, N (%)	
Ex-Raucher	3 (5,5)
Niemalsraucher	52 (94,6)
Sport, N (%)	
Kein Sport	15 (27,3)
1 x pro Woche	12 (21,8)
2-3 x pro Woche	25 (45,5)
> 3 x pro Woche	3 (5,5)
Erkrankungen, N (%)	
Allergien	17 (32,1)
Stoffwechselerkrankung	3 (5,5)
Schilddrüsenerkrankung	2 (3,6)
Arthrose	3 (5,6)
Bluthochdruck	2 (3,6)
Stattegehabte Krebserkrankung	1 (1,8)
Wohnsituation, N (%)	
Anwohnerverkehr	34 (61,8)
Nähe einer Straßenschlucht von mind. 100 m Länge	29 (52,7)
Schimmel- oder Stockflecken in Wohnung	7 (12,7)
Feuchte Wohnung	3 (5,5)
Gasherd zum Kochen	1 (1,8)

Durchgeführt im IUTA Duisburg; Angaben aus dem Hauptfragebogen sowie der anthropometrischen Untersuchung

N = Probandenanzahl, mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 3 beschreibt bestimmte Expositionen der letzten Wochen, die sowohl für die gesundheitliche Situation der Probanden als auch deren Untersuchungsergebnisse entscheidend sein können. Rauchen (heute oder in der letzten Woche), Alkoholkonsum (heute oder gestern) und Extremsport sowie das benutzte Verkehrsmittel zum Erreichen des IUTA und die Anreisezeit wurden jedes Mal vor Beginn der Untersuchungen abge-

fragt. Da sowohl Alkoholkonsum als auch Rauchen und Extremsport wie beispielsweise Joggen über 20 km oder extremes Krafttraining die Ergebnisse verfälschen könnten, galten sie als Ausschlusskriterien.

Zeitnahes Rauchen und Extremsport wurde von den Probanden bei den Befragungen nie bejaht, jedoch gab während der ganzen Untersuchungsreihe ein Proband einmal an am Untersuchungstag oder einen Tag zuvor Alkohol getrunken zu haben.

Die Anreisezeit wurde ebenfalls jedes Mal erfragt und betrug im Durchschnitt $1,1 \pm 0,6$ h bis zum Erreichen des IUTA. Außerdem wurde das IUTA insgesamt zweimal zu Fuß erreicht, 106-mal mit dem PKW und 146-mal mit dem ÖPNV. Diese beiden Expositionen werden im Folgenden in der Regression sowohl im rohen bzw. kruden Modell als auch in den adjustierten Modellen genauer analysiert und ausgewertet.

Tabelle 3: **Deskription verschiedener Verhaltensweisen in der Woche vor dem jeweiligen Untersuchungstag (N=264)**

Variable	Gesamtpopulation
Rauchen, N (%) (heute oder innerhalb der letzten Woche)	
Keine Angabe	10 (3,8)
Nein	254 (96,2)
Alkoholkonsum, N (%) (heute oder gestern)	
Keine Angabe	9 (3,4)
Ja	1 (0,8)
Nein	254 (96,2)
Extremsport, N (%) (mehr als 20 km Joggen, extremes Krafttraining, etc.)	
Keine Angabe	9 (3,4)
Ja	0 (0,0)
Nein	255 (96,6)
Verkehrsmittel, N (%)	
Keine Angabe	10 (3,8)
PKW	106 (40,1)
ÖPNV	146 (55,3)
Zu Fuß	2 (0,8)
Zeit unterwegs (Std.), mean $\pm$ SD	1,1 $\pm$ 0,6

N = Probandenangaben, mean = Mittelwert, SD = Standardabweichung

Tabelle 4 stellt die kalendarischen Daten dar, die entweder als mögliche Prädiktoren der abhängigen Variablen oder als mögliche Kovariate der Expositionen dienen können. Diese sind wichtige Einflussfaktoren, die in den adjustierten Modellen der Regression mitberücksichtigt werden. Von den insgesamt 264 Untersuchungstagen fanden 102 Un-

tersuchungen an einem Dienstag statt. Zudem sind die meisten Probanden von März bis Mai und somit im Frühling zur Untersuchung erschienen (N = 107).

Tabelle 4: **Deskription der kalendarischen Daten von Oktober 2012 - Juni 2013**

Variable	Gesamtpopulation
Wochentag, N (%)	
Montag	46 (17,4)
Dienstag	102 (38,6)
Mittwoch	49 (18,6)
Donnerstag	67 (25,4)
Jahreszeit, N (%)	
Frühling (März – Mai)	107 (40,5)
Sommer (Juni – August)	3 (1,1)
Herbst (September – November)	64 (24,2)
Winter (Dezember – Februar)	90 (34,1)

N = Probandenangaben

Tabelle 5 stellt den gemessenen Luftschadstoffgehalt in der Außenluft dar und zeigt das Minimum, das Maximum, den Medianwert, das 25 %-Quantil und das 75 %-Quantil sowie den Mittelwert und die entsprechende Standardabweichung der jeweiligen Schadstoffe an den bestimmten Tagen. Es sind der Expositionstag (lag 0) bis 7 Tage zuvor sowie die ma jeweils von Tag 0 bis zu 14 Tage (ma 0-1 bis ma 0-14) zurück beschrieben. Die Expositionsvariablen NO₂, O₃, PM_{2,5} und PM₁₀ sind in der Einheit µg/m³ angegeben. An keinem Tag sind die vom Europäischen Parlament festgelegten Grenzwerte bzw. Jahresmittelwerte der Luftschadstoffe überschritten worden. Auch wurde an keinem Tag ein außerordentlich hoher oder niedriger Wert der Luftschadstoffe gemessen. Dies lässt darauf schließen, dass nach der regressiven Statistik auch eine erste Prognose erstellt werden könnte, ob die beschlossenen Grenzwerte und Mittelwerte, die durchweg an den zu untersuchenden Tagen eingehalten wurden, ausreichend sind für eine Verbesserung bzw. keine negative Beeinflussung der Gesundheit des Menschen.

Tabelle 5: Deskription der Luftschadstoffe

Variable	Unter- gruppe	Minimum	25%	Median	Mittelwert ± Standardabweichung	75%	Maximum
NO ₂ (µg/m ³)	Lag 0	10.00	24.00	34.00	34.01 ± 12.26	42.00	73.00
	Lag 1	4.00	23.00	31.00	31.47 ± 12.56	39.00	73.00
	Lag 2	5.00	20.00	28.00	28.46 ± 11.41	37.00	60.00
	Lag 3	7.00	20.00	28.00	28.01 ± 9.95	34.00	58.00
	Lag 4	7.00	22.00	28.00	28.66 ± 10.31	34.00	71.00
	Lag 5	9.00	24.00	30.00	31.85 ± 12.03	39.00	73.00
	Lag 6	10.00	27.84	36.00	35.20 ± 12.17	43.00	77.00
	Lag 7	6.00	28.00	36.00	35.91 ± 11.58	44.00	61.00
	Ma 01	8.00	24.00	33.50	32.74 ± 11.41	39.50	70.00
	Ma 02	7.33	25.00	31.00	31.32 ± 9.94	37.33	65.00
	Ma 03	12.75	24.00	30.50	30.49 ± 8.51	35.50	59.00
	Ma 04	13.00	24.60	31.20	30.12 ± 7.51	35.20	52.20
	Ma 05	12.00	25.33	30.83	30.41 ± 7.24	35.17	48.00
	Ma 06	15.43	26.00	30.71	31.10 ± 7.00	36.43	48.06
	Ma 07	15.88	26.88	32.00	31.70 ± 6.67	36.75	47.05
	MA 010	16.45	26.64	31.45	30.96 ± 5.97	35.91	47.31
	MA 014	17.47	26.60	31.80	31.07 ± 5.61	34.93	46.23
O ₃ (µg/m ³)	Lag 0	2.67	25.00	44.18	48.32 ± 28.59	67.39	116.00
	Lag 1	2.67	28.00	49.00	50.64 ± 28.31	70.00	110.00
	Lag 2	5.00	33.00	53.00	52.83 ± 26.13	71.00	111.00
	Lag 3	2.67	34.00	50.00	52.01 ± 23.96	72.00	111.00
	Lag 4	4.00	37.00	49.00	51.99 ± 22.10	71.00	104.00
	Lag 5	2.67	30.00	45.00	47.83 ± 24.40	66.55	115.00
	Lag 6	2.67	21.00	41.00	42.62 ± 26.27	60.00	131.00
	Lag 7	2.67	21.00	40.00	43.55 ± 26.99	65.00	123.00
	Ma 01	2.67	28.50	46.00	49.48 ± 27.24	72.50	111.50
	Ma 02	7.67	31.33	47.06	50.6 ± 25.28	73.33	104.00
	Ma 03	9.38	33.00	45.83	50.95 ± 23.80	72.75	102.00
	Ma 04	9.90	34.40	46.00	51.16 ± 22.69	72.40	97.20
	Ma 05	9.58	33.83	45.33	50.60 ± 22.12	70.17	95.83
	Ma 06	9.79	31.86	44.43	49.46 ± 21.91	69.14	96.75
	Ma 07	9.81	31.13	44.13	48.72 ± 21.87	67.92	100.04
	MA 010	14.95	32.12	44.22	49.14 ± 21.41	69.45	94.39
	MA 014	18.97	31.82	44.46	48.49 ± 20.15	68.67	91.42
PM _{2.5} (µg/m ³)	Lag 0	2.90	11.00	17.90	20.71 ± 14.04	26.30	72.00
	Lag 1	2.90	9.80	15.20	18.61 ± 12.23	23.92	63.80
	Lag 2	3.40	9.80	14.90	17.38 ± 11.12	20.70	56.20
	Lag 3	3.45	10.00	14.80	18.09 ± 11.89	23.30	76.90
	Lag 4	3.30	10.00	14.20	18.42 ± 12.47	24.50	67.10
	Lag 5	3.90	10.00	14.40	19.69 ± 13.81	26.40	67.10
	Lag 6	2.90	10.80	16.40	20.84 ± 14.51	26.00	73.00
	Lag 7	3.40	10.00	15.60	19.42 ± 13.97	23.30	73.00
	Ma 01	3.85	10.80	16.95	19.66 ± 12.43	25.15	67.90
	Ma 02	5.10	10.70	15.83	18.90 ± 10.99	23.83	61.20
	Ma 03	4.69	11.08	17.15	18.70 ± 10.03	22.63	53.73
	Ma 04	5.25	11.54	17.34	18.64 ± 9.54	23.10	51.64
	Ma 05	5.56	12.06	17.55	18.82 ± 9.47	23.50	50.38
	Ma 06	5.90	12.21	17.97	19.11 ± 9.33	22.91	46.89
	Ma 07	5.92	12.33	17.92	19.15 ± 9.00	22.99	46.44
	MA 010	6.40	12.61	16.88	18.98 ± 8.17	23.92	40.94
	MA 014	5.86	12.94	17.33	18.96 ± 7.73	23.49	35.54
PM ₁₀ (µg/m ³)	Lag 0	7.00	17.00	24.00	27.51 ± 14.58	33.00	84.00
	Lag 1	5.00	16.00	22.00	25.06 ± 12.71	32.00	72.20
	Lag 2	5.00	16.00	21.00	23.26 ± 11.24	28.00	72.00
	Lag 3	7.00	15.00	22.00	24.28 ± 12.18	30.30	79.00
	Lag 4	6.80	16.00	21.90	25.09 ± 13.07	32.00	71.00
	Lag 5	6.00	16.60	23.10	26.31 ± 13.89	33.00	73.00
	Lag 6	7.00	18.00	24.00	27.22 ± 14.65	33.20	78.80
	Lag 7	5.00	17.00	22.80	26.09 ± 14.26	31.00	83.35
	Ma 01	6.50	17.00	23.00	26.28 ± 12.79	32.00	75.50
	Ma 02	10.00	17.33	22.33	25.28 ± 11.06	30.33	68.50
	Ma 03	9.80	18.00	22.94	25.03 ± 9.96	31.50	59.68
	Ma 04	10.94	17.80	22.80	25.04 ± 9.44	30.20	57.64
	Ma 05	11.37	17.83	23.83	25.25 ± 9.34	30.00	56.73
	Ma 06	11.09	18.87	24.29	25.53 ± 9.09	29.68	52.93
	Ma 07	11.24	19.25	25.00	25.60 ± 8.66	29.84	51.74
	MA 010	11.81	19.36	23.66	25.43 ± 7.79	31.64	45.61
	MA 014	10.90	19.80	24.53	25.44 ± 7.31	31.13	41.05

MA = gleitender Durchschnitt, Lag = zeitliche Verschiebung

Tabelle 6 stellt die deskriptive Statistik der abhängigen Variablen dar. Hier sind das Minimum, das Maximum, der Medianwert, der Mittelwert mit der Standardabweichung sowie das 25 %-Quartil und 75 %-Quartil erfasst worden.

Der systolische Blutdruck liegt im Mittel bei 116,76 mmHg $\pm$ 14,39 mmHg und der diastolische Blutdruck bei 75,39 mmHg $\pm$ 10,13 mmHg. Die PWV zeigt statistisch einen Mittelwert von etwa 7,6 m/s $\pm$ 2,4 m/s. Der Grenzwert für das Vorliegen von Endorganschäden liegt bei etwa 10-12 m/s (Baulmann, Weber, & Mortensen, 2010), sodass auch die gemessenen Werte im Durchschnitt im Normbereich lagen.

Der AP weist in der deskriptiven Statistik einen Mittelwert von 2,40 mmHg $\pm$ 4,18 mmHg und der Alx einen Mittelwert von 8,0 % $\pm$ 13,09 % auf.

Tabelle 6: **Deskription der abhängigen Variablen (N=264)**

Variable	Minimum	25%	Median	Mittelwert $\pm$ Standardabweichung	75%	Maximum
Systolischer Blutdruck (mmHg)	87.00	105.00	117.00	116.76 $\pm$ 14.39	126.00	166.00
Diastolischer Blutdruck (mmHg)	49.00	68.00	75.00	75.39 $\pm$ 10.13	82.00	108.00
Pulswellengeschwindigkeit (m/s)	4.00	62.00	72.00	70.55 $\pm$ 23.93	84.00	138.00
Augmentationsdruck (mmHg)	-8.00	0.00	2.00	2.40 $\pm$ 4.18	5.00	16.00
Augmentationsindex (%)	-23.00	-1.00	7.00	8.00 $\pm$ 13.09	18.00	40.00

Diese Deskription dient dazu einen ersten Überblick der Messwerte und Beschreibung der Messungen zu geben. Die detaillierten Ergebnisse der deskriptiven Analyse können den Tabellen 2-6 entnommen werden. In der deskriptiven Analyse sind die Extremwerte wie auch die Mittelwerte für eine erste Beschreibung der Expositionen und der Untersuchungspopulation zusammengefasst. Hierbei handelt es sich um eine unverbundene Analyse, da zu berücksichtigen ist, dass zum Teil unterschiedliche Probanden in die Analyse aufgenommen wurden, da einige von ihnen nur einmal und andere bis zu siebenmal an den Untersuchungen teilnahmen. Insgesamt gingen 264 Untersuchungstage bzw. Beobachtungen in die Auswertungen mit ein.

4.2 Korrelation

Die Korrelation misst die Stärke einer statistischen Beziehung bzw. den Zusammenhang von zwei Variablen.

Tabelle 7 stellt den Zusammenhang zwischen den *Outcome*-Variablen deskriptiv dar und zeigt, welche Variablen miteinander hoch bzw. niedrig korrelieren. Der systolische und der diastolische Blutdruckwert zeigen eine hohe positive Korrelation von 0,71. Auch die PWV korreliert positiv mit dem systolischen sowie diastolischen Blutdruck. Der Alx ist ebenfalls mit dem Blutdruck und der PWV positiv korreliert sowie der AP, der eine positive Korrelation mit dem Blutdruck, der PWV und dem Alx zeigt. Der AP und der Alx weisen eine hohe positive Korrelation von 0,98 auf.

Tabelle 7: **Korrelation der *Outcome*-Variablen**

	Systolischer BD	Diastolischer BD	PWV	PWA (AP)
Diastolischer BD	0,71			
PWV	0,29	0,33		
PWA (AP)	0,23	0,40	0,22	
PWA (Alx)	0,15	0,40	0,21	0,98

BD = Blutdruck, PWV = Pulswellengeschwindigkeit, PWA (Alx) = Pulswellenanalyse (Augmentationsindex), PWA (AP) = Pulswellenanalyse (Augmentationsdruck)

Tabelle 8 stellt den Zusammenhang zwischen den Expositionsvariablen O₃, NO₂, PM₁₀ und PM_{2,5} dar. Dabei wird deutlich, dass die Feinstäube PM₁₀ und PM_{2,5} eine hohe positive Korrelation von 0,94 aufweisen. NO₂ korreliert ebenfalls positiv mit den Feinstäuben aus der Luft. Der Korrelationskoeffizient liegt bei 0,48 zwischen NO₂ und PM₁₀ und bei 0,42 zwischen NO₂ und PM_{2,5}. Bei einer erhöhten PM-Konzentration in der Luft liegt ebenfalls eine größere Luftschadstoffbelastung durch NO₂ vor. Würden beide Punkte graphisch dargestellt, wäre eine Steigung in die gleiche Richtung sichtbar. O₃ hingegen korreliert negativ mit NO₂, PM₁₀ und PM_{2,5}.

Tabelle 8: **Korrelation der Expositionsvariablen aller täglichen Werte während der Studienzeit von Oktober 2012 - Juni 2013**

	Ozon (O ₃)	Stickstoffdioxid (NO ₂)	Feinstaub (PM ₁₀)
Stickstoffdioxid (NO ₂)	-0.57		
Feinstaub (PM ₁₀)	-0.23	0.48	
Feinstaub (PM _{2,5})	-0.22	0.42	0.94

Korrelationen beschreiben einen statistischen und monotonen Zusammenhang zwischen zwei Variablen und stellen keinen direkten Kausalzusammenhang dar.

4.3 Regression

4.3.1 Systolischer Blutdruck

Abb. 13 zeigt den Effekt von NO₂ auf den systolischen Blutdruck (mmHg). Adjustiert wurde für die Variablen Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Temperatur, Wochentag und Jahreszeit. Das adjustierte sowie krude Modell zeigen eine schwache Tendenz der systolischen Blutdruckerhöhung bei lag 0 und lag 1. Der Blutdruckanstieg liegt bei etwa 0,3 mmHg bis 1,1 mmHg pro IQR_{15,395}. Der systolische Blutdruckanstieg liegt bei lag 1 im adjustierten Modell bei 1,2 mmHg (95 % KI: -0,1; 2,4), wobei die 0-Linie geschnitten wird und daher keine Signifikanz vorliegt. Bei lag 4 zeigt das adjustierte Modell eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um etwa 1,6 mmHg (95 % KI: -0,1; 3,3) bei einer Erhöhung der NO₂-Belastung pro IQR_{15,395}. Das Maximum des systolischen Blutdruckanstiegs (im positiven Bereich bzw. oberhalb der Nulllinie) stellt sich sowohl im kruden als auch im adjustierten Modell bei lag 5 ein. Im adjustierten Modell kommt es zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 2,1 mmHg (95 % KI: 0,7; 3,5) pro IQR_{15,395}. Das rohe Modell stellt eine systolische Blutdruckerhöhung um 1,3 mmHg pro Anstieg um einen IQR_{15,395} der NO₂-Belastung (95 % KI: 0; 2,6) dar. Danach sinkt der Regressionskoeffizient in beiden Modellen in Richtung der Nulllinie und nimmt im rohen Modell ab lag 6 und im adjustierten Modell ab lag 7 einen negativen Wert ein, wodurch eine Senkung des systolischen Blutdrucks gezeigt wird. An lag 7 sind die größten negativen Werte (Minimum), d. h. unterhalb der Nulllinie, sowohl des rohen als auch des adjustierten Modells zu sehen. Im rohen Modell sinkt der systolische Blutdruck um 0,8 mmHg und im adjustierten Modell 0,9 mmHg pro IQR_{15,395} ab. Das bedeutet, dass eine Erhöhung der NO₂-Exposition pro IQR_{15,395} zu einer dementsprechenden Abnahme des

systolischen Blutdrucks (in mmHg) an lag 7 führt, wobei keine Signifikanz vorliegt, weil die Nulllinie von den KI geschnitten wird.

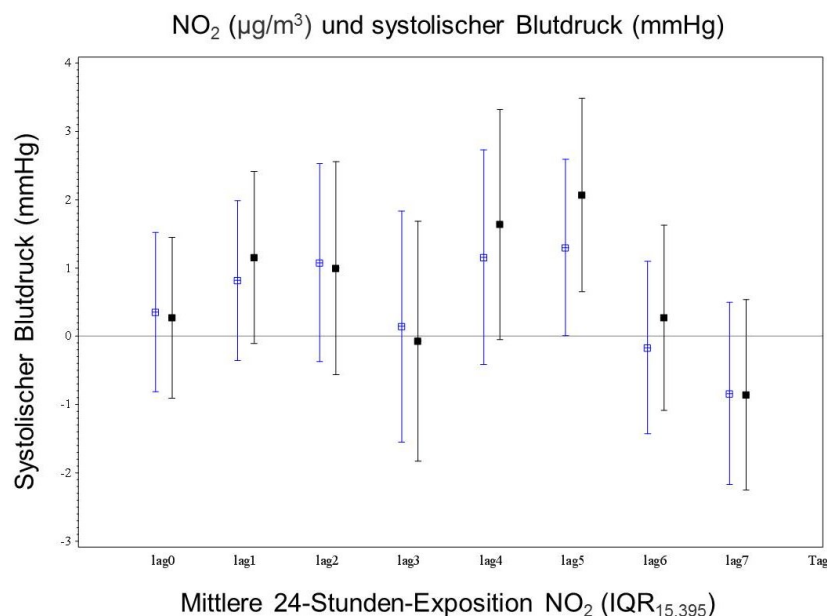


Abb. 13: **Effekt von NO₂ [µg/m³] an verschiedenen lag auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Die Tendenz der oben beschriebenen Ergebnisse zeigt sich ebenfalls in der Regressionsanalyse der ma bei der Zusammenhangsanalyse der NO₂-Exposition und ihre Wirkung auf den systolischen Blutdruck. Es kommt zu einer stetigen Blutdruckerhöhung pro Erhöhung um einen IQR der NO₂-Exposition von ma 0-1 bis ma 0-6. Bei ma 0-5 sowie ma 0-6 wird eine statistisch signifikante Erhöhung des systolischen Blutdrucks im adjustierten Modell ersichtlich. Der positive Effekt (Blutdruckerhöhung) an ma 0-5 liegt bei 1,6 mmHg (95 % KI: 0,2; 3,1) und bei ma 0-6 kommt es zu einem systolischen Blutdruckanstieg von 1,8 mmHg (95 % KI: 0,1; 3,4) pro IQR_{10,43}. Diese Werte zeigen eine signifikante Erhöhung des systolischen Blutdrucks, welche in Abb. 14 abzulesen ist. Sie unterstützen die zuvor analysierten Ergebnisse aus Abb. 13. Auch zeigt sich, dass stets der positive Effekt, d. h. die systolische Blutdruckerhöhung im adjustierten Modell höher ist, als im kruden Modell. Es besteht ein verzögerter Effekt von NO₂ auf den systolischen Blutdruck mit seinem Maximum, der bei lag 5 bzw. ma 0-6 vorliegt.

Danach wird der Effekt kleiner bzw. geht, wie Abb. 13 zeigt, ins Negative, welches eine Senkung des systolischen Blutdrucks darstellt. Diese schwankt im adjustierten sowie rohen Modell bei lag 6 um den Wert 0 und zeigt bei lag 7 im adjustierten Modell eine geringe Senkung des systolischen Blutdrucks um 0,9 mmHg (95 % KI: -2,3; 0,5) pro IQR_{15,395}. Auch zeigt Abb. 14 nach der maximalen sowie statistisch signifikanten Erhöhung des systolischen Blutdrucks bei ma 0-6 einen kleinen Effekt bzw. eine minimale Erhöhung. Danach fällt auch hier die Kurve in Richtung der Nulllinie ab, wobei die Schätzwerte sowohl im kruden als auch im adjustierten Modell oberhalb der Nulllinie bleiben und keinen negativen Wert annehmen. Die Analyse zeigt stets eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks durch den Einfluss der NO₂-Exposition.

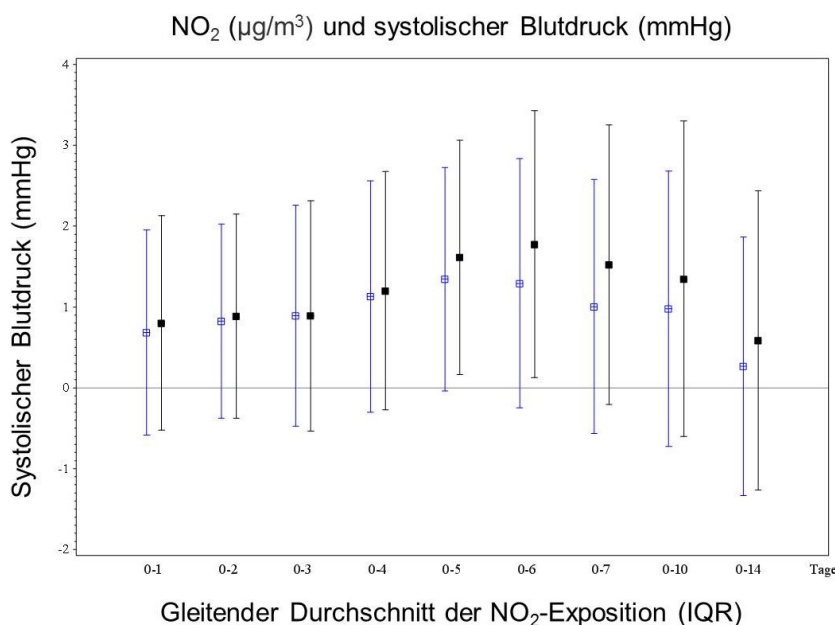


Abb. 14: **Effekt von NO₂ [µg/m³] an verschiedenen ma auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 15 zeigt einen ähnlichen Effekt der PM_{2,5}-Exposition auf den systolischen Blutdruck wie die NO₂-Exposition. Hierbei ist die Veränderung des systolischen Blutdrucks in Abhängigkeit zur PM_{2,5}-Belastung pro IQR dargestellt. Ab lag 0 bis lag 4 ist ein kontinuierlicher jedoch geringer Anstieg des Regressionskoeffizienten im adjustierten Modell ersichtlich. Dieser erreicht sein Maximum bei lag 4. Er zeigt eine Erhöhung des

systolischen Blutdrucks um 1,1 mmHg (95 % KI: -0,2; 2,5) pro Anstieg um einen $IQR_{14,11}$ $PM_{2,5}$ -Belastung. Dieser Effekt ist vergleichbar mit der Veränderung des systolischen Blutdrucks durch die zuvor beschriebene NO_2 -Belastung. Die $PM_{2,5}$ -Belastung zeigt ebenfalls einen verzögerten positiven Effekt auf den systolischen Blutdruck. Weiterhin ist der Effekt auf den systolischen Blutdruck im adjustierten Modell stets höher als im kruden Modell. Dies lässt darauf schließen, dass die oben genannten Adjustierungsvariablen auch einen Einfluss auf den systolischen Blutdruck haben. Sie beeinflussen ebenfalls einen leichten Anstieg des systolischen Blutdrucks. Ab lag 6 nimmt der Schätzwert einen negativen Wert an, wobei dieser annähernd Null ist bzw. um den Wert 0 schwankt und keinen großen Einfluss auf den systolischen Blutdruck aufweist. Auch bei lag 0 bis lag 3 zeigen sich keine herausragenden Veränderungen des systolischen Blutdrucks, jedoch ist eine steigende Tendenz im positiven Bereich des Graphen zu sehen, wobei bei lag 4, wie zuvor erwähnt, eine Steigung in den positiven Bereich zu sehen ist. Der Effekt wird ab lag 4 wieder kleiner und verläuft in Richtung der Nulllinie.

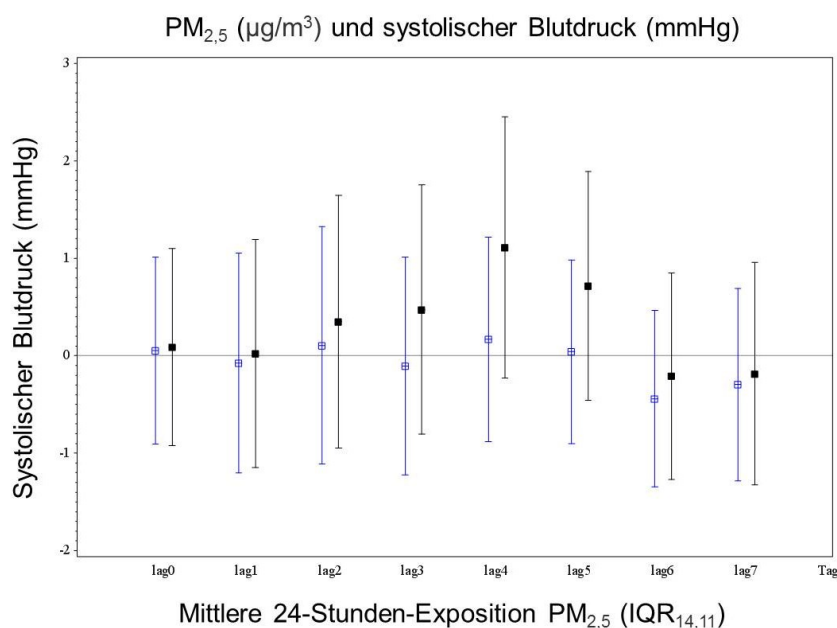


Abb. 15: Effekt von $PM_{2,5}$ [$\mu g/m^3$] an verschiedenen lag auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 16 zeigt den Effekt von PM_{10} auf den systolischen Blutdruck. Dabei ist der systolische Blutdruck (y-Achse) in Abhängigkeit zur PM_{10} -Belastung pro Erhöhung um einen $IQR_{15,11}$ der PM_{10} -Exposition an lag 0 bis lag 7 bzw. den Tage 0-7 (x-Achse) dargestellt. Von lag 0 bis lag 3 schwanken die Werte des Regressionskoeffizienten sowohl im kruden als auch im adjustierten Modell um die Nulllinie. Bei lag 4 zeigt sich eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 1 mmHg pro Erhöhung um einen $IQR_{15,11}$ der PM_{10} -Belastung (95 % KI: -0,3; 2,3). Dieser Graph zeigt eine ähnliche Tendenz wie Abb. 15. Der Maximalwert des Regressionskoeffizienten wird bei lag 4 erreicht und sinkt dann kontinuierlich ab in Richtung der Nulllinie. Die Veränderung des systolischen Blutdrucks bei Belastung mit PM_{10} zeigt pro Erhöhung um einen $IQR_{15,11}$ der Exposition dieselbe Tendenz, die auch die $PM_{2,5}$ -Exposition auf den systolischen Blutdruck zeigt. Im Vergleich zum Effekt von NO_2 auf diesen Parameter, ist der Effekt zwar etwas geringer, sie geht jedoch in dieselbe positive Richtung. Sowohl NO_2 als auch $PM_{2,5}$ und PM_{10} zeigen durch ihren Einfluss einen steigenden Effekt auf den systolischen Blutdruck. Der Effekt bzw. die Veränderung des systolischen Blutdrucks ist jeweils bei lag 4 bis lag 5 am stärksten und sinkt danach in Richtung der Nulllinie wie in den vorherigen Abbildungen zu sehen ist.

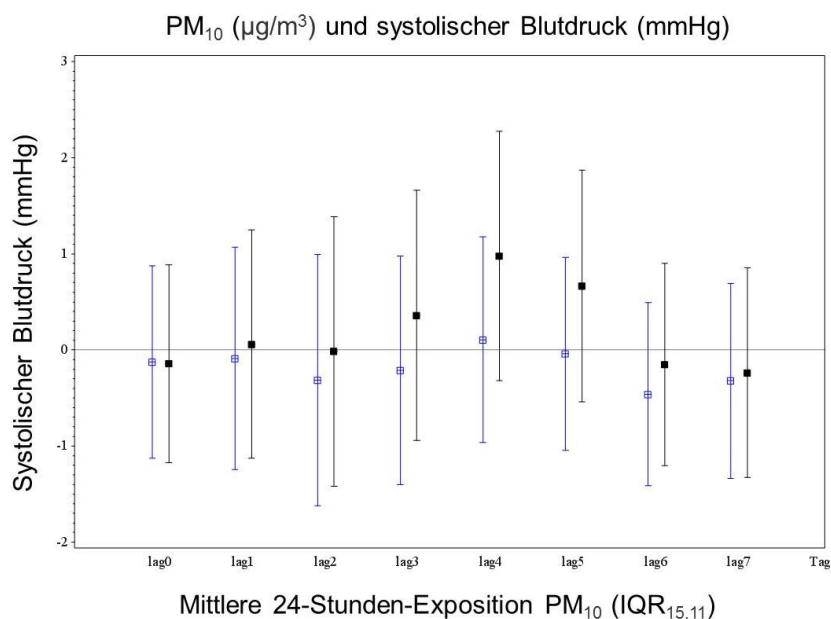


Abb. 16: Effekt von PM_{10} [$\mu g/m^3$] an verschiedenen lag auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 17 zeigt den Effekt von O_3 auf den systolischen Blutdruck (mmHg). Bei lag 0 bzw. am Expositionstag zeigt der Regressionskoeffizient eine Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 0,6 mmHg pro Erhöhung um einen $IQR_{39,2425}$ der O_3 -Belastung (95 % KI: -1,1; 2,4) im adjustierten Modell. Dieser statistisch positive Effekt weist zu lag 1 hin eine Senkung auf und nimmt weiter in Richtung der Nulllinie ab. Der Schätzwert des rohen Modells liegt ab lag 1 durchweg im negativen Bereich und zeigt eine systolische Blutdruckabnahme. Die in Abb. 17 dargestellten KI schneiden die Nulllinie und sind somit nicht signifikant. Ab lag 2 ist eine deutlichere Abnahme bzw. Senkung der Regressionskoeffizienten zu beobachten. Diese liegen im negativen Bereich und erreichen ihr Minimum bei lag 3 mit einer systolischen Blutdrucksenkung von -1,9 mmHg (95 % KI: -4,2; 0,4) pro Erhöhung um einen $IQR_{39,2425}$. Der systolische Blutdruck weist bei lag 4 und lag 5 weiterhin eine geringe Senkung auf, da der Regressionskoeffizient unterhalb der Nulllinie und damit im negativen Bereich liegt. Er steigt ab lag 3 stetig an und erreicht bei lag 6 einen minimal positiven Wert, der bei einer geringen Blutdruckerhöhung von 0,2 mmHg pro Erhöhung um einen $IQR_{39,2425}$ der Schadstoffbelastung (95 % KI: -1,8; 2,3) im adjustierten Modell liegt. Das krude Modell zeigt lediglich bei lag 0, also am Expositionstag eine geringe Blutdruckerhöhung von 0,6 mmHg

pro $IQR_{39,2425}$ Schadstoffhöhung (95% KI: -1,1; 2,4). Der Regressionskoeffizient der weiteren KI liegt im rohen Modell nachfolgend stets im negativen Bereich. Dieses zeigt eine verzögerte Blutdrucksenkung des systolischen Blutdrucks im Zusammenhang mit der O_3 -Exposition. Bei lag 0 bis lag 1 zeigt sich ein leichter positiver Effekt auf den Blutdruck, da eine minimale Erhöhung des systolischen Blutdrucks im adjustierten Modell zu beobachten ist, wobei der Einfluss der obengenannten Kovariate mit zu berücksichtigen ist. Nachfolgend tritt eine verzögerte Senkung des Blutdrucks ein. Zudem ist erkennbar, dass die KI stets die Nulllinie schneiden und keine statistische Signifikanz vorliegt.

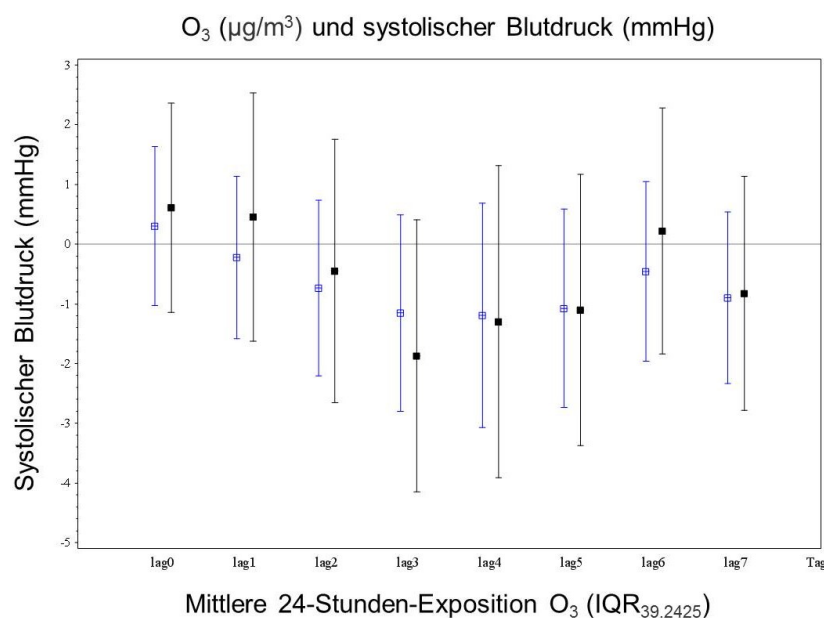


Abb. 17: Effekt von O_3 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] an verschiedenen lag auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 18 zeigt ähnliche Ergebnisse wie Abb. 17. Bei ma 0-1 und ma 0-2 liegen die Schätzwerte zwar im adjustierten Modell noch im positiven Bereich, jedoch liegen die Regressionskoeffizient im kruden Modell unterhalb oder auf der Nulllinie. Die ma der O_3 -Exposition der weiteren Tage zeigen eine Blutdrucksenkung sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell. Ma 0-1, ma 0-2 sowie ma 0-3 schwanken um die Nulllinie und weisen keine deutliche Veränderung des systolischen Blutdrucks in beiden Model-

len auf. Ab ma 0-4 ist ein verzögerter Effekt der O₃-Exposition auf den systolischen Blutdruck zu sehen. Dieser zeigt eine Blutdrucksenkung im Zusammenhang mit der O₃-Belastung. Ausgehend vom adjustierten Modell ist bei ma 0-5 eine Blutdrucksenkung um 0,7 mmHg pro Expositionserhöhung um einen IQR_{36,33} (95 % KI: -3,5; 2,0) zu sehen. Dieser negative Effekt der O₃-Belastung auf den systolischen Blutdruck hält stets an mit minimalen Wertschwankungen, jedoch liegt der Effekt durchgehend im negativen Bereich bis ma 0-14. Dadurch ist zu beobachten, dass O₃ sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell einen senkenden Effekt auf systolischen Blutdruck hat.

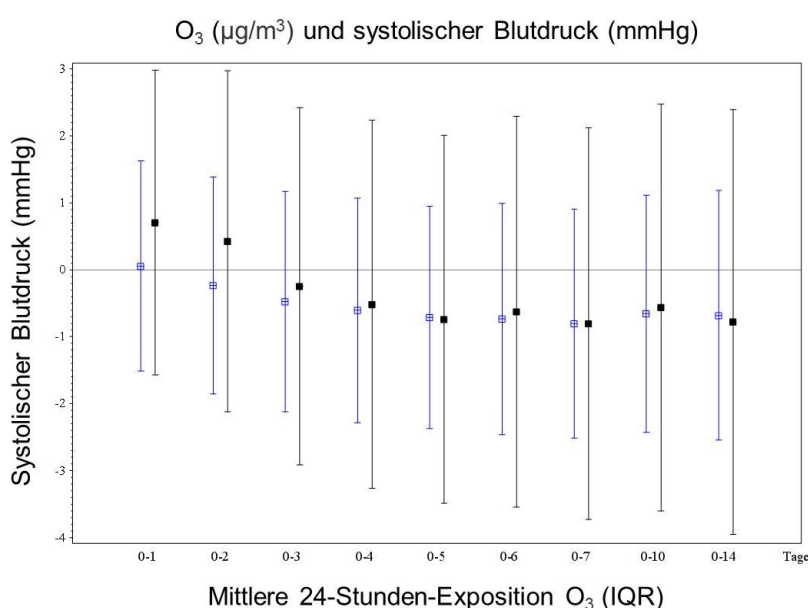


Abb. 18: Effekt von O₃ [µg/m³] an verschiedenen ma auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

4.3.2 Diastolischer Blutdruck

Abb. 19 zeigt den Effekt von NO₂ auf den diastolischen Blutdruck. Die Ergebnisse sind mit dem Effekt, der auf Abb. 13 dargestellt ist, vergleichbar. Sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell zeigen die Regressionskoeffizienten der KI von lag 0 bis lag 2 eine geringe Erhöhung des diastolischen Blutdrucks pro IQR_{15,395} Expositionszunahme. Die Nulllinie wird jedoch von den Intervallen stets geschnitten. Außer an lag 5 liegen die Intervalle des rohen sowie des adjustierten Modells oberhalb der Nulllinie und

schneiden diese nicht, sodass eine Signifikanz dementsprechend vorliegt. Im rohen Modell ist eine diastolische Blutdruckerhöhung um 1,2 mmHg pro Expositionserhöhung um einen $IQR_{15,395}$ (95 % KI: 0,1; 2,2) zu sehen. Das adjustierte Modell weist eine etwas größere Erhöhung des diastolischen Blutdrucks an lag 5 auf mit einer Veränderung um 1,5 mmHg pro Anstieg um einen $IQR_{15,395}$ der NO_2 -Belastung (95 % KI: 0,4; 2,6). Diese beiden Werte zeigen sowohl den größten Blutdruckanstieg als auch eine signifikante Blutdruckerhöhung an lag 5, da danach die weiteren Schätzwerte sinken. Wie zuvor bereits erwähnt, ist auch die systolische Blutdruckerhöhung an lag 5 in beiden Modellen am höchsten.

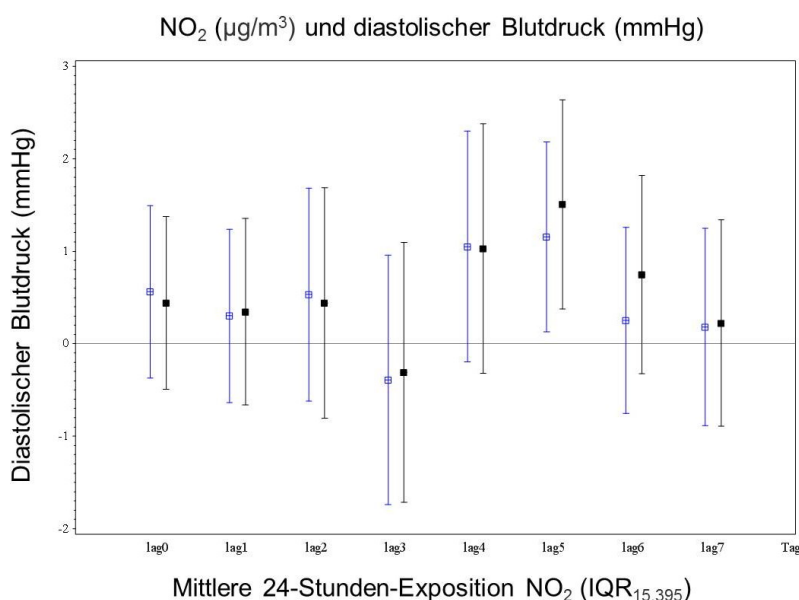


Abb. 19: Effekt von NO_2 [$\mu g/m^3$] an verschiedenen lag auf den diastolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 20 bestätigt die Auswertung der vorherigen Ergebnisse. Auch hier zeigt sich eine verzögerte Auswirkung der NO_2 -Belastung auf die Blutdruckwerte. Der diastolische Blutdruck steigt kontinuierlich ab ma 0-2 an, bis dieser sein Maximum bei ma 0-7 erreicht. Die Blutdruckerhöhung liegt an ma 0-7 bei 1,3 mmHg pro Expositionserhöhung um einen $IQR_{9,88}$ (95 % KI: -0,1; 2,7) im adjustierten Modell. Danach nimmt der steigende Effekt auf den diastolischen Blutdruck langsam ab. Erwähnenswert ist, dass die Regressionskoeffizienten jedoch stets im positiven Bereich liegen und durchgehend eine

Veränderung des diastolischen Blutdrucks im Sinne einer Erhöhung des diastolischen Blutdrucks sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell darstellen. Dieselbe Tendenz konnte in Abb. 13 und 14 analysiert werden. Die NO_2 -Luftschadstoffbelastung führt den Analysen zur Folge zu einer Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdrucks. Dieser Effekt lässt sich erst verzögert beobachten und erreicht sein Maximum bei lag 5. Auch zeigt das adjustierte Modell stets eine größere Erhöhung des systolischen sowie diastolischen Blutdrucks, sodass sich darauf schließen lässt, dass die Adjustierungsvariable einen zusätzlich erhöhenden Effekt auf den Blutdruck haben.

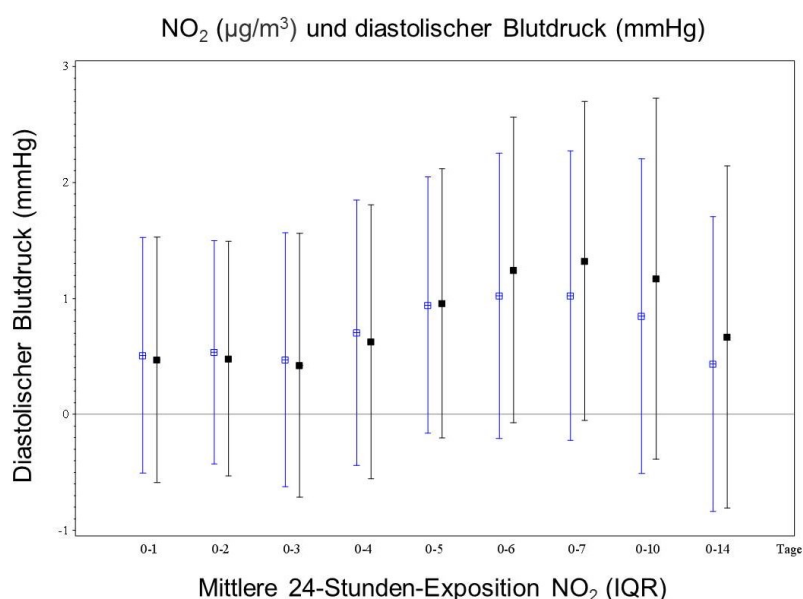


Abb. 20: **Effekt von NO_2 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] an verschiedenen ma auf den diastolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 21 stellt den Effekt von O_3 auf den diastolischen Blutdruck dar. An lag 0 zeigt das rohe Modell eine diastolische Blutdrucksenkung mit einer Abnahme um 0,9 mmHg (95 % KI: -1,9; 0,2) und das adjustierte Modell eine Senkung um 1,0 mmHg (95 % KI: -2,4; 0,3) pro Anstieg um einen $\text{IQR}_{39,2425}$ der O_3 -Belastung. Die Schätzwerte in den KI des rohen sowie adjustierten Modells sind stets im negativen Bereich und zeigen eine Blutdrucksenkung, wobei lediglich an lag 1 und lag 2 die Regressionskoeffizienten des adjustierten Modells oberhalb der Nulllinie liegen. An lag 3 ist die höchste Blutdruckver-

änderung des adjustierten Modells sichtbar mit einer Senkung von 1,5 mmHg pro Erhöhung um einen $IQR_{39,2425}$ (95 % KI: -3,3; 0,3). Der Effekt von O_3 auf den diastolischen Blutdruck bleibt weiterhin im negativen Bereich und zeigt somit eine diastolische Blutdrucksenkung.

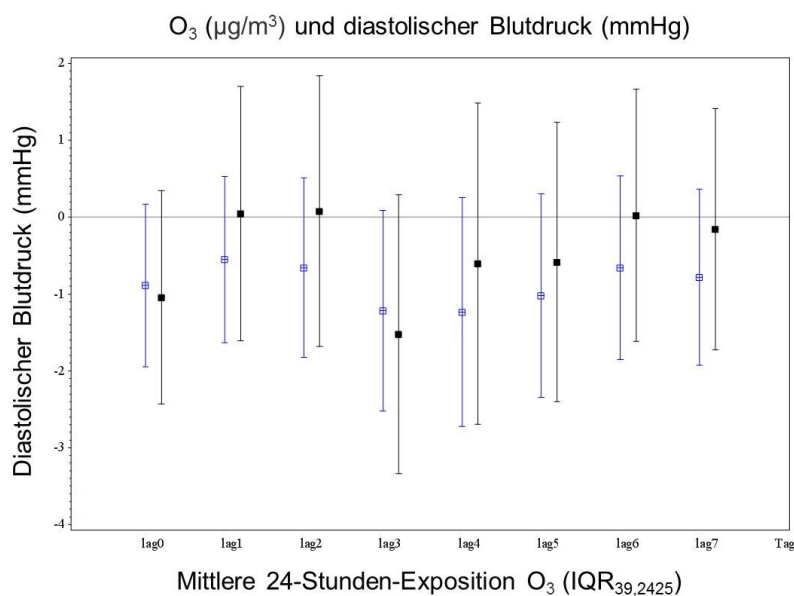


Abb. 21: Effekt von O_3 [$\mu g/m^3$] an verschiedenen lag auf den diastolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Auch Abb. 22 bestätigt den blutdrucksenkenden Effekt von O_3 auf den diastolischen Blutdruck. Die Regressionskoeffizienten zeigen stets eine Senkung des diastolischen Blutdrucks um etwa 1 mmHg sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell. Dadurch wird deutlich, dass Ozon sowohl einen sofortigen als auch anhaltenden negativen Effekt auf den diastolischen Blutdruckwert hat.

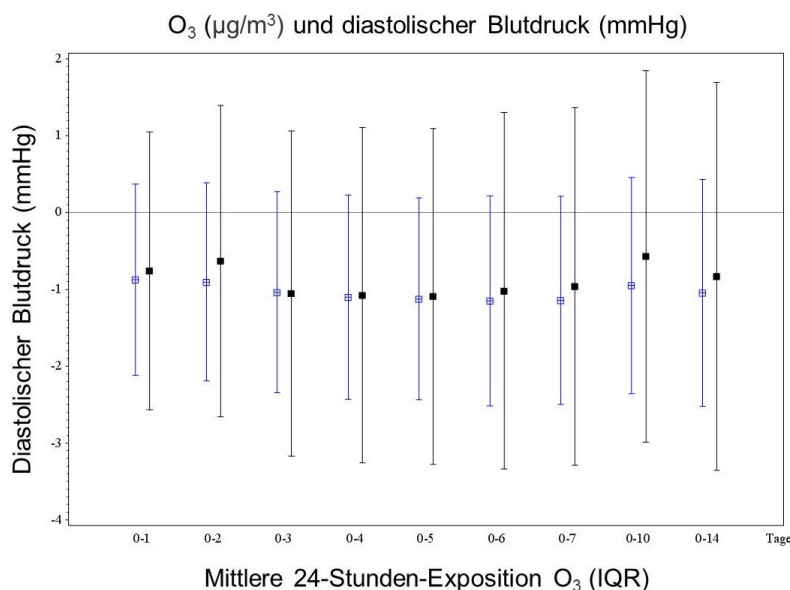


Abb. 22: **Effekt von O₃ [µg/m³] an verschiedenen Tagen auf den diastolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

4.3.3 Pulswellengeschwindigkeit

Abb. 23 zeigt den Effekt von NO₂ auf die PWV (m/s). Bei lag 0 und lag 1 liegt der Schätzwert sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell im negativen Bereich unterhalb der Nulllinie. Anfänglich bewirkt die NO₂-Exposition eine Senkung und somit eine Verlangsamung der PWV um 3,4 m/s pro IQR_{15,395} Expositionsanstieg im rohen Modell bei lag 1 (95 % KI: -7,1; 0,3) und um 2,9 m/s pro IQR_{15,395} im adjustierten Modell (95 % KI: -7,1; 1,3). Danach steigt der Regressionskoeffizient kontinuierlich an und erreicht ab lag 2 sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell einen positiven Wert. Lag 5 zeigt eine signifikante Steigerung der PWV im adjustierten Modell um 4,8 m/s pro Expositionserhöhung um einen IQR_{15,395} (95 % KI: 0,2; 9,5). Das rohe Modell weist ebenfalls eine Steigung der PWV auf, die jedoch etwas geringer ausfällt. Dies lässt darauf schließen, dass auch die obengenannten Adjustierungsvariablen den verzögerten Effekt von NO₂ und damit die Erhöhung der PWV beeinflussen und unterstützen. Ab lag 5 lässt der verzögert steigende Effekt der NO₂-Exposition auf die PWV nach und die Regressionskoeffizienten sinken wieder. Sie erreichen bei lag 7 Werte um Null.

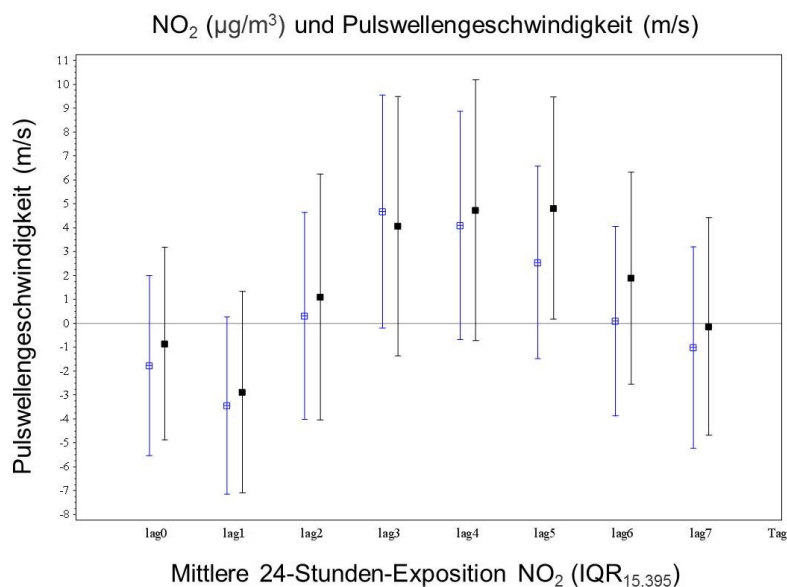


Abb. 23: **Effekt von NO₂ [µg/m³] an verschiedenen lag auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

In Abb. 24 zeigen sich ähnliche Ergebnisse wie bei Abb. 23. Es ist ein Anstieg der Schätzwerte innerhalb ihres jeweiligen KI von ma 0-1 bis ma 0-6 ersichtlich. Danach ist eine Stagnation und schließlich eine Senkung sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell zu beobachten. Anfangs wird ein negativer Effekt mit einer Senkung der PWV festgestellt. Ma 0-1 zeigt eine Senkung der PWV um 3,1 m/s im rohen und um 2,2 m/s im adjustierten Modell pro Erhöhung um einen IQR_{15,50} der Exposition. Der Maximalwert wird bei ma 0-6 erreicht mit einer PWV-Erhöhung um 2,8 m/s im adjustierten Modell pro IQR_{10,43} Expositionsanstieg (95 % KI: 2,7; 8,2). Dadurch wird ersichtlich, dass NO₂, wie zuvor erwähnt, anfangs einen negativen Effekt auf die PWV hat und damit eine Senkung dieser verursacht. Ebenso hat NO₂ einen verzögert positiven Effekt mit einer Erhöhung der PWV.

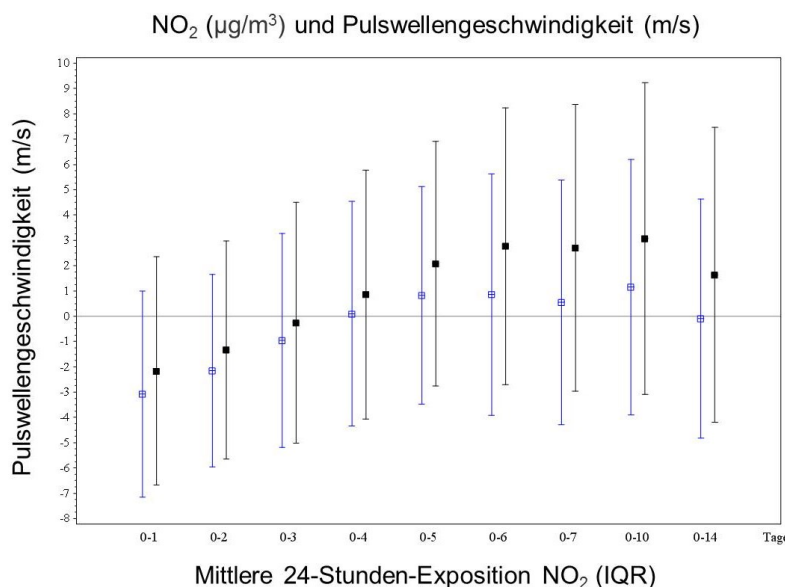


Abb. 24: **Effekt von NO_2 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] an verschiedenen Tagen auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 25 stellt den Effekt der $\text{PM}_{2,5}$ -Exposition auf die PWV dar. Bei lag 0 bis lag 2 zeigt sich eine Senkung der PWV pro Erhöhung um einen IQR der Exposition, da sich die Schätzwerte der jeweiligen KI unterhalb der Nulllinie befinden. Das rohe Modell zeigt zudem an lag 1 eine signifikante Abnahme der PWV pro $\text{IQR}_{14,11}$ Expositionsanstieg um 3,4 m/s (95 % KI: -7,2; 0,4). Danach ist eine Steigerung der Regressionskoeffizienten sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell zu sehen, wobei diese im rohen Modell jeweils entweder Werte weiterhin unterhalb der Nulllinie oder knapp oberhalb von Null aufweisen. Das adjustierte Modell zeigt sein Maximum an lag 4 mit einer Zunahme der PWV um 3,8 m/s pro einen $\text{IQR}_{14,11}$ Expositionsanstieg. Dies deutet darauf hin, dass die Adjustierungsvariablen den positiven Effekt an lag 4 verstärken, weil das rohe Modell, das lediglich den Zusammenhang zwischen PWV und der $\text{PM}_{2,5}$ -Belastung darstellt, stets einen negativen Effekt aufweist oder Werte knapp oberhalb der Nulllinie annimmt. Dadurch wird der positive bzw. erhöhende Einfluss der Adjustierungsvariablen auf die PWV verdeutlicht.

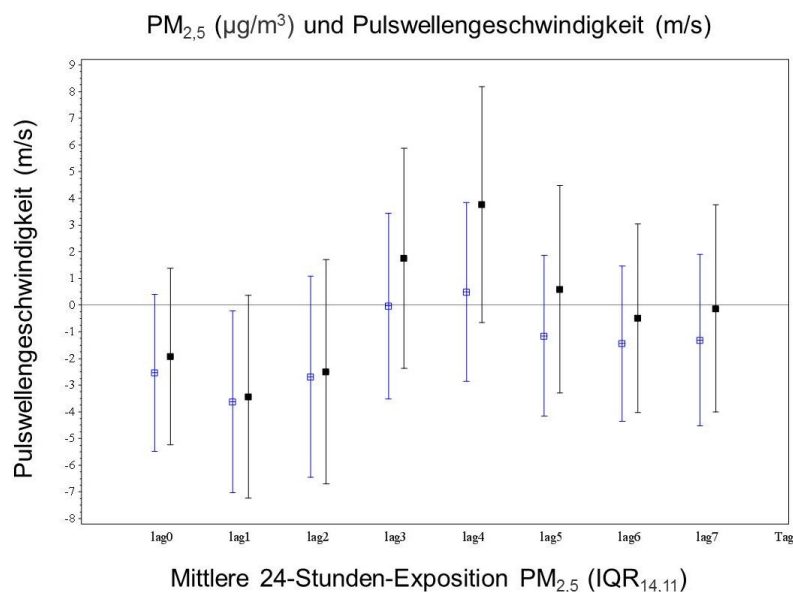


Abb. 25: **Effekt von PM_{2,5} [µg/m³] an verschiedenen lag auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 26 bestätigt die Ergebnisse der vorherigen Analysen. In dieser Abbildung wird der Effekt von PM₁₀ auf die PWV dargestellt. Von lag 0 bis lag 2 befinden sich die Regressionskoeffizienten im negativen Bereich. Bei lag 4 ist der größte positive Effekt und somit der Maximalwert zu sehen, wobei das adjustierte Modell eine Steigerung der PWV von etwa 3,6 m/s pro IQR_{15,11} Expositionsanstieg (95 % KI: -0,7; 8,0) darstellt. An lag 3 bis lag 5 zeigt sich ein leichter Anstieg der PWV, ansonsten wird auch im adjustierten Modell durchweg ein negativer Effekt der PM₁₀-Belastung auf die PWV ersichtlich. PM_{2,5} und PM₁₀ zeigen rein statistisch betrachtet eine ähnliche Auswirkung auf die PWV sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell.

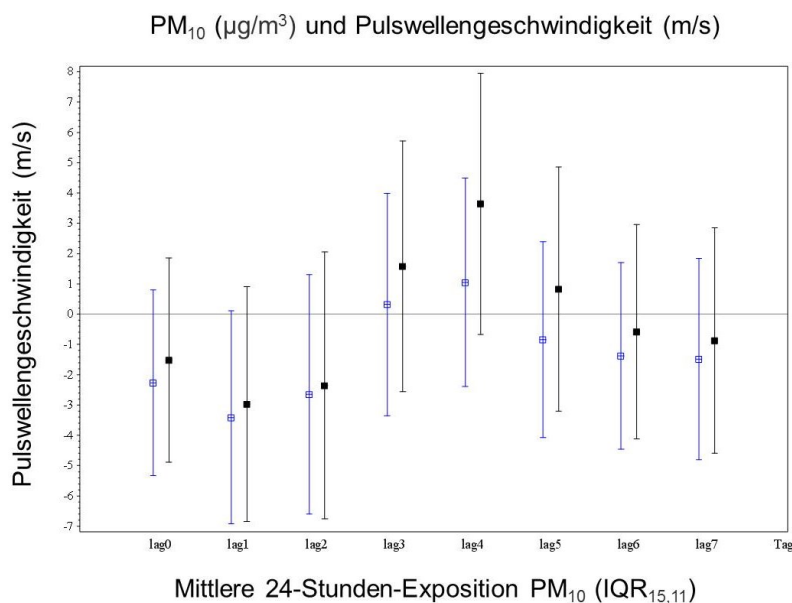


Abb. 26: **Effekt von PM₁₀ [µg/m³] an verschiedenen lag auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 27 stellt den Effekt der O₃-Belastung auf die PWV dar. Anfangs zeigt das rohe Modell bei lag 0-1 bzw. das adjustierte Modell bis lag 2 einen positiven Effekt von O₃ auf die PWV mit Werten an lag 1 im adjustierten Modell bis zu 6,1 m/s Erhöhung pro IQR_{39,2425} O₃-Erhöhung (95 % KI: -0,7; 12,9). Die graphisch abgebildete Zusammenhangsanalyse stellt zudem kontinuierlich eine Senkung der Regressionskoeffizienten bis lag 4 dar, an dem die PWV eine Abnahme bzw. Verlangsamung um 2,2 m/s pro IQR_{39,2425} Expositionsanstieg im adjustierten Modell (95 % KI: -10,8; 6,4) erreicht. Danach kommt es erneut zu einem geringen Anstieg der PWV, wobei diese sowohl im kruden als auch im adjustierten Modell um den Nullwert schwankt. Diese Graphik stellt einen anfänglich leicht positiven und anschließend einen verzögert negativen Effekt der O₃-Belastung auf die PWV dar.

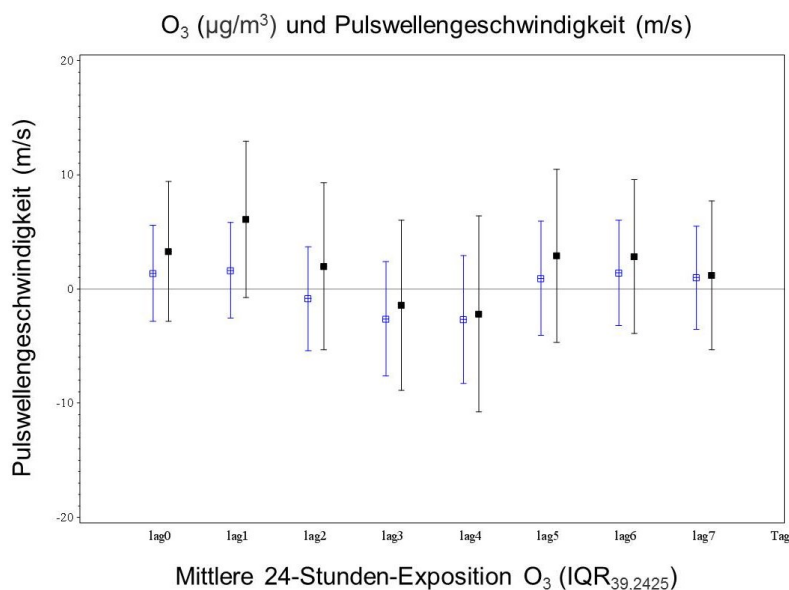


Abb. 27: **Effekt von O₃ [µg/m³] an verschiedenen lag auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

4.3.4 Zentraler Augmentationsdruck

Abb. 28 stellt den Effekt der NO₂-Exposition auf den zentralen AP (mmHg) dar. An lag 1 zeigt sich der größte negative Kurzeiteffekt von NO₂ auf den zentralen AP im adjustierten Modell. Dieser liegt bei einer Senkung des AP um 0,3 mmHg (95 % KI: -0,7; 0,1) pro Erhöhung um einen IQR_{15,395} der NO₂-Exposition. Ab lag 3 ist eine steigende Tendenz der NO₂-Exposition auf den AP zu beobachten. Das adjustierte Modell zeigt an lag 3 den größten Einfluss der NO₂-Exposition mit einer Erhöhung des zentralen AP um 0,2 mmHg pro Erhöhung um einen IQR_{15,395} des NO₂-Luftschadstoffgehalts (95 % KI: -0,4; 0,8). Die höchste Veränderung im rohen Modell zeigt sich bei lag 5 mit einer Erhöhung des zentralen AP um 0,4 mmHg pro IQR_{15,395} NO₂-Expositionsanstieg (95 % KI: -0,1; 0,8). Die jeweiligen Regressionskoeffizienten sowohl des rohen als auch des adjustierten Modells liegen ab lag 3 stets im positiven Bereich und somit oberhalb der Nulllinie. Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der NO₂-Luftschadstoffgehalt einen negativen Soforteffekt auf den zentralen AP hat und somit zu einer Abnahme des zentralen AP führt. Jedoch ist ab lag 3 ein positiver Effekt der NO₂-Exposition auf den zentralen AP im Sinne einer steigenden Tendenz des zentralen AP zu beobachten. Die Ver-

änderungen sind aber konstant gering, sodass keine eindeutigen Veränderungen bzw. Einflüsse abzuleiten sind.

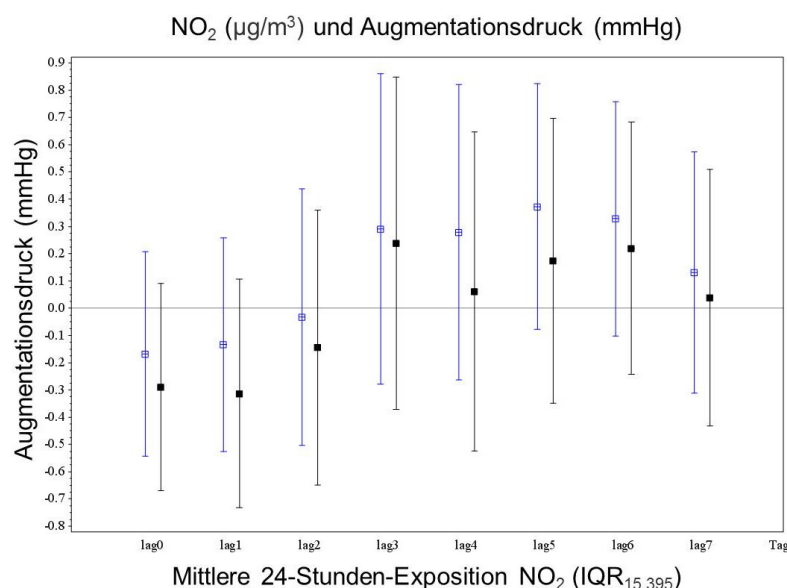


Abb. 28: Effekt von NO_2 [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] an verschiedenen lag auf den zentralen AP [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Die Feinstäube $\text{PM}_{2,5}$ und PM_{10} haben einen ähnlichen Effekt wie die NO_2 -Exposition auf den zentralen AP. Der Effekt geht in dieselbe Richtung, ist jedoch kleiner. Abb. 29 und 30 zeigen den Effekt von $\text{PM}_{2,5}$ und PM_{10} auf den zentralen AP. Von lag 0 bis lag 2 liegen die Regressionskoeffizienten in den KI des rohen sowie des adjustierten Modells unterhalb der Nulllinie und somit im negativen Bereich. Dies zeigt, dass PM kurzzeitig zu einer Senkung des zentralen AP führt, wobei der Effekt gering ist. In beiden Abbildungen ist die größte Erhöhung des AP bei lag 3 zu sehen. Danach sinken die Schätzwerte wieder ab in Richtung der Nulllinie bzw. liegen wieder im negativen Bereich unterhalb der Nulllinie. Abb. 29 zeigt bei lag 3 eine Erhöhung des AP um 0,3 mmHg (95 % KI: -0,1; 0,7) im rohen sowie um 0,3 mmHg (95 % KI: -0,1; 0,8) im adjustierten Modell pro Erhöhung um einen $\text{IQR}_{15,11}$ der PM_{10} -Belastung. Abb. 30 stellt bei lag 3 eine Erhöhung des zentralen AP dar. Die Erhöhung liegt bei 0,3 mmHg im rohen (95 % KI: -0,1; 0,6) und um 0,3 mmHg (95 % KI: -0,1; 0,7) im adjustierten Modell pro Anstieg um einen $\text{IQR}_{14,11}$ des PM-Gehalts. Danach nehmen die Regressionskoeffizienten kleinere Werte an bis hin zu negativen Werten. Es lässt sich stets ein Muster beobach-

ten, dass die Regressionskoeffizienten einen höheren Wert im rohen Modell an den jeweiligen lag aufweisen als im adjustierten Modell. Lediglich an lag 3 und lag 4 dreht sich dieses Verhältnis um und die Schätzwerte des adjustierten Modells sind höher als die Schätzwerte des rohen Modells.

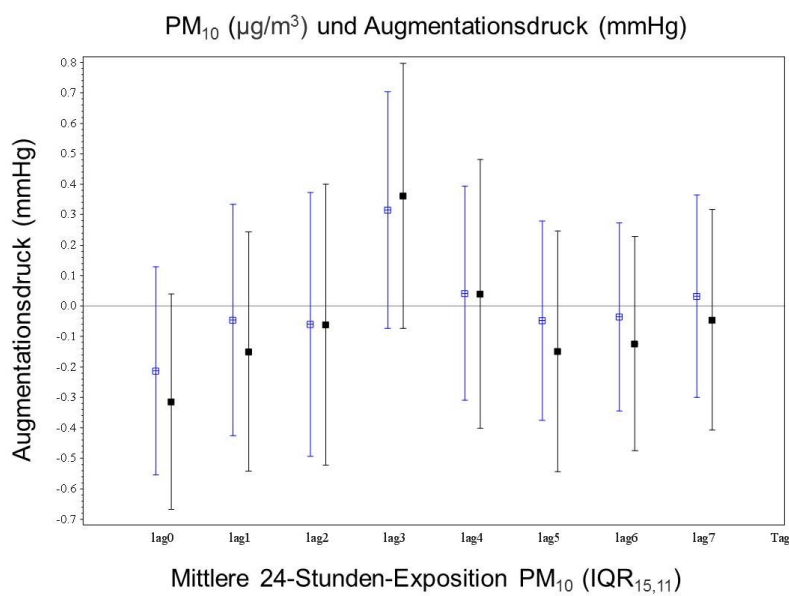


Abb. 29: Effekt von PM₁₀ [µg/m³] an verschiedenen lag auf den zentralen AP [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

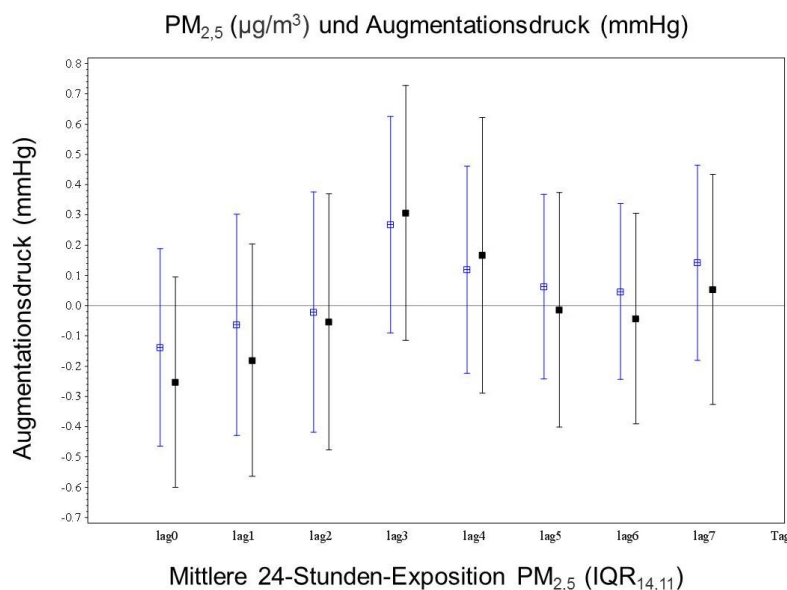


Abb. 30: Effekt von PM_{2,5} [µg/m³] an verschiedenen lag auf den zentralen AP [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 31 zeigt die Veränderung des AP in Abhängigkeit zur Anreisezeit pro Stunden sowie zum Verkehrsmittel (ÖPNV im Vergleich zum PKW), das zum Erreichen des IUTA verwendet wurde. Deutlich wird, dass eine längere Anfahrtszeit um eine Stunde zur Senkung des zentralen AP um 0,7 mmHg (95 % KI: -1,5; 0,5) im rohen Modell führt. Das adjustierte Modell zeigt eine Signifikanz zwischen dem zentralen AP und der Anreisezeit pro Stunde. Das bedeutet, dass eine längere Anreisezeit pro Stunde bis zum Erreichen des IUTA zu einer signifikanten Verringerung des zentralen AP um 0,8 mmHg (95 % KI: -1,6; -0,1) führt.

Zudem wird der zentrale AP in Abhängigkeit zum benutzten Verkehrsmittel analysiert. Dabei zeigt das rohe Modell eine signifikante Veränderung des zentralen AP bzgl. des Verkehrsmittels, das zum Erreichen des IUTA verwendet wurde. Die Nutzung des ÖPNV führt zu einer signifikanten Abnahme des zentralen AP um 1,9 mmHg (95 % KI: -3,2; -0,6). Das adjustierte Modell zeigt keine Veränderung des AP, da der Regressionskoeffizient auf der Nulllinie liegt. Dies lässt darauf schließen, dass die Adjustierungsvariable den Schätzwert in Richtung der Nulllinie beeinflussen, sodass keine Senkung des AP mehr statistisch zu erkennen ist.

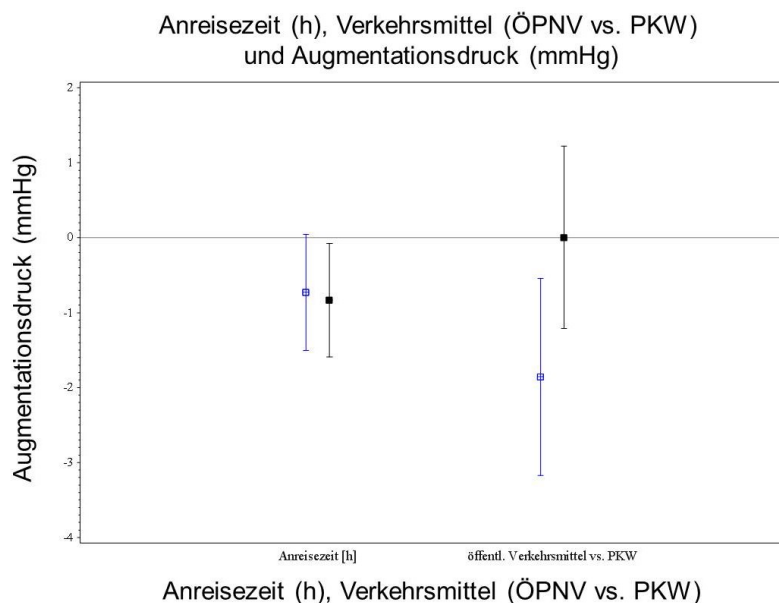


Abb. 31: Effekt der Anreisezeit (h) und des Verkehrsmittels (ÖPNV vs. PKW) auf den zentralen AP [mmHg] (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

4.3.5 Zentraler Augmentationsindex

Abb. 32 und 33 stellen den Effekt der jeweiligen PM-Exposition auf den Alx dar. Beide Abbildungen zeigen einen ähnlichen Effekt von PM bezogen auf den zentralen Alx. Der positive Effekt von $PM_{2,5}$ ist an lag 3 am größten und liegt bei einer Erhöhung von 1 % pro Anstieg um einen $IQR_{14,11}$ im adjustierten Modell (95 % KI: -0,4; 2,3) und um 1 % im rohen Modell (95 % KI: -0,1; 2,1). Auch Abb. 33 zeigt, dass an lag 3 eine Steigung des Alx um 1 % sowohl im rohen (95 % KI: -0,1; 2,3) als auch im adjustierten Modell um 1 % (95 % KI: -0,2; 2,5) pro Erhöhung um einen $IQR_{15,11}$ der PM_{10} -Exposition stattfindet. Der Anstieg ist somit auch in dieser Abbildung an lag 3 am höchsten. Beide Feinstäube ($PM_{2,5}$ und PM_{10}) zeigen zudem einen negativen Kurzeffekt auf den zentralen Alx im adjustierten Modell am Expositionstag.

An lag 0 zeigt sich im adjustierten Modell eine Abnahme des zentralen Alx um 1 % pro Erhöhung um einen $IQR_{15,11}$ der PM_{10} -Exposition (95 % KI: -2,1; 0,1). Ab lag 0 bis lag 3 nehmen in beiden Abbildungen die Schätzwerte kontinuierlich zu, bis sie bei lag 3, wie zuvor erwähnt, den höchsten positiven Wert erreichen und danach wieder in Richtung der Nulllinie abfallen. Durchgehend nehmen an den jeweiligen lag die Regressi-

onskoeffizienten der adjustierten Modelle einen höheren Wert in Richtung des positiven Bereichs an als die Regressionskoeffizienten des rohen Modells. Der weitere Verlauf zeigt keine eindeutige Tendenz, da die Regressionskoeffizienten um die Nulllinie schwanken, wobei die Schätzwerte des rohen Modells knapp oberhalb und die der adjustierten Modelle knapp unterhalb der Nulllinie liegen. Dadurch, dass die Schätzwerte jedoch um die Nulllinie schwanken, lässt sich keine eindeutige Tendenz bzw. kein auffälliger Effekt der PM_{10} - oder $PM_{2,5}$ -Exposition auf den zentralen Alx analysieren.

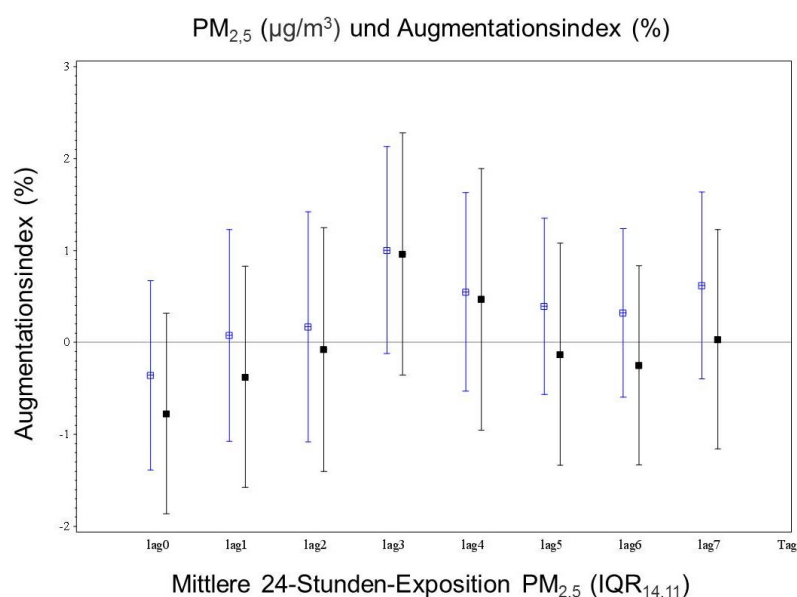


Abb. 32: Effekt von $PM_{2,5}$ [$\mu g/m^3$] an verschiedenen lag auf den zentralen Alx [%] pro IQR (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

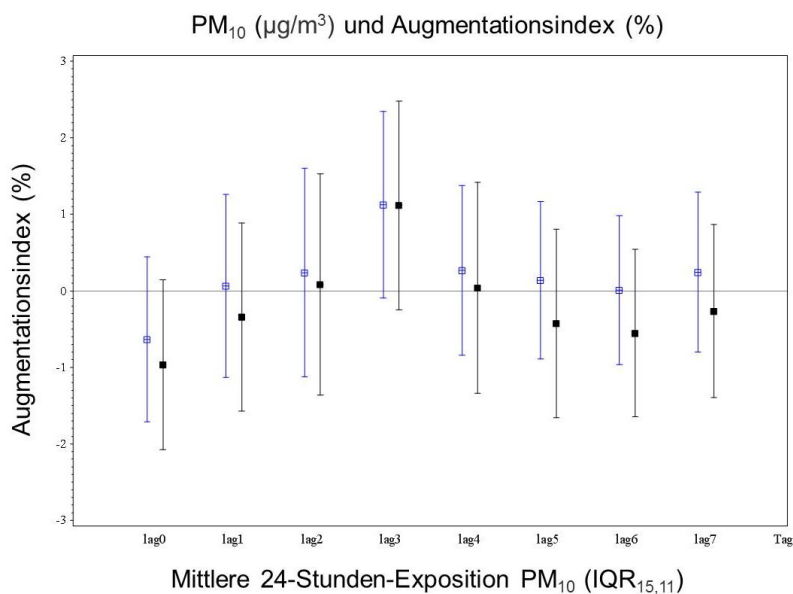


Abb. 33: **Effekt von PM_{10} [$\mu g/m^3$] an verschiedenen lag auf den zentralen Alx [%] pro IQR (β mit 95 % KI)**

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Abb. 34 stellt den zentralen Alx in Abhängigkeit zur Anreisezeit pro Stunde und zur Nutzung des ÖPNV im Vergleich zur PKW-Nutzung bis zum Erreichen des IUTA dar. Das rohe Modell zeigt, dass es bei einer längeren Anfahrtszeit um eine Stunde zu einer Abnahme des zentralen Alx um 1 % kommt. Im adjustierten Modell ist die Abnahme des Alx größer und nimmt einen Wert um 2,1 % an. Dies bedeutet, dass der zentrale Alx um 2,1 % (95 % KI: -4,2; 0,15) pro Stunde längerer Anfahrtszeit bis zum Erreichen des IUTA abnimmt.

Das adjustierte Modell zeigt eine Signifikanz zwischen dem zentralen Alx und der Nutzung des ÖPNV im Vergleich zum PKW. Die Nutzung des ÖPNV führt zu einer signifikanten Abnahme des zentralen Alx um 4,1 % (95 % KI: -8,5; 0,1) im Vergleich zum Fahren mit dem PKW. Der Regressionskoeffizient des adjustierten Modells hingegen liegt oberhalb der Nulllinie und der KI schneidet diese, sodass keine Signifikanz vorliegt.

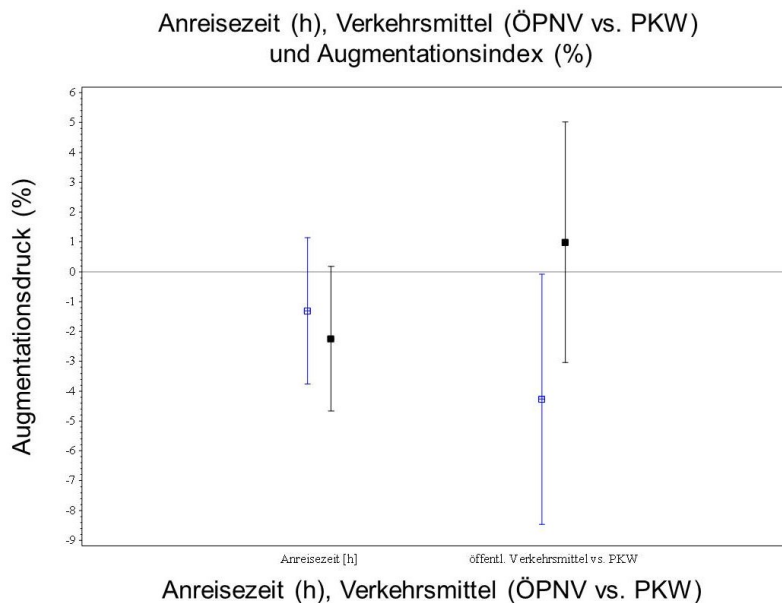


Abb. 34: Effekt der Anreisezeit (h) und des Verkehrsmittels (ÖPNV vs. PKW) auf den zentralen Alx [%] (β mit 95 % KI)

EPIA-Studie, rohes Modell (siehe hohle Quadrate als Schätzwerte) und adjustiertes Modell (siehe ausgefüllte Quadrate als Schätzwerte), adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochentag, Jahreszeit, Außentemperatur

Im Ergebnisteil sind exemplarisch die Graphiken mit den prägnantesten Ergebnissen abgebildet und beschrieben. In der Diskussion werden alle Regressionsanalysen bzw. Graphiken mit ihren Ergebnissen berücksichtigt.

5. Diskussion und Schlussfolgerungen

Hauptergebnisse

Die Analyse dieser Untersuchungsreihe und die statistische Datenauswertung zeigen, inwieweit die täglichen Schwankungen der Luftschadstoffkonzentrationen von O_3 , NO_2 , $PM_{2,5}$ und PM_{10} sowie die Dauer der Anreisezeit und das Verwenden von PKW im Vergleich zur ÖPNV-Nutzung einen kurzzeitigen Effekt auf den systolischen und diastolischen Blutdruck sowie auf die PWV, den AP und den Alx haben. Es werden zwei Modelle, einmal ein rohes und einmal ein adjustiertes Modell im direkten Vergleich analysiert. Darüber hinaus liegt das Augenmerk auch darauf herauszufinden, ob und inwieweit Einflüsse aus den vorherigen Tagen, im Sinne einer Panel-Studie, nachwirkend die obengenannten Pulsparameter sowie das kardiovaskuläre System beeinträchtigen.

Das Hauptergebnis dieser Studie zeigt, dass bereits kurzzeitige Belastungen gegenüber Luftverschmutzung auch bei gesunden Probanden gesundheitsbezogene Wirkungen haben, auf die im Folgenden genauer eingegangen wird. Eine weitere Erkenntnis ist, dass nicht unbedingt die Schadstoffaufnahme am Expositionstag den größten Effekt hat, sondern die Vortage einen erheblicheren Einfluss ausüben können.

Die NO_2 -Exposition zeigt bei lag 5 den größten Effekt auf den systolischen Blutdruck. Dabei kommt es zu einer statistisch signifikanten Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 2,1 mmHg (95 % KI: 0,7; 3,5) pro Erhöhung der NO_2 -Exposition um einen $IQR_{15,395}$ im adjustierten Modell. Das rohe Modell zeigt einen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 1,3 mmHg pro Erhöhung um einen $IQR_{15,395}$ der NO_2 -Belastung (95 % KI: 0; 2,6). Dies deutet darauf hin, dass lag 5 nicht nur den größten Effekt auf den systolischen Blutdruck hat, sondern auch dass die Adjustierungsvariablen die steigende Tendenz (Erhöhung) des systolischen Blutdrucks unterstützen. Auch der diastolische Blutdruck erreicht seine maximale und zugleich signifikante Erhöhung an lag 5 sowohl im rohen als auch im adjustierten Modell. Das lässt darauf schließen, dass NO_2 einen ähnlich erhöhenden Einfluss auf den systolischen sowie diastolischen Blutdruck hat.

Die Exposition mit $PM_{2,5}$ stellt bei lag 4 eine maximale Erhöhung des systolischen Blutdrucks dar. Dieser Effekt lässt sich auch nach der PM_{10} -Exposition mit einer systolischen Blutdruckerhöhung beobachten. So lässt sich ein leichter kurzzeitiger Anstieg des Blutdrucks nach Exposition mit NO_2 sowie $PM_{2,5}$ und PM_{10} feststellen.

In einer separaten Sensitivitätsanalyse wurde untersucht, ob eine der Adjustierungsvariablen Hauptverantwortlicher des positiven Effekts ist. Es stellte sich heraus, dass keine spezifische Adjustierungsvariable alleine zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung führt, sondern die im statistischen Analyseplan beschriebenen Adjustierungsvariablen in ihrer Gesamtheit die systolische Blutdruckerhöhung unterstützen. Jede einzelne Adjustierungsvariable ist somit mitverantwortlich für den positiven Effekt und liefert seinen Beitrag dazu.

Die NO₂-Exposition zeigt ebenfalls bei lag 5 eine signifikante Steigerung der PWV. Auch PM_{2,5} zeigt im adjustierten Modell an lag 4 eine leichte Steigerung der PWV. Eine ähnliche Steigerung der PWV zeigt die PM₁₀-Exposition. Der Effekt von PM auf die PWV im Sinne einer Steigerung ist jedoch geringer als der Effekt von NO₂. Die O₃-Exposition hingegen führt an lag 4 zu einer Verlangsamung der PWV. NO₂ hat ebenfalls einen verzögerten leicht erhöhenden Effekt auf den AP sowie die PM₁₀-Exposition, jedoch in geringerem Maße. O₃ hingegen führt auch hierbei an lag 3 zu einer Senkung des zentralen AP.

Die PM₁₀-Exposition führt an lag 3 zu einer Zunahme des Alx. O₃ hingegen führt auch hierbei an lag 3 zu einer Abnahme des zentralen Alx.

Zahlreiche Studien befassen sich mit der Steigerung des systolischen sowie diastolischen Blutdrucks durch die Exposition ambienter Luftschadstoffe (Brook et al., 2010) sowie dem Zusammenhang zwischen Außenluftpartikeln und der Beeinträchtigung der endothelialen Funktion, welche kontrovers diskutiert wird (Peretz et al., 2008). Daher dienen die Ergebnisse der Auswirkung der Luftschadstoff-Exposition auf den Blutdruck als Positivkontrolle für die Analysen. Es zeigt sich, dass NO₂, PM_{2,5} sowie PM₁₀ nicht nur zu einem Anstieg des Blutdrucks führen, sondern auch verzögert eine steigende Tendenz auf die PWV, den AP sowie den Alx haben. Eine O₃-Exposition ist jedoch mit einer Senkung des Blutdrucks sowie der Abnahme der Pulswellenparameter verbunden.

Vergleich mit der Literatur

Nach Rich et al. (2010) kann eine Steigerung der PM-Belastung nach kurzer Zeit zu vermehrten Myokardinfarkten führen. Auch Cosselman et al. (2012) zeigen in einer kontrollierten Expositionsstudie, dass die systolische Blutdruckerhöhung nach Expositi-

on mit Dieselabgasen zu ähnlichen Resultaten wie diese Studie führte. Es konnte ein deutlicher Anstieg des Blutdrucks im Zusammenhang mit der steigenden Luftverschmutzung (in diesem Fall verursacht ausschließlich durch Abgase) nachgewiesen werden. Die Ergebnisse der in der Forschungsarbeit beschriebenen Panelstudie unterstützen diese Aussage und die Ergebnisse der obengenannten Expositionsstudie insofern, dass PM tatsächlich bereits kurzfristige Auswirkungen im Sinne einer reflektori-schen vaskulären Konstriktion auf das kardiovaskuläre System zeigt.

Im Gegensatz zur NO₂- und PM-Exposition lässt sich nach der O₃-Exposition in dieser Studie statistisch eine Blutdrucksenkung feststellen. Sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck werden durch die O₃-Exposition als Sofortreaktion sowie als anhaltender Effekt verringert. O₃ ist ein bekanntes Oxidationsmittel, das Auswirkungen auf die Lungenfunktion hat (Lee & Pisarri, 2001) und gleichzeitig als Vasodilatator dienen kann, weshalb es als Therapiemittel bei peripheren Ischämien Einsatz findet (Valacchi & Bocci, 2000). Holtzman et al. (1979) und Holtzman et al. (1983) zeigen in einer Studie, dass nach einer Ozonexposition (0,6 ppm; 2 Stunden) gesunde Probanden eine Empfindlichkeit der Atemwege entwickelten, die auf Reflexe des Bronchialsystems durch den cholinergen Weg zurückzuführen ist. Es konnte in dieser Studie ebenfalls eine Wirkung der O₃-Exposition auf das kardiovaskuläre System im Sinne einer sinkenden Tendenz des Blutdrucks festgestellt werden.

Eine genaue biologische Erklärung für dieses Phänomen kann an dieser Stelle nicht gegeben werden. Es wäre jedoch ein Ansatz an die Erkenntnisse von Lee und Pisarri (2001) anzuknüpfen, die besagen, dass Ozon an die bronchopulmonalen C-Fasern andockt, die zu Bradykardie und zum Rückgang der Herzleistung sowie zu bronchialer Vasodilatation führt. Auch an diesem Ansatz ist weiteres Potential zur Erforschung der genauen klinischen, physiologischen sowie gesundheitlichen Folgen für den Menschen vorhanden. Diese Ergebnisse zeigen, dass die Aktivierung der C-Fasern eine wichtige Rolle im Hinblick auf die Regulierung der Herz- und Lungenfunktionen spielt.

Nach Blacher et al. (1999) und Laurent et al. (2001) weist eine erhöhte PWV eine enge Assoziation mit kardiovaskulären Erkrankungen auf und gilt als Marker für Hypertonie. Durch die erhöhte arterielle Steifigkeit kommt es zu einer erhöhten PWV und die reflektierte Pulswelle erreicht die *Aorta ascendens* am Anfang der systolischen Phase, wodurch die initiale Pulswelle augmentiert wird, was wiederum zu einem erhöhten sys-

tolischen Blutdruck und AP führt, wie bereits zuvor erläutert wurde. Die Folgen sind dann schließlich eine gesteigerte Arbeitsbelastung des Herzens mit einer erhöhten Nachlast und einer verringerten koronaren Durchblutung des Herzens während der Diastole und dem darauffolgenden erhöhten myokardialen Sauerstoffbedarf (O'Rourke, 1999; Nichols & Singh, 2002; Baulmann, 2004). Somit lässt sich feststellen, dass die Ergebnisse für die Schadstoffbelastung bezogen auf die Pulsparameter heterogen sind. Sie tendieren in dieselbe Richtung und zeigen einen ähnlichen Einfluss bzw. eine ähnliche Beeinträchtigung auf das kardiovaskuläre System.

Regulierung der Luftqualität

Es werden nicht nur die genauen Zusammenhänge zwischen der Umweltverschmutzung sowie der Luftschadstoffe und ihre Auswirkungen auf die Gesundheit der Menschen kontrovers diskutiert, sondern auch, ob die festgelegten Grenzwerte und Tages- sowie Jahresmittelwerte der Schadstoffe ausreichend sind, um negative gesundheitliche Beeinflussungen ausschließen zu können. Neueste Untersuchungen belegen, dass es Zusammenhänge zwischen der Belastung mit Luftschadstoffen und der Mortalität gibt, sogar unterhalb der in den aktuellen Luftgüteleitlinien festgelegten Obergrenzen. Es wird daher davon ausgegangen, dass die momentan festgelegten Grenzwerte nicht für einen adäquaten Schutz der Gesundheit ausreichen. Aus diesem Grund könnte eine Überarbeitung der Grenzwerte von Nöten sein. Da die Belastung mit Luftschadstoffen nicht an jedem Ort konstant sein kann, sollten vor allem auch stark befahrene Straßen, Flughäfen, etc. in Erwägung gezogen werden (World Health Organization, 2013).

Erste Richtlinien zur Verbesserung der Luftqualität und Höchstgrenzen für Luftschadstoffe sind im Programm „*Clean air for Europe (CAFE)*“ festgesetzt worden (World Health Organization, 2004). Weiterhin sind im „*Air pollution fact sheet 2013*“ die momentan gültigen Grenzwerte für PM, O₃ und NO₂ aufgelistet (European Environment Agency, 2013). Abb. 35 zeigt diese graphisch. Tagesaktuelle Werte finden sich auf der Internetseite des LANUV NRW (LANUV NRW, 2015).

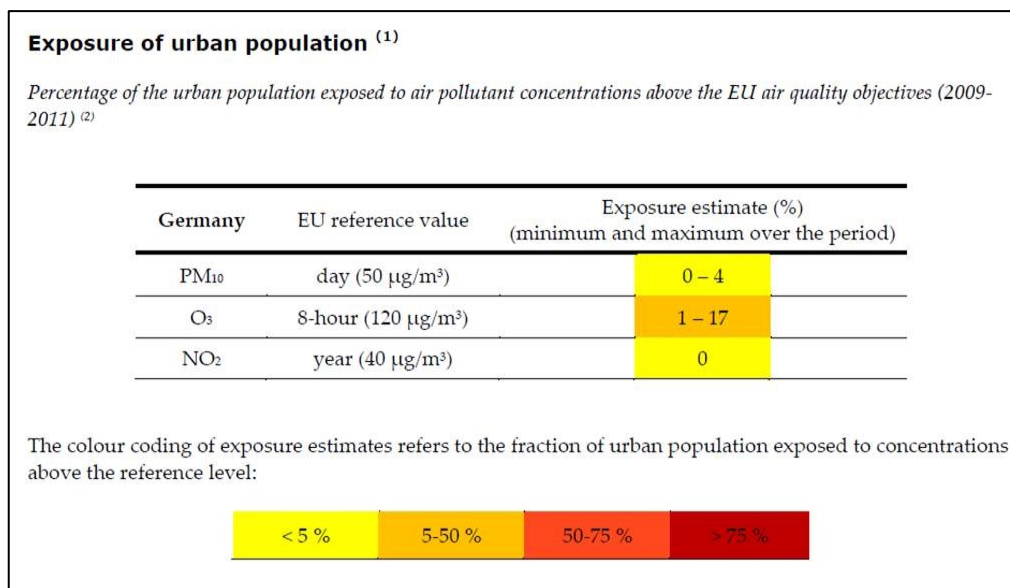


Abb. 35: **Grenzwerte für Luftschadstoffe in Europa** (European Environment Agency, 2013)

Wie auch aus dem Anhang (siehe Anlage 3) zu entnehmen ist, gilt für SO₂ ein Jahresmittelwert von 50 µg/m³ und es gilt einen Tageswert von höchstens 125 µg/m³ einzuhalten, welcher maximal dreimal im Jahr überschritten werden darf. NO₂ hat sein vorgeschriebenes Jahresmittelwert bei 40 µg/m³, für PM₁₀ liegt der Jahresmittelwert ebenfalls bei 40 µg/m³, für PM_{2,5} liegt er bei 25 µg/m³ und für O₃ gilt es einen Achtstundenwert von 120 µg/m³ einzuhalten. Der Stundenmittelwert von 200 µg/m³ für NO₂ darf maximal 8-10 Mal im Jahr überschritten werden und der Achtstundenwert für O₃, der bei 120 µg/m³ liegt, darf höchstens an 25 Tagen pro Jahr überschritten werden. PM₁₀ hat einen vorgeschriebenen Tagesmittelwert von 50 µg/m³, welcher höchstens an 35 Tagen pro Jahr überschritten werden darf. Für PM_{2,5} gilt laut der Tabelle ein Jahresmittelwert von 25 µg/m³ ab dem Jahre 2010 als Zielwert und ab 2015 als Grenzwert. Diese Luftschadstoffgrenzwerte und Luftschadstoffmittelwerte wurden zum Schutz der Umwelt und der Gesundheit des Menschen wie auch zur Emissionsminderung von Luftschadstoffen als angemessene Luftqualitätsziele vom Europäischen Parlament und vom Rat der Europäischen Union festgelegt (Europäische Union, 2008).

Nach aktuellen Forschungserkenntnissen sind jedoch über 80 % der Menschen in Europa zu hohen Luftschadstoffbelastungen ausgesetzt. Daher verlangte die WHO die Einführung neuer Luftgüteleitlinien bis Ende 2015 (World Health Organization, 2013).

Limitationen und Stärken

Des Weiteren sollten die Limitationen sowie die Stärken dieser Studie kritisch in Betracht gezogen werden. Die Daten zur Anamnese und zu den persönlichen Daten der Probanden wurden mittels eines Selbstausfüller-Fragebogens erhoben. Ein Nachteil dieser Methode ist, dass teilweise Angaben fehlen, da Probanden bei *Multiple-Choice*-Fragen möglicherweise keine der Antwortmöglichkeiten als zutreffend ansehen. Zudem kann trotz der Anonymität nicht gewährleistet werden, dass alle Angaben stets ehrlich gemacht wurden. Das Selbstausfüllen hat jedoch den Vorteil, dass Probanden eher ehrlich antworten und nicht auf die „sozialen Etikette“ oder „gesellschaftlichen Erwartungshaltung“ eingehen. Außerdem werden sie nicht vom Interviewer beeinflusst.

Eine Schwäche der Studie ist, dass die zentralen Messungen der Luftschadstoffwerte an den jeweiligen Messstationen nicht den absoluten Wert bzw. nicht die tatsächliche Höhe der persönlichen Luftschadstoffexpositionen der jeweiligen Probanden darstellen. Die Messwerte wurden, wie in den Kapiteln zuvor erwähnt, vom LANUV NRW angefordert und stellen den jeweiligen 24-Stunden-Mittelwert des Luftschadstoffs bzw. einen gemittelten Wert dar. Die genaue tatsächliche Exposition des jeweiligen Probanden lässt sich dadurch nicht definitiv feststellen. Eine weitere Schwäche dieser Studie ist, dass nicht alle persönlichen Verhaltensweisen der Probanden berücksichtigt werden können. Als wichtige Verhaltensweisen für diese Studie wären die Heiz- und Lüftungsgewohnheiten oder bestimmte Freizeitbeschäftigungen der Probanden zu nennen. Auch Innenraumquellen wie beispielsweise das Braten, das Ausbrennen von Kerzen oder die Nutzung eines Kaminofens, die ebenfalls zu Expositionen von PM führen, wurden hierbei nicht berücksichtigt. Eine weitere Limitation stellt die kleine Anzahl von 56 Probanden dar. Jedoch konnten trotz der geringen Probandenanzahl bis zu 264 Beobachtungen in die Analyse einfließen, sodass nicht nur die qualitativen Ansprüche, sondern auch teilweise die quantitativen Ansprüche erfüllt werden konnten. Eine Stärke des Projekts ist die präzise Formulierung von Einschluss- sowie Ausschlusskriterien. Dadurch wird versucht bestmöglich viele Störfaktoren (Vorerkrankungen, Allergien, etc.) auszuschließen. Zudem werden die Probanden bis zu sieben Mal untersucht, sie kommen aus allen gesellschaftlichen sowie sozioökonomischen Schichten und vertreten ein großes Altersspektrum (18-75 Jahre). Dadurch wurde versucht eine möglichst repräsentative und gesellschaftsbezogene Studie mit zielführenden Ergebnissen zu schaffen.

Praktische Implikationen

Zu berücksichtigen ist, dass die Messungen der NO₂- sowie PM_{2,5}- und PM₁₀-Werte zu allen Tagen stets im Rahmen der europäischen Richtwerte lagen und die festgelegten Grenzwerte nicht überschritten wurden. Trotzdem kann eine gesundheitsbezogene Beeinflussung beobachtet werden. Vor allem bei vorgeschädigten Patienten kann eine Erhöhung des Blutdrucks akute kardiovaskuläre Auswirkungen haben.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse unserer Studie, dass die Exposition mit NO₂ sowie PM und O₃ ein ähnliches Muster auf die untersuchten Pulsparameter darstellen. Stets ist bei lag 4 bis lag 5, d. h. der Einfluss von 4 bis 5 Tagen vor dem Expositionstag, am höchsten auf die Pulsparameter sowie auf den systolischen und diastolischen Blutdruck. Dies deutet darauf hin, dass durch das Einatmen dieser Luftschadstoffe obstruktive und vermutlich auch teilweise verzögert eintretende Veränderungen des kardiopulmonalen Systems verursacht werden. Es kommt durch die NO₂- und PM-Exposition sowohl zum kurzzeitigen Blutdruckanstieg als auch zur Erhöhung der arteriellen Steifigkeit mit einer verzögerten Steigerung des AP und des Alx sowie zur Erhöhung der PWV. Der Effekt von NO₂ ist jedoch größer als von PM auf die untersuchten Pulsparameter. Die O₃-Exposition hingegen führt genau zu gegenläufigen Reaktionen mit einer Senkung der Pulsparameter. Diese hier beobachteten gesundheitsbezogenen Effekte deuten auf vermutete chemische und biologische Wirkungspfade im Körper hin, die gesundheitliche Folgen haben können. Daran können weitere Forschungsarbeiten anknüpfen.

Zudem zeigt sich, dass eine Verlängerung der Anreisezeit um eine Stunde und somit ein längerer Aufenthalt im Verkehr sowie das Benutzen des ÖPNV im Vergleich zum PKW eine senkende Tendenz des AP sowie des Alx zur Folge hat. Dies lässt darauf deuten, dass eine längere Anreise über eine längere Strecke ohne aktives Eingreifen im Verkehr eine kurzzeitige Senkung der arteriellen Steifigkeit verursacht. Daran könnten weitere Forschungsarbeiten anschließen und untersuchen, ob evtl. eine längere Anreisedauer und das passive Fahren mit dem ÖPNV entspannend auf den Menschen wirken. Auch stellt sich dann die Frage, ob die Nutzung des ÖPNV nicht nur besser für die Umwelt, sondern auch für die menschliche Gesundheit vor allem im Hinblick auf das kardiovaskuläre System ist. Bei den Analysen wurde ein Effekt durch die Adjustierungsvariablen Alter, Geschlecht, BMI, Schulabschluss, Rauchstatus, Alkoholkonsum, Sport, Wochen-

tag, Jahreszeit und Außentemperatur analysiert. Die Aufnahme der obengenannten Adjustierungsvariablen führt im adjustierten Modell stets zu einer Veränderung der abhängigen Variablen und somit zu einer deutlichen Änderung der Regressionskoeffizienten bzw. der Schätzwerte. In den Graphiken hat sich gezeigt, dass die Adjustierungsvariablen den Schätzwert in Richtung einer Blutdruckerhöhung verschieben sowie einen steigenden Effekt auf die arterielle Steifigkeit haben.

Die Wirkung der Luftschadstoffe scheint somit durch den Einfluss der Adjustierungsvariablen verstärkt zu werden. Diese gesundheitsbezogenen Effekte deuten auf potentielle Risikoerhöhungen für die Gesundheit des Menschen hin. Die genauen Wirkmechanismen lassen zwar noch Raum zur weiteren Erforschung offen, jedoch ist ihr genereller Einfluss auf das kardiovaskuläre System erkennbar. Weiterhin zu berücksichtigen ist, dass in unserer Studie ausschließlich klinisch gesunde Probanden untersucht wurden, bei denen bereits die kurzzeitige Belastung mit Umweltschadstoffen Auswirkungen auf das kardiovaskuläre System zeigt. Daher stellt sich die Frage, welche Auswirkungen die untersuchten Luftschadstoffe auf die Gesundheit von Erkrankten haben. Viele Patienten mit systemischen Erkrankungen, Bluthochdruck, endothelialen Dysfunktionen und Minderperfusionen des Körpers könnten vermutlich mit der Kompensation von umweltbezogenen Erhöhungen des Blutdrucks oder Steigerungen der arteriellen Steifigkeit überfordert sein und eine rechtzeitige Kompensation nicht gewährleisten.

Schlussfolgerungen

Die genauen biologischen Prozesse sind noch nicht geklärt, jedoch zeigen einige Studien die Auslösung von systemischem oxidativem Stress und getriggerten Entzündungsprozessen, die durch Luftschadstoffe hervorgerufen werden und zu einem erhöhten Blutdruck führen (Rückerl et al., 2006). Genau an diesem Ansatz können weitere klinische Forschungsarbeiten und Studien angeschlossen werden, um die physiologischen und biochemischen Prozesse, die die genannten Umweltschadstoffe im menschlichen Körper auslösen, weiter zu erforschen.

Die klinischen Auswirkungen einer durch Umweltverschmutzung induzierten Blutdruckerhöhung können zu weiteren damit verbundenen gesundheitlichen Folgen führen. Die durch PM_{2,5}-, PM₁₀- und NO₂-Exposition ausgelöste Blutdrucksteigerung hat oft eine klinisch erhöhte Belastung der linksventrikulären Nachlast des Herzens zur Folge,

die wiederum zu einer Erhöhung des myokardialen Sauerstoffbedarfs führt. Diese kann vor allem bei Patienten mit beeinträchtigten Gefäßfunktionen wie beispielsweise bei Patienten, die an *Diabetes mellitus* leiden, zu einer erschwerten Kompensation führen (Hoffmann et al., 2012). So könnte die durch Luftverschmutzung getriggerte Zunahme der linksventrikulären Nachlast vor allem bei Vorerkrankten zu einer deutlichen Risikoerhöhung führen an Myokardinfarkt oder Schlaganfall zu leiden, was bis hin zur erhöhten Mortalität führen kann (Goldberg et al., 2001; Zanobetti et al., 2009).

Eine weitere Überlegung bzw. Interpretation wäre, dass die momentan vorliegende Luftschadstoffbelastung somit zur wiederholten und anhaltenden Blutdruckerhöhung führen könnte, die wiederum eine ansteigende Belastung der Arterienwände hervorruft. Dies könnte zur Hypertrophie der glatten Muskelzellen der Arteriolen führen, sodass die chronischen Druckerhöhungen kaum noch durch den Körper zu kompensieren wären (Chuang et al., 2011; Hoffmann et al., 2012). Die gesundheitlichen Folgen können in weiteren Studien und Forschungsarbeiten sowohl klinisch als auch statistisch weiter untersucht werden.

Analog zu den epidemiologisch-statistischen Untersuchungen von unterschiedlichen Außenluftschadstoffpartikeln und neuen Erkenntnissen über ihre gesundheitlichen Folgen, bleibt es somit eine Herausforderung in weiteren Forschungsarbeiten herauszufinden, welche biologischen, chemischen und physiologischen Prozesse im Körper durch sie ausgelöst werden. In weiteren klinischen Studien können die physiologischen Veränderungen und die Gesundheitseffekte sowie ihre Folgen für die Bevölkerung untersucht werden. Des Weiteren können Forschungsarbeiten daran anknüpfen zu analysieren, inwieweit die biologischen Prozesse dazu beitragen, dass die Auswirkungen von NO_2 , $\text{PM}_{2,5}$, PM_{10} sowie O_3 vor allem an lag 3 bis 5, d. h. ihre Exposition von 3 bis 5 Tagen zuvor den größten Einfluss bzw. gesundheitsbezogenen Effekt auf den systolischen sowie diastolischen Blutdruck wie auch auf die Pulswellenparameter AP, Alx und PWV hat. Dadurch, dass es sich um eine bevölkerungsbezogene Studie handelt, die an klinisch gesunden Probanden durchgeführt wurde, bei denen keine Erkrankungen sowie Überempfindlichkeiten gegenüber Feinstäube oder weitere Umweltschadstoffe vorliegen, kann die Auswirkung auf Menschen mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, Stoffwechselerkrankungen, Allergien oder Lungenfunktionsstörungen (COPD = chronisch

obstruktive Lungenerkrankung, Asthmatiker, etc.) und weiteren Beeinträchtigungen, die explizit ausgeschlossen wurden, nur erahnt werden.

Schließlich konnte durch kurzfristige Erhöhungen der Luftverschmutzung ein Einfluss auf den Blutdruck und die arterielle Steifigkeit aufgrund von vaskulären und reflektorischen Reaktivitäten des kardiovaskulären Systems bei gesunden Menschen festgestellt werden.

6. Literatur- und Quellenverzeichnis

- AtCor Medical Pty. Ltd. (2008). *Kurzes Software-Handbuch SphygmoCor®*. S. 5-30.
- Bahadir, M., Parlar, H., & Spiteller, M. (2000). *Springer Umwelt-Lexikon*. 2. Auflage. Berlin: Springer-Verlag. S. 725.
- Baulmann, J., Homsí, R., Un, S., Vetter, H., Düsing, R., & Mengden, T. (2004). *Arterial stiffness in arterial hypertension. A new risk factor for left ventricular hypertrophy and cardiac insufficiency?* Deutsche Medizinische Wochenschrift 129(9):447-452.
- Baulmann, J., Weber, T., & Mortensen, K. (2010). *Messmethoden der Arteriellen Gefäßsteifigkeit*. Austrian Journal of Hypertension 14(2):18-24.
- Beelen, R., Hoek, G., van Den Brandt, P., Goldbohm, R., Fischer, P., Schouten, L., et al. (2008). *Long-term effects of traffic-related air pollution on mortality in a Dutch cohort (NLCS-AIR study)*. Environmental health perspectives:116(2):196-202.
- Bell, M. L., Peng, R. D., & Dominici, F. (2006). *The Exposure–Response Curve for Ozone and Risk of Mortality and the Adequacy of Current Ozone Regulations*. Environmental Health Perspectives 114(4):532-536.
- Belz, G. G. (1995). *Elastic properties and Windkessel function of the human aorta*. Cardiovascular Drugs and Therapy 9(1):73-83.
- Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Wolf, P. A. (1994). *Independent Risk Factors for Atrial Fibrillation in a Population-Based Cohort - The Framingham Heart Study*. The Journal of the American Medical Association 271(11):840-844.
- Berger, A., Zareba, W., Schneider, A., Rückerl, R., Ibal-Mulli, A., Cyrys, J., et al. (2006). *Runs of Ventricular and Supraventricular Tachycardia Triggered by Air Pollution in Patients with Coronary Heart Disease*. Journal of Occupational & Environmental Medicine 48(11):1149-1158.
- Blacher, J., Asmar, R., Djane, S., London, G. M., & Safar, M. E. (1999). *Aortic pulse wave velocity as a marker of cardiovascular risk in hypertensive patients*. Hypertension 33:1111-1117.
- Boersma, E., Ulrich, K., De Bacquer, D., De Backer, G., Pyörälä, K., Poldermans, D., et al. (2003). *Blood pressure is insufficiently controlled in European patients with established coronary heart disease*. Journal of Hypertension 21(10):1831-1840.
- Bramwell, J. C., & Hill, A. V. (1922). *The Velocity of the Pulse Wave in Man*. Royal Society of London 93(652):298-306.
- Bräuner, E. V., Forchhammer, L., Møller, P., Simonsen, J., Glasius, M., Wåhlin, P., et al. (2007). *Exposure to Ultrafine Particles from Ambient Air and Oxidative Stress-Induced DNA Damage*. Environmental Health Perspectives 115(8):1177-1182.

- Brook, R. D., Brook, J. R., Urch, B., Vincent, R., Rajagopalan, S., & Silverman, F. (2002). *Inhalation of Fine Particulate Air Pollution and Ozone Causes Acute Arterial Vasoconstriction in Healthy Adults*. *Circulation* 105:1534-1536.
- Brook, R. D., Rajagopalan, S., Pope, C. A., Brook, J. R., Bhatnagar, A., & Diez-Roux, A. V. (2010). *Particulate Matter Air Pollution and Cardiovascular Disease: An Update to the Scientific Statement from the American Heart Association*. *Circulation - Journal of the American Heart Association* 121:2331-2378.
- Brook, R. D., Urch, B., Dvonch, J. T., Bard, R. L., Speck, M., Keeler, G., et al. (2009). *Insights Into the Mechanisms and Mediators of the Effects of Air Pollution Exposure on Blood Pressure and Vascular Function in Healthy Humans*. *Hypertension* 54:659-667.
- Byori, R. (2004). *Measurement of pulse wave "augmentation index (AI)" and its clinical application*. *The Japanese Journal of Clinical Pathology* 52(8):676-685.
- Chalmer, B. J.. (1987). *Understanding statistics*. New York: Marcel Dekker Inc.
- Chuang, K.-J., Chan, C.-C., Su, T.-C., Lee, C.-T., & Tang, C.-S. (2007). *The effect of urban air pollution on inflammation, oxidative stress, coagulation, and autonomic dysfunction in young adults*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* Vol. 176(4):370-376.
- Chuang, K.-J., Yan, Y.-H., Chiu, S.-Y., & Cheng, T.-J. (2011). *Long-term air pollution exposure and risk factors for cardiovascular diseases among the elderly in Taiwan*. *Occupational & Environmental Medicine* 68:64–68.
- Cosselman, K. E., Krishnan, R. M., Oron, A. P., Jansen, K., Peretz, A., Sullivan, J. H., et al. (2012). *Blood Pressure Response to Controlled Diesel Exhaust Exposure in Human Subjects*. *Hypertension* 59: 943-948.
- Dales, R., Liu, L., Szyszkowicz, M., Dalipaj, M., Willey, J., Kulka, R., et al. (2007). *Particulate air pollution and vascular reactivity: the bus stop study*. *International Archives of Occupational and Environmental Health* 81(2):159-164.
- Delfino, R. J., Staimer, N., Tjoa, T., Polidori, A., Arhami, M., & Gillen, D. L. (2008). *Circulating Biomarkers of Inflammation, Antioxidant Activity, and Platelet Activation Are Associated with Primary Combustion Aerosols in Subjects with Coronary Artery Disease*. *Environmental Health Perspectives* 116(7):898-906.
- DIN Deutsches Institut für Normung e. V. (2016). *www.din.de*. Abgerufen am 27. Mai 2016 von <http://www.din.de/de/mitwirken/normenausschuesse/krdl/normen/wdc-beuth:din21:195550191>
- Dorner, T., & Rieder, A. (2004). *Risk management of coronary heart disease – prevention*. *Wiener Medizinische Wochenschrift* 154(11-12):257-265.
- Dott, W., Merck, H. F., Neuser, J., & Osieka, R. (2002). *Lehrbuch der Umweltmedizin, Grundlagen – Untersuchungsmethoden – Krankheitsbilder – Prävention*. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH Stuttgart.

- Dragano, N., Hoffmann, B., Moebus, S., Möhlenkamp, S., Stang, A., Verde, P. E., et al. (2009). *Traffic exposure and subclinical cardiovascular disease: is the association modified by socioeconomic characteristics of individuals and neighbourhoods? Results from a multilevel study in an urban region.* Occupational & Environmental Medicine 66:628-635.
- Engel, U., & Reinecke, J. (1994). *Panelanalyse: Grundlagen. Techniken. Beispiele.* Berlin: De Gruyter Lehrbuch.
- Europäische Union. (2008). *RICHTLINIE 2008/50/EG DES EUROPÄISCHEN PARLAMENTS UND DES RATES vom 21. Mai 2008 über Luftqualität und saubere Luft für Europa.*
- Europäische Union. (2012). *Außenluft - Messverfahren zur Bestimmung der Konzentration von Stickstoffdioxid und Stickstoffmonoxid mit Chemilumineszenz; Deutsche Fassung EN 14211:2012.*
- European Environment Agency. (2012). *Air quality in Europe.* EEA Report 4. S. 23-62.
- European Environment Agency. (2013). *Air pollution fact sheet 2013.* S. 7-14.
- Fahrmeir, L., Kneib, T., & Lang, S. (2007). *Regression Modelle, Methoden und Anwendungen.* Berlin: Springer-Verlag.
- Gehring, U., Heinrich, J., Krämer, U., Grote, V., Hochadel, M., Sugiri, D., et al. (2006). *Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Cardiopulmonary Mortality in Women.* Epidemiology 17(5):545-551.
- Goldberg, M. S., Burnett, R. T., Bailar, J. C., Brook, J., Bonvalot, Y., & Tamblyn, R. (2001). *The Association between Daily Mortality and Ambient Air Particle Pollution in Montreal, Quebec: 1. Nonaccidental Mortality.* Environmental Research 86(1):12-25.
- Greenwald, S. E. (2007). *Ageing of the conduit arteries.* Journal of Pathology 211:157–172.
- Harms, V. (1988). *Biomathematik Statistik und Dokumentation.* Kiel: Harms Verlag.
- Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf. (2012). *Zustimmung zu Studiennummer 3830.* Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf.
- Hellack, B., Soppa, V., Quass, U., Kaminski, H., Neumeyer, A., & Buschka, A. (2014). *Effekte von Partikeln aus Innenraum-Aktivitäten (EPIA).* Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit. Forschungskennzahl 371162205.UBA-FB-00. S. 163-167, S. 172-174.
- Hlimonenko, I., Meigas, K., Viigimaa, M., & Temitski, K. (2007). *Assessment of Pulse Wave Velocity and Augmentation Index in different arteries in patients with severe coronary heart disease.* Engineering in Medicine and Biology Society: 1703 - 1706.

- Hoffmann, B., Luttmann-Gibson, H., Cohen, A., Zanobetti, A., de Souza, C., Foley, C., et al. (2012). *Opposing Effects of Particle Pollution, Ozone, and Ambient Temperature on Arterial Blood Pressure*. *Environmental Health Perspectives* 120(2):241-246.
- Hoffmann, B., Moebus, S., Kröger, K., Stang, A., Möhlenkamp, S., Dragano, N., et al. (2009). *Residential Exposure to Urban Air Pollution, Ankle–Brachial Index, and Peripheral Arterial Disease*. *Epidemiology* 20(2):280-288.
- Hoffmann, B., Moebus, S., Möhlenkamp, S., Stang, A., Lehmann, N., & Dragano, N. (2007). *Residential Exposure to Traffic Is Associated With Coronary Atherosclerosis*. *Circulation - Journal of the American Heart Association* 116:489-496.
- Holtzman, M. J., Cunningham, J. H., Sheller, J. R., Irsigler, G. B., Nadel, J. A., & Boushey, H. A. (1979). *Effect of Ozone on Bronchial Reactivity in Atopic and Nonatopic Subjects*. *American Review of Respiratory Disease* 120(5):1059-1067.
- Holtzman, M. J., Fabbri, L. M., O'Byrne, P. M., Gold, B. D., Aizawa, H., Walters, E. H., et al. (1983). *Importance of Airway Inflammation for Hyperresponsiveness Induced by Ozone*. *American Review of Respiratory Disease* 127(6):686-690.
- Ibald-Mulli, A., Stieber, J., Wichmann, H. E., Koenig, W., & Peters, A. (2001). *Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach*. *American Journal of Public Health* 91(4):571–577.
- Kraft, M., Eikmann, T., Kappos, A., Künzli, N., Rapp, R., Schneider, K., et al. (2005). *The German view: Effects of nitrogen dioxide on human health – derivation of health-related short-term and long-term values*. *International Journal of Hygiene and Environmental Health* 208(4):305-318.
- Krewski, D., Burnett, R. T., Goldberg, M. S., Hoover, K., Siemiatycki, J., Jerrett, M., et al. (2000). *Reanalysis of the Harvard Six Cities study and the American Cancer Society study of particulate air pollution and mortality*. Health Effects Institute.
- Künzli, N., Jerrett, M., Mack, W. J., Beckermann, B., LaBree, L., Gilliland, F., et al. (2005). *Ambient Air Pollution and Atherosclerosis in Los Angeles*. *Environmental Health Perspectives* 113(2):201-206.
- Laden, F., Schwartz, J., Speizer, F. E., & Dockery, D. W. (2006). *Reduction in Fine Particulate Air Pollution and Mortality - Extended Follow-up of the Harvard Six Cities Study*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173(6):667-672.
- Landesamt für Umweltschutz Baden-Württemberg. (1998). *Schwebstaubbelastung in Baden-Württemberg*. Karlsruhe.
- LANUV NRW. (2010). *Gesundheitliche Wirkungen von Feinstaub und Stickstoffdioxid im Zusammenhang mit der Luftreinhalteplanung*. LANUV NRW.
- LANUV NRW. (2014). *Bericht über die Luftqualität im Jahre 2013 - LANUV-Fachbericht 54*. LANUV NRW.

- LANUV NRW. (2015). *Messung von Stickstoff in der Außenluft mit Passivsammlern in NRW - LANUV Fachbericht 59*. LANUV NRW.
- LANUV NRW. (2016). www.lanuv.nrw.de. Abgerufen am 27. Mai 2016 von <https://www.lanuv.nrw.de/umwelt/luft/immissionen/beurteilungsmassstaebel/>
- Laurent, S., Boutouyrie, P., Asmar, R., Gautier, I., Laloux, B., Guize, L., et al. (2001). *Aortic Stiffness Is an Independent Predictor of All-Cause and Cardiovascular Mortality in Hypertensive Patients*. *Hypertension* 37:1236-1241.
- Laurent, S., Cockcroft, J., van Bortel, L., Boutouyrie, P., Giannattasio, C., Hayoz, D., et al. (2006). *Expert consensus document on arterial stiffness: methodological issues and clinical applications*. *European Heart Journal* 27(21):2588 - 2605.
- Lee, L.-Y., & Pisarri, T. E. (2001). *Afferent properties and reflex functions of bronchopulmonary C-fibers*. *Respiration Physiology* 125(1–2):47–65.
- London, G. M. (2005). *Role of arterial wall properties in the pathogenesis of systolic hypertension*. *American Journal of Hypertension* 18(S1):19-22.
- Löwel, H., Kuch, B., Meisinger, C., Müller, J., & Hörmann, A. (2001). *Koronarpatient im Alter – epidemiologische Sicht*. *Herzmedizin* 18:110-119.
- Luís Ferreira Braga, A., Zanobetti, A., & Schwartz, J. (2001). *The Lag Structure Between Particulate Air Pollution and Respiratory and Cardiovascular Deaths in 10 US Cities*. *Journal of Occupational & Environmental Medicine* 43(11):927-933.
- Lundbäck, M., Mills, N. L., Lucking, A., Barath, S., Donaldson, K., & Newby, D. E. (2009). *Experimental exposure to diesel exhaust increases arterial stiffness*. *Particle and Fibre Toxicology* 6:7; doi:10.1186/1743-8977-6-7 (Online 16. Februar 2015).
- Luttmann-Gibson, H., Schuh, H. H., Coull, B. A., Dockery, D. W., Ebel Sarnat, S., Schwartz, J., et al. (2010). *Systemic inflammation, heart rate variability and air pollution in a cohort of senior adults*. *Occupational & Environmental Medicine* 67:625-630.
- Madrigano, J., Baccarelli, A., Wright, R. O., Suh, H., Sparrow, D., Vokonas, P. S., et al. (2010). *Air pollution, obesity, genes and cellular adhesion molecules*. *Occupational & Environmental Medicine* 67:312-317.
- Madsen, C., & Nafstad, P. (2006). *Associations between environmental exposure and blood pressure among participants in the Oslo Health Study (HUBRO)*. *European Journal of Epidemiology* 21(7):485-491.
- McDonnell, W. F., Nishino-Ishikawa, N., Petersen, F. F., Hong Chen, L., & Abbey, D. E. (2000). *Relationships of mortality with the fine and coarse fractions of long-term ambient PM10 concentrations in nonsmokers*. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology* 10:427-436.
- McEniery, C. M., Yasmin, Hall, I. R., Qasem, A., Wilkinson, I. B., & Cockcroft, J. R. (2005). *Normal Vascular Aging: Differential Effects on Wave Reflection and Aortic Pulse Wave Velocity*. *Journal of the American College of Cardiology* 46(9):1755-1760.

- Mitchell, G. F., Conlin, P. R., Dunlap, M. E., Lacourcière, Y., Arnold, J. M., Ogilvie, R. I., et al. (2008). Aortic Diameter, Wall Stiffness, and Wave Reflection in Systolic Hypertension. *Hypertension* 51:105-111.
- Nemmar, A., Hoet, P. H., Dinsdale, D., Vermynen, J., Hoylaerts, M. F., & Nemery, B. (2003). *Diesel Exhaust Particles in Lung Acutely Enhance Experimental Peripheral Thrombosis*. *Circulation - Journal of the American Heart Association* 107:1202-1208.
- Nemmar, A., Hoet, P. H., Vermynen, J., Nemery, B., & Hoylaerts, M. F. (2004). *Pharmacological Stabilization of Mast Cells Abrogates Late Thrombotic Events Induced by Diesel Exhaust Particles in Hamsters*. *Circulation - Journal of the American Heart Association* 110:1670-1677.
- Nichols, W. W. (2005). *Clinical measurement of arterial stiffness obtained from noninvasive pressure waveforms*. *American Journal of Hypertension* 18(S1):3-10.
- Nichols, W., & Singh, B. (2002). *Augmentation index as a measure of peripheral vascular disease state*. *Current Opinion in Cardiology* 17(5):543-551.
- Nilsson, P. M., Engberg, M., Nilsson, J. A., Karlsmose, B., & Lauritzen, T. (2003). Adverse social factors predict early ageing in middle-aged men and women: the Ebeltoft Health Study, Denmark. *Scandinavian journal of public health* 31(4):255-260.
- Nürnberg, J., Keflioglu-Scheiber, A., Opazo Saez, A. M., Wenzel, R. R., Philipp, T., & Schäfers, R. F. (2002). *Augmentation index is associated with cardiovascular risk*. *Journal of Hypertension* 20(12):2407-2414.
- Nürnberg, J., Kribben, A., Philipp, T., & Erbel, R. (2007). Die arterielle Compliance (Gefäßsteifigkeit) zur Aufdeckung einer subklinischen Atherosklerose. *Herz Kardiovaskuläre Erkrankungen* 32(5):379-386.
- Oliver, J. J., & Webb, D. J. (2003). *Noninvasive assessment of arterial stiffness and risk of atherosclerotic events*. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology* 23:554-566.
- O'Rourke, M. F. (1999). *Wave travel and reflection in the arterial system*. *Journal of Hypertension* 17(5):45-7.
- O'Rourke, M. F., Pauca, A., & Jiang, X.-J. (2002). *Pulse wave analysis*. *British Journal of Clinical Pharmacology* 51(6):507-522.
- Pape, H.-C., Kurtz, A., & Silbernagl, S. (Hrsg.). (2014). *Physiologie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.
- Peretz, A., Sullivan, J., Leotta, D., Trenga, C. A., Sands, F. F., Allen, J., et al. (2008). *Diesel exhaust inhalation elicits acute vasoconstriction in vivo*. *Environmental Health Perspectives* 116(7):937-42.
- Peters, A. (2009). *Air Quality and Cardiovascular Health Smoke and Pollution Matter*. *Circulation* 120:924-927.

- Peters, A., Dockery, D. W., Muller, J. E., & Mittleman, M. A. (2001). *Increased Particulate Air Pollution and the Triggering of Myocardial Infarction*. *Circulation* 103:2810-2815.
- Plouin, P.-F., Rossignol, P., & Bobrie, G. (2006). Hypertension in the elderly. *Bulletin de L'Académie nationale de médecine* 190(4-5):793-805.
- Pope, C. A., & Dockery, D. W. (2006). *Health Effects of Fine Particulate Air Pollution: Lines that Connect*. *Journal of the Air & Waste Management Association* 56(6):709-742.
- Pope, C. A., Burnett, R. T., Thurston, G. D., Thun, M. J., Calle, E. E., Krewski, D., et al. (2004). *Cardiovascular Mortality and Long-Term Exposure to Particulate Air Pollution - Epidemiological Evidence of General Pathophysiological Pathways of Disease*. *Circulation* 109:71-77.
- Pope, C. A., Thun, M. J., Namboodiri, M. M., Dockery, D. W., Evans, J. S., Speizer, F. E., et al. (1995). *Particulate Air Pollution as a Predictor of Mortality in a Prospective Study of U.S. Adults*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 151(3):669-674.
- Poursafa, P., Kelishadi, R., Lahijanzadeh, A., Modaresi, M., Javanmard, S. H., & Assari, R. (2011). *The relationship of air pollution and surrogate markers of endothelial dysfunction in a population-based sample of children*. *BMC Public Health* 11:115; doi:10.1186/1471-2458-11-115 (Online 16. Februar 2015).
- Prugger, C., Heidrich, J., Wellmann, J., Dittrich, R., Brand, S.-M., Telgmann, R., et al. (2012). *Trends kardiovaskulärer Risikofaktoren bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit - Ergebnisse der EUROASPIRE I, II und III Surveys in der Region Münster*. *Deutsches Ärzteblatt* 109(17):303-10.
- Qureshi, G., Brown, R., Saliccioli, L., Qureshi, M., Rizvi, S., Farhan, S., et al. (2007). *Relationship between aortic atherosclerosis and non-invasive measures of arterial stiffness*. *Atherosclerosis* 195(2):190–194.
- Raaschou-Nielsen, O., Andersen, Z. J., Beelen, R., Samoli, E., Stafoggia, M., Weinmayr, G., et al. (2013). *Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE)*. *The Lancet Oncology* 14(9):813-822.
- Rich, D. Q., Kipen, H. M., Zhang, J., Kamat, L., Wilson, A. C., & Kostis, J. B. (2010). *Triggering of Transmural Infarctions, but Not Nontransmural Infarctions, by Ambient Fine Particles*. *Environmental Health Perspectives* 118(9):1229-1234.
- Rückerl, R., Ibal-Mulli, A., Koenig, W., Schneider, A., Woelke, G., Cyrys, J., et al. (2006). *Air Pollution and Markers of Inflammation and Coagulation in Patients with Coronary Heart Disease*. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 173(4):432-441.
- Safar, M. E., Henry, O., & Meaume, S. (2002). *Aortic Pulse Wave Velocity: An Independent Marker of Cardiovascular Risk*. *The American Journal of Geriatric Cardiology* 11(5):295–304.
- Soppa, V. (2012). *Standard Operation Procedures (SOP) zur Durchführung der Messung des Blutdrucks*. Umweltbundesamt. S. 1-6.

- Soppa, V. J., Schins, R. P., Hennig, F., Hellack, B., Quass, U., Kaminski, H., et al. (2014). *Respiratory Effects of Fine and Ultrafine Particles from Indoor Sources—A Randomized Sham-Controlled Exposure Study of Healthy Volunteers*. *International Journal of Environmental Research and Public Health* 11(7):6871-6889.
- Soppa, V., & Shinnawi, S. (2012). *Standard Operation Procedures (SOP) zur Durchführung der Pulswellenanalyse (PWA), Pulswellengeschwindigkeit (PWV) und der Herzratenvariabilität (HRV) im Rahmen der EPIA-Studie*. S. 1-23.
- Staessen, J. A., Gasowski, J., Wang, J. G., Thijs, L., Hond, E. D., Boissel, J.-P., et al. (2000). Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *The Lancet* 355(9207):865–872.
- Sytkowski, P., D'Agostino, R., Belanger, A., & Kannel, W. (1996). Secular trends in long-term sustained hypertension, long-term treatment, and cardiovascular mortality. The Framingham Heart Study 1950 to 1990. *Circulation* 93(4):697-703.
- Textor, J., Hardt, J., & Knüppel, S. (2011). *DAGitty: A Graphical Tool for Analyzing Causal Diagrams*. *Epidemiology* 22(5):745.
- Umweltbundesamt. (2004). *Feststellung und Bewertung von Immissionen - Leitfaden zur Immissionsüberwachung in Deutschland*. Berlin: S. 30, 70-71, 81, 180, 225.
- Valacchi, G., & Bocci, V. (2000). *Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells*. *Mediators of Inflammation* 9(6):271-276.
- Vlachopoulos, C., & O'Rourke, M. (2000). *Genesis of the normal and abnormal arterial pulse*. *Current Problems in Cardiology* 25(5):303-67.
- Wang, X., Keith, J. C., Struthers, A. D., & Feuerstein, G. Z. (2008). *Assessment of Arterial Stiffness, A Translational Medicine Biomarker System for Evaluation of Vascular Risk*. *Cardiovascular Therapeutics* 26(3):214–223.
- World Health Organization (Regional Office for Europe). (2013). *Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP Project*. S. 4-27.
- World Health Organization. (2004). *Health aspects of air pollution - Results from the WHO-project "Systematic review of health aspects of air pollution in europe"*. Genf: S. 1-20.
- World Health Organization. (2006). *WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide*. Global update 2005. Genf: World Health Organization. S. 5-17.
- World Health Organization. (2014). *7 million premature deaths annually linked to air pollution*. Abgerufen am 18. Februar 2015 von <http://www.who.int/mediacentre/news/releases/2014/air-pollution/en/>
- Zanobetti, A., Franklin, M., Koutrakis, P., & Schwartz, J. (2009). *Fine particulate air pollution and its components in association with cause-specific emergency admissions*. *Environmental Health* 8:58; doi:10.1186/1476-069X-8-58 (Online 16. Februar 2015).

Zimmermann-Janschitz, S. (2013). *Statistik in der Geographie: Eine Exkursion durch die deskriptive Statistik*. Heidelberg: Springer.

Zoungas, S., & Asmar, R. P. (2007). *ARTERIAL STIFFNESS AND CARDIOVASCULAR OUTCOME*. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology* 34(7):647–651.

7. Anhang

7.1 Abbildungsverzeichnis

Abb. 1:	Wirkort und Schädigungspotential von Emissionen.....	6
Abb. 2:	Verlauf von systolischem und diastolischem Blutdruck bei Männern und Frauen mit steigendem Alter.....	8
Abb. 3:	Rekrutierung nach der ersten Feldphase.....	18
Abb. 4:	Rekrutierung nach der zweiten Feldphase.....	18
Abb. 5:	SphygmoCor CPV®.....	25
Abb. 6:	Pulswellenanalyse.....	27
Abb. 7:	Bestimmung der <i>carotido-femorale</i> n PWV.....	28
Abb. 8:	Aorten-Pulsstelle.....	29
Abb. 9:	Platzierung der EKG-Elektroden.....	31
Abb. 10:	DAG 1.....	35
Abb. 11:	DAG 2.....	35
Abb. 12:	DAG 3.....	36
Abb. 13:	Effekt von NO ₂ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	51
Abb. 14:	Effekt von NO ₂ [µg/m ³] an verschiedenen ma auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	52
Abb. 15:	Effekt von PM _{2,5} [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	53
Abb. 16:	Effekt von PM ₁₀ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	55
Abb. 17:	Effekt von O ₃ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	56
Abb. 18:	Effekt von O ₃ [µg/m ³] an verschiedenen ma auf den systolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	57
Abb. 19:	Effekt von NO ₂ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den diastolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	58

Abb. 20:	Effekt von NO ₂ [µg/m ³] an verschiedenen ma auf den diastolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	59
Abb. 21:	Effekt von O ₃ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den diastolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	60
Abb. 22:	Effekt von O ₃ [µg/m ³] an verschiedenen ma auf den diastolischen Blutdruck [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	61
Abb. 23:	Effekt von NO ₂ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI).....	62
Abb. 24:	Effekt von NO ₂ [µg/m ³] an verschiedenen ma auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI).....	63
Abb. 25:	Effekt von PM _{2,5} [µg/m ³] an verschiedenen lag auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI).....	64
Abb. 26:	Effekt von PM ₁₀ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI).....	65
Abb. 27:	Effekt von O ₃ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf die PWV [m/s] pro IQR (β mit 95 % KI).....	66
Abb. 28:	Effekt von NO ₂ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den zentralen AP [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	67
Abb. 29:	Effekt von PM ₁₀ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den zentralen AP [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	68
Abb. 30:	Effekt von PM _{2,5} [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den zentralen AP [mmHg] pro IQR (β mit 95 % KI).....	69
Abb. 31:	Effekt der Anreisezeit (h) und des Verkehrsmittels (ÖPNV vs. PKW) auf den zentralen AP [mmHg] (β mit 95 % KI).....	70
Abb. 32:	Effekt von PM _{2,5} [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den zentralen Alx [%] pro IQR (β mit 95 % KI).....	71
Abb. 33:	Effekt von PM ₁₀ [µg/m ³] an verschiedenen lag auf den zentralen Alx [%] pro IQR (β mit 95 % KI).....	72
Abb. 34:	Effekt der Anreisezeit (h) und des Verkehrsmittels (ÖPNV vs. PKW) auf den zentralen Alx [%] (β mit 95 % KI).....	73
Abb. 35:	Grenzwerte für Luftschadstoffe in Europa.....	78

7.2 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Messstationen des LANUV NRW.....	20
Tabelle 2:	Deskription der EPIA-Studienpopulation (N=56) von Oktober 2012 - Juni 2013.....	44
Tabelle 3:	Deskription verschiedener Verhaltensweisen in der Woche vor dem jeweiligen Untersuchungstag (N=264).....	45
Tabelle 4:	Deskription der kalendarischen Daten von Oktober 2012 - Juni 2013.....	46
Tabelle 5:	Deskription der Luftschadstoffe.....	47
Tabelle 6:	Deskription der abhängigen Variablen (N=264).....	48
Tabelle 7:	Korrelation der <i>Outcome</i> -Variablen.....	49
Tabelle 8:	Korrelation der Expositionsvariablen aller täglichen Werte während der Studienzeit von Oktober 2012 - Juni 2013.....	50

7.3 Weitere Anhänge

Anlage 1: SCREENING-Fragebogen (aus dem IUTA)

Studie zu Ultrafeinstaubquellen in Innenräumen und deren biologischer Wirkung

Name: _____

ID : |_|_|_|_|

Datum: |_|_|_|_|. |_|_|_|_|. |_|_|_|_|_|

1	Geburtsdatum	_ _ _ . _ _ _ _ . _ _ _ _ _ t t . m m . j j j j
2	Wohnort	_____
3	Nationalität	_____
4	Verstehen und sprechen Sie fließend Deutsch?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
5	Üben Sie zur Zeit eine berufliche Tätigkeit aus? Wenn ja, welche? _____ _____	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
6	Sind Sie zurzeit schwanger?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
7	Planen Sie in den nächsten 6 Monaten eine Schwangerschaft?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
8	Rauchen Sie?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ (Ex-Raucher) Nein ☐ ₂ (noch nie geraucht)
9	Sind Sie täglichem Passivrauch ausgesetzt?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
10	Sind Sie beruflich erhöhtem Feinstaub ausgesetzt (wie z.B. Schüttgut, Schleifen)? Wenn ja, wann und wie lange? _____ _____	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃

11	Waren Sie früher beruflich erhöhtem Feinstaub ausgesetzt (wie z.B. Schüttgut)? Wenn ja, wann und wie lange? _____ _____	Ja ☐₁ Nein ☐₂ Weiß nicht ☐₃
12	Sind Sie in Ihrer Freizeit erhöhtem Feinstaub ausgesetzt? Wenn ja, wann und wie lange? _____ _____	Ja ☐₁ Nein ☐₂ Weiß nicht ☐₃
13	Leiden Sie an einer Krebserkrankung? Wenn ja, an welcher? _____ _____	Ja ☐₁ Nein ☐₂ Weiß nicht ☐₃
13a	Ist die Behandlung dieser Krebserkrankung erfolgreich abgeschlossen?	Ja ☐₁ Nein ☐₂ Weiß nicht ☐₃
14	Leiden Sie an Herz-Kreislauf-Erkrankungen? Wenn ja, an welchen? _____ _____	Ja ☐₁ Nein ☐₂ Weiß nicht ☐₃
15	Leiden Sie an Bluthochdruck?	Ja ☐₁ Nein ☐₂ Weiß nicht ☐₃
15a	Wenn ja, ist dieser medikamentös stabil eingestellt?	Ja ☐₁ Nein ☐₂
16	Leiden Sie an Lungenerkrankungen? Wenn ja, an welchen? _____ _____	Ja ☐₁ Nein ☐₂ Weiß nicht ☐₃
17	Leiden Sie an Diabetes?	Ja ☐₁ Nein ☐₂ Weiß nicht ☐₃
18	Leiden Sie an chronischen Infektionskrankheiten? Wenn ja, an welchen? _____	Ja ☐₁ Nein ☐₂ Weiß nicht ☐₃

19	Hatten Sie jemals einen Schlaganfall? Wenn ja, wann? _____ _____	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
20	Leiden Sie an einer Schilddrüsenerkrankung? Wenn ja, an welcher? _____ _____	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
21	Leiden Sie an neurologischen oder mentalen Erkrankungen? Wenn ja, an welchen? _____ _____	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
22	Leiden Sie an rheumatologischen Erkrankungen?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
23	Leiden Sie an anderen chronischen Erkrankungen? Wenn ja, an welchen? _____ _____	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
24	Ist in den nächsten 6 Monaten eine Operation geplant?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
25	Haben Sie Heuschnupfen?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
26	Nehmen Sie derzeit Medikamente ein? a) bei Bedarf? b) regelmäßig?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
26a	Medikamenteneinnahme bei Bedarf? Wenn ja, welche? _____ _____	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂

26b	Dauermedikation? Wenn ja, welche? 	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
27	Nehmen Sie Nahrungsergänzungsmittel/ Vitaminpräparate? Wenn ja, welche? Wie häufig? 	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
28	Betreiben Sie Sport? Wenn ja, welchen? Wie häufig? 	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
Kontraindikationen Lungenfunktionstest		
29	Haben Sie ein Aortenaneurysma? (Aufdehnung der Hauptschlagader)	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
30	Hatten Sie einen Herzinfarkt in den letzten 3 Monaten?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
31	Hatten Sie eine Operation im Brust- oder Bauch-bereich in den letzten 3 Monaten?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
32	Hatten Sie eine Augenoperation im letzten Monat?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
33	Waren Sie in den letzten 3 Monaten schwanger?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
34	Nehmen Sie Tuberkulosemedikamente ein?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
Kontraindikationen Bronchospasmolyse		

35	Stillen Sie momentan?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
Kontraindikationen Blutabnahme		
36	Leiden Sie an Hämophilie?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂ Weiß nicht ☐ ₃
36a	Nehmen Sie Medikamente ein, die die Blutgerinnung hemmen? Wenn ja, welche? _____	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂
Kontraindikationen Nasallavage		
37	Leiden Sie an Verletzungen oder offenen Wunden im Nasenraum?	Ja ☐ ₁ Nein ☐ ₂

Anlage 2: Hauptfragebogen (aus dem IUTA)

Hauptfragebogen

Start

S1	Datum (TT.MM.JJJJ)			
S2	Uhrzeit (Std. Min.)			
S3	Probanden-ID			
S4	Untersucher-ID			

Soziodemografische Faktoren und Sozioökonomischer Status

SF1	Geschlecht	☐ 1 ☐ 2	Männlich Weiblich	
SF2	Wann sind Sie geboren? (TT.MM.JJJJ)			

Ethnizität

SFE1	Wo sind Sie geboren? Bitte verwenden Sie die heutige Staatsbezeichnung!	☐ 1 ☐ 2	Deutschland (in den heutigen Grenzen) In einem anderen Land und zwar: Geburtsland	
------	---	--	---	--

Familienstand

SFF1	Welchen Familienstand haben Sie? Mit „Verheiratet“ meinen wir auch eingetragene Lebenspartnerschaft	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5	Verheiratet mit Ehepartner/in zusammen lebend Verheiratet mit Ehepartner/in getrennt lebend Ledig Geschieden Verwitwet	
SFF2	Haben Sie einen festen Partner/ Partnerin? INT: Nicht fragen, wenn SFF1=1	☐ 1 ☐ 2	Ja Nein	

Ausbildung

SFA1	Welchen höchsten allgemeinen Schulabschluss haben Sie? Sagen Sie es mir bitte anhand dieser Liste.	☐ 1 ☐ 2	Schulabgang ohne Abschluss Hauptschulabschluss / Volksschulabschluss	
------	---	--	---	--

		☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8	Realschulabschluss / Mittlere Reife/ Fachschulreife Polytechnische Oberschule 10. Klasse (vor 1965: 8. Klasse) Fachhochschulreife / fachgebundene Hochschulreife / Fachoberschule allgemeine Hochschulreife (Abitur, EOS, Berufsausbildung mit Abitur) anderer Schulabschluss: _____ noch in Schulausbildung, Art der Schule: _____	
Erwerbsstatus				
SFEs 1	Üben Sie derzeit eine berufliche Tätigkeit aus?	☐ 1 ☐ 2	Ja Wenn ja, welche? _____ Nein	
SFEs 2	Waren Sie jemals arbeitslos?	☐ 1 ☐ 2	Ja Nein	
SFEs 3	Wie lange sind Sie insgesamt arbeitslos gewesen?		Vor 1990: _____ Jahre oder _____ Monate arbeitslos Seit 1990: _____ Jahre oder _____ Monate arbeitslos	

Medizinische Anamnese

Stoffwechselerkrankungen					
		1) Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt [Erkrankung] diagnostiziert? 1: Ja 2: nein 3: Weiß nicht	2) In welchem Jahr oder in welchem Alter wurde zum ersten Mal [Erkrankung] diagnostiziert? Jahr _____ oder Alter _____	3) Hatten Sie in den letzten 12 Monaten [Erkrankung]? 1: Ja 2: nein 3: Weiß nicht	4) Wurden Sie in den letzten 12 Monaten wegen [Erkrankung] behandelt? 1: Ja 2: nein 3: Weiß nicht
MASt1	Stoffwechselerkrankungen (z.B. Diabetes, erhöhte Blutfette, Gicht/ Harnsäurerkrankung)	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	Jahr _____ oder Alter _____	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3
Block Diabetes Ende					
MASt2	Erhöhte Blutfette (Cholesterin, Triglyceride)	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	Jahr _____	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3

			oder Alter		
MASt3	Gicht/ Harnsäure- erkrankungen	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
Rheumatologische und muskuloskelettale Erkrankungen					
MAR1	Arthrose: Hüft-/ Knie-/ Fingergelenke	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
MAR2	Entzündliche rheumatische Erkrankungen (Rheumatoi- de Arthritis, entzündliche Wirbelsäulenerkrankungen)	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
MAR2a	Rheumatoide Arthritis/ chronische Polyarthritis	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
MAR2b	Entzündliche Wirbelsäu- lenerkrankungen/ ankylosie- rende Spondylitis, Morbus Bechterew	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
MAR3	Autoimmunerkrankungen (z.B. Lupus erythematodes, Sjörgen-Syndrom)	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
		1) Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt [Erkrankung] diagnostiziert? 1: Ja 2: nein 3: Weiß nicht	2) In welchem Jahr oder in welchem Alter wurde zum ersten Mal [Erkrankung] diagnosti- ziert? Jahr oder Alter	3) Hatten Sie in den letzten 12 Monaten [Erkran- kung] ? 1: Ja 2: nein 3: Weiß nicht	4) Wurden Sie in den letzten 12 Monaten wegen [Erkrankung] behandelt? 1: Ja 2: nein 3: Weiß nicht
Allergien					
MAA1	Allergien (z.B. Heuschnupfen, Nahrungsmittelallergien, Tier- haarallergien, Hausstauballergie)	₁ ₂ ₃			
MAA2	Heuschnupfen	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
MAA3	Nahrungsmittelallergie	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
MAA4	Hausstauballergie	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
MAA5	Tierhaarallergie	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃
Magen-Darm-Erkrankungen					
MAMD1	Sodbrennen/ Reflux	₁ ₂ ₃	Jahr oder Alter	₁ ₂ ₃	₁ ₂ ₃

MAMD2	Colitis ulcerosa, Morbus Crohn	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃	Jahr oder Alter	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃
		1) Wurde bei Ihnen jemals von einem Arzt [Erkrankung] diagnostiziert? 1: Ja 2: nein 3: Weiß nicht	2) In welchem Jahr oder in welchem Alter wurde zum ersten Mal [Erkrankung] diagnostiziert? Jahr oder Alter	3) Hatten Sie in den letzten 12 Monaten [Erkrankung] ? 1: Ja 2: nein 3: Weiß nicht	4) Wurden Sie in den letzten 12 Monaten wegen [Erkrankung] behandelt? 1: Ja 2: nein 3: Weiß nicht
Hauterkrankungen					
MAH1	Hauterkrankungen (z.B. Neurodermitis, Schuppenflechte)	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃			
Neurologische und mentale Erkrankungen					
MANM1	Neurologische und psychische Erkrankungen (z.B. Krampfanfall, Parkinson-Syndrom, Depression, Multiple Sklerose, Migräne)	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃			
MANM2	Depression	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃	Jahr oder Alter	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃
MANM3	Migräne	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃	Jahr oder Alter	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃
Krebserkrankung					
MAK1	Krebserkrankung	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃	Jahr oder Alter	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃
MAK1a	Um welche Krebserkrankung handelt es sich?		Krebserkrankung		

Alkohol

A1	Haben Sie jemals Alkohol getrunken?	☐ ₁ ☐ ₂	Ja Nein	Blockende
A2	Wie oft haben Sie in den letzten 12 Monaten im Durchschnitt alkoholische Getränke, also z.B. ein Glas Wein, Bier, Mixgetränk, Schnaps oder Likör getrunken?	☐ ₁ ☐ ₂ ☐ ₃ ☐ ₄ ☐ ₅ ☐ ₆ ☐ ₇	Nie Nur zu besonderen Anlässen 1 mal pro Monat oder seltener 2-4 Mal pro Monat 2-3 Mal pro Woche 4 Mal oder mehrmals pro Woche aber nicht täglich Täglich	A7

A3	Wie viel Bier, Wein, Sekt, Apfelwein oder Alkopops trinken Sie gewöhnlich an Werktagen (von Montag bis Donnerstag)?		Insgesamt über alle Werktage _ _ _ _ _ _ _ _ Liter	
A4	Wie viel Bier, Wein, Sekt, Apfelwein oder Alkopops trinken Sie gewöhnlich an Wochenenden (Freitag, Samstag, Sonntag)?		Insgesamt am Wochenende _ _ _ _ _ _ _ _ Liter	
A5	Wie viele Zentiliter Spirituosen, Likör, Cocktails trinken Sie gewöhnlich an Werktagen (von Montag bis Donnerstag)? <i>Ein Schnaps: 2cl Ein Cocktail: 4cl, Likör: 4cl</i>		Insgesamt über alle Werktage _ _ _ _ cl	
A6	Wie viele Zentiliter Spirituosen, Likör, Cocktails trinken Sie gewöhnlich an Wochenenden (Freitag, Samstag, Sonntag)? <i>Ein Schnaps: 2cl Ein Cocktail: 4cl, Likör: 4cl</i>		Insgesamt am Wochenende _ _ _ _ cl	Blockende
A7	Warum haben Sie in den letzten 12 Monaten keinen Alkohol getrunken? <i>Mehrfachantworten möglich</i>	☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4 ☐ 5 ☐ 6 ☐ 7 ☐ 8	Vorliegen einer Erkrankung Andere gesundheitliche Gründe/ zum Schutz meiner Gesundheit Empfehlung eines Arztes Finanzielle Gründe Religiöse Gründe Ich bin trockene/r Alkoholiker/in Andere Gründe Weiß nicht	

Sportliche Aktivität

	Denken Sie an all Ihre anstrengenden Aktivitäten in den vergangenen 7 Tagen . Anstrengende Aktivitäten bezeichnen Aktivitäten die starke körperliche Anstrengungen erfordern und bei denen Sie deutlich stärker atmen als normal. Denken Sie dabei nur an körperliche Aktivitäten, die Sie für mindestens 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben.				
SA1	An wie vielen der vergangenen 7 Tagen haben Sie anstrengende körperliche Aktivitäten wie schweres Heben, Aerobic oder schnelles Fahrradfahren betrieben? <i>Denken Sie dabei nur an körperliche Aktivitäten, die Sie für mind. 10 Minuten ohne Unterbrechung verrichtet haben.</i>	☐ 1 ☐ 2	☐ 1 ☐ 2	_ _ Tage pro Woche Keine anstrengenden körperlichen Aktivitäten	UI1
SA1a	Wie viel Zeit haben Sie für gewöhnlich an einem dieser Tage mit anstrengender körperlicher Aktivität	☐ 1 ☐ 2	☐ 1 ☐ 2	_ _ _ Stunden pro Tag _ _ _ _ Minuten pro Tag	

Anlage 3: Immissionswerte, Grenzwerte, Schwellenwerte und Zielwerte zur Beurteilung der Luftqualität (LANUV NRW, 2016)

Luftverunreinigender Stoff und Zeitbezug	Bemerkungen	Immissions-/ Grenz-/ Ziel-/ Schwellen-Wert	Vorschrift / Richtlinie
Schwefeldioxid			
Jahresmittel		50 µg/m³	T A Luft
Tagesmittel		125 µg/m³/ 3 zulässige Überschreitungen pro Jahr	39. BImSchV (2008/50/EG), T A Luft
Stundenwert	1)	350 µg/m³/ 24 zulässige Überschreitungen pro Jahr	39. BImSchV (2008/50/EG), T A Luft
Stundenwert	2) Alarmwert	500 µg/m³	39. BImSchV (2008/50/EG)
Partikel PM₁₀			
Tagesmittel	1)	50 µg/m³ / 35 zulässige Überschreitungen pro Jahr	39. BImSchV (2008/50/EG), T A Luft
Jahresmittel	1)	40 µg/m³	39. BImSchV (2008/50/EG), T A Luft
Partikel PM_{2,5}			
Jahresmittel	Zielwert ab 2010 Grenzwert ab 2015	25 µg/m³	39. BImSchV (2008/50/EG), T A Luft
Verpflichtung in Bezug auf die Expositionskonzentration (nationale Ebene)	Mittelwert von Stationen im städtischen Hintergrund über jeweils 3 Jahre ab 2015	20 µg/m³	39. BImSchV (2008/50/EG), T A Luft
Stickstoffdioxid			
Stundenmittel	1)	200 µg/m³ / 18 zulässige Überschreitungen pro Jahr	39. BImSchV (2008/50/EG), T A Luft
Stundenmittel	2) Alarmwert	400 µg/m³	39. BImSchV

			(2008/50/EG)
Jahresmittel	1)	40 µg/m³	39. BImSchV (2008/50/EG), T A Luft
Ozon			
Achtstundenwert	3) Zielwert ab 2010	120 µg/m³ / an höchstens 25 Tagen im Jahr	39. BImSchV (2008/50/EG)
Einstundenwert	Informationsschwelle	180 µg/m³	39. BImSchV (2008/50/EG)
Einstundenwert	Alarmschwelle	240 µg/m³	39. BImSchV (2008/50/EG)

µg/m³ = Mikrogramm pro Kubikmeter

Danksagung

An erster Stelle möchte ich Professor Dr. med. Barbara Hoffmann MPH für die ausgesprochen gute Betreuung, die sehr angenehme Arbeitsatmosphäre, die wertvollen Diskussionen sowie die fachliche und persönliche Unterstützung ganz herzlich danken.

Auch möchte ich Professor Dr. sc. hum. Oliver Kuß sowohl für seine wertvollen statistischen Ratschläge und Hinweise danken als auch dafür, dass er sich bereit erklärt hat, als Zweitgutachter zur Verfügung zu stehen.

Mein ganz besonderer Dank gilt ebenfalls allen aktuellen und ehemaligen Mitgliedern der Arbeitsgruppe Umweltepidemiologie von Professor Dr. med. Barbara Hoffmann MPH für die stets kollegiale Zusammenarbeit und ihre Hilfsbereitschaft, die wesentlich zum Gelingen dieser Forschungsarbeit beigetragen haben.

Nicht zuletzt möchte ich meiner Familie und meinen Freunden danken.

Meinem Ehemann, Florian Schwartz, danke ich von ganzem Herzen für seine unermüdliche Unterstützung, seine Motivation und Liebe.

Auch möchte ich meiner Schwester, Kamelia Samet, für ihre wertvollen Ratschläge und ihren liebevollen Rückhalt zu jeder Stunde ganz besonders danken.

Meiner Mutter, Narges Rafizadeh, danke ich von ganzem Herzen für ihre fortwährende Unterstützung, ihre hingebungsvolle Fürsorge und unendliche Liebe. Dafür bin ich auf ewig dankbar!

Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere an Eides statt, dass die Dissertation selbstständig und ohne unzulässige fremde Hilfe erstellt und die hier vorgelegte Dissertation nicht von einer anderen Medizinischen Fakultät abgelehnt worden ist.

Cate-Emilia Schwartz