

Project number: 003777 7205 UKAGEP

Report number: [trägt die UBA-Bibliothek ein]

## **Health Effects of Ultrafine Particles**

### **Systematic literature search and the potential transferability of the results to the German setting**

by

Simone Ohlwein MPH, Prof. Barbara Hoffmann MD et MPH

Institute for Occupational, Social and Environmental Medicine, University hospital Düsseldorf

Ron Kappeler MSc Med. Sci. Techn., Meltem Kutlar Joss MSc ETH Environmental Sc. et MPH,  
Prof. Nino Künzli MD et PhD

Swiss Tropical and Public Health Institute, Switzerland

Institute for Occupational, Social and Environmental Medicine.

*Postal address:* Universitätsklinikum Düsseldorf | AG Umweltepidemiologie |

PO box 101007; 40001 Düsseldorf

*Visitor's address:* Gurlittstr. 55/II; 40223 Düsseldorf

On behalf of the German Environmental Agency and the Swiss Federal Office for the Environment

Financial support was provided by the Federal Ministry of Education and Research (Grant 01KX1460)

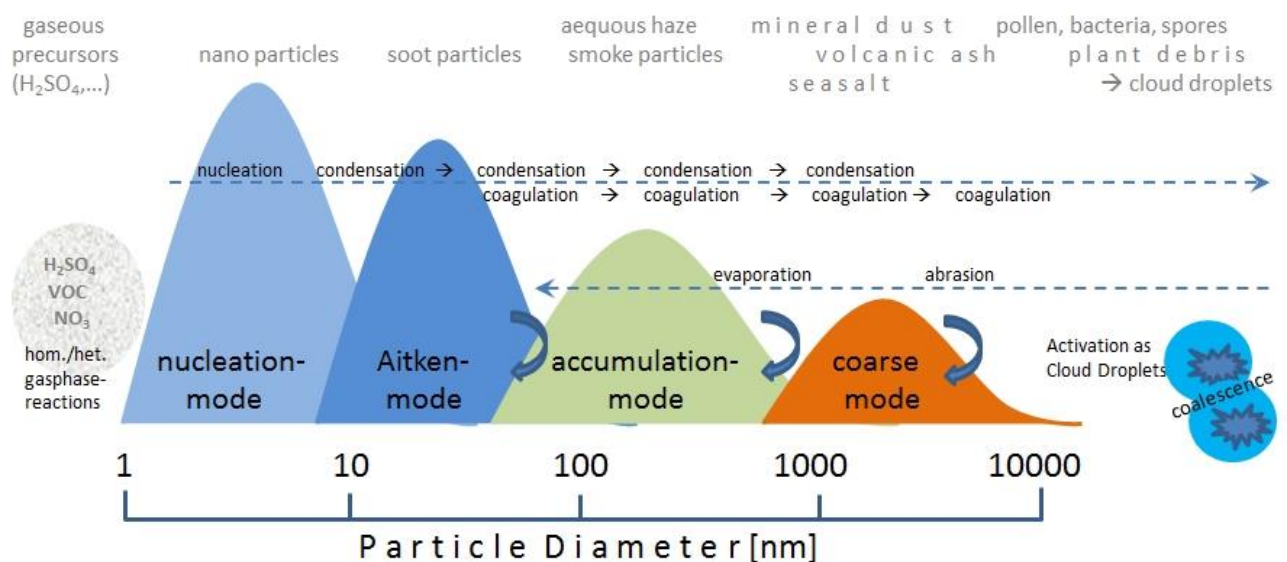
Completion date: February 2018

## Zusammenfassung

### Hintergrund

Ultrafeine Partikel (UFP) bzw. Ultrafeinstäube sind Partikel, welche einen aerodynamischen Durchmesser von maximal 100 Nanometer haben. Da UFP nur einen geringen Anteil zur Partikelmasse der Umgebungsluft beitragen, werden UFP meist als Partikelanzahl pro ml erfasst. Darüber hinaus werden in der epidemiologischen Forschung Partikelfractionen unterschiedlicher Größenfractionen genutzt. Dazu zählen nucleation-mode Partikel (Durchmesser von bis zu ca. 20 nm), Aitken-mode Partikel (Kondensationspartikel mit einem Durchmesser von ca. 10 bis 80 nm) sowie accumulation-mode Partikel (Partikel aus Kondensation und Koagulation mit einem Durchmesser von ca. 50 bis 1.000 nm). UFP unterscheiden sich aufgrund physikalischer und chemischer Eigenschaften von größeren Partikeln und werden direkt emittiert oder aus Vorläufersubstanzen im Rahmen sekundärer atmosphärischer Prozesse gebildet. In städtischen Gebieten stammen die UFP vor allem aus Verbrennungsprozessen durch motorisierte Fahrzeuge, insbesondere in Straßennähe (Health Effects Institute, 2013; Kelly et al., 2012).

Abbildung 1: Größenfractionen luftgetragener Partikel (Deutscher Wetterdienst, 2018)



**Aufgrund ihrer geringen Größe können UFP nach Inhalation bis in den Alveolarbereich eindringen und sogar Zellmembranen durchdringen. Hierdurch können sie in die Blutbahn übergehen sowie letztlich in alle Körperorgane inklusive des Gehirns und des Nervensystems gelangen.**

Experimentelle Studien deuten auf einen Zusammenhang von UFP mit kardiovaskulärer und respiratorischer Morbidität und Mortalität sowie der Entstehung von lokalen und systemischen Entzündungsprozessen sowie adverse Effekte auf Gehirn und Stoffwechsel hin (Health Effects Institute, 2013). Mehrere Expertenkommissionen haben in den vergangenen Jahren eine kritische Interpretation unter anderem der epidemiologischen Evidenz der zu UFP vorliegenden Erkenntnisse vorgenommen (Health Effects Institute, 2013; World Health Organization, 2013). Die vom Health Effects Institute (HEI), Boston und der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eingesetzten Kommissionen stellten im Jahr 2013 fest, dass es zwar wissenschaftliche Hinweise auf gesundheitsschädigende Wirkungen von UFPs gibt, wobei aber speziell für epidemiologische

Studien die Evidenz insgesamt noch nicht ausreicht, um eine gesetzliche Regulierung von UFPs zu empfehlen.

Unsere Literaturrecherche und das bisherige Wissen basieren auf einigen relevanten Übersichtsarbeiten, die in den letzten Jahren veröffentlicht wurden. Als erstes ist der HEI-Review zu nennen, welcher die bis dahin umfangreichste und vollständigste Datenbasis zu einer möglichen Assoziation zwischen UFP und verschiedensten Gesundheitsendpunkten liefert. Adverse Gesundheitseffekte durch UFP werden als möglich, jedoch nicht eindeutig erwiesen bewertet. Gründe für diese uneindeutige Lage sind unterschiedliche Gesundheitsendpunkte und verwendete Studiendesigns, die einen direkten Vergleich von Studienergebnissen verhindern, unterschiedliche und möglicherweise verzerrte Expositionserfassungen sowie fehlende Studien, welche für weitere Luftschadstoffe adjustiert haben. Darüber hinaus hat die HEI-Suche keine Langzeitstudie identifiziert, so dass die Evidenzlage insgesamt nicht ausreichend war, um Regulierungsmaßnahmen bezüglich UFP zu empfehlen.

Eine weitere Übersichtsarbeit dokumentiert Ergebnisse einer Expertenkonferenz zu Gesundheitseffekten durch die Exposition gegenüber UFP (Baldauf et al., 2016). Die Teilnehmerinnen und Teilnehmer resümieren, dass epidemiologische Kurzzeitstudien auf einen Zusammenhang zwischen verkehrsinduzierten Feinstaub (welcher reich an UFP ist) und adversen kardiovaskulären Gesundheitsendpunkten hinweisen. Jedoch können beobachtete adverse Gesundheitseffekte durch UFP nicht zuverlässig von einer potentiellen Mitwirkung weiterer Luftschadstoffe separiert werden. Ähnlich wie das HEI fassen Baldauf et al. (2016) zusammen, dass der aktuelle Forschungsstand keine ausreichende Evidenz liefert, dass UFP toxischer sind als andere Partikelfractionen. Nichtsdestotrotz liefern toxikologische Erkenntnisse Hinweise bezüglich potentieller Gesundheitseffekte durch UFP, was es nötig macht, die Partikelgröße bei der Erfassung adverser Effekte durch Feinstaubexpositionen zu berücksichtigen.

Chen et al. (2016) betrachten umfassend Artikel zur Zusammensetzung von UFP, deren Quellen, typische Eigenschaften, oxidative Effekte und potentielle Expositionswege mit einem Hauptfokus auf toxikologischen Studien. Des Weiteren berücksichtigen sie die Evidenz aus dem Bereich der Nanotechnologie, was das Verständnis bezüglich toxischer Mechanismen luftgetragener UFP erweitert. Die Autoren resumieren, dass UFP einen bedeutenden Einfluss auf die menschliche Gesundheit haben.

Eine amerikanische Arbeitsgruppe (Li et al., 2016) nehmen eine Neubewertung die Schlussfolgerungen des HEI-Berichts vor und untersuchen experimentelle, epidemiologische und klinische Studien, welche 2014 und 2015 publiziert wurden. Die Autorinnen und Autoren benennen eine kritische Wissenslücke in Bezug auf Effekte von UFP auf die menschliche Gesundheit. Neuere Studien, insbesondere experimenteller und toxikologischer Art, stellen die Validität der HEI-Schlussfolgerungen in Frage, dass die Evidenz in Bezug auf Gesundheitseffekte durch UFP im Vergleich zu PM<sub>2,5</sub> keine radikalen Unterschiede belegt. In Bezug auf epidemiologische Studien sehen Li et al. (2016) keine neuen Erkenntnisse.

Heinzerling et al. (2016) untersuchen UFP-bedingte respiratorische Gesundheitseffekte bei Kindern anhand 12 relevanter Artikel. In Ein-Schadstoff-Modellen waren UFP mit inzidenter keuchender Atmung („wheezing“), bestehendem Asthma, eingeschränkter Lungenfunktion und durch Asthmaanfälle ausgelösten Besuchen von Notfallambulanzen assoziiert. Nur eine der Studien (Halonen et al., 2008) adjustierte für weitere Luftschadstoffe, woraufhin die Effektschätzer nicht länger signifikant waren. Die Autoren schlussfolgern, dass trotz einer Zunahme der Evidenz bezüglich UFP und der respiratorischen Gesundheit bei Kindern, die Evidenzlage uneindeutig bleibt.

Zusätzlich publizierten Clark et al. (2016) eine Studie, die auf biologische Mechanismen kardiovaskulärer Effekte über die alveoläre Barriere hinaus im Körper oder Gewebeproben, welche UFP und quasi-UFP mit einer Größe bis 500 nm exponiert waren. Die Autoren schlussfolgern, dass eine mögliche bis hin zu starker Evidenz für verschiedene kardiovaskuläre Gesundheitsendpunkte besteht.

Die in den letzten Jahren deutlich zugenommene Anzahl an wissenschaftlichen Publikationen macht nun eine Neubewertung der Evidenzlage notwendig.

### Ziele der Studie

Die Ziele dieses Projekts sind die Durchführung einer systematischen Literaturrecherche zu den gesundheitlichen Effekten von Ultrafeinstaub, eine Bewertung der identifizierten Literatur und eine Bewertung der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation in Deutschland. Zu diesem Zweck sollten folgende Fragen beantwortet werden:

- a. Systematische Literaturrecherche
  - a. Zu gesundheitlichen Effekten von Ultrafeinstaub
  - b. Fokus auf epidemiologischen Studien und quantitativen Effektmaßen (z. B. Relative Risiken, Konzentrations-Wirkungsfunktionen)
  - c. Dokumentation der Suche und Archivierung der berücksichtigten Artikel in einem Literaturverwaltungsprogramm (vorzugsweise Endnote)
- b. Bewertung der identifizierten Literatur
  - a. Bewertung der Studienqualität anhand festzulegender Kriterien
  - b. Bewertung der Übertragbarkeit der identifizierten Erkenntnisse auf die Verhältnisse in Deutschland
- c. Bewertung der gesundheitlichen Relevanz von Ultrafeinstaub
  - a. Mit Bezugnahme auf weitere Luftschadstoffe (z. B. PM<sub>10</sub>, PM<sub>2,5</sub>, Ozon, Stickstoffdioxid)
  - b. Im Hinblick auf die Situation in Deutschland
  - c. Unter Berücksichtigung der wahrscheinlichen Entwicklung von Ultrafeinstäuben in Deutschland

### **Methoden**

Es wurde eine systematische Literaturrecherche nach Studien zu Gesundheitseffekten von Außenluft-bezogenen UFP in der MEDLINE-Datenbank (Medical Literature Analysis and Retrieval System Online) durchgeführt. Die Suche umfasste alle im Zeitraum vom 01.01.2011 bis zum 11.05.2017 veröffentlichten Studien. Zusätzlich suchten wir in der vom Schweizer Tropen- und Public Health Institut (Swiss TPH) zur Verfügung gestellten LUDOK (Dokumentationsstelle Luftverschmutzung und Gesundheit)-Datenbank. Diese Datenbank umfasst Fachliteratur zu den Effekten von Luftverschmutzung auf die menschliche Gesundheit.

Der Schwerpunkt der Recherche lag auf epidemiologischen Studien zu gesundheitlichen Effekten von Ultrafeinstäuben mit quantitativen Effektmaßen (Arbeitspaket 1). Die Studien sollten zudem mindestens eines der folgenden UFP-Maße enthalten: Anzahl (PNC) für Partikel mit einer Größe von maximal 100 nm, PM<sub>0,1</sub>, nucleation-mode, Aitken-mode sowie quasi-UFPs: PNC für Partikel mit einer maximalen Größe von über 100 nm, PM<sub>0,25</sub>, surface area concentrations und accumulation mode. Als gesundheitliche Endpunkte wurden neben Mortalität, Morbidität und Krankenhauseinweisungen/ Ambulanzbesuchen auch präklinische Endpunkte berücksichtigt.

Toxikologische Studien wurden lediglich im Hinblick auf unterstützende Evidenz für die im Arbeitspaket 3 (Bewertung der gesundheitlichen Relevanz von Ultrafeinstaub) durchzuführende Bewertung gesichtet. Ebenso wurden Studien gesichtet, welche die Erfassung von bevölkerungsbezogenen Expositionen zum Thema haben, da diese für die Bearbeitung der Teilaspekte 2b) (Bewertung der Übertragbarkeit der identifizierten Erkenntnisse auf die Verhältnisse in Deutschland) und der Teilaspekte 3b) und 3c) (Bewertung der gesundheitlichen Relevanz von Ultrafeinstäuben im Hinblick auf die Situation in Deutschland und unter Berücksichtigung der wahrscheinlichen Entwicklung von Ultrafeinstäuben in Deutschland) notwendig sind.

### Suchstrategie

Wir führten eine kombinierte Suche in MEDLINE, LUDOK und eine Handrecherche durch. Die MEDLINE-Suche basierte auf dem letzten umfassenden Review zu Gesundheitseffekten ambienter UFP, welcher das HEI im Jahr 2013 veröffentlicht hat. Der Review umfasste Suchergebnisse der Literaturdatenbanken MEDLINE und Web of Science bis Mai 2011. Innerhalb des hier vorliegenden Projekts wurde die für den HEI-Review gewählte Suchstrategie in MEDLINE repliziert und einzelne Aspekte angepasst (Verweis auf die Suchstrategie im Anhang). Der Startpunkt unserer Suche wurde ein halbes Jahr vor dem Endpunkt der HEI-Suche gesetzt, um auch Publikationen zu erfassen, die zum Zeitpunkt der HEI-Suche noch nicht indiziert waren.

Daneben wurde eine alternative Suchstrategie in MEDLINE mit spezifischen Gesundheitsendpunkten eingesetzt. Statt der allgemeinen Suchtermini „health“ und „epidemiology/ic/ical“ enthielt diese spezifische Krankheitsendpunkte.

Die LUDOK-Datenbank umfasst epidemiologische und experimentelle Originalarbeiten über die Auswirkungen der „klassischen“ Aussenluftschadstoffe auf Menschen, sowie von weiteren Schadstoffen, die via Luft auf die Allgemeinbevölkerung einwirken (d. h. keine alleinig arbeitsmedizinisch relevanten Stoffe) In LUDOK wird monatlich eine Recherche über PubMed mit gleich bleibender, sehr breiter Formulierung durchgeführt. Zusätzlich zur regelmäßigen Suche wird eine intensive Handsuche in über 20 relevanten Fachzeitschriften, allgemein wichtigen Journals sowie den Referenzlisten aus Publikationen durchgeführt. Die Suchstrategie innerhalb des hier vorliegenden Projekts bestand aus einer modifizierten HEI Suchstrategie, ergänzt um eine Suche innerhalb der LUDOK-Datenbank sowie Handssuchen. Die Suchtermini wurden im Vergleich zu den HEI-Termini in Anlehnung an die breite LUDOK-Suchstrategie erweitert.

Weitere Zugangswege zu Publikationen bot die Handrecherche in den vorhandenen Übersichtsarbeiten der letzten sechs Jahre sowie Übersichtsarbeiten, die im Rahmen unserer Literaturrecherche identifiziert wurden.

### Studienselektion

Zwei Reviewer prüften Titel, Abstracts, sowie nach Bedarf Volltexte der Studien auf die Ein- und Ausschlusskriterien (s. u.) hin. 10 % der Studien wurden doppelt bewertet. Falls Unsicherheiten bzgl. der Selektion einer Studie bestanden, wurden diese im Team besprochen, evaluiert und bei Bedarf die Ein- und Ausschlusskriterien angepasst. Der Prozess der Studienselektion wurde in einem angepassten „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“ (PRISMA)-Diagramm dokumentiert.

### Einschlusskriterien

- ▶ Epidemiologische Studien mit einem geeignete Studiendesigns: Querschnitt-, Fall-Kontroll-, Kohorten, Zeitreihen-, Panel-, und Case-crossover-Studien, scripted-exposure Studien
- ▶ Quantifizierbare Assoziationsmaße mit mindestens einem UFP-Maß: Anzahl (PNC) oder größenfraktionierte PNC für Partikel <100 nm, PM<sub>0.1</sub>, nucleation-mode, Aitken-mode oder einem quasi-UFP-Maß: PM<sub>0.25</sub>, surface area concentrations, accumulation-mode
- ▶ Gesundheitliche Endpunkte: Mortalität, Morbidität, Krankenhauseinweisungen/ Notfal-leinweisungen, präklinische Endpunkte
- ▶ Quantifizierbare Effekte mit mindestens einem der folgenden Maße: Odds ratio, Relati- ves Risiko, Hazard ratio,  $\beta$ -Schätzer, prozentuale Veränderung oder Expositions- Wirkungsfunktionen.
- ▶ Sprachen: Englisch, Deutsch
- ▶ Zeitrahmen: Studien, die zwischen dem 01.01.2011 bis zum 11.05.2017 publiziert wur- den und nicht im HEI-Review enthalten sind. Studien, die nach diesem Zeitraum publi- ziert wurden, sind im Anhang gelistet

#### Ausschlusskriterien

- ▶ Toxikologische Studien, kontrollierte Expositionsstudien, (Tier-)Experimente, in-vitro Studien
- ▶ Exposition ggü. Nanopartikeln, die über industriell gefertigte Produkte in die Umwelt ge- langen.
- ▶ Exposition ggü. UFP oder Nanopartikeln am Arbeitsplatz.
- ▶ Exposition ggü. Innenraum generierte UFP mit Quellenbezug
- ▶ Expositionen beschränkt auf Dieselpartikel, BC, EC
- ▶ Expositionen beschränkt auf Entfernungsmessungen
- ▶ Gesundheitliche Endpunkte unklarer gesundheitlicher Bedeutung wie Epigenetik, Meta- bolomics, Methylierung

Alle Referenzen werden in einer Bibliothek des Literaturverwaltungsprogramms Endnote ver- waltet.

#### Datenextraktion

Die identifizierten Studien wurden hinsichtlich ihrer Qualität in Bezug auf die Berichterstattung, der Rigorosität/Aussagekraft und der inhaltlichen Aussage, und bezüglich ihrer Übertragbarkeit auf die Verhältnisse in Deutschland bewertet. Die entwickelten Qualitätskriterien sind angelehnt an das Quality Assessment Tools des National Heart, Lung and Blood Institute des National Institute of Health (2014). Besondere Aufmerksamkeit bei der Entwicklung des Erhebungsinstru- mentes zur Datenextraktion wurden der Erfassung der Exposition gewidmet. Insbesondere wurden Kriterien für die Beurteilung der angewandten Messtechnik, der Repräsentativität der Messorte für die Exposition der Zielbevölkerung, die Modellgüte von genutzten Expositions- modellen sowie für die Erfassung/ Modellierung mehrerer Luftschadstoffe entwickelt.

#### **Ergebnisse**

##### Literatursuche

Die Anwendung der Haupt-Suchstrategie in MEDLINE ergab 1.114 Referenzen. Die alternative Suchstrategie ergab 992 Referenzen, von welchen 332 Referenzen noch nicht in den Ergebnissen



der Haupt-Suchstrategie enthalten waren (Abbildung II). Insgesamt erzeugten die beiden MEDLINE Suchen 1.446 Treffer. Die Suche in der LUDOK-Datenbank ergab 106 Treffer, von welchen 30 nicht in der MEDLINE-Suche enthalten waren. Weitere acht Referenzen wurden durch Handsuchen in weiteren Quellen generiert. Insgesamt ergab die kombinierte Suchstrategie 1.484 Referenzen.

Von der finalen Anzahl von 85 Studien wurden 70 über die Haupt-Suchstrategie und 3 Studien über die alternative Suchstrategie in MEDLINE generiert. Hinzu kamen acht weitere Studien aus der LUDOK-Datenbank und vier Studien aus zusätzlichen Quellen.

Eine Replikation der MEDLINE Suchstrategie am 23.02.2018 für den Zeitraum nach der initialen Suche ergab weitere 13 Studien, die im Anhang gelistet sind.

### Studiencharakteristika

Die meisten eingeschlossenen Studien wurden in Nordamerika (n=37) oder Westeuropa (n=27) durchgeführt. Weitere 12 Studien fanden in der West-Pazifik-Region statt. Nur sehr wenige Studien wurden in Mittel-/Südamerika (n=1), Osteuropa (n=2) und Südostasien (n=1) durchgeführt. Drei von fünf multizentrische Studien schlossen Studien ein, die in verschiedenen westeuropäischen Ländern (Karakatsani et al., 2012; Manney et al., 2012; Samoli, Andersen, et al., 2016) durchgeführt wurden, zwei multizentrische Studien beinhalteten Studienstandorte in West- und Osteuropa (Lanzinger et al., 2016a, 2016b).

Die Mehrzahl der eingeschlossenen Studien bezogen sich auf die Untersuchung von Kurzzeit-Effekten (n=75) mit Gesundheitsendpunkten, die innerhalb von Stunden bis hin zu Wochen nach der Exposition gemessen wurden. Die Kurzzeitstudien waren dominiert von Panelstudien (31 mit wiederholten Messungen in eine in einem Querschnittsdesign), „Scripted exposure“-Studien (n=16) und Zeitreihenstudien (n=11). Weitere Studienarten der Kurzzeitstudien waren „case-crossover“-Studien (n=8), Kohortenstudien (n=4) und Querschnittsstudien (n=4). Zehn Studien untersuchten Langzeit-Assoziationen und nutzten hierbei Expositionsschätzungen für Zeiträume von Monaten bis Jahren. Die Studien mit einem Langzeitstudiendesign bestanden aus Kohortenstudien (n=4), Querschnittsstudien (n=4), jeweils einer Fall-Kohorten und Fall-Kontrollstudie (Tabelle 1).

Tabelle 1: Studiendesigns unterschieden nach Langzeit-/Kurzzeitstudien

Design	Studienanzahl	%
<b>Langzeit</b>	gesamt=10	
Fall-Kohortenstudie	1	1,2%
Fall-Kontrollstudie	1	1,2%
Kohortenstudie	4	4,7%
Querschnittsstudie	4	4,7%
<b>Kurzzeit</b>	gesamt =75	
Kohortenstudie	4	4,7%
Querschnittsstudie	4	4,7%
Panelstudie (Querschnitt)	1	1,2%
Panelstudie (wiederholte Messungen)	31	36,5%

Case-crossover	8	9,4%
Scripted exposure	16	18,8%
Zeitreihenstudien	11	12,9%
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100,0%</b>

Insgesamt nutzten die meisten Studien messbasierte Expositionserfassungen (87,1%). Modellbasierte Expositionen wurden in 10,6 % der Studien genutzt. In Langzeitstudien wurden zumeist modellbasierte Expositionen genutzt (9 von 10 Studien), wohingegen die Mehrzahl der Kurzzeitstudien messbasierte Expositionen nutzte (71 von 75). Dieses Muster ist darauf zurückzuführen, dass modellbasierte Expositionen notwendig sind, um die räumliche Variation der Exposition zu erfassen, welche den notwendigen Expositionscontrast für die Erfassung von Langzeiteffekten widergibt.

Die Mehrheit der Studien verwendete zentrale Messstationen zur Erfassung der Expositionen (n=45), gefolgt von mobilen Messtechniken (n=17) sowie Kombinationen verschiedener Modelle bzw. Messtechniken (n=10), z. B. zentrale Messstationen in Kombination mit Landnutzungsmodellen, Messungen im Wohngebiet oder kleinräumige individuelle Expositionsmodelle (Tabelle 2).

Tabelle 2: Art der Expositionsmodelle bzw. Messungen in den Studien

Expositionsmodell/Messung	Studienanzahl	%
Chemie-Transport-Modell	3	3,5%
Landnutzungsmodell	1	1,2%
Dispersionsmodell	1	1,2%
Messung: zentrale Station	45	52,9%
Messung: Wohngebiet	2	2,4%
Messung: Mobil	17	20,0%
Kleinräumiges personales Expositionsmodell	2	2,4%
Weitere	4	4,7%
Kombination verschiedener Modelle	10	11,8%
<b>Gesamt</b>	<b>85</b>	<b>100,0%</b>

In den meisten Studien wurden UFP als Partikelanzahlkonzentrationen (PNC) pro Volumen bestimmt. In etwa einem Drittel der Studien wurden PNC mit einer Größe von bis zu 100 nm verwendet (29 von 95<sup>6</sup> Studien). In 66 Studien wurden quasi-UFP mit PNC-Fractionen von bis zu

<sup>6</sup> Da viele Studien mehrere Größenfraktionen nutzten, übersteigt die Summe der Studien hier 85.



3.000 nm Größe genutzt. In Bezug auf die verschiedenen Größenmodi verwendeten nur wenige Studien nucleation-mode Partikel (n=1), Aitken-mode Partikel (n=1), oder accumulation-mode Partikel. Elf Studien nutzten Partikelmassen-Konzentrationen pro Kubikmeter. Sechs Studien schätzten submikrone PM<sub>0,1</sub>-Partikel, sieben Studien erfassten quasi-UFP PM<sub>0,25</sub> oder PM<sub>0,1</sub> Partikel. Die Oberflächenkonzentration, gemessen als „lung deposited surface area“ (LDSA) wurde nur in zwei Studien verwendet.

Tabelle 3: Arten von Gesundheitsendpunkten in Langzeit- und Kurzzeitstudien

	Studienanzahl	%
<b>Langzeit</b>	gesamt=10	
Mortalität	1	1,1%
Morbidität	4	4,5%
Krankenhauseinweisung	0	0,0%
Subklinisch <sup>7</sup>	5	5,7%
<b>Kurzzeit</b>	gesamt=78	
Mortalität	7	8,0%
Morbidität	5	5,7%
Krankenhauseinweisung	11	12,5%
Subklinisch	55	62,5%
<b>Total</b>	88	100,0%

Acht Studien analysierten UFP in Zusammenhang mit Gesamtmortalität, kardiovaskulärer oder respiratorischer Mortalität. Neun Studien analysierten Effekte auf kardiovaskuläre, respiratorische oder weitere Morbiditätsbezogene Gesundheitsendpunkte. Elf Studien untersuchten Effekte von UFP auf Krankenhauseinweisungen/Ambulanzkontakte aufgrund von kardiovaskulärer oder respiratorischer Erkrankungen. Die große Mehrheit der Studien untersuchte zahlreiche subklinische Messungen als Gesundheitsendpunkte. Unterteilt nach Organsystemen, untersuchte die Mehrheit der Studien kardiovaskuläre Gesundheitsendpunkte, gefolgt von Entzündungsmarkern und respiratorischen/atopischen Gesundheitsendpunkten. Insgesamt untersuchten nur wenige Studien Gesamtmortalität und oxidativen Stress.

### Qualitätsindikatoren

In mehr als der Hälfte der Studien (n=49) wurden „Convenience“-Stichproben genutzt, sechs Studien nutzten zufällig gezogene Stichproben und weitere sieben Studien nutzte eine Kombination beider Stichprobenarten. In 13 Studien repräsentierten die Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer die allgemeine Bevölkerung, die Mehrheit der Studien (n=62, 72,9%) verwendete ausgewählte Gruppen, welche nicht die Allgemeinbevölkerung repräsentieren. Eine Berechnung der Stichprobengröße war selten angegeben (n=3).

<sup>7</sup> Subklinische Endpunkte bezeichnen biologische Messungen wie z.B. der Lungenfunktion, des Blutdrucks, der Herzratenvariabilität, der Atherosklerose und Arrhythmie sowie die Untersuchung von Körperflüssigkeiten, beispielsweise zu systemischen oder lungenspezifischen Entzündungsmarkern.

Die Mehrheit der Studien (n=66, 77,6%) nannte das Größenspektrum der gemessenen UFP. Nahezu alle Studien (n=79, 92,9%) nannte das Messgerät zur Partikelmessung. Weniger als die Hälfte (n=34) der Studien, welche weitere Luftschadstoffe erfassten (n=79), adjustierte für weitere Schadstoffe in Mehrschadstoff-Modellen. Diese Studien wurden im Rahmen der Qualitätsbewertung mit einem hohen Risiko für Verzerrung bewertet. Mit Ausnahme von einer Studie wurden die zugewiesenen Expositionswerte vor oder parallel zur Erfassung der Endpunkte gemessen. In fünf der eingeschlossenen Langzeitstudien wurde dies durch die Anwendung von Chemietransport-Modellen erreicht, welche die Abschätzung von täglichen Schadstoffkonzentrationen in spezifischen Zeitperioden ermöglichen. Des Weiteren wurden die Endpunkte in allen bis auf eine Studie (n=84) klar beschrieben und definiert. In 68 Studien konnte eine Verblindung der Erfasserinnen und Erfasser der gesundheitlichen Effekte angenommen werden.

### Akute Gesundheitseffekte

#### *Mortalität*

Im Vergleich zur bisherigen Evidenzbasis wurden sieben zusätzliche Studien zur **Gesamtmortalität** mit unterschiedlichen Ergebnissen durchgeführt (Tabelle 4). Im Bereich der Gesamtmortalität fanden nur zwei von vier Studien positive Schätzer in Einschadstoff-Modellen. Von diesen zeigte nach Adjustierung für weitere Schadstoffe nur eine Studie positive Assoziationen für quasi-UFP, wohingegen in der anderen Studie die erhöhten Effektschätzer gegen null tendierten.

Die Evidenz bezüglich **respiratorischer Mortalität** ist ebenfalls sehr begrenzt und inkonsistent: Von den fünf Studien zu respiratorischer Mortalität beobachteten vier Studien positive, wenn auch zumeist nicht-signifikante Assoziationen für UFP oder quasi-UFP. Drei der Studien adjustierte für weitere Luftschadstoffe, wobei die Adjustierung für NO<sub>2</sub> gegensätzliche Effekte zeigte: Teilweise wurden die Schätzer erhöht, teilweise verringert. Die Studien präsentierten lediglich die Mehrschadstoff-Modelle für die jeweiligen Modelle/ Zeitfenster/ Größenfraktionen mit der stärksten Assoziationen. Daher können die unterschiedlichen Effektschätzer nur sehr eingeschränkt verglichen werden bzw. die Konsistenz der Ergebnisse nur sehr eingeschränkt bewertet werden.

Die Evidenz bezüglich **kardiovaskulärer Mortalität** ist ähnlich inkonsistent. Die sechs Studien zu diesem Endpunkt zeigten sowohl positive (n=3) als auch entgegengesetzte Assoziationen (n=3). In den zwei Studien mit Mehrschadstoffmodellen führte die Adjustierung für NO<sub>2</sub> zu verringerten Effektschätzern, was in einer Studie zu einem Verlust der Signifikanz führte und in einer anderen Studie zu einer signifikant inversen Assoziation. Adjustierungen für PM<sub>2,5</sub> führte nur zu geringen Veränderungen der UFP-Schätzer.

Die Evidenz aus dieser wie auch vorheriger Reviews weist darauf hin, dass die Effekte in der warmen Jahreszeit größer sind; daher sollte in zukünftigen Kurzzeitstudien eine mögliche Effektmodifikation durch die Jahreszeit unbedingt berücksichtigt werden. Darüberhinaus überlappen die beobachteten Effekte zumindest teilweise mit den Effekten weiterer Luftschadstoffe, was am deutlichsten für NO<sub>2</sub> beobachtet werden kann. Aufgrund von Unterschieden bei den erfassten Partikelfractionen kann keine Aussage zu den relevantesten Fraktionen gemacht werden.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Analysen in sieben Studien zur Mortalität

Studie	Alle Ursachen	Ein-Schadstoff-	Zwei-Schadstoff-	Respiratorisch	Ein-Schadstoff-	Zwei-Schadstoff-	Kardiovaskulär	Ein-Schadstoff-	Zwei-Schadstoff-
--------	---------------	-----------------	------------------	----------------	-----------------	------------------	----------------	-----------------	------------------

		Assozia- tion	Assozia- tion		Assozia- tion	Assozia- tion		Assozia- tion	Assozia- tion
Lanzinger et al., 2016a	✓	0	0	✓	(+)	+	✓	(-)	-
Leitte et al., 2012				✓	UFP: (+), quasi- UFP: +	UFP: 0 quasi- UFP: (+)			
Meng et al., 2013, (only quasi-UFP)	✓	+	+	✓	(+)	nc	✓	+	nc
Samoli et al., 2016	✓	0	0	✓	-	-	✓	(-)	nc
Stafoggia et al., 2017	✓	(+)	(-)	✓	+	nc	✓	(-)/(+)*	nc
Su et al., 2015							✓	+	(+)
Wolf et al., 2015							✓	(+)	nc

0 bezeichnet keine Assoziation. (+) und (-) bezeichnen primär nicht-signifikante Assoziationen, + und - bezeichnen signifikante Assoziationen. Nc: nicht durchgeführt. \*variieren je nach Zeitfenster.

### Morbidität

Von den wenigen Studien, die Kurzzeiteffekte von UFP/quasi-UFP in Bezug auf verschiedene Maße der **Morbidität** untersuchten, beobachteten lediglich zwei Studien erhöhte Schätzer in Zusammenhang mit einem Indikator zu wahrgenommenem Stress und mit unterschiedlichen Symptomen. Da keine dieser Studien für weitere Schadstoffe adjustiert hat, konnten die Effekte verschiedener Komponente des Luftverschmutzungsgemisches nicht separiert werden. Daher ist ein Fazit zu unabhängigen Effekten von UFP/quasi-UFP auf die Morbidität nicht möglich. Die Evidenz für kardiovaskuläre Morbidität ist eingeschränkt mit nur zwei Studien zu unterschiedlichen Endpunkten. Diese Studien weisen darauf hin, dass Teilnehmende mit bestehender kardiovaskulären Erkrankung möglicherweise empfindlicher gegenüber UFP/quasi-UFP sind. Auch wenn beide Studien generell auf positive Assoziationen hinweisenn, kann aufgrund fehlender Mehrschadstoffmodelle keine Aussage zu unabhängigen Effekten von UFP/quasi-UFP gemacht werden. Die Evidenz zu Assoziationen mit akuten Veränderungen von Symptomen psychischer Gesundheit ist unzureichend.

Die Evidenzbasis für UFP-bedingte Effekte auf die **Inanspruchnahme der ambulanten und stationären Gesundheitsversorgung (Krankenhauseaufnahmen, Notfallambulanzen)** aufgrund respiratorischer Symptome ist limitiert (Tabelle 5). Mögliche Assoziationen scheinen am wahrscheinlichsten bei Kindern als vulnerable Subgruppe. Während Einschadstoff-Modell-Assoziationen in einigen Studien beobachtet werden konnten, war dies nicht der Fall für Mehrschadstoff-Modelle. Insbesondere die Adjustierung für NO<sub>2</sub> führte zu verringerten Schätzern bis hin zum Nulleffekt.

Die meisten Studien untersuchten kardiovaskulär-bedingte Krankenhauseaufnahmen. Diese weisen auf einen stärkeren Zusammenhang für kürzere Zeitfenster bis zu 24 Stunden hin. Diese Assoziationen wurden nach Adjustierung für weitere Schadstoffe schwächer und zeigten keine klare Evidenz mehr für UFP/quasi-UFP-Assoziationen.

Tabelle 5: Gesamttabelle zu Analysen in 11 Studien zu Krankenhauseaufnahmen/Ambulanzkontakte

Studie	Respira- torisch	Ein- Schad-	Zwei- Schad-	Kardio- vaskulär	Ein- Schad-	Zwei- Schad-
--------	---------------------	----------------	-----------------	---------------------	----------------	-----------------

		stoff-Assoziati-on	stoff-Assoziati-on		stoff-Assoziati-on	stoff-Assoziati-on
Evans et al., 2014	✓	(+)	(+) (no NO <sub>2</sub> adjustment)			
Gardner et al., 2015				✓	(+)/0	nr
Iskandar et al., 2012	✓	(+)	0			
Rosenthal et al., 2013				✓	(+)/+	0
Wichmann et al., 2013				✓	(+)/0	nc
Delfino et al., 2014	✓	nr	nc			
Diaz-Robles et al., 2014	✓	+				
Lanzinger et al., 2016	✓	(+)	0	✓	(+)/0	0
Samoli UK, 2016	✓	(+)/(-)	(+)	✓	(+)	(-)/(+)
Samoli EU, 2016	✓	(+)/(-)	(-)/-			
Liu et al., 2013				✓	+/(+)	nc

0 bezeichnet keine Assoziation. (+) und (-) bezeichnen primär nicht-signifikante Assoziationen, + und - bezeichnen signifikante Assoziationen. Nc: nicht durchgeführt, nr: nicht berichtet.

### Subklinische Endpunkte

Die Mehrzahl der 11 Studien zu **subklinischen respiratorischen Endpunkten** (Tabelle 6) verfügen nur über eine geringe Stichprobengröße (15 bis 84 Teilnehmende). Darüber hinaus waren die Stichproben zumeist selektiv und repräsentierten entweder junge, gesunde Erwachsene oder Personen die unter Atopie/Asthma leiden. Die untersuchten Zeitfenster und Mittelungsperioden variieren je nach Studie, wobei die meisten Assoziationen in einem Zeitfenster von 0 bis 48 Stunden im Zusammenhang mit erhöhter Exposition beobachtet wurden. Letztendlich waren die Ergebnisse der meisten Studien inkonsistent in Bezug auf die einzelnen respiratorischen Endpunkte. Im Hinblick auf Peak-flow Endpunkte sind Messfehler aufgrund von selbst-erfassten Messwerten möglich, insbesondere in der Studie von Cole-Hunter et al. (2013), die nicht verblindet werden konnte. Trotz beobachteter Assoziationen in Einschadstoffmodelle in vier der 11 Studien kann aufgrund von fehlender Adjustierung für weitere Schadstoffe in Bezug auf unabhängige Effekte in den meisten Studien keine Schlussfolgerung gezogen werden. Studien mit Zwei-Schadstoffmodellen weisen auf eine zumindest teilweise Überlappung von UFP, bzw. PNC Effekten mit NO<sub>2</sub>-Effekten hin.

13 Studien beobachtete adverse Assoziationen zwischen UFP/quasi-UFP-Expositionen und **Blutdruck-Indizes**, d. h. sie wiesen auf erhöhte Blutdruckwerte hin. Die Ergebnisse variierten je nach Endpunkt (systolischer, diastolischer, Pulsdruck), nach Größenfraktionen und untersuchten Zeitfenstern. Abgesehen von einer Studie mit mehr als 1.000 Teilnehmenden, bestanden die Studien aus kleineren, überwiegend selektiven Studienpopulationen. Die Evidenz aus Studien mit Mehrschadstoff-Modellen ist zu gering um Schlussfolgerungen im Hinblick auf unabhängige UFP Effekte auf Blutdruck-Indizes zu ziehen.

Für **Herzratenvariabilität** (HRV) ist eine relativ große Zahl von 16 Studien verfügbar, von denen 12 Studien für mindestens einen HRV-Endpunkt einen Zusammenhang beobachteten. Nach

Adjustierung für weitere Luftschadstoffe veränderten sich die Assoziationen je nach Studie in beide Richtungen. Die einzelnen Studien nutzten verschiedene Zeitfenster und unterschiedliche Luftschadstoffe in den Mehrschadstoff-Modellen, so dass keine eindeutigen Muster beobachtet werden konnten.

In Anbetracht der begrenzten Studienanzahl zu **Arrhythmie**-Endpunkten mit nur einer vorliegenden Studie, ist die Evidenz weiterhin unzureichend.

Die Mehrzahl der sieben Studien, welche Assoziationen zwischen UFP/quasi-UFP und **vaskulärer Funktion** untersucht haben, weisen auf eine mögliche Assoziation hin. Auch hier verhindern jedoch fehlende Konsistenz im Studiendesign und insbesondere bei den Parametern des Endpunkts sowie fehlende Mehrschadstoffmodelle Schlussfolgerungen zu den gesundheitlichen Effekten.

Alle der 12 durchgeführten Studien zu **pulmonalen Entzündungsprozessen** weisen auf Assoziationen zwischen UFP und adversen Veränderungen der pulmonalen Inflammationsmarker hin, insbesondere sofort nach der Exposition. Die Evidenzbasis für pulmonale Entzündungsprozesse in Folge von UFP-Exposition ist dennoch weiterhin begrenzt, da unterschiedliche Subgruppen, Expositionsmetriken, Endpunktmessungen und Zeitfenster genutzt wurden. Die zwei Studien, welche Mehrschadstoff-Modelle angewandt haben, beobachteten insgesamt robuste Effektschätzer.

Die Mehrzahl der 18 Studien, welche UFP-Effekte auf **systemische Entzündungsprozesse** untersucht haben, deutet auf inkonsistente Assoziationen hin. Effekte auf das hochsensitive C-reaktive Protein (hs-CRP), Fibrinogen, Anzahl weißer Blutzellen, Myeloperoxidase variierten, was auf unterschiedliche Zusammensetzungen der Teilnehmenden, erfasste PNC Fraktionen und Expositionserfassung zurückzuführen ist. Die meisten Studien zeigen deutlichere Effekte für kürzere Zeitfenster zwischen Exposition und dem Auftreten systematischer Entzündungen. Eine begrenzte Anzahl an Mehrschadstoff-Modellen lässt keinen Rückschluss auf unabhängige Effekte von UFP/quasi-UFP zu, da nur zwei der fünf durchgeführten Studien mit Mehrschadstoffmodellen robuste Ergebnisse zeigten.

Tabelle 6: Gesamttabelle der durchgeführten Analysen zu subklinischen Endpunkten in 55 Studien.

Endpunkt	Studienanzahl	Studienanzahl mit Ein-Schadstoff-Assoziationen in der erwarteten Richtung	Studienanzahl mit Mehr-Schadstoff-Assoziationen in der erwarteten Richtung	Kommentare (z.B. zu Studien mit signifikanten Schätzern in der nicht erwarteten Richtung)
Respiratorische Indizes	11	4/11	3/3	Li et al. (2016) beobachtete signifikant positive Assoziationen zwischen UFP und FEV <sub>1</sub> und FVC
Blutdruck	13	9/13	2/4 <sup>8</sup>	Zwei der neun Studien mit Assoziationen zeigten inkonsistente Ergebnisse je nach Zeitfenster.
HRV	16	12/16	3/5	In Zhang et al. (2013), sanken die Effektschätzer nach Adjustierung für NO <sub>2</sub> und stiegen nach Adjustierung für O <sub>3</sub> .

<sup>8</sup> Eine von vier Studien zeigte keine Assoziationen in Einzelschadstoffmodellen. Eine weitere Studie (Rich et al., 2012) zeigte nicht alle Ergebnisse und wurden daher hier als nicht assoziiert dargestellt.

Arrhythmie	1	1/1	nc	Starke Assoziationen mit PM <sub>0,25</sub> , nahezu protective Assoziationen zwischen Partikelanzahl und stündlich gemessener nächtlicher Tachykardie.
Vaskuläre Funktion	7	4/7	1/2	
Entzündungsprozesse in der Lunge	12	12/12	2/2	Die Mehrzahl der Studien untersuchten den Endpunkt FeNO
Systemische Entzündungsprozesse (inkl. Fibrinogen)	18	7/18 <sup>9</sup>	2/5	Signifikant inverse Assoziationen zwischen Fibrinogen und PNC nach Adjustierung für NO <sub>2</sub> (Strak et al., 2013)
Neurokognitive Endpunkte	2	1	nr	-

HRV: Herzratenvariabilität, FEV<sub>1</sub>: Forciertes Lungenvolumen in einer Sekunde, FVC: forcierte Vitalkapazität

### Chronische Gesundheitseffekte

Aufgrund einer geringen Anzahl an Studien, unterschiedlichen Endpunkte und Expositionserfassungsmethoden sowie fehlende Mehrschadstoffmodellen ist es nicht möglich, finale Schlussfolgerungen zu chronischen Gesundheitseffekten von UFPs zu ziehen. Eine Übersicht der Studienergebnisse ist in Tabelle 7 dargestellt.

<sup>9</sup> Die Mehrzahl der positiven Assoziationen bezieht sich auf Fibrinogen.

Tabelle 7: Gesamttabelle der zehn Langzeitstudien

Endpunkt/ Studie	Endpunkt	Ein-Schadstoff-Assoziationen	Mehr-Schadstoff-Assoziationen
<b>Mortalität/</b> Ostro et al., 2015	- Gesamtmortalität	0	nc
	- kardiovaskular/ IHD	(+)/0	nc
	- pulmonal	0	nc
<b>Morbidität /</b> Li et al., 2017 Laurent et al., 2014/2016b Laurent et al., 2016a	- kardiometa-bolisch	(+)	nc
	- geringes Geburtsgewicht	+/(+)	nc
	- vorzeitige Geburt	-/+	nc
<b>Subklinisch/</b> Aguilera et al., 2016 Viehmann et al., 2015 Lane et al., 2015 Lane et al., 2016 Sunyer et al., 2016	- karotid-intima-media Dicke (PNC/LDSA)	+/+	-/(+)
	- hs-CRP/ Fibrinogen/ WBC	(+)/+/(+)	nc
	- hs-CRP/ IL-6	(+)/(+)	nc
	- hs-CRP/ IL-6/ TNRFIII/ Fibrinogen	(+)/(+)/(+)/(+)	nc
	- Arbeitsgedächtnis,	(+)	nc
	- übergeordnetes Arbeitsgedächtnis	+	
- Unaufmerksamkeit	+		

0 bezeichnet keine Assoziation. (+) und (-) bezeichnen primär nicht-signifikante Assoziationen, + und - bezeichnen signifikante Assoziationen. Nc: nicht durchgeführt.

### Zusammenfassung der akuten und chronischen Gesundheitseffekte

Eine Übersicht über alle eingeschlossenen Kurz- und Langzeitstudien spiegelt die Inkonsistenz der Ergebnisse wider (Tabelle 8). Mehr als die Hälfte (n=49) der Studien zu Kurzeffekten (n=79) berichtete zumindest einen signifikanten Effekt in Einschadstoff-Modellen, insbesondere Studien zu Mortalität oder subklinischen Endpunkten. Bei mehr als der Hälfte der Einschadstoff-Assoziationen (21 von 49) war das generelle Muster der Assoziationen konsistent - unabhängig vom Signifikanzniveau. 18 von 32 Studien, die Mehrschadstoff-Modelle angewendet haben, beobachteten zumindest einen signifikanten Schätzer. Von diesen war in etwa der Hälfte der Studien (7 von 18) das Muster generell konsistent. Die Assoziationen zwischen Langzeitexpositionen gegenüber UFP mit Gesundheitsendpunkten waren in Einschadstoffmodellen konsistenter (8 von 10), auch wenn es wesentlich weniger Studien waren. Es fehlen jedoch Langzeitstudien, welche für weitere Luftschadstoffe adjustieren - es wurde nur eine Studie identifiziert, welche im Mehrschadstoff-Modell keine Assoziationen zeigte.

Tabelle 8: Gesamttabelle zu den Resultaten aller eingeschlossenen Studien

Endpunkt	Einschadstoff-Modell-Assoziationen	Konsistenz des generellen Musters	Mehrschadstoff-Modell-Assoziationen	Konsistenz des generellen Musters
<b>Kurzzeit</b>	49/79	21/49	18/32	7/18
Mortalität	5/7	2/5	4/6	1/4
Morbidität	3/7	0/3	nc	nc
Krankenhaus-einweisungen	4/10	2/4	0/5	nc
Subklinisch	37/55	17/37	14/21	6/14



<b>Langzeit</b>	8/10	1/1	0/1	nc
Mortalität	1/1	1/1	nc	nc
Morbidität	3/4	nc	nc	nc
Krankenhaus- einweisungen	nc	nc	nc	nc
Subklinisch	4/5	nc	0/1	nc

Nc: nicht durchgeführt.

## Diskussion

### Literatursuche

Wir haben eine umfassende systematische Suche zu relevanten epidemiologischen Studien zu UFP und quasi-UFP für den Zeitraum vom 01.01.2011 bis 11.05.2017 durchgeführt. Unsere Suchstrategie setzte sich aus einer MEDLINE-Suche mittels einer Haupt- und einer alternativen Suchstrategie, einer Suche in der spezialisierten LUDOK-Datenbank sowie einer Handsuche in Reviewartikeln und Referenzlisten der identifizierten Publikationen zusammen. Die alternative Suche in MEDLINE sowie die LUDOK-Suche mit 15 von insgesamt 85 Publikationen hat einen beträchtlichen Zugewinn an Studien bedeutet. Ebenso ergab die Replikation der Suchstrategie im Februar 2018 mit 13 zusätzlichen Artikeln eine erhebliche Anzahl an Treffern. Diese relativ hohen Zahlen spiegeln die rasante Entwicklung des neu entstehenden Forschungsfeldes wider sowie den Wert einer spezialisierten Datenbank - in diesem Fall LUDOK - für eine zielgerichtete und zeitnahe Suche.

### Bewertung der Relevanz von UFP für die Gesundheit

Unsere Bewertung der Relevanz von UFP auf die Gesundheit basiert auf den oben beschriebenen epidemiologischen Studien. Dabei wird zusätzlich berücksichtigt, inwiefern diese neu publizierten Studien die Evidenz des letzten umfassenden HEI-Berichts von 2013 erweitern. Insgesamt hat die epidemiologische Evidenz in den letzten Jahren erheblich zugenommen und es ist in den nächsten Jahren ein weiterer deutlicher Zuwachs an relevanten Studien zu erwarten. Derzeit befinden wir uns noch in den Anfängen der gesundheitsbezogenen Forschung zu UFP, was teilweise an den sich noch entwickelnden Methoden liegt (siehe Abschnitt unten zu Expositionserfassung).

**Das HEI schlussfolgerte in seiner Übersichtsarbeit, dass die derzeitige Datenbasis an experimentellen und epidemiologischen Studien keine starken und konsistenten Rückschlüsse zu den unabhängigen Effekten von UFP auf die menschliche Gesundheit zulässt.** Wesentliche Gründe für diese fehlende Evidenz, insbesondere der epidemiologischen Studien, liegen in der Schwierigkeit, die bevölkerungsbezogene Exposition gegenüber UFP sowohl für Kurz- als auch für Langzeitstudien zu erfassen. Aufgrund der ausgeprägten zeitlichen und räumlichen Variabilität von UFP führen gängige Expositionserfassungsstrategien, welche für homogener verteilte größere Partikelfractionen entwickelt worden sind, bei der Anwendung auf UFP zu größeren Fehlern bei der Expositionserfassung. Im Hinblick darauf folgert das HEI, dass unabhängige UFP-Effekte nicht ausgeschlossen werden können, und empfiehlt die Erforschung alternativer Expositionsmetriken, räumlicher Modellierungstechniken und statistischer Methoden.

In dieser Übersichtsarbeit werden ähnliche Studiendesign- und Endpunkt-spezifische Kategorien verwendet wie im HEI-Review, um neue Erkenntnisse in den bisherigen Wissensstand integrieren zu können. Da die Unabhängigkeit der Effekte von anderen Luftschadstoffen ein

Kernthema bezüglich der Relevanz von UFP auf die Gesundheit darstellt, fokussieren wir insbesondere auf Studien mit Mehrschadstoffmodellen.

### Inkonsistenz der Ergebnisse nach Endpunkt

Vorherige Bewertungen folgerten, dass die kombinierten Ergebnisse für respiratorische wie auch kardiovaskuläre Endpunkte noch inkonsistent sind (Health Effects Institute, 2013). Wenn man die neu gewonnene Evidenz aus den Jahren 2011 bis 2017 betrachtet, hat sich dieses Bild nicht wesentlich verändert. Trotz einer wachsenden Zahl an Studien können wir kein eindeutiges Muster für respiratorische oder kardiovaskuläre Gesundheitseffekte in Bezug auf die Endpunkte Mortalität, Morbidität, Krankenhaus-/Notfalleinweisungen oder subklinische Endpunkte identifizieren. Für weitere Endpunkte wie z. B. psychische Erkrankungen, neurokognitive Funktionen oder Geburtsergebnisse ist die Evidenzbasis noch zu gering um sichere Schlüsse zu ziehen.

**Auch wenn die Ergebnisse bezogen auf die unterschiedlichen Endpunktarten nicht konsistent sind, weist die Mehrzahl der elf Studien zu UFP-Kurzzeiteffekten auf einen Zusammenhang mit erhöhtem Blutdruck hin, dem Hauptrisikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen.** Die Evidenz der drei für weitere Luftschadstoffe adjustierten Studien ist gemischt, was die Notwendigkeit weiterer Studien mit Mehrschadstoffmodelln unterstreicht.

Das Fehlen von konsistenten Ergebnissen kann durch mehrere Faktoren erklärt werden. Diese beinhalten Unterschiede in der Expositionserfassung (siehe unten), in der Erfassung des Endpunkts, dem Studiendesign und -größe sowie der unterschiedliche Umgang mit Störfaktoren, insbesondere unterschiedliche Korrekturen für weitere Luftschadstoffe (siehe unten).

### Expositionserfassung

Insgesamt nimmt die Anzahl der Studien zur Exposition und Erforschung von Gesundheitseffekten durch UFP rasant zu. Ein wesentlicher Faktor, der zu dessen rasanten Zuwachs beiträgt, ist die Entwicklung neuer Messinstrumente, welche eine kostengünstigere Erfassung von UFP, z. B. mit Kondensationspartikelzählern, ermöglichen. Die Forschung ist jedoch noch in den Anfängen und neue Expositionserfassungsmethoden in epidemiologischen Studien müssen noch entwickelt und evaluiert werden.

Herausforderungen bei der Erfassung von UFP beinhalten deren hohe Variabilität in Zeit und Raum, was andere Erfassungsdesigns benötigt als für die „klassischen“ Methoden, mit welchen die räumlich homogener verteilten größeren Luftschadstoffe wie  $PM_{2.5}$  und  $PM_{10}$  erfasst werden. Die hohe räumliche Variabilität ist nicht nur in Langzeitstudien zu Gesundheitseffekten, welche auf Langzeitunterschieden in der Exposition beruhen von Bedeutung, sondern ebenfalls für Kurzzeitstudien mit zentralen Messstationen. Diese Studien setzen voraus, dass zeitliche Veränderungen von Tag zu Tag in relativ großen Studiengebieten gleichmäßig stattfinden, das heißt wenn an der zentralen Messstation die Schadstoffkonzentration um einen bestimmten Wert steigt, so steigt die Schadstoffkonzentration an anderer Stelle um einen ähnlichen Wert. Diese Annahme muss für UFP nicht zutreffen, da die lokale UFP-Konzentration stärker von örtlichen Quellen abhängt, als die Feinstaubkonzentration. Wenn man davon ausgeht, dass bei der Erfassung von UFP daher im Vergleich zu anderen Luftschadstoffen größere Messfehler zu erwarten sind, ist eine systematische Verzerrung der Schätzer gegen Null in Zusammenhangsanalysen mit Gesundheitseffekten wahrscheinlich (Dionisio et al., 2014).

In Zukunft kann die Entwicklung von erweiterten Luftschadstoffmodellen, die räumliche und zeitliche Faktoren integrieren, zu einer präziseren Expositionserfassung in größeren Gebieten

beitragen. Aktuelle Chemie-Transport-Modelle wie z. B. das deutsche EURAD-Modell, benötigen eine Anpassung der Methodik mit Aufnahme spezifischer UFP-Quellen, eine Validierung von Modelloutput mit Messungen und eine erhöhte räumliche Auflösung.

Eine zukünftige Herausforderung bezüglich der UFP-Expositionserfassung sind die bisher nicht standardisierten Messgeräte und der nicht standardisierte Gebrauch von Partikelfractionen in den Studien. Die üblicherweise verwendeten Messgeräte haben unterschiedliche untere Messgrenzen bezüglich der Partikelgröße. Da die Mehrheit der Partikel dem nucleation-mode (< 20 nm) der Partikelgrößenverteilung zugeordnet werden kann, können bereits geringe Unterschiede der unteren Messgrenze zwischen 1 und 20 nm zu erheblichen Unterschieden in der Partikelanzahlkonzentration führen. Des Weiteren beinhaltet die Beschreibung der Expositionserfassung nicht immer das exakte Größenspektrum der Partikel, was einen direkten Vergleich der Exposition der unterschiedlichen Studien behindert.

### **Langzeitexpositionen und Gesundheitseffekte**

Im Gegensatz zur letzten umfassenden Übersichtsarbeit durch das HEI wurden zehn Studien veröffentlicht, die Langzeiteffekte von UFP auf verschiedene gesundheitliche Endpunkte untersuchen. Während die meisten dieser Studien erhöhte Punktschätzer für Assoziationen zwischen UFP und adversen Gesundheitsendpunkten fanden, adjustierte nur eine Studie für weitere Luftschadstoffe einschließlich NO<sub>2</sub>. Adjustierung für andere Luftschadstoffe führte zu verringerten Effektschätzern bis hin zu Effektschätzern in die entgegengesetzte Richtung.

**Auch wenn die gegenwärtige Evidenz keine unabhängigen Langzeit-Effekte von UFP auf Gesundheitsendpunkte zeigen, sollte dies auf keinen Fall als ein Beweis für das Fehlen eines solchen Effekts missverstanden werden.** Gegenwärtige Methoden zur Erfassung von UFP-Langzeitbelastungen sind nicht gut geeignet, um die räumliche Varianz von UFP zu erfassen. Daher sind dringend weitere Studien nötig, welche innovative Methoden zur Erfassung individueller UFP-Expositionen anwenden und evaluieren. Bedeutende Anwendungsfelder für neu zu entwickelnde Methoden zur Erfassung der Langzeitexposition gegenüber UFP sind verkehrsnaher Expositionen. Dabei sollten Erhebungen der Langzeitexposition auch das neu auftretende Problem in Bezug auf Expositionen gegenüber UFP in der Umgebung von Flughäfen angehen (Hudda, Simon, et al., 2016).

### Unabhängigkeit von Effekten

Die Evidenz zu unabhängigen Effekten von UFP ist insgesamt weiterhin als unzureichend einzustufen. Wir haben festgestellt, dass insbesondere neuere Studien verstärkt Mehrschadstoffmodelle durchgeführt haben, was eine positive Entwicklung darstellt (z. B., Aguilera et al., 2016; Croft et al., 2017; Lanzinger et al., 2016a; Samoli et al., 2016; Stafoggia et al., 2017). Die verschiedenen Studien nutzen jedoch verschiedene Adjustierungen und es gibt noch keine Standardstrategie zur Adjustierung für weitere Luftschadstoffe. Derzeit scheint NO<sub>2</sub> einen größeren Effekt auf den UFP-Punktschätzer zu haben als andere Luftschadstoffe (z. B. Lanzinger et al., 2016a&b; Su et al., 2015; Samoli, Andersen et al., 2016, Zhang et al., 2013). Gründe hierfür sind die Überlappung der Quellen sowie die höhere Übereinstimmung der räumlichen und zeitlichen Varianz von UFP und NO<sub>2</sub>, was zu instabilen Modellen und verzerrten Effektschätzern in Mehrschadstoffmodellen führen kann.

### **Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation in Deutschland**

Die Übertragbarkeit der oben beschriebenen Ergebnisse auf die Situation in Deutschland wird nach folgenden Kriterien bewertet: Lokalität der identifizierten Studien, Expositionslevel gegenüber UFP und anderen luftgetragenen Schadstoffen, der Prävalenz der untersuchten Endpunkte sowie die Auswahl der Studienpopulation.

### *Lokalität und Exposition*

Die große Mehrheit der identifizierten Studien wurde in Nordamerika (n=37, 43,5%) oder Westeuropa (n=27, 31,8%) sowie in mehreren Weltregionen (n=5, 6%) durchgeführt. Wenn wir die Studienorte der Studien mit mehreren Studienzentren berücksichtigt, beobachten wir, dass die Mehrzahl der Studienstandorte in West- und Südeuropa zu verorten sind (n=44 von 101 Studienstandorten, 43,6%). Die Konzentration der UFP variieren beträchtlich in Raum und Zeit, so dass direkte Vergleiche der Messungen zwischen einzelnen Studienstandorten großer Variabilität in Bezug auf Stunde, Tag und Jahreszeit der Messungen sowie der exakten Platzierung der Messstandorte (Verkehr, urbaner Hintergrund, regionaler Hintergrund) (Birmili et al., 2016; UFIPOLNET, 2008) unterliegen.

Im deutschen Messnetz für Ultrafeinstaub (German Ultrafine Aerosol Network; GUAN), wurden Langzeitmessungen ultrafeiner und feiner Partikel an 17 Standorten innerhalb Deutschlands, einschließlich alpiner Standorte (Zugspitze), ländlicher Standorte, Standorte urbanen Hintergrunds sowie straßennahen Messstellen durchgeführt (Birmili et al., 2016). Zu beachten ist, dass Partikel mit einer Größe von 20 bis 800 nm gemessen wurden und somit nicht die nucleation-mode Fraktionen, jedoch die accumulation mode Partikel umfassten. Vorläufige Ergebnisse der GUAN-Messungen ergaben, dass stündliche mediane Partikelanzahlkonzentrationen zwischen 900/ ml (Zugspitze) und 9.000/ml an der straßennahen Messtation in Leipzig rangieren. Stündliche durchschnittliche Konzentrationen sind etwas höher mit 1.120/ml an der Zugspitze und 10.500/ml in Leipzig. Das 95. Perzentil der Verteilung stündlicher Werte erreicht 22.400/ml in Leipzig-Mitte. Alle drei straßennahen Messstationen hatten Maximalwerte oberhalb 19.900/ml, während die Werte der urbanen Hintergrund-Standorte zwischen 10.000 und 20.000/ml rangierten. GUAN demonstriert ebenfalls die substantielle Variation der Partikelgrößenverteilung im Laufe einer Woche an sechs hauptsächlich urbanen Standorten.

Die in Westeuropa durchgeführten eingeschlossenen Studien messen typischerweise ähnliche oder höhere durchschnittliche Gesamtpartikelanzahlen. Mit der verfügbaren Information sind direkte Vergleiche nicht möglich, da die Messinstrumente unterschiedlich sind und verschiedene untere Messgrenzen haben. 16 von 27 Studien aus Westeuropa gaben als untere Messgrenze ihrer Messgeräte 10 nm oder geringer an. Einige Geräte weisen bis zu 3 nm als unterste Grenze auf. Da die Mehrzahl der Partikel eine Größe von 20 nm unterschreitet (nucleation-mode) (HEI perspectives, 2013), können geringe Unterschiede des unteren Messgrenzwertes zu beträchtlichen Unterschieden der durchschnittlichen Exposition führen. Zusätzlich variiert der obere Grenzwert beträchtlich, wobei nur wenige Studien UFP in engerem Sinne (<100 nm) untersuchen, sondern eher die Gesamtpartikelanzahl als Surrogat für UFP-Exposition nutzen. Dies stellt jedoch ein geringeres Problem dar, da die Gesamtpartikelanzahl von den Größenfraktionen unter 100 nm dominiert wird (HEI perspectives, 2013).

Im Rahmen von GUAN konnte die große Variabilität der Expositionen innerhalb Deutschlands dokumentiert werden. Ein direkter Vergleich absoluter Werte mit denen anderer Studien ist jedoch wegen der unterschiedlichen eingesetzten Messinstrumente schwierig. Die fünf Studien aus Deutschland basieren auf zentralen oder personenbezogenen Messungen (n=4) mit unteren Messgrenzen zwischen 3 und 10 nm. Diese Studien ergaben mittlere Expositionen zwischen

10.000/ml und 20.000/ml, was mit anderen Studien in diesem Review vergleichbar ist. Im Vergleich hierzu berichten die 13 Studien, welche in der westlichen Pazifik-Region oder Süd-Ost-Asien in den Metropol-Regionen von China, Südkorea oder Taiwan durchgeführt wurden, ähnliche oder minimal höhere Werte der gemessenen Partikelanzahlkonzentrationen. Die einzige Modellbasierte deutsche Studie wandte das EURAD-Chemietransportmodell an und erhielt wesentlich höhere mittlere Expositionen. Dies ist auf den Modellierungsprozess zurückzuführen, welcher den vollständigen nucleation-mode und damit auch kurzlebige Partikel kleiner 3 nm umfasst. Aus den Messwerten des GUA Netzwerkes und den in Deutschland durchgeführten Gesundheitsstudien zu UFP schließen wir, dass das Expositions-niveau der in dieser Übersichtsarbeit betrachteten Studien zwar sehr variabel in Raum und Zeit ist, jedoch generell vergleichbar mit der Situation in Deutschland ist.

### *Erwartete Entwicklung der UFP-Belastung in Deutschland*

Die Entwicklung der UFP-Belastung der Bevölkerung in den nächsten Jahren hängt von mehreren Faktoren ab: (1) Der Bildung und Emission dieser Partikel, (2) der räumlichen Verteilung der Bevölkerung und (3) der Konzentration von feinen Partikel in der Umgebungsluft.

Gemäß eines pan-europäischen Inventars anthropogener Partikelanzahlen ist der Straßenverkehr die bedeutendste Ursache von Emissionen in städtischen Gebieten und entlang stark befahrener Straßen (Health Effects Institute, 2013). **Verkehrsbezogene Emittenten von primären UFP sind Direkteinspritzer in Fahrzeugen, deren Anzahl in der letzten Dekade angestiegen ist und wahrscheinlich weiter ansteigen wird** (Köllner, 2016). Andererseits wurden Diesel-Motoren, welche ebenfalls Partikel der ultrafeinen Größenbereiche ausstoßen, mit Partikelfiltern ausgestattet. Dadurch wurde der Ausstoß feiner Partikel beträchtlich reduziert (gemäß EURO5a auf weniger als 5 mg/km). Die EURO5b-Norm setzte erstmalig ein Limit für UFP, und zwar auf  $6 \times 10^{11}$  (European Union, 2007). Insgesamt ist aufgrund des wachsenden Verkehrs und der ansteigenden Anzahl von Stadtbewohnerinnen und Stadtbewohnern (Vallance et al., 2010) in Zukunft mit einer zunehmenden Exposition von Bevölkerungsanteilen gegenüber verkehrsbezogenen UFP zu rechnen.

**Eine weitere Quelle hauptsächlich UFPs ist der Luftverkehr. Mehrere Expositionsstudien haben erhöhte UFP-Expositionen in Windrichtung von Flughäfen weltweit berichtet** (Hudda et al., 2014; Keuken et al., 2015; Masiol et al., 2017; Shirmohammadi et al., 2017). Die zunehmenden Kurzzeit-Belastungen sind zeitlich korreliert mit Flugzeugbewegungen und erreichen Konzentrationen von bis zu 50.000 Partikeln/ml (Keuken et al., 2015) sieben km in Windrichtung des Amsterdamer Flughafens und bis zu 75.000 Partikeln/ml (Hudda et al., 2014) acht km in Windrichtung des Flughafens in Los Angeles. Dieselben Studien zeigen, dass Langzeit-Belastungen sieben km in Windrichtung mit mehr als 200.000 betroffenen Einwohnern in der Nähe des Flughafens Schiphol/ Amsterdam bis zu dreifach erhöht sind (Keuken et al., 2015) und bis um das vier- bis fünffache erhöht acht bis zehn km in Windrichtung in Los Angeles (Hudda et al., 2014). Ähnliche Expositionsstudien laufen in Deutschland und werden erste Informationen zur Belastung der Anwohner deutscher Flughäfen bringen. Angesichts des wachsenden Luftverkehrs werden Expositionen aufgrund von Flugzeugemissionen wahrscheinlich in Zukunft eine zunehmende Rolle spielen.

**Des Weiteren beeinflusst die Konzentrationen feiner Partikel in der Umgebungsluft die UFP Konzentrationen insofern, als dass UFP mit größeren Partikeln zusammentreffen und dabei koagulieren.** Eine höhere Konzentration feiner Partikel in der Umgebung wird daher die Entfernung von UFP aus der Umgebungsluft unterstützen. Bei einer Reduktion feiner Partikel werden UFP



wahrscheinlich länger in der Luft zirkulieren als in einer Umgebung mit höherer Feinstaubkonzentration.

### *Exposition gegenüber weiteren Luftschadstoffen*

Die Höhe weiterer Luftschadstoffe ist von Bedeutung, da die meisten dieser Schadstoffe eigene Effekte auf den untersuchten Endpunkt haben. 78 der 85 identifizierten Studien (92%) erfassten die Höhe von mindestens einem weiteren Luftschadstoff, wenn auch nur 34 der Studien in ihren Analysen für mindestens einen Luftschadstoff adjustiert haben. Die Erfassung von und die Adjustierung für weitere Luftschadstoffe in den Studien ist daher nicht auf vergleichbare Art und Weise durchgeführt worden.

Die Analyse der Mehrschadstoffmodelle zeigte, dass PM<sub>2.5</sub> and NO<sub>2</sub> den größten Einfluss auf die UFP-Schätzer zu haben scheinen. Oft - jedoch nicht immer - führt die Adjustierung für NO<sub>2</sub> zu einer Schwächung der Assoziation zwischen UFP und dem Gesundheitsendpunkt (Leitte et al., 2012; Meng et al., 2012; Stafoggia et al., 2017; Su et al., 2015; Iskandar et al., 2012; Lanzinger et al., 2016; Rosenthal et al., 2013; Gong et al., 2014; Janssen et al., 2015; Steenhof et al., 2013). Die Adjustierung für PM<sub>10</sub> and PM<sub>2.5</sub> schwächt die UFP-Assoziation ebenfalls in mehreren Studien, in den meisten Studien jedoch in geringerem Maße als die Adjustierung für NO<sub>2</sub>.

Die Höhe der weiteren Luftschadstoffe, dabei insbesondere PM<sub>2.5</sub> and NO<sub>2</sub>, kann innerhalb Europas mit dem Bericht der europäischen Umweltagentur "Air quality in Europe — 2017 report" (European Environmental Agency, 2017) verglichen werden. Gemäß dieses Berichts rangiert Deutschland unter den 28 Mitgliedsstaaten mit der höchsten durchschnittlichen Belastung an NO<sub>2</sub> (European Environmental Agency, 2017; Fig 6.1).

Ähnlich wie für UFP, können die jährlichen Durchschnittswerte der ausgewählten Messstationen keinen umfassenden Überblick über die Belastungen der Studienpopulationen der eingeschlossenen Studien wiedergeben, da NO<sub>2</sub>-Konzentrationen hoher Variabilität in Raum und Zeit unterliegen. Von den 34 Studien, welche für weitere Luftschadstoffe adjustierten, wurden 15 in Westeuropa durchgeführt. Von diesen wurden drei in Augsburg/ Deutschland durchgeführt. Die übrigen Studien wurden hauptsächlich in größeren Städten in der Schweiz, den Niederlanden, Schweden und Finnland durchgeführt, welche vergleichbare Verkehrsexpositionen haben.

Daraus schließen wir, dass die Ergebnisse bezüglich einer teilweisen Überlappung der Effekte zwischen UFP und NO<sub>2</sub>, die wir in den westeuropäischen Studien dieser Übersichtsarbeit beobachten (Iskandar et al., 2012; Janssen et al., 2015; Rosenthal et al., 2013; Stafoggia et al., 2017; Steenhof et al., 2013), ebenfalls für Deutschland zutreffen.

### *Prävalenz der Erkrankungen*

Die Mehrzahl der in diesem Review identifizierten Studien ist in West-/Südeuropa und Nordamerika zu verorten. Die ursachenspezifischen altersadjustierten Sterberaten für alle nichtübertragbaren Erkrankungen und für respiratorische Erkrankungen im Jahr 2015 ähneln sich innerhalb der WHO-Region Amerika (inklusive Südamerika, was nicht in diesem Review eingeschlossen ist) und der WHO-Region Europa (World Health Organization, 2016b). Auf der anderen Seite unterscheiden sich die jährlichen ursachenspezifischen altersadjustierten Sterberaten für kardiovaskuläre Erkrankungen, mit einer erheblich geringeren altersspezifischen Sterberate für untere Altersklassen in Amerika (211/10.000) verglichen mit der europäischen Region (344/10.000). Der Unterschied in dieser Statistik ist primär auf die Kombination beider amerikanischer Kontinente zurückzuführen. Verglichen mit anderen europäischen Ländern und den

USA, die in diesem Review eingeschlossen wurden, hat Deutschland eine vergleichbare Verteilung der Ursachen für vorzeitige Todesfälle wie die Niederlande bei ischämischen Herzerkrankungen, Lungenkrebs, Alzheimer-Erkrankung, zerebrovaskulären Erkrankungen und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankung (COPD). Dieses Ranking ähnelt der Krankheitsverteilung in UK, Dänemark, Schweden, Spanien und den USA stark. Darüber hinaus erforscht die Mehrheit der Studien kurzzeitige subklinische Endpunkte und innerhalb dieser Kategorie kardiovaskuläre, respiratorische und Biomarker-bezogene Endpunkte. Die Erfassung der Endpunkte in diesen Studien betrifft nicht die länderspezifischen ICD-Kodierungsrichtlinien.

**Wegen der Ähnlichkeit der Verteilung von Krankheiten in Deutschland und den Ländern, in denen Studien zu Mortalitäts- und Morbiditätseffekten von UFP durchgeführt wurden, kann eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland angenommen werden.** Dies gilt auch für Studien mit subklinischen Endpunkten, solange keine Unterschiede in den physiologischen Markern zwischen der Studienpopulation und der deutschen Bevölkerungen zum Zeitpunkt der Erhebung bestehen.

### *Studienpopulation*

Die meisten Studien dieses Reviews basieren auf selektiven Studienpopulationen (n=62, 72,9%), und nur zehn (11,8%) bzw. 13 (15,3%) Studien wurden als repräsentativ oder zumindest teilweise repräsentativ für die Allgemeinbevölkerung erachtet. Bei den Studien, welche als komplett repräsentativ für die Zielbevölkerung erachtet wurden, handelt es sich um Zeitreihenstudien, welche auf der Allgemeinbevölkerung der jeweiligen Studienregion basieren. Eine dieser Zeitreihenstudien (Diaz-Robles et al., 2014) zielte auf ausgewählte Altersgruppen innerhalb der Allgemeinbevölkerung ab. Von den übrigen Studien wählten 13 (15%) eine zufällige Stichprobe der Bevölkerung. Von den zehn Studien, die Langzeit-Effekte eruieren, basiert die Mehrzahl der Analysen auf mehreren Hunderten oder Tausenden von ausschließlich in Westeuropa oder Nordamerika lokalisierten Teilnehmenden. Von diesen zielen sechs Studien auf die Erwachsenen-Populationen eines oder beiderlei Geschlechts ab (Ostro et al., 2015), und weitere vier Studien wählten Kinder als Zielpopulation (Laurent et al., 2014, 2016a and 2016b; Sunyer et al., 2015). Unter den Kurzzeitstudien sind die Studienpopulationen zumeist hochgradig selektierte kleine Gruppen von entweder gesunden (jüngeren) Erwachsenen oder Teilnehmenden mit respiratorischen oder kardiovaskulären Erkrankungen wie Asthma, COPD, Erkrankungen der Koronararterien etc.

### *Schlussfolgerungen - Übertragbarkeit*

Basierend auf den oben beschriebenen Kriterien, Belastungshöhen, Exposition gegenüber weiteren Schadstoffen, Basisprävalenz der Erkrankungen sowie Repräsentativität der eingeschlossenen Studienpopulationen folgern wir, dass die Gesamtergebnisse dieses Reviews mit angemessenem Vorbehalt auf die Situation in Deutschland übertragen werden können.

Wichtige Einschränkungen sind (1) der Mangel an Studien mit Adjustierung für weitere Luftschadstoffe, was insbesondere angesichts der hohen NO<sub>2</sub>-Belastungen in Deutschland relevant ist und (2) die Wahl hochgradig selektierter Gruppen in den Kurzzeitstudien, da diese oft keine spezifischen vulnerablen Bevölkerungsgruppen wie Personen mit unzureichend therapierten Erkrankungen, Neugeborenen und Kindern berücksichtigen.

### **Gesamtfazit**



Die Erforschung von UFP-Gesundheitseffekten in epidemiologischen Studien nimmt schnell zu. In den letzten sieben Jahren wurden erhebliche Fortschritte gemacht, welche zwei der dringenden offenen Forschungsfragen betreffen: Es wurden mehrere Studien zu Langzeit-Gesundheitseffekten von UFP publiziert. Zweitens wurden insbesondere in den neueren Studien Bemühungen unternommen für weitere Luftschadstoffe zu adjustieren und unabhängige Effekte der UFP zu identifizieren.

Trotz der offensichtlichen Weiterentwicklungen in den oben genannten Bereichen hat sich das Gesamtfazit für den erforschten Zeitraum nicht erheblich von vorherigen Bewertungen verändert.

**Zunächst bleibt die Evidenz zu Gesundheitseffekten für die meisten der untersuchten Endpunkte uneindeutig oder unzureichend. Von den Studien zu Mortalität und Krankenhausaufnahmen/Ambulanzkontakten ergaben die relativ wenigen Studien mit Adjustierung für weitere Luftschadstoffe gemischte Ergebnisse.** Dies führt zu einer derzeit uneindeutige Evidenzlage. Was die Anzahl der Studien betrifft, ist die größte Evidenz für Studien verfügbar, die subklinische Endpunkte erforschen. Innerhalb dieser Studiengruppe zeigen Studien mit kardiovaskulären Endpunkten sowie Endpunkten zu pulmonalen und systemischen Entzündungsprozessen die konsistentesten Muster mit Assoziationen, die im Allgemeinen auf adverse Gesundheitseffekte hinweisen. Nichtsdestotrotz bleibt die Evidenz für die Unabhängigkeit der Effekte für diese Endpunkte ebenfalls limitiert, da nur wenige Studien für weitere Luftschadstoffe adjustiert haben und dies häufig zu einer Reduktion der Effekte führt.

**Zweitens bleibt die Expositionserfassung der Bevölkerung aufgrund der spezifischen Eigenschaften der UFP schwierig.** Die Studien, welche die Belastung mittels zentralen Messstationen erfassen, verpassen wahrscheinlich einen großen Teil der UFP-Variabilität, da räumliche Varianz nicht berücksichtigt wird. Studien, die klassische räumliche Modellierungsmodelle anwenden, benötigen die Integration von Techniken, die räumliche und zeitliche Variabilität genauer erfassen. Null-Effekte oder die Abnahme von UFP-Effekten nach Adjustierung für weitere Luftschadstoffe können zumindest teilweise mit Expositions-Missklassifizierung und Messfehlern erklärt werden. Bei der Erfassung der Exposition sollte der Messtechniken, der Größenfraktionen und der Lokalisierung der Messstationen besondere Aufmerksamkeit gewidmet werden. Auch die Berichterstattung sollte standardisierter werden, um Studienergebnisse besser vergleichen zu können.

**Drittens kann die Unabhängigkeit von UFP-Effekten derzeit aufgrund der geringen Anzahlen an Studien mit Adjustierung und der oben erwähnten Einschränkungen bezüglich der Expositionserfassung für UFP nicht bewertet werden.** Eine positive Weiterentwicklung ist der Zuwachs an Studien, die diesem Thema Beachtung schenken und die zeitgleiche Expositionen mit anderen Luftschadstoffen berücksichtigen.

**Viertens besteht weiterhin ein dringender Bedarf an Langzeitstudien zu den Gesundheitseffekten von UFP.** Die Durchführung von qualitativ hochwertigen Langzeitstudien wird eine Weiterentwicklung von Modellierungstechniken erfordern, welche sowohl räumliche als auch zeitliche Varianz berücksichtigen. Des Weiteren sollten spezifische Situationen mit Spitzenbelastungen identifiziert und detaillierter beschrieben werden um die Erfassung von Langzeitbezogenen Gesundheitseffekten zu ermöglichen. Während straßennahe Expositionen bereits als wesentliche Faktoren erkannt wurden, fehlen insbesondere Studien zu Flughafenbezogenen Belastungen, welche kürzlich in Verbindung mit erheblichen Konzentrationsanstiegen im Vergleich zur Hintergrundbelastung gebracht wurden.

Zusätzlich zu diesen allgemeinen Schlussfolgerungen folgern wir, dass die Gesamtergebnisse dieser Übersichtsarbeit mit angemessenem Vorbehalt auf die Situation in Deutschland übertragen werden kann. Wichtige Einschränkungen sind (1) der Mangel an Studien mit Adjustierung für weitere Luftschadstoffe, die angesichts hoher Belastung von NO<sub>2</sub> in Deutschland insbesondere von Bedeutung ist, sowie (2) der Nutzung hochgradig selektierter Bevölkerungsgruppen in den Kurzzeitstudien.