

Abschlussbericht zum Vorhaben

Projekt 5: TLK01L-77231 „Akute gesundheitliche Effekte ultrafeiner Partikel“

für den Projektverbund BayUFP

„Messung, Charakterisierung und Bewertung ultrafeiner Partikel“

an das

Bayerische Staatsministerium für Umwelt und Verbraucherschutz

Rosenkavalierplatz 2

81925 München

Laufzeit:

01.11.2020 – 31.03.2024

Berichtszeitraum:

01.11.2020 – 31.03.2024

Verfasser des Berichts:

PD Dr. Stefan Karrasch, Elisabeth Folwarczny, Dr. Felix Forster, Dr. Stefan Rakete,
PD Dr. Rudolf A. Jörres, Prof. Dr. Dennis Nowak

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, LMU Klinikum

Ziemssenstraße 5

80336 München

I. Inhaltsverzeichnis

I. Inhaltsverzeichnis	2
II. Abkürzungsverzeichnis	3
III. Abbildungsverzeichnis	4
IV. Tabellenverzeichnis	6
1. Kurzzusammenfassung	7
2. Einführung	8
3. Zielstellung.....	8
4. Ergebnisse und Diskussion	10
4.1. Etablierung und Optimierung der Messverfahren zur Expositionscharakterisierung ..	10
4.2. Etablierung und Optimierung der medizinischen Untersuchungen.....	13
4.3. Charakterisierung der Expositionsorte.....	13
4.4. Rekrutierung von Studienteilnehmern und Etablierung des Untersuchungsablaufes.	17
4.5. Ergebnisse der Umgebungsmessungen am Expositionsort	20
4.6. Ergebnisse der medizinischen Untersuchungen	24
4.6.1. Vergleiche der Expositionsorte.....	24
4.6.2. Transferfahrten	33
4.6.3. Modellierung der Effekte	35
5. Veröffentlichungen im Rahmen des Projekts.....	41
6. Fazit und Ausblick.....	42
V. Literaturverzeichnis	44

Hinweis:

Dieser Abschlussbericht bezieht sich auf die in der Projektlaufzeit gewonnenen Daten. Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in diesem Bericht bei Personenbezeichnungen und personenbezogenen Hauptwörtern die männliche Sprachform verwendet. Entsprechende Begriffe gelten im Sinne der Gleichbehandlung selbstverständlich für alle Geschlechter. Die verkürzte Sprachform dient nur der redaktionellen Vereinfachung und beinhaltet keinerlei Wertung.



II. Abkürzungsverzeichnis

BC	Black Carbon
BD	Blutdruck
BMI	Body Mass index
eCO	exhaliertes Kohlenmonoxid
EKG	Elektrokardiogramm
FeNO	Anteil von Stickstoffmonoxid in der Ausatemluft
FEV ₁	Einsekundenkapazität
FFP2	Filtering Face Piece Schutzklasse 2
FVC	Forcierte Vitalkapazität
HR	Herzrate
IV	Inspiratorisches Volumen
KCO	Transferkoeffizient für Kohlenmonoxid
KNO	Transferkoeffizient für Stickstoffmonoxid
NO	Stickstoffmonoxid
NO ₂	Stickstoffdioxid
O ₃	Ozon
PAK	Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe
PM ₁₀	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von bis zu 10 µm
PM _{2.5}	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von bis zu 2.5 µm
PNC	Partikelanzahlkonzentration
ppb	parts per billion
ppm	parts per million
RHI	Reactive Hyperemia Index
RMSSD	Root Mean Square of successive differences
SDANN	Standard deviation of the average NN intervals
SDNN	Standard deviation of NN intervals
TLCO	Transferfaktor der Lunge für Kohlenmonoxid
TLNO	Transferfaktor der Lunge für Stickstoffmonoxid
UFP	Ultrafeine Partikel
UVPM	UV-absorbing particulate matter
VA	Alveolarvolumen

III. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Optimiertes Messsystem am Kontroll-Expositionsorort.	12
Abbildung 2: Exemplarische Darstellung der ultrafeinen Partikel im „Hotspot“-Szenario an zwei Messtagen (PNC in Anzahl/cm ³ ; 60 Messwerte/min).....	14
Abbildung 3: Exemplarische Darstellung der größeren Partikel im „Hotspot“-Szenario an zwei Messtagen: Feine Partikel (PM _{2.5} in µg/m ³ , orange; 10 Messwerte/min) und größere Partikel (PM ₁₀ in µg/m ³ , grün; 10 Messwerte/min).....	15
Abbildung 4: Exemplarische Darstellung der gasförmigen Luftschadstoffe im „Hotspot“-Szenario an zwei Messtagen: Stickstoffdioxid (NO ₂ in µg/m ³ , violett; 12 Messwerte/min) und Ozon (O ₃ in µg/m ³ , hellrot; 12 Messwerte/min)	15
Abbildung 5: Exemplarische Partikelspektren an den Expositionsorten „Hotspot“ (oben) und „städt. Hintergrund“ (unten)	16
Abbildung 6: Gesamtablauf eines Expositionstages.	18
Abbildung 7: Studienteilnehmerin mit geräuschreduzierendem Kopfhörer und Rucksack.....	19
Abbildung 8: Übersicht der Messwerte von UFP, BC, NO ₂ und O ₃	20
Abbildung 9: Übersicht der Messwerte von PM _{2.5} , PM ₁₀ und UVPM.	21
Abbildung 10: Korrelationen zwischen den Luftschadstoffen.....	22
Abbildung 11: Relative Anteile von PAKs an den Expositionsorten.	23
Abbildung 12: Relative Anteile der PAKs an den Expositionsorten: Mittelwerte und Konfidenzintervalle.	23
Abbildung 13: Übersicht der Messwerte von Temperatur, rel. Feuchte, Windgeschwindigkeit.	24
Abbildung 14: Änderung von FEV ₁ und FVC nach Exposition (Mittelwerte und Konfidenzintervalle).....	24
Abbildung 15: Änderung von FeNO und Werte von exhalierem CO vor und nach Exposition.	25
Abbildung 16: Änderung von TLCO und TLNO nach Exposition.	25
Abbildung 17: Änderung von VA und IV nach Exposition.	26
Abbildung 18: Änderung von KCO und KNO nach Exposition.	26
Abbildung 19: Änderung von systolischem und diastolischem Blutdruck nach Exposition. ...	28
Abbildung 20: Änderung von RHI nach Exposition.	28
Abbildung 21: Augentrockenheit und Kopfschmerzen nach Exposition.	31
Abbildung 22: Wohlbefinden und Beeinträchtigung insgesamt.	32
Abbildung 23: Geruchsintensität und Belästigung durch den Geruch.	33
Abbildung 24: Änderung der physiologischen Parameter (% des Ausgangswertes) nach reinen Transfer-Fahrten vs. Gesamt-Expositionen.	34

Abbildung 25: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf FEV1; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich.....	37
Abbildung 26: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf log10FeNO; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich.....	37
Abbildung 27: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf TLCO; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich.....	38
Abbildung 28: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf TLNO; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich.....	38
Abbildung 29: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf VA; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich.....	39
Abbildung 30: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf den systolischen Blutdruck; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich.....	40
Abbildung 31: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf SDANN während der Exposition; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich.....	41

IV. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Charakteristiken der Studienteilnehmer. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung sind angegeben.	17
Tabelle 2: Verteilung der Luftschadstoffe nach Expositionsszenario; N: Anzahl, IQR: Interquartile Range.....	21
Tabelle 3: Verteilung des relativen Unterschieds der Nach-Expositionsmessung im Vergleich zur Vor-Expositionsmessung ($\Delta\%$ Post vs. Pre) der Gesundheitsparameter des Atemwegssystems nach Expositionsszenario; N: Anzahl, SD: Standardabweichung	27
Tabelle 4: Verteilung des relativen Unterschieds der Nach-Expositionsmessung im Vergleich zur Vor-Expositionsmessung ($\Delta\%$ Post vs. Pre) der Gesundheitsparameter des Herz-Kreislauf-Systems nach Expositionsszenario; N: Anzahl, SD: Standardabweichung; BD: Blutdruck	29
Tabelle 5: Verteilung des relativen Unterschieds der Nach-Expositionsmessung im Vergleich zur Vor-Expositionsmessung ($\Delta\%$ Post vs. Pre) der EKG-Parameter nach Expositionsszenario; N: Anzahl, SD: Standardabweichung	29
Tabelle 6: Verteilung der EKG-Parameter während der Exposition nach Expositionsszenario; N: Anzahl, SD: Standardabweichung	30
Tabelle 7: Verteilung des absoluten Unterschieds der Symptome zwischen der Nach-Expositionsmessung und der Vor-Expositionsmessung. Anteil 0er: Anteil der Werte mit absolutem Unterschied gleich 0; die Werte mit absolutem Unterschied ungleich 0 wurden nach Expositionsszenario zusammengefasst; positive Wert bedeuten stärkere Symptome nach der Exposition als vor der Exposition	31
Tabelle 8: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf Gesundheitsparameter des Atemwegssystems	37
Tabelle 9: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf Diffusionsparameter	38
Tabelle 10: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf Gesundheitsparameter des Herz-Kreislauf-Systems	39
Tabelle 11: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf EKG-Parameter während Exposition	40

1. Kurzzusammenfassung

Im Rahmen des vorliegenden Projektes wurden akute gesundheitliche Effekte einer Exposition gegenüber ultrafeinen Umweltpartikeln (UFP) in einer Gruppe von 25 freiwilligen erwachsenen Versuchspersonen im Cross-over-Design untersucht. Um eine Differenzierung der Effekte von der Wirkung anderer Luftschadstoff-Fraktionen zu ermöglichen, wurden für diese Expositionen vier Expositionsszenarien im Großraum München geplant: 1. „Hotspot“: hohe Konzentration von sowohl verkehrsbedingten UFP wie von anderen Luftschadstoffen; 2. „städtischer Hintergrund“: relativ niedrigere Konzentration von UFP und höhere von anderen Luftschadstoffen; 3. „Biomasseverbrennung“: hohe Konzentration von UFP aus Biomasseverbrennung und von anderen Luftschadstoffen; 4. „Kontrollexposition“: niedrige Konzentrationen von sowohl UFP wie von anderen Luftschadstoffen.

Es wurde ein mobiles System zur umfassenden und zeitlich hoch aufgelösten Expositionscharakterisierung an verschiedenen Expositionsorten im Außenraum etabliert und optimiert. Mit dessen Hilfe erfolgte eine Exploration von über 20 potentiellen Expositionsorten und darauf basierend eine Auswahl der geeignetsten Orte für die Durchführung der Humanexpositionen, an welchen die unterschiedlichen Muster der Konzentrationen von ultrafeinen Partikeln und anderen Luftschadstoffen entsprechend den oben dargestellten Szenarien gut realisiert werden konnten.

In den Expositionsversuchen wurde eine diskrete Abnahme in der Diffusionskapazität für CO und NO über die Expositionsszenarien hinweg beobachtet, die bei Berücksichtigung des Lungenvolumens vorwiegend getrieben wurde durch eine diskrete Reduktion des Alveolarvolumens. Dieser Effekt ließ sich im Multi-Level-Modell auch nach Korrektur für die Exposition gegenüber PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂ und O₃ tendenziell am ehesten der UFP-Fraktion zuordnen. Darüber hinaus zeigte sich eine geringfügig schwächere Abnahme des systolischen Blutdrucks über die Expositionsszenarien hinweg, auch hier blieb der Effekt nach Adjustierung für weiteren Luftschadstoffe in der Tendenz erhalten.

Diese Befunde deuten auf diskrete und vermutlich irritativ bedingte Effekte einer UFP-Exposition in der Lungenperipherie sowie eine damit ebenfalls assoziierte vegetative Dysregulation hin.

2. Einführung

Für eine Exposition gegenüber ultrafeinen Umweltpartikeln legen sowohl epidemiologische Beobachtungen wie auch tierexperimentelle Arbeiten eine Reihe lokaler und systemischer gesundheitlicher Effekte nahe. Allerdings ist der Nachweis eines unmittelbaren kausalen Zusammenhangs beim Menschen in vielen Untersuchungen erschwert durch das in der Regel parallele Auftreten von UFP und weiteren Luftschadstoffkomponenten gasförmiger und partikelförmiger Natur, welches eine Differenzierung der Wirkungen einzelner Komponenten oft nicht mit hinreichender Verlässlichkeit erlaubt.

Aufgrund der nicht ausreichenden Datenbasis enthalten auch die im September 2021 von der Weltgesundheitsorganisation WHO veröffentlichten Empfehlungen zu Luftqualitätsstandards keine Empfehlung zur Regulierung der UFP-Konzentration in der Außenluft (WHO global air quality guidelines: particulate matter (PM_{2.5} and PM₁₀), ozone, nitrogen dioxide, sulfur dioxide and carbon monoxide; 2021). Ein experimenteller Nachweis zumindest kurzfristiger Effekte könnte den epidemiologisch beobachteten Korrelationen kausalen Rückhalt liefern.

3. Zielstellung

Ziel des vorliegenden Projektes war es, kurzfristige gesundheitliche Effekte von ultrafeinen Umweltpartikeln im Außenraum unter zugleich möglichst realistischen wie kontrollierten Bedingungen zu quantifizieren.

Daher wurden akute gesundheitliche Effekte einer Exposition gegenüber ultrafeinen Umweltpartikeln in einer Gruppe von 25 freiwilligen erwachsenen Versuchspersonen in realistischen Alltagssettings („Real life“) im Cross-over-Design untersucht. Angestrebt wurde eine möglichst homogene Gruppe von Teilnehmern ohne relevante Vorerkrankungen oder Allergien sowie ohne erhöhte Exposition gegenüber luftgetragenen Schadstoffen, etwa im Rahmen der beruflichen Tätigkeit oder privater Aktivitäten, um eine Auswertung auch über die Teilnehmergruppe hinweg zu ermöglichen.

Die Expositionen erfolgten in randomisierter Reihenfolge an 4 verschiedenen Expositionsorten jeweils über eine Zeitspanne von 75 Minuten mit tageszeitlich standardisiertem Beginn am Vormittag, um möglichen zirkadianen Effekten auf die physiologischen Messgrößen Rechnung zu tragen. Ferner lagen zwischen zwei Expositionstagen derselben Person mindestens 4 Tage Abstand, um Übertrageneffekte zwischen den Expositionen auszuschließen. Darüber hinaus wurden alle Studienteilnehmer initial an einem Voruntersuchungstag mit den eingesetzten Verfahren untersucht, um sie in Bezug auf die Outcome-Parameter zu charakterisieren sowie

die Messungen an den Expositionstagen einzuüben, damit eine maximal standardisierte und verlässliche Durchführung erzielt wurde.

Um eine Differenzierung der Effekte von der Wirkung anderer Luftschadstoff-Fractionen zu ermöglichen, fanden die Expositionen in 4 definierten Expositionsszenarien im Großraum München statt:

1. In unmittelbarer Nähe zu einer großen Straßenverkehrsachse im Münchener Stadtgebiet („Hotspot“: hohe Konzentration sowohl verkehrsbedingter UFP als auch anderer Luftschadstoffe),
2. In einem Gebiet der Stadt München mit möglichst großer Entfernung zu größeren Verkehrsachsen („städtischer Hintergrund“: niedrigere Konzentration von UFP und höhere anderer Luftschadstoffe),
3. Auf einem (vor)städtischen Gartengrundstück bei Betrieb/Handhabung einer Feuerschale („Biomasseverbrennung“: hohe Konzentration von UFP aus Biomasseverbrennung und von anderen Luftschadstoffen),
4. In einem Parkgebiet in der Nähe der Klimakammer des LMU Klinikums am Standort Großhadern („Kontrollexposition“: niedrige Konzentrationen von sowohl UFP wie von anderen Luftschadstoffen).

Vor und nach jeder Exposition erfolgten medizinische Untersuchungen. Diese umfassten eine Spirometrie, die Bestimmung der Konzentration des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO), eine Messung der kombinierten Diffusionskapazität der Lunge für eingeatmetes CO und NO einschließlich einer Bestimmung der Konzentration des exhalieren CO zwecks COHb-Korrektur, eine Blutdruckmessung in Ruhe, eine nicht-invasive Charakterisierung der Endothelfunktion, eine EKG-Aufzeichnung mittels Langzeit-EKG, sowie Fragebögen zu Symptomen und subjektivem Befinden. Die medizinischen Untersuchungen erfolgten stets in der Klimakammer des LMU Klinikums am Standort Großhadern. Die Auswertung der Langzeit-EKG-Daten erfolgte in Kooperation mit Dipl.-Ing. Alexander Müller (Klinik für Innere Medizin I, Klinikum rechts der Isar der TU München).

4. Ergebnisse und Diskussion

4.1. Etablierung und Optimierung der Messverfahren zur Expositionscharakterisierung

Zur mobilen Quantifizierung der Luftschadstoff-Konzentrationen an möglichen Expositionsorten im Großraum München wurden Messverfahren für die Partikelanzahlkonzentration im Größenbereich $0,01\text{--}1\text{ }\mu\text{m}$ als Indikator für die Belastung mit ultrafeinen Partikeln mittels des Messgerätes TSI CPC 3007, sowie für die Anzahl- und Massenkonzentration der größeren Partikel im Größenbereich $0,3\text{--}20\text{ }\mu\text{m}$ mittels des Messgerätes Grimm 1.108 etabliert. Für letzteres wurde dabei auch die Bestimmung von $\text{PM}_{2,5}$ und PM_{10} etabliert. Aufgrund eines während der ersten Expositionstermine aufgetretenen technischen Defekts wurden die Messwerte dieser beiden Termine bis zur Behebung dieses Fehlers nicht für die Analyse verwendet, so dass diese sich hier auf eine etwas geringere Anzahl von Beobachtungen stützt (Kontrolle $n=19$, städt. Hintergrund $n=19$, Hotspot $n=21$, Biomasseverbrennung $n=23$). Weiterhin wurde die Bestimmung der Oberflächenkonzentration (lung density surface area, LDSA) der Partikel im Größenbereich $0,01\text{--}10\text{ }\mu\text{m}$ mittels eines Naneos Partektors eingeschlossen. Zwecks kontinuierlicher Erfassung der beiden Umgebungsbedingungen Temperatur und Luftfeuchte wurde die Bestimmung mittels des Messgerätes Testo 440 mit den entsprechenden Messfühlern eingeschlossen. Alle Geräte lieferten Aufzeichnungen, die ausgelesen und zeitlich koordiniert werden konnten.

In Kooperation mit der Arbeitsgruppe von Prof. Wenig am Meteorologischen Institut der Ludwig-Maximilians-Universität München wurde die Bestimmung der gasförmigen Luftschadstoffe NO_2 und O_3 mittels des dort entwickelten Messgerätes AIR Quality Inspection boX (AIRQUIX) etabliert. Hierzu wurde der spezifische Einsatz im Rahmen der vorliegenden Studie zur Bestimmung vor allem gasförmiger Luftschadstoffe abgestimmt. Dabei wurde der Export der Ergebnisdaten für die Verwendung in der vorliegenden Studie eigens optimiert.

Im Weiteren wurden diese Messverfahren für den mobilen Einsatz noch optimiert, um die in dieser Studienphase essenzielle Charakterisierung möglichst verschiedenartiger und zugleich reproduzierbarer Expositionsorte im Großraum München mit vertretbarem Aufwand zu ermöglichen. Hierfür wurde ein in einem PKW gut transportabler sowie im städtischen Raum gut beweglicher Rollwagen mit zusätzlicher Abdeckung gegen Wettereinflüsse verwendet. Insbesondere konnten alle genannten Messverfahren ohne externe Stromzufuhr über mehrere Stunden kontinuierlich eingesetzt werden. Das eingesetzte Messsystem ist in Abbildung 1 dargestellt.

Das mobile Messsystem zur umfassenden und zeitlich hoch aufgelösten Quantifizierung der Luftschadstoff-Konzentrationen und Umgebungsbedingungen an den Expositionsorten im Großraum München wurde darüber hinaus noch erweitert. Hinsichtlich weiterer Umgebungsbedingungen wurde die umfassende und exakte Aufzeichnung der Wetterdaten, insbesondere von Windgeschwindigkeit, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck, Außentemperatur und Niederschlag durch die mobile Wetterstation „WeatherScreen PRO“ des Herstellers DNT sowie mittels des Messgerätes Testo 440 mit entsprechenden Messfühlern etabliert.

In Kooperation mit der Abteilung Comprehensive Molecular Analytics am Helmholtz Zentrum München wurde die mobile Bestimmung von Black Carbon (BC) und UV absorbierender partikulärer Materie (UVP) mittels eines Micro Äthometers (microAeth MA200, Aethlabs, USA) etabliert. Das MA200 misst die Licht-Absorption bei fünf Wellenlängen (880 nm, 625 nm, 528 nm, 470 nm, 375 nm). Die Quantifizierung des äquivalenten Black Carbon (BC) erfolgt durch Auswertung der Absorption bei 880 nm, die für das UVP bei 375 nm.

Zudem wurden für die Bestimmung der Konzentration von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) in quasi-ultrafeinen Partikeln (< 250 nm) Proben mit Kaskadenimpaktoren genommen und mittels Gaschromatographie-Massenspektrometrie (GC-MS) analysiert.

Für die Probenahmen wurden Sioutas Impaktoren (Sioutas five-stage Cascade Impactor, SKC, USA) verwendet. Die Probenahme erfolgte jeweils über 75 Minuten mit Pumpen (SG10-2A, GSA-Messgerätebau; Deutschland) bei konstantem Durchfluss von 9 L/Min. Die Impaktoren bestehen aus vier Vorabscheidungsstufen für gröbere Partikel (Stufe A: 2.5µm, Stufe B: 1.0µm, Stufe C: 0.5µm, Stufe D: 0.25µm, Impaktionsmedium PTFE Filter, SKC, USA) und einem 37mm Probenahmefilter (after-filter; Whatmann QM-A, Sigmaladrich, Deutschland). Partikel unter 0.25 µm wurden auf dem after-filter gesammelt. Zur Qualitätssicherung erfolgten die Probenahmen mit jeweils parallel mit zwei baugleichen Impaktoren. Am Ende der Probennahme wurden die Impaktoren von den Pumpen getrennt, verschlossen und in einer Kühltasche mit drei Kühlakkus transportiert. Am Ende des jeweiligen Studientages wurden die Probenahmefilter sowie der PTFE-Filter der letzten Stufe gewechselt. Die Filterproben wurden bei -20 °C bis zur Analyse gelagert. In regelmäßigen Abständen von 5-7 Studientagen wurden alle Filter erneuert und die Pumpen neu kalibriert. Zur Qualitätssicherung wurden Feldblindproben genommen und analog zu den UFP-Proben bis zur Analyse gelagert. Die Proben wurden mittels GC-MS auf PAK analysiert. Die Messungen erfolgten mittels direkter Thermodesorption-GC-MS (Orasche et al. 2011) auf einem Quadrupol-Massenspektrometer (QP2010 Ultra, Shimadzu, Japan). Aufgrund der geringen Probenmengen wurden die Messungen abweichend von der o.g. Methode in single-ion-monitoring gemessen. Die Quantifikation erfolgte unter Verwendung isotoopenmarkierter

Standards für jeden Analyten. Quantifiziert wurden Pyren, Fluoranthen, Benzo[a]anthracen, Crysen und Triphenylen (Koelution), Summe Benzo[b], [j] und [k] fluoranthen (Koelution), Benz[e]pyren, Benz[a]pyren, Perylen, Indeno[1,2,3-cd]pyren, Benzo[ghi]perylen, Dibenz[a,h]anthracen und Coronen. Die Analysenwerte von Pyren und Fluoranthen wiesen relativ hohe Befunde und Variabilität in den Feldblindproben auf. Diese relativ flüchtigen PAK wurden daher von der weiteren Auswertung ausgeschlossen. Für Coronen wurden nur wenige Messwerte oberhalb der Bestimmungsgrenze gefunden. Es wurde daher ebenfalls von der weiteren Auswertung ausgeschlossen.

Da die letztgenannten Sammlungen und Analysen initial noch technischer Anpassungen bedurften, wurden die Proben der ersten Termine nicht in die Auswertung eingeschlossen, so dass die dargestellte Analyse auf einer etwas geringeren Anzahl von Expositionsterminen basiert (Kontrolle n=22, städt. Hintergrund n=22, Hotspot n=24, Biomasseverbrennung n=25).

Abbildung 1: Optimiertes Messsystem am Kontroll-Expositionsor.



4.2. Etablierung und Optimierung der medizinischen Untersuchungen

Für die Durchführung der medizinischen Untersuchungen der Teilnehmer wurde die Klimakammer am Standort Großhadern des LMU Klinikums vorbereitet. Im Speziellen wurde dabei die Klimaanlage instandgesetzt sowie die Temperatursteuering gewartet, um konstante Untersuchungsbedingungen zu gewährleisten.

Zur Untersuchung der Lungenfunktion, einerseits der Bestimmung von Atemströmen und Volumina durch forcierte Spirometrie, andererseits der Bestimmung der Diffusionskapazität der Lunge für CO und NO, wurde das Messgerät HypAir PFS (MGC Diagnostics, Belgien) verwendet. Darüber hinaus wurden die Bestimmung des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) mittels des Messgerätes Vivatmo Pro des Herstellers Bosch, sowie die Bestimmung des CO-Gehaltes in der Ausatemluft mittels des Micro⁺™ Smokerlyzer des Herstellers Bedfont etabliert; letzteres wurde auch benötigt als Indikator des aktuellen COHb-Wertes der Studienteilnehmer, um die genannte Diffusionsmessung für CO möglichst präzise bewerten und gegebenenfalls retrospektiv korrigieren zu können. Darüber hinaus wurde die nicht-invasive Untersuchung der endothelialen Funktion mittels des Messgerätes EndoPat des Herstellers Itamar Medical (Israel) für den optimalen Einsatz im Rahmen der vorliegenden Studie methodisch etabliert, sowie für die EKG-Analyse eine Langzeit-EKG-Messung mittels des Messgerätes medilog AR12 PLUS der Firma Schiller.

Die vorliegende Studie wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der LMU München begutachtet und freigegeben. Die Studie befolgt dabei die Vorgaben der Deklaration von Helsinki. Alle Teilnehmerinnen und Teilnehmer gaben ihre informierte Einwilligung zur Studienteilnahme.

4.3. Charakterisierung der Expositionsorte

Zunächst erfolgten Charakterisierungen der Luftschadstoff-Expositionen mittels der oben genannten mobilen Messverfahren an 22 ausgewählten Expositionsorten im Großraum München. Hierbei wurde der Fokus zunächst auf die festzulegenden Expositionsszenarien „Hotspot“, „städtischer Hintergrund“ und „Kontrollexposition“ gelegt, da der Expositionsort für das „Biomasseverbrennung“-Expositionsszenario aus Gründen der organisatorischen Gestaltung einer solchen Verbrennung und Durchführbarkeit der Probandenexposition bereits feststand.

Bei der Auswertung der Messdaten der 22 Expositionsorte konnten in einem ersten Schritt für die Expositionsszenarien „Hotspot“, „städtischer Hintergrund“ und „Kontrollexposition“ jeweils zwei Orte als besonders geeignet für eine mögliche Probandenexposition identifiziert werden. An diesen sechs Orten der engeren Auswahl erfolgten daraufhin jeweils Wiederholungsmessungen, um die Reproduzierbarkeit der Expositionsbedingungen über die Zeit als weiteren wichtigen Faktor für die Probandenexpositionen zu prüfen. Die Expositionsmessungen erstreckten sich dabei über einen Zeitraum von jeweils 1–2 Stunden und erfolgten überwiegend am späten Vormittag bzw. nachmittags, also etwa zu der Tageszeit, zu der später auch die Probandenexpositionen stattfanden.

Typische Ergebnisse der Messungen sind in den Abbildungen 2-4 für ultrafeine Partikel, größere Partikel sowie gasförmige Luftschadstoffe am derzeit präferierten Expositionsort für die „Hotspot“-Exposition exemplarisch dargestellt; der jeweils obere Graph bezieht sich auf den ersten Messtag, der untere Graph auf den zweiten Messtag. Zur besseren Vergleichbarkeit der Daten erfolgte eine identische Skalierung.

Abbildung 2: Exemplarische Darstellung der ultrafeinen Partikel im „Hotspot“-Szenario an zwei Messtagen (PNC in Anzahl/cm³; 60 Messwerte/min)

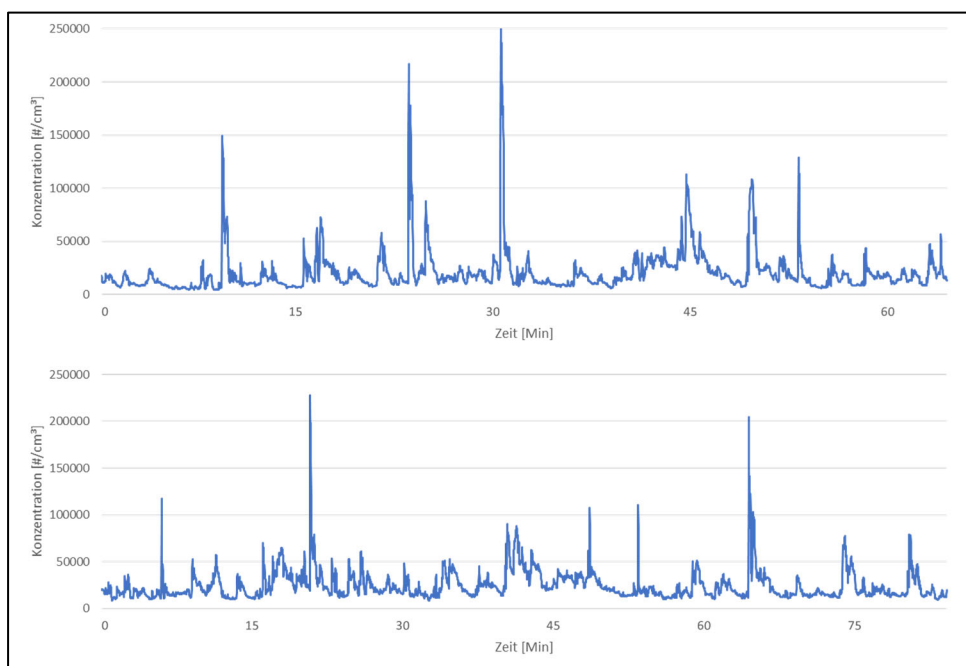


Abbildung 3: Exemplarische Darstellung der größeren Partikel im „Hotspot“-Szenario an zwei Messtagen: Feine Partikel ($PM_{2,5}$ in $\mu\text{g}/\text{m}^3$, orange; 10 Messwerte/min) und größere Partikel (PM_{10} in $\mu\text{g}/\text{m}^3$, grün; 10 Messwerte/min)

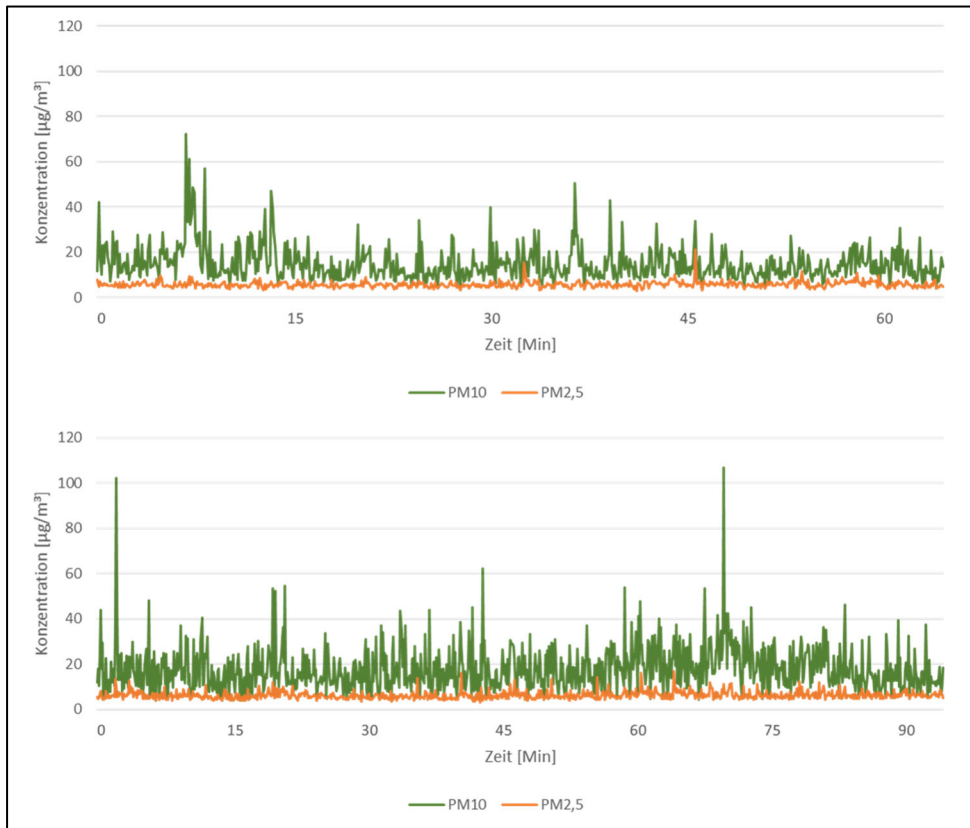
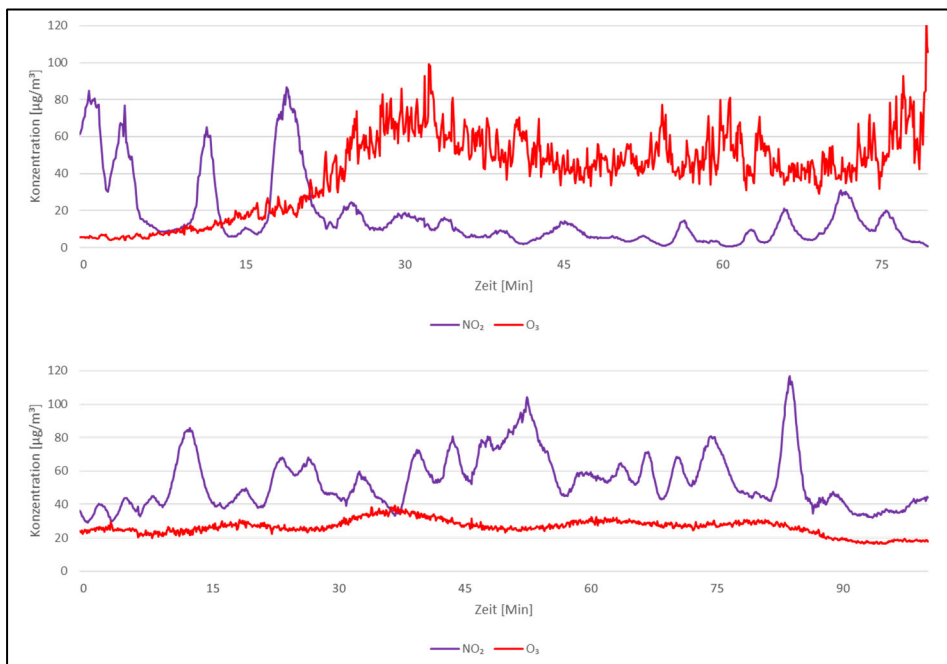


Abbildung 4: Exemplarische Darstellung der gasförmigen Luftschadstoffe im „Hotspot“-Szenario an zwei Messtagen: Stickstoffdioxid (NO_2 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$, violett; 12 Messwerte/min) und Ozon (O_3 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$, hellrot; 12 Messwerte/min)

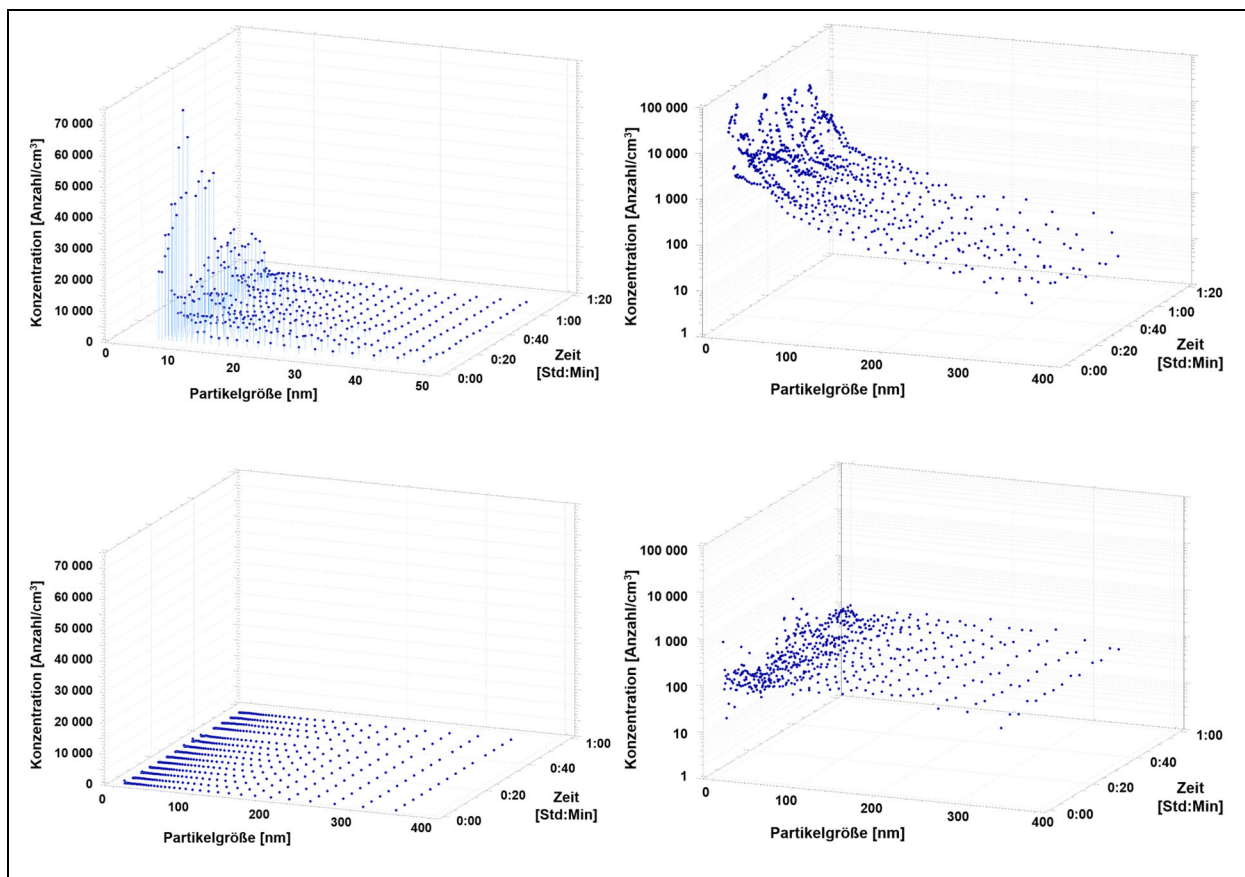


Um einen Vergleich der Expositionsorte hinsichtlich der angestrebten Verhältnisse zwischen ultrafeinen Partikeln und anderen Luftschadstoffen zu ermöglichen, wurden für die ausgewählten sechs Expositionsorte Mittelwerte aus den vorliegenden Mehrfachmessungen für die Parameter PNC, PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂ und O₃ berechnet und vergleichend gegenübergestellt. Darüber hinaus wurde das Verhältnis der weiteren Luftschadstoff-Fractionen gegenüber der Konzentration der ultrafeinen Partikel (PNC) als Quotient (Ratio) berechnet.

Auf Basis der gewonnenen Daten konnte daraufhin die Auswahl der Expositionsorte für die Teilnehmer-Expositionen aus den näher charakterisierten Expositionsorten im Großraum München finalisiert werden.

In Kooperation mit dem Bayerischen Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL) erfolgten zudem weitergehende Charakterisierungen der Dynamik des Größenspektrums der Partikel an den ausgewählten Expositionsorten; exemplarische Daten sind in Abbildung 5 gezeigt. Anhand der hierbei zusätzlich gewonnenen Messdaten erfolgte daraufhin die Festlegung der Expositionsorte.

Abbildung 5: Exemplarische Partikelspektren an den Expositionsorten „Hotspot“ (oben) und „städt. Hintergrund“ (unten)



4.4. Rekrutierung von Studienteilnehmern und Etablierung des Untersuchungsablaufes

Es konnten 42 Personen als mögliche Studienteilnehmer rekrutiert werden. Die jungen, gesunden und freiwilligen Teilnehmer waren überwiegend Studierende und wurden über direkten Kontakt oder durch Aushänge akquiriert. Alle potentiellen Teilnehmer waren Nichtraucher und anamnestisch gesund, also ohne relevante Vorerkrankungen oder bekannte Allergien. Eine erhöhte Exposition gegenüber luftgetragenen Schadstoffen durch berufliche oder private Tätigkeit lag nicht vor. Für die Expositionen konnten sodann 25 Studienteilnehmer eingeschlossen werden. 10 Teilnehmer wurden aufgrund von möglicherweise mit den verwendeten sensitiven Messverfahren interferierenden physiologischen Befunden ausgeschlossen, 7 Teilnehmer sind aus anderen, beispielsweise terminlichen Gründen ausgeschieden.

Insgesamt wurden 25 Personen in die Studie eingeschlossen. 24 davon nahmen an allen vier Expositionsszenarien teil, sodass insgesamt 99 Beobachtungen durchgeführt wurden. Zusätzlich wurde bei 6 der Teilnehmern eine weitere Kontrollexposition durchgeführt, welche nur die Fahrt zu Expositionsstandorten beinhaltete, um mögliche Effekte dieser reinen Fahrt zu eruieren. Die eingeschlossenen Studienteilnehmer waren im Mittel ($\pm$ Standardabweichung) $27,8 \pm 4,4$ Jahre alt. Die Größe lag durchschnittlich bei 178 ± 10 cm, das Gewicht bei $71,7 \pm 10,5$ kg; daraus ergab sich ein BMI von $22,7 \pm 2,3$ kg/m² (Tabelle 1).

Tabelle 1: Charakteristiken der Studienteilnehmer. Mittelwerte $\pm$ Standardabweichung sind angegeben.

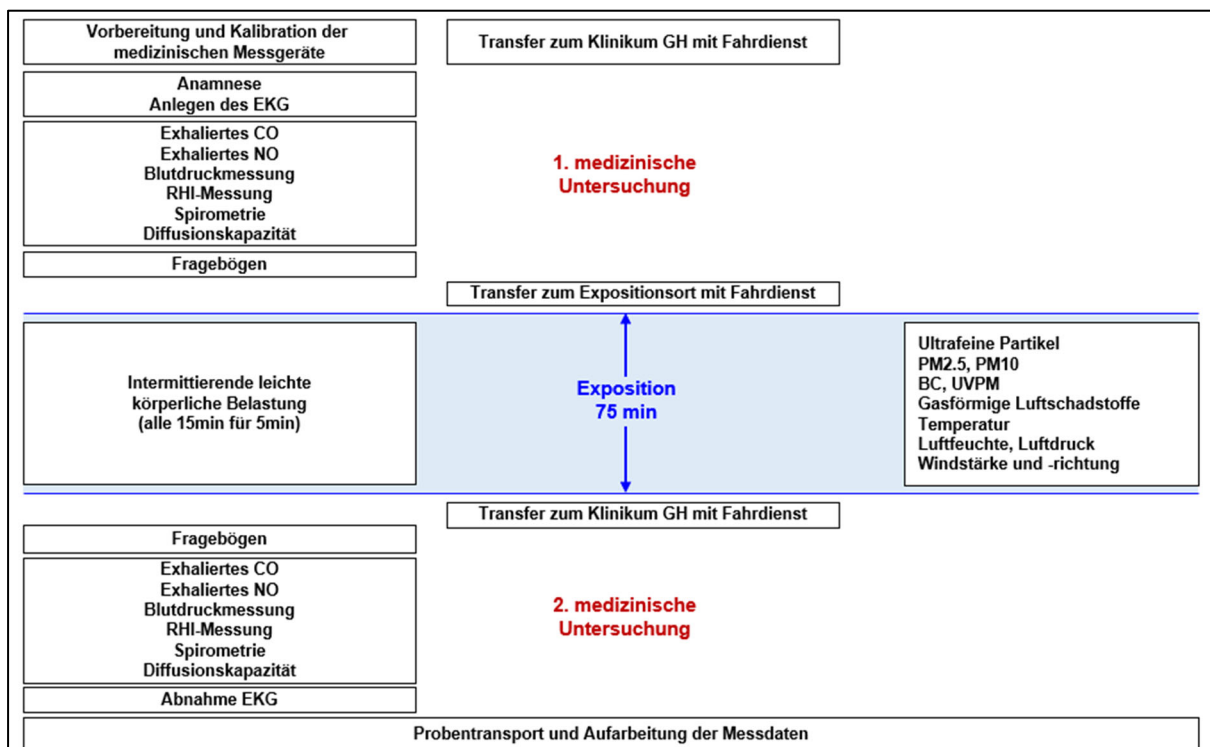
	Anzahl bzw. Mittel $\pm$ SD
Teilnehmer (w;m)	25 (12;13)
Alter (Jahre)	$27,8 \pm 4,4$
Größe (cm)	178 ± 10
Gewicht (kg)	$71,7 \pm 10,5$
BMI (kg/m ²)	$22,7 \pm 2,3$

Vor Beginn der Exposition an den 4 unterschiedlichen Orten wurden alle Studienteilnehmer initial an einem Voruntersuchungstag mit den eingesetzten Geräten untersucht. Die Messungen beinhalteten eine forcierte Spirometrie sowie die Messung der Diffusionskapazität für CO und NO, die Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids (FeNO) und exhalieren

Kohlenstoffmonoxids (eCO), eine Blutdruckmessung in Ruhe, die Bestimmung der Gefäßfunktion mittels Finger-Plethysmographen, sowie ein Langzeit-EKG und die Beantwortung von Anamnese- und Symptomfragebögen. Einerseits konnten sich die Studienteilnehmer im Rahmen der Voruntersuchung mit dem Ablauf und den eingesetzten Verfahren vertraut machen, andererseits konnten sie auf die gewünschten Outcome-Parameter untersucht werden und somit die Korrektheit des Studieneinschlusses bestätigen.

Die Expositionen erfolgten in randomisierter Reihenfolge an den vier ausgewählten Expositionsorten. Um Übertrageneffekte zwischen den Expositionen auszuschließen, lagen zwischen den einzelnen Expositionstagen eines Studienteilnehmers jeweils mindestens 4 Tage Pause. Um möglichen zirkadianen Effekten auf die physiologischen Messgrößen Rechnung zu tragen, erfolgten Untersuchungen und Expositionen nach einem methodisch und zeitlich standardisierten Vorgehen (Abbildung 6).

Abbildung 6: Gesamtablauf eines Expositionstages.



Die Studienteilnehmer wurden gegen 8 Uhr morgens von einem Fahrdienst zu Hause abgeholt und zur Klimakammer des LMU Klinikums am Standort Großhadern gebracht. Die erste medizinische Untersuchung lief in immer gleicher Reihenfolge ab: Ausfüllen des Anamnese-Bogens, Anlegen des EKG, Messung des exhalierten CO und NO, Blutdruckmessung, Bestimmung des Gefäßtonus, Spirometrie und CO/NO-Diffusionskapazität, Beantwortung eines Symptom-Fragebogens. Anschließend erfolgte um ca. 10:30 Uhr der Transport zum Expositionsort mit einem Fahrdienst; während dieser Fahrt trugen die Studienteilnehmer eine

FFP2-Maske. Nach Initialisierung des mobilen Messsystems begann neben der Messung von UFP, PM_{2.5}, PM₁₀, Black Carbon, gasförmigen Luftschadstoffen, Luftfeuchtigkeit, Luftdruck sowie Windgeschwindigkeit die 75-minütige Exposition. Die Studienteilnehmer nahmen hierzu die FFP2-Maske ab und unternahmen während der Expositionszeit eine intermittierende leichte körperliche Belastung. Zu diesem Zweck wurden die Studienteilnehmer alle 15 Minuten für 5 Minuten zu zügigem Gehen aufgefordert und trugen in diesen Intervallen jeweils einen Rucksack, der Gewichte von ca. 10% des jeweils eigenen Körpergewichts enthielt. Um den Einfluss von Umgebungsgeräuschen auf die Studienteilnehmer zu minimieren, trugen diese zudem geräuschreduzierende Kopfhörer (Abbildung 7).

Abbildung 7: Studienteilnehmerin mit geräuschreduzierendem Kopfhörer und Rucksack.

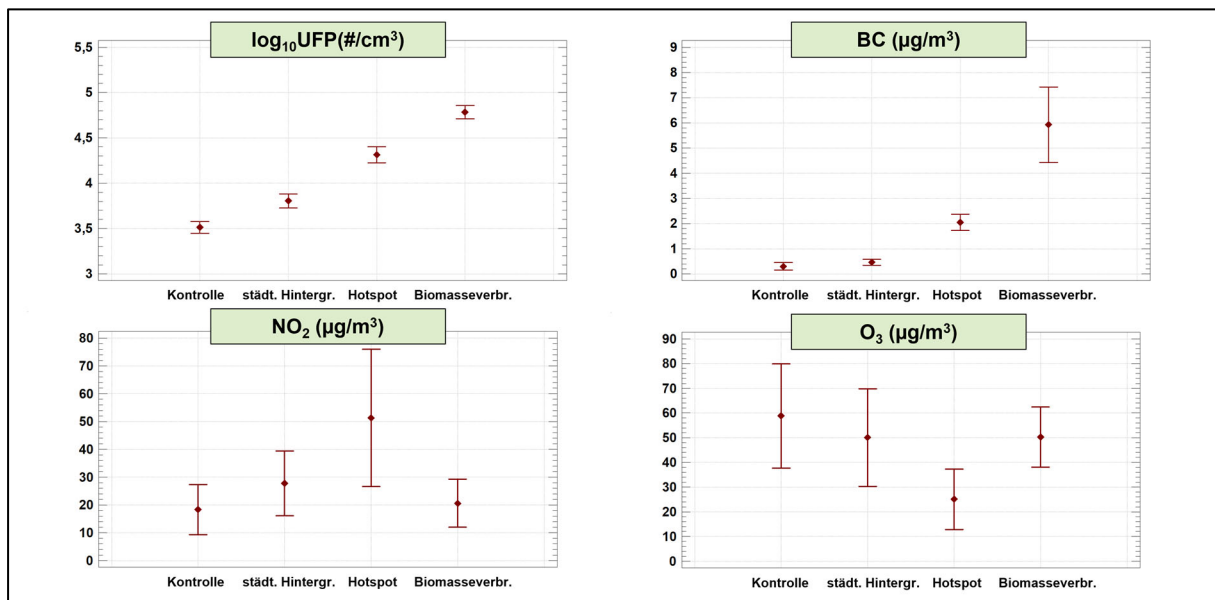


Nach Ablauf der Expositionszeit setzten die Studienteilnehmer die FFP2-Maske wieder auf, und es erfolgte der Rücktransport zum Klinikum Großhadern mittels des Fahrdienstes. Dort wurden im Rahmen der zweiten medizinischen Untersuchung Symptome und körperliches Befinden erfragt und erneut das exhalierete CO und NO bestimmt, der Blutdruck und die Endothelfunktion gemessen, sowie die Lungenfunktion über die forcierte Spirometrie und Diffusionskapazität bestimmt. Zuletzt wurde das Langzeit-EKG abgenommen.

4.5. Ergebnisse der Umgebungsmessungen am Expositionsort

Die während der durchgeführten 75-minütigen Expositionen der Studienteilnehmer an den vier unterschiedlichen Expositionsorten erfassten mittleren bzw. medianen Expositionskonzentrationen sind in Abbildung 8 und Tabelle 2 dargestellt. Der Logarithmus der Partikelanzahlkonzentration in $\#/cm^3$ zeigte den angestrebten Anstieg der mittleren Konzentrationen der ultrafeinen Partikel von der Kontrollexposition bis zur Biomasseverbrennung, wobei die Kontrollexposition den niedrigsten Wert von 3,5 ergab und die Biomasseverbrennung mit 4,7 die höchste Konzentration. Die Exposition „städtischer Hintergrund“ lag mit 3,8 zwischen der Kontrollexposition und dem Hotspot, der mit 4,3 etwas unterhalb der Biomasseverbrennung lag.

Abbildung 8: Übersicht der Messwerte von UFP, BC, NO_2 und O_3 .



Black Carbon (BC) zeigte für die Kontrollexposition sowie am städtischen Hintergrund ähnliche Werte von $0,5 \mu g/m^3$, wohingegen die Hotspot-Exposition mit $2,0 \mu g/m^3$ und die Biomasseverbrennung mit $6,0 \mu g/m^3$ deutlich höhere Konzentrationen von Black Carbon aufwiesen.

Die höchste Stickstoffdioxidkonzentration wurde mit rund $50 \mu g/m^3$ erwartungsgemäß am Hotspot gemessen. Niedrigere Konzentrationen wurden in Höhe von $28 \mu g/m^3$ am städtischen Hintergrund sowie etwa $20 \mu g/m^3$ NO_2 bei Kontrollexposition und Biomasseverbrennung gemessen.

Bei der Kontrollexposition ließen sich mit $59 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und am städtischen Hintergrund der Biomasseverbrennung mit jeweils $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ höhere Ozonmesswerte nachweisen; demgegenüber lagen die Werte an der Hotspot-Exposition mit $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ darunter.

An der Kontrollexposition sowie am städtischen Hintergrund wurden Konzentrationen von $12\text{--}21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für PM_{10} und $5\text{--}8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für $\text{PM}_{2.5}$ gemessen. Am Hotspot hingegen wurden PM_{10} -Konzentrationen von $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und $\text{PM}_{2.5}$ -Konzentrationen von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ gemessen, wohingegen die Biomasseverbrennung mit $32 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für PM_{10} und $21 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für $\text{PM}_{2.5}$ die höchsten Werte aufwies (Abbildung 9).

Für UVPM lag die Biomasseverbrennung mit $16 \mu\text{g}/\text{m}^3$ deutlich über der Kontrollexposition, dem städtischen Hintergrund sowie dem Hotspot, die jeweils Konzentrationen um $1\text{--}2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ UVPM aufwiesen (Abbildung 9).

Abbildung 9: Übersicht der Messwerte von $\text{PM}_{2.5}$, PM_{10} und UVPM.

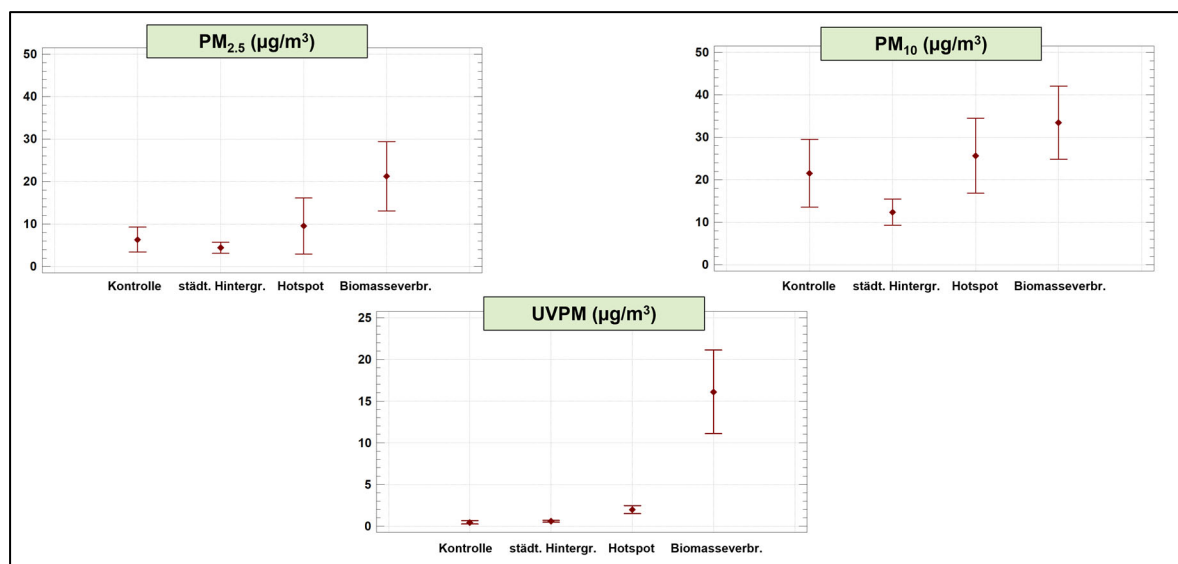
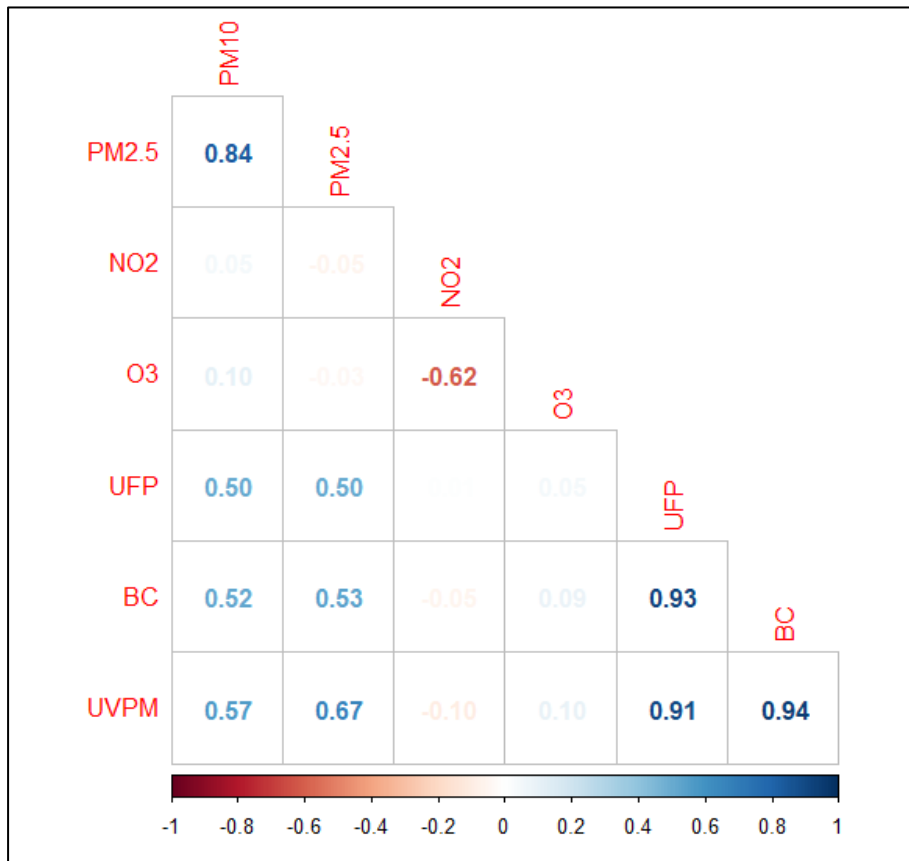


Tabelle 2: Verteilung der Luftschadstoffe nach Expositionsszenario; N: Anzahl, IQR: Interquartile Range

Luftschadstoff	Missings	Kontroll-exposition	städtischer Hintergrund	Hotspot	Biomasse-verbrennung
	N (%)	Median (IQR)			
PNC (in $\#/\text{cm}^3$)	1 (1.0%)	3.140 (1.270)	6.570 (3.160)	20.560 (10.430)	59.930 (44.410)
$\text{PM}_{2.5}$ (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	18 (18.2%)	5,3 (5,1)	3,9 (3,3)	5,8 (4,0)	15,6 (11,5)
PM_{10} (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	18 (18.2%)	16,7 (18,5)	10,8 (7,3)	23,9 (12,9)	31,3 (18,8)
NO_2 (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0 (0.0%)	11,7 (21,0)	15,7 (36,5)	32,3 (39,2)	16,1 (20,7)
O_3 (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0 (0.0%)	59,3 (55,7)	58,3 (39,1)	36,3 (41,1)	55,7 (29,1)
BC (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	6 (6.1%)	0,35 (0,25)	0,47 (0,32)	2,01 (1,09)	5,08 (5,34)
UVPM (in $\mu\text{g}/\text{m}^3$)	0 (0.0%)	0,37 (0,24)	0,52 (0,32)	1,95 (1,62)	11,67 (14,19)

Zusammenhänge zwischen den beobachteten Konzentrationen der einzelnen betrachteten Luftschadstoffe spiegeln sich auch in ihren Korrelationen wider (Abbildung 10). UFP, BC und UVPM waren untereinander stark positiv korreliert, ebenso wie $PM_{2,5}$ und PM_{10} . NO_2 und O_3 waren negativ korreliert.

Abbildung 10: Korrelationen zwischen den Luftschadstoffen.



Die Muster der analysierten PAKs an den verschiedenen Expositionsorten sind dargestellt in Abbildungen 11-12. Grundsätzlich zeigte sich über die Expositionsorte hinweg eine vergleichbare Verteilung mit relativ höchstem Anteil von Chrysen+Triphenylen, dessen Anteil allerdings vom Kontroll- bis zum Biomasse-Szenario abnahm. Umgekehrt zeigte sich über die Szenarien hinweg eine leichte Zunahme der Anteile von Benz[e]pyren sowie etwas deutlicher von Indeno[1,2,3-cd]pyren, dessen Anteil im Biomassesszenario deutlich über jenem der anderen Expositionsorte lag. Auch der Anteil von Benz[a]anthracen lag im Hotspot- und Biomasse-Szenario deutlich höher als in den Kontroll- und städt. Hintergrund-Szenarios.

Abbildung 11: Relative Anteile von PAKs an den Expositionsorten.

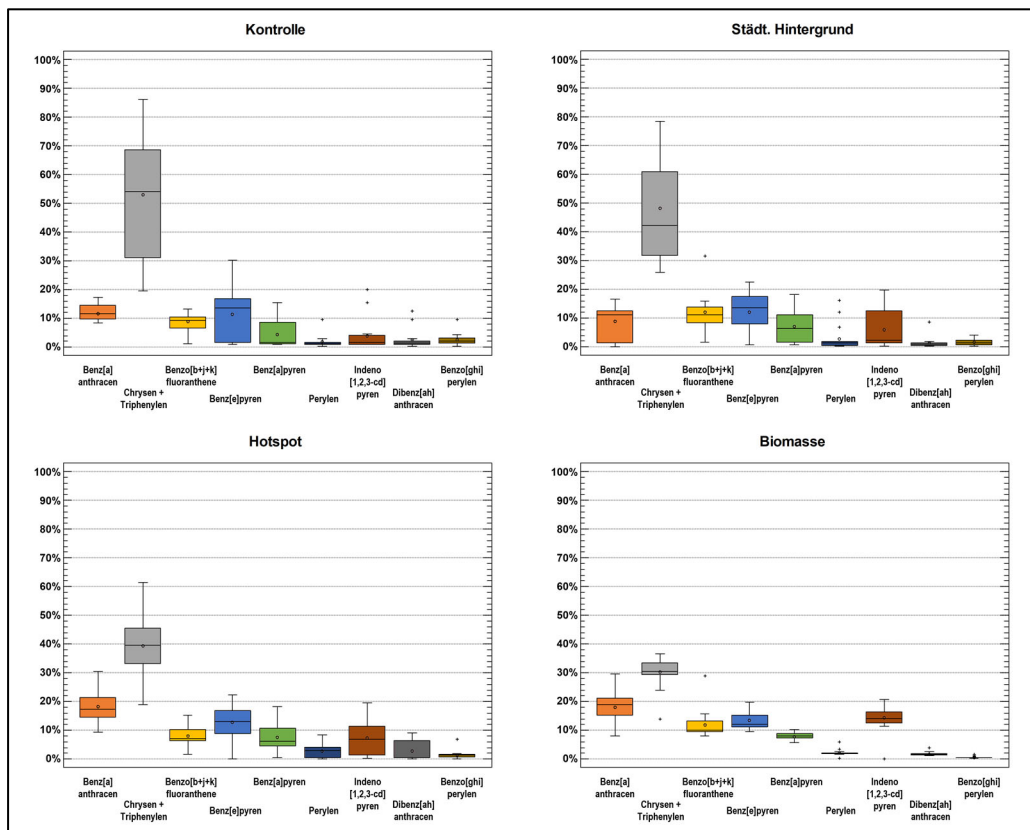
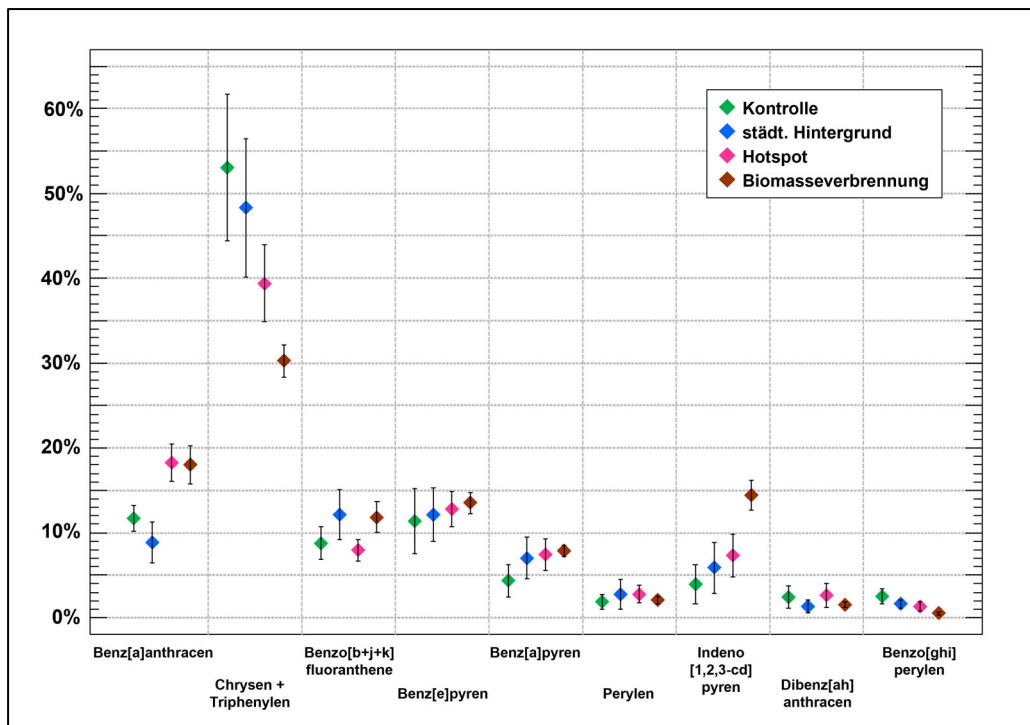


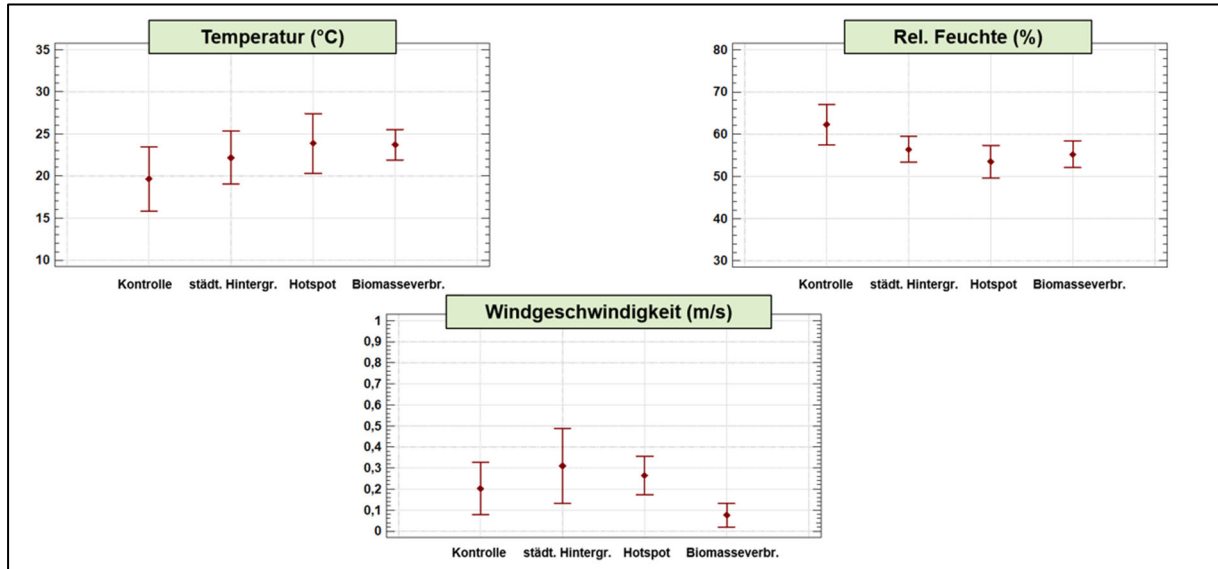
Abbildung 12: Relative Anteile der PAKs an den Expositionsorten: Mittelwerte und Konfidenzintervalle.



Die Temperatur lag bei den Expositionen durchschnittlich zwischen 20-25 °C. Die relative Feuchte lag bei allen Expositionsorten im Mittel zwischen 55-65 %. Die Windgeschwindigkeit bei der Kontrollexposition, städtischer Hintergrund und Hotspot lag im Mittel bei ca. 0,2-0,3

m/s. Bei der Biomasseverbrennung lag sie bei knapp 0,1 m/s (Abbildung 13). Insgesamt zeigten sich bei diesen Umgebungsparametern keine nennenswerten bzw. als relevant zu erachtenden Unterschiede zwischen den Expositionsorten.

Abbildung 13: Übersicht der Messwerte von Temperatur, rel. Feuchte, Windgeschwindigkeit.

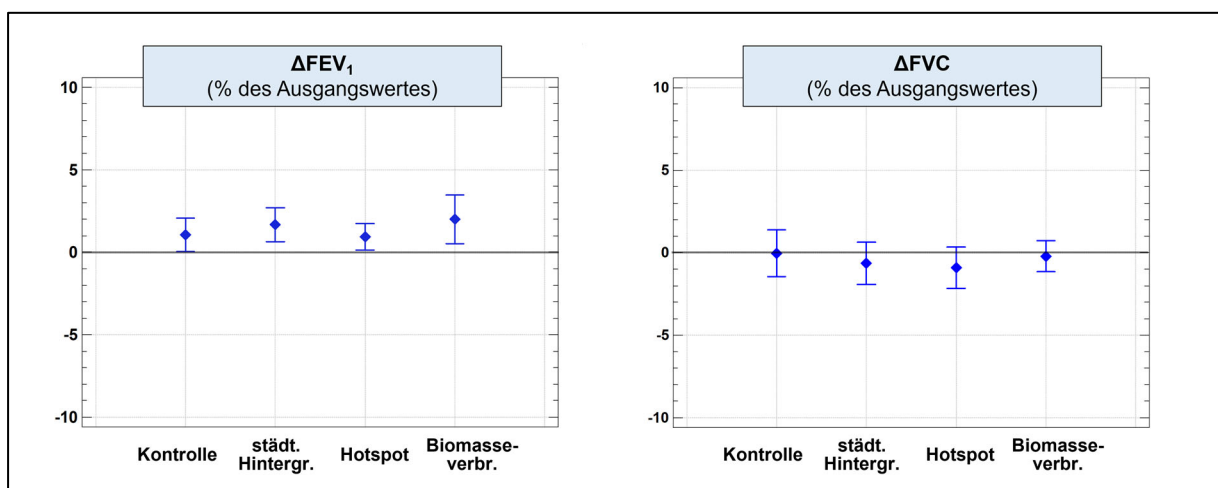


4.6. Ergebnisse der medizinischen Untersuchungen

4.6.1. Vergleiche der Expositionsorte

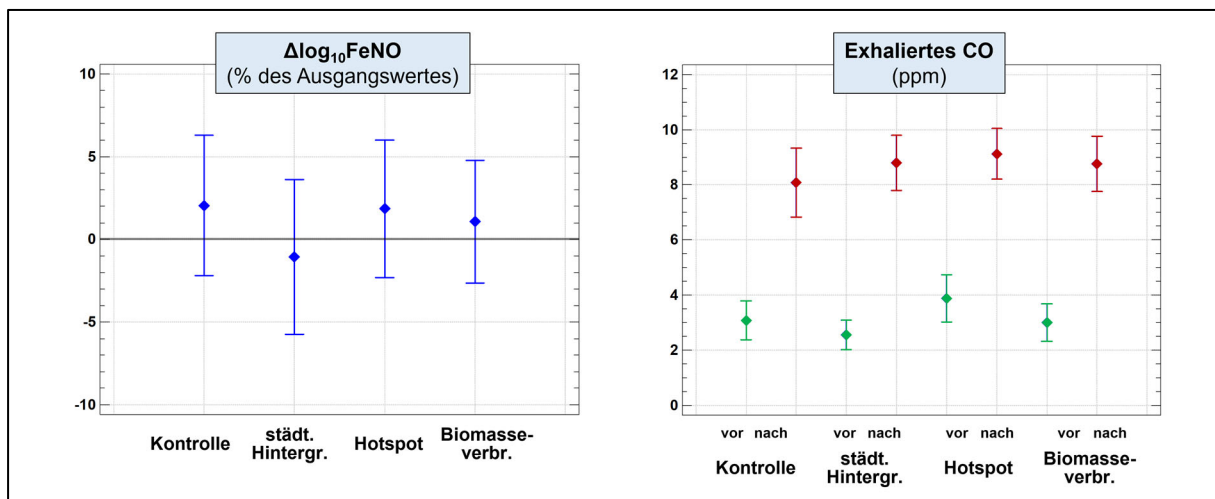
Die Messergebnisse der Studienteilnehmer zeigten nach den Expositionen eine Erhöhung um 1-2 % des Ausgangswertes der Einsekundenkapazität FEV_1 , während die forcierte Vitalkapazität FVC nahezu keine Veränderung aufwies (Abbildung 14 und Tabelle 3).

Abbildung 14: Änderung von FEV_1 und FVC nach Exposition (Mittelwerte und Konfidenzintervalle).



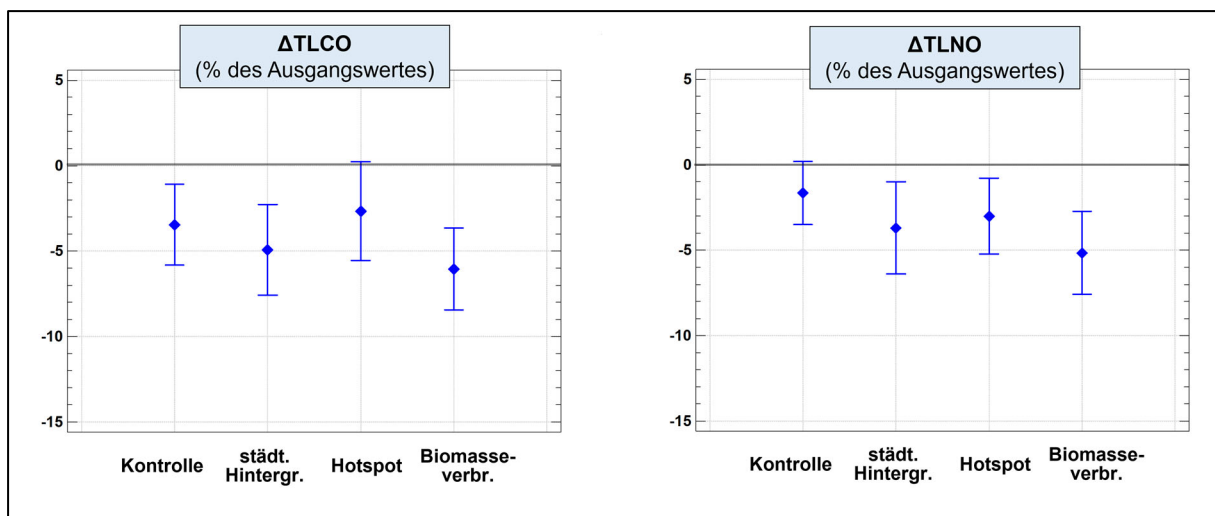
Während in FeNO über die Expositionsszenarien hinweg keine bedeutsamen Änderungen beobachtet wurden (Abbildung 15), zeigte das exhalierete CO in der Messung nach der Exposition in allen vier Szenarien einen deutlichen Anstieg. Vor den Expositionen lag das exhalierete CO bei ca. 3,5 ppm, nach Exposition bei 8-9 ppm. Dieser Anstieg über alle Expositionen hinweg ist durch die messtechnisch erforderliche CO-Inhalation im Rahmen der ersten Diffusionsmessung zu erklären, eine differentielle Veränderung nach Expositionsorten zeigte sich nicht.

Abbildung 15: Änderung von FeNO und Werte von exhaliertem CO vor und nach Exposition.



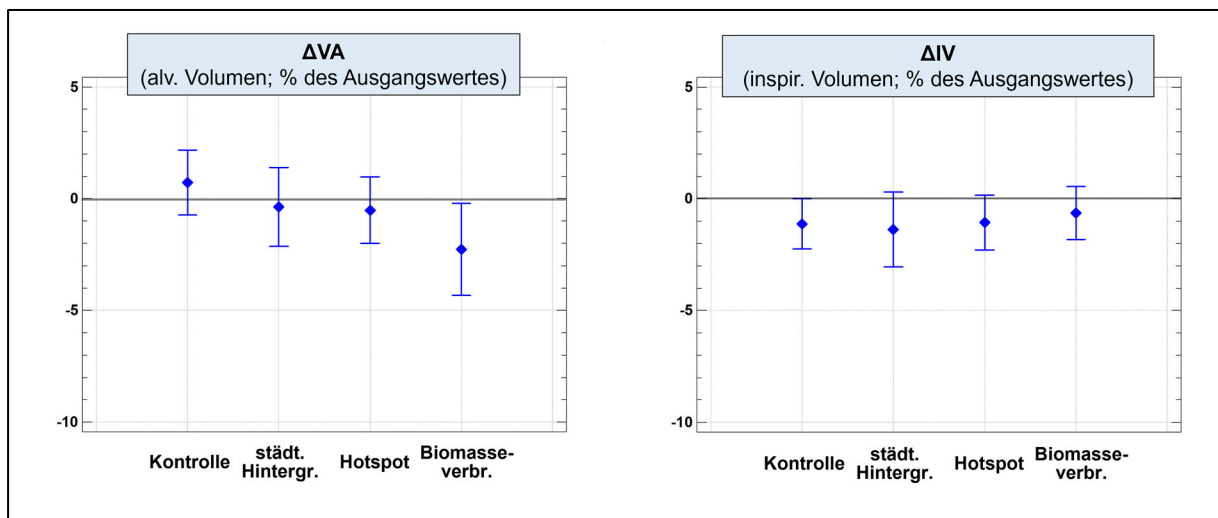
In der Diffusionskapazität der Lunge für CO (TLCO) zeigten die Studienteilnehmer nach allen Expositionen im Mittel eine Verminderung um wenige Prozent des Ausgangswertes, wobei das Ausmaß dieser Differenz in der Tendenz von der Kontrollexposition bis zum Biomasse-Szenario zunahm. Für TLNO ergab sich ein ähnliches Bild (Abbildung 16).

Abbildung 16: Änderung von TLCO und TLNO nach Exposition.



Im Rahmen der Diffusionskapazität wird zusätzlich zu CO dem inhalierten Gasgemisch auch Helium (He) beigefügt, welches zur Bestimmung des alveolären Volumens (VA) genutzt wird. Die Studienteilnehmer zeigen nach Exposition im Biomasse-Szenario eine Abnahme des alveolären Volumens um etwas mehr als 2 % des Ausgangswertes. Bei den anderen Expositionen wurde diese Abnahme nicht beobachtet. Sie war auch nicht durch eine Verringerung des inspiratorischen Volumens (IV) im Rahmen der Messung bedingt, dieses zeigte nur eine geringfügige Reduktion um rund 1 % über alle Szenarien hinweg (Abbildung 17).

Abbildung 17: Änderung von VA und IV nach Exposition.



Analog zu den Diffusionskapazitäten waren die volumenbezogenen Werte KCO (=TLCO/VA) sowie KNO (TLNO/VA) über alle Expositionen hinweg um 2-5 % des Ausgangswertes reduziert. Hier wurden keine abgrenzbaren differenziellen Effekte der Expositionen beobachtet (Abbildung 18).

Abbildung 18: Änderung von KCO und KNO nach Exposition.

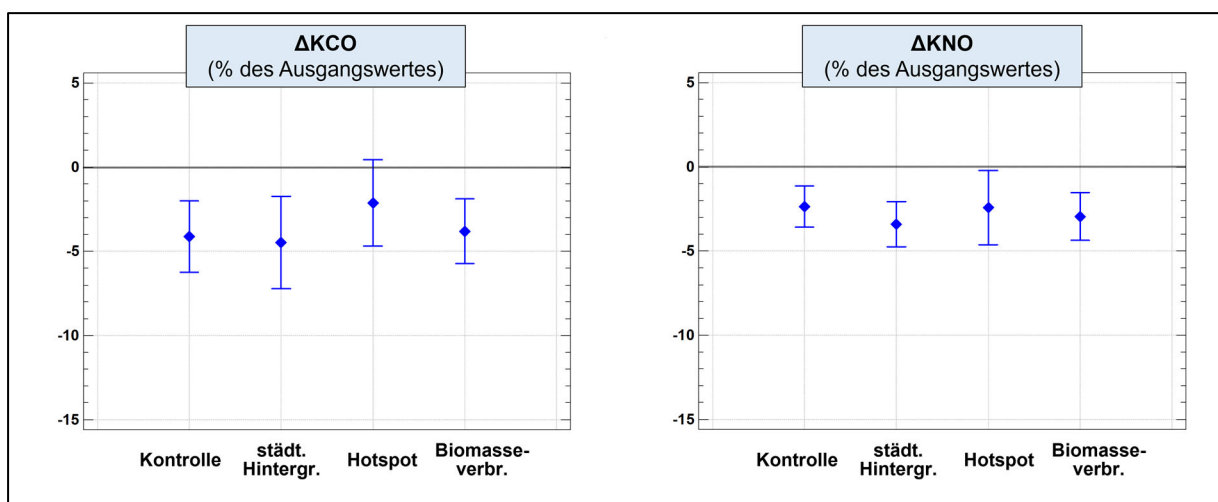
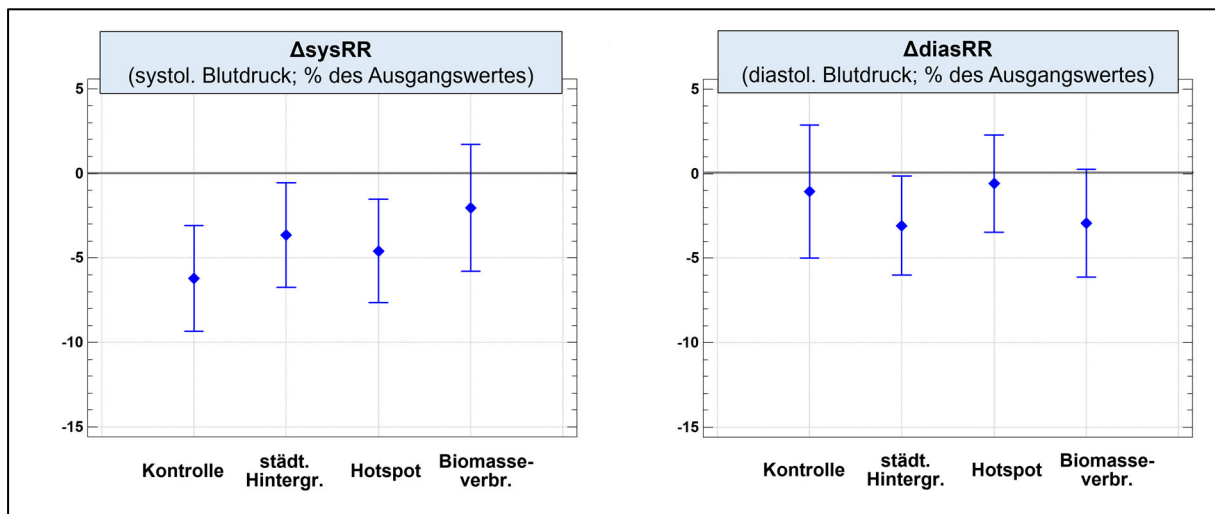


Tabelle 3: Verteilung des relativen Unterschieds der Nach-Expositionsmessung im Vergleich zur Vor-Expositionsmessung ($\Delta\%$ Post vs. Pre) der Gesundheitsparameter des Atemwegsystems nach Expositionsszenario; N: Anzahl, SD: Standardabweichung

Gesundheits- parameter	Missings	Nur Fahrt	Kontroll- exposition	Städtischer Hintergrund	Hotspot	Biomasse- verbrennung
	N (%)					
FEV ₁	0 (0,0%)	1,2 (2,2)	1,0 (2,4)	1,7 (2,0)	0,9 (1,4)	1,8 (2,9)
FVC	0 (0,0%)	-0,1 (1,8)	-0,1 (3,3)	-0,7 (3,1)	-0,9 (3,0)	-0,2 (2,3)
FEV ₁ /FVC	0 (0,0%)	1,3 (1,4)	1,1 (3,4)	2,4 (3,1)	1,9 (2,5)	1,9 (2,8)
Log ₁₀ FeNO	0 (0,0%)	1,8 (8,5)	1,4 (10,4)	-1,1 (11,3)	1,9 (10,1)	2,0 (8,0)
TLCO	1 (1,0%)	-4,0 (4,3)	-3,8 (5,6)	-4,8 (6,1)	-2,9 (6,8)	-6,3 (5,6)
TLNO	1 (1,0%)	-2,9 (4,9)	-1,5 (4,4)	-3,7 (6,5)	-3,0 (5,4)	-5,3 (5,8)
VA	1 (1,0%)	-1,4 (2,2)	0,7 (3,4)	-0,4 (4,3)	-0,5 (3,6)	-2,4 (4,9)
KNO	1 (1,0%)	-1,6 (4,1)	-2,2 (3,0)	-3,4 (3,2)	-2,4 (5,3)	-2,9 (3,4)
KCO	1 (1,0%)	-2,6 (3,4)	-4,4 (4,9)	-4,3 (6,4)	-2,4 (5,8)	-3,9 (4,3)
IV	1 (1,0%)	-0,9 (2,3)	-1,1 (2,6)	-1,4 (4,1)	-1,1 (3,0)	-0,7 (2,8)

Der systolische Blutdruck war nach Exposition an allen vier Expositionsorten verringert, der diastolische Blutdruck in geringerem Maße tendenziell ebenfalls. Die Veränderung des systolischen Blutdrucks war in der Tendenz am geringsten ausgeprägt nach der Biomasse-Exposition mit einer Änderung um rund 2 %, gegenüber Änderungen von rund 6 % bei der Kontroll-Exposition (Abbildung 19 und Tabelle 4).

Abbildung 19: Änderung von systolischem und diastolischem Blutdruck nach Exposition.



Als Maß für die endotheliale Funktion wurde der RHI, reactive hyperemia index (reaktiver Hyperämie Index), verwendet. Nach allen Expositionen stieg der RHI im Mittel um 20-25% an (Abbildung 20). Ein klares Muster, das sich Expositionsfaktoren zuordnen ließe, war hier nicht zu erkennen.

Abbildung 20: Änderung von RHI nach Exposition.

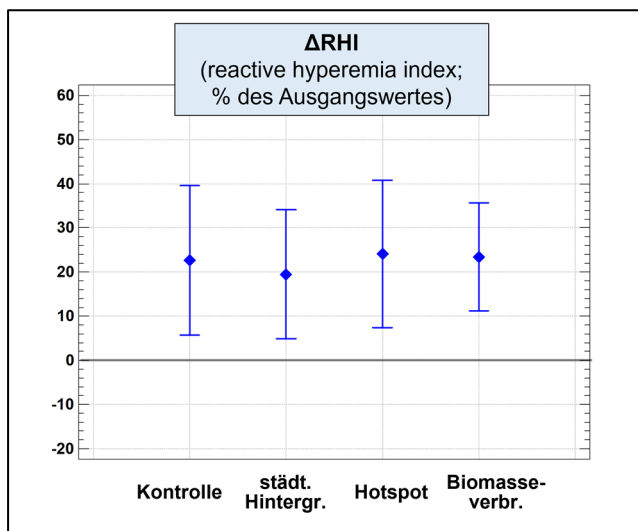


Tabelle 4: Verteilung des relativen Unterschieds der Nach-Expositionsmessung im Vergleich zur Vor-Expositionsmessung ($\Delta\%$ Post vs. Pre) der Gesundheitsparameter des Herz-Kreislauf-Systems nach Expositionsszenario; N: Anzahl, SD: Standardabweichung; BD: Blutdruck

Gesundheits- parameter	Missings	Nur Fahrt	Kontroll- exposition	Städtischer Hintergrund	Hotspot	Biomasse- verbrennung
	N (%)	Mittelwert (SD)				
Systol. BD	0 (0,0%)	2,5 (4,2)	-6,5 (7,4)	-3,6 (7,5)	-4,6 (7,4)	-2,2 (9,2)
Diastol. BD	0 (0,0%)	3,4 (10,8)	-1,3 (9,2)	-3,1 (7,1)	-0,6 (7,0)	-3,3 (7,7)
RHI	0 (0,0%)	10,2 (31,8)	23,1 (39,4)	19,5 (35,3)	24,1 (40,4)	24,8 (29,3)

Die EKG-Parameter wurden vor, während und nach der Exposition bestimmt, sodass neben dem Vergleich der Nach-Expositionsmessung zur Vor-Expositionsmessung (Tabelle 5) auch die Werte während der Exposition (Tabelle 6) untersucht werden konnten. Viele EKG-Parameter des Vorher-Nachher-Vergleichs zeigten eine hohe Variabilität, sodass sich keine systematischen Unterschiede zwischen den Werten der verschiedenen Expositionsszenarien feststellen ließen. Auch die EKG-Parameter während der Exposition zeigten in den verschiedenen Expositionsszenarien überwiegend ähnliche Werte, in SDANN allerdings zeigte sich eine Tendenz zu einer Verringerung der Werte von der Kontrollexposition bis zum Biomasse-Szenario.

Tabelle 5: Verteilung des relativen Unterschieds der Nach-Expositionsmessung im Vergleich zur Vor-Expositionsmessung ($\Delta\%$ Post vs. Pre) der EKG-Parameter nach Expositionsszenario; N: Anzahl, SD: Standardabweichung

Gesundheits- parameter	Missings	Kontroll- exposition	Städtischer Hintergrund	Hotspot	Biomasse- verbrennung
	N (%)	Mittelwert (SD)			
SDNN	1 (1,0%)	16,3 (17,7)	14,3 (20,1)	22,8 (32,6)	19,9 (15,4)
SDANN	2 (2,0%)	42,5 (49,9)	49,3 (56,7)	44,7 (66,3)	62,4 (75,4)
Mean HR	1 (1,0%)	-1,5 (7,1)	-0,7 (6,8)	-1,2 (7,1)	-3,0 (5,0)
RMSSD	1 (1,0%)	6,9 (19,8)	4,7 (22,4)	9,3 (28,9)	9,1 (20,5)

Tabelle 6: Verteilung der EKG-Parameter während der Exposition nach Expositionsszenario; N: Anzahl, SD: Standardabweichung

Gesundheits- parameter	Missings	Kontroll- exposition	Städtischer Hintergrund	Hotspot	Biomasse- verbrennung
	N (%)	Mittelwert (SD)			
SDNN	1 (1,0%)	37,3 (12,7)	43,3 (33,7)	40,4 (20,0)	38,7 (10,8)
SDANN	1 (1,0%)	13,5 (8,6)	12,9 (12,5)	10,2 (6,7)	9,6 (9,0)
Mean HR	1 (1,0%)	96,1 (14,0)	95,1 (13,7)	93,1 (12,8)	93,4 (12,9)
RMSSD	1 (1,0%)	17,7 (10,4)	18,6 (13,8)	19,1 (10,2)	20,1 (11,2)

Vor und nach den Expositionen wurden die Studienteilnehmer nach Symptomen wie Augentrockenheit oder Kopfschmerzen befragt. Die Differenz der beiden Werte ist in Tabelle 7 nach Expositionsszenario aufgeführt.

Für fast alle Symptome zeigten sich bei deutlich mehr als der Hälfte der Werte keine Unterschiede, weil die Symptome sowohl vor als auch nach Exposition nicht auftraten. Entsprechend gering war die Anzahl an Personen mit den entsprechenden Symptomen, v. a. nach Aufteilung auf die vier Expositionsszenarien. Trotzdem gab es mehrere Symptome, die nach den UFP-reicheren Expositionen tendenziell häufiger bzw. stärker auftraten. Dazu zählten etwa Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Brennen der Augen sowie Trockenheit der Augen (Abbildung 21 und Tabelle 7). Bei der Kontroll-Exposition sowie der gegenüber dem städtischen Hintergrund nahm die berichtete Augentrockenheit nach Exposition eher ab, wohingegen das Symptom nach der Hotspot-Exposition von 2 auf 5 zunahm und bei der Biomasseverbrennung sogar auf 7 (von maximal 100) anstieg. Bei der Befragung zu Kopfschmerzen geben die Studienteilnehmer abgesehen von der Kontrollexposition nach jeder Exposition eine leichte Erhöhung an, wobei eine deutliche Zunahme der Kopfschmerzen in Abhängigkeit vom Expositionsort bestand. Vor Exposition am städtischen Hintergrund lag die visuelle Analogskala bei 2,5 und stieg nach der Exposition auf knapp 5. Beim Hotspot lagen die Kopfschmerzen vorher bei 2 und nahmen auf etwa 12 zu. Bei der Biomasseverbrennung nahmen die Kopfschmerzen von 2,5 (vor Exposition) auf knapp 15 nach Exposition zu (Abbildung 21). Aufgrund der insgesamt geringen Zahl der Angaben wurde für die Symptome keine statistische Modellierung durchgeführt.

Abbildung 21: Augentrockenheit und Kopfschmerzen nach Exposition.

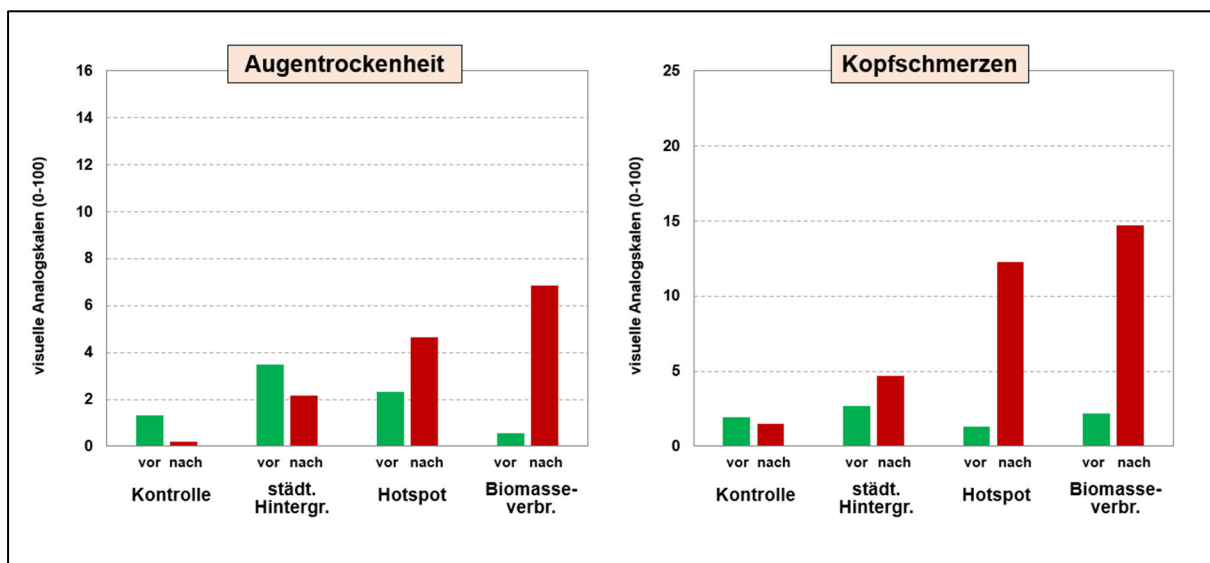


Tabelle 7: Verteilung des absoluten Unterschieds der Symptome zwischen der Nach-Expositionsmessung und der Vor-Expositionsmessung.

Anteil 0er: Anteil der Werte mit absolutem Unterschied gleich 0; die Werte mit absolutem Unterschied ungleich 0 wurden nach Expositionsszenario zusammengefasst; positive Wert bedeuten stärkere Symptome nach der Exposition als vor der Exposition

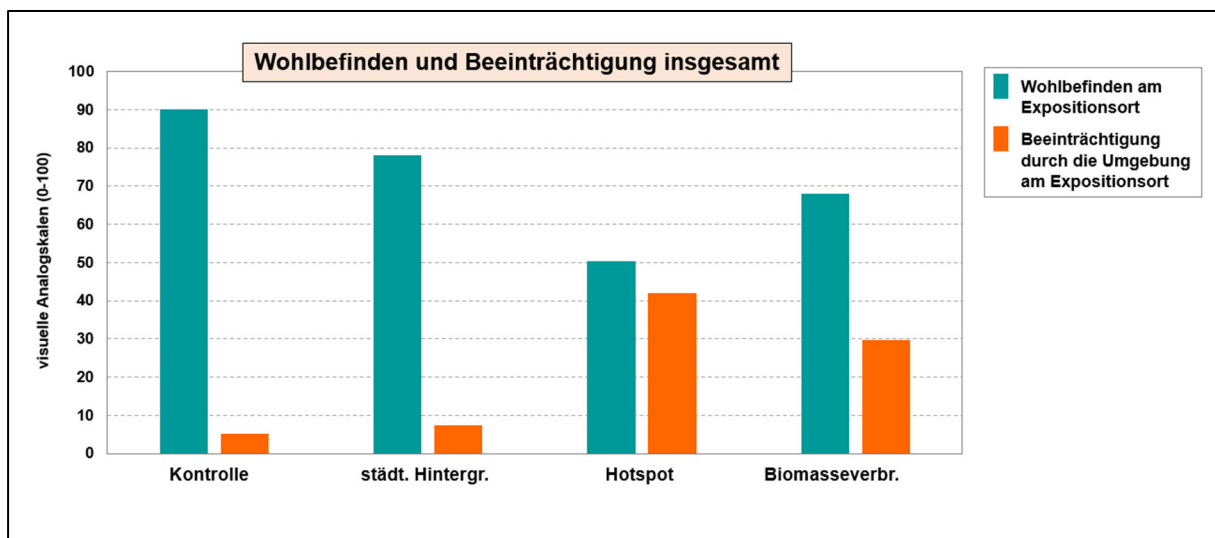
Symptom	Missings	Anteil 0er	Kontroll-exposition	Städtischer Hintergrund	Hotspot	Biomasse-ver-brennung
	N (%)		n = Anzahl Werte: Mittelwert (Minimum bis Maximum)			
Trockener Husten	0 (0.0%)	77 (77.8%)	n = 5: -16 (-56 bis 2)	n = 4: 6 (-7 bis 22)	n = 6: -7 (-23 bis 18)	n = 7: -3 (-10 bis 5)
„Kratzen“ im Hals	0 (0.0%)	68 (68.7%)	n = 3: -19 (-38 bis -6)	n = 7: -1 (-11 bis 19)	n = 8: 8 (-2 bis 18)	n = 13: 14 (-7 bis 65)
Schluckbeschwerden	0 (0.0%)	86 (86.9%)	n = 1: -1 (-1 bis -1)	n = 1: -5 (-5 bis -5)	n = 4: 0 (-10 bis 6)	n = 7: 2 (-14 bis 10)
Husten mit Auswurf	0 (0.0%)	85 (85.9%)	n = 6: -2 (-15 bis 5)	n = 1: -4 (-4 bis -4)	n = 3: 5 (-2 bis 10)	n = 4: -2 (-10 bis 4)
Pfeifendes / brummendes Atemgeräusch	0 (0.0%)	95 (96.0%)	n = 1: -1 (-1 bis -1)	n = 0	n = 1: -24 (-24 bis -24)	n = 2: 0 (-1 bis 1)
Engegefühl in der Brust	0 (0.0%)	91 (91.9%)	n = 0	n = 2: -8 (-12 bis -3)	n = 3: 4 (-4 bis 10)	n = 3: 6 (-6 bis 16)
Atemnot	0 (0.0%)	97 (98.0%)	n = 0	n = 0	n = 1: -1 (-1 bis -1)	n = 1: 2 (2 bis 2)
Niesreiz	0 (0.0%)	84 (84.8%)	n = 5: -1 (-12 bis 9)	n = 4: -1 (-13 bis 8)	n = 1: 8 (8 bis 8)	n = 5: 1 (-10 bis 11)
Fließschnupfen	0 (0.0%)	77 (77.8%)	n = 7: -4 (-25 bis 9)	n = 7: 7 (-12 bis 18)	n = 3: 7 (-1 bis 20)	n = 5: 1 (-6 bis 9)
Verstopfte Nase	0 (0.0%)	79 (79.8%)	n = 5: -3 (-11 bis 4)	n = 4: -1 (-7 bis 4)	n = 4: 6 (-4 bis 28)	n = 7: 9 (-5 bis 35)
Brennen in der Nase	0 (0.0%)	94 (94.9%)	n = 0	n = 1: -2 (-2 bis -2)	n = 2: 16 (16 bis 17)	n = 2: 10 (1 bis 20)
Jucken in der Nase	0 (0.0%)	82 (82.8%)	n = 4: -2 (-14 bis 10)	n = 3: 0 (-2 bis 3)	n = 4: 18 (1 bis 55)	n = 6: 7 (-1 bis 16)
Kopfschmerzen	0 (0.0%)	51 (51.5%)	n = 9: 0 (-12 bis 22)	n = 8: 5 (-14 bis 24)	n = 16: 16 (-14 bis 51)	n = 15: 18 (-6 bis 48)
Schwindelgefühl	0 (0.0%)	80 (80.8%)	n = 4: -1 (-4 bis 5)	n = 3: 0 (-15 bis 17)	n = 5: 7 (1 bis 18)	n = 7: 5 (-7 bis 15)
Kreislaufstörung	0 (0.0%)	92 (92.9%)	n = 0	n = 3: -4 (-16 bis 6)	n = 2: 2 (1 bis 4)	n = 2: 4 (-7 bis 14)
Übelkeit	0 (0.0%)	93 (93.9%)	n = 2: -2 (-2 bis -1)	n = 2: -4 (-7 bis -2)	n = 1: -7 (-7 bis -7)	n = 1: 6 (6 bis 6)

Symptom	Missings	Anteil Oer	Kontroll- exposition	Städtischer Hintergrund	Hotspot	Biomasse- ver- brennung
	N (%)		n = Anzahl Werte: Mittelwert (Minimum bis Maximum)			
Brennen der Augen	0 (0.0%)	72 (72.7%)	n = 5: -7 (-19 bis -1)	n = 5: -1 (-6 bis 14)	n = 7: 10 (-2 bis 22)	n = 10: 15 (1 bis 47)
Trockenheit der Augen	0 (0.0%)	68 (68.7%)	n = 4: -6 (-16 bis 3)	n = 8: -4 (-10 bis 8)	n = 8: 8 (-3 bis 21)	n = 11: 16 (-6 bis 47)
„Müde“ Augen	0 (0.0%)	45 (45.5%)	n = 11: -9 (-37 bis 11)	n = 13: 2 (-8 bis 20)	n = 16: 9 (-17 bis 65)	n = 14: 6 (-14 bis 26)
Jucken der Augen	0 (0.0%)	85 (85.9%)	n = 3: -5 (-13 bis -1)	n = 3: -10 (-23 bis -2)	n = 3: 2 (-7 bis 12)	n = 5: 12 (-5 bis 47)
Juckreiz der Haut	0 (0.0%)	97 (98.0%)	n = 1: -1 (-1 bis -1)	n = 1: 2 (2 bis 2)	n = 0	n = 0
Hautausschlag	0 (0.0%)	98 (99.0%)	n = 1: -1 (-1 bis -1)	n = 0	n = 0	n = 0

Bei der Befragung zu Wohlbefinden und Beeinträchtigung am Expositionsort gaben die Studienteilnehmer ein hohes Wohlbefinden bei der Kontrollexposition (Wert 90) und beim städtischen Hintergrund (Wert 78) an und eine nur geringe Beeinträchtigung an diesen beiden Orten (5: Kontrolle; 8: Städtischer Hintergrund).

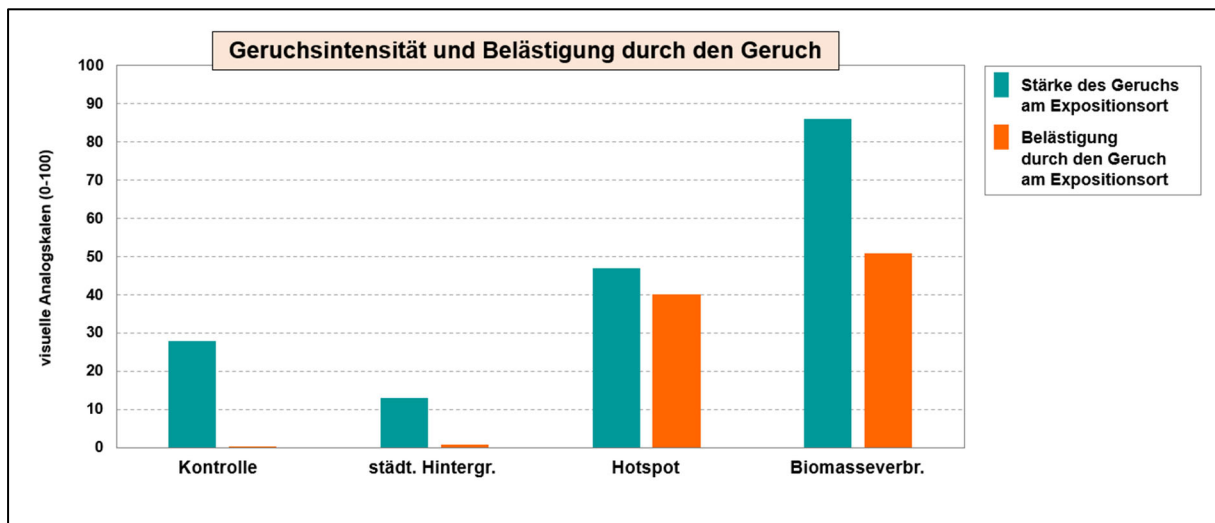
Bei der Hotspot- und Biomasseverbrennung-Exposition gaben die Studienteilnehmer ein Wohlbefinden von 50 bzw. 68 an, wobei sich die Probanden am Hotspot mit 41 und am Ort der Biomasseverbrennung mit 30 deutlich stärker beeinträchtigt fühlten (Abbildung 22).

Abbildung 22: Wohlbefinden und Beeinträchtigung insgesamt.



Einen Geruch nahmen die Studienteilnehmer an allen Expositionsorten wahr, wobei die höchsten Intensitäten bei der Kontroll-Exposition (Wert 28), am Hotspot (Wert 47) und bei der Biomasseverbrennung (Wert 85) wahrgenommen wurde. Eine Belästigung durch den Geruch empfanden die Studienteilnehmer am Hotspot (Wert 40) und der Biomasseverbrennung (Wert 51) (Abbildung 23).

Abbildung 23: Geruchsintensität und Belästigung durch den Geruch.

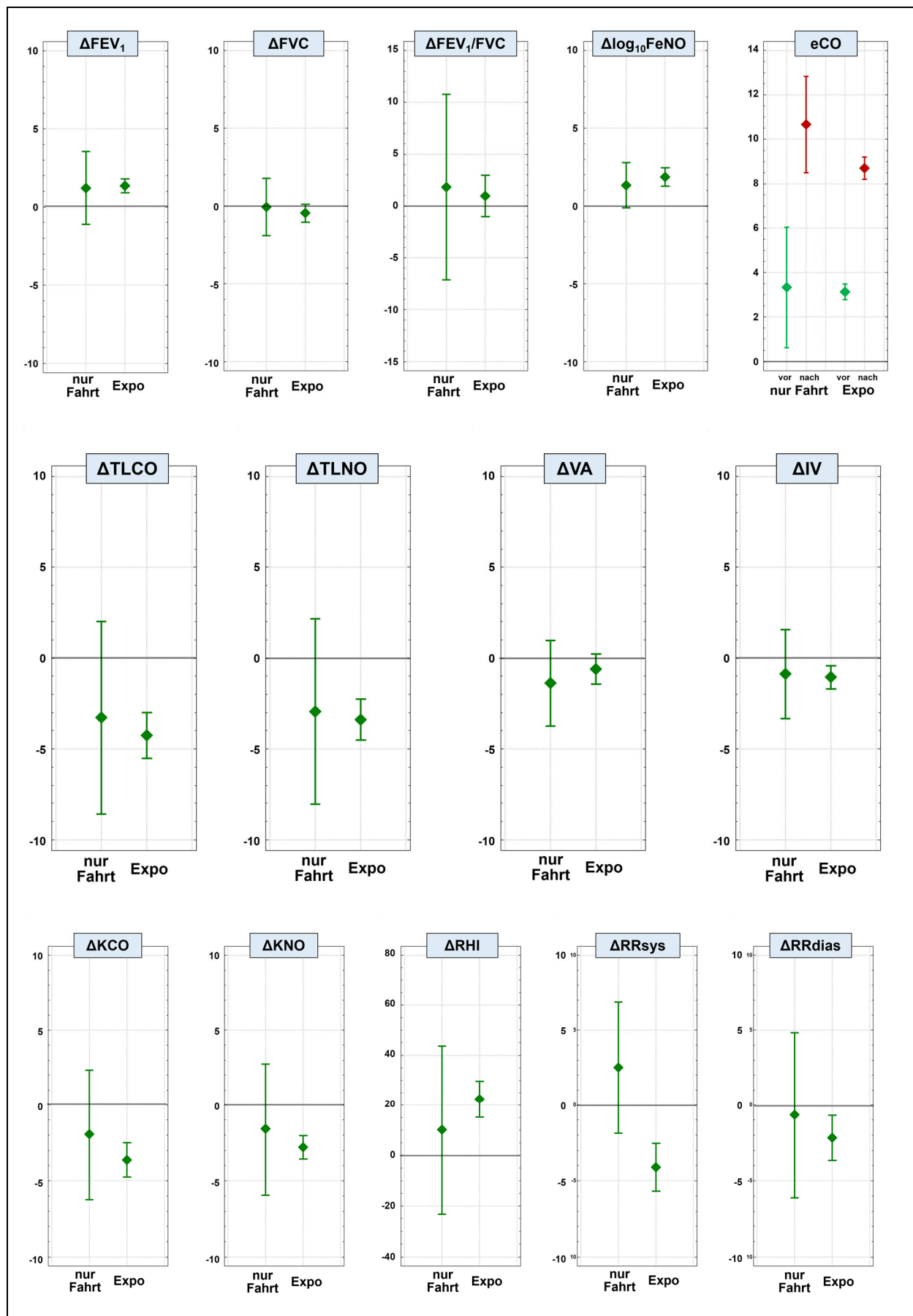


4.6.2. Transferfahrten

Der Veränderungen der physiologischen Parameter nach den reinen Transferfahrten, welche bei 6 der Versuchsteilnehmer zusätzlich zu den geschilderten Expositionsversuchen durchgeführt wurden, deutete nicht auf systematische Abweichungen von den Beobachtungen der tatsächlichen Expositionen hin. In Abbildung 24 sind die Mittelwerte der prozentualen Änderungen in der Gruppe der reinen Transferfahrten versus Mittelwerte über alle Expositionsszenarien hinweg dargestellt.

Diese Befunde weisen darauf hin, dass es sich bei den expositionsunabhängigen Alterationen in FEV₁, Diffusionskapazität und RHI vermutlich um zirkadiane Effekte handelt, welche auch ohne Außenraumexposition über den Tagesverlauf hinweg zu beobachten sind. Lediglich die grundsätzliche Abnahme des systolischen Blutdrucks nach allen Expositionen ließ sich bei den reinen Fahrten nicht beobachten. Daher ist hier möglicherweise von einem Effekt in Folge der leichtgradigen körperlichen Aktivität während der Expositionstermine auszugehen, die bei den reinen Fahrten entfiel.

Abbildung 24: Änderung der physiologischen Parameter (% des Ausgangswertes) nach reinen Transfer-Fahrten vs. Gesamt-Expositionen.



4.6.3. Modellierung der Effekte

In einem weiteren Analyseschritt wurden die beobachteten Gesundheitseffekte über die Gesamtgruppe der eingeschlossenen Teilnehmer hinweg modelliert. Der bereits oben dargestellte relative Unterschied der Nach-Expositionsmessung im Vergleich zur Vor-Expositionsmessung wurde dabei in Regressionsmodellen modelliert. Dazu wurden Bayesianische Multilevel-Modelle berechnet.

Vereinzelte fehlende Werte der Luftschadstoff-Variablen sowie der weiteren Kovariablen Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit und Windgeschwindigkeit wurden hierbei multipel imputiert. ‚Imputation‘ bedeutet, dass für die entsprechenden Variablen Prädiktionsmodelle erstellt werden, aus denen die fehlenden Werte auf Basis weiterer Daten der entsprechenden Beobachtung vorhergesagt werden. Durch die ‚multiple‘ Wiederholung dieses Vorgangs wird die Unsicherheit in der Vorhersage berücksichtigt. Es wurden 20 Imputationen durchgeführt, sodass 20 Datensätze ohne fehlende Werte entstehen, wobei sich aber die ergänzten Werte in jedem dieser 20 Datensätze unterscheiden. Da die Luftschadstoff-Variablen nicht normalverteilt sind (stattdessen gibt es viele geringe und wenige hohe Werte), wurden Bayesianische Prädiktionsmodelle erstellt, die diese Verteilungen widerspiegeln können. Für die Luftschadstoff-Variablen wurden Gamma-Verteilungen angenommen, deren Mittelwerte mit einem variierenden Interzept des Expositionsszenarios modelliert wurden. Dadurch wurden sowohl die besondere Verteilung als auch die Unterschiede zwischen den Expositionsszenarien berücksichtigt. Weitere Prädiktoren wurden nicht eingeschlossen, da die gemessenen Werte aufgrund des experimentellen Studiendesigns aus einer ähnlichen Verteilung kommen sollten. Für die Windgeschwindigkeit wurde ebenfalls eine Gamma-Verteilung angenommen, allerdings ohne Prädiktoren (Interzept-Modell). Für Temperatur und relative Luftfeuchtigkeit wurde eine multivariate Normalverteilung ohne Prädiktoren angenommen, d. h., dass beide Werte gemeinsam imputiert wurden, um die Korrelation der Werte zu erhalten. Für jeden fehlenden Wert wurden aus dem entsprechenden Prädiktionsmodell 20 zufällige Werte vorhergesagt. Die vereinzelt fehlenden Werte der Gesundheitsparameter wurden nicht imputiert, sondern entsprechende Fälle wurden aus der Analyse ausgeschlossen.

Da die relativen Unterschiede der Gesundheitsparameter annähernd normalverteilt waren, wurden auch in den Regressionsmodellen Normalverteilungen angenommen. Für jeden Gesundheitsparameter wurden drei verschiedene Modelle gerechnet: ‚Single-Pollutant‘ ohne Adjustierung für weitere Luftschadstoffe; ‚Two-Pollutant‘ mit zusätzlicher Adjustierung für $PM_{2,5}$; und ‚Multi-Pollutant‘ mit zusätzlicher Adjustierung für $PM_{2,5}$, PM_{10} , NO_2 und O_3 . $PM_{2,5}$ wurde für die Two-Pollutant Modelle ausgewählt, da sowohl seine Konzentration mit der Partikelanzahlkonzentration zusammenhängt, als auch ursächliche Effekte auf die

untersuchten Gesundheitsparameter wahrscheinlich sind (United States Environmental Protection Agency 2019), und $PM_{2.5}$ somit am gesichertsten die Bedingungen eines potentiellen Confounders erfüllt. Zusätzlich wurden alle drei Modelle für Geschlecht, Alter, Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit und Windgeschwindigkeit adjustiert. Da für jeden Studienteilnehmer mehrere Messungen vorlagen (für verschiedene Expositionsszenarien), wurde zusätzlich ein variierendes Interzept für die Teilnehmer ergänzt. Obwohl in den Multi-Pollutant Modellen auch für BC und UVPD adjustiert werden sollte, wurden sie aus Gründen der Multikollinearität nicht berücksichtigt. Die Multikollinearität zeigte sich deutlich im erhöhten Standardfehler der Effektschätzung von UFP und in den Korrelationen der Samples für die Effektschätzer von UFP, BC und UVPD.

Die Parameter, die die EKGs während der Exposition beschreiben, wurden ebenfalls in Regressionsmodellen analysiert. Da diese Parameter nicht normalverteilt waren, wurden Gamma-Verteilungen angenommen. Abgesehen davon waren die Modelle identisch.

Die statistische Analyse wurde in R durchgeführt (R Core Team 2021). Bayesianische Modelle wurden mit Stan (Carpenter et al. 2017) unter der Verwendung des brms Paketes (Bürkner 2017) in R gerechnet. In 4 Ketten wurden jeweils 2.000 Samples gezogen (1.000 davon waren Warmup-Samples), sodass pro Modell 4.000 verwendbare Samples zur Verfügung standen. Es wurden schwach-informative Prior-Verteilungen verwendet. Jedes Modell wurde 20-mal gerechnet, einmal in jedem imputierten Datensatz. Die Effektschätzer wurden gepoolt, indem die Samples der 20 Modelle zusammengefasst wurden, sodass die Posterior-Verteilungen durch $20 * 4.000 = 80.000$ Samples beschrieben wurden. Als Punktschätzer wurde der Median der 80.000 Samples und als Intervallschätzer das 95%-Posterior-Intervall berechnet. Keines der Diagnosekriterien (Effective Sample Size, $\hat{R}$, Tree Depth, Energy, Divergent Transitions und Trace Plots) (Betancourt 2017) deutete auf Probleme beim Schätzprozess hin.

In den statistischen Modellen zeigte sich kein Effekt einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf FEV_1 (Abbildung 25), FVC, FEV_1/FVC sowie auf das logarithmierte FeNO (Abbildung 26, Tabelle 8).

Tabelle 8: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf Gesundheitsparameter des Atemwegssystems

Gesundheits- parameter	N	Single-Pollutant Modell	Two-Pollutant Modell	Multi-Pollutant Modell
		$\Delta\%$ Post vs. Pre pro 10.000 $\#/cm^3$ UFP (95%-Posterior Intervall)		
FEV ₁	99	0,07 (-0,10 bis 0,24)	0,06 (-0,13 bis 0,25)	0,06 (-0,13 bis 0,25)
FVC	99	0,01 (-0,21 bis 0,24)	0,02 (-0,24 bis 0,28)	0,02 (-0,24 bis 0,28)
FEV ₁ /FVC	99	0,05 (-0,17 bis 0,28)	0,03 (-0,23 bis 0,28)	0,03 (-0,23 bis 0,29)
Log ₁₀ FeNO	99	0,13 (-0,51 bis 0,79)	0,08 (-0,66 bis 0,86)	0,20 (-0,52 bis 0,94)

Abbildung 25: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf FEV₁; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich

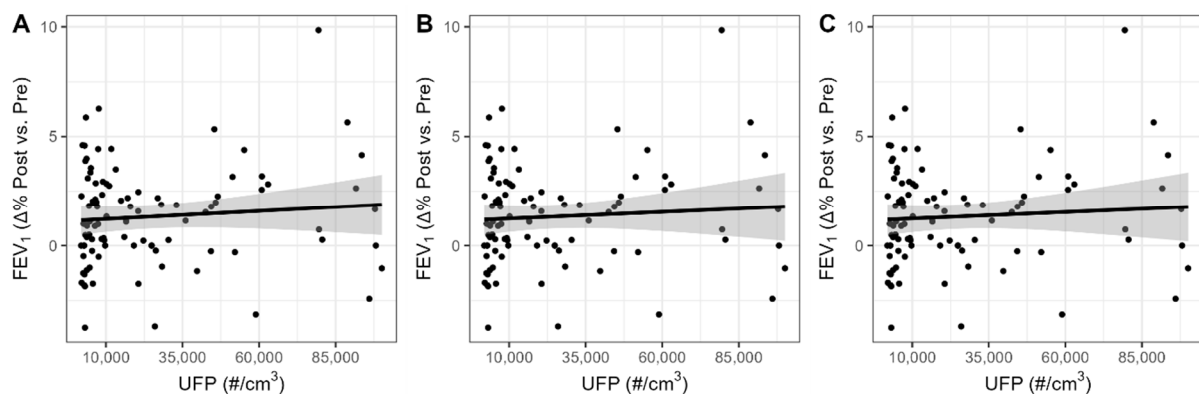
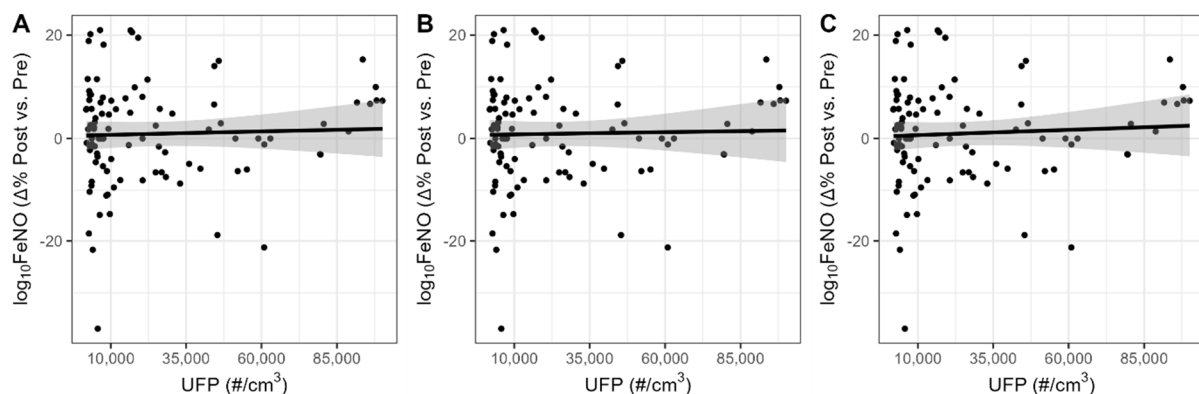


Abbildung 26: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf log₁₀FeNO; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich



Die statistischen Modelle zeigten niedrigere Werte von TLCO, TLNO und VA nach der Exposition verglichen mit der Messung davor mit steigenden Partikelanzahlkonzentration (Tabelle 9). Pro 10.000 Partikeln/ cm^3 sanken TLCO um 0,25%-Punkte sowie TLNO und VA um 0,39%-Punkte. Die Unsicherheit der Schätzung für VA und TLNO war gering, während der negative Trend des TLCO unsicherer war (Abbildung 27-Abbildung 29). Die Schätzungen blieben nach zusätzlicher Adjustierung für weitere Luftschadstoffe praktisch unverändert. KCO zeigte tendenziell höhere Werte nach Exposition mit zunehmender

Partikelanzahlkonzentration, aber der Unsicherheitsbereich war groß. Die Veränderungen von KNO und IV zeigten keinen Zusammenhang mit der Partikelanzahlkonzentration.

Tabelle 9: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf Diffusionsparameter

Gesundheits- parameter	N	Single-Pollutant Modell	Two-Pollutant Modell	Multi-Pollutant Modell
		$\Delta\%$ Post vs. Pre pro 10.000 $\#/cm^3$ UFP (95%-Posterior Intervall)		
TLCO	98	-0,25 (-0,71 bis 0,20)	-0,16 (-0,68 bis 0,36)	-0,19 (-0,72 bis 0,33)
TLNO	98	-0,39 (-0,83 bis 0,05)	-0,44 (-0,94 bis 0,06)	-0,45 (-0,95 bis 0,05)
VA	98	-0,39 (-0,71 bis -0,07)	-0,37 (-0,74 bis 0,00)	-0,38 (-0,75 bis -0,01)
KNO	98	0,00 (-0,30 bis 0,30)	-0,06 (-0,41 bis 0,28)	-0,06 (-0,40 bis 0,28)
KCO	98	0,13 (-0,28 bis 0,54)	0,21 (-0,26 bis 0,68)	0,18 (-0,29 bis 0,66)
IV	98	0,02 (-0,22 bis 0,26)	-0,03 (-0,30 bis 0,25)	-0,03 (-0,31 bis 0,25)

Abbildung 27: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf TLCO; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich

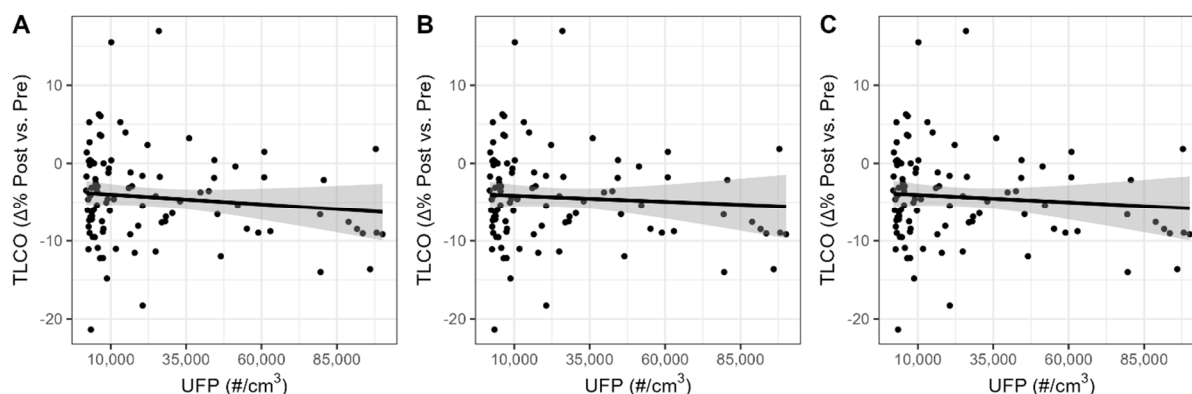


Abbildung 28: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf TLNO; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich

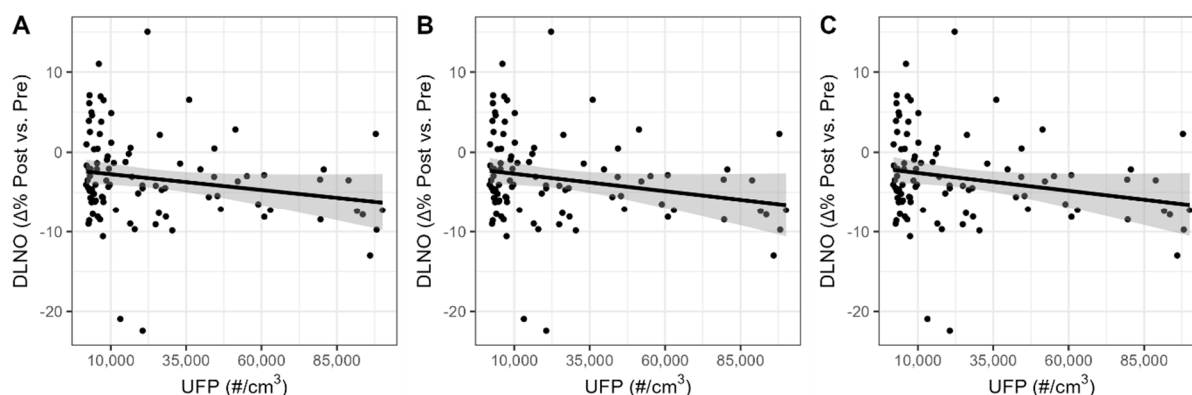
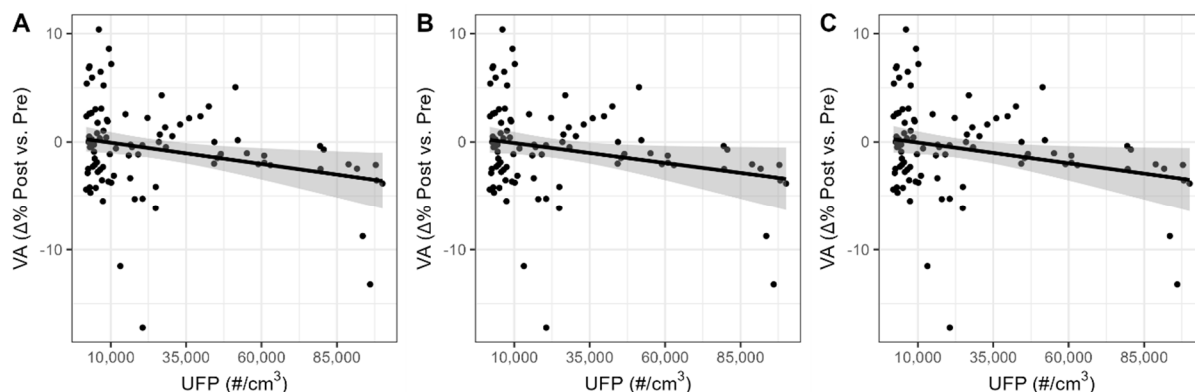


Abbildung 29: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf VA; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich



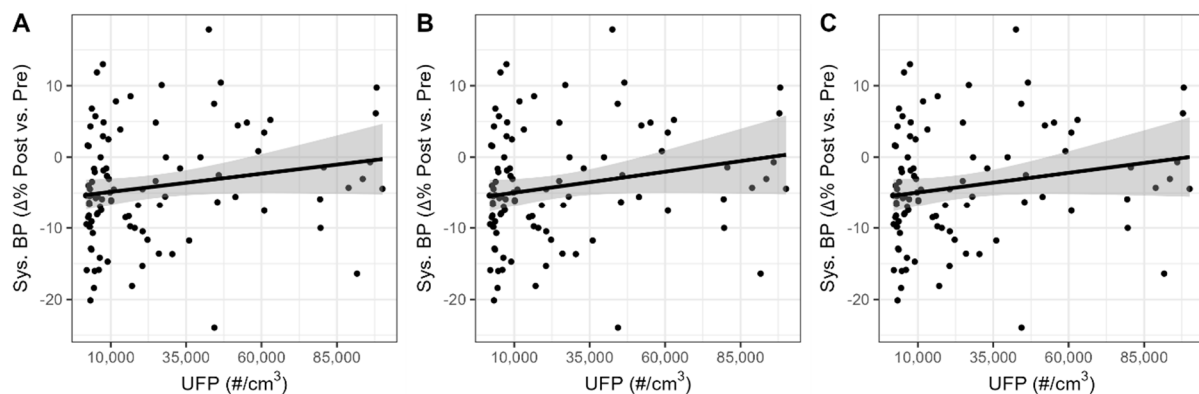
Die statistischen Modelle schätzten einen um 0,51%-Punkten (95%-Intervall: -0,11 bis 1,12%-Punkte) erhöhten systolischen Blutdruck nach Exposition pro 10.000 Partikel/cm³, der die generelle Abnahme des systolischen Blutdrucks nach Exposition verringerte (Tabelle 10, Abbildung 30).

Dieser Zusammenhang zeigte sich sehr ähnlich auch bei zusätzlicher Adjustierung für weitere Luftschadstoffe. Für den diastolischen Blutdruck wurde mit steigenden UFP-Werten eine tendenziell stärkere Verringerung nach Exposition geschätzt, die allerdings bei zusätzlicher Adjustierung wieder verschwand. Für RHI ließ sich aufgrund des großen Unsicherheitsbereiches keine Aussage ableiten.

Tabelle 10: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf Gesundheitsparameter des Herz-Kreislauf-Systems

Gesundheitsparameter	N	Single-Pollutant Modell	Two-Pollutant Modell	Multi-Pollutant Modell
		Δ% Post vs. Pre pro 10.000 #/cm ³ UFP (95%-Posterior Intervall)		
Systol. BD	99	0,51 (-0,11 bis 1,12)	0,59 (-0,11 bis 1,28)	0,55 (-0,15 bis 1,25)
Diastol. BD	99	-0,23 (-0,82 bis 0,36)	-0,03 (-0,70 bis 0,64)	-0,04 (-0,71 bis 0,63)
RHI	99	1,13 (-1,44 bis 3,70)	1,01 (-1,78 bis 3,81)	0,81 (-2,02 bis 3,69)

Abbildung 30: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf den systolischen Blutdruck; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich

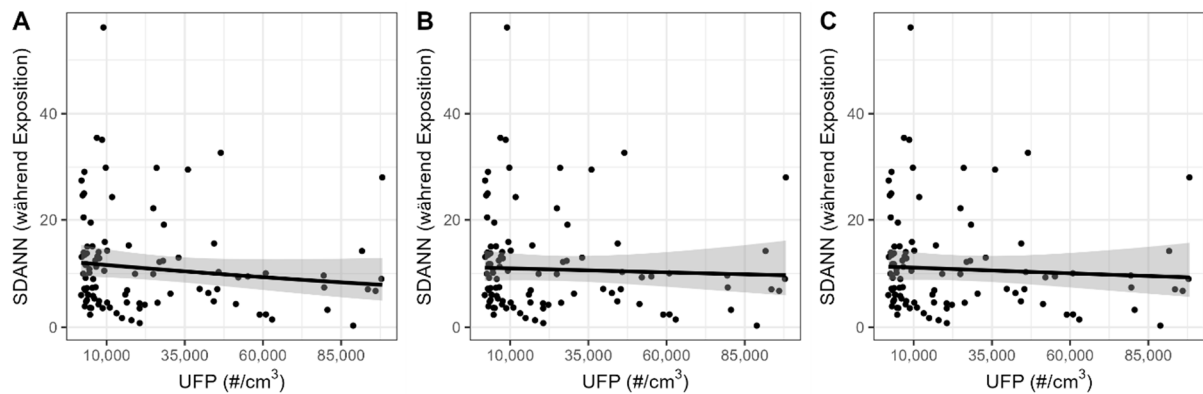


Viele EKG-Parameter des Vorher-Nachher-Vergleichs zeigten eine hohe Variabilität, sodass sich keine systematischen Unterschiede zwischen den Werten der verschiedenen Expositionsszenarien feststellen ließen. Die statistische Modellierung der EKG-Parameter während der Exposition zeigte keine eindeutigen Zusammenhänge mit der Partikelanzahlkonzentration (Tabelle 11). Es zeigte sich allerdings eine Tendenz zu geringeren SDANN-Werten mit zunehmender Partikelanzahlkonzentration, wobei jedoch die geschätzte Größe des Effekts gering war und der Zusammenhang mit zusätzlicher Adjustierung für weitere Luftschadstoffe zunehmend verloren ging (Abbildung 31).

Tabelle 11: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf EKG-Parameter während Exposition

Gesundheitsparameter	N	Single-Pollutant Modell	Two-Pollutant Modell	Multi-Pollutant Modell
		Parameter-Wert pro 10.000 #/cm³ UFP (95%-Posterior Intervall)		
SDNN	98	-0,01 (-0,03 bis 0,02)	0,00 (-0,03 bis 0,03)	0,00 (-0,03 bis 0,03)
SDANN	98	-0,04 (-0,10 bis 0,01)	-0,01 (-0,07 bis 0,05)	-0,02 (-0,08 bis 0,04)
Mean HR	98	0,00 (-0,01 bis 0,01)	0,00 (-0,01 bis 0,01)	0,00 (-0,01 bis 0,01)
RMSSD	98	0,01 (-0,02 bis 0,03)	0,01 (-0,01 bis 0,04)	0,01 (-0,01 bis 0,04)

Abbildung 31: Schätzung des Effekts einer kurzzeitigen UFP-Exposition auf SDANN während der Exposition; A: Single-Pollutant Modell, B: Two-Pollutant Modell, C: Multi-Pollutant Modell; grau: Unsicherheitsbereich



5. Veröffentlichungen im Rahmen des Projekts

- Karrasch S (2021). „Akute gesundheitliche Effekte einer Exposition gegenüber ultrafeinen Umweltpartikeln – eine humane Expositionsstudie“. 9. Bayerischer Kongress für den Öffentlichen Gesundheitsdienst vom 22.–24.09.2021, Online-Kongress.
- Karrasch S (2022). „Akute gesundheitliche Effekte ultrafeiner Partikel“. Symposium: Zwischenbilanz Ultrafeine Partikel, 62. Wissenschaftliche Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin, 23.–26. März 2022, Online-Tagung.

6. Fazit und Ausblick

Im Verlauf dieses Forschungsprojektes wurde ein einsatzfähiges mobiles System zur umfassenden und zeitlich hoch aufgelösten Expositionscharakterisierung an verschiedenen Expositionsorten etabliert und optimiert. Dieses System kann in Zukunft allgemein im Rahmen humaner Expositionsstudien im Freien eingesetzt werden. Es ermöglicht die gleichzeitige kontinuierliche Erfassung von PNC, PM_{2.5}, PM₁₀, LDSA, Carbon Black, UVP, NO₂, O₃, Temperatur, Luftfeuchte, Luftdruck sowie Windgeschwindigkeit. Bei den Expositionsmessungen zeigte sich, dass es nach Auswahl geeigneter Orte gut gelang, die angestrebten unterschiedlichen Muster der Konzentrationen von ultrafeinen Partikeln und anderen Luftschadstoffen entsprechend den Expositionsszenarien „Hotspot“, „Städtischer Hintergrund“, „Kontrollexposition“ und „Biomasseverbrennung“ zu erreichen. Dabei ließen sich insbesondere die Muster unterschiedlicher Größenfraktionen von Partikeln gut realisieren. Zudem konnten die Größenspektren insbesondere im UFP-Größenbereich in Zusammenarbeit mit dem LGL hoch aufgelöst dargestellt und damit die Auswahl für die Studie verwendeten Expositionsorte abgesichert werden.

Ferner konnten für die Studie eine Batterie avancierter, sensitiver, nichtinvasiver medizinischer Untersuchungen am Standort Großhadern des LMU Klinikums sowie das detaillierte Protokoll eines realisierbaren Gesamtablaufs von Humanexpositionen mit Fahrdienst-Transfer, medizinischen Untersuchungen und Umgebungsmessungen etabliert werden.

Insgesamt wurden 25 Versuchspersonen in die Studie eingeschlossen, welche an den Voruntersuchungen teilnehmen und an den Expositionsorten exponiert werden konnten.

Es zeigte sich eine geringgradige Zunahme von FEV₁ über alle Expositionsszenarien hinweg, hingegen keine signifikante Änderung in FVC. Auch in FeNO ließen sich im Vergleich der Vor-Nach-Werte und Expositionsorte keine klinisch bedeutsamen Veränderungen detektieren.

Hingegen wurde in der vorliegenden Studie eine diskrete, parallele Abnahme in der Diffusionskapazität für CO und NO über die Expositionsszenarien hinweg beobachtet. Diese war tendenziell am deutlichsten ausgeprägt im „Biomasse“-Szenario und bei Berücksichtigung des Lungenvolumens vorwiegend getrieben durch eine diskrete Reduktion des Alveolarvolumens. Dieser Effekt ließ sich im Multi-Level-Modell auch nach Korrektur für die Exposition gegenüber PM_{2.5}, PM₁₀, NO₂ und O₃ tendenziell am ehesten der UFP-Fraktion zuordnen.

Darüber hinaus zeigte sich eine geringfügige Abnahme des systolischen Blutdrucks über die Expositionsszenarien hinweg, und diese war tendenziell geringer ausgeprägt im „Hotspot“- und „Biomasse“-Szenario, also den Szenarien mit relativ erhöhtem UFP-Anteil innerhalb der

Partikelfractionen. Auch hier blieb der Effekt nach Adjustierung für weiteren Luftschadstoffe in der Tendenz erhalten. Erhöhte Blutdruckwerte bei höherer UFP-Exposition wurden auch von anderen Autoren in vergleichbaren Studien berichtet (Kubesch et al. 2014; Weichenthal, Hatzopoulou, and Goldberg 2014). Eine darüber hinaus beobachtete diskrete tendenzielle Abnahme im EKG-Parameter SDANN während Exposition über Szenarien mit steigender UFP-Exposition hinweg verschwand nach Adjustierung für weitere Luftschadstoffe.

Zugleich wurde ein klarer Zusammenhang zwischen Expositionen, subjektiver Wahrnehmung und Symptomen im Sinne einer stärkeren Gesamtbeeinträchtigung und Geruchsbelästigung im „Hotspot“- und „Biomasse“-Szenario beobachtet. Die betreffenden Symptome lagen dabei vorwiegend im Bereich von Augenbeschwerden und Kopfschmerzen, nicht hingegen pulmonaler Beschwerden, und lassen sich somit nicht unmittelbar mit den genannten Veränderungen des Alveolarvolumens in Verbindung bringen.

Die dargestellten physiologischen Veränderungen erscheinen aus medizinischer Sicht bei Gesunden klinisch nicht bedeutsam und sind darüber hinaus vermutlich kurzfristig reversibel, wie durch die Restitution der Ausgangswerte vor den Expositionen nahegelegt wird. Interessanterweise liefert die beobachtete verringerte Abnahme des systolischen Blutdrucks nach UFP-Exposition mit leichter körperlicher Betätigung einen Hinweis auf eine mögliche kurzfristige vegetative Dysregulation in Zusammenhang mit einer UFP-Exposition.

Daneben ist die Beobachtung einer geringfügigen Reduktion des Alveolarvolumens in Zusammenhang mit einer erhöhten UFP-Exposition aus wissenschaftlicher Sicht von großem Interesse und ruft die Frage nach den zugrundeliegenden physiologischen Mechanismen und Ursachen hervor. Hier wäre zum einen eine irritativ bedingte, sehr geringgradige Bronchokonstriktion in den terminalen Bronchiolen denkbar, zum anderen eine Veränderung der Oberfläche der Atemwege im Sinne einer reaktiven Veränderung des Flüssigkeitshaushaltes. Beide Mechanismen könnten zu vermehrt dystelektatischen oder sogar atelektatischen Bereichen in der Lungenperipherie führen, die sich auch nach tiefer Einatmung nicht vollständig wie im Normalfall öffnen und somit in einer Verringerung des durch Gasdiffusion messbaren Lungenvolumens resultieren.

Diese Beobachtung steht in Einklang mit Befunden aus einer Expositionsstudie mit COPD- und KHK-Patienten, bei welchen sich nach Spaziergängen an einer vielbefahrenen Straße in London versus in einem Parkgelände eine Zunahme in impulsoszillometrischen Messgrößen zeigte, die ebenfalls eine periphere Widerstandserhöhung anzeigen (Sinharay et al. 2018). Darüber hinaus wurde in einer kürzlich veröffentlichten Studie aus unserem Institut zum kurzfristigen Einfluss einer Überdruckatmung und hohen G-Belastung bei Eurofighter-Piloten ebenfalls ein Effekt auf Messgrößen der pulmonalen Diffusionskapazität einschließlich des Alveolarvolumens beobachtet, die wie die hier geschilderten Befunde vermutlich ebenfalls als

Hinweise auf geringgradige dystelektatische Bereiche in der Lungenperipherie zu interpretieren waren (Bojahr et al. 2024).

Als praktisch relevantes Ergebnis unseres Teilprojektes ist überdies festzuhalten, dass es wertvolle Hinweise auf die Priorisierung von Messgrößen zur sensitiven Detektion früher und diskreter Effekte einer Luftschadstoffexposition in verschiedenen Studiendesigns, vor allem in epidemiologischen Langzeitstudien, lieferte. Hier erscheint es sinnvoll, in künftigen Erhebungen auf die identifizierten respiratorischen Messverfahren mit besonderer Aussagekraft für periphere Lungenveränderungen, insbesondere die Diffusionskapazität der Lunge und die damit verbundene Messung des Alveolarvolumens, zu fokussieren.

V. Literaturverzeichnis

- Betancourt, Michael. 2017. 'Robust Statistical Workflow with RStan: Stan Case Studies 4', Accessed 28.11.2023. https://mc-stan.org/users/documentation/case-studies/rstan_workflow.html.
- Bojahr, J., R. A. Jorres, A. Kronseder, F. Weber, C. Ledderhos, I. Roiu, S. Karrasch, D. Nowak, D. Teupser, and C. Koniger. 2024. 'Effects of training flights of combat jet pilots on parameters of airway function, diffusing capacity and systemic oxidative stress, and their association with flight parameters', *Eur J Med Res*, 29: 100.
- Bürkner, Paul-Christian. 2017. 'brms: An R Package for Bayesian Multilevel Models Using Stan', *Journal of Statistical Software*, 80.
- Carpenter, Bob, Andrew Gelman, Matthew D. Hoffman, Daniel Lee, Ben Goodrich, Michael Betancourt, Marcus Brubaker, Jiqiang Guo, Peter Li, and Allen Riddell. 2017. 'Stan: A Probabilistic Programming Language', *Journal of Statistical Software*, 76.
- Kubesch, N., A. de Nazelle, S. Guerra, D. Westerdahl, D. Martinez, L. Bouso, G. Carrasco-Turigas, Barbara Hoffmann, and M. J. Nieuwenhuijsen. 2014. 'Arterial blood pressure responses to short-term exposure to low and high traffic-related air pollution with and without moderate physical activity', *European Journal of Preventive Cardiology*, 22: 548–57.
- Orasche, J., J. Schnelle-Kreis, G. Abbaszade, and R. Zimmermann. 2011. 'Technical Note: In-situ derivatization thermal desorption GC-TOFMS for direct analysis of particle-bound non-polar and polar organic species', *Atmos. Chem. Phys.*, 11: 8977-93.
- R Core Team. 2021. *R: A language and environment for statistical computing* (R Foundation for Statistical Computing: Vienna, Austria).

- Sinharay, R., J. Gong, B. Barratt, P. Ohman-Strickland, S. Ernst, F. J. Kelly, J. J. Zhang, P. Collins, P. Cullinan, and K. F. Chung. 2018. 'Respiratory and cardiovascular responses to walking down a traffic-polluted road compared with walking in a traffic-free area in participants aged 60 years and older with chronic lung or heart disease and age-matched healthy controls: a randomised, crossover study', *Lancet*, 391: 339-49.
- United States Environmental Protection Agency. 2019. 'Integrated Science Assessment for Particulate Matter', Accessed 24.01.2024.
<https://assessments.epa.gov/isa/document/&deid=347534>.
- Weichenthal, S., M. Hatzopoulou, and M. S. Goldberg. 2014. 'Exposure to traffic-related air pollution during physical activity and acute changes in blood pressure, autonomic and micro-vascular function in women: a cross-over study', *Particle and Fibre Toxicology*, 11: 70.