

**HelmholtzZentrum münchen**

German Research Center for Environmental Health

# Grundlagen von umweltepidemiologischen Studien zur Beurteilung gesundheitlicher Wirkungen von Luftschadstoffen auf die Bevölkerung

Dr. Josef Cyrus, Helmholtz Zentrum München, Institut für Epidemiologie

**HELMHOLTZ** RESEARCH FOR  
GRAND CHALLENGES

# Intensive Diskussion über Luftschadstoffe und Gesundheit in Deutschland

- „Diesel-Skandal“
- Diskussion über Verantwortlichkeiten im Rahmen des Skandals
- Software vs. Hardwarenachrüstung (Wirksamkeit und Finanzierung)
- „Diesel-Fahrverbot“
- Unterschiede in den  $\text{NO}_2$ -Grenzwerten für Arbeitsplätze, Innenraumluft und Außenluft
- Anzweiflung der Evidenz von EU-Grenzwerten und WHO-Richtwerten
- Zweifel über angemessene Positionierung von Messstellen
- Kritik an epidemiologischen Beobachtungsstudien



ARD, Anne Will „Streit um Abgaswerte“, 27.01.2019

# Ad-hoc Stellungnahme der Leopoldina

## Streit um EU-Grenzwerte: Umweltministerin Schulze greift Verkehrsminister Scheuer an

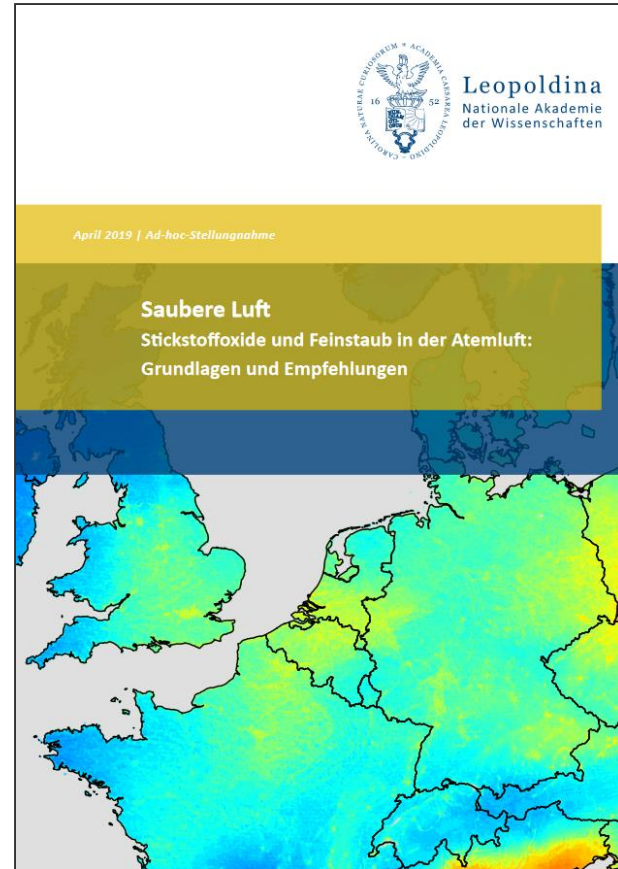
In der Diskussion um die EU-Grenzwerte für Feinstaub hat Bundesumweltministerin Svenja Schulze klare Worte an Verkehrsminister Scheuer gerichtet.



Verkehrsminister Andreas Scheuer (CSU) und Umweltministerin Svenja Schulze (SPD) auf der Bundespresskonferenz.  
Quelle: Michael Kappeler/dpa

**Berlin.** Im Bundeskabinett herrscht Uneinigkeit über das Thema Luftverschmutzung durch Dieselfahrzeuge. Nach der Veröffentlichung eines umstrittenen Positionspapiers, das von rund hundert Ärzte unterzeichneten, hatte Bundesverkehrsminister Andreas Scheuer angeregt, die EU-Grenzwerte zu Feinstaubbelastung erneut zu überprüfen. Der CSU-Politiker will darüber im EU-Verkehrsmisterrat beraten.

Hannoversche Allgemeine Zeitung,  
31.01.2019



[https://www.leopoldina.org/uploads/tx\\_leopublication/Leo Stellungnahme SaubereLuft 2019 Web.pdf](https://www.leopoldina.org/uploads/tx_leopublication/Leo_Stellungnahme_SaubereLuft_2019_Web.pdf)

# Erkenntnisse zu den Wirkungen von Luftschadstoffen basieren auf:

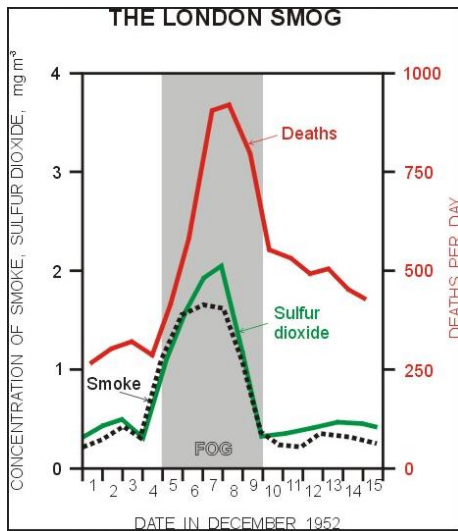
- (1) Experimenten mit definierten Schadstoffkonzentrationen an Zellen, Zellkulturen und Tieren. Ziel: **Wirkungsmechanismen** verstehen. Übertragbarkeit auf den Menschen nur mit Einschränkungen möglich, hohe Konzentrationsbereiche
- (2) Kontrollierten Experimenten mit Menschen („Kammerexperimente“). Ziel: Untersuchung von akuten, vorübergehenden Wirkungen von einzelnen Schadstoffen im Vergleich zu sauberer Luft.
- (3) Epidemiologischen **Beobachtungsstudien** in der Bevölkerung mit Messung oder Schätzung der realen Schadstoffbelastung.

Aktuell sind mehr als 71.000 Arbeiten in der medizinischen Fachliteratur verfügbar,  
-> Luftschadstoffe sind die am besten untersuchte Umweltbelastung.



# Gesundheitliche Belastung durch Luftschadstoffe: akute (kurzfristige) Wirkungen

## Beispiel: Londoner Smog Dezember 1952



<https://www.ems.psu.edu/>



## Fünf Tage im Todesnebel

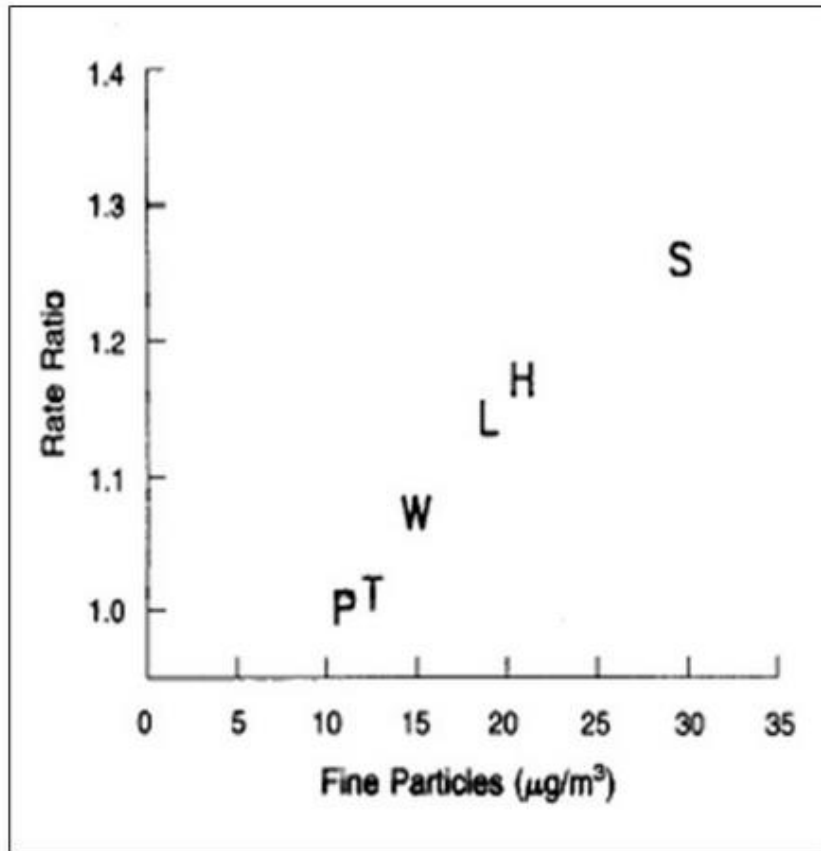
- Auf dem Rindermarkt erkrankten die Tiere massenweise. 160 Tiere mussten vom Tierarzt versorgt werden, einige starben. Ihre Lungen waren pechschwarz.
- Den Bestattern gingen die Särge aus - und den Floristen die Blumen
- Die Aufführung der Oper "La Traviata" wurde abgebrochen - weil der Smog den Zuschauern die Sicht auf die Bühne nahm
- 2.000 Tote, weitere 100.000 Menschen erlitten Atemwegserkrankungen
- Die Zahl der Toten in London vergleichbar mit denen der Cholera-Epidemie von 1854 und der Grippe-Epidemie von 1918

Spiegel online, 2012



# Gesundheitliche Belastung durch Luftschadstoffe: chronische (langfristige) Wirkungen

## Beispiel: Harvard Six City Study



- Long-term average concentrations of fine particle air pollution were associated with mortality rates, controlling for individual-level risk factors across six US cities

Dockery et al., 1993



# Wie werden wissenschaftliche Erkenntnisse zu den Wirkungen von Luftschadstoffen gewonnen?

## Akute (kurzzeitige) Wirkungen

### Toxikologie:

- Experimente mit definierten Schadstoffkonzentrationen an Zellen, Zellkulturen und Tieren
- kontrollierte Experimenten mit Menschen (Kammerexperimente)

### Epidemiologie:

- Kurzzeitstudien mit Messung oder Schätzung der realen Schadstoffbelastung (Beobachtungsstudien).

## Chronische (langfristige) Wirkungen

### Toxikologie:

- Nicht möglich

### Epidemiologie:

- Langzeitstudien mit Messung oder Schätzung der realen Schadstoffbelastung (Beobachtungsstudien).

# Kausalität: ursächlicher Zusammenhang zwischen der Exposition und gesundheitlichen Schäden

## Nachweis der Kausalität

### Toxikologische Studien (relativ einfach):

- Es kann geprüft werden ab welchen Konzentrationen des Schadstoffs und ab welcher Expositionsdauer biologische Veränderungen reproduzierbar auftreten

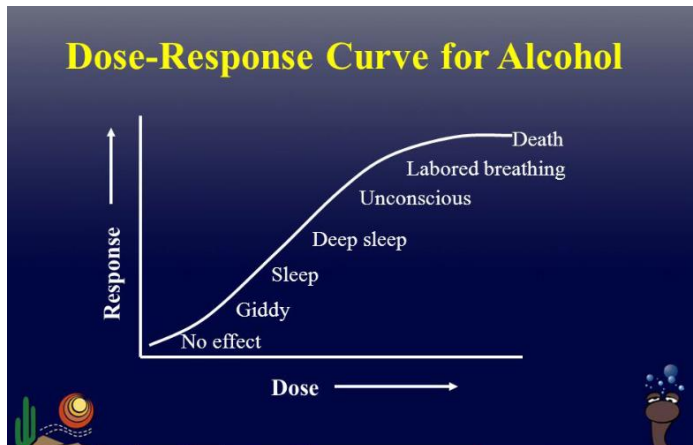


# Kausalität: ursächlicher Zusammenhang zwischen der Exposition und gesundheitlichen Schäden

## Nachweis der Kausalität

### Toxikologische Studien (relativ einfach):

- Es kann geprüft werden ab welchen Konzentrationen des Schadstoffs und ab welcher Expositionsdauer biologische Veränderungen reproduzierbar auftreten



<https://slideplayer.com/slide/4917326/>

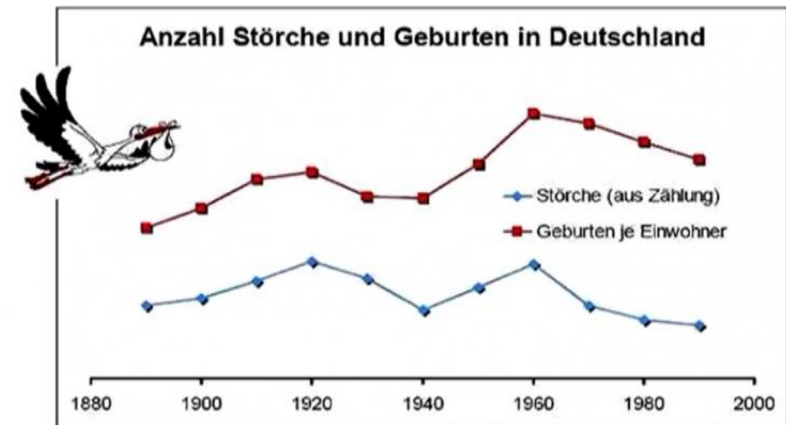
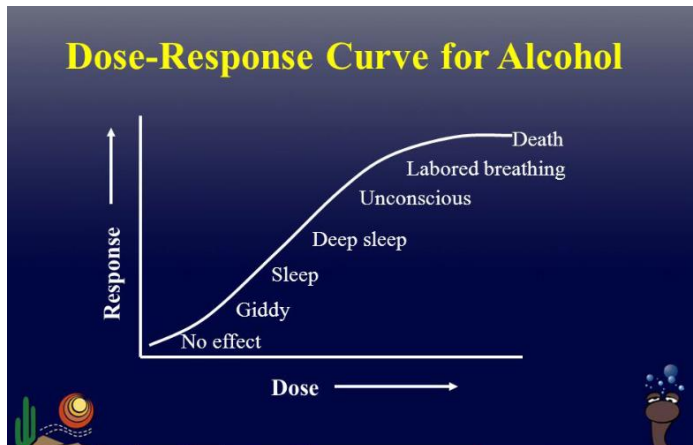
# Kausalität: ursächlicher Zusammenhang zwischen der Exposition und gesundheitlichen Schäden

## Nachweis der Kausalität

### Toxikologische Studien (relativ einfach):

- Es kann geprüft werden ab welchen Konzentrationen des Schadstoffs und ab welcher Expositionsdauer biologische Veränderungen reproduzierbar auftreten

### Epidemiologische Beobachtungsstudien (alles nur Statistik?)



<https://slideplayer.com/slide/4917326/>

# Die wichtigsten Kausalitätskriterien für epidemiologische Beobachtungsstudien

- **Konsistenz** - der Effekt wurde in mehreren unabhängigen Studien gefunden und ist reproduzierbar
- **Kohärenz** – der Effekt wurde mit unterschiedlichen methodischen Ansätzen gefunden
- **Biologische Plausibilität** – es gibt einen biologisch plausiblen Mechanismus, der die Verursachung der Erkrankung durch den Schadstoff erklären kann

Weitere Kriterien (Kausalitätskriterien von Hill (1965)):

- Expositions-Wirkungs-Beziehung (Dosis-Abhängigkeit)
- Stärke des statistischen Zusammenhanges
- Experimentelle Belege
- Zeitliche Sequenz, richtige zeitliche Reihenfolge von Ursache und Wirkung
- Spezifität der beobachteten Assoziation/Wirkungen
- Analogie mit ähnliche Kausalitätszusammenhängen

# Der Nachweis der Kausalität ist bei Beobachtungsstudien schwieriger als bei kontrollierten Expositionsstudien

- **Exposition:** Belastungsbedingungen können nicht verändert werden
- **Berücksichtigung der anderen Einflüsse auf die Gesundheit:** Störgrößen oder Confounder (Lebensstil, Beruf, Ausbildung, andere)
- **Korrelationen** mit anderen Schadstoffen

# Beispiel: Luftschadstoffe und Gesamtmortalität

Articles

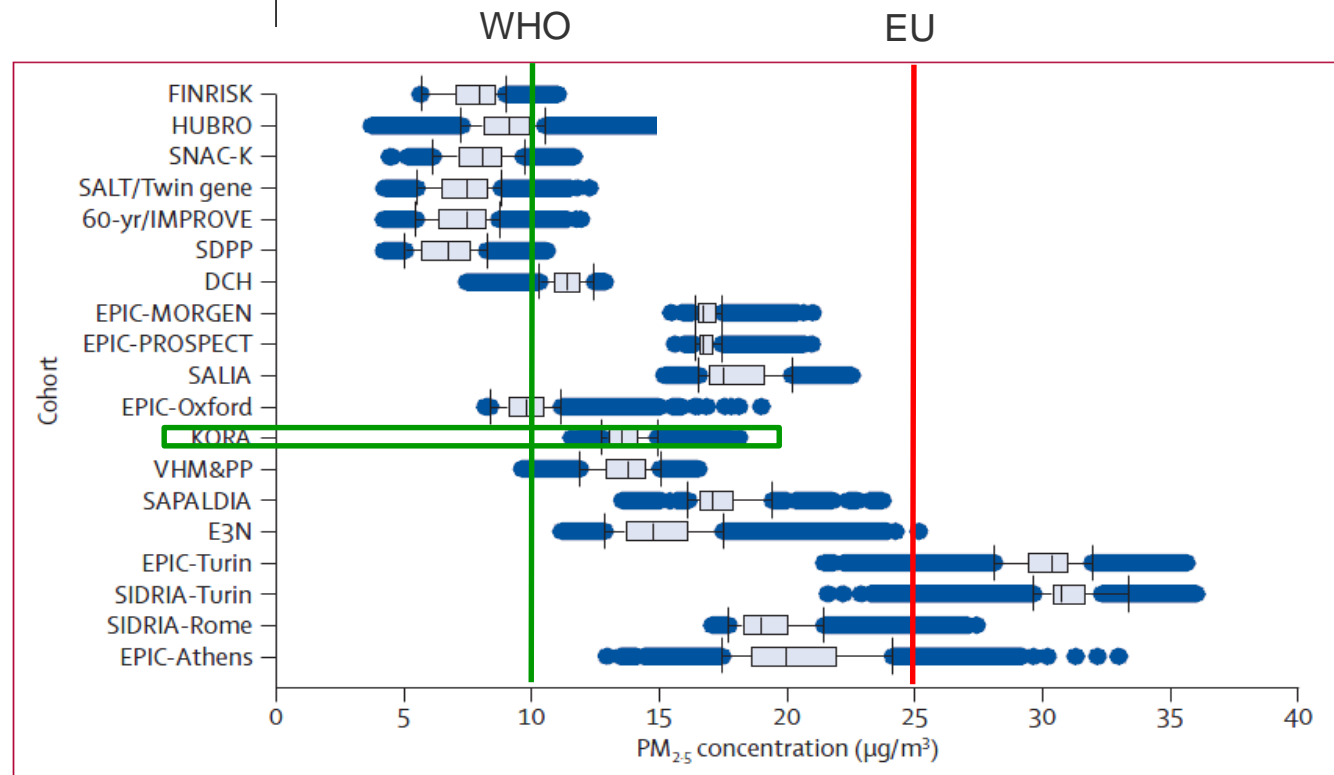
## Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project



Rob Beelen, Ole Raaschou-Nielsen, Massimo Stafoggia, Zdravko Ivanovic Andersen, Gudrun Wichmann, Evangelos Samoli, Paul Fischer, Mark Nieuwenhuijsen, Paolo Vineis, WeiW Xian, Klio Katsouyannis, Kim Berthel Forsberg, Lars Modig, Aki S. Havulinna, Timo Lanki, Anu Tuunonen, Bente Oftedal, Wenche Nygaard, Claes-Göran Ostenson, Laura Fratiglioni, Johanna Pennell, Michal Korek, Göran Pershagen, Kirsten Thon Marlowe Effersa, Petra H. Peeters, Kees Meliefste, Meng Wang, Susu Buono-de-Mangualta, Dorothea Suge Timothy Kay, Annette Peters, Regina Herzog, Hans Concin, Gabriela Nagel, Aino Inoue, Emmanuel Christian Schindler, Tamara Schikowski, Marika Adami, Henrik Phalen, Alicja Vekic, Françoise Clavel-Chapuis, Vittorio Krogh, Ming-Yi Tsai, Fulvio Ricceri, Carlotta Saccoluto, Claudia Galassi, Enrico Migliore, Andrea Francesco Forastiere, Ibon Tamayo, Pilar Arriaga, Miran Darsonsa, Michail Katsoulis, Antonia Tichauer

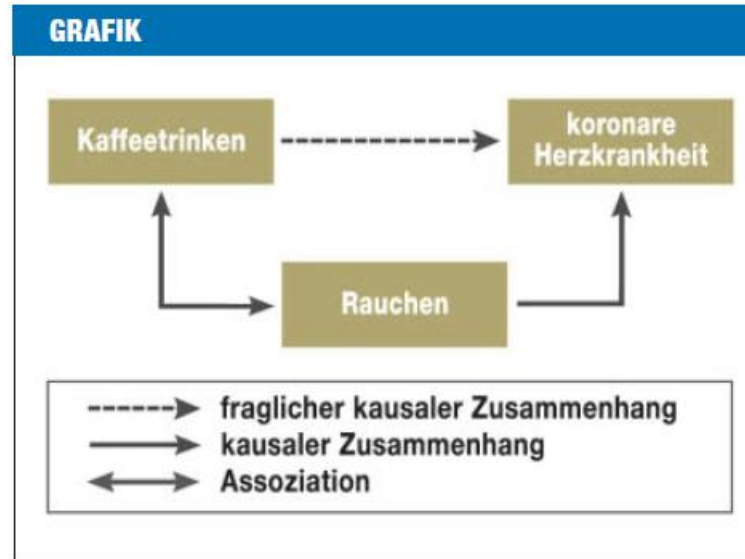
**Summary**  
Background Few studies on long-term exposure to air pollution and mortality. Within the multicentre European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE) we investigated the association between natural-cause mortality and long-term exposure to severe

**Methods** We used data from 22 European cohort studies, which created a total of 22 cohorts with general population samples, although some were nested



# Einfluss der Störgrößen (Confounder)

Confounding:  
Rauchen, ein bekannter Risikofaktor für die koronare Herzkrankheit (hier der Endpunkt), der auch mit dem Kaffeetrinken assoziiert ist, täuscht einen kausalen Zusammenhang zwischen Kaffeetrinken und koronarer Herzkrankheit vor. Beispiel aus (10)



Statistische Modellbildung in der Epidemiologie beinhaltet die Analyse des funktionellen Zusammenhangs zwischen **Zielgrößen** und **Einflussgrößen** einschließlich der **Adjustierung** für **Störgrößen** (Confounder).



# Wichtige **Confounder**: Lebensstil (Rauchen, Ernährung etc.), Beruf, Ausbildung, Exposition gegenüber anderen Schadstoffen.

## Beispiel einer **Adjustierung**:

Air pollution and lung cancer incidence in 17 European cohorts: prospective analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (**ESCAPE**)

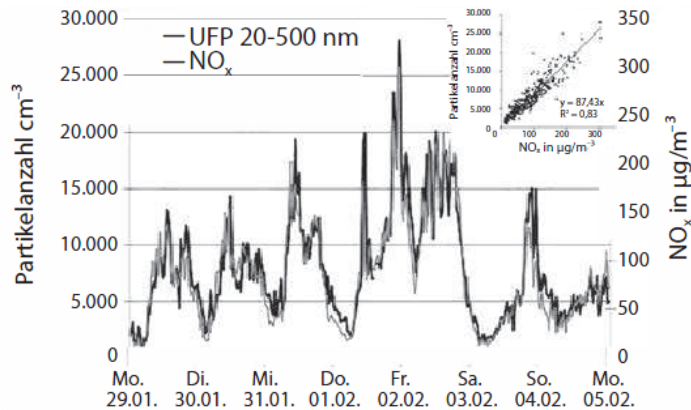
	Increase	Number of cohorts	HR (95% CI)			Measures of heterogeneity between cohorts (model 3)	
			Model 1*	Model 2†	Model 3‡	I <sup>2</sup>	p value
PM <sub>10</sub>	10 µg/m <sup>3</sup>	14	1.32 (1.12–1.55)	1.21 (1.03–1.43)	1.22 (1.03–1.45)	0.0%	0.83
PM <sub>2.5</sub>	5 µg/m <sup>3</sup>	14	1.34 (1.09–1.65)	1.17 (0.95–1.45)	1.18 (0.96–1.46)	0.0%	0.92
PM <sub>coarse</sub>	5 µg/m <sup>3</sup>	14	1.19 (0.99–1.42)	1.08 (0.89–1.31)	1.09 (0.88–1.33)	33.8%	0.11
PM <sub>2.5sorbance</sub>	10 <sup>-5</sup> /m	14	1.25 (1.05–1.50)	1.09 (0.87–1.37)	1.12 (0.88–1.42)	19.0%	0.25
NO <sub>2</sub>	10 µg/m <sup>3</sup>	17	1.07 (1.00–1.14)	0.99 (0.93–1.06)	0.99 (0.93–1.06)	0.0%	0.70
NOx	20 µg/m <sup>3</sup>	17	1.08 (1.02–1.14)	1.01 (0.95–1.06)	1.01 (0.95–1.07)	0.0%	0.62
Traffic density on nearest road	5000 vehicles per day	15	1.02 (0.98–1.06)	1.00 (0.97–1.04)	1.00 (0.97–1.04)	0.0%	0.90
Traffic load on major roads within 100 m	4000 vehicle-km per day	16	1.10 (1.00–1.21)	1.07 (0.97–1.18)	1.09 (0.99–1.21)	0.0%	0.92

We included only participants without missing data in any of the variables included in model 3, so the datasets were identical for analyses with all three models. See appendix (p 25) for numbers of participants and lung cancer cases contributing to each meta-analysis result. HR=hazard ratio. PM<sub>10</sub>=particulate matter with diameter <10 µm. PM<sub>2.5</sub>=particulate matter with diameter <2.5 µm. PM<sub>coarse</sub>=particulate matter with diameter 2.5–10 µm. PM<sub>2.5sorbance</sub>=soot. NO<sub>2</sub>=nitrogen dioxide. NOx=nitrogen oxides (the sum of nitric oxide and nitrogen dioxide). \*Model 1: age (timescale in Cox model), sex, calendar time. †Model 2: model 1 + smoking status, smoking intensity, square of smoking intensity, smoking duration, time since quitting smoking, environmental tobacco smoke, occupation, fruit intake, marital status, education level, and employment status. ‡Model 3: model 2 + area-level socioeconomic status.

**Table 2: Meta-analyses of associations between air pollutants and traffic indicators and the risk for lung cancer**



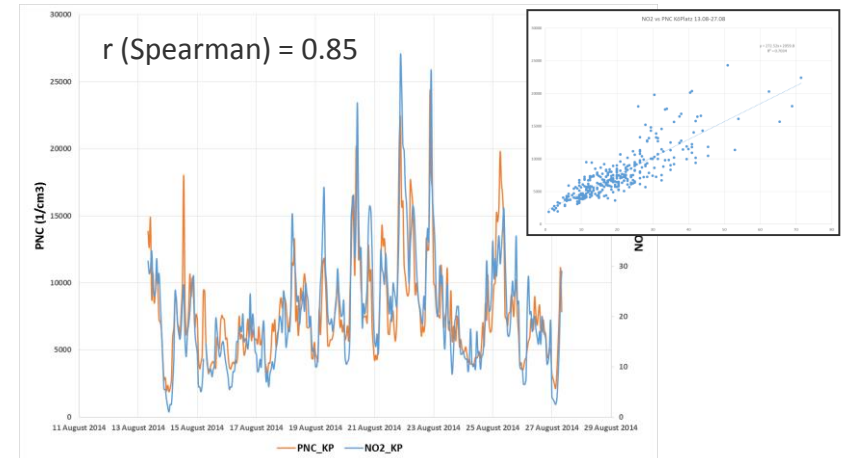
# Korrelationen von Luftschadstoffen (Beispiel: NO<sub>2</sub> und UFP)



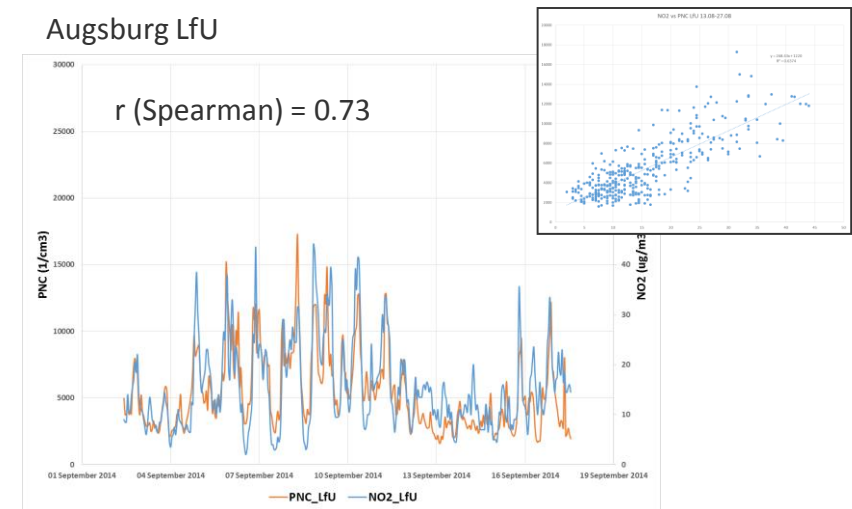
**Abbildung 1:** Vergleichsmessungen von NO<sub>x</sub> und Ultrafeinen Partikeln (UFP) in Dresden, Schlesischer Platz (29.01.-05.02.2007) (Quelle: UFIPOLNET 2007 Dauermessung von Ultrafeinstaub-Partikelgrößenverteilungen in der Stadt. Urheber: Dr. H. Gerwig, Herausgeber: LfULG, gefördert durch die EU).

Wichmann 2018

## Augsburg Königsplatz



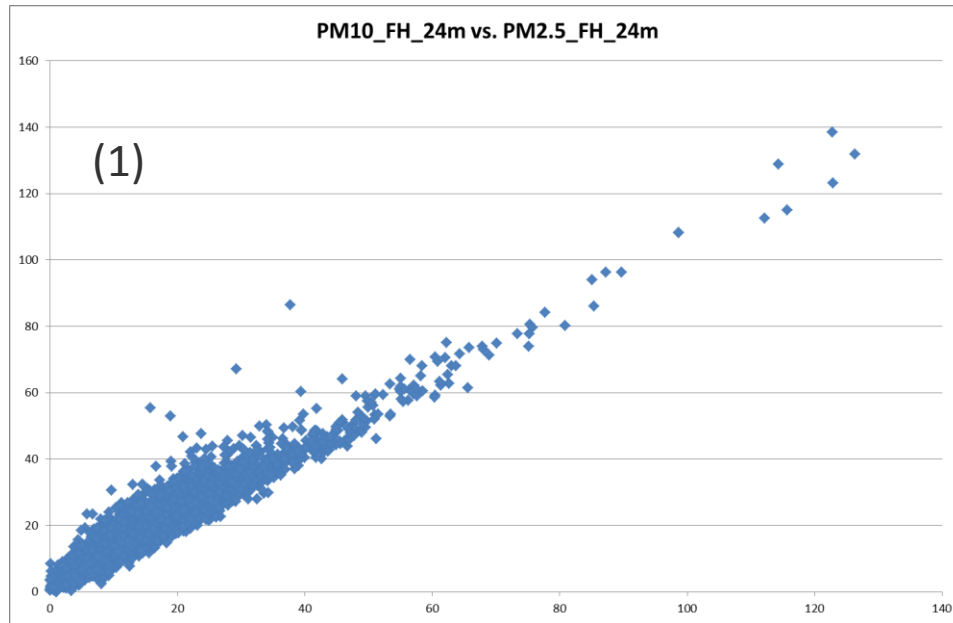
## Augsburg LfU



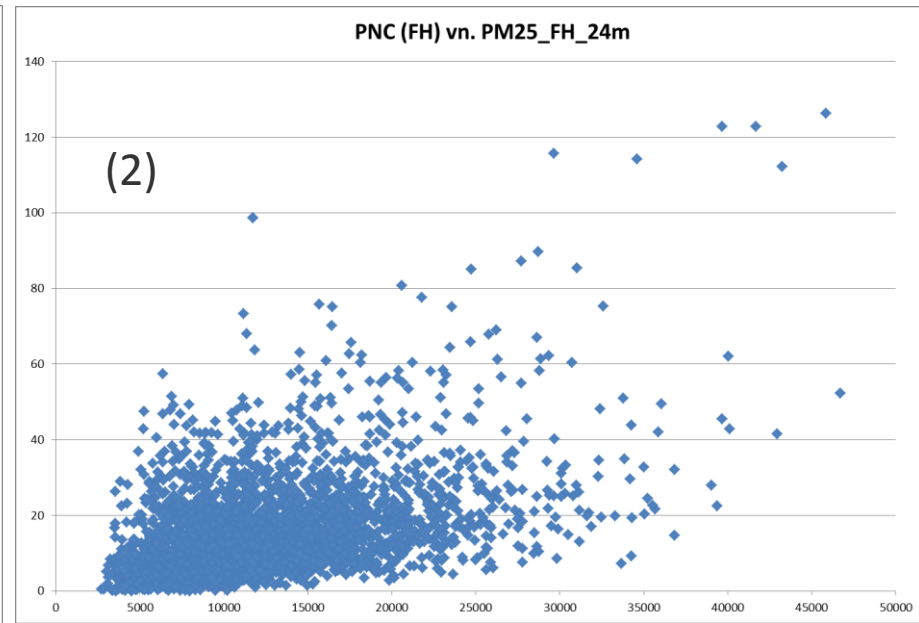
# Korrelation zwischen: (1) $PM_{10}$ - $PM_{2.5}$ and (2) UFP - $PM_{2.5}$



Measurement station  
Augsburg (Germany)

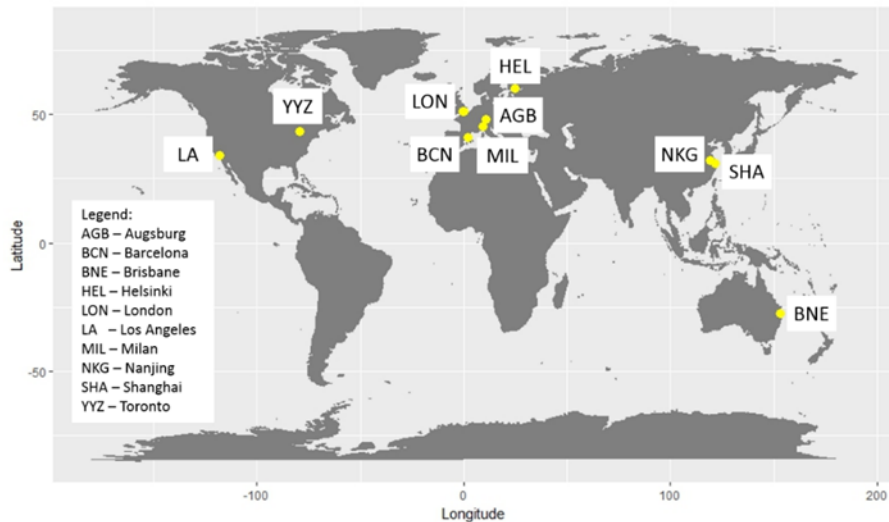


$PM_{10}$  vs.  $PM_{2.5}$

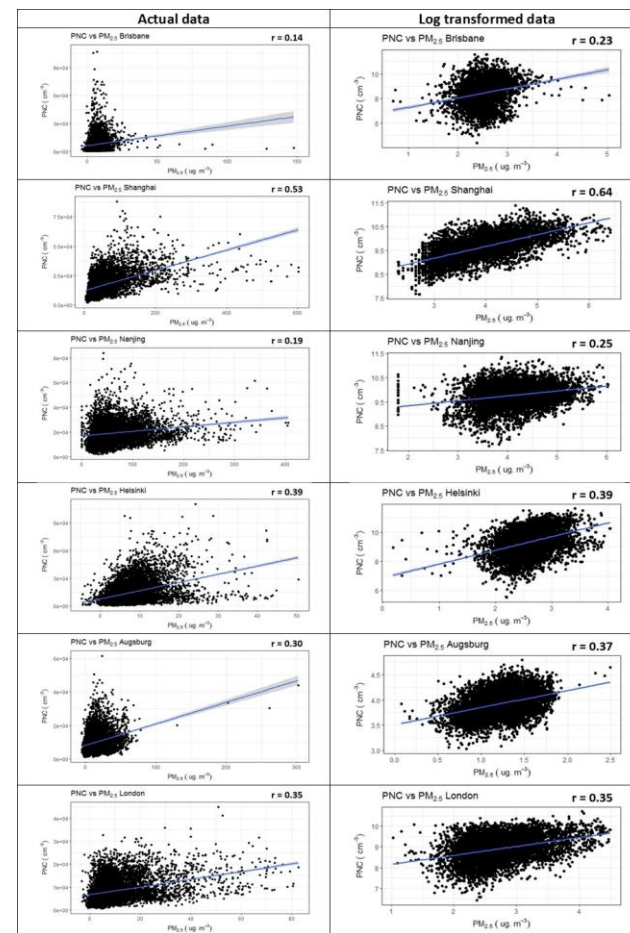


UFP vs.  $PM_{2.5}$

# Korrelation zwischen UFP und PM<sub>2.5</sub> weltweit



## UFP vs. PM<sub>2.5</sub>



# Meta-Analysen

- Je nach Bedingungen, Fragestellung und Variabilität der Messungen können einzelne Studien zu unterschiedlichen Ergebnissen führen.
- Erst aus der Gesamtschau vieler Studien lässt sich eine Beurteilung abgeben („eine Studie ist keine Studie“).
- Meta-Analysen werden sowohl von wissenschaftlichen Einrichtungen als auch von Institutionen wie der WHO, Umweltbehörden einzelner Länder (US-EPA, UBA) oder der deutschen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) vorgenommen.
- Zur abschließender Beurteilung der Kausalität werden dabei immer toxikologische Studien, Kammerexperimente und epidemiologische Studien im Zusammenhang betrachtet.



# Kriterien zur Bewertung der Qualität der ausgewählten Studien

## 2.2 Studientyp: Review/Meta-Analyse

- a. Ist das Studiendesign vollständig, verständlich und nachvollziehbar beschrieben?
- b. Ist die Studienpopulation klar definiert (inklusive ggf. Follow-up(s), Dropouts, Fälle, Kontrollen etc.)?
- c. Gibt es eine valide Endpunkt-Definition? (z. B. bei Diabetes: Selbstangabe vs. Medikamenteneinnahme vs. vom Arzt bestätigter Diabetes bzw. oraler Glukosetoleranztest)
- d. Wird die Exposition ausreichend beschrieben (Spannbreite oder Mittelwert und Standardabweichung bzw. Perzentile etc.)?
- e. Werden adäquate statistische Methoden (Regressionsmodelle passend zum Studiendesign und der Verteilung des Endpunkts) verwendet, und werden diese (ausführlich) beschrieben?
- f. Wird im Hauptmodell für mögliche Störgrößen (Confounder) adjustiert?
- g. Wird für andere Luftschadstoffe adjustiert bzw. werden Mehrschadstoffmodelle gerechnet?
- h. Gibt es Angaben zur Standardabweichung der EWF?
- i. Ist bei einer Meta-Analyse ein Maß für die Homogenität der Schätzer der Einzelstudien angegeben?



# Beispiel: Meta-Analysen und Multizentrische Studien

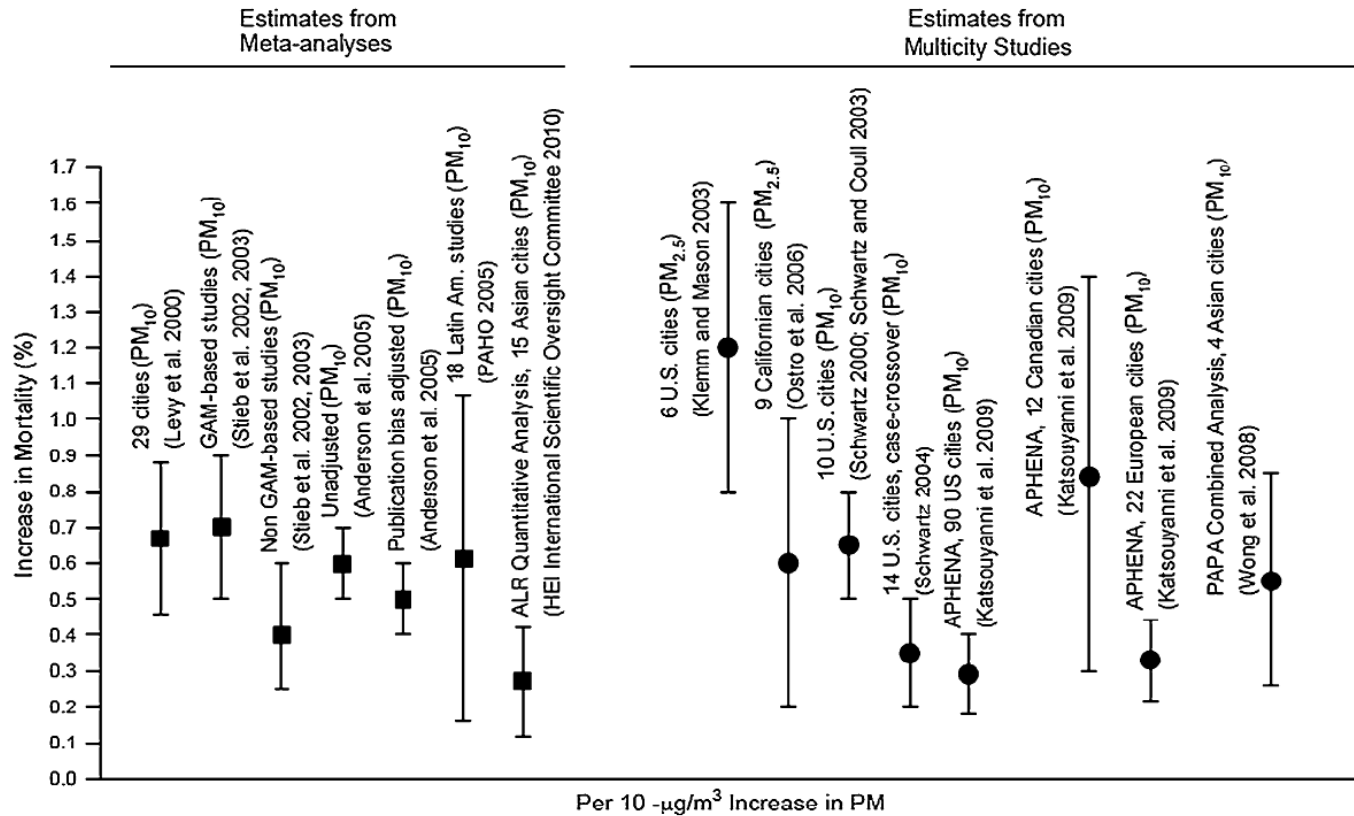


Fig. 3 Comparison of PM<sub>10</sub> results from US and European meta-analyses, multi-city studies, and the Asian systematic reviews (Figure from HEI Report 154, November 2010)

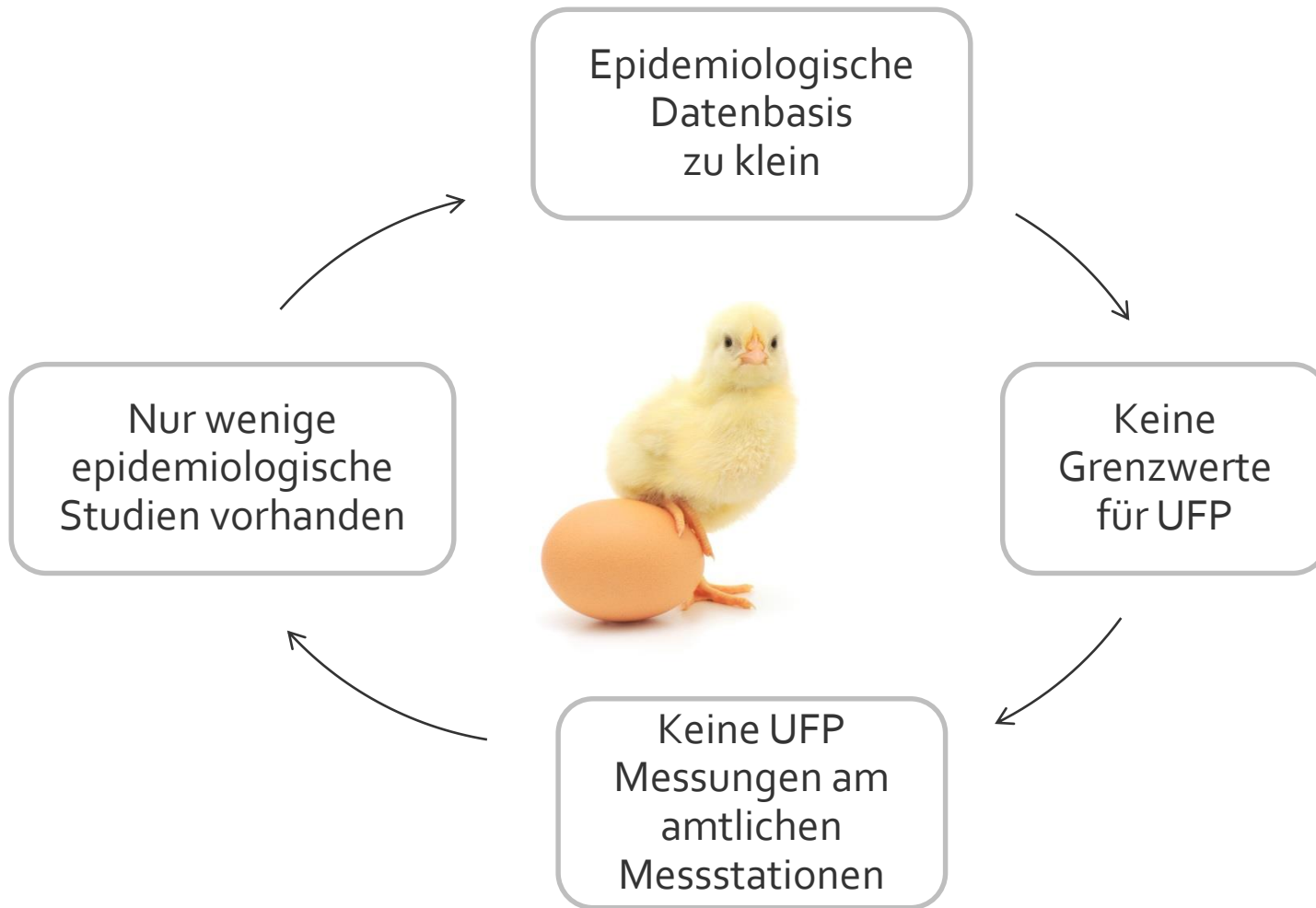
# Kriterien zur Bewertung der Evidenz von gesundheitlichen Endpunkten (nach US-EPA 2009, 2016)

- **Stufe 1: Kausaler Zusammenhang (causal):** Die Einstufung basiert auf mehreren Studien von hoher Qualität, die von mehreren Forschergruppen durchgeführt wurden
- **Stufe 2: Voraussichtlich kausaler Zusammenhang (likely to be causal):** es wurde gezeigt, dass der Schadstoff zu Gesundheitseffekten führt in Studien, bei denen die Ergebnisse nicht durch Zufall, Störvariable (Confounder) und andere Verzerrungen erklärt werden können, aber wo insgesamt Unsicherheiten in Hinblick auf die Datenlage vorhanden sind.
- **Stufe 3: Vermutlicher, aber nicht hinreichend kausaler Zusammenhang (suggestive):** Belege sind begrenzt und Zufall, Störvariablen und andere Verzerrungen können nicht ausgeschlossen werden
- **Stufe 4: Inadäquate Evidenz:** unzureichend, um einen kausalen Zusammenhang abzuleiten (inadequate)
- **Stufe 5: Kein kausaler Zusammenhang:** es ist unwahrscheinlich, dass ein kausaler Zusammenhang besteht (not likely to be causal)

# Gesundheitsauswirkungen von PM<sub>2.5</sub> (basierend auf veröffentlichten Bewertungen bis 2016)

Luftschadstoff	Gesundheitsauswirkungen	Bewertung	Quelle
Feinstaub (PM <sub>2.5</sub> )	Sterblichkeit	Kausal (Stufe 1)	US-EPA 2009
	Herz-Kreislauf-erkrankungen	Kausal (Stufe 1)	US-EPA 2009
	Lungenkrebs-erkrankungen	Kausal (Stufe 1)	IARC, 2016
	Atemwegserkrankungen	Wahrscheinlich kausal (Stufe 2)	US-EPA 2009 US-EPA 2016

# Das (Henne – Ei) Problem



# Zusammenfassung

- Die Umweltmedizin gewinnt ihre Erkenntnisse vor allem aus der Toxikologie (Wirkungsstudien) und der Umweltepidemiologie (Beobachtungsstudien)
- Toxikologische Untersuchungen erlauben die Angabe von Dosis-Wirkungs-Beziehungen, es bestehen aber Unsicherheiten beim Übertragen der Erkenntnisse aus Zellkulturen und Tierexperimenten auf den Menschen
- Der Nachweis der Kausalität in der Epidemiologie ist schwieriger als bei kontrollierten Expositionsstudien, jedoch möglich (Kausalitätskriterien)
- Erst aus der Gesamtschau (Meta-Analysen) vieler Studien lässt sich eine Beurteilung abgeben („eine Studie ist keine Studie“)
- Der Grad der Evidenz eines Zusammenhangs (Beispiel: Feinstaub und Mortalität) wird mit Hilfe von Kausalitätsindizes quantifiziert (US EPA, 2016)
- Zur abschließender Beurteilung der Kausalität werden immer toxikologische Studien, Kammerexperimente und epidemiologische Studien im Zusammenhang betrachtet



Vielen Dank!



**HelmholtzZentrum münchen**  
German Research Center for Environmental Health