UMWELT & GESUNDHEIT
06/2023

Quantifizierung der Krankheitslast verursacht durch Ozon-Exposition in Deutschland für die Jahre 2007-2016

Abschlussbericht - Teil 1: Textband

Für Mensch & Umwelt

Umwelt Bundesamt

UMWELT & GESUNDHEIT 6/2023

Ressortforschungsplan des Bundesministerium für
Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit

Forschungskennzahl 3718 62 208 0
FB000489/1

Quantifizierung der Krankheitslast verursacht durch Ozon-Exposition in Deutschland für die Jahre 2007-2016

Abschlussbericht - Teil 1: Textband

von

Susanne Breitner, Nadine Steckling-Muschack, Iana Markevych, Tianyu Zhao, Hanna Mertes, Joachim Heinrich, Dennis Nowak

Klinikum der Universität München, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Unit Global Environmental Health, München

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

Impressum

Herausgeber
Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel: +49 340-2103-0
Fax: +49 340-2103-2285
buergerservice@uba.de
Internet: www.umweltbundesamt.de

/umweltbundesamt.de
/umweltbundesamt

Durchführung der Studie:
Klinikum der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität München, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Unit Global Environmental Health
Ziemssenstr. 1
80366 München

Abschlussdatum:
November 2020

Redaktion:
Fachgebiet II 1.6 Expositionsschätzung, gesundheitsbezogene Indikatoren Dirk Wintermeyer

Publikationen als pdf:
http://www.umweltbundesamt.de/publikationen

ISSN 1868-4340

Dessau-Roßlau, August 2023

Das diesem Bericht zu Grunde liegende Vorhaben wurde aus Mitteln des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit im Rahmen des Ressort-Forschungsplans 2018 finanziert. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autorinnen und Autoren.

Kurzbeschreibung: Quantifizierung der Krankheitslast verursacht durch Ozon-Exposition in Deutschland für die Jahre 2007-2016

Dieses Vorhaben erfasst die flächendeckende Hintergrund-Ozonexposition der Bevölkerung Deutschlands während der Sommermonate (mittlere maximale 8-Stundenkonzentration in den Monaten April bis September) sowie durch den SOMO35 (als jährliche Summe über die täglichen Maxima der 8-stündigen gleitenden Mittelwerte, die 35 ppb (parts per billion) überschreiten) mit anschließender Quantifizierung der Krankheitslast für die Jahre 2007 bis 2016 durchgeführt.

Umfangreiche systematische Literatur-Recherchen nach der Methodik des Umbrella Reviews und des Systematic Mappings, in das neben epidemiologischen Studien auch Ergebnisse experimenteller Studien eingeflossen sind, fassen die Evidenz zur kausalen Wirkung langfristiger Expositionen gegenüber Ozon auf die respiratorische und die COPD-Mortalität zusammen. Die identifizierten Risikoschätzer aus epidemiologischen Kohortenstudien mit langfristiger Expositionsschätzung für Ozon und den genannten Gesundheitsendpunkten wurden nach einer Metaanalyse im Hinblick auf die Krankheitslastschätzung verwendet.

Der attributable Anteil (also der Anteil der Krankheitslast, der mittels statistischer Verfahren auf Sommer-Ozon zurückgeführt werden kann) an der respiratorischen Krankheitslast aufgrund von Sommer-Ozon lag im Bereich von 4,03 % (95% Konfidenzintervall (KI): 2,55-5,64) (Jahr 2013) bis 5,49 % (95% KI: 3,48-7,66) (Jahr 2015); der Schätzer für verlorene Lebensjahre (YLL, Years of Life Lost) pro 100.000 Einwohnenden lag im Bereich von 26,53 YLL (95% KI: 16,76-37,12) (Jahr 2007) bis 43,44 YLL (95% KI: 27,53-60,59) (Jahr 2015). Für die COPD-Krankheitslast variierte der attributable Anteil und der Schätzer für YLL aufgrund von Sommer-Ozon im Bereich von 6,11 % (95% KI: 4,68-7,36) (Jahr 2013) bis 8,29 % (95% KI: 6,36-9,96) (Jahr 2015) bzw. 18,33 YLL pro 100.000 Einwohnenden (95% KI: 14,02-22,08) (Jahr 2007) bis 35,77 YLL pro 100.000 Einwohnenden (95% KI: 27,45-42,98) (Jahr 2015). Insgesamt ist im Zeitraum 2007 bis 2016 kein eindeutiger zeitlicher Trend in der Krankheitslast zu erkennen – im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren war eine Schwankung der relativen Krankheitslast von mehr als einem Drittel von Jahr zu Jahr zu beobachten, ähnlich den Unterschieden der Ozon-Konzentrationen. Ein Vergleich der Ergebnisse der Krankheitslastschätzung durch Ozon mit jenen nach einer zusätzlichen Adjustierung der Effektschätzer für Feinstaub ($PM_{2.5}$) und Stickstoffdioxid (NO_2) zeigt eine etwas niedrigere respiratorische Krankheitslast, aber eine höhere COPD-Krankheitslast. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die quantitative Zusammensetzung der Außenluftschadstoffe in Nordamerika (fast alle berücksichtigten Studien wurden dort durchgeführt) sich von derjenigen in Deutschland unterscheidet. Hinzu kommen Unterschiede bei der Berechnung der Krankheitslast dadurch zu Stande, dass sich die verwendeten Risikoschätzer deutlich unterscheiden. Die Krankheitslastschätzungen durch Ozon zwischen den verschiedenen Studien sind wegen der unterschiedlich verwendeten Eingangsdaten mit Vorsicht zu vergleichen. Zudem sind Vergleiche der Krankheitslastschätzungen durch Ozon mit den feinstaubbedingten oder NO_2-bedingten Studien wegen unterschiedlicher Eingangsdaten nur mit Vorsicht anzustellen. Qualitative Vergleiche weisen allerdings auf eine niedrigere Krankheitslast durch Langzeitexposition mit Ozon im Vergleich zu Feinstaub und NO_2 hin. Trotz der inhärenten Unsicherheiten und Limitierungen halten wir die Ergebnisse dieses Vorhabens, die der langfristigen Exposition mit Ozon einen kausalen Beitrag an der respiratorischen Krankheitslast, unabhängig von Feinstaub und NO_2 zuschreiben, insgesamt für belastbar.

Abstract: Quantification of the burden of disease caused by ozone exposure in Germany for the years 2007-2016

This project describes a nationwide estimation of the background ozone exposure of the German population during the summer months (as an average of the daily 8-hour maximum ozone concentration from April to September) and SOMO35 (as an annual sum over the daily maxima of the 8-hour moving averages exceeding 35 ppb (parts per billion)) was carried out, followed by quantification of the disease burden for the years 2007 to 2016.

Extensive systematic literature reviews using the methodology of the Umbrella Review and Systematic Mapping, which included epidemiological studies as well as results of experimental studies, summarise the evidence on the causal effect of long-term exposure to ozone on respiratory and COPD mortality. The identified risk estimates from epidemiological cohort studies on long-term exposure to ozone and the health outcomes mentioned above were pooled in a meta-analysis; the combined estimates were used for the disease burden estimation.

The attributable fraction of the respiratory disease burden and the years of life lost (YLL) estimates per 100,000 inhabitants due to summer ozone ranged from 4.03 % (Confidence Interval (CI): 2.55-5.64) (year 2013) to 5.49 % (95% CI: 3.48-7.66) (year 2015) and from 26.53 YLL (95% CI: 16.76-37.12) (year 2007) to 43.44 YLL (95% CI: 27.53-60.59) (year 2015) respectively. For the COPD disease burden, the attributable fraction and the estimate for YLL due to summer ozone varied from 6.11 % (95% CI: 4.68-7.36) (year 2013) to 8.29 % (95% CI: 6.36-9.96) (year 2015) and 18.33 YLL per 100,000 inhabitants (95% CI: 14.02-22.08) (year 2007) to 35.77 YLL per 100,000 inhabitants (95% CI: 27.45-42.98) (year 2015). Overall, no clear temporal trend of the attributable burden can be discerned in the period 2007 to 2016. In the 10-year observation period, a fluctuation in the relative attributable burden of more than a third from year to year was observed, similar to the differences in ozone concentrations. A comparison of the results of the disease burden due to summer ozone with those after additional adjustment for fine particulate matter ($PM_{2.5}$) and nitrogen dioxide (NO_2) shows a slightly lower disease burden for respiratory mortality but a higher one for COPD mortality. However, it should be noted that the quantitative composition of outdoor air pollutants in North America (almost all studies considered were conducted there) differs from that in Germany. In addition, there are differences in the calculation of the disease burden since the risk estimates used differ significantly. A reliable quantitative comparison of the estimates of the burden of disease caused by ozone between the different studies is challenging, because of the different input data used. In addition, comparisons of the disease burden estimates for ozone with those for PM or NO_2 are to be made with the greatest caution because of the different input data. Qualitative comparisons, however, indicate a lower burden of disease from long-term exposure to ozone compared to PM and presumably also to NO_2. Despite the inherent uncertainties and limitations, we consider the results of this project, which attribute a causal contribution to the respiratory disease burden to long-term exposure to ozone, independent of PM and NO_2, to be robust overall.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis ... 11
Tabellenverzeichnis ... 12
Abkürzungsverzeichnis ... 15
Zusammenfassung ... 20
Summary ... 35
Danksagung ... 48
1 Einleitung ... 49
1.1 Projekthintergrund ... 49
1.1.1 Bodennahes Ozon ... 49
1.1.2 Umweltbedingte Krankheitslast ... 51
1.2 Projektziele ... 51
1.3 Projektstruktur ... 52
1.3.1 Arbeitspaket (AP) 1: Literaturrecherche ... 53
1.3.2 Projektaufstockung: Biologische Plausibilität ... 54
1.3.3 AP 2 und AP 3: Expositionsschätzung ... 54
1.3.4 AP 4: Quantifizierung der Krankheitslast ... 54
1.3.5 AP 5: Unsicherheiten und Szenarioanalysen ... 55
2 Methodisches Vorgehen ... 56
2.1 Systematische Literaturrecherche ... 56
2.1.1 Literaturdatenbanken ... 57
2.1.2 Übersichtsarbeiten relevanter Institute ... 57
2.1.3 Umbrella Review ... 58
2.1.4 Systematic Mapping ... 60
2.1.5 Evidenzbewertung von Ozon-Endpunkt-Paaren ... 62
2.1.5.1 Qualitätsprüfung der Metaanalysen ... 63
2.1.5.2 Prüfung des Evidenzlevels für Metaanalysen ... 64
2.1.6 Recherche von Krankheitslaststudien zu Ozon ... 66
2.1.6.1 Datenbankrecherche ... 66
2.1.6.2 Recherche auf Internetseiten relevanter Institute ... 67
2.1.6.3 Schneeballverfahren ... 69
2.1.6.4 Trefferscreening, Ein- und Ausschlusskriterien ... 69

2.2 Expositionsschätzung ... 70
2.2.1 Strategie zur Auswahl der Ozonindikatoren ... 70
2.2.2 Datenquellen und -beschreibung zur Ozon-Exposition ... 71
2.2.3 Ermittlung von SOMO35- und Sommer-Ozon-Belastungsindikatoren ... 78
2.3 Quantifizierung der ozonbedingten Krankheitslast ... 79
2.3.1 Beschreibung der Eingangsdaten (Datenquellen) ... 79
2.3.1.1 Bevölkerungsdaten ... 80
2.3.1.2 Daten zur Lebenserwartung ... 81
2.3.1.3 Mortalität aufgrund respiratorischer Todesursachen und COPD ... 81
2.3.1.4 Asthma-Exazerbationen und COPD-Exazerbationen ... 81
2.3.2 Methode zur Schätzung der ozonbedingten Krankheitslast ... 81
2.4 Unsicherheiten und Sensitivitäts- und Szenarienanalysen ... 84
3 Ergebnisse ... 86
3.1 Gesundheitsendpunkte ... 86
3.1.1 Übergreifende Gesundheitseffekte und deren Evidenzbewertung in Übersichtsarbeiten relevanter Institute (graue Literatur) ... 86
3.1.2 Gesundheitsendpunkte und Evidenzbewertung auf Grundlage des Umbrella Reviews ... 89
3.1.3 Qualitative Beschreibung der Evidenz je Ozon-Endpunkt-Paar ... 93
3.1.3.1 Mortalität ... 93
3.1.3.2 Respiratorische Morbidität ... 99
3.1.3.3 Kardiovaskuläre Effekte ... 101
3.1.3.4 Metabolische Effekte durch langzeitige Ozonexposition ... 104
3.1.3.5 Parkinson-Syndrom ... 104
3.1.3.6 Reproduktive Gesundheitsindikatoren ... 105
3.1.4 Biologische Plausibilität ausgewählter Ozon-Endpunkt-Paare ... 106
3.1.5 Krankheitslaststudien zu Ozon ... 110
3.1.6 Kombinationseffekte ... 112
3.2 Expositionsschätzung ... 113
3.2.1 Ausgewählte Ozonindikatoren ... 113
3.2.2 SOMO35 und Sommer-Ozon-Exposition ... 117
3.2.3 SOMO35- und Sommer-Ozon-Belastungsindikatoren ... 120
3.3 Krankheitslast verursacht durch Ozon ... 126

3.3.1 Respiratorische Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon 126
3.3.2 Respiratorische Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber SOMO35 132
3.3.3 COPD-Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon 134
3.4 Unsicherheiten und Unsicherheits- und Szenarienanalysen 138
3.4.1 Unsicherheiten bei der Krankheitslastschätzung 138
3.4.1.1 Unsicherheiten in den Bevölkerungsdaten 138
3.4.1.2 Unsicherheiten der Todesursachenstatistik 139
3.4.1.3 Unsicherheiten in der Krankheitslastschätzung – Unsicherheitsbereiche 140
3.4.1.4 Unsicherheitsanalysen 140
3.4.1.5 Szenarioanalysen 144
3.4.1.6 Respiratorische Krankheitslast durch Ozon getrennt für Männer und Frauen 148
4 Diskussion 149
4.1 Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Forschung 150
4.2 Methodische Diskussion 152
4.2.1 Unsicherheiten und Limitationen der Literaturrecherche 152
4.2.2 Validität der verwendeten Effektschätzer für Deutschland 152
4.2.3 Unsicherheiten bei der Expositionsschätzung 153
4.2.4 Unsicherheiten zu Effektschätzern 154
4.2.5 Vergleichbarkeit der Krankheitslast berechnet für unterschiedliche Luftschadstoffe (PM_{10}, NO_2 und Ozon) in Deutschland 155
4.3 Hinweise zu geeigneten Minderungsmaßnahmen 157
5 Schlussfolgerungen 159
6 Quellenverzeichnis 162
7 Anhang 183
A Beschreibung der identifizierten systematischen Reviews zu Ozon und Gesundheit (mit Metaanalysen), geordnet nach den Gesundheitsendpunkten und Publikationsjahr (Umbrella Review) 184
B Ergebnisse der Qualitätsbeurteilung der systematischen Reviews basierend auf den AMSTAR2 Kriterien (Heat map of methodology quality assessment for systematic reviews based on AMSTAR2) 206
C Überprüfung der biologischen Plausibilität einer kausalen Assoziation zwischen Ozonexposition und COPD durch Einbeziehung von experimentellen Studien durch Systematic Mapping 213
D Überprüfung der biologischen Plausibilität einer kausalen Assoziation zwischen Ozonexposition und Diabetes in experimentellen Studien durch Systematic Mapping 249

E Einwohnendezahlen in den SOMO35-Konzentrationsklassen in 500 µg/m³-Schritten für den Zeitraum 2007 bis 2016 258

F Einwohnendenzahlen in den Sommer-Ozonkonzentrationsklassen in 2 µg/m³-Schritten für den Zeitraum 2007 bis 2016 259

G Flächengemittelte SOMO35-Konzentration für die jeweiligen Bundesländer für den Zeitraum 2007 bis 2016 261

H Flächengemittelte Sommer-Ozon-Konzentration für die jeweiligen Bundesländer für den Zeitraum 2007 bis 2016 262

I SOMO35-Belastungsindikator für die jeweiligen Bundesländer für den Zeitraum 2007 bis 2016263

J Sommer-Ozon-Belastungsindikator für die jeweiligen Bundesländer für den Zeitraum 2007 bis 2016 264

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zusammenhänge der Arbeitspakete 52
Abbildung 2: Strukturplan des Projektes 53
Abbildung 3: Hierarchische Struktur verschiedener Informationsquellen, um die Evidenz einzuschätzen 58
Abbildung 4: Hierarchie der Evidenzsynthese 59
Abbildung 5: Räumliche Verteilung der SOMO35-Konzentrationen in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016 72
Abbildung 6: Räumliche Verteilung der Sommer-Ozon-Konzentrationen in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016 73
Abbildung 7: Mittlere, minimale und maximale SOMO35-Konzentrationen in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016 74
Abbildung 8: Mittlere, minimale und maximale Sommer-Ozon-Konzentrationen in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016 75
Abbildung 9: Einwohnendendichte Zensus 2011 77
Abbildung 10: PRISMA Fließdiagramm der Recherche nach systematischen Reviews (Umbrella Review) 90
Abbildung 11: Fließdiagramm der Recherche nach Systematic Mapping auf COPD 107
Abbildung 12: Fließdiagramm der Recherche nach Systematic Mapping auf Diabetes 109
Abbildung 13: Einwohnendenzahlen in den SOMO35-Konzentrationsklassen in 1000 µg/m³-Schritten für den Zeitraum 2007 bis 2016 118
Abbildung 14: Einwohnendenzahlen in den Sommer-Ozonkonzentrationsklassen in 5 µg/m³-Schritten für den Zeitraum 2007 bis 2016 119
Abbildung 15: Entwicklung des bevölkerungsgewichteten SOMO35-Belastungsindikators im Vergleich zum über das Bundesgebiet gemittelten SOMO35 120
Abbildung 16: Entwicklung des bevölkerungsgewichteten Sommer-Ozon-Belastungsindikators im Vergleich zum über das Bundesgebiet gemittelten Sommer-Ozon 121
Abbildung 17: SOMO35-Belastungsindikator für Männer und Frauen im Zeitraum 2007 bis 2016 122
Abbildung 18: SOMO35-Belastungsindikator für die jeweiligen Altersgruppen (in Jahren) für den Zeitraum 2007 bis 2016 123
Abbildung 19: Sommer-Ozon-Belastungsindikator für Männer und Frauen im Zeitraum 2007 bis 2016 124
Abbildung 20: Sommer-Ozon-Belastungsindikator für die jeweiligen Altersgruppen (in Jahren) für den Zeitraum 2007 bis 2016 125

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Recherchebegriffe für die Datenbankrecherche des Umbrella Reviews 60
Tabelle 2: Recherchebegriffe für die Datenbankrecherche des Systematic Mappings auf COPD 62
Tabelle 3: Recherchebegriffe für die Datenbankrecherche des Systematic Mappings auf Diabetes 62
Tabelle 4: Liste der AMSTAR 2-Kriterien und Kernbereiche (Shea et al. 2017) ergänzt um das „K.O.-Kriterium“ Nr. 5 aus dem NO_2-Projekt (Schneider et al. 2018) und Beurteilung ihrer Relevanz für das Ozon-Projekt 64
Tabelle 5: Kriterien zur Bewertung der Evidenz von Ozon-Endpunkt-Paaren in Metaanalysen angepasst auf Grundlage von Belbasis et al. (2015), Bellou et al. (2016), Bellou et al. (2017) 66
Tabelle 6: Recherche nach Krankheitslaststudien vom 14. Juni 2019 67
Tabelle 7: Internetseiten möglicherweise relevanter Institute für die Recherche nach Krankheitslasten 68
Tabelle 8: Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Krankheitslaststudien 69
Tabelle 9: Verwendete Daten zur Bevölkerungsanzahl, Lebenserwartung und Mortalität sowie dessen Stratifizierung und Quelle 80
Tabelle 10: Evidenzbeurteilung der ozonbedingten Gesundheitsendpunkte aus U.S. EPA (2020) 88
Tabelle 11: Ergebnisse der Qualitätsprüfung, dargestellt als Anzahl der Metaanalysen je Qualitätsklasse 91
Tabelle 12: Evidenzbewertung der signifikanten Metaanalysen der Qualitätsklassen 1 bis 4 92
Tabelle 13: Epidemiologische Studien zu kurzzeitiger Ozonexposition und respiratorischer Mortalität; Tabelle aus U.S. EPA (2020) 94
Tabelle 14: Kurzzeiteffekte: Expositions-Wirkungs-Funktionen (EWF)* für einen Anstieg des Ozons um 10 µg/m$^{3,\$}$ für identifizierte Gesundheitsendpunkte basierend auf systematischen Reviews mit Metaanalysen 95
Tabelle 15: Langzeitexposition: Expositions-Wirkungs-Funktionen (EWF) für einen Anstieg des Ozons um 10 µg/m$^{3,\$}$ für identifizierte Gesundheitsendpunkte 98
Tabelle 16: Quantifizierte Gesundheitsendpunkte in Krankheitslaststudien zu Ozon 111
Tabelle 17: Darstellung der in vorherigen epidemiologischen Studien verwendeten Methoden zur Schätzung der Ozonexposition basierend auf Expositionsschätzungen für die Sommermonate 114

Tabelle 18: Darstellung der in vorherigen Studien verwendeten Methoden zur Schätzung der Ozonexposition basierend auf ganzjährlichen Schätzungen der Exposition 115
Tabelle 19: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren, basierend auf sechs Studien) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m^3....127
Tabelle 20: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren, basierend auf drei Studien zu Vergleichszwecken) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m^3 129
Tabelle 21: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016, nach Adjustierung für $PM_{2.5}$ und NO_2; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m^3....131
Tabelle 22: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber SOMO35 in Deutschland – 2007 bis 2016 133
Tabelle 23: COPD-Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m^3 135
Tabelle 24: COPD-Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016, nach Adjustierung für $PM_{2.5}$ und NO_2; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m^3....137
Tabelle 25: Vergleich der Bevölkerungsanzahl in Deutschland der Jahre 2011 und 2012 aus dem Zensus 1987 (bzw. 1990 für die DDR) und dessen Fortschreibung sowie Zensus 2011 und dessen Fortschreibung....139
Tabelle 26: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m^3; Verwendung eines alternativen Schätzers aus der American Cancer Society-Studie im gepoolten Schätzer....141
Tabelle 27: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m^3; Ausschluss der Studie mit der größten Studienpopulation im gepoolten Schätzer....142

Tabelle 28: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2016, Vergleich der Krankheitslast basierend auf „single-pollutant“ und „multi-pollutant“ Effektschätzern.....143
Tabelle 29: COPD-Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2016, Vergleich der Krankheitslast basierend auf „single-pollutant“ und „multi-pollutant“ Effektschätzer 144
Tabelle 30: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 71 µg/m^3 146
Tabelle 31: COPD-Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 71 µg/m^3 147

Abkürzungsverzeichnis

39. BImSchV	39. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes
AP	Air pollution
ACS	American Cancer Society
AF	Atrial fibrillation
AHR	Atemwegshyperreagibilität
AMSTAR	A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews
APHENA	APHENA: The Air Pollution and Health: A European and North American Approach
AP(s)	Arbeitspaket(e)
ASD(s)	Autism spectrum disorder(s)
AZ	Arizona
BALF	Bronchoalveolar lavage fluid
BHR	Bronchial hyperresponsiveness
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit
BoD	Burden of Disease (Krankheitslast)
BP	Blood pressure
BStatG	Bundesstatistikgesetz
CA	California
CanCHEC	Canadian Census Health and Environment Cohort
CI	Confidence interval (Konfidenzintervall)
CO	Kohlenmonoxid
CO	Colorado (Bundesstaat)
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPC	Comprehensive Pneumology Center
CPRD	Clinical Practice Research Datalink
CSC	China Scholarship Council
CSE	Cigarette smoke extract
CVD	Cardiovascular diseases (kardiovaskuläre Erkrankungen)
DALY(s)	Disability-adjusted Life Year(s)
DBP	Diastolic blood pressure
DMA	Dimethylacetoacetamide
DMSO	Dimethylsulfoxide
DNA	Desoxyribonukleinsäure
DW(s)	Disability weight(s)

DZL	Deutsches Zentrum für Lungenforschung
E	Osten
EBD	Environmental Burden of Disease (Umweltbedingte Krankheitslast)
EBoDE	Environmental Burden of Disease in European countries
ED	Emergency department visits (Einweisung in ein Krankenhaus oder Notaufnahme
EPPI	Evidence for Polica and Practice Information and Coordinating Centre
ER	Excess risk
ERV(s)	Emergency room visit(s)
EW	Einwohnende
EWF	Expositions-Wirkungs-Funktion
FA	Filtered Air
FEV	Forced expiratory volume
FKZ	Forschungskennzahl
FVC	Forced vital capacity
g	Gramm
GBD	Global Burden of Disease
GDM	Gestational diabetes mellitus
GEniUS	Gesundheitsökonomie und Environmental Burden of Disease im Umweltschutz
GIS	Geographische Informationssysteme
HDMA	Dermatophagoides farina
HDP	Hypertensive disorders of pregnancy
Hg	Quecksilber
HIC(s)	High income country (countries)
HR	Hazard ratio
hr(s)	Hours (Stunden)
ICD	International Classification of Diseases
IHME	Institute for Health Metrics and Evaluation
ISI	Institute for Scientific Information
JBI	Joanna Briggs Institute
KI	Konfidenzintervall
kg	Kilogramm
km	Kilometer
L	Liter
LBW	Low birth weight
LCA	Life cycle assessment (LCA) (Einschätzung im Lebenszyklus)

LfU	Bayerisches Landesamt für Umwelt
LMIC	Low- and middle-income countries
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
LRS	Lower respiratory symptoms (Symptome der unteren Atemwege)
m^2	Quadratmeter
m^3	Kubikmeter
MA	Massachusetts
MD	Maryland
ME	Maine
MEDLARS	Medical literature analysis and retrieval system
MEDLINE	Medical literature analysis and retrieval system online
mg	Milligramm
min	Minute(n)
mL	Milliliter
mm	Millimeter
MRDAs	Minor restricted activity days
N	Norden
na	Not applicable
NaHS	Sodium hydrosulfide
NCBI	National Center for Biotechnology Information
NIH	National Institutes of Health (U.S.)
NLM	National Library of Medicine (U.S.)
NN	nomen nescio (noch zu nennender Name)
NO	Stickstoffmonoxid
NO_x	Stickstoffoxide
NO_2	Stickstoffdioxid
NTP	National Toxicological Program
NY	New York (Bundesstaat)
O_3	Ozon
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung)
OHAT	Office of Health Assessment and Translation
OHCA	Out-of-hospital cardiac arrest
OI	Optimale Interpolation
OR	Odds ratio
PAF	Population attributable fraction (PAF) (Attributabler Anteil)

PBS	Phosphate-buffered saline
PD	Parkinson's Disease
PECO	Population, exposure, comparator, outcome
PICO	Population, intervention, comparator, outcome
PM	Particulate matter (Feinstaub)
PM_{10}	Particulate matter below 10 µg
$PM_{2.5}$	Particulate matter below 2.5 µg
ppb	Parts per billion
ppm	Parts per million
PRISMA	Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses
PRISMA-P	Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols
PROSPERO	International prospective register of systematic reviews
PTB	Preterm birth
ReFoPlan	Ressortforschungsplan
RCG	REM/CALGRID (Transportmodell)
RIVM	National Institute for Public Health and the Environment
RR	Relatives Risiko
S	Süden
SCIE	Social Care Institute for Excellence
SBP	Systolic blood pressure
SEM(s)	Systematic Map(s), Mapping Reviews oder auch Systematic Evidence Maps
SGA	Small for gestational age
SOMO35	Sum of ozone means over 35 ppb, Summe der Ozonmittelwerte über 35 ppb
SR	Systematic review
Tox. Review	Systematischer Literaturreview von experimentellen Studien zur Prüfung der biologischen Plausibilität von ausgewählten epidemiologisch bestätigten Gesundheitsendpunkten
UBA	Umweltbundesamt
UK	United Kingdom
UMIT	University for Health Sciences, Medical Computer Science and Technology
UNECE	United Nations Economic Commission for Europe
UR	Unit Risk
U.S. EPA	United States Environmental Protection Agency
UV	Ultraviolett
VegAS	Verteilungsbasierte Analyse gesundheitlicher Auswirkungen von Umwelt-Stressoren
VOC(s)	Volatile Organic Compound(s) (flüchtige organische Verbindung(en))

vs	Versus
VSD	Ventricular septal defect
W	Westen
wk(s)	Week(s)
WoE	Weight-of Evidence
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)
WoS	Web of Science
YLD	Year Lived with Disability
YLL	Year of Life Lost due to premature death

Zusammenfassung

Hintergrund

Das Umweltbundesamt (UBA) hat das Projekt „Quantifizierung der Krankheitslast verursacht durch Ozon-Exposition in Deutschland für die Jahre 2007-2016“ initiiert. Hintergrund der Ausschreibung ist zum einen die zeitliche Veränderung der Ozonkonzentrationen in Deutschland, die sich durch eine leicht steigende mittlere Ozonkonzentration bei gleichzeitigem leichtem Rückgang der Spitzenkonzentrationen beschreiben lassen (1995-2017) (UBA 2019b). Durch den Klimawandel ist auch mit weiteren zeitlichen Veränderungen der Ozonkonzentrationen in Deutschland zu rechnen. Darüber hinaus sind die gesundheitlichen Wirkungen des bodennahen Ozons im Vergleich zu Feinstaub und NO_2 in der Forschung der letzten 20-30 Jahre vernachlässigt worden (Zhao et al. 2019), obwohl die Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) bodennahes Ozon neben Feinstaub als die wichtigsten gesundheitsrelevanten Risikofaktoren in der Außenluft erachtet (OECD 2012).

Bodennahes Ozon

Das Spurengas Ozon ist ein natürlich vorkommender Bestandteil der Luft und liegt unter normalen atmosphärischen Bedingungen gasförmig vor (Bayerisches Landesamt für Umwelt, LfU 2018). Als ein aus drei Sauerstoffatomen bestehendes Molekül (Summenformel O_3) ist Ozon sehr reaktiv und eines der stärksten Oxidationsmittel (Zhang et al. 2019). Ozon wird nicht direkt emittiert, sondern als sekundärer Luftbestandteil über komplexe photo-chemische Reaktionen bei Vorliegen von Vorläufersubstanzen und höheren Temperaturen gebildet (Lumb 2017, U.S. EPA 2013). Dabei ist – plakativ gesagt – zwischen „gutem“ stratosphärischem und „schlechtem“ troposphärischem Ozon zu unterscheiden (Zhang et al. 2019). Stratosphärisches Ozon macht ca. 90 % des vorkommenden Ozons aus und absorbiert als das Leben auf der Erde schützende Ozonschicht einen Großteil der schädlichen ultravioletten (UV) Strahlung. Troposphärisches, sogenanntes bodennahes, Ozon hingegen wirkt reizend und schädigend auf Zellen von Pflanzen, Tieren und Menschen. Bodennahes Ozon stammt zu einem geringen Teil aus den oberen Luftschichten, wird jedoch größtenteils, vor allem beginnend im Frühjahr mit Anstieg der Temperaturen und einer verstärkten Sonneneinstrahlung, mittels UV-Strahlung aus den Vorläufersubstanzen Stickstoffoxid (NO_x), Kohlenmonoxid (CO) und flüchtigen organischen Verbindungen (Volatile Organic Compound(s), VOCs) natürlichen und anthropogenen Ursprungs gebildet (Zhang et al. 2019, LfU 2018).

Der aktuelle Wissensstand zu bodennahem Ozon und insbesondere zu dessen gesundheitlichen Wirkungen wird durch die kürzlich veröffentlichte Darstellung des Expertenberichtes der amerikanischen Umweltbehörde U.S. EPA (2020) hervorragend zusammengefasst.

Gemäß den pathophysiologischen Reaktionen werden insbesondere respiratorische Gesundheitseffekte bei Menschen auf kurzzeitige Expositionen mit Ozon zurückgeführt. Die Evidenz zum Zusammenhang von Ozon und Krebs ist laut U.S.EPA (2013) vergleichsweise gering. Auch bezüglich kardiovaskulärer Gesundheitseffekte bestehen Unsicherheiten in der wissenschaftlichen Datenlage, da relativ wenig Kenntnis darüber besteht, wie Ozon auf das kardiovaskuläre System wirkt (Zhang et al. 2019). Zum Schutz der menschlichen Gesundheit definiert die 39. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (39. BImSchV) Zielwerte, die sich auf mittlere Konzentrationen (gleitende maximale 8-Stundenmittelwerte) beziehen. Zusätzlich ist festgelegt, dass die Bevölkerung bei hohen Ozonwerten zu informieren und zu warnen ist (Informations- und Alarmschwellen).

Projektziele

Das Hauptziel des Projektes besteht darin, die Krankheitslast, die durch Langzeitexpositionen mit Ozon verursacht wird, für die Bevölkerung in Deutschland zu quantifizieren. Dafür werden die folgenden Einzelziele verfolgt:

1. Flächendeckende Erfassung der bevölkerungsbezogenen Exposition gegenüber Ozon während der Sommermonate (April bis September) und die Summe von Ozonwerten über 35 ppb im Verlaufe eines Jahres (SOMO35) in Deutschland für die Jahre 2007-2016.
2. Identifizierung epidemiologischer Studien zur gesundheitlichen Wirkung von bodennahem Ozon (Umbrella Review) und speziell die Identifizierung von Gesundheitsendpunkten mit einer kausalen Wirkung nach Einbeziehung experimenteller Studien in die systematischen Reviews (Systematic Mapping).
3. Quantifizierung der Krankheitslast verursacht durch Ozon in Form von Years Lived with Disability (YLD), Years of Life Lost (YLL) und Disability-Adjusted Life Years (DALYs).
4. Schätzung der Krankheitslast durch Ozon nach Adjustierung für weitere Luftschadstoffe (Feinstaub, NO_2) und Temperatur.

Methoden

Das Projekt besteht aus den folgenden fünf Arbeitspaketen (AP). AP 1, 2 und 3 bilden die Grundlage für AP 4. AP 5 hat eine übergreifende Funktion und ist in allen anderen AP angesiedelt. Im Projektverlauf wurde AP 1 durch eine Projektaufstockung erweitert; AP 2 und 3 wurden zusammengelegt.

Arbeitspaket (AP) 1: Literaturrecherche

AP 1 umfasst eine systematische Literaturrecherche zum aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu den gesundheitlichen Wirkungen von Ozon (Morbidität und Mortalität). Anhand einer systematischen Literaturrecherche werden die gesundheitlichen Wirkungen sowie die zugehörigen Effektschätzer recherchiert, die den Zusammenhang zwischen Exposition und Wirkung beschreiben. Berücksichtigt werden Morbidität und Mortalität, Kurzzeit- und Langzeiteffekte sowie Kombinationswirkungen (Ozon im Zusammenhang mit weiteren Luftschadstoffen und der Temperatur), um ein möglichst umfassendes Bild zu den durch Ozon verursachten gesundheitlichen Wirkungen zu erhalten.

Projektaufstockung: Biologische Plausibilität

Im Rahmen des Projektes war ursprünglich geplant, lediglich die epidemiologische Evidenz der möglichen ozonassoziierten Gesundheitsendpunkte im Rahmen eines systematischen Reviews zu überprüfen. Das entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand zu systematischen Reviews, bei dem explizit die Einbeziehung experimenteller Studien gefordert wird (National Toxicology Program [NTP] 2015). Zur Stärkung der im Ozon-Projekt zusammengetragenen Evidenz wurde das Projekt wie folgt erweitert: Erstellung eines zusätzlichen systematischen Literaturreviews einschließlich experimenteller Studien (tierexperimentelle und mechanistische/in vitro-Studien) zur Prüfung der biologischen Plausibilität von ausgewählten epidemiologisch bestätigten Gesundheitsendpunkten. Durch die Einbeziehung experimenteller Studien konnte die Kausalität des in epidemiologischen

Studien nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen der Ozon-Exposition und den jeweiligen gesundheitlichen Effekten bestätigt werden.

AP 2 und AP 3: Expositionsschätzung

AP 2 und AP 3 beinhalten die Schätzung der flächendeckenden bevölkerungsbezogenen Ozon-Exposition in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016 speziell für die Sommermonate und den SOMO35 (jährliche Summe der täglichen Maxima der gleitenden 8-Stundenmittelwerte unter Berücksichtigung der Tage mit Ozonwerten über 35 ppb bzw. 70 µg/m^3). Der Bevölkerung Deutschlands wird räumlich hoch aufgelöst eine Ozon-Belastung (ca. 2x2 km^2) für jedes Jahr zugeordnet, auf deren Basis die Krankheitslast in Deutschland abgeschätzt werden kann (AP 4).

AP 4: Quantifizierung der Krankheitslast

AP 4 beinhaltet entsprechend der Leistungsbeschreibung die Quantifizierung der Krankheitslast verursacht durch Ozon für die identifizierten Gesundheitsendpunkte. In AP 4 werden zunächst die notwendigen Gesundheitsdaten zusammengetragen und – bei ausreichender Datenbasis – die Krankheitslast der in AP 1 identifizierten, durch Ozon verursachten Gesundheitsendpunkte mit dazugehörigen Effektschätzern quantifiziert. Die Methodik orientiert sich an der Methodik der World Health Organization (WHO) (Prüss-Üstün et al. 2003) sowie an Vorarbeiten des UBA. Diesbezüglich sind insbesondere die Arbeiten von Schneider et al. (2018), Hornberg et al. (2013) sowie die Schätzungen des UBA zu Feinstaub (Kallweit und Wintermeyer (2013) zu nennen. Als untere Quantifizierungsgrenze für die Hauptanalysen wurde 65 µg/m^3 gewählt. Dieser Wert entspricht in etwa dem 5. Perzentil der Ozon- bzw. dem 2.5 Perzentil der Sommerozon-Exposition in der „American Cancer Society Study II“ (Turner et al. 2016), der bereits in früheren Krankheitslast-Studien als untere Quantifizierungsgrenze verwendet wurde (Malley et al. 2017). Zudem entspricht dieser Wert in etwa dem Erwartungswert bzw. Median der Gleichverteilung, die in der Global Burden of Disease (GBD)-Studie als theoretisches Minimum angenommen wird.

AP 5: Unsicherheiten und Szenarioanalysen

AP 5 enthält laut Leistungsbeschreibung die „Diskussion der Unsicherheiten der Expositions- und Krankheitslastschätzung einschließlich Szenarioanalysen“ (UBA 2018).

Die Analyse von Unsicherheiten erfolgt sowohl qualitativ als auch quantitativ. Dargelegt werden alle im Projekt getroffenen Annahmen, weshalb AP 5 auf allen Projektebenen angesiedelt ist. Im Diskussionskapitel werden quantitative Sensitivitätsbetrachtungen und Szenarioanalysen vorgenommen, indem unterschiedliche Annahmen zur Anwendung kommen. Beispielsweise verdeutlicht die Verwendung unterschiedlicher Effektschätzer je Expositions-Wirkungszusammenhang die Sensitivität, die Robustheit und Belastbarkeit der Ergebnisse. Auch die Berücksichtigung von Konfidenzintervallen ist Inhalt des AP.

Ergebnisse

Ergebnisse aus AP 1 (Literaturrecherche)

Die Literaturrecherche basiert auf Übersichtsarbeiten relevanter Institute und wurde durch eine systematische Recherche aktueller peer-reviewed Literatur ergänzt.

Die systematische Literaturrecherche beinhaltet drei Recherchestränge:

A. Übersichtsarbeiten relevanter Institute

B. Umbrella Review

C. Systematic Mapping

Die Recherche nach Übersichtsarbeiten relevanter Institute ergab, dass die WHO und die amerikanische Umweltbehörde U.S. EPA führend bei der Bereitstellung von Übersichtsarbeiten zu luftschadstoffassoziierten Gesundheitsendpunkten sind. Zusammenfassend lässt sich auf Grundlage dieser Berichte schlussfolgern, dass die Evidenz von respiratorischen Gesundheitsendpunkten durch kurzzeitige Ozonexposition am besten belegt ist und auf dieser Grundlage Empfehlungen, wie Leitwerte der WHO, und Schätzungen für Maßnahmen der Luftreinhaltung abgeleitet wurden.

Das Rechercheprotokoll der Recherchestränge B (Umbrella Reviews) und C (Systematic Mapping) ist seit dem 24.04.2019 im International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) unter der Registrierungsnummer CRD42019123064 (Zhao et al. 2019) registriert und kann dort frei zugänglich abgerufen werden (https://www.crd.york.ac.uk/prospero). Entsprechend den PRISMA-Kriterien ist es üblich, Recherchen für systematische Reviews mindestens anhand von zwei Literaturdatenbanken durchzuführen. Für dieses Vorhaben wurden die Datenbanken PubMed und Web of Science (WoS) ausgewählt.

Die WHO empfiehlt, Relative Risiken zur Schätzung der Population Attributable Fraction (PAF) von gepoolten Auswertungen wie Metaanalysen zu verwenden (WHO 2020). Zudem können Metaanalysen auf der höchsten Evidenzstufe angesiedelt werden (Biondi-Zoccai 2016). Deshalb wird im Rahmen dieses Ozon-Projektes ein Schwerpunkt auf Metaanalysen epidemiologischer Studien gelegt, um die Evidenz der Expositions-Endpunkt-Assoziationen bewerten zu können. Als Reviewmethode wird entsprechend das Umbrella Review ausgewählt. Ein Umbrella Review ist ein systematischer Review von systematischen Reviews und Metaanalysen. Umbrella Reviews repräsentieren das höchste Level der Evidenzsynthese, da die aktuell verfügbaren systematischen Reviews und Metaanalysen zusammengeführt werden (Fusar-Poli und Radua 2018). In dem aktuellen Projekt werden im Rahmen des Umbrella Reviews Metaanalysen epidemiologischer Studien sämtlicher (möglicherweise) mit Ozon assoziierten Gesundheitsendpunkte recherchiert. Neben der Datenbankrecherche (PubMed und WoS) wird das Schneeballverfahren angewendet. Im Rahmen des Umbrella Reviews wurden 70 systematische Reviews identifiziert; 47 davon enthielten eine Metaanalyse mit Ozonbezug und wurden anhand der festgelegten Kriterien (aus AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews), Shea et al. 2017) sowie des Projektes „Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid-Exposition in Deutschland“ (im Folgenden als „NO_2-Projekt“ bezeichnet) bewertet. Auf die Ergebnisse des Umbrella Reviews soll in dieser Zusammenfassung nicht weiter eingegangen werden, weil sich alle identifizierten systematischen Reviews auf Kurzzeitexpositionen beziehen, während sich das vorliegende Projekt auf Langzeitexpositionen (Sommerozon und SOMO35) bezieht.

Systematic Maps, Mapping Reviews (Grant und Booth 2009) oder auch Systematic Evidence Maps (SEM) (Wolffe et al. 2019) sind die übersichtliche Darstellung des Forschungsstandes eines breiten Forschungsfeldes (Miake-Lye et al.2016). „Vorhandene und fehlende Evidenz für medizinische Fragestellungen werden in ihrer Quantität und unter Darstellung von (Studien-) Charakteristika systematisch“ abgebildet (Schmucker et al. 2013, S. 1391). Diese neuartige Reviewform (Miake-Lye et al. 2016) unterscheidet sich von klassischen systematischen Literaturreviews, indem die Evidenz als Ganzes dargestellt wird, und sie sich nicht auf einen im systematischen Review begrenzten Geltungsbereich bezieht. SEMs werden derzeit international umfangreich angewendet (Schmucker et al. 2013). Die Methode des Systematic Mappings wird im Rahmen des Ozon-Projektes verwendet,

um die beiden folgenden Ziele zu erreichen: Das erste Ziel des Systematic Mappings ist die Beurteilung der biologischen Plausibilität der Gesundheitsendpunkte, die auf Grund vorhandener Metaanalysen epidemiologischer Studien mit stärkster Evidenz bewertet wurden. Hierfür werden experimentelle Studien (tierexperimentelle und mechanistische/in vitro-Studien) im Rahmen des Systematic Mappings recherchiert und übersichtlich zusammengestellt. Neueste Empfehlungen zu Systematischen Reviews fordern die Prüfung der biologischen Plausibilität (NTP 2015), was somit in dem aktuellen Projekt gewährleistet wird.

Das zweite Ziel des Systematic Mappings ist die Recherche aktueller epidemiologischer Studien seit Publikation der letzten Metaanalyse zu dem entsprechenden Endpunkt. Dabei handelt es sich ausschließlich um Originalarbeiten und nicht um Reviews oder Metaanalysen, die bereits im Umbrella Review eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse der aktuellen Originalarbeiten werden ergänzend zu der qualitativen Beschreibung der Evidenz des Endpunktes herangezogen. Außerdem sollen Effektschätzer extrahiert werden, die u. U. zur Krankheitslastschätzung herangezogen werden können.

Die Prüfung der biologischen Plausibilität wird für die Gesundheitsendpunkte mit starker Evidenz durchgeführt. Unabhängig von der Evidenzprüfung wurde der Gesundheitsendpunkt Chronic Obstructive Pulmonary Diseases (COPD, chronisch obstruktive Lungenerkrankung) frühzeitig für das Systematic Mapping festgelegt. Grund für diese Vorauswahl ist, dass die derzeit größte Krankheitslaststudie COPD-Mortalität als einzigen ozonbedingten Gesundheitsendpunkt einbezieht (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018). Die Studie zu Global Burden of Disease (GBD) hat COPD als biologisch plausiblen Endpunkt von Ozon beurteilt. Allerdings erfolgte diese Beurteilung allein auf Grundlage epidemiologischer Studien (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018, Anhang 1, S. 22). Die Beurteilung auf Grundlage experimenteller Studien für COPD und mindestens eines weiteren Gesundheitsendpunktes erfolgt erstmals im Rahmen dieses Projekts. Nach Ausschluss von Duplikaten ergab das SEM für COPD 368 Treffer.

Für die Krankheitslastberechnungen dieses Vorhabens wurden Effektschätzer für die Ozon-Endpunkt-Paare mit starker Evidenz auf Grundlage epidemiologischer Studien und der biologischen Plausibilität auf Grundlage experimenteller Studien extrahiert:

Bei der Auswahl der Effektschätzer für die Berechnung der Krankheitslast wurde folgendermaßen vorgegangen: Wenn mehrere Effektschätzer aus einer Studie publiziert wurden, wurde jener Effektschätzer ausgewählt, dem die längste Beobachtungszeit zu Grunde liegt (und der damit auch in der Regel zuletzt publiziert wurde), was dem üblichen Vorgehen bei Metaanalysen von Ergebnissen systematischer Reviews entspricht. Allerdings wurden zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Im Ergebnis der umfangreichen systematischen Recherchen dieses Projektes wurden weitere mögliche Gesundheitsendpunkte in Folge langzeitiger Ozonexpositionen, wie die Gesamtmortalität und kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität sowie metabolische Effekte wie zum Beispiel Diabetes Mellitus, außerdem Parkinson-Syndrom und Indikatoren für reproduktive Gesundheit einer Prüfung unterzogen. Im Ergebnis auf Grundlage epidemiologischer Studien sowie der biologischen Plausibilität stellten sich ausschließlich die respiratorische Mortalität sowie die COPD-Mortalität als Untergruppe der respiratorischen Mortalität als kausal mit einer langfristigen Exposition gegenüber Ozon assoziiert heraus. Andere Krankheitsentitäten erwiesen sich im Zusammenhang mit langfristigen Ozonexpositionen entweder als biologisch nicht ausreichend

plausibel abgesichert (kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische und neurologische Erkrankungen) oder epidemiologisch nicht ausreichend untersucht.

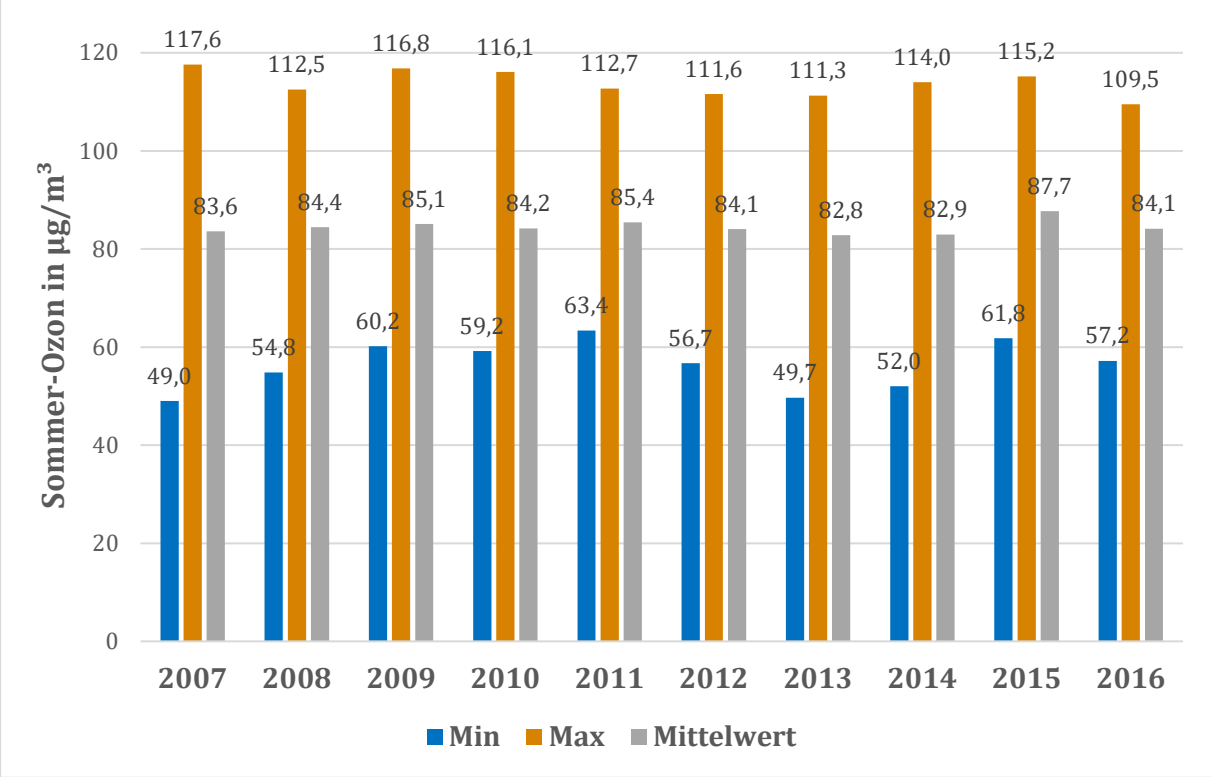
Ergebnisse aus AP 2 und AP 3: Expositionsschätzung

Grundlage für die deutschlandweite Ermittlung der Ozon-Exposition sind flächendeckende Daten der räumlichen Verteilung der Ozon-Hintergrundwerte in der Außenluft. Für die Berechnung genutzt werden die Daten der Jahre 2007 bis 2016, die das Belastungsniveau im ländlichen und städtischen Hintergrund in einer räumlichen Auflösung von ca. 2 x 2 km^2 abbilden. Die Daten wurden anhand des chemischen Transportmodells REM/CALGRID (RCG) generiert, die mit Ozon-Messdaten mittels der Methodik der Optimalen Interpolation (OI) kombiniert wurden (Flemming et al. 2004).

Für das Projekt wurden zwei Expositionsschätzer vorgeschlagen - SOMO35, der die „jährliche Summe über die täglichen Maxima der 8-stündigen gleitenden Mittelwerte angibt, die 35 ppb überschreiten“ (OECD 2008, S. 194) und die mittlere maximale 8-Stundenkonzentration in den Sommermonaten, nachfolgend Sommer-Ozon genannt. Da sich fast alle epidemiologischen Studien auf Sommer-Ozon bezogen, kann der SOMO35 nur bedingt für Krankheitslaststudien herangezogen werden.

Abbildung A 1 zeigt die Verteilung des Sommer-Ozons für die Jahre 2007 bis 2016. Dabei ist kein Trend über den Beobachtungszeitraum erkennbar.

Abbildung A 1: Mittlere, minimale und maximale Sommer-Ozon-Konzentrationen in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016



Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter; Max, maximaler Wert; Min, minimaler Wert; Mittelwert, jeweils bezogen auf das Sommer-Ozon-Flächenmittel ermittelt aus Daten der Hintergrundmessstationen : Mittelwert der täglichen Maxima der gleitenden 8-Stundenmittelwerte in den Sommermonaten April bis September
Quelle: Eigene Darstellung der vom UBA bereitgestellten Daten

AP 4 und AP 5: Quantifizierung der Krankheitslast und Unsicherheits- und Szenarioanalysen

In Tabelle A 1 sind die Ergebnisse zur respiratorischen Krankheitslast (ICD-10 Kodierung J00-J99) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in den Jahren 2007 bis 2016 dargestellt. Als Expositions-Wirkungs-Funktion wurde ein mittels Metaanalyse zusammengefasster Schätzer aus den Studien von Lim et al. (2019), Kazemiparkouhi et al. (2019), Weichenthal et al. (2017), Turner et al. (2016), Bentayeb et al. (2015) und Lipsett et al. (2011) verwendet; basierend auf dem Altersbereich der Studienpopulationen wurde als Altersbereich 30 Jahre und älter festgelegt. Die Ergebnisse umfassen den sogenannten attributablen Anteil, also den Anteil der Krankheitslast, der mittels statistischer Verfahren auf Ozon zurückgeführt werden kann, sowie verlorene gesunde Lebensjahre in absoluten Zahlen und in Form einer Rate (pro 100.000 Einwohnende).

Die Ergebnisse beziehen sich auf die deutsche Bevölkerung. Dabei ist zu beachten, dass die verlorenen Lebensjahre nicht gleichverteilt auf alle Einwohnenenden sind, sondern dass einige Einwohnende mehr Lebensjahre als andere verlieren.

Tabelle A 1: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m³

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,05 (2,56-5,67)	4,26 (2,69-5,96)	4,50 (2,85-6,29)	4,34 (2,75-6,07)	4,87 (3,09-6,81)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	21.822 (13.790-30.540)	23.395 (14.793-32.720)	26.437 (16.728-36.949)	24.768 (16.667-34.627)	27.699 (17.540-38.678)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	26,53 (16,76-37,12)	28,49 (18,01-39,84)	32,29 (20,43-45,13)	30,29 (19,16-42,35)	34,50 (21,85-48,18)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,34 (2,74-6,07)	4,03 (2,55-5,64)	4,10 (2,59-5,74)	5,49 (3,48-7,66)	4,43 (2,80-6,19)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	24.169 (15.283-33.803)	24.735 (15.637-34.604)	22.770 (14.393-31.857)	35.481 (22.488-49.497)	27.257 (17.243-38.103)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	30,05 (19,00-42,03)	30,67 (19,39-42,91)	28,12 (17,77-39,34)	43,44 (27,53-60,59)	33,10 (20,94-46,27)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019, Weichenthal et al. 2017, Turner et al. 2016, Bentayeb et al. 2015 und Lipsett et al. 2011: **1,024 (95 % KI: 1,015-1,034) pro 10 µg/m³**

Der attributable Anteil der respiratorischen Krankheitslast aufgrund von Sommer-Ozon lag im Bereich von 4,03 % (KI: 2,55-5,64) (Jahr 2013) bis 5,49 % (KI: 3,48-7,66) (Jahr 2015). Insgesamt ist im Zeitraum 2007 bis 2016 keine eindeutige Tendenz in der Krankheitslast zu erkennen – im Beobachtungszeitraum von zehn Jahren war eine Schwankung der Krankheitslast von mehr als einem Drittel von Jahr zu Jahr zu beobachten, ähnlich dem Verlauf der Ozon-Konzentrationen. Ein Vergleich der Ergebnisse mit jenen nach Adjustierung für $PM_{2.5}$ und NO_2 zeigt etwas niedrigere Krankheitslasten bei Adjustierung für diese Luftschadstoffe.

In Tabelle A 2 sind die Ergebnisse zur COPD-Krankheitslast (ICD-10 Kodierung J40-J44) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in den Jahren 2007 bis 2016 dargestellt. Der attributable Anteil liegt im Bereich von 6,11 % (Jahr 2013) bis 8,29 % (Jahr 2015), die verlorenen Lebensjahre pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 18,33 YLL (Konfidenzintervall, KI: 14,02-22,08) (Jahr 2007) bis 35,77 YLL (KI: 27,45-42,98) (Jahr 2015). Ähnlich zur respiratorischen Krankheitslast ist auch hier keine eindeutige Tendenz in der Krankheitslast über den Beobachtungszeitraum zu erkennen.

Tabelle A 2: COPD-Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m³

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	6,15 (4,70-7,40)	6,46 (4,94-7,78)	6,81 (5,22-8,20)	6,58 (5,04-7,92)	7,37 (5,65-8,87)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	15.078 (11.535-18.162)	16.097 (12.323-19.380)	19.076 (14.612-22.953)	18.763 (14.369-22.583)	21.243 (16.285-25.543)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	18,33 (14,02-22,08)	19,60 (15,01-23,60)	23,30 (17,85-28,03)	22,95 (17,57-27,62)	26,46 (20,29-31,82)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	6,58 (5,04-7,92)	6,11 (4,68-7,36)	6,23 (4,76-7,50)	8,29 (6,36-9,96)	6,71 (5,14-8,07)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	19.006 (14.549-22.881)	19.751 (15.116-23.784)	18.828 (14.408-22.673)	29.222 (22.421-35.111)	22.993 (17.609-27.672)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	23,63 (18,09-28,45)	24,49 (18,74-29,49)	23,25 (17,79-28,00)	35,77 (27,45-42,98)	27,92 (21,38-33,60)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019, und Turner et al. 2016: **1,037 (95 % KI: 1,028, 1,045) pro 10 µg/m³**

Zusätzlich wurde eine Schätzung der Krankheitslasten durch Sommer-Ozon basierend auf für Feinstaub und NO_2 adjustierten Effektschätzern durchgeführt. Während sich die respiratorische Krankheitslast bei Verwendung der Expositions-Wirkungs-Funktionen nach Adjustierung für Feinstaub und NO_2 etwas verringerte, wird die Krankheitslast für COPD sogar höher.

Im Hinblick auf den zweiten Ozon-Belastungsindikator, den SOMO35, konnte nur die respiratorische Krankheitslast auf der Basis eines einzigen, jedoch etwas älteren Risikoschätzers aus dem Jahr 2009 (Jerrett et al. 2009) berechnet werden. Ein Vergleich mit den aktuellen Krankheitslastschätzungen für Sommer-Ozon ist daher nur bedingt aussagefähig.

In Szenarioanalysen wurden neben 65 µg/m^3 als untere Quantifizierungsgrenze auch eine Grenze von 71 µg/m^3 für respiratorische und COPD-Krankheitslast betrachtet. Auch unter Verwendung der konservativeren unteren Quantifizierungsgrenze von 71 µg/m^3 zeigten sich für die respiratorische Krankheitslast noch Sommer-ozonbedingte YLLs pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 17,72 (95 %-Konfidenzintervall, KI: 11,16-24,88) bis 32,72 (95 % KI: 20,68-45,78). Für COPD-Krankheitslast lagen die YLLs pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 12,29 (95 % KI: 9,38-14,85) bis 27,06 (95 % KI: 20,70-32,59). Die Breite der Konfidenzintervalle wird maßgeblich durch die Wahl der unteren Quantifizierungsgrenze bestimmt. Dabei wird für einen variierenden Teil der Bevölkerung kein gesundheitliches Risiko durch Sommer-Ozon und somit auch keine Variation des Effektes – in Form des KI der EWF – angenommen. So wird z. B. Bei einer unteren Quantifizierungsgrenze von 65 µg/m^3 für ca. 0,01 % (Jahr 2015) bis 1,10 % (Jahr 2007) der Einwohnenden Deutschlands wird z. B. kein gesundheitliches Risiko angenommen – bei einer unteren Quantifizierungsgrenze von 71 µg/m^3 ist dies für ca. 0,03 % (Jahr 2015) bis 4,49 % (Jahr 2007) der Bevölkerung der Fall.

Neben den Schwankungen der Krankheitslasten durch Ozon von Jahr zu Jahr, die sich aus den Veränderungen der Ozonkonzentrationen ergeben, spielen die zu Grunde gelegten Risikoschätzer die entscheidende Rolle bei der Quantifizierung von Unsicherheiten. Hinzu kommt die qualitative Einschätzung der Unsicherheiten durch die nicht abschließend beantwortbare Frage nach der Übertragbarkeit der Risikoschätzer, die überwiegend nordamerikanischen Studien entstammen, auf die Situation in Deutschland. Weitere Faktoren der Unsicherheit wie die Fehler bei der Fortschreibung der Bevölkerung Deutschlands nach dem Zensus und den generischen Unsicherheiten in der Todesursachenstatistik werden als weniger bedeutsam eingestuft.

Diskussion und Schlussfolgerung

Den globalen Studien, die die durch Langzeitexpositionen mit Ozon verursachte Krankheitslast quantifiziert haben, liegt die von der WHO entwickelte Methode zur Schätzung umweltbedingter Krankheitslasten zu Grunde (Prüss-Üstün et al. 2003). Allerdings unterscheiden sich diese Studien deutlich in den Eingangsdaten. Fast alle Studien beziehen sich auf den Effektschätzer, der von Jerrett et al. im Jahr 2009 publiziert wurde. Seit der wegweisenden Publikation von Jerrett et al. (2009) sind einige weitere Langzeitstudien publiziert worden, die im Rahmen dieses Vorhabens erstmals einer Krankheitslastberechnung zu Grunde gelegt werden konnten. Ein Vergleich der Krankheitslastschätzungen zwischen den verschiedenen Studien ist wegen der unterschiedlich verwendeten Eingangsdaten nur bei strikter Beachtung der Unsicherheiten sinnvoll.

Im Oktober 2020 wurde die letzte Krankheitslastschätzung durch langfristige Ozonexpositionen ausschließlich auf die COPD-Mortalität als Ergebnis der GBD-Studie publiziert (GBD 2019 Risk Factors Collaborators 2020). Diesen Schätzungen lag der aus drei Kohorten gemittelte

Risikoschätzer von 1,06 (95 % KI: 1,02-1,10) für einen Anstieg von 10 ppb Sommer-Ozon zu Grunde (Metaanalyse mit inverser Varianz). Die Schätzung basiert auf drei Kohorten (American Cancer Society (ACS), Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC), Clinical Practice Research Datalink (CPRD)), (Supplement to: GBD 2019 Risk Factors Collaborators 2020, Carey et al. 2013, Turner et al. 2016). Für das Jahr 2016 wurden für Deutschland 43,05 ozonbedingte YLLs pro 100 000 Personen (95 % KI: 18,14-74,06) publiziert (Ergebnisse für Deutschland unter: http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/46cfcd25e4b103a1db1882f054997e67). Diese Zahlen liegen etwas über den im vorliegenden Projekt geschätzten YLLs – 18,33 YLL (95 % KI: 14,02-22,08) im Jahr 2007 bis 35,77 YLL (95 % KI: 27,45-42,98) im Jahr 2015. Die folgenden Faktoren können die Abweichung erklären: In der GBD-Studie wird eine etwas höhere Ozonexposition angenommen als in der aktuellen Studie geschätzt wurde. Die Schätzung der GBD-Studie beruht auf einem Raster von 11 x 11 km, während in der aktuellen Studie eine hohe Auflösung von 2 x 2 km verwendet werden konnte. Darüber hinaus ist die in der GBD-Studie verwendete standardisierte Lebenserwartung höher als die in Deutschland dokumentierte Lebenserwartung. Außerdem wurde in der GBD-Studie die Krankheitslast für alle Altersgruppen ab 25 Jahren geschätzt, während die aktuelle Studie die untere Altersgrenze auf 30 Jahre festgelegt hat. Vernachlässigbare Faktoren, die die Abweichung nicht oder in sehr geringem Ausmaß beeinflusst haben könnten, sind leichte Abweichungen bei der Höhe der verwendeten Risikoschätzer sowie leichte Abweichungen bei den verwendeten ICD-10-Kodierungen und unteren Quantifizierungsgrenzen.

Interessant sind die erstmals vorgelegten Schätzungen für die respiratorische Krankheitslast durch Ozon, wenn Effektschätzer verwendet werden, die für andere Luftschadstoffe wie $PM_{2.5}$ und NO_2, sowie für die Temperatur adjustiert wurden. Dabei zeigten sich zwar geringfügig niedrigere Schätzer, allerdings deuten diese Ergebnisse auf einen von anderen Luftschadstoffen weitestgehend unabhängigen Effekt von Ozon auf die respiratorische Krankheitslast hin. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass die Höhe der Ozonkonzentrationen und der Schadstoffmix in den USA (fast alle berücksichtigten Studien wurde dort durchgeführt) nicht unbedingt mit dem in Deutschland vergleichbar sind, u. a. wegen einer unterschiedlichen Emittentenstruktur, anderer klimatischer Verhältnisse und damit atmosphärischer Umwandlungsprozesse. Des Weiteren bedarf es einer Interpretation und Diskussion, weshalb die respiratorische Krankheitslast durch Ozon (geringfügig) niedriger ist im Vergleich zur COPD-Krankheitslast. Dieses Ergebnis scheint auf den ersten Blick nicht plausibel zu sein, weil die COPD-Mortalität eine Untergruppe der respiratorischen Mortalität ist. Allerdings liegen den Berechnungen der respiratorischen und der COPD-Krankheitslast unterschiedliche Risikoschätzer zu Grunde. Der verwendete Risikoschätzer für die COPD-Krankheitslast ist größer als jener für die respiratorische Krankheitslast und führt allein deswegen auch zu einer höheren Krankheitslast für COPD. Hinzu kommt, dass die gesundheitliche Schadwirkung des Ozons sich spezifisch auf die COPD nachweisen lässt und die Wirkungen auf die respiratorische Krankheitslast vor allem durch die COPD bedingt sind. Die respiratorische Mortalität setzt sich überwiegend zusammen aus der COPD-Mortalität und der Mortalität aufgrund von Pneumonie. Da Letztere weniger stark mit Ozonwirkungen assoziiert ist, werden die gesundheitlichen Effekte des Ozons abgeschwächt. Zuallerletzt sei angemerkt, dass sich Krankheitslasten aus verschiedenen Modellen nicht einfach addieren oder subtrahieren lassen. Insofern sind die vorgestellten Ergebnisse bei genauerer Betrachtung nicht unplausibel.

Die European Environmental Agency (EEA 2019) hat unter Verwendung des SOMO35 die ozonbedingten YLLs und attributablen Todesfälle für Deutschland bestimmt. Es resultierten 24.400

YLL (30 YLL pro 100.000 Einwohnenden). Ein Vergleich mit den Ergebnissen dieses Projektes ist auch hier nur mit Vorsicht möglich, weil unterschiedliche Gesundheitsendpunkte und unterschiedliche Expositionen zu Grunde gelegt wurden (EEA: Gesamtmortalität und Kurzzeiteffekte, vorliegende Studie: Respiratorische Mortalität und Langzeiteffekte). In der vorliegenden Studie wurden 7.604 YLL (9,23 YLL pro 100.000 Einwohnenden) bestimmt. Auf den Vergleich mit den Ergebnissen des VegAS-Projektes (Hornberg et al. 2013) wird wegen der noch deutlicher verschiedenen Eingangsdaten (Kurzzeiteffekt-Risiken) verzichtet. Auch sei darauf hingewiesen, dass die Kombination von bevölkerungsgewichteten Langzeitexpositionen mit Effektschätzern aus Kurzzeitexpositions-Studien in methodischer Hinsicht Fragen aufwirft.

Angesichts der Komplexität der hier verwendeten Modelle und der Unsicherheiten der Eingangsdaten ist eine Darstellung der Stärken und Schwächen dieses Projektes zwingend notwendig.

Dieses Vorhaben hat eine Reihe von unstrittigen Stärken. Dazu zählen:

- Die Quantifizierung der durch Ozon verursachten Krankheitslast erfolgt nach dem von der WHO entwickelten Konzept der umweltbedingten Krankheitslast (Prüss-Üstün et al. 2003). Wir betrachten die Anwendung dieses Modells als Stärke, weil es sich zum einschlägigen Standard entwickelt hat und die ohnehin vorhandene Heterogenität zwischen verschiedenen Krankheitslaststudien reduziert. Dennoch sei an die Diskussion der Limitierungen dieses Vorgehens erinnert, wie sie in Hornberg et al. (2013) und Srebotnjak et al. (2015) diskutiert wurden.

- Das systematische Umbrella Review und insbesondere die drei Systematic Mappings stellen ein modernes Konzept dar, um zahlreiche Studienergebnisse unter Einbeziehung experimenteller Studien im Hinblick auf die Evidenz für eine zu Grunde liegende Kausalität beurteilen zu können.

- Die Verwendung der aktuellen Effektschätzer der American Cancer Society (ACS, Turner et al. 2016) und der Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC, Weichenthal et al. 2017) sowie weiterer erstmals publizierter Effektschätzer wird als zusätzliche Stärke dieser Studie angesehen.

- Die quantitative Zusammenfassung der Effektschätzer aus verschiedenen Studien (Metaanalysen unter Einbeziehung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien) stellt ebenfalls eine Stärke dieses Vorhabens dar, denn fast alle früheren Krankheitslaststudien zu Ozon beziehen sich nur auf einen einzigen Effektschätzer (von Jerrett et al. 2009), was in der Literatur durchaus kritisch angemerkt wurde (Prueitt und Goodman 2011).

- Es wurden Effektschätzer, die für Feinstaub, NO_2 und Temperatur adjustiert wurden, zur Schätzung der Krankheitslast durch Ozon verwendet. Das ist besonders wichtig, weil seit Jahren die Anwendung von Schätzern aus „single-pollutant“ Modellen bemängelt wird, vielfach ohne Abhilfe zu schaffen.

- Den vom Auftraggeber vorgegebenen Titel zur Krankheitslast, die durch Ozon verursacht wird und den daraus abgeleiteten Fokus auf kausalen Wirkungen bewerten wir als Stärke des Vorhabens, weil diese Fokussierung eine Diskussion der Kausalität bei Assoziationsstudien erübrigt.
- Die Auflösung der flächenbezogenen Ozonkonzentration für ein Raster von 2 km x 2 km in dieser Studie ist höher als in allen anderen vergleichbaren Studien.
- Die zahlreichen Sensitivitätsanalysen unter Ein- bzw. Ausschluss einzelner Studien zu den Effektschätzern sowie die zwei Belastungsindikatoren zu Sommer-Ozon und SOMO35 erachten wir ferner als Stärken, weil dadurch die Konsistenz und Robustheit der Ergebnisse eingeschätzt werden konnte.

Dieses Vorhaben hat allerdings auch eine Reihe von Limitierungen, die im Nachfolgenden kurz benannt werden.

- Die bei der umweltbedingten Krankheitslast geschätzten Summenmaße stellen Kennzahlen für die Bevölkerungsgesundheit dar. Die Ergebnisse von Studien zum Environmental Burden of Disease (EBD) sind daher ausschließlich für die Ableitung von Aussagen auf Bevölkerungsebene zu verwenden. Informationen zum Gesundheitszustand einzelner Individuen können aus EBD-Studien nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus handelt es sich um Schätzer, die durch Modellberechnungen ermittelt werden. In derartigen Modellberechnungen müssen verschiedene Annahmen getroffen werden, wie zum Beispiel über die verwendete Expositions-Wirkungs-Funktion oder die Restlebenserwartung zum Todeszeitpunkt.
- Generell gilt, dass die Unsicherheiten der Ergebnisse einer Krankheitslaststudie nicht kleiner sein können als die Unsicherheiten der Eingangsdaten. Insofern sind die Unsicherheiten der Eingangsdaten zu benennen.
- Die Effektschätzer entstammen überwiegend großen nordamerikanischen Studien und die Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse ist eine erforderliche pragmatische Vorgehensweise, weil keine einschlägigen Daten aus Deutschland bzw. Europa zur Verfügung stehen. Damit sind einige unwägbare Unsicherheiten verbunden.
- Im Hinblick auf die berechnete Exposition mit Ozon muss deutlich darauf hingewiesen werden, dass es sich dabei lediglich um die modellierte Ozonkonzentration in einem bestimmten (kleinräumigen) Raster über Deutschland handelt. Das ist insbesondere wegen der unterschiedlichen Aufenthaltsdauern von Personen im Freien eine stark vereinfachte (wenn auch übliche) Vorgehensweise, um eine Exposition abzuschätzen.
- Die Unsicherheitsbereiche der Krankheitslastschätzungen durch Ozon, wie sie zum Beispiel durch die Konfidenzintervalle sichtbar werden, sind sehr groß. Deswegen ist explizit von einer unkritischen Verwendung des Punktschätzers ohne Angabe des Konfidenzintervalls zu warnen.

- Wegen der deutlichen methodischen Unterschiede zur Berechnung der Krankheitslasten durch die Luftschadstoffe Feinstaub, NO_2 und Ozon in Deutschland ist ein direkter Vergleich nur eingeschränkt möglich.
- Die über die Sommermonate gemittelten Ozonkonzentrationen und auch der SOMO35 können mögliche Effekte von Spitzenbelastungen nicht adäquat abbilden.
- Bei der Interpretation der Ergebnisse zu den verlorenen Lebensjahren ist zu berücksichtigen, dass die verlorenen Lebensjahre nicht gleich verteilt über alle Altersgruppen sind.

Trotz der inhärenten Unsicherheiten und Limitierungen halten wir die Ergebnisse dieses Vorhabens insgesamt für belastbar, sofern sich die Zusammenfassungen und Kurzberichte nicht auf die Punktschätzer beschränken und stets die Konfidenzintervalle als Maß der Unsicherheit gleichfalls angegeben werden.

Zusammenfassend ist aus dem vorliegenden Projekt Folgendes zu schließen:

a. Langzeitexpositionen mit Ozon tragen auch in der deutschen Allgemeinbevölkerung zur Krankheitslast bei. Angesichts einer möglichen Zunahme der Ozonkonzentration (infolge des Klimawandels) sind intensivere Forschungen zu gesundheitlichen Wirkungen des Ozons erforderlich.

b. Die Schätzungen der Krankheitslast durch Ozon schwanken stark von Jahr zu Jahr wegen der Variationen der Ozonkonzentrationen von Jahr zu Jahr. Die Berechnung der Krankheitslast für nur ein einziges beliebig ausgewähltes Jahr ist nicht zu empfehlen.

c. Auch ein Beobachtungszeitraum von 10 Jahren ist zu kurz, um Trends der Ozonkonzentrationen und damit auch in der Krankheitslast zu quantifizieren.

d. Für Europa und speziell für Deutschland gibt es einen Mangel an verlässlichen epidemiologischen Daten zu Langzeitwirkungen des Ozons, der durch Sekundärdatenanalysen im Rahmen bereits durchgeführter Projekte und durch neue Kohortenstudien kompensiert werden sollte.

e. Interaktionen der langzeitigen Ozonexposition mit flüchtigen organischen Verbindungen, ultrafeinen Partikeln und Grünflächen sind bislang im Hinblick auf gesundheitliche Wirkungen auch international nicht erforscht. Das ist ein anspruchsvolles und innovatives Forschungsfeld.

f. Es fehlen belastbare epidemiologische Ergebnisse zu langzeitigen Ozonexpositionen und dem Auftreten von Asthma und Heuschnupfen.

Summary

Background

The German Environment Agency (UBA) has initiated this project "Quantification of the burden of disease caused by ozone exposure in Germany for the years 2007-2016". The background of the call for proposals is the temporal change of ozone concentrations in Germany, which can be described by a slightly increasing mean ozone concentration with a simultaneous slight decrease of peak concentrations (1995-2017) (UBA 2019b). Moreover, due to climate change, further temporal changes in ozone concentrations in Germany can also be expected. In addition, the health effects of ground-level ozone compared to particulate matter and NO_2 have been neglected in research over the last 20-30 years (Zhao et al. 2019), however the Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) considers ground-level ozone to be the most important health risk factors in outdoor air besides particulate matter (OECD 2012).

Ground-level ozone

The trace gas ozone is a naturally occurring component of air and is present in gaseous form under normal atmospheric conditions (Bavarian State Office for the Environment, LfU 2018). As a molecule consisting of three oxygen atoms (molecular formula O_3), ozone is highly reactive and one of the strongest oxidizing agents (Zhang et al. 2019). Ozone is not emitted directly but is formed as a secondary air constituent through complex photochemical reactions in the presence of precursors and at higher temperatures (Lumb 2017, U.S. EPA 2013). A distinction must be made between "good" stratospheric and "bad" tropospheric ozone (Zhang et al. 2019). Stratospheric ozone accounts for approx. 90% of the ozone present and, as the ozone layer that protects life on earth, absorbs a large proportion of harmful ultraviolet (UV) radiation. Tropospheric, so-called ground-level ozone, on the other hand, irritates and damages cells of plants, animals, and humans. Ground-level ozone originates to a small extent from the upper layers of the atmosphere, but it is largely formed by UV radiation from the precursors nitrogen oxide (NO_x), carbon monoxide (CO) and volatile organic compounds (VOCs) of natural and anthropogenic origin, especially in spring when temperatures rise and solar radiation increases (Zhang et al. 2019, LfU 2018).

The current state of knowledge on ground-level ozone and in particular on its health effects is excellently summarized by the recently published expert report of the U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) (2020).

According to the pathophysiological responses, respiratory health effects in humans in particular are attributed to short-term exposure to ozone. According to the U.S. EPA (2013), the evidence on the relationship between ozone and cancer is comparatively small. There is also uncertainty in the scientific data on cardiovascular health effects, as there is relatively little knowledge about how ozone affects the cardiovascular system (Zhang et al. 2019). To protect human health, the 1339th BImSchV defines target values that refer to mean concentrations (moving maximum 8-hour mean values). In addition, it is stipulated that the population must be informed and warned in case of high ozone levels (information and alarm thresholds).

Project goals

The main objective of the project is to quantify the burden of disease caused by long-term exposure to ozone for the population in Germany. To this end, the following individual objectives are being pursued:

1. To record the population-related exposure to ozone during the summer months (April to September) and the sum of ozone levels above 35 ppb during one year (SOMO35) in Germany for the years 2007-2016
2. Identification of epidemiological studies on the health effects of ground-level ozone (Umbrella Review) and especially the identification of health outcomes with a causal effect after the inclusion of experimental studies in the systematic reviews (Systematic Mapping).
3. Quantification of the burden of disease caused by ozone in terms of Years lived with Disability (YLD), Years of Life Lost (YLL) and Disability-Adjusted Life Years (DALYs).
4. Estimation of the burden of disease caused by ozone after adjustment for other air pollutants (particulate matter, NO2) and temperature

Methods

The project consists of the following five work packages (WP). WP 1, 2 and 3 form the basis for WP 4. WP 5 has an overarching function and is located in all other WPs. In the course of the project, WP 1 was extended by an increase in project size; WP 2 and 3 were merged.

Work package (WP) 1: Literature search

WP 1 comprises a systematic literature search on the current state of scientific knowledge on the health effects of ozone (morbidity and mortality). A systematic literature search will be conducted to investigate the health effects and the associated effect estimates that describe the relationship between exposure and effect. Morbidity and mortality, short-term and long-term effects, and combination effects (ozone in relation to other air pollutants and temperature) are considered in order to obtain the most comprehensive picture possible of the health effects caused by ozone.

Project extension: Biological plausibility

The project originally planned to review only the epidemiological evidence of possible ozone-related health outcomes in a systematic review. This no longer corresponds to the current status of systematic reviews, where the inclusion of experimental studies is explicitly required (NTP 2015). To strengthen the evidence collected in the ozone project, the project was expanded by the creation of an additional systematic literature review including experimental studies (animal studies and mechanistic/in vitro studies) to test the biological plausibility of selected epidemiologically confirmed health outcomes. By including experimental studies, the causality of the relationship between ozone exposure and the respective health effects, which was proven in epidemiological studies, could be confirmed.

WP 2 and WP 3: Exposure estimation

WP 2 and WP 3 contain the estimation of the area-wide population-weighted ozone exposure in Germany for the period 2007 to 2016 and especially for the summer months and the SOMO35 (annual sum of the daily maxima of the moving 8-hour averages considering the days with ozone values above 35 ppb and 70 $\mu g/m^3$ respectively). The population of Germany is assigned a spatially high-resolution ozone load (approximately 2x2 km^2) for each year, on the basis of which the disease burden in Germany can be estimated (WP 4).

WP 4: Quantification of the burden of disease

WP 4 includes the quantification of the burden of disease caused by ozone for the identified health outcomes. In WP 4, the necessary health data will be collected and – if sufficient data is available – the burden of disease for the ozone-induced health outcomes identified in WP 1 will be quantified with corresponding effect estimates. The methodology is based on the methodology of the World Health Organization (WHO) (Prüss-Üstün et al. 2003) as well as on previous research of the UBA. In this respect, the work of Schneider et al. (2018), Hornberg et al. (2013) and the estimates of the UBA on particulate matter (UBA 2019a) are particularly noteworthy. 65 $\mu g/m^3$ was chosen as the lower quantification limit for the main analyses. This value corresponds approximately to the 5th percentile of ozone and the 2.5 percentile of summer ozone exposure in the "American Cancer Society Study II" (Turner et al. 2016), which was already used as the lower limit of quantification in earlier disease burden studies (Malley et al. 2017). In addition, this value corresponds approximately to the expected value or median of the equal distribution, which is assumed as the theoretical minimum in the GBD study.

WP 5: Uncertainties and scenario analyses

WP 5 contains the "Discussion of the uncertainties of exposure and disease burden estimation including scenario analyses" (UBA 2018).

The analysis of uncertainties is both qualitative and quantitative. All assumptions made in the project are presented, which is why WP 5 is located at all project levels. In the discussion chapter, quantitative sensitivity considerations and scenario analyses are made by applying different assumptions. For example, the use of different effect estimates per exposure-effect relationship illustrates the sensitivity, robustness and resilience of the results. The consideration of confidence intervals is also part of the WP.

Results

Results from WP 1 (literature research)

The literature search is based on reviews of relevant institutes and was supplemented by a systematic search of current peer-reviewed literature.

The systematic literature search includes three research strands:

A. Reviews of relevant institutes

B. Umbrella Review

C. Systematic Mapping

The search for reviews from relevant institutes revealed that the WHO and the U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA) are leaders in providing reviews of air pollutant-related health outcomes. In summary, based on these reports, it can be concluded that the evidence of respiratory health endpoints from short-term ozone exposure is best supported and recommendations, such as WHO guidance or reference values, and estimates for air pollution control measures have been derived.

The search protocol of the search strings B (Umbrella Reviews) and C (Systematic Mapping) has been registered in the International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) under the registration number CRD42019123064 (Zhao et al. 2019) since April 24, 2019, and can be freely accessed there. According to the PRISMA criteria, it is common practice to conduct searches for

systematic reviews using at least two literature databases. The databases PubMed and Web of Science (WoS) were selected for this project.

The WHO recommends using Relative Risks to estimate the population attributable fraction (PAF) of pooled evaluations such as meta-analyses (WHO 2020). In addition, meta-analyses can be placed at the highest level of evidence (Biondi-Zoccai 2016). Therefore, this ozone project will focus on meta-analyses of epidemiological studies to evaluate the evidence of exposure endpoint associations. Accordingly, the Umbrella Review was chosen as the review method. An umbrella review is a systematic review of systematic reviews and meta-analyses. Umbrella reviews represent the highest level of evidence synthesis, as the currently available systematic reviews and meta-analyses are combined (Fusar-Poli and Radua 2018). In the current project, meta-analyses of epidemiological studies of all (possibly) ozone-associated health outcomes were researched in the context of the Umbrella Review. In addition to database research (PubMed and WoS), the snowball method was applied. In the course of the Umbrella Review, 70 systematic reviews were identified; 47 of them contained an ozone-related meta-analysis and were evaluated according to the established criteria (from AMSTAR 2 (A MeaSurement Tool to Assess systematic Reviews, Shea et al. 2017) and the criteria of the project "Quantification of environmental disease burden due to nitrogen dioxide exposure in Germany" (hereinafter referred to as "NO_2 Project"). The results of the Umbrella Review will not be discussed further in this summary, because all identified systematic reviews refer to short-term exposures, whereas the present project refers to long-term exposures (summer ozone and SOMO35).

Systematic Maps, Mapping Reviews (Grant & Booth 2009) or also Systematic Evidence Maps (SEM) (Wolffe et al. 2019) are the clear presentation of the state of research of a broad field of research (Miake-Lye et al. 2016). "Existing and missing evidence for medical questions are systematically presented in their quantity and with a description of (study) characteristics" (Schmucker et al. 2013, p. 1391). This new type of review (Miake-Lye et al. 2016) differs from classical systematic literature reviews in that the evidence is presented as a whole and does not refer to a limited scope in the systematic review. SEMs are currently widely used internationally (Schmucker et al. 2013). The method of Systematic Mapping was used in the Ozone Project to achieve the following two goals: The first goal of the Systematic Mapping is to assess the biological plausibility of health outcomes that have been evaluated with the strongest evidence based on existing meta-analyses of epidemiological studies. For this purpose, experimental studies (animal studies and mechanistic/in vitro studies) are researched and clearly arranged within the Systematic Mapping. The latest recommendations for systematic reviews require the examination of biological plausibility, which is covered in the current project.

The second goal of systematic mapping was to search for current epidemiological studies since the publication of the last meta-analysis for the corresponding endpoint. These are only original studies and not reviews or meta-analyses that have already been included in the Umbrella Review. The results of the current original studies were used in addition to the qualitative description of the evidence for the endpoint. In addition, effect estimators are to be extracted that may be used to estimate the disease burden.

The assessment of biological plausibility will be performed for the health outcomes with strong evidence. Independent of the evidence review, the health outcomes chronic obstructive pulmonary diseases (COPD) was defined early for the systematic mapping. The reason for this pre-selection is that the currently largest disease burden study includes COPD mortality as the only ozone-related

health outcome (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018). The Global Burden of Disease (GBD) study assessed COPD as a biologically plausible endpoint of ozone. However, this assessment was based solely on epidemiological studies (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018, Appendix 1, p. 22). The assessment based on experimental studies for COPD and at least one other health outcome was carried out for the first time in this project. After excluding duplicates, the SEM for COPD resulted in 368 hits.

For the disease burden calculations of this project, effect estimates for the ozone outcome pairs were extracted with strong evidence based on epidemiological studies and biological plausibility based on experimental studies.

The selection of effect estimates for the calculation of the disease burden was done as follows: If several effect estimators were published from one study, the effect estimator with the longest observation time was selected (and thus usually the one published last), which corresponds to the usual procedure in meta-analyses of results of systematic reviews. However, additional sensitivity analyses were performed.

As a result of the extensive systematic research of this project, further possible health outcomes resulting from long-term ozone exposures, such as all-cause and cardiovascular mortality and morbidity, as well as metabolic effects such as diabetes, Parkinson's disease and reproductive health indicators, were reviewed. Based on epidemiological studies and biological plausibility, only respiratory mortality and COPD mortality as a subgroup of respiratory mortality were found to be causally associated with long-term exposure to ozone. Other disease entities in connection with long-term ozone exposure were either not sufficiently biologically plausible (cardiovascular diseases, metabolic and neurological diseases) or epidemiologically not sufficiently investigated.

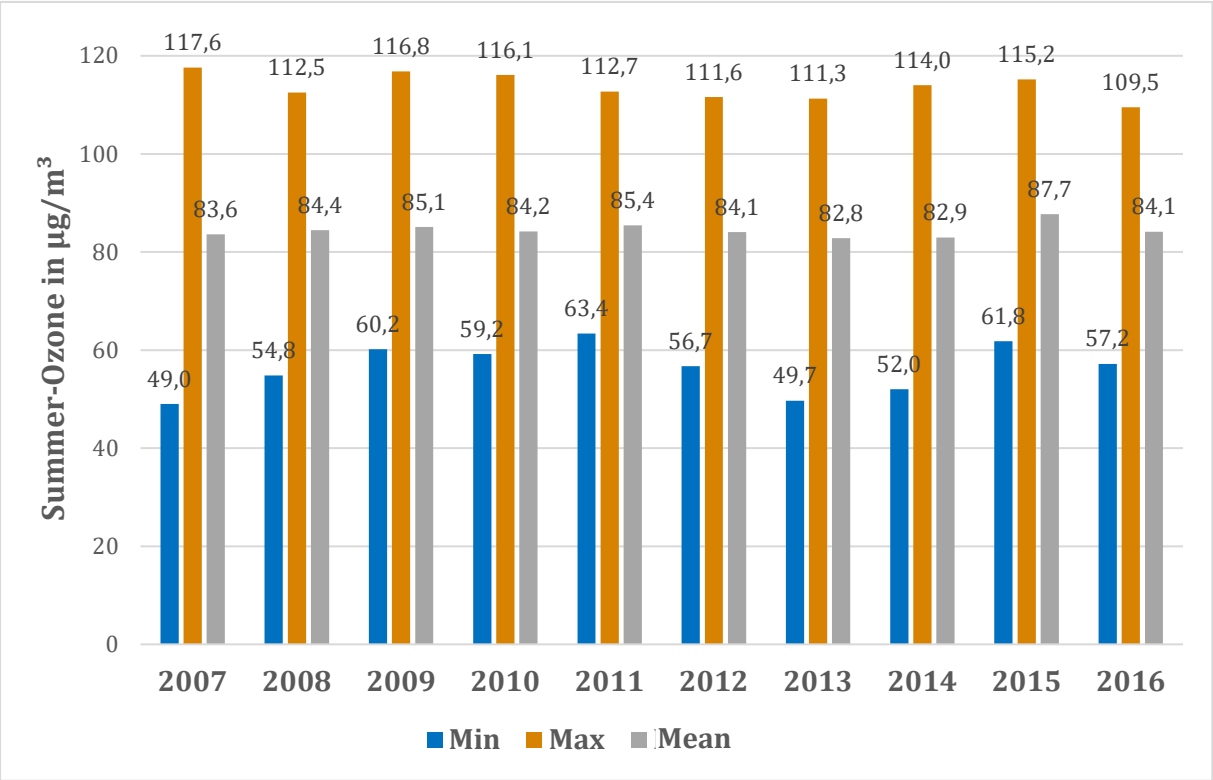
Results from WP 2 and WP 3: Exposure assessment

The basis for the German-wide determination of ozone exposure were area-wide data of the spatial distribution of the ozone background values in the ambient air. The data used for the calculation are those for the years 2007 to 2016, which represent the exposure levels in the rural and urban background at a spatial resolution of about 2 x 2 km^2. The data were generated using the chemical transport model REM/CALGRID (RCG), which was combined with ozone measurement data using the methodology of Optimal Interpolation (OI) (Flemming et al. 2004).

Two exposure estimates were proposed for the project - SOMO35, which is the "annual sum over the daily maxima of the 8-hour moving averages exceeding 35 ppb" (OECD 2008, p. 194) and the mean maximum 8-hour concentration during the summer months, hereinafter referred to as summer-ozone. Since almost all epidemiological studies referred to summer-ozone, the SOMO35 could only be used for disease burden studies to a limited extent.

Figure A 1 shows the distribution of summer ozone for the years 2007 to 2016, with no trend visible over the observation period.

Figure A 1: Mean, minimum, and maximum Summer-Ozone concentrations in Germany for the years 2007 to 2016



Abbreviations: µg/m³, microgram per cubic meter; Max, maximum value; Min, minimum value; mean value summer-ozone: mean value of the daily maxima of the moving 8-hour mean values during the summer months April to September, only data from background stations were used to calculate summer-ozone-area means, maximum and minimum values
Source: Own presentation of data provided by UBA

WP 4 and WP 5: Quantification of the disease burden and uncertainty and scenario analyses

Table A 3 shows the results on respiratory disease burden (ICD-10 code J00-J99) due to long-term exposure to summer ozone in the years 2007 to 2016. As exposure-response function, an estimator summarized by meta-analysis from the studies of Lim et al (2019), Kazemiparkouhi et al (2019), Weichenthal et al (2017), Turner et al (2016), Bentayeb et al (2015) and Lipsett et al (2011) was used; based on the age range of the study populations, the age range was defined as 30 years and older. The results include the attributable fraction, i.e. the proportion of the disease burden that can be attributed to ozone by statistical methods, as well as years of life lost (YLL) in absolute numbers and as a rate (per 100,000 population).

It is important for the interpretation of the shown results that they refer to the German population. Thus, the YLL are not equally distributed among all inhabitants, but rather some inhabitants lose more years of life than others.

Table A 3: Respiratory burden of disease (age> 30 years) due to long-term exposure to summer ozone in Germany in the years 2007 to 2016; lower limit of quantification 65 µg/m³

Year	2007	2008	2009	2010	2011
Attributable Fraction in % (95 % CI)	4.05 (2.56-5.67)	4.26 (2.69-5.96)	4.50 (2.85-6.29)	4.34 (2.75-6.07)	4.87 (3.09-6.81)
Years of Life Lost (YLL) (95 % CI)	21,822 (13,790-30,540)	23,395 (14,793-32,720)	26,437 (16,728-36,949)	24,768 (16,667-34,627)	27,699 (17,540-38,678)
YLL per 100.000 Inhabitants (95 % CI)	26.53 (16.76-37.12)	28.49 (18.01-39.84)	32.29 (20.43-45.13)	30.29 (19.16-42.35)	34.50 (21.85-48.18)
Year	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributable Fraction in % (95 % CI)	4.34 (2.74-6.07)	4.03 (2.55-5.64)	4.10 (2.59-5.74)	5.49 (3.48-7.66)	4.43 (2.80-6.19)
Years of Life Lost (YLL) (95 % CI)	24,169 (15,283-33,803)	24,735 (15,637-34,604)	22,770 (14,393-31,857)	35,481 (22,488-49,497)	27,257 (17,243-38,103)
YLL per 100.000 Inhabitants (95 % CI)	30.05 (19.00-42.03)	30.67 (19.39-42.91)	28.12 (17.77-39.34)	43.44 (27.53-60.59)	33.10 (20.94-46.27)

Abbreviations: CI, confidence interval; **pooled estimate** of the studies Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019, Weichenthal et al. 2017, Turner et al. 2016, Bentayeb et al. 2015 and Lipsett et al. 2011: **1.024 (95 % CI: 1.015, 1.034) per 10 µg/m³**

The attributable respiratory disease burden due to summer ozone ranged from 4.03% (CI: 2.55-5.64) (year 2013) to 5.49% (CI: 3.48-7.66) (year 2015). Overall, there is no clear trend in the burden of disease in the period 2007 to 2016 - in the ten year observation period, the burden of disease fluctuated by more than a third from year to year, similar to the trend in ozone concentrations. A comparison of the results with those after adjustment for $PM_{2.5}$ and NO_2 shows slightly lower disease burden after adjustment for other air pollutants.

Table A 4 shows the results for COPD disease burden (ICD-10 code J40-J44) due to long-term exposure to summer ozone in the years 2007 to 2016. The attributable fraction ranges from 6.11 % (year 2013) to 8.29 % (year 2015), the lost years of life per 100,000 inhabitants in the range of 18.33 YLL (confidence interval, CI: 14.02-22.08) (year 2007) to 35.77 YLL (CI: 27.45-42.98) (year 2015). Similar to the respiratory disease burden, there is no clear trend in the disease burden over the observation period.

Table A 4: COPD- burden of disease (age> 30 years) due to long-term exposure to summer ozone in Germany in the years 2007 to 2016; lower limit of quantification 65 µg/m³

Year	2007	2008	2009	2010	2011
Attributable Fraction in % (95 % CI)	6.15 (4.70-7.40)	6.46 (4.94-7.78)	6.81 (5.22-8.20)	6.58 (5.04-7.92)	7.37 (5.65-8.87)
Years of Life Lost (YLL) (95 % CI)	15,078 (11,535-18,162)	16,097 (12,323-19,380)	19,076 (14,612-22,953)	18,763 (14,369-22,583)	21,243 (16,285-25,543)
YLL per 100.000 Inhabitants (95 % CI)	18.33 (14.02-22.08)	19.60 (15.01-23.60)	23.30 (17.85-28.03)	22.95 (17.57-27.62)	26.46 (20.29-31.82)
Year	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributable Fraction in % (95 % CI)	6.58 (5.04-7.92)	6.11 (4.68-7.36)	6.23 (4.76-7.50)	8.29 (6.36-9.96)	6.71 (5.14-8.07)
Years of Life Lost (YLL) (95 % CI)	19,006 (14,549-22,881)	19,751 (15,116-23,784)	18,828 (14,408-22,673)	29,222 (22,421-35,111)	22,993 (17,609-27,672)
YLL per 100.000 Inhabitants (95 % CI)	23.63 (18.09-28.45)	24.49 (18.74-29.49)	23.25 (17.79-28.00)	35.77 (27.45-42.98)	27.92 (21.38-33.60)

Abbreviations: CI, confidence interval; **pooled estimate** of the studies Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019, and Turner et al. 2016: **1,037 (95 % KI: 1,028, 1,045) pro 10 µg/m³**

Additionally, an estimation of the disease burden of summer ozone was performed based on effect estimates adjusted for particulate matter and NO_2. While the respiratory burden of disease decreased slightly after adjustment for particulate matter and NO_2 when using EWF, the burden of disease for COPD is even higher.

With regard to the second ozone exposure indicator, SOMO35, only the respiratory disease burden could be calculated on the basis of a single, but somewhat older risk estimator from 2009 (Jerrett et al. 2009). A comparison with the current disease burden estimates for summer ozone is therefore only of limited value.

In scenario analyses, a limit of 71 µg/m^3 for respiratory and COPD disease burden was considered in addition to 65 µg/m^3 as lower limit of quantification. Even when using the more conservative lower limit of 71 µg/m^3, summer ozone-related YLLs per 100,000 inhabitants still showed a range of 17.72 (95% confidence interval, CI: 11.16-24.88) to 32.72 (95% CI: 20.68-45.78) for the respiratory disease burden. For COPD disease burden, YLLs per 100,000 population ranged from 12.29 (95% CI: 9.38-14.85) to 27.06 (95% CI: 20.70-32.59). The width of the confidence intervals is mainly determined by the fact that, depending on the choice of the lower limit of quantification, no health risk from summer ozone is assumed for a varying part of the population and thus no variation of the effect – in the form of the CI of the EWF. For example, with a lower limit of quantification of 65 µg/m^3 no health risk is assumed for about 0.01 % (year 2015) to 1.10 % (year 2007) of the German population – with a lower limit of quantification of 71 µg/m^3 this is the case for about 0.03 % (year 2015) to 4.49 % (year 2007) of the population.

In addition to the year-to-year variations in the burden of disease from ozone resulting from changes in ozone concentrations, the underlying risk estimators play a crucial role in quantifying uncertainties. In addition, there is the qualitative assessment of the uncertainties due to the question of the transferability of the risks, which originate mainly from North American studies, to the situation in Germany, which cannot be answered conclusively. Other factors of uncertainty such as the errors in extrapolating the population of Germany according to the census and the generic uncertainties in the cause of death statistics are considered less significant.

Discussion and Conclusions

The studies, which quantified the burden of disease caused by long-term exposure to ozone are based on the method developed by the WHO for estimating the burden of disease caused by environmental factors (Prüss-Üstün et al. 2003). However, these studies differ significantly in the input data. Almost all studies refer to the effect estimator published by Jerrett et al. in 2009. Since the groundbreaking publication of Jerrett et al. (2009), several other long-term studies have been published, which, in the context of this project, for the first time could be used as the basis for a disease burden calculation. Due to the different input data used, a comparison of the disease burden estimates between the different studies is only meaningful if the uncertainties are strictly observed.

In October 2020, the last disease burden estimate from long-term ozone exposure was published exclusively on COPD mortality as a result of the GBD study (GBD 2019 Risk Factors Collaborators). These estimates were based on the risk estimator of 1.06 (95 % CI: 1.02-1.10) for a 10 ppb increase in summer ozone averaged over three cohorts (meta-analysis with inverse variance). For the year 2016, 43.05 ozone-related YLLs per 100 000 persons (95 % CI: 18.14-74.06) were published for Germany. These figures are slightly above the YLLs estimated in the present project - 18.33 YLL (95 % CI: 14.02-22.08) in 2007 to 35.77 YLL (95 % CI: 27.45-42.98) in 2015). The following factors may explain the deviation: The GBD study assumes slightly higher ozone exposure than estimated in the current study. The GBD study estimate is based on

a grid of 11 x 11 km, whereas in the current study a high resolution of 2 x 2 km could be used. Furthermore, the standardized life expectancy used in the GBD study is higher than the life expectancy documented in Germany. Furthermore, the GBD study estimated the disease burden for all age groups from 25 years of age, whereas the current study has set the lower age limit at 30 years. Negligible factors that may not have influenced the deviation or may have influenced it to a very small extent are slight variations in the level of risk estimates used as well as slight variations in the ICD-10 codes used and lower quantification limits.

The first estimates for the respiratory disease burden of ozone are interesting, since effect estimates are adjusted for other air pollutants such as $PM_{2.5}$ and NO_2, and for temperature. Although the estimates were slightly lower, these results indicate that ozone affects the respiratory burden of disease independent of other air pollutants. However, it should be noted that the level of ozone concentrations and the pollutant mix in the USA (almost all studies considered were conducted there) are not necessarily comparable to those in Germany, among other things because of a different emitter structure, different climatic conditions and thus atmospheric transformation processes. Furthermore, it needs to be interpreted and discussed why the respiratory disease burden due to ozone is (slightly) lower compared to the COPD disease burden. This result does not seem plausible at first glance because COPD mortality is a subgroup of respiratory mortality. However, the calculations of the respiratory and COPD disease burden are based on different risk estimates. The risk estimator used for the COPD disease burden is higher than the one used for the respiratory disease burden and therefore leads to a higher disease burden for COPD. In addition, the adverse health effects of ozone can be specifically demonstrated for COPD, and the effects on the respiratory disease burden are mainly caused by COPD. Respiratory mortality is mainly composed of COPD mortality and mortality due to pneumonia. Since the latter is less strongly associated with ozone effects, the health effects of ozone are attenuated. Finally, it should be noted that disease burdens from different models cannot simply be added or subtracted. In this respect, the results presented are plausible on closer examination.

The European Environmental Agency (EEA 2019) has determined the ozone-related YLLs and attributable deaths for Germany using SOMO35. The result was 24,400 YLL (30 YLL per 100,000 inhabitants). Again, a comparison with the results of this project can only be made with caution, because different health outcomes and different exposures were used as a basis (EEA: all-cause mortality and short-term effects, present study: respiratory mortality and long-term effects). In the present study, 7,604 YLL (9.23 YLL per 100,000 population was determined. A comparison with the results of the VeGAS project (Hornberg et al. 2013) is not made because of the even more clearly different input data (short-term effect risks). It should also be noted that the combination of population-weighted long-term exposures with effect estimates from short-term exposure studies raises methodological questions.

Given the complexity of the models used here and the uncertainties of the input data, a presentation of the strengths and weaknesses of this project is absolutely necessary.

This project has several undisputed strengths. These include:

- The quantification of the burden of disease caused by ozone is based on the concept of the environmental burden of disease developed by the WHO (Prüss-Üstün et al. 2003) We consider the application of this model a strength because it has become the relevant standard and reduces the already existing heterogeneity between different disease burden studies. Nevertheless, it is worth recalling the discussion of the limitations of this approach as discussed in Hornberg et al (2013) and Srebotnjak et al (2015).

- The Systematic Umbrella Review and especially the three Systematic Mappings represent a modern concept to assess numerous study results including experimental studies concerning the evidence for an underlying causality.
- The use of the most recent effect estimators of the American Cancer Society (ACS, Turner et al. 2016) and the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC, Weichenthal et al. 2017) as well as other effect estimators published for the first time is considered an additional strength of this study.
- The quantitative summary of effect estimates from different studies (meta-analyses including the confidence intervals of the individual studies) is also a strength of this project because almost all previous disease burden studies on ozone refer to only one effect estimator (von Jerrett et al. 2009), which has been critically noted in the literature (Prueitt & Goodman 2011).
- Effect estimates adjusted for particulate matter, NO_2, and temperature were used to estimate the disease burden of ozone. This is particularly important because for years the use of estimators from "single-pollutant" models has been criticized, often without remedy.
- We consider the title given by the client on the disease burden caused by ozone and the focus on causal effects derived from it as a strength of the project because this focus makes a discussion of causality in association studies unnecessary.
- The resolution of the area-related ozone concentration for a grid of 2 km x 2 km in this study is higher than in all other comparable studies.
- Furthermore, we consider the numerous sensitivity analyses including or excluding individual studies on effect estimators as well as the two exposure indicators on summer-ozone and SOMO35 as strengths because they allowed us to assess the consistency and robustness of the results.

However, this project also has a number of limitations, which will be briefly described below.

- The measures estimated for the burden of disease caused by environmental factors represent key figures for public health. The results of studies on the Environmental Burden of Disease (EBD) are therefore to be used exclusively to derive statements at the population level. Information on the health status of individual individuals cannot be derived from EBD studies. Furthermore, these are estimates that are determined by model calculations. Such model calculations require different assumptions to be made, such as the exposure-response function used or the remaining life expectancy at death.
- In general, the uncertainties of the results of a disease burden study cannot be smaller than the uncertainties of the input data. In this respect, the uncertainties of the input data must be stated.
- The effect estimates originate mainly from large North American studies and the transferability to German conditions is a necessary pragmatic approach because no relevant data from Germany or Europe are available. Of course, this involves some uncertainties.

- With regard to the calculated exposure to ozone, it must be clearly pointed out that this is only the modelled ozone concentration in a certain (small-scale) grid over Germany. This is a very simplified (though common) procedure to estimate exposure, especially because of the different residence times of persons.
- The uncertainty ranges of the disease burden estimates by ozone, as, for example, shown by the confidence intervals, are very large. For this reason, an explicit warning should be issued against uncritical use of the point estimate without specifying the confidence interval.
- Due to the clear methodological differences in the calculation of the burden of disease caused by the air pollutants particulate matter, NO_2, and ozone in Germany, a direct comparison is only possible to a limited extent.
- The ozone concentrations averaged over the summer months and also the SOMO35 cannot adequately represent possible effects of peak exposures.
- When interpreting the results on YLL, it should be taken into account that the lost life years are not equally distributed across all age groups.
- Despite the inherent uncertainties and limitations, we consider the results of this project to be robust overall, provided that the summaries and brief reports are not limited to the point estimates and that the confidence intervals are always stated as a measure of uncertainty.

In summary, the following can be concluded from the present project:

a. Long-term exposure to ozone also contributes to the burden of disease in the German general population. Given a possible increase in ozone concentration (due to climate change), more intensive research on the health effects of ozone is necessary.

b. Estimates of the burden of disease caused by ozone vary greatly from year to year due to variations in ozone concentrations from year to year. It is not recommended to calculate the burden of disease for only one arbitrarily selected year.

c. Even an observation period of ten years is too short to quantify trends in ozone concentrations and thus in the burden of disease.

d. For Europe, and especially for Germany, there is a lack of reliable epidemiological data on the long-term effects of ozone, which should be compensated by secondary data analyses in the context of already implemented projects and by new cohort studies.

e. Interactions of long-term ozone exposure with volatile organic compounds, ultrafine particles and green spaces have not yet been researched internationally with regard to health effects. This is a challenging and innovative field of research.

f. There is a lack of reliable epidemiological results on long-term ozone exposure and the occurrence of asthma and hay fever.

Danksagung

Ein herzliches Dankeschön an die Kolleginnen und Kollegen, die das Vorhaben im Rahmen des Expertinnen- und Expertenworkshops kritisch diskutiert und Anregungen für die fachliche Diskussion gegeben haben: Dr. J. Cyrys, Prof. Dr. C. Hornberg, Dr. O. Mekel, Dr. H. Niemann, Dr. T. Schikowski, Dr. E. von der Lippe. Des Weiteren bedanken wir uns bei den MitarbeiterInnen und den FachbegleiterInnen des Umweltbundesamtes: U. Dauert, S. Feigenspan, A. Krug, S. Kienzler, Dr. HG Mücke, Dr. S. Nordmann, Dr. D. Plaß, Dr. W. Straff, M.Tobollik, D. Wintermeyer

Die Autorinnen und Autoren erklären, dass keine Interessenskonflikte vorliegen.

1 Einleitung

1.1 Projekthintergrund

Das Umweltbundesamt (UBA) hat das Projekt „Quantifizierung der Krankheitslast verursacht durch Ozon-Exposition in Deutschland für die Jahre 2007-2016“ am 31.07.2018 unter der Forschungskennzahl (FKZ) 3718 62 208 0 öffentlich ausgeschrieben. Die Arbeitsgruppe Global Environmental Health des Instituts und der Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin des Klinikums der Universität München, Ludwig-Maximilians-Universität (LMU) München, hat zum 11.10.2018 ein Angebot und auf Rückfrage am 30.10.2018 eine Ergänzung zum Angebot eingereicht. Der Auftrag wurde am 11.12.2018 erteilt. Projektbeginn war der 15.12.2018.

Hintergrund der Ausschreibung ist zum einen die zeitliche Veränderung der Ozonkonzentrationen in Deutschland, die sich durch eine leicht steigende mittlere Ozonkonzentration bei gleichzeitigem leichtem Rückgang der Spitzenkonzentrationen beschreiben lassen (1995-2017) (UBA 2019b). Darüber hinaus möchte das UBA mit diesem Projekt die bereits bestehenden Schätzungen der Gesundheitsrisiken der Bevölkerung durch Feinstaub (UBA 2019a) und Stickstoffdioxid (NO_2) (UBA 2019c) um Ozon ergänzen und dessen Krankheitslast gleichfalls schätzen.

Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt, dass 22 % (Konfidenzintervall, KI: 13-32 %) der globalen Krankheitslast auf Umweltrisikofaktoren zurückzuführen und entsprechend verhinderbar sind (Prüss-Üstün et al. 2016). In diese Schätzung fließt die damals geltende Krankheitslastschätzung der Global Burden of Disease (GBD)-Studie aus dem Jahr 2010 des Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) zu ozonbedingten chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) ein (Lim et al. 2012).

Laut Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD) gelten Feinstaub und bodennahes Ozon als die wichtigsten gesundheitsrelevanten Risikofaktoren in der Außenluft (OECD 2012). Sollten keine neuen politischen Interventionen eingeführt werden, so wird geschätzt, dass in den Großstädten (über 100.000 Einwohnende) der OECD-Länder die Ozonkonzentration zwischen 2010 und 2050 um 35 % steigen wird; in Russland wird der Anstieg sogar auf 90 % geschätzt (OECD 2012).

Die United Nations Economic Commission for Europe (UNECE) hat einen steigenden Trend der Ozonkonzentration in abgelegenen Orten in der nördlichen Hemisphäre festgestellt. In der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts ist die Ozonkonzentration um den Faktor 2 angestiegen, was auf einen Anstieg anthropogener Emissionen der Vorläuferstoffe zurückgeführt wird (OECD 2012).

1.1.1 Bodennahes Ozon

Das Spurengas Ozon ist ein natürlich vorkommender Bestandteil der Luft und liegt unter normalen atmosphärischen Bedingungen gasförmig vor (LfU 2018). Als ein aus drei Sauerstoffatomen bestehendes Molekül (Summenformel O_3) ist Ozon sehr reaktiv und eines der stärksten Oxidationsmittel (Zhang et al. 2019, LfU 2020). Ozon wird nicht direkt emittiert, sondern als sekundärer Luftbestandteil über komplexe photo-chemische Reaktionen bei Vorliegen von Vorläufersubstanzen und höheren Temperaturen gebildet (Lumb 2017, U.S. EPA 2013). Dabei wird plakativ zwischen „gutem“, stratosphärischem und „schlechtem“, troposphärischem Ozon unterschieden (Zhang et al. 2019). Stratosphärisches Ozon macht ca. 90 % des vorkommenden Ozons aus und absorbiert als das Leben auf der Erde schützende Ozonschicht einen Großteil der schädlichen ultravioletten (UV) Strahlung. Troposphärisches,

sogenanntes bodennahes Ozon hingegen wirkt reizend und schädigend auf Zellen von Pflanzen, Tieren und Menschen. Bodennahes Ozon stammt zu einem geringen Teil aus den oberen Luftschichten, wird jedoch größtenteils, vor allem beginnend im Frühjahr mit Anstieg der Temperaturen und einer verstärkten Sonneneinstrahlung, mittels UV-Strahlung aus den Vorläufersubstanzen Stickstoffoxid (NO_x), Kohlenmonoxid (CO) und flüchtige organische Verbindungen (Volatile Organic Compound(s), VOCs) natürlichen und anthropogenen Ursprungs gebildet (LfU 2018, Zhang et al. 2019).

In Abwesenheit oder bei sehr niedrigen Konzentrationen von Vorläufersubstanzen (hier sind insbesondere die Kohlenwasserstoffe zu nennen) erreichen der Auf- und Abbau von Ozon ein von der NO_x-Konzentration, der Strahlungsintensität und der Umgebungstemperatur abhängiges Gleichgewicht (Zhang et al. 2019). Die Ozonbildung wird somit durch das Vorliegen weiterer Vorläufersubstanzen wie VOCs verstärkt, weil diese mit NO zu NO_2 weiterreagieren und somit weniger NO zum Abbau von Ozon zur Verfügung steht (LfU 2020).

Der aktuelle Wissensstand zu bodennahem Ozon und insbesondere zu dessen gesundheitlichen Wirkungen wird durch die kürzlich veröffentlichte Darstellung des Expertenberichtes der U.S. EPA (2020) hervorragend zusammengefasst. Natürliche Quellen der Vorläufersubstanzen sind Emissionen von Pflanzen, Mikroben und Tieren, aber auch andere Faktoren wie Gewitter oder Gärprozesse. Ebenso tragen Schadstoffe, die bei Waldbränden freigesetzt werden, zur Ozonbildung bei (U.S. EPA 2013). Anthropogene NO_x-Quellen stammen allen voran aus dem Kraftfahrzeugverkehr, aber auch jedwede weitere Verbrennung fossiler Brennstoffe z. B. in industriellen Feuerungsanlagen, gewerblichen Einrichtungen oder Privathaushalten trägt zur NO_x-Bildung bei. Kohlenwasserstoffe werden ebenfalls durch den Kraftfahrzeugverkehr und bei der Herstellung und Verwendung lösemittelhaltiger Produkte (Farbstoffe, Lacke) freigesetzt (LfU 2018, Zhang et al. 2019). Zu berücksichtigen ist, dass hohe Temperaturen in den unteren Luftschichten zumeist nicht nur mit einer höheren UV-Strahlung einhergehen, sondern die Ozonbildung auch dahingehend beeinflussen, dass die Kohlenwasserstoffemission aus der Vegetation sowie deren Verdunstung aus z. B. Lösemitteln zunehmen und chemische Reaktionen bei hohen Temperaturen schneller ablaufen (LfU 2020). Da Ozon ein Treibhausgas ist, trägt die verstärkte Bildung bodennahen Ozons ebenfalls zur Erderwärmung und somit für die Ozonbildung förderlichen hohen Temperaturen bei (Zhang et al. 2019).

Die Konzentration bodennahen Ozons ist dementsprechend sehr heterogen und von verschiedenen Faktoren abhängig. Beeinflusst wird sie durch die topographischen Gegebenheiten und die Windverhältnisse. Aufgrund seiner hohen Reaktivität wird Ozon insbesondere bei hoher NO-Konzentration abgebaut. Die Bestandteile gelangen mit dem Wind in weniger stark mit NO belastete Gebiete, wo Ozon bei intensiver Sonneneinstrahlung wiederaufgebaut wird, jedoch aufgrund fehlender NO_x-Emissionsquellen (z. B. Kraftfahrzeugverkehr) weniger effektiv abgebaut wird. Daher werden die höchsten Ozonkonzentrationen nicht im städtischen, sondern im ländlichen Raum gemessen (U.S. EPA 2013). Dementsprechend werden an verkehrsnahen Messstellen die geringsten Ozonhöchstwerte gemessen, da das dort gebildete Ozon durch das NO-Überangebot zu Sauerstoff (O_2) reduziert wird.

Als stark oxidierend wirkendes Gas verursacht Ozon oxidative Schäden an den Zellen sowie den Schleimhäuten der Atemwege und verursacht somit immuninflammatorische Reaktionen in der Lunge. Als kausal werden gemäß der pathophysiologischen Reaktion respiratorische Gesundheitseffekte bei Menschen auf kurzzeitige Expositionen mit Ozon zurückgeführt (U.S. EPA 2013). Weiterhin liegen Hinweise auf ozonbedingte Beeinträchtigungen des Zentralnervensystems und der Fortpflanzungsorgane vor, die epidemiologisch bislang wenig untersucht wurden und deren (kausale) Wirkung nicht nachgewiesen ist (U.S. EPA 2013). Die

Evidenz zum Zusammenhang von Ozon und Krebs ist laut U.S. EPA (2013) vergleichsweise gering. Auch bezüglich kardiovaskulärer Gesundheitseffekte bestehen Unsicherheiten in der wissenschaftlichen Datenlage; da relativ wenig Kenntnis darüber besteht, wie Ozon auf das kardiovaskuläre System wirkt (Zhang et al. 2019). Im Zusammenhang mit Episoden erhöhter Ozon-Konzentrationen kommt es darüber hinaus vermehrt zu Schulfehltagen sowie einer erhöhten Anzahl an Notaufnahmen und Krankenhauseinweisungen (Lin et al. 2008, Strickland et al. 2010, Malig et al. 2016, Tian et al. 2018). Die Evidenzbewertung der (möglicherweise) ozonbedingten Gesundheitseffekte ist Teil dieser Studie (vgl. Kapitel 3).

Zum Schutz der menschlichen Gesundheit gelten gemäß der 39. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (39. BImSchV) und der europaweit geltenden Regelungen (2008/50/EU) folgende Zielwerte: Ozonwerte über 120 µg/m^3 (höchster täglicher 8-Stundenmittelwert) dürfen an höchstens 25 Tagen im Kalenderjahr auftreten, gemittelt über drei Jahre. Langfristig sollen die 8-Stundenmittelwerte 120 µg/m^3 gar nicht mehr überschreiten (https://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm) (EC 2019). Hinzu kommt eine bei 180 µg/m^3 (1-Stundenmittelwert) festgesetzte Informationsschwelle zum Schutz besonders vulnerabler Bevölkerungsgruppen; die Alarmschwelle liegt bei 240 µg/m^3. Die WHO empfiehlt in der Air Quality Guideline (WHO 2006) ein 8-Stunden-Maximum von 100 µg/m^3.

1.1.2 Umweltbedingte Krankheitslast

Für den Vergleich von umweltbezogenen gesundheitlichen Wirkungen wurde das Konzept der umweltbedingten Krankheitslast (Environmental Burden of Disease, EBD) entwickelt, was international breite Anwendung findet (Tobollik et al. 2018). Prominente Vertreterin dieses Konzeptes ist die WHO, die die Methodik Anfang der 1990er Jahre gemeinsam mit der Weltbank und der Harvard School of Public Health entwickelt hat (Murray und Lopez 1996) und bis heute anwendet (Prüss-Üstün et al. 2016). Daneben hat sich das Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) gegründet, welches seit der Global Burden of Disease 2010-Studie alle ein bis zwei Jahre globale Schätzungen der Krankheitslast veröffentlicht (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018; aktuelle Ergebnisse finden sich auf http://www.healthdata.org/gbd). Hinzu kommen Schätzungen der umweltbedingten Krankheitslast für einzelne Länder, die unabhängig von der WHO und dem IHME durchgeführt wurden (z. B. de Hollander und Melse 2004, Hornberg et al. 2013, Lehtomaki et al. 2018, Schneider et al. 2018). Das Kapitel 4.1.2 beinhaltet Informationen zu vorhandenen Schätzungen der ozonbedingten Krankheitslast.

1.2 Projektziele

Das Hauptziel des Projektes besteht darin, die Krankheitslast, die durch Langzeitexpositionen gegenüber Ozon verursacht wird, für die Bevölkerung in Deutschland zu quantifizieren. Dafür werden die folgenden Einzelziele verfolgt:

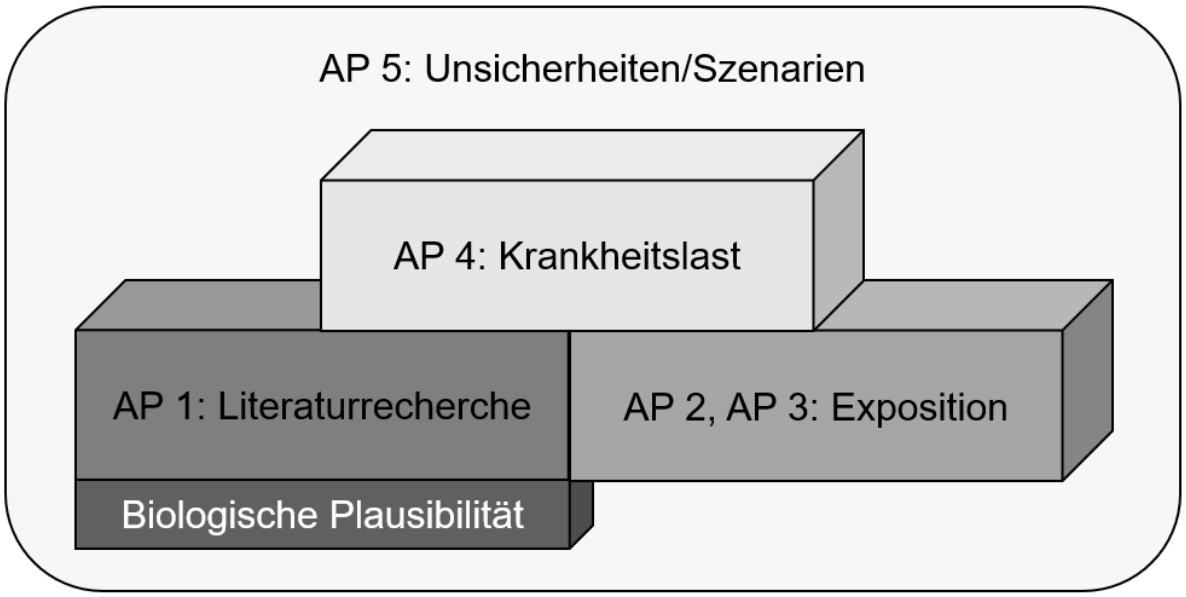
1. Flächendeckende Erfassung der bevölkerungsbezogenen Exposition gegenüber Ozon während der Sommermonate (April bis September) und die Summe von Ozonwerten über 35 ppb (tägliche Maxima der gleitenden 8-Stunden-Mittelwerte) im Verlaufe eines Jahres (SOMO35) in Deutschland für die Jahre 2007-2016.
2. Identifizierung epidemiologischer Studien zur gesundheitlichen Wirkung von bodennahem Ozon (Umbrella Review) und speziell die Identifizierung von Gesundheitsendpunkten mit einer kausalen Wirkung nach Einbeziehung experimenteller Studien in die systematischen Reviews (Systematic Mapping).
3. Quantifizierung der Krankheitslast verursacht durch Ozon in Form von Years Lived with Disability (YLD), Years of Life Lost (YLL) und Disability-Adjusted Life Years (DALYs).

4. Schätzung der Krankheitslast durch Ozon nach Adjustierung für weitere Luftschadstoffe (Feinstaub, NO_2) und Temperatur, sofern die Literaturrecherche geeignete Effektschätzer identifizieren kann.

1.3 Projektstruktur

Das Projekt besteht aus fünf Arbeitspaketen (AP). AP 1, 2 und 3 bilden die Grundlage für AP 4. AP 5 hat eine übergreifende Funktion und ist in allen anderen APs angesiedelt (siehe Abbildung 1). Im Projektverlauf wurden AP 2 und 3 zusammengelegt. Im Unterschied zum Angebot wurde darüber hinaus die Unteraufgabe „Datenrecherche“ von AP 1 zu AP 4 verlegt.

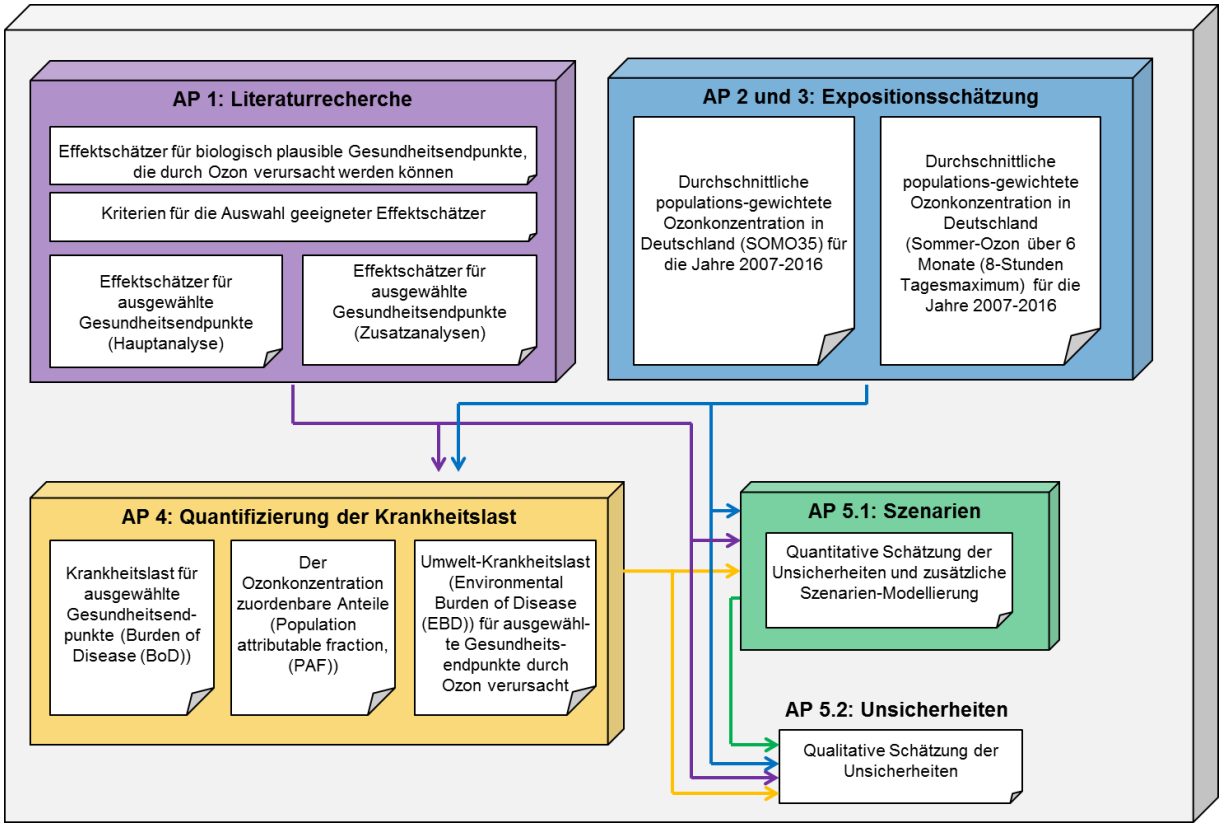
Abbildung 1: Zusammenhänge der Arbeitspakete



Abkürzungen: AP, Arbeitspaket
Quelle: Eigene Darstellung

Die in Abbildung 2 dargestellte Projektstruktur inkl. Arbeitsergebnisse verdeutlicht, wie die Ergebnisse der APs 1, 2 und 3 in AP 5 einfließen, während AP 5.1 die quantitative Unsicherheits- und Szenarienanalysen enthält und AP 5.2 alle im Projekt enthaltenen Unsicherheiten umfasst.

Abbildung 2: Strukturplan des Projektes



Quelle: Eigene Darstellung

1.3.1 Arbeitspaket (AP) 1: Literaturrecherche

AP 1 umfasst entsprechend der Leistungsbeschreibung eine „Literaturrecherche zum aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu gesundheitlichen Wirkungen in Zusammenhang mit einer Ozon-Belastung (Morbidität und Mortalität)“ (UBA 2018). Anhand einer systematischen Literaturrecherche werden die ozonbedingten gesundheitlichen Wirkungen sowie die zugehörigen Effektschätzer (z. B. Relative Risiken, Odds Ratios, Hazard Ratios, Rate Ratios oder Unit Risk-Schätzer) recherchiert, die den Zusammenhang zwischen Exposition und Wirkung beschreiben. Darüber hinaus werden Effektschätzer für Kombinationseffekte (Ozon im Zusammenhang mit weiteren Luftschadstoffen) in das Projekt eingeschlossen, soweit diese vorhanden sind. Berücksichtigt werden Morbidität und Mortalität, Kurzzeit- und Langzeiteffekte sowie Kombinationswirkungen mit anderen Luftschadstoffen.

Anhand einer systematischen Literaturrecherche werden

1. die ozonbedingten gesundheitlichen Wirkungen sowie die zugehörigen Expositions-Wirkungs-Funktionen (EWF) recherchiert.
2. EWFs für Kombinationseffekte (Ozon im Zusammenhang mit weiteren Luftschadstoffen) eingeschlossen, soweit diese vorhanden sind.

Morbidität und Mortalität, Kurzzeit- als auch Langzeiteffekte sowie Kombinationswirkungen mit anderen Luftschadstoffen werden berücksichtigt, um ein möglichst umfassendes Bild zu den durch Ozon verursachten gesundheitlichen Wirkungen zu erhalten.

Es gibt keine allgemein akzeptierte Definition von kurzzeitigen und langzeitigen Expositionen. In diesem Bericht betrachten wir, wie von Pope (2007) beschrieben, Studien mit einer

Expositionsschätzung am aktuellen Tag des gemessenen Ereignisses oder einige Tage zuvor als Kurzzeit-Studien, während Langzeitstudien die Expositionen während eines Jahres oder zumindest während mehrerer Monate analysieren (Pope 2007).

1.3.2 Projektaufstockung: Biologische Plausibilität

Im Rahmen des Projektes war ursprünglich geplant, lediglich die epidemiologische Evidenz der möglichen ozonassoziierten Gesundheitsendpunkte im Rahmen eines systematischen Reviews zu überprüfen. Das entspricht nicht mehr dem aktuellen Stand zu systematischen Reviews, bei dem explizit die Einbeziehung experimenteller Studien gefordert wird (NTP 2015). Zur Stärkung der im Ozon-Projekt zusammengetragenen Evidenz wurde das Projekt wie folgt erweitert: Erstellung eines zusätzlichen systematischen Literaturreviews einschließlich experimenteller Studien (tierexperimentelle und mechanistische/in vitro-Studien) zur Prüfung der biologischen Plausibilität von ausgewählten epidemiologisch bestätigten Gesundheitsendpunkten. Durch die Einbeziehung experimenteller Studien kann die Kausalität des in epidemiologischen Studien nachgewiesenen Zusammenhangs zwischen der Ozon-Exposition und den jeweiligen gesundheitlichen Effekten bestätigt werden.

1.3.3 AP 2 und AP 3: Expositionsschätzung

AP 2 beinhaltet entsprechend der Leistungsbeschreibung die „Schätzung der jährlichen bevölkerungsbezogenen Ozon-Exposition in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016“ (UBA 2018). In AP 3 geht es um die Bestimmung des Belastungsindikators „Flächendeckende mittlere bevölkerungsgewichtete Ozon-Konzentration in Deutschland für die Jahre 2007 bis 2016“ (UBA 2018). AP 2 und 3 werden gemeinsam bearbeitet. Der Bevölkerung von Deutschland wird eine Ozon-Belastung für jedes Jahr zugeordnet, auf deren Basis die Krankheitslast für Deutschland abgeschätzt werden kann (AP 4). Die Expositionsschätzung wird für Deutschland insgesamt sowie unterteilt nach Bundesländern durchgeführt. Für die deutschlandweite Betrachtung wird zusätzlich nach männlich/weiblich und Altersklassen differenziert. Unter „Exposition“ wird im Rahmen dieses Projektes Bezug genommen auf die beiden Indikatoren „Sommerozon“ und SOMO35, die sich aus der Ozon-Konzentration in der Außenluft gemessen an den Hintergrundmessstationen errechnen lassen. Mitunter wird der Begriff „Exposition“ in der Epidemiologie und Toxikologie spezifischer verwendet, weil es bei Luftschadstoffen um die Inhalation von schadstoffbelasteter Luft geht, die von zahlreichen Faktoren, wie zum Beispiel der Aufenthaltsdauer im Freien im Falle der Ozonexposition und des Atemminutenvolumens, abhängt.

1.3.4 AP 4: Quantifizierung der Krankheitslast

AP 4 beinhaltet entsprechend der Leistungsbeschreibung die Quantifizierung der Krankheitslast verursacht durch Ozon für die identifizierten Gesundheitsendpunkte. In AP 4 werden zunächst die notwendigen Gesundheitsdaten zusammengetragen und – bei ausreichender Datenbasis – die Krankheitslast der in AP 1 identifizierten, durch Ozon verursachten Gesundheitsendpunkte mit dazugehörigen Effektschätzern quantifiziert. Die Methodik orientiert sich an der Methodik der WHO (Prüss-Üstün et al. 2003) sowie an Vorarbeiten des UBA. Diesbezüglich sind insbesondere die Arbeiten von Schneider et al. (2018), Hornberg et al. (2013) sowie die Schätzungen des UBA zu Feinstaub (Kallweit und Wintermeyer (2013) zu nennen. Als untere Quantifizierungsgrenze für die Hauptanalysen wurde 65 µg/m^3 gewählt. Dieser Wert entspricht in etwa dem 5. Perzentil der Ozon- bzw. dem 2.5 Perzentil der Sommerozon-Exposition in der „American Cancer Society Study II“ (Turner et al. 2016), der bereits in früheren Krankheitslast-Studien als untere Quantifizierungsgrenze verwendet wurde (Malley et al. 2017). Zudem

entspricht dieser Wert in etwa dem Erwartungswert bzw. Median der Gleichverteilung, die in der GBD-Studie als theoretisches Minimum angenommen wird.

1.3.5 AP 5: Unsicherheiten und Szenarioanalysen

AP 5 enthält laut Leistungsbeschreibung die „Diskussion der Unsicherheiten der Expositions- und Krankheitslastschätzung einschließlich Szenarioanalysen“ (UBA 2018).

Die Analyse von Unsicherheiten erfolgt sowohl qualitativ als auch quantitativ. Dargelegt werden alle im Projekt getroffenen Annahmen, weshalb AP 5 auf allen Projektebenen angesiedelt ist. Es werden quantitative Sensitivitätsbetrachtungen und Szenarioanalysen vorgenommen, indem unterschiedliche Annahmen zur Anwendung kommen. Beispielsweise verdeutlicht die Verwendung unterschiedlicher Effektschätzer je Expositions-Wirkungszusammenhang die Sensitivität, die Robustheit und Belastbarkeit der Ergebnisse. Auch die Berücksichtigung von Konfidenzintervallen ist Inhalt des AP.

2 Methodisches Vorgehen

2.1 Systematische Literaturrecherche

Die Literaturrecherche basiert auf Übersichtarbeiten relevanter Institute und wurde durch eine systematische Recherche aktueller peer-reviewed Literatur ergänzt.

Die Literaturrecherche soll zwei übergeordnete Fragen beantworten:

1. Welche Gesundheitsendpunkte werden durch Ozon verursacht und sollten im Rahmen einer Krankheitslastschätzung zu Ozon berücksichtigt werden?
2. Welche Krankheitslastschätzungen zu Ozon sind bereits verfügbar und können wichtige Hinweise zu Effektschätzern bereitstellen?

Die systematische Literaturrecherche beinhaltet drei Recherchestränge:

A. Übersichtsarbeiten relevanter Institute (Kapitel 2.1.2)

B. Umbrella Review (Kapitel 2.1.3)

C. Systematic Mapping (Kapitel 2.1.4)

Die drei Recherchestränge (A, B und C) generieren die folgenden Ergebnisse:

1. Beschreibung der Evidenz zum Wirkungszusammenhang zwischen Ozon-Belastung und jeweiligem Endpunkt (→ A, B, C)
2. Prüfung der biologischen Plausibilität ausgewählter Wirkungszusammenhänge (→ C)
3. Liste verfügbarer Effektschätzer der möglicherweise durch Ozon verursachten gesundheitlichen Einschränkungen (Gesundheitsendpunkte) (→ A, B, C)

Das Rechercheprotokoll der Recherchestränge B (Umbrella Reviews) und C (Systematic Mapping) ist seit dem 24.04.2019 im International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO; Zugang unter https://www.crd.york.ac.uk/prospero) unter der Registrierungsnummer CRD42019123064 (Zhao et al. 2019) registriert und kann dort frei zugänglich abgerufen werden. PROSPERO ist eine Open Access Datenbank für systematische Reviews in der Planungs-/Durchführungsphase. Die Datenbank soll dazu beitragen, die doppelte Bearbeitung eines Themas zu vermeiden und den Reporting Bias vermindern, indem die ursprünglich geplante Methode von Reviews publiziert wird und im Nachhinein mit den tatsächlich durchgeführten Methoden verglichen werden kann. Ein während des Review-Prozesses verändertes methodisches Vorgehen kann in dem PROSPERO-Eintrag angepasst werden, muss jedoch begründet werden. Die Angabe der Registrierungsidentitätsnummer ist Inhalt der Kriterien der Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA) (Moher et al. 2009). Wissenschaftliche Fachzeitschriften wie Environmental Health Perspectives (siehe: https://ehp.niehs.nih.gov/authors/reviews) begrüßen zudem eine Registrierung, andere, wie BMC Systematic Review, fordern sogar eine solche Registrierung (siehe: https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/submission-guidelines/preparing-your-manuscript/protocol).

Im Folgenden werden zunächst die verwendeten Literaturdatenbanken beschrieben (Kapitel 2.1.1), bevor Details zu den drei Recherchesträngen aufgeführt werden. Die Methoden zur Identifikation der sicher mit Ozon assoziierten Gesundheitsendpunkte (Kapitel 2.1.5) und zur Auswahl von Effektschätzern werden ebenfalls beschrieben.

2.1.1 Literaturdatenbanken

Entsprechend der PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)-Kriterien ist es üblich, Recherchen für systematische Reviews mindestens anhand von zwei Literaturdatenbanken durchzuführen. Ausgewählt wurden die Datenbanken PubMed und Web of Science (WoS).

PubMed (www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed) ist eine Plattform mit kostenlosem Zugang, die den Zugriff zu insbesondere biomedizinischen Literaturdatenbanken ermöglicht und Links zu Volltexten bereithält. PubMed beinhaltet 22 Millionen Einträge und wurde vom National Center for Biotechnology Information (NCBI) entwickelt, welches eine Abteilung der U.S. National Library of Medicine (NLM) der National Institutes of Health (NIH) ist. Die Hauptkomponente von PubMed ist die NLM-Datenbank MEDLINE, die 19 Millionen Einträge bereitstellt (Canese und Weis 2013). MEDLINE ist die Onlineversion des 1964 entwickelten Abfragesystems MEDLARS (MEDical Literature Analysis and Retrieval System) und beinhaltet Literatur, die seit dem Jahr 1966 publiziert wurde (NLM 2019). PubMed wurde 1996 als Testversion (seit 1997 als Vollversion) online gestellt, um die Bekanntheit von MEDLINE zu erhöhen und den Zugriff zu gewährleisten. PubMed ist spezialisiert auf Literatur aus den folgenden Bereichen: Biomedizin, Gesundheit, Lebenswissenschaften, Verhaltenswissenschaft, Chemie, Biotechnik (Canese und Weis 2013).

WoS ist eine sehr umfangreiche und multidisziplinäre Datenbank. WoS ist ein Produkt des Institute for Scientific Information (ISI), gegründet von Eugene Garfield im Jahr 1960, welches als Anwendung innerhalb der multidisziplinären Plattform Web of Knowledge im Jahre 1997 den Weg ins Internet gefunden hat. Eugene Garfield hat seine Idee einer Zitationsdatenbank erstmals 1955 veröffentlicht (Garfield 1955). Bereits 1992 wurde ISI von Thomson Reuters übernommen und ist mittlerweile bei Clarivate Analytics angesiedelt (Li et al. 2018a). WoS beinhaltet Einträge, die bis ins Jahr 1898 zurückgehen und sind nicht auf eine Disziplin beschränkt (Clarivate Analytics 2018). Der Standarddatensatz von WoS wird Web of Science Core Collection genannt und beinhaltet mehr als 73 Millionen Einträge (Clarivate Analytics 2019).

Durch die Auswahl der beiden Datenbanken konnte ein breites Spektrum an Literatur in die Recherche einbezogen werden. Zusätzlich wird die Recherche in grauer Literatur in Kapitel 2.1.2 beschrieben.

2.1.2 Übersichtsarbeiten relevanter Institute

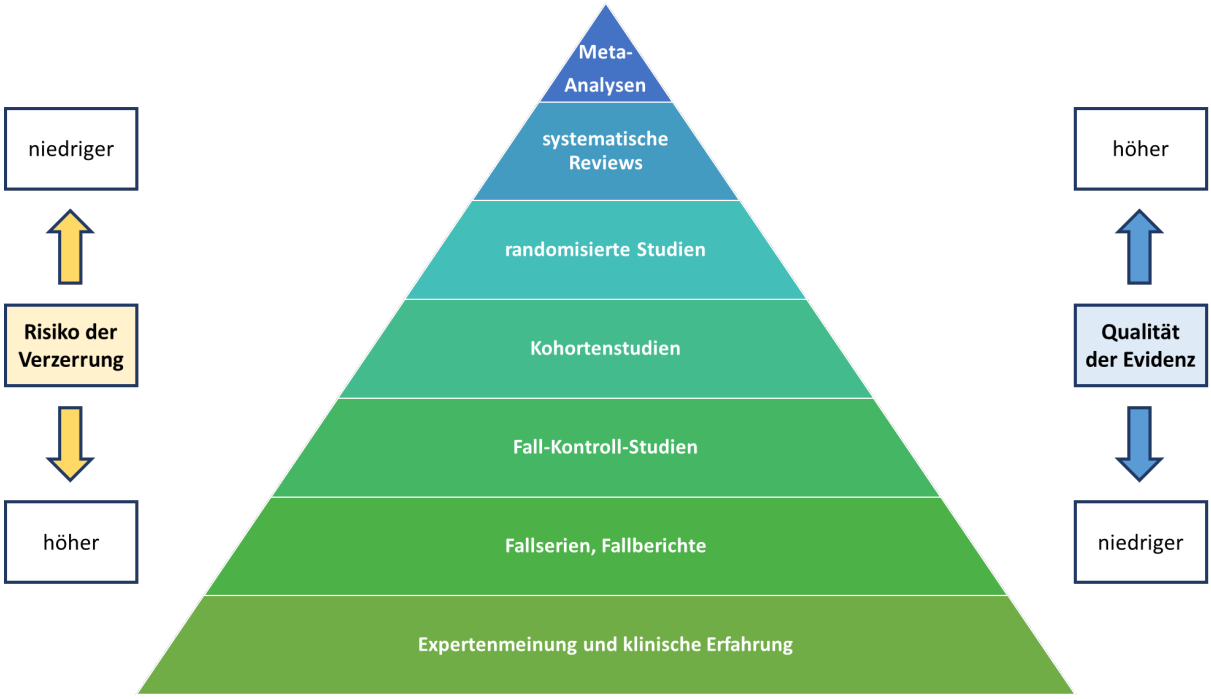
Übersichtsarbeiten relevanter Institute erscheinen i. d. R. nicht in wissenschaftlichen Zeitschriften und Literaturdatenbanken wie PubMed, sondern als Berichte auf den eigenen Internetseiten. Die als „graue Literatur“ bezeichneten Berichte beinhalten oftmals Ergebnisse langjähriger Arbeiten von internationalen Expertinnen- und Expertenteams, die u. U. Handlungsempfehlungen ableiten. Diese Informationsquellen stellen wichtige Erkenntnisse bereit, auf denen durch Hinzunahme aktueller Literatur (vgl. Kapitel 2.1.6.2) aufgebaut werden kann.

Die Internetseiten der international relevanten Institute, die Schneider et al. (2018) in ihrem Bericht in Tabelle 3 auf Seite 59 zusammengestellt hatten, wurden nach Übersichtsarbeiten zu ozonbedingten Gesundheitsendpunkten durchsucht.

2.1.3 Umbrella Review

Die WHO empfiehlt, Relative Risiken zur Schätzung des attributablen Anteils (Population Attributable Fraction (PAF)) von gepoolten Auswertungen wie Metaanalysen zu verwenden (WHO 2020). Zudem können Metaanalysen auf der höchsten Evidenzstufe angesiedelt werden (Biondi-Zoccai 2016, siehe Abbildung 3). Deshalb wird im Rahmen dieses Ozon-Projektes ein Schwerpunkt auf Metaanalysen epidemiologischer Studien gelegt, um die Evidenz eines Wirkungszusammenhangs bewerten zu können. Als Reviewmethode wurde entsprechend das Umbrella Review ausgewählt.

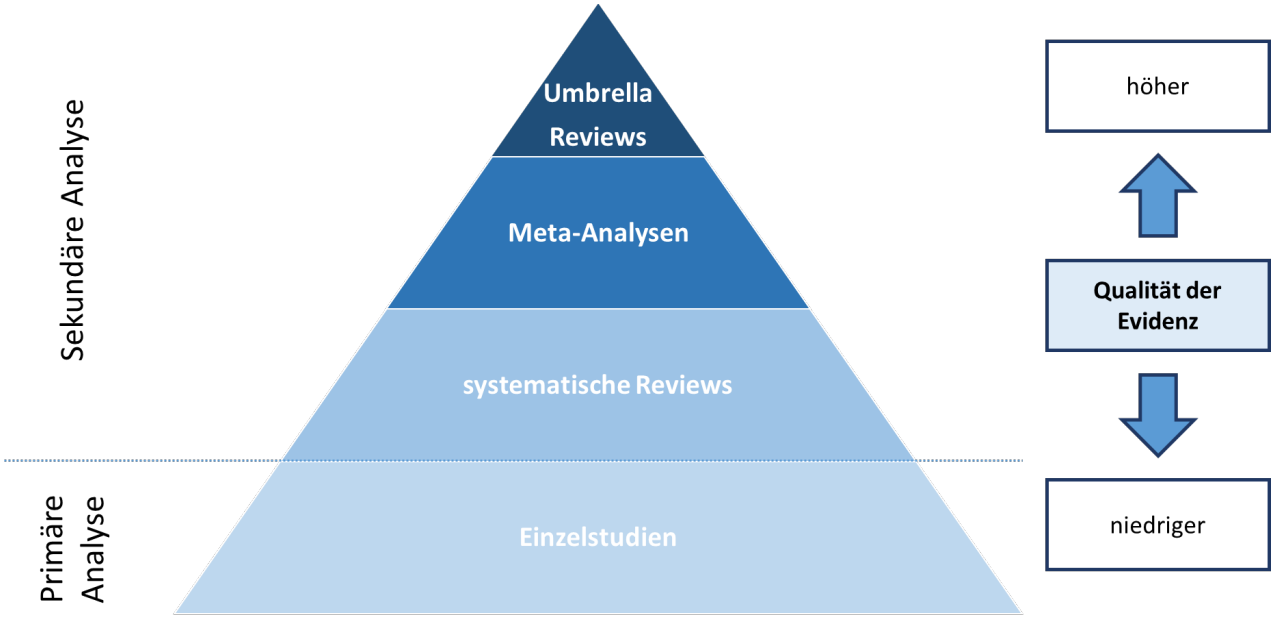
Abbildung 3: Hierarchische Struktur verschiedener Informationsquellen, um die Evidenz einzuschätzen



Quelle: Adaptiert von Biondi-Zoccai (2016)

Ein Umbrella Review ist ein systematisches Review von systematischen Reviews und Metaanalysen. Umbrella Reviews repräsentieren das höchste Level der Evidenzsynthese (Abbildung 4), da die aktuell verfügbaren systematischen Reviews und Metaanalysen zusammengeführt werden (Fusar-Poli und Radua 2018).

Abbildung 4: Hierarchie der Evidenzsynthese



Quelle: Adaptiert von einer Abbildung in Fusar-Poli und Radua 2018, S. 96

Das Rechercheprotokoll des Umbrella Reviews ist auf PROSPERO registriert (Registrierungsnummer CRD42019123064 (Zhao et al. 2019). Details und die wichtigsten Informationen sind hier zusammengefasst:

In dem aktuellen Projekt werden im Rahmen des Umbrella Reviews systematische Reviews und Metaanalysen epidemiologischer Studien sämtlicher (möglicherweise) mit Ozon assoziierter Gesundheitsendpunkte recherchiert. Neben der Datenbankrecherche (PubMed und WoS) wird das Schneeballverfahren angewendet. Der Suchstring für PubMed und WoS ist in Tabelle 1 enthalten.

Tabelle 1: Recherchebegriffe für die Datenbankrecherche des Umbrella Reviews

Datenbank	Recherchebegriff
PubMed	((("ozone" [tiab] OR "O3" [tiab]) AND ("systematic review"[tiab] OR "systematic"[tiab] OR "meta-analysis"[tiab] OR "meta"[tiab])) AND ("English" [Language] OR "German" [Language])) OR ((("ozone"[mesh]) AND ("systematic review"[Publication Type] OR "meta-analysis"[Publication Type])) AND ("English" [Language] OR "German" [Language]))
Web of Science	((((TS=("ozone" OR "O3")) OR (TI=("ozone" OR "O3"))) AND ((TS=("systematic review" OR "meta-analysis" OR "systematic" OR "meta")) OR (TI=("systematic review" OR "meta-analysis" OR "systematic" OR "meta")))) *AND* ***LANGUAGE***: (English) *OR* ((((TS=("ozone" OR "O3")) OR (TI=("ozone" OR "O3"))) AND ((TS=("systematic review" OR "meta-analysis" OR "systematic" OR "meta")) OR (TI=("systematic review" OR "meta-analysis" OR "systematic" OR "meta")))) *AND* ***LANGUAGE***: (German)
Gesamttreffer (Brutto)	1867
Duplikate	177
Gesamttreffer (Netto)	1690

Die Einschlusskriterien sind wie folgt definiert: "We will include systematic reviews and meta-analyses investigating ambient ozone exposure and related health effects, written in English or German. We have no further filters, for instance, publication time for the included studies." (Zhao et al. 2020).

Die Ergebnisse der Recherche werden in einem PRISMA-Fließdiagramm (vergleiche Kapitel 3.1.2) dargestellt.

Das Abstract- bzw. Volltextscreening wurde von zwei Reviewern unabhängig voneinander durchgeführt. Während Reviewer 1 die Abstracts aller 1690 identifizierten Publikationen bewertete, wurden mittels der Microsoft Excel-Funktion =ZUFALLSBEREICH (1;1690) 10 % (n=169) der Publikationen zufallsbasiert ausgewählt und von dem zweiten Reviewer hinsichtlich des Ein- und Ausschlusses bewertet. Zufallszahlen, die doppelt auftraten oder auf eine als Duplikat aussortierte Publikation verwiesen, wurden neu generiert. Konnte anhand des Abstracts kein begründeter Ein- oder Ausschluss einer Publikation erfolgen, wurde zusätzlich der jeweilige Volltext herangezogen.

2.1.4 Systematic Mapping

Systematic Maps, Mapping Reviews (Grant und Booth 2009) oder auch Systematic Evidence Maps (SEMs) (Wolffe et al. 2019) sind die übersichtliche Darstellung des Forschungsstandes eines breiten Forschungsfeldes (Miake-Lye et al. 2016). SEMs sind ein ressourcenschonendes Werkzeug, um existierende Publikationen nutzbar zu machen und für Entscheidungsprozesse zu verwenden (Wolffe et al. 2019). Ergebnisse werden nutzerfreundlich aufbereitet (z. B. visuelle Darstellung, Diagramme, Tabellen) (Miake-Lye et al. 2016, Schmucker et al. 2013).

Geschichtlich ist das Systematic Mapping ein sozialwissenschaftlicher Ansatz, der vom Social Care Institute for Excellence (SCIE) für sozialwissenschaftliche Fragestellungen (Clapton et al. 2009) auf Grundlage der Arbeiten des Evidence for Policy and Practice Information and Coordinating (EPPI) Centre der University of London, Institute of Education, laut Bates et al.

(2007) Mitte der 1990er Jahren entwickelt wurde. EPPI verwendete ursprünglich den Begriff „descriptive mapping“ (Bates et al. 2007); erst SCIE prägte den Begriff „Systematic Mapping“ und entwickelte Handlungsempfehlungen für Nutzende (Clapton et al. 2009) (geschichtlich zusammengefasst von James et al. 2016). Die begriffliche Abgrenzung (Systematic Evidence Maps, Systematic Mapping, Evidence Maps, Descriptive Mapping, etc.) ist unscharf (James et al. 2016, Schmucker et al. 2013). Es handelt sich um eine flexible Methode, für die bisher keine festen Regeln vorhanden sind, so dass individuelle Anpassungen erlaubt sind (Wolffe et al. 2019).

SEMs werden derzeit international umfangreich angewendet (Schmucker et al. 2013) und haben Eingang in weitere Disziplinen gefunden, z. B. Umweltwissenschaften (James et al. 2016) und Chemikaliensicherheit sowie Risikomanagement (Wolffe et al. 2019).

Die Methode des Systematic Mappings wird im Rahmen des Ozon-Projektes zur Klärung des Kenntnisstandes im Hinblick auf COPD und Diabetes verwendet, um die beiden folgenden Ziele zu erreichen:

Das erste Ziel des Systematic Mappings ist die Beurteilung der biologischen Plausibilität der Gesundheitsendpunkte, die auf Grund vorhandener Metaanalysen epidemiologischer Studien mit stärkster Evidenz bewertet wurden. Hierfür werden experimentelle Studien (tierexperimentelle und mechanistische / in vitro-Studien) im Rahmen des Systematic Mappings recherchiert und übersichtlich zusammengestellt. Neueste Empfehlungen zu systematischen Reviews fordern die Prüfung der biologischen Plausibilität (NTP 2015), was somit in dem aktuellen Projekt gewährleistet wird. Die Recherche der experimentellen Studien wird nicht zeitlich begrenzt. Dieser Rechercheschritt soll die kausalen Beziehungen zwischen Ozon und gesundheitlichem Endpunkt bestätigen.

Das zweite Ziel des Systematic Mappings ist die Recherche aktueller epidemiologischer Studien seit Publikation der letzten Metaanalyse zu dem entsprechenden Endpunkt. Dabei handelt es sich ausschließlich um Originalarbeiten und nicht um Reviews oder Metaanalysen, die ja bereits im Umbrella Review eingeschlossen wurden. Die Ergebnisse der aktuellen Originalarbeiten werden ergänzend zu der qualitativen Beschreibung der Evidenz des Endpunktes herangezogen. Außerdem sollen Effektschätzer extrahiert werden, die u. U. zur Krankheitslastschätzung herangezogen werden können. Siehe Kapitel 2.3.2 und 3.3 zur Auswahl von Effektschätzern für die Krankheitslastquantifizierung.

Die Prüfung der biologischen Plausibilität wird für die Gesundheitsendpunkte mit überzeugender Evidenz (vgl. Kapitel 3.1.4) durchgeführt. Unabhängig von der Evidenzprüfung wurde der Gesundheitsendpunkt COPD frühzeitig für das Systematic Mapping festgelegt. Grund für diese Vorauswahl ist, dass die internationalen Krankheitslaststudien zur Global Burden of Disease (GBD) COPD-Mortalität als einzigen ozonbedingten Gesundheitsendpunkt einbeziehen. Diese GBD-Studien haben COPD als biologisch plausiblen Endpunkt von Ozonwirkungen beurteilt. Allerdings erfolgte diese Beurteilung allein auf Grundlage epidemiologischer Studien (vergleiche zum Beispiel GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018, Anhang 1, S. 22). Die Beurteilung auf Grundlage experimenteller Studien für COPD erfolgt erstmals im Rahmen dieses Projekts. Um zusätzlich zu dem respiratorischen Gesundheitsendpunkt COPD einen nicht-respiratorischen Endpunkt zu berücksichtigen, wird die Evidenz für Diabetes einer Prüfung durch SEMs unterzogen, weil das Umbrella Review Diabetes als einen möglichen Kandidaten identifiziert hat.

Das Rechercheprotokoll des Systematic Mappings ist ebenfalls online auf PROSPERO sowie in Zhao et al. (2020) verfügbar (Registrierungsnummer CRD42019123064) (siehe Tabelle 2 und Tabelle 3).

Tabelle 2: Recherchebegriffe für die Datenbankrecherche des Systematic Mappings auf COPD

Datenbank	Recherchebegriff
PubMed	(((“ozone” [tiab] OR “O3” [tiab]) AND (“chronic obstructive pulmonary disease”[tiab] OR COPD[tiab] OR “chronic obstructive airway disease” [tiab] OR “pulmonary emphysema” [tiab])) AND (“English” [Language] OR “German” [Language])) OR (((“ozone”[mesh]) AND (“Pulmonary Disease, Chronic Obstructive”[mesh] OR “pulmonary emphysema” [mesh])) AND (“English” [Language] OR “German” [Language]))
Web of Science	((((TS=("ozone" OR "O3")) OR (TI=("ozone" OR "O3"))) AND ((TS=(" chronic obstructive pulmonary disease " OR "COPD")) OR (TI=(" chronic obstructive pulmonary disease " OR "COPD"))))) *AND* ***LANGUAGE***: (English) *OR* ((((TS=("ozone" OR "O3")) OR (TI=("ozone" OR "O3"))) AND ((TS=(" chronic obstructive pulmonary disease " OR "COPD")) OR (TI=(" chronic obstructive pulmonary disease " OR "COPD"))))) *AND* ***LANGUAGE***: (German)
Gesamttreffer (Brutto)	560
Duplikate	192
Gesamttreffer (Netto)	368

Tabelle 3: Recherchebegriffe für die Datenbankrecherche des Systematic Mappings auf Diabetes

Datenbank	Recherchebegriff
PubMed	((diabet*[tiab] AND (ozone[tiab] OR "o3"[tiab])) AND (English[Language] OR German[Language])) OR ((Diabetes Mellitus[mesh] AND ozone[tiab]) AND (English[Language] OR German[Language]))
Web of Science	((((TS=("ozone" OR "O3")) OR (TI=("ozone" OR "O3"))) AND ((TS=("diabetes" OR "diabetic" OR “diabetes mellitus”)) OR (TI=("diabetes" OR "diabetic" OR “diabetes mellitus”))))) *AND* ***LANGUAGE***: (English) *OR* ((((TS=("ozone" OR "O3")) OR (TI=("ozone" OR "O3"))) AND ((TS=("diabetes" OR "diabetic" OR “diabetes mellitus”)) OR (TI=("diabetes" OR "diabetic" OR “diabetes mellitus”))))) *AND* ***LANGUAGE***: (German)
Gesamttreffer (Brutto)	456
Duplikate	156
Gesamttreffer (Netto)	300

2.1.5 Evidenzbewertung von Ozon-Endpunkt-Paaren

Die Exposition mit bodennahem Ozon wird mit unterschiedlichen Gesundheitsendpunkten in Verbindung gebracht, die anhand der Übersichtsarbeiten relevanter Institute (Kapitel 2.1.2) und des Umbrella Reviews, welches sich auf aktuelle Metaanalysen bezieht (Kapitel 2.1.3), zusammengestellt werden. Krankheitslastschätzungen sollen jedoch ausschließlich jene Expositions-Endpunkt-Paare einbeziehen, für die die kausale Wirkung gegeben ist (vgl. den Titel

des Projektes). Wenn die Evidenz zwischen Exposition und Endpunkt Zweifel im Hinblick auf die Kausalität aufweist, wird keine Quantifizierung vorgenommen.

Die Evidenzprüfung erfolgt anhand der folgenden Schritte:

1. Zusammenfassung der Evidenzbewertungen relevanter Institute
2. Qualitätsprüfung der im Umbrella Review identifizierten Metaanalysen und Ausschluss qualitativ nicht ausreichender Metaanalysen
3. Prüfung des Level of Evidence der im Umbrella Review identifizierten Metaanalysen, die die Mindestqualitätsanforderungen erfüllen

Die Zusammenfassung der Evidenzbewertungen relevanter Institute erfolgt qualitativ durch die Beschreibung der Berichte. Das methodische Vorgehen der Qualitätsprüfung und Prüfung des Level of Evidence der Metaanalysen werden im Folgenden genauer beschrieben.

2.1.5.1 Qualitätsprüfung der Metaanalysen

Die im Umbrella Review identifizierten Metaanalysen werden einer Qualitätsbewertung unterzogen. Metaanalysen, die die Qualitätsanforderungen nicht erfüllen, könnten zu verzerrten Ergebnissen führen. Die Qualität der Metaanalysen wird mit AMSTAR 2 bewertet. AMSTAR steht für "A MeaSurement Tool to Assess Systematic Reviews" und beinhaltet elf Items (Kriterien), um die Qualität systematischer Reviews von randomisierten Studien aus dem Gesundheitsbereich zu beurteilen. AMSTAR 2 ist die Erweiterung, die 16 Kriterien beinhaltet und ebenso für nicht-randomisierte Studien geeignet ist (Shea et al. 2017). Von den 16 Items werden sieben als „Critical Domains" (Kernbereiche) eingestuft, die einen erheblichen Einfluss auf die Qualität von Reviews und deren Schlussfolgerungen haben (Shea et al. 2017).

In Anlehnung an die K.O.-Kriterien des NO_2-Projektes wurde den folgenden AMSTAR 2-Kriterien eine besondere projektbezogene Relevanz zugeordnet: Das AMSTAR 2-Kriterium Nr. 8 und die Kernbereiche 9 und 11 entsprechen den K.O.-Kriterien Nr. 1 bis 4 aus dem NO_2-Projekt. Das 5. K.O.-Kriterium aus dem NO_2-Projekt, welches die Angabe von Konfidenzintervallen für Effektschätzer erfragt, wird nicht mit AMSTAR 2 abgedeckt und wurde als zusätzliches Kriterium aufgenommen (Nr. 17 in Tabelle 4). Die vier beschriebenen Kriterien (Nr. 8, 9, 11 aus AMSTAR 2 und Nr. 17 aus dem NO_2-Projekt) werden projektbezogen als sehr relevant beurteilt (siehe Tabelle 4) und müssen für eine Berücksichtigung der Metaanalyse in der aktuellen Studie mindestens erfüllt werden.

Anhand dieser Strategie werden die folgenden Qualitätsklassen von Metaanalysen festgelegt:

- Klasse 1: Alle 16 AMSTAR 2-Kriterien und das zusätzliche Kriterium aus dem NO_2-Projekt (Nr. 17 in Tabelle 4) sind erfüllt.
- Klasse 2: Alle 7 AMSTAR 2-Kernbereiche und das zusätzliche Kriterium aus dem NO_2-Projekt (Nr. 17 in Tabelle 4) sind erfüllt.
- Klasse 3: Projektbezogen qualitativ gute Metaanalysen: die vom Projektteam als relevant[1] oder sehr relevant beurteilten Kriterien sind erfüllt.

[1] Ein AMSTAR 2-Kernbereich wurde projektbezogen nicht als relevant bewertet: Der AMSTAR 2-Kernbereich Nummer 7, der nach einer Liste der ausgeschlossenen Studien und einer Begründung des Ausschlusses fragt, wurde als vernachlässigbar eingestuft. Diese Beurteilung beruht darauf, dass, wenn durch Erfüllung des Kernbereichs Nummer 2, nämlich Festlegung des Reviewprotokolls vor Durchführung des Reviews und Dokumentation von Abweichungen, die Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien gewährleistet ist, eine ausführliche Präsentation der ausgeschlossenen Studien nicht als zwingend erforderlich erscheint.

- Klasse 4: Projektbezogen qualitativ akzeptable Metaanalysen: alle Kriterien, die den „K.O.-Kriterien“ aus dem NO_2-Projekt entsprechen, sind erfüllt.
- Klasse 5: Qualitativ nicht ausreichende Metaanalysen: die vier für das Projekt als relevant eingestuften Kriterien sind nicht erfüllt.

Tabelle 4: Liste der AMSTAR 2-Kriterien und Kernbereiche (Shea et al. 2017) ergänzt um das „K.O.-Kriterium“ Nr. 5 aus dem NO_2-Projekt (Schneider et al. 2018) und Beurteilung ihrer Relevanz für das Ozon-Projekt

Nr.	Qualitätskriterien. Nr. 1 bis Nr. 16 sind die AMSTAR 2-Kriterien (Items), Nr. 17 ist das 5. K.O.- Kriterium aus dem NO_2-Projekt.	Qualitätsklasse*				
		1	2	3	4	5
1	Did the research questions and inclusion criteria for the review include the components of PICO?	Ja	/	/	/	Mindestens eines der Kriterien Nr. 8, 9, 11 und 17 ist nicht erfüllt.
2	Did the report of the review contain an explicit statement that the review methods were established prior to the conduct of the review and did the report justify any significant deviations from the protocol?	Ja	Ja	Ja	/	
3	Did the review authors explain their selection of the study designs for inclusion in the review?	Ja	/	/	/	
4	Did the review authors use a comprehensive literature search strategy?	Ja	Ja	Ja	/	
5	Did the review authors perform study selection in duplicate?	Ja	/	/	/	
6	Did the review authors perform data extraction in duplicate?	Ja	/	/	/	
7	Did the review authors provide a list of excluded studies and justify the exclusions?	Ja	Ja	/	/	
8	Did the review authors describe the included studies in adequate detail?	Ja	/	/	Ja	
9	Did the review authors use a satisfactory technique for assessing the risk of bias (RoB) in individual studies that were included in the review?	Ja	Ja	Ja	Ja	
10	Did the review authors report on the sources of funding for the studies included in the review?	Ja	/	/	/	
11	If meta-analysis was performed did the review authors use appropriate methods for statistical combination of results?	Ja	Ja	Ja	Ja	
12	If meta-analysis was performed, did the review authors assess the potential impact of RoB in individual studies on the results of the meta-analysis or other evidence synthesis?	Ja	/	/	/	
13	Did the review authors account for RoB in individual studies when interpreting/discussing the results of the review?	Ja	Ja	Ja	/	
14	Did the review authors provide a satisfactory explanation for, and discussion of, any heterogeneity observed in the results of the review?	Ja	/	/	/	
15	If they performed quantitative synthesis did the review authors carry out an adequate investigation of publication bias (small study bias) and discuss its likely impact on the results of the review?	Ja	Ja	Ja	/	
16	Did the review authors report any potential sources of conflict of interest, including any funding they received for conducting the review?	Ja	/	/	/	
17	Gibt es Angaben zur Standardabweichung bzw. zum Konfidenzintervall des Effektschätzers?	Ja	Ja	Ja	Ja	
* Eine Beschreibung der Klassen erfolgt im Text vor dieser Tabelle.						

Metaanalysen einer höheren Qualitätsklasse sind vertrauenswürdiger als Metaanalysen niedriger Klassen. Eine Beschreibung der Unsicherheiten und eine genaue Prüfung der Verwendbarkeit von Metaanalysen niedrigerer Klassen erfolgt im Rahmen der qualitativen Beschreibung der Evidenz (Kapitel 2.1.4) bzw. im Rahmen der Auswahl von Effektschätzern. Metaanalysen der Klasse 5 werden von dem Projekt ausgeschlossen. Somit finden die im NO_2-Projekt angewendeten K.O.-Kriterien in vergleichbarer Form auch im Ozon-Projekt Anwendung.

2.1.5.2 Prüfung des Evidenzlevels für Metaanalysen

Die Evidenzbewertung des Wirkungszusammenhangs der Metaanalysen der Qualitätsklassen 1 bis 4 (siehe Kapitel 2.1.5.1) erfolgt in Anlehnung an vorherige Umbrella-Reviews (Belbasis et al. 2015, Bellou et al. 2016, Bellou et al. 2017). Das Forschungsteam um Belbasis und Bellou hat Kriterien zur Evidenzbewertung zu Grunde gelegt, die für das aktuelle Projekt angepasst wurden und in Tabelle 5 aufgelistet sind. Es konnten nicht alle Kriterien von Belbasis et al. (2015) und Bellou et al. (2016,2017) in der aktuellen Studie berücksichtigt werden. Der Grund ist, dass zwei Kriterien explizit berechnet werden müssten und zudem die dafür benötigten Daten nicht

immer in den Metaanalysen präsentiert werden. Diese müssten folglich angefragt werden, was den Projektumfang übersteigt[2].

Einbezogen wurden die folgenden Kriterien für **starke („convincing“) Evidenz**:

1. die Metaanalyse bezieht mindestens drei Studien ein,
2. es werden signifikante Ergebnisse (p-Wert: < 0,05) berichtet,
3. es werden mindestens 1000 Fälle eingeschlossen,
4. die eingeschlossenen Studien sind nicht erheblich heterogen (ab einem I^2 von 50 % nach Higgins/Thompson kann von einer „erheblichen Heterogenität“ ausgegangen werden (Knippschild et al. 2015); ein I^2-Wert unter 50 % wird entsprechend positiv bewertet.),
5. es wurde kein Publikationsbias festgestellt (übliche Testverfahren sind Egger’s Test oder Beggs‘ Test für Asymmetrie. Sind die Tests signifikant, so liegt eine Asymmetrie im Funnel Plot vor; ein Publikationsbias wurde identifiziert (Egger et al. 1997)).

Für moderate („highly suggestive“) Evidenz werden die Kriterien Heterogenität und/oder Publikationsbias nicht erreicht, dafür wird allerdings das folgende Kriterium erfüllt:

1. Statistisch signifikanter Effekt bei der größten eingeschlossenen Studie.

Sollte dieses Kriterium und die Kriterien Heterogenität und Publikationsbias nicht erfüllt sein oder weniger als 1000 Fälle einbezogen worden sein, wird von hinweisender („suggestive“) Evidenz gesprochen. Nicht signifikante Metaanalysen stellen die letzte Klasse dar.

[2] Neben den in Tabelle 5 aufgeführten Kriterien haben Belbasis et al. (2015) und Bellou (2016, 2017) die folgenden Kriterien berücksichtigt: Metaanalyse p-Wert ($<10^{-6}$ für Klasse I und II; $<10^{-3}$ für Klasse III), 95 % Vorhersage-Intervall schließt die Null ein (für Klasse I).

Tabelle 5: Kriterien zur Bewertung der Evidenz von Ozon-Endpunkt-Paaren in Metaanalysen angepasst auf Grundlage von Belbasis et al. (2015), Bellou et al. (2016), Bellou et al. (2017)

Evidenz	Klasse	Kriterien
Stark (“Convincing”)	Klasse I	Mehr als zwei Studien werden in die Metaanalyse[3] einbezogen, signifikante Ergebnisse (p-Wert < 0,05, Anzahl Fälle: > 1000, Heterogenität I^2 < 50 %, kein identifizierter Publikationsbias
Moderat (“Highly suggestive”)	Klasse II	Mehr als zwei Studien werden in die Metaanalyse[3] einbezogen, signifikante Ergebnisse (p-Wert < 0,05, Anzahl Fälle: > 1000 in der größten Studie mit statistisch signifikantem Effekt, Kriterien für eine Kategorisierung nach Klasse I sind nicht erfüllt
Hinweisend (“Suggestive”)	Klasse III	Mehr als zwei Studien werden in die Metaanalyse[3] einbezogen, signifikante Ergebnisse (p-Wert < 0,05, Anzahl Fälle: > 1000, Kriterien für eine Kategorisierung nach Klasse I oder II sind nicht erfüllt
Schwach (“Weak”)	Klasse IV	Signifikante Ergebnisse (p-Wert < 0,05) Kriterien für eine Kategorisierung nach Klasse I bis III sind nicht erfüllt
Nicht-signifikant	Klasse 5 (Null)	Metaanalyse ist nicht signifikant (p-Wert > 0.05)

2.1.6 Recherche von Krankheitslaststudien zu Ozon

Ziel der Recherche war, Krankheitslaststudien zu Ozon zu identifizieren, um auf Vorarbeiten aufbauen zu können und um Vorgehensweisen und methodische Entscheidungen aus Vorarbeiten berücksichtigen zu können. Somit konnte das Projekt bestmöglich auf Grundlage des aktuellen Forschungsstandes ausgerichtet werden. Insbesondere die folgenden Informationen waren dabei von Interesse: quantifizierte Gesundheitsendpunkte und Effektschätzer, Methoden zur Ozon-Expositionsschätzung (z. B. Sommer-Ozon oder SOMO35) und die unteren Quantifizierungsgrenzen.

Die Recherche schloss neben wissenschaftlichen Artikeln auch graue Literatur mit ein, so dass in Datenbanken als auch auf ausgewählten Internetseiten recherchiert wurde. Eine Schneeballsuche wurde zusätzlich angewendet, um sowohl Originalarbeiten als auch graue Literatur zu finden. Die identifizierten Krankheitslaststudien zu Ozon wurden lediglich zu Vergleichszwecken im Hinblick auf die Bewertung der Ergebnisse dieses Projektes herangezogen.

2.1.6.1 Datenbankrecherche

Wissenschaftliche Artikel wurden im Rahmen von Datenbankrecherchen in PubMed und WoS (siehe Kapitel 2.1.1) recherchiert.

Tabelle 6 beinhaltet die in der Datenbankrecherche aufgeführten Recherchebegriffe und Trefferanzahlen der Recherche in PubMed und WoS, die zuletzt am 14. Juni 2019 aktualisiert wurde. Die von Duplikaten bereinigte Trefferanzahl ist 97. Der finale Rechercheterm ist das

[3] Wenn weniger als drei Studien in eine Metaanalyse eingeschlossen werden, kann kein Publikationsbias beurteilt werden und kein Prediction Interval berechnet werden.

Ergebnis vorheriger Abfragen und erster Abstraktsichtungen. So wurde z. B. die Abkürzung „O-3“ mit in die Recherche aufgenommen. Die Abkürzung wird z. B. in elf der 47 PubMed-Treffer verwendet; einmal steht die Abkürzung allerdings nicht für Ozon. Der Boolesche Operator „NOT“ wurde für einen konkreten Fall verwendet. Die Abkürzung „PAF“ steht nicht nur für „Population Attributable Fraction“, sondern ebenso für „Platelet-Activating Factor“, was bedenkenlos ausgeschlossen werden konnte.

Tabelle 6: Recherche nach Krankheitslaststudien vom 14. Juni 2019

Datenbank	Rechercheterm	Treffer
PubMed	(“ozone” [tiab] OR “O3” [tiab] OR “O-3” [tiab]) AND (“burden of disease”[tiab] OR "population attributable fraction"[tiab] OR "PAF"[tiab] OR "DALY"[tiab] OR "DALYs"[tiab] OR “disability-adjusted life year”[tiab] OR “disability-adjusted life years”[tiab]) AND (“English”[Language] OR “German”[Language]) NOT "Platelet-activating factor"	47
WoS	(((((TS=("ozone" OR "O3" OR “O-3”)) OR (TI=("ozone" OR "O3" OR “O-3”))) AND (TS=(("burden of disease" OR "population attributable fraction" OR "PAF" OR "DALY" OR "DALYs" OR "disability-adjusted life year" OR "disability-adjusted life years") NOT "Platelet-activating factor"))))) AND LANGUAGE: (English OR German)	88
	Gesamttreffer (Brutto)	135
	Duplikate	38
	Gesamttreffer (Netto)	97

2.1.6.2 Recherche auf Internetseiten relevanter Institute

Zur Recherche der grauen Literatur wurden Internetseiten möglicherweise relevanter Institute für Krankheitslaststudien systematisch gescreent. Die Auswahl der relevanten Institute erfolgte in Anlehnung an Tabelle 3 auf Seite 59 in Schneider et al. (2018), in der relevante Institute für NO_2 aufgeführt sind, und wurde auf Grundlage der eigenen Expertise des Projektteams um Institute ergänzt, die für Krankheitslaststudien mit Umweltbezug bekannt oder potentiell relevant sind.

Tabelle 7 enthält die Liste der Institute, deren Internetseiten herangezogen wurden. Die Recherche grauer Literatur ist standardisiert kaum möglich, nur begrenzt replizierbar und entsprechend mit Unsicherheiten behaftet, die im Diskussionskapitel beschrieben werden. Die Recherchen wurden im Sommer 2019 durchgeführt und im November und Anfang Dezember 2019 aktualisiert.

Tabelle 7: Internetseiten möglicherweise relevanter Institute für die Recherche nach Krankheitslasten

Institut	Link
Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR)	www.bfr.bund.de
Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU)	www.bmu.de
European Environment Agency (EEA)	http://search.apps.eea.europa.eu/
Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME)	http://www.healthdata.org/gbd/publications
Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD)	https://www.oecd-ilibrary.org/
National Institute for Public Health and the Environment (RIVM)	www.rivm.nl/en/scientific-report-rivm
Deutsches Umweltbundesamt (UBA)	www.umweltbundesamt.de
Österreichisches Umweltbundesamt	www.umweltbundesamt.at
United States Environmental Protection Agency (U.S. EPA)	www.epa.gov/nscep
Weltgesundheitsorganisation (WHO)	www.who.int, https://apps.who.int/iris/
Weltbank (WB)	www.worldbank.org/en/research

Soweit entsprechend der jeweiligen Internetseite möglich, wurde die Recherche auf Publikationen begrenzt und die Suchfunktion mit Eingabe der Begriffe „Krankheitslast Ozon“ oder „Burden of Disease Ozone“ verwendet. Teilweise war es sinnvoll, sich die Publikationslisten des jeweiligen Instituts anzeigen zu lassen, und mit der Funktion „Suchen“ (Strg + F) die Publikationstitel nach Schlagworten (Ozon, Ozone, Burden, DALY, etc.) zu screenen. Bei einer großen Anzahl an Treffern wurden Einschränkungen ausgewählt (z. B. „best match“, „2016-current“, etc.).

Als weitere Absicherung wurden drei Suchabfragen auf www.google.de durchgeführt

- Suche 1 am 27.11.2019: RIVM „Burden of Disease“ AND Ozone
- Suche 2 am 06.12.2019: „Burden of Disease“ AND Ozone
- Suche 3 am 06.12.2019: "Burden of Disease" OR "Disability-Adjusted Life Years" OR "DALY" OR DALYs) AND Ozone

Suche 1 stellt eine Erweiterung der Recherche auf den Internetseiten des als relevant eingestuften Instituts RIVM dar. Gezielt wurde eine Google-Abfrage mit Nennung des Instituts RIVM durchgeführt, da dieses bereits zum Jahrtausendwechsel Krankheitslaststudien durchführte und auf der eigenen Internetseite lediglich Publikationen für den Zeitraum 2008-2017 zur Verfügung stehen. Die ersten 30 Google-Treffer wurden berücksichtigt.

Suche 2 und 3 wurden als Test durchlaufen, um abschätzen zu können, wie gut relevante Literatur (graue Literatur und Fachzeitschriftenartikel) durch die anderen Recherchestrategien gefunden wurden. Die Sinnhaftigkeit dieser Recherchen wurde nach Durchsicht der jeweils ersten 20 Treffer beurteilt.

2.1.6.3 Schneeballverfahren

In sinnvoll erscheinenden Fällen wurde ein Schneeballverfahren angewendet, indem Literaturverweise in gefundenen Publikationen nachverfolgt wurden. Dies wurde u. U. auch durchgeführt, wenn die eigentliche Publikation ausgeschlossen werden musste. Die Studie GEniUS (Hornberg et al. 2014) z. B. wurde anhand der Ein- und Ausschlusskriterien (siehe Tabelle 8) ausgeschlossen, weil keine eigene Krankheitslastschätzung durchgeführt wurde, allerdings sind wertvolle Hinweise auf Krankheitslaststudien zu Ozon enthalten, die im Rahmen des Schneeballverfahrens verfolgt wurden.

Das Schneeballverfahren wurde nicht systematisch durchgeführt.

2.1.6.4 Trefferscreening, Ein- und Ausschlusskriterien

Die Titel und Abstracts der nach den beschriebenen Strategien – Datenbankrecherche und Recherche grauer Literatur – gefundenen Krankheitslaststudien wurden gescreent. Eine Entscheidung bezüglich des Ein- oder Ausschlusses ist anhand definierter Kriterien erfolgt (siehe Tabelle 8). Waren Titel und Abstract nicht ausreichend für eine Entscheidung, so wurde der Volltext herangezogen.

Tabelle 8: Kriterien zum Ein- und Ausschluss von Krankheitslaststudien

Kategorie	Einschlusskriterium	Ausschlusskriterium
Exposition	• near ground ozone • tropospheric ozone • ambient ozone • outdoor ozone	• stratospheric ozone • ozone depletion • ozone layer • indoor ozone
BoD-Schätzer	• DALYs • YLLs • YLDs	• no specific burden of disease (BoD) estimates for ozone • studies citing any other BoD estimate (*) • studies estimating excess cases, e. g. premature death or excess cases • Life cycle assessment (LCA)

Abkürzungen: BoD, Burden of Disease; DALY, Disability-adjusted Life Years; YLD, Year Lived with Disability; YLL, Year of Life Lost

* Teilweise beim Schneeballverfahren genutzt

Eingeschlossen wurden „klassische“ Krankheitslaststudien. Damit sind jene Studien gemeint, in denen Disability-adjusted Life Years (DALYs), Year Lived with Disability (YLD) und/oder Year of Life Lost (YLL) verursacht durch bodennahes Ozon innerhalb einer quantitativen Risikoanalyse (Quantitative Risk Assessment, QRA) quantifiziert wurden. Die Krankheitslastschätzung steht dabei im Mittelpunkt der Studie.

Angrenzende Arbeiten, die zwar möglicherweise ebenfalls relevante Informationen, wie z. B. Effektschätzer, verwendet haben, wurden ausgeschlossen. Gemeint sind damit z. B. DALY-, YLD- bzw. YLL-Schätzungen außerhalb von QRAs, wie beispielsweise im Rahmen von Lebenszeitanalysen (Life Cycle Assessments, LCAs). LCAs sind Umweltmanagementinstrumente, die Umwelteinflüsse eines Produktes während seines gesamten Lebensweges analysieren. Gesundheitsbezogene Einbußen können (müssen jedoch nicht) Inhalt von LCAs sein und können z. B. in Form von DALYs einbezogen werden (Kobayashi et al. 2015), was in diesem Zusammenhang erstmals von Hofstetter (1998) durchgeführt wurde. Ebenfalls als nicht-

klassische Krankheitslaststudien wurden Studien ausgeschlossen, die attributable Todesfälle ohne Schätzung von DALYs, YLLs, YLDs quantifizieren. Dieser Ausschluss stellt eine Limitation dar, eine andere Handhabung war jedoch aufgrund des Projektumfanges nicht möglich.

Auswahl von Effektschätzern

Effektschätzer für die Ozon-Endpunkt-Paare mit starker Evidenz auf Grundlage epidemiologischer Studien und der biologischen Plausibilität auf Grundlage experimenteller Studien werden aus den folgenden Quellen extrahiert:

- Metaanalysen epidemiologischer Studien mit mindestens akzeptabler Qualität (Qualitätsklassen 1 bis 4) und starker Evidenz (identifiziert im Umbrella Review)
- Krankheitslaststudien zu Ozon (identifiziert im Review von Krankheitslaststudien)
- Aktuelle Originalarbeiten (identifiziert im Systematic Mapping)

Die vorhandenen Effektschätzer je Gesundheitsendpunkt werden aufgelistet. Verwendet werden können ausschließlich jene Effektschätzer, die zu den Bedingungen der aktuellen Krankheitslastquantifizierung passen. Das bedeutet, der Effektschätzer

- bezieht sich auf den identifizierten Gesundheitsendpunkt,
- bezieht sich auf bodennahes Ozon, geschätzt anhand von SOMO35 oder Sommer-Ozon,
- liegt in Form eines Relativen Risikos, Odds Ratios, Hazard Ratios oder Unit Risk-Schätzers vor,
- wird gemeinsam mit einem Konfidenzintervall angegeben.

Während eine Qualitätsprüfung der Metaanalysen im Projekt anhand ausgewählter Kriterien auf Grundlage von AMSTAR 2 und den K.O.-Kriterien des NO_2-Projektes erfolgt (vgl. Kapitel 2.1.5.1), wird die Qualität von Originalarbeiten (die im Rahmen des Systematic Mappings recherchiert werden oder auf die von anderen Krankheitslaststudien verwiesen wird), anhand der K.O.-Kriterien für Einzelstudien aus dem NO_2-Projekt beurteilt (siehe Schneider et al. 2018, S. 66, Tabelle 7). Diese Prüfung soll nur dann erfolgen, wenn die Verwendung eines Effektschätzers aus einer Originalarbeit in Frage kommt, d. h., wenn der Effektschätzer aus der Originalarbeit zu den Bedingungen der aktuellen Krankheitslastquantifizierung (siehe oben) passt.

2.2 Expositionsschätzung

Ziel ist es, die bevölkerungsgewichtete Exposition der Bevölkerung in Deutschland anhand von zwei Indikatoren zu schätzen.

2.2.1 Strategie zur Auswahl der Ozonindikatoren

Für das Projekt wurden zwei Expositionsindikatoren vorgeschlagen (SOMO35 als Jahreswert und Mittelwerte der Sommermonate), deren Verwendbarkeit für Krankheitslastberechnungen überprüft werden sollte. Dafür wurden die Expositionsschätzer aus den recherchierten Krankheitslaststudien zu Ozon extrahiert.

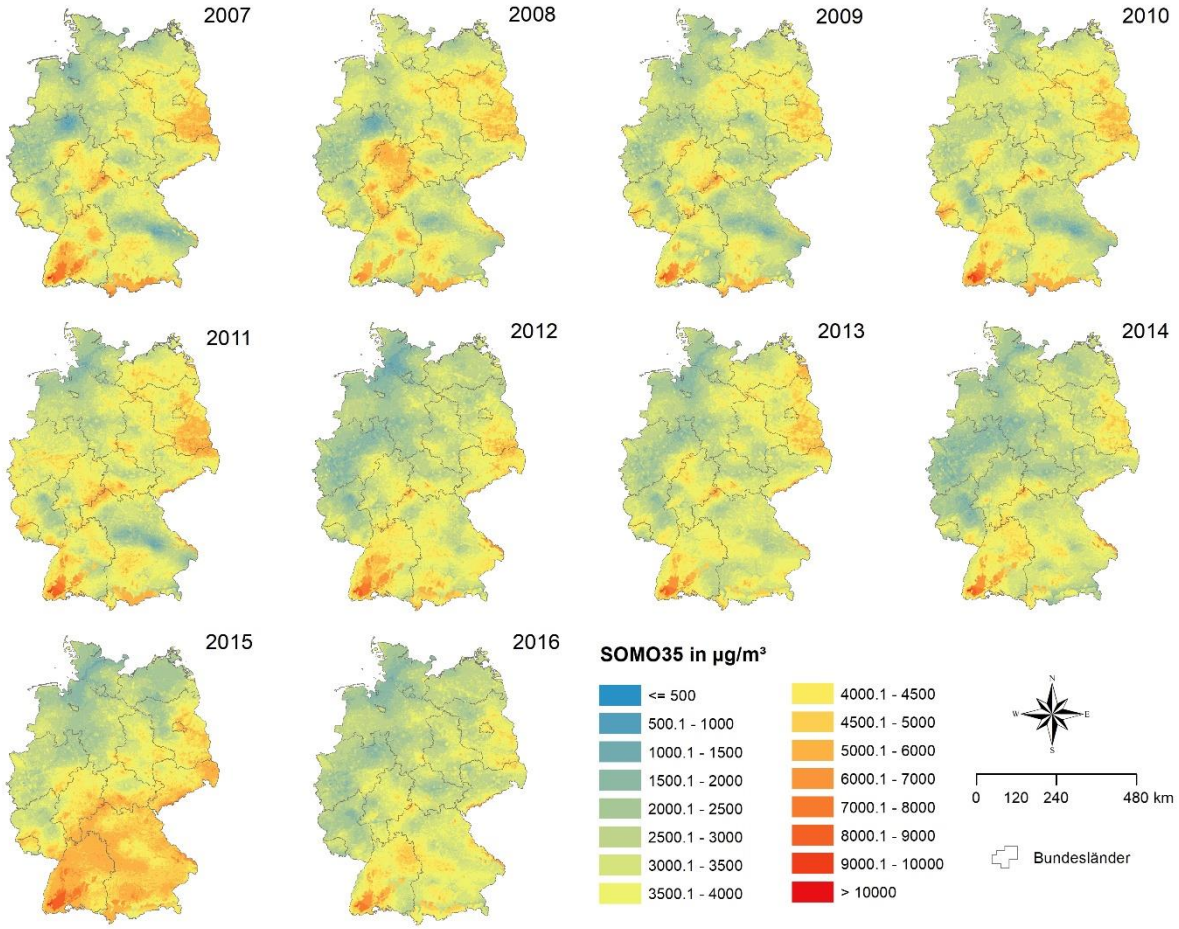
2.2.2 Datenquellen und -beschreibung zur Ozon-Exposition

Grundlage für die deutschlandweite Ermittlung der Ozon-Exposition sind flächendeckende Daten der räumlichen Verteilung der Ozon-Hintergrundwerte in der Umgebungsluft. Für die Berechnung genutzt werden die Daten der Jahre 2007 bis 2016, die das Belastungsniveau im ländlichen und städtischen Hintergrund in einer räumlichen Auflösung von ca. 2 km x 2 km abbilden. Die Daten wurden anhand des chemischen Transportmodells REM/CALGRID (RCG) generiert, die mit Ozon-Messdaten mittels der Methodik der Optimalen Interpolation (OI) kombiniert wurden (Flemming et al. 2004).

Der SOMO35 (Sum of Ozone Means Over 35 ppb (EEA 2019)) ist ein häufig verwendetes Maß zur Beschreibung der Ozonexposition. Der „SOMO35 gibt die jährliche Summe über die täglichen Maxima der 8-stündigen gleitenden Mittelwerte an, die 35 ppb überschreiten“ (OECD 2008, S. 194). Der SOMO35 kann in µg/m^3 umgerechnet werden. 35 ppb sind dabei gleichzusetzen mit 70 µg/m^3 (EEA 2009). Im Rahmen des Projektes wird die Einheit µg/m^3 verwendet. Die SOMO35-Daten wurden vom UBA aus den OI-Daten berechnet und zur Verfügung gestellt. Epidemiologische und Krankheitslaststudien zur Ozonexposition verwenden neben dem SOMO35 auch Mittelwerte der Sommermonate, weil im Sommer die höchsten Ozonkonzentrationen auftreten. Daher werden für das vorliegende Projekt, neben dem SOMO35, die Ozonmittelwerte in den Sommermonaten als zweiten Ozon-Expositionsindikator verwendet (im Folgenden als Sommer-Ozon bezeichnet). Die Sommer-Ozon-Konzentration (in µg/m^3) für jedes Jahr wurde als Mittelwert über die täglichen Maxima der gleitenden 8-Stundenmittelwerte von April bis September berechnet. Diese Daten wurden auch vom UBA als Datensätze zur Verfügung gestellt.

Abbildung 5 und Abbildung 6 zeigen die vom UBA bereitgestellten Daten zur räumlichen Verteilung des SOMO35 bzw. der Sommer-Ozon-Konzentrationen für Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016 in einer räumlichen Auflösung von ca. 2 km x 2 km. Die räumliche Verteilung der beiden Ozon-Expositionsindikatoren ist sehr ähnlich. Bei Betrachtung der Karten ist kein Trend des SOMO35 und des Sommer-Ozon-Indikators über den Beobachtungszeitraum erkennbar. Beispielsweise sind die Karten von 2012-2014 und 2016 sehr ähnlich, während 2015 für beide Expositionsindikatoren heraussticht. Schleswig-Holstein, Niedersachsen und Nordrhein-Westfalen scheinen durchgängig die Bundesländer mit den geringsten SOMO35- und Sommer-Ozonwerten zu sein, während Süddeutschland am stärksten belastet ist. Die höchsten SOMO35- und Sommer-Ozonwerte treten in der Südwest-Region von Baden-Württemberg auf.

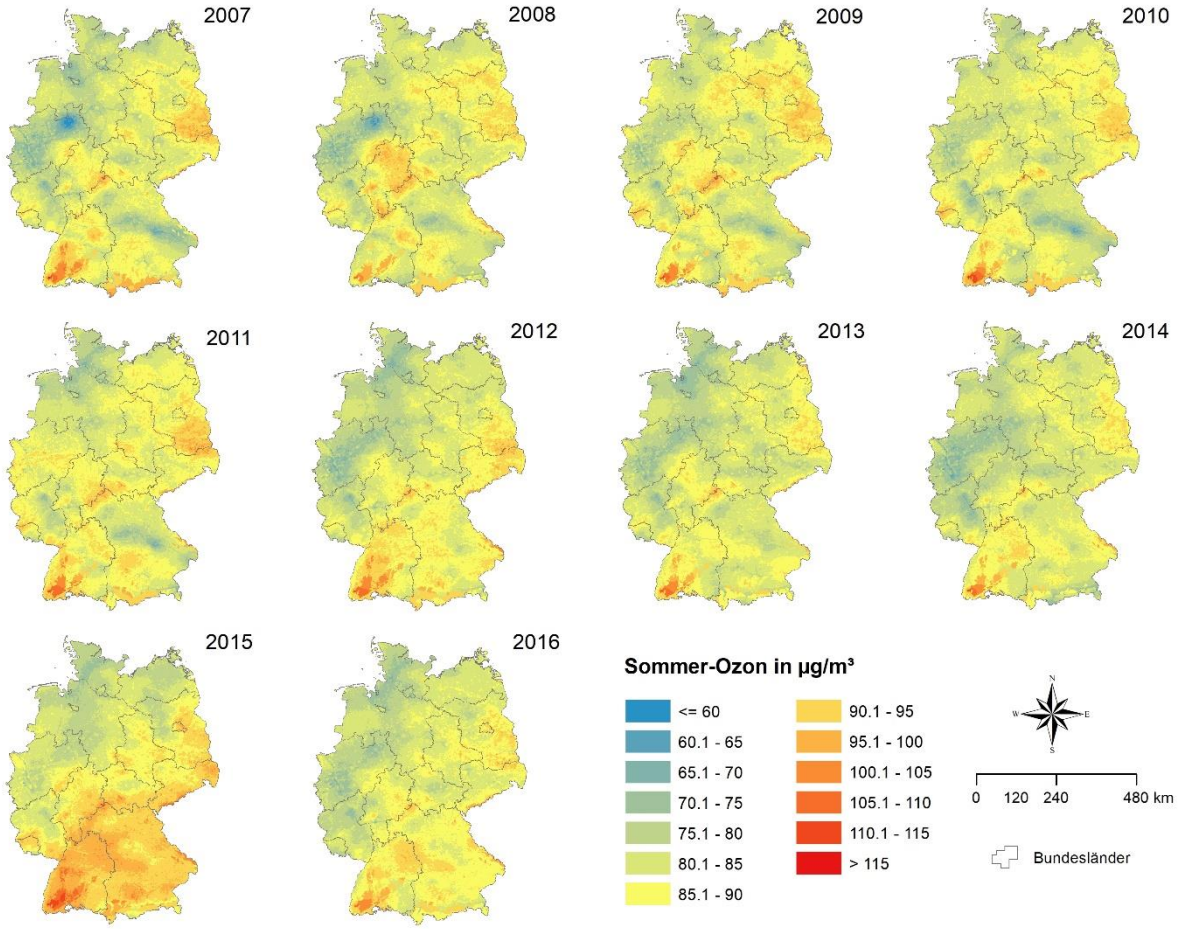
Abbildung 5: Räumliche Verteilung der SOMO35-Konzentrationen in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016



Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter; km, Kilometer; N, Norden; E, Osten; SOMO35, Summe der Ozonmittelwerte über 35 ppb; S, Süden; W, Westen
Quelle: Eigene Darstellung der vom UBA bereitgestellten Daten. Verwaltungsgrenzen vom Bundesamt für Kartographie und Geodäsie (BKG); © GeoBasis-DE / BKG (2019)

Im Jahr 2015 deckten SOMO35-Konzentrationen größer als 5.000 µg/m³ und Sommer-Ozon-Konzentrationen größer als 95 µg/m³ den größten Teil Deutschlands ab, vor allem dreiviertel der Fläche Baden-Württembergs und große Teile Bayerns und Sachsens (siehe Abbildung 5 und Abbildung 6). In den Jahren 2007, 2014 und 2016 wurden selten SOMO35-Werte oberhalb von 5.000 µg/m³ erreicht (Abbildung 5). In Bezug auf das Sommer-Ozon war die Belastung in den Jahren 2013, 2014 und 2016 am geringsten (Abbildung 6). In den Jahren 2009, 2013-2014 und 2016 lagen die SOMO35-Konzentrationen meistens unter 5.000 µg/m³ (Abbildung 5) und die Sommer-Ozon-Konzentrationen meistens unter 95 µg/m³ (Abbildung 6).

Abbildung 6: Räumliche Verteilung der Sommer-Ozon-Konzentrationen in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016



Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter; km, Kilometer; N, Norden; E, Osten; Sommer-Ozon: die Mittelwerte der täglichen Maxima der gleitenden 8-Stundenmittelwerte in den Sommermonaten April bis September; S, Süden; W, Westen

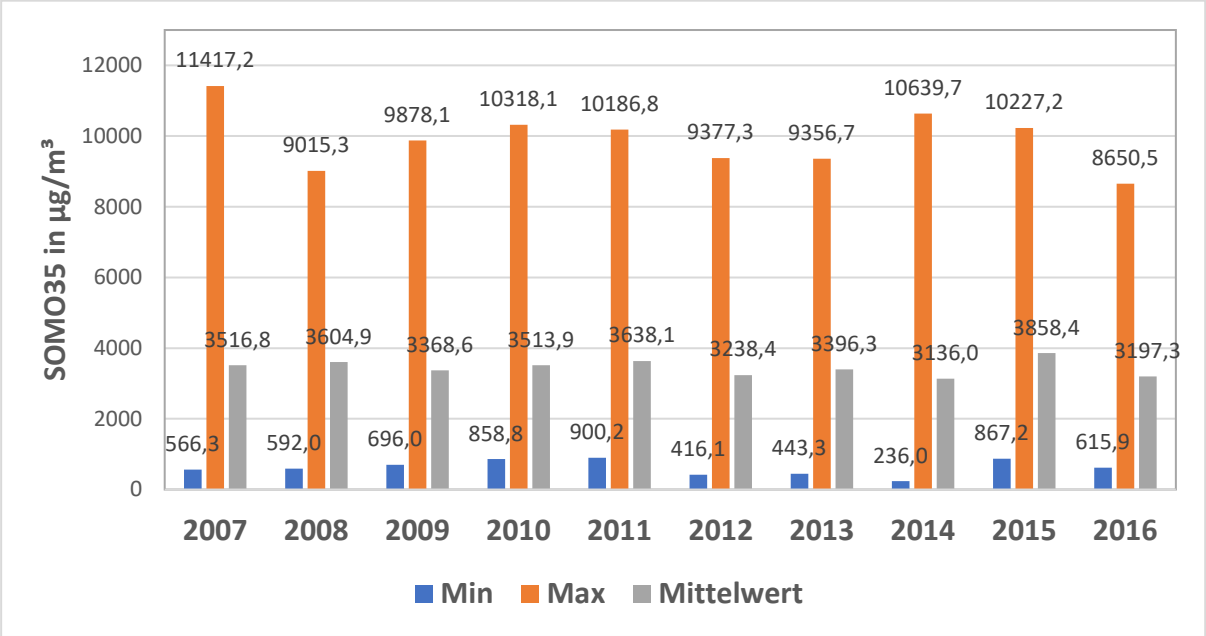
Quelle: Eigene Darstellung der vom UBA bereitgestellten Daten. Verwaltungsgrenzen vom Bundesamt für Kartographie und Geodäsie (BKG)

In Abbildung 7 und Abbildung 8 sind die Mittel- und Extremwerte des SOMO35 bzw. Sommer-Ozon-Indikators der einzelnen Jahre für Deutschland als Flächenmittelwerte aufgeführt. Die maximale SOMO35-Konzentration in Deutschland wurde für das Jahr 2007 mit 11.417,2 µg/m^3 berechnet. Die maximale Sommer-Ozonkonzentration wurde mit 117,6 µg/m^3 ebenfalls für das Jahr 2007 berechnet. Für die Jahre 2010, 2011, 2014 und 2015 wurden ebenfalls SOMO35-Maximalwerte von mehr als 10.000 µg/m^3 berechnet. Die Maximalwerte des Sommer-Ozons in den Jahren 2007, 2009, 2010 und 2015 überstiegen 115 µg/m^3. Die niedrigste SOMO35-Konzentration trat 2014 mit 236,0 µg/m^3 auf. Die niedrigste Sommer-Ozonkonzentration belief sich auf 49,0 µg/m^3 im Jahr 2007.

Die mittleren SOMO35- und Sommer-Ozonkonzentrationen ähneln sich stark über die betrachteten zehn Jahre, wobei der höchste SOMO35-Mittelwert von 3.858,4 µg/m^3 im Jahr 2015 und der niedrigste SOMO35-Mittelwert von 3.136,0 µg/m^3 im Jahr 2014 ermittelt wurde. Für Sommer-Ozon wurde im Jahr 2015 die höchste mittlere Konzentration von 87,7 µg/m^3 und die niedrigste mittlere Konzentration von 82,8 µg/m^3 im Jahr 2013 berechnet.

Die hohen Werte des Jahres 2015 könnten anhand des sehr heißen Sommers mit großräumig positiven Temperaturanomalien im Vergleich zu anderen Jahren des Zeitraums 2007 bis 2016 erklärbar sein (DWD 2019).

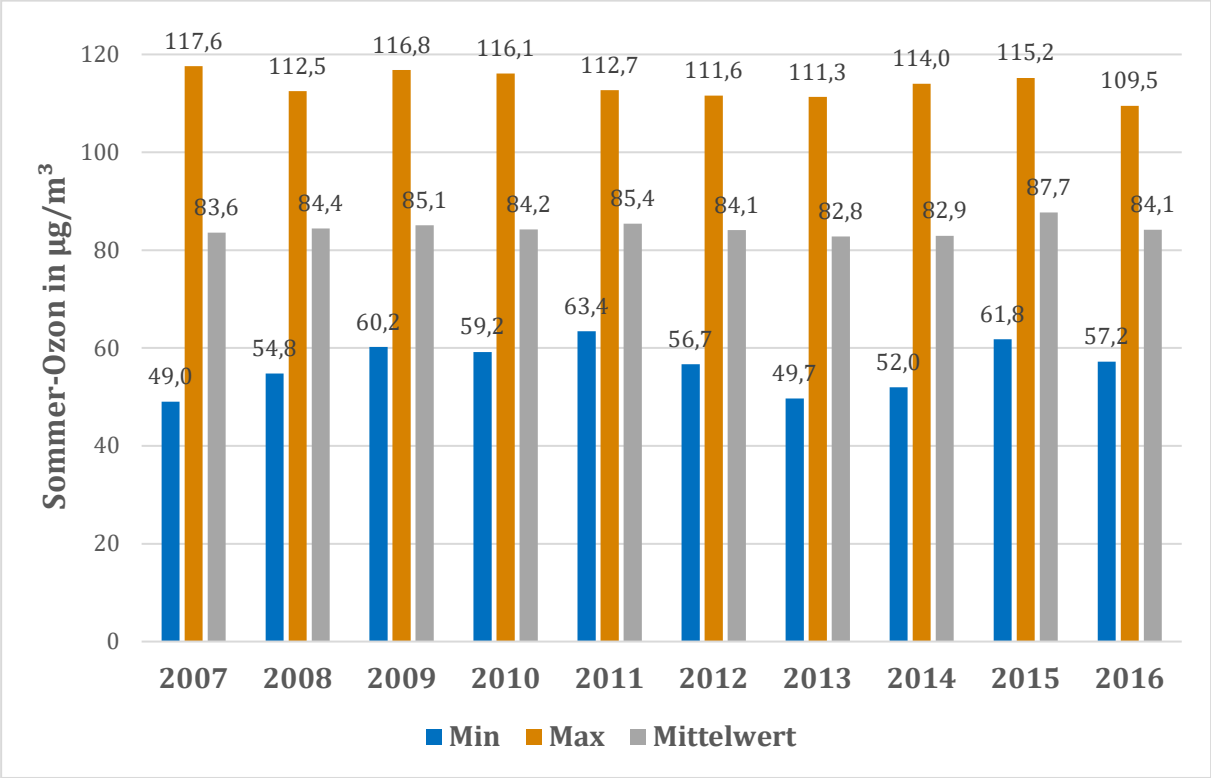
Abbildung 7: Mittlere, minimale und maximale SOMO35-Konzentrationen in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016



Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter; Max, maximaler Wert; Min, minimaler Wert; SOMO35, Summe der Ozonmittel über 35 ppb berechnet aus den SOMO35 Flächenmitteln ermittelt aus Daten der Hintergrundmessstationen

Quelle: Eigene Darstellung der vom UBA bereitgestellten Daten

Abbildung 8: Mittlere, minimale und maximale Sommer-Ozon-Konzentrationen in Deutschland für den Zeitraum 2007 bis 2016

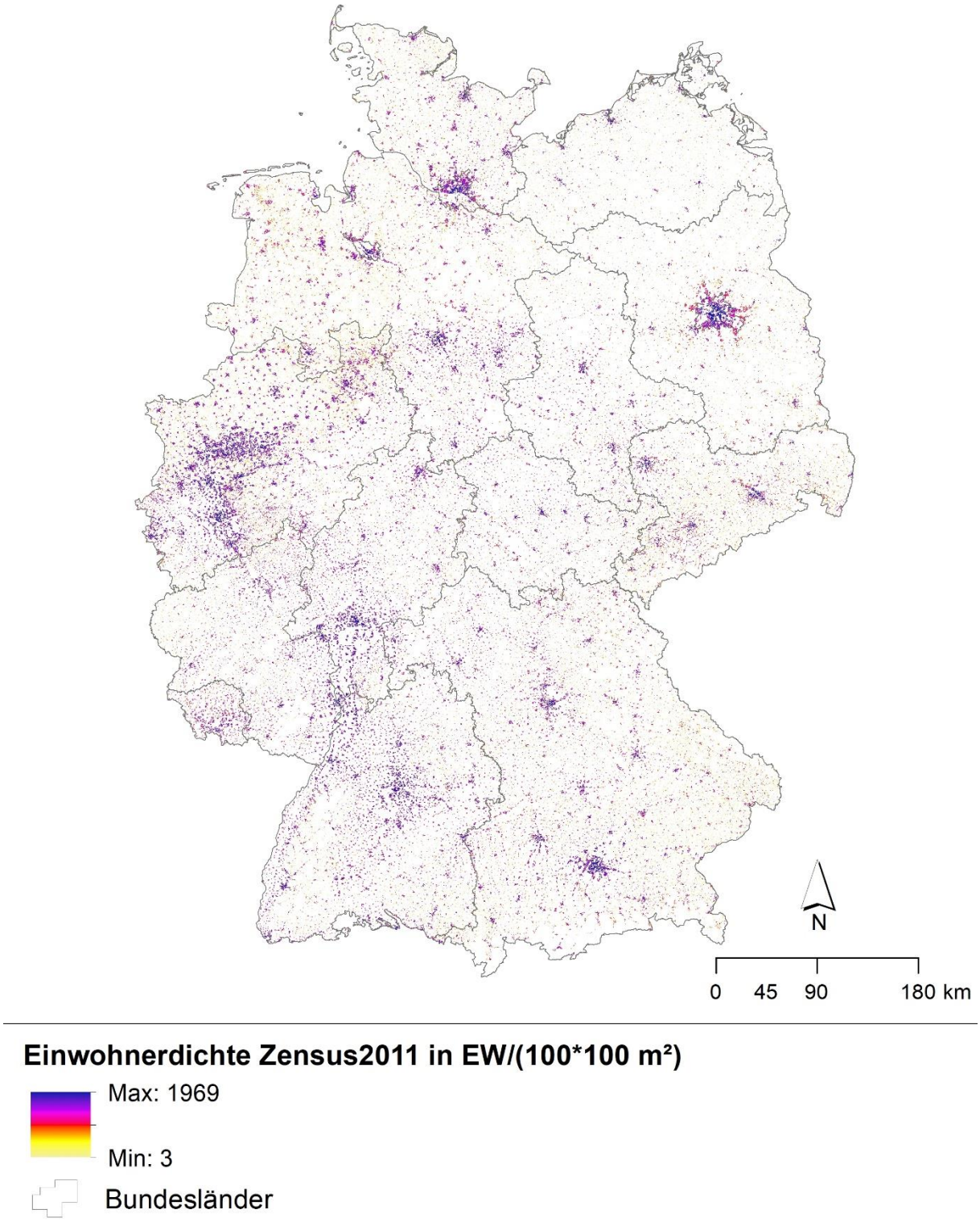


Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter; Max, maximaler Wert; Min, minimaler Wert; Mittelwert, jeweils bezogen auf das Sommer-Ozon-Flächenmittel ermittelt aus Daten der Hintergrundmessstationen : Mittelwert der täglichen Maxima der gleitenden 8-Stundenmittelwerte in den Sommermonaten April bis September Quelle: Eigene Darstellung der vom UBA bereitgestellten Daten

Um die flächendeckende bevölkerungsgewichtete Exposition berechnen zu können, wurden neben den Ozondaten auch räumliche Daten zu Einwohnendenzahlen in Deutschland des Zensus 2011 der Statistischen Ämter des Bundes und der Länder (Version 1; 23.04.2015) in einer Auflösung von 100 m x 100 m vom UBA zur Verfügung gestellt. Der Datensatz wurde vom UBA im Vorfeld so angepasst, dass lediglich Einträge mit Einwohnendenzahlen >0 im Datensatz enthalten waren (d. h. die Angaben „-1: Unbewohnt oder geheim zu halten“ wurden zuvor aus dem Datensatz entfernt). Graphisch sind die Einwohnendendaten des Zensus 2011 in Abbildung 9 dargestellt. Zudem wurden weitere demographische Daten des Zensus 2011 bzgl. Anzahl der Einwohnenden pro Geschlecht und Alter, eingeteilt in neun Altersgruppen (unter 10 Jahren, 10-19 Jahre, 20-29, 30-39, 40-49, 50-59, 60-69, 70-79 und 80 Jahre oder älter), herangezogen. Dieser zweite Datensatz wurde ebenfalls vorab vom UBA mit dem Datensatz zur Einwohnendenzahl kombiniert. Einbezogen wurden hierbei lediglich jene Dateneinträge, für die sowohl Einwohnendenzahlangaben als auch Angaben zu Alter und Geschlecht zur Verfügung standen. Zu beachten ist, dass Rasterwerte von etwa zehn und weniger Einwohnenden pro Geschlecht und Alter nur eingeschränkt verlässlich sind. Der Grund ist das datenverändernde Verfahren zur Sicherstellung der statistischen Geheimhaltung gemäß §16 BStatG (Bundesstatistikgesetz). Dieses sowie der Umstand, dass nicht für alle Einwohnendenzahleneinträge auch demographische Daten vorhanden waren, führte für diesen zweiten Datensatz zu etwas geringeren Gesamtbevölkerungszahlen für die Alters- (n= 78.874.132) und Geschlechtsgruppen (n= 80.086.497) im Vergleich zur

Gesamtbevölkerungszahl Deutschlands im ersten Einwohnendnenzahl-Datensatz ohne demographische Angaben (n= 80.324.282). Es ist anzumerken, dass aufgrund der verschiedenen Grundgesamtheiten die Zahlen für Einwohnende, Alter- und Geschlechtergruppen nicht zusammen bzw. in Kombination interpretiert werden können, sondern nur jeweils innerhalb der einzelnen Gruppen. Die im Datensatz zur Einwohnendenanzahl enthaltene Gesamtbevölkerungszahl von 80.324.282 wurde ebenfalls seitens des Zensus angepasst. Einwohnendenzahlen von eins wurden auf null gesetzt, Einwohnendenzahlen von zwei auf drei verändert. Aufgrund dieser Änderungen repräsentiert diese Gesamteinwohnendenzahl nicht exakt die offiziell berichtete Einwohnendenzahl von DESTATIS, kommt dieser jedoch sehr nahe: 80.233.100 (Stand 30.06.2011 auf Grundlage des Zensus 2011).

Abbildung 9: Einwohnendendichte Zensus 2011



Abkürzungen: EW, Einwohnende; km, Kilometer; m², Quadratmeter; N, Norden
Quelle: Eigene Darstellung der Daten des Zensus 2011 (Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2018), die vom UBA angepasst (Verwendung der Einträge mit EW>0) und bereitgestellt wurden. Verwaltungsgrenzen vom Bundesamt für Kartographie und Geodäsie (BKG)

2.2.3 Ermittlung von SOMO35- und Sommer-Ozon-Belastungsindikatoren

Die Berechnungen in AP 2 und 3 wurden hauptsächlich mit dem ModelBuilder in ArcMap (Version 10.4) sowie mit in R von den Projektnehmern programmierten Funktionen durchgeführt, sodass sich wiederholende Operationen automatisch ausgeführt werden konnten. Die Berechnungsschritte werden nachfolgend im Einzelnen beschrieben:

- Jeder 2 km x 2 km Ozon-Gitterzelle wurde eine Einwohnendenzahl zugeordnet (Gesamtbevölkerung und Anzahl der männlichen und weiblichen Einwohnenden und pro jede der neun Altersgruppen). Hierfür wurden im ersten Schritt die Populationsdaten im .csv-Format in ArcMap importiert (Koordinatensystem: The European Terrestrial Reference System 1989 (ETRS89), The Lambert azimuthal equal-area projection (LAEA) (ETRS89-LAEA) und in ein Punkt-Shapefile konvertiert. Die Vektordaten (Polygone, in Form von Rechtecken) für die beiden gewählten Belastungsindikatoren lagen in zwei getrennten Geodatenbanken vor (Koordinatensystem: geographische Koordinaten des The World Geodetic System (WGS) 1984 (WGS1984), sodass diese Daten ebenfalls nach ETRS89-LAEA konvertiert werden mussten. Die Zusammenführung der Bevölkerungs- sowie der Expositionsdaten erfolgte in mehreren Schritten. Mittels des Intersect-Tools in ArcGIS wurde durch den räumlichen Abgleich jedem Bevölkerungspunkt ein Ozonpolygon zugeordnet. Die so generierten .dbf-Datensätze wurden in R importiert. Insgesamt lagen zehn Bevölkerungspunkte genau an den Grenzen der Ozonpolygone. Diese leichte Verzerrung wurde korrigiert, indem nur der erste mit dem Polygon verbundene Bevölkerungspunkt beibehalten wurde; das Duplikat wurde entsprechend entfernt. . Nach dieser Korrektur konnten die Gesamtbevölkerung sowie die Bevölkerung nach männlich und weiblich und Altersgruppe differenziert innerhalb jedes Polygons mittels einer in R geschriebenen Funktion aufsummiert werden. Danach wurden die aggregierten Bevölkerungsdaten und deren Ozonpolygone in ArcGIS importiert und mit Hilfe von ArcMap auf die Grenzen Deutschlands beschränkt. Die im Anschluss aus ArcGIS exportierten .dbf-Dateien dienten als Grundlage für die Berechnungen der Belastungsindikatoren.

- Die Polygone wurden entsprechend der Ozon-Konzentration in Klassen verschiedener Breite eingeteilt (SOMO35: 5.000 und 1.000 µg/m^3-Schritte, Sommer-Ozon: 2 und 5 µg/m^3-Schritte). Dieser Berechnungsschritt wurde ebenfalls in R getrennt nach Ozon-Indikator und Klassenbreite durchgeführt.

- Jedes Polygon (inkl. Ozon-Indikatorwert und Einwohnendenzahl) wurde weiterhin mittels des Intersect-Tools in ArcMap einem Bundesland zugeordnet. Als .dbf-Dateien wurden die Ergebnisse in R exportiert und dort die Bevölkerungszahlen je Bundesland zusammengefasst. Zerteilten Bundeslandgrenzen bestehende Polygone, wurden die jeweiligen Einwohnendenzahlangaben nach Flächenanteil der Polygone gewichtet einem Bundesland zugeordnet.

- Auf Basis dieser Vorarbeiten konnte in R abschließend der Belastungsindikator, d. h. die bevölkerungsgewichtete durchschnittliche Ozonbelastung für beide Ozon-Indikatoren (SOMO35, Sommer-Ozon) für Deutschland sowie differenziert nach Alter, Geschlecht und Bundesland bestimmt werden. Allerdings erfolgte eine Unterteilung nach Alter und

Geschlecht nur für Berechnungen für Gesamtdeutschland, nicht jedoch für Berechnungen auf Bundesländerebene. Kallweit und Wintermeyer (2013) definierten den Belastungsindikator für die bevölkerungsbezogene Schadstoffbelastung in einem Gebiet als gewichtetes Summenprodukt aus der jeweiligen Anzahl der Einwohnenden und der zugeordneten Schadstoffkonzentration in den Teilgebieten der Gesamtfläche, dividiert durch die Gesamtzahl der Einwohnenden. Bezogen auf das beschriebene 2 km x 2 km-Raster erfolgte die Berechnung des SOMO35- und Sommer-Ozon-Belastungsindikators anhand folgender Formel:

$$B = \frac{\sum_i (K_i * EW_i)}{\sum_i EW_i}$$

wobei

B = Belastungsindikator

K_i = Konzentration je Rasterzelle i

EW_i = Einwohnende je Rasterzelle i

i = Rasterzelle in 2 km x 2 km-Raster.

2.3 Quantifizierung der ozonbedingten Krankheitslast

2.3.1 Beschreibung der Eingangsdaten (Datenquellen)

Für die Quantifizierung der durch Ozon verursachten Krankheitslasten sind epidemiologische Daten zur Beschreibung des Krankheitsgeschehens der jeweiligen Gesundheitsendpunkte notwendig. Deshalb werden die notwendigen Eingangsdaten recherchiert und zusammengetragen. Es werden Daten für Deutschland (Bevölkerung, Lebenserwartung und Todesursachen) verwendet, um die nationale Situation möglichst adäquat widerzuspiegeln.

Eine Zusammenfassung der verwendeten Daten ist in Tabelle 9 dargestellt. Die folgenden Kapitel beschreiben die einzelnen Daten im Detail.

Tabelle 9: Verwendete Daten zur Bevölkerungsanzahl, Lebenserwartung und Mortalität sowie dessen Stratifizierung und Quelle

Daten-kategorie	Datentyp	Stratifizierung (Ausprägung)	Quelle
Bevölkerungs-daten	Bevölkerungsanzahl im Jahresdurchschnitt	• Jahr (jährlich, 2007-2016) • Geschlecht (beides, männlich, weiblich) • Alter (alle Altersgruppen; in 5 Jahres Schritten: unter 5, 5 bis unter 10, […] 100 Jahre und älter)	GBE Bund[4]
Lebens-erwartung	Durchschnittliche Lebenserwartung	• Jahr (jährlich; gleitender Durchschnitt über drei Jahre[5]: 2006/08 bis 2015/17) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (1-Jahresschritte: 0, 1, 2 […] 99 Jahre)	DeStatis[6]
Mortalität	Todesursachen-statistik: Anzahl der Todesfälle	• Jahr (jährlich, 2007-2016) • Geschlecht (männlich, weiblich) • Alter (unter 1 Jahr, 1 bis unter 5; in 5 Jahres Schritten: 5 bis unter 10, […] 90 Jahre und älter einschließlich unbekannt) • ICD-10 Code (4-stellig; A020-Y899)	DeStatis[7]

2.3.1.1 Bevölkerungsdaten

Die Bevölkerungsdaten im Jahresdurchschnitt wurden der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (GBE Bund, siehe Fußnote 6) entnommen. Die Daten für die Jahre 2007 bis 2010 basieren auf dem Zensus 1987 (bzw. Zensus 1990 für die DDR) und dessen Fortschreibung, während die Daten für die Jahre 2011 bis 2016 auf dem Zensus 2011 und dessen Fortschreibung basieren. Für die Jahre 2011 und 2012 liegen Daten aus beiden Datenquellen (Zensus 1987 bzw. 1990 und Zensus 2011) vor, die etwas voneinander abweichen: Die Bevölkerungszahl bei zusammengefasster Auswertung für alle Altersgruppen und Geschlechter sind in den aktuellen

[4] Link zu den Bevölkerungszahlen im Jahresdurchschnitt: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=61680890&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=19&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=. 2007-2010: Tabelle „Bevölkerung im Jahresdurchschnitt 1980-2012 (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990)"; 2011-2016: Tabelle „Bevölkerung im Jahresdurchschnitt ab 2011 (Grundlage Zensus 2011)". 2011-2016: https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=97612342&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=131&p_indsp=50936&p_ityp=4&p_fid= und https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=54426115&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=5&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid= .

[5] D.h., z. B. für das Jahr 2007 wurde der gleitende Durchschnitt der Jahre 2007, 2008 und 2009 verwendet.

[6] Link zu Periodensterbetafeln 2006/2008 bis 2015/2017: DeStatis. Tabelle 12621-0001: Sterbetafel (Periodensterbetafel): Deutschland, Jahre, Geschlecht, Vollendetes Alter. Zuletzt abgerufen am 10.7.2020. https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12621-0001&levelindex=0&levelid=1597071758841

[7] Links zur Todesursachenstatistik: 2007: https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DEHeft_heft_00029348; 2008: https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DEHeft_heft_00029345; 2009-2016: https://www.destatis.de/GPStatistik/receive/DESerie_serie_00000958; letzter Zugriff jeweils am 10.07.2020.

Zensusdaten um 1,87 % für das Jahr 2011 und um 1,85 % für das Jahr 2012 geringer. Für 2011 und 2012 wurden im Projekt die Daten basierend auf dem aktuellen Zensus 2011 verwendet.

2.3.1.2 Daten zur Lebenserwartung

Jährliche Daten zur Lebenserwartung der Bevölkerung Deutschlands wurden als gleitende 3-Jahres-Durchschnitte den Periodensterbetafeln der Zeiträume 2006/2008 bis 2015/2017 für Deutschland (DeStatis) entnommen und in 5-Jahres-Altersgruppen zusammengefasst.

2.3.1.3 Mortalität aufgrund respiratorischer Todesursachen und COPD

Daten zur Mortalität wurden der Todesursachenstatistik für Deutschland entnommen (DeStatis). Daten lagen getrennt nach Männern und Frauen sowie für Todesfälle der Altersgruppen „Unter 1 Jahr“, „1 Jahr bis unter 5 Jahre“ sowie ab einem Alter von 5 Jahren in 5-Jahres-Altersgruppen bis zur Altersgruppe „90 Jahre und älter“ vor.

Für respiratorische Mortalität wurden die Sterbefälle aus der Todesursachenstatistik entnommen. Die folgenden ICD-10 Codes wurden berücksichtigt: J00-J99. Die Mortalität aufgrund von COPD wurde als ICD-10 Codes J40-J44 definiert.

2.3.1.4 Asthma-Exazerbationen und COPD-Exazerbationen

Das Auftreten von Asthma-Exazerbationen und COPD-Exazerbationen wird häufig im Zusammenhang mit Kurzzeit-Expositionen mit Ozon untersucht. Der aktuelle Wissenstand zu den Kurzzeiteffekten auf der Grundlage von systematischen Reviews wird hier dargestellt, obwohl diese zur Berechnung der Krankheitslast wegen Langzeitexpositionen nicht verwendet werden können. Auf die Zusammenfassung der Kurzzeiteffekte wird dennoch nicht verzichtet, weil die Ergebnisse die Hypothese von kausalen Wirkungen der Ozonexposition auf die Atemwege stützen und damit die Annahme einer „verursachten Krankheitslast“ durch Ozon. Entsprechende Eingangsdaten wurden aber nicht gesammelt.

2.3.2 Methode zur Schätzung der ozonbedingten Krankheitslast

Die Quantifizierung der durch Ozon verursachten Krankheitslasten wurde nach dem von der WHO entwickelten Konzept der umweltbedingten Krankheitslast (engl. Environmental Burden of Disease, kurz: EBD, Prüss-Üstün et al. 2003 und 2016) durchgeführt. Die umweltbedingte Krankheitslast quantifiziert dabei den Anteil der Krankheitslast, der auf einen bestimmten Umweltrisikofaktor zurückgeführt werden kann (Tobollik et al. 2018).

Zur Quantifizierung der ozonbedingten Krankheitslast wurden die folgenden Informationen und Daten benötigt:

1. Festlegung, für welche Gesundheitsendpunkte der durch Ozon verursachte Anteil der Krankheitslast bestimmt werden soll
2. Bevölkerungsgewichtete Schätzung der Exposition
3. Zusammenstellung der vorhandenen Effektschätzer und Prüfung, ob sich diese auf Sommer-Ozon bzw. SOMO35 beziehen
4. Krankheitslast, die insgesamt – also risikofaktorunabhängig – aufgrund der betrachteten Erkrankung verursacht wird.

Dabei wurde die Krankheitslast in diesem Projekt nur für solche Gesundheitsendpunkte geschätzt, für die eine starke Evidenz aus epidemiologischen Studien sowie biologische Plausibilität vorlag und die somit gesichert als kausal einzuschätzen sind.

Bei der Berechnung der Krankheitslast durch Ozonexposition gemittelt über die Sommermonate wurden ausschließlich Schätzungen der EWF aus Studien herangezogen, die die Langzeitexposition untersucht haben. Die Effektschätzer für Ozonwirkungen aus Panelstudien und Zeitreihenstudien beziehen sich auf Kurzzeiteffekte und waren für die Belange des vorliegenden Projektes nicht brauchbar, weil hier nur Expositionen, die über mehrere Monate gemittelt wurden, bewertet werden. Zudem wurden nur Studien ausgewählt, die Effektschätzer basierend auf der Ozonexposition gemittelt über die Sommermonate bzw. SOMO35 zeigten.

Wenn mehrere belastbare Effektschätzer je EWF aus Langzeitstudien vorhanden waren, so wurden diese in einem ersten Schritt mit Hilfe einer Metaanalyse zusammengefasst. Da hierbei von einer gewissen Heterogenität zwischen den Studien auszugehen war, wurden Metaanalysen mit zufälligen Effekten verwendet (Veroniki et al. 2019). Nach Vorschlag der Cochrane Collaboration wurden die Berechnungen mithilfe der Knapp-Hartung-Methode (in der Literatur auch als Hartung-Knapp-Sidik-Jonkmann-Methode bezeichnet) mit dem Paule-Mandel-Schätzer für den Heterogenitätsparameter durchgeführt (Veroniki et al. 2019).

Um die Vergleichbarkeit mit anderen Studien zu erhöhen, wurden der Hauptanalyse stets EWFs aus „single-pollutant“ Modellen zu Grunde gelegt. Allerdings wurden auch Effektschätzer nach zusätzlicher Adjustierung für $PM_{2.5}$, NO_2 bzw. Temperatur herangezogen, um die Krankheitslast zu berechnen, die ausschließlich Ozon zuzuordnen ist und demzufolge nicht durch diese Kofaktoren (mit)bedingt ist.

Mithilfe der bevölkerungsgewichteten Ozonexposition in Deutschland und der (zusammengefassten) Effektschätzer wurde der sogenannte attributable Anteil bzw. die PAF berechnet. Dazu wurde die bevölkerungsbezogene Ozonexposition gemittelt über die Sommermonate in 2 µg/m³-Konzentrationsklassen bzw. der SOMO35 in 500 µg/m³-Konzentrationsklassen zusammengefasst. Zudem mussten die SOMO35-Konzentrationsklassen auf ein jährliches Mittel der Differenz der gleitenden 8-Stunden-Mittelwerte über 70 µg/m³ zu 70 µg/m³ umgerechnet werden (siehe auch Heroux et al. 2015).

Für die Quantifizierung der PAF musste zudem eine sogenannte untere Quantifizierungsgrenze (engl. Counterfactual Value) festgelegt werden. Diese beschreibt das Konzentrationsniveau, unter dem für Ozon nach aktuellem Forschungsstand keine gesundheitliche Wirkung mit hinreichender Evidenz nachweisbar ist (Cohen et al. 2017; Schneider et al. 2018). In diesem Projekt wurde in den Hauptanalysen für Sommer-Ozon eine untere Quantifizierungsgrenze von 65 µg/m³ Ozon verwendet. Dieser Wert wurde basierend auf epidemiologischen Studien (Turner et al. 2016), der GBD-Studie (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018) bzw. früheren Krankheitslast-Studien (Malley et al. 2017) gewählt. So entspricht 65 µg/m³ Ozon etwa dem 5. Perzentil der Ozon- bzw. dem 2.5 Perzentil der Sommer-Ozonexposition in der „American Cancer Society“-Studie (Turner et al. 2016). Zudem entspricht dieser Wert in etwa dem Erwartungswert bzw. Median der Gleichverteilung, die in der GBD-Studie als theoretisches Minimum angenommen wird (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018). Für den SOMO35 wurde per Definition eine untere Quantifizierungsgrenze von 70 µg/m³ (= 35 ppb) impliziert.

Des Weiteren wurde ein linearer Zusammenhang zwischen Ozon und den berücksichtigten Gesundheitsendpunkten angenommen (WHO 2013b), d. h. durch eine lineare EWF repräsentiert wird.

Für kategorielle Expositionsdaten ist die PAF folgendermaßen definiert (siehe Prüss-Üstün et al. 2016, Annex 3.1):

$$PAF = \frac{\Sigma\, P_i\, RR_i - \Sigma\, P_i'\, RR_i}{\Sigma\, P_i\, RR_i}$$

wobei

- RR_i das relative Risiko in Ozon-Konzentrationsklasse i verglichen zum Referenzwert repräsentiert,
- P_i den Anteil der Bevölkerung in der Ozon-Konzentrationsklasse i darstellt und
- Pi' den Anteil der Bevölkerung in der alternativen Ozon-Konzentrationsklasse i darstellt.

Unter der Annahme, dass unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze kein zusätzliches Risiko vorliegt, kann die Formel folgendermaßen vereinfacht werden:

$$PAF = \frac{\Sigma\, P_i\, RR_i\ - 1}{\Sigma\, P_i\, RR_i}$$

wobei

- RR_i das relative Risiko in Ozon-Konzentrationsklasse i verglichen zur unteren Quantifizierungsgrenze repräsentiert und
- P_i den Anteil der Bevölkerung in der Ozon-Konzentrationsklasse i darstellt; dabei wird auch die Bevölkerung einbezogen, deren Ozonexposition unterhalb der unteren Quantifizierungsgrenze liegt – dieser wird ein RR von 1 zugewiesen (siehe Ostro 2004).

Basierend auf dem attributablen Anteil wurde auch die Zahl der attributablen Todesfälle bestimmt, indem der attributable Anteil mit der Anzahl der Todesfälle einer bestimmten Erkrankung multipliziert wurde.

Die Gesamtkrankheitslast (engl. Burden of Disease) für einen ausgewählten Gesundheitsendpunkt wird geschätzt. Da in diesem Projekt nur Mortalitäts-Endpunkte mit gesicherter Evidenz bewertet wurden, ist die Gesamtkrankheitslast hier mit der sogenannten Mortalitätskomponente gleichzusetzen.

Die Mortalitätskomponente wird über die Anzahl der Lebensjahre, die aufgrund von vorzeitigem Versterben verlorengehen, bestimmt (engl. Years of Life Lost due to Premature Death, kurz: YLL). Diese werden durch die Multiplikation der Anzahl von Todesfällen, die je Altersgruppe einer betrachteten Erkrankung zuzuschreiben sind, mit der statistischen Restlebenserwartung berechnet (Tobollik et al. 2018).

Die Gesamtkrankheitslast eines Gesundheitsendpunktes wurde nach der von der WHO bereitgestellte Excel-Schablone berechnet (https://www.who.int/healthinfo/global_burden_disease/tools_national/en/). Allerdings wurden anstelle einer globalen Standardlebenserwartung, wie sie in den GBD-Studien oder von der WHO verwendet wird, hier jährliche Daten zur Lebenserwartung der Bevölkerung Deutschlands (siehe Abschnitt 2.3.1.2) verwendet. Die durchschnittlichen Bevölkerungszahlen der Jahre 2007 bis 2016 wurden als Bezugsbevölkerung verwendet. Nach den Empfehlungen des Forschungsprojektes „EBDreview" (Srebotnjak et al. 2015) wurden weder eine unterschiedliche Gewichtung der verlorenen Jahre in bestimmten Altersgruppen noch eine Diskontierung für in Zukunft verlorene Lebensjahre angewendet. Dies entspricht auch den aktuellen Empfehlungen der GBD-Studie des IHME (Murray et al. 2012).

Die ozonbedingte Krankheitslast für einen Gesundheitsendpunkt wurde dann durch Multiplikation der PAF mit der Gesamtkrankheitslast geschätzt.

Die Berechnung der Krankheitslast durch den SOMO35 wurde mit Hilfe der WHO AirQ+ Software (https://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/air-quality/activities/airq-software-tool-for-health-risk-assessment-of-air-pollution) validiert.

2.4 Unsicherheiten und Sensitivitäts- und Szenarienanalysen

AP 5 enthält laut Leistungsbeschreibung die „Diskussion der Unsicherheiten der Expositions- und Krankheitslastschätzung einschließlich Szenarioanalysen", Überlegungen zur Ableitung von Empfehlungen für politische und Verhaltensmaßnahmen zur Minderung der Krankheitslast durch Ozon in Deutschland sowie die Analyse der zeitlichen Entwicklung der Ozon-Belastung und der Krankheitslasten (UBA 2018).

Die Analyse von Unsicherheiten erfolgt sowohl qualitativ als auch quantitativ. Quantitative Betrachtungen werden vorgenommen, indem unterschiedliche Annahmen zur Anwendung kommen. Beispielsweise soll die Verwendung unterschiedlicher, belastbarer Effektschätzer je Expositions-Wirkungszusammenhang die Sensitivität und Belastbarkeit der Ergebnisse verdeutlichen. Auch die Berücksichtigung von Konfidenzintervallen sind Inhalt dieses APs.

Die folgenden Themen werden in AP 5 bearbeitet:

- Kausale Wirkungszusammenhänge und gemeinsame Wirkungen von Ozon und weiteren Luftschadstoffen sowie der Temperatur bei der Identifikation geeigneter Effektschätzer für die Berechnung der Krankheitslasten
- Stand der Forschung der weniger erforschten gesundheitlichen Langzeitwirkungen von Ozon
- Variation der Ozonkonzentration von Jahr zu Jahr
- Limitationen der verwendeten Indikatoren zur Expositionsschätzung (SOMO35 und Sommer-Ozon)
- Szenarienanalysen mit 65 und 71 µg/m^3 als untere Quantifizierungsgrenzen
- Identifizierte Datenlücken

Im Rahmen der Unsicherheitsanalyse werden vorhandene unterschiedliche Eingabedaten (wie z. B. Variationen in den EWFs) untersucht. Die in AP 1 zusammengefassten quantitativen EWFs enthalten oftmals neben den Punktschätzungen auch Konfidenzintervalle. Während die Hauptanalysen in AP 4 auf den abgeleiteten Punktschätzungen basieren, werden im Rahmen von AP 5 die unteren und die oberen Konfidenzgrenzen herangezogen, um den Unsicherheitsbereich zu quantifizieren. Zudem wurden für Gesundheitsendpunkte mit gesicherter Evidenz die PAFs für 2 µg/m^3- und 5 µg/m^3-Konzentrationsklassen bzw. 500 µg/m^3 und 1000 µg/m^3-Konzentrationsklassen berechnet und verglichen.

Neben den im Projekt ermittelten bevölkerungsbezogenen Expositionen mit Ozon sollten im Rahmen von Sensitivitätsanalysen auch Grenz- oder Richtwerte in die Krankheitslastberechnung einbezogen werden. Allerdings gibt es weder für SOMO35 noch für Sommer-Ozon geeignete Grenz- oder Richtwerte. Es ist eigentlich nicht sinnvoll, einen Richtwert, der sich auf einzelne Messstationen bezieht, in Relation zu einem großräumigen Flächenmittel zu setzen. Dennoch wurde zur groben Abschätzung für die Sommer-Ozonkonzentrationen ein Wert von 120 µg/m^3 für den 8-Stunden-Wert geprüft. Diese Festlegung basiert auf dem bei 120 µg/m^3 liegenden 8-Stunden-Wert (gleitendes Mittel), der gemäß der 39. Verordnung zur Durchführung des Bundes-

Immissionsschutzgesetzes (39. BImSchV) und der europaweit geltenden Regelungen an höchstens 25 Tagen pro Kalenderjahr (gemittelt über 3 Jahre) überschritten werden soll (https://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm). In Ergänzung zu den quantitativen Auswertungen der Unsicherheiten und Sensitivitäten erfolgen qualitative Auswertungen. Dabei werden u. a. die Ergebnisse der quantitativen Unsicherheitsanalyse hinsichtlich ihrer Bedeutung für die ozonbezogene Krankheitslast diskutiert. Die Berücksichtigung von Kombinationseffekten mit anderen Luftschadstoffen ist entsprechend essenziell.

Um die Unsicherheit bei der bundesweiten Expositionsschätzung einzuschätzen, wurden die Einflüsse verschiedener Methoden und Eingangsdaten auf die Sensitivitäten, bezogen auf den bevölkerungsgewichteten Indikator hin, untersucht. Dabei wurden die Rolle der berücksichtigten Einwohnendendaten und die räumliche Auflösung der Eingangsdaten untersucht.

Identifizierte Datenlücken werden aufgezeigt und diskutiert.

3 Ergebnisse

3.1 Gesundheitsendpunkte

3.1.1 Übergreifende Gesundheitseffekte und deren Evidenzbewertung in Übersichtsarbeiten relevanter Institute (graue Literatur)

Die Recherche nach Übersichtsarbeiten relevanter Institute ergab, dass die WHO und die amerikanische Umweltbehörde U.S. EPA führend bei der Bereitstellung von Übersichtsarbeiten zu luftschadstoffassoziierten Gesundheitsendpunkten sind. Zu diesem Ergebnis kamen auch Schneider et al. (2018) und das Health Council of the Netherlands (2018). Bei der Zusammenstellung vorhandener Evidenz sind die Übersichtsarbeiten „Review of evidence on health aspects of air pollution“ (REVIHAAP-Projekt) der WHO (2013b) und das „Integrated Science Assessment for Ozone (ISA)“ der U.S. EPA 2020) am umfangreichsten. Darüber hinaus sind die WHO Air Quality Guidelines (WHO 2005), die CAFE-Studie (Clean Air for Europe) und das HRAPIE-Projekt (Health Risks of Air Pollution in Europe) (Heroux et al. 2015, WHO 2013a) nennenswert, deren Ziele und Ergebnisse hier kurz zusammengefasst sind.

Die Luftqualitätsrichtlinien (Air Quality Guidelines) der WHO (2006) geben Richtwerte (“Guideline Values”) für ausgewählte Luftschadstoffe an, die als Orientierung für politische Maßnahmen zur Verringerung gesundheitlicher Auswirkungen durch Luftschadstoffe dienen. Der derzeit gültige Richtwert für Ozon besagt, dass an keinem Tag der maximale 8-Stunden-Ozonwert von 120 µg/m³ überschritten werden darf. Die Herleitung beruht auf der Evidenz für Mortalität und respiratorische Morbidität durch kurzzeitige Ozonexpositionen.

Die CAFE-Studie hat ein Health Impact Assessment (HIA) zu Ozon durchgeführt. Im Rahmen der CAFE-Studie, finanziert von der Europäischen Kommission, wurden sechs ozonassoziierte Gesundheitsendpunkte (plus zwei weitere in der Sensitivitätsanalyse, die mit „guter“ anstelle von „bester“ Evidenz beurteilt wurden) im HIA berücksichtigt (Hurley et al. 2005a). Diese ozonassoziierten Endpunkte beziehen sich alle auf kurzzeitige Expositionen. Die sechs plus zwei potenziellen Gesundheitsendpunkte des CAFE-Projektes sind:

- Kurzzeitige Effekte auf die Gesamtsterblichkeit in der Allgemeinbevölkerung
- Krankenhauseinweisungen wegen Atemwegsbeschwerden bei Älteren (>65 Jahre)
- Einschränkungen der täglichen körperlichen Aktivität (Minor Restricted Activity Days (MRADs))
- Medikamentenbedarf zur Verbesserung der Atmung bei Personen (Erwachsene und Kinder) mit Atemwegserkrankungen
- Tage mit Atemproblemen (Lower Respiratory Symptoms (LRS) ohne Husten) bei Kindern in der Allgemeinbevölkerung
- Husten bei Kindern in der Allgemeinbevölkerung
- Atemwegssymptome bei Erwachsenen in der Allgemeinbevölkerung (nur in der Sensitivitätsanalyse)
- Ärztliche Behandlung wegen allergischer Rhinitis (nur in der Sensitivitätsanalyse)

Übereinstimmend mit den Air Quality Guidelines wurden also ausschließlich kurzzeitige Ozonexpositionen im Hinblick auf respiratorische Effekte berücksichtigt (Hurley et al. 2005a).

Die Projekte REVIHAAP (WHO 2013b) und HRAPIE (Heroux et al. 2015, WHO 2013a) wurden von der WHO mit Mitteln der Europäischen Kommission durchgeführt. Das Ziel von HRAPIE war, Expositions-Wirkungs-Funktionen für Kosten-Nutzen-Analysen zu empfehlen, wofür das REVIHAAP-Projekt wertvolle Ergebnisse bereitgestellt hat (Heroux et al. 2015, WHO 2013a). Im Rahmen von HRAPIE (Heroux et al. 2015, WHO 2013a) hat die WHO erstmals Effektschätzer für Mortalität durch eine Langzeitexposition gegenüber Ozon herausgegeben (Hänninen et al. 2016). Diese Effektschätzer beziehen sich auf die respiratorische Mortalität. Im Rahmen von REVIHAAP wird kardiorespiratorische Mortalität als Folge von Langzeitexpositionen gegenüber Ozon als weniger schlüssig als respiratorische Mortalität beschrieben (WHO 2013b).

Im Rahmen von HRAPIE wurden Effektschätzer für insgesamt sieben Ozon-Endpunkt-Paare empfohlen. Diese wurden unterteilt in zwei Gruppen:

Gruppe A: Schadstoff-Wirkungs-Paare, für die ausreichend Daten zur Verfügung stehen, um eine zuverlässige Quantifizierung der Auswirkungen zu ermöglichen;

Gruppe B: Schadstoff-Wirkungs-Paare, bei denen eine größere Unsicherheit hinsichtlich der Genauigkeit der zur Quantifizierung der Auswirkungen verwendeten Daten besteht (WHO 2013a, S. 3).

Gruppe A:

- respiratorische Mortalität (Kurzzeitexposition),
- Gesamtmortalität (Kurzzeitexposition),
- kardiovaskuläre Mortalität (Kurzzeitexposition),
- Krankenhauseinweisungen durch respiratorische Erkrankungen (Alter 65+ Jahre, Kurzzeitexposition),
- Krankenhauseinweisungen durch kardiovaskuläre Erkrankungen außer Schlaganfall (Alter 65+ Jahre, Kurzzeitexposition)

Gruppe B:

- respiratorische Mortalität (Alter 30+ Jahre, Langzeitexposition),
- Minor Restricted Activity Days (MRADs) (Kurzzeitexposition)

(Heroux et al. 2015, WHO 2013a). Die meisten der empfohlenen Expositions-Wirkungs-Funktionen für kurzzeitige Expositionen stammen aus APHENA: The Air Pollution and Health: A European and North American Approach (Katsouyanni et al. 2009).

Der U.S. EPA ISA-Bericht beinhaltet eine umfangreiche Auflistung an möglicherweise mit Ozon assoziierten Gesundheitsendpunkten und beurteilt die Kausalität des Zusammenhangs (U.S. EPA 2020). Kausale Evidenz wurde ausschließlich für respiratorische Effekte durch kurzzeitige Ozonexpositionen festgestellt. Genannt werden explizit die Gesundheitsendpunkte Asthma-Exazerbation, Exazerbation der chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD), Atemwegsinfektionen sowie Krankenhauseinweisungen und Besuche der Notaufnahme (ED) bei kombinierten Atemwegserkrankungen.

Der Bericht von U.S. EPA (2020) bezieht epidemiologische Studien aus den USA und Kanada ein, die bis zum Jahre 2016 publiziert wurden.

Die Evidenz für metabolische Effekte durch kurzzeitige Ozonexposition, Gesamtmortalität durch kurzzeitige Exposition und respiratorische Effekte durch langzeitige Exposition wird als wahrscheinlich kausal bezeichnet. Laut Definition (Table II, U.S. EPA 2020) ist die Kausalität dieser drei Endpunkte wahrscheinlich, d. h., dass die Studienergebnisse nicht durch Confounder, Bias oder Zufall zu erklären sind, dass die Evidenz insgesamt jedoch unsicher bleibt, weil a) Unsicherheiten bei der Berücksichtigung von Co-Expositionen in Beobachtungsstudien und/oder begrenzte oder inkonsistente Ergebnisse aus kontrollierten oder experimentellen Studien vorliegen, oder b) wenn zwar tierexperimentelle Studien aus verschiedenen Laboren vorliegen, allerdings keine oder nur wenige Humandaten die Wirkung belegen (U.S. EPA 2020). Die Bewertung der Kausalität erfolgt in dem U.S. EPA 2020 Bericht ausschließlich auf der Grundlage epidemiologischer Studien. Deswegen sind die in diesem Projekt durchgeführten SEMs zu COPD und Diabetes besonders wichtig, weil diese Reviews erstmals experimentelle Studien einschließen.

Die Evidenz für kardiovaskuläre Effekte und Gesamtmortalität durch kurzzeitige Ozonexpositionen wurden von der zweiten Evidenzstufe im ISA 2013 Bericht (wahrscheinlich kausale Beziehung) auf die dritte Evidenzstufe (hinweisend aber nicht ausreichend, um auf einen Kausalzusammenhang zu schließen) herabgestuft (U.S. EPA 2020) (Tabelle 10).

Tabelle 10: Evidenzbeurteilung der ozonbedingten Gesundheitsendpunkte aus U.S. EPA (2020)

Schlussfolgerung des U.S. EPA ISA Berichts (U.S. EPA 2020)	Gesundheitsendpunkt	
	Kurzzeitige Ozonexposition	Langzeitige Ozonexposition
Kausale Beziehung	• Respiratorische Effekte	
Wahrscheinlich kausale Beziehung	• Metabolische Effekte	• Respiratorische Effekte
Hinweisend aber nicht ausreichend, um auf einen Kausalzusammenhang zu schließen	• Gesamtmortalität • Kardiovaskuläre Effekte • Wirkungen auf das zentrale Nervensystem	• Kardiovaskuläre Effekte • Metabolische Effekte • Gesamtmortalität • Auswirkungen auf Fruchtbarkeit und Fortpflanzung • Auswirkungen auf Schwangerschaft und Geburtenresultate • Wirkungen auf das zentrale Nervensystem
Unzureichend, um auf das Vorhandensein oder Fehlen eines Kausalzusammenhangs zu schließen		• Krebs
Wahrscheinlich kein kausaler Zusammenhang		

Zusammenfassend lässt sich auf Grundlage dieser Berichte relevanter Institute schlussfolgern, dass die Evidenz von respiratorischen Gesundheitsendpunkten durch kurzzeitige Ozonexposition am besten belegt ist und auf Grundlage dessen Empfehlungen, wie Guideline

Values der WHO, und Schätzungen für Maßnahmen der Luftreinhaltung abgeleitet wurden. Diese Wirkungszusammenhänge für kurzzeitige Expositionen können die Grundlage für die Schätzungen der Krankheitslast durch kurzzeitige Expositionen sein, wenn die Exposition auf Tagesebene herangezogen wird. Allerdings ist dieses Verfahren im Rahmen von EBD nur mit Ausnahme einer finnischen Studie (Hänninen et al. 2016) und Studien in den Niederlanden (de Hollander et al. 1999, de Hollander und Melse 2004) bislang angewandt worden. Da das vorliegende Projekt ausschließlich über die warme Jahreszeit gemittelte Ozonkonzentrationen sowie den SOMO35 verwenden konnte, sind die Effektschätzer für kurzzeitige Effekte für die Krankheitslastschätzung hier irrelevant. Allerdings können die Übersichten zu Kurzzeiteffekten von Ozonexpositionen argumentativ genutzt werden, um kausale Wirkungen einzuschätzen.

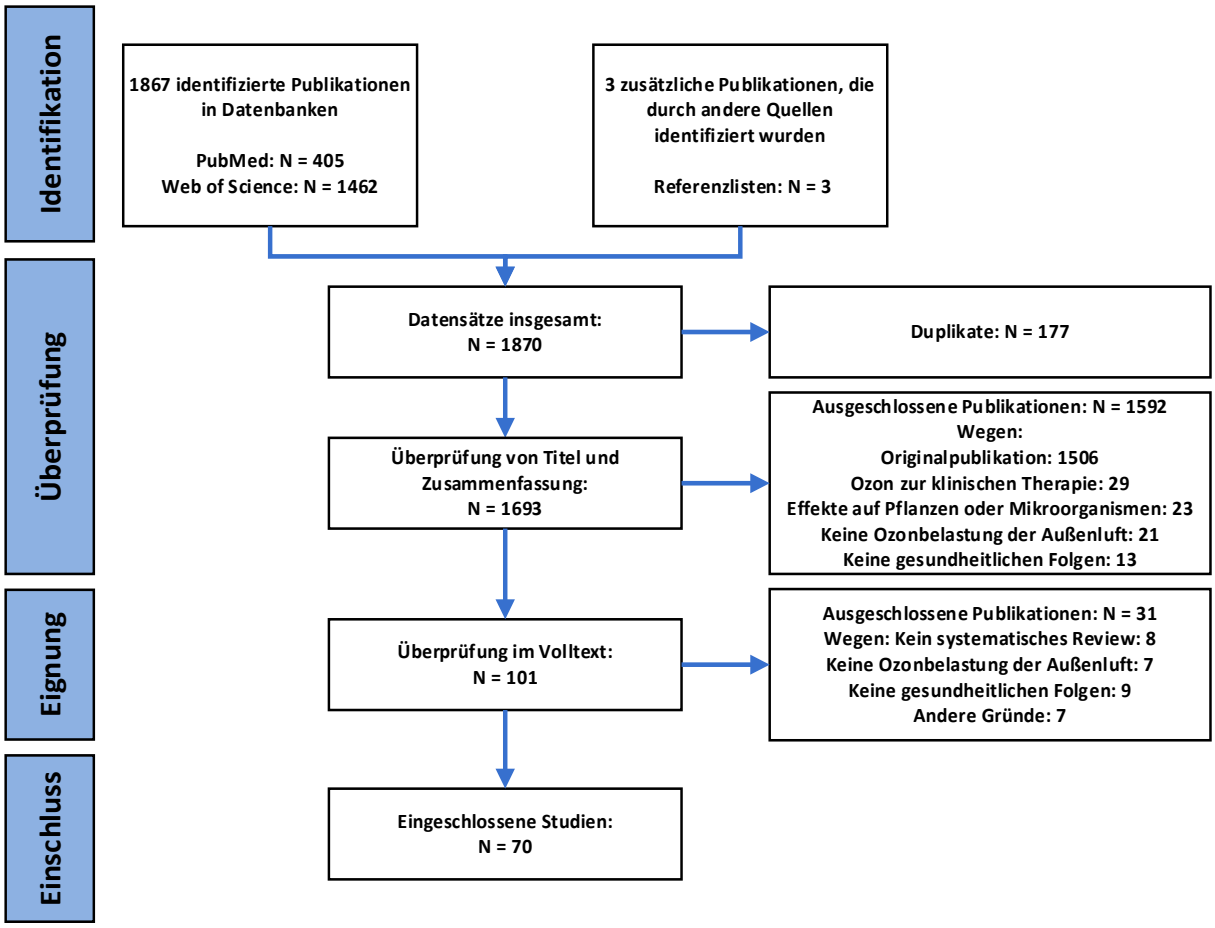
3.1.2 Gesundheitsendpunkte und Evidenzbewertung auf Grundlage des Umbrella Reviews

Die detaillierten Ergebnisse des Umbrella Reviews sind dem Anhang A zu entnehmen. In das Umbrella-Review wurden insgesamt 1690 identifizierte Publikationen (Gesamttreffer: 1867, Duplikate: 177) einbezogen. Hinzukommen weitere drei Publikationen, die durch Referenzlisten identifiziert wurden. 1623 konnten insgesamt ausgeschlossen werden, wobei es sich bei 1506 nicht um Reviews handelte („records excluded“ und „full-text articles excluded“). Weitere Ausschlussgründe sind dem Fließdiagramm in Abbildung 10 zu entnehmen.

Durch die angewendete Reviewstrategie wurden zwei Weight-of Evidence (WoE)-Arbeiten identifiziert, die nicht als systematische Reviews oder Metaanalysen einzuordnen sind, allerdings einen sehr wichtigen Beitrag zur Evidenzbewertung leisten. Der Ansatz der WoE-Bewertung basiert auf dem Bewertungsschema der U.S. EPA und wurde 2013 erstmals veröffentlicht (Goodman et al. 2013). Es erfolgte ein außerplanmäßiger Einschluss der WoE-Arbeiten zu kardiovaskulären Effekten durch kurz- (Goodman et al. 2014) und langzeitige Ozonexposition (Prueitt et al. 2014). Zusätzlich wurde eine PubMed-Recherche nachgeschaltet mit dem Suchbegriff: "Weight-of-Evidence" AND ozone (letzte Aktualisierung: 06.05.2020). Die Abstracts der elf Treffer wurden überprüft. Drei weitere WoE-Arbeiten zu ozonbedingten Gesundheitseffekten wurden eingeschlossen: Vinikoor-Imler et al. (2014) zur Auswirkung ausgewählter Faktoren (u. a. bei Vorliegen einer Asthmaerkrankung) und dem Risiko, ozonbedingte Gesundheitseffekte zu entwickeln, Goodman et al. (2018) zur Verschlimmerung von Asthma durch kurzzeitige Ozonexposition und Goodman et al. (2013) zum Zusammenhang zwischen Ozon und der systemischen Biomarkerkonzentration mit Einfluss auf kardiovaskuläre Effekte (Goodman et al. 2015). Diese fünf WoE-Arbeiten wurden für die qualitative Evidenzbewertung zusätzlich zu den Übersichtsarbeiten relevanter Institute und den Metaanalysen aus dem Umbrella Review herangezogen.

Um die Unabhängigkeit der Ergebnisse des Umbrella Reviews von dem Erstgutachter (TZ) zu untersuchen, wurde für eine 10%ige Stichprobe der identifizierten Publikationen eine zweite Reviewerin (NMS) herangezogen. Das Abstractscreening wurde also von zwei unabhängigen Reviewern in dieser Stichprobe durchgeführt und dessen Übereinstimmung anhand des Cohens Kappa-Koeffizienten (κ) bewertet. Es wurden 169 Artikel überprüft. Ein einziger Artikel wurde von Reviewer 1 und 2 unterschiedlich bewertet. Insgesamt liegt der κ bei 96,97 %, was auf ein hohes Maß an Übereinstimmung hinweist. Das Ergebnis bestätigt die eindeutige Formulierung der Einschlusskriterien. Eine Fortführung des Abstractscreenings aller identifizierten Publikationen durch den zweiten Reviewer war somit nicht notwendig.

Abbildung 10: PRISMA Fließdiagramm der Recherche nach systematischen Reviews (Umbrella Review)



Quelle: Eigene Darstellung, erstellt in Anlehnung an Moher et al. 2009

Im Rahmen des Umbrella Reviews wurden 70 systematische Reviews identifiziert; 47 davon enthielten eine Metaanalyse mit Ozonbezug und wurden anhand der festgelegten Kriterien (aus AMSTAR 2 und den K.O.-Kriterien des NO_2-Projekts, siehe Kapitel 2.1.5.1) durch den ersten Reviewer (TZ) bewertet (Anhang A).

Die umfassende Übersicht der Qualitätsbewertung ist dem Anhang B zu entnehmen; eine zusammenfassende Darstellung der Tabelle 11. Die Qualitätsprüfung ergab, dass keine Metaanalyse eine Qualitätsklasse von 1 oder 2 aufweist, was bedeutet, dass keine Metaanalyse die 17 (Klasse 1) bzw. 8 Qualitätskriterien (Klasse 2) erfüllt. Bei Berücksichtigung der projektbezogenen relevanten und sehr relevanten sieben Kriterien konnten vier Metaanalysen identifiziert werden, die sich qualitativ abheben. Bei weiterer Lockerung der Kriterien konnten 21 Metaanalysen identifiziert werden, die die projektbezogenen Mindestanforderungen in Form von vier Kriterien in Anlehnung an die K.O.-Kriterien des NO_2-Projektes erfüllen (Anhang B).

Tabelle 11: Ergebnisse der Qualitätsprüfung, dargestellt als Anzahl der Metaanalysen je Qualitätsklasse

	Qualitätsklasse*				
	1	**2**	**3**	**4**	**5**
Anzahl der Metaanalysen	0	0	4	21	22
Anzahl der Metaanalysen mit signifikantem Ergebnis	0	0	4	12	Nicht geprüft

* Die Bedeutung der Qualitätsklassen ist in Kapitel 2.1.5.1 beschrieben.

In insgesamt 25 Metaanalysen wurde geprüft, ob signifikante Ergebnisse vorliegen (Anhang A). Metaanalysen, die keine signifikanten Ergebnisse in Form eines p-Wertes <0,05 berichten, wurden nicht weiter bzgl. ihres Level of Evidence überprüft und nicht in Tabelle 12 aufgenommen. Sollte eine Metaanalyse mehrere Ozon-Endpunkt-Paare beinhalten, so wurden die signifikanten Auswertungen für die weiteren Analysen im Projekt übernommen. Somit wurde z. B. der Endpunkt Frühgeburtlichkeit der Studie Guo et al. (2019) für die Bewertung des Evidenzlevels aufgenommen, während der Endpunkt Niedriges Geburtsgewicht aussortiert wurde.

Die Evidenzprüfung der vier Metaanalysen mit bester Qualitätsbewertung (Eingruppierung in Qualitätsklasse 3) ergibt ein gemischtes Bild mit einem Evidenzlevel von Level I bis IV (vgl. Tabelle 5). Die beste Evidenz liegt für respiratorische Mortalität vor (Newell et al. 2018). Innerhalb der Qualitätsklasse 4 konnten zwölf Metaanalysen mit signifikantem Ergebnis identifiziert und die Evidenzprüfung durchgeführt werden. Auch hier ergibt sich ein gemischtes Bild mit allen Evidenzklassen.

Ein erstes Ergebnis ist, wie in Kapitel 3.1.1 auf Grundlage der Übersichtarbeiten relevanter Institute bereits festgestellt wurde, dass bei Hinzunahme aktueller Metaanalysen die Evidenz für respiratorische Mortalität am besten ist.

Tabelle 12: Evidenzbewertung der signifikanten Metaanalysen der Qualitätsklassen 1 bis 4

Qualitäts-klasse	Zitat	Gesundheits-effekt	Anzahl ein-geschlossener Studien (mindestens 3)	Zahl der eingeschlossenen Fälle: >1000	Testung für Heterogenität: I^2 <50 %	Kein Publikations-bias detektiert	Größte Studie mit signifikant adversem Effekt	Evidenz-level
1	/	/	/	/	/	/	/	/
2	/	/	/	/	/	/	/	/
3	Shah et al. 2015a	Schlaganfall, insgesamt, Mortalität oder Krankenhausaufnahmen	Erfüllt (n= 53)	Erfüllt (largest study: 168,553 cases)	Nicht erfüllt (I^2= 58)	Nicht erfüllt	Nicht erfüllt, Größte Studie (Romieu et al. 2012) ohne signifikanten Effekt	III
	Newell et al. 2018	Kardiovaskuläre Mortalität (lag 0-1)	Erfüllt (n= 16)	Erfüllt	Nicht erfüllt (I^2= 52, lag 0-1)	Erfüllt	Nicht erfüllt (lag 0-1)	III
	Newell et al. 2018	Respiratorische Mortalität (lag 03)	Erfüllt (n= 11)	Erfüllt	Erfüllt (I^2= 0.0, lag 0-3)	Erfüllt	Erfüllt (lag 0-3)	I
	Li et al. 2014	Diabetes-assoziierte Mortalität	Nicht erfüllt (n= 2)	Erfüllt (3845+ 3677)	Erfüllt (I^2= 0.0)	Erfüllt	Erfüllt	IV
	Guo et al. 2019	Frühgeburtlichkeit	Erfüllt (n= 4)	Erfüllt (28200+ …)	Erfüllt (I^2= 0.0 %)	Nicht erfüllt	Erfüllt	II
4	Zheng et al. 2015	Asthmaexazerbationen (Krankenhauseinweisung, Notaufnahme)	Erfüllt	Erfüllt	Erfüllt (nur für lag Exposition Sensitivitätsanalysen, I^2= 22.4)	Nicht erfüllt	Nicht erfüllt	III
	Orellano et al. 2017	Schwere Asthmaexazerbationen (Medikation und Krankenhauseinweisung / Notaufnahme)	Erfüllt (n= 11)	Erfüllt (267,413)	Nicht erfüllt, aber Heterogenität konnte kontrolliert warden nach Sensitivitätsanalyse für alle Luftschadstoffe	Potenzieller Publikationsbias	Nicht erfüllt (Sacks et al. 2014)	III
	Flores-Pajot et al. 2016	Autismus or Autismus-Spektrum-Erkrankungen, pränatal	Nicht erfüllt (n= 2)	Erfüllt	*Nicht geprüft*	*Nicht geprüft*	*Nicht geprüft*	IV
	Zhao et al. 2017b	Herzstillstand, außerhalb der Klinik	Erfüllt (n= 11)	Erfüllt (zwischen 362 und 21,509 pro Studie)	Nicht erfüllt	Nicht erfüllt	Nicht erfüllt (Kang et al. 2016)	III
	Li et al. 2017b	Herzkreislaufmortalität	Erfüllt (n= 10)	Erfüllt	Erfüllt	Erfüllt (außer für niedrige Temperatur)	Nicht angegeben	I (-IV)
	Zhao et al. 2017a	Herzkreislaufmortalität	Erfüllt (n= 6)	Erfüllt (zwischen 668 und 7,831,947 pro Studie)	Erfüllt (nur für warme Jahreszeit)	Erfüllt	Erfüllt	I (-III)
	Smith et al. 2009 → excl. 2009?	Herzkreislaufmortalität	Erfüllt (n= 19)	Erfüllt	Erfüllt (I^2= 47.55)	Nicht angegeben	Nicht angegeben	(I-) IV
	Yang et al. 2019	Herzkreislaufmortalität	Erfüllt	Erfüllt (n= 4292355)	Erfüllt (I^2= 10.7)	Erfüllt	Erfüllt (Dan et al. 2015)	I
	Yang et al. 2019	Herzkreislaufereignisse (Mortalität und Inzidenz)	Erfüllt	Erfüllt (4428449)	Nicht erfüllt (I^2= 98.8)	Erfüllt	Erfüllt für Herzkreislaufmortalität (Dan et al. 2015); Nicht erfüllt for Herzkreislaufereignisse (signifikant protektive Ergebnisse)	(II-)III
	Yang et al. 2019	Ischämische Herzerkrankung:	Erfüllt	Erfüllt (n= 3292355)	Nicht erfüllt (I^2= 54.1)	Erfüllt	Erfüllt (Dan et al. 2015);	II

Qualitäts-klasse	Zitat	Gesundheits-effekt	Anzahl ein-geschlossener Studien (mindestens 3)	Zahl der eingeschlossenen Fälle: >1000	Testung für Heterogenität: I^2 <50 %	Kein Publikations-bias detektiert	Größte Studie mit signifikant adversem Effekt	Evidenz-level
		Mortalität (incl. 95 % CI: 1.0)						
	Hu et al. 2014	Hypertensive Erkrankungen in den ersten drei Schwangerschaft smonaten (Gestationshypertonus, Präeklampsie und Eklampsie)	Erfüllt (n= 5)	Erfüllt (10038)	Erfüllt	Erfüllt	Erfüllt	I
	Li et al. 2016b	COPD Exazerbationen	Erfüllt (n= 29)	Erfüllt (107.9 Millionen)	Nicht erfüllt	Nicht erfüllt	Nicht erfüllt (To et al.: signifikant protektiver Effekt)	III
	Li et al. 2017b	Mortalität, nicht-unfallbedingt	Erfüllt (n= 7)	Erfüllt	Erfüllt	Erfüllt (außer für hohe Temperatur)	Nicht angegeben	I (-IV)
	Hu et al. 2019	Parkinson-Erkrankung	Erfüllt (n= 3)	Erfüllt (84739 + 5300 + 3013)	Erfüllt (I^2= 0.0)	Erfüllt	Nicht erfüllt	I
	Kasdagli et al. 2019	Parkinson-Erkrankung	Erfüllt (n= 5)	Erfüllt	Erfüllt	Nicht möglich wegen kleiner Zahl von Studien (n= 5)	Erfüllt	I-II

3.1.3 Qualitative Beschreibung der Evidenz je Ozon-Endpunkt-Paar

Im Rahmen von Krankheitslaststudien ist die genaue Beschreibung der vorhandenen Evidenz unerlässlich, um neben dem quantifizierten Anteil in Form von DALYs, YLDs und/oder YLLs auch den (noch) nicht quantifizierbaren Anteil der Krankheitslast beschreiben zu können. In diesem Kapitel erfolgt eine qualitative Beschreibung der Evidenz je Ozon-Endpunkt-Paar unter Verwendung aller gesammelten Informationen.

3.1.3.1 Mortalität

3.1.3.1.1 Respiratorische Mortalität in Folge kurzzeitiger Ozonexposition

Tabelle 13 fasst die Ergebnisse epidemiologischer Studien zu kurzzeitiger Ozonexposition und der respiratorischen Mortalität zusammen, die auch in die Recherche des U.S. EPA-Berichtes (2020) eingeflossen sind. Nach Abschluss dieser Recherchen im Jahre 2016 ist eine weitere Metaanalyse von Newell et al. (2018) publiziert worden, die die derzeit aktuelle Übersichtsarbeit darstellt. Die Ergebnisse dieser Metaanalyse (Newell et al. 2018) sind konsistent mit jenen, die in dem U.S. EPA-Bericht (2020) publiziert wurde. Diese Übersicht erhält die beste Qualitätsbewertung (Qualitätsklasse 3: „projektbezogen qualitativ gut“), mit einem Evidenzlevel von I. Der kausale Zusammenhang zwischen kurzzeitiger Ozonexposition und respiratorischer Mortalität wird anhand dieser Metaanalyse weiter gestärkt. Allerdings schließt diese Metaanalyse nur Studien aus Ländern mit niedrigem und mittlerem Einkommen ein, insbesondere aus Ostasien und dem Pazifikraum. In der Diskussion erfolgt auch ein Vergleich mit einer anderen Metaanalyse (Requia et al. 2018), die einen globalen Effektschätzer hergeleitet hat. Newell et al. (2018) schlussfolgern, dass Konzentrationen von Luftschadstoffen (u. a. Ozon) einer regionalen Heterogenität unterliegen und Ergebnisse zu gesundheitlichen Auswirkungen aus Studien in Ländern mit hohem Einkommen nicht auf Länder mit niedrigem und mittlerem Einkommen übertragen werden können. Dementsprechend schließen wir, dass

die Ergebnisse aus Newell et al. (2018) im Umkehrschluss auch nicht auf Deutschland übertragbar sind. Insofern können die durch Newell et al. (2018) berichteten Kurzzeit-Effektschätzer zur Krankheitslastberechnung von Ozon in Deutschland nicht herangezogen werden. Die angesprochene Metaanalyse von Requia et al. (2018) wurde im Rahmen des Umbrella Reviews eingeschlossen, erfüllt allerdings nicht die „K.O.-Kriterien", die vom NO_2-Projekt übernommen wurden.

Die respiratorische Mortalität durch kurzzeitige Ozonexposition wird nicht in die Krankheitslastquantifizierung einfließen, weil das vorliegende Projekt ausschließlich Langzeitexpositionen von Ozon bewertet. Ungeachtet dessen wird im Nachfolgenden der aktuelle Kenntnisstand zum Thema kurzzeitige Exposition mit Ozon und respiratorischer Mortalität zusammen dargestellt.

Auf der Grundlage des U.S. EPA-Berichtes (2020) (Tabelle 13) und nach Sichtung weiterer Literaturquellen (vgl. Tabelle 14, die sich überwiegend auf neuere Studien bezieht, die nach 2016 publiziert wurden und demzufolge nicht in den U.S. EPA-Bericht (2020) eingeflossen sind) besteht ein kausaler Zusammenhang zwischen der kurzzeitigen Ozonexposition und der respiratorischen Mortalität. Diese Einschätzung wird zusätzlich gestützt durch die eigene Recherche zur biologischen Plausibilität, die im Kapitel 3.1.4 abgehandelt wird.

Tabelle 13: Epidemiologische Studien zu kurzzeitiger Ozonexposition und respiratorischer Mortalität; Tabelle aus U.S. EPA (2020)

Studie	Studienart	Effektschätzer	Kommentar
Bell et al. 2005	Metaanalyse	Nicht signifikant	Eingeschlossen in Umbrella Review. K.O.-Kriterien nicht erfüllt
Katsouyanni et al. 2009	Originalarbeit, 12 kanadische Städte, alle Altersgruppen	Nicht signifikant	Empfohlen in HRAPIE
Zanobetti und Schwartz 2008	Originalarbeit, alle Altersgruppen	Signifikant	/
Klemm et al. 2011	Originalarbeit, 65+ Jahre	Nicht signifikant	/
Vanos et al. 2014	Originalarbeit, alle Altersgruppen	Signifikant	/

Tabelle 14: Kurzzeiteffekte: Expositions-Wirkungs-Funktionen (EWF)* für einen Anstieg des Ozons um 10 µg/m³,$ für identifizierte Gesundheitsendpunkte basierend auf systematischen Reviews mit Metaanalysen

Endpunkt	Risikoschätzer	Effektschätzer mit 95 % KI	Quelle
Respiratorische Mortalität	Excess risk %	0,190 (0,080-0,310)	Newell et al. 2018*
	prozentuales Risiko %	0,400 (0,100-1,150)	Requia et al. 2018*
	RR	1,005 (1,002-1.008)	Lai et al. 2013*
	Excess risk %	0,730 (0.490-0.970)	Shang et al. 2013*
	prozentuale Veränderung	0.500 (0.220-0.770)	Yan et al. 2013*
	prozentuale Veränderung	0,400 (0,100-0,700)	Smith et al. 2009*
COPD#	RR	1,010 (1,010-1,020)	Li et al. 2016a*
	RR	1,028 (1,016-1,040)	Zhang et al. 2016b*
	prozentuale Veränderung	2,870 (0,355-5,480)	Ji et al. 2011*
Asthma#	OR	1,011 (1,006-1,013)	Orellano et al. 2017*
	RR	1,028 (1,018-1,033)	Zhang et al. 2016b*
	RR	1,009 (1,006-1,011)	Zheng et al. 2015*
	RR	1,008 (1,005-1.011)	Lai et al. 2013*
	prozentuale Veränderung	3,320 (1,300-5,425)	Ji et al. 2011*

$ umgerechnet aus Effektschätzern für unterschiedliche Anstiege der Ozonkonzentrationen und auch umgerechnet von ppb in µg/m³

* Ergebnisse von verschiedenen systematischen Reviews mit Metaanalysen. Die Metaanalyse mit einem statistisch nicht signifikanten Effekt (Moore et al., 2016) wurde hier nicht dargestellt.

Die Kurzzeiteffekte beziehen sich auf Krankenhauseinweisungen oder Inanspruchnahme der Notfallversorgung.

3.1.3.1.2 Gesamtmortalität und kurzzeitige Ozonexposition

Die Assoziation zwischen Mortalität (ohne Unfälle) und kurzzeitiger Ozonexposition wird in einer Metaanalyse mit akzeptabler Qualität (Klasse 4) bewertet (Li et al. 2017b). Ein Evidenzlevel von I wurde erreicht, wobei ein Publikationsbias für die Subanalyse bei hohen Tagestemperaturen festgestellt wurde; für die anderen Auswertungen jedoch nicht.

Die WHO empfiehlt Effektschätzer für die Gesamtmortalität und Ozon im Rahmen von HRAPIE (WHO 2013a). U.S. EPA (2013) beschrieben die Evidenz von Gesamtmortalität durch kurzzeitige Ozonexposition als wahrscheinlich kausal, allerdings erfolgte in dem neuen ISA-Bericht (U.S. EPA 2020) eine Herabstufung auf die dritte Evidenzstufe: hinweisend aber nicht ausreichend, um auf einen Kausalzusammenhang zu schließen“. Als Grund wird die begrenzte biologische Plausibilität von kardiovaskulärer Mortalität durch Ozon beschrieben, die zugleich den größten Beitrag zu Gesamtmortalität darstellt. Diese Einschätzung wird durch die eigenen Recherchen, in die die neueste Literatur einfloss, gestützt (siehe Kapitel 3.1.3.3 und 3.1.4).

Eine Quantifizierung der Krankheitslast wegen kurzzeitiger Ozonexposition erfolgt in diesem Projekt nicht.

3.1.3.1.3 Gesamtmortalität, respiratorische Mortalität und COPD-Mortalität durch langzeitige Ozonexposition

Im Vergleich zu den zahlreichen Kurzzeit-Expositionsstudien, die sowohl durch das Umbrella Review als auch durch SEMs ermittelt wurden, gibt es nur wenige Kohortenstudien, die sich mit gesundheitlichen Wirkungen einer langfristigen Exposition gegenüber Ozon befassen. Diese Studien wurden im Rahmen des systematic mappings, durch Recherche von aktuellen Einzelstudien, die nach der Recherche des systematic mappings publiziert wurden und durch den Abgleich mit Zitierungen des aktuellen Übersichtsartikels der U.S.EPA 2020) identifiziert. Für die geringe Anzahl von Langzeit-Expositionsstudien sind im Wesentlichen zwei Gründe in Erwägung zu ziehen. Zum einen sind kurzzeitige Wirkungen des Ozons wegen dessen starker Reaktionsbereitschaft intuitiver als Langzeitwirkungen, weil Ozon im Gegensatz zu Feinstaub zum Beispiel nicht in den Lungen deponiert wird. Zum anderen gibt es einen wissenschaftsorganisatorischen Grund für das Überwiegen von epidemiologischen Kurzzeitstudien im Vergleich zu Langzeitstudien mit Ozon. Kohortenstudien zu Langzeiteffekten sind im Vergleich mit Zeitreihen- oder Panelstudien deutlich aufwendiger in Bezug auf die Dauer und die Kosten. Deswegen gibt es in der Schadstoffepidemiologie generell deutlich weniger Kohortenstudien. Aus der Tabelle 16 sind EWF zu gesundheitlichen Wirkungen bei Langzeitexposition mit Ozon zu entnehmen. Diese Effektschätzer basieren größtenteils auf den Ergebnissen der American Cancer Society Study (ACS). Die ACS ist eine Kohortenstudie mit 448.850 Erwachsenen (Alter: ≥30 Jahre) und einer Langzeitbeobachtung von 1977–2000 in den USA (Jerrett et al. 2009, Turner et al. 2016). Alle Studien zur Krankheitslast bei Langzeitexposition mit Ozon verwenden diese Effektschätzer der ACS aus der ursprünglichen Publikation von Jerrett et al. (2009) bzw. der verbesserten Expositionsschätzung und der verlängerten Beobachtungszeit (Turner et al. 2016).

Jerrett et al. (2009) haben erstmals eine eindeutige Evidenz für Langzeiteffekte von Ozon belegt. Anenberg et al. (2010) haben daraufhin die Krankheitslast von respiratorischer Mortalität als Folge von langzeitiger Ozonexposition bestimmt, was von Prueitt und Goodman (2011) kritisiert wird (siehe unten). Anenberg et al. (2010) beziehen sich bei ihrer Krankheitslastrechnung für respiratorische Mortalität durch langzeitige Ozonexposition auf Jerrett et al. (2009), allerdings wurde in dieser Studie das RR für respiratorische Mortalität aus einem two-pollutant Modell angewendet, während die GBD-Studien von GBD 2010 bis GBD 2016 das RR von Jerrett et al. (2009) für respiratorische Mortalität aus einem single-pollutant Modell für COPD-Mortalität (und nicht allgemein respiratorische Mortalität) eingesetzt haben.

Prueitt und Goodman (2011) kritisieren die Bestimmung der Krankheitslast für respiratorische Mortalität durch chronische Ozonexposition in der Arbeit von Anenberg et al. (2010), weil der Zusammenhang an einer einzigen Beobachtungsstudie, Jerrett et al. (2009), festgemacht wird. Vorherige Studien konnten den Zusammenhang nicht eindeutig bestätigen und Jerrett et al. (2009) liefert keinen eindeutigen Beweis, da der Einfluss von $PM_{2,5}$ und weiteren Confoundern (z. B. Schwefeldioxid) nicht angemessen kontrolliert wurde, was auch Jerrett et al. (2009) kritisch anmerken (für Details siehe Jerrett et al. (2009) und Prueitt und Goodman (2011)). Eine längere Beobachtungszeit und eine wesentlich verbesserte Expositionsschätzung für die Probanden der ACS, die räumlich höher aufgelöst ist, wurde einige Jahre später von Turner et al. (2016) publiziert. Die Effektschätzer für Ozon haben sich vermutlich dadurch deutlich verstärkt (siehe Tabelle 15). Welche Rolle dabei die veränderte Diagnosekategorisierung spielte (Hinzunahme von ICD-10-Code J99), kann nicht beurteilt werden.

Eine sehr große Studie in Kanada kombinierte Ergebnisse von Routine-Gesundheitssurveys mit Mortalitätsregistern (~3,6 Millionen Personen, älter als 25 Jahre) und einer Beobachtungszeit von 16 Jahren (Crouse et al. 2015). Die Effektschätzer für Ozon und die respiratorische

Mortalität bzw. die COPD-Mortalität lagen unter 1,00. Diese Studie konnte zur Berechnung der Krankheitslast nicht berücksichtigt werden. Allerdings wurden zwei Jahre später Ergebnisse der gleichen Studie in einer geringfügig modifizierten Auswertestrategie publiziert (Weichenthal et al. 2017). Beiden Studien lagen Daten von jeweils etwa 2,5 Millionen Personen zu Grunde, und es wurde das identische Expositionsmodell verwendet, lediglich die Beobachtungsdauer wurde in Weichenthal et al. (2017) um fünf Jahre verlängert und der ICD-10-Code J99 zusätzlich aufgenommen. Gründe für die unterschiedlichen Ergebnisse werden in der Publikation nicht benannt.

Bei der Auswahl der Effektschätzer für die Berechnung der Krankheitslast wurde folgendermaßen vorgegangen: Wenn mehrere Effektschätzer aus einer Studie publiziert wurden, wurde jener Effektschätzer ausgewählt, dem die längste Beobachtungszeit zu Grunde liegt (und der damit auch in der Regel zuletzt publiziert wurde), was dem üblichen Vorgehen bei Metaanalysen von Ergebnissen systematischer Reviews entspricht. Das hat zur Folge, dass die Effektschätzer von Weichenthal et al. (2017) und nicht von Crouse et al. (2015) und jene von Turner et al. (2016) und nicht Jerrett et al. (2009) zum Poolen über alle Effektschätzer herangezogen wurden. Allerdings wurden davon abweichend zusätzliche Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Tabelle 15: Langzeitexposition: Expositions-Wirkungs-Funktionen (EWF) für einen Anstieg des Ozons um 10 µg/m³,$ für identifizierte Gesundheitsendpunkte

Endpunkt	Risikoschätzer	Effektschätzer mit 95 % KI	Quelle
Respiratorische Mortalität	HR	1,020 (1,000-1,044), jährlich **1,020 (1,010-1,030), warme Jahreszeit** 1,025 (1,000-1,049), jährlich, adjustiert für $PM_{2.5}$ und NO_2 **1,025 (1,005-1,039), warme Jahreszeit, adjustiert für $PM_{2.5}$ und NO_2** 1,020 (0,995-1,049), jährlich, adjustiert für $PM_{2.5}$, NO_2 und Temperatur **1,020 (1,000-1,039), warme Jahreszeit, adjustiert für $PM_{2.5}$, NO_2 und Temperatur**	Lim et al. 2019**
	RR	**1,019 (1,017-1,021), warme Jahreszeit** **1,016 (1,015-1,018), warme Jahreszeit, adjustiert für $PM_{2.5}$**	Kazemiparkouhi et al. 2019**
	RR	**1,007 (1,002-1,012), > 30 Jahre, Ozon als SOMO35**	Faridi et al. 2018** (Effektschätzung aus Heroux et al. 2015)
	HR	**1,048 (1,032-1,063), warme Jahreszeit**	Weichenthal et al. 2017**
	HR	1,015 (1,005-1,025), warme Jahreszeit	Atkinson et al. 2016* (der gemeinsam aus mehreren Studien berechnete Effektschätzer wurde nicht benutzt, sondern die Effektschätzer der einzelnen Studien)
	HR	1,068 (1,049-1,086), jährlich 1,058 (1,039-1,100), jährlich, adjustiert für $PM_{2.5}$ **1,049 (1,034-1,058), warme Jahreszeit** **1,039 (1,030-1,054), warme Jahreszeit, adjustiert für $PM_{2.5}$**	Turner et al. 2016**
	HR	**1.011 (0.813-1.258), warme Jahreszeit**	Bentayeb et al. 2015 (wurde zur Berechnung eines gemeinsamen Schätzers von Atkinson et al. 2016 genutzt)
	HR	**1,019 (0,993-1,045), warme Jahreszeit**	Lipsett et al. 2011 (wurde zur Berechnung eines gemeinsamen Schätzers von Atkinson et al. 2016 genutzt)
	HR	**1,013 (1,003-1,023), warme Jahreszeit** **1,020 (1,006-1,033), warme Jahreszeit, adjustiert für $PM_{2.5}$**	Jerrett et al. 2009 (wurde zur Berechnung eines gemeinsamen

Endpunkt	Risikoschätzer	Effektschätzer mit 95 % KI	Quelle
			Schätzers von Atkinson et al. 2016 genutzt)
COPD-Mortalität	HR	1,126 (1,120-1,131), jährlich	Danesh Yazdi et al. 2019**
	RR	**1,040 (1,037-1,042), warme Jahreszeit** **1,041 (1,039-1,044), warme Jahreszeit, adjustiert für $PM_{2.5}$**	Kazemiparkouhi et al. 2019**
	HR	1,044 (1,015-1,072), jährlich **1,025 (1,010-1,039), warme Jahreszeit** 1,044 (1,015-1,077), jährlich, adjustiert für $PM_{2.5}$ und NO_2 **1,034 (1,015-1,054), warme Jahreszeit, adjustiert für $PM_{2.5}$ und NO_2** 1,039 (1,005-1,054), jährlich, angepasst für $PM_{2.5}$, NO_2 und Temperatur **1,030 (1,005-1,058), warme Jahreszeit, adjustiert für $PM_{2.5}$, NO_2 und Temperatur**	Lim et al. 2019**
	RR	1,06 (1,02-1,10) pro 10 ppb entsprechend 1,030 (1,010-1,049) pro 10 µg/m³, warme Jahreszeit	GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018 (aufgrund der Global Burden of Diseases Study 2017; der gemeinsam aus mehreren Studien berechnete Effektschätzer wurde nicht benutzt, sondern die Effektschätzer der einzelnen Studien)
	HR	1,068 (1,044-1,100), jährlich 1,068 (1,039-1,100), jährlich, adjustiert für $PM_{2.5}$ **1,039 (1,025-1,058), warme Jahreszeit** **1,044 (1,025-1,063), warme Jahreszeit, adjustiert für $PM_{2.5}$**	Turner et al. 2016{Lim, 2019 #189}**

Abkürzungen:
$ (umgerechnet aus Effektschätzern für unterschiedliche Anstiege der Ozonkonzentrationen und auch umgerechnet von ppb in µg/m³)
* Aufgrund einer Metaanalyse aus einem systematischen Review
** Der Effekt wurde neuen Studien entnommen, nachdem die letzte Metaanalyse veröffentlicht worden war.
Die Effektschätzer in fett wurden für die Berechnung der gemeinsam gemittelten Effektschätzer aus mehreren Studien herangezogen.

3.1.3.2 Respiratorische Morbidität

3.1.3.2.1 Asthma-Exazerbationen

Im Umbrella Review konnten fünf Metaanalysen identifiziert werden, die den Zusammenhang zwischen Ozon und Asthma (Hehua et al. 2017) bzw. der Exazerbation von Asthma untersuchen

(Ji et al. 2011, Orellano et al. 2017, Zhang et al. 2016b, Zheng et al. 2015). Dabei entsprechen nur zwei Studien den Mindestqualitätskriterien und wurden in die Bewertung des Level of Evidence einbezogen. Die beiden eingeschlossenen Studien (Orellano et al. 2017, Zheng et al. 2015) erreichen ein Evidenzlevel von III, weil ein Publikationsbias festgestellt wurde und die Ergebnisse der umfangreichsten Studie nicht statistisch signifikant waren. Die Ergebnisse sind auch nach Einschätzung der Autoren Orellano et al. (2017) und Zheng et al. (2015) mit Vorsicht zu interpretieren.

Im Rahmen von REVIHAAP (WHO 2013b) werden die publizierten Studienergebnisse zu Asthma (Auftreten und Exazerbationen) beschrieben. Die Exazerbationen von Asthma (gemessen durch Krankenhauseinweisungen oder Medikamentenbedarf) durch kurzzeitige Ozonbelastungen wird von der U.S. EPA zusammenfassend als kausal bezeichnet (U.S. EPA 2013); die Assoziation mit neu auftretendem Asthma durch langzeitige Ozonbelastungen hingegen wird als weniger evident beschrieben („likely to be a causal relationship“).

Vinikoor-Imler et al. (2014) kommen in ihrer Arbeit zu WoE zu dem Ergebnis, dass adäquate Evidenz im Hinblick auf Exazerbationen bei bestehendem Asthma vorliegt. Inkonsistente Ergebnisse in epidemiologischen Studien werden durch fehlende Berücksichtigung von Verhaltensfaktoren (z. B. Vermeidung von Aktivitäten im Freien bei hohen Luftverschmutzungswerten) erklärt.

Goodman et al. (2018) haben eine WoE-Auswertung zu Asthma in Folge von kurzzeitiger Ozonexposition durchgeführt. Die stärkste Evidenz für einen kausalen Zusammenhang kommt aus epidemiologischen Studien, bei denen die Inanspruchnahme der ambulanten Notaufnahme und Krankenhauseinweisungen im Zusammenhang mit kurzzeitig erhöhter Ozonexposition modelliert werden. Epidemiologische Studien zu einer verminderten Lungenfunktion und mehr Asthmasymptomen liefern allerdings weniger konsistente Ergebnisse.

Der Zusammenhang von kurzfristigen Ozonexpositionen und respiratorischen Effekten allgemein und Asthmaexazerbationen im Besonderen wird durch die U.S. EPA und die WHO in gleicher Weise als kausal eingestuft. Dennoch erreicht das Evidenzlevel von Asthmaexazerbationen weder in den beiden eingeschlossenen Metaanalysen (Orellano et al. 2017, Zheng et al. 2015) noch in der WoE-Studie (Goodman et al. 2018) die höchste Evidenzstufe. Umso wichtiger ist es, die biologische Plausibilität der Schadwirkung von kurzzeitigen Ozonexpositionen auf Exazerbationen des Asthmas zu bewerten. Sowohl der Bericht des U.S. EPA-Konsortiums (2020) als auch die Einschätzung der WHO gehen übereinstimmend von kausalen Wirkmechanismen aus, obwohl beide Übersichtsarbeiten keinen expliziten Bezug auf experimentelle Studien nehmen. Diese Einschätzungen werden aber durch die vorliegende Recherche der biologischen Plausibilität unter Einbeziehung der neuesten Literatur geteilt (siehe Kapitel 3.1.4). Da die Evidenz von Langzeitwirkungen von Ozon für das Auftreten von Asthma (Asthmainzidenz) im Rahmen epidemiologischer Studien nicht gegeben ist und experimentelle Nachweise ethisch nicht vertretbar sind (im Rahmen von Humanexpositionen) oder wegen der langen erforderlichen Expositionszeit beim Tiermodell nicht realisierbar sind, soll die Krankheitslast für die Asthma-Inzidenz nicht quantifiziert werden.

Allerdings wurde die Verschlimmerung der Symptomatik bei bestehendem Asthma durch Ozon bereits mehrfach in Form von DALYs quantifiziert. Als Endpunkt wurden Krankenhauseinweisungen (Yoon et al. 2014, Logue et al. 2012, Martenies et al. 2017), die Einnahme von Bronchodilatatoren (HEIMTSA/INTARESE; Friedrich et al. 2010) und Atembeschwerden („Symptomtage“) herangezogen (Martenies et al. 2017).

3.1.3.2.2 COPD-Exazerbationen

Eine einzige Metaanalyse zur Verschlimmerung von COPD nach Ozonexposition erfüllte die Mindestqualitätsanforderungen, und das Level of Evidence wurde mit III bewertet (Li et al. 2016b). Die eingeschlossenen Studien sind heterogen und ein Publikationsbias wurde beschrieben.

Die Kausalität von ozonbedingten respiratorischen Effekten wird durch die U.S. EPA (2020) und die WHO in gleicher Weise postuliert. Auch das IHME geht von einem kausalen Zusammenhang auf der Grundlage epidemiologischer Studien aus (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018, Anhang 1, S. 22). Allerdings werden auch hier die experimentellen Untersuchungen zur Wirkung von Ozon auf die Atemwege nicht systematisch gewürdigt. Die Evidenz von expliziten COPD-Exazerbationen erreicht in der eingeschlossenen Metaanalyse keine höhere Evidenzstufe als III (Li et al. 2016b). Im Rahmen des Systematic Mappings experimenteller Studien wird die biologische Plausibilität der Schadwirkung von Ozon auf COPD geprüft (siehe Kapitel 3.1.4). Diese erstmalige systematische Prüfung experimenteller Studienergebnisse ergab klare Hinweise auf einen kausalen Zusammenhang. Deshalb soll die ozonbedingte Krankheitslast durch Ozon für die COPD-Mortalität im Rahmen der aktuellen Schätzung bestimmt werden.

Die COPD-Mortalität wird seit 2010 als einziger ozonbedingter Endpunkt im Rahmen der Global Burden of Disease Studie quantifiziert (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018, Lim et al. 2012).

3.1.3.3 Kardiovaskuläre Effekte

3.1.3.3.1 Kardiovaskuläre Mortalität, Inzidenz und Ischämische Herzerkrankungen

Der Zusammenhang zwischen Ozonexposition und der kardiovaskulären Mortalität wird in mehreren systematischen Reviews und Metaanalysen untersucht. Entscheidend für die Quantifizierung und Bewertung der berichteten Effekte ist die Einschätzung der Qualität dieser Metaanalysen nach dem Level of Evidence. Das Level of Evidence wurde für vier Studien zur kardiovaskulären Mortalität bewertet. Eine einzige Studie erreichte die Qualitätsklasse III (Newell et al. 2018), alle anderen nur die Klasse IV. Eine Studie (Qualitätsklasse IV4) untersucht zusätzlich den zusammengefassten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität und Inzidenz (Yang et al. 2019).

Die qualitativ beste Metaanalyse zu Ozon und kardiovaskulärer Mortalität erreichte dennoch nur ein Level of Evidence von III (Newell et al. 2018). Diese Metaanalyse beschränkt sich auf Low- and middle-income countries (LMIC). Die eingeschlossenen Studien sind dennoch heterogen, und die umfangreichste Studie zeigt keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. So wird zusammengefasst, dass die beschriebenen Assoziationen zwischen den betrachteten Luftschadstoffen inklusive Ozon und den betrachteten Gesundheitsendpunkten einschließlich der kardiovaskulären Mortalität auf einen Zusammenhang hinweisen, dass allerdings eine Übertragung der Effektschätzer insbesondere auf High Income Countries nicht gerechtfertigt ist.

Die Metaanalyse von Yang et al. (2019) wurde insgesamt mit der Qualitätsklasse 4 bewertet. Allerdings erreicht diese Metaanalyse für den Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität sowie den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität und Inzidenz ein Evidenzlevel von I bzw. III. Der Unterschied der Evidenzlevel ergibt sich aus der unterschiedlichen Homogenität der in beiden Metaanalysen berücksichtigten Studien. Die Autoren merken an, dass die epidemiologische Assoziation zwischen Luftschadstoffen inklusive Ozon und kardiovaskulären Erkrankungen weiterer Erklärung insbesondere der biologischen Mechanismen bedarf. Das ist insbesondere für die Exposition gegenüber Ozon der Fall, weil dessen schädigende Wirkung bislang nur für den Atemtrakt ausreichend belegt ist. Auch wird angemerkt, dass eine aktuelle

Studie einen Zusammenhang zwischen Luftschadstoffexpositionen und Lebensstilfaktoren, wie Rauchen und Alkoholkonsum, gefunden hat (Strak et al. 2017), weshalb Studien zu kardiovaskulären Erkrankungen und Luftschadstoffen grundsätzlich weitere Risikofaktoren einbeziehen müssten. Schlussfolgernd wird von Yang et al. (2019) festgestellt, dass eine signifikante Assoziation zwischen Ozon und kardiovaskulärer Mortalität sowie in Kombination mit kardiovaskulären Erkrankungen vorliegt, dass jedoch weitere Forschung notwendig ist, um die biologischen Mechanismen zu klären.

Eine weitere Metaanalyse, die qualitativ lediglich die Mindestanforderungen (Qualitätsklasse 4) erreicht, wurde mit einem Level of Evidence von I (Level IV bei niedrigen Temperaturen aufgrund eines Publication Bias) bewertet (Li et al. 2017b). Die Studie beschreibt, dass hohe Temperaturen den Effekt von Ozon auf kardiovaskuläre Mortalität erhöhen.

Die Metaanalyse von Zhao et al. (2017a) schließt lediglich sechs Studien aus China ein. Sie wird mit der Qualitätsklasse 4 und einem Evidenzlevel von I für die Auswertungen mit Begrenzung auf die warmen Jahreszeiten beurteilt. Die Ergebnisse weiterer Auswertungen sind heterogen und erreichen nur ein Evidenzlevel von III.

Smith et al. (2009) ist die einzige Metaanalyse mit akzeptabler Qualität, die vor Erscheinen der Übersichtsarbeiten relevanter Institute wie der U.S. EPA und der WHO publiziert wurde. Eine abschließende Bewertung des Level of Evidence ist aufgrund fehlender Informationen nicht möglich. Da die Studie in die ISA-Reports der U.S. EPA (2013) und in REVIHAAP (WHO 2013b) einbezogen wurde, wird die Studie hier nicht explizit einzeln betrachtet, weil die Ergebnisse dieser Studie durch die Einbeziehung der Reports von U.S. EPA und WHO bereits berücksichtigt wurden.

Bereits 2013 wurden Effektschätzer für Krankenhauseinweisungen wegen kardiovaskulärer Erkrankungen (außer Schlaganfall) für die Altersgruppe 65 Jahre und älter sowie für die kardiovaskuläre Mortalität durch Ozon im Rahmen der HRAPIE-Studie empfohlen (WHO 2013a) (Kapitel 3.1.1), die Evidenz wurde allerdings in der zugrunde liegenden Übersichtsarbeit, REVIHAAP, als weniger schlüssig im Vergleich mit respiratorischen Erkrankungen beschrieben. U.S. EPA (2013) bestätigen ebenfalls keine kausale Evidenz und stufen die Evidenzbewertung im aktuellen ISA-Bericht aus dem Jahr 2020 sogar weiter ab auf „hinweisend aber nicht ausreichend, um auf einen Kausalzusammenhang zu schließen“.

Zusätzlich zu diesen Metaanalysen wurden drei Weight of Evidence-Publikationen zu kardiovaskulären Effekten durch Ozon in die Evidenzbewertung einbezogen. Diese analysieren, ob ein kausaler Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Effekten und kurzzeitiger Ozonexposition besteht (Goodman et al. 2014), ob die Konzentration von Biomarkern Hinweise für einen biologisch plausiblen Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Effekten und kurzzeitiger Ozonexposition liefern (Goodman et al. 2015), und ob ein Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Effekten und langfristiger Ozonexposition besteht (Prueitt et al. 2014). Übereinstimmend wurde in diesen drei Publikationen sowohl für Kurz- als auch für Langzeiteffekte festgestellt, dass die Gesamtheit der Daten basierend auf Human- und Tierstudien keinen Effekt des Ozons auf das kardiovaskuläre System belegen. Die wenigen statistisch signifikanten Assoziationen in epidemiologischen Studien zur kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zeigen kleine Effektschätzer und sind wahrscheinlich durch unzureichende Adjustierung für Begleitfaktoren (Confounder), Bias oder schlicht den Zufall (auch infolge multiplen Testens) zu erklären. Die tierexperimentellen Studien berichten signifikante Ergebnisse nur bei sehr hohen Expositionen, die im Alltag nicht auftreten und für den Menschen deshalb nicht relevant sind. Ebenso wenig werden biologisch plausible Mechanismen belegt. Zusammenfassend wird festgehalten, dass es keinen überzeugenden Grund

für eine kausale Assoziation zwischen Ozonexposition und kardiovaskulären Erkrankungen beim Menschen gibt, dass die Limitationen der Studien allerdings eine endgültige Schlussfolgerung eines fehlenden kausalen Zusammenhangs verhindern. Die Evidenzstärke wird kategorisiert als „below equipoise“ (Level 3 von 4), was wie folgt definiert ist: „Die Beweise reichen nicht aus, um zu dem Schluss zu kommen, dass ein kausaler Zusammenhang mindestens ebenso wahrscheinlich ist wie nicht, oder sie reichen nicht aus, um ein wissenschaftlich fundiertes Urteil zu fällen“ (Goodman et al. 2014, S. 784).

Zusammenfassend sei festgehalten, dass die aktuellen Metaanalysen, die nach Publikation der Übersichtsarbeiten relevanter Berichte von U.S. EPA und WHO erschienen sind, zwar eine Assoziation zwischen Ozon und kardiovaskulären Endpunkten beschreiben, allerdings weiterhin keine Evidenz bestätigen.

Auch die Metaanalyse zur Mortalität durch einen Myokardinfarkt bzw. durch eine zu Grunde liegende ischämische Herzerkrankung zeigt kein klares Bild (Yang et al. 2019). Diese Metaanalyse erreichte zwar die Mindestqualitätsanforderungen und präsentiert punktuelle signifikante Zusammenhänge, das untere Konfidenzintervall des Gesamteffektschätzers umschließt allerdings die 1,00, was das Gesamtergebnis als nicht signifikant ausweist. Die Evidenzbewertung dieser Metaanalyse ergibt ein Level von II, da die eingeschlossenen Studien heterogen sind (Yang et al. 2019). Übereinstimmend mit diesem Ergebnis fassen U.S. EPA (2020) zusammen, dass aktuelle epidemiologische Studien keine oder sehr schwache Zusammenhänge zwischen Ozon und Myokardinfarkt zeigen.

Die kardiovaskuläre Mortalität wurde in den folgenden Krankheitslaststudien zu Ozon (Kurzzeiteffekte) in den Niederlanden und Finnland quantifiziert: de Hollander und Melse (2004), Hänninen et al. (2016), Knol und Staatsen (2005).

Aufgrund der nicht eindeutigen Lage der Ausgangsdaten und vor allem des weiterhin fehlenden Nachweises von zu Grunde liegenden Pathomechanismen wird von einer Quantifizierung der kardiovaskulären Mortalität und Morbidität sowie der ischämischen Herzkrankheit als verursachender Anteil der ozonbedingten Krankheitslast abgesehen.

3.1.3.3.2 Herzstillstand

Eine Metaanalyse zu kurzeitiger Exposition mit Ozon und dem Herzstillstand wird mit der Qualitätsklasse 4 und einem Evidenzlevel von III bewertet (Zhao et al. 2017b). Die eingeschlossenen Studien sind heterogen, ein Publikationsbias wurde identifiziert, und die größte eingeschlossene Studie zeigte keine statistisch signifikanten Ergebnisse.

U.S. EPA (2013) zitieren ältere Studien und fassen zusammen, dass keine Evidenz für einen Zusammenhang von Ozon und Herzstillstand vorliegt. In REVIHAAP (WHO 2013b) und HRAPIE (WHO 2013a) wird der Zusammenhang von Ozon und Herzstillstand nicht beschrieben.

Eine Quantifizierung der Krankheitslast ist auf der Grundlage der fehlenden Evidenz nicht sinnvoll.

3.1.3.3.3 Schlaganfall

Eine Metaanalyse zu kurzeitiger Exposition mit Ozon und Schlaganfall (Mortalität oder Krankenhauseinweisungen) gehört zu den qualitativ akzeptablen Studien (Qualitätsklasse 3) und erreicht ein Evidenzlevel von III (Shah et al. 2015b). Eingeschlossen wurde eine große Anzahl von 53 Studien. Der gepoolte Effektschätzer schließt das untere Konfidenzintervall von 1,00 ein. Die berücksichtigten Studien sind heterogen, ein Publikationsbias wurde festgestellt, und auch die größte eingeschlossene Studie zeigt keine statistisch signifikanten Assoziationen für Ozon und Schlaganfall.

Die Evidenz von Schlaganfall und Ozon fasst die U.S. EPA (2020) wie folgt zusammen: verschiedene epidemiologische Studien zum Zusammenhang zwischen Ozon und Krankenhauseinweisungen oder Aufnahmen in der Notfallambulanz wegen Schlaganfall zeigen keine konsistenten Ergebnisse.

Abschließend ist festzustellen, dass Schlaganfall deswegen nicht im Rahmen der Krankheitslastschätzung durch Ozon quantifiziert werden sollte.

3.1.3.4 Metabolische Effekte durch langzeitige Ozonexposition

Die umfassendste und aktuelle Zusammenfassung von möglichen metabolischen Effekten infolge von langfristigen Ozonexpositionen fasst die amerikanische Umweltbehörde wie folgt zusammen (2020): Die Evidenz ist hinweisend, aber nicht ausreichend, um von einer kausalen Wirkung einer langzeitiger Ozonexposition auf Stoffwechselparameter auszugehen.

Diabetes-assoziierte Mortalität

Ungeachtet der Zusammenfassung der U.S. EPA wurde im Rahmen dieses Projektes systematisch nach Metaanalysen zum Thema Ozon und Diabetes gesucht. Im Rahmen des Umbrella Reviews wurden vier Metaanalysen zu Ozon und Diabetes-assoziierter Mortalität identifiziert (siehe Anhang D). Hier soll die Metaanalyse von Li et al. (2014) herausgestellt werden, weil diese zu den vier qualitativ besten (aber dennoch nur nach Qualitätsklasse 3 einzuordnenden) Metaanalysen zählt und alle Kriterien der Evidenzbewertung, abgesehen von der Anzahl der eingeschlossenen Studien (n=2) erfüllt. Dennoch kommt auch diese Metaanalyse zu dem gleichen Schluss wie die U.S. EPA: der Zusammenhang zwischen Ozon und Diabetes-assoziierter Mortalität bleibt unklar.

Die U.S. EPA (2013) beschreibt die Evidenz zur Assoziation von Ozon und Diabetes als unzureichend aufgrund der geringen Anzahl epidemiologischer Studien und des Fehlens von kontrollierten Humanstudien und toxikologischen Studien. Auf Grundlage der in dieses Projekt einbezogenen Literatur stellt sich die Evidenz der Assoziation zwischen Ozon und Diabetes als schwach dar. Die biologische Plausibilität eines kausalen Zusammenhangs von Ozon und Diabetes wird im Rahmen dieses Projektes durch ein Systematic Mapping umfassend analysiert (siehe Kapitel 3.1.4). Aufgrund der heterogenen Datenlagen kann nach dieser umfassenden Recherche und unter Einbeziehung experimenteller Studien eine überzeugende Kausalität für die biologische Plausibilität zwischen einer Exposition gegenüber Ozon und Diabetes nicht festgestellt werden.

Die Evidenz reicht also nicht aus, um Diabetes als Endpunkt in die ozonbedingte Krankheitslastschätzung einzubeziehen.

3.1.3.5 Parkinson-Syndrom

Zwei Metaanalysen thematisieren das Parkinson-Syndrom als möglichen Endpunkt von Ozonexposition. Die Qualität beider Studien wurde als akzeptabel (Qualitätsklasse IV) eingestuft. Hu et al. (2019) erreichen das 1. Evidenzlevel; Kasdagli et al. (2019) wurden zwischen dem 1. und 2. Evidenzlevel eingestuft.

Hu et al. (2019) berichten von punktuell statistisch signifikanten Ergebnissen, wobei das Konfidenzintervall der Gesamtschätzer der Metaanalyse 1,00 einschloss. Zusätzlich ist anzumerken, dass insgesamt nur Ergebnisse von drei Studien in die Metaanalyse eingeflossen sind und diese nur einen statistisch signifikanten Effektschätzer zeigte. Das Ergebnis wird von den Autoren der Metaanalyse vage zusammengefasst: ein Zusammenhang könnte bestehen, allerdings ist ein hoher Risk of Bias festzustellen.

Kasdagli et al. (2019) haben in ihre Metaanalyse insgesamt fünf Studien eingeschlossen, wovon drei sich mit denen der Metaanalyse von Hu et al. (2019) überschneiden. Auch hier schließt das Konfidenzintervall des Gesamtschätzers die 1,00 ein.

In dem REVIHAAP-Bericht wird das Auftreten des Parkinson-Syndroms nicht im Zusammenhang mit Ozon diskutiert (WHO 2013b). In dem aktuellen Bericht der U.S. EPA (2020) wird die Evidenz als „hinweisend aber nicht ausreichend, um auf einen Kausalzusammenhang zu schließen“ beschrieben.

Eine Quantifizierung der Krankheitslast kann nicht erfolgen.

3.1.3.6 Reproduktive Gesundheitsindikatoren

Schwangerschaftshypertonie und Präeklampsie

Hu et al. (2014) haben Studien zu hypertonischen Störungen während der Schwangerschaft in einer Übersichtsarbeit erfasst und die Ergebnisse in einer Metaanalyse publiziert. Für das erste Trimester konnten signifikante Assoziationen zwischen Ozonexposition und dem Auftreten eines Schwangerschaftshypertonus gefunden werden, aber nicht für das zweite Trimester (für das dritte Trimester liegt nur eine Studie vor, weshalb diese nicht in die Metaanalyse eingeschlossen wurde). Die Metaanalyse wurde nach Prüfung in die Qualitätsklasse IV eingeordnet. Die Prüfung des Level of Evidence ergab eine Einordnung in Level 1. Hu et al. (2014) beschreiben auf Grundlage der Literatur, dass hohe Luftschadstoffkonzentrationen eine Schwangerschaftshypertonie auslösen könnten, dass die exakten Mechanismen jedoch unklar bleiben und lediglich Hinweise auf wenige plausible Mechanismen vorliegen. Eine große Schwäche dieser Metaanalyse ist die Zusammenfassung mehrerer sehr unterschiedlicher Endpunkte. Einige der eingeschlossenen Studien analysieren nur Präeklampsie oder nur Gestationshypertonie oder beides gemeinsam. Außerdem wurde die Ozonexposition nicht einheitlich bestimmt und der Zeitpunkt der Diagnose variierte. Die formale Testung ergab weder Hinweise auf das Vorliegen einer Heterogenität zwischen den einzelnen Studienergebnissen noch für ein Publikationsbias. Allerdings vermuten die Autoren, dass diese Testergebnisse durch die geringe Studienanzahl und weitere methodische Schwächen beeinflusst worden sein könnten. Hu et al. (2014) schlussfolgern deshalb, dass die Ergebnisse vorsichtig interpretiert werden müssen.

Weitere bestätigende Studien sind notwendig, bevor dieser Endpunkt in eine Krankheitslastschätzung zu Ozon eingeschlossen werden sollte.

Frühgeburtlichkeit

Die Metaanalyse von Guo et al. (2019) erreicht die Qualitätsklasse III und ist somit eine der qualitativ akzeptablen Metaanalysen, die im Umbrella Review identifiziert und eingeschlossen wurden. Ein Level of Evidence von 2 wurde für den Endpunkt Frühgeburt festgestellt. Die Studienanzahl ist mit vier gering, und ein Publikationsbias wurde festgestellt (Guo et al. 2019). Es wird geschlossen, dass die Assoziation relativ robust ist, allerdings könnten weitere nicht berücksichtigte Faktoren wie Expositionszeit während der Schwangerschaft, das Studiensetting und begleitende andere Luftschadstoffe und meteorologische Kofaktoren einen Einfluss haben.

WHO (2013b) berichten von Hinweisen für einen statistischen Zusammenhang von Ozon und Frühgeburt. Auch der jüngst publizierte Bericht der U.S. EPA (2020) spricht von „suggestive of, but not sufficient to infer, a causal relationship“, was auch langfristige Expositionen mit Ozon während der Schwangerschaft und demzufolge möglichen Schwangerschaftskomplikationen einschließt.

Frühgeburt an sich ist kein Gesundheitsendpunkt, aber ein Risikofaktor für zahlreiche gesundheitliche Einschränkungen im späteren Leben (WHO 2013b). Die GBD-Studie stellt ein Disability Weight (DW) für Frühgeburt in Verbindung mit (z. B. motorischen) Einschränkungen bereit.

Da die Evidenz nicht als kausal bestätigt ist (und eine Quantifizierung in Form von DALYs ohnehin nicht machbar ist), kann Frühgeburtlichkeit nicht in die Bestimmung der ozonbedingten Krankheitslast aufgenommen werden.

3.1.3.6.1 Weitere Gesundheitsindikatoren

Die publizierten EBD-Studien, die durch eine systematische Recherche identifiziert wurden, beziehen unter anderem die folgenden Endpunkte ein:

Für Gesundheitsindikatoren wie „Restricted Activity Days“ (Hänninen und Knol 2011a, Hanninen et al. 2014, Friedrich et al. 2010 (Projekt HEIMTSA/INTARESE) sowie in Houthuijs und de Leeuw 2018, Martenies et al. 2017 und Martenies 2017) und versäumte Schultage (Martenies 2017) werden teils statistisch signifikante Assoziationen, die aus epidemiologischen Studien abgeleitet wurden, für EBD-Schätzungen verwendet. Des Weiteren wurden auch solche unspezifischen Symptom-Outcomes wie „Hustentage“ bei Kindern in Form von YLDs durch die Verwendung des DW für Rachenentzündung („pharyngitis“) berechnet (Hänninen und Knol 2011b, Hanninen et al. 2014), oder ohne Umrechnung in YLDs (Projekt VegAS, Hornberg et al. 2013).

Allerdings lassen sich solche Gesundheitsendpunkte nicht bzgl. ihrer biologischen Plausibilität überprüfen und definitorisch in DWs ausdrücken. Eine Quantifizierung wird in diesem Fall nicht erfolgen.

3.1.4 Biologische Plausibilität ausgewählter Ozon-Endpunkt-Paare

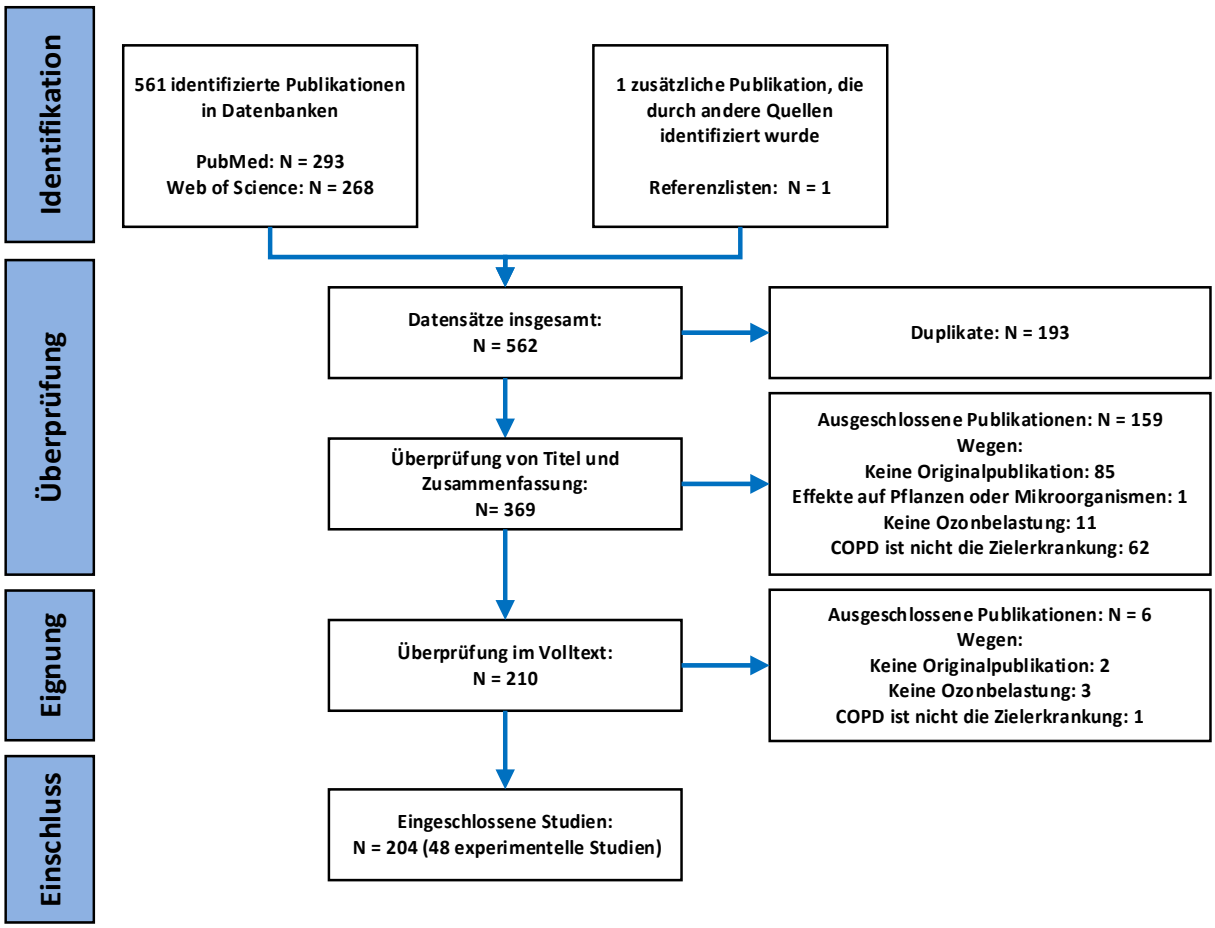
Respiratorische Mortalität

Die Ergebnisse epidemiologischer Studien, die eine Assoziation zwischen Ozonexposition und der respiratorischen Mortalität gezeigt haben, können am besten durch die Ergebnisse experimenteller Studien zu COPD-Symptomen im Hinblick auf eine kausale Wirkung überprüft werden. Im Nachfolgenden werden deshalb Ergebnisse zu experimentellen Studien speziell zu COPD und Diabetes mit der Methode des Systematic Mappings dargelegt sowie die biologische Plausibilität zur Wirkung von Ozon auf die respiratorische Mortalität, die COPD-Mortalität und auch Asthma erläutert.

COPD

Zur Bestimmung der biologischen Plausibilität der Wirkung von Ozon auf COPD wurden ein systematisches Mapping durchgeführt und entsprechende Publikationen identifiziert (siehe Anhang C). In die Recherche eingeschlossen wurden bis zum 22. September 2019 in PubMed und Web of Science gelistete Studien. Identifiziert wurden 369 Einzeltreffer, von denen wiederum 204 aufgrund der wissenschaftlichen Evidenz in das systematische Mapping aufgenommen und entsprechend kategorisiert wurden. Somit flossen in das Mapping 156 epidemiologische Studien, 4 klinische Studien, 8 humane Expositionsstudien sowie 34 Tierstudien und zwei In vitro-Studien ein (siehe hierzu Abbildung 11).

Abbildung 11: Fließdiagramm der Recherche nach Systematic Mapping auf COPD



Trotz der Heterogenität der Studiendesigns, der untersuchten Regionen, der Höhe der Ozonbelastung und der Studienpopulationen unterstützen die Ergebnisse der epidemiologischen Studien die durch experimentelle Studiendesigns gewonnene Erkenntnis: eine Exposition mit Ozon kann COPD-Symptome hervorrufen.

Innerhalb der Humanexpositionsstudien wurden bei den Teilnehmenden nach einer hohen Ozonexposition (Biller et al. 2011, Gong et al. 1997, Johnson 1987) adverse Effekte im Bereich der Atemwege beobachtet: eine Erhöhung der durchschnittlichen COPD-Symptomintensität sowie des spezifischen Atemwegswiderstands bei Abnahme der forcierten exspiratorischen Lungenvolumens (Gong et al. 1997), ebenso wie eine Zunahme von Neutrophilen im Blut (Biller et al. 2011). Weitere Outcomes waren die Inaktivierung von Proteinen aufgrund der durch Ozon erfolgten Oxidierung (Johnson 1987) sowie eine geringere arterielle Hämoglobinsauerstoffsättigung (Kehrl et al. 1985, Linn et al. 1982, Linn et al. 1983, Solic et al. 1982) und eine erhöhte Atemwegsüberempfindlichkeit bei Patientinnen und Patienten mit COPD oder Asthma (Hiltermann et al. 1998). Des Weiteren weisen klinische Studien mit Ozonbelastungstests auf die schädigende Rolle von Ozonexpositionen hin (Holz et al. 2015, Holz et al. 2010, Kirsten et al. 2011, Lazaar et al. 2011). Die signifikant erhöhten Werte von Neutrophilen deuten auf eine durch Ozon induzierte Atemwegsentzündung und auf systemische Effekte hin.

Die Ergebnisse aller 34 eingeschlossenen Tierstudien bestätigen die in anderen Studiendesigns gezeigte Assoziation zwischen einer Exposition gegenüber Ozon und COPD-kompatiblen Befunden. In Untersuchungen mit gesunden Mäusen, Meerschweinchen und Rhesus-Makaken wurden Entzündungsprozesse, oxidativer Stress, Atemwegsüberempfindlichkeit, Emphysem

sowie eine strukturelle Umgestaltung der Atemwege (airway remodeling) beobachtet. Mögliche Pathomechanismen für die beschriebenen Studienergebnisse könnten erklärt werden durch: den Transkriptionsfaktor NF-κB (Deng et al. 2013, Fei et al. 2017, Gao et al. 2015), P38 mitogen-aktivierte Proteinkinasen P38 (Fei et al. 2017, Gao et al. 2015, Li et al. 2016a, Shao et al. 2016), NRF2 (Gao et al. 2015, Wiegman et al. 2014, Yonchuk et al. 2017), aktivierte Signalwege (Li et al. 2016a), NLRP3-Caspase-1 (Li et al. 2016a) und WNT/Glycogensynthase Kinase-3beta (Wang et al. 2017). Weiterhin war eine Lungenentzündung bei gegenüber Ozon exponierten Mäusen mit einer mitochondrialen Dysfunktion assoziiert. Diese ozoninduzierte Entzündungsreaktion sowie mitochondriale Dysfunktion wurde auch in Studien mit glatten, humanen Muskelzellen der Atemwege beobachtet (Damera et al. 2009, Li et al. 2018b).

Angesichts der biologischen Plausibilität des Zusammenhangs zwischen Ozon und COPD-kompatiblen Befunden lassen sich die Studienergebnisse wie folgt zusammenfassen: Die Tier- und Zellstudien weisen darauf hin, dass eine Exposition gegenüber Ozon COPD-ähnliche pathophysiologische Prozesse auslöst. Hierzu gehören Entzündungsprozesse, oxidativer Stress sowie die strukturelle Umgestaltung der Atemwege. Die humanen Expositionsstudien belegen, dass die Inhalation von Ozon beim Menschen Symptome erzeugen kann, die auch bei der COPD angetroffen werden können. Auch epidemiologische Studien berichten von derartigen Assoziationen. Somit ermöglicht die durchgehende Konsistenz der Ergebnisse von der molekularen bis hin zur Bevölkerungsebene eine valide Schlussfolgerung hinsichtlich einer sehr wahrscheinlich kausalen Assoziation zwischen der Exposition mit Ozon und dem Auftreten von COPD-Gesundheitseffekten.

Asthma

Neben der COPD ist Asthma ein weiterer, relativ gut untersuchter gesundheitlicher Endpunkt, der in Zusammenhang mit einer Ozonbelastung steht. Die jüngste wissenschaftliche Bewertung der U.S.-Umweltbehörde für Ozon (U.S. EPA 2020) fasst den aktuellen Wissensstand zu Ozon und Asthma umfassend zusammen. Deshalb haben wir keine nochmalige systematische Zusammenfassung zu diesem Thema erstellt, sondern einige Schlussfolgerungen aus Publikationen übernommen, die nicht in den U.S. EPA (2020)-Bericht eingeflossen sind, weil diese nach Schlussredaktion des U.S. EPA Berichts (2020) erschienen waren.

Die integrierte wissenschaftliche Bewertung der U.S.-Umweltbehörde für Ozon (U.S. EPA 2020) kam zu dem Schluss, dass es konsistente Belege für Zusammenhänge zwischen der langfristigen Ozonbelastung und der Entwicklung von Asthma bei Kindern gibt. Auf der Grundlage von Erkenntnissen aus epidemiologischen Studien, aus kontrollierten Expositionsstudien am Menschen und toxikologischen Studien an Tieren zeigte der Bericht deutliche Belege für Krankenhauseinweisungen und die Inanspruchnahme von Notaufnahmen für Asthma bei Kindern und Erwachsenen als kausale Effekte einer kurzzeitigen Exposition. Dagegen liegt keine ausreichende Evidenz für eine langfristige Ozonbelastung im Hinblick auf die Entwicklung eines Asthmas vor, um die Assoziationen als kausal einschätzen zu können.

Darüber hinaus führten Goodman et al. (2018) eine WoE-Analyse der kurzfristigen Ozonbelastung und der Asthma-Exazerbationen durch. In dieser Analyse wurde systematisch recherchiert und Ergebnisse aus 34 kontrollierten Studien zur Exposition am Menschen, 54 epidemiologischen Studien und 12 experimentellen Studien gemeinsam bewertet. Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass ein potenzieller Kausalzusammenhang aus Studien stammen könnte, in denen über Ozonbelastung und Inanspruchnahme von Notbehandlungen oder Krankenhauseinweisungen wegen Asthma berichtet wurde. Die Evidenzstärke für einen kausalen Zusammenhang zwischen kurzfristiger Ozonbelastung und dem Schweregrad von Asthma wurde als "equipoise and above" eingeschätzt.

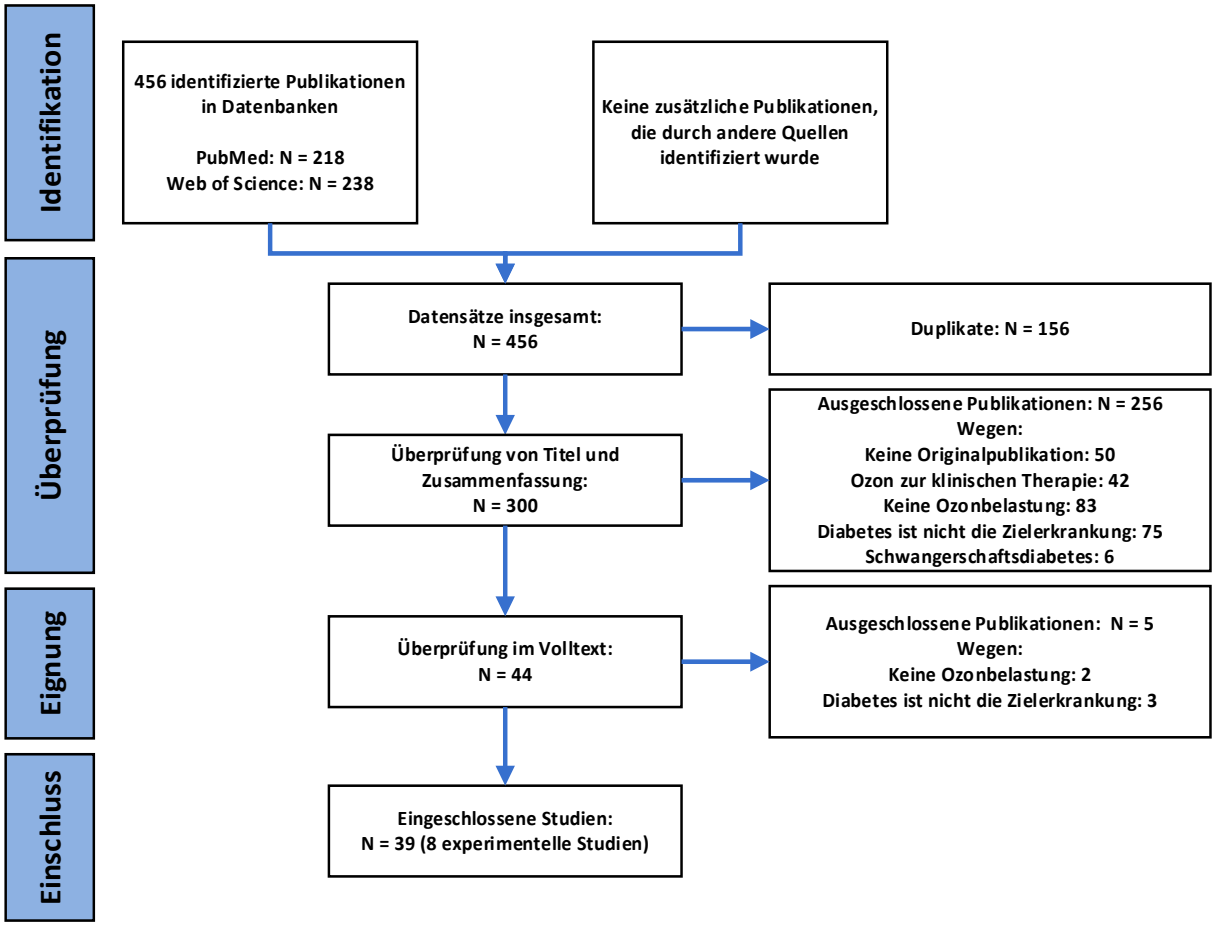
Ähnlich wie bei Ozonexposition und COPD wird auch für Asthma postuliert, dass die Reaktion von Ozon mit Bestandteilen der extrazellulären Matrix der Atemwege und Zellmembranen das Epithel der Atemwege verletzen und zu einer strukturellen Umgestaltung der Atemwege führen kann (Goodman et al. 2018). Auch Entzündungsreaktionen und neuronale Mechanismen können bei der Wirkung von Ozonbelastung auf das Asthma beteiligt sein (Goodman et al. 2018).

Diabetes

Ein systematisches Mapping wurde ebenfalls bezüglich einer Assoziation zwischen der Exposition gegenüber Ozon und Diabetes erstellt (siehe Anhang D). Basierend auf dem vorab entwickelten Suchprotokoll wurde die Recherche in PubMed und Web of Science durchgeführt. Dabei wurden die MeSH-Begriffe mit freien Suchbegriffen kombiniert. Die Datenbankrecherche wurde am 22. April 2020 durchgeführt, zeitliche Einschränkungen erfolgten nicht.

Identifiziert wurden insgesamt 300 Publikationen, von denen 44 in das Volltextscreening und letztlich 39 Publikationen anhand der Einschlusskriterien in das systematische Mapping eingeschlossen wurden (30 epidemiologische Studien, 8 Tierstudien, eine klinische Studie, siehe Abbildung 12). Die genaue Auswertung ist in Anhang D einsehbar.

Abbildung 12: Fließdiagramm der Recherche nach Systematic Mapping auf Diabetes



Die Ergebnisse der epidemiologischen Studien sind heterogen, so dass keine konsistente Assoziation zwischen einer Exposition gegenüber Ozon und Diabetes mellitus Typ 1, Diabetes mellitus Typ 2 bzw. entsprechenden Biomarkern festgestellt werden kann. Die Ergebnisse einer einzigen klinischen Studie weisen darauf hin, dass Ozon mit der Entstehung eines Diabetes

assoziiert sein könnte. So erhöht die akute Exposition gegenüber Ozon beim Menschen das Level der Stresshormone sowie den peripheren Lipidstoffwechsel (Miller et al. 2016a).

Die Ergebnisse der Tierstudien hinsichtlich eines Zusammenhangs zwischen einer Ozonexposition und mit Diabetes assoziierten Gesundheitseffekten sind ebenfalls nicht eindeutig. So beeinträchtigt die Exposition gegenüber Ozon zum einen die Glukosetoleranz im Allgemeinen sowie die metabolische und endokrine Antwort auf die Glukosebelastung (Thomson et al. 2018). Zum anderen zeigen die Studien von Vella et al. (2015), Zhong et al. (2016) dass die kurzfristige Exposition gegenüber Ozon die Insulinresistenz erhöhen kann, während die Studie von Ying et al. (2016) eine erhöhte Insulinsensitivität feststellen konnte. Insofern sind die Ergebnisse der Tierstudien widersprüchlich.

Zusammenfassend ist zu konstatieren, dass in der Mehrheit der Studien biologisch adverse Effekte des Ozons beobachtet werden konnten. So verursachte die akute Exposition gegenüber Ozon Hyperglykämie sowie eine Glukoseintoleranz (Bass et al. 2013), mit einer kurzfristigen Exposition gingen systemische Stoffwechselstörungen einher, die sowohl den Glukose-, Lipid- als auch den Aminosäurestoffwechsel betrafen (Miller et al. 2015). Eine persistierende Hyperglykämie, Glukoseintoleranz und ein Anstieg des Cholesterins konnten mit einer subchronischen, wöchentlichen, episodischen Ozonexposition in Zusammenhang gebracht werden (Miller et al. 2016b). Die Langzeitexposition gegenüber Ozon war ebenfalls assoziiert mit einem verringerten Wert zirkulierenden Insulins und mit einer beeinträchtigten Glukose-stimulierten Beta-Zellen-Insulinsekretion (Miller et al. 2016b).

Aufgrund der Ergebnisse der in das systematische Mapping einbezogenen Tierstudien ist zu diskutieren, ob aufgrund der Exposition gegenüber Ozon eine systemische oder auch lokale Entzündungsreaktion vorliegt (Thomson et al. 2016, Zhong et al. 2016) und der durch die Ozonexposition entstehende oxidative Stress (Vella et al. 2015, Zhong et al. 2016) die Diabetes-assoziierten gesundheitlichen Effekte bedingt. Weitere Wirkmechanismen betrafen im endoplasmatischen Retikulum ausgelöste Stressreaktionen (Bass et al. 2013) sowie die Aktivierung von c-JUN-N-terminalen Kinasen (Vella et al. 2015).

Dementsprechend kann aufgrund der heterogenen Datenlage keine überzeugende Kausalität für die biologische Plausibilität zwischen einer Exposition gegenüber Ozon und Diabetes festgestellt werden.

3.1.5 Krankheitslaststudien zu Ozon

Über die Datenbankrecherche wurden zehn Publikationen zu Krankheitslastschätzungen im Zusammenhang mit Ozon gefunden, während über die Recherchen auf Internetseiten relevanter Institute und in Form des Schneeballverfahrens mehr relevante Treffer identifiziert wurden (n= 19). Die zur Absicherung durchgeführten Google-Recherchen wurden nach der Durchsicht der jeweils ersten 20 Treffer beendet. Es konnte nur ein Treffer identifiziert werden (Hänninen et al. 2016), der nicht über andere Wege gefunden wurde. Der Test hat die Wirksamkeit der anderen Recherchestrategien bestätigt und wurde aufgrund dessen nicht weiter fortgeführt.

Insgesamt wurden somit 30 Publikationen mit Krankheitslaststudien identifiziert. Durch den Einschluss grauer Literatur und die gängige Praxis, Ergebnisse aus Projektberichten im Anschluss in wissenschaftlichen Zeitschriften zu publizieren, liegen teilweise zwei Publikationen der jeweils gleichen Studie vor. Im Weiteren wird jeweils die Zeitschriftenpublikation zitiert (siehe Fußnote der Tabelle 16). Zudem wurden elf Publikationen der Global Burden of Disease (GBD)-Studie identifiziert. Die Publikationen folgen der festgelegten methodischen Vorgehensweise der GBD-Studie, und Publikationen im Rahmen von GBD ersetzen jeweils

vorherige Schätzungen. Entsprechend wurde nur die aktuelle GBD-Studie (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018) verwendet.

Schlussendlich konnten 18 Krankheitslaststudien unterschieden werden. Die darin quantifizierten Gesundheitsendpunkte sind in Tabelle 16 aufgeführt. Die meisten Studien beziehen sich dabei auf die Krankheitslastschätzung durch kurzzeitige Expositionen, während nur sieben Studien Langzeitexpositionen berücksichtigen (siehe Tabelle 16, Studien mit Langzeitexposition in fett markiert). Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse dieser sieben Krankheitslaststudien mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie wird im Kapitel 4 diskutiert.

Tabelle 16: Quantifizierte Gesundheitsendpunkte in Krankheitslaststudien zu Ozon

Gesundheitsendpunkt	Publikation
Respiratorische Effekte	
Asthma symptom day (one or more symptoms)	Martenies et al. 2017*
Asthma HA	Yoon et al. 2014, Logue et al. 2012, Martenies et al. 2017*
Bronchodilator use (in asthmatic children and adults)	Friedrich et al. 2010
Cough days in children – incidence	Hanninen et al. 2014*, Hänninen et al. 2016; Friedrich et al. 2010, Rojas-Rueda et al. 2019
COPD HA	Martenies et al. 2017*, Yoon et al. 2014
Lung diseases HA	Logue et al. 2012
Pneumonia HA	Martenies et al. 2017*
Lower respiratory symptoms (LRS) days (excluding cough)	Hanninen et al. 2014*, Hänninen et al. 2016, Rojas-Rueda et al. 2019, Friedrich et al. 2010
Respiratory allergy/hay fever	Hornberg et al. 2013
Respiratory disease chronic mortality	**Anenberg et al. 2010**
Respiratory disease HA	Houthuijs und de Leeuw 2018 de Hollander und Melse 2004*, Lehtomaki et al. 2018, Friedrich et al. 2010
Respiratory diseases and infections mortality	Hänninen et al. 2016
Respiratory infection HA	Logue et al. 2012
Respiratorische Mortalität	
COPD mortality	**GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018**, Pinichka et al. 2015**
Pneumonia acute mortality	de Hollander und Melse 2004*
Respiratory acute mortality	de Hollander und Melse 2004*
Respiratory mortality	**de Hollander et al. 1999, de Hollander und Melse 2004, Hänninen et al. 2016, Malley et al.2017**

Gesundheitsendpunkt	Publikation
Kardiovaskuläre Effekte	
Cardiovascular, acute mortality	de Hollander und Melse 2004*
CVDs mortality	Hänninen et al. 2016, Knol und Staatsen 2005
CVDs HA	Houthuijs und de Leeuw 2018, Lehtomaki et al. 2018
Dysrhythmias HA	Logue et al. 2012
Gesamtmortalität	
Mortality, all (natural) causes	EEA 2019, **Hänninen et al. 2016**, Houthuijs und de Leeuw 2018, Logue et al. 2012
Mortality, acute	Knol und Staatsen 2005, de Hollander und Melse 2004*
Mortality, all cause	Friedrich et al. 2010
Mortality, non-accidental	Martenies et al. 2017*
Total mortality (non-violent)	Hanninen et al. 2014*, Hänninen et al. 2016
Total mortality	**Hornberg et al. 2013**
Others	
Minor restricted activity days (MRADs)	Hanninen et al. 2014*, Hänninen et al. 2016 Houthuijs und de Leeuw 2018, Martenies et al. 2017*, Friedrich et al. 2010

Martenies et al. 2017 haben außerdem die Anzahl versäumter Schultage („missed school days“) bestimmt und als Teil der Krankheitslast beschrieben. Da keine Umrechnung in DALYs bzw. YLDs erfolgte, wird dieser Endpunkt hier nicht aufgeführt.
* Liegen mehrere Publikationen je Studie vor, so wurde ausschließlich der Zeitschriftenartikel in der Tabelle genannt: Martenies et al. 2017 basiert auf Martenies 2017. Hanninen et al. 2014 basiert auf Hänninen und Knol 2011a. de Hollander und Melse 2004 basiert auf de Hollander et al. 1999.
**GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018 ist die aktuelle GBD-Studie und ersetzt alle vorherigen GBD-Schätzungen, Lim et al. 2012, Forouzanfar et al. 2015, GBD 2015 Risk Factors Collaborators 2016, Cohen et al. 2017, Soriano et al. 2017, Tang et al. 2018, GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators 2017, GBD 2016 Risk Factors Collaborators 2017, Alam et al. 2019, GBD 2017 India State-Level Disease Burden Initiative Air Pollution Collaborators 2019
Studien zu Langzeitexpositionen mit Ozon sind fett markiert.

3.1.6 Kombinationseffekte

Der Anspruch dieses Projektes, die Krankheitslast durch Ozonexposition zu quantifizieren, geht über die Zielstellung anderer Krankheitslaststudien hinaus. Den meisten der anderen EBD-Studien liegen lediglich assoziative Effektschätzer, ohne Bewertung der kausalen Wirkung zu Grunde. Hinzu kommt, dass die verwendeten Effektschätzer überwiegend aus Modellen unter Zugrundelegung eines einzigen Luftschadstoffs (single-pollutant models) entstammen. Da (anthropogene) Luftschadstoffe meist ähnliche Quellen haben, sind diese verschiedenen Luftschadstoffe teils hoch korreliert. Deswegen ist die Berücksichtigung anderer Luftschadstoffe, die stets als Gemisch verschiedener Luftschadstoffe auftreten, unabdingbar für eine valide Beurteilung der durch Ozon verursachten Krankheitslast. Um die Vergleichbarkeit mit anderen EBD-Studien zu ermöglichen, fokussiert dieses Projekt allerdings zunächst auf die Krankheitslastquantifizierung auf der Grundlage der single-pollutant Effektschätzer. Allerdings werden diese Ergebnisse ergänzt durch die Berechnungen der Krankheitslast auf der Grundlage von multiple-pollutant Effektschätzern. Dabei werden die Effektschätzer für Ozon adjustiert für

$PM_{2.5}$ und NO_2. Zusätzlich werden die Effektschätzer hier auch für Temperatur adjustiert. Die identifizierten adjustierten Effektschätzer für Ozon sind der Tabelle 15 zu entnehmen.

3.2 Expositionsschätzung

3.2.1 Ausgewählte Ozonindikatoren

Neben dem SOMO35 wird Sommer-Ozon als Mittelwert der täglichen Maxima der gleitenden 8-Stundenmittelwerte in den Sommermonaten (April bis September) als Schätzungsmethode der Ozonexposition verwendet. Beide Indikatoren beziehen sich auf die Maxima der gleitenden 8-Stundenmittelwerte. Sie unterscheiden sich jedoch darin, dass der SOMO35 einen jährlichen Summenwert darstellt (vs. Begrenzung auf die Sommermonate) und eine Wirkungsschwelle definiert hat (vs. keine Wirkungsschwelle). Zur besseren Vergleichbarkeit wurden Ergebnisse zu beiden Indikatoren aus epidemiologischen Studien extrahiert und sind in Tabelle 17 und Tabelle 18 anhand der folgenden Kriterien dargestellt:

- Sommer-Ozonkonzentration vs. gesamtjährliche Ozonkonzentration
- Maximalwerte vs. Durchschnittswerte
- Annahme einer Wirkungsschwelle vs. keine Wirkungsschwelle
- 8-Stundenwerte vs. 1-Stundenwerte vs. 24-Stundenwerte bzw. keine Angabe

Tabelle 17: Darstellung der in vorherigen epidemiologischen Studien verwendeten Methoden zur Schätzung der Ozonexposition basierend auf Expositionsschätzungen für die Sommermonate

Jahreszeit	Wert	Schwelle	Stunden	Methode zur Abschätzung der Ozonexposition	In der Literatur verwendetes Synonym	Ozon-bezogener gesundheitlicher Endpunkt	Krankheitslast (BoD)- oder Effektmaß-Studie
Sommer	Maximum	nein	8 Stunden	8-Stunden Tagesmaximum während der Sommermonate	Jahreszeitliches (6-Monats-Periode mit höchstem Mittelwert) 8-Stunden Tagesmaximum (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018, India State-Level Disease Burden Initiative Air Pollution Collaborators 2019 (seit GBD 2017))	COPD Mortalität	→ **Krankheitslast (BoD)-Studien**, das Effektmaß des eigenen GBD Reviews nutzend
					Mittelwert der Maxima der mittleren Ozon-Tageskonzentrationen während eines 8 Stunden-Zeitraums (9:00-17:00) während der Sommermonate (Yoon et al. 2014)	Asthma, COPD	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Wong et al. 1999 nutzend
			1 Stunde	1-Stunden Tagesmaximum während der Sommermonate	Mittelwert der Jahreszeit (6 Monate, April–September) 1-Stunden Tagesmaximum der Ozonkonzentration (Anenberg et al. 2010)	Respiratorische Erkrankungen, Mortalität	→ **Krankheislast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Jerrett et al. 2009 nutzend
					3-Monate gleitender Mittelwert der täglichen 1 h-Maxima der Ozonkonzentrationen (u.a. GBD 2016 Risk Factors Collaborators 2017, Lim et al. 2012)	COPD Mortalität	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie (nicht mehr gültig)**, das Effektmaß von Jerrett et al. 2009 nutzend
					3-Monate gleitender Mittelwert der täglichen 1 h-Maxima der Ozonkonzentrationen (Rojas-Rueda et al. 2019)	Tage mit Husten, Tage mit Symptomen der unteren Atemwege	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Hurley et al. 2005b nutzend
			Nicht angegeben / 24 Stunden	Tagesmaximum während der Sommermonate	Tagesmaxima der Ozonkonzentrationen vom 1. April bis zum 30. September (Jerrett et al. 2009)	Respiratorische Erkrankungen, Mortalität	→ **Effektmaß-Studie (nicht mehr von GBD verwendet)**
		ja		SOMO35 beschränkt auf den Sommer	Tagesmaxima der Ozonkonzentrationen oberhalb 35 ppb (oder 70 µg/m³) im Sommer (Hurley et al. 2005b)	Tage mit Husten, Tage mit Symptomen der unteren Atemwege	→ **Effektmaß-Studie**
	Mittelwert	nein		Mittelwerte der Ozonkonzentrationen im Sommer	Mittelwerte der Ozonkonzentrationen während des Sommers (Mai bis September) (Parker et al. 2009)	Atemwegsallergie / Heuschnupfen	→ **Effektmaß-Studie**
					Mittelwerte der Ozonkonzentrationen während des Sommers (Mai bis September) (Hornberg et al. 2013)	Atemwegsallergie / Heuschnupfen	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Parker et al. 2009 nutzend

Tabelle 18: Darstellung der in vorherigen Studien verwendeten Methoden zur Schätzung der Ozonexposition basierend auf ganzjährlichen Schätzungen der Exposition

Jahreszeit	Wert	Schwelle	Stunden	Methode zur Abschätzung der Ozonexposition	In der Literatur verwendetes Synonym	Ozonbezogener gesundheitlicher Endpunkt	Krankheitslast (BoD)- oder Effektmaß-Studie
Ganzjährig	Maximum	ja	8 Stunden	SOMO35	SOMO35 (Heraux et al. 2015)	Herzkreislauferkrankungen (ohne Schlaganfall), Krankenhausaufnahmen, respiratorische Erkrankungen, Krankenhausaufnahmen	→ **Effektmaß-Studie**
					SOMO35 (Hornberg et al. 2013)	Gesamt-Mortalität	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Hurley et al. 2005b nutzend, der Anderson et al. 2004 zitierte
					SOMO35 (Hanninen et al. 2014, Hänninen und Knol 2011b)	Tage mit Husten, Tage mit Symptomen der unteren Atemwege, Tage mit geringfügig eingeschränkter Aktivität	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Hurley et al. 2005b nutzend
					SOMO35 (Lehtomaki et al. 2018)	Krankenhausaufnahmen wegen Herzkreislauferkrankungen, respiratorische Erkrankungen, Krankenhausaufnahmen	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Heroux et al. 2015 nutzend
				Täglicher maximaler 8-Stunden Mittelwert über 10 ppb	Täglicher maximaler 8-Stunden Mittelwert über 10 ppb (Heraux et al. 2015)	Herzkreislauferkrankungen (ohne Schlaganfall), Krankenhausaufnahmen, respiratorische Erkrankungen, Krankenhausaufnahmen	→ **Effektmaß-Studie**
		nein	1 Stunde	Mittleres jährliches 1 Stunden-Tagesmaximum	Mittleres jährliches 1 h-Tagesmaximum (Pinichka et al. 2015)	COPD Mortalität	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Jerrett et al. 2009 nutzend
	Mittelwert	nein	8 Stunden	8-Stunden-Mittelwert	8-Stunden-Mittelwert (Anderson et al. 2004)	Gesamt-Mortalität	→ **Effektmaß-Studie**
					8-Stunden-Mittelwert zwischen 12:00 und 20:00 (Howarth et al. 2001)	Herzkreislauf-Mortalität, Pneumonie-Mortalität, respiratorische Erkrankungen (all), Notfall-Krankenhausaufnahmen	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Hoek et al. 1997 nutzend: Manuskript nicht verfügbar
					Jahresmittelwert der täglichen 8-Stunden-(13-20h) Mittelwerte der Ozonkonzentration (Knol und Staatsen 2005)	Akute Mortalität, Herzkreislauf-Mortalität	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Buringh et al. 2002 nutzend

Jahreszeit	Wert	Schwelle	Stunden	Methode zur Abschätzung der Ozonexposition	In der Literatur verwendetes Synonym	Ozonbezogener gesundheitlicher Endpunkt	Krankheitslast (BoD)- oder Effektmaß-Studie
					8-Stunden Tagesmittelwert (Hurley et al. 2005b)	Tage mit geringfügig eingeschränkter Aktivität	→ **Effektmaß-Studie**
					Tägliches 8-Stunden-Mittel (Wong et al. 1999)	Asthma COPD	→ **Effektmaß-Studie**
					8-Stunden-Mittelwert (de Hollander und Melse 2004)	Mortalität: Herzkreislauf-Erkrankungen, gesamt, Pneumonie, respiratorische Erkrankungen, Notaufnahme-Besuche, Krankenhausaufnahmen: respiratorische Erkrankungen	→ **Krankheitslast (BoD)-Studie**, das Effektmaß von Hoek et al. 1997: Die Publikation lässt sich aber nicht finden
			24 Stunden	24-Stunden-Mittelwert	24-Stunden-Mittelwert (Buringh et al. 2002)	Herzkreislauf-Mortalität, akute Mortalität	→ **Effektmaß-Studie**

Studien, die die Ozonexposition anhand der Sommermonate schätzen, haben – bis auf eine Ausnahme – keine Wirkungsschwellen definiert. Berücksichtigt werden 1-Stunden-, 8-Stunden- und 24-Stunden-Werte. Überwiegend werden maximale Werte durchschnittlichen Werten vorgezogen. Die aktuelle GBD-Studie verwendet die mittlere maximale 8-Stundenkonzentration in den Sommermonaten. Mit der GBD 2017-Studie (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018) hatte es an dieser Stelle eine Präzisierung gegeben, da zuvor das gleitende 3-Monats-Mittel der maximalen 1-Stundenkonzentration verwendet wurde. Jetzt werden entsprechend mehr Messwerte einbezogen, was die Schätzung genauer macht.

Bei Expositionsschätzern, die sich auf ganzjährige Ozonkonzentrationen beziehen, ist beides, die Verwendung von maximalen Werten und durchschnittlichen Werten, gängig. Überwiegend werden 8-Stunden-Messwerte herangezogen. Bei Betrachtung der Publikationsjahre bei den Studien zur ganzjährigen Ozonkonzentration fällt auf, dass sich die aktuellen Studien überwiegend auf den SOMO35 beziehen. Ältere Studien hatten überwiegend die mittlere 8- (und auch 24-) Stunden-Konzentration ohne Wirkungsschwellen verwendet.

Anhand der hiermit durchgeführten Überprüfung konnten keine Argumente gegen die Verwendung der zwei vorgeschlagenen Expositionsschätzer (SOMO35 und Sommer-Ozon) gefunden werden.

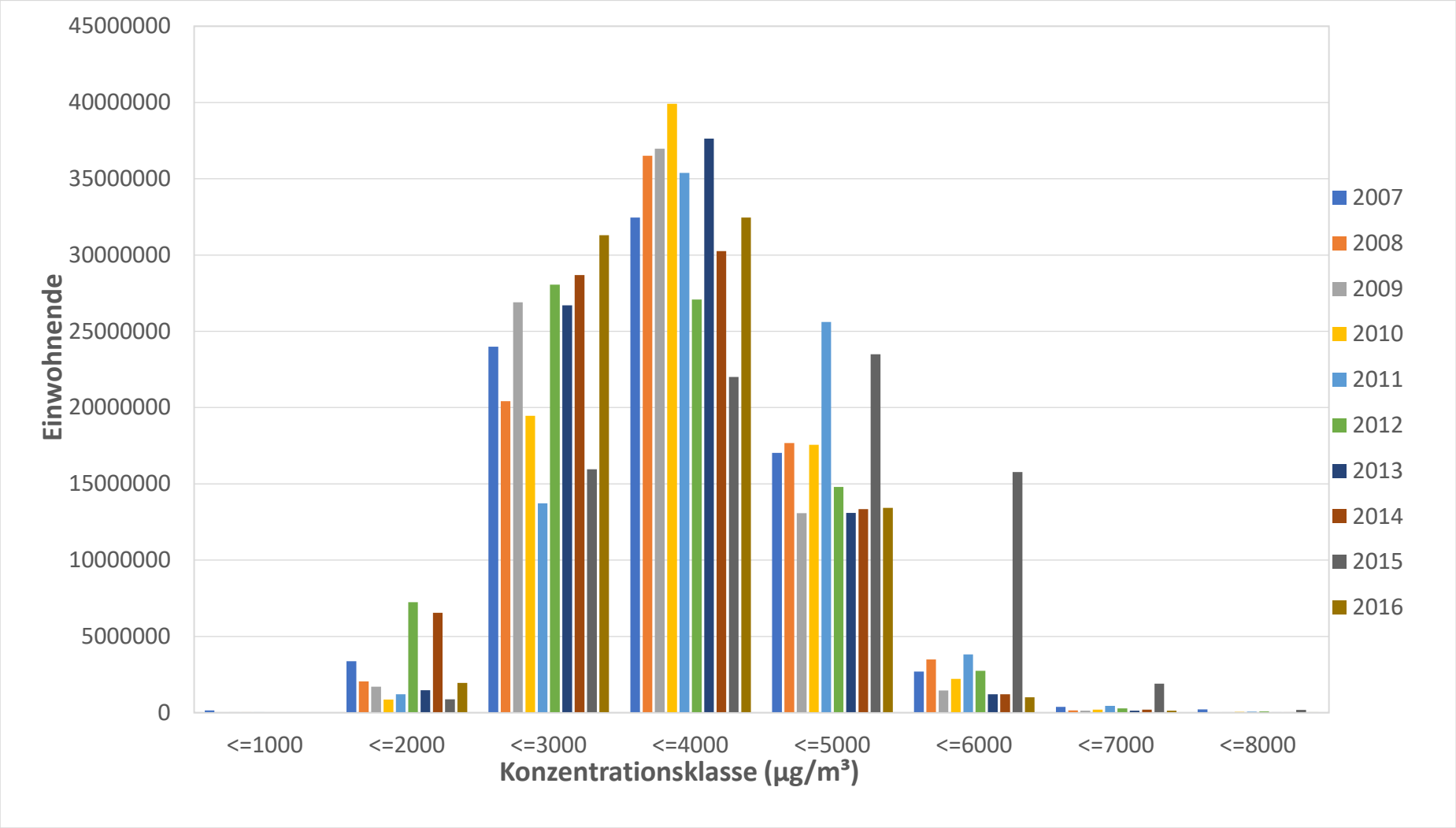
3.2.2 SOMO35 und Sommer-Ozon-Exposition

Basierend auf den in Abbildung 5 und Abbildung 6 dargestellten Ozondaten und den Bevölkerungsdaten des Zensus 2011 (Abbildung 9) wurde die Einwohnendenzahl in zwei verschiedenen Konzentrationsklassen für jeden der beiden Ozon-Expositionsindikatoren berechnet (für SOMO35: Abbildung 13 in 1.000 µg/m^3-Schritten, Anhang E in 500 µg/m^3-Schritten; für Sommer-Ozon: Abbildung 14 in 5 µg/m^3-Schritten, Anhang F in 2 µg/m^3-Schritten).

Der Großteil der deutschen Bevölkerung (durchschnittlich 91,5 %, Minimum 76,5 % in 2015, Maximum 96,4 % in 2013) lebte in den Jahren 2007 bis 2016 in Gebieten mit einem SOMO35 von 3.000 bis 5.000 µg/m^3. Durchschnittlich lebten 3,4 % der Menschen in den am wenigsten belasteten Gebieten mit einem SOMO35 unter 3.000 µg/m^3. Dieser Wert erhöhte sich von 1,1 % im Jahr 2010 auf 9,0 % im Jahr 2012. Im Durchschnitt lebten 5,0 % der Menschen in Gebieten mit SOMO35-Werten von 6,000 µg/m^3 und höher, wobei der höchste Wert im Jahr 2015 mit 22,3 % erreicht wurde. Aus Anhang E ist ersichtlich, dass bei Berücksichtigung der zweiten ausgewählten SOMO35-Konzentrationsklasse die Mehrheit der deutschen Bevölkerung an Orten mit SOMO35-Werten zwischen 2.500 und 5.000 µg/m^3 lebte. Dies bestätigt erneut, dass im Jahr 2015 der größte Teil Deutschlands von hohen Ozonkonzentrationen betroffen war und mehr als 9,9 % der Menschen in Gebieten mit SOMO35-Werten über 6.000 µg/m^3 lebten.

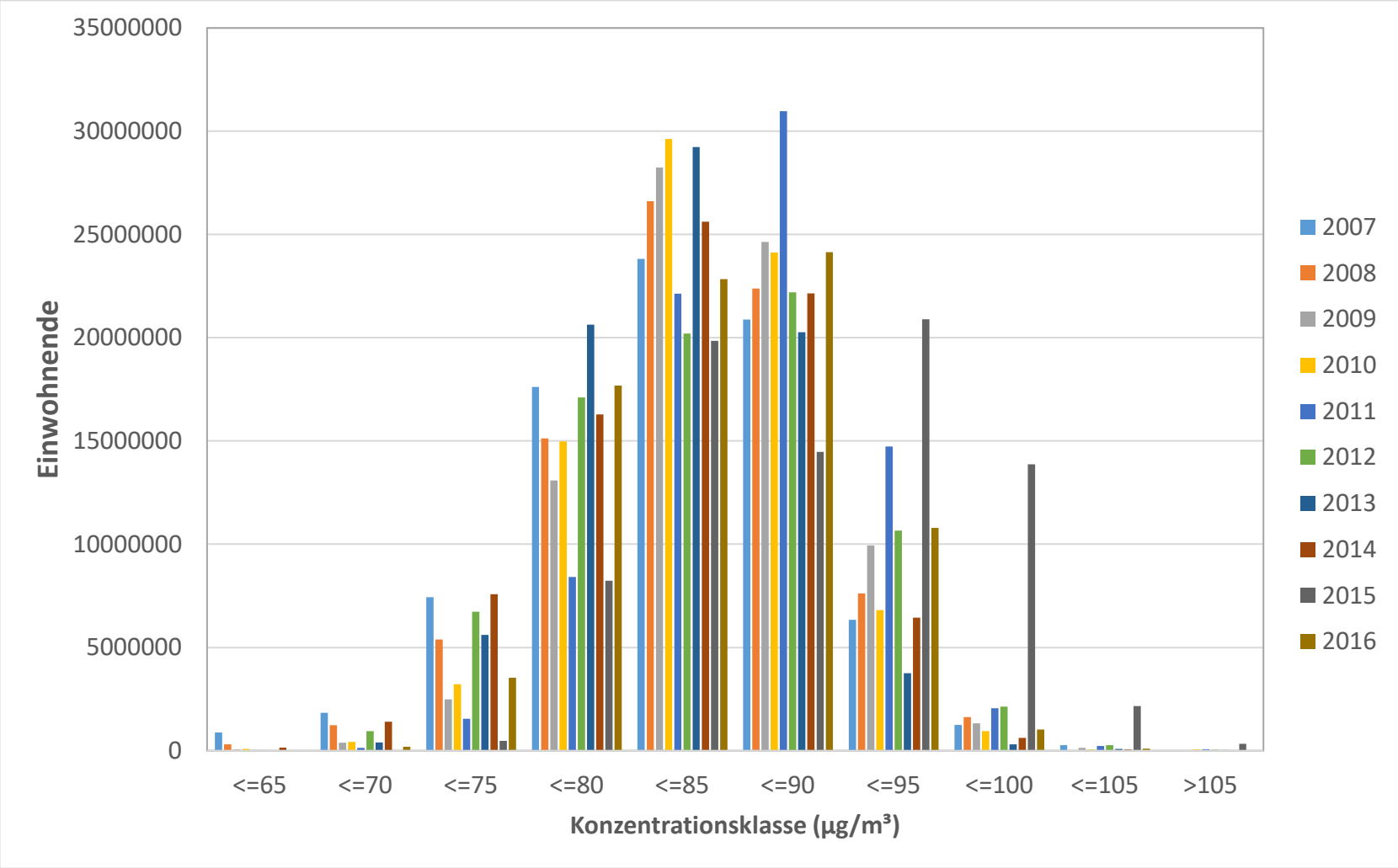
Bezüglich der Sommer-Ozon-Werte war der Großteil der deutschen Bevölkerung (durchschnittlich 95,3 %, Minimum 79,6 % in 2015, Maximum 99,0 % in 2013) in den Jahren 2007 bis 2016 Werten von 75 bis 95 µg/m^3 exponiert (Abbildung 14). Durchschnittlich lebten 1,1 % der Menschen in den am wenigsten belasteten Gebieten mit einem Sommer-Ozon unter 75 µg/m^3, von 0,0 % im Jahr 2015 bis 3,4 % im Jahr 2007. Im Durchschnitt lebten 3,6 % der Menschen in Gebieten mit Sommer-Ozon-Werten höher als 95 µg/m^3.

Abbildung 13: Einwohnendenzahlen in den SOMO35-Konzentrationsklassen in 1000 µg/m³-Schritten für den Zeitraum 2007 bis 2016



Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter
Quelle: Eigene Darstellung der vom UBA bereitgestellten Daten und Daten des Zensus 2011 (Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2018)

Abbildung 14: Einwohnendenzahlen in den Sommer-Ozonkonzentrationsklassen in 5 µg/m³-Schritten für den Zeitraum 2007 bis 2016



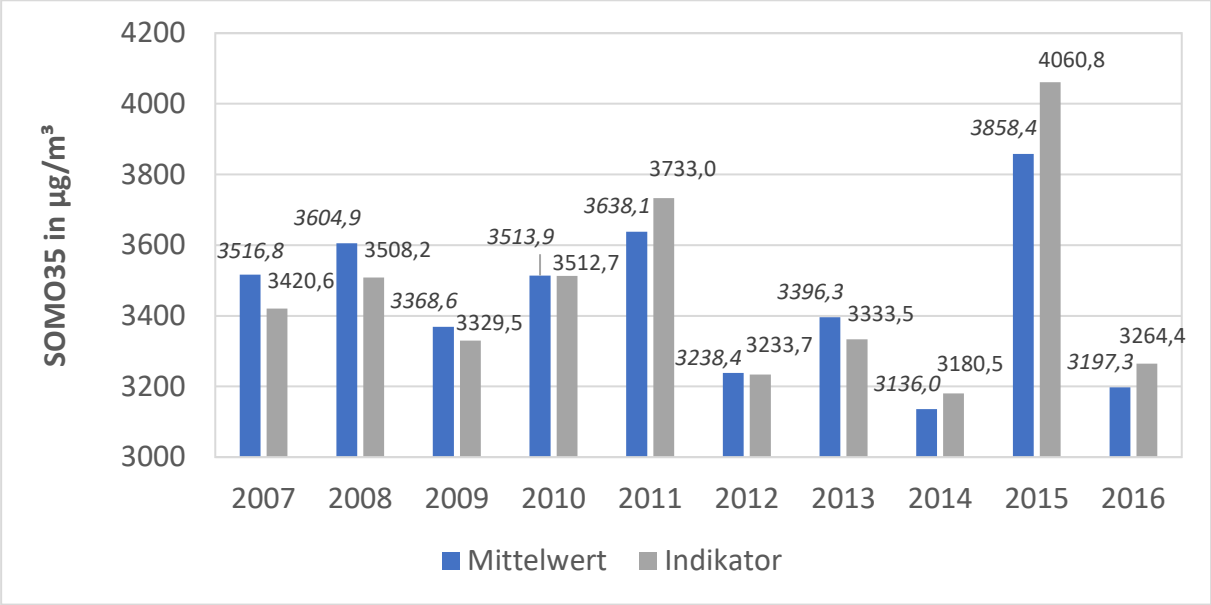
Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter
Quelle: Eigene Darstellung der vom UBA bereitgestellten Daten und Daten des Zensus 2011 (Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2018)

3.2.3 SOMO35- und Sommer-Ozon-Belastungsindikatoren

Abbildung 15 zeigt den bevölkerungsgewichteten SOMO35-Belastungsindikator, d. h. die bevölkerungsgewichtete durchschnittliche Ozonbelastung für den SOMO35-Indikator für die verschiedenen Bezugsjahre für Deutschland (in blau) und die mittleren SOMO35-Indikatorwerte (in grau). Die entsprechenden Sommer-Ozon-Werte finden sich in Abbildung 16.

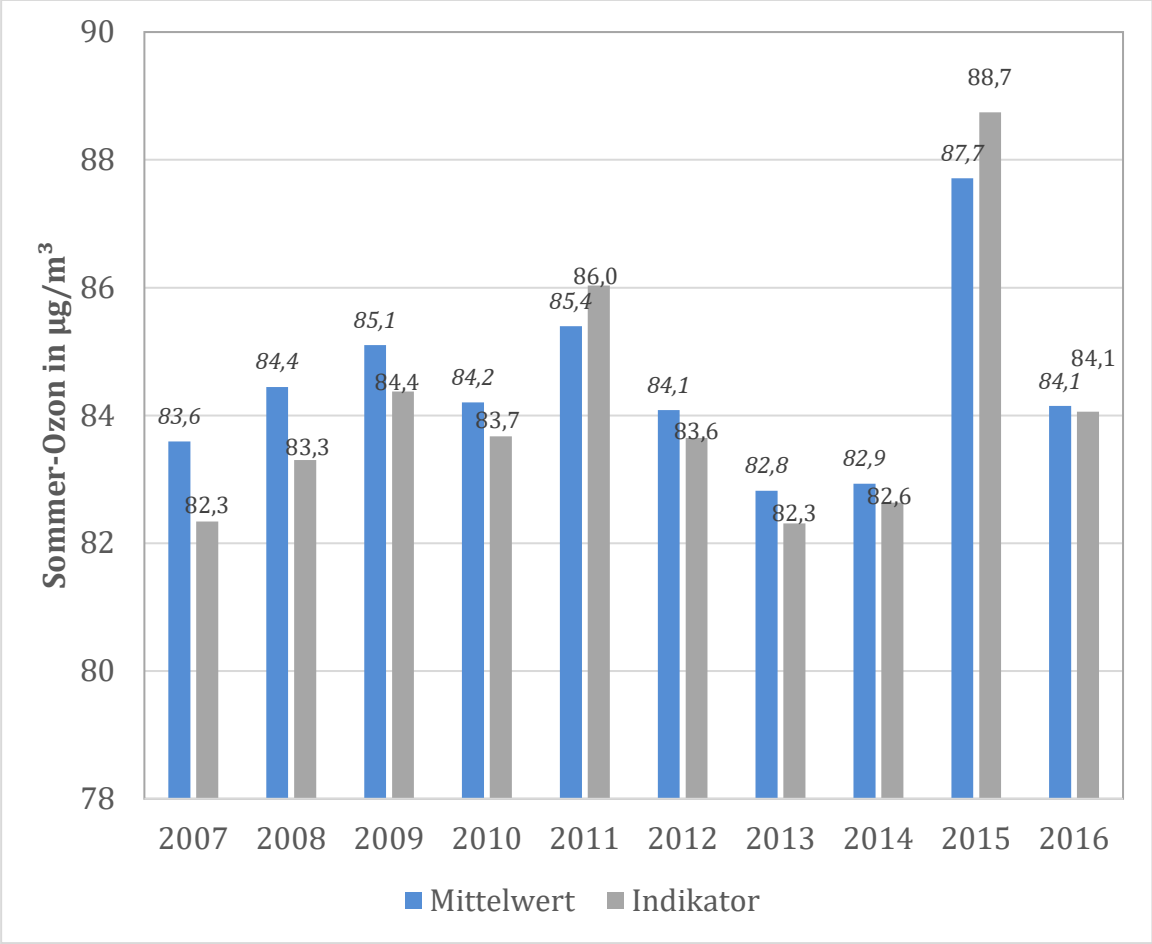
SOMO35- und Sommer-Ozon-Mittelwerte der Belastungsindikatoren und Indikatoren sind sich numerisch sehr ähnlich, wobei die SOMO35-Indikatorwerte normalerweise geringfügig niedriger sind (mit der Ausnahme der Jahre 2011, 2015 und 2016, in denen das Gegenteil beobachtet wurde) (Abbildung 15). Sommer-Ozon-Indikatorwerte sind normalerweise geringfügig auch niedriger als die Mittelwerte des Belastungsindikators (mit Ausnahme der Jahre 2011 und 2015, in denen die gleichen Werte vorliegen oder das Gegenteil beobachtet wurde, Abbildung 16). Die höchste beobachtete Konzentration im Jahr 2015 spiegelt sich in beiden Indikatoren wider.

Abbildung 15: Entwicklung des bevölkerungsgewichteten SOMO35-Belastungsindikators im Vergleich zum über das Bundesgebiet gemittelten SOMO35



Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter; SOMO35, sum of ozone means over 35 parts per billion (ppb)
Quelle: Eigene Darstellung auf Basis der vom UBA bereitgestellten Daten und Daten des Zensus 2011

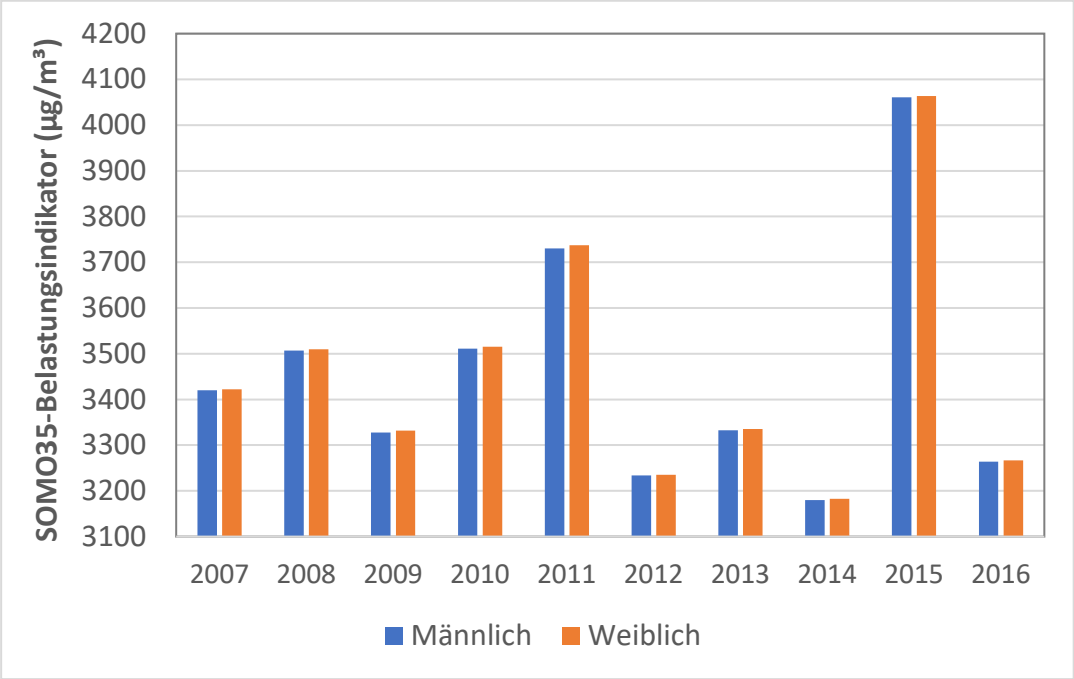
Abbildung 16: Entwicklung des bevölkerungsgewichteten Sommer-Ozon-Belastungsindikators im Vergleich zum über das Bundesgebiet gemittelten Sommer-Ozon



Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter
Quelle: Eigene Darstellung auf Basis der vom UBA bereitgestellten Daten und Daten des Zensus 2011

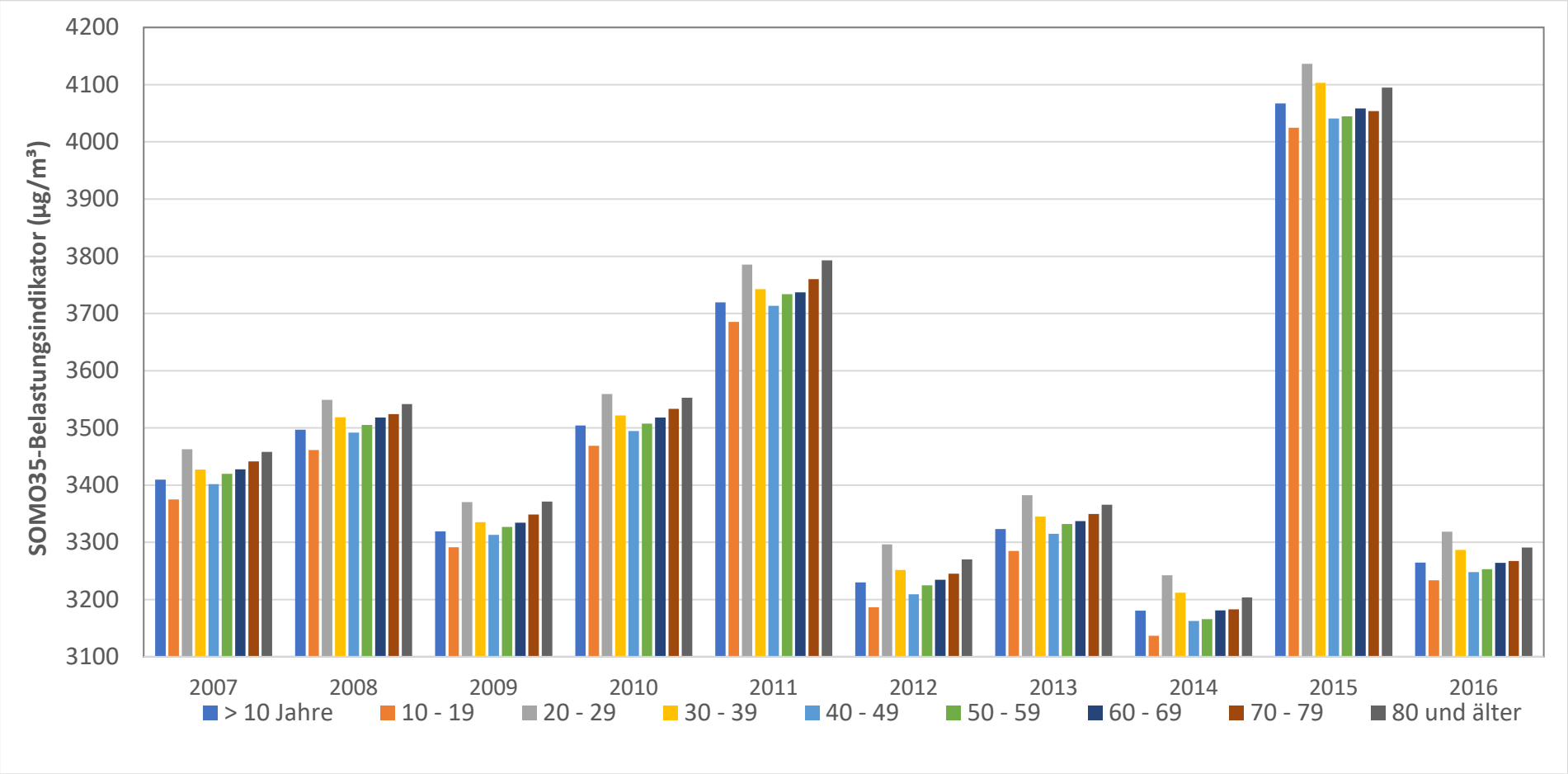
Die folgenden Abbildungen zeigen die Belastungsindikatoren separat für Männer und Frauen (Abbildung 17) und für jede der neun Altersgruppen (Abbildung 18) für jedes Jahr in den Jahren 2007 bis 2016 für SOMO35 bzw. Abbildung 19 und Abbildung 20 analog für Sommer-Ozon. Bei Betrachtung des SOMO35-Belastungsindikators, stratifiziert nach Alter und Geschlecht wurden geringe Auswirkungen auf die Expositionsverteilung zwischen Männern und Frauen deutlich, die maximal 1,5 % betragen (Abbildung 17 und Abbildung 18). Für den Sommer-Ozon-Belastungsindikator wurden keine Unterschiede hinsichtlich der Exposition von Männern und Frauen beobachtet (Abbildung 19). Ausgewertet nach Altersgruppen lag der Unterschied bei maximal 0,5 % (Abbildung 20).

Abbildung 17: SOMO35-Belastungsindikator für Männer und Frauen im Zeitraum 2007 bis 2016



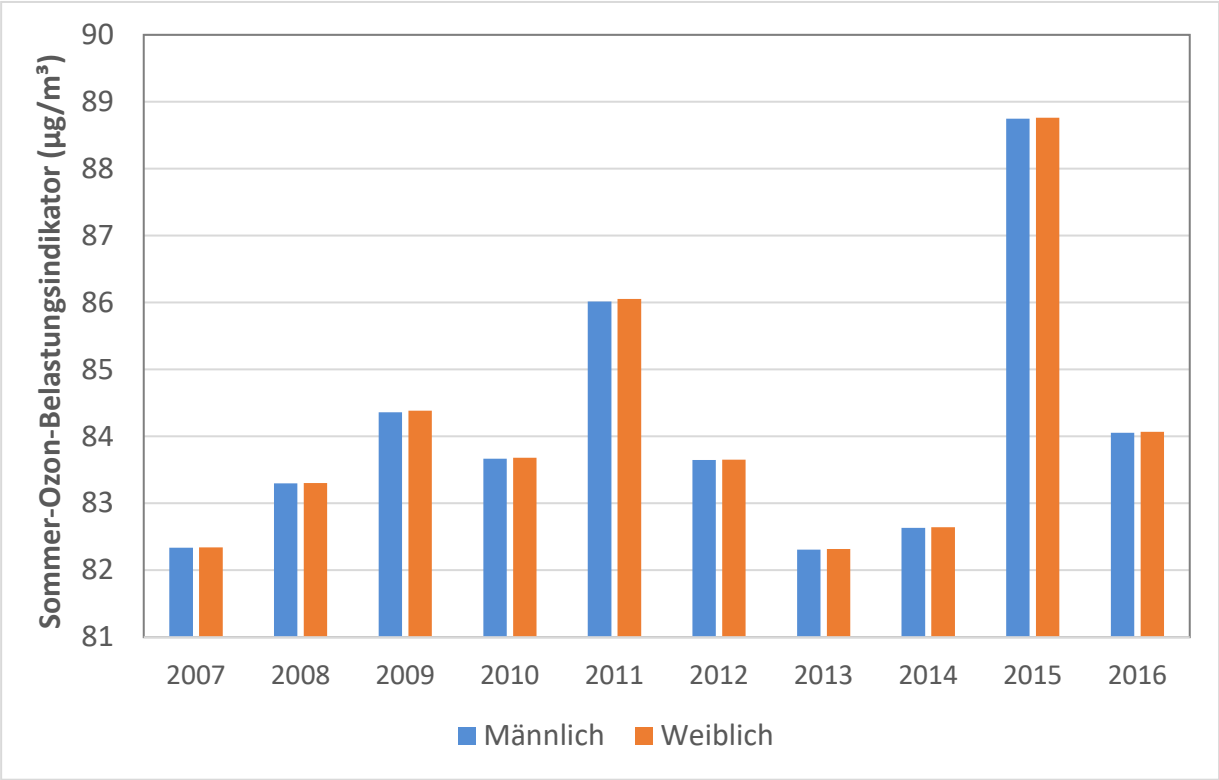
Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter; SOMO35, sum of ozone means over 35 parts per billion (ppb)
Quelle: Eigene Darstellung auf Basis der vom UBA bereitgestellten Daten

Abbildung 18: SOMO35-Belastungsindikator für die jeweiligen Altersgruppen (in Jahren) für den Zeitraum 2007 bis 2016



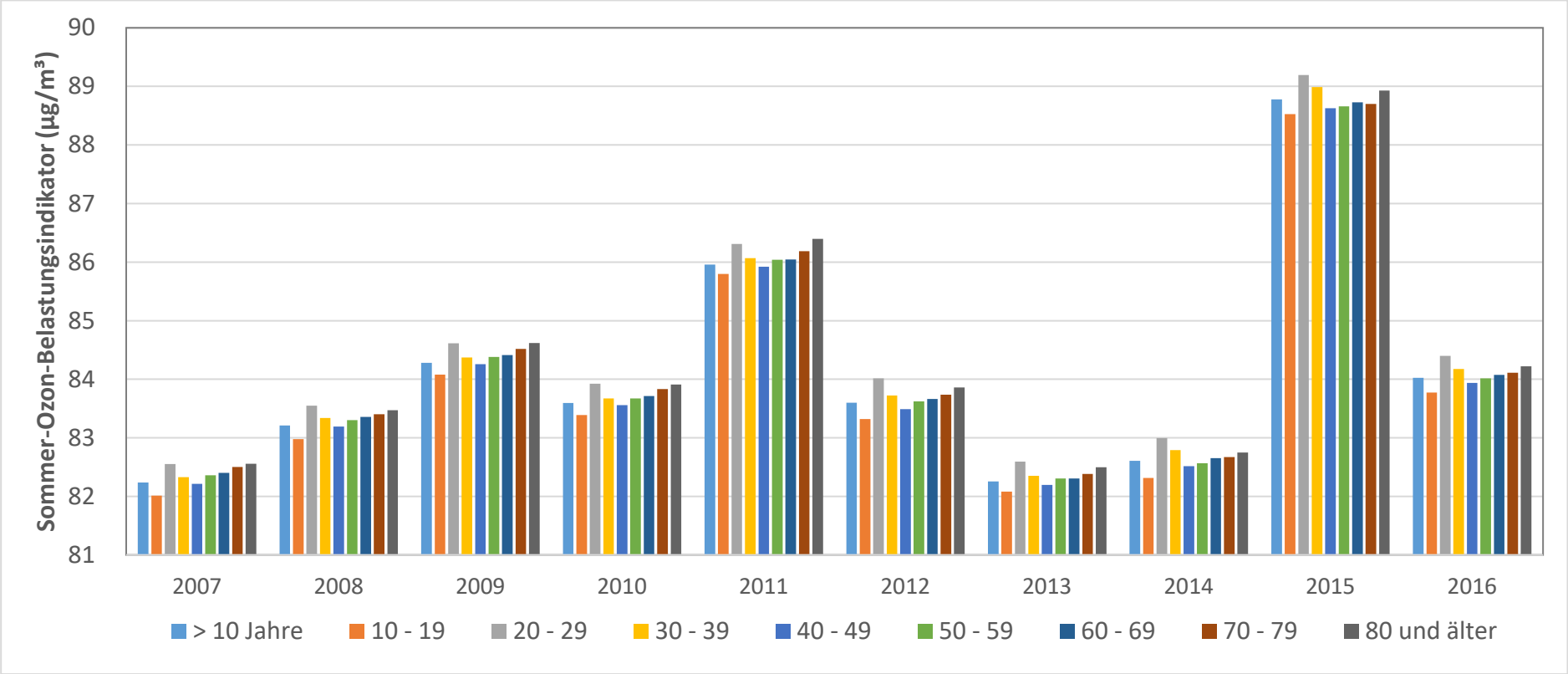
Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter; SOMO35, sum of ozone means over 35 parts per billion (ppb)
Quelle: Eigene Darstellung auf Basis der vom UBA bereitgestellten Daten

Abbildung 19: Sommer-Ozon-Belastungsindikator für Männer und Frauen im Zeitraum 2007 bis 2016



Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter
Quelle: Eigene Darstellung auf Basis der vom UBA bereitgestellten Daten

Abbildung 20: Sommer-Ozon-Belastungsindikator für die jeweiligen Altersgruppen (in Jahren) für den Zeitraum 2007 bis 2016



Abkürzungen: µg/m³, Mikrogramm pro Kubikmeter
Quelle: Eigene Darstellung auf Basis der vom UBA bereitgestellten Daten

In den Anhängen G, H, I, und J werden die Ozonkonzentrationen und Belastungsindikatoren für die einzelnen Bundesländer dargestellt. So zeigen die Anhänge G und H die flächengemittelten SOMO35-Konzentrationen bzw. Sommer-Ozonkonzentrationen für jedes Bundesland für die Jahre von 2007 bis 2016. Die Bundesländer Baden-Württemberg, Berlin und Brandenburg wiesen die höchsten SOMO35-Konzentrationen (ca. 3.000 bis 5.500 µg/m^3) sowie die höchsten Sommer-Ozonkonzentrationen (ca. 84 bis 97 µg/m^3) auf. Die Bundesländer Bremen, Hamburg und Schleswig-Holstein lagen in einem niedrigeren SOMO35-Konzentrationsbereich (im gesamten Beobachtungszeitraum immer unter 3.500 µg/m^3). Bezüglich Sommer-Ozon wurden die niedrigsten durchschnittlichen Konzentrationen in den Bundesländern Bremen, Hamburg und Nordrhein-Westfalen beobachtet (im gesamten Beobachtungszeitraum immer unter 86 µg/m^3).

In den Anhängen I und J sind die berechneten SOMO35- bzw. Sommer-Ozon-Belastungsindikatoren für jedes Bundesland und jedes Jahr zu sehen. Übereinstimmend mit den Darstellungen in Anhang G und H hatten Baden-Württemberg, Brandenburg und Berlin die höchsten SOMO35- sowie Sommer-Ozon-Belastungsindikatoren. Die niedrigsten SOMO35-Belastungsindikatoren hatten Hamburg, Nordrhein-Westfalen und Schleswig-Holstein. Die niedrigsten Sommer-Ozon-Belastungsindikatoren wiesen Nordrhein-Westfalen, Hamburg und Bremen auf.

3.3 Krankheitslast verursacht durch Ozon

3.3.1 Respiratorische Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon

In Tabelle 19 sind die Ergebnisse zur respiratorischen Krankheitslast (ICD-10 Kodierung J00-J99) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in den Jahren 2007 bis 2016 dargestellt. Den Berechnungen liegt die Annahme einer unteren Quantifizierungsgrenze von 65 µg/m^3 Sommer-Ozon zugrunde. Dieser Wert wurde basierend auf epidemiologischen Studien (Turner et al. 2016), der GBD-Studie (GBD 2017 Risk Factor Collaborators 2018) bzw. früheren Krankheitslast-Studien (Malley et al. 2017) gewählt (siehe auch Kap. 2.3.2). Als EWF wurde ein gepoolter Schätzer aus den Studien von Lim et al. (2019), Kazemiparkouhi et al. (2019), Weichenthal et al. (2017), Turner et al. (2016), Bentayeb et al. (2015) und Lipsett et al. (2011) verwendet; basierend auf dem Altersbereich der Studienpopulationen wurde als Altersbereich 30 Jahre und älter festgelegt. Die Ergebnisse umfassen den attributablen Anteil der Krankheitslast, der auf Ozon zurückgeführt werden kann, die attributablen Todesfälle sowie verlorene gesunde Lebensjahre in absoluten Zahlen und in Form einer Rate (pro 100.000 Einwohnende).

Wichtig für die Interpretation der gezeigten Ergebnisse ist, dass die verlorenen Lebensjahre nicht gleichverteilt auf alle Einwohnende zu sehen sind, sondern vielmehr einige Einwohnende mehr Lebensjahre als andere verlieren.

Der attributable Anteil aufgrund von Sommer-Ozon lag im Bereich von 4,05 % (Jahr 2013) bis 5,49 % (Jahr 2015). Insgesamt ist im Zeitraum 2007 bis 2016 keine eindeutige Tendenz in der Krankheitslast zu erkennen – im Beobachtungszeitraum von 10 Jahren war eine Schwankung der Krankheitslast von mehr als einem Drittel von Jahr zu Jahr zu beobachten, ähnlich dem Verlauf der Ozon-Konzentrationen in Abbildung 16. Zusätzlich sind Schwankungen in der Krankheitslast bedingt durch Schwankungen in der respiratorischen Mortalität zu sehen. Der höchste attributable Anteil, die höchsten attributablen Todesfälle und auch die höchsten YLLs wurden für das Jahr 2015 beobachtet und spiegeln damit auch die sehr hohen Ozon-Konzentrationen dieses Jahres wider.

Tabelle 19: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren, basierend auf sechs Studien) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m³

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,05 (2,56-5,67)	4,26 (2,69-5,96)	4,50 (2,85-6,29)	4,34 (2,75-6,07)	4,87 (3,09-6,81)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.340 (1.479-3.275)	2.508 (1.586-3.508)	2.837 (1.795-3.965)	2.621 (1.658-3.664)	2.915 (1.846-4.071)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	21.822 (13.790-30.540)	23.395 (14.793-32.720)	26.437 (16.728-36.949)	24.768 (16.667-34.627)	27.699 (17.540-38.678)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	26,53 (16,76-37,12)	28,49 (18,01-39,84)	32,29 (20,43-45,13)	30,29 (19,16-42,35)	34,50 (21,85-48,18)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,34 (2,74-6,07)	4,03 (2,55-5,64)	4,10 (2,59-5,74)	5,49 (3,48-7,66)	4,43 (2,80-6,19)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.617 (1.655-3.661)	2.610 (1.650-3.651)	2.400 (1.517-3.357)	3.740 (2.370-5.217)	2.846 (1.800-3.978)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	24.169 (15.283-33.803)	24.735 (15.637-34.604)	22.770 (14.393-31.857)	35.481 (22.488-49.497)	27.257 (17.243-38.103)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	30,05 (19,00-42,03)	30,67 (19,39-42,91)	28,12 (17,77-39,34)	43,44 (27,53-60,59)	33,10 (20,94-46,27)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019, Weichenthal et al. 2017, Turner et al. 2016, Bentayeb et al. 2015 und Lipsett et al. 2011: **1,024 (95 % KI: 1,015, 1,034) per 10 µg/m³**

Ein besonderes Augenmerk in diesem Projekt gilt der Schätzung der Krankheitslasten durch Sommer-Ozon basierend auf Effektschätzern, die für Feinstaub und NO_2 adjustiert wurden. Adjustierte Effektschätzer konnten allerdings nur aus den Studien von Lim et al. (2019), Kazemiparkouhi et al. (2019) und Turner et al. (2016) abgeleitet werden. Um eine entsprechende Vergleichbarkeit mit den Schätzungen der Krankheitslasten durch Ozon, die für $PM_{2.5}$ und NO_2 adjustiert sind (Vergleich von Tabelle 21 mit Tabelle 22) herzustellen, sind in Tabelle 20 die Ergebnisse zur respiratorischen Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon basierend auf diesen drei Studien dargestellt. Den Berechnungen liegt wiederum die Annahme einer unteren Quantifizierungsgrenze von 65 µg/m³ Sommer-Ozon zugrunde. Im Vergleich zu den Ergebnissen in Tabelle 19 sind hier – bedingt durch den höheren Effektschätzer – insgesamt höhere attributable Anteile und Todesfälle sowie YLLs zu beobachten.

Tabelle 20: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren, basierend auf drei Studien zu Vergleichszwecken) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m³

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,70 (1,72-7,71)	4,94 (1,81-8,10)	5,22 (1,91-8,54)	5,04 (1,84-8,25)	5,65 (2,07-9,23)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.717 (992-4.457)	2.911 (1.064-4.770)	3.292 (1.205-5.387)	3.042 (1.113-4.980)	3.381 (1.240-5.524)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	25.335 (9.250-41.561)	27.154 (9.927-44.491)	30.676 (11.229-50.195)	28.743 (10.515-47.060)	32.129 (11.779-52.486)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	30,80 (11,24-50,52)	33,07 (12,09-54,18)	37,47 (13,72-61,31)	35,16 (12,86-57,56)	40,02 (14,67-65,38)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	5,04 (1,84-8,25)	4,68 (1,71-7,67)	4,76 (1,74-7,81)	6,36 (2,34-10,38)	5,14 (1,88-8,41)
Attributable Todesfälle (95% KI)	3.038 (1.111-4.977)	3.029 (1.107-4.966)	2.786 (1.018-4.567)	4.336 (1.593-7.070)	3.303 (1.208-5.406)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	28.053 (10.255-45.963)	28.712 (10.491-47.069)	26.432 (9.657-43.336)	41.139 (15.110-67.082)	31.630 (11.573-51.778)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	34,88 (12,75-57,15)	35,60 (13,01-58,37)	32,64 (11,92-53,51)	50,36 (18,50-82,12)	38,41 (14,05-62,88)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019 und Turner et al. 2016**: 1,028 (95 % KI: 1,010, 1,047) per 10 µg/m³**

In Tabelle 21 sind schließlich die Ergebnisse zur Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon nach Adjustierung für Feinstaub und NO_2 dargestellt. Ein Vergleich der Ergebnisse zu denen ohne Adjustierung (Tabelle 20) zeigt hier etwas niedrigere Krankheitslasten – der attributable Anteil liegt im Bereich von 4,36 % (Jahr 2013) bis 5,93 % (Jahr 2015), die verlorenen Lebensjahre pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 28,67 YLL (Jahr 2007) bis 46,91 YLL (Jahr 2015). Dennoch deuten die Ergebnisse auf einen unabhängigen Effekt von Ozon auf die respiratorische Krankheitslast hin.

Tabelle 21: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016, nach Adjustierung für $PM_{2.5}$ und NO_2; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m³

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,38 (2,06-6,62)	4,60 (2,16-6,96)	4,86 (2,29-7,33)	4,69 (2,21-7,09)	5,26 (2,48-7,94)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.529 (1.187-3.825)	2.710 (1.274-4.096)	3.065 (1.442-4.627)	2.832 (1.332-4.277)	3.149 (1.483-4.748)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	23.582 (11.073-35.670)	25.279 (11,881-38.202)	28.563 (13.438-43.120)	26.761 (12.585-40.418)	29.920 (14.094-45.115)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	28,67 (13,46-43,36)	30,78 (14,47-46,52)	34,89 (16,41-52,67)	32,73 (15,39-49,44)	37,27 (17,56-56,20)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,69 (2,20-7,09)	4,36 (2,05-6,59)	4,43 (2,08-6,70)	5,93 (2,80-8,92)	4,78 (2,25-7,22)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.828 (1.329-4.274)	2,820 (1.325-4.263)	2.593 (1.218-3.921)	4.039 (1.905-6.082)	3.075 (1.446-4.643)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	26.116 (12.274-39.466)	26.729 (12.557-40.407)	24.605 (11.558-37.201)	38.319 (18.075-57.700)	29.449 (13.850-44.473)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	32,47 (15,26-49,07)	33,14 (15,57-50,10)	30,38 (14,27-45,94)	46,91 (22,13-70,64)	35,76 (16,82-54,01)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019 und Turner et al. 2016: **1,026 (95 % KI: 1,012, 1,040) per 10 µg/m³**

3.3.2 Respiratorische Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber SOMO35

Ergebnisse zur respiratorischen Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber SOMO35 sind in Tabelle 22 dargestellt. Durch Verwendung dieses Indikators wird eine untere Quantifizierungsgrenze von 70 µg/m^3 (= 35 ppb) impliziert. Als EWF wurde der Schätzer aus der Studie von Jerrett et al. (2009) verwendet; basierend auf dem Altersbereich der Studienpopulationen wurde als Altersbereich 30 Jahre und älter festgelegt. Um den Schätzer aus Jerrett et al. (2009) anwenden zu können, mussten die SOMO35-Konzentrationsklassen auf ein jährliches Mittel der Differenz der gleitenden 8-Stunden-Mittelwerte über 70 µg/m^3 zu 70 µg/m^3 umgerechnet werden (siehe auch Heroux et al. 2015).

Der attributable Anteil liegt im Bereich von 1,20 % (Jahr 2014) bis 1,53 % (Jahr 2015), die verlorenen Lebensjahre pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 8,25 YLL (Jahr 2014) bis 12,15 YLL (Jahr 2015).

Eine Validierung der Krankheitslast durch den SOMO35 mit Hilfe der WHO AirQ+ Software zeigte eine große Übereinstimmung. So ergab die Berechnung mit der Software für die Jahre 2007, 2011 und 2015 attributable Anteile von 1,29% (95% KI: 0,47%-2,20%), 1,41% (95% KI: 0,51%-2,40%) und 1,53% (95% KI: 0,55%-2,60%).

Tabelle 22: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber SOMO35 in Deutschland – 2007 bis 2016

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	1,29 (0,47-2,20)	1,33 (0,48-2,26)	1,26 (0,45-2,14)	1,33 (0,48-2,26)	1,41 (0,51-2,40)
Attributable Todesfälle (95% KI)	768 (269-1.271)	782 (282-1.328)	795 (286-1.351)	803 (289-1.363)	845 (305-1.435)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	6.975 (2.512-11.849)	7.294 (2.627-12.388)	7.409 (2.668-12.586)	7.585 (2.732-12.881)	8.031 (2.893-13.634)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	8,48 (3,05-14,40)	8,88 (3,20-15,08)	9,05 (3,26-15,37)	9,28 (3,34-15,75)	10,00 (3,60-16,98)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	1,41 (0,51-2,40)	1,26 (0,45-2,14)	1,20 (0,43-2,05)	1,53 (0,55-2,61)	1,24 (0,44-2,10)
Attributable Todesfälle (95% KI)	852 (307-1.447)	817 (294-1.388)	705 (254-1.197)	1.046 (377-1.775)	794 (286-1.349)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	7.872 (2.836-13.366)	7.743 (2.789-13.153)	6.685 (2.407-11.359)	9.924 (3.576-16.843)	7.604 (2.738-12.919)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	9,79 (3,53-16,62)	9,60 (3,46-16,31)	8,25 (2,97-14,03)	12,15 (4,38-20,62)	9,23 (3,33-15,69)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **Schätzer** aus Jerrett et al. 2009: **1,014 (95 % KI: 1,005, 1,024) per 10 µg/m³**

3.3.3 COPD-Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon

In Tabelle 23 sind die Ergebnisse zur COPD-Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in den Jahren 2007 bis 2016 dargestellt. In Anlehnung an die in den epidemiologischen Studien verwendeten Definitionen wurde COPD dabei als ICD-10 Kodierung J40-J44 definiert. Als EWF wurde ein gepoolter Schätzer aus den Studien von Lim et al. (2019), Kazemiparkouhi et al. (2019) und Turner et al. (2016) verwendet; basierend auf dem Altersbereich der Studienpopulationen wurde als Altersbereich 30 Jahre und älter festgelegt. Im Vergleich zur respiratorischen Krankheitslast ist der attributable Anteil an der COPD-Krankheitslast höher – der attributable Anteil liegt im Bereich von 6,11 % (Jahr 2013) bis 8,29 % (Jahr 2015). Da im Vergleich zur respiratorischen Mortalität jedoch insgesamt weniger Menschen an COPD versterben, sind die attributablen Todesfälle sowie die verlorenen Lebensjahre pro 100.000 Einwohnende niedriger - die verlorenen Lebensjahre pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 18,33 YLL (Jahr 2007) bis 35,77 YLL (Jahr 2015). Ähnlich zur respiratorischen Krankheitslast ist aber auch hier keine eindeutige Tendenz in der Krankheitslast über den Beobachtungszeitraum zu erkennen.

Tabelle 23: COPD-Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m³

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	6,15 (4,70-7,40)	6,46 (4,94-7,78)	6,81 (5,22-8,20)	6,58 (5,04-7,92)	7,37 (5,65-8,87)
Attributable Todesfälle (95% KI)	1.486 (1.137-1.790)	1.595 (1.221-1.920)	1.889 (1.447-2.273)	1.835 (1.405-2.208)	2.071 (1.588-2.491)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	15.078 (11.535-18.162)	16.097 (12.323-19.380)	19.076 (14.612-22.953)	18.763 (14.369-22.583)	21.243 (16.285-25.543)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	18,33 (14,02-22,08)	19,60 (15,01-23,60)	23,30 (17,85-28,03)	22,95 (17,57-27,62)	26,46 (20,29-31,82)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	6,58 (5,04-7,92)	6,11 (4,68-7,36)	6,23 (4,76-7,50)	8,29 (6,36-9,96)	6,71 (5,14-8,07)
Attributable Todesfälle (95% KI)	1.902 (1.456-2.290)	1.929 (1.476-2.323)	1.831 (1.401-2.205)	2.817 (2.162-3.385)	2.180 (1.669-2.623)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	19.006 (14.549-22.881)	19.751 (15.116-23.784)	18.828 (14.408-22.673)	29.222 (22.421-35.111)	22.993 (17.609-27.672)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	23,63 (18,09-28,45)	24,49 (18,74-29,49)	23,25 (17,79-28,00)	35,77 (27,45-42,98)	27,92 (21,38-33,60)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019, und Turner et al. 2016: **1,037 (95 % KI: 1,028, 1,045) per 10 µg/m³**

Auch hier wurde eine Schätzung der Krankheitslasten durch Sommer-Ozon basierend auf für Feinstaub und NO_2 adjustierten Effektschätzern durchgeführt, siehe Tabelle 24. Adjustierte Effektschätzer konnten wiederum aus den Studien von Lim et al. (2019), Kazemiparkouhi et al. (2019) und Turner et al. (2016) abgeleitet werden. Während sich die respiratorische Krankheitslast bei Verwendung der EWF nach Adjustierung für Feinstaub und NO_2 etwas verringerte, wird die COPD-Krankheitslast sogar höher.

Tabelle 24: COPD-Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016, nach Adjustierung für $PM_{2.5}$ und NO_2; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m³

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	6,78 (6,46-7,25)	7,12 (6,79-7,61)	7,51 (7,16-8,03)	7,25 (6,92-7,75)	8,12 (7,75-8,68)
Attributable Todesfälle (95% KI)	1.639 (1.563-1.752)	1.758 (1.677-1.880)	2.082 (1.986-2.225)	2.022 (1.929-2.162)	2.282 (2.177-2.439)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	16.627 (15.854-17.780)	17.747 (16.924-18.974)	21.025 (20.053-22.473)	20.683 (19.726-22.110)	23.405 (22.327-25.011)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	20,21 (19,27-21,61)	21,61 (20,61-23,10)	25,68 (24,49-27,45)	25,30 (24,13-27,04)	29,16 (27,81-31,16)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	7,25 (6,92-7,76)	6,74 (6,43-7,21)	6,86 (6,55-7,34)	9,13 (8,71-9,76)	7,40 (7,05-7,91)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.097 (2.000-2.242)	2.127 (2.028-2.274)	2.019 (1.925-2.159)	3.103 (2.960-3.315)	2.403 (2.292-2.568)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	20.953 (19.982-22.401)	21.777 (20.767-23.284)	20.760 (19.796-22.197)	32.185 (30.708-34.383)	25.345 (24.172-27.093)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	26,05 (24,85-27,85)	27,00 (25,75-28,87)	25,64 (24,45-27,41)	39,40 (37,59-42,09)	30,78 (29,35-32,90)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019 und Turner et al. 2016: **1,041 (95 % KI: 1,039, 1,044) per 10 µg/m³**

3.4 Unsicherheiten und Unsicherheits- und Szenarienanalysen

3.4.1 Unsicherheiten bei der Krankheitslastschätzung

Bei der Schätzung der ozonbedingten Krankheitslasten für Deutschland wurden eine Reihe von Unsicherheiten identifiziert. Generell gilt, dass die Krankheitslastschätzung nur so gut sein kann wie die Datenlage und Präzision der Eingangsdaten.

Gesundheitsendpunkte wurden in die vorliegende Krankheitslastschätzung einbezogen, wenn

- die biologische Plausibilität bestätigt ist und
- zuverlässige Effektschätzer aus epidemiologischen Studien vorhanden sind, die auf die durchgeführten Expositionsschätzungen anwendbar sind.

Das bedeutet, dass Gesundheitsendpunkte, die bislang nicht oder wenig im Zusammenhang mit Langzeitexposition gegenüber Ozon erforscht wurden, nicht berücksichtigt wurden, obwohl diese möglicherweise zur ozonbedingten Krankheitslast beitragen. Es handelt sich deshalb tendenziell um eine Unterschätzung der Krankheitslast.

3.4.1.1 Unsicherheiten in den Bevölkerungsdaten

Für die Jahre 2011 und 2012 liegen Daten aus zwei Datenquellen vor: Zensus 1987 bzw. 1990 für die DDR und dessen Fortschreibung sowie Zensus 2011 und dessen Fortschreibung. Diese weichen voneinander ab (Tabelle 25). Die Bevölkerungsanzahl bei zusammengefasster Auswertung für alle Altersgruppen und Geschlechter ist in den aktuellen Zensusdaten für die Jahre 2011 und 2012 um fast 2 % geringer. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass die Bevölkerungsfortschreibung auf Grundlage der Zensusdaten aus dem Jahr 1987 (bzw. 1990 für die DDR) mit zunehmender Jahreszahl überschätzt wurde.

In der Altersklasse 90 Jahre und älter ist mit je 11 % Unterschied für die Jahre 2011 und 2012 eine stärkere Abweichung erkennbar. Für die weibliche Bevölkerung ist der Unterschied geringer (<5 %). Für die männliche Bevölkerung in der Altersgruppe 90 Jahre und älter weichen die Daten aus der Zensusfortschreibung von 1987/1990 um 30 % (Jahr 2011) bzw. 29 % (Jahr 2012) ab. Somit sind insbesondere für die männliche Bevölkerung in der ältesten Altersgruppe möglicherweise höhere Krankheitslastschätzungen für die auf dem Zensus 1987/1990 basierenden Berechnungsjahre (2006-2010) zu erwarten im Vergleich zu den Krankheitslastschätzungen für spätere Berechnungsjahre (2011-2016), deren Bevölkerungsanzahlen auf dem Zensus 2011 beruhen.

Die Bevölkerungsfortschreibung des Zensus 2011 liegt stratifiziert nach Alter in 5-Jahresgruppen vor. Eine Fußnote unter der Tabelle erklärt, „*Abweichungen zwischen der Summe der Einzelwerte und den ausgewiesenen Summen […] ergeben sich aus Rundungsdifferenzen*“. Bei der Stratifizierung nach 5-Jahresgruppen ergibt diese Abweichung vier (Jahr 2015) bis elf Personen (Jahr 2016).

Tabelle 25: Vergleich der Bevölkerungsanzahl in Deutschland der Jahre 2011 und 2012 aus dem Zensus 1987 (bzw. 1990 für die DDR) und dessen Fortschreibung sowie Zensus 2011 und dessen Fortschreibung

Jahr	2011			2012		
Zensus und Fortschreibung	**1987/1990**	**2011**	**Unterschied in %**	**1987/1990**	**2011**	**Unterschied in %**
alle Altersgruppen, alle Geschlechter	81.779.210	80.274.983	-1,84	81.917.349	80.425.823	-1,82
alle Altersgruppen, männliche Bevölkerung	40.152.977	39.177.274	-2,43	40.274.160	39.305.462	-2,41
alle Altersgruppen, weibliche Bevölkerung	41.626.233	41.097.709	-1,27	41.643.189	41.120.362	-1,26
90 Jahre und älter, alle Geschlechter	627.918	559.444	-10,90	684.333	609.510	-10,93
90 Jahre und älter, männliche Bevölkerung	163.489	115.948	-29,08	181.025	129.380	-28,53
90 Jahre und älter, weibliche Bevölkerung	464.418	443.499	-4,50	503.310	480.134	-4,60

Quellen: Bevölkerung im Jahresdurchschnitt 1980-2012 (Grundlage Zensus BRD 1987, DDR 1990)
https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=97612342&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=131&p_indsp=50936&p_ityp=4&p_fid=
Bevölkerung im Jahresdurchschnitt ab 2011 (Grundlage Zensus 2011)
https://www.gbe-bund.de/gbe/pkg_isgbe5.prc_menu_olap?p_uid=gast&p_aid=54426115&p_sprache=D&p_help=0&p_indnr=5&p_indsp=&p_ityp=H&p_fid=

3.4.1.2 Unsicherheiten der Todesursachenstatistik

Die Todesursachenstatistik Deutschlands basiert auf der Auswertung der ärztlich ausgestellten Todesbescheinigungen durch geschulte Signiererinnen und Signierer der Statistischen Landesämter bzw., in Hamburg, des Gesundheitsamts. Diese ermitteln anhand der ärztlichen Angaben das für das Versterben ursächliche Grundleiden. Es handelt sich somit um eine Sekundärstatistik. Die Kodierung erfolgt gemäß der 10. Revision der Internationalen Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD-10), was die Genauigkeit der Diagnosen und Todesursachen erhöht.

Dabei hängt die Qualität und Zuverlässigkeit der Todesursachenstatistik jedoch maßgeblich von der Qualität der ICD-10-Diagnosen auf der Todesbescheinigung und somit von den von der leichenschauenden Ärztin / von dem leichenschauenden Arzt gemachten Angaben ab. Weiteres wichtiges Kriterium ist darüber hinaus die korrekte Ableitung des Grundleidens durch die Signiererinnen und Signierer, die zu diesem Zwecke regelmäßig geschult werden.

Ungenauigkeiten und fehlerhafte Angaben der Todesursachen können sich somit aus den Angaben der Ärztinnen / Ärzte, bei der subjektiven Ableitung des Grundleidens durch die Signierinnen / Signierer sowie bei der Kodierung generell ergeben. Die Größenordnung dieser Ungenauigkeiten führten im

Rahmen eines nationalen Projekts zur Schätzung, wie viele Todesfälle sogenannten „nicht-informativen“ Codes lzugeordnet werden, zu einem Anteil zwischen 15,6 % und 26,6 % der Todesfälle im Jahr 2017 in Deutschland (Wengler et al. 2019).

3.4.1.3 Unsicherheiten in der Krankheitslastschätzung – Unsicherheitsbereiche

Während die Ergebnisse in Kapitel 3.3 auf den abgeleiteten Punktschätzungen basieren, werden im Rahmen von AP 5 die unteren und die oberen Konfidenzgrenzen herangezogen, um Konfidenzintervalle zu quantifizieren.

Insgesamt sind die Unsicherheitsbereiche der Krankheitslastschätzungen, wie sie zum Beispiel durch die Konfidenzintervalle sichtbar werden, sehr groß, siehe z. B. Tabelle 20. Ein Vergleich zwischen den Schätzungen für respiratorische und COPD-Krankheitslasten zeigt engere Konfidenzintervalle für die COPD-Krankheitslast durch Langzeitexposition gegenüber Ozon. Die Breite der Konfidenzintervalle variiert auch mit Verwendung verschiedener gepoolter Effektschätzer; die Verwendung adjustierter Effektschätzer führt zu breiteren Unsicherheitsbereichen.

3.4.1.4 Unsicherheitsanalysen

Respiratorische Krankheitslast aufgrund von Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon

Für die respiratorische Krankheitslast wurde der attributable Anteil durch Sommer-Ozon für die Jahre 2007 und 2015 für 2 µg/m³- und 5 µg/m³-Konzentrationsklassen berechnet. Ein Vergleich zeigte, dass die Verwendung von 2 µg/m³- bzw. 5 µg/m³-Konzentrationsklassen keinen Einfluss auf die Schätzung des attributablen Anteils hatte – dieser war für beide 4,05 % im Jahr 2007 und 5,49 bzw. 5,48 % im Jahr 2015. Somit kann die Verwendung von 2 µg/m³-Konzentrationsklassen in den Analysen als gerechtfertigt angesehen werden. Gleiches gilt für die SOMO35-Konzentrationsklassen – auch hier gab es nur geringfügige Unterschiede in der Schätzung des attributablen Anteils zwischen 500 µg/m^3- und 1000µg/m^3-Konzentrationsklassen. Somit kann auch hier die Verwendung von 500 µg/m³-Konzentrationsklassen in den Analysen als gerechtfertigt angesehen werden.

In weiteren Unsicherheitsanalysen wurden alternative EWFs für die Berechnung des attributablen Anteils, der attributablen Todesfälle und der YLL bzgl. respiratorischer Krankheitslast verwendet. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 26 und Tabelle 27 dargestellt. So führte die Einbeziehung der EWF aus einer früheren Veröffentlichung der ACS-Kohorte (Jerrett et al. 2009) in den gepoolten Effektschätzer zu einer Verringerung z. B. des attributablen Anteils und der YLLs, aber auch zu engeren Konfidenzintervallen (Tabelle 26). Der Ausschluss der EWF aus der Studie von Kazemiparkouhi et al. (2019) führte hingegen zu einem höheren gepoolten Effektschätzer und somit zu einem Anstieg der Krankheitslastschätzung (Tabelle 27). Diese Studie hat mit einer Studienpopulation von mehr als 22 Millionen Teilnehmern ein relativ starkes Gewicht.

Tabelle 26: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m³; Verwendung eines alternativen Schätzers aus der American Cancer Society-Studie im gepoolten Schätzer

Jahr	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	3,23 (2,89-3,56)	3,39 (3,05-3,74)	3,58 (3,22-3,95)	3,46 (3,10-3,81)	3,89 (3,49-4,28)
Attributable Todesfälle (95% KI)	1.864 (1.672-2.055)	1.999 (1.793-2.203)	2.261 (2.029-2.493)	2.089 (1.874-2.303)	2.325 (2.086-2.562)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	17.382 (15.590-19.164)	18.641 (16.722-20.550)	21.073 (18.906-23.228)	19.739 (17.709-21.759)	22.088 (19.821-24.342)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	21,13 (18,95-23,30)	22,70 (20,36-25,02)	25,74 (23,09-28,37)	24,14 (21,66-26,61)	27,52 (24,69-30,32)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	3,46 (3,10-3,81)	3,21 (2,88-3,54)	3,27 (2,93-3,60)	4,38 (3,93-4,82)	3,53 (3,17-3,89)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.085 (1.871-2.299)	2.079 (1.865-2.292)	1.912 (1.715-2.108)	2.984 (2.678-3.287)	2.268 (2.035-2.500)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	19.258 (17.276-21.230)	19.706 (17.677-21.725)	18.140 (16.271-19.999)	28.308 (25.407-31.190)	21.724 (19.489-23.946)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	23,95 (21,48-26,40)	24,44 (21,92-26,94)	22,40 (20,09-24,69)	34,65 (31,10-38,18)	26,38 (23,67-29,08)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019, Weichenthal et al. 2017, Bentayeb et al. 2015, Lipsett et al. 2011 und Jerrett et al. 2009: 1,019 (95 % KI: 1,017, 1,021) per 10 µg/m³**

Tabelle 27: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 65 µg/m³; Ausschluss der Studie mit der größten Studienpopulation im gepoolten Schätzer

Jahr	**2007**	**2008**	**2009**	**2010**	**2011**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,54 (2,56-6,46)	4,77 (2,69-6,79)	5,04 (2,85-7,16)	4,87 (2,75-6,92)	5,46 (3,09-7,75)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.623 (1.479-3.734)	2.811 (1.586-3.998)	3.179 (1.795-4.518)	2.937 (1.658-4.176)	3.265 (1.846-4.636)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	24.460 (13.790-34.820)	26.218 (14.793-37.294)	29.621 (16,728-42.098)	27.753 (15.667-39.460)	31.026 (17.540-44.050)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	29,73 (16,76-42,33)	31,93 (18,01-45,41)	36,18 (20,43-51,42)	33,95 (19,16-48,26)	38,65 (21,85-54,87)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,86 (2,74-6,92)	4,52 (2,55-6,43)	4,60 (2,59-6,55)	6,15 (3,48-8,71)	4,96 (2,80-7,05)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.933 (1.655-4.172)	2.925 (1.650-4.162)	2.690 (1.517-3.827)	4.188 (2.370-5.939)	3.189 (1.800-4.533)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	27.086 (15.283-38.528)	27.722 (15.637-39.446)	25.520 (14.393-36.316)	39.731 (22.488-56.344)	30.541 (17.243-43.419)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	33,68 (19,00-47,90)	34,37 (19,39-48,91)	31,51 (17,77-44,84)	48,64 (27,53-68,98)	37,09 (20,94-52,73)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Weichenthal et al. 2017, Turner et al. 2016, Bentayeb et al. 2015 und Lipsett et al. 2011: **1,027 (95 % KI: 1,015, 1,039) per 10 µg/m³**

Die Effektschätzer können auch Unsicherheiten im Hinblick auf Kombinationswirkungen mit anderen Luftschadstoffen haben. Ein prinzipielles Problem bei EBD-Studien besteht in der Unsicherheit, die Krankheitslasten tatsächlich einem einzigen Schadstoff zuzuordnen („single-pollutant" Effektschätzer), da Luftschadstoffe stets als Gemisch von Schadstoffen, die häufig gleichen Quellen entstammen, auftreten. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden deshalb auch Ozon-spezifische Effektschätzer verwendet, die zuvor für Feinstaub und NO_2 (siehe auch Kapitel 3.3) und darüber hinaus für Temperatur adjustiert wurden. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 28 exemplarisch für das Jahr 2016 dargestellt. Eine entsprechende EWF nach Adjustierung für Feinstaub, NO_2 und Temperatur ist nur aus einer Studie (Lim et al. 2019) vorhanden. Daher sind zur besseren Vergleichbarkeit in Tabelle 28 auch die Krankheitslastschätzung unter Verwendung des „single-pollutant" Effektschätzers sowie der EWF nach Adjustierung für Feinstaub und NO_2 aufgeführt. Die Verwendung der EWF nach Adjustierung für Feinstaub und NO_2 bzw. Feinstaub, NO_2 und Temperatur führte zu keiner wesentlichen Änderung des attributablen Anteils, der attributablen Todesfälle und der YLLs, allerdings mit sehr weiten Konfidenzbereichen. Insgesamt deuten die Ergebnisse auf einen unabhängigen Effekt von Sommer-Ozon auf die respiratorische Krankheitslast hin, auch nach Adjustierung für Temperatur. Dabei muss aber berücksichtigt werden, dass der Schadstoffmix und die Temperaturverhältnisse in den USA nicht unbedingt mit denen in Deutschland vergleichbar sein müssen.

Tabelle 28: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2016, Vergleich der Krankheitslast basierend auf „single-pollutant" und „multi-pollutant" Effektschätzern

	Single-pollutant EWF: 1,020 (95 % KI: 1,010, 1,030) per 10 µg/m³	**EWF nach Adjustierung für $PM_{2.5}$ und NO_2: 1,025 (95 % KI: 1,005, 1,039) per 10 µg/m³**	**EWF nach Adjustierung für $PM_{2.5}$, NO_2 und Temperatur: 1,020 (95 % KI: 1,000, 1,039) per 10 µg/m³**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	3,71 (1,88-5,49)	4,61 (0,95-7,05)	3,71 (0,00-7,22)
Attributable Todesfälle (95% KI)	2.384 (1.208-3.529)	2.961 (608-4.533)	2.384 (0-4.643)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	22.836 (11.573-33.799)	28.355 (5.826-43.419)	22.836 (0-44.473)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	27,73 (14,05-41,04)	34,43 (7,08-52,73)	27,73 (0,00-54,01)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall

COPD-Krankheitslast durch von Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon

Auch hier wurde die COPD-Krankheitslast basierend auf Effektschätzern nach Adjustierung für Feinstaub und NO_2 und darüber hinaus Temperatur geschätzt. Die Ergebnisse hierzu sind in Tabelle 29 wiederum exemplarisch für das Jahr 2016 dargestellt. Eine Adjustierung für Feinstaub und NO_2 bzw. Feinstaub, NO_2 und Temperatur führte zu einer Zunahme des attributablen Anteils und der Todesfälle sowie der YLLs, allerdings mit weiten Konfidenzbereichen. Insgesamt deuten die

Ergebnisse auch hier auf einen unabhängigen Effekt von Sommer-Ozon auf die COPD-Krankheitslast hin, auch nach Adjustierung für Temperatur.

Tabelle 29: COPD-Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2016, Vergleich der Krankheitslast basierend auf „single-pollutant“ und „multi-pollutant“ Effektschätzer

	Single-pollutant EWF: 1,025 (95 % KI: 1,010, 1,039) per 10 µg/m³	EWF nach Adjustierung für $PM_{2.5}$ und NO_2: 1,034 (95 % KI: 1,015, 1,054) per 10 µg/m³	EWF nach Adjustierung für $PM_{2.5}$, NO_2 und Temperatur: 1,030 (1,005, 1,058) per 10 µg/m³
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,61 (1,88-7,05)	6,19 (2,80-9,58)	5,49 (0,95-10,23)
Attributable Todesfälle (95% KI)	1.496 (611-2.292)	2.011 (910-3.111)	1.784 (307-3.324)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	15.786 (6.443-24.172)	21.213 (9.600-32.819)	18.817 (3.244-35.068)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	19,17 (7,82-29,35)	25,76 (11,66-39,85)	22,85 (3,94-42,58)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall

3.4.1.5 Szenarioanalysen

In Szenarioanalysen wurde neben 65 µg/m³ als untere Quantifizierungsgrenze auch eine Grenze von 71 µg/m³ (Es gibt keine wissenschaftliche Begründung für diese Quantifizierungsgrenze von 71 µg/m³, sondern nur ein pragmatische: In Abstimmung mit dem UBA wurde eine Einteilung in 2 µg/m³-Konzentrationsklassen ab 65 µg/m³ beschlossen. Dies lässt bei Verwendung von 2 µg/m³-Konzentrationsklassen keine Grenze von 70 µg/m³ zu, sondern nur von 71 µg/m³).

Die Ergebnisse für die respiratorischen und COPD- Krankheitslasten sind in Tabelle 30 und Tabelle 31 dargestellt.

Auch unter Verwendung der konservativeren unteren Quantifizierungsgrenze von 71 µg/m³ zeigten sich für die respiratorische Krankheitslast noch durch Sommer-Ozon bedingte YLLs pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 17,72 (95 %-Konfidenzintervall: 11,16-24,88) bis 32,72 (95 %-Konfidenzintervall: 20,68-45,78). Für die COPD-Krankheitslast lagen die YLLs pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 12,29 (95 %-Konfidenzintervall: 9,38-14,85) bis 27,06 (95 %-Konfidenzintervall: 20,70-32,59). Im Vergleich zu den Ergebnissen unter Verwendung von 65 µg/m³ als unterer Quantifizierungsgrenze ergaben sich somit 25 % bis 33 % niedrigere Krankheitslasten. Die Breite der Konfidenzintervalle wird dabei maßgeblich dadurch bestimmt, dass je nach Wahl der unteren Quantifizierungsgrenze für einen variierenden Teil der Bevölkerung kein gesundheitliches Risiko durch Sommer-Ozon und somit auch keine Variation des Effektes – in Form des Konfidenzintervalls der EWF – angenommen wird. So wird z. B. bei einer unteren Quantifizierungsgrenze von 65 µg/m³ für ca. 0,01 % (Jahr 2015) bis 1,10 % (Jahr 2007) der Einwohnenden Deutschlands kein gesundheitliches Risiko angenommen – bei einer unteren

Quantifizierungsgrenze von 71 µg/m^3 ist dies für ca. 0,03 % (Jahr 2015) bis 4,49 % (Jahr 2007) der Bevölkerung der Fall.

Tabelle 30: Respiratorische Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 71 µg/m³

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	2,71 (1,70-3,80)	2,90 (1,83-4,07)	3,13 (1,98-4,39)	2,98 (1,88-4,17)	3,51 (2,22-4,92)
Attributable Todesfälle (95% KI)	1.563 (985-2.195)	1.710 (1.078-2.399)	1.976 (1.247-2.770)	1.797 (1.133-2.520)	2.101 (1.327-2.943)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	14.577 (9.185-20.467)	15.947 (10.054-22.375)	18.413 (11.617-25.816)	16.979 (10.709-23.813)	19.960 (12.604-27.958)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	17,72 (11,16-24,88)	19,42 (12,24-27,25)	22,49 (14,19-31,53)	20,77 (13,10-29,13)	24,86 (15,70-34,83)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	2,98 (1,88-4,18)	2,66 (1,68-3,73)	2,74 (1,73-3,85)	4,13 (2,61-5,78)	3,06 (1,93-4,29)
Attributable Todesfälle (95% KI)	1.796 (1.132-2.520)	1.721 (1.085-2.416)	1.604 (1.011-2.252)	2.817 (1.780-3.942)	1.967 (1.241-2.758)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	16.585 (10.455-23.273)	16.316 (10.284-22.900)	15.222 (9.594-21.366)	26.724 (16.889-37.400)	18.836 (11.881-26.417)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	20,62 (13,00-28,94)	20,23 (12,75-28,40)	18,80 (11,85-26,38)	32,72 (20,68-45,78)	22,87 (14,43-32,08)

Abkürzunen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019, Weichenthal et al. 2017, Turner et al. 2016, Bentayeb et al. 2015 und Lipsett et al. 2011: **1,024 (95 % KI: 1,015, 1,034) per 10 µg/m³**

Tabelle 31: COPD-Krankheitslast (ab einem Alter von 30 Jahren) durch Langzeitexposition gegenüber Sommer-Ozon in Deutschland – 2007 bis 2016; untere Quantifizierungsgrenze 71 µg/m³

Jahr	2007	2008	2009	2010	2011
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,12 (3,15-4,98)	4,42 (3,37-5,34)	4,76 (3,64-5,75)	4,53 (3,46-5,47)	5,33 (4,08-6,43)
Attributable Todesfälle (95 % KI)	997 (760-1.204)	1.092 (833-1.318)	1.321 (1.009-1.593)	1.263 (964-1.524)	1.499 (1.146-1.807)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	10.114 (7.716-12.214)	11.018 (8.411-13.299)	13.341 (10.190-16.092)	12.915 (9.862-15.583)	15.369 (11,750-18.526)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	12,29 (9,38-14,85)	13,42 (10,24-16,19)	16,29 (12,45-19,65)	15,80 (12,06-19,06)	19,15 (14,64-23,08)
Jahr	**2012**	**2013**	**2014**	**2015**	**2016**
Attributabler Anteil in % (95 % KI)	4,53 (3,46-5,47)	4,05 (3,09-4,89)	4,18 (3,19-5,05)	6,27 (4,80-7,56)	4,66 (3,56-5,62)
Attributable Todesfälle (95% KI)	1.311 (1.000-1.582)	1.278 (975-1.543)	1.229 (938-1.484)	2.131 (1.630-2.567)	1.513 (1.155-1.825)
Years of Life Lost (YLL) (95 % KI)	13.098 (9.997-15.810)	13.083 (9.984-15.795)	12.640 (9.645-15.261)	22.101 (16.910-26.621)	15.956 (12.185-19.252)
YLL je 100.000 Einwohnende (95 % KI)	16,29 (12,43-19,66)	16,22 (12,38-19,59)	15,61 (11,91-18,84)	27,06 (20,70-32,59)	19,38 (14,80-23,38)

Abkürzungen: KI, Konfidenzintervall; **gepoolter Schätzer** der Studien Lim et al. 2019, Kazemiparkouhi et al. 2019, und Turner et al. 2016: **1,037 (95 % KI: 1,028, 1,045) per 10 µg/m³**

3.4.1.6 Respiratorische Krankheitslast durch Ozon getrennt für Männer und Frauen

Eine nach Männern und Frauen getrennte Berechnung der respiratorischen Krankheitslast wurde nicht durchgeführt, da entsprechende Effektschätzer für Sommer-Ozon nur aus der Studie von Jerrett et al. (2009) vorlagen, von der sieben Jahre später aktualisierte, aber nicht geschlechtsspezifische Effektschätzer publiziert wurden (Turner et al. 2016). Die Publikation von Jerrett et al. (2009) berichtet von einem höheren Risiko für respiratorische Mortalität durch Sommer-Ozon bei Frauen (RR von 1,020 (95 % KI: 1,015, 1,025)) im Vergleich zu Männern (RR von 1,005 (95 % KI: 0,995, 1,015)). Allerdings wird in der neuen GBD Studie (GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators (2020) berichtet, dass die Krankheitslast durch Ozon bei Männern höher als bei Frauen ist. Insofern sind die Vergleiche der bislang berichteten Krankheitslasten für Männern und Frauen nicht konsistent und geben höchsten Anlass für vage Spekulationen.

4 Diskussion

Im Rahmen dieses Vorhabens wurde eine flächendeckende und räumlich hoch aufgelöste (2 km x 2 km) mittlere Ozonkonzentration während der Sommermonate („Sommer-Ozon") bzw. der Indikator SOMO35 für Gesamtdeutschland ermittelt und zur Berechnung der durch Ozon verursachten Krankheitslast (respiratorische Mortalität und COPD-Mortalität) verwendet. Dabei wurden die bevölkerungsgewichteten Ozonkonzentrationen zu Grunde gelegt. Die Krankheitslast wurde nach der von der WHO empfohlenen Methode ermittelt. Verschiedene systematische Reviews (Umbrella Review und Systematic Mappings) identifizierten Gesundheitsendpunkte, für die eine ausreichende Evidenz für eine kausale Wirkung des Ozons vorliegt. Als Effektschätzer wurden die über die identifizierten Langzeitstudien gemittelten (Pooling unter Einbeziehung der Konfidenzintervalle) Effektschätzer verwendet.

Der attributable Anteil der respiratorischen Krankheitslast aufgrund von Sommer-Ozon lag im Bereich von 4,05 % (Jahr 2013) bis 5,49 % (Jahr 2015). Insgesamt ist im Zeitraum 2007 bis 2016 keine eindeutige Tendenz bei der Entwicklung der Krankheitslast zu erkennen – im Beobachtungszeitraum von zehn Jahren war eine Schwankung der Krankheitslast von mehr als einem Drittel von Jahr zu Jahr zu beobachten, ähnlich dem Verlauf der Ozon-Konzentrationen im Untersuchungszeitraum. Der Vergleich der Ergebnisse mit jenen nach Adjustierung für $PM_{2.5}$ und NO_2 deutet auf einen von anderen Luftschadstoffen unabhängigen Effekt von Ozon auf die respiratorische Krankheitslast hin. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass der Schadstoffmix in den USA (alle berücksichtigten Studien wurde dort durchgeführt) nur eingeschränkt mit dem in Deutschland vergleichbar ist.

Der attributable Anteil der COPD-Krankheitslast lag im Bereich von 6,11 % (Jahr 2013) bis 8,29 % (Jahr 2015), die verlorenen Lebensjahre pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 18,33 YLL (Jahr 2007) bis 35,77 YLL (Jahr 2015). Ähnlich zur respiratorischen Krankheitslast ist auch hier kein eindeutiger Trend bei der Entwicklung der Krankheitslast über den Beobachtungszeitraum zu erkennen. Auch hier wurde zusätzlich eine Schätzung der Krankheitslasten durch Sommer-Ozon basierend auf für Feinstaub und NO_2 adjustierten Effektschätzern durchgeführt. Während sich die respiratorische Krankheitslast bei Verwendung der EWF nach Adjustierung für Feinstaub und NO_2 etwas verringerte, wird die COPD-Krankheitslast größer.

Im Hinblick auf den SOMO35 konnte nur die respiratorische Krankheitslast auf der Basis eines einzigen, nicht mehr aktuellen, Risikoschätzers aus dem Jahr 2009 (Jerrett et al. 2009) berechnet werden. Ein Vergleich mit den aktuellen Krankheitslastschätzungen für Sommer-Ozon ist daher nur bedingt aussagefähig.

In Szenarioanalysen wurden neben 65 µg/m^3 als untere Quantifizierungsgrenze auch eine Grenze von 71 µg/m^3 für die Krankheitslastschätzung betrachtet. Auch unter Verwendung der konservativeren unteren Quantifizierungsgrenze von 71 µg/m^3 zeigten sich für die respiratorische Krankheitslast noch Sommer-Ozon-verursachte YLLs pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 17,72 (95 %-KI: 11,16-24,88) bis 32,72 (95 %-KI: 20,68-45,78). Für COPD lagen die YLLs pro 100.000 Einwohnende im Bereich von 12,29 (95 %-KI: 9,38-14,85) bis 27,06 (95 %-KI: 20,70-32,59). Im Vergleich zu den Ergebnissen unter Verwendung von 65 µg/m^3 als unterer Quantifizierungsgrenze ergaben sich somit 25% bis 33% niedrigere Krankheitslasten. Die Breite der Konfidenzintervalle wird dabei maßgeblich dadurch bestimmt, dass je nach Wahl der unteren Quantifizierungsgrenze für einen variierenden Teil der Bevölkerung kein gesundheitliches Risiko durch Sommer-Ozon und somit auch keine Variation des Effektes – in Form des KI der EWF – angenommen wird. So wird z. B. bei einer unteren Quantifizierungsgrenze von 65 µg/m^3 für ca. 0,01 % (Jahr 2015) bis 1,10 % (Jahr 2007) der

Einwohnenden Deutschlands kein gesundheitliches Risiko angenommen – bei einer unteren Quantifizierungsgrenze von 71 µg/m^3 ist dies für ca. 0,03 % (Jahr 2015) bis 4,49 % (Jahr 2007) der Bevölkerung der Fall.

Bei der Quantifizierung von Unsicherheiten spielen die zu Grunde gelegten Risikoschätzer die entscheidende Rolle. Hinzu kommt die qualitative Einschätzung der Unsicherheiten durch die nicht abschließend beantwortbare Frage nach der Übertragbarkeit der Risiken, die überwiegend nordamerikanischen Studien entstammen, auf die Situation in Deutschland. Weitere Faktoren der Unsicherheit wie die Fehler bei der Fortschreibung der Bevölkerung Deutschlands nach dem Zensus und den generischen Unsicherheiten in der Todesursachenstatistik erscheinen dagegen weniger bedeutsam zu sein. Eine kritische Diskussion dieser identifizierten Unsicherheiten und auch der vermuteten und nicht zu berücksichtigenden Unsicherheiten, weil die erforderlichen Studien bzw. Daten fehlen, ist zwingend erforderlich. Deswegen werden in diesem Diskussionskapitel die Ergebnisse dieses Vorhabens in den bisherigen Wissensstand eingeordnet, die Unsicherheiten der eigenen Ergebnisse beschrieben sowie die Stärken und Schwächen dieses Vorhabens erläutert.

4.1 Einordnung der Ergebnisse in den Stand der Forschung

Zunächst ist festzustellen, dass es insgesamt nur sieben Studien gibt, die die Krankheitslast durch Langzeitexpositionen gegenüber Ozon quantifiziert haben. Diesen Studien liegt die von der WHO entwickelten Methode zur Schätzung umweltbedingter Krankheitslasten zu Grunde (Prüss-Üstün et al. 2003). Allerdings unterscheiden sich diese Studien deutlich in den Eingangsdaten. Fast alle Studien beziehen sich auf den Effektschätzer, der von Jerrett et al. im Jahre 2009 publiziert wurde. Seit dieser wegweisenden Publikation sind einige weitere Langzeitstudien erschienen, die im Rahmen dieses Vorhabens einer Krankheitslastberechnung zu Grunde gelegt werden konnten. Die räumliche Auflösung der Ozonkonzentrationen ist deutlich verschieden zwischen den einzelnen Studien. Ein markantes Dilemma aller Studien besteht allerdings darin, dass der Effektschätzer aus den nordamerikanischen Studien (Jerrett et al. 2009) auf Regionen und Länder angewendet wurde, die kaum unterschiedlicher sein können: bei den weltweiten Krankheitslaststudien waren dies Afrika, Asien, Osteuropa etc. und bei den länderspezifischen Studien: z. B. Thailand und Finnland mit sehr unterschiedlichen klimatischen Verhältnissen und markanten Unterschieden in zahlreichen begleitenden Risikofaktoren. Ein Vergleich der Krankheitslastschätzungen zwischen den verschiedenen Studien ist wegen der unterschiedlich verwendeten Eingangsdaten nur bei Beachtung der Unsicherheiten mit größter Vorsicht sinnvoll.

Im Oktober 2020 wurde die letzte Krankheitslastschätzung durch langfristige Ozonexpositionen ausschließlich auf die COPD-Mortalität als Ergebnis der GBD-Studie publiziert (GBD 2019 Risk Factors Collaborators). Diesen Schätzungen lag der aus Kohorten gemittelte Risikoschätzer von 1,06 (95 % KI: 1,02-1,10) für einen Anstieg von 10 ppb Sommer-Ozon zu Grunde (Metaanalyse mit inverser Varianz). Die Schätzung basiert auf drei Kohorten (American Cancer Society (ACS), Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC), Clinical Practice Research Datalink (CPRD)), (Supplement to: GBD 2019 Risk Factors Collaborators, Carey et al. 2013, Turner et al. 2016). Für das Jahr 2016 wurden für Deutschland 43,05 ozonbedingte YLLs pro 100 000 Personen (95 % KI: 18,14-74,06) publiziert (siehe: http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/46cfcd25e4b103a1db1882f054997e67). Diese Zahlen liegen etwas über den im vorliegenden Projekt geschätzten YLLs – 18,33 YLL (95 % KI: 14,02-22,08) im Jahr 2007 bis 35,77 YLL (95 % KI: 27,45-42,98) im Jahr 2015. Die folgenden Faktoren können die Abweichung erklären: In der GBD-Studie wird eine etwas höhere Ozonexposition angenommen als in der aktuellen Studie geschätzt wurde (Global State of the Air

2020, https://www.stateofglobalair.org). Die Schätzung der GBD-Studie beruht auf einem Raster von 11 x 11 km, während in der aktuellen Studie eine hohe Auflösung von 2 x 2 km verwendet werden konnte. Aufgrund des größeren Rasters ist anzunehmen, dass den Metropolen ein höheres Ozonlevel zugeordnet wurde, weil die Reduktion des Ozons in Verkehrsnähe nicht ausreichend berücksichtigt wurde. Darüber hinaus ist die in der GBD-Studie verwendete standardisierte Lebenserwartung höher als die in Deutschland dokumentierte Lebenserwartung (siehe Abschnitt 2.3.1.2). Die durchschnittliche Lebenserwartung bei Geburt in Deutschland liegt bei 78 Jahren bzw. 83 Jahren bei der männlichen bzw. weiblichen Bevölkerung (siehe hierzu die entsprechenden Periodensterbetafeln: https://www-genesis.destatis.de/genesis//online?operation=table&code=12621-0001&levelindex=0&levelid=1597071758841). Die in der GBD-Studie höheren angenommenen Lebenserwartungswerte haben zusätzlich zu einer höheren Krankheitslast im Vergleich zu der vorliegenden Studie beigetragen. Außerdem wurde in der GBD-Studie die Krankheitslast für die Altersgruppe 25 Jahre und älter berechnet (GBD 2019 Risk Factors Collaborators 2020, Anhang 1, S. 83), während in der aktuellen Studie die Altersgruppe 30 Jahre und älter, entsprechend der berücksichtigten epidemiologischen Studien (vergleiche Kapitel 3.3.1) berechnet wurde.

Weitere, vernachlässigbare Faktoren könnten sein: In der GBD-Studie wurde ein Effektschätzer von 1,06 (95 % KI: 1,02, 1,10) per 10 ppb Sommer-Ozon verwendet. Ausgedrückt in der Einheit pro 10 µg/m³ ist der Effektschätzer von 1,03 vergleichbar mit dem in der aktuellen Studie verwendeten gepoolten Effektschätzer von 1,037 pro 10 µg/m³. Diese geringe Abweichung ist vermutlich vernachlässigbar und erklärt nicht die höhere Krankheitslast, die in der GBD-Studie für Deutschland geschätzt wurde. Ein weiterer Unterschied der aktuellen Studie im Vergleich zur GBD-Studie ist die Hinzunahme des ICD-10 Codes J40. Für COPD werden in der GBD-Studie die Codes J41-J44 verwendet, wobei in unserer Auswertung die Codes J40-J44 berücksichtigt wurden, was der Definition der hinzugenommenen epidemiologischen Studien folgt (vergleiche Kapitel 3.3.3). Diese Abweichung ist vernachlässigbar, da die Todesfälle der Codierung J40 lediglich 1,7 % der gesamten eingeschlossenen Todesfälle der Codes J40-J45 der Todesursachenstatistik 2016 ausmacht. Die untere Quantifizierungsgrenze von 65 µg/m³ wurde in Anlehnung an herangezogene epidemiologische Studien (Turner et al. 2016) bzw. der GBD-Studie (Gleichverteilung zwischen 29,1 und 35,7 ppb) (GBD 2019 Risk Factors Collaborators 2020) gewählt und trägt entsprechend nicht zu der errechneten geringeren Krankheitslast im Vergleich mit der GBD-Studie bei. Entscheidend für die Unterschiede der geschätzten Krankheitslasten erscheinen daher im Wesentlichen die Unterschiede in den zugrunde gelegten Ozonkonzentrationen sowie der Lebenserwartung zu sein.

Die European Environmental Agency (EEA) hat unter Verwendung des SOMO35 die ozonbedingten YLLs und attributablen Todesfälle für Deutschland bestimmt (EEA 2019): 24.400 YLLs, (30 YLLs pro 100.000 Einwohnenden), 2.400 attributable Todesfälle. Ein Vergleich mit den Ergebnissen dieses Projektes ist auch hier nur mit größter Vorsicht möglich, weil unterschiedliche Gesundheitsendpunkte und unterschiedliche Expositionen zu Grunde gelegt wurden (EEA: Gesamtmortalität und Kurzzeiteffekte, eigene Studie: Respiratorische Mortalität und Langzeiteffekte). In der vorliegenden Studie wurden 7.604 YLLs (9,23 YLLs pro 100.000 Einwohnenden) und 794 attributable Todesfälle im Jahre 2016 bestimmt. Auf den Vergleich mit den Ergebnissen des VegAS-Projektes (Hornberg et al. 2013) muss wegen der noch unterschiedlicheren Eingangsdaten (Kurzzeiteffekt-Risiken) ganz verzichtet werden. Auch sei explizit darauf hingewiesen, dass die Kombination von bevölkerungsgewichteten Langzeitexpositionen mit Effektschätzern aus Kurzzeitexpositionsstudien aus methodischer Hinsicht nicht empfehlenswert ist.

Die WHO konzentriert sich in ihrer aktuellen Krankheitslaststudie zur Außenluftverschmutzung auf Feinstaub und schloss Ozon bislang explizit aus (WHO 2016). Erwähnt ist jedoch die Notwendigkeit, Ozon zukünftig einzuschließen. Die jüngsten Publikationen von WHO und IHME beziehen sich nun auch auf Langzeitexpositionen mit Ozon, allerdings wird ausschließlich die COPD-Mortalität betrachtet (GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators 2020)

Trotz aller methodischen Unterschiede und der eingeschränkten Vergleichbarkeit seien lediglich der Vollständigkeit wegen im Nachfolgenden länderspezifische Schätzungen der Krankheitslast kurz erwähnt. Ein Vergleich mit den Ergbnisses des vorliegenden Projektes ist nicht möglich. Für die Niederlande hat de Hollander et al. (1999) auf der Basis von Zeitreihenanalysen YLLs in Höhe von 33 pro 100.000 Einwohnenden (die Bezugsgröße ist nicht explizit erklärt) mit einem Unsicherheitsbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil in Höhe von 0-121 angegeben. Für Finnland zeigen verschiedene methodische Ansätze zu Krankheitslastschätzungen YLLs, die zwischen 90 und 700 innerhalb von weniger als 10 Jahren schwanken (Hänninen et al. 2016). Für diese Schwankungen werden unterschiedliche Eingangsdaten verantwortlich gemacht, ohne diese im Einzelnen benannt zu haben.

4.2 Methodische Diskussion

4.2.1 Unsicherheiten und Limitationen der Literaturrecherche

Diesem Vorhaben liegen mehrere systematische Literaturrechen zu Grunde: das Umbrella Review zu systematischen Reviews zum Thema „Ozon und Gesundheit“, die Systematic Mappings zu Ozon und und COPD-Mortalität und zu Ozon und Diabetes sowie die Recherche zu vorhandenen Krankheitslaststudien zu Ozon. In diesem Rahmen wurde auch aktiv nach grauer Literatur recherchiert. Graue Literatur lässt sich schwer systematisch und vollständig recherchieren. Bei der Recherche der Krankheitslaststudien wurde jedoch deutlich, wie wichtig der Einbezug grauer Literatur ist. Es wurden mehrere wichtige Publikationen durch die Recherche auf den Internetseiten relevanter Institute gefunden.

Die Recherche grauer Literatur kann nur in einem geringen Maße systematisch erfolgen. Internetseiten werden fortlaufend verändert. Die Recherche ist schwer replizierbar, da es zumeist keine Möglichkeiten gibt, nachträglich die Informationen bis zu einem bestimmten Datum anzeigen zu lassen. Die Suchfunktionen und die verfügbaren Filter auf Internetseiten unterscheiden sich und bringen unter Umständen eine hohe unspezifische Trefferanzahl hervor. Die Internetseite der U.S. EPA beispielsweise brachte anhand der Recherchebegriffe *„burden of disease“* und *„ozone“* eine nicht handhabbare Trefferanzahl von 45.311 (03.12.2019) hervor, und auch die Verwendung von Filtern führte nicht zu zufriedenstellenden Ergebnissen.

Die Recherche von Krankheitslaststudien wurde so definiert, dass vergleichbare Studien eingeschlossen wurden.

Letztendlich basieren allerdings alle Krankheitslaststudien zu langfristiger Exposition mit Ozon auf sehr wenigen Kohortenstudien, deren Ergebnisse in den führenden wissenschaftlichen Zeitschriften publiziert wurden.

4.2.2 Validität der verwendeten Effektschätzer für Deutschland

Für dieses Projekt stehen mit Ausnahme zweier epidemiologischer Studien in Frankreich und U.K. ausschließlich Effektschätzer aus nordamerikanischen Studien zur Verfügung. Insofern besteht zu Recht die Frage, ob und mit welcher Unsicherheit die dominierenden Effektschätzer aus den nordamerikanischen Studien auf deutsche Verhältnisse übertragen werden können. Diese Frage ist nicht mit einem klaren „ja“ oder „nein“ zu beantworten und bedarf einer

sorgfältigen Abwägung von Argumenten. Zur Rechtfertigung unseres Vorgehens sind die folgenden Argumente zu berücksichtigen: Im Vergleich mit Feinstaub und NO_2 weist das troposphärische Ozon einige Besonderheiten auf. Während Stickstoffdioxid im Rahmen epidemiologischer Studien stets als ein Surrogat für ein Gemisch von Schadstoffen angesehen wird, das im innerstädtischen Bereich die Emissionen des Straßenverkehrs als Hauptquelle hat, beziehen sich die epidemiologischen Studien zu Ozonwirkungen stets auf Ozon selbst. Ähnlich verhält es sich mit Feinstaubexpositionen, die unterschiedliche Quellen haben und deshalb unterschiedliche Inhaltsstoffe mit einer unterschiedlichen Toxizität. Hinzu kommt, dass dieses Projekt explizit jene Gesundheitsendpunkte berücksichtigt, denen eine kausale Wirkung zugeordnet werden kann. Die Einschätzung der Kausalität wird wesentlich durch die Ergebnisse experimenteller Studien vorgenommen. Diese experimentellen Studien basieren ausschließlich auf Expositionen mit Ozon als Gas, also ohne Beimischung anderer Luftschadstoffe. Das sind zunächst einige stichhaltige Argumente, weshalb Effektschätzer für Ozon, anders als jene für Stickstoffdioxid und Feinstaub, auf andere Regionen (und Kontinente) übertragen werden können. Andererseits ist zu bedenken, dass die Berechnung der flächendeckenden Ozon-Konzentration für Gesamtdeutschland ein grobes Maß für die tatsächliche Exposition ist, also die Dauer und das Volumen der Einatmung von Ozon-belasteter Luft. Nun gibt es zahlreiche Faktoren, die die Dauer des Aufenthaltes in der Außenluft beeinflussen: klimatische Bedingungen, Freizeitverhalten, Arbeitsplätze im Innenraum, kulturelle Besonderheiten etc. Diese Faktoren sind schwer zu quantifizieren und stellen zwangsläufig gewisse Limitierungen dar, wenn es darum geht, die Übertragbarkeit von publizierten Risikoschätzern auf andere Regionen und Kontinente zu bewerten. Die Verwendung der nordamerikanischen Effektschätzer ist nicht unkritisch zu sehen, auch wenn diese auf wesentlich andere Länder mit unterschiedlichen klimatischen Bedingungen und Einkommensverhältnissen in Afrika und Asien übertragen wurden (Anenberg et al. 2010, Lim et al. 2012, Pinichka et al. 2015, Hänninen et al. 2016).

4.2.3 Unsicherheiten bei der Expositionsschätzung

Bei der Schätzung der Ozonexposition für Deutschland sind die folgenden Unsicherheiten zu bedenken.

Die Ozonkonzentration kann innerhalb eines Tages, von Tag zu Tag, von Jahreszeit zu Jahreszeit und von Jahr zu Jahr stark variieren (Pryor und Steyn 1995, Zhang et al. 2019, Zhang et al. 2004). Die deutlichen Veränderungen von Tag zu Tag können für die Einschätzung gesundheitlicher Effekte im Rahmen von Zeitreihenanalysen oder Panelstudien herangezogen werden. Beide Ozon-Indikatoren basieren auf bestimmten Festlegungen und Definitionen, die hinterfragt werden können. z. B. welche Monate sind als „warme“ oder „Sommermonate“ zu betrachten (d. h. in welchen Monaten treten die höchsten Ozonwerte auf)?

Im Hinblick auf gesundheitliche Effekte durch die Langzeitexposition mit Feinstaub oder NO_2 wird meist das Jahresmittel zu Grunde gelegt. Das ist auch der Fall für Krankheitslastberechnungen durch Feinstaub oder NO_2. Für die Krankheitslast durch Ozon sind die Jahresmittelwerte allerdings nicht die beste Möglichkeit, um anhand der so ermittelten Ozonexposition Aussagen zur Krankheitslast abzuleiten, weil die jahreszeitlichen Schwankungen von Ozon sehr ausgeprägt sind und die Ozonkonzentrationen während der Wintermonate in Regionen mit moderatem Klima niedrig sind. In der aktuellen Studie wurden deshalb zwei Expositionsindikatoren für Ozon verwendet: Sommer-Ozon und SOMO35. Beide basieren auf den täglichen, maximalen gleitenden 8-Stunden-Mittelwerten, was die hohe Variabilität der Ozonkonzentration reduziert. Während SOMO35 eine jährliche Summe der täglichen Maxima der gleitenden 8-Stunden-Durchschnittswerte unter Berücksichtigung der Tage mit Ozonwerten

über 70 µg/m^3 (entsprechend 35 ppb) repräsentiert, beinhaltet die Messung der im Sommer auftretenden Ozonwerte die täglichen Maxima der gleitenden 8-Stunden-Durchschnitte gemittelt für die warme Jahreszeit in Deutschland (April bis September). Es gibt für jede Stunde des Tages einen 8h-Mittelwert. Der 8h-Mittelwert leitet sich aus der europäischen Richtlinie ab, deren Zielwerte wiederum auf den WHO-Empfehlungen basieren. Bei der Berechnung bzw. Verwendung des Indikators „Sommer-Ozon" im Rahmen des vorliegenden Projektes erfolgte die Mittelwertberechnung für die täglichen Maxima der gleitenden 8-Stundenmittelwerte in den Monaten April bis September, weil die einschlägigen epidemiologischen Studien einen solchen Proxy für die Exposition verwendet haben und andernfalls eine Berechnung der Krankheitslast nicht möglich wäre.

Die Verwendung von zwei Ozon-Expositionsmaßen dient einerseits als interne Kontrolle, um die Konsistenz der für die BoD-Berechnungen verwendeten Expositionsschätzungen zu überprüfen. Andererseits werden zwei Ozon-Expositionsmaße verwendet, da Effektschätzer, die für die Schätzung der Krankheitslast notwendig sind, sich auf bestimmte Expositionsmaße beziehen. Werden z. B. relative Risiken je SOMO35-Einheit bestimmt (Faridi et al. 2018, Heroux et al. 2015), dann müssen bei der Schätzung des umweltbedingten Anteils auch die Expositionsdaten in der Einheit SOMO35 verwendet werden. Durch die Einbeziehung beider Expositionsmaße erhöht sich die Wahrscheinlichkeit, ein möglichst vollständiges Bild der Effektschätzer für die Krankheitslastschätzung zu zeichnen.

Obwohl Bevölkerungsdaten nur für ein Referenzjahr, Ozondaten jedoch für jedes der 10 Jahre verfügbar sind, ist kein wesentlicher Einfluss auf die Ergebnisse anzunehmen, da sich die Bevölkerungszahl in Deutschland in diesen Jahren nicht wesentlich geändert hat (Statistische Ämter des Bundes und der Länder 2014). Die räumliche Auflösung der Ozondaten auf 2 km x 2 km stellt eine wesentliche Verbesserung der Datenqualität im Vergleich zur Expositions- und Krankheitslastberechnung für NO_2 dar, für welches lediglich Expositionsdaten in einer räumlichen Auflösung von 7 km x 8 km vorlagen (Schneider et al. 2018). Die anderen Krankheitslaststudien zu Ozon verwenden eine deutlich gröbere Auflösung, was zu weiteren Unschärfen bei der Krankheitslastberechnung führen könnte.

Eine wichtige Limitierung der Expositionsschätzung besteht in einem anderen Zusammenhang. In diesem Bericht verwenden wir für den komplexen Begriff der „Exposition" für die modellierte Ozonkonzentration innerhalb eines Rechteckes von 2 km x 2 km. Für die Krankheitslastberechnung muss angenommen werden, dass alle Personen, die einem bestimmten Rechteck von 2 km x 2 km zugeordnet werden, die gleiche Exposition haben. Diese Annahme ist allerdings eine grobe Vereinfachung, weil sich die (inhalative) Exposition auf die tatsächlich eingeatmete Schadstoffmenge beziehen sollte. Für Ozon ist die so verstandene Exposition maßgeblich abhängig von der Dauer des Außenluftaufenthaltes, die durch berufsbedingte Tätigkeiten im Freien oder durch ein bestimmtes Freizeitverhalten sehr unterschiedlich sein kann. Personen mit Mobilitätseinschränkungen oder Personen mit ozonsensitiven Beschwerden werden eine abweichende Ozonexposition haben. Schließlich bestimmt das Atemminutenvolumen in Abhängigkeit von der physischen Aktivität und auch vom Alter die tatsächliche Exposition. Diese Faktoren verdeutlichen die grobe Vereinfachung, wenn wir im Rahmen dieses Projektes von Exposition sprechen. Allerdings sei angeführt, dass den aus den epidemiologischen Studien abgeleiteten EWF eine ähnlich vereinfachte Schätzung der Exposition zu Grunde liegt.

4.2.4 Unsicherheiten zu Effektschätzern

Die bislang publizierten Krankheitslaststudien zu Ozon basieren alle auf Gesundheitseffektschätzern, die sich ausschließlich auf Ozon beziehen (single-pollutant models).

Allerdings ist Ozon mit der Temperatur und auch mit anderen Luftschadstoffen korreliert. Deswegen könnten die Effektschätzer aus single-pollutant models zu einer Verzerrung der Schätzung der Krankheitslast führen. Neueste Publikationen zu Langzeitwirkungen von Ozon veröffentlichten nun auch Effektschätzer für Ozon adjustiert für Feinstaub, NO_2 und Temperatur. Diese adjustierten Schätzer werden hier im Rahmen einer Krankheitslaststudie verwendet und stellen eine wesentliche Verbesserung der Einschätzung der gesundheitlichen Effekte des Ozons dar.

4.2.5 Vergleichbarkeit der Krankheitslast berechnet für unterschiedliche Luftschadstoffe (PM_{10}, NO_2 und Ozon) in Deutschland

Bisherige Berichte des UBA berechneten die Krankheitslast, die durch jährliche Expositionen gegenüber PM_{10} bzw. $PM_{2.5}$ (Kallweit und Wintermeyer 2013) und gegenüber NO_2 (Schneider et al. 2018) bedingt ist. Vergleiche dieser Krankheitslastschätzungen mit jener, die durch Langzeitexposition mit Ozon verursacht wird, müssen die Komplexität der zu Grunde liegenden Methoden berücksichtigen: Zunächst sind die verwendeten Risikoschätzer sehr verschieden. Ein weiterer wichtiger Punkt ist die zu Grunde liegende Kausalität der Assoziation zwischen Schadstoff und Gesundheitsendpunkt: NO_2 wird in der Umweltepidemiologie als Marker für ein verkehrsabhängiges Schadstoffgemisch interpretiert, dessen unmittelbare kausale Wirkung als Gas bei umwelt-relevanten Expositionen in Frage gestellt wird. Insofern ist schwer zu entscheiden, welche Krankheitslast tatsächlich ursächlich dem NO_2 zugeordnet werden kann. Mit Abstrichen verhält es sich beim Feinstaub ähnlich, wenn auch weniger deutlich als beim NO_2. Schlussendlich sind die betrachteten Zeitperioden, die räumlichen Auflösungen der flächendeckenden Schadstoffexpositionen und die Quellen der verwendeten Risikoschätzer sehr verschieden. Bei aller Unsicherheit und unter Einbeziehung der Ergebnisse der GBD, scheint sich eine deutliche Abstufung der Krankheitslasten für die drei untersuchten Luftschadstoffe abzuzeichnen. Die langfristige Ozonexposition zeigt die niedrigste Krankheitslast, vermutlich gefolgt von NO_2 und Feinstaub mit der mit Abstand höchsten Krankheitslast. Die GBD-Ergebnisse sind einsehbar unter:

- http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/cb5b798d5c8b033726b5163e361ba029 (COPD)
- http://ghdx.healthdata.org/gbd-results-tool?params=gbd-api-2019-permalink/32b5a4aed580e422ca9aa96db07db1e8 (all causes)

Stärken und Limitationen

Angesichts der Komplexität der hier verwendeten Modelle und der Unsicherheiten der Eingangsdaten ist eine Darstellung der Stärken und Schwächen dieses Projektes zwingend notwendig.

Dieses Vorhaben hat eine Reihe von unstrittigen Stärken. Dazu zählen:

- Die Quantifizierung der durch Ozon verursachten Krankheitslast nach dem von der WHO entwickelten Konzept der umweltbedingten Krankheitslast (Prüss-Üstün et al. 2003). Wir betrachten die Anwendung dieses Modells als Stärke, weil es sich zum einschlägigen Standard entwickelt hat und die ohnehin vorhandene Heterogenität zwischen verschiedenen Krankheitslaststudien etwas reduziert.
- Das systematische Umbrella Review und insbesondere die drei Systematic Mappings stellen moderne Konzepte dar, um zahlreiche Studienergebnisse unter Einbeziehung

experimenteller Studien im Hinblick auf die Evidenz für eine zu Grunde liegende Kausalität beurteilen zu können.

- Die Verwendung der aktuellen Effektschätzer der American Cancer Society (ACS, Turner et al. 2016) und der Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC, Weichenthal et al. 2017) bzw. weiterer erstmals publizierten Effektschätzer (siehe Tabelle 16).
- Die quantitative Zusammenfassung der Effektschätzer aus verschiedenen Studien (Pooling unter Einbeziehung der Konfidenzintervalle der Einzelstudien) stellt zweifelsfrei eine Stärke dieses Vorhabens dar, denn fast alle früheren Krankheitslaststudien zu Ozon beziehen sich nur auf einen einzigen Effektschätzer (von Jerrett et al. 2009), was in der Literatur durchaus kritisch angemerkt wurde (Prueitt und Goodman 2011).
- Es wurden Effektschätzer, die für Feinstaub, NO_2 und Temperatur adjustiert wurden, zur Schätzung der Krankheitslast durch Ozon verwendet. Das ist besonders wichtig, weil seit Jahren die Anwendung von Schätzern aus „single-pollutant"-Modellen bemängelt wird, ohne Abhilfe zu schaffen.
- Der vom Auftraggeber vorgegebene Titel zur Krankheitslast, die durch Ozon verursacht wird und den daraus abgeleiteten Fokus auf kausale Wirkungen, bewerten wir als Stärke des Vorhabens, weil es eine Diskussion der Kausalität bei Assoziationsstudien erübrigt und das Argument der Beliebigkeit von assoziativen Expositionen entschärft.
- Die Auflösung der flächenbezogenen Ozonkonzentration für ein Raster von 2 km x 2 km ist höher als in allen anderen vergleichbaren Studien.
- Die zahlreichen Sensitivitätsanalysen unter Ein- bzw. Ausschluss einzelner Studien zu den Effektschätzern sowie die zwei Metriken zu Sommer-Ozon und SOMO35 erachten wir ferner als Stärken, weil dadurch die Konsistenz und Robustheit der Ergebnisse eingeschätzt werden konnte.

Dieses Vorhaben hat allerdings auch eine Reihe von Limitierungen, die im Nachfolgenden kurz benannt werden.

- Die bei der umweltbedingten Krankheitslast geschätzten Summenmaße stellen Kennzahlen für die Bevölkerungsgesundheit dar. Die Ergebnisse von EBD-Studien sind daher ausschließlich für die Ableitung von Aussagen auf Bevölkerungsebene zu verwenden. Informationen zum Gesundheitszustand einzelner Individuen können aus EBD-Studien nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus handelt es sich um Schätzer, die durch Modellberechnungen ermittelt werden. In derartigen Modellberechnungen müssen verschiedene Annahmen getroffen werden, wie zum Beispiel über die verwendete Expositions-Wirkungs-Funktion oder die Restlebenserwartung zum Todeszeitpunkt. Die Qualität dieser Annahmen sowie der ihnen zugrundeliegenden Daten spiegelt sich in den Ergebnissen wider.
- In der vorliegenden Studie sind neben den Ergebnissen zu den YLL auch attributable Todesfälle aufgeführt, um eine bessere Vergleichbarkeit mit anderen Krankheitslaststudien

zu ermöglichen. Es sei aber darauf hingewiesen, dass gerade dieses Maß immer wieder in der Kritik steht, da durch die statistische Berechnung der attributablen Todesfälle über eine Population hinweg keine Aussagen bzgl. der zu erwartenden individuellen Lebenszeitverkürzung möglich sind. Des Weiteren wäre die Ableitung der durchschnittlichen Lebenszeitverkürzung durch eine Ozon-Exposition für die gesamte Bevölkerung auf dieser Basis methodisch nicht korrekt, da der Risikofaktor Ozon bereits in der Ableitung der allgemeinen Lebenserwartung berücksichtigt wird. Für die Berechnung einer durchschnittlichen Lebenszeitverkürzung für eine Bevölkerung muss eine andere Methode (Sterbetafel-Ansatz)[8] verwendet werden.

- Generell gilt, dass die Unsicherheiten der Ergebnisse einer Krankheitslaststudie nicht kleiner sein können als die Unsicherheiten der Eingangsdaten. Insofern sind die Unsicherheiten der Eingangsdaten zu benennen.
- Die Effektschätzer entstammen, mit einer Ausnahme, großen nordamerikanischen Studien, und die Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse ist eine erforderliche pragmatische Vorgehensweise, weil einfach keine einschlägigen Daten aus Deutschland bzw. Europa zur Verfügung stehen. Damit sind einige unwägbare Unsicherheiten verbunden.
- Im Hinblick auf die berechnete Exposition mit Ozon muss sehr deutlich darauf hingewiesen werden, dass es sich dabei lediglich um die modellierte Ozonkonzentration in einem bestimmten (kleinräumigen) Raster über Deutschland handelt. Das ist insbesondere wegen der unterschiedlichen Aufenthaltsdauern von Personen ein stark vereinfachte (wenn auch übliche) Vorgehensweise, um eine Exposition vage abzuschätzen.
- Die Unsicherheitsbereiche der Krankheitslastschätzungen durch Ozon, wie sie zum Beispiel durch die Konfidenzintervalle sichtbar werden, sind sehr groß. Deswegen ist explizit von einer unkritischen Verwendung des Punktschätzers ohne Angabe des Konfidenzintervalls zu warnen.
- Wegen der deutlichen methodischen Unterschiede zur Berechnung der Krankheitslasten durch die Luftschadstoffe Feinstaub, NO_2 und Ozon in Deutschland ist ein Vergleich fragwürdig.
- Die über die Sommermonate gemittelten Ozonkonzentrationen und auch der SOMO35 können mögliche Kurzzeit-Effekte von Spitzenbelastungen nicht adäquat abbilden.

Trotz der inhärenten Unsicherheiten und Limitierungen halten wir die Ergebnisse dieses Vorhabens insgesamt für belastbar, sofern sich die Zusammenfassungen nicht auf die Punktschätzer beschränken und Konfidenzintervalle berücksichtigen.

4.3 Hinweise zu geeigneten Minderungsmaßnahmen

Generell wurden für Luftschadstoffe in Deutschland verschiedene Luftreinhalte-, Luftqualitäts- und Aktionspläne erstellt, um die von der EU festgelegten Grenzwerte für Luftschadstoffe

[8] Siehe hierzu:
http://allcatsrgrey.org.uk/wp/download/public_health/pollution/COMEAP_technical_aspects_of_life_table_analyses.pdf
https://www.iom-world.org/media/1242/iom_tm0601.pdf

einzuhalten. Die rechtlichen Grundlagen ergeben sich aus den europäischen Richtlinien zur Luftqualität (96/62/EG und 2008/50/EG) und zu Grenzwerten (1999/30/EG), wie auch in Schneider et al. (2018) beschrieben. Diese allgemeinen Aktionspläne zur Verbesserung der Luftqualität beziehen sich sowohl auf anlagenbezogene als auch verkehrsbezogene Maßnahmen und schließen auch Maßnahmenpläne zur Einhaltung der Grenzwerte sowie Richt- bzw. Schwellenwerte des Ozons ein. Aus den Ergebnissen des vorliegenden Vorhabens lassen sich keine unmittelbaren Empfehlungen zu Minderungsmaßnahme der Ozonkonzentration ableiten, weil die Quellen erhöhter Ozonkonzentrationen nicht Gegenstand dieses Vorhabens waren.

Zum Schutz der menschlichen Gesundheit reguliert die derzeit gültige 39. Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes (39. BImSchV) für das bodennahe Ozon ausschließlich maximal zulässige 8-Stunden-Mittelwerte (gleitender Mittelwert). Dieser darf an höchstens 25 Tagen pro Kalenderjahr (gemittelt über drei Jahre) einen Wert von 120 µg/m^3 überschreiten (https://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm). Hinzu kommt eine bei 180 µg/m^3 (1-Stundenmittel) festgesetzte Informationsschwelle zum Schutz besonders vulnerabler Bevölkerungsgruppen; die Alarmschwelle liegt bei 240 µg/m^3. Die WHO formuliert in der Air Quality Guideline (WHO 2006) ein 8-Stunden-Maximum von 100 µg/m^3. Derzeit werden also ausschließlich erhöhte Ozonkonzentrationen auf Tagesebene reguliert. Ozonkonzentrationen, die über einen längeren Zeitraum gemittelt werden, wie zum Beispiel über ein ganzes Jahr oder die Sommermonate, werden derzeit nicht gesetzlich reguliert. Das ist grundsätzlich anders als bei anderen Luftschadstoffen, wie zum Beispiel beim Feinstaub und NO_2, wo sowohl Kurzzeitgrenzwerte (Tagesmittel) als auch Grenzwerte für Jahresmittel gesetzlich reguliert sind. Die Gründe für diese unterschiedlichen Regulierungen liegen einmal in der Natur der Sache, dass Ozon im Gegensatz zu Feinstaub nicht deponiert und in den Lungen akkumuliert werden kann und sich des Weiteren die bisherige Evidenz von gesundheitlichen Wirkungen des Ozons auf die Kurzzeiteffekte beschränkte. Wenn der Gesetzgeber eine zunehmende Evidenz von Langzeiteffekten des Ozons erkennt, wird es auch einen Grenzwert für Expositionen, gemittelt über einen längeren Zeitraum, geben. Dieses Vorhaben hat gezeigt, dass langzeitigen Ozonexpositionen, unabhängig von anderen Luftschadstoffen wie Feinstaub und NO_2, durchaus eine quantifizierbare Krankheitslast gemessen an der respiratorischen Mortalität und der COPD-Mortalität zukommt. Dieses Ergebnis stützt die Forderung, zukünftig auch Ozonkonzentrationen gemittelt über die Sommermonate gesetzlich zu regulieren. Allerdings gelten dabei unverändert die bereits etablierten Maßnahmenpläne zur Minderung der Ozonkonzentration. Spezielle Handlungsempfehlungen zur Minderung der Langzeitexpositionen können aus dem vorliegenden Projekt nicht abgeleitet werden.

5 Schlussfolgerungen

Die Langzeitexposition der deutschen Allgemeinbevölkerung gegenüber Ozon verursacht eine nicht zu vernachlässigende Krankheitslast, die bei einer perspektivisch zu vermutenden Zunahme der Ozonkonzentration infolge des Klimawandels gleichfalls zunehmen könnte. Bei der Bewertung der Krankheitslast sind die erheblichen Unsicherheiten der Schätzungen zu berücksichtigen. Um diese Unsicherheiten deutlich zu machen, wird empfohlen, stets den Bereich der Krankheitslastschätzung anzugeben, innerhalb dessen sich die tatsächliche Krankheitslast mit großer Wahrscheinlichkeit befindet (95 %-KI). Allein die Schwankungen der Ozonkonzentrationen von Jahr zu Jahr, während der Sommermonate oder der mittleren Ozonkonzentrationen, dargestellt als Summe der täglichen Maxima der gleitenden 8-Stunden-Mittelwerte unter Berücksichtigung der Tage mit Ozonwerten über 70 µg/m^3 (SOMO35), bewirken in dem Beobachtungszeitraum dieser Studie von 10 Jahren eine Schwankung der Krankheitslast von mehr als einem Drittel von Jahr zu Jahr. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass eine Krankheitslastschätzung für ein einzelnes Jahr mit erheblichen Unsicherheiten behaftet ist. Krankheitslaststudien sollten daher stets für einen längeren Zeitraum erfolgen.

Um Trends der bodennahen Ozonkonzentration und in dessen Folge Trends bei der Entwicklung der Krankheitslast identifizieren zu können, ist der Beobachtungszeitraum von 10 Jahren deutlich zu kurz. Insofern kann derzeit über einen Trend bei der Entwicklung der Krankheitslast durch Ozon (infolge des Klimawandels) nur spekuliert werden.

Entscheidend für die Schätzung der Krankheitslast sind die zu Grunde liegenden Risiken durch langzeitige Ozonexpositionen. Epidemiologische Studien der letzten 5 Jahre zeigen insgesamt höhere Risiken der Langzeitexposition mit Ozon für die respiratorische Mortalität und COPD-Mortalität im Vergleich mit den älteren Studien. Demzufolge haben frühere Studien die Bedeutung des Ozons bei der Schätzung der Krankheitslast unterschätzt.

Die flächendeckende Berechnung der Ozonkonzentration mit einer räumlichen Auflösung von 2 km x 2 km für Gesamtdeutschland ist eine deutlich verbesserte Basis zur Berechnung der Krankheitslast durch Ozon gegenüber früheren Studien. Dennoch können neuere Hybrid-Modelle satellitenbasierte Luftschadstoffmessungen mit den Ergebnissen des bodennahen Luftmessnetzes kombinieren. Das ELAPSE-Projekt („Effects of Low-Level-Air Pollution: A Study in Europe.“, http://www.elapseproject.eu) stellt bereits erste Ergebnisse zu Luftschadstoffkonzentrationen in Europa und damit auch flächendeckend für Deutschland zur Verfügung. Es ist zu prüfen, inwieweit sich diese einheitliche Datenbasis für Europa zur Schätzung der Krankheitslast, die durch Ozon verursacht wird, eignet.

Der Schwachpunkt dieser Analysen liegt in der mangelhaften Datenlage zu gesundheitlichen Risiken einer langzeitigen Ozonexposition sowohl in globaler Hinsicht als auch für Deutschland. Diese mangelhafte Datenlage äußert sich in verschiedenen Aspekten. Der wichtigste Aspekt ist ein genereller Mangel an Kohortenstudien zu Umweltbelastungen in Deutschland, aber auch in Europa. Demzufolge konnte im Rahmen dieser Studie auch nur ein einziger europäischer Risikoschätzer für Ozon aus Frankreich verwendet werden. Die Mehrheit der Risikoschätzer für Ozon entstammt nordamerikanischen Studien. Es gibt zwar belastbare Argumente dafür, dass diese Schätzer auch für die Krankheitslastschätzung in Deutschland herangezogen werden können, aber es gibt auch Argumente dagegen. Deswegen sind generell mehr Kohortenstudien zu Luftschadstoffwirkungen in Europa und speziell in Deutschland nötig.

Diese zukünftigen Studien würden auch einen verlässlicheren Vergleich der Krankheitslast durch Ozon nach den Indikatoren SOMO35 und Sommer-Ozon ermöglichen. Da derzeit nur eine einzige Studie Risikoschätzer für SOMO35 im Hinblick auf die respiratorische Mortalität

publiziert hat, ist nicht mit einer gewissen Sicherheit zu entscheiden, welcher Indikator für Ozon geeigneter ist. Davon unabhängig ist festzuhalten, dass fast alle einschlägigen Studien Risikoschätzer für Sommer-Ozon publizieren, aber nur in Ausnahmefällen auch für SOMO35.

Bei der Schätzung der Exposition der Allgemeinbevölkerung mit Luftschadstoffen wird bislang nicht ausreichend berücksichtigt, dass die regulierten Luftschadstoffe wie Feinstaub, NO_2 und Ozon stets als Schadstoffgemisch auftreten. Bei der isolierten Betrachtung nur eines einzigen Schadstoffs wurde berechtigterweise immer die Frage kritisch gestellt, warum die beobachteten gesundheitlichen Wirkungen nur diesem einzigen Schadstoff zugeordnet werden können. Dieses Projekt hat erfolgreich versucht, dieser Kritik zu begegnen. Es wurden bei der Berechnung der Krankheitslast durch Ozon auch Risikoschätzer für Ozon zu Grunde gelegt, die für $PM_{2.5}$ und NO_2 und auch für Temperatur adjustiert wurden. Das ist nach unserer Einschätzung ein großer Fortschritt im Vergleich zu den früheren Krankheitslaststudien, weil die Ergebnisse mit größerer Sicherheit der Wirkung des Ozons als Gas zugeordnet werden können. Diese Interpretation wird des Weiteren dadurch gestützt, dass sich dieses Projekt auf die Gesundheitsendpunkte fokussiert hat, für die kausale Wirkungen als sehr wahrscheinlich angesehen werden können. Dennoch gibt es im Falle des Ozons eine ausgesprochen mangelhafte Datenlage zu Vorläufersubstanzen wie die flüchtigen organischen Verbindungen. Diese Substanzen treten gemeinsam mit anderen Luftschadstoffen auf, haben ähnliche räumliche Verteilungsmuster und sollten zukünftig eine stärkere Berücksichtigung in der Erforschung finden. Sinngemäß trifft das auch auf die ultrafeinen Partikel zu.

Im Hinblick auf Vorläufersubstanzen des Ozons und luftchemische Umwandlungen zu Ozon eröffnen Grünflächen und insbesondere Stadtgrün ein neues Forschungsfeld, um gesundheitliche Wirkungen besser zu verstehen und in ihrem komplexen Zusammenspiel zukünftig zu quantifizieren.

Während die (kausalen) Wirkungen des Ozons bei Kurzzeitexposition bei Patientinnen und Patienten mit chronischen Atemwegserkrankungen wie Asthma und Heuschnupfen ausreichend dokumentiert sind, zeigen epidemiologische Studien zu Langzeitwirkungen einen inkonsistenten Zusammenhang. Langzeitstudien mit validen individuellen Expositionsschätzungen, einer langen Beobachtungszeit, die die frühe Lebensphase einschließt und ausreichend großen Stichprobenumfängen könnten die Bedeutung einer langzeitigen Ozonexposition für das Auftreten dieser Atemwegserkrankungen klären.

Zusammenfassend ist aus dem vorliegenden Projekt folgendes zu schließen:

- Langzeitexpositionen gegenüber Ozon tragen auch in der deutschen Allgemeinbevölkerung zur Krankheitslast bei. Angesichts einer möglichen Zunahme der Ozonkonzentration (infolge des Klimawandels) sind intensivere Forschungen zu gesundheitlichen Wirkungen des Ozons erforderlich.

- Die Schätzungen der Krankheitslast durch Ozon schwankt stark von Jahr zu Jahr wegen der insbesondere witterungsbedingten zwischenjährlichen Schwankungen der Ozonkonzentrationen. Die Berechnung der Krankheitslast für nur ein einziges beliebig ausgewähltes Jahr ist nicht zu empfehlen.

- Auch ein Beobachtungszeitraum von zehn Jahren ist zu kurz, um Trends der Ozonkonzentrationen und damit auch bei der Entwicklung der Krankheitslast zu quantifizieren.

- Für Europa und speziell für Deutschland gibt es einen Mangel an verlässlichen epidemiologischen Daten zu Langzeitwirkungen des Ozons, der durch Sekundärdatenanalysen und durch neue Kohortenstudien kompensiert werden sollte.
- Interaktionen der langzeitigen Ozonexposition mit flüchtigen organischen Verbindungen, ultrafeinen Partikeln und Grünflächen sind bislang im Hinblick auf gesundheitliche Wirkungen auch international nicht erforscht. Das ist ein anspruchsvolles und innovatives Forschungsfeld.
- Es fehlen belastbare epidemiologische Ergebnisse zu langzeitigen Ozonexpositionen und dem Auftreten von Asthma und Heuschnupfen sowie metabolischen Gesundheitsindikatoren. Bei einer deutlich verbesserten Datenlage können Studien zur Krankheitslast auf diese noch abzusichernden Gesundheitsendpunkte ausgeweitet werden.

6 Quellenverzeichnis

Ab Manan, N., Noor Aizuddin, A., Hod, R. (2018): Effect of Air Pollution and Hospital Admission: A Systematic Review. In: Ann Glob Health, 2018, 84, 4, S. 670-678

Alam, S., Lang, J.J., Drucker, A.M., Gotay, C., Kozloff, N., Mate, K., Patten, S.B., Orpana, H.M., Afshin, A., Cahill, L.E. (2019): Assessment of the burden of diseases and injuries attributable to risk factors in Canada from 1990 to 2016: an analysis of the Global Burden of Disease Study. In: CMAJ Open, 2019, 7, S. E140-e148

An, R., Ji, M., Yan, H., Guan, C. (2018): Impact of ambient air pollution on obesity: a systematic review. In: Int J Obes (Lond), 2018, 42, S. 1112-1126

Anderson, H.R., Atkinson, R.W., Peacock, J.L., Marston, L., Konstantinou, K. (2004): Meta-analysis of time-series studies and panel studies of particulate matter (PM) and Ozone (O3). World Health Organization (WHO), Copenhagen, https://apps.who.int/iris/handle/10665/107557

Anenberg, S.C., Horowitz, L.W., Tong, D.Q., West, J.J. (2010): An estimate of the global burden of anthropogenic ozone and fine particulate matter on premature human mortality using atmospheric modeling. In: Environ Health Perspect, 2010, 118, S. 1189-1195

Atkinson, R.W., Butland, B.K., Dimitroulopoulou, C., Heal, M.R., Stedman, J.R., Carslaw, N., Jarvis, D., Heaviside, C., Vardoulakis, S., Walton, H., Anderson, H.R. (2016): Long-term exposure to ambient ozone and mortality: a quantitative systematic review and meta-analysis of evidence from cohort studies. In: BMJ open, 2016, 2, S. e009493

Atkinson, R.W., Cohen, A., Mehta, S., Anderson, H.R. (2012): Systematic review and meta-analysis of epidemiological time-series studies on outdoor air pollution and health in Asia. In: Air Qual Atmos Health, 2012, 5, S. 383-391

Avdalovic, M.V., Tyler, N.K., Putney, L., Nishio, S.J., Quesenberry, S., Singh, P.J., Miller, L.A., Schelegle, E.S., Plopper, C.G., Vu, T., Hyde, D.M. (2012): Ozone exposure during the early postnatal period alters the timing and pattern of alveolar growth and development in nonhuman primates. In: Anat Rec (Hoboken), 2012, 295, S. 1707-1716

Bass, V., Gordon, C.J., Jarema, K.A., MacPhail, R.C., Cascio, W.E., Phillips, P.M., Ledbetter, A.D., Schladweiler, M.C., Andrews, D., Miller, D., Doerfler, D.L., Kodavanti, U.P. (2013): Ozone induces glucose intolerance and systemic metabolic effects in young and aged brown Norway rats. In: Toxicol Appl Pharmacol, 2013, 273, S. 551-560

Bates, S., Clapton, J., Coren, E. (2007): Systematic maps to support the evidence base in social care. In: The Policy Press, 2007, 3, S. 539-551

Bazyar, J., Pourvakhshoori, N., Khankeh, H., Farrokhi, M., Delshad, V., Rajabi, E. (2019): A comprehensive evaluation of the association between ambient air pollution and adverse health outcomes of major organ systems: a systematic review with a worldwide approach. In: Environ Sci Pollut Res Int, 2019, 26, S. 12648-12661

Belbasis, L., Bellou, V., Evangelou, E., Ioannidis, J.P., Tzoulaki, I. (2015): Environmental risk factors and multiple sclerosis: an umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. In: Lancet Neurol, 2015, 14, S. 263-273

Bell, M.L., Dominici, F., Samet, J.M. (2005): A meta-analysis of time-series studies of ozone and mortality with comparison to the national morbidity, mortality, and air pollution study. In: Epidemiology, 2005, 16, S. 436-445

Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., Evangelou, E., Ioannidis, J.P. (2016): Environmental risk factors and Parkinson's disease: An umbrella review of meta-analyses. In: Parkinsonism Relat Disord, 2016, 23, S. 1-9

Bellou, V., Belbasis, L., Tzoulaki, I., Middleton, L.T., Ioannidis, J.P.A., Evangelou, E. (2017): Systematic evaluation of the associations between environmental risk factors and dementia: An umbrella review of systematic reviews and meta-analyses. In: Alzheimers Dement, 2017, 13, S. 406-418

Bentayeb, M., Wagner, V., Stempfelet, M., Zins, M., Goldberg, M., Pascal, M., Larrieu, S., Beaudeau, P., Cassadou, S., Eilstein, D., Filleul, L., Le Tertre, A., Medina, S., Pascal, L., Prouvost, H., Quénel, P., Zeghnoun, A., Lefranc, A. (2015): Association between long-term exposure to air pollution and mortality in France: A 25-year follow-up study. In: Environ Int, 2015, 85, S. 5-14

Biller, H., Holz, O., Windt, H., Koch, W., Muller, M., Jorres, R.A., Krug, N., Hohlfeld, J.M. (2011): Breath profiles by electronic nose correlate with systemic markers but not ozone response. In: Respir Med, 2011, 105, S. 1352-1363

Biondi-Zoccai, G. (2016): Umbrella reviews: Evidence Synthesis with Overviews of Reviews and Meta-Epidemiologic Studies. 1. Auflage, Springer International, Cham

Bonzini, M., Carugno, M., Grillo, P., Mensi, C., Bertazzi, P.A., Pesatori, A.C. (2010): Impact of ambient air pollution on birth outcomes: systematic review of the current evidences. In: Med Lav, 2010, 101, S. 341-363

Buringh, E., Opperhuizen, A., Aben, J., Ameling, C.B., Beck, J., Boere, A.J.F., Breugel, P.B.v., Brink, H.M.t., Brink, R.M.M.v.d., Buijsman, E., Brunekreef, B., Buringh, E., Cassee, F.R., Dekkers, A.L.M., Dolmans, J., Eerens, H.C., Fischer, P.H., Harmelen, A.K.v., Keuken, M.P., Kooter, I.M., Loon, M.v., Loveren, H.v., Mara, M., Matthijsen, J., Noordijk, H., Opperhuizen, A., Schaap, M., Schlesinger, R.B., Slanina, J., Smeets, P., Smeets, W.L.M., Spoelstra, H., Steerenberg, P.A., Visschedijk, A.J.H., Visser, H., Vries, W.J.d., Weijers, E., Winter, R.d. (2002): On health risks of ambient PM in the Netherlands. Full report: Netherlands Aerosol Programme. National Institute for Public Health and the Environment, Bilthoven, https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/650010032.pdf

Buteau, S., Goldberg, M.S. (2016): A structured review of panel studies used to investigate associations between ambient air pollution and heart rate variability. In: Environ Res, 2016, 148, S. 207-247

Cai, Y., Zhang, B., Ke, W., Feng, B., Lin, H., Xiao, J., Zeng, W., Li, X., Tao, J., Yang, Z., Ma, W., Liu, T. (2016): Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: Hypertension, 2016, 68, S. 62-70

Canese, K., Weis, S. (2013): PubMed: The Bibliographic Database. In: Beck, J., Benson, D., Coleman, J., Hoeppner, M., Johnson, M., Maglott, D., Mizrachi, I., Morris, R., Ostell, J., Pruitt, K., Rubinstein, W., Sayers, E., Sirotkin, K., Tatusova, T. (Hrsg.): The NCBI Handbook [Internet] 2nd edition. Bethesda, National Center for Biotechnology Information (US)

Carre, J., Gatimel, N., Moreau, J., Parinaud, J., Leandri, R. (2017): Does air pollution play a role in infertility?: a systematic review. In: Environ Health, 2017, 16, S. 82

Chen, E.K., Zmirou-Navier, D., Padilla, C., Deguen, S. (2014): Effects of air pollution on the risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. In: Int J Environ Res Public Health, 2014, 11, S. 7642-7668

Clapton, Janet, Rutter, D., Sharif, N. (2009): SCIE Systematic mapping guidance. Social Care Institute for Excellence (SCIE), London, https://www.scie.org.uk/publications/researchresources/rr03.pdf

Clarivate Analytics. (2018): Web of Science. Trust the difference. Clarivate Analytics, Boston, http://wokinfo.com/

Clarivate Analytics. (2019): Web of Science platform: Web of Science: Summary of Coverage. Clarivate Analytics, Boston, https://clarivate.libguides.com/webofscienceplatform/coverage

Cohen, A.J., Brauer, M., Burnett, R., Anderson, H.R., Frostad, J., Estep, K., Balakrishnan, K., Brunekreef, B., Dandona, L., Dandona, R., Feigin, V., Freedman, G., Hubbell, B., Jobling, A., Kan, H., Knibbs, L., Liu, Y., Martin, R., Morawska, L., Pope, C.A., Shin, H., Straif, K., Shaddick, G., Thomas, M., van Dingenen, R., van Donkelaar, A., Vos,

T., Murray, C.J.L., Forouzanfar, M.H. (2017): Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases Study 2015. In: Lancet (Lond), 2017, 389, S. 1907-1918

Conforti, A., Mascia, M., Cioffi, G., De Angelis, C., Coppola, G., De Rosa, P., Pivonello, R., Alviggi, C., De Placido, G. (2018): Air pollution and female fertility: a systematic review of literature. In: Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16, S. 117

Crouse, D.L., Peters, P.A., Hystad, P., Brook, J.R., van Donkelaar, A., Martin, R.V., Villeneuve, P.J., Jerrett, M., Goldberg, M.S., Pope, C.A., 3rd, Brauer, M., Brook, R.D., Robichaud, A., Menard, R., Burnett, R.T. (2015): Ambient PM2.5, O_3, and NO_2 Exposures and Associations with Mortality over 16 Years of Follow-Up in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). In: Environ Health Perspect, 2015, 123, S. 1180-1186

Damera, G., Jester, W.F., Jiang, M., Zhao, H., Fogle, H.W., Mittelman, M., Haczku, A., Murphy, E., Parikh, I., Panettieri, R.A., Jr. (2010): Inhibition of myristoylated alanine-rich C kinase substrate (MARCKS) protein inhibits ozone-induced airway neutrophilia and inflammation. In: Exp Lung Res, 2010, 36, S. 75-84

Damera, G., Zhao, H.J., Wang, M., Smith, M., Kirby, C., Jester, W.F., Lawson, J.A., Panettieri, R.A. (2009): Ozone modulates IL-6 secretion in human airway epithelial and smooth muscle cells. In: Am J Physiol-Lung Cell Mol Physiol, 2009, 296, S. L674-L683

Danesh Yazdi, M., Wang, Y., Di, Q., Zanobetti, A., Schwartz, J. (2019): Long-term exposure to PM2.5 and ozone and hospital admissions of Medicare participants in the Southeast USA. In: Environ Int, 2019, 130, S. 104879

de Hollander, A.E., Melse, J.M., Lebret, E., Kramers, P.G. (1999): An aggregate public health indicator to represent the impact of multiple environmental exposures. In: Epidemiology, 1999, 10, S. 606-617

de Hollander, A.E.M., Melse, J.M. (2004): Assessing and evaluating the health impact of environmental exposures. “Deaths, DALYs or Dollars?” Universiteit Utrecht, Utrecht, https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/315/full.pdf

Deng, Z., Gao, Z.C., Ge, H.Q., Zhang, L.R., Zhou, J.J., Zhu, Z.P., Wu, D.Y., Sun, S.Y., Chen, L., Pu, X.P. (2013): Treatment responses of procaterol and CD38 inhibitors in an ozone-induced airway hyperresponsiveness mice model. In: Biol Pharm Bul, 2013, 36, S. 1348-1355

DeStatis (2016): Todesursachenstatistik: Todesursachen in Deutschland. Statistisches Bundesamt (DeStatis), Wiesbaden https://www.destatis.de/DE/Methoden/Qualitaet/Qualitaetsberichte/Gesundheit/todesursachen.pdf?__blob=publicationFile

DWD (2019): Climatological maps of Germany. Deutscher Wetterdienst (DWD), Offenbach, https://www.dwd.de/EN/ourservices/klimakartendeutschland/klimakartendeutschland.html;jsessionid=9839AFA440C6A0329670A999A971C9EA.live21071?nn=519080

Dye, J.A., Gibbs-Flournoy, E.A., Richards, J.H., Norwood, J., Kraft, K., Hatch, G.E. (2017): Neonatal rat age, sex and strain modify acute antioxidant response to ozone. In: Inhal Toxicol, 2017, 29, S. 291-303

Dzhambov, A.M., Dimitrova, D.D., Turnovska, T.H. (2016): Long-Term Residential Ambient Air Pollution and Rheumatoid Arthritis: A Systematic Review. In: Health Scope, 2016, 5, S. 9

EC (2019): Air Quality Standards 2019. European Commission (EC), Brussels, https://ec.europa.eu/environment/air/quality/standards.htm

EEA (2009): Assessment of ground-level ozone in EEA member countries, with a focus on long-term trends. European Environment Agency (EEA), Copenhagen, http://www.eea.europa.eu/publications/assessment-of-

ground-level-ozone-in-eeamember-countries-with-a-focus-on-long-term-trends?utm_source=EEASubscriptions&utm_medium=RSSFeeds&utm_campaign=Generic

EEA (2019): Assessing the risks to health from air pollution. European Environment Agency (EEA), Copenhagen, https://www.eea.europa.eu/themes/air/health-impacts-of-air-pollution/assessing-the-risks-to-health

Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., Minder, C. (1997): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. In: Bmj, 1997, 315, S. 629-634

Elshahidi, M.H. (2019): Outdoor Air Pollution and Gestational Diabetes Mellitus: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: Iran J Public Health, 2019, 48, S. 9-19

Faridi, S., Shamsipour, M., Krzyzanowski, M., Kunzli, N., Amini, H., Azimi, F., Malkawi, M., Momeniha, F., Gholampour, A., Hassanvand, M.S., Naddafi, K. (2018): Long-term trends and health impact of PM2.5 and O3 in Tehran, Iran, 2006-2015. In: Environ Int, 2018, 114, S. 37-49

Fei, X., Bao, W., Zhang, P., Zhang, X., Zhang, G., Zhang, Y., Zhou, X., Zhang, M. (2017): Inhalation of progesterone inhibits chronic airway inflammation of mice exposed to ozone. In: Mol Immunol, 2017, 85, S. 174-184

Flemming, J., van Loon, M., Stern, R. (2004): Data Assimilation for Ctm Based on Optimum Interpolation and Kalman Filter. In: Borrego C., Incecik S. (Hrsg.): Air Pollution Modeling and Its Application XVI. Springer, Boston, S. 372-382

Flores-Pajot, M.C., Ofner, M., Do, M.T., Lavigne, E., Villeneuve, P.J. (2016): Childhood autism spectrum disorders and exposure to nitrogen dioxide, and particulate matter air pollution: A review and meta-analysis. In: Environ Res, 2016, 151, S. 763-776

Forouzanfar, M.H., Alexander, L., Anderson, H.R., Bachman, V.F., Biryukov, S., Brauer, M., Burnett, R., Casey, D., Coates, M.M., Cohen, A., Delwiche, K., Estep, K., Frostad, J.J., Astha, K.C., Kyu, H.H., Moradi-Lakeh, M., Ng, M., Slepak, E.L., Thomas, B.A., Wagner, J., Aasvang, G.M., Abbafati, C., Abbasoglu Ozgoren, A., Abd-Allah, F., Abera, S.F., Aboyans, V., Abraham, B., Abraham, J.P., Abubakar, I., Abu-Rmeileh, N.M., Aburto, T.C., Achoki, T., Adelekan, A., Adofo, K., Adou, A.K., Adsuar, J.C., Afshin, A., Agardh, E.E., Al Khabouri, M.J., Al Lami, F.H., Alam, S.S., Alasfoor, D., Albittar, M.I., Alegretti, M.A., Aleman, A.V., Alemu, Z.A., Alfonso-Cristancho, R., Alhabib, S., Ali, R., Ali, M.K., Alla, F., Allebeck, P., Allen, P.J., Alsharif, U., Alvarez, E., Alvis-Guzman, N., Amankwaa, A.A., Amare, A.T., Ameh, E.A., Ameli, O., Amini, H., Ammar, W., Anderson, B.O., Antonio, C.A., Anwari, P., Argeseanu Cunningham, S., Arnlov, J., Arsenijevic, V.S., Artaman, A., Asghar, R.J., Assadi, R., Atkins, L.S., Atkinson, C., Avila, M.A., Awuah, B., Badawi, A., Bahit, M.C., Bakfalouni, T., Balakrishnan, K., Balalla, S., Balu, R.K., Banerjee, A., Barber, R.M., Barker-Collo, S.L., Barquera, S., Barregard, L., Barrero, L.H., Barrientos-Gutierrez, T., Basto-Abreu, A.C., Basu, A., Basu, S., Basulaiman, M.O., Batis Ruvalcaba, C., Beardsley, J., Bedi, N., Bekele, T., Bell, M.L., Benjet, C., Bennett, D.A., Benzian, H., Bernabe, E., Beyene, T.J., Bhala, N., Bhalla, A., Bhutta, Z.A., Bikbov, B., Bin Abdulhak, A.A., Blore, J.D., Blyth, F.M., Bohensky, M.A., Bora Basara, B., Borges, G., Bornstein, N.M., Bose, D., Boufous, S., Bourne, R.R., Brainin, M., Brazinova, A., Breitborde, N.J., Brenner, H., Briggs, A.D., Broday, D.M., Brooks, P.M., Bruce, N.G., Brugha, T.S., Brunekreef, B., Buchbinder, R., Bui, L.N., Bukhman, G., Bulloch, A.G., Burch, M., Burney, P.G., Campos-Nonato, I.R., Campuzano, J.C., Cantoral, A.J., Caravanos, J., Cardenas, R., Cardis, E., Carpenter, D.O., Caso, V., Castaneda-Orjuela, C.A., Castro, R.E., Catala-Lopez, F., Cavalleri, F., Cavlin, A., Chadha, V.K., Chang, J.C., Charlson, F.J., Chen, H., Chen, W., Chen, Z., Chiang, P.P., Chimed-Ochir, O., Chowdhury, R., Christophi, C.A., Chuang, T.W., Chugh, S.S., Cirillo, M., Classen, T.K., Colistro, V., Colomar, M., Colquhoun, S.M., Contreras, A.G., Cooper, C., Cooperrider, K., Cooper, L.T., Coresh, J., Courville, K.J., Criqui, M.H., Cuevas-Nasu, L., Damsere-Derry, J., Danawi, H., Dandona, L., Dandona, R., Dargan, P.I., Davis, A., Davitoiu, D.V., Dayama, A., de Castro, E.F., De la Cruz-Gongora, V., De Leo, D., de Lima, G., Degenhardt, L., del Pozo-Cruz, B., Dellavalle, R.P., Deribe, K., Derrett, S., Des Jarlais, D.C., Dessalegn, M., deVeber, G.A., Devries, K.M., Dharmaratne, S.D., Dherani, M.K., Dicker, D., Ding, E.L., Dokova, K., Dorsey, E.R., Driscoll, T.R., Duan, L., Durrani, A.M., Ebel, B.E., Ellenbogen, R.G., Elshrek, Y.M., Endres, M., Ermakov, S.P., Erskine, H.E., Eshrati, B.,

Esteghamati, A., Fahimi, S., Faraon, E.J., Farzadfar, F., Fay, D.F., Feigin, V.L., Feigl, A.B., Fereshtehnejad, S.M., Ferrari, A.J., Ferri, C.P., Flaxman, A.D., Fleming, T.D., Foigt, N., Foreman, K.J., Paleo, U.F., Franklin, R.C., Gabbe, B., Gaffikin, L., Gakidou, E., Gamkrelidze, A., Gankpe, F.G., Gansevoort, R.T., Garcia-Guerra, F.A., Gasana, E., Geleijnse, J.M., Gessner, B.D., Gething, P., Gibney, K.B., Gillum, R.F., Ginawi, I.A., Giroud, M., Giussani, G., Goenka, S., Goginashvili, K., Gomez Dantes, H., Gona, P., Gonzalez de Cosio, T., Gonzalez-Castell, D., Gotay, C.C., Goto, A., Gouda, H.N., Guerrant, R.L., Gugnani, H.C., Guillemin, F., Gunnell, D., Gupta, R., Gupta, R., Gutierrez, R.A., Hafezi-Nejad, N., Hagan, H., Hagstromer, M., Halasa, Y.A., Hamadeh, R.R., Hammami, M., Hankey, G.J., Hao, Y., Harb, H.L., Haregu, T.N., Haro, J.M., Havmoeller, R., Hay, S.I., Hedayati, M.T., Heredia-Pi, I.B., Hernandez, L., Heuton, K.R., Heydarpour, P., Hijar, M., Hoek, H.W., Hoffman, H.J., Hornberger, J.C., Hosgood, H.D., Hoy, D.G., Hsairi, M., Hu, G., Hu, H., Huang, C., Huang, J.J., Hubbell, B.J., Huiart, L., Husseini, A., Iannarone, M.L., Iburg, K.M., Idrisov, B.T., Ikeda, N., Innos, K., Inoue, M., Islami, F., Ismayilova, S., Jacobsen, K.H., Jansen, H.A., Jarvis, D.L., Jassal, S.K., Jauregui, A., Jayaraman, S., Jeemon, P., Jensen, P.N., Jha, V., Jiang, F., Jiang, G., Jiang, Y., Jonas, J.B., Juel, K., Kan, H., Kany Roseline, S.S., Karam, N.E., Karch, A., Karema, C.K., Karthikeyan, G., Kaul, A., Kawakami, N., Kazi, D.S., Kemp, A.H., Kengne, A.P., Keren, A., Khader, Y.S., Khalifa, S.E., Khan, E.A., Khang, Y.H., Khatibzadeh, S., Khonelidze, I., Kieling, C., Kim, D., Kim, S., Kim, Y., Kimokoti, R.W., Kinfu, Y., Kinge, J.M., Kissela, B.M., Kivipelto, M., Knibbs, L.D., Knudsen, A.K., Kokubo, Y., Kose, M.R., Kosen, S., Kraemer, A., Kravchenko, M., Krishnaswami, S., Kromhout, H., Ku, T., Kuate Defo, B., Kucuk Bicer, B., Kuipers, E.J., Kulkarni, C., Kulkarni, V.S., Kumar, G.A., Kwan, G.F., Lai, T., Lakshmana Balaji, A., Lalloo, R., Lallukka, T., Lam, H., Lan, Q., Lansingh, V.C., Larson, H.J., Larsson, A., Laryea, D.O., Lavados, P.M., Lawrynowicz, A.E., Leasher, J.L., Lee, J.T., Leigh, J., Leung, R., Levi, M., Li, Y., Li, Y., Liang, J., Liang, X., Lim, S.S., Lindsay, M.P., Lipshultz, S.E., Liu, S., Liu, Y., Lloyd, B.K., Logroscino, G., London, S.J., Lopez, N., Lortet-Tieulent, J., Lotufo, P.A., Lozano, R., Lunevicius, R., Ma, J., Ma, S., Machado, V.M., MacIntyre, M.F., Magis-Rodriguez, C., Mahdi, A.A., Majdan, M., Malekzadeh, R., Mangalam, S., Mapoma, C.C., Marape, M., Marcenes, W., Margolis, D.J., Margono, C., Marks, G.B., Martin, R.V., Marzan, M.B., Mashal, M.T., Masiye, F., Mason-Jones, A.J., Matsushita, K., Matzopoulos, R., Mayosi, B.M., Mazorodze, T.T., McKay, A.C., McKee, M., McLain, A., Meaney, P.A., Medina, C., Mehndiratta, M.M., Mejia-Rodriguez, F., Mekonnen, W., Melaku, Y.A., Meltzer, M., Memish, Z.A., Mendoza, W., Mensah, G.A., Meretoja, A., Mhimbira, F.A., Micha, R., Miller, T.R., Mills, E.J., Misganaw, A., Mishra, S., Mohamed Ibrahim, N., Mohammad, K.A., Mokdad, A.H., Mola, G.L., Monasta, L., Montanez Hernandez, J.C., Montico, M., Moore, A.R., Morawska, L., Mori, R., Moschandreas, J., Moturi, W.N., Mozaffarian, D., Mueller, U.O., Mukaigawara, M., Mullany, E.C., Murthy, K.S., Naghavi, M., Nahas, Z., Naheed, A., Naidoo, K.S., Naldi, L., Nand, D., Nangia, V., Narayan, K.M., Nash, D., Neal, B., Nejjari, C., Neupane, S.P., Newton, C.R., Ngalesoni, F.N., Ngirabega Jde, D., Nguyen, G., Nguyen, N.T., Nieuwenhuijsen, M.J., Nisar, M.I., Nogueira, J.R., Nolla, J.M., Nolte, S., Norheim, O.F., Norman, R.E., Norrving, B., Nyakarahuka, L., Oh, I.H., Ohkubo, T., Olusanya, B.O., Omer, S.B., Opio, J.N., Orozco, R., Pagcatipunan, R.S., Jr., Pain, A.W., Pandian, J.D., Panelo, C.I., Papachristou, C., Park, E.K., Parry, C.D., Paternina Caicedo, A.J., Patten, S.B., Paul, V.K., Pavlin, B.I., Pearce, N., Pedraza, L.S., Pedroza, A., Pejin Stokic, L., Pekericli, A., Pereira, D.M., Perez-Padilla, R., Perez-Ruiz, F., Perico, N., Perry, S.A., Pervaiz, A., Pesudovs, K., Peterson, C.B., Petzold, M., Phillips, M.R., Phua, H.P., Plass, D., Poenaru, D., Polanczyk, G.V., Polinder, S., Pond, C.D., Pope, C.A., Pope, D., Popova, S., Pourmalek, F., Powles, J., Prabhakaran, D., Prasad, N.M., Qato, D.M., Quezada, A.D., Quistberg, D.A., Racape, L., Rafay, A., Rahimi, K., Rahimi-Movaghar, V., Rahman, S.U., Raju, M., Rakovac, I., Rana, S.M., Rao, M., Razavi, H., Reddy, K.S., Refaat, A.H., Rehm, J., Remuzzi, G., Ribeiro, A.L., Riccio, P.M., Richardson, L., Riederer, A., Robinson, M., Roca, A., Rodriguez, A., Rojas-Rueda, D., Romieu, I., Ronfani, L., Room, R., Roy, N., Ruhago, G.M., Rushton, L., Sabin, N., Sacco, R.L., Saha, S., Sahathevan, R., Sahraian, M.A., Salomon, J.A., Salvo, D., Sampson, U.K., Sanabria, J.R., Sanchez, L.M., Sanchez-Pimienta, T.G., Sanchez-Riera, L., Sandar, L., Santos, I.S., Sapkota, A., Satpathy, M., Saunders, J.E., Sawhney, M., Saylan, M.I., Scarborough, P., Schmidt, J.C., Schneider, I.J., Schottker, B., Schwebel, D.C., Scott, J.G., Seedat, S., Sepanlou, S.G., Serdar, B., Servan-Mori, E.E., Shaddick, G., Shahraz, S., Levy, T.S., Shangguan, S., She, J., Sheikhbahaei, S., Shibuya, K., Shin, H.H., Shinohara, Y., Shiri, R., Shishani, K., Shiue, I., Sigfusdottir, I.D., Silberberg, D.H., Simard, E.P., Sindi, S., Singh, A., Singh, G.M., Singh, J.A., Skirbekk, V., Sliwa, K., Soljak, M., Soneji, S., Soreide, K., Soshnikov, S., Sposato, L.A., Sreeramareddy, C.T., Stapelberg, N.J., Stathopoulou, V., Steckling, N., Stein, D.J., Stein, M.B.,

Stephens, N., Stockl, H., Straif, K., Stroumpoulis, K., Sturua, L., Sunguya, B.F., Swaminathan, S., Swaroop, M., Sykes, B.L., Tabb, K.M., Takahashi, K., Talongwa, R.T., Tandon, N., Tanne, D., Tanner, M., Tavakkoli, M., Te Ao, B.J., Teixeira, C.M., Tellez Rojo, M.M., Terkawi, A.S., Texcalac-Sangrador, J.L., Thackway, S.V., Thomson, B., Thorne-Lyman, A.L., Thrift, A.G., Thurston, G.D., Tillmann, T., Tobollik, M., Tonelli, M., Topouzis, F., Towbin, J.A., Toyoshima, H., Traebert, J., Tran, B.X., Trasande, L., Trillini, M., Trujillo, U., Dimbuene, Z.T., Tsilimbaris, M., Tuzcu, E.M., Uchendu, U.S., Ukwaja, K.N., Uzun, S.B., van de Vijver, S., Van Dingenen, R., van Gool, C.H., van Os, J., Varakin, Y.Y., Vasankari, T.J., Vasconcelos, A.M., Vavilala, M.S., Veerman, L.J., Velasquez-Melendez, G., Venketasubramanian, N., Vijayakumar, L., Villalpando, S., Violante, F.S., Vlassov, V.V., Vollset, S.E., Wagner, G.R., Waller, S.G., Wallin, M.T., Wan, X., Wang, H., Wang, J., Wang, L., Wang, W., Wang, Y., Warouw, T.S., Watts, C.H., Weichenthal, S., Weiderpass, E., Weintraub, R.G., Werdecker, A., Wessells, K.R., Westerman, R., Whiteford, H.A., Wilkinson, J.D., Williams, H.C., Williams, T.N., Woldeyohannes, S.M., Wolfe, C.D., Wong, J.Q., Woolf, A.D., Wright, J.L., Wurtz, B., Xu, G., Yan, L.L., Yang, G., Yano, Y., Ye, P., Yenesew, M., Yentur, G.K., Yip, P., Yonemoto, N., Yoon, S.J., Younis, M.Z., Younoussi, Z., Yu, C., Zaki, M.E., Zhao, Y., Zheng, Y., Zhou, M., Zhu, J., Zhu, S., Zou, X., Zunt, J.R., Lopez, A.D., Vos, T., Murray, C.J. (2015): Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. In: Lancet (Lond), 2015, 386, S. 2287-2323

Friedrich, R., Kuhn, A., Bessagnet, B., Blesl, M., Bruchof, D., Cowie, H., Fantke, P. (2010): D 5.3.1/2 Methods and results of the HEIMTSA/INTARESE Common Case Study. HEIMTSA - Health and Environment Integrated Methodology and Toolbox for Scenario Development, www.integrated-assessment.eu/eu/sites/default/files/CCS_FINAL_REPORT_final.pdf

Fusar-Poli, P., Radua, J. (2018): Ten simple rules for conducting umbrella reviews. In: Evid Based Ment Health, 2018, 21, S. 95-100

Gao, W., Yuan, C., Zhang, J., Li, L., Yu, L., Wiegman, C.H., Barnes, P.J., Adcock, I.M., Huang, M., Yao, X. (2015): Klotho expression is reduced in COPD airway epithelial cells: effects on inflammation and oxidant injury. In: Clin Sci (Lond), 2015, 129, S. 1011-1023

Garfield, E. (1955): Citation indexes for science; a new dimension in documentation through association of ideas. In: Science (New York, NY), 1955, 122, S. 108-111

GBD 2015 Chronic Respiratory Disease Collaborators (2017): Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. In: The Lancet Respiratory medicine, 2017, 5, S. 691-706

GBD 2015 Risk Factors Collaborators (2016): Global, regional, and national comparative risk assessment of 79 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. In: Lancet (London, England), 2016, 388, S. 1659-1724

GBD 2016 Risk Factors Collaborators (2017): Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. In: Lancet (Lond), 2017, 390, S. 1345-1422

GBD 2017 Risk Factor Collaborators (2018): Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. In: Lancet (Lond), 2018, 392, S. 1923-1994

GBD 2019 Risk Factors Collaborators (2020): Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990-2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. In: Lancet (Lond), 2020, 396, S. 1223-1249

GBD Chronic Respiratory Disease Collaborators (2020): Prevalence and attributable health burden of chronic respiratory diseases, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. In: Lancet Respir Med, 2020, 8, S. 585-596

Gong, H., Jr., Shamoo, D.A., Anderson, K.R., Linn, W.S. (1997): Responses of older men with and without chronic obstructive pulmonary disease to prolonged ozone exposure. In: Arch Environ Health, 1997, 52, S. 18-25

Goodman, J.E., Prueitt, R.L., Sax, S.N., Bailey, L.A., Rhomberg, L.R. (2013): Evaluation of the causal framework used for setting National Ambient Air Quality Standards. In: Crit Rev Toxicol, 2013, 43, S. 829-849

Goodman, J.E., Prueitt, R.L., Sax, S.N., Lynch, H.N., Zu, K., Lemay, J.C., King, J.M., Venditti, F.J. (2014): Weight-of-evidence evaluation of short-term ozone exposure and cardiovascular effects. In: Crit Rev Toxicol, 2014, 44, S. 725-790

Goodman, J.E., Prueitt, R.L., Sax, S.N., Pizzurro, D.M., Lynch, H.N., Zu, K., Venditti, F.J. (2015): Ozone exposure and systemic biomarkers: Evaluation of evidence for adverse cardiovascular health impacts. In: Crit Rev Toxicol, 2015, 45, S. 412-452

Goodman, J.E., Zu, K., Loftus, C.T., Lynch, H.N., Prueitt, R.L., Mohar, I., Shubin, S.P., Sax, S.N. (2018): Short-term ozone exposure and asthma severity: Weight-of-evidence analysis. In: Environ Res, 2018, 160, S. 391-397

Grant, M.J., Booth, A. (2009): A typology of reviews: an analysis of 14 review types and associated methodologies. In: Health Info Libr J, 2009, 26, S. 91-108

Guo, L.Q., Chen, Y., Mi, B.B., Dang, S.N., Zhao, D.D., Liu, R., Wang, H.L., Yan, H. (2019): Ambient air pollution and adverse birth outcomes: a systematic review and meta-analysis. In: Journal of Zhejiang University Science B, 2019, 20, S. 238-252

Hänninen, O., Knol, A. (2011a): European Perspectives on Environmental Burden of Disease Estimates for Nine Stressors in Six European Countries. National Institute for Health and Welfare, Helsinki, https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/79910/b75f6999-e7c4-4550-a939-3bccb19e41c1.pdf

Hänninen, O., Knol, A.B. (2011b): EBoDE-Report. Environmental Perspectives on Environmental Burden of Disease. Estimates for Nine Stressors in Six European Countries. National Institute for Health and Welfare, Helsinki, https://www.julkari.fi/bitstream/handle/10024/79910/b75f6999-e7c4-4550-a939-3bccb19e41c1.pdf

Hänninen, O., Knol, A.B., Jantunen, M., Lim, T.A., Conrad, A., Rappolder, M., Carrer, P., Fanetti, A.C., Kim, R., Buekers, J., Torfs, R., Iavarone, I., Classen, T., Hornberg, C., Mekel, O.C. (2014): Environmental burden of disease in Europe: assessing nine risk factors in six countries. In: Environ Health Perspect, 2014, 122, S. 439-446

Hänninen, O., Lehtomäki, H., Korhonen, A., Rumrich, I., Asikainen, A. (2016): Characterizing the Health Risks Attributable to Tropospheric Ozone in Finland. In: JSM Environ Sci Ecol 2016, 4, 1023

Hardaker, L., Bahra, P., de Billy, B.C., Freeman, M., Kupfer, N., Wyss, D., Trifilieff, A. (2012): The ion channel transient receptor potential melastatin-2 does not play a role in inflammatory mouse models of chronic obstructive pulmonary diseases. In: Respir Res, 2012, 13, S. 30

Health Council of the Netherlands (2018): Health benefits through cleaner air. Health Council of the Netherlands, The Hague, https://www.healthcouncil.nl/binaries/healthcouncil/documents/advisory-reports/2018/01/23/health-benefits-through-cleaner-air/health_benefits_through_cleaner_air_0.pdf

Hehua, Z., Qing, C., Shanyan, G., Qijun, W., Yuhong, Z. (2017): The impact of prenatal exposure to air pollution on childhood wheezing and asthma: A systematic review. In: Environ Res, 2017, 159, S. 519-530

Heroux, M.E., Anderson, H.R., Atkinson, R., Brunekreef, B., Cohen, A., Forastiere, F., Hurley, F., Katsouyanni, K., Krewski, D., Krzyzanowski, M., Kunzli, N., Mills, I., Querol, X., Ostro, B., Walton, H. (2015): Quantifying the health impacts of ambient air pollutants: recommendations of a WHO/Europe project. In: Int J Public Health, 2015, 60, S. 619-627

Hicks, A., Goodnow, R., Jr., Cavallo, G., Tannu, S.A., Ventre, J.D., Lavelle, D., Lora, J.M., Satjawatcharaphong, J., Brovarney, M., Dabbagh, K., Tare, N.S., Oh, H., Lamb, M., Sidduri, A., Dominique, R., Qiao, Q., Lou, J.P., Gillespie, P., Fotouhi, N., Kowalczyk, A., Kurylko, G., Hamid, R., Wright, M.B., Pamidimukkala, A., Egan, T., Gubler, U., Hoffman, A.F., Wei, X., Li, Y.L., O'Neil, J., Marcano, R., Pozzani, K., Molinaro, T., Santiago, J., Singer, L., Hargaden, M., Moore, D., Catala, A.R., Chao, L.C., Benson, J., March, T., Venkat, R., Mancebo, H., Renzetti, L.M. (2010a): Effects of LTB4 receptor antagonism on pulmonary inflammation in rodents and non-human primates. In: Prostaglandins Other Lipid Mediat, 2010a, 92, S. 33-43

Hicks, A., Kourteva, G., Hilton, H., Li, H., Lin, T.A., Liao, W., Li, Y., Wei, X., March, T., Benson, J., Renzetti, L.M. (2010b): Cellular and molecular characterization of ozone-induced pulmonary inflammation in the Cynomolgus monkey. In: Inflammation, 2010b, 33, S. 144-156

Hiltermann, T.J., Peters, E.A., Alberts, B., Kwikkers, K., Borggreven, P.A., Hiemstra, P.S., Dijkman, J.H., van Bree, L.A., Stolk, J. (1998): Ozone-induced airway hyperresponsiveness in patients with asthma: role of neutrophil-derived serine proteinases. In: Free radical biology & medicine, 1998, 24, S. 952-958

Hoek, G., Verhoeff, A., Fisher, P. (1997): Daily mortality and air pollution in the Netherlands, 1986-1994. Agricultural University Wageningen, Wageningen

Hofstetter, P. (1998): Perspectives in Life Cycle Impact Assessment: A Structured Approach to Combine Models of the Technosphere, Ecosphere and Valuesphere. 1. Auflage, Springer Science + Business media, New York

Holz, O., Biller, H., Mueller, M., Kane, K., Rosano, M., Hanrahan, J., Hava, D.L., Hohlfeld, J.M. (2015): Efficacy and safety of inhaled calcium lactate PUR118 in the ozone challenge model -a clinical trial. In: BMC Pharmacol Toxicol, 2015, 16, S. 21

Holz, O., Khalilieh, S., Ludwig-Sengpiel, A., Watz, H., Stryszak, P., Soni, P., Tsai, M., Sadeh, J., Magnussen, H. (2010): SCH527123, a novel CXCR2 antagonist, inhibits ozone-induced neutrophilia in healthy subjects. In: Eur Respir J, 2010, 35, S. 564-570

Hornberg, C., Claßen, T., Steckling, N., Samson, R., McCall, T., Tobollik, M., Mekel, O., Terschüren, C., Schillmöller, Z., Popp, J., Paetzelt, G., Schümann, M. (2013): Quantifizierung der Auswirkungen verschiedener Umweltbelastungen auf die Gesundheit der Menschen in Deutschland unter Berücksichtigung der bevölkerungsbezogenen Expositionsermittlung (Verteilungsbasierte Analyse gesundheitlicher Auswirkungen von Umwelt-Stressoren, VegAS). Umweltbundesamt (UBA), Dessau-Roßlau, http://www.umweltbundesamt.de/vegas-studie

Hornberg, C., Steckling, N., Tobollik, M., Mertes, H., Gerullis, M., Claßen, T., Schillmöller, Z., Popp, J., Paetzelt, G., Roos-Bugiel, J. (2014): Das Environmental Burden of Disease (EBD)-Konzept und Gesundheitskostenanalysen als Instrumente zur Prioritätensetzung im gesundheitsbezogenen Umweltschutz (Gesundheitsökonomie und Environmental Burden of Disease im Umwelt-Schutz, GEniUS). Umweltbundesamt (UBA), Dessau-Roßlau, http://www.bmub.bund.de/fileadmin/Daten_BMU/Pools/Forschungsdatenbank/fkz_3711_62_241_3_gesundheitsbezogenen_umweltschutz_bf.pdf

Houthuijs, D., de Leeuw, F. (2018): Combined health impact assessment of noise and air quality in urban agglomerations. An explorative study. European Topic Centre on Air Pollution and Climate Change Mitigation (ETC/ACM), Bilthoven, https://www.eionet.europa.eu/etcs/etc-atni/products/etc-atni-reports/etcacm_tp_2017_12_hia_end_aggloms/@@download/file/ETCACM_TP_2017_12_HIA_END_aggloms.pdf

Howarth, A., Pearce, E., Ozdemiroglu, E., Seccombe-Hett, T., Wieringa, K., Streefkerk, C., de Hollander, A. (2001): Valuing the benefits of environmental policy. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/481505024.pdf

Hu, C.Y., Fang, Y., Li, F.L., Dong, B., Hua, X.G., Jiang, W., Zhang, H., Lyu, Y., Zhang, X.J. (2019): Association between ambient air pollution and Parkinson's disease: Systematic review and meta-analysis. In: Environ Res, 2019, 168, S. 448-459

Hu, H., Ha, S., Roth, J., Kearney, G., Talbott, E.O., Xu, X. (2014): Ambient Air Pollution and Hypertensive Disorders of Pregnancy: A Systematic Review and Meta-analysis. In: Atmos Environ, 2014, 97, S. 336-345

Hurley, F., Hunt, A., Cowie, H., Holland, M., Miller, B., Pye, S., Watkiss, P. (2005a): Methodology Paper (Volume 2) for Service Contract for carrying out cost-benefit analysis of air quality related issues, in particular in the clean air for Europe (CAFE) programme. AEA Technology Environment, Didcot, http://www.cafecba.org/assets/volume_2_methodology_overview_02-05.pdf

Hurley, F., Hunt, A., Cowie, H., Holland, M., Miller, B., Pye, S., Watkiss, P. (2005b): Service Contract for Carrying out Cost-Benefit Analysis of Air Quality Related Issues, in Particular in the Clean Air for Europe (CAFE) Programme. AEA Technology Environment, Didcot, http://ec.europa.eu/environment/archives/cafe/pdf/cba_methodology_vol2.pdf

India State-Level Disease Burden Initiative Air Pollution Collaborators (2019): The impact of air pollution on deaths, disease burden, and life expectancy across the states of India: the Global Burden of Disease Study 2017. In: Lancet Planet Health, 2019, 3, S. e26-e39

James, K.L., Randall, N.P., Haddaway, N.R. (2016): A methodology for systematic mapping in environmental sciences. In: Environ Evid 2016, 5, S. 1-13

Jerrett, M., Burnett, R.T., Pope, C.A., 3rd, Ito, K., Thurston, G., Krewski, D., Shi, Y., Calle, E., Thun, M. (2009): Long-term ozone exposure and mortality. In: N Engl J Med, 2009, 360, S. 1085-1095

Ji, M., Cohan, D.S., Bell, M.L. (2011): Meta-analysis of the Association between Short-Term Exposure to Ambient Ozone and Respiratory Hospital Admissions. In: Environ Res Lett, 2011, 6, S. 024006

Johnson, D.A. (1987): Effects of ozone and nitrogen dioxide on human lung proteinase inhibitors. In: Res Rep Health Eff Inst, 1987, 11, S. 5-25

Jurewicz, J., Dziewirska, E., Radwan, M., Hanke, W. (2018): Air pollution from natural and anthropic sources and male fertility. In: Reprod Biol Endocrinol, 2018, 16, S. 109

Kallweit, D., Wintermeyer, D. (2013): Berechnung der gesundheitlichen Belastung der Bevölkerung in Deutschland durch Feinstaub (PM10). In: UMID, 2013, 4, S. 18-24

Kasdagli, M.I., Katsouyanni, K., Dimakopoulou, K., Samoli, E. (2019): Air pollution and Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis up to 2018. In: Int J Hyg Environ Health, 2019, 222, S. 402-409

Katsouyanni, K., Samet, J.M., Anderson, H.R., Atkinson, R., Le Tertre, A., Medina, S., Samoli, E., Touloumi, G., Burnett, R.T., Krewski, D., Ramsay, T., Dominici, F., Peng, R.D., Schwartz, J., Zanobetti, A. (2009): Air pollution and health: a European and North American approach (APHENA). In: Res Rep Health Eff Inst, 2009, 142, S. 5-90

Kazemiparkouhi, F., Eum, K.D., Wang, B., Manjourides, J., Suh, H.H. (2019): Long-term ozone exposures and cause-specific mortality in a US Medicare cohort. In: J Expo Sci Environ Epidemiol, 2019, 30, S. 650-658

Kehrl, H.R., Hazucha, M.J., Solic, J.J., Bromberg, P.A. (1985): Responses of subjects with chronic obstructive pulmonary disease after exposures to 0.3 ppm ozone. In: Am Rev Respir Dis, 1985, 13, S. 719-724

Kierstein, S., Poulain, F.R., Cao, Y., Grous, M., Mathias, R., Kierstein, G., Beers, M.F., Salmon, M., Panettieri, R.A., Jr., Haczku, A. (2006): Susceptibility to ozone-induced airway inflammation is associated with decreased levels of surfactant protein D. In: Respir Res, 2006, 7, S. 85

King, C., Kirkham, J., Hawcutt, D., Sinha, I. (2018): The effect of outdoor air pollution on the risk of hospitalisation for bronchiolitis in infants: a systematic review. In: PeerJ, 2018, 6, S. e5352

Kirkham, P.A., Caramori, G., Casolari, P., Papi, A.A., Edwards, M., Shamji, B., Triantaphyllopoulos, K., Hussain, F., Pinart, M., Khan, Y., Heinemann, L., Stevens, L., Yeadon, M., Barnes, P.J., Chung, K.F., Adcock, I.M. (2011): Oxidative stress-induced antibodies to carbonyl-modified protein correlate with severity of chronic obstructive pulmonary disease. In: Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184, S. 796-802

Kirsten, A., Watz, H., Kretschmar, G., Pedersen, F., Bock, D., Meyer-Sabellek, W., Magnussen, H. (2011): Efficacy of the pan-selectin antagonist Bimosiamose on ozone-induced airway inflammation in healthy subjects--a double blind, randomized, placebo-controlled, cross-over clinical trial. In: Pulm Pharmacol Ther, 2011, 24, S. 555-558

Klemm, R.J., Thomas, E.L., Wyzga, R.E. (2011): The impact of frequency and duration of air quality monitoring: Atlanta, GA, data modeling of air pollution and mortality. In: J Air Waste Manag Assoc, 2011, 61, S. 1281-1291

Knippschild, S., Baulig, C., Krummenauer, F. (2015): Heterogenität in Meta-Analysen – kein Vergleich von Äpfeln und Birnen erlaubt … [Heterogeneity in meta-analysis – do not compare apples and oranges …]. In: Z Zahnärztl Impl, 2015, 31, S. 224-229

Knol, A., Staatsen, B. (2005): Trends in the environmental burden of disease in the Netherlands 1980 – 2020. National Institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven, https://www.rivm.nl/bibliotheek/rapporten/500029001.pdf

Kobayashi, Y., Peters, G.M., Ashbolt, N.J., Shiels, S., Khan, S.J. (2015): Assessing burden of disease as disability adjusted life years in life cycle assessment. In: Sci Total Environ, 2015, 530-531, S. 120-128

Koman, P.D., Hogan, K.A., Sampson, N., Mandell, R., Coombe, C.M., Tetteh, M.M., Hill-Ashford, Y.R., Wilkins, D., Zlatnik, M.G., Loch-Caruso, R., Schulz, A.J., Woodruff, T.J. (2018): Examining Joint Effects of Air Pollution Exposure and Social Determinants of Health in Defining "At-Risk" Populations Under the Clean Air Act: Susceptibility of Pregnant Women to Hypertensive Disorders of Pregnancy. In: World Med Health Policy, 2018, 10, S. 7-54

Kramer, U., Behrendt, H. (2019): [Air pollution and atopic eczema : Systematic review of findings from environmental epidemiological studies]. In: Hautarzt, 2019, 70, S. 169-184

Lafuente, R., Garcia-Blaquez, N., Jacquemin, B., Checa, M.A. (2016): Outdoor air pollution and sperm quality. In: Fertil Steril, 2016, 106, S. 880-896

Lai, H.K., Tsang, H., Wong, C.M. (2013): Meta-analysis of adverse health effects due to air pollution in Chinese populations. In: BMC public health, 2013, 13, S. 360

Lazaar, A.L., Sweeney, L.E., MacDonald, A.J., Alexis, N.E., Chen, C., Tal-Singer, R. (2011): SB-656933, a novel CXCR2 selective antagonist, inhibits ex vivo neutrophil activation and ozone-induced airway inflammation in humans. In: Br J Clin Pharmacol, 2011, 72, S. 282-293

Lehtomaki, H., Korhonen, A., Asikainen, A., Karvosenoja, N., Kupiainen, K., Paunu, V.V., Savolahti, M., Sofiev, M., Palamarchuk, Y., Karppinen, A., Kukkonen, J., Hanninen, O. (2018): Health Impacts of Ambient Air Pollution in Finland. In: Int J Environ Res Public Health, 2018, 15, S. 736

LfU (2018): Faktenblatt OzonAugsburg: Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU), Augsburg, https://www.lfu.bayern.de/luft/doc/ozoninfo.pdf

LfU (2020): Bodennahes Ozon und SommersmogAugsburg: Bayerisches Landesamt für Umwelt (LfU), Augsburg, https://www.lfu.bayern.de/buerger/doc/uw_47_bodennahes_ozon.pdf

Li, C., Fang, D., Xu, D., Wang, B., Zhao, S., Yan, S., Wang, Y. (2014): Main air pollutants and diabetes-associated mortality: a systematic review and meta-analysis. In: Eur J Endocrinol, 2014, 171, S. R183-190

Li, F., Wiegman, C., Seiffert, J.M., Zhu, J., Clarke, C., Chang, Y., Bhavsar, P., Adcock, I., Zhang, J., Zhou, X., Chung, K.F. (2013): Effects of N-acetylcysteine in ozone-induced chronic obstructive pulmonary disease model. In: PloS one, 2013, 8, S. e80782

Li, F., Zhang, P., Zhang, M., Liang, L., Sun, X., Li, M., Tang, Y., Bao, A., Gong, J., Zhang, J., Adcock, I., Chung, K.F., Zhou, X. (2016a): Hydrogen Sulfide Prevents and Partially Reverses Ozone-Induced Features of Lung Inflammation and Emphysema in Mice. In: Am J Respir Cell Mol Biol, 2016a, 55, S. 72-81

Li, J., Sun, S., Tang, R., Qiu, H., Huang, Q., Mason, T.G., Tian, L. (2016b): Major air pollutants and risk of COPD exacerbations: a systematic review and meta-analysis. In: Int J Chron Obstruct Pulmon Dis, 2016b, 11, S. 3079-3091

Li, J., Woodward, A., Hou, X.Y., Zhu, T., Zhang, J., Brown, H., Yang, J., Qin, R., Gao, J., Gu, S., Li, J., Xu, L., Liu, X., Liu, Q. (2017a): Modification of the effects of air pollutants on mortality by temperature: A systematic review and meta-analysis. In: Sci Total Environ, 2017a, 575, S. 1556-1570

Li, R., Jiang, N., Liu, Q., Huang, J., Guo, X., Liu, F., Gao, Z. (2017b): Impact of Air Pollutants on Outpatient Visits for Acute Respiratory Outcomes. In: Int J Environ Res Public Health, 2017b, 14, S. 47

Li, K., Rollins, J., Yan, E. (2018a): Web of Science use in published research and review papers 1997-2017: a selective, dynamic, cross-domain, content-based analysis. In: Scientometrics, 2018a, 115, S. 1-20

Li, X., Michaeloudes, C., Zhang, Y.L., Wiegman, C.H., Adcock, I.M., Lian, Q.Z., Mak, J.C.W., Bhavsar, P.K., Chung, K.F. (2018b): Mesenchymal stem cells alleviate oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction in the airways. In: J Allergy Clin Immunol, 2018b, 141, S. 1634-1645.e5

Lim, C.C., Hayes, R.B., Ahn, J., Shao, Y., Silverman, D.T., Jones, R.R., Garcia, C., Bell, M.L., Thurston, G.D. (2019): Long-Term Exposure to Ozone and Cause-Specific Mortality Risk in the United States. In: Am J Respir Crit Care Med, 2019, 200, S. 1022-1031

Lim, S.S., Vos, T., Flaxman, A.D., Danaei, G., Shibuya, K., Adair-Rohani, H., Amann, M., Anderson, H.R., Andrews, K.G., Aryee, M., Atkinson, C., Bacchus, L.J., Bahalim, A.N., Balakrishnan, K., Balmes, J., Barker-Collo, S., Baxter, A., Bell, M.L., Blore, J.D., Blyth, F., Bonner, C., Borges, G., Bourne, R., Boussinesq, M., Brauer, M., Brooks, P., Bruce, N.G., Brunekreef, B., Bryan-Hancock, C., Bucello, C., Buchbinder, R., Bull, F., Burnett, R.T., Byers, T.E., Calabria, B., Carapetis, J., Carnahan, E., Chafe, Z., Charlson, F., Chen, H., Chen, J.S., Cheng, A.T., Child, J.C., Cohen, A., Colson, K.E., Cowie, B.C., Darby, S., Darling, S., Davis, A., Degenhardt, L., Dentener, F., Des Jarlais, D.C., Devries, K., Dherani, M., Ding, E.L., Dorsey, E.R., Driscoll, T., Edmond, K., Ali, S.E., Engell, R.E., Erwin, P.J., Fahimi, S., Falder, G., Farzadfar, F., Ferrari, A., Finucane, M.M., Flaxman, S., Fowkes, F.G., Freedman, G., Freeman, M.K., Gakidou, E., Ghosh, S., Giovannucci, E., Gmel, G., Graham, K., Grainger, R., Grant, B., Gunnell, D., Gutierrez, H.R., Hall, W., Hoek, H.W., Hogan, A., Hosgood, H.D., 3rd, Hoy, D., Hu, H., Hubbell, B.J., Hutchings, S.J., Ibeanusi, S.E., Jacklyn, G.L., Jasrasaria, R., Jonas, J.B., Kan, H., Kanis, J.A., Kassebaum, N., Kawakami, N., Khang, Y.H., Khatibzadeh, S., Khoo, J.P., Kok, C., Laden, F., Lalloo, R., Lan, Q., Lathlean, T., Leasher, J.L., Leigh, J., Li, Y., Lin, J.K., Lipshultz, S.E., London, S., Lozano, R., Lu, Y., Mak, J., Malekzadeh, R., Mallinger, L., Marcenes, W., March, L., Marks, R., Martin, R., McGale, P., McGrath, J., Mehta, S., Mensah, G.A., Merriman, T.R., Micha, R., Michaud, C., Mishra, V., Mohd Hanafiah, K., Mokdad, A.A., Morawska, L., Mozaffarian, D., Murphy, T., Naghavi, M., Neal, B., Nelson, P.K., Nolla, J.M., Norman, R., Olives, C., Omer, S.B., Orchard, J., Osborne, R., Ostro, B., Page, A., Pandey, K.D., Parry, C.D., Passmore, E., Patra, J., Pearce, N., Pelizzari, P.M., Petzold, M., Phillips, M.R., Pope, D., Pope, C.A., 3rd, Powles, J., Rao, M., Razavi, H., Rehfuess, E.A., Rehm, J.T., Ritz, B., Rivara, F.P., Roberts, T., Robinson, C., Rodriguez-Portales, J.A., Romieu, I., Room, R., Rosenfeld, L.C., Roy, A., Rushton, L., Salomon, J.A., Sampson, U., Sanchez-Riera, L., Sanman, E., Sapkota, A., Seedat, S., Shi, P., Shield, K., Shivakoti, R., Singh, G.M., Sleet, D.A., Smith, E., Smith, K.R., Stapelberg, N.J., Steenland, K., Stockl, H., Stovner, L.J., Straif, K., Straney, L., Thurston, G.D., Tran, J.H., Van Dingenen, R., van Donkelaar, A., Veerman, J.L., Vijayakumar, L., Weintraub, R., Weissman, M.M., White, R.A., Whiteford, H., Wiersma, S.T., Wilkinson, J.D., Williams, H.C., Williams, W., Wilson, N., Woolf, A.D., Yip, P., Zielinski, J.M., Lopez, A.D., Murray, C.J., Ezzati, M., AlMazroa,

M.A., Memish, Z.A. (2012): A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. In: Lancet (Lond), 2012, 380, S. 2224-2260

Lin, S., Liu, X., Le, L.H., Hwang, S.-A. (2008): Chronic exposure to ambient ozone and asthma hospital admissions among children. In: Environ Health Perspect, 2008, 116, S. 1725-1730

Linn, W.S., Fischer, D.A., Medway, D.A., Anzar, U.T., Spier, C.E., Valencia, L.M., Venet, T.G., Hackney, J.D. (1982): Short-term respiratory effects of 0.12 ppm ozone exposure in volunteers with chronic obstructive pulmonary disease. In: Am Rev Respir Dis, 1982, 125, S. 658-663

Linn, W.S., Shamoo, D.A., Venet, T.G., Spier, C.E., Valencia, L.M., Anzar, U.T., Hackney, J.D. (1983): Response to ozone in volunteers with chronic obstructive pulmonary disease. In: Arch Environ Health, 1983, 38, S. 278-283

Lipsett, M.J., Ostro, B.D., Reynolds, P., Goldberg, D., Hertz, A., Jerrett, M., Smith, D.F., Garcia, C., Chang, E.T., Bernstein, L. (2011): Long-term exposure to air pollution and cardiorespiratory disease in the California teachers study cohort. In: Am J Respir Crit Care Med, 2011, 184, S. 828-835

Liu, J.Y., Mao, F.R., Mao, Z.F., Wang, F.J., Zhu, Y.L., Wang, H.J. (2016): Emodin inhibited ozone stress-induced airway hyperresponsiveness by regulating epithelial protection mechanisms against injury. In: Int J Clin Exp Med, 2016, 9, S. 17404-17411

Logue, J.M., Price, P.N., Sherman, M.H., Singer, B.C. (2012): A method to estimate the chronic health impact of air pollutants in U.S. residences. In: Environ Health Perspect, 2012, 120, S. 216-222

Lumb, A. (2017). Smoking and Air Pollution. In: Lumb, A. (Hrsg.): Nunn's Applied Respiratory Physiology. 8. Auflage, Elsevier, Osford, 19. Kapitel

Luong, L.M.T., Sly, P.D., Thai, P.K., Phung, D. (2019): Impact of ambient air pollution and wheeze-associated disorders in children in Southeast Asia: a systematic review and meta-analysis. In: Rev Environ Health, 2019, 34, S. 125-139

Malig, B.J., Pearson, D.L., Chang, Y.B., Broadwin, R., Basu, R., Green, R.S., Ostro, B. (2016): A Time-Stratified Case-Crossover Study of Ambient Ozone Exposure and Emergency Department Visits for Specific Respiratory Diagnoses in California (2005-2008). In: Environ Health Perspect, 2016, 124, S. 745-753

Malley, C.S., Henze, D.K., Kuylenstierna, J.C.I., Vallack, H.W., Davila, Y., Anenberg, S.C., Turner, M.C., Ashmore, M.R. (2017): Updated Global Estimates of Respiratory Mortality in Adults ≥30Years of Age Attributable to Long-Term Ozone Exposure. In: Environ Health Perspect, 2017, 125, S. 087021

March, T.H., Barr, E.B., Finch, G.L., Nikula, K.J., Seagrave, J.C. (2002): Effects of concurrent ozone exposure on the pathogenesis of cigarette smoke-induced emphysema in B6C3F1 mice. In: Inhal Toxicol, 2002, 14, S. 1187-1213

Martenies, S.E. (2017): Health and Inequality Metrics for Urban-scale Air Quality Management. University of Michigan, Michigan, https://deepblue.lib.umich.edu/handle/2027.42/138781

Martenies, S.E., Milando, C.W., Williams, G.O., Batterman, S.A. (2017): Disease and Health Inequalities Attributable to Air Pollutant Exposure in Detroit, Michigan. In: Int J Environ Res Public Health, 2017, 14, S. 1243

Miake-Lye, I.M., Hempel, S., Shanman, R., Shekelle, P.G. (2016): What is an evidence map? A systematic review of published evidence maps and their definitions, methods, and products. In: Syst Rev, 2016, 5, S. 28

Michaudel, C., Fauconnier, L., Jule, Y., Ryffel, B. (2018): Functional and morphological differences of the lung upon acute and chronic ozone exposure in mice. In: Sci Rep, 2018, 8, S. 10611

Miller, D.B., Karoly, E.D., Jones, J.C., Ward, W.O., Vallanat, B.D., Andrews, D.L., Schladweiler, M.C., Snow, S.J., Bass, V.L., Richards, J.E., Ghio, A.J., Cascio, W.E., Ledbetter, A.D., Kodavanti, U.P. (2015): Inhaled ozone (O3)-

induces changes in serum metabolomic and liver transcriptomic profiles in rats. In: Toxicol Appl Pharmacol, 2015, 286, S. 65-79

Miller, D.B., Ghio, A.J., Karoly, E.D., Bell, L.N., Snow, S.J., Madden, M.C., Soukup, J., Cascio, W.E., Gilmour, M.I., Kodavanti, U.P. (2016a): Ozone Exposure Increases Circulating Stress Hormones and Lipid Metabolites in Humans. In: Am J Respir Crit Care Med, 2016a, 193, S. 1382-1391

Miller, D.B., Snow, S.J., Henriquez, A., Schladweiler, M.C., Ledbetter, A.D., Richards, J.E., Andrews, D.L., Kodavanti, U.P. (2016b): Systemic metabolic derangement, pulmonary effects, and insulin insufficiency following subchronic ozone exposure in rats. In: Toxicol Appl Pharmacol, 2016b, 306, S. 47-57

Minelli, C., Wei, I., Sagoo, G., Jarvis, D., Shaheen, S., Burney, P. (2011): Interactive Effects of Antioxidant Genes and Air Pollution on Respiratory Function and Airway Disease: A HuGE Review. In: Am J Epidemiol, 2011, 173, S. 603-620

Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G. (2009): Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. In: PLoS Med, 2009, 6, S. e1000097

Moore, E., Chatzidiakou, L., Kuku, M.O., Jones, R.L., Smeeth, L., Beevers, S., Kelly, F.J., Barratt, B., Quint, J.K. (2016): Global Associations between Air Pollutants and Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalizations. A Systematic Review. In: Ann Am Thorac Soc, 2016, 13, S. 1814-1827

Murray, C., Lopez, A. (1996): The global burden of disease: a comprehensive assessment of mortality and disability from diseases, injuries, and risk factors in 1990 and projected to 2020. World Health Organization, World Bank, Harvard School of Public Health, Harvard, https://apps.who.int/iris/handle/10665/41864

Murray, C.J., Ezzati, M., Flaxman, A.D., Lim, S., Lozano, R., Michaud, C., Naghavi, M., Salomon, J.A., Shibuya, K., Vos, T., Wikler, D., Lopez, A.D. (2012): GBD 2010: design, definitions, and metrics. In: Lancet (Lond), 2012a, 380, S. 2063-2066

Mustafic, H., Jabre, P., Caussin, C., Murad, M.H., Escolano, S., Tafflet, M., Perier, M.C., Marijon, E., Vernerey, D., Empana, J.P., Jouven, X. (2012): Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. In: JAMA, 2012, 307, S. 713-721

Nambu, Z., Yokoyama, E. (1985): Tolerance to ozone in emphysematous rats. In: Sangyo Igaku, 1985, 27, S. 105-109

Newell, K., Kartsonaki, C., Lam, K.B.H., Kurmi, O. (2018): Cardiorespiratory health effects of gaseous ambient air pollution exposure in low and middle income countries: a systematic review and meta-analysis. In: Environ Health, 2018, 17, S. 41

Nhung, N.T.T., Amini, H., Schindler, C., Kutlar Joss, M., Dien, T.M., Probst-Hensch, N., Perez, L., Kunzli, N. (2017): Short-term association between ambient air pollution and pneumonia in children: A systematic review and meta-analysis of time-series and case-crossover studies. In: Environ Pollut, 2017, 230, S. 1000-1008

NLM (2019): MEDLINE®: Description of the Database. U.S. National Library of Medicine (NLM), https://www.nlm.nih.gov/bsd/medline.html

NTP (2015): Systematic reviews. National Toxicology Program (NTP), US Department of Health and Human Services, Durham, https://www.niehs.nih.gov/health/materials/systematic_review_508.pdf

OECD (2008): OECD-Umweltausblick bis 2030. OECD Publishing, Paris, http://www.oecd.org/env/indicators-modelling-outlooks/40203598.pdf

OECD (2012): OECD Environmental Outlook to 2050. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris, https://read.oecd-ilibrary.org/environment/oecd-environmental-outlook-to-2050_9789264122246-en#page283

Orellano, P., Quaranta, N., Reynoso, J., Balbi, B., Vasquez, J. (2017): Effect of outdoor air pollution on asthma exacerbations in children and adults: Systematic review and multilevel meta-analysis. In: PloS one, 2017, 12, S. e0174050

Ostro, B. (2004): Outdoor air pollution: assessing the environmental burden of disease at national and local levels. World Health Organization, Geneva, https://apps.who.int/iris/handle/10665/42909

Parker, J.D., Akinbami, L.J., Woodruff, T.J. (2009): Air pollution and childhood respiratory allergies in the United States. In: Environ Health Perspect, 2009, 117, S. 140-147

Pedersen, M., Stayner, L., Slama, R., Sorensen, M., Figueras, F., Nieuwenhuijsen, M.J., Raaschou-Nielsen, O., Dadvand, P. (2014): Ambient air pollution and pregnancy-induced hypertensive disorders: a systematic review and meta-analysis. In: Hypertension, 2014, 64, S. 494-500

Peters, R., Ee, N., Peters, J., Booth, A., Mudway, I., Anstey, K.J. (2019): Air Pollution and Dementia: A Systematic Review. In: JAD, 2019, 70, Suppl 1, S. S145-S163

Pinart, M., Hussain, F., Shirali, S., Li, F., Zhu, J., Clark, A.R., Ammit, A.J., Chung, K.F. (2014): Role of mitogen-activated protein kinase phosphatase-1 in corticosteroid insensitivity of chronic oxidant lung injury. In: Eur J Pharmacol, 2014, 744, S. 108-114

Pinichka, C., Bundhamcharoen, K., Shibuya, K. (2015): Diseases Burden of Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD) Attributable to Ground-Level Ozone in Thailand: Estimates Based on Surface Monitoring Measurements Data. In: Glob J Health Sci, 2015, 8, S. 1-13

Pope, C.A. 3rd (2007): Mortality effects of longer term exposures to fine particulate air pollution: review of recent epidemiological evidence. In: Inhal Toxicol, 2007, 19 Suppl 1, S. 33-38

Prueitt, R.L., Goodman, J.E. (2011): The Global Burden of Ozone on Respiratory Mortality: No Clear Evidence for Association. In: Environ Health Perspect, 2011, 119, S. 158

Prueitt, R.L., Lynch, H.N., Zu, K., Sax, S.N., Venditti, F.J., Goodman, J.E. (2014): Weight-of-evidence evaluation of long-term ozone exposure and cardiovascular effects. In: Crit Rev Toxicol, 2014, 44, S. 791-822

Prüss-Üstün, A., Mathers, C., Corvalán, C., Woodwards, A. (2003): Introduction and Methods: Assessing the Environmental Burden of Disease at National and Local Levels. World Health Organization (WHO), Geneva, https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/publications/9241546204/en/

Prüss-Üstün, A., Wolf, J., Corvalán, C., Bos, R., Neira, M. (2016): Preventing disease through healthy environments. A global assessment of the burden of disease from environmental risks. Geneva: World Health Organization (WHO), Geneva, http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204585/1/9789241565196_eng.pdf

Pryor, S., Steyn, D. (1995): Hebdomadal and diurnal cycles in ozone time series from the Lower Fraser Valley, B.C. In: Atmos Environ, 1995, 29, S. 1007–1019

Rao, A., Ahmed, M.K., Taub, P.J., Mamoun, J.S. (2016): The Correlation between Maternal Exposure to Air Pollution and the Risk of Orofacial Clefts in Infants: a Systematic Review and Meta-Analysis. In: J Oral Maxillofac Res, 2016, 7, S. e2

Requia, W.J., Adams, M.D., Arain, A., Papatheodorou, S., Koutrakis, P., Mahmoud, M. (2018): Global Association of Air Pollution and Cardiorespiratory Diseases: A Systematic Review, Meta-Analysis, and Investigation of Modifier Variables. In: Am J Public Health, 2018, 108, S. S123-S130

Rodriguez-Villamizar, L.A., Berney, C., Villa-Roel, C., Ospina, M.B., Osornio-Vargas, A., Rowe, B.H. (2016): The role of socioeconomic position as an effect-modifier of the association between outdoor air pollution and children's asthma exacerbations: an equity-focused systematic review. In: Rev Environ Health, 2016, 31, S. 297-309

Rojas-Rueda, D., Vrijheid, M., Robinson, O., Gunn Marit, A., Grazuleviciene, R., Slama, R., Nieuwenhuijsen, M. (2019): Environmental Burden of Childhood Disease in Europe. In: Int J Environ Res Public Health, 2019, 16, S. 1084

Russell, K.E., Chung, K.F., Clarke, C.J., Durham, A.L., Mallia, P., Footitt, J., Johnston, S.L., Barnes, P.J., Hall, S.R., Simpson, K.D., Starkey, M.R., Hansbro, P.M., Adcock, I.M., Wiegman, C.H. (2016): The MIF Antagonist ISO-1 Attenuates Corticosteroid-Insensitive Inflammation and Airways Hyperresponsiveness in an Ozone-Induced Model of COPD. In: PloS one, 2016, 11, S. e0146102

Schmucker, C., Motschall, E., Antes, G., Meerpohl, J. (2013): Methoden des Evidence Mappings. Eine systematische Übersichtsarbeit. In: Bundesgesundheitsbl, 2013, 56, S. 1390-1397

Schneider, A., Cyrys, J., Breitner, S., Kraus, U., Peters, A., Diegmann, V., Neunhäuserer, L. (2018): Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid- Exposition in Deutschland. Umweltbundesamt (UBA), Dessau-Roßlau, https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/421/publikationen/abschlussbericht_no2_krankheitslast_final_2018_03_05.pdf

Shah, A.S., Langrish, J.P., Nair, H., McAllister, D.A., Hunter, A.L., Donaldson, K., Newby, D.E., Mills, N.L. (2013): Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. In: Lancet (Lond), 2013, 382, S. 1039-1048

Shah, A.S., Lee, K.K., McAllister, D.A., Hunter, A., Nair, H., Whiteley, W., Langrish, J.P., Newby, D.E., Mills, N.L. (2015a): Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. In: BMJ, 2015a, 350, S. h1295

Shah, A.S.V., Lee, K.K., McAllister, D.A., Hunter, A., Nair, H., Whiteley, W., Langrish, J.P., Newby, D.E., Mills, N.L. (2015b): Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. In: BMJ-British Medical Journal, 2015b, 350, S. h1295

Shah, P.S., Balkhair, T. (2011): Air pollution and birth outcomes: a systematic review. In: Environ Int, 2011, 37, S. 498-516

Shang, Y., Sun, Z., Cao, J., Wang, X., Zhong, L., Bi, X., Li, H., Liu, W., Zhu, T., Huang, W. (2013): Systematic review of Chinese studies of short-term exposure to air pollution and daily mortality. In: Environ Int, 2013, 54, S. 100-111

Shao, Q., Liu, T., Korantzopoulos, P., Zhang, Z., Zhao, J., Li, G. (2016): Association between air pollution and development of atrial fibrillation: A meta-analysis of observational studies. In: Heart Lung, 2016, 45, S. 557-562

Shea, B.J., Reeves, B.C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., Henry, D.A. (2017): AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. In: BMJ 2017, 358, S. j4008

Sherwood, R.L., Lippert, W.E., Goldstein, E. (1986): Effect of 0.64 ppm ozone on alveolar macrophage lysozyme levels in rats with chronic pulmonary bacterial infection. In: Environ Res, 1986, 41, S. 378-387

Siddika, N., Balogun, H.A., Amegah, A.K., Jaakkola, J.J. (2016): Prenatal ambient air pollution exposure and the risk of stillbirth: systematic review and meta-analysis of the empirical evidence. In: Occup Environ Med, 2016, 73, S. 573-581

Smith, K.R., Jerrett, M., Anderson, H.R., Burnett, R.T., Stone, V., Derwent, R., Atkinson, R.W., Cohen, A., Shonkoff, S.B., Krewski, D., Pope, C.A., 3rd, Thun, M.J., Thurston, G. (2009): Public health benefits of strategies to reduce greenhouse-gas emissions: health implications of short-lived greenhouse pollutants. In: Lancet (Lond), 2009, 374, S. 2091-2103

Solic, J.J., Hazucha, M.J., Bromberg, P.A. (1982): The acute effects of 0.2 ppm ozone in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: Am Rev Respir Dis, 1982, 125, S. 664-669

Song, X., Liu, Y., Hu, Y., Zhao, X., Tian, J., Ding, G., Wang, S. (2016): Short-Term Exposure to Air Pollution and Cardiac Arrhythmia: A Meta-Analysis and Systematic Review. In Int J Environ Res Public Health, 2016, 13, S. 642

Soriano, J.B., Abajobir, A.A., Abate, K.H., Abera, S.F., Agrawal, A., Ahmed, M.B., Aichour, A.N., Aichour, I., Aichour, M.T.E., Alam, K., Alam, N., Alkaabi, J.M., Al-Maskari, F., Alvis-Guzman, N., Amberbir, A., Amoako, Y.A., Ansha, M.G., Anto, J.M., Asayesh, H., Atey, T.M., Avokpaho, E., Barac, A., Basu, S., Bedi, N., Bensenor, I.M., Berhane, A., Beyene, A.S., Bhutta, Z.A., Biryukov, S., Boneya, D.J., Brauer, M., Carpenter, D.O., Casey, D., Christopher, D.J., Dandona, L., Dandona, R., Dharmaratne, S.D., Do, H.P., Fischer, F., Geleto, A., Ghoshal, A.G., Gillum, R.F., Ginawi, I.A.M., Gupta, V., Hay, S.I., Hedayati, M.T., Horita, N., Hosgood, H.D., Jakovljevic, M.B., James, S.L., Jonas, J.B., Kasaeian, A., Khader, Y.S., Khalil, I.A., Khan, E.A., Khang, Y.H., Khubchandani, J., Knibbs, L.D., Kosen, S., Koul, P.A., Kumar, G.A., Leshargie, C.T., Liang, X.F., Abd El Razek, H.M., Majeed, A., Malta, D.C., Manhertz, T., Marquez, N., Mehari, A., Mensah, G.A., Miller, T.R., Mohammad, K.A., Mohammed, K.E., Mohammed, S., Mokdad, A.H., Naghavi, M., Nguyen, C.T., Nguyen, G., Nguyen, Q.L., Nguyen, T.H., Ningrum, D.N.A., Nong, V.M., Obi, J.I., Odeyemi, Y.E., Ogbo, F.A., Oren, E., Mahesh, P.A., Park, E.K., Patton, G.C., Paulson, K., Qorbani, M., Quansah, R., Rafay, A., Rahman, M.H.U., Rai, R.K., Rawaf, S., Reinig, N., Safiri, S., Sarmiento-Suarez, R., Sartorius, B., Savic, M., Sawhney, M., Shigematsu, M., Smith, M., Tadese, F., Thurston, G.D., Topor-Madry, R., Tran, B.X., Ukwaja, K.N., van Boven, J.F.M., Vlassov, V.V., Vollset, S.E., Wan, X., Werdecker, A., Hanson, S.W., Yano, Y., Yimam, H.H., Yonemoto, N., Yu, C.H., Zaidi, Z., Zaki, M.E., Murray, C.J.L., Vos, T. (2017): Global, regional, and national deaths, prevalence, disability-adjusted life years, and years lived with disability for chronic obstructive pulmonary disease and asthma, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. In: Lancet Resp Med, 2017, 5, S. 691-706

Srebotnjak, T., Porsch, L., Friedrich, R. (2015): Methodische Grundlagen des Environmental Burden of Disease (EBD)-Ansatzes der WHO zur quantitativen Bewertung von umweltbedingten Krankheitslasten – Chancen, Risiken und Grenzen der Methodik aus naturwissenschaftlicher, rechtlicher und ethischer Perspektive („EBDreview“). Umweltbundesamt (UBA), Berlin, https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/378/publikationen/umwelt_und_gesundheit_05_2015_methodische_grundlagen_des_environment_burden_disease-ansatzes.pdf

Statistische Ämter des Bundes und der Länder (2014): Einwohner 1991 bis 2018 (WZ 2008). Statistisxche Ämter des Bundes und der Länder, Wiesbaden, https://www.statistik-bw.de/VGRdL/tbls/tab.jsp?rev=RV2014&tbl=tab20&lang=de-DE

Statistische Ämter des Bundes und der Länder. (2018): Ergebnisse des Zensus 2011 zum Download – erweitert. Statistische Ämter des Bundes und der Länder, Wiesbaden, https://www.zensus2011.de/DE/Home/Aktuelles/DemografischeGrunddaten.html?nn=3065474

Stieb, D.M., Chen, L., Eshoul, M., Judek, S. (2012): Ambient air pollution, birth weight and preterm birth: a systematic review and meta-analysis. In: Environ Res, 2012, 117, S. 100-111

Stieb, D.M., Judek, S., Burnett, R.T. (2002): Meta-analysis of time-series studies of air pollution and mortality: effects of gases and particles and the influence of cause of death, age, and season. In: J Air Waste Manag Assoc, 2002, 52, S. 470-484

Strak, M., Janssen, N., Beelen, R., Schmitz, O., Karssenberg, D., Houthuijs, D., van den Brink, C., Dijst, M., Brunekreef, B., Hoek, G. (2017): Associations between lifestyle and air pollution exposure: Potential for confounding in large administrative data cohorts. In: Environ Res, 2017, 156, S. 364-373

Strickland, M.J., Darrow, L.A., Klein, M., Flanders, W.D., Sarnat, J.A., Waller, L.A., Sarnat, S.E., Mulholland, J.A., Tolbert, P.E. (2010): Short-term associations between ambient air pollutants and pediatric asthma emergency department visits. In: Am J Respir Crit Care Med, 2010, 182, S. 307-316

Sun, Z., Li, F., Zhou, X., Wang, W. (2017): Generation of a Chronic Obstructive Pulmonary Disease Model in Mice by Repeated Ozone Exposure. In: JoVE, 2017, 126, S. 56095

Tang, L., Wang, Q.Y., Cheng, Z.P., Hu, B., Liu, J.D., Hu, Y. (2016): Air pollution and venous thrombosis: a meta-analysis. In: Sci Rep, 2016, 6, S. 32794

Tang, Y.M., Liu, X.N., Zhang, Q.J., Pan, J.J., He, T.J., Li, Q., Yu, C.H., Zhang, L. (2018): Chronic obstructive pulmonary disease deaths, disability-adjusted life years, and risk factors in Hubei province of mid-China, 1990-2015: the Global Burden of Disease Study 2015. In: Public Health, 2018, 161, S. 12-19

Teng, T.H., Williams, T.A., Bremner, A., Tohira, H., Franklin, P., Tonkin, A., Jacobs, I., Finn, J. (2014): A systematic review of air pollution and incidence of out-of-hospital cardiac arrest. In: J Epidemiol Community Health, 2014, 68, S. 37-43

Thomson, E.M., Pal, S., Guenette, J., Wade, M.G., Atlas, E., Holloway, A.C., Williams, A., Vincent, R. (2016): Ozone Inhalation Provokes Glucocorticoid-Dependent and -Independent Effects on Inflammatory and Metabolic Pathways. In: Toxicol Sci, 2016, 152, S. 17-28

Thomson, E.M., Pilon, S., Guenette, J., Williams, A., Holloway, A.C. (2018): Ozone modifies the metabolic and endocrine response to glucose: Reproduction of effects with the stress hormone corticosterone. In: Toxicol Appl Pharmacol, 2018, 342, S. 31-38

Tian, Y., Liu, H., Zhao, Z., Xiang, X., Li, M., Juan, J., Song, J., Cao, Y., Wang, X., Chen, L., Wei, C., Hu, Y., Gao, P. (2018): Association between ambient air pollution and daily hospital admissions for ischemic stroke: A nationwide time-series analysis. In: PLoS Med, 2018, 15, S. e1002668

Tobollik, M., Plass, D., Steckling, N., Zeeb, H., Wintermeyer, D., Hornberg, C. (2018): Das Konzept der umweltbedingten Krankheitslast [The Environmental Burden of Disease Concept]. In: Gesundheitswesen, 2018, 80, S. 154-159

Toward, T.J., Broadley, K.J. (2002): Airway function, oedema, cell infiltration and nitric oxide generation in conscious ozone-exposed guinea-pigs: effects of dexamethasone and rolipram. In: Br J Pharmacol, 2002, 136, S. 735-745

Triantaphyllopoulos, K., Hussain, F., Pinart, M., Zhang, M., Li, F., Adcock, I., Kirkham, P., Zhu, J., Chung, K.F. (2011): A model of chronic inflammation and pulmonary emphysema after multiple ozone exposures in mice. In: Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, 2011, 300, S. L691-700

Turner, M.C., Jerrett, M., Pope, C.A., 3rd, Krewski, D., Gapstur, S.M., Diver, W.R., Beckerman, B.S., Marshall, J.D., Su, J., Crouse, D.L., Burnett, R.T. (2016): Long-Term Ozone Exposure and Mortality in a Large Prospective Study. In: Am J Respir Crit Care Med, 2016, 193, S. 1134-1142

U.S. EPA (2013): Integrated Science Assessment for Ozone and Related Photochemical Oxidants. U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), Washington, https://www.epa.gov/isa/integrated-science-assessment-isa-ozone-and-related-photochemical-oxidants

U.S. EPA (2020): Integrated Science Assessment (ISA) for Ozone and Related Photochemical Oxidants (Final Report). U.S. Environmental Protection Agency (U.S. EPA), Washington, https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=348522

UBA (2018): Leistungsbeschreibung. ReFoPlan 2018. Thema: "Quantifizierung der Krankehtislast verursacht durch Ozon-Exposition in Deutschland für die Jahre 2007-2016". Umweltbundesamt (UBA), Dessau-Roßlau, https://www.evergabe-online.de/

UBA (2019a): Gesundheitsrisiken der Bevölkerung durch Feinstaub. Umweltbundesamt (UBA), Dessau-Roßlau, https://www.umweltbundesamt.de/daten/umwelt-gesundheit/gesundheitsrisiken-der-bevoelkerung-durch-feinstaub#textpart-1

UBA (2019b): Ozon-Belastung. Umweltbundesamt (UBA, Dessau-Roßlau, https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/ozon-belastung#textpart-8

UBA (2019c): Stickstoffdioxid-Belastung. Umweltbundesamt (UBA), Dessau-Roßlau, https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/stickstoffdioxid-belastung

Uh, S.T., Koo, S.M., Jang, A.S., Park, S.W., Choi, J.S., Kim, Y.H., Park, C.S. (2015): Proteomic differences with and without ozone-exposure in a smoking-induced emphysema lung model. In: Korean J Intern Med, 2015, 30, S. 62-72

Vanos, J.K., Hebbern, C., Cakmak, S. (2014): Risk assessment for cardiovascular and respiratory mortality due to air pollution and synoptic meteorology in 10 Canadian cities. In: Environ Pollut, 2014, 185, S. 322-332

Vawda, S., Mansour, R., Takeda, A., Funnell, P., Kerry, S., Mudway, I., Jamaludin, J., Shaheen, S., Griffiths, C., Walton, R. (2014): Associations between inflammatory and immune response genes and adverse respiratory outcomes following exposure to outdoor air pollution: a HuGE systematic review. In: Am J Epidemiol, 2014, 179, S. 432-442

Vella, R.E., Pillon, N.J., Zarrouki, B., Croze, M.L., Koppe, L., Guichardant, M., Pesenti, S., Chauvin, M.A., Rieusset, J., Geloen, A., Soulage, C.O. (2015): Ozone Exposure Triggers Insulin Resistance Through Muscle c-Jun N-Terminal Kinase Activation. In: Diabetes, 2015, 64, S. 1011-1024

Veroniki, A.A., Jackson, D., Bender, R., Kuss, O., Langan, D., Higgins, J.P.T., Knapp, G., Salanti, G. (2019): Methods to calculate uncertainty in the estimated overall effect size from a random-effects meta-analysis. In: Res Synth Methods, 2019, 10, S. 23-43

Vinikoor-Imler, L.C., Owens, E.O., Nichols, J.L., Ross, M., Brown, J.S., Sacks, J.D. (2014): Evaluating potential response-modifying factors for associations between ozone and health outcomes: a weight-of-evidence approach. In: Environ Health Perspect, 2014, 122, S. 1166-1176

Vrijheid, M., Martinez, D., Manzanares, S., Dadvand, P., Schembari, A., Rankin, J., Nieuwenhuijsen, M. (2011): Ambient air pollution and risk of congenital anomalies: a systematic review and meta-analysis. In: Environ Health Perspect, 2011, 119, S. 598-606

Wang, Y., Jia, M., Yan, X., Cao, L., Barnes, P.J., Adcock, I.M., Huang, M., Yao, X. (2017): Increased neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) promotes airway remodelling in chronic obstructive pulmonary disease. In: Clin Sci (Lond), 2017, 131, S. 1147-1159

Weichenthal, S., Pinault, L.L., Burnett, R.T. (2017): Impact of Oxidant Gases on the Relationship between Outdoor Fine Particulate Air Pollution and Nonaccidental, Cardiovascular, and Respiratory Mortality. In: Sci Reps, 2017, 7, S. 16401

Wengler, A., Rommel, A., Plaß, D., Gruhl, H., Leddin, J., Porst, M., Anton, A., von der Lippe, E. (2019): ICD-Codierung von Todesursachen: Herausforderungen bei der Berechnung der Krankheitslast in Deutschland. In: Bundesgesundheitsbl, 2019, 62, S. 1485-1492

Werthamer, S., Schwarz, L.H., Soskind, L. (1970): Bronchial epithelial alterations and pulmonary neoplasia induced by ozone. In: Pathol Microbiol, 1970, 35, S. 224-230

WHO (2005): WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. World Health Organization (WHO), Geneva, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69477/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf;jsessionid=A2A0C88667808827F985026316C09FD1?sequence=1

WHO (2006): WHO Air quality guidelines for particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. Global update 2005. Summary of risk assessment. World Health Organitation (WHO), Geneva, https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/69477/WHO_SDE_PHE_OEH_06.02_eng.pdf?sequence=1

WHO (2013a): Health risks of air pollution in Europe – HRAPIE project Recommendations for concentration–response functions for cost–benefit analysis of particulate matter, ozone and nitrogen dioxide. World Health Organization (WHO), Copenhagen, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/234026/e96933.pdf?ua=1

WHO (2013b): Review of evidence on health aspects of air pollution - REVIHAAP Project. World Health Organization (WHO), Copenhagen, http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0004/193108/REVIHAAP-Final-technical-report.pdf

WHO (2016): Ambient air pollution: a global assessment of exposure and burden of disease. World Health Organization (WHO), Geneva, https://www.who.int/phe/publications/air-pollution-global-assessment/en/

WHO (2020): Frequently asked questions on estimations of attributable burden of disease due to a risk factor. World Health Organization (WHO), Geneva, https://www.who.int/quantifying_ehimpacts/faqs/en/#7

Wiegman, C.H., Li, F., Clarke, C.J., Jazrawi, E., Kirkham, P., Barnes, P.J., Adcock, I.M., Chung, K.F. (2014): A comprehensive analysis of oxidative stress in the ozone-induced lung inflammation mouse model. In: Clin Sci (Lond), 2014, 126, S. 425-440

Wiegman, C.H., Michaeloudes, C., Haji, G., Narang, P., Clarke, C.J., Russell, K.E., Bao, W., Pavlidis, S., Barnes, P.J., Kanerva, J., Bittner, A., Rao, N., Murphy, M.P., Kirkham, P.A., Chung, K.F., Adcock, I.M. (2015): Oxidative stress-induced mitochondrial dysfunction drives inflammation and airway smooth muscle remodeling in patients with chronic obstructive pulmonary disease. In: J Allergy Clin Immunol, 2015, 136, S. 769-780

Williams, A.S., Eynott, P.R., Leung, S.Y., Nath, P., Jupp, R., De Sanctis, G.T., Resnick, R., Adcock, I.M., Chung, K.F. (2009): Role of cathepsin S in ozone-induced airway hyperresponsiveness and inflammation. In: Pulm Pharmacol Ther, 2009, 22, S. 27-32

Wolffe, T.A.M., Whaley, P., Halsall, C., Rooney, A.A., Walker, V.R. (2019): Systematic evidence maps as a novel tool to support evidence-based decision-making in chemicals policy and risk management. In: Environ Int, 2019, 130, S. 104871

Wong, T.W., Lau, T.S., Yu, T.S., Neller, A., Wong, S.L., Tam, W., Pang, S.W. (1999): Air pollution and hospital admissions for respiratory and cardiovascular diseases in Hong Kong. In: Occup Environ Med, 1999, 56, S. 679-683

Yan, M., Liu, Z., Liu, X., Duan, H., Li, T. (2013): Meta-analysis of the Chinese studies of the association between ambient ozone and mortality. In: Chemosphere, 2013, 93, S. 899-905

Yang, B.Y., Qian, Z., Howard, S.W., Vaughn, M.G., Fan, S.J., Liu, K.K., Dong, G.H. (2018): Global association between ambient air pollution and blood pressure: A systematic review and meta-analysis. In: Environ Pollut, 2018, 235, S. 576-588

Yang, H., Li, S., Sun, L., Zhang, X., Cao, Z., Xu, C., Cao, X., Cheng, Y., Yan, T., Liu, T., Wang, Y. (2019): Smog and risk of overall and type-specific cardiovascular diseases: A pooled analysis of 53 cohort studies with 21.09 million participants. In: Environ Res, 2019, 172, S. 375-383

Yang, H.J., Liu, X., Qu, C., Shi, S.B., Liang, J.J., Yang, B. (2017): Main air pollutants and ventricular arrhythmias in patients with implantable cardioverter-defibrillators: A systematic review and meta-analysis. In: Chronic Dis Transl Med, 2017, 3, S. 242-251

Yang, W.S., Wang, X., Deng, Q., Fan, W.Y., Wang, W.Y. (2014): An evidence-based appraisal of global association between air pollution and risk of stroke. In: Int J Cardiol, 2014, 175, S. 307-313

Yang, W.S., Zhao, H., Wang, X., Deng, Q., Fan, W.Y., Wang, L. (2016): An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer. In: Eur J Cancer Prev, 2016, 25, S. 163-172

Ying, Z., Allen, K., Zhong, J., Chen, M., Williams, K.M., Wagner, J.G., Lewandowski, R., Sun, Q., Rajagopalan, S., Harkema, J.R. (2016): Subacute inhalation exposure to ozone induces systemic inflammation but not insulin resistance in a diabetic mouse model. In: Inhal Toxicol, 2016, 28, S. 155-163

Yonchuk, J.G., Foley, J.P., Bolognese, B.J., Logan, G., Wixted, W.E., Kou, J.P., Chalupowicz, D.G., Feldser, H.G., Sanchez, Y., Nie, H., Callahan, J.F., Kerns, J.K., Podolin, P.L. (2017): Characterization of the Potent, Selective Nrf2 Activator, 3-(Pyridin-3-Ylsulfonyl)-5-(Trifluoromethyl)-2H-Chromen-2-One, in Cellular and In Vivo Models of Pulmonary Oxidative Stress. In: J Pharmacol Exp Ther, 2017, 363, S. 114-125

Yoon, H.K., Cho, H.Y., Kleeberger, S.R. (2007): Protective role of matrix metalloproteinase-9 in ozone-induced airway inflammation. In: Environ Health Perspect, 2007, 115, S. 1557-1563

Yoon, S.J., Oh, I.H., Seo, H.Y., Kim, E.J. (2014): Measuring the burden of disease due to climate change and developing a forecast model in South Korea. In: Public Health, 2014, 128, S. 725-733

Zanobetti, A., Schwartz, J. (2008): Mortality displacement in the association of ozone with mortality: an analysis of 48 cities in the United States. In: Am J Respir Crit Care Med, 2008, 177, S. 184-189

Zeng, Y., Lin, R., Liu, L., Liu, Y., Li, Y. (2019): Ambient air pollution exposure and risk of depression: A systematic review and meta-analysis of observational studies. In: Psychiatry Res, 2019, 276, S. 69-78

Zhang, J.J., Wei, Y., Fang, Z. (2019): Ozone Pollution: A Major Health Hazard Worldwide. In: Front Immunol, 2019, 10, S. 2518

Zhang, R., Lei, W., Tie, X., Hess, P. (2004): Industrial emissions cause extreme urban ozone diurnal variability. In: Proc Natl Acad Sci U S A, 2004, 101, S. 6346-6350

Zhang, M., Fei, X., Zhang, G.Q., Zhang, P.Y., Li, F., Bao, W.P., Zhang, Y.Y., Zhou, X. (2016a): Role of neutralizing anti-murine interleukin-17A monoclonal antibody on chronic ozone-induced airway inflammation in mice. In: Biomed Pharmacother, 2016a, 83, S. 247-256

Zhang, S., Li, G., Tian, L., Guo, Q., Pan, X. (2016b): Short-term exposure to air pollution and morbidity of COPD and asthma in East Asian area: A systematic review and meta-analysis. In: Environ Res, 2016b, 148, S. 15-23

Zhang, X., Bao, W., Fei, X., Zhang, Y., Zhang, G., Zhou, X., Zhang, M. (2018): Progesterone attenuates airway remodeling and glucocorticoid resistance in a murine model of exposing to ozone. In: Mol Immunol, 2018, 96, S. 69-77

Zhao, L., Liang, H.R., Chen, F.Y., Chen, Z., Guan, W.J., Li, J.H. (2017a): Association between air pollution and cardiovascular mortality in China: a systematic review and meta-analysis. In: Oncotarget, 2017a, 8, S. 66438-66448

Zhao, R., Chen, S., Wang, W., Huang, J., Wang, K., Liu, L., Wei, S. (2017b): The impact of short-term exposure to air pollutants on the onset of out-of-hospital cardiac arrest: A systematic review and meta-analysis. In: Int J Cardiol, 2017b, 226, S. 110-117

Zhao, T., Markevych, I., Janßen, C., Nowak, D., Steckling-Muschack, N., Heinrich, J. (2020): Ozone exposure and health effects: a protocol for an umbrella review and effect-specific systematic maps. In: BMJ open, 2020, 10, S. e034854

Zhao, T., Markevych, I., Nowak, D., Heinrich, J., Steckling-Muschack, N. (2019): Ambient ozone exposure and health effects: a systematic review of epidemiological studies. In: PROSPERO, 2019, 23/04/2019; Zugang am 12.10.2020 unter https://www.crd.york.ac.uk/prospero) unter der Registrierungsnummer CRD42019123064

Zhao, T., Markevych, I., Romanos, M., Nowak, D., Heinrich, J. (2018): Ambient ozone exposure and mental health: A systematic review of epidemiological studies. In: Environ Res, 2018, 165, S. 459-472

Zheng, X.Y., Ding, H., Jiang, L.N., Chen, S.W., Zheng, J.P., Qiu, M., Zhou, Y.X., Chen, Q., Guan, W.J. (2015): Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. In: PloS one, 2015, 10, S. e0138146

Zhong, J., Allen, K., Rao, X., Ying, Z., Braunstein, Z., Kankanala, S.R., Xia, C., Wang, X., Bramble, L.A., Wagner, J.G., Lewandowski, R., Sun, Q., Harkema, J.R., Rajagopalan, S. (2016): Repeated ozone exposure exacerbates insulin resistance and activates innate immune response in genetically susceptible mice. In: Inhal Toxicol, 2016, 28, S. 383-392

Zychowski, K.E., Lucas, S.N., Sanchez, B., Herbert, G., Campen, M.J. (2016): Hypoxia-induced pulmonary arterial hypertension augments lung injury and airway reactivity caused by ozone exposure. In: Toxicol Appl Pharmacol, 2016, 305, S. 40-45