

Richtwerte für Stickstoffdioxid (NO₂) in der Innenraumluft

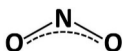
Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR)

Vorbemerkung

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK/AOLG als Vorgängerorganisation des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR) hatte Stickstoffdioxid (NO₂) in der Innenraumluft erstmals 1998 bewertet und auf der Grundlage einer noch recht kleinen Datenbasis Richtwerte für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft abgeleitet [1]. Ein Jahrzehnt später hat die Weltgesundheitsorganisation (WHO) die verfügbare Literatur ausgewertet und Leitwerte für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft veröffentlicht [2]. Die aktuellsten Zusammenstellungen des Kenntnistanandes zur gesundheitlichen Wirkung eingeatmeten Stickstoffdioxids liegen von der Gesundheitsbehörde Kanadas [3] und der US-amerikanischen Umweltschutzbehörde [4] vor. Im Folgenden fasst der AIR die relevanten Ergebnisse aus diesen Quellen sowie aus neueren Studien zusammen.

1 Stoffidentifikation

- Systematischer Name Stickstoffdioxid
- Synonyme Nitrogenoxid
- CLP-Index-Nr 007-002-00-0
- EG-Nr 233-272-6
- CAS-Nr 10102-44-0
- Summenformel NO₂, N₂O₄
- Strukturformel:



Physikalische und chemische Eigenschaften

Reines Stickstoffdioxid ist ein rotbraunes Gas und steht in einem druck- und temperaturabhängigen Gleichgewicht mit seinem farblosen Dimer, dem Distickstofftetroxid.

Es wirkt oxidierend und brandfördernd, ist schwerer als Luft und hat einen stechenden Geruch. NO₂ reagiert sofort mit Wasser und bei Anwesenheit von Sauerstoff fast vollständig zu Salpetersäure [2].

- Molekulargewicht 46,01 g/mol
- Schmelzpunkt –11,2 °C
- Siedepunkt 21,15 °C
- Umrechnungsfaktor (bei 1013 hPa, 25 °C) 1 ml/m³ = 1,882 mg/m³; 1 mg/m³ = 0,531 ml/m³

2 Exposition

Stickstoffoxide werden bei allen Arten von Verbrennungsvorgängen freigesetzt. In der Außenluft sind neben den natürlichen Quellen (z. B. Vulkanismus, Vegetationsbrände, mikrobiologische Umsetzungen im Boden) vor allem die anthropogenen Quellen bei der gezielten Verbrennung von stickstoffhaltigem Material (z. B. fossilen Brennstoffen im motorisierten Straßenverkehr) relevant [5]. In Innenräumen können insbesondere Heizen mit fossilen Brennstoffen, Kochen mit Gas, Zigarettenrauch und Kerzenbrand deutlich zur Belastung beitragen. Nach Schätzungen wurden 2015 deutschlandweit 38 % der NO₂-Emissionen durch den Verkehr, 25 % durch die Energiewirtschaft, 15 % durch Industrie und Gewerbe, 11 % durch die Landwirtschaft und 11 % durch Haus-

halt/Kleinverbraucher sowie weitere kleinere Aktivitäten verursacht [6].

2.1 Außenluft

Eine umfassende Auswertung der Außenluftqualität im Jahr 2017 in Deutschland liegt auf der Basis von aggregierten Daten aus den Luftmessnetzen der Bundesländer und des Umweltbundesamtes vor [7]. Im ländlichen Bereich lagen die NO₂-Konzentrationen 2017 im Jahresmittel unter 10 µg/m³ und im städtischen Hintergrund bei 21 µg/m³. Die mittlere Konzentration der verkehrsnahen Stationen liegt seit 2016 unter 40 µg/m³, wobei noch an einer Vielzahl von Stationen Werte oberhalb des Grenzwertes gemessen wurden. Die Höhe der NO₂-Konzentration in der Außenluft ist vor allem durch die Nähe zu lokalen Emissionsquellen, insbesondere durch den Verkehr in Ballungsräumen, bestimmt und weist nur geringe jahreszeitliche Schwankungen auf.

2.2 Innenraumluft

Die Gehalte von NO₂ in der Innenraumluft hängen von der NO₂-Konzentration in der Außenluft, der Lüftungsrate sowie von zusätzlichen Quellen im Innenraum ab. In der **Tab. 1** sind die Ergebnisse von NO₂-Gehalten in der Innenraumluft von europäischen Wohnungen und Gemeinschaftseinrichtungen zusammengestellt. Ein klarer zeitlicher Trend der Innenraumluftkonzentrationen ist nicht erkennbar, wohl aber ein Rückgang der höheren Gehalte im zeitlichen Verlauf. In Gemeinschaftsräumen von Schulen und einer Kindertagesstätte zeigten sich im Vergleich zu

Tab. 1 Stickstoffdioxid-Konzentration in der Luft von Innenräumen in Europa (passive Probenahme, in $\mu\text{g}/\text{m}^3$)

Referenz	N	Mittelwert	Min–Max	Ort; Dauer der Messung	Land, Jahr der Messungen
<i>Wohninnenräume</i>					
Simoni et al. 2002 [10]	140	42	2–189	Wohnungen; 1 Woche; Winter	Italien, 1991–92
	140	30	8–151	Wohnungen; 1 Woche; Sommer	
Garcia Algar et al. 2004 [11]	625	6 ^b	0,3–89	Wohnraum; 1–2 Wochen	England, 1993–95
Cotterill & Kingham 1997 [9]	40	25	4–118	Wohnzimmer; 2 Woche	England, 1994
Kousa et al. 2001 [29]	175	18	–	Wohnungen; 48 h	Finnland, 1996–97
	33	43	–	Wohnungen; 48 h	Tschechien, 1996–97
	50	27	–	Wohnungen; 48 h	Schweiz, 1996–97
Cyrus et al. 2000 [8]	204	15 ^a	–	Wohnraum; 1 Woche	Deutschland, Erfurt, 1995–96
	200	17 ^a	–		Deutschland, Hamburg, 1995–96
Topp et al. 2004 [12]	777	15 ^a	BG-84	Wohnraum; 2 Wochen	Deutschland, 1995–98
Garcia Algar et al. 2004	340	24 ^b	1,3–118	Wohnraum; 1–2 Wochen	Spanien, 1996–98
Sakai et al. 2004 [13]	27	7	0–11	Wohnungen; 24 h	Schweden, 1998
Lai et al. 2004 [14]	43	27	–	Wohnungen; 48 h	England, 1998–2000
Sorensen et al. 2005 [15]	49	17 ^a	–	Schlafzimmer; 2 Tage; <8 °C	Dänemark, 1999–2000
	40	13 ^a	–	Schlafzimmer; 2 Tage; >8 °C	
Gallelli et al. 2002 [16]	89	25	–	Schlafzimmer; 1 Woche	Italien, 2000
Kornatit et al. 2010 [17]	30	15	7,8–22	Wohnraum; 1 Woche; Winter	England, 2000
	30	25	21–29	Wohnraum; 1 Woche; Sommer	England, 2001
Stranger et al. 2007 [18]	18	33	12–65	Wohnungen; 1 Woche	Belgien, 2001–02
Wichmann et al. 2010 [19]	18	9	3–16	Wohnungen; 2 Woche	Schweden, 2003–04
Valero et al. 2009 [20]	8	36 ^a	16–67	Wohnraum; 48 h; Innenstadt	Spanien, 2003–04
	20	32 ^a	18–48	Wohnraum; 48 h; ländlich	
Bozkurt et al. 2015 [21]	15	37	–	Wohnungen; 24 h; Sommer	Türkei, 2006
		57	–	Wohnungen; 24 h; Winter	
Schembari et al. 2013 [22]	54	39	15–118	Wohnungen; 1 Woche	Spanien, 2008–09
Meier et al. 2015 [23]	80	10 ^a	–	Wohnungen; 1 Woche	Schweiz, 2011–12
Dėdėlė & Miškinytė 2016 [24]	12	–	9–36	Wohnungen; 2 Woche	Litauen, 2014
<i>Gemeinschaftseinrichtungen</i>					
Stranger et al. 2007 [18]	27	57	14–158	Schulen; 1 Woche	Belgien, 2002–03
Wichmann et al. 2010 [19]	6	17	3–47	Schulen; 2 Woche	Schweden, 2003–04
Wichmann et al. 2010 [19]	10	12	2–25	Vorschule; 2 Woche	Schweden, 2003–04
Jovanovic et al. 2014 [25]	3	15	8–22	Schule; 1 Woche	Serbien, 2012
Rivas et al. 2014 [26]	39	30	5–69	Schulen; 1 Woche	Spanien, 2012–13

BG Bestimmungsgrenze; * niedrigster und höchster Wert in allen Einrichtungen

^aMedian

^bgeometrisches Mittel

Wohninnenräumen ähnliche mittlere Konzentrationen. Aktuelle Angaben zum Vorkommen von NO_2 in der Innenraumluft von Gebäuden in Deutschland wurden nicht gefunden. Untersuchungen von 1995/96 in 201 Hamburger Wohnräumen und in 204 Erfurter Wohnräumen ergaben mediane NO_2 -Gehalte von

17 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (95. Perzentil: 33 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) bzw. von 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (95. Perzentil: 37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) [8].

Deutlich höhere Gehalte werden in Innenräumen beobachtet, wenn spezifische Quellen wie Gasherde, offene Feuerstellen, Gaskocher, Öl- und Petroleumlampen vorhanden sind oder Tabak geraucht wird [5, 8, 9].

2.3 Beziehung Innenraum- zu Außenluft und personenbezogene Exposition

Aus den Daten von 16 europäischen Studien wurden Verhältnisse der mittleren (medianen) Innenraumluftgehalte zu Konzentrationen in der Außenluft

(vor Wohnungen oder an Messstationen in räumlicher Nähe) berechnet. Es ergaben sich Verhältnisse zwischen Innen- und Außenluft (I/A) von 0,6 bis 1,1, in der Mehrzahl zwischen 0,7 und 1,0. In einer umfangreichen deutschen Studie aus den Jahren 1995/96 wurde im Sommer ein I/A-Verhältnis von 0,8 und im Winter von 0,5 beobachtet [8]. Besonderen Einfluss auf die Konzentration in der Innenraumluft hatte das Kochen mit Gas, gefolgt von den Lüftungsbedingungen und den Außenluftkonzentrationen. Neuere Ergebnisse liegen hierzu nicht vor. Wenn in Innenräumen Quellen mit hoher NO₂-Freisetzung vorhanden sind und wenig gelüftet wird, kann das Innen- zu Außenverhältnis durchaus in den Bereich von 2,8 steigen [5, 16, 27].

Verschiedene Studien zeigten insbesondere beim Fehlen von Innenraumquellen eine Abhängigkeit der Innenraumluftgehalte von der Nähe zu einer Straße bzw. mit der Außenluftbelastung [9, 11, 28–35]. Meng et al. [36] kommen in einer Metaanalyse von 15 Studien zu dem Ergebnis, dass nur bei der Betrachtung von 24-Stunden-Werten eine hohe Korrelation (0,72) zwischen der Innenraum- und Außenluft vorliegt. Der Korrelationskoeffizient sinkt jedoch auf 0,42 ab, wenn alle Studien zusammen betrachtet werden, da sich bei Langzeitstudien praktisch keine Korrelation findet (0,16). In mehreren Studien zeigte sich ein starker Zusammenhang zwischen dem Anteil der personenbezogenen Exposition aus der Außenluft und den stationär in der Außenluft gemessenen Konzentrationen [37–39]. Aufgrund der hohen zeitlichen und räumlichen Veränderungen in den NO₂-Gehalten wäre eine personenbezogene Expositionsabschätzung grundsätzlich hilfreich [40]. Da diese bislang aber nur selten eingesetzt wurde, wird hier ein großes Entwicklungspotential gesehen [3].

3 Toxikokinetik

Beim NO₂ spricht man von einer reaktiven Aufnahme in der epithelialen Schleimschicht. Das bedeutet, dass nicht die geringe Wasserlöslichkeit von NO₂, sondern die Reaktion mit Substanzen in der Schleimschicht der geschwindigkeitsbestimmende Schritt ist [4, 41–43]. Die potentiell

len reaktiven Substrate (Ascorbinsäure, Harnsäure, Glutathion oder Vitamin E) variieren bzgl. ihrer Konzentrationen zum einen innerhalb des respiratorischen Traktes und zum anderen zwischen den verschiedenen Spezies. Zudem kann eine Unterversorgung bei einigen Individuen vorliegen [44, 45]. Die Bedeutung dieser Konzentrationsunterschiede in Bezug auf Gewebeschäden ist noch nicht verstanden, aber im alveolären Raum wäre die Schleimschicht dünn genug, dass Modellierungen zufolge, NO₂ in hohen Konzentration (>19 mg/m³) und bei Erschöpfung der reaktiven Substrate zum tiefer gelegenen Gewebe diffundieren könnten [46].

Bei der Aufnahme wird NO₂ zu Nitrit reduziert, wodurch dessen physiologische Konzentration aber nur unwesentlich verändert wird. Andererseits werden manche Substrate zu organischen Radikalen oxidiert, die potentiell Gewebe schädigen könnten [4].

In Versuchen mit fünf/sechs tracheotomierten Beagles wurde die Durchlassrate von NO₂ in die Lunge in Abhängigkeit von Mund- und Nasenatmung, der NO₂-Luftkonzentration und der Atemrate untersucht. Bei Mundatmung stieg die NO₂-Durchlassrate bei Atemraten zwischen 2 und 8 l/min kontinuierlich bei beiden Luftkonzentrationen (1,9 und 9,4 mg/m³) von ca. 30 % auf über 60 % an. Einen ähnlichen Anstieg der Durchlassrate gab es bei Nasenatmung nur bei der höheren Luftkonzentration von 9,4 mg/m³ (von 30 % auf 70 %); bei der Konzentration von 1,9 mg/m³ zeigte sich nur ein Anstieg von 20 % auf 30 % [47].

Zudem ist die Absorption von der Atemrate abhängig, so stieg die Absorption im gesamten respiratorischen Trakt bei nicht-tracheotomierten Hunden, bei einer Exposition von 9,4 mg/m³ von 77 % bei einer Atemrate von 5,5 l/min auf 94 % bei einer Atemrate von 10,5 l/min [47].

Mundatmung tritt vermehrt bei Kindern, Älteren und Menschen mit Atemwegserkrankungen auf. Bei Untersuchungen mit Asthmatikern (0,56 mg NO₂/m³) stieg die Deposition in den tiefen Atemwegen von 72 % unter Ruhebedingungen auf 87 % bei körperlicher Anstrengung [48].

4 Gesundheitliche Wirkungen

Die gesundheitlichen Wirkungen von Stickstoffdioxid in der Luft von Innenräumen sind in zahlreichen klinischen Studien unter kontrollierten Expositionsbedingungen, in epidemiologischen Studien und auch tierexperimentell untersucht worden [2–4, 49, 50]. Die wesentlichen Ergebnisse dieser Studien werden im Folgenden zusammengefasst.

Eingeatmetes Stickstoffdioxid gelangt bis in den unteren Atemtrakt und reagiert mit antioxidativen Substanzen in der Schleimhaut. Die gebildeten Radikale könnten Schädigungen von Typ-I-Pneumozyten und Zilien-tragenden Epithelzellen hervorrufen, die in der Folge durch weniger empfindliche Typ-II-Pneumozyten und Clara-Zellen ersetzt werden. Nach langfristigem Einatmen erhöhter Konzentrationen von Stickstoffdioxid kommt es zu einem Emphysem-ähnlichen Umbau des Lungengewebes.

Bei NO₂-Expositionen wurden auch extrapulmonale Wirkungen wie z. B. eine Verminderung der arteriellen Sauerstoffpartialdrucks oder eine Zunahme der Schichtdicke der inneren und mittleren Arterien-Gefäßwand beobachtet.

4.1 Wirkungen bei kurzzeitiger Exposition

Klinische Humanstudien unter definierten Expositionsbedingungen gegenüber Stickstoffdioxid in der Luft wurden sowohl an gesunden Probanden als auch an Probanden mit Atemwegserkrankungen, insbesondere an Asthmatikern, durchgeführt. Darüber hinaus liegen viele bevölkerungsbezogene Studien vor. In tierexperimentellen Kurzzeitstudien wurde besonders der Frage nachgegangen, ob eine Exposition gegenüber NO₂ Asthma auslösen kann.

4.1.1 Kontrollierte Expositionsstudien an gesunden Probanden

Die Wirkungen eingeatmeten Stickstoffdioxids beim Menschen nach einmaliger oder wiederholter Kurzzeitexposition unter kontrollierten Expositionsbedingungen wurden bis heute in etwa 50 Studien untersucht.

Als klinisch gesund wurden in den Studien Probanden angesehen, die in der Anamnese weder Herz-Kreislauferkrankungen noch Lungenerkrankungen, insbesondere Asthma und COPD, angaben und nicht Tabak rauchten. In vielen Studien betätigten sich die Probanden während der Exposition körperlich (z. B. jede halbe Stunde zehn Minuten lang), wodurch diese ein erhöhtes Atemminutenvolumen erreichten. Die Probanden dienten dabei als ihre eigenen Kontrollen.

Bis $1,9 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ führte auch eine mehrstündige Exposition bei körperlicher Anstrengung zu keinen nachteiligen gesundheitlichen Effekten [2, 51]. Erste Hinweise auf eine Überempfindlichkeit (Hyperreagibilität) der Bronchien traten ab $2,9 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ auf. Eine verschlechterte Lungenfunktion mit erhöhtem Atemwegswiderstand zeigte sich überwiegend ab $3,8 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$. Die Lungenfunktionsveränderung erreichte dabei jedoch noch nicht ein Ausmaß, das üblicherweise als advers angesehen wird [52]. In einigen Studien fanden sich in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit (BALF) Hinweise auf die Entwicklung einer Entzündung in den tieferen Atemwegen von gesunden Probanden. Nach wiederholter Kurzzeitexposition bis zu insgesamt 16 h gegenüber Stickstoffdioxid unter kontrollierten Bedingungen erscheint die Entzündung im Atemtrakt etwas stärker ausgeprägt zu sein [49].

4.1.2 Kontrollierte Expositionsstudien an Probanden mit Asthma

Die Empfindlichkeit der Atemwege gegenüber NO_2 wurde mithilfe biologischer (Allergene von Milben, Katzen oder Birken), chemischer (Carbachol, Methacholin, Histamin) oder physikalischer Provokationsmittel (kalte trockene Luft) geprüft. In den über dreißig Studien an erwachsenen Probanden mit überwiegend leichtem Asthma zeigte sich eine große Variabilität in der Atemwegsreagibilität auf Stickstoffdioxid [53–55].

Die verfügbaren Studien im Konzentrationsbereich zwischen $0,19$ und $0,38 \text{ mg}/\text{m}^3$ variieren z. T. erheblich im Studiendesign. Entsprechend inkonsistent sind die Studienergebnisse und erschweren die Bewertung. So wurde bei $0,19 \text{ mg}$

NO_2/m^3 in einer Studie [56] eine signifikante Verschlechterung des spezifischen Atemwegswiderstandes gefunden, während in vier anderen Studien kein adverser Effekt auf den spezifischen Atemwegswiderstand, die spezifische Atemwegsleitfähigkeit oder das forcierte Ausatemvolumen (FEV_1) festgestellt wurde [57–60].

Im Konzentrationsbereich zwischen $0,38$ und $0,51 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ fanden hingegen fünf von elf Studien [61–65] einen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der kurzfristigen inhalativen NO_2 -Exposition und der Zunahme an Atemwegsreagibilität bei den untersuchten Personen mit Asthma.

In der einzigen Studie an Kindern und Jugendlichen mit Asthma im Alter von 8–16 Jahren wurden keine signifikanten Effekte nach dreistündiger Exposition gegenüber $0,57 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ ($n=34$) beobachtet [66].

Neben der Hyperreagibilität wurden in einigen Studien auch verschiedene Marker für entzündliche Prozesse bei Asthmatikern durch eingeatmetes NO_2 untersucht. Eine halbstündige Exposition gegenüber $0,49 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ führte in einer Studie zu einer statistisch signifikant erhöhten Konzentration des Komplement-getriggerten adhäsionsfördernden Glykoproteins Mac-1 im Blut [64]. Überwiegend zeigten sich erhöhte Konzentrationen verschiedener Marker für entzündliche Wirkungen erst ab $1,9 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ bei ein- oder mehrstündiger Exposition.

4.1.3 Metaanalysen von kontrollierten Expositionsstudien

Die Metaanalysen unterscheiden sich in der Auswahl der Studien und in der Methodik der Auswertung und kamen zu teilweise widersprüchlichen Befunden. Basierend auf 20 Studien an Asthmatikern und 5 Studien an gesunden Probanden leitete Folinsbee [67] eine signifikante Zunahme der bronchialen Reagibilität ab $0,19 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ bei Asthmatikern und ab $1,9 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ bei Gesunden ab. Bereits in dieser Metaanalyse fiel auf, dass die Atemwegsreagibilität von Asthmatikern bei $0,19 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ nur in Ruhe signifikant zunimmt, jedoch nicht bei körperlicher Betätigung. Kjaergaard und Rasmussen [68] vermuteten eine biphasische Dosis-Wirkungsbeziehung und wie-

sen auf eine zu geringe statistische Aussagekraft vieler Studien hin.

Goodman et al. [54] werteten 28 klinische Studien zur Atemwegsreagibilität mit einer Kurzzeitexposition zwischen 0,5 und 6 h gegenüber NO_2 -Konzentrationen zwischen $0,19$ und $1,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ aus. Zu den untersuchten Zielparametern gehörten die Höhe der Provokationsdosis, die Lungenfunktion (FEV_1) und die Anzahl der Patienten mit erhöhter Atemwegsreagibilität. Die Autorinnen fanden in diesem Konzentrationsbereich keine eindeutige Dosis-Wirkungsbeziehung für Atemwegsreagibilität. Die Stratifikationen der Studienparameter Aktivität während der Exposition (in Ruhe/körperliche Anstrengung), Expositionsart (Mundstück/Kammer) und Provokationsart (spezifisch/nicht spezifisch) ergaben ebenfalls eine Abhängigkeit vom Studiendesign. In der Metaanalyse zeigten sich statistisch signifikante, aber kleine Effekte der Zielparameter, die von den Autorinnen als klinisch nicht relevant eingeschätzt wurden.

Die Metaanalyse von Hesterberg et al. [69] umfasste 50 kontrollierte Kurzzeitstudien an gesunden Probanden und an Asthmatikern hinsichtlich der Endpunkte Atemwegsüberempfindlichkeit, Lungenfunktionsänderung, Lungenentzündung, immunologische Reaktionen und extrapulmonale Wirkungen von NO_2 . Bei Gesunden gab es unterhalb $1,9 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ keine Hinweise auf Immunantworten und Entzündungen in der Lunge, erst nach mehrstündiger Exposition gegenüber $3,8 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ stiegen Neutrophile und Zytokine in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit an. Eine signifikante Änderung der Lungenfunktion oder eine erhöhte Infektionsanfälligkeit zeigte sich nur einmal in einer Studie mit widersprüchlichen Auswertungen. Für Asthmater sahen die Autoren in den Studien bis $1,1 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ keine Entzündungen oder erhöhte Immunantworten in der Lunge, auch wenn eine Forschergruppe eine Zunahme proinflammatorischer Prozesse in Studien mit körperlicher Anstrengung ab $0,49 \text{ mg NO}_2/\text{m}^3$ verzeichnete. Eine Atemwegshyperreagibilität auf unspezifische Reize oder spezifische Allergene wird ebenfalls bis $1,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ nicht erwartet, obwohl empfindliche Personen auch bei $0,38 \text{ mg}/\text{m}^3$ reagieren könnten.

Brown [53] sah in seiner Metaanalyse eine signifikante Zunahme der unspezifischen Atemwegsreagibilität von Asthmatikern nach einstündiger Exposition bei 0,19 mg NO₂/m³ sowie nach 30-minütigen Expositionen von 0,38–0,51 mg/m³ in Ruhe. Der Autor schätzte die Wirkungen in Ruhe als gesundheitlich relevant an, da bei einem Viertel der Probanden aus 5 Studien, für die geeignete Daten vorlagen, sich die Provokationsdosis halbierte. Die Veränderung der Atemwegsreagibilität ist nach diesen Analysen lognormalverteilt und der Median lag bei 75 % der Provokationsdosis. Eine Abnahme der Provokationsdosis um die Hälfte wurde als möglicher Indikator einer Adversität diskutiert [70], neuere Bewertungen unterstützen diese Ansicht jedoch nicht (z. B. [52]).

4.1.4 Epidemiologische Untersuchungen

In einer US-amerikanischen Studie mit 5–12jährigen Kindern mit Asthma ($n=30$) führte die Zubereitung von Speisen auf einem Gasherd in der Wohnung bei einer viertägigen Messung zu einem medianen NO₂-Gehalt von 84 µg/m³ (22,6–519 µg/m³). Ein zehnfacher Anstieg des 24 Stundenmittelwertes in der Wohnung im Vergleich zum Vortag war mit einer signifikant häufigeren Einnahme eines Asthmamedikaments in der Nacht verbunden. Zwischen NO₂ und Lungenfunktion sowie der Häufigkeit an Asthmasymptomen wurde kein Zusammenhang beobachtet [71].

Der Einfluss von kurzzeitig erhöhten Schadstoffkonzentrationen in der Außenluft auf den Gesundheitszustand war Gegenstand vieler epidemiologischer Studien. Die jüngst durchgeführten Metaanalysen weisen auf Zusammenhänge zwischen einer Reihe von Verunreinigungen (einschließlich NO₂) in der Außenluft und chronisch-obstruktiver Lungenerkrankungen (COPD) [72–74], Atemwegserkrankungen anhand von Krankenhausweisungen von Kindern [75], mittleren und schweren Asthmaanfälle bei Kindern und Erwachsenen [76] oder Zunahmen einer allergischen Rhinitis [77] hin. Eine kausale Zuordnung zu einzelnen Stoffen war bislang jedoch nicht möglich. Zudem weisen die Metaanalysen auf eine starke Heterogenität zwischen den Studien hin,

so dass die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren sind.

4.1.5 Tierexperimentelle Untersuchungen

In umfangreichen Übersichtsarbeiten sind die tierexperimentellen Kurzzeituntersuchungen zu NO₂ zusammengestellt (z. B. [3, 4]), deren wesentliche Eckpunkte im Folgenden kurz dargestellt werden.

Studien an verschiedenen Tierarten ergaben bei Expositionszeiten zwischen einmalig über zwei Stunden bis hin zu 7 h über bis zu 14 Tagen Effekte auf die Lungenclearance und eine Beeinträchtigung der Zilienfunktion ab Konzentrationen über 9,5 mg NO₂/m³. Bei einer Exposition zwischen 1 und 7 h ergaben sich unterschiedliche Ergebnisse bezüglich einer Wirkung auf Anzahl, Funktion und Morphologie von Alveolarmakrophagen. Lediglich die Phagozytoseaktivität der Makrophagen war im Tierexperiment einheitlich bei einer Exposition gegenüber 1,9–9,5 mg NO₂/m³ für 1–7 Tage eingeschränkt. Im Bereich von 0,9 bis 1,1 mg/m³ wurden bei Expositionszeiten zwischen einer Woche und einem Monat kein Einfluss auf die Empfindlichkeit gegenüber bakteriellen und viralen Infektionen, keine erhöhte Mortalität bei bakteriellen Infektionen oder Veränderungen der Bakterienclearance beobachtet. Ab Konzentrationen zwischen 1,9 und 9,5 mg/m³ über 2–48 h war die Empfindlichkeit gegenüber bakteriellen Infektionen der Atemwege erhöht.

Verschiedene Studien versuchten, allergische Reaktionen im Tierexperiment zu verifizieren. So wurden in drei Studien an Mäusen, die mittels Ovalbumin sensibilisiert wurden, bei einer Exposition gegenüber 1,3–9,5 mg NO₂/m³ für drei Stunden an einem Tag oder wiederholt bis sechs Stunden an drei aufeinander folgenden Tagen keine Zeichen einer verstärkter Entzündung beobachtet. Bei einer Studie an Ratten wurde nach Sensibilisierung mittels Hausstaubmilbenallergen und Exposition mit 9,5 mg NO₂/m³ über drei Stunden eine erhöhte Immunreaktion und Erhöhung von Neutrophilen und Eosinophilen in den Atemwegen gefunden [78]. Aufgrund der großen pathophysiologischen Unterschiede zwischen den verschiedenen Tierarten und dem Menschen

wird die Risikoabschätzung für den Endpunkt Atemwegssensibilisierung jedoch als unzuverlässig angesehen [79, 80].

4.2 Wirkungen bei langfristiger Exposition

4.2.1 Epidemiologische Studien bei überwiegender Innenraumexposition

In über zwanzig Beobachtungsstudien sowie zwei Interventionsstudien wurden gesundheitliche Wirkungen des Heizens und/oder Kochens mit Gas untersucht. Kritisch an diesen Studien ist, dass die Exposition gegenüber NO₂ in diesen Studien in der Regel mithilfe von Passivsammlern über eine Woche bis zu vier Monaten [81] ermittelt wurde, so dass der Einfluss von kurzzeitigen Spitzenkonzentrationen damit überwiegend unbekannt blieb. Zudem gab es meistens keine Informationen zu Ko-Expositionen. Auch wenn quantitative Auswertungen bzgl. der NO₂-Exposition beim Kochen mit Gas fehlen, bekräftigte die Metaanalyse von Lin et al. [82] die Assoziation von Kochen mit Gas und dem Auftreten von Asthma bei Kindern.

In zwei australischen Interventionsstudien [83, 84] wurden Gasheizungen in australischen Schulen durch andere Heizsysteme ersetzt. Dies führte zu einer Abnahme von respiratorischen Symptomen und von Asthmaanfällen. Da neben NO₂ auch andere Verbrennungsprodukte reduziert wurden, ließ sich ein kausaler Zusammenhang mit NO₂ nicht abschließend belegen.

Neben NO₂ gibt es eine Reihe weiterer Noxen (z. B. Passivrauch, Allergene von Schimmelpilzen, Milben, Kakerlaken, Hunden und Nagetieren), die als Auslöser von Asthma-Anfällen in Frage kommen. Daher besteht eine erhebliche Unsicherheit hinsichtlich der Belastbarkeit der epidemiologischen Studien darin, dass bekannte relevante, Asthmaanfälle auslösende Quellen [85] im Innenraum vielfach nicht oder nur teilweise mituntersucht wurden. Zudem wurden häufig auch keine spirometrischen Messungen zum Grad der Erkrankung an Asthma durchgeführt, sondern lediglich die Häufigkeit des Auftretens von Asthma-ähnlichen Symptomen telefonisch abgefragt. Weitere Einflussfaktoren wie der Zugang

zur medizinischen Versorgung oder sozio-ökonomische Faktoren konnten nicht hinreichend ausgeschlossen werden [81].

Insgesamt ergaben sich in Langzeitstudien bis zu vier Monaten entweder keine oder allenfalls geringe Effekte durch NO₂ auf die Lungenfunktion. Bei Kindern mit Asthma ergaben sich Zusammenhänge mit Atemwegssymptomen, Schwere des Asthmas oder erhöhtem Medikamentenbedarf bei mittleren NO₂-Konzentrationen zwischen 38–90 µg/m³ [81, 86–90], jedoch nicht bei Kleinkindern. Bei Kleinkindern ist zu beachten, dass sich Asthma in der Altersgruppe unter 5 Jahren nicht sicher diagnostizieren lässt.

4.2.2 Epidemiologische Studien basierend auf Außenluftkonzentrationen

Außenluft gilt als relevante Quelle für NO₂, wenn es keine primären Quellen in den Innenräumen gibt (Abschn. 2.3). Zu NO₂ in der Außenluft liegt eine Vielzahl von Studien vor und insbesondere in den letzten Jahrzehnten nahm auch die Publikationsrate von Studien zu, die den Zusammenhang zwischen belasteter Außenluft und Morbidität untersuchten [91, 92].

Verglichen mit den Auswertungen 2008 verzeichnete die US-EPA 2016 eine erhöhte Evidenz für einen ursächlichen Zusammenhang für mehrere Endpunkte. Ein ursächlicher Zusammenhang zwischen chronisch erhöhter NO₂-Exposition und kardiovaskulären Effekten, Diabetes, Schwangerschaftsergebnisse, Gesamtmortalität und Krebs wurde nicht mehr als inadäquat, sondern als möglich eingestuft und bzgl. der respiratorischen Effekte geht man jetzt von einem wahrscheinlichen Zusammenhang aus [4]. Die kanadische Gesundheitsbehörde hat die Evidenz für diese Endpunkte ähnlich einstuft [3]. Das UBA veröffentlichte 2018 ein Forschungsprojekt, in dem die Autoren die epidemiologische Datenlage mittels eines neu erarbeiteten Kriterienkatalogs analysierten. Die Autoren ermittelten eine starke Evidenz für kardiovaskuläre Effekte und moderate Evidenzen für Diabetes, Bluthochdruck, ischämische Herzkrankheiten, Herzinsuffizienz, Schlaganfälle, COPD, Asthma [93].

Epidemiologische Langzeitstudien sind bzgl. der spezifischen Wirkung einer

Substanz aus der Vielzahl der (verkehrsbedingten) Schadstoffbelastungen schwer zu beurteilen: in der Regel korreliert NO₂ mit anderen Verunreinigungen der Außenluft, so dass ein ursächlicher Zusammenhang von NO₂ mit den untersuchten Endpunkten nicht sicher abgeleitet werden kann. Zudem birgt die Abschätzung der Exposition in Langzeitstudien erhebliche Unsicherheiten, da sich der Anteil mit kurzzeitigen hohen Expositionen bis z. B. 0,5 mg NO₂/m³ (z. B. beim Aufenthalt in städtischen Straßenschluchten oder in Kraftfahrzeugen im Stau) ohne ein personal Monitoring nur schwer abbilden lässt [94, 95].

Zudem ist der Einfluss anderer Verunreinigungen der Außenluft unzureichend untersucht, so dass das NO₂-Potential nicht sicher beziffert werden kann [4]. Möglicherweise handelt es sich bei NO₂ lediglich um einen Marker für verbrennungstypische Schadstoffe [94]. Die WHO sieht daher die Notwendigkeit, neben den in epidemiologischen Studien üblichen Adjustierungen, verstärkt Multi-Schadstoff-Modelle zu berücksichtigen, um insbesondere die Relevanz einzelner Schadstoffe bzw. Inhaltsstoffe abschätzen zu können [96]. Es gibt einige Studien, die darauf hinweisen, dass NO₂ auch bei Konzentrationen unterhalb des EU-Außenluftgrenzwertes schädlich wirken könnte [4, 97, 98]. Jedoch liegen auch in der neueren Literatur nur begrenzt Studien vor, die auf verbesserten Modellen zur Expositionsschätzung beruhen [99] oder hinreichende Multi-Schadstoff-Modelle verwenden. Daher bleibt die komplexe Problematik aus Ko-Expositionen und Ko-Faktoren weitestgehend ungelöst. Somit lässt sich auf der Basis der bisherigen epidemiologischen Studien und Metaanalysen eine eindeutige alleinige Wirkung von NO₂ nicht aufzeigen [100].

4.2.3 Tierexperimentelle Untersuchungen

In umfangreichen Übersichtsarbeiten sind die tierexperimentellen Untersuchungen zusammengestellt [3, 4, 49, 50].

Eine Reihe experimenteller Studien wurden von einer japanischen Arbeitsgruppe publiziert. Sie exponierten männliche Wistar-Ratten ganztägig ($n=6$ je Gruppe) für 1, 2, 4, 8, 12 und 16 Wochen

mit 0,075, 2,3 und 7,5 mg/m³ und zeigten, dass sich NO₂-bedingt dosis- und zeitabhängig die Lipidperoxidation erhöhte und die Enzymaktivitäten des antioxidativen Schutzsystems änderten [101]. In den folgenden chronischen Studien wurden die Tiere ($n=3-12$) ganztägig für 9, 18 und 27 Monate mit 0, 0,075, 0,75 und 7,5 mg/m³ NO₂ exponiert. In diesen Untersuchungen zeigte sich dosis- und zeitabhängig eine Verringerung des arteriellen Sauerstoffpartialdrucks, eine Zunahme der Dicke der Alveolenwände, eine Veränderung des alveolären und bronchiolären Epithels und Bildung interstitieller Ödeme (signifikant ab 0,75 mg/m³). Die Lipidperoxidation war bereits ab 0,075 mg/m³ signifikant erhöht [102–104].

In einer weiteren Langzeitstudie (bis zu 2 Jahre) an 10 männlichen Wistar-Ratten (keine Kontrollgruppe) führte eine kontinuierliche Exposition gegenüber 3,8 mg NO₂/m³ zu einem Verlust von Zilien in den terminalen Bronchien und Veränderungen der Bronchiolen [105].

Nach 33monatiger ganztägiger kontinuierlicher Exposition von 9 Sprague-Dawley-Ratten (Kontrolle 12) gegenüber 1,5 mg NO₂/m³ fanden sich leichte Vergrößerungen der Alveolen und eine Zunahme alveolärer elastischer Fasern [106]. In einer weiteren Langzeituntersuchung dieser Arbeitsgruppe an 18 männlichen Sprague-Dawley-Ratten gegenüber 0 oder 3,8 mg NO₂/m³ (in den ersten 69 Tagen nur 1,5 mg NO₂/m³) zeigte sich bei der exponierten Gruppe ein Verlust von Zilien und Veränderungen in den terminalen Bronchiolen [107].

In zwei neueren Studien wurde versucht, den Einfluss von NO₂ auf allergische Reaktionen im Tiermodell zu beleuchten. Han et al. [108] untersuchten den potentiellen Einfluss von NO₂ auf die allergische Atemwegsentszündung am Rattenmodell. In Ratten, die 2 oder 5 mg/m³ für 28 Tage und 5 h/Tag ausgesetzt waren, wurde ein erhöhter Zellschaden im Lungenepithelgewebe, eine erhöhte Infiltration von Entzündungszellen beobachtet sowie dosisabhängig mehr Schleim in den Lungenzellen nachgewiesen als in den Kontrollen. Ebenfalls dosisabhängig wurde eine erhöhte mRNA Expression des Schleim-assoziierten Gens MUC5AC festgestellt sowie eine zunehmende Hoch-

und Runterregulierung Asthma-assoziiertes Gene. Die ermittelten Faktoren waren generell kleiner als zwei, so dass die Adversität fraglich ist. In einem weiteren Experiment (5 mg/m³, 42 Tage, 5 h/Tag) zeigte sich, dass NO₂ die OVA induzierte allergische Reaktion (Einströmen von Entzündungszellen im peribronchialen und perivaskulären Raum, Verdickung der Atemwegswände, Hyperplasie der Basalmembran) verstärkt.

In einer anderen Studie wurden BALB/c-Mäuse während der gesamten Schwangerschaft fünf Stunden je Tag mit 4,7 mg/m³ NO₂ (n=51) oder Luft (n=50) exponiert [109]. In der Nachkommenschaft der NO₂ exponierten Mäuse wurden am ersten und siebten Tag nach der Geburt eine erhöhte Zellinfiltration und eine erhöhte Collagen-Ablagerung in den Lungen beobachtet. Dieser Effekt war jedoch nach 21 oder 42 Tage nicht mehr erkennbar. Die restliche Nachkommenschaft wurde in der 7. oder 8. Woche mit Ovalbumin (OVA) sensibilisiert und provoziert (30 min/Tag für 7 Tage). In der Nachkommenschaft (n=40–43 je Gruppe) wurden verschiedene Entzündungsparameter gemessen, wobei die OVA-induzierten Effekte bei maternaler NO₂-Exposition signifikant verstärkt auftraten (OVA-IgE-Serumkonzentration, Hyperreagibilität (Lungenwiderstand, Ausatmungswiderstand, Lungendehnbarkeit) und Symptome für Atemwegsentszündung (Infiltration von Entzündungszellen in peribronchiales und perivaskuläres Gewebe, Collagenablagerungen, Metaplasie der Schleimzellen)).

4.3 Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Zur Frage eines reproduktions- oder entwicklungsstoxischen Potenzials von Stickstoffdioxid liegen nur wenige tierexperimentelle Untersuchungen vor. Bei Ratten wurde vereinzelt ein verringertes fötales Wachstum, geringeres Geburtsgewicht und eine verzögerte neuromotorische Entwicklung gefunden.

Die Anzahl der epidemiologischen Studien, die eine negative Assoziation zwischen NO₂ und fetalem Wachstum, geringem Geburtsgewicht oder Frühgeburten nimmt zwar zu, jedoch ist die Rolle von

NO₂ als Einzelsubstanz nicht geklärt [3, 4]. Eine abschließende Bewertung dieses Endpunktes ist daher derzeit nicht möglich.

4.4 Mutagenität und Kanzerogenität

Angesicht seiner hohen Reaktivität könnte Stickstoffdioxid z. B. über Radikalreaktionen Schäden an der DNA herbeiführen. Mechanistisch werden u. a. eine Desaminierung von Purinen oder eine Nitrosamin-Bildung diskutiert [49]. NO₂ zeigte sich in hohen Konzentrationen (>11,3 mg/m³) in bakteriellen Testsystemen als mutagen. In-vivo ergaben sich überwiegend negative Ergebnisse, lediglich bei hohen Konzentrationen von 5–20 mg/m³ wurde ein Anstieg von DNA-Strangbrüchen, DNA-Protein-Quervernetzungen oder die Entstehung von Mikrokernen beobachtet [110] bzw. bei 15–55 mg/m³ wurden vermehrt Chromosomenaberrationen und Mutationen verzeichnet [3].

Eine valide Kanzerogenitätsstudie liegt bisher nicht vor. In den tierexperimentellen Langzeitstudien zeigten sich keine Hinweise auf ein krebserzeugendes Potenzial. Wenn NO₂ mit anderen Oxidantien kombiniert verabreicht wurde, ergab sich bei Mäusen ein tumorpromovierender Effekt auf der Basis der Bildung von freien Radikalen und der Lipidperoxidation [111]. Auch in einer Studie an Ratten ergaben sich nach Initiation mit einem Nitrosamin und 17-monatiger kontinuierlicher Exposition bei 7,6 mg NO₂/m³ Hinweise auf eine tumorpromovierende Wirkung, jedoch nicht unterhalb von 0,8 mg NO₂/m³ [112].

Der Endpunkt Kanzerogenität wurde auch in epidemiologischen Studien und Metaanalysen analysiert [113–117]. Auch in diesen Studien ist die NO₂-Konzentration als Marker für Verkehrsemissionen zu verstehen, so dass die zum Teil gefundenen signifikanten Assoziationen zu erhöhten NO₂-Konzentrationen für die ursächliche Bewertung nicht herangezogen werden können.

5 Geruchswahrnehmung

Eine neuere, als valide eingestufte Untersuchung fand eine Geruchswahrneh-

mungsschwelle (ODT₅₀) von 0,23 mg NO₂/m³ [118]. Dieses Ergebnis ist vor allem bei der Bewertung von Studien zu beachten, in denen subjektive Symptome berichtet wurden.

6 Bewertung

Nach Ansicht verschiedener internationaler Organisationen ließ sich aus kontrollierten klinischen Expositionsstudien an gesunden Probanden und Asthmatikern für Kurzzeitexpositionen um eine halbe bis mehrere Stunden ein ursächlicher Zusammenhang einer Exposition gegenüber NO₂ mit Wirkungen auf die Atemwege, insbesondere hinsichtlich einer Verschlechterung von Asthma, belegen [3, 94, 119, 120]. Als unterstützend können Hinweise aus bevölkerungsbezogenen Studien gesehen werden, z. B. im Hinblick auf Krankenhauseinweisungen von Kindern wegen eines Asthmaanfalls.

Für die Ableitung von Kurzzeitrichtwerten für NO₂ sieht die Weltgesundheitsorganisation eine Stunde als relevanteste Expositionsdauer an [94]. Auch wenn in epidemiologischen Kurzzeitstudien Expositionsdaten bis 24 h erhoben wurden, sieht die Weltgesundheitsorganisation keinen Bedarf für zusätzliche 24 Stundenkurzzeitwerte [94]. Als niedrigste beobachtete wirkungsbezogene Konzentration (Lowest observed effect concentration – LOEC) nach einer Kurzzeitexposition kann bei Asthmatikern eine Konzentration um 0,5 mg NO₂/m³ angesehen werden. Bei dieser Konzentration fand sich bei Erwachsenen mit Asthma eine statistisch signifikante Zunahme der Expression des adhäsionsfördernden Glykoproteins Mac-1, das einen Marker für entzündliche Prozesse auf zellulärer Ebene darstellt. Zudem konnte bei dieser NO₂-Expositionshöhe in mehreren klinischen Expositionsstudien eine statistisch signifikante Zunahme der Hyperreagibilität bei asthmatischen Personen beobachtet werden.

In Langzeitstudien zeigten sich Hinweise auf Wirkungen von NO₂ in der Innenraumluft auf die Atemwege von Kindern, wegen des Einflusses anderer Verunreinigungen der Innenraumluft (z. B. bei der Verwendung von gasbetriebenen Öfen oder Heizungen) sowie angesichts sozioökonomischer Störgrößen las-

sen sich diese Studien nicht abschließend bewerten. Hinsichtlich der Notwendigkeit der Festsetzung von Langzeitwerten diskutiert die Weltgesundheitsorganisation, ob eine Begrenzung der NO₂-Exposition mithilfe von Kurzzeitwerten relevanter sein könnte als über Langzeitwerte. Beispielsweise konnten Rombout et al. [121] tierexperimentell zeigen, dass bei gleicher Gesamtdosis die Effekte auf das bronchiale Epithel bei hoher vierwöchiger intermittierender Exposition (6 h/d) stärker ausfallen als bei niedrigerer kontinuierlicher Exposition. Auch das Infektionsrisiko scheint bei kurzzeitigen Spitzenkonzentrationen größer auszufallen [122]. Darüber hinaus ist ungeklärt, ob es auch zur Auslösung von Langzeitwirkungen einer bestimmten Mindestkonzentration von NO₂ bedarf.

6.1 Bestehende Regelungen und Bewertungen

Arbeitsplatz mit Tätigkeiten mit Gefahrstoffen

Der Arbeitsplatzgrenzwert für Beschäftigte mit Tätigkeiten mit Stickstoffdioxid beträgt 0,95 mg/m³ [123]. Damit schloss sich der Ausschuss für Gefahrstoffe der Bewertung der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft an, die 0,95 mg NO₂/m³ als maximale Arbeitsplatzkonzentration vorgeschlagen hatte [50]. Für die Festlegung des MAK-Wertes für NO₂ hatte die MAK-Kommission Kammerstudien an gesunden Probanden sowie Ergebnisse tierexperimenteller Langzeituntersuchungen herangezogen. Bei gesunden Erwachsenen zeigten sich nach bis zu dreistündiger Exposition gegenüber 2,9 und 3,8 mg NO₂/m³ entzündliche Veränderungen in den Atemwegen, die bei 1,1 mg/m³ nur geringfügig auftraten. Daher sind nach Auffassung der MAK-Kommission bei Beschäftigten nach einer achtstündigen Exposition gegenüber bis zu 0,95 mg NO₂/m³ keine relevanten Effekte zu erwarten [50].

Der europäische Wissenschaftliche Ausschuss für Begrenzungen der Arbeitsplatzexposition hat sich der Auffassung der MAK-Kommission angeschlossen und dieselben Werte abgeleitet [124]. Die EU-Kommission hat die Werte 0,5 mg NO₂/m³ und 0,96 mg NO₂/m³ in die Liste

der nicht-bindenden Arbeitsplatz-Richtgrenzwerte aufgenommen [125].

Außenluft

Die US-amerikanische Umweltschutzbehörde hatte 1971 erstmals einen Jahreswert für Stickstoffdioxid von 0,1 mg/m³ festgelegt. Zum Schutz vor Kurzzeiteffekten wurde 2010 zusätzlich ein Stundenmittelwert von 0,19 mg NO₂/m³ eingeführt. Als wesentliches Argument hierfür wurde angeführt, dass in den Wirkungsstudien nur oberhalb dieser NO₂-Konzentrationen gesundheitliche Effekte beobachtet worden sind [118, 119].

Im US-Bundesstaat Kalifornien gelten seit 2010 ein 1-Stundenkurzzeitwert von 0,34 mg/m³ und ein Jahresmittelwert von 0,056 mg/m³ [126].

Die Regierung von Australien hat nationale Grenzwerte von 0,23 mg/m³ (1 h) bzw. 0,056 mg/m³ (für ein Jahr) festgelegt [127].

Das Regionalbüro für Europa der Weltgesundheitsorganisation hatte 2000 in ihren Luftgüteleitlinien auf der Grundlage einer niedrigsten beobachteten Wirkungskonzentration (LOEC) von 0,38–0,57 mg NO₂/m³ für kleine, aber signifikante Veränderungen der Lungenfunktion bei Probanden mit leichtem Asthma einen auf eine Stunde bezogenen Kurzzeitleitwert von 0,2 mg NO₂/m³ vorgeschlagen [128]. Zusätzlich leitete das Regionalbüro einen Langzeitleitwert (bezogen auf ein Jahr) von 0,04 mg NO₂/m³ ab. Hierbei wurden Abschätzungen zugrunde gelegt, nach denen eine Erhöhung der NO₂-Konzentration der Innenraumluft (vor allem durch die Nutzung von Gasheizungen) um 0,03 mg/m³ (gemessen als 2-Wochenmittel mit einem personenbezogenen Sammler) bei Kindern im Alter von 5–12 Jahren zu einer 20 %igen Risikoerhöhung für Atemwegserkrankungen führen könnte [127]. Bei der Festlegung des Langzeitwertes bezog sich die WHO zudem auf die Ausführungen in den WHO-Environmental Health Criteria (EHC) zu Stickstoffoxiden von 1997. Aus einem Review der seinerzeit vorliegenden epidemiologischen Studien folgerten die Autoren, dass Erkrankungen der unteren Atemwege bei Kindern von 5 bis 12 Jahren gehäuft bei Innenraumluftkonzentrationen von 0,038–0,056 mg/m³ (Jahres-

mittelwert) auftreten. Auf der Grundlage der Hintergrundbelastung von 0,015 mg/m³ und des Zusammenhangs, dass signifikante Effekte ab zusätzlichen NO₂-Belastungen von 0,028 mg/m³ auftraten, wurde ein Leitwert von 0,04 mg/m³ vorgeschlagen. Diese Vorschläge wurden in die europäische Luftqualitätsrichtlinie 2008/50/EG [129] übernommen und im Rahmen der Umsetzung dieser Richtlinie in deutsches Recht mit der 39. Bundesimmissionsschutz-Verordnung verbindlich festgelegt. Das Regionalbüro der WHO hat inzwischen mit einer Überprüfung der Leitwerte für NO₂ in der Außenluft begonnen [94].

Von einer Arbeitsgruppe des Vereins Deutscher Ingenieure (VDI) wurden in einer Übersichtsarbeit die gesundheitsrelevanten Wirkungen von Stickstoffdioxid zusammengefasst [130]. Bei der Festlegung des Kurzzeitwertes in der VDI-Richtlinie 2310-12 ging der VDI von einer LOAEC von 0,4–0,5 und einer NOAEC von 0,2 mg/m³ für die Verstärkung der Wirkung unspezifischer Reize bei jugendlichen Personen mit leichten Formen von Asthma aus. Unter Verwendung eines Sicherheitsfaktors von 2 wurde in einem ersten Schritt ein Kurzzeitwert von 0,1 mg/m³ als Stundenmittelwert abgeleitet. Ein Langzeitwert wurde vom VDI wegen der in epidemiologischen Studien nicht identifizierbaren Effektkonzentration nicht abgeleitet.

Wohninnenräume und Innenraumarbeitsplätze (ohne Tätigkeit mit Gefahrstoffen)

Die damalige Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK/AOLG hatte Stickstoffdioxid in der Innenraumluft erstmals 1998 bewertet und einen Kurzzeitgefahrenwert (Richtwert II_K) von 0,35 mg NO₂/m³ (bezogen auf eine halbe Stunde) und einen Langzeitgefahrenwert (Richtwert II_L) von 0,06 mg NO₂/m³ (bezogen auf eine Woche) abgeleitet [Ad-hoc-Arbeitsgruppe 1998]. Vorsorgewerte (Richtwerte I) wurden damals nicht festgelegt.

Im Rahmen der gesundheitlichen Bewertung der Luftqualität in Innenräumen hatte die Weltgesundheitsorganisation 2010 auch den Kenntnisstand zur Wirkung von Stickstoffdioxid überprüft.

Im Ergebnis wurden der 1-Stundenkurzzeitwert von 0,2 mg NO₂/m³ und der Jahresmittelwert von 0,04 mg NO₂/m³, der auf Studien in Innenräumen beruhte (s. oben), beibehalten, da keine Studien dagegen sprachen [2].

Die kanadische Gesundheitsbehörde hatte erstmals 1987 Leitwerte für die Luftqualität von Wohnräumen festgesetzt. Der Kurzzeitwert für eine Stunde betrug 0,48 mg NO₂/m³ und der Langzeitwert über ein Jahr 0,1 mg NO₂/m³. Im Rahmen der Neubewertung 2015 wurden diese Leitwerte überprüft. Mit Hinblick auf die technische Machbarkeit (z. B. durch Ersatz von Gasheizungen durch elektrische Heizungen) wurde ein Einstundenwert von 0,17 mg NO₂/m³ bzw. ein Jahresmittelwert (gemessen über mindestens 24 h) von 0,02 mg NO₂/m³ Innenraumluft festgelegt [131].

Die US-amerikanische Umweltbehörde empfiehlt, den o. g. Langzeitwert von 0,1 mg NO₂/m³ Außenluft (gemessen über 24 h) auch zur Bewertung der Qualität der Innenraumluft zu verwenden [132].

Die französische Behörde für Lebensmittelsicherheit, Umwelt und Arbeitsschutz hatte 2013 einen Kurzzeitrichtwert (1 h) von 0,2 mg/m³ und einen Langzeitrichtwert für Expositionen länger als ein Jahr von 0,02 mg/m³ vorgeschlagen. Eine verbindliche regulatorische Festsetzung ist bislang allerdings noch nicht erfolgt [133].

6.2 Ableitung von Richtwerten für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft

6.2.1 Kurzzeitrichtwerte für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft

Als wesentlichen Endpunkt sieht der Ausschuss für Innenraumrichtwerte die irritativ-entzündliche Wirkung von Stickstoffdioxid im Atemtrakt an. Bei einer kurzzeitigen Exposition gegenüber 0,5 mg NO₂/m³ fand sich im Blut von (überwiegend leichten) Asthmatikern eine statistisch signifikante erhöhte Konzentration des adhäsionsfördernden Glykoproteins Mac-1, das als ein Marker für entzündliche Prozesse auf zellulärer Ebene angesehen werden kann. Da es sich um Erhöhungen innerhalb des üblichen Vor-

kommens dieses Markers im Blut der Probanden handelte, kann diese entzündliche Wirkung noch nicht als advers angesehen werden (LOEC – lowest observed effect concentration). Zudem wurden klinisch relevante Lungeneffekte nicht beobachtet. Unterstützend können die Ergebnisse zur Reagibilität der Atemwege von Probanden mit Asthma gegenüber einer NO₂-Exposition herangezogen werden. Auch wenn im Bereich von 0,2 bis 1 mg NO₂/m³ keine eindeutige Konzentrations-Wirkungsbeziehung aufgezeigt werden konnte, gibt es einige Studien, die bei Konzentrationen um 0,5 mg NO₂/m³ eine statistisch signifikante Zunahme der Hyperreagibilität bei Personen mit leichtem Asthma feststellten, die noch nicht als advers angesehen wird [52]. Insgesamt schätzt der AIR eine einstündige NO₂-Exposition bei 0,5 mg NO₂/m³ als niedrigste beobachtete Wirkungskonzentration (LOEC) bei Probanden mit leichtem Asthma ein.

Kurzzeitrichtwert II. Zur Ableitung eines Kurzzeitrichtwertes II für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft geht der AIR für den Endpunkt entzündliche Wirkungen in den Atemwegen von einer LOEC von 0,5 mg NO₂/m³ bei Personen mit leichtem Asthma aus. Gemäß Basisschema [134] kann eine niedrigste nachteilige Wirkungskonzentration (lowest adverse effect concentration – LAEC) mit dem Faktor 3 abgeschätzt werden, damit ergäbe sich eine LAEC von 1,5 mg NO₂/m³. Studien unterstützen diese Abschätzung. Beispielsweise zeigten sich nach einer dreistündigen Exposition gegenüber 1,9 mg NO₂/m³ erste Veränderungen in der Lungenfunktion von Asthmatikern [135].

Die interindividuelle Variabilität berücksichtigt der AIR üblicherweise mit einem Faktor von 10 [133]. Eine aktuelle Auswertung von Johansson et al. [136] von Studien mit Stickstoffdioxid unterstützt diese Annahme, dass dies auch Menschen mit Asthma einschließt. Nach dieser Auswertung betragen die Unterschiede zwischen der LOAEC für Gesunde und der LOAEC für Asthmatiker etwa den Faktor 4–8 [135]. Da es sich bei den oben herangezogenen Studien bereits um Studien mit einer empfindlichen Bevölkerungsgruppe (leichte Asthmatiker) handelte, hält der Ausschuss einen Faktor

von 3 für die interindividuelle Variabilität zur Berücksichtigung schwererer Asthmagrade für ausreichend.

Aus einer Studie an Kindern und Jugendlichen (Alter 8–16 Jahre) ergab sich kein eindeutiger Hinweis, dass asthmatische Kinder bei einer NO₂-Belastung von 0,57 mg/m³ empfindlicher auf Stickstoffdioxid reagieren als asthmatische Erwachsene [137]. Dennoch hält der Ausschuss einen Faktor von 2 zur Berücksichtigung der besonderen Empfindlichkeit von Kindern für angemessen, da Kleinkinder, die eine höhere relative Atemrate im Vergleich zu achtjährigen Kindern oder Jugendlichen aufweisen, nicht untersucht wurden. Damit ergibt sich als Kurzzeitrichtwert II (Gefahrenwert) für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft eine Konzentration von 1,5 mg/m³: [3 × 2] = 0,25 mg NO₂/m³, gemessen über eine Stunde.

Kurzzeitrichtwert I. Zur Ableitung eines Kurzzeitrichtwertes I für NO₂ in der Innenraumluft geht der AIR von der LAEC von 1,5 mg NO₂/m³ aus. Für den Abstand zwischen der LAEC und der NAEC verwendet der Ausschuss nach dem Basisschema einen Faktor von 3. Wie beim Kurzzeitrichtwert II wird die verbleibende interindividuelle Variabilität mit einem Faktor von 3 und die besondere Empfindlichkeit von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen mit einem Faktor von 2 berücksichtigt. Damit ergibt sich als Kurzzeitrichtwert I (Vorsorgewert) eine Konzentration von 1,5 mg NO₂/m³: [3 × 3 × 2] = 0,083 mg NO₂/m³. Der Ausschuss legt als Kurzzeitrichtwert I für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft 0,08 mg NO₂/m³, gemessen über eine Stunde, fest.

Die Messung zum Abgleich mit diesen Richtwerten erfolgt anhand der in der DIN EN ISO 16000-15 [DIN 2009] beschriebenen Probenahmestrategie für Kurzzeitmessungen [138].

6.2.2 Langzeitrichtwerte für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft

Aus Sicht des AIR liegen für eine Ableitung von Langzeitrichtwerten gemäß Basisschema [133] für NO₂ in der Innenraumluft als Einzelsubstanz zurzeit keine hinreichend geeigneten human- oder tierexperimentellen Studien vor. Daher sieht

der AIR derzeit von der Festsetzung eines Langzeitrichtwertes für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft ab.

Falls erforderlich, sollte hilfsweise der Leitwert der WHO für die Innenraumluft von 0,04 mg NO₂/m³ als Bewertungsmaßstab herangezogen werden. Hierbei ist NO₂ nicht als Einzelsubstanz sondern als Indikator für verbrennungsbezogene Immissionen aus Gasherden und -heizungen anzusehen.

6.2.3 Abschlussbemerkung

Die vorstehenden Richtwerte ersetzen die bisherigen Richtwerte für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft aus 1998 [1].

7 Anmerkungen

Diese Mitteilung wurde von Dr. Katrin Schröder, Dr. Martin Kraft, Dr. Helmut Sagunski[†] und Prof. Dr. Hermann Fromme mit Beiträgen von Dr. Małgorzata Dębiak, Thomas Lahrz und Dr. Claudia Röhl erarbeitet und vom Ausschuss für Innenraumrichtwerte im Dezember 2018 verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im September 2018 abgeschlossen.

Unser hochgeschätzter Kollege Dr. Helmut Sagunski, der maßgeblich an der Erstellung dieses Beitrages beteiligt war, verstarb überraschend am 23. Dezember 2018. Ihm widmen wir diesen Artikel.

Literatur

- Ad-hoc-Arbeitsgruppe der IRK/AOLG (1998) Richtwerte für Stickstoffdioxid in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsbl 41:9-12
- WHO (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. Nitrogen dioxide. World Health Organization. Regional Office for Europe, Copenhagen
- HC (Health Canada) (2016) Human health risk assessment for ambient nitrogen dioxide. <http://publications.gc.ca/site/eng/9.816718/publication.html>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
- US-EPA (2016) Integrated Science Assessment for Oxides of Nitrogen Health Criteria (2016 Final Report). EPA/600/R-15/068. NC; USA. <https://cfpub.epa.gov/ncea/isa/recordisplay.cfm?deid=310879>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
- Mücke H-G, Wagner HM, Henschel S (2013) Anorganische Gase/Stickstoffdioxid. In: Handbuch der Umweltmedizin, Bd 3. Ecomed Verlag, S 42
- UBA (2017) Luftschadstoff-Emissionen in Deutschland. Stickstoffdioxid (NO_x). Umweltbundesamt. <https://www.umweltbundesamt.de/daten/luft/luftschadstoff-emissionen-in-deutschland>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
- Minkos A, Dauert U, Feigenspan S et al (2018) Luftqualität 2017 – Hintergrund. Vorläufige Auswertung. Hg.: Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau, Deutschland. https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/2546/publikationen/uba_hg_luftqualitaet_2017_bf.pdf. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
- Cyrys J, Heinrich J, Richter K, Wölke G, Wichmann HE (2000) Sources and concentrations of indoor nitrogen dioxide in Hamburg (west Germany) and Erfurt (east Germany). Sci Total Environ 250:51–62
- Cotterill A, Kingham S (1997) Nitrogen dioxide in the home: cooking, double glazing or outdoor air? Indoor Built Environ 6:344–349
- Simoni M, Carrozzi L, Baldacci S, Scognamiglio A, Di Pede F, Sapigni T, Viegi G (2002) The Po river Delta (North Italy) indoor epidemiological Study: home characteristics, indoor pollutants, and subjects' daily activity pattern. Arch Environ Health 57:130–136
- Garcia Algar O, Pichini S, Basagana X et al (2004) Concentrations and determinants of NO₂ in homes of Ashford, UK and Barcelona and Menorca, Spain. Indoor Air 14:298–304
- Topp R, Cyrys J, Gebefügi I et al (2004) Indoor and outdoor air concentrations of BTEX and NO₂: correlation of repeated measurements. J Environ Monit 6:807–812
- Sakai K, Norbäck D, Mi Y et al (2004) A comparison of indoor air pollutants in Japan and Sweden: formaldehyde, nitrogen dioxide, and chlorinated volatile organic compounds. Environ Res 94:75–85
- Lai HK, Kendall M, Ferrier H et al (2004) Personal exposures and microenvironment concentrations of PM_{2.5}, VOC, NO₂ and CO in Oxford, UK. Atmos Environ 38:6399–6410
- Sorensen M, Loft S, Andersen HV et al (2005) Personal exposure to PM_{2.5}, black smoke and NO₂ in Copenhagen: relationship to bedroom and outdoor concentrations covering seasonal variation. J Expo Anal Environ Epidemiol 15:413–422
- Gallelli G, Orlando P, Perdelli F, Panatto D (2002) Factors affecting individual exposure to NO₂ in Genoa (northern Italy). Sci Total Environ 287:31–36
- Kornartit C, Sokhi RS, Burton MA, Ravindra K (2010) Activity pattern and personal exposure to nitrogen dioxide in indoor and outdoor microenvironments. Environ Int 36:36–45
- Stranger M, Potgieter-Vermaak SS, Van Grieken R (2007) Comparative overview of indoor air quality in Antwerp, Belgium. Environ Int 33:789–797
- Wichmann J, Lind T, Nilsson MA-M, Bellander T (2010) PM_{2.5} soot and NO₂ indoor-outdoor relationship at homes, pre-schools and schools in Stockholm, Sweden. Atmos Environ 44:4536–4544
- Valero N, Aguilera I, Llop S et al (2009) Concentrations and determinants of outdoor, indoor and personal nitrogen dioxide in pregnant women from two Spanish birth cohorts. Environ Int 35:1196–1201
- Bozkurt Z, Doğan G, Arslanbaş D et al (2015) Determination of the personal, indoor and outdoor exposure levels of inorganic gaseous pollutants in different microenvironments in an industrial city. Environ Monit Assess 187:590
- Schembari A, Triguero-Mas M, De Nazelle A et al (2013) Personal, indoor and outdoor air pollution levels among pregnant women. Atmos Environ 64:287–295
- Meier R, Eeftens M, Phuleria HC et al (2015) Differences in indoor versus outdoor concentrations of ultrafine particles, PM_{2.5}, PM absorbance and NO₂ in Swiss homes. J Expo Sci Environ Epidemiol 25:499–505
- Dèdelé A, Miškinytė A (2016) Seasonal variation of indoor and outdoor air quality of nitrogen dioxide in homes with gas and electric stoves. Environ Sci Pollut Res Int 23(17):17784–17792
- Jovanovic M, Vucicevic B, Turanjanin V, Zivkovi M, Spasojevic V (2014) Investigation of indoor and outdoor air quality of the classrooms at a school in Serbia. Energy 77:42–48
- Rivas I, Viana M, Moreno T et al (2014) Child exposure to indoor and outdoor air pollutants in schools in Barcelona, Spain. Environ Int 69:200–212
- Levy JJ, Lee K, Spengler JD, Yanagisawa Y (1998) Impact of Residential Nitrogen Dioxide Exposure on Personal Exposure: An International Study. JAWMA 48:553–560
- Janssen NAH, van Vliet PHN, Aarts F, Harssema H, Brunekreef B (2001) Assessment of exposure to traffic related air pollution of children attending schools near motorways. Atmos Environ 35:3875–3884
- Kousa A, Monn C, Rotko T, Alm S, Oglesby L, Jantunen M (2001) Personal exposures to NO₂ in the EXPOLIS study: Relation to residential indoor, outdoor and workplace concentrations in Basel, Helsinki and Prague. Atmos Environ 35:3405–3412
- Gauvin S, Le Moullec Y, Bremont F, Momas I, Balducci F, Ciognard F, Poilve MP, Zmirou D (2001) Relationships between nitrogen dioxide personal exposure and ambient air monitoring measurements among children in three French metropolitan areas: VESTA study. Arch Environ Health 56(4):336–341
- Rotko T, Kousa A, Alm S, Jantunen M (2001) Exposures to nitrogen dioxide in EXPOLIS Helsinki: microenvironment, behavioral and sociodemographic factors. J Expo Anal Environ Epidemiol 11:216–233
- Emenius G, vartengren M, Korsgaard J, Nordvall L, Pershagen G, Wickman M (2004) Building characteristics, indoor air quality and recurrent wheezing in very young children (BAMSE). Indoor Air 14:34–42
- Bellander T, Wichmann J, Lind T (2012) Individual exposure to NO₂ in relation to spatial and temporal exposure indices in Stockholm, Sweden: the INDEK study. PLoS ONE 7:e39536
- Hannam K, McNamee R, De Vocht F, Baker P, Sibley C, Agius R (2013) A comparison of population air pollution exposure estimation techniques with personal exposure estimates in a pregnant cohort. Environ Sci Process Impacts 15:1562–1572
- Cibella F, Cuttitta G, Maggiore DR et al (2015) Effect of indoor nitrogen dioxide on lung function in urban environment. Environ Res 138:8–16
- Meng QY, Svendsgaard D, Kotchmar DJ, Pinto JP (2012) Associations between personal exposures and ambient concentrations of nitrogen dioxide: a quantitative research synthesis. Atmos Environ 57:323–329
- Alm S, Mukala K, Pasanen P et al (1998) Personal NO₂ exposures of preschool children in Helsinki. J Expo Anal Environ Epidemiol 8:79–100
- Piechocki-Minguy A, Plaisance H, Schadkowski C, Sagnier I, Saison JY, Gallo JC, Guillermo R (2006) A case study of personal exposure to nitrogen dioxide using a new high sensitive diffusive sampler. Sci Total Environ 366:55–64

39. Yazar M, Bellander T, Merritt AS (2011) Personal exposure to carcinogenic and toxic air pollutants in Stockholm, Sweden: A comparison over time. *Atmos Environ* 45:2999–3004
40. Van Roosbroeck S, Li R, Hoek G, Lebre E, Brunekreef B, Spiegelman D (2008) Traffic-related outdoor air pollution and respiratory symptoms in children: the impact of adjustment for exposure measurement error. *Epidemiology* 19:409–416
41. Postlethwait EM, Bidani A (1990) Reactive uptake governs the pulmonary air space removal of inhaled nitrogen dioxide. *J Appl Physiol* 68:594–603
42. Postlethwait EM, Langford SD, Jacobson LM, Bidani A (1995) NO₂ reactive absorption substrates in rat pulmonary surface lining fluids. *J Free Radic Biol Med* 19:553–563
43. Bidani A, Postlethwait EM (1998) Kinetic determinants of inhaled reactive gas absorption. In: Complexity in structure and function of the lung. *Lung Biol Health Dis* 121:243–296
44. Loria CM, Whelton PK, Caulfield LE, Szklo M, Klag MJ (1998) Agreement among indicators of vitamin C status. *Am J Epidemiol* 147:587–596
45. Cahill L, Corey PN, El-Sohemy A (2009) Vitamin C deficiency in a population of young Canadian adults. *Am J Epidemiol* 170:464–471
46. Postlethwait EM, Langford SD, Bidani A (1991) Transfer of NO₂ through pulmonary epithelial lining fluid. *Toxicol Appl Pharmacol* 109(3):464–471
47. Kleinman MT, Mautz WJ (1991) The effects of exercise on dose and dose distribution of inhaled automotive pollutants. *Res Rep Health Eff Inst*(45):1–40
48. Bauer MA, Utell MJ, Morrow PE et al (1986) Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics. *Am Rev Respir Dis* 134:1203–1208
49. MAK (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) (2003) Stickstoffdioxid. 37. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
50. MAK (Maximale Arbeitsplatzkonzentration) (2010) Stickstoffdioxid. 49. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim
51. Brand P, Bertram J, Chaker A, Jörres RA, Kronseider A, Kraus T, Gube M (2016) Biological effects of inhaled nitrogen dioxide in healthy human subjects. *Int Arch Occup Environ Health* 89:1017–1024
52. Thurston GD, Kipen H, Annesi-Maesano I et al (2017) A joint ERS/ATS policy statement: What constitutes an adverse health effect of air pollution? An analytical framework. *Eur Respir J* 49:e1600419
53. Brown JS (2015) Nitrogen dioxide exposure and airway responsiveness in individuals with asthma. *Inhal Toxicol* 27:1–14
54. Goodman JE, Chandalia JK, Thakali S, Seeley M (2009) Meta-analysis of nitrogen dioxide exposure and airway hyper-responsiveness in asthmatics. *Crit Rev Toxicol* 39:719–742
55. Goodman JE, Kennedy EM, Seeley M (2017) Do individuals with asthma experience airway hyper-responsiveness after exposure to nitrogen dioxide? *Regul Toxicol Pharmacol* 89:279–287
56. Orehek J, Massari JP, Gayraud P et al (1976) Effect of short term, low level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients. *J Clin Invest* 57:301–307
57. Ahmed T, Dougherty R, Sackner MA (1983) Effect of 0.1 ppm NO₂ on pulmonary functions and non-specific bronchial reactivity of normals and asthmatics [final report]. (CR-83/11/BI). General Motors Research Laboratories, Warren, MI
58. Ahmed T, Dougherty R, Sackner MA (1983) Effect of NO₂ exposure on specific bronchial reactivity in subjects with allergic bronchial asthma [final report]. (CR-83/07/BI). General Motors Research Laboratories, Warren, MI
59. Hazucha MJ, Ginsberg JF, McDonnell WF, Haak ED, Pimmel RL, Salaam SA, House DE, Bromberg PA (1983) Effects of 0.1 ppm nitrogen dioxide on airways of normal and asthmatic subjects. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol* 54:730–739
60. Tunnicliffe WS, Burge PS, Ayres JG (1994) Effect of domestic concentrations of nitrogen dioxide on airway responses to inhaled allergen in asthmatic patients. *Lancet* 344:1733–1736
61. Kleinman MT, Bailey RM, Linn WS, Anderson KR, Whynot JD, Shamoo DA, Hackney JD (1983) Effects of 0.2 ppm nitrogen dioxide on pulmonary function and response to bronchoprovocation in asthmatics. *J Toxicol Environ Health* 12:815–826
62. Bylin G, Hedenstierna G, Lindvall T, Sundin B (1988) Ambient nitrogen dioxide concentrations increase bronchial responsiveness in subjects with mild asthma. *Eur Respir J* 1:606–612
63. Jörres R, Magnussen H (1990) Airways response of asthmatics after a 30 min exposure, at resting ventilation, to 0.25 ppm NO₂ or 0.5 ppm SO₂. *Eur Respir J* 3:132–137
64. Strand V, Salomonsson P, Lundehj J, Bylin G (1996) Immediate and delayed effects of nitrogen dioxide exposure at an ambient level on bronchial responsiveness to histamine in subjects with asthma. *Eur Respir J* 9:733–740
65. Strand V, Svartengren M, Rak S et al (1998) Repeated exposure to an ambient level of NO₂ enhances asthmatic response to a nonsymptomatic allergen dose. *Eur Respir J* 12:6–12
66. Avol EL, Linn Peng WSRC et al (1988) Laboratory study of asthmatic volunteers exposed to nitrogen dioxide and to ambient air pollution. *Am Ind Hyg Assoc J* 49:143–149
67. Follinsbee LJ (1992) Does nitrogen dioxide exposure increase airways responsiveness? *Toxicol Ind Health* 8:273–283
68. Kjaergaard SK, Rasmussen TR (1996) Clinical studies of effects of nitrogen oxides in healthy and asthmatic subjects. *Cent Eur J Public Health* 4:23–26
69. Hesterberg TW, Bunn WB, McClellan RO et al (2009) Critical review of the human data on short-term nitrogen dioxide (NO₂) exposures: Evidence for NO₂ no-effect levels. *Crit Rev Toxicol* 39:743–781
70. Reddel HK, Taylor DR, Bateman ED, Boulet LP, Boushey HA, Busse WW, Casale TB, Chanez P, Enright PL, Gibson PG, de Jongste JC, Kerstjens HA, Lazarus SC, Levy ML, O'Byrne PM, Partridge MR, Pavord ID, Sears MR, Sterk PJ, Stoloff SW, Sullivan SD, Szefer SJ, Thomas MD, Wenzel SE (2009) An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: asthma control and exacerbations: standardizing endpoints for clinical asthma trials and clinical practice. *Am J Respir Crit Care Med* 180:59–99
71. Paulin LM, D'L W, Peng R, Diette GB, McCormack MC, Breyse P, Hansel NN (2017) 24-h Nitrogen dioxide concentration is associated with cooking behaviors and an increase in rescue medication use in children with asthma. *Environ Res* 159:118–123
72. DeVries R, Kriebel D, Sama S (2017) Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *Copd* 14:113–121
73. Zhang Z, Wang J, Lu W (2018) Exposure to nitrogen dioxide and chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in adults: a systematic review and meta-analysis. *Environ Sci Pollut Res Int* 25:15133–15145
74. Heinrich J, Schikowski T (2018) COPD Patients as Vulnerable Subpopulation for Exposure to Ambient Air Pollution. *Curr Environ Health Rep* 5(1):70–76 (Mar)
75. Nhung NTT, Amini H, Schindler C, Kutlar Joss M, Dien TM, Probst-Hensch N, Perez L, Künzli 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. *Environ Pollut* 230:1000–1008
76. Orellano P, Quaranta N, Reynoso J, Balbi B, Vasquez J (2017) Association of outdoor air pollution with the prevalence of asthma in children of Latin America and the Caribbean: A systematic review and meta-analysis. *J Asthma* 6:1–13
77. Zou QY, Shen Y, Ke X, Hong SL, Kang HY (2018) Exposure to air pollution and risk of prevalence of childhood allergic rhinitis: A meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 112:82–90
78. Gilmour MI, Park P, Selgrade MJ (1996) Increased immune and inflammatory responses to dust mite antigen in rats exposed to 5 ppm NO₂. *Fundam Appl Toxicol* 31:65–70
79. Holmes AM, Solari R, Holgate ST (2011) Animal models of asthma: value, limitations and opportunities for alternative approaches. *Drug Discov Today* 16:659–670
80. Edwards J, Belvisi M, Dahlen SE, Holgate S, Holmes A (2015) Human tissue models for a human disease: what are the barriers? *Thorax* 70:695–697
81. Belanger K, Holford TR, Gent JF, Hill ME, Kezik JM, Leaderer BP (2013) Household levels of nitrogen dioxide and pediatric asthma severity. *Epidemiology* 24:320–330
82. Lin W, Brunekreef B, Gehring U (2013) Meta-analysis of the effects of indoor nitrogen dioxide and gas cooking on asthma and wheeze in children. *Int J Epidemiol* 42:1724–1737
83. Pilotto LS, Nitschke M, Smith BJ, Pisaniello D, Ruffin RE, McElroy HJ, Martin J, Hiller JE (2004) Randomized controlled trial of unflued gas heater replacement on respiratory health of asthmatic schoolchildren. *Int J Epidemiol* 33:208–214
84. Marks GB, Ezz W, Aust N, Toelle BG, Xuan W, Belousova E, Cosgrove C, Jalaludin B, Smith WT (2010) Respiratory health effects of exposure to low-NO_x unflued gas heaters in the classroom: a double-blind, cluster-randomized, crossover study. *Environ Health Perspect* 118:1476–1482
85. Kanchnongkittiphong W, Mendell MJ, Gaffin JM et al (2015) Indoor environmental exposures and exacerbation of asthma: an update to the 2000 review by the Institute of Medicine. *Environ Health Perspect* 123:6–20
86. Smith BJ, Nitschke M, Pilotto LS, Ruffin RE, Pisaniello DL, Wilson KJ (2000) Health effects of daily indoor nitrogen dioxide exposure in people with asthma. *Eur Respir J* 16:879–885
87. Belanger K, Gent JF, Triche EW, Bracken MB, Leaderer BP (2006) Association of indoor nitrogen dioxide exposure with respiratory symptoms in

- children with asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 173:297–303
88. Nitschke M, Pilotto LS, Attewell RG, Smith BJ, Pisaniello D, Martin J, Ruffin RE, Hiller JE (2006) A cohort study of indoor nitrogen dioxide and house dust mite exposure in asthmatic children. *J Occup Environ Med* 48:462–469
89. Kattan M, Gergen PJ, Eggleston P, Visness CM, Mitchell HE (2007) Health effects of indoor nitrogen dioxide and passive smoking on urban asthmatic children. *J Allergy Clin Immunol* 120:618–624
90. Hansel NN, Breyse PN, McCormack MC, Matsui EC, Curtin-Brosnan J, Williams DAL, Moore JL, Cuhran JL, Diette GB (2008) A longitudinal study of indoor nitrogen dioxide levels and respiratory symptoms in inner-city children with asthma. *Environ Health Perspect* 116:1428–1432
91. Lipfert FW (2017) A critical review of the ESCAPE project for estimating long-term health effects of air pollution. *Environ Int* 99:87–96
92. Lipfert F (2018) Long-term associations of morbidity with air pollution: A catalog and synthesis. *J Air Waste Manag Assoc* 68(1):12–28
93. Schneider A, Cyrus J, Breitner S, Kraus U, Peters A, Diegmann V, Neunhuser L (2018) Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid-Exposition in Deutschland. Abschlussbericht, uberarbeitete Version (Februar 2018). FKZ 3715 61 201 0. UBA-FB 002600
94. WHO (2013) Review of evidence on health aspects of air pollution – REVIHAAP project. Technical report. World Health Organization. Regional Office for Europe, Copenhagen
95. Setton E, Marshall JD, Brauer M, Lundquist KR, Hystad P, Keller P, Cloutier-Fisher D (2011) The impact of daily mobility on exposure to traffic-related air pollution and health effect estimates. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 21(1):42–48
96. WHO (2016) WHO expert consultation: available evidence for the future update of the WHO global air quality guidelines (AQGs). WHO Regional Office for Europe, Copenhagen
97. Faustini A, Rapp R, Forastiere F (2014) Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies. *Eur Respir J* 44(3):744–753
98. Khreis H, Kelly C, Tate J, Parslow R, Lucas K, Nieuwenhuijsen M (2017) Exposure to traffic-related air pollution and risk of development of childhood asthma: A systematic review and meta-analysis. *Environ Int* 100:1–31
99. Korek M, Johansson C, Svensson N, Lind T, Beelen R, Hoek G, Pershagen G, Bellander T (2017) Can dispersion modeling of air pollution be improved by land-use regression? An example from Stockholm. Sweden *J Expo Science Environ Epidemiol* 27:575–581
100. Khreis H, Nieuwenhuijsen MJ (2017) Traffic-Related Air Pollution and Childhood Asthma: Recent Advances and Remaining Gaps in the Exposure Assessment Methods. *Int J Environ Res Public Health* 14:312–331
101. Ichinose T, Sagai M (1982) Studies on biochemical effects of nitrogen dioxide. III. Changes of the antioxidative protective systems in rat lungs and of lipid peroxidation by chronic exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 66:1–8
102. Sagai M, Ichinose T, Kubota K (1984) Studies on the biochemical effects of nitrogen dioxide. IV. Relation between the change of lipid peroxidation and the antioxidative protective system in rat lungs upon life span exposure to low levels of NO₂. *Toxicol Appl Pharmacol* 73:444–456
103. Kubota K, Murakami M, Takenaka S, Kawai K, Kyono H (1987) Effects of long-term nitrogen dioxide exposure on rat lung: morphological observations. *Environ Health Perspect* 73:157–169
104. Sagai M, Ichinose T (1987) Lipid Peroxidation and Antioxidative Protection Mechanism in Rat Lungs upon Acute and Chronic Exposure to Nitrogen Dioxide. *Environ Health Perspect* 73(1987):179–189
105. Stephens RJ, Freeman G, Crane SC, Furioli NJ (1971) Ultrastructural changes in the terminal bronchiole of the rat during continuous, low-level exposure to nitrogen dioxide. *Exp Mol Pathol* 14:1–19
106. Freeman G, Furioli NJ, Haydon GB (1966) Effects of continuous exposure of 0.8 ppm NO₂ on respiration of rats. *Arch Environ Health* 13:454–456
107. Freeman G, Crane SC, Stephens RJ, Furioli NJ (1968) Pathogenesis of the nitrogen dioxide-induced lesion in the rat lung: a review and presentation of new observations. *Am Rev Respir Dis* 98:429–443
108. Han M, Ji X, Li G, Sang N (2017) NO₂ inhalation enhances asthma susceptibility in a rat model. *Env Sci Pollut Res* 24:27843–27854
109. Yue H, Yan W, Ji X, Gao R, Ma J, Rao Z, Li G, Sang N (2017) Maternal Exposure of BALB/c Mice to Indoor NO₂ and Allergic Asthma Syndrome in Offspring at Adulthood with Evaluation of DNA Methylation Associated Th2 Polarization. *Environ Health Perspect* 125:97011
110. Han M, Guo Z, Li G, Sang N (2013) Nitrogen dioxide inhalation induces genotoxicity in rats. *Chemosphere* 90:2737–2742
111. Rubenchik BL, Glavin AA, Galenko PM, Kilkichko AA, Oleinick IO, Artemov KV (1995) Gaseous nitrogen dioxide increases the endogenous synthesis of carcinogenic N-nitrosodimethylamine in animals. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 14:111–115
112. Ichinose T, Fujii K, Sagai M (1991) Experimental studies on tumor promotion by nitrogen dioxide. *Toxicol* 67:211–225
113. Filippini T, Heck JE, Malagoli C, Del Giovane C, Vinceti M (2015) A review and meta-analysis of outdoor air pollution and risk of childhood leukemia. *J Environ Sci Health C Environ Carcinog Ecotoxicol Rev* 33(1):36–66
114. Hamra GB, Laden F, Cohen AJ, Raaschou-Nielsen O, Brauer M, Loomis D (2015) Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environ Health Perspect* 123(11):1107–1112
115. Turner MC, Krewski D, Diver WR, Pope CA 3rd, Burnett RT, Jerrett M, Marshall JD, Gapstur SM (2017) Ambient Air Pollution and Cancer Mortality in the Cancer Prevention Study II. *Environ Health Perspect* 125(8):87013. <https://doi.org/10.1289/EHP1249>
116. Datzmann T, Markevych I, Trautmann F, Heinrich J, Schmitt J, Tesch F (2018) Outdoor air pollution, green space, and cancer incidence in Saxony: a semi-individual cohort study. *BMC Public Health* 18:715. <https://doi.org/10.1186/s12889-018-5615-2>
117. Fan HC, Chen CY, Hsu YC, Chou RH, Teng CLJ, Chiu CH, Hsu CY, Muo CH, Chang MY, Chang KH (2018) Increased risk of incident nasopharyngeal carcinoma with exposure to air pollution. *PLoS ONE* 13(9):e204568. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204568>
118. Nagata Y (2003) Measurement of odor threshold by triangle odor bag method. Odor measurement review. <https://www.env.go.jp/en/air/odor/measure/index.html>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
119. US-EPA (2018a) Fact sheet final rulemaking review of the primary National Ambient Air Quality Standards for oxides of nitrogen. https://www.epa.gov/sites/production/files/2018-04/documents/no2_anaqs_final_action_fact_sheet_4.6.18.pdf. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
120. US-EPA (2018b) Review of the primary National Ambient Air Quality Standards for oxides of nitrogen. <https://www.federalregister.gov/documents/2018/04/18/2018-07741/review-of-the-primary-national-ambient-air-quality-standards-for-oxides-of-nitrogen>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
121. Rombout PJ, Dormans JA, Marra M, van Esch GJ (1986) Influence of exposure regimen on nitrogen dioxide-induced morphological changes in the rat lung. *Environ Res* 41:466–480
122. Illing JW, Miller FJ, Gardner DE (1980) Decreased resistance to infection in exercised mice exposed to NO₂ and O₃. *J Toxicol Environ Health* 6:843–851
123. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2018) Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz – Luftgrenzwerte (TRGS 900). BAuBI Heft 1/2006 S. 41–55. Geändert und ergänzt: GMBI 2018 S.542–545[Nr. 28]
124. EU-SCOEL/SUM/53 (2014) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Nitrogen Dioxide
125. Richtlinie (EU) 2017/164 der Kommission vom 31. Januar 2017 zur Festlegung einer vierten Liste von Arbeitsplatz-Richtgrenzwerten in Durchführung der Richtlinie 98/24/EG des Rates und zur anderung der Richtlinien 91/322/EWG, 2000/39/EG und 2009/161/EU der Kommission. C/2017/0396
126. Air Resources Board (2010) California Ambient Air Quality Standard. <https://www.arb.ca.gov/research/aaqs/common-pollutants/no2/no2.htm>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
127. Australian Government (2018) Air quality standards. <http://www.environment.gov.au/protection/air-quality/air-quality-standards>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
128. WHO (2000) WHO Regional Office for Europe. Air quality guidelines for Europe. 2nd ed. Copenhagen, Denmark
129. EU (2008) Richtlinie 2008/50/EG des Europaischen Parlaments und des Rates vom 21. Mai 2008 über Luftqualität und saubere Luft für Europa. ABl EU 152
130. Kraft M, Eikmann T, Kappos A, Kunzli N, Rapp R, Schneider K, Seitz H, Voss JU, Wichmann HE (2005) The German view: effects of nitrogen dioxide on human health – derivation of health-related short-term and long-term values. *Int J Hyg Environ Health* 208(4):305–318
131. Health Canada (2015) Residential indoor air quality guidelines: nitrogen dioxide. Version 2015-11-26. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/publications/healthy-living/residential-indoor-air-quality-guideline-nitrogen-dioxide.html>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
132. US-EPA (2017) Indoor air quality for nitrogen dioxide. <https://www.epa.gov/indoor-air-quality-iaq/nitrogen-dioxides-impact-indoor-air-quality>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018

-
133. ANSES (2013) Indoor air quality guidelines. French Agency for Food, Environment and Occupational Health and Safety. <https://www.anses.fr/en/content/indoor-air-quality-guidelines-iaqgs>. Zugegriffen: 20. Dez. 2018
 134. Ad-hoc-AG (2012) Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Bundesgesundheitsbl 55:279–290
 135. Jörres R, Nowak D, Grimminger F et al (1995) The effect of 1 ppm nitrogen dioxide on bronchoalveolar lavage cells and inflammatory mediators in normal and asthmatic subjects. Eur Respir J 8:416–424
 136. Johansson MKV, Johanson G, Öberg M (2016) Evaluation of the experimental basis for assessment factors to protect individuals with asthma from health effects during short term exposure to airborne chemicals. Crit Rev Toxicol 46:241–260
 137. Avol EL, Linn WS, Peng RC et al (1989) Experimental exposures of young asthmatic volunteers to 0.3 ppm nitrogen dioxide and to ambient air pollution. Toxicol Ind Health 5:1025–1034
 138. DIN (2009) DIN EN ISO 16000-15:2009-04 Innenraumluftverunreinigungen – Teil 15: Probenahmestrategie für Stickstoffdioxid (NO₂), Beuth Verlag, Berlin