

ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

BAND 17

**STICKSTOFFOXIDE IN DER ATMOSPHERE
LUFTQUALITÄTSKRITERIEN NO₂
WIRKUNGEN AUF DEN MENSCHEN
Neubearbeitung 1998**

IMPRESSUM

Medieninhaber und Herausgeber:

**Bundesministerium für Umwelt, Jugend und Familie, Abt. I/4
Stubenbastei 5, 1010 Wien**

Wien, im Dezember 1998

Unter Angabe der Quelle ist eine Verwendung zulässig.

WIRKUNGEN VON STICKSTOFFOXIDEN AUF DEN MENSCHEN

Neubearbeitung 1998

Kommission für Reinhaltung der Luft der
Österreichischen Akademie der Wissenschaften

Die Luftqualitätskriterien NO₂ der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (Kommission für die Reinhaltung der Luft) wurden im Jahre 1988 publiziert. 1993 stellte die US Environmental Protection Agency (EPA) alle zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Erkenntnisse in einer umfangreichen Literaturstudie zusammen. 1997 wurde von der Weltgesundheitsorganisation (WHO) eine Literaturstudie unter dem Titel „Nitrogen Oxides (Second Edition) - Environmental Health Criteria 188“ publiziert, die im wesentlichen auf den Aussagen der EPA beruht. Mittlerweile liegen auch Erkenntnisse über Auswirkungen von Langzeitbelastungen durch NO₂ für den Menschen vor, so daß eine Neubearbeitung des humanhygienischen Teils der ÖAW-Kriterien notwendig erschien und seitens des BMfUJF in Auftrag gegeben wurde.

Die schon in den Luftqualitätskriterien NO₂ formulierten Aussagen über die kurzzeitigen Wirkungen von NO₂, auch im Hinblick auf eine Interpretation als Leitsubstanz, können im wesentlichen aufrecht erhalten werden. Neuere klinische bzw. Zeitreihen-Studien, die eine Absenkung des bisherigen HMWs begründen würden, liegen nicht vor. Der seit 1988 bestehende, durch zwei Studien (Orehek et al. 1976, Hazucha et al. 1982) gestützte, maximale HMW von 200 µg/m³ (105 ppb) bedeutet auch für sensible Gruppen die Hintanhaltung akuter, negativer Auswirkungen, wobei zu beachten ist, daß aus einsichtigen Gründen über schwer vorgeschädigte Personen (z.B. schwere Asthmatiker) keine experimentellen Daten verfügbar sind.

Obwohl die toxikologischen Daten eine Begrenzung des Tagesmittels nicht unmittelbar unterstützen, ist im Hinblick auf wiederkehrende Spitzen eine Begrenzung des Tagesmittels sinnvoll. Insbesondere bezüglich einer Verringerung der Infektionsresistenz zeigen wiederkehrende Konzentrationsspitzen negative Auswirkungen. Es wird u.a. aus diesem Grund ein TMW von 80 µg/m³ festgelegt.

Die Auswirkungen von Langzeitexpositionen können aus epidemiologischen Studien abgeleitet werden. Für Belastungen durch NO₂ finden sich Anzeichen einer schädigenden Wirkung auf den Atemtrakt. Metaanalysen mehrerer Innenraum-Studien konnten eine statistisch signifikante Zunahme der Häufigkeit von Symptomen des Respirationstraktes um etwa 20-30% bei Kindern nachweisen, wenn die Konzentration von NO₂ um ca. 30 µg/m³ höher lag als bei der Kontrollgruppe.

Absolutkonzentrationen, die zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Erkrankungshäufigkeit des Respirationstraktes von Kindern führen, werden mit 30 µg/m³ angegeben. In mehreren Studien werden auch bei Außenluftkonzentrationen von NO₂ über 30 µg/m³ negative Auswirkungen beschrieben. Dabei zeigte sich eine signifikante Zunahme von Arztkontakten wegen asthmaassoziiierter Symptome bei Kindern. Die niedrigste NO₂-Konzentration, bei der möglicherweise derartige Symptome auftreten können, wurde von Oberfeld et al. (1996) und Studnicka et al. (1997) mit 25 µg/m³ angegeben. Braun-Fahrlander et al. (1989) bzw. Rutishauser et al. (1990) beschrieben eine statistisch signifikante Zunahme von Symptomen des Respirationstraktes bei Kindern ab NO₂-Konzentrationen von 30 µg/m³ NO₂ in der Außenluft. Aufgrund dieser Untersuchungen läßt sich ab einer Langzeitkonzentration von etwa 30 µg/m³ eine negative Beeinflussung der menschlichen Gesundheit durch NO₂ insbesondere bei Kindern nicht mehr ausschließen.

Basierend auf dem derzeitigen Stand der wissenschaftlichen Forschung werden daher für Stickstoffdioxid die folgenden wirkungsbezogenen Immissionsgrenzkonzentrationen (WIK) abgeleitet. Für den Schutz des Menschen wurde gegenüber den bisherigen Werten (ÖAW 1988) der TMW von 100 µg/m³ auf 80 µg/m³ herabgesetzt und ein JMW von 30 µg/m³ neu eingeführt.

Werte in µg/m ³ (ppb)	HMW	TMW	JMW
zum Schutz des Menschen	200 (105)	80 (42)	30 (16)
zum Schutz der Vegetation	200 (105)	80 (42)	30 (16)*

*) unter Berücksichtigung von Kombinationswirkungen und der erhöhten Empfindlichkeit der Vegetation in der Winterperiode

INHALTSVERZEICHNIS

6.	WIRKUNGEN VON STICKSTOFFOXIDEN AUF DEN MENSCHEN	1
6.1	EINLEITUNG	1
	6.1.1 Grundlagen.....	3
	6.1.2 Methoden zur Risikobewertung.....	3
6.2	STICKSTOFFDIOXID.....	4
	6.2.1 Tierexperimentelle Ergebnisse	4
	6.2.2 Wirkung auf den Menschen	13
	6.2.2.1 Kontrollierte Studien.....	13
	6.2.2.2 Epidemiologische Studien.....	22
	6.2.2.2.1 Erkrankungen und Funktionsstörungen des Respirationstraktes	22
	6.2.2.2.2 Erfahrungen aus dem Bereich Sport und Arbeitswelt.....	35
6.3	STICKSTOFFMONOXID, SALPETERSÄURE UND NITRATE	37
	6.3.1 Tierexperimentelle Ergebnisse	37
	6.3.2 Wirkung auf den Menschen	40
6.4	ZUSAMMENFASSUNG	42
	6.4.1 Erkenntnisse aus Tierversuchen.....	42
	6.4.2 Humantoxikologische Daten.....	43
	6.4.2.1 Kontrollierte Studien am Menschen	43
	6.4.2.2 Epidemiologische Studien am Menschen	45
6.5	GLOSSAR	47
6.6	LITERATURVERZEICHNIS	48
13.	WIRKUNGSBEZOGENE IMMISSIONSGRENZKONZENTRATIONEN.....	64
13.1	EINLEITUNG	64
13.2	ZUSAMMENFASSUNG DER WIRKUNG AUF MENSCH UND TIER	65
13.3	ZUSAMMENFASSUNG DER WIRKUNG AUF PFLANZEN UND ÖKOSYSTEME	67
13.4	ZUSAMMENFASSUNG DER WIRKUNGEN AUF MATERIALIEN	68
13.5	WIRKUNGSBEZOGENE IMMISSIONSGRENZKONZENTRATIONEN FÜR STICK- STOFFDIOXID	68
13.6	BEGRÜNDUNG DER WIRKUNGSBEZOGENEN IMMISSIONSGRENZ- KONZENTRATIONEN	69
	13.6.1 Begründung aus humanhygienischer Sicht.....	69
	13.6.2 Begründung aus pflanzenphysiologischer Sicht.....	72
13.7	LITERATURVERZEICHNIS	74

6. WIRKUNGEN VON STICKSTOFFOXIDEN AUF DEN MENSCHEN

C. Tvrdy, H. Hauck, M. Neuberger

Institut für Umwelthygiene der Universität Wien, A-1095 Wien, Kinderspitalgasse 15

6.1 EINLEITUNG

Die Luftqualitätskriterien NO₂ der Österreichischen Akademie der Wissenschaften (Kommission für Reinhaltung der Luft) wurden im Jahre 1988 publiziert. Auch die Environmental Protection Agency der Vereinigten Staaten von Amerika (US-EPA) faßte im Jahre 1993 alle bis zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Erkenntnisse in einer umfangreichen Literaturstudie zusammen (US-EPA 1993). Im Jahre 1997 wurde von der Weltgesundheitsorganisation eine Literaturstudie unter dem Titel „Nitrogen Oxides (Second Edition) - Environmental Health Criteria 188“ publiziert, die im wesentlichen auf den Aussagen der US-EPA beruht (WHO 1997). Im Gegensatz zu den 1988 verfügbaren Studien als Grundlage für die Luftqualitätskriterien NO₂ der ÖAW liegen mittlerweile für den Menschen auch Erkenntnisse über Auswirkungen von Langzeitbelastungen vor, so daß eine Neubearbeitung der betroffenen Kapitel seitens des BMfUJF angeregt wurde. Ausgehend von den angeführten „Standardwerken“ und ergänzt um die seit 1993 zugänglichen wissenschaftlichen Publikationen dieses Themenbereiches wurde die vorliegende Bearbeitung verfaßt. Möglicherweise nicht allgemein geläufige Fachausdrücke und Abkürzungen wurden in einem Glossar zusammengestellt.

Generell kann davon ausgegangen werden, daß NO im Säugetierorganismus eine wesentlich geringere Toxizität aufweist als NO₂. Insbesondere die Wirkungen von NO₂ auf den Atemtrakt waren Ziel eingehender Forschungen. Die zur Beurteilung der gesundheitlichen Relevanz von NO vorliegenden Daten sind im Vergleich zur NO₂ spärlich, nicht zuletzt deshalb, weil eine ausschließliche Exposition gegenüber reinem NO ohne Verunreinigung mit NO₂ experimentell schwierig ist (US-EPA 1993).

In den in weiterer Folge zitierten wissenschaftlichen Publikationen werden die Konzentrationen der Schadstoffe in den Einheiten *ppm* (*ppb*) und/oder *mg/m³* (*µg/m³*) angegeben. Da die Mehrheit der Studien in englischer Sprache publiziert wurde, sind Konzentrationsangaben in ppm ohne gleichzeitige Umrechnung in *mg/m³* bzw. *µg/m³* üblich. Die WHO gibt in der Regel beide Werte an und bedient sich bei Umrechnungen von ppm in *mg/m³* eines Umrechnungsfaktors von 1:1,9 für NO₂ mit zusätzlicher Rundung. Die Konzentrationsangaben des vorliegenden Textes gehen auf die Originalzitate der Autoren zurück, während bei den Tabellen, die in den Originalarbeiten nur ppm-Werte enthielten, eine Umrechnung in *mg/m³* bzw. *µg/m³* entsprechend den exakten Umrechnungsfaktoren erfolgte. Aus diesem Grund können geringe Unterschiede in den Zahlenangaben zwischen den Tabellen und dem Text auftreten (verwendeter Umrechnungsfaktor für NO₂: 1 ppm entspricht 1,913 *mg/m³* laut Tabelle 1). Finden sich in der Literatur beide Angaben, werden diese in den Tabellen und im Text angeführt.

Tabelle 1: Umrechnungsfaktoren ppm mg/m^3 (bei 20°C und 1013 hPa)

STOFF	<i>ppm</i>	<i>mg/m³</i>
Stickstoffmonoxid (NO)	1	1,248
	0,802	1
Stickstoffdioxid (NO₂)	1	1,913*
	0,523	1
Distickstoffoxid (N₂O)	1	1,83
	0,547	1
Distickstofftrioxid (N₂O₃)	1	3,16
	0,316	1
Distickstoffpentoxid (N₂O₅)	1	4,49
	0,223	1
Stickstofftrioxid (NO₃)	1	2,577
	0,388	1
Salpetersäure (HNO₃)	1	2,619
	0,382	1
Ammoniumnitrat (NH₄NO₃)	1	3,326
	0,301	1
Ozon (O₃)	1	1,995
	0,501	1
Schwefeldioxid (SO₂)	1	2,6
	0,3846	1

* Umrechnungsfaktor der WHO: 1 ppm = 1,9 mg/m³ (gerundet)

6.1.1 Grundlagen

Stickstoffoxide kommen in der Atmosphäre - unabhängig von anthropogenen Quellen - ubiquitär vor, da sie auch Produkte natürlicher biologischer Prozesse sind. Hauptquellen von Stickstoffoxiden sind Verbrennungsprozesse z. B. in Kraftfahrzeugen, Industrie und Haushalt, wobei hauptsächlich Stickstoffmonoxid und normalerweise weniger als 10% Stickstoffdioxid emittiert werden. Durch chemische Reaktionen in der Luft wird NO zu NO₂ oxidiert. Diese Umwandlung erfolgt in der Außenluft innerhalb weniger Stunden, in der Innenraumluft erheblich langsamer. Biologische Prozesse setzen auch andere Stickstoffverbindungen (z.B. N₂O) frei, die Auswirkungen auf die stratosphärische Ozonschicht haben können.

Von den bekannten Stickstoffoxiden Stickstoffmonoxid (NO), Stickstoffdioxid (NO₂), Distickstoffmonoxid (N₂O), Stickstofftrioxid (NO₃), Distickstofftrioxid (N₂O₃), Distickstofftetroxid (N₂O₄) und Distickstoffpentoxid (N₂O₅) treten vor allem NO und NO₂ in höheren Konzentrationen in der unteren Troposphäre auf. NO und NO₂ werden unter dem Begriff NO_x subsumiert. Weitere Verbindungen des Stickstoffs wie Salpetersäure (HNO₃), NO₃⁻, salpetrige Säure (HNO₂), NO₂⁻, Ammoniak (NH₃), NH₄⁺ sowie Peroxiacetylnitrat (CH₃-COO₂-NO₂) und Nitrosamine (ON-NHR) sind in unterschiedlichen Konzentrationen nachweisbar. NO₃, N₂O₃, N₂O₄ und N₂O₅ finden sich in der Umgebungsluft nur in minimalen Konzentrationen, spielen jedoch bei chemischen Reaktionen in der Atmosphäre eine wichtige Rolle.

6.1.2 Methoden zur Risikobewertung

Beeinträchtigungen von Gesundheit und Wohlbefinden durch Immissionen können aufgrund experimenteller Untersuchungen, epidemiologischer Feldstudien und klinischer Beobachtungen verifiziert werden. Jede dieser Methoden hat Vor- und Nachteile.

Experimentelle Untersuchungen sind gut kontrollierbar und reproduzierbar. Sie können zu präventiven Einsichten hinsichtlich möglicher Schädigungen führen, können aber beim Menschen meist nicht lange genug durchgeführt werden, um echte Langzeitwirkungen bei geringen Dosen zu erfassen. Ergänzende experimentelle Untersuchungen am Tier sind insofern erforderlich, als viele Fragestellungen aus praktischen und ethischen Gründen nur auf diesem Weg untersucht werden können. Insbesondere können die pathophysiologischen Wirkungsmechanismen bei akuten, hohen Konzentrationen und bei Expositionen, die sich über längere Zeiträume (Monate bis Jahre) erstrecken, nur im Tierversuch abgeklärt werden. Die solche Wirkungsmechanismen betreffenden Fragen sind daher eingangs in den Unterkapiteln als Grundlage für die auch darauf aufbauenden Ausführungen über Wirkungen auf den Menschen behandelt. Bei Tierversuchen ist allerdings das Problem der Übertragbarkeit der Ergebnisse auf den Menschen zu beachten.

Epidemiologische Studien haben den großen Vorteil, daß sie die tatsächlichen Expositionsverhältnisse widerspiegeln und nicht mit der Unsicherheit einer Übertragung von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen behaftet sind. Andererseits bestehen prinzipiell Unsicherheiten im Hinblick auf Exposition (insbesondere personenbezogene Belastung), Fehlinterpretationen bei Fragebögen (Beschreibung von Symptomen), Erfassung von Störfaktoren wie Zusatzexpositionen gegenüber Schadstoffen mit ähnlicher Wirkung sowie Wahl von Untersuchungs- und Kontrollkollektiven (systematische Fehler durch Selektion: Vorerkrankungen, sozioökonomischer Status, etc.) (Neuberger und Raber 1983).

Klinische Fallbeobachtungen geben oft erste Anhaltspunkte für mögliche Gesundheitsgefährdungen und Hinweise für die Erkennung von Symptomen. Sie berücksichtigen auch die Vielfalt und Komplexität der Beziehung zwischen Individuum und Umwelteinwirkung. Da sie aber von selektierten Einzelfällen ausgehen, muß ihre Verallgemeinerung durch experimentelle und epidemiologische Untersuchungen abgesichert werden.

6.2 STICKSTOFFDIOXID

6.2.1 Tierexperimentelle Ergebnisse

Im Tierversuch konnte festgestellt werden, daß bei Nasenatmung mehr NO₂ im oberen Respirationstrakt verbleibt als bei Mundatmung. Bei gesteigerter Ventilation dringt andererseits mehr NO₂ in den unteren Respirationstrakt vor und entfaltet dort seine Wirkung bzw. wird dort resorbiert (Kleinman und Mautz 1987). Dabei wird die centriacinäre Region (Endverzweigung der Atemwege) am höchsten exponiert (Miller et al. 1982; Overton 1984). NO₂ löst sich nach Inhalation in der wäßrigen Phase der Lungenflüssigkeit, chemische Reaktionen treten auf, und NO₂ sowie seine Reaktionsprodukte werden absorbiert und via Blutstrom verteilt (Oda et al. 1981).

Das Abwehrsystem des Respirationstraktes beruht auf dem Zusammenspiel von geordnetem, mechanischem Transportsystem (Clearance), unspezifischer bzw. spezifischer zellulärer Immunität und humoraler Immunität. Tierversuche zeigen eine ausgesprochene Dosis-, Zeit- und Speziesabhängigkeit. Ein negativer Einfluß auf die mucoziliäre Clearance (Zerstörung von Zilien bzw. zilientragenden Zellen) kann bei Exposition gegenüber hohen NO₂-Konzentrationen ($\geq 9\,400\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) eintreten (Giordano und Morrow 1972). Niedrigere NO₂-Konzentrationen (564 oder 1 880 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 2h/d über 2 bis 14 Tage) hatten beim Hasen keinen Einfluß auf die mucoziliäre Clearance (Schlesinger et al. 1987) oder führten zu ihrer Erhöhung (Vollmuth et al. 1986). Alveolarmakrophagen von Mäusen zeigten nach 21 Wochen bei NO₂-Konzentrationen um 3 760 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (kontinuierlich oder Konzentrationsspitzen) morphologische Veränderungen; niedrigere Expositionskonzentrationen führten zu keinen derartigen Änderungen (Aranyi et al. 1976). Die mittels Bronchoalveolarlavage

nachweisbare Gesamtzahl an Alveolarmakrophagen ist bei verschiedenen Spezies nach NO₂-Inhalation unterschiedlich (Trend zur Erhöhung), ihre metabolische Aktivität erscheint gesteigert (erhöhte Aktivität von Enzymen), die phagozytische Aktivität kann andererseits verringert sein (Mochitate et al. 1986). Eine Verminderung der phagozytischen Aktivität kann bereits nach Exposition gegenüber relativ niedrigen NO₂-Konzentrationen (564 µg/m³) evident werden (Schlesinger 1987a,b). Bei gleicher Konzentration (564 µg/m³, 2 h/d über 13 Tage) zeigte sich auch ein negativer Einfluß auf das Migrationsverhalten der Alveolarmakrophagen von Hasen (Schlesinger 1987b). Die spezies- und dosisabhängig verminderte phagozytische Aktivität scheint ein Effekt von NO₂ auf die Membranlipidperoxidation zu sein. Weiters ist mit einer verminderten Produktion von Superoxid-Anionen zu rechnen, was Auswirkungen auf die antibakterielle Aktivität der Makrophagen hat (Suzuki et al. 1986).

Auch Effekte von NO₂ auf spezifische Immunzellen (Lymphozyten) sind spezies-, dosis- und zeitabhängig. Bei Schafen findet sich eine Abnahme der Produktion von spezifischen Lymphozyten nach Immunisierung mit Antigenen und NO₂-Exposition (9 400 µg/m³, 1,5 h/d über 10 Tage) (Joel et al. 1982). Bei Ratten fand sich hingegen eine gesteigerte zelluläre Immunität nach NO₂-Exposition (5, 10 bzw. 26 ppm über 24 Stunden) (Hillam et al. 1983). Mäuse zeigten eine verminderte primäre zelluläre Immunantwort, aber eine leicht gesteigerte sekundäre zelluläre Immunantwort bei Exposition gegenüber NO₂ (752 bzw. 3 000 µg/m³ über vier Wochen) (Fujimaki et al. 1982). Auch die Immunglobulinkonzentration im Serum kann vermindert oder erhöht sein. Dies kann speziesabhängig alle oder nur einzelne Subpopulationen der Immunglobuline betreffen (Kosmider et al. 1973; Ehrlich et al. 1975).

Die Effekte von NO₂ auf die Lymphozytenfunktion können mit Veränderungen der Lymphozytensubpopulationen erklärt werden. Dabei kann einerseits die Zahl der T-Lymphozyten, andererseits die Zahl von Subpopulationen oder ihr Verhältnis zueinander verändert sein. Bei Mäusen trat nach NO₂-Exposition (470 µg/m³, 7 h/d über 7 Wochen) eine Reduktion der gesamten T-Lymphozytenpopulation, aber auch der T-Helferzellen und T-Supressorzellen in der Milz auf. T-Killerzellen und reife T-Zellen waren nicht betroffen (Richters und Damji 1988).

In den wenigen Studien zum Einfluß von NO_2 auf die Interferon-Produktion konnten bisher keine Auffälligkeiten gefunden werden (Lefkowitz et al. 1984). Eine Vermehrung von Autoantikörpern gegen Lungengewebe konnte nach NO_2 -Exposition ($9\ 400$ bzw. $28\ 200\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ über 160 Stunden) bei Meerschweinchen gefunden werden. Die Antikörperproduktion nahm mit zunehmender NO_2 -Konzentration und Expositionsdauer zu (Balchum et al. 1965).

Als Einfluß von NO_2 ($1\ 880\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ über 493 Tage) auf die humorale Immunantwort von Affen nach Exposition gegenüber Grippeviren wird eine Erhöhung der neutralisierenden Antikörper im Serum gedeutet. Bei höheren NO_2 -Konzentrationen ($9\ 400\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) fand sich primär eine Erniedrigung des Antikörpertiters. Dies kann dahingehend interpretiert werden, daß Viren nach NO_2 -Exposition der Versuchstiere (Verminderung der lokalen Immunität) länger als gewöhnlich im Respirationstrakt überleben können, was letztendlich zu einer gesteigerten Antikörperbildung führt (Fenters et al. 1971, 1973; Ehrlich und Fenters 1973). Bei Mäusen kann nach 3-monatiger NO_2 -Exposition ($3\ 760\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) eine signifikante Abnahme des Antikörpertiters beobachtet werden (Ehrlich et al. 1975).

Besonders aufschlußreich können Studien über die Infektiosität von inhalierten Bakterien im Tierversuch nach NO_2 -Exposition (anhand der Mortalitätsrate) sein. Negative Einflüsse wie verminderte Clearance, Schädigung oder Funktionseinschränkung von Alveolarmakrophagen, Behinderung der spezifischen zellulären und der humoralen Immunantwort werden als Summeneffekt dargestellt. Zur Untersuchung dieser Effekte wurden Mäuse NO_2 -Konzentrationen von $940 - 52\ 600\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ über 15 Minuten bis zu einem Jahr ausgesetzt. Als infektiöses Agens wurden *Streptococcus* sp. bzw. *Klebsiella pneumoniae* eingesetzt. Die Mortalitätsrate stieg bei den Versuchstieren linear mit zunehmender Expositionsdauer, zunehmende NO_2 -Konzentrationen verursachten jedoch eine erheblich stärkere Zunahme der Mortalitätsrate. Diese Ergebnisse implizieren, daß nicht die Dosis als Konzentrations-Zeit-Produkt wirkungsentscheidend war, sondern daß die Höhe der NO_2 -Konzentration einen größeren Einfluß hatte als die Expositionsdauer (Gardner et al. 1977a,b). In einem weiteren Versuch zeigte sich, daß wiederkehrende hohe NO_2 -Konzentrationsspitzen den gleichen negativen Effekt auf die Mortalität der Versuchstiere hatten wie kontinuierliche Konzentrationen gleicher Höhe (Gardner et al. 1979). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie, in der Mäuse einer NO_2 -Konzentration von $940\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ kontinuierlich oder wiederkehrend (6 oder 18 h/d, bis zu 12 Monaten) und gleichzeitig *Klebsiella pneumoniae* ausgesetzt wurden (Ehrlich und Henry 1968).

Wählt man Expositionsregime mit einer Basisbelastung von $376\ \mu\text{g}/\text{m}^3\ \text{NO}_2$ mit $2\ \text{NO}_2$ -Spitzen pro Tag ($1\ 500\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, 5 Tage/Woche über 1 Jahr), so findet sich bei Mäusen mit zusätzlicher Exposition gegenüber Streptokokken eine signifikant höhere Mortalitätsrate (Miller et al. 1987).

Eine NO_2 -Exposition kann auch in Kombination mit Viren zu gehäuften Infektionen und damit gesteigerter Mortalität beim Versuchstier führen. NO_2 -Konzentrationen von $940-1\ 880\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (über 39 Tage) führen mit und ohne zusätzliche NO_2 -Spitzen bei Mäusen zu einer Erhöhung der

Empfänglichkeit für Influenza-Viren und vermehrten Todesfällen (Ito 1971). Bei einer kontinuierlichen NO_2 -Exposition von 564 bis 940 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ über 3 Monate zeigten sich nach Virusexposition bei Mäusen signifikant häufiger pathologische Veränderungen in Form von adenomatösen Proliferationen des Bronchialepithels als bei alleiniger NO_2 -Exposition oder Virusexposition (Motomiya et al. 1973).

Prinzipiell ist mit einer verminderten Infektabwehr und damit höherer Mortalität bei allen Tierspezies zu rechnen. Das Ausmaß des Effektes ist aber abhängig von der NO_2 -Konzentration, der Expositionsdauer, der Art des infektiösen Agens und der Wirtsspezies.

Als möglicher Wirkungsmechanismus der Toxizität von NO_2 ist eine Lipidperoxidation ungesättigter Fettsäuren der Zellmembranen von Zielzellen (Membranschädigung) in Erwägung zu ziehen. Lipidperoxidation kann bei Ratten nach Exposition gegenüber 75 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 über 9 Monate (Methanexhalation) gefunden werden (Sagai et al. 1984). Auch ein direkter Nachweis von Lipidperoxiden in der Alveolarlavageflüssigkeit ist bei dieser NO_2 -Konzentration möglich (Ichinose und Sagai 1982). Lipidperoxidation führt zu einer Bildungsstörung von Phospholipiden, die im Tierversuch bei Mäusen und Meerschweinchen bei einer NO_2 -Konzentration von 750 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ über 1 Woche auffällig war (Sagai et al. 1987).

Neben seiner Wirkung auf Lipide kann NO_2 auch Proteine (Enzyme) beeinflussen. Nach Exposition von Meerschweinchen mit NO_2 -Konzentrationen um 1 880 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ über 72 Stunden fanden sich in der Bronchoalveolarlavageflüssigkeit erhöhte Konzentrationen an Proteinen (Selgrade et al. 1981). Vitamin C ist dabei ein protektiver Faktor. Bei stärkerem Vitamin C-Mangel ist dieser Effekt auch bei niedrigeren NO_2 -Konzentrationen zu erwarten (Sherwin und Carlson 1973).

Auch ein Einfluß auf Strukturproteine ist nachweisbar. Bei Ratten ist eine erhöhte Syntheserate von Kollagen zu beobachten, wenn sie gegenüber 9 400 bis 47 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 über eine Woche exponiert werden. Die Dosis-Wirkungsbeziehung ist dabei linear. Diese Veränderungen können nach Langzeitexposition zu einer Lungenfibrose führen (Last et al. 1983).

Auf zellulärer Ebene sind vielfältige Wirkungen von NO_2 auf die Zellatmung zu erwarten. Eine Verminderung von Cytochrom P-450 war bei Ratten nach 7-tägiger Exposition gegenüber 2 260 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 nachweisbar (Mochitate et al. 1984). Die Aktivität der Succinat-cytochrom C-Reduktase war nach 14 Wochen Exposition gegenüber 752 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 bei Ratten vermindert. Dieser Effekt trat bei höheren NO_2 -Konzentrationen entsprechend früher auf (Takahashi et al. 1986).

NO₂ hat auch einen Einfluß auf die Lungenfunktion von Versuchstieren. Bei Konzentrationen wie sie vergleichsweise im urbanen Bereich auftreten (376 µg/m³ mit jeweils 2 Spitzen pro Tag mit 1500 µg/m³ 5 d/Woche), zeigte sich nach 32 und 52 Wochen ein Trend zu verminderter Vitalkapazität und Compliance (Miller et al. 1987).

Morphologische Lungenveränderungen sind nach NO₂-Exposition am Versuchstier nachweisbar. Bei NO₂-Konzentrationen über 3 760 µg/m³ sind Schädigungen der Alveolarmakrophagen sowie eine Abschieferung der Typ 1-Alveolarzellen und der bronchiolaren Bürstensaumzellen zu erwarten. Als Reparaturmechanismus werden die Typ 1-Alveolarzellen durch Typ 2-Zellen und die bronchiolaren Bürstensaumzellen durch Zellen ohne Zilien ersetzt (Sherwin et al. 1973; Evans et al. 1977; Rombout et al. 1986). Versuchstiere reagieren bei derartigen Studien speziesabhängig und altersabhängig unterschiedlich empfindlich. Während Ratten unabhängig von ihrem Alter bei NO₂-Konzentrationen bis 3 760 µg/m³ NO₂ keine Effekte aufwiesen, zeigten sich bei Meerschweinchen ab einem Alter von 45 Tagen deutliche, mit dem Alter zunehmende Veränderungen wie Verdickungen der Alveolarwand, alveolare Ödeme und Entzündungen. Jüngere Meerschweinchen scheinen eine gewisse Resistenz zu besitzen (Azoulay-Dupuis et al. 1983). Emphysemartige Veränderungen der Lunge konnten bei Hunden demonstriert werden. Eine Kombination von 1 200 µg/m³ NO₂ und 310 µg/m³ NO über 68 Monate (16 h/Tag) führte nach einer Beobachtungszeit von 32 bis 36 Monaten nach Ende der Exposition zu signifikanten Lungenveränderungen vergleichbar einem Emphysem, wie es beim Menschen auftreten kann. Im Gegensatz dazu zeigten sich bei einer Konzentration von 263 µg/m³ NO₂ mit 2 050 µg/m³ NO unter gleichen Untersuchungsbedingungen keine derartigen Veränderungen. Dies unterstreicht die entscheidende Rolle von NO₂ als toxikologisch relevantes Agens (Hyde et al. 1978).

Mutagene Effekte von NO₂ können bei Salmonella TA100 nachgewiesen werden (Isomura et al. 1984). In Zellkulturen fanden sich auch Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatidaustausch und DNA-Einzelstrangbrüche (Tsuda et al. 1981; Isomura et al. 1984; Görldorf et al. 1990). Studien über mögliche kanzerogene Effekte von NO₂ liefern kein einheitliches Ergebnis, obwohl ein möglicher Mechanismus mit der Bildung von Nitrosaminen erklärbar wäre (US-EPA 1993; WHO 1997). Die Assoziation zwischen der Mutagenität der Stadtluft im Ames-Test und der NO₂-Konzentration dürfte mit der Korrelation zwischen NO₂-Emission und der Emission von Mutagenen in KFZ-Abgasen, Abgasen von Heizanlagen, etc. sowie dem mangelnden Abbau der Mutagene durch O₃ bzw. geringerem Abtransport erklärbar sein (Erdinger et al. 1996).

Unabhängig von Effekten von NO₂ auf die Lunge, ist eine Vielzahl von Wirkungen auf andere Organsysteme denkbar. Eine in vitro nachgewiesene Methämoglobinbildung ist in vivo bei Mäusen (1 500 µg/m³ NO₂) nicht nachweisbar (Nakajima und Kusumoto 1968). In der Leber von Ratten führten hohe und niedrige Konzentrationen zu einer Verminderung des Elektronentransportes (Verminderung von Cytochrom P-450 in Mikrosomen), nicht jedoch mittlere Konzentrationen (Mochitate et al. 1984). In der Niere zeigte sich generell eine Zunahme des Elektronentransports mit

zunehmender NO₂-Exposition (Takahashi et al. 1986). Bei verschiedenen Tierarten (z.B. Meerschweinchen) war auch eine Proteinurie (Albumin, Alpha-, Beta und Gamma-Globulin) bei Expositionskonzentrationen von 752 µg/m³ NO₂ (4 h/d über 14 Tage) nachweisbar (Sherwin und Layfield 1974).

NO₂-Exposition (1 800 µg/m³, 7 h/d, 5 Tage/Woche über 21 Tage) scheint nach verschiedenen Studien (Kripke und Sherwin 1984; Shalamberidze und Tsereteli 1971) keinen nachhaltigen Effekt auf die Fertilität und Reproduktion von Ratten zu haben. Ein primär reduziertes Geburtsgewicht der Nachkommenschaft wurde wieder ausgeglichen. Im Gegensatz dazu zeigten sich in anderen Studien an Ratten (NO₂-Konzentrationen von 1 000 µg/m³ bzw. 10 000 µg/m³) toxische Effekte bei Muttertieren und Entwicklungsstörungen bei der Nachkommenschaft. Die mütterliche Gewichtszunahme bei der Schwangerschaft war verringert, bei Muttertieren traten Bronchitis und Bronchiolitis auf, und die Plazenten wiesen Entzündungszeichen, Durchblutungs- und Wachstumsstörungen auf. Erhöhte Lipidperoxide fanden sich nicht nur in der mütterlichen Lunge, sondern auch teilweise in den Plazenten bei beiden Expositionskonzentrationen. Die Embryonen zeigten eine höhere Letalität bzw. vermindertes Wachstum und niedrigeres Geburtsgewicht. Diese Effekte korrelierten signifikant mit dem Lipidperoxidgehalt der Plazenten. Außerdem fanden sich dosisabhängige Zeichen einer Embryotoxizität (Tabacova et al. 1984; Balabaeva und Tabacova 1985; Tabacova und Balabaeva 1988). In der postnatalen Phase waren nach mütterlicher Exposition während der Gravidität signifikante Defizite bei der neuromotorischen Entwicklung, der Zahnentwicklung und eine verspätete Öffnung der Augen auffällig (Tabacova et al. 1985).

Kombinationswirkungen bei Tieren

Die überwiegende Zahl aller Studien betrifft die Kombinationswirkung von NO₂ und O₃.

Für morphologische Lungenveränderungen fand sich keine Interaktion von NO₂ und O₃ (Freeman et al. 1974) oder SO₂ (Azoulay et al. 1980) nach subchronischer Exposition.

Effekte bezüglich biochemischer Parameter sind speziesabhängig. Lipidperoxide fanden sich in der Lunge von Meerschweinchen nach zweiwöchiger Exposition (synergistischer Effekt) gegenüber O₃ (752 µg/m³) und NO₂ (752 µg/m³), nicht jedoch bei Ratten. Ratten zeigten dagegen eine synergistische Erhöhung von antioxidativ wirkenden Faktoren (z.B. Thiole, Vitamin C, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase) (Ichinose und Sagai 1989). Eine synergistische Erhöhung der Prostaglandine E₂ und F₂ konnte bei Hasen nach akuter Exposition gegenüber NO₂ in Kombination mit O₃ mittels Bronchiallavage nachgewiesen werden, wobei hauptsächlich O₃ für diesen Effekt verantwortlich sein dürfte (Schlesinger et al. 1990). Im Gegensatz dazu zeigte sich eine Verminderung nur von Prostaglandin E₂ nach subchronischer Exposition, was auf NO₂ zurückzuführen sein dürfte. Dies spricht für das Fehlen synergistischer Effekte (Schlesinger et al. 1991).

Eine Verminderung der pulmonalen Infektabwehr nach akuter Exposition gegenüber einem Gemisch aus NO₂ und O₃ (additiver Effekt) sowie bakteriellen Aerosolen konnte im Tierversuch anhand gesteigerter Mortalität bewiesen werden (Ehrlich et al. 1977). Ein synergistischer Effekt trat nach subchronischer Exposition und Expositionsregimen mit Änderungen in der Schadstoffkonzentration während der Exposition auf (Ehrlich et al. 1979; Gardner 1980; Graham et al. 1987).

Saure Aerosole (H₂SO₄) vermindern bei Hasen die alveolare Clearance bei Konzentrationen von 500 µg/m³ (14 Tage Exposition jeweils 2h/d), während NO₂ (0,3 ppm und 1 ppm) die Clearance beschleunigt. Die Kombination beider Schadstoffe führt zu einer Verminderung der Clearance wie bei Exposition gegenüber H₂SO₄ alleine.

Bei Betrachtung der Zellen in der Lavageflüssigkeit zeigte sich bei Exposition gegenüber dem Schadstoffgemisch (höhere NO₂-Konzentration) eine Erhöhung der Zahl polymorphkerniger Leukozyten und eine Erhöhung der phagozytischen Kapazität der Alveolarmakrophagen. Bei der niedrigeren NO₂-Konzentration war die phagozytische Kapazität und Mobilität der Alveolarmakrophagen vermindert. Die Wirkung eines NO₂/H₂SO₄- Gemisches kann somit je nach Konzentrationsbereich als additiv oder synergistisch angesehen werden (Schlesinger 1987a). Sehr hohe Konzentrationen an NO₂ (5 ppm) und H₂SO₄ (1 mg/m³) zeigten bei Ratten synergistische Wirkung und führten zu einer Erhöhung der Syntheserate von Kollagen und einer Zunahme des Proteingehaltes in der Lavageflüssigkeit (Last und Warren 1987).

Eine Langzeitstudie an Hunden lieferte Erkenntnisse über Lungenfunktionsänderungen und Lungenstrukturänderungen. Dabei wurden die Tiere über 68 Monate (16h/d) einem Gemisch aus photochemisch reaktiven Autoabgasen mit hohem NO₂-Gehalt (1 200 µg/m³) und niedrigem NO-Gehalt (310 µg/m³) bzw. niedrigem NO₂-Gehalt (270 µg/m³) in Kombination mit hohem NO-Gehalt (2 050 µg/m³) ausgesetzt. Nach Expositionsende folgte eine Beobachtung über 3 Jahre ohne spezifische Schadstoffbelastung. Die aufgetretenen Lungenfunktionsänderungen schienen auch nach Expositionsende fortzuschreiten. Tiere, die der hohen NO₂-Konzentration ausgesetzt waren, zeigten morphologische Lungenveränderungen entsprechend einem zentrilobulären Emphysem (Stara et al. 1980).

Grundlegende Studienergebnisse sind in Tabelle 2 zusammengestellt.

Tabelle 2: Grundlegende toxikologische Effekte von Stickstoffdioxid im Tierversuch geordnet nach Expositionskonzentration (nach US-EPA 1993; WHO 1997)

NO₂ µg/m³ (ppm) *	Expositions- dauer/Art	Spezies	Effekt	Referenz
76,5 (0,04)	9 Mo (kontinuierlich)	Ratte	erhöhte Lipidperoxidation	Sagai et al. 1984
363 (0,2) + 1 530 (0,8 als Spitzen) + Streptokokken	1 J (kontinuierlich) + (2x1h/d, 5d/Wo)	Maus	erhöhte Infektanfälligkeit (signifikant höhere Mortalitätsrate), verminderte Vitalkapazität und Compliance	Miller et al. 1987
478 (0,25)	7 Wo (7h/d, 5d/Wo)	Maus	systemischer Effekt auf die zellmedierte Immunität (Reduktion der Zahl der T- Lymphozyten)	Richters und Damji 1988, 1990
564 (0,3)	2 d (2 h/d)	Hase	verminderte Phagozytose von Alveolarmakrophagen	Schlesinger 1987a, 1987b
639 (0,34)	6 h/d, 5 d/Wo, 6 Wo	Maus	Hypertrophie und Hyperplasie der Alveolarzellen Typ 2	Sherwin und Richters 1982
760 (0,4)	1 Wo	Maus Meerschwein	Bildungsstörung von Phospholipiden	Sagai et al. 1987
760 (0,4)	14 Wo	Ratte	Aktivität der Succinat- cytochrom C-Reduktase vermindert; unterschiedlicher Einfluß auf Cytochrom P-450	Takahashi et al. 1986
765 (0,4)	4 Wo (kontinuierlich)	Maus	verminderte systemische humorale Immunität	Fujimaki et al. 1982

765 (0,4)	9 Mo (kontinuierlich)	Ratte	Antioxidantien vermehrt, erhöhter Antioxidantienmetabolismus	Sagai et al. 1984
765 (0,4)	bis 27 Mo (kontinuierlich)	Ratte	erhöhte Dicke der Luft-Blut- Barriere, Veränderungen des Alveolar- und Bronchiolarepithels	Kubota et al. 1987
940 (0,5)	2 Wo	Meerschwein	Proteinurie	Sherwin und Layfield 1982
957 (0,5) + Klebsiella pneumoniae	3 Mo (kontinuierlich)	Maus	erhöhte Infektanfälligkeit	Ehrlich und Henry 1968
940 - 1 880 + Influenza- Viren	39 d	Maus	erhöhte Infektanfälligkeit (erhöhte Mortalitätsrate)	Ito 1971
957 - 53 564 (0,5 - 28) + Streptokokken	6 min bis 1 J	Maus	zunehmende Infektanfälligkeit mit zunehmender Zeit und Konzentration (steigende Mortalitätsrate), Konzentration überwiegt Zeit	Gardner et al. 1977a, 1977b; Coffin et al. 1977
957 (0,5) + 2 820 (1,5 als Spitzen)	6 Wo (kontinuierlich) + (2x1h/d, 5d/Wo)	Ratte	Schädigung von Alveolarzelle (Typ 2), Verdickung des Inter- stitiums der proximalen Alveolarregion	Crapo et al. 1984; Chang et al. 1986, 1988
1 000 - 10 000	6 h/d, 21 d	Ratte	Schwangerschaftskomplikatio- nen, toxische Effekte beim Muttertier	Tabacova et al. 1984
1 000 - 10 000	6 h/d, 21 d	Ratte	postnatale Entwicklungsstörungen	Tabacova et al. 1984
3 760 (2)	3 Mo	Maus	signifikante Abnahme des Antikörpertiters	Ehrlich et al. 1975
3 760 (2)	kontinuierlich	Maus	morphologische Veränderungen von Alveolarmakrophagen	Aranyi et al. 1976

* Umrechnung ppm in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nach Tabelle 1 (Werte der Originalliteratur nur in ppm).

6.2.2 Wirkung auf den Menschen

6.2.2.1 Kontrollierte Studien

Die überwiegende Zahl dieser Studien befaßt sich mit den Einflüssen von NO_2 auf den Respirationstrakt. Zum Nachweis der Wirkungen werden Lungenfunktionsparameter mittels Spirometrie bzw. Plethysmographie gemessen, zum Teil auch ergänzt durch Tests, welche die Empfindlichkeit der Atemwege auf spezielle, bronchokonstriktorisch wirkende Substanzen erfassen. In den meisten Fällen werden gesunde, jüngere Probanden betrachtet. Es liegen jedoch auch Daten über Risikogruppen (Asthmapatienten, Patienten mit COPD, alte Menschen und Kinder) vor. Viele Studien schließen auch kontrollierte, körperliche Belastungen der Probanden ein, um über NO_2 -Wirkungen bei verstärkter Atmung und damit höherer Schadstoffaufnahme zusätzliche Erkenntnisse zu gewinnen.

Wie mehrere Studien zeigen, erhöht NO_2 die Resistance der Atemwege bzw. die totale Resistance von gesunden Probanden bei Konzentrationen über $2\ 820\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Von Nieding et al. 1970, 1973a, 1979; Von Nieding und Wagner 1977). Eine statistisch signifikante Erhöhung der totalen Resistance fand sich auch bei NO_2 -Konzentrationen von mehr als $4\ 700\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach zweistündiger Exposition, weiters eine Empfindlichkeitssteigerung gegenüber Acetylcholin bei NO_2 -Konzentrationen von $14\ 100\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach 2 Stunden und $9\ 400\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach 14 Stunden (Beil und Ulmer 1976). Auch die Empfindlichkeit gegenüber Methacholin kann durch einstündige NO_2 -Exposition ($3\ 760\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) gesteigert werden (Mohsenin 1987b, 1988). Bei gesunden Probanden, die über 3 Stunden NO_2 -Konzentrationen von $1\ 128\ \mu\text{g}/\text{m}^3$, $2\ 820\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ oder $94\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit 15-minütigen Spitzen um $3\ 760\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ ausgesetzt waren, fanden sich keine Veränderungen der Lungenfunktion, wohl aber eine statistisch signifikante Empfindlichkeitszunahme gegenüber Carbachol in der Gruppe der höchst Exponierten (Frampton et al. 1991). Die Empfindlichkeitszunahme kann durch Gabe von Ascorbinsäure (Vitamin C) verhindert werden (Mohsenin 1987b). In den meisten Studien konnten bei NO_2 -Konzentrationen unter $1\ 880\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei Gesunden keine Lungenfunktionsänderungen und Empfindlichkeitssteigerungen gegenüber Bronchokonstriktoren gefunden werden (Beil und Ulmer 1976; Folinsbee et al. 1978; Hackney et al. 1978; Kerr et al. 1979; Hazucha et al. 1982; Kagawa 1986; Morrow und Utell 1989; Frampton et al. 1991; Kim et al. 1991). Als niedrigste NO_2 -Konzentration, bei der Effekte auf die Funktion der kleinen Atemwege nachweisbar waren, wurde bei Gesunden $282\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ ermittelt, wobei die Probanden jedoch ein Helium-Sauerstoffgemisch atmeten (Kagawa und Tsuru 1979). Eine Zunahme der spezifischen Resistance nach 20-minütiger Exposition gegenüber $460\ \mu\text{g}/\text{m}^3\ \text{NO}_2$ und eine Abnahme der spezifischen Resistance bei $910\ \mu\text{g}/\text{m}^3\ \text{NO}_2$ zeigt eine andere Studie (Bylin et al. 1985). Angemerkt sei, daß in dieser Studie eine besonders niedrige Geruchsschwelle für NO_2 von $75\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Gesunde und $150\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ für Asthmapatienten ermittelt wurde. Diese Studien versuchten zum Großteil auch Atemwegssymptome zu erfassen. In keinem Fall konnte jedoch eine statistisch signifikante Häufung von Symptomen nachgewiesen werden.

Asthmapatienten zeigen sich generell empfindlicher gegenüber NO_2 als gesunde Individuen. Für Studien zur Ermittlung der Wirkung von NO_2 werden aus einsichtigen Gründen hauptsächlich Patienten mit leichtem Asthma ausgewählt, nicht jedoch Individuen mit bedrohlichen Asthmaanfällen. Die geringsten NO_2 -Konzentrationen, bei denen Effekte beschrieben wurden, lagen für Asthmapatienten bei 188-210 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Dabei zeigte sich eine minimale (nicht signifikante) Zunahme des Atemwegswiderstandes (Hazucha et al. 1982) bzw. eine signifikante Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber Carbachol bei 13 von 20 Asthmapatienten (Orehek et al. 1976). Bei 564 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bzw. 1 128 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 über 2 Stunden mit leichter Belastung konnte weder eine signifikante Änderung der Resistance der Atemwege noch des FEV_1 gefunden werden. Bei 564 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ zeigte sich aber eine geringe Empfindlichkeitssteigerung der Atemwege gegenüber kalter Luft, die bei der höheren Expositions-konzentration nicht auftrat (Avol et al. 1988). In einer Folgestudie wurde bei 564 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 eine Verminderung von FEV_1 , FVC und des Peak-Flows, aber keine Empfindlichkeitsänderung bei Exposition gegenüber kalter Luft gefunden (Avol et al. 1989).

Ähnlich widersprüchliche Ergebnisse zeigten sich auch in einer zweiten Studie. Dabei wurden Asthmapatienten bei leichter körperlicher Belastung über 110 Minuten einer NO_2 -Konzentration von 564 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ausgesetzt. Es zeigte sich eine Abnahme des FEV_1 . In einer Folgestudie wurden NO_2 -Konzentrationen von 282, 564 und 1 128 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ über 75 Minuten ebenfalls bei körperlicher Belastung eingesetzt. Im Gegensatz zur ersten Studie konnten keine Veränderungen der Lungenfunktion und der Empfindlichkeit gegenüber Methacholin gefunden werden. Da die beiden Studien zu verschiedenen Jahreszeiten durchgeführt wurden, vermuteten die Autoren einen saisonalen Unterschied in der Empfindlichkeit der Atemwege ihrer Probanden (Roger et al. 1990).

In einem ähnlichen Studiendesign wurden Asthmapatienten gegenüber 230, 460 und 910 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 exponiert. Die Veränderungen der spezifischen Atemwegs-Resistance waren bei der höchsten NO_2 -Konzentration mit einer Abnahme von 14% am deutlichsten, jedoch nicht signifikant. Auch die Empfindlichkeit gegenüber Histamin war in der höchstexponierten Gruppe erhöht (Bylin et al. 1985). Die bei vergleichbaren NO_2 -Konzentrationen vom selben Autorenteam durchgeführte spätere Studie zeigte lediglich einen Trend zur Abnahme der spezifischen Atemwegs-Resistance und eine Zunahme der Empfindlichkeit gegenüber Histamin bei der Gruppe mit mittlerer NO_2 -Konzentration (Bylin et al. 1988).

Im Gegensatz zu den vorher beschriebenen Fällen konnte bei Asthmatikern, die einer NO_2 -Konzentration von $564 \mu\text{g}/\text{m}^3$ über 30 Minuten ausgesetzt waren, eine signifikante Abnahme des FEV_1 gefunden werden. Weiters zeigte sich eine Zunahme der Empfindlichkeit gegenüber kalter Luft. Die meisten der untersuchten Probanden zeigten vergleichbare Wirkungen (Bauer et al. 1986a).

Auch bei kontrollierter Exposition von Asthmatikern gegenüber Pollen zeigte sich eine Zunahme der asthmatischen Reaktion, wenn der Pollenexposition eine Exposition gegenüber NO_2 ($490 \mu\text{g}/\text{m}^3$) vorausgegangen war. Auch der Peak-Flow der Probanden war in der Gruppe, die Pollen- und NO_2 -exponiert war, signifikant niedriger als bei reiner Pollenexposition (Strand et al. 1997).

Zu vollkommen unterschiedlichen Aussagen kam eine Studie, in der Asthmater einer NO_2 -Konzentration von $7\,520 \mu\text{g}/\text{m}^3$ über 75 Minuten bei intermittierender körperlicher Belastung ausgesetzt wurden. Es konnten keine signifikanten Änderungen der Lungenfunktion nachgewiesen werden (Linn und Hackney 1984; Linn et al. 1985b).

Eine Zunahme der Empfindlichkeit gegenüber Metacholin bei sonst unauffälligen Lungenfunktionsbefunden konnte in einer Studie mit einer Expositions-konzentration von $940 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($0,5 \text{ ppm}$) NO_2 gefunden werden (Mohsenin 1987a). Zu ähnlichen Ergebnissen kam eine Studie von Salome et al. (1996) bei $0,6 \text{ ppm}$ NO_2 über 1 Stunde. Wie eine schwedische Arbeit zeigte, tritt eine Zunahme der bronchialen Empfindlichkeit gegenüber Histamin nach vorheriger NO_2 -Exposition nicht sofort ein, sondern ist nach mehrstündigem Abstand zwischen primärer NO_2 -Exposition und folgender Histamin-Exposition am stärksten ausgeprägt (Strand et al. 1996).

In zwei Studien wurden Asthmapatienten nach vorheriger NO_2 -Exposition ($470 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bzw. $564 \mu\text{g}/\text{m}^3$) gegenüber SO_2 exponiert. Beide Studien fanden keine Änderung der Lungenfunktionsparameter der Probanden nach NO_2 -Exposition. Nach SO_2 -Exposition zeigte sich jedoch bei einer Studie eine Empfindlichkeitssteigerung der Atemwege (Joerres und Magnussen 1990), während in der anderen Studie derartige Ergebnisse nicht gefunden werden konnten (Rubinstein et al. 1990).

Die oben angeführten Studien kommen zum Teil zu widersprüchlichen Ergebnissen, die nicht eindeutig interpretiert werden können. Als Ursache könnten Faktoren wie unterschiedliche Versuchsanordnung, verschiedene Ausprägung der Schwere der Erkrankung der Probanden, saisonale Unterschiede der Empfindlichkeit der Atemwege, unterschiedliches Alter und verschiedene Vorbelastung der Probanden in Frage kommen.

In einer Metaanalyse der Studien zum Thema Empfindlichkeitsänderung der Atemwege gegenüber bronchokonstriktorisch wirkenden Substanzen, die insgesamt 355 Asthmapatienten erfaßte, zeigte sich ein überraschendes Ergebnis. Eine größere Zahl von Individuen, die während der NO_2 -Exposition keiner körperlichen Belastung unterzogen wurden, reagierte empfindlicher gegenüber

Bronchokonstriktoren im Vergleich zu Probanden, die während der Exposition belastet wurden (Folinsbee 1992). Die Gründe für dieses Ergebnis könnten in einer durch die Belastung alleine hervorgerufenen Bronchokonstriktion, die einer durch NO₂ verursachte Atemwegsverengung überlagert ist bzw. sie maskiert oder alternativ in einer durch Belastung hervorgerufenen generellen Verminderung der Empfindlichkeit der Atemwege gegenüber NO₂ liegen. Auch gesunde Probanden zeigen, wenn auch weniger stark ausgeprägt, vergleichbare Trends (WHO 1997).

Auch Patienten mit COPD gehören zu einer potentiellen Risikogruppe. In einer Zusammenfassung zweier Studien wurde festgestellt, daß Patienten mit chronischer Bronchitis eine Zunahme der Atemwegsresistance bei Exposition gegenüber > 3 760 µg/m³ NO₂ zeigten (Von Nieding und Wagner 1979). Bei einer Expositionskonzentration von 564 µg/m³ NO₂ über 3,75 Stunden trat bei COPD-Patienten eine Abnahme des FEV₁ im Vergleich zur Kontrollgruppe auf (Morrow und Utell 1989). In einer Untersuchung von Linn et al. (1985a) fand sich im Gegensatz dazu bei Expositionskonzentrationen von 940, 1 880 und 3 760 µg/m³ NO₂ über eine Stunde kein vergleichbarer Effekt. Auch Hackney et al. (1992) konnten bei älteren Rauchern mit COPD nur minimale negative Auswirkungen bei einer NO₂-Konzentration von 564 µg/m³ feststellen.

Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien könnten auf Unterschiede in der Schadstoffkonzentration, der die Probanden normalerweise in ihrer Umwelt ausgesetzt waren, zurückzuführen sein. Mehrere Studien zur Abklärung eventuell bestehender, altersabhängiger Unterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber NO₂ zeigten keine signifikanten Ergebnisse (Drechsler-Parks et al. 1987; Morrow und Utell 1989).

Aus Tierversuchen läßt sich eine negative Beeinflussung der Infektabwehr erwarten. Kontrollierte Experimente am Menschen scheinen diese Erkenntnisse zu bestätigen. In einer Studie wurden Probanden über 3 Tage (2 h/d) gegenüber 1 880, 3 760 bzw. 5 640 µg/m³ NO₂ exponiert. Nach dem zweiten Tag wurde attenuiertes Influenza-Virus intranasal verabreicht. Eine Infektion wurde anhand des Erregernachweises in der Nasenspülflüssigkeit bzw. eines Antikörpernachweises in der Nasenspülflüssigkeit und/oder im Serum bestätigt. In den NO₂-exponierten Gruppen zeigten sich höhere Infektionsraten als in der Kontrollgruppe, wiewohl keine statistische Signifikanz erreicht wurde (Kulle und Clements 1988; Goings et al. 1989; Chauhan et al. 1998).

Zum Nachweis des Effektes von NO₂ auf Abwehrzellen der Lunge wurden gesunde Erwachsene nach zwei verschiedenen Programmen exponiert (1 128 µg/m³ NO₂ kontinuierlich über 3 Stunden bzw. 94 µg/m³ NO₂ mit 3 Spitzen von 3 760 µg/m³). Beide Gruppen wurden während der Exposition körperlich belastet. Eine Veränderung der Lungenfunktionsparameter und der bronchialen Empfindlichkeit war in keiner Gruppe nachweisbar. Die Alveolarmakrophagen (gewonnen durch Bronchoalveolarlavage) der kontinuierlich exponierten Gruppe inaktivierten Viren weniger effektiv als die Alveolarmakrophagen der Kontrollgruppe. Weiters produzierten die geschädigten

Alveolarmakrophagen vermehrt Interleukin-1, das immunregulatorische Funktionen hat (Frampton et al. 1989a). Im Gegensatz zu diesen Erkenntnissen fanden Becker et al. (1993) keine derartigen Effekte, obwohl erheblich höhere NO_2 -Konzentrationen eingesetzt wurden.

In einer vergleichbar angelegten Folgestudie wurde der Proteingehalt in der Bronchoalveolarlavageflüssigkeit untersucht. Lediglich in der niedrig exponierten Gruppe fand sich eine Erhöhung des Gehaltes an alpha-2-Makroglobulin (proteaseinhibitorische Eigenschaften). Ein adäquater Effekt trat bei der höher exponierten Gruppe nicht auf (Frampton et al. 1989b).

Bei Exposition gegenüber 4 230, 7 520 bzw. 10 340 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 über 20 Minuten fand sich bei gesunden Probanden eine Erhöhung der Zahl an Mastzellen und der Lymphozyten in der Bronchoalveolarlavageflüssigkeit bei den beiden höheren Konzentrationen (Sandstroem et al. 1989). Dieser Effekt war 4, 8 und 24 Stunden nach Ende der Exposition, nicht jedoch nach 72 Stunden nachweisbar. Andere Zellspezies zeigten keine Veränderungen. Der Effekt wurde als unspezifische entzündliche Antwort interpretiert (Sandstroem et al. 1990a). In einer Folgestudie wurde der Einfluß einer wiederkehrenden, länger dauernden NO_2 -Exposition untersucht. In der bronchialen Fraktion der Lavageflüssigkeit fand sich eine verminderte Zahl an Mastzellen und Alveolarmakrophagen mit erhöhter phagozytischer Aktivität. Die Lavageflüssigkeit des alveolaren Bereiches enthielt eine verminderte Zahl an T-Supressorzellen, B-Zellen und Killer-Zellen (Sandstroem et al. 1990b). Rubinstein et al. (1991) fanden bei 5 gesunden Probanden nach 4-tägiger intermittierender NO_2 -Exposition (1 128 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, 2 h/d über 4 Tage) eine geringe Zunahme des Gehaltes an Killer-Zellen in der Bronchoalveolarlavageflüssigkeit und eine geringe Zunahme der Lymphozytenzahl im peripheren Blut.

Einige neuere Studien beschäftigten sich mit den Auswirkungen einer Exposition gegenüber NO_2 (4 h bei 1 880 bzw. 3 760 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) auf die in der Bronchoalveolarlavageflüssigkeit auftretenden Zellen und Mediatoren. Es konnte eine dreifache Erhöhung der Zahl an polymorphkernigen Leukozyten und eine starke Verminderung der phagozytischen Aktivität der Makrophagen gegenüber *Candida albicans* sowie eine massive Abnahme der Exkretion an Superoxidanionen nachgewiesen werden (Devlin et al. 1992; Becker et al. 1993). Auch Frampton et al. (1992) fanden eine Erhöhung der Zahl von polymorphkernigen Leukozyten in der Bronchoalveolarlavageflüssigkeit, jedoch keine Änderung der Produktion von Superoxidanionen durch die Alveolarmakrophagen. Aufgrund dieser Ergebnisse muß die Entwicklung einer milden Entzündung und eine Schädigung der Funktion der Makrophagen in Betracht gezogen werden. Im Gegensatz dazu fanden Joerres et al. (1992) bei Expositionskonzentrationen von 1 880 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 keine gravierenden Auffälligkeiten hinsichtlich der Zellen und des Mediatorengehaltes der Bronchoalveolarlavageflüssigkeit. Auch an den mittels Biopsie gewonnenen Schleimhautproben zeigten sich keine Besonderheiten.

Eine Veränderung der trachealen oder nasalen mukoziliären Clearance war nach einstündiger Exposition gegenüber NO_2 weder bei 500 noch bei 2 000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nachweisbar (Rehn et al. 1982). In einer in vitro Untersuchung zur Schlagfrequenz ziliarer Zellverbände konnte nachgewiesen werden, daß bei Begasung der isolierten Zilien mit 15 ppm NO_2 über 2 Stunden zwar kurzfristig ein Anstieg der Schlagfrequenz auftrat, danach jedoch ein Abfall um 23,3% im Vergleich zur Ausgangsfrequenz erfolgte. Als Ursache dieser Wirkung wurden Zellschäden durch Lipidperoxidation, Inhibierung der Enzymaktivität und Bildung freier Radikale diskutiert (Kienast et al. 1993).

Studien zur Erfassung systemischer Wirkungen von NO_2 zeigten unterschiedliche Ergebnisse, die nicht einfach zu interpretieren und hinsichtlich einer Dosis-Wirkungsrelation weniger aussagekräftig sind als die Studien über Lokalwirkungen.

Hohe NO_2 -Konzentrationen ($> 7\,520\ \mu\text{g}/\text{m}^3$) können den arteriellen Sauerstoffpartialdruck vermindern (Von Nieding und Wagner 1977; Von Nieding et al. 1979) und den systemischen Blutdruck senken (Linn et al. 1985b).

Auf die Konzentration von Enzymen im Blut scheint NO_2 keinen nennenswerten oder nachvollziehbaren Einfluß zu haben (Posin et al. 1978; Chaney et al. 1981). Auch der Kollagenmetabolismus scheint durch NO_2 nicht bemerkenswert beeinflußt zu werden, da im Harn nach 3-tägiger NO_2 -Exposition (1 128 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ über 4 h/d) keine Auffälligkeiten bezüglich etwaiger Kollagenmetaboliten gefunden wurden (Muelenaer et al. 1987). Gesunde Probanden zeigten nach NO_2 -Exposition (7 520 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ über 3 Stunden) höhere Konzentrationen an Lipidperoxidationsprodukten in der Bronchoalveolarlavageflüssigkeit. Zusätzlich war die Kapazität des Elastaseinhibitors alpha-1-Antitrypsin vermindert. Vitamin C konnte diese Effekte vermindern (Mohsenin 1991). Ein Einfluß dieser Effekte auf die Pathogenese des Lungenemphysems, speziell bei Rauchern, könnte von Interesse sein. Geringere NO_2 -Konzentrationen scheinen kaum Einfluß auf alpha-1-Antitrypsin zu haben (Becker et al. 1993).

Kombinationswirkungen beim Menschen

Das Resultat einer Exposition gegenüber 2 oder mehreren Schadstoffen kann die Summe der Einzelwirkungen (additive Wirkung) sein, es können aber auch stärkere Wirkungen (überadditiver Effekt, Synergismus) oder schwächere Wirkungen (Antagonismus) als die Summe der Einzelwirkungen auftreten. Kontrollierte Studien über Kombinationswirkungen sind in der Regel auf die Kombination von zwei bis drei Komponenten und Dosen beschränkt und spiegeln daher nur in eingeschränktem Maße die tatsächlichen Verhältnisse wider.

Die meisten kontrollierten Studien an Menschen versuchten einen Effekt von NO₂ in Kombination mit anderen Schadstoffen (O₃, SO₂, NO, Staub) auf die Lungenfunktion der Probanden nachzuweisen. Viele Studien zeigten keinen NO₂-spezifischen Effekt, weder durch NO₂ alleine noch in Kombination mit anderen Schadstoffen, bzw. legen den Schluß nahe, daß NO₂ keinen zusätzlichen Beitrag zu einer durch andere Schadstoffe dominierten Lungenfunktionsänderung liefert. O₃ zeigte sich als Hauptverursacher aller nachgewiesenen Effekte. Diese Tatsache kann auf das Fehlen einer Interaktion von NO₂ mit anderen Schadstoffen, aber auch auf Unzulänglichkeiten im Studiendesign zurückzuführen sein (WHO 1997).

In einer Studie an jungen Frauen konnte nachgewiesen werden, daß eine durch Ozon induzierte Zunahme die Empfindlichkeit der Atemwege auf Metacholin durch vorherige NO₂-Exposition (1 128 µg/m³ NO₂ drei Stunden vorher) statistisch signifikant verstärkt werden konnte. Auch eine FEV₁-Abnahme fiel signifikant stärker aus. Im Expositionsmuster wurden die tagsüber tatsächlich auftretenden Konzentrationsschwankungen der relevanten Luftschadstoffe O₃ (Nachmittagsspitze) und NO₂ nachvollzogen (Hazucha et al. 1994). In einer weiteren Studie konnte ebenfalls ein Tagesgang der Lungenfunktionsparameter bei Schulkindern in Abhängigkeit von der Höhe der Schadstoffexposition (NO₂, O₃, PM) nachgewiesen werden. Bei der Spirometrie am Morgen trat eine signifikante Abnahme der FVC mit höherer Belastung durch NO₂ oder PM in den vergangenen 24 Stunden auf. Eine Abnahme des FEV₁ vom Morgen zum Nachmittag war signifikant größer mit zunehmender Belastung durch NO₂, PM oder O₃ am selben Tag. Respiratorische Symptome waren weniger mit der Höhe der Schadstoffbelastung in den vergangenen 24 Stunden assoziiert als mit der Außentemperatur. Die Befragung der Eltern zeigte, daß Kinder aus höher belasteten Gebieten häufiger an Asthma und Allergien litten bzw. häufiger derartige Symptome entwickelten als Kinder aus Gebieten mit geringerer Schadstoffbelastung der Luft (Linn et al. 1996).

Zur Untersuchung von HNO₃-Effekten in Kombination mit O₃ wurden zehn gesunde Männer unter leichter Belastung gegenüber 430 µg/m³ HNO₃ über 2 Stunden und nach einer weiteren Stunde gegenüber 392 µg/m³ O₃ über 3 Stunden exponiert. Nach alleiniger HNO₃-Exposition konnten keine Lungenfunktionsänderungen gefunden werden, Ozon alleine verursachte jedoch eine Verminderung von FVC und FEV₁. Die vorherige HNO₃-Exposition verminderte die Auswirkung der nachfolgenden O₃-Exposition. HNO₃ hatte somit einen reduzierenden Effekt auf die Auswirkungen der O₃-Exposition (Aris et al. 1991).

Grundlegende Studienergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Tabelle 3: Grundlegende toxikologische Effekte von Stickstoffdioxid beim Menschen - Kontrollierte Studien geordnet nach Expositionskonzentrationen (nach ÖAW 1988; US-EPA 1993; WHO 1997)

NO₂ µg/m³ (ppm)*	Expositions-dauer/Art	Effekt	Referenz
190 (0,1)	1 h	minimale, nicht signifikante Zunahme des Atemwegswiderstandes	Hazucha et al. 1982
190-210 (0,1)	1 h	Zunahme des Atemwegswiderstandes; Zunahme der bronchialen Empfindlichkeit bei Asthmatikern	Orehek et al. 1976
226 - 338 (0,12 - 0,18)	1 h	Trend zu Zunahme des Atemwegswiderstandes und FEV ₁ bei Asthmatikern	Koenig et al. 1987
260 (0,14) 510 (0,27)	30 min	bei beiden Konzentrationen Trend zu erhöhter Reaktionsbereitschaft der Atemwege bei Asthmatikern gegenüber Histamin	Bylin et al. 1988
376 (0,2)	2 h	Trend zu erhöhter Reaktionsbereitschaft der Atemwege bei Asthmatikern gegenüber Metacholin	Kleinman et al. 1983
470 (0,25)	30 min	Trend zu erhöhter Reaktionsbereitschaft der Atemwege bei Asthmatikern gegenüber SO ₂	Joerres und Magnussen 1990
564 (0,3)	30 min	signifikante Abnahme von FEV ₁ und MEV, Empfindlichkeitssteigerung gegenüber kalter Luft bei Asthmatikern	Bauer et al. 1986a
564 (0,3)	110 min	Abnahme von FEV ₁ bei Asthmatikern	Roger et al. 1990
564 (0,3)	3 ¾ h	geringe Abnahme von FVC und FEV ₁ bei COPD-Patienten unter Belastung	Morrow und Utell 1989
564 (0,3)	2 h	geringe Empfindlichkeitssteigerung gegenüber kalter Luft bei Asthmatikern	Avol et al. 1988
564 (0,3)	3 h	Verminderung von FVC, FEV ₁ , Peak-Flow bei Asthmatikern	Avol et al. 1989

910 (0,48)	20 min	erhöhte Reaktionsbereitschaft der Atemwege gegenüber Histamin	Bylin et al. 1985
940 (0,5)	1 h	erhöhte Reaktionsbereitschaft der Atemwege gegenüber Metacholin bei Gesunden	Mohsenin 1987a
1 128 (0,6)	2 h	nicht signifikante Zunahme des Atemwegswiderstandes bei Asthmatikern	Avol et al. 1988
> 1 880 (> 1,0)	2 h/d über 3 d	Trend zu erhöhter Infektanfälligkeit (Influenza-Virus)	Goings et al. 1989
2 820 - 3 760 (1,5 - 2,0)	2 - 3 h	erhöhte Reaktionsbereitschaft der Atemwege gegenüber Bronchokonstriktoren bei gesunden Erwachsenen	Mohsenin 1987b; Frampton et al. 1991
3 760 (2,0)	4 h	erhöhte Zahl an Entzündungszellen in der Lavageflüssigkeit	Devlin et al. 1992; Becker et al. 1993
> 3 760 (> 2,0)	1 - 3 h	Änderungen der Lungenfunktion bei Gesunden	Beil und Ulmer 1976; Von Nieding et al. 1979; Von Nieding und Wagner 1977; Von Nieding et al. 1980

* Umrechnung ppm in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nach Tabelle 1 (Werte der Originalliteratur zum Teil nur in ppm)

6.2.2.2 Epidemiologische Studien

Menschen sind in ihrem natürlichen Lebensraum generell einem Gemisch aus verschiedenen Schadstoffen in der Atemluft ausgesetzt. Epidemiologische Studien erfassen daher immer die Kombinationswirkung aller in der Umgebungsluft auftretenden Schadstoffe.

6.2.2.2.1 Erkrankungen und Funktionsstörungen des Respirationstraktes

Derartige Studien wurden aufgrund von Innenraum- und Außenluftexpositionen durchgeführt.

STUDIEN ZUR INNENRAUMLUFT:

In Großbritannien wurden mehrere umfassende Studien (*St. Thomas' Hospital Medical School Studies*) über Wirkungen niedriger NO₂-Konzentrationen im Innenraum an 5 658 Kindern im Schulalter durchgeführt. Dabei wurde auf besondere NO₂-Emittenten im Haushalt (Gasherde, Gasöfen) Bedacht genommen. Teilweise wurden auch Messungen der Innenraumluftkonzentrationen durchgeführt. Die Untersuchungen umfaßten Befragungen der Kinder und Eltern zu auftretenden Symptomen (Husten, Komplikationen von Erkältungskrankheiten, Bronchitis und pathologischen Atemgeräuschen) sowie Informationen über Alter, Geschlecht, sozioökonomischen Status und die Rauchgewohnheiten der Eltern. Die Grundlagenstudie von 1977 zeigte ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von respiratorischen Symptomen bei Kindern beiderlei Geschlechts (Odds-Ratio: 1,31; 95%-Konfidenzintervall [KI-95]: 1,16-1,48; p<0,0001), wenn in ihren Haushalten mit Gas gekocht wurde, berücksichtigte allerdings keine Rauchgewohnheiten der Eltern (Melia et al. 1977). In einer 1979 publizierten (reanalysierten) Studie an 4 827 Kindern, die auch die Anzahl der im Haushalt lebenden Raucher erfaßte, zeigte sich ebenfalls ein statistisch signifikantes, erhöhtes Risiko (Odds-Ratio: 1,24; KI-95: 1,09-1,42; p<0,0002) für Symptome des Respirationstraktes bei Verwendung von Gasherden (Melia et al. 1979). Eine weiterführende Studie schloß auch Messungen der NO₂-Konzentrationen in Küchen und Schlafräumen von Kindern mit ein. Für Haushalte mit Gasherden fanden sich mittlere, wöchentliche NO₂-Konzentrationen in den Küchen von 211 µg/m³ (10-596 µg/m³) und in den Schlafräumen von 56 µg/m³ (8-318 µg/m³). Die mittleren NO₂-Konzentrationen in Haushalten mit Elektroherden lagen in Küchen mit 34µg/m³ (11-353 µg/m³) und in Schlafräumen mit 26 µg/m³ (6-70 µg/m³) deutlich niedriger. Die Außenluftkonzentrationen lagen im Wochenmittel zwischen 26 und 45 µg/m³. In dieser Untersuchung ergab sich lediglich ein Trend von häufigeren Symptomen des Respirationstraktes bei Verwendung von Gasherden. Zur Bestimmung einer Dosis-Wirkungsbeziehung wurde eine Reanalyse durchgeführt, die bei höheren NO₂-Konzentrationen statistisch signifikant häufiger Symptome nachwies (Melia et al. 1980). Eine Beschränkung auf Kinder aus Haushalten mit Gasherden ergab keine eindeutige statistisch signifikante Assoziation zwischen den gefundenen NO₂-Konzentrationen und der Prävalenz von Erkrankungen des Respirationstraktes (Melia et al. 1982a,

1982b). In einer Studie an einjährigen Kleinkindern (Melia et al. 1983) und Schulkindern (Melia et al. 1988, 1990) konnte kein Zusammenhang zwischen Gasherden und Erkrankungen gefunden werden.

Eine umfassende amerikanische Studie (*Harvard University - Six Cities Studies*) befaßte sich u. a. mit Auswirkungen von NO₂ auf zwei Kohorten von Schulkindern aus 6 unterschiedlich stark belasteten amerikanischen Städten. Dabei wurden Daten über den sozioökonomischen Status der Eltern, Rauchgewohnheiten und im Haushalt verwendete Brennstoffe (Gas versus elektrische Energie) sowie Messungen der NO₂-Konzentrationen im Innenraum und in der Außenluft berücksichtigt. Symptome betreffend den Respirationstrakt wurden mittels Befragung von Kindern und Eltern erhoben. Speizer et al. (1980) fanden eine Korrelation zwischen Erkrankungshäufigkeit und der Verwendung von Gas als Brennstoff mit einem Odds-Ratio von 1,12 bei einem 95%-Konfidenzintervall (KI-95) von 1,00-1,26. Zu nahezu identischen Ergebnissen kamen Ware et al. (1984), wobei jedoch Kinder unter 2 Jahren etwas häufiger betroffen schienen als ältere Kinder. Auch Dockery et al. (1989a) fanden vergleichbare Ergebnisse. Neas et al. (1990, 1991) führten Messungen der NO₂-Konzentrationen in Küchen, Wohn- und Schlafräumen zu verschiedenen Jahreszeiten durch. Eine multiple logistische Regression zeigte ein Odds-Ratio von 1,40 (KI-95: 1,14-1,72) für das Auftreten respiratorischer Symptome bei einer Zusatzexposition von 28,3 µg/m³ NO₂, wobei Mädchen etwas stärker betroffen waren als Knaben. Bei getrennter Betrachtung der 6 Städte ergaben sich unterschiedliche Odds-Ratios von 1,26 bis 1,86. Die Assoziation zwischen Symptomen des unteren Respirationstraktes von Kindern und der NO₂-Konzentration im Innenraum war nur für den höchsten Konzentrationsbereich (38 bis 150 µg/m³, Mittelwert: 60 µg/m³) statistisch signifikant, die Odds-Ratios zeigten jedoch eine deutliche Dosis-Wirkungsabhängigkeit. Bei der zweithöchsten Konzentrationsklasse mit einer mittleren NO₂-Konzentration von 14,4 ppb (28 µg/m³) ergab sich ein Odds-Ratio von 1,36 (KI-95: 0,89-2,08) gegenüber Odds-Ratios von 1,00 bzw. 1,06 bei den zwei niedrigen Konzentrationsklassen (Neas et al. 1990, 1991). Die in den Wohnräumen gemessenen NO₂-Konzentrationen als Repräsentanten einer Langzeitexposition korrelierten stärker mit Symptomen als die in den Küchen gefundenen kurzzeitigen Spitzen (Neas et al. 1992).

Eine weitere amerikanische Studie (*University of Iowa Study*) versuchte eine Korrelation zwischen respiratorischen Symptomen und der im Haushalt verwendeten Brennstoffart nachzuweisen. Die Rauchgewohnheiten der Eltern wurden zwar erhoben, eine Messung der NO₂-Konzentrationen wurde jedoch nicht durchgeführt. Dabei zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte Hospitalisierungsrate wegen Erkrankungen der Atemwege bei Kindern in der Altersgruppe von 6 bis 12 Jahren, wenn im Haushalt Gas als Brennstoff verwendet wurde und/oder die Eltern rauchten (Ekwo et al. 1983).

Die *Ohio State University Study* berücksichtigte sowohl die Erkrankungshäufigkeit der Kinder als auch ihrer Eltern, konnte aber keine Assoziation zu NO₂-Quellen in den Haushalten herstellen (Mitchell et al. 1975). In der Folgestudie war an denselben Probanden ebenfalls kein statistisch gesicherter Zusammenhang feststellbar, es wurden jedoch hohe Erkrankungsraten der Kinder von über 80%

unabhängig von der im Haushalt verwendeten Brennstoffart berichtet, was den fehlenden Zusammenhang erklären könnte (Keller et al. 1979a).

Schenker et al. (1983) berichteten über eine große Studie (*Chestnut Ridge Study - USA*), in der Kinder eines hochbelasteten Gebietes (Kohlebergbau, mehrere große kalorische Kraftwerke) untersucht wurden. Es konnte kein signifikanter Zusammenhang zwischen NO_2 -Quellen im Haushalt und respiratorischen Problemen der Kinder gefunden werden, wobei jedoch keine quantitativen Ergebnisse der statistischen Auswertung publiziert wurden. Möglicherweise überdeckte die hohe Außenluftkonzentration die NO_2 -Quellen im Haushalt.

Zur Prüfung des Einflusses von NO_2 auf Kleinkinder (*University of New Mexico Study*) wurden 1 205 Kinder während der ersten 18 Monate ihres Lebens in einer prospektiven Kohortenstudie beobachtet. Neben detaillierten Angaben zu respiratorischen Symptomen und Messungen der NO_2 -Konzentrationen in den Schlafräumen der Kinder wurden weitere Variable wie Alter, Geschlecht, Rasse, Geburtsverlauf, Stillverhalten der Mutter, Tagesbetreuung, Familienanamnese bezüglich Asthma/Atopie, sozioökonomischer Status und Rauchgewohnheiten der Eltern erhoben. Die NO_2 -Konzentrationen in den Schlafräumen lagen im Mittel um $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei Gasöfen und um $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei Elektroöfen im Haushalt. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen NO_2 -Exposition und respiratorischen Erkrankungen allgemein und speziell des unteren Respirationstraktes konnte nicht gefunden werden (Samet et al. 1993; Lambert et al. 1993), doch kann bei einer Beobachtung von 1 205 Kindern über einen Zeitraum von 1 bis 30 Monaten nur eine relativ große Risikoerhöhung nachgewiesen werden.

Die *Yale University Study* verwendete detaillierte Meßdaten der NO_2 -Konzentration in Innenräumen in bezug auf die eingesetzten Energieträger für Kochen und Heizen. Statistisch gesehen zeigte sich eine signifikante Zunahme der Symptome des unteren Respirationstraktes (wie z.B. Husten mit Auswurf, Bronchitis, Asthma bronchiale, Pneumonie) um den Faktor 2,25 (KI-95: 1,69-4,79) bei Kindern unter sieben Jahren, wenn sie einer NO_2 -Konzentration von $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ oder mehr ausgesetzt waren (Berwick et al. 1989; Berwick 1987; Leaderer et al. 1986).

Auch Säuglinge wurden in einer amerikanischen Studie (*University of North Carolina Study*) auf die Anwesenheit persistenter, respiratorischer Symptome (chronischer Husten, wiederkehrende Atemnot) untersucht. Es ergab sich ein positiver Trend (RR: 1,12; KI-95: 0,63-2,04) für respiratorische Erkrankungen bei Verwendung von Gasherden im Haushalt (Margolis et al. 1992).

Die *University of Tucson Study* ergab eine Assoziation zwischen der Verwendung von Gas zum Kochen und einer Zunahme von respiratorischen Symptomen bei Kindern (8-10 Jahre). Für Husten als Symptom ergab sich eine statistisch signifikante Zunahme. Negative Auswirkungen auf die

Lungenfunktion und ihre wachstumsbedingte Entwicklung (Zunahme von FEV₁) konnten nicht beobachtet werden (Dodge 1982).

In einer niederländischen Studie (*Agricultural University of Wageningen*), die NO₂-Konzentrationsmessungen und Befragungen über Symptome von Schulkindern umfaßte, konnte kein Zusammenhang zwischen NO₂-Konzentration und Erkrankungshäufigkeit der Kinder nachgewiesen werden. Auch die Anwesenheit einer NO₂-Quelle war nicht mit Symptomen korreliert. Diese Studie wies im Vergleich zu den amerikanischen und britischen Studien jedoch eine erheblich geringere Probandenzahl auf und ließ auch die Rauchgewohnheiten der Eltern außer acht (Brunekreef et al. 1987; Dijkstra et al. 1990).

Eine österreichische Studie erfaßte die Symptommhäufigkeit bei Wiener Kindergarten- und Volksschulkindern im Zusammenhang mit der NO₂-Belastung der Außenluft, aber auch mit NO₂-Quellen im Innenraum (Gasherd, Einzelheizung mit Gas/Öl/Festbrennstoff). Die Kinder wurden auch ärztlich untersucht, die Rauchgewohnheiten ihrer Eltern wurden berücksichtigt. Die Interaktionen von Außenluftkonzentrationen und NO₂-Quellen der Innenraumlufte wurden mittels loglinearer Modelle quantifiziert. Als Ergebnis zeigte sich ein statistisch signifikanter, positiver Zusammenhang zwischen der Häufigkeit des Symptoms Husten bei den Kindern im Vorschulalter und der Außenluftbelastung. Unabhängig von der Außenluft konnte aber auch ein statistisch signifikanter Einfluß des Kochens mit Gas auf die Hustenhäufigkeit festgestellt werden (Neuberger et al. 1986).

Eine schottische Studie (*University of Dundee*) untersuchte die Erkrankungshäufigkeit bei Kindern im Alter unter einem Jahr. Das Auftreten von Erkrankungen des Respirationstraktes wurde von einem Kinderarzt überprüft. Die Verwendung von Gasherden war mit einer Zunahme der Erkrankungshäufigkeit korreliert (Odds-Ratio: 1,14; KI-95: 0,86-1,50) (Ogston et al. 1985).

Eine schweizerische Studie (*University of Basel Study*) verglich die Inzidenz und Dauer von häufigen, banalen Erkrankungen des Respirationstraktes bei Kindern unter 5 Jahren mit der NO₂-Belastung. Die Subpopulationen stammten aus Regionen mit unterschiedlichem Belastungsniveau (2 Städte, Vorstadtgebiet, ländliche Region). Die NO₂-Konzentrationen wurden sowohl im Innenraum als auch - soweit möglich - in der Außenluft erfaßt (siehe auch: Studien zur Außenluft). Die Innenraumkonzentrationen (innen / außen für Basel: 33,8 µg/m³ / 51,9 µg/m³; Zürich: 28,4 µg/m³ / 48,8 µg/m³; Wetzikon: 20,5 µg/m³ / 32,7 µg/m³; Rafzerfeld: 11,2 µg/m³ / 25,2 µg/m³) korrelierten mit den Außenluftkonzentrationen, waren jedoch generell niedriger (abhängig von der Verwendung von Gas als Brennstoff und Tabakrauchen). Die Inzidenzraten und Dauer von Erkrankungen des oberen Respirationstraktes, von Husten, Dyspnoe und allen Erkrankungen der Atemwege wurden zu den regional unterschiedlichen Innenraumkonzentrationen in Beziehung gesetzt. Dabei zeigte sich eine signifikante Zunahme der Anzahl und Dauer der Erkrankungen mit zunehmender NO₂-Konzentration

als „Leitsubstanz“ für Luftverunreinigungen in der Außenluft; für Innenraumluftbelastungen ergab sich ein ähnlicher Trend (Braun-Fahrländer et al. 1989, 1992; Rutishauser et al. 1990).

Die *Freiburg University Study* konnte ein 4,8-faches Risiko für die Prävalenz von Asthma bei Kindern und Jugendlichen (7-16 Jahre) nachweisen, wenn sie in Haushalten lebten, in denen Gasöfen verwendet wurden. Die Untersuchung umfaßte Probanden sowohl aus Freiburg als auch aus ländlichen Gebieten im Schwarzwald (Kuehr et al. 1991).

Auch zwei kanadische Studien beschäftigten sich mit dem Auftreten von Asthma in bezug auf NO₂-Konzentration bzw. NO₂-Quellen im Haushalt (Gasherde). In der einen (*McGill University Study*) wurde über eine gesteigerte Asthmainzidenz bei 3- und 4-jährigen Kindern in Abhängigkeit von der NO₂-Expositionskonzentration berichtet (Infante-Rivard 1993).

In der *Health and Welfare Canada Study* wurde bei 5- bis 8-jährigen Kindern ein statistisch signifikanter Zusammenhang (Odds-Ratio: 1,95; KI-95: 1,41 bis 2,68) zwischen der Verwendung von Gasherden im Haushalt und Asthma festgestellt (Dekker et al. 1991).

In einer kürzlich publizierten Studie zum Einfluß von NO₂ im Innenraum auf unspezifische Krankheitssymptome von 1 200 Kleinstkindern (3-12 Monate) konnte keine signifikante NO₂-Wirkung auf das Verhalten der Kinder, den Respirationstrakt, auf Schleimhäute des Nasenrachenraums und der Augen sowie auf Symptome der Ohren (Schmerzen, Sekretion) festgestellt werden. Hingegen korrelierten zunehmende NO₂-Konzentrationen signifikant positiv mit Diarrhoen der Kinder. Als hypothetischer Mechanismus dieser Wirkung wurde angenommen, daß höhere NO₂-Konzentrationen im Innenraum mit höheren NO-Konzentrationen (in dieser Studie meßtechnisch nicht erfaßt) einhergehen. NO könnte in diesem Zusammenhang eine Rolle im Bereich des den Darm versorgenden Nervensystems spielen, das seinerseits die Motilität und Peristaltik steuert (Farrow et al. 1997).

Eine britische Publikation befaßte sich mit dem Auftreten von Erkrankungen des Respirationstraktes und der Lungenfunktion bei Erwachsenen (20-44 Jahre) im Zusammenhang mit NO₂-Quellen im Haushalt. Dabei zeigte sich ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von asthmaassoziierten Symptomen bei Frauen (im Jahr vor der Befragung) wie Dyspnoe (Odds-Ratio: 2,07; KI-95: 1,41-3,05), nächtliches Aufwachen aufgrund von Kurzatmigkeit (Odds-Ratio: 2,32; KI-95: 1,25-4,34) und Asthmaanfälle (Odds-Ratio: 2,60; KI-95: 1,20-5,65), wenn in ihrem Haushalt mit Gas gekocht wurde. Weiters fand sich auch eine Beeinträchtigung der Lungenfunktionsparameter wie FEV₁ und eine Obstruktion der Atemwege. Atopische Frauen hatten ein höheres Risiko als nicht-atopische Frauen, der Unterschied war jedoch nicht signifikant. Bei Männern konnten keine signifikanten Assoziationen beobachtet werden (Jarvis et al. 1996).

In einer Studie über die Lungenfunktion von Kindern zeigte sich eine signifikante - wenn auch geringe - Reduktion des FEV₁ und der FVC, wenn in den Wohnungen NO₂-Quellen (Gasbrenner) zu finden waren (Ware et al. 1984).

Wie eine weitere Studie zeigte, konnte ein Einfluß der Heizungsart nicht nachgewiesen werden, wenn die Mütter rauchten. Die „passivrauchenden“ Kinder zeigten eine um 0,17% niedrigere Zunahmerate des FEV₁ pro Jahr verglichen mit der Kontrollgruppe, wenn ihre Mütter eine Packung Zigaretten pro Tag konsumierten (Berkey et al. 1986). Offenbar dominierte der Einfluß des Passivrauchens die Effekte auf die kindliche Lungenfunktion.

Eine Studie von Dockery et al. (1989b) konnte lediglich eine Assoziation zwischen Staubkonzentration (TSP) und Lungenfunktionsänderungen nachweisen. Die mittlere jährliche NO₂-Konzentration bzw. andere Luftschadstoffe hatten dagegen keinen nachweisbaren Einfluß auf die Lungenfunktion der untersuchten Kinder. Auch Neas et al. (1991) fanden keine signifikanten Zusammenhänge zwischen NO₂-Konzentrationen im Innenraum und den Lungenfunktionsparametern von Kindern.

In einer niederländischen Studie war der negative Einfluß von Zigarettenrauch auf die Lungenfunktion von Kindern evident. Der Zusammenhang zwischen NO₂ und FEF₂₅₋₇₅ war hingegen nur schwach (Dijkstra et al. 1990).

Ein gerade nicht mehr signifikanter ($p=0,066$) Einfluß der in den Haushalten verwendeten Brennstoffart auf den Peak-Flow von Kindern konnte in einer amerikanischen Studie demonstriert werden. Bei erwachsenen Asthmapatienten war eine Assoziation zwischen Abfall des Peak-Flows und einer NO₂-Quelle (Gas) im Haushalt deutlich signifikant ($p<0,001$) (Lebowitz et al. 1985).

STUDIEN ZUR AUSSENLUFT:

Im Rahmen der *Harvard University - Six Cities Studies* (USA) wurden auch die Auswirkungen von Luftverunreinigungen in der Außenluft (NO_2 , SO_2 , O_3 und Staub) betrachtet. Die stärkste Assoziation mit Gesundheitsbeeinträchtigungen ergab sich für Staub (TSP), aber auch für NO_2 zeigte sich ein erhöhtes, jedoch statistisch nicht signifikantes Risiko in den höher belasteten Stadtgebieten (Dockery et al. 1989b).

In einer weiteren großen US-Studie (*NHANES-National Health and Nutrition Examination Survey Study*) an einer repräsentativen Stichprobe von Kindern und Jugendlichen (6 bis 24 Jahre), deren Lungenfunktion im Zusammenhang mit den Meßwerten von Luftschadstoffen betrachtet wurde, ergaben sich hochsignifikant negative Regressionskoeffizienten für Staub (TSP), NO_2 und Ozon. Eine Erhöhung der NO_2 -Konzentration um $28,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ führte zu einem Abfall der FVC und gleichermaßen des FEV_1 um 45 ml (Schwartz 1989).

Auswirkungen des Tagesganges der Schadstoffe NO_2 , O_3 und Staub (PM_{10} bzw. $\text{PM}_{2,5}$) auf die Lungenfunktion von Kindern sollten durch täglich 2-malige Spirometrie in einer amerikanischen Studie an 269 Schulkindern erfaßt werden. Höhere Konzentrationen an NO_2 und Staub waren signifikant mit einer bereits morgens nachweisbaren Verminderung der FVC korreliert. Eine Abnahme des FEV_1 vom Morgen zum Nachmittag hin korrelierte ebenfalls signifikant mit einer Zunahme von NO_2 , Staub aber auch O_3 am selben Tag. Eine Zunahme der NO_2 -Konzentration um $1,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 ppb) führte zu einer Verminderung der FVC um 0,4 ml (Linn et al. 1996). Beim Vergleich der Studien von Schwartz (1989) und Linn et al. (1996) ist die unterschiedliche Abschätzung der Wirkstärke von NO_2 bemerkenswert.

Bei täglichen Messungen des Peak-Flows (PEF) von 351 Kindern im Grundschulalter über 7 Wochen konnte keine starke Assoziation zwischen den täglichen Spitzenwerten von NO_2 , SO_2 bzw. COH (coefficient of haze) und dem PEF gefunden werden. Alle Luftschadstoffkonzentrationen waren relativ gering ($12 - 79 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{NO}_2$) (Vedal et al. 1987).

In einer schweizerischen Studie untersuchte man die Wirkungen von NO_2 in der Außenluft auf Vorschulkinder. Sowohl die Dauer aller mittels Fragebogen erhobenen Symptome des Respirationstraktes als auch die Dauer spezieller Symptome des oberen Respirationstraktes korrelierten signifikant mit der NO_2 -Konzentration in der Außenluft. Ein möglicher Einfluß von Staub konnte mangels Expositionsdaten nicht evaluiert werden (Braun-Fahrlaender et al. 1992).

Zwei deutsche deskriptive Studien konnten nachweisen, daß Schwankungen und Unterschiede der NO₂-Konzentration mit einer Zunahme von Erkrankungsfällen von (Pseudo-) Krupp bei Kindern assoziiert waren. Bei der einen Studie (Zeitreihe) zeigte sich, daß sich kurzfristige Änderungen der NO₂-Konzentration in der Häufigkeit von ärztlichen Visiten zur Behandlung von Kruppsymptomen widerspiegelten. Diese Korrelation war statistisch signifikant (Schwartz et al. 1991). In der zweiten Studie (Querschnitt) wurden Kinder aus Gebieten mit mittleren NO₂-Konzentrationen von 23 µg/m³ und 78 µg/m³ verglichen. Auch hier zeigte sich eine statistisch signifikante Beziehung zwischen dem Auftreten von (Pseudo-)Krupp und der Höhe der NO₂-Konzentration (Rebmann et al. 1991).

Aus der *Chestnut Ridge Studie* ergab sich keine Assoziation zwischen respiratorischen Symptomen bei Kindern und täglicher mittlerer NO₂-Konzentration (TMW von 12-79 µg/m³, Mittel: 40,5 µg/m³) (Vedal et al. 1987).

In vier finnischen Studien fand sich bei Kindern (14-18 Monate und 6 Jahre) ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen Infektionen des oberen Respirationstraktes und Gebieten mit höherer NO₂-Belastung (Jaakkola et al. 1991), sowie längeres Bestehen von Symptomen wie Husten (Mukala et al. 1996). Höhere NO₂-Konzentrationen (4-170 µg/m³) korrelierten mit einer deutlichen Zunahme der Spitalsaufnahmen aufgrund von Asthmaanfällen (Pönkä 1991). Auch die Zahl der ärztlichen Visiten bei Asthmapatienten stieg statistisch signifikant mit der Höhe der NO₂-Konzentration (0-154 µg/m³) in der Außenluft an. Diese Assoziation war für die Wintermonate stärker als für die Sommermonate (Rossi et al. 1993).

Eine an deutschen Kindern zur Untersuchung des Einflusses von NO₂ und anderen Schadstoffen auf die Entwicklung von Asthmasymptomen durchgeführte Studie zeigte gerade für NO₂ einen positiven Zusammenhang. An den 1 167 erfaßten Kindern im mittleren Alter von 48 Monaten konnte mit steigender NO₂-Konzentration eine Zunahme der ambulanten Arztkontakte wegen klassischer Asthmasymptome aufgezeigt werden. Bei mittleren NO₂-Konzentrationen von 30-39 µg/m³ und mehr als 39 µg/m³ fand sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang der Odds-Ratios von 1,4 (KI-95: 1,1-1,9) bzw. 2,0 (KI-95: 1,3-3,2). SO₂, NO, Ozon und Schwebstaub (STB) zeigten keinen signifikanten Zusammenhang (Seidler et al. 1996). Auch in einer mexikanischen Studie konnte der Zusammenhang zwischen NO₂ und häufigeren Arztkontakten wegen respiratorischer Symptome bestätigt werden (Hernandez-Garduno et al. 1997).

Pershagen et al. (1995) fanden an schwedischen Kindern (Alter: 4 Monate bis 4 Jahre), daß für Mädchen - in Abhängigkeit von der mittleren NO₂-Konzentration - ein höheres Risiko besteht, an Bronchitis zu erkranken, als für Knaben.

Eine deutsche Longitudinalstudie an 467 Freiburger Kindern zeigte, daß bei der Subpopulation mit Asthmasymptomen eine signifikant negative Assoziation zwischen NO₂-Konzentrationen um 40

$\mu\text{g}/\text{m}^3$ in der Außenluft und den Lungenfunktionsparametern FEV_1 in % des FVC ($p=0,004$) sowie FEV_1 ($p=0,02$), MEF_{75} ($p=0,038$), MEF_{50} ($p=0,052$) und MEF_{25} ($p=0,002$) bezogen auf den Normwert bestand. Die Anwesenheit von NO_2 -Quellen im Haushalt korrelierte bei Asthmakindern lediglich mit FEV_1 ($p=0,033$) signifikant. Obwohl erst bei einer Expositionskonzentration von $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eine signifikante Änderung der Lungenfunktionsparameter nachweisbar war, zeigten sich bei der niedrigsten NO_2 -Konzentration (um $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$) die besten Lungenfunktionswerte (Moseler et al. 1994).

Eine österreichische Studie wurde an 8 - 10 jährigen Kindern in Salzburg durchgeführt. Das Studiendesign umfaßte nicht nur urbanes, schadstoffbelastetes Gebiet, sondern auch inneralpine Reinluftgebiete. NO_2 , SO_2 , O_3 und Staubbiederschlag wurden für die Beurteilung der Luftqualität herangezogen. Besonders die NO_2 -Belastung ausgedrückt als Jahresmittelwert zeigte in den verschiedenen Untersuchungsgebieten mit 7, 20, 25 und $39 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Werte gerundet) deutliche Unterschiede. Symptome und/oder Erkrankungen des Respirationstraktes traten bei den Kindern aus höher belasteten Gebieten (Jahresmittelwert: 25 und $39 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{NO}_2$) statistisch signifikant häufiger auf. In den Gebieten mit Jahresmittelwerten bis zu $20 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{NO}_2$ traten asthmaassoziierte Symptome mit einer den Reinluftgebieten vergleichbaren, geringen Häufigkeit auf. Daraus wird ein Vorsorge-Jahresmittelwert für NO_2 von $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als wirkungsbezogene Immissionsgrenzkonzentration abgeleitet (Oberfeld et al.1996).

Zu ähnlichen Ergebnissen kam auch eine Studie von Studnicka et al. (1997), die 7-jährige Kinder aus acht Niederösterreichischen Gemeinden mit unterschiedlicher Verkehrsbelastung verglich. Kinder, die gegenüber höheren NO_2 -Konzentrationen exponiert waren, litten häufiger an Symptomen von seiten des Atemtraktes. Speziell für die Diagnose "Asthma" waren die Ergebnisse auffällig. Die Prävalenz für Asthma lag bei 5,9 bis 13,3% für Kinder, die einer NO_2 -Exposition von mehr als 14 ppb ($26,8 \mu\text{g}/\text{m}^3$) im Schnitt über die letzten 3 Jahre ausgesetzt waren. Im Vergleich dazu litten nur 1,4 bis 3,5% der Kinder aus niedrig belasteten Gemeinden mit weniger als 9 ppb ($17,2 \mu\text{g}/\text{m}^3$) unter der gleichen Krankheit. Der Unterschied war auch nach Berücksichtigung von Geschlecht, Alter, Bildungsgrad der Eltern, Passivrauchen, Heizungsart und Asthmaerkrankungen der Eltern statistisch signifikant.

Zwei weitere österreichische Studien wurden an Schulkindern aus dem Raum Linz durchgeführt. Die erste Studie (Beginn 1985) war als Querschnittsstudie an rund 18 000 Pflichtschülern konzipiert. Die Expositionsdaten für die Luftschadstoffe Staub (TSP), SO_2 , NO_2 und O_3 im Jahr vor der Schüleruntersuchung stammten aus dem kommunalen Luftmeßnetz. Die im Haushalt verwendeten Brennstoffarten, Heizungen und Kochstellen sowie das Rauchverhalten wurden durch Befragung erhoben. Weiters wurden die Lungenfunktionsparameter 6 bis 16-jähriger Mädchen und Buben in allen Pflichtschulen und allen Jahreszeiten erhoben. Außer für O_3 lagen die Schadstoffkonzentrationen im Winter deutlich höher als im Sommer (Wintermittelwerte: $58,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ TSP; $38,3 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{SO}_2$ und $50,7 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{NO}_2$). Für alle Schadstoffe in der Außenluft (außer O_3) und für die Indikatoren der

Wohnungsbelastung durch Zigarettenrauch und Kochen mit Gas fand sich im Winter eine signifikante, negative Korrelation mit verschiedenen Lungenfunktionsparametern. Hohe NO_2 -Konzentrationen hatten dabei negative Auswirkungen besonders auf die Funktion der kleinen Atemwege (MEF_{50} und MEF_{25}) (Neuberger et al. 1995). Als Folgestudie wurde eine Längsschnittuntersuchung durchgeführt (1985-1994). In diesem Beobachtungszeitraum hatte die Luftverunreinigung unterschiedlich abgenommen. In Gebieten mit deutlicherer Abnahme der mittleren NO_2 -Konzentration zeigte sich eine entsprechende Verbesserung des MEF_{25} . Dieser Effekt war bei den Kindern am stärksten ausgeprägt, die sich während der NO_2 -Reduktion in einer Phase starken Lungenwachstums befanden. Die Reduktion der anderen Schadstoffe (SO_2 , Staub) führte ebenfalls zu einer Verbesserung der Funktionsparameter der kleinen Atemwege, jedoch weniger ausgeprägt als bei NO_2 . Diese Untersuchung zeigte auch deutlich, daß Funktionsparameter der kleinen Atemwege empfindlichere Indikatoren für chronische Wirkungen geringer Schadstoffkonzentrationen sind als FVC oder FEV_1 (Neuberger et al. 1997).

In der Schweiz (Südtessin) wurde ein Vergleich zwischen Schulkindern aus unterschiedlich NO_2 -belasteten Gebieten betreffend die Hyperreaktivität ihres Atmungstraktes auf Carbachol durchgeführt. Im höher belasteten Gebiet ($36,2 \pm 9,5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{NO}_2$) fand sich signifikant häufiger eine Hyperreaktivität des Respirationstraktes der dort ansässigen Kinder als im niedriger belasteten Gebiet ($26,2 \pm 10,5 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{NO}_2$). Weiters zeigte sich ein relativ hoher, altersunabhängiger Prozentsatz an „gesunden“ Kindern mit hyperreaktivem Atemtrakt (Gschwend-Eigenmann et al. 1989).

Im Rahmen einer weiteren schweizerischen Studie an 8 957 Erwachsenen (18-60 Jahre) aus 80 Regionen mit unterschiedlichen Belastungsniveaus wurden im Querschnitt (ähnlich wie in der oben genannten österreichischen Querschnittsstudie an Linzer Schülern) Auswirkungen einer Langzeitbelastung mit NO_2 untersucht, wobei sowohl die NO_2 -Konzentrationen in der Außenluft als auch die individuelle Belastung (Passivsammler) erfaßt wurden. In der Spirometrie zeigte sich eine Abnahme der FVC um jeweils 0,73% für einen regionalen Gradienten von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{NO}_2$ ($p=0,03$). Auch FEV_1 zeigte einen negativen Trend mit zunehmender NO_2 -Exposition. Obwohl statistisch nicht signifikant, scheint dem Einfluß von NO_2 auf FEV_1 eine größere Bedeutung zuzukommen als Staub (PM_{10}) (Ackermann-Liebrich et al. 1995, 1997).

Die lungenfunktionsbeeinträchtigende Wirkung des NO_2 zeigte beim Vergleich von 8 Schweizer Gemeinden eine steilere Zunahme mit der mittleren Konzentration als beim Vergleich unterschiedlich belasteter Wohnbezirke innerhalb der Gemeinden. Schindler et al (1998) geben einen Verlust von 1,67 % der forcierten Vitalkapazität (FVC) für um $10 \mu\text{g} \text{NO}_2/\text{m}^3$ höher belastete Gemeinden an, aber nur einen Verlust von 0,59 % FVC für um $10 \mu\text{g} \text{NO}_2/\text{m}^3$ höher belastete Wohnbezirke innerhalb der Gemeinden, wobei sie den Unterschied auf die räumlichen Schadstoffverteilungen zurückführen. Aus personenbezogenen NO_2 -Messungen leiten sie jeweils höhere prozentuale FVC-Verluste ab.

Neuberger et al. (1995b) hatten anhand der Querschnittsergebnisse an Linzer Schülern darauf hingewiesen, daß schon kleine Lungenfunktionsverluste im Mittel eine starke Zunahme von kritischen Lungenfunktionsverlusten bei Risikogruppen anzeigen. Im Gegensatz zu den flüchtigen Lungenfunktionsbeeinträchtigungen durch akute NO_2 -Wirkung lassen derartige chronische Lungenfunktionsverluste langfristig bedeutsame gesundheitliche Auswirkungen erwarten, sogar Minderungen der Lebenserwartung (Evans & Wolff 1996). Der Beginn derartiger Entwicklungen in der Kindheit ist noch rückbildungsfähig, jedoch nur bei Verbesserungen der Luftqualität mit NO_2 -Reduktion wie eine gemischte Längsschnittstudie zeigte (Neuberger et al 1997). Eine männliche Geburtskohorte, die vom 6. bis zum 18. Lebensjahr beobachtet wurde, zeigte in Stadtbezirken mit NO_2 -Abnahme um mehr als $40 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$ (Halbjahresmittel) eine Verbesserung und in Stadtbezirken mit NO_2 -Zunahme in den Winterhalbjahren der Volksschulperiode eine Verschlechterung des Lungenfunktionswachstums bis zum 18. Lebensjahr (Neuberger et al. 1998).

In einer weiteren österreichischen Studie konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen kurzfristigen NO_2 -Spitzen vor dem Lungenfunktionstest und der Prävalenz obstruktiver Lungenfunktionswerte gefunden werden. Als Ursache wurden verkehrsbedingte Immissionen (NO_2) während der Verkehrsspitzen, denen die untersuchten Kinder auf ihrem Schulweg ausgesetzt waren, angesehen (Frischer et al. 1990).

Auch Wiener Volksschulkinder wurden im Hinblick auf Luftschadstoffe in der Außenluft im Zusammenhang mit respiratorischen Symptomen und ihrer Lungenfunktion, auch hinsichtlich einer Hyperreaktivität, untersucht. Als Vergleichsgruppe dienten gleichaltrige Kinder aus einem Reinluftgebiet (Grimmenstein). Die Wiener Kinder zeichneten sich durch eine eindeutig höhere Prävalenz bronchialer Hyperreaktivität (28-36% je nach Bezirk) im Vergleich zu den Kindern aus dem Reinluftgebiet (18%) aus. Da die gemessenen NO_2 -Konzentrationen in Wien höher waren als in Grimmenstein, die SO_2 -Konzentrationen jedoch in Wien niedriger waren, muß NO_2 als Ursache zumindest in Betracht gezogen werden (Zwick et al. 1988).

Grundlegende Studienergebnisse sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

Tabelle 4: Grundlegende toxikologische Effekte von Stickstoffdioxid beim Menschen - Epidemiologische Studien geordnet nach Expositionskonzentration (nach US-EPA 1993; WHO 1997)

NO₂ µg/m³ (ppm)*	Expositions-Dauer/Art *	Effekt	Referenz
25 (0,013) 39 (0,02)	NO ₂ -Konzentration in der Außenluft als Leitsubstanz (in Klassen eingeteilt)	signifikant erhöhtes Risiko für asthmaassoziierte Symptome bei Kindern (8 - 10 J) OR: 2,81 (KI-95: 1,42-5,54) OR: 3,35 (KI-95: 1,47-7,59)	Oberfeld et al. 1996
26,8 (0,014) (zum Vergleich: 17,2 (0,009))	NO ₂ -Konzentration in der Außenluft als Langzeitwert (3 Jahre)	Prävalenz für Asthma von 5,9 bis 13,3% bei Kindern Prävalenz für Asthma von 1,4 bis 3,5% bei Kindern	Studnicka et al. 1997
Mittelwert: 27,6 (0,0144) Mittelwert: 59 (0,031)	Langzeitmittelwert im Innenraum	Trend zu erhöhtem Risiko von Symptomen/Erkrankungen des unteren Respirationstraktes bei Kindern (7 - 11 J) OR: 1,36 (KI-95: 0,89-2,08) signifikant erhöhtes Risiko von Symptomen/Erkrankungen des unteren Respirationstraktes bei Kindern (7 - 11 J) OR: 1,65 (KI-95: 1,03-2,63)	Neas et al. 1991
> 30 - 39 (> 0,016 - 0,02) > 39 (0,02)	Konzentration in der Außenluft (in Klassen eingeteilt)	Zusammenhang von NO ₂ -Konzentration und Arztkontakten wegen asthmatischer Symptome bei Kindern (≤ 8 J); p=0,007 OR: 1,4 (KI-95: 1,1-1,9) OR: 2,0 (KI-95: 1,3-3,2)	Seidler et al. 1996
> 30 (0,016)	Innenraumluft	signifikant erhöhtes Risiko von Symptomen/Erkrankungen des unteren Respirationstraktes bei Kindern (< 7 J) OR: 2,25 (KI-95: 1,69-4,79)	Berwick 1987; Berwick et al. 1989; Leaderer et al. 1986

≥ 40 (0,021)	Langzeitmittelwert in der Außenluft	signifikante Abnahme von Lungenfunktionsparametern bei Kindern (Schulalter) mit Asthmasymptomen FEV ₁ /FVC (P=0.004), FEV ₁ (P=0,02), MEF ₇₅ (P=0,038), MEF ₅₀ (P=0,052) MEF ₂₅ (P=0,002)	Moseler et al. 1994
15,3 - 124 (0,008 - 0,065); Messungen über 1-2 Wochen mit Abschätzung eines Langzeitmittelwertes	Erhöhung um: 28,7 (0,015) als Langzeitmittelwert im Innenraum; Gasofen-Elektroofen	Metaanalyse: erhöhtes Risiko von Symptomen/Erkrankungen des unteren Respirationstraktes bei Kindern (Alter: 5 - 12 J); odds ratio: 1,2 mit KI-95 von 1,1-1,3	Hasselblad et al. 1992; Melia et al. 1977, 1979, 1980, 1982; Ware et al. 1984; Neas et al. 1991; Ekwo et al. 1983; Dijkstra et al. 1990; Keller et al. 1979ab
9,6 - 96 (0,005 - 0,05); Messungen über 1-2 Wochen mit Abschätzung eines Langzeitmittelwertes	Erhöhung um: 28,7 (0,015) als Langzeitmittelwert im Innenraum	Metaanalyse: nur geringes, nicht signifikantes Risiko für Symptome/Erkrankungen des unteren Respirationstraktes bei Kindern (Alter: bis 2 J); Odds ratio: 1,09 mit KI-95 von 0,95-1,26	Samet et al. 1993; Margolis et al. 1992; Dockery et al. 1989; Ogston et al. 1985; Ware et al. 1984; Ekwo et al. 1983; Melia et al. 1983
> 574 (> 0,3)	Mittelwert über die Arbeitsschicht	erhöhte Prävalenz akuter respiratorischer Symptome	Gamble et al. 1987
> 2 870 (≥ 1,5)	Eishalle während eines Spieles	akute respiratorische Symptome (Husten, Dyspnoe, Brustschmerz)	Smith et al. 1992; Hedberg et al. 1989
47 825 - 191 300 (25 -100)	kurzfristig am Arbeitsplatz	Bronchopneumonie, Bronchitis, Bronchiolitis	Grayson 1956
> 382 600 (> 200)	kurzfristig	Hypoxämie, Bronchospasmus, Tod	Douglas et al. 1989

* Umrechnung ppm in µg/m³ nach Tabelle 1 (Werte der Originalliteratur nur in ppm bzw. ppb)

6.2.2.2.2. Erfahrungen aus dem Bereich Sport und Arbeitswelt

Die nachfolgenden Studien beschreiben nur Wirkungen von NO₂ auf gesunde Erwachsene, meist „übergesunde“ Gruppen, die durch Selbstselektion (Berufs- und Sportwahl bzw. Wiederausscheiden aus dieser Tätigkeit) und Fremdselektion (Eignungsuntersuchungen, Sportleistungskontrollen) entstanden sind und für die daher im allgemeinen auch geringere Schadstoffempfindlichkeiten anzunehmen sind als für die Allgemeinbevölkerung.

Relativ hohe NO₂-Belastungen traten in Eishallen, insbesondere bei Defekten der Kälteaggregate, auf. In den USA wurden im Inneren von 20 Eishallen Messungen der mittleren NO₂-Konzentrationen über 7 Tage durchgeführt. Dabei wurden in den Eishallen knapp 10-fach höhere NO₂-Konzentrationen (0,128 - 0,169 ppm versus 0,018 ppm) als in der Außenluft der Umgebung gefunden (Brauer und Spengler 1994).

Im Rahmen eines Eishockeyspiels in einer Eisarena in Minnesota traten bei Spielern und Zuschauern Symptome wie Husten und Dyspnoe auf. Ursache war ein Defekt eines Eisauflaufaggregates. Bei einer Messung 2 Tage nach diesem Ereignis fanden sich in der Eishalle bei arbeitender Lüftungsanlage NO₂-Konzentrationen um 7 500 µg/m³. Während des Defektes dürften die NO₂-Konzentrationen noch höher gewesen sein. Die Lungenfunktion der Spieler zeigte 10 Tage und 2 Monate nach Exposition keine Auffälligkeiten (Hedberg et al. 1989). Auch in einem Eisstadion in Wisconsin klagten 57 von 131 Sportlern im Rahmen eines Eishockeyspiels über Husten, Hämoptysen, Dyspnoe und Schmerzen in der Brust. In einem Simulationstest wurden NO₂-Konzentrationen von 2 800 µg/m³ nach Eisauflauf in der Eishalle gemessen (Smith et al. 1992).

Bei 232 Arbeitern aus 4 Busgaragen (Dieselmotoren) wurden vor und nach der Arbeitsschicht Spirometrien durchgeführt und die individuelle NO₂-Belastung mittels „Personalsamplers“ ermittelt. Die Mittelwerte über die Arbeitsschicht lagen im Bereich von 0,13 bis 0,56 ppm NO₂ mit häufigen Spitzen über 1 ppm. Während die Spirometrien keine Auffälligkeiten zeigten, war die Prävalenz von akuten respiratorischen Symptomen bei den höher exponierten Arbeitern (> 0,3 ppm) erhöht (Gamble et al. 1987). In einer Studie an Salzbergwerksarbeitern, die durch Deselemissionen NO₂-exponiert waren, zeigten sich anhand von spirometrischen Untersuchungen, Lungenröntgen und Fragebögen keine Auffälligkeiten, die mit der NO₂-Exposition (0,2 bis 2,5 ppm) assoziiert waren. Angegebene Symptome wie Husten und Dyspnoe korrelierten mit dem Alter und den Rauchgewohnheiten der Untersuchten (Gamble et al. 1983).

Zwei Studien an britischen Kohlenbergwerksarbeitern zeigten keine Auswirkungen einer NO₂-Exposition (Dieselemissionen, Sprengarbeiten) im Rahmen von spirometrischen Untersuchungen, keine respiratorischen Symptome bzw. keine erhöhte Infektanfälligkeit (Folgestudie mit ca. 20 000 Arbeitern). Die angegebenen, durchschnittlichen Stickstoffoxidkonzentrationen lagen dabei im Bereich von 20 bis 60 ppb NO₂ bzw. 130 bis 1 190 ppb NO (Robertson et al. 1984; Jacobsen et al. 1988).

Akut toxische Wirkungen fanden sich bei 17 Siloarbeitern, die gegenüber 200 bis 2 000 ppm NO₂ exponiert waren. Die gesundheitlichen Schäden reichten von kurzzeitigen Obstruktionen der Atemwege über Hypoxämie bis zur tödlichen Vergiftung (Douglas et al. 1989). Derartige toxische Wirkungen von NO₂ können auch erst nach mehrstündiger, symptomloser Latenz auftreten (Meulenbelt und Sangster 1990).

6.3 STICKSTOFFMONOXID, SALPETERSÄURE UND NITRATE

6.3.1 Tierexperimentelle Ergebnisse

Stickstoffmonoxid:

Aufgrund der geringeren Wasserlöslichkeit sollte die Resorptionsrate von NO weit geringer sein als die von NO₂. In vivo zeigten sich jedoch Absorptionsraten bei Tier und Mensch sowohl für NO als auch für NO₂ in vergleichbaren Größenordnungen von 81 bis 93% (Wagner 1970; Yoshida und Kasama 1987). Es bestehen jedoch deutliche Hinweise darauf, daß die Absorptionsrate auch von der Expositionskonzentration abhängig ist. Bei Ratten wurden Absorptionsraten für NO von 90% (Konzentration: 138 ppm), 60% (Konzentration: 270 ppm) und 20% (Konzentration: 880 ppm) gefunden; die niedrigeren Absorptionsraten wurden mit der verminderten Ventilation bei höherer Exposition erklärt (Yoshida et al. 1980a).

Die geringere Wasserlöslichkeit von NO fördert sein Eindringen in tiefere Lungenabschnitte, wo es nach Diffusion in das Blut mit Hämoglobin reagiert (Yoshida und Kasama 1987). Die Diffusionsrate von NO durch das Lungeninterstitium scheint verglichen mit NO₂ höher zu sein (Chiodi und Mohler 1985).

Histologische Veränderungen des Lungengewebes nach chronischer NO-Exposition von Ratten, Hasen und Mäusen gleichen denen nach einer Exposition gegenüber NO₂, jedoch sind zur ihrer Auslösung wesentlich höhere Konzentrationen notwendig. NO scheint in diesem Zusammenhang etwa 30-mal weniger toxisch zu sein als NO₂ (Stavert und Lehnert 1990). Weiters tritt ein Effekt nicht als unmittelbare Folge einer akuten Exposition (Konzentrationsbereich: 2 bis 10 ppm) auf, sondern erst nach Absorption von NO (Hugod 1979). Als Folge einer NO-Exposition wurden Emphysem, Hämorrhagien und septales Ödem beobachtet (Holt et al. 1979).

In der Rattenlunge konnten nach neunmonatiger Exposition der Versuchstiere gegenüber 0,5 ppm NO mit 1-stündigen Spitzen von 1,5 ppm/2x täglich im Vergleich zu einer gleichartigen NO₂-Exposition eine deutliche Verringerung der Zahl der Parenchymzellen der Lungeninterstitien gefunden werden. Diese Atrophie des Lungeninterstitiums ähnelt den Vorgängen, wie sie bei der Entstehung eines Lungenemphysems gefunden werden können (Mercer 1995).

Negative Effekte einer NO-Exposition (Konzentration um 5 ppm, 7 Wochen/2x pro Woche über 30 min) auf die Lungenfunktion von Meerschweinchen wurden nach gleichzeitiger Provokation mit Albumin als Aerosol bzw. Acetylcholin gefunden (Yoshida 1980b).

Bei NO-Exposition (10 ppm, 2 h/Tag, 5 Tage/Woche, bis zu 30 Wochen) von Mäusen zeigten sich unterschiedliche Einflüsse auf das Immunsystem, die bereits während der Exposition auftraten, sich

jedoch im Verlauf veränderten (Holt et al. 1979): Leukozytose nach 5 Wochen Exposition, Verminderung der MCHC nach 30 Wochen, Erhöhung der Fähigkeit von Milzzellen zur Auslösung einer „graft versus host reaction“ nach 20 Wochen, nach 26 Wochen jedoch Verminderung sowie Erniedrigung der Überlebensrate nach Auslösung eines virusinduzierten Tumors.

Weibliche Mäuse zeigten eine signifikant höhere Mortalität und verringerte Lebenszeit, wenn sie gegenüber 2 ppm NO kontinuierlich über 6 Stunden bis 4 Wochen und einem Bakterien-Aerosol (*Pasteurella multocida*) exponiert waren. Bei männlichen Mäusen unter gleicher Versuchsanordnung zeigte sich dieses Ergebnis jedoch nicht (Azoulay et al. 1981; US-EPA 1993). Die WHO bezweifelt allerdings die Signifikanz obiger Ergebnisse (WHO 1997). Ein Einfluß von NO auf die Aktivität von Enzymen konnte zumindest in Form einer Erhöhung der Guanylat-Cyclase in vitro nachgewiesen werden (Braugher 1982).

Inhalation und Absorption von NO in den Blutstrom führt zur Bindung an Hämoglobin und damit Bildung von Nitrosyl-Hämoglobin (Oda et al. 1980a, 1980b). Dabei zeigt NO eine wesentlich höhere Affinität zu Hämoglobin als O₂. Dies führt zu einer Verminderung der Transportkapazität für O₂ in Erythrozyten. Weiters wird die Abgabe von hämoglobin-gebundenem O₂ reduziert. Letztendlich wird Nitrosyl-Hämoglobin in Anwesenheit von O₂ rasch zu Met-Hämoglobin oxidiert, was eine weitere Verminderung der Transportkapazität für O₂ nach sich ziehen kann (Kon et al. 1977).

Während eine Exposition von Mäusen gegenüber NO (20 bis 80 ppm über 1 Stunde) zu einem linearen Anstieg der Nitrosyl-Hämoglobinkonzentration im Blut führte, erhöhte sich die Met-Hämoglobinkonzentration exponentiell mit der NO-Konzentration (Oda et al. 1980b). Nach Expositionsende fallen die Konzentrationen von Nitrosyl-Hämoglobin und Met-Hämoglobin rasch ab (Halbwertszeit einige Minuten) (Oda et al. 1980b). Im Laufe der Zeit stellt sich ein Gleichgewicht ein, das bei NO-Konzentrationen von 2,4 ppm (über die gesamte Lebenszeit) für Nitrosyl-Hämoglobin bei 0,01% und für Met-Hämoglobin bei 0,3% liegt (Oda et al. 1980a). Das Enzym Met-Hämoglobin-Reduktase der Erythrozyten führt schließlich wieder zur Reduktion des Met-Hämoglobin zum physiologischen FeII-Hämoglobin (Kon et al. 1980).

In Langzeit-Studien konnte daher bei Mäusen, die gegenüber 2,4 bzw. 10 ppm NO exponiert wurden, keine hypoxische Schädigung von gegenüber O₂-Mangel sensiblen Organen (z.B. Gehirn, Herz) gefunden werden (Oda et al. 1980a).

In in vivo Studien konnten bei einer NO-Konzentration von 2 ppm über 6 Wochen keine Veränderungen von hämatologischen Parametern nachgewiesen werden (Azoulay et al. 1977). Oda et al. (1980a) nahmen jedoch an, daß NO-Exposition zu einer minimalen Hämolyse führen kann.

NO wurde mittels Ames-Test (*Salmonella typhimurium* TA1535) auf sein mutagenes Potential überprüft. Die Zahl der auffälligen Kolonien stieg bis zu einer Konzentration von 20 ppm, blieb dann jedoch relativ konstant. Die Mutagenität trat nur dann in Erscheinung, wenn die Exposition in die Teilungsphase der Zellen fiel. Dies legte den Schluß nahe, daß NO als direkt wirkendes Mutagen anzusehen ist (Arroyo et al. 1992). Als Ursache für ein genschädigendes Potential von NO werden zwei Mechanismen diskutiert. Einerseits ist eine direkte Wirkung von chemisch reaktiven NO-Spezies auf die DNA möglich, andererseits eine inhibierende Wirkung auf Reparaturmechanismen der Zelle (DNA-Ligase). Als Folge wären vermehrte Einzelstrangbrüche der DNA zu erwarten. Der inhibierende Effekt von NO auf die DNA-Ligase konnte in vitro nachgewiesen werden (Graziewicz et al. 1996).

Bei Ratten fand sich eine deutliche Beeinträchtigung des Verhaltens nach Exposition gegenüber höheren NO-Konzentrationen ($62,5 \text{ mg/m}^3$) als Folge der NO-Wirkung auf das Zentralnervensystem. Die Ableitung akustisch evozierter Potentiale während NO-Inhalation zeigte bei Methämoglobingehalten von 1,22 % und 3,98% eine Verlängerung der Spitzenlatenz und signifikante Veränderungen der Amplitude, wobei die frühen Komponenten anders beeinflusst wurden als die späten (Groll-Knapp et al. 1986).

In einigen Studien wurden Kombinationswirkungen von NO mit anderen Schadstoffen (O_3 , SO_2 , Staub) untersucht. Ein Einfluß von NO über die Wirkung dieser Schadstoffe hinaus konnte dabei nicht festgestellt werden (Watanabe et al. 1980; Azoulay et al. 1980; Robertson et al. 1982). Eine Kombinationswirkung von NO und CO auf die Gehirnaktivität und das Verhalten kann jedoch als gesichert gelten. In einer diesbezüglichen Studie wurden überadditive Effekte einer NO-CO-Kombination auf die Lernleistung von Ratten besonders nach Inhalation von 500 ppm CO und 50 ppm NO deutlich, wobei dem NO die Führungsrolle zugeschrieben wurde (Groll-Knapp et al. 1986). Die Wirkung auf die akustisch evozierten Potentiale nach Inhalation eines CO-NO-Gemisches ist konzentrationsabhängig.

Aerosole der Salpetersäure:

Exposition gegenüber HNO_3 (1%ig) führt zu Degeneration von Alveolarzellen (Typ 2) und Alveolarzellhyperplasie bei unterschiedlichen Tierspezies (Mink et al. 1984). Weiters findet sich eine Verminderung der expiratorischen Flußrate, der Compliance, der totalen Lungenkapazität und der Vitalkapazität sowie Erhöhung der Lungenresistance. Histologische Veränderungen z.B. Zeichen einer chronischen Entzündung mit Ödemen, von Hämorrhagien und peribronchiolarer Fibrose können ebenfalls nachgewiesen werden (Peters und Hyatt 1986). HNO_3 -Exposition kann, wie eine Studie an Schafen zeigt, das reaktive Ansprechen auf Bronchokonstriktoren erhöhen (Abraham et al. 1982).

Nitrate:

Einige wenige Studien an Tieren befaßten sich mit den Auswirkungen der Inhalation von Nitraten. Eine dabei gefundene, erhöhte Infektanfälligkeit legt eher einen Einfluß der Metallionen (Zink) als des Nitrations nahe (Ehrlich 1979). Lungenstrukturänderungen konnten nach Nitratexposition (NH_4NO_3) weder lichtmikroskopisch noch elektronenmikroskopisch nachgewiesen werden (Busch et al. 1986).

6.3.2 Wirkung auf den Menschen**Stickstoffmonoxid:**

NO entsteht physiologisch als Stoffwechselprodukt aus der Aminosäure L-Arginin und hat eine Boten-Funktion in diversen Organsystemen. In der Lunge wirkt es als Vasodilatator und kann in der Ausatemluft nachgewiesen werden (Gustafsson et al. 1991). In der klinischen Medizin wird es daher zur Therapie der pulmonalen Hypertension z. B. bei Patienten mit chronisch obstruktiver pulmonaler Erkrankung (COPD) herangezogen (Zapol et al. 1994; Giacoia 1995).

Bei gesunden Probanden ist eine experimentelle, hypoxiebedingte Zunahme des intraarteriellen Druckes im Lungenkreislauf durch NO -Zugabe zur Atemluft (40 ppm) verhinderbar ohne gleichzeitig eine Änderung des systemischen, arteriellen Blutdruckes zu induzieren (Frostell et al. 1993).

Auch bei Patienten mit arterieller Hypertonie des kleinen Kreislaufs (bis 32 mm Hg) aufgrund einer COPD konnte nach Exposition gegenüber NO (5 bis 40 ppm über 10 min) eine dosisabhängige Reduktion des Blutdrucks im Lungenkreislauf ohne Beeinflussung der Meßwerte des großen Kreislaufs gefunden werden (Adnot et al. 1993). Zu gleichen Ergebnissen kam eine Studie, in der COPD-Patienten einer NO -Konzentration von 15 ppm über 10 Minuten ausgesetzt wurden. Der pulmonale, arterielle Druck konnte dadurch um 20% gesenkt werden. Als Nebeneffekt wurden Anzeichen einer Bronchodilatation gefunden (Moinard et al. 1994). Ein bronchodilatatorischer Effekt konnte bei einer NO -Konzentration von 80 ppm sicher nachgewiesen werden (Högman et al. 1993; Barnes 1993).

Bei Exposition von gesunden Nichtrauchern und Rauchern gegenüber 10 - 39 ppm NO über 15 Minuten konnte eine signifikante Zunahme der Resistance ab 20 ppm (24,6 mg/m³) nachgewiesen werden. Weiters zeigte sich eine geringe Abnahme des Sauerstoffpartialdruckes ab 15 ppm (18,45 mg/m³) (Von Nieding et al. 1973b).

NO dürfte auch eine Rolle bei der unspezifischen Infektabwehr des Organismus spielen. Als hypothetischer Mechanismus inhibiert NO als zellulärer Botenstoff Th1-Zellen und deren Produktion von Interferon-gamma. Dies führt zu einer relativen Zunahme von Th2-Zellen und deren Produkten Interleukin-4 und Interleukin-5, die wieder die Bildung von Th1-Zellen negativ beeinflussen. Interleukin-4 fördert die Bildung von IgE, während Interleukin-5 die Zahl der eosinophilen Granulozyten im Entzündungsgebiet erhöht. Derartige zelluläre Veränderungen werden auch bei Asthmapatienten gefunden (Barnes und Liew 1995; Curran 1996).

Aerosole der Salpetersäure:

Eine Exposition gegenüber HNO₃ (129 µg/m³ über 30 min Ruhe, danach 10 min Belastung) führt bei Asthmapatienten zu einer Abnahme des FEV₁ um 4,4% und einer Zunahme der totalen respiratorischen Resistance um 22,5% (Koenig et al. 1989a).

In einer Studie wurden gesunde Probanden über 120 Minuten (davon 100 min körperliche Belastung) gegenüber 200 µg/m³ HNO₃ exponiert. Achtzehn Stunden später konnte mittels Bronchoalveolarlavage eine Zunahme der phagozytischen Aktivität von Alveolarmakrophagen und eine erhöhte Resistenz gegenüber RS-Viren nachgewiesen werden. Eine Schädigung des Lungenbindegewebes wurde nicht beobachtet (Becker et al. 1992).

Nach Exposition gegenüber HNO₃ (8, 148 bzw. 758 µg/m³ über 3,5 h) läßt sich bei gesunden Nichtrauchern eine dosisabhängige, erhöhte Empfindlichkeit des Nervus trigeminus (Irritation des Auges durch CO₂) und eine Inflammation der Bindehaut nachweisen (Kjaergaard et al. 1993).

Nitrate:

Nach den bisher durchgeführten Studien zeigt weder Natriumnitrat (NaNO₃) noch Ammoniumnitrat (NH₄NO₃) einen Einfluß auf die Lungenfunktion von Gesunden oder Asthmapatienten (Sackner et al. 1979; Utell et al. 1979; Kleinman et al. 1980; Stacy et al. 1983).

6.4 ZUSAMMENFASSUNG

6.4.1 Erkenntnisse aus Tierversuchen

Aus Tierversuchen sind besonders Einflüsse auf die Infektabwehr der Lunge, Lungenmetabolismus auf biochemischer Basis, Lungenfunktion und Lungenstruktur bekannt. Aufgrund der vorliegenden Daten ist anzunehmen, daß diese, im Tierversuch gefundenen Veränderungen prinzipiell auch beim Menschen auftreten können; die quantitative Extrapolation vom Tier auf den Menschen ist jedoch mit Unsicherheiten behaftet.

NO₂ ist nur gering wasserlöslich und kann dadurch bis in die tiefen Lungenabschnitte (Bronchioli terminales, Ductus alveolares, Alveolen) vordringen. Da NO₂ ein starkes Oxidationsmittel ist, können sowohl ungesättigte Lipide als auch Membranproteine von NO₂ oxidiert werden (akute Expositionskonzentration von 750 µg/m³), was für die Permeabilität von Membranen von Bedeutung ist. Im Lumen der Lungen von Tieren und Menschen finden sich nach Einwirkung von NO₂ vermehrt Proteine und als Folge Entzündungszellen. Als Antwort auf NO₂-Expositionen werden Peroxid-Detoxifikationsmechanismen verstärkt aktiviert. Eine Exposition gegenüber NO₂ kann die Abwehrmechanismen (Clearance, zelluläre Immunität) der Lunge gegenüber infektiösen Einflüssen schädigen. Die Funktionsfähigkeit von Alveolarmakrophagen wird vermindert (560 µg/m³ bei 2-stündiger Exposition/Tag über 13 Tage). Auch die Zahl der Lymphozyten kann bei Mäusen nach NO₂-Exposition (470 µg/m³, 7 h/d über 7 Wochen) verringert sein. Nach chronischer Exposition sind auch morphologische Veränderungen der Abwehrzellen zu beobachten. Eine 3 bis 6-monatige Exposition gegenüber 940 µg/m³ NO₂ führte bereits zu nachweisbaren negativen Einflüssen auf die Infektabwehr. Bei einer Hintergrundbelastung mit 376 µg/m³ NO₂ mit 2 Spitzen pro Tag (1 500 µg/m³, 5d/Woche über 1 Jahr) findet sich an Mäusen bei zusätzlicher Exposition gegenüber Streptokokken eine signifikant höhere Mortalitätsrate. Auch die humorale Immunität ist durch NO₂-Exposition beeinflussbar.

Die Organfunktion der Lunge kann durch chronische NO₂-Exposition negativ beeinflusst werden. NO₂-Konzentrationen von 7 520 µg/m³ über 4 Monate führen zu einer Verminderung des arteriellen O₂-Partialdrucks mit nachfolgender verminderter Leistungsfähigkeit.

Morphologische Lungenveränderungen sind bei Kurzzeitexposition gegenüber NO₂ im Rattenversuch bei Konzentrationen um 9 400 µg/m³ nicht ausgeprägt, Meerschweinchen reagieren jedoch wesentlich empfindlicher (centroacinäre Epithelschäden).

In Langzeitstudien zeigten sich Veränderungen des Lungenepithels schon bei Konzentrationen um 560-940 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 , wobei auch zentralere Lungenabschnitte betroffen waren und das Interstitium an Dicke zunahm. Die meisten Veränderungen waren auch bei unverändert bestehender Exposition rückbildungsfähig, während sich Effekte wie Bronchiolitis als wesentlich persistenter erwiesen. Jedenfalls kommt der Höhe der Expositionskonzentration größere Bedeutung zu als der Dauer der Exposition.

Wie einige Studien zeigen, ist bei Langzeitexposition gegenüber NO_2 -Konzentrationen im Bereich von 1 200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ mit deutlichen emphysemartigen Lungenveränderungen zu rechnen. Ähnliche Veränderungen sind auch bei geringeren Konzentrationen mit zusätzlichen Spitzen gefunden worden. Ein NOEL kann jedoch aus diesen Studien nicht abgeleitet werden. Lungenfunktionsänderungen sind schon bei relativ geringen Konzentrationen (376 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) nachweisbar, wenn zusätzlich Expositionsspitzen (1 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) auftreten.

NO_2 erwies sich bei Salmonella-Spezies als mutagen. Andere Studien an Säugetierzellkulturen zeigten Schwesterchromatidaustausch und DNA-Einzelstrangbrüche. Genotoxische Effekte an Lungenzellen konnten nur mit extrem hohen NO_2 -Konzentrationen (50 760 bzw. 56 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ausgelöst werden. Aus dem vorliegenden Datenmaterial kann ein (co)-kanzerogener Effekt weder bestätigt noch definitiv ausgeschlossen werden.

NO hat die Funktion eines intrazellulären Botenstoffes und moduliert somit die Funktion von Enzymen (z.B. Guanylatcyclase). Andererseits inhibiert es seine eigene Produktion über einen negativen Rückkopplungsmechanismus. Nitrate können Histamin aus Mastzellen freisetzen und ebenso wie saure Aerosole (z.B. HNO_3) den intrazellulären pH-Wert beeinflussen.

6.4.2 Humantoxikologische Daten

Die vorliegenden Untersuchungen betreffen vorwiegend NO_2 . Untersucht wurden nicht nur gesunde Individuen sondern auch Risikogruppen (Asthmapatienten, COPD-Patienten, alte Menschen, etc.) mittels kontrollierter Studien. Epidemiologische Studien erfaßten zusätzlich auch Kinder.

6.4.2.1 Kontrollierte Studien am Menschen

Kontrollierte Studien am Menschen weisen häufig widersprüchliche Ergebnisse auf. Unabhängig vom Bestehen einer Vorerkrankung der Probanden können die Ergebnisse vom Alter, Geschlecht, der Versuchsanordnung aber auch der vorausgegangenen Umweltbelastung (auch im Hinblick auf die Jahreszeit) vor der Untersuchung abhängig sein. Bestehen bei den Probanden Vorerkrankungen, ist die Ausprägung (Schwere) der Erkrankung von entscheidendem Einfluß auf das Ergebnis der Untersuchungen.

Typischerweise findet sich bei NO₂-Exposition eine große, individuelle Variabilität der Effekte. Gesunde Individuen erscheinen weniger empfindlich als Lungenkranke. Asthmapatienten weisen insgesamt die höchste Empfindlichkeit auf. Generell kann gesagt werden, daß bei den in Laborversuchen verwendeten NO₂-Konzentrationen von den Probanden kaum subjektive Symptome von seiten des Respirationstraktes angegeben wurden.

Bei NO₂-Konzentrationen um 4 700 µg/m³ ist beim Gesunden eine deutliche, statistisch signifikante Einschränkung der Lungenfunktion und zum Teil eine Erhöhung der Lungenresistance nachweisbar. Unter 2 000 µg/m³ NO₂ ist beim Gesunden nicht mit Lungenfunktionsänderungen zu rechnen. Bei Asthmapatienten, die generell empfindlicher reagieren, sind statistisch signifikante Änderungen der Lungenfunktion im Bereich von 500-600 µg/m³ erwartbar. Trends sind auch schon bei geringeren Konzentrationen möglich.

Eine erhöhte Empfindlichkeit gegenüber bronchokonstriktorisch wirkenden Substanzen zeigte sich bei gesunden nichtrauchenden Probanden unter Belastung bei einer NO₂-Konzentration von 2 800 µg/m³ und 1-stündiger Exposition. Asthmapatienten können mit erhöhter Empfindlichkeit bei Provokation (cholinerge und histaminerge Substanzen, SO₂, kalte Luft) bereits ab einer NO₂-Konzentration von 380 µg/m³ reagieren, wobei angenommen werden kann, daß auch niedrigere Dosen (um 200 µg/m³) zur Auslösung dieser Wirkung ausreichen können. Dies führt möglicherweise auch zu einer Erhöhung der Empfindlichkeit gegenüber Allergenen in der Atemluft mit nachfolgend höherem Medikamentenverbrauch bzw. höherer Hospitalisierungsrate. Bei COPD-Patienten finden sich erste Lungenfunktionsänderungen ab einer NO₂-Konzentration von etwa 600 µg/m³.

Veränderungen der Zahl und des Typs von Entzündungszellen in den distalen Abschnitten der Lunge sind nach Exposition gegenüber 2 800 µg/m³ NO₂ nachweisbar. Auch die Funktion von Entzündungszellen und die Produktion von Mediatoren wird beeinflusst. Dies erklärt den negativen Einfluß von NO₂ auf die Infektabwehr in der Lunge.

NO₂ scheint zwar in Kombination mit anderen Schadstoffen keine gravierende zusätzliche Wirkung auf die Lungenfunktion zu entfalten, die über die Wirkung der anderen Schadstoffe hinausgeht, eine vorhergehende NO₂-Exposition verstärkte jedoch eine ozoninduzierte Empfindlichkeitssteigerung der Lunge von gesunden, während des Versuches körperlich belasteten Probanden.

Bei Konzentrationen über 400 µg/m³ NO₂ sind, wie mehrere Studien zeigen, negative Effekte zu erwarten. Einige Studien wiesen bereits bei Konzentrationen um 200 µg/m³ Auswirkungen bei Risikogruppen auf. Bei diesen Risikogruppen handelt es sich um Asthmapatienten mit mäßiger Symptomatik. Patienten mit schwereren Symptomen werden naturgemäß nicht untersucht.

NO ist ein wichtiger endogener Botenstoff in verschiedenen Organsystemen. Bei Konzentrationen um $6\ 000\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ ist mit Vasodilatation im Lungenkreislauf zu rechnen, ohne daß Effekte im großen Kreislauf auftreten. Der selektive, vasodilatative Effekt wird in der Medizin bei pulmonaler Hypertension (zumindest experimentell) therapeutisch genutzt.

Für andere Stickstoffverbindungen liegen im Vergleich zu NO_2 und NO nur wenige Daten vor. In einer Größenordnung von $250\text{-}500\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ beeinflusst HNO_3 die Lungenfunktion von Asthmapatienten. HNO_2 wirkt in Konzentrationen von $760\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ irritierend auf die Augenbindehäute. Anorganische Nitrate haben bis zu Konzentrationen von $7\ 000\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ keinen Effekt auf die Lungenfunktion.

6.4.2.2 Epidemiologische Studien am Menschen

Epidemiologische Studien befaßten sich hauptsächlich mit NO_2 . Dabei wurde vorwiegend auf Effekte von NO_2 auf die Lungenfunktion und auf das Auftreten von respiratorischen Symptomen bzw. Erkrankungen abgestellt.

Die meisten Studien betreffend die Langzeitexposition gegenüber NO_2 in Innenräumen zeigten eine Erhöhung der Morbidität von Erkrankungen des unteren Respirationstraktes bei Schulkindern (Alter: 5-12 Jahre) mit zunehmender NO_2 -Konzentration. Als Subpopulationen wurden dabei Kinder betrachtet, die in Wohnungen mit unterschiedlichen Kochgelegenheiten lebten (Gasherd versus Elektroherd) und damit unterschiedlichen NO_2 -Konzentrationen ausgesetzt waren. Die in den Schlafräumen gemessenen NO_2 -Konzentrationen bewegten sich in einer Größenordnung von 15 bis $122\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Mittelwert über eine Woche). Für eine Zunahme der NO_2 -Konzentration um $28,3\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ (durchschnittlicher Unterschied zwischen Gasherd versus Elektroherd) zeigte sich eine signifikante Zunahme der Symptommhäufigkeit. Eine Metaanalyse der publizierten Studien belegt diese statistisch signifikante Zunahme der Erkrankungshäufigkeit des unteren Respirationstraktes. Dabei zeigte sich, daß jede NO_2 -Konzentrationszunahme von $28,3\ \mu\text{g}/\text{m}^3$ eine etwa 20%-ige Häufigkeitszunahme von Krankheitssymptomen bzw. Erkrankungen bedeutet.

Bei Kleinkindern bis zu einem Alter von 2 Jahren zeigte sich dieser Zusammenhang nicht in dieser Deutlichkeit. Die meßtechnisch erfaßten NO_2 -Konzentrationen in den Schlafräumen bewegten sich dabei in einem Bereich von $9,4$ bis $94\ \mu\text{g}/\text{m}^3$. Eine Metaanalyse ergab zwar ebenfalls einen schwachen Trend zu zunehmenden respiratorischen Symptomen, der aber nicht in allen Studien nachweisbar war. Bisher ist der Grund für diese altersspezifischen Unterschiede nicht klar.

Eine Assoziation zwischen NO_2 -Konzentrationen in der Außenluft und Erkrankungen des Respirationstraktes konnte in verschiedenen Studien dargestellt werden, wobei sich Anzeichen dafür fanden, daß respiratorische Erkrankungen bei höherer NO_2 -Konzentration häufiger auftreten und länger andauern. Die größte Schwierigkeit bei der Interpretation dieser Studien ist die Quantifizierung von NO_2 -Wirkungen und Effekten anderer Schadstoffe, die zeitlich bzw. örtlich korrelieren, sodaß sich manche Studien überhaupt mit der Quantifizierung der Wirkung der „Leitsubstanz“ NO_2 begnügen. Dies gilt auch für epidemiologische Studien, die versuchten, den Einfluß von NO_2 auf die Lungenfunktion zu erfassen.

Obwohl aus den vorliegenden epidemiologischen Studien ein NOEL nicht mit letzter Sicherheit ableitbar ist, zeigen doch die Ergebnisse mehrerer Studien, daß statistisch signifikant nachweisbare negative Wirkungen auf die menschliche Gesundheit in einem Konzentrationsbereich von 25-35 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 (JMW) nicht ausschließbar sind. Einige Studien legen das Auftreten von Effekten schon ab etwa 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ NO_2 nahe, wobei NO_2 als Leitsubstanz der Summe aller Luftverunreinigungen bewertet wurde.

6.5 GLOSSAR

Atopie	genetische Prädisposition für die klinische Manifestation von Überempfindlichkeitsreaktionen vom Soforttyp
centriacinär	Bereich anatomisch zusammengehöriger Lungenbläschen, die von einem Ductus alveolaris versorgt werden (Endverzweigung der Atemwege)
COH	Pseudo-Massen-Indikator, bezogen auf die Lichtdurchlässigkeit eines mit Luftstaub-Partikeln belegten Filters
COPD	chronisch obstruktive Lungenerkrankung (chronic obstructive pulmonary disease)
FEF	forcierter expiratorischer Fluß
FEF ₂₅₋₇₅	mittlere expiratorische Flußrate zwischen 25 und 75% der bestehenden FVC
FEV	forciertes expiratorisches Volumen
FEV ₁	forciertes expiratorisches Volumen in der 1. Sekunde
FVC	forcierte Vitalkapazität
IgE	Immunglobulin E
KI-95	95%-Konfidenzintervall
LOEL	Lowest Observed Effect Level
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration
MEF ₇₅	Maximaler expiratorischer Fluß bei 75% der FVC
MEF ₅₀	Maximaler expiratorischer Fluß bei 50% der FVC
MEF ₂₅	Maximaler expiratorischer Fluß bei 25% der FVC
NOEL	No Observed Effect Level
Odds-Ratio (OR)	retrospektiver Schätzwert des relativen Risikos
ON-NHR	Summenformel von Nitrosaminen
PEF	expiratorischer Spitzenfluß (Peak expiratory flow)
RR	relatives Risiko
sp.	Spezies
Th1-Zelle	Subpopulation der T-Lymphozyten (Helferzellen)
Th2-Zelle	Subpopulation der T-Lymphozyten (Helferzellen)
TSP	Schwebstaub gesamt (total suspended particles)

6.6 LITERATURVERZEICHNIS

ABRAHAM W. M. et al. (1982): Effects of nitric acid on carbachol reactivity of the airways in normal and allergic sheep; Arch. Environ. Health 37, 36-40.

ACKERMANN-LIEBRICH U. et al. (1995): Association between lung function and estimated average exposure to NO₂ in 8 areas (Swiss Study On Air Pollution And Lung Disease In Adults); Epidemiol. 6 (4 suppl.), S13.

ACKERMANN-LIEBRICH U. et al. (1997): Lung Function and Long Term Exposure to Air Pollutants in Switzerland; Am. J. Respir. Crit. Care Med. 155, 122-129.

ADNOT S. et al. (1993): Hemodynamic and gas exchange responses to infusion of acetylcholine and inhalation of nitric oxide in patients with chronic obstructive lung disease and pulmonary hypertension; Am. Rev. Respir. Dis. 148, 310-316.

ARANYI C. et al. (1976): Scanning electron microscopy of alveolar macrophages after exposure to oxygen, nitrogen dioxide and ozone; Environ. Health. Perspect. 16, 180.

ARIS R. et al. (1991): The effects of sequential exposure to acidic jog and ozone on pulmonary function in exercising subjects; Am. Rev. Respir. Dis. 143, 85-91.

ARROYO P. L. et al. (1992): Mutagenicity of nitric oxide and its inhibition by antioxidants; Mutat. Res. Mutat. Res. Lett. 281, 193-202.

AVOL E. L. 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.

AVOL E. L. et al. (1989): Experimental exposure of young asthmatic volunteers to 0.3 ppm nitrogen dioxide and to ambient air pollution; Toxicol. Ind. Health 5, 1025-1034.

AZOULAY E. et al. (1977): Nitric oxide effects on lung structure and blood oxygen affinity in rats; Bull. Eur. Physiopathol. Respir. 13, 629-644.

AZOULAY E. et al. (1980): Effects of low-concentration NO_xSO₂ gas mixtures on lung structure and blood-oxygen affinity in rats; J. Environ. Pathol. Toxicol. 4, 399-409.

AZOULAY E. et al. (1981): Effects of nitric oxide on resistance to bacterial infection in mice; J. Toxicol. Environ. Health 7, 873-882.

AZOULAY-DUPUIS E. et al. (1983): Pulmonary NO₂ toxicity in neonate and adult guinea pigs and rats; Environ. Res. 30, 322-339.

BALABAEVA L. and TABACOVA S. (1985): Lipid peroxidation in two generations of female albino rats exposed to nitrogen dioxide; Hig. Zdraveopaz 2,41-46 (in Bulgarian).

BALCHUM O. J. et al. (1965): NO₂ inhalation and lung antibodies; Arch. Environ. Health 10, 274-277.

BARNES P. J. (1993): Nitric oxide and airways; Eur. Respir. J. 6, 163-165.

BARNES P. J. and LIEW F. Y. (1995): Nitric oxide and asthmatic inflammation; Immunology Today 16, 3, 128-130.

BAUER M. A. et al. (1986a): Inhalation of 0.30 ppm nitrogen dioxide potentiates exercise-induced bronchospasm in asthmatics; Am. Rev. Respir. Dis. 134, 1203-1208.

BAUER M. A. et al. (1986b): Effects of low-level nitrogen dioxide on lung function in exercising subjects with chronic obstructive pulmonary disease (COPD); *Am. Rev. Respir. Dis.* 133 (suppl.), A215.

BECKER S. et al. (1992): Increased phagocytosis and antiviral activity of alveolar macrophages from humans exposed to nitric acid; *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, A429.

BECKER S. et al. (1993): Evidence for mild inflammation and change in alveolar macrophage function in humans exposed to 2 ppm NO₂; In: Jaakkola J. J. K., Ilmarinen R. and Seppänen O., ed., *Indoor air '93 - Proceedings of the 6th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Helsinki, July 1993, Vol. I: Health Effects*, pp. 471-476.

BEIL M. and ULMER W. T. (1976): Wirkung von NO₂ im MAK-Bereich auf Atemmechanik und bronchiale Acetylcholinempfindlichkeit bei Normalpersonen; *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 38, 31-44.

BERKEY C. S. et al. (1986): Air pollution and pulmonary function growth in preadolescent children; *Am. J. Epidemiol.* 123, 250-260.

BERWICK M. (1987): Lower respiratory symptoms in children associated with nitrogen dioxide exposure (dissertation); Ann Arbor, Michigan, University Microfilms (Publication No. 87-29.173).

BERWICK M. et al. (1989): Lower respiratory symptoms in children exposed to nitrogen dioxide from unvented combustion sources; *Environ. Int.* 15, 369-373.

BRAUER M. and SPENGLER J. D. (1994): Nitrogen dioxide exposure inside ice skating rinks; *Am. J. Public Health* 84, 429-433.

BRAUGHLER J. M. (1982): Involvement of sulfhydryl groups in the oxidative modulation of particulate lung guanylate cyclase by nitric oxide and N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine; *Biochem. Pharmacol.* 31, 1239-1244.

BRAUN-FAHRLAENDER C. et al. (1989): Effects of air pollutants on the respiratory tract in young children; *Schweiz. Med. Wochenschr.* 119, 1424-1433.

BRAUN-FAHRLAENDER C. et al. (1992): Air pollution and respiratory symptoms in preschool children; *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, 42-47.

BRUNEKREEF B. et al. (1987): Health effects of indoor NO₂ pollution; In: Seifert B., Esdorn H., Fischer M., Rueden H. and Wegner J., ed., *Indoor air '87 - Proceedings of the 4th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Berlin, Institute for Water, Soil and Air Hygiene, vol. 1*, pp. 304-308.

BUSCH R. H. et al. (1986): Effects of ammonium nitrate aerosol exposure on lung structure of normal and elastase-impaired rats and guinea pigs; *Environ. Res.* 39, 237-252.

BYLIN G. et al. (1985): Effects of short-term exposure to ambient nitrogen dioxide concentrations on human bronchial reactivity and lung function; *Eur. J. Respir. Dis.* 66, 205-217.

BYLIN G. et al. (1988): Ambient nitrogen dioxide concentrations increase bronchial responsiveness in subjects with mild asthma; *Eur. Respir. J.* 1, 606-612.

CHANEY S. et al. (1981): Biochemical changes in humans upon exposure to nitrogen dioxide while at rest; *Arch. Environ. Health* 36, 53-58.

CHANG L.-Y. et al. (1986): Effects of subchronic inhalation of low concentrations of nitrogen dioxide: I. The proximal alveolar region of juvenile and adult rats; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 83, 46-61.

- CHANG L.-Y. et al. (1988): Effects of low levels of NO₂ on terminal bronchiolar cells and its relative toxicity compared to O₃; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 96, 451-464.
- CHAUHAN A.J. et al. (1998): Exposure to Nitrogen Dioxide (NO₂) and Respiratory Disease Risk. *Reviews on Environmental Health* 13, 73-90.
- CHIODI H. and MOHLER J. G. (1985): Effects of exposure of blood hemoglobin to nitric oxide; *Environ. Res.* 37, 355-363.
- COFFIN D. L. et al. (1977): Role of time as a factor in the toxicity of chemical compounds in intermittent and continuous exposures, Part II. Effects of intermittent exposure; *J. Toxicol. Environ. Health* 3, 821-828.
- CRAPO J. D. et al. (1984): Alterations in lung structure caused by inhalation of oxidants; *J. Toxicol. Environ. Health* 13, 301-321.
- CURRAN A. D. (1996): The role of nitric oxide in the development of asthma; *Int. Arch. Allergy Immunol.* 111 (1), 1-4.
- DEKKER C. et al. (1991): Childhood asthma and the indoor environment; *Chest* 100, 922-926.
- DEVLIN R. et al. (1992): Inflammatory response in humans exposed to 2.0 ppm NO₂; *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, A456.
- DIJKSTRA L. et al. (1990): Respiratory health effects of the indoor environment in a population of Dutch children; *Am. Rev. Respir. Dis.* 142, 1172-1178.
- DOCKERY D. W. et al. (1989a): An epidemiologic study of respiratory health status and indicators of indoor air pollution from combustion sources; In: Harper J. P. ed., *Combustion processes and the quality of the indoor environment: transactions of an international specialty conference; September 1988, Niagara Falls, NY.* Pittsburgh, PA: Air & Waste Management Association; pp. 262-271; (A&WMA transactions series: TR-15).
- DOCKERY D. W. et al. (1989b): Effects of inhalable particles on respiratory health of children; *Am. Rev. Respir. Dis.* 139, 587-594.
- DODGE R. (1982): The effects of indoor pollution on Arizona children; *Arch. Environ. Health* 37 (3), 151-155.
- DOUGLAS W. W. et al. (1989): Silo-filler's disease; *Mayo Clin. Proc.* 64, 291-304.
- DRECHSLER-PARKS D. M. et al. (1987): Pulmonary function responses of older men and women to NO₂; *Environ. Res.* 44, 206-212.
- EHRlich R. (1979): Interaction between environmental pollutants and respiratory infections; EPA report no. EPA-600/9-79-022, 145-163.
- EHRlich R. and HENRY M. C. (1968): Chronic toxicity of nitrogen dioxide: I. Effect on resistance to bacterial pneumonia; *Arch. Environ. Health* 17, 860-865.
- EHRlich R. and FENTERS J. D. (1973): Influence of nitrogen dioxide on experimental influenza in squirrel monkeys; In: *Proceedings of the 3rd international clean air congress, Düsseldorf, Federal Republic of Germany; Society of German Engineers, pp. A11-A13.*
- EHRlich R. et al. (1975): Immunologic response in vaccinated mice during long-term exposure to nitrogen dioxide; *Environ Res.* 10, 217-223.

- EHRlich R. et al. (1977): Health effects of short-term inhalation of nitrogen dioxide and ozone mixtures; *Environ. Res.* 14, 223-231.
- EHRlich R. et al. (1979): Effects of repeated exposures to peak concentrations of nitrogen dioxide and ozone on resistance to streptococcal pneumonia; *J. Toxicol. Environ. Health* 5, 631-642.
- EKWO E. E. et al. (1983): Relationship of parental smoking and gas cooking to respiratory disease in children; *Chest* 84, 662-668.
- ERDINGER L. et al. (1996): Mutagene Wirkung partikelgebundener Luftschadstoffe unter dem Einfluß von Ozon; Referat: 4. Kongreß der Gesellschaft für Hygiene und Umweltmedizin, Graz, Österreich, 18.-20. April 1996.
- EVANS M. J. et al. (1977): Effects of NO₂ on the lung of aging rats: II. Cell proliferation; *Exp. Mol. Pathol.* 27, 366-376.
- EVANS J., WOLFF S. (1996): Modeling of air pollution impacts: one possible explanation of the observed chronic mortality. In: Wilson R, Spengler J (Eds.): *Particles in our air*. Harvard University Press 1996.
- FARROW A. et al. (1997): Nitrogen Dioxide, the Oxides of Nitrogen, and Infants' Health Symptoms; *Arch. Environ. Health* 52, 3, 189-194.
- FENTERS J. D. et al. (1971): Serologic response in squirrel monkeys exposed to nitrogen dioxide and influenza virus; *Am. Rev. Respir. Dis.* 104, 448-451.
- FENTERS J. D. et al. (1973): Chronic exposure to nitrogen dioxide: immunologic, physiologic and pathologic effects in virus-challenged squirrel monkeys; *Arch. Environ. Health* 27, 85-89.
- FOLINSBEE L. J. (1992): Does nitrogen dioxide exposure increase airways responsiveness?; *Toxicol. Ind. Health* 8, 1-11.
- FOLINSBEE L. J. et al. (1978): Effect of 0.62 ppm NO₂ on cardiopulmonary function in young male nonsmokers; *Environ Res.* 15, 199-205.
- FRAMPTON M. W. et al. (1989a): Nitrogen dioxide exposure in vivo and human alveolar macrophage inactivation of influenza virus in vitro; *Environ. Res.* 48, 179-192.
- FRAMPTON M. W. et al. (1989b): Effects of nitrogen dioxide exposure on bronchoalveolar lavage proteins in humans; *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 1, 499-505.
- FRAMPTON M. W. et al. (1991): Effects of nitrogen dioxide exposure on pulmonary function and airway reactivity in normal humans; *Am. Rev. Respir. Dis.* 143, 522-527.
- FRAMPTON M. W. et al. (1992): Effects of NO₂ exposure on human host defense; *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, A455.
- FREEMAN G. et al. (1974): Pathology of pulmonary disease from exposure to interdependent ambient gases (nitrogen dioxide and ozone); *Arch. Environ. Health* 29, 203-210.
- FRISCHER T. et al. (1990): Wirkungen verkehrsbedingter Immissionen auf kindliche Atemwege; *Pneumologie* 44, 890-891.
- FROSTELL C. G. et al. (1993): Inhaled nitric oxide selectively reverses human hypoxic pulmonary vasoconstriction without causing systemic vasodilation; *Anaesthesiology* 78, 427-435.

FUJIMAKI H. et al. (1982): Effects of subacute exposure to NO₂ on lymphocytes required for antibody responses; *Environ. Res.* 29, 280-286.

GAMBLE J. et al. (1983): An epidemiological study of salt miners in diesel and nondiesel mines; *Am. J. Ind. Med.* 4, 435-458.

GAMBLE J. et al. (1987): Epidemiological-environmental study of diesel bus garage workers: acute effects of NO₂ and respirable particulate on the respiratory system; *Environ. Res.* 42, 201-214.

GARDNER D. E. (1980): Influence of exposure patterns of nitrogen dioxide on susceptibility to infectious respiratory disease; In: Lee S. D. ed., *Nitrogen oxides and their effects on health*; Ann Arbor, Michigan, Ann Arbor Science Publishers Inc., pp. 267-288.

GARDNER D. E. et al. (1977a): Role of time as a factor in the toxicity of chemical compounds in intermittent and continuous exposure; Part I: Effects of continuous exposure, *J. Toxicol. Environ. Health* 3, 811-820.

GARDNER D. E. et al. (1977b): Relationships between nitrogen dioxide concentration, time and level of effect using an animal infectivity model; In: Dimitriades B. ed. *International Conference on Photochemical Oxidant Pollution and its Control, Proceedings*; Research Triangle Park, North Carolina, US Environmental Protection Agency, Environmental Sciences Research Laboratory, vol. 2, pp. 513-525 (EPA-600/3-77-001a).

GARDNER D. E. et al. (1979): Influence of exposure mode on the toxicity of NO₂; *Environ. Health Perspect.* 30, 23-29.

GIACOIA G. P. (1995): Nitric oxide: an environmental pollutant as a therapeutic agent; *J. Okla. State Med. Assoc* 88 (1), 17-23.

GIORDANO A. M. Jr. and MORROW P. E. (1972): Chronic low-level nitrogen dioxide exposure and mucociliary clearance; *Arch. Environ. Health* 25, 443-449.

GOINGS S. A. J. et al. (1989): Effect of nitrogen dioxide exposure on susceptibility to influenza A virus infection in healthy adults; *Am. Rev. Respir. Dis.* 139, 1075-1081.

GÖRSDORF S. et al. (1990): Nitrogen dioxide induces DNA single-strand breaks in cultured Chinese hamster cells; *Carcinogenesis* 11, 37-41.

GRAHAM J. A. et al. (1987): Influence of exposure patterns of nitrogen dioxide and modifications by ozone on susceptibility to bacterial infectious diseases in mice; *J. Toxicol. Environ. Health* 21, 113-125.

GRAYSON R. R. (1956): Silage gas poisoning: nitrogen dioxide pneumonia, a new disease in agricultural workers; *Ann. Intern. Med.* 45, 393-408.

GRAZIEWICZ M. et al. (1996): Nitric oxide inhibits DNA ligase activity: potential mechanisms for NO-mediated DNA damage; *Carcinogenesis* 17 (11), 2501-2505.

GROLL-KNAPP E. et al. (1986): Effects of combined NO and CO Exposure on CNS Activity and Behavior of rats; Referate: Second International Conference on Combined Effects of Environmental Studies (ICCEF '86), Sept. 28 - Oct. 1, Kanazawa, Japan.

GSCHWEND-EIGENMANN S. et al. (1989): Einfluß der Luftschadstoffbelastung auf gesunde und lungenkranke Kinder im Südtessin; *Schweiz. Med. Wschr.* 119, Nr.51, 1868-1874.

GUSTAFSSON L. E. et al. (1991): Endogenous nitric oxide is present in the exhaled air of rabbits, guinea pigs and humans; *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 181, 852-857.

HACKNEY J. D. et al. (1978): Experimental studies on human health effects of air pollutants: IV. Short-term physiological and clinical effects of nitrogen dioxide exposure; *Arch. Environ. Health* 33, 176-181.

HACKNEY J. D. et al. (1992): Exposure of older adults with chronic respiratory illness to nitrogen dioxide, A combined laboratory and field study; *Am. Rev. Respir. Dis.* 146, 1480-1486.

HASSELBLAD V. et al. (1992): Synthesis of environmental evidence: nitrogen dioxide epidemiology studies; *J. Air Waste Manage. Assoc.* 42, 662-671.

HAZUCHA M. J. et al. (1982): Changes in bronchial reactivity of asthmatics and normals following exposure to 0.1 ppm NO₂; In: Schneider T. & Gant L. ed., *Air pollution by nitrogen oxides: Proceedings of the US-Dutch International Symposium*, Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, pp. 387-400.

HAZUCHA M. J. et al. (1994): Lung function response of healthy women after sequential exposure to NO₂ and O₃; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150, 642-647.

HEDBERG K. et al. (1989): An outbreak of nitrogen dioxide-induced respiratory illness among ice hockey players; *J. Am. Med. Assoc.* 262, 3014-3017.

HERNANDEZ-GARDUNO E. et al. (1997): Air pollution and respiratory health in Mexico City; *J. Occup. Environ. Med.* 39 (4), 299-307.

HILLAM R. P. et al. (1983): Effects of acute nitrogen dioxide exposure on cellular immunity after lung immunization; *Environ. Res.* 31, 201-211.

HÖGMAN M. et al. (1993): Inhalation of nitric oxide modulates metacholin-induced bronchoconstriction in the rabbit; *Eur. Respir. J.* 6, 177-180.

HOLT P. G. et al. (1979): Immunological function in mice chronically exposed to nitrogen oxides (NO_x); *Environ. Res.* 19, 154-162.

HUGOD C. (1979): Effect of exposure to 43 ppm nitric oxide and 3.6 ppm nitrogen dioxide on rabbit lung: a light and electron microscopic study; *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 42, 159-167.

HYDE D. et al. (1978): Morphometric and morphologic evaluation of pulmonary lesions in beagle dogs chronically exposed to high ambient levels of air pollutants; *Lab. Invest.* 38, 455-469.

ICHINOSE T. and 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.

ICHINOSE T. and SAGAI M. (1989): Biochemical effects of combined gases of nitrogen dioxide and ozone: III. Synergistic effects on lipid peroxidation and antioxidative protective systems in the lung of rats and guinea pigs; *Toxicology* 59, 259-270.

INFANTE-RIVARD C. (1993): Childhood asthma and indoor environmental risk factors; *Am. J. Epidemiol.* 137, 834-844.

ISOMURA K. et al. (1984): Introduction of mutations and chromosome aberrations in lung cells following in vivo exposure of rats to nitrogen oxides; *Mutat. Res.* 136, 119-125.

ITO K. (1971): Effect of nitrogen dioxide inhalation on influenza virus infection in mice; *Nippon Eiseigaku Zasshi* 26, 304-314 [in Japanese].

- JAAKKOLA J. J. K. et al. (1991): Low-level air pollution and upper respiratory infections in children; *Am. J. Public Health* 81, 1060-1063.
- JACOBSEN M. et al. (1988): Respiratory infections in coal miners exposed to nitrogen oxides; Cambridge, Massachusetts, Institute of Health Effects (Research Report No. 18).
- JARVIS D. et al. (1996): Association of respiratory symptoms and lung function in young adults with use of domestic gas appliances; *Lancet* 347, 426-431.
- JOEL D. D. et al. (1982): Effects of NO₂ on immune responses in pulmonary lymph of sheep; *J. Toxicol. Environ. Health* 10, 341-348.
- JOERRES R. and 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.
- JOERRES R. et al. (1992): The Effect of 1 ppm nitrogen dioxide on bronchoalveolar lavage cells and bronchial biopsy specimens in normal and asthmatic subjects; *Am. Rev. Respir. Dis.* 145 (4), A456.
- KAGAWA J. (1986): Experimental studies on human health effects of aerosol and gaseous pollutants; In: Lee S. D., Schneider T., Grant L. D., Verkerk P. J. ed., *Aerosols: Research, risk assessment and control strategies; Proceedings of the Second US-Dutch International Symposium, Williamsburg, May 1985, Chelsea, Michigan, Lewis Publishers, Inc., pp. 683-697.*
- KAGAWA J., TSURU K. (1979): Respiratory effects of 2-hour exposure to ozone and nitrogen dioxide alone and in combination in normal subjects performing intermittent exercise; *Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi* 17, 765-774 (in Japanese).
- KELLER M. D. et al. (1979a): Respiratory illness in households using gas and electricity for cooking: I. Survey of incidence; *Environ. Res.* 19, 495-503.
- KELLER M. D. et al. (1979b): Respiratory illness in households using gas and electricity for cooking: II. Symptoms and objective findings; *Environ. Res.* 19, 504-515.
- KERR H. D. et al. (1979): Effects of nitrogen dioxide on pulmonary function in human subjects: An environmental chamber study; *Environ. Res.* 19, 392-404.
- KIENAST K. et al. (1993): In-vitro-Untersuchungen zur Schlagfrequenz ziliarer Zellverbände nach Kurzzeitexposition mit SO₂ und NO₂; *Med. Klinik* 88, 520-524.
- KIM S. U. et al. (1991): Acute pulmonary effects of nitrogen dioxide exposure during exercise in competitive athletes; *Chest* 99, 815-819.
- KJAERGAARD S. et al. (1993): Objective effects of nitrous acid gas on eye epithelium in healthy subjects; In: Jaakkola J. J. K., Ilmarinen R. & Seppänen O. ed. *Indoor air '93 - Proceeding of the 6th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Helsinki, July, 1993, Volume 1: Health Effects, pp. 483-488.*
- KLEINMAN M. T. et al. (1980): Effect of ammonium nitrate aerosol on human respiratory function and symptoms; *Environ. Res.* 21, 317-326.
- KLEINMAN M. T. et al. (1983): Effects of 0.2 ppm nitrogen dioxide on pulmonary function and response to bronchoprovocation in asthmatics; *J. Toxicol. Environ. Health* 12, 815-826.
- KLEINMAN M. T. and MAUTZ W. J. (1987): The effects of exercise on respiratory tract dosimetry for inhaled gaseous pollutants; presented at the 80th Annual Meeting of the Air Pollution Control Association, Pittsburgh, Pennsylvania, Air Pollution Control Association (Paper No. 87-33.5).

KOENIG J. Q. et al. (1987): The effects of ozone and nitrogen dioxide on pulmonary function in healthy and in asthmatic adolescents; *Am. Rev. Respir. Dis.* 136, 1152-1157.

KOENIG J. Q. et al. (1988): The effects of inhaled nitric acid on pulmonary function in adolescent asthmatics; *Am. Rev. Respir. Dis.* 137 (suppl.), 169.

KOENIG J. Q. et al. (1989a): Effects of inhalation of acidic compounds on pulmonary function in allergic adolescent subjects; In: *Symposium on the Health Effects of Acid Aerosols*, *Environ. Health Perspect.* 79, 173-178.

KON K. et al (1977): Effect of nitric oxide on the oxygen transport of human erythrocytes; *J. Toxicol. Environ. Health* 2, 1109-1113.

KON K. et al (1980): Reaction between nitrosylhemoglobin and oxygen-methemoglobin formation and hemoglobin degradation; *Taiki Osen Gakkaishi* 15, 401-411.

KOSMIDER S. T. et al. (1973): Experimental and clinical studies on the effects of nitrogen oxides on immunity; *Int. Arch. Arbeitsmed.* 31, 9-23.

KRIPKE B. J. and SHERWIN R. P. (1984): Nitrogen dioxide exposure - influences on rat testes; *Anaesth. Analg. (NY)* 63, 526-528.

KUBOTA K. et al. (1987): Effects of long-term nitrogen dioxide exposure on rat lung: morphological observations; *Environ. Health Perspect.* 73, 157-169.

KUEHR J. et al. (1991): Air pollution and asthma among school children; *Soz. Praeventivmed.* 36, 67-73.

KULLE T. J. and CLEMENTS M. L. (1988): Susceptibility to virus infection with exposure to nitrogen dioxide; Cambridge, Massachusetts, Institute of Health Effects (Research Report No. 15).

LAMBERT W. E. et al. (1993): Assessment of exposure to nitrogen dioxide; In: *Nitrogen dioxide and respiratory illness in children, part II.*, Cambridge, Massachusetts, Institute of Health Effects, pp. 33-50 (Research Report No. 58).

LAST J. A. et al. (1983): Synergistic effects on rat lungs of mixtures of oxidant air pollutants (ozone or nitrogen dioxide) and respirable aerosols; *Am. Rev. Respir. Dis.* 128, 539-544.

LAST J. A. and WARREN D. L. (1987): Synergistic interaction between nitrogen dioxide and respirable aerosols of sulfuric acid or sodium chloride on rat lungs; *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 90, 34-42.

LEADERER B. P. et al. (1986): Assessment of exposure to indoor air contaminants from combustion sources: Methodology and application; *Am. J. Epidemiol.* 124, 275-289.

LEBOWITZ M. D. et al. (1985): Respiratory symptoms and peak flow associated with indoor and outdoor air pollutants in the southwest; *J. Air Pollut. Control Assoc.* 35, 1154-1158.

LEFKOWITZ S. S. et al. (1984): Interferon production following NO₂ exposure; *Int. J. Immunopharmacol.* 6, 275-278.

LINN W. S. and HACKNEY J. D. (1984): Short-term human respiratory effects of nitrogen dioxide: determination of quantitative dose-response profiles: Phase II - Exposure of asthmatic volunteers to 4 ppm NO₂; Atlanta, Georgia, Coordinating Research Council Inc., Report No. CRC-CAPM-48-83-02.

LINN W. S. et al. (1985a): Controlled exposure of volunteers with chronic obstructive pulmonary disease to nitrogen dioxide; *Arch. Environ. Health* 40, 313-317.

- LINN W. S. et al. (1985b): Effects of exposure to 4 ppm nitrogen dioxide in healthy and asthmatic volunteers; *Arch. Environ. Health* 40, 234-239.
- LINN W. S. et al. (1986): Dose-response study of asthmatic volunteers exposed to nitrogen dioxide during intermittent exercise; *Arch. Environ. Health* 41, 292-296.
- LINN W. S. et al. (1996): Short-term air pollution exposures and responses in Los Angeles area schoolchildren; *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 6 (4), 449-472.
- MARGOLIS P. A. et al. (1992): Lower respiratory illness in infants and low socioeconomic status; *Am. J. Public Health* 82, 1119-1126.
- MELIA R. J. W. et al. (1977): Association between gas cooking and respiratory diseases in children; *Br. Med. J.* 2, 149-152.
- MELIA R. J. W. et al. (1979): The relation between respiratory illness in primary schoolchildren and the use of gas for cooking: I. Results from a national survey; *Int. J. Epidemiol.* 8, 333-338.
- MELIA R. J. W. et al. (1980): The relation between indoor air pollution from nitrogen dioxide and respiratory illness in primary schoolchildren; *Clin. Respir. Physiol.* 16, 7P-8P.
- MELIA R. J. W. et al. (1982a): Childhood respiratory illness and the home environment: I. Relations between nitrogen dioxide, temperature and relative humidity; *Int. J. Epidemiol.* 11, 155-163.
- MELIA R. J. W. et al. (1982b): Childhood respiratory illness and the home environment: II. Association between respiratory illness and NO₂, temperature and relative humidity; *Int. J. Epidemiol.* 11, 164-169.
- MELIA R. J. W. et al. (1983): The relation between respiratory illness in infants and gas cooking in the UK: a preliminary report; In: *Air quality VIth world congress [proceedings of the International Union of Air Pollution Prevention Association]*; May; Paris, France: SEPIC (APPA); pp. 263-269.
- MELIA R. J. W. et al. (1988): Respiratory illness and home environment of ethnic groups; *Br. Med. J.* 296, 1438-1441.
- MELIA R. J. W. et al. (1990): Indoor levels of NO₂ associated with gas cookers and kerosene heaters in inner city areas of England; *Atmos. Environ. (Urban Atmos.)* 24, 177-180.
- MERCER R. R. et al. (1995): Effects of prolonged exposure to low doses of nitric oxide or nitrogen dioxide on the alveolar septa of the adult rat lung; *Lab. Invest.* 73 (1), 20-28.
- MEULENBELT J. and SANGSTER B. (1990): Acute nitrous oxide intoxication: clinical symptoms, pathophysiology and treatment; *Neth. J. Med.* 37, 132-138.
- MILLER F. J. et al. (1982): Pulmonary dosimetry of nitrogen dioxide in animals and man; In: Schneider R. and Grant L. ed. *Air pollution by NO*; Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Pub., pp 377-386.
- MILLER F. J. et al. (1987): Evaluating the toxicity of urban patterns of oxidant gases: II. Effects in mice from chronic exposure to nitrogen dioxide; *J. Toxicol. Environ. Health* 21, 99-112.
- MINK S. N. et al. (1984): Pulmonary function tests in the detection of small airway obstruction in a canine model of bronchiolitis obliterans; *Am. Rev. Respir. Dis.* 130, 1125-1133.
- MITCHELL R. I. et al. (1975): Household survey of the incidence of respiratory disease in relation to environmental pollutants; In: *Recent advances in assessment of the health effects of environmental pollution*:

Proceedings of an International Symposium, Luxembourg, Commission of the European Communities, Vol. 2, pp. 47-61 (Publication No. 5360).

MOCHITATE K. et al. (1984): In vivo effects of nitrogen dioxide on membrane constituents in lung and liver of rats; *Environ. Res.* 33, 17-28.

MOCHITATE K. et al. (1986): Activation and increment of alveolar macrophages induced by nitrogen dioxide; *J. Toxicol. Environ. Health* 16, 229-239.

MOHSENIN V. (1987a): Airway responses to nitrogen dioxide in asthmatic subjects; *J. Toxicol. Environ. Health* 22, 371-380.

MOHSENIN V. (1987b): Effect of vitamin C on NO₂-induced airway hyperresponsiveness in normal subjects: a randomized double-blind experiment; *Am. Rev. Respir. Dis.* 136, 1408-1411.

MOHSENIN V. (1988): Airway responses to 2.0 ppm nitrogen dioxide in normal subjects; *Arch. Environ. Health* 43, 242-246.

MOHSENIN V. (1991): Lipid peroxidation and antielastase activity in the lung under oxidant stress: role of antioxidant defenses; *J. Appl. Physiol.* 70, 1456-1462.

MOINARD J. et al. (1994): Effect of inhaled nitric oxide on haemodynamics and Va/Q inequalities in patients with chronic obstructive pulmonary disease; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149, 1482-1487.

MORROW P. E. and UTELL M. J. (1989): Responses of susceptible subpopulations to nitrogen dioxide; Cambridge, MA: Health Effects Institute, Research Report no. 23.

MOSELER M. et al. (1994): Effect of moderate NO₂ air pollution on the lung function of children with asthmatic symptoms; *Environ. Res.* 67 (2), 109-124.

MOTOMIYA K. et al. (1973): The effects of exposure to NO₂ gas on the infection of influenza virus of mouse - long-term experiment in low concentration; *Kankyo Kagaku Kenkyu Hokoku (Chiba Daigak)* 1, 27-33 [in Japanese].

MUELENAER P. et al. (1987): Urinary hydroxyproline excretion in young males exposed experimentally to nitrogen dioxide; In: Seifert B., Esdorn H., Fischer M., Rueden H. and Wegner J., ed., *Indoor air '87 - Proceedings of the 4th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, Berlin, Institute for Water, Soil and Air Hygiene, vol. 2, pp. 97-103.

MUKALA K. et al. (1996): Seasonal exposure to NO₂ and respiratory symptoms in preschool children; *J. Expo. Anal. Environ. Epidemiol.* 6 (2), 197-210.

NAKAJIMA T. and KUSUMOTO S. (1968): Effect of nitrogen dioxide exposure on the contents of reduced glutathion in mouse lung; *Osaka-furitsu Koshu Eisei Kenkyusho Kenkyu Hokoku Rodo Eisei Hen* 6, 17-21 [in Japanese].

NEAS L. M. et al. (1990): The association of indoor nitrogen dioxide levels with respiratory symptoms and pulmonary function in children; In: *Indoor air '90 - Proceedings of the 5th International Conference on Indoor Air Quality and Climate*, Ottawa, Canada, International Conference on Indoor Air Quality and Climate Inc., Vol. 1, pp. 381-386.

NEAS L. M. et al. (1991): Association of indoor nitrogen dioxide with respiratory symptoms and pulmonary function in children; *Am. J. Epidemiol.* 134, 204-219.

NEAS L. M. et al. (1992): Variations in the association between indoor nitrogen dioxide and childhood respiratory symptoms by sampling location, season and source; *Am. Rev. Respir. Dis.* 145, A93.

NEUBERGER M., RABER A. (1983): Unterschiedliche Selektionsraten - falsche Schlüsse bei epidemiologischen Untersuchungen; *Zbl. Bakt. Hyg.* 177, 1B, 539-561.

NEUBERGER M. et al. (1986): Luftverunreinigung, Kochen, Heizen, Passivrauchen und respiratorische Symptomatik; *Mitteilung Österr. Sanitätsverw.* 87, 1-4.

NEUBERGER M. et al. (1995): Combined effects of outdoor and indoor air pollution on lung function of school children; *Archives of Complex Environmental Studies* 7(1-2), 7-11.

NEUBERGER M. et al. (1995 b): Lung functions at school age and chronic exposure to outdoor and indoor air pollution. *Proc. 10th World Clean Air Congress, IUAPPA, Helsinki 1995*, 620.1-620.4

NEUBERGER M. et al. (1997): Die Entwicklung der Linzer Luftqualität und der Lungenfunktion von Schülern; *Atemw.-Lungenkrkh.* 23 (1. Suppl.), S54-S56.

NEUBERGER M. et al. (1998): Longitudinal study on effects of air quality on lung function growth. *Proc. 11th World Clean Air and Environment Congress, IUAPPA, Durban 1998*, 14B2.1-14B2.6

OBERFELD G. et al. (1996): Erste Salzburger Kindergesundheitsuntersuchung; Hsgb: Amt der Salzburger Landesregierung.

ODA H. et al. (1980a): Lifetime exposure to 2.4 ppm nitric oxide in mice; *Environ. Res.* 22, 254-263.

ODA H. et al. (1980b): Reaction of haemoglobin with nitric oxide and nitrogen dioxide in mice; *J. Toxicol. Environ. Health* 6, 673-678.

ODA H. et al. (1981): Alterations of nitrite and nitrate concentrations in the blood of mice exposed to nitrogen dioxide; *Environ. Res.* 25, 294-301.

OGSTON S. A. et al. (1985): The Tayside infant morbidity and mortality study: effect on health of using gas for cooking; *Br. Med. J.* 290, 957-960.

OREHEK J. et al. (1976): Effect of short-term, low-level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients; *J. Clin. Invest.* 57, 301-307.

OVERTON J. H. Jr. (1984): Physicochemical processes and the formulation of dosimetry models; In: Miller F. J. and Menzel D. B. ed. *Fundamentals of extrapolation modelling of inhaled toxicants: ozone and nitrogen dioxide*; Washington, DC, Hemisphere Publishing Corporation, pp. 93-114.

ÖAW (1988): Österreichische Akademie der Wissenschaften, KRL: Stickstoffoxide in der Atmosphäre - Luftqualitätskriterien NO₂; Bundesministerium für Umwelt, Jugend und Familie (Hrsg.), Wien.

PERSHAGEN G. et al. (1995): Air pollution involving nitrogen dioxide exposure and wheezing bronchitis in children; *Int. J. Epidemiol.* 24 (6), 1147-1153.

PETERS S. G., HYATT R. E. (1986): A canine model of bronchial injury induced by nitric acid: lung mechanics and morphologic features; *Am. Rev. Respir. Dis.* 133, 1049-1054.

PILOTTO L. S. J. (1994): Indoor nitrogen dioxide exposure and respiratory illness in children; Canberra, Australian National University (Thesis submitted for the degree of Doctor of Philosophy).

POSIN C. et al. (1978): Nitrogen dioxide inhalation and human blood biochemistry; *Arch. Environ. Health* 33, 318-324.

- PÖNKÄ A. (1991): Asthma and low level air pollution in Helsinki. *Arch. Environ. Health* 46, 262-270.
- REBMANN H. et al. (1991): Croup and air-pollution: results of a two-year prospective longitudinal study; *Zentr.bl. Hyg. Umweltmed.* 192, 104-115.
- REHN T. et al. (1982): Mucociliary transport in the lung and nose after exposure to nitrogen dioxide; Vallingby, Swedish State Power Board (Project KHM Technical Report No. 40), (in Swedish).
- RICHTERS A. and DAMJI K. S. (1988): Changes in T-lymphocyte subpopulations and natural killer cells following exposure to ambient levels of nitrogen dioxide; *J. Toxicol. Environ. Health* 25, 247-256.
- RICHTERS A., DAMJI K. S. (1990): The relationship between inhalation of nitrogen dioxide, the immune system and progression of a spontaneously occurring lymphoma in AKR mice; *J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol.* 10, 225-230.
- ROBERTSON A. et al. (1982): An investigation of the adsorption of oxides of nitrogen on respirable mineral dusts and the effects on their cytotoxicity; *Ann. Occup. Hyg.* 26, 607-624.
- ROBERTSON A. et al. (1984): Exposure to oxides of nitrogen: respiratory symptoms and lung function in British coal miners; *Br. J. Ind. Med.* 41, 214-219.
- ROGER L. J. et al. (1990): Pulmonary function, airway responsiveness and respiratory symptoms in asthmatics following exercise in NO₂; *Toxicol. Ind. Health* 6, 155-171.
- ROMBOUT P. J. A. et al. (1986): Influence of exposure regimen on nitrogen dioxide-induced morphological changes in the rat lung; *Environ. Res.* 41, 466-480.
- ROSSI O. V. J. et al. (1993): Association of severe asthma attacks with weather, pollen and air pollutants; *Thorax* 48, 244-248.
- RUBINSTEIN I. et al. (1990): Short-term exposure to 0.3 ppm nitrogen dioxide does not potentiate airway responsiveness to sulfur dioxide in asthmatic subjects; *Am. Rev. Respir. Dis.* 141, 381-385.
- RUBINSTEIN I. et al. (1991): Effects of 0,0 ppm nitrogen dioxide on circulating and bronchoalveolar lavage lymphocyte phenotypes in healthy subjects; *Environ. Res.* 55, 18-30.
- RUTISHAUSER M. et al. (1990): Association between airway symptoms in young children and NO₂ concentrations in the outside air; *Pneumologie* 44, 245-246.
- SACKNER M. A. et al. (1979): Effects of sodium nitrate aerosol on cardiopulmonary function of dogs, sheep and man; *Environ. Res.* 18, 421-436.
- SAGAI M. et al. (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.
- SAGAI M. et al. (1987): Biochemical effects on combined gases of nitrogen dioxide and ozone: I. Species differences of lipid peroxides and phospholipids in lungs; *Toxicology* 46, 251-265.
- SALOME C. M. et al. (1996): Effect of nitrogen dioxide and other combustion products on asthmatic subjects in a home-like environment; *Eur. Respir. J.* 9 (5), 910-918.
- SAMET J. M. et al. (1993): Health outcomes; In: Nitrogen dioxide and respiratory illness in children, part I. Cambridge, MA: Health Effects Institute; Research Report no. 58.

SANDSTROEM T. et al. (1989): Inflammatory cell response in bronchoalveolar fluid after nitrogen dioxide exposure of healthy subjects; *Am. Rev. Respir. Dis.* 139 (suppl.), A124.

SANDSTROEM T. et al. (1990a): Bronchoalveolar mastocytosis and lymphocytosis after nitrogen dioxide exposure in man: a time-kinetic study; *Eur. Respir. J.* 3, 138-143.

SANDSTROEM T. et al. (1990b): Nitrogen dioxide (NO₂) induced inflammation in the lung, attenuated response after repeated exposures; *Am. Rev. Respir. Dis.* 141 (suppl.), A73.

SCHENKER M. B. et al. (1983): Risk factors for childhood respiratory disease: the effect of host factors and home environmental exposures; *Am. Rev. Respir. Dis.* 128, 1038-1043.

SCHINDLER C. et al. (1998): Association between lung function and estimated average exposure to NO₂ in eight areas of Switzerland; *Epidemiologie* 9/4, 405-411.

SCHLESINGER R. B. (1987a): Effects of intermittent inhalation exposures to mixed atmospheres of NO₂ and H₂SO₄ on rabbit alveolar macrophages; *J. Toxicol. Environ. Health* 22, 301-312.

SCHLESINGER R. B. (1987b): Intermittent inhalation of nitrogen dioxide: effects on rabbit alveolar macrophages; *J. Toxicol. Environ. Health* 21, 127-139.

SCHLESINGER R. B. et al. (1987): Effects of repeated exposure to nitrogen dioxide and sulfuric acid mist alone or in combination on mucociliary clearance from the lungs of rabbits; *Environ. Res.* 44, 294-301.

SCHLESINGER R. B. et al. (1990): Pulmonary arachidonic acid metabolism following acute exposures to ozone and nitrogen dioxide; *J. Toxicol. Environ. Health* 31, 275-290.

SCHLESINGER R. B. et al. (1991): Effects of repeated exposure to ozone and nitrogen dioxide on respiratory tract prostanoids; *Inhal. Toxicol.* 3, 27-36.

SCHWARTZ J. (1989): Lung function and chronic exposure to air pollution: a cross-sectional analysis of NHANES II; *Environ. Res.* 50, 309-321.

SCHWARTZ J. et al. (1991): Air pollution and acute respiratory illness in five German communities; *Environ. Res.* 56, 1-14.

SEIDLER A. et al. (1996): NO₂-Konzentration der Außenluft und ambulante Arztkontakte asthmakranker Kinder; *Pneumologie* 50, 889-894.

SELGRADE M. K. et al. (1981): Effect of NO₂ inhalation and vitamin C deficiency on protein and lipid accumulation in the lung; *Environ. Res.* 26, 422-437.

SHALAMBERIDZE O. P. and TSERETELI N. T. (1971): Effect of low concentrations of sulfur and nitrogen dioxides on the oestral cycle and reproductive functions of experimental animals; *Hyg. Sanit. (USSR)* 36, 178-182.

SHERWIN R. P. and CARLSON D. A. (1973): Protein content of lung lavage fluid of guinea pigs exposed to 0.4 ppm nitrogen dioxide: disc-gel electrophoresis for amount and types; *Arch. Environ. Health* 27, 90-93.

SHERWIN R. P. and LAYFIELD L. J. (1974): Proteinuria in guinea pigs exposed to 0.5 ppm nitrogen dioxide; *Arch. Environ. Health* 28, 336-341.

SHERWIN R. P. and RICHTERS V. (1982): Hyperplasia of type 2 pneumocytes following 0.34 ppm nitrogen dioxide exposure: quantisation by image analysis; *Arch. Environ. Health* 37, 306-315.

- SHERWIN R. P. et al. (1973): Hypertrophy of alveolar wall cells secondary to an air pollutant: a semi-automated quantization; *Arch. Environ. Health* 26, 297-299.
- SMITH W. et al. (1992): Nitrogen dioxide and carbon monoxide intoxication in an indoor ice arena - Wisconsin, 1992; *Morb. Mortal. Wkly. Rep.* 41, 383-385.
- SPEIZER F. E. et al. (1980): Respiratory disease rates and pulmonary function in children associated with NO₂ exposure; *Am. Rev. Respir. Dis.* 121, 3-10.
- STACY R. W. et al. (1983): A survey of effects of gaseous and aerosol pollutants on pulmonary function of normal males; *Arch. Environ. Health* 38, 104-115.
- STARA J. F. et al. (1980): Long-term effects of air pollutants in canine species; Cincinnati, Ohio, US-EPA, Office of Health and Environmental Assessment, Environmental Criteria and Assessment Office (EPA-600/8-80-014).
- STAVERT D. M., LEHNERT B. E. (1990): Nitric oxide and nitrogen dioxide as inducers of acute pulmonary injury when inhaled at relatively high concentrations for brief periods; *Inhalation Toxicol.* 2, 53-67.
- STRAND V. et al. (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.
- STRAND V. et al. (1997): Nitrogen dioxide exposure enhances asthmatic reaction to inhaled allergen in subjects with asthma; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 155, 881-887.
- STUDNICKA M. et al. (1997): Traffic-related NO₂ and the prevalence of asthma and respiratory symptoms in seven year olds; *Eur. Respir. J.* 10, 2275-2278.
- SUZUKI T. et al. (1986): Decreased phagocytosis and superoxide anion production in alveolar macrophages of rats exposed to nitrogen dioxide; *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 15, 733-739.
- TABACOVA S., BALABAEVA L. (1988): Nitrogen dioxide embryotoxicity and lipid peroxidation; 16th Conference of the European Teratology Society, 19-22 September 1988, Baveno, Italy; *Teratology* 38, 29A.
- TABACOVA S. et al. (1984): Nitrogen dioxide: Maternal and fetal effects; In: Abstracts of the 25th Congress of the European Society of Toxicology, Budapest, Hungary, 11-14 June 1984, p 40.
- TABACOVA S. et al. (1985): Postnatal effects of maternal exposure to nitrogen dioxide; *Neurobehav. Toxicol. Teratol.* 7, 785-789.
- TAKAHASHI Y. et al. (1986): Subacute effects of nitrogen dioxide on membrane constituents of lung, liver and kidney of rats; *Environ. Res.* 41, 184-194.
- TSUDA H. et al. (1981): Chromosomal aberrations and sister-chromatid exchanges induced by gaseous nitrogen dioxide in cultured Chinese hamster cells; *Mutat. Res.* 89, 303-309.
- US-EPA (1993): Air Quality Criteria for Oxides of Nitrogen; Volume I, II, III; EPA/600/8-91/049F, Washington DC.
- UTELL M. J. et al. (1979): Airway reactivity to nitrates in normal and mild asthmatic subjects; *J. Appl. Physiol. Respir. Environ. Exercise Physiol.* 46, 189-196.
- VEDAL S. et al. (1987): Daily air pollution effects on children's respiratory symptoms and peak expiratory flow; *Am. J. Public Health* 77, 694-698.

VOLLMUTH T. A. et al. (1986): Changes in early alveolar particle clearance due to single and repeated nitrogen dioxide exposures in the rabbit; *J.Toxicol. Environ. Health* 19, 255-266.

VON NIEDING G. und WAGNER H. M. (1977): Experimental studies on the short-term effect of air pollutants on pulmonary function in man: two-hour exposure to NO₂, O₃ and SO₂ alone and in combination; In: Kasuga S., Suzuki N., Yamada T., Kimura G., Inaga K., Onoe K. eds., *Proceedings of the fourth international clean air congress*; May; Tokyo, Japan, Japanese Union of Air Pollution Prevention Associations, pp. 5-8.

VON NIEDING G., WAGNER H. M. (1979): Effects of NO₂ on chronic bronchitis; *Environ. Health Perspect.* 29, 137-142.

VON NIEDING G. et al. (1970): Absorption of NO₂ in low concentrations in the respiratory tract and its acute effects on lung function and circulation; presented at the Second International Clean Air Congress, Washington, DC (Paper No. MB-15G).

VON NIEDING G. et al. (1973a): Studies of the acute effects of NO₂ on lung function: influence on diffusion, perfusion and ventilation in the lungs; *Int. Arch. Arbeitsmed.* 31, 61-72.

VON NIEDING G. et al. (1973b): Investigation of the acute effect of nitrogen monoxide on lung function in man; In: *Proceedings of the Third International Clean Air Congress*, October, Düsseldorf, Federal Republic of Germany, Society of German Engineers, pp A14-A16.

VON NIEDING G. et al. (1979): Controlled studies of human exposure to single and combined action of NO₂, O₃ and SO₂; *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 43, 195-210.

VON NIEDING G. et al. (1980): Effect of experimental and occupational exposure to NO₂ in sensitive and normal subjects; In: Lee S. D. ed., *Nitrogen oxides and their effects on health*, Ann Arbor, MI: Ann Arbor Science Publishers, Inc., pp. 315-331.

WAGNER H.-M. (1970): Absorption von NO und NO₂ in MIK- und MAK-Konzentrationen bei der Inhalation; *Staub Reinhalt. Luft* 30, 380-381.

WARE J. H. et al. (1984): Passive smoking, gas cooking and respiratory health of children living in six cities; *Am. Rev. Respir. Dis.* 129, 366-374.

WATANABE H. et al. (1980): Combined effects of nitrogen oxides and ozone on mice; *Ann Arbor Science Publishers Inc.*, 181-189.

WHO (1997): *Nitrogen Oxides (Second Edition)*; Environmental Health Criteria 188, Geneva.

YOSHIDA K., KASAMA K. (1987): Biotransformation of nitric oxide; *Environ. Health Perspect.* 73, 201-206.

YOSHIDA K. et al. (1980a): Metabolic fate of nitric oxide; *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 46, 71-77.

YOSHIDA K. et al. (1980b): The effects of exposure to NO or NO₂ and an antigen on the breathing curve pattern in guinea pigs; *Environ. Res.* 21, 458-466.

ZAPOL W. M. et al. (1994): Nitric oxide and the lung; *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149, 1375-1380.

ZWICK H. et al. (1988): Häufigkeit bronchialer Hyperreaktivität von Grundschulkindern; *Prax. Klin. Pneumol.* 42, 459-464.

13. WIRKUNGSBEZOGENE IMMISSIONSGRENGKONZENTRATIONEN

13.1 EINLEITUNG

Luftqualitätskriterien beschreiben die Ergebnisse wissenschaftlicher Arbeiten, welche die Zusammenhänge zwischen Immissionen und den durch sie verursachten Effekten betreffen. Derartige Studien wurden durch verschiedene Institutionen zusammengestellt und bilden auch eine Grundlage der vorliegenden Kriterien (WHO 1997, EPA 1993).

Am Beginn der Überlegungen stehen Dosis-Wirkungsbeziehungen. Sie stellen vereinfacht die Abhängigkeit des Ausmaßes der Wirkung von der Höhe der Schadstoffkonzentration und der Expositionszeit dar. Diese Dosis-Wirkungsbeziehungen sollten für alle denkbaren Rezeptoren (Wirkobjekte) vorliegen. Sie sind jedoch nur für einzelne Rezeptoren und hier nur für bestimmte Konzentrationsbereiche und Expositionszeiten bekannt. Dieses zwar unvollständige, aber dennoch umfangreiche Datenmaterial dient als Grundlage für die Abschätzung derjenigen Dosis eines Schadstoffes, bei deren Nichtüberschreitung ein weitgehender Schutz des jeweiligen Rezeptors bzw. einer bestimmten Rezeptorengruppe gewährleistet ist. Diese Dosen werden wirkungsbezogene Immissionsgrenzkonzentrationen genannt und als Kombination von Konzentration und Mittelungszeitraum angegeben. Sie werden in ihrer Gesamtheit nicht unbedingt den in der Immissionsstruktur vorgegebenen Verhältnissen entsprechen.

Unter den möglichen Untersuchungen über Wirkungen von Schadstoffen liefern kontrollierte Studien Informationen über Kurzeffekte, während epidemiologische Studien auch Langzeiteffekte erfassen können. Einschränkend muß jedoch darauf hingewiesen werden, daß in epidemiologischen Studien immer die Wirkung der Summe aller im jeweiligen Untersuchungsgebiet auftretenden Schadstoffe erfaßt wird, und andererseits die Expositionsdaten die bestehende Situation repräsentieren und damit eine Nullexposition für (eine repräsentative Anzahl an) Probanden, die als Kontrollgruppe fungieren können, nicht realisierbar ist. Daraus folgt, daß die Ermittlung eines Schwellenwertes einer Schadstoffkonzentration, unter dem negative Effekte mit Sicherheit ausschließbar sind, nur dann gelingen kann, wenn der Schadstoff in seinem Auftreten lokal begrenzt ist, und damit eine nicht exponierte Kontrollgruppe definierbar ist oder deren Exposition zumindest deutlich unterhalb der Wirkschwelle liegt. Bei NO₂ handelt es sich jedoch um eine in der Luft ubiquitär auftretende Substanz, die besonders im dicht besiedelten Gebiet in Konzentrationen vorliegt, die bereits zu Auswirkungen führen können. Somit ist mittels epidemiologischer Studien im konkreten Fall immer nur ein Vergleich zwischen verschiedenen - mit NO₂ unterschiedlich belasteten - Populationen möglich. Aufgrund der Ergebnisse der bisher vorliegenden epidemiologischen Arbeiten ist ein völlig unbedenklicher Konzentrationsbereich nicht mit Sicherheit definierbar (Schwartz 1989). Zur Festlegung von wirkungsbezogenen Immissionsgrenzkonzentrationen insbesondere als Langzeitmittel-

werte müssen daher alle vorliegenden Erkenntnisse im Niedrigdosisbereich in ihrer direkten und indirekten Aussage zusammengeführt und beurteilt werden.

13.2 ZUSAMMENFASSUNG DER WIRKUNG AUF MENSCH UND TIER

Aus den vorliegenden Übersichtstudien folgt, daß Stickstoffdioxid gegenüber allen anderen Stickstoffoxiden bei den in der Außenluft vorkommenden Konzentrationen die größte Bedeutung zukommt. Hinsichtlich des allgemeinen Wirkungscharakters von NO₂ besitzt - in kontrollierten Studien - die Konzentration als Toxizitätsparameter eine höhere Wertigkeit als die Expositionsdauer, so daß eine Kurzzeiteexposition bei hohen Konzentrationen effektvoller ist als eine Langzeiteexposition bei niedrigen Konzentrationen (Suess 1985). Kurzzeitige Einwirkungen hoher Konzentration beeinflussen die Abwehrmechanismen signifikant nachteilig und führen außerdem zu einer Verschlechterung bereits bestehender Krankheitsbilder (Asthma bronchiale, chronische Bronchitis).

Als schlecht wasserlösliches Reizgas entfaltet NO₂ sowohl beim Menschen als auch beim Tier seine pathophysiologischen Wirkungen primär im Bereich der unteren Atemwege und im Alveolarbereich. Diese Wirkungen bestehen vor allem in Funktionsstörungen der Ventilation. Schon bei relativ niedrigen Konzentrationen des Reizgases werden die Schleimhaut und tieferliegende Strukturen der Bronchien, Bronchiolen sowie der Alveolarwand geschädigt. Diese primären Funktionsstörungen haben, je nach Intensität, sekundäre Folgen, die in klinischen Studien nachweisbar sind. Beim Menschen sind dies

- negative Beeinflussung der Lungenfunktion im Sinne einer Obstruktion und Zunahme der Empfindlichkeit gegenüber bronchokonstriktorisch wirkenden Einflüssen,
- Schädigung von Zellen des Atemtraktes durch Veränderung der Zellmembran, durch Beeinflussung des Abwehrsystems mögliche Erhöhung der Infektanfälligkeit,
- Veränderung der zellulären und chemischen Bestandteile der Bronchialflüssigkeit,

und beim Versuchstier

- Erhöhung der Infektanfälligkeit durch Beeinflussung des Immunsystems,
- Schädigung von Zellen des Atemtraktes durch Veränderung der Zellmembran,
- Veränderung des Zellstoffwechsels,
- Veränderungen des Lungeninterstitiums mit Entwicklung einer Lungenfibrose,
- Entwicklung eines Lungenemphysems,
- negative Beeinflussung der Lungenfunktion im Sinne einer Obstruktion,
- negativer Einfluß auf die Nachkommenschaft (Embryotoxizität).

Hinsichtlich der Berücksichtigung von Ergebnissen aus tierexperimentellen Untersuchungen ist die Frage offen, inwieweit diese Daten direkt auf den Menschen extrapolierbar sind: Unterschiede in der Lungenarchitektur, der Abwehrlage und auch der Atemtechnik sowie die sehr hohe Keimzahl bei diesen Versuchen sind u.a. zu berücksichtigen.

Weiters ist festzuhalten, daß bei den Tierversuchen vorwiegend die Wirkung von NO_2 allein untersucht wurde (Wagner 1984). Die in der Realität vorliegende, gleichzeitige Belastung mit einer Vielzahl weiterer Komponenten ist im Experiment nicht nachvollziehbar. Für den betroffenen Menschen sind somit die in der realen Umwelt gegebenen Belastungsverhältnisse auf jeden Fall ungünstiger. Diesem Faktum ist bei einer Risikoextrapolation Rechnung zu tragen.

Aus epidemiologischen Studien läßt sich die Erkenntnis gewinnen, daß NO_2 sowohl bei Kindern als auch Erwachsenen einen negativen Einfluß auf den Atemtrakt hat, wobei Kinder häufiger Symptome von seiten des (unteren) Respirationstraktes wie Husten mit Auswurf, Bronchitis, Asthma bronchiale oder Pneumonie zeigten. Auch die Erkrankungsdauer ist mit einer Zunahme der NO_2 -Konzentration korreliert. Weiters konnten negative Einflüsse auf die Lungenfunktion und die bronchiale Hyperreaktivität von Kindern festgestellt werden. Tritt eine erhöhte NO_2 -Belastung in einer Phase starken Lungenwachstums auf, so kann ein negativer Einfluß auf die Lungenfunktion (besonders der kleinen Atemwege) dieser Kinder nachgewiesen werden.

Auch bei Erwachsenen zeigte sich eine positive Korrelation zwischen NO_2 -Belastung und Symptomen von seiten des Respirationstraktes sowie ein negativer Einfluß auf die Lungenfunktion (Obstruktion).

13.3 ZUSAMMENFASSUNG DER WIRKUNG AUF PFLANZEN UND ÖKOSYSTEME

Die Wirkungen von atmosphärischen Stickstoffoxiden auf Pflanzen können sowohl direkt auf die oberirdischen Organe als auch indirekt über den Boden erfolgen. Stickstoff ist ein für Pflanzen essentielles Element, das entweder in Form des Ammonium-Ions (NH_4^+) oder des Nitrat-Ions (NO_3^-) aufgenommen wird. Bei der Beurteilung der Wirkungen von Stickstoffoxiden muß berücksichtigt werden, daß Pflanzen mit Enzymsystemen (Reduktasen) ausgestattet sind, die ihnen die Metabolisierung der Stickstoffoxide durch Reduktion ermöglichen. Bei vielen Pflanzen, wie z.B. Bäumen, erfolgt die Reduktion bereits in den Wurzeln. Die Reduktion der aus der Atmosphäre aufgenommenen Stickstoffoxide, unter denen NO_2 die höchste Toxizität aufweist, muß dagegen in den Blattorganen erfolgen und ist als energiefordernder Prozeß stark von der physiologischen Aktivität der Pflanzen abhängig. NO_2 -Einwirkung kann zwar die Bildung der Nitratreduktase induzieren, doch bei entwicklungs- oder umweltbedingter allgemein geringer physiologischer Aktivität der Pflanzen, wie z.B. während der Nacht oder in den Wintermonaten, sind die Voraussetzungen für die Metabolisierung eingeschränkt bzw. nicht gegeben. Die Empfindlichkeit der Pflanzen gegenüber Stickstoffoxiden ist daher sowohl im Tages- als auch im Jahresverlauf unterschiedlich. Dies findet seinen Niederschlag in den gegenüber dem Halbstundenmittelwert für NO_2 ($200 \mu\text{g}/\text{m}^3$) deutlich geringeren Werten für den Tagesmittelwert ($80 \mu\text{g}/\text{m}^3$) und den Jahresmittelwert ($30 \mu\text{g}/\text{m}^3$). In Kombination mit Schwefeldioxid und Ozon wirkt NO_2 synergistisch. Der über die Atmosphäre erfolgende langfristige Stickstoffeintrag in terrestrische und aquatische Ökosysteme, der derzeit in Österreich jährlich etwa zwischen 15 und mehr als 50 kg N pro ha anzunehmen ist, führt zu einer Beeinflussung des Ernährungszustandes von Pflanzen, woraus sich positive und negative Auswirkungen ergeben können. Der verbesserten Stickstoffversorgung von Pflanzen, die z.B. bei Bäumen zu einem verstärkten Kronenwachstum und somit zu einer Vergrößerung des Sproß-/Wurzelverhältnisses führen kann, stehen eine Reihe von negativen Auswirkungen gegenüber. Vermehrte Stickstoffzufuhr kann den Nährstoffhaushalt ungünstig durch Verdünnung anderer Nährelemente beeinflussen, die Frost- und Trockenhärte herabsetzen und Veränderungen in der Zusammensetzung von Pflanzenbeständen durch Förderung stickstoffangepaßter Pflanzenarten zu bewirken. Speziell nährstoffarme Biotope wie z.B. oligotrophe Moore und Heidelandschaften, sind durch Eutrophierung gefährdet. Ein wirksamer Schutz der Vegetation vor Eutrophikation ist nur durch Einhaltung sehr niedriger Langzeitmittelwerte (Jahresmittelwert) sichergestellt.

13.4 ZUSAMMENFASSUNG DER WIRKUNGEN AUF MATERIALIEN

Stickstoffoxide sind direkt oder indirekt an der Schädigung verschiedener Materialien beteiligt. Eine systematische Grundlagenforschung über Wirkungsweisen der Stickstoffoxide mit verschiedenen Materialarten fehlt allerdings weitgehend. Es gibt keinen Befund, aus welchem eine wirkungsbezogene Immissionsgrenzkonzentration für Materialschäden abgeleitet werden kann.

13.5 WIRKUNGSBEZOGENE IMMISSIONSGRENZKONZENTRATIONEN FÜR STICKSTOFFDIOXID

Basierend auf dem überarbeiteten Kapitel 6 und den bestehenden Kapiteln 7 bis 9 werden die in Tab. 13.1 für Stickstoffdioxid angegebenen wirkungsbezogenen Immissionsgrenzkonzentrationen einschließlich ihrer Mittelungszeiträume abgeleitet. Für den Schutz des Menschen wurde der TMW von $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (ÖAW 1988) auf $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ herabgesetzt und ein JMW von $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ neu eingeführt.

Tab. 13.1: Wirkungsbezogene Immissionsgrenzkonzentrationen für NO_2 in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (ppb)

	HMW	TMW	JMW
zum Schutz des Menschen	200 (105)	80 (42)	30 (16)
zum Schutz der Vegetation	200 (105)	80 (42)	30 (16)*

*) unter Berücksichtigung von Kombinationswirkungen und der erhöhten Empfindlichkeit der Vegetation in der Winterperiode

Dazu ist zu bemerken, daß bei den zum Schutz der Vegetation angegebenen Werten u.a. folgende Aspekte nicht berücksichtigt wurden:

- Stickstoffeintrag auch durch andere Stickstoffverbindungen
- Schutz besonders empfindlicher Pflanzengesellschaften
- ökosystemare Zusammenhänge (z.B. Nahrungsketten)

Die Umsetzung dieser Effekte in wirkungsbezogene Immissionsgrenzkonzentrationen ist bei dem derzeitigen Stand des Wissens noch nicht möglich: als Zielvorstellung könnten aber für NO_2 Halbstundenmittelwerte von $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (42 ppb), Tagesmittelwerte von $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (21 ppb) und Jahresmittelwerte von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (5 ppb) genannt werden (EC 1980).

13.6 BEGRÜNDUNG DER WIRKUNGSBEZOGENEN IMMISSIONSGRENZKONZENTRATIONEN

13.6.1 Begründung aus humanhygienischer Sicht

Von den vielen in der Atmosphäre auftretenden Stickstoffoxiden besitzt NO_2 die größte humantoxikologische Bedeutung; die Festlegung von wirkungsbezogenen Immissionsgrenzkonzentrationen erfolgt daher nur für NO_2 . Im allgemeinen ist davon auszugehen, daß durch die Einhaltung dieser WIK's für NO_2 auch schädigende Wirkungen anderer Stickstoffoxide verhindert werden.

Bei der Festsetzung von WIK's müssen sowohl Kurzzeit- als auch Langzeitwirkungen in Betracht gezogen werden. Kurzzeitexpositionen sind in ihrer Höhe unbedingt zu begrenzen, da relativ hohe Konzentrationen, auch wenn sie nur kurzfristig einwirken, zu gesundheitlichen Beeinträchtigungen führen können (z.B. Auslösung von Asthmaanfällen). Langzeitexpositionen müssen begrenzt werden, um die Auslösung von Krankheiten oder nachteilige Effekte auf den Verlauf von bestehenden Krankheiten zu verhindern und eine unbeeinträchtigte Entwicklung physiologischer Funktionen zu ermöglichen.

Aus den referierten Studien über Auswirkungen von Stickstoffoxiden auf den Menschen ergibt sich, daß der niedrigste wissenschaftlich abgesicherte Wert aus kontrollierten Laboruntersuchungen im Hinblick auf akute Kurzzeitwirkungen bei $560 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$ liegt. Bei dieser Konzentration sind statistisch signifikante Lungenfunktionsveränderungen bei gesunden und kranken Personen nachweisbar. Dieser Wert kann also als niedrigstes beobachtetes Wirkungsniveau von NO_2 für kurzzeitige Lungenfunktionsänderungen angesehen werden. Im Hinblick auf die derzeit vorliegenden Ergebnisse hat die WHO in den allerdings noch nicht veröffentlichten revidierten Air Quality Guidelines for Europe einen Kurzzeitwert von $200 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$ als Einstundenmittelwert vorgeschlagen (WHO 1995).

Biochemische Veränderungen (Anstieg von Glutathion) können ab Konzentrationen von etwa $380 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$ ausgelöst werden, wobei sich diese Veränderungen sehr schnell einstellen. Die biologische Relevanz ist zum Teil noch unklar, doch kann angenommen werden, daß diese Veränderungen frühe Hinweise auf Zellschäden sind.

Bei Untersuchungen an sensiblen Gruppen wie Bronchitikern und Asthmatikern konnte von zwei Autoren eine geringe, nicht signifikante Zunahme des Atemwegswiderstandes ab Konzentrationen von $190 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$ gefunden werden. Gleichzeitig wurde eine gesteigerte Empfindlichkeit gegenüber bronchokonstriktorisches Medikamenten beobachtet.

Die für den Menschen in diesem Luftqualitätskriterium abgeleitete wirkungsbezogene Immissionsgrenzkonzentration liegt als Halbstundenmittelwert bei $200 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$. Bei der Festlegung wurden dabei auch Ergebnisse von Untersuchungen berücksichtigt, bei denen im Bereich des in diesem Kriterium vorgeschlagenen Kurzzeitwertes Tendenzen zu funktionellen Veränderungen, auch im Rahmen von Kombinationswirkungen, feststellbar waren, wobei aber diese Ergebnisse nicht signifikant waren. Im Hinblick auf eine Schutzwirkung für die Allgemeinbevölkerung erscheint es aber gerechtfertigt, auch diese Arbeiten als Hinweis für die Festlegung von wirkungsbezogenen Immissionsgrenzkonzentrationen zu verwenden und im Sinne eines erforderlichen Sicherheitsspielraumes zu interpretieren.

Bei Nichtüberschreiten der vorgeschlagenen wirkungsbezogenen Immissionsgrenzkonzentrationen für NO_2 werden indirekt auch Auswirkungen anderer Stickstoffoxide mitberücksichtigt. Es soll jedoch festgehalten werden, daß in bestimmten Situationen, insbesondere in Quellnähe, NO -Konzentrationen auftreten können, welche diejenigen von NO_2 weit übersteigen.

In der Literatur (z.B. Von Nieding und Wagner 1975) werden für beginnende Funktionsänderungen im Atemtrakt Konzentrationen für NO angegeben, die 3- bis 10-mal höher sind als für NO_2 . Eine zusätzliche Auswirkung von NO wäre also nur dann zu erwarten, wenn die NO -Konzentration die NO_2 -Konzentration um ein Mehrfaches übersteigt. Diese Überlegungen können auch durch Grenzwertfestsetzungen in anderen Ländern gestützt werden. In den Fällen, wo getrennte Festlegungen von NO - und NO_2 -Grenzwerten erfolgten, ist der NO -Grenzwert um das 2- bis 5-fache höher angesetzt.

Diese schon in den Luftqualitätskriterien NO_2 (ÖAW 1988) formulierten Aussagen über die kurzzeitigen Wirkungen von NO_2 auch im Hinblick auf eine Interpretation als Leitsubstanz können im wesentlichen aufrecht erhalten werden. Neuere klinische bzw. Zeitreihen-Studien, die eine Absenkung des bestehenden Kurzzeitmittelwertes begründen würden, liegen nicht vor. Der seit 1988 bestehende, durch zwei Studien (Orehek et al. 1976, Hazucha et al. 1982) gestützte, maximale HMW von $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (105 ppb) bedeutet auch für sensible Gruppen die Hintanhaltung akuter, negativer Auswirkungen, wobei zu beachten ist, daß aus einsichtigen Gründen über schwer vorgeschädigte Personen (z.B. schwere Asthmatiker) keine experimentellen Daten verfügbar sind.

Obwohl die toxikologischen Daten eine Begrenzung des Tagesmittels nicht unmittelbar unterstützen, ist im Hinblick auf wiederkehrende Spitzen eine Begrenzung des Tagesmittels auf $80 \mu\text{g}/\text{m}^3$ sinnvoll. Insbesondere bezüglich einer Verringerung der Infektionsresistenz zeigen wiederkehrende Konzentrationsspitzen negative Auswirkungen.

Die Auswirkungen von Langzeitexpositionen können aus epidemiologischen Studien abgeleitet werden. Die Expositionsmuster aus Außenluft- und Innenraum-Expositionen sind nicht gleichartig und können zu unterschiedlichen Schlußfolgerungen führen. Für den Indikatorwert von NO_2 spricht, daß trotz unterschiedlicher Störfaktoren bei Außen- und Innenraum-Expositionen ähnliche Wirkungen bei vergleichbaren Konzentrationserhöhungen von NO_2 gefunden wurden.

Sowohl im indoor-Bereich als auch für outdoor-Belastungen durch NO_2 finden sich Anzeichen einer schädigenden Wirkung auf den Atemtrakt. Metaanalysen mehrerer indoor-Studien konnten eine statistisch signifikante Zunahme der Häufigkeit von Symptomen des Respirationstraktes um etwa 20-30% bei Kindern nachweisen, wenn die Innenraumlufkonzentration von NO_2 um ca. $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ höher lag als bei der Kontrollgruppe. Absolutkonzentrationen im Innenraum, die zu einer statistisch signifikanten Erhöhung der Erkrankungshäufigkeit des Respirationstraktes von Kindern führen, werden mit $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ angegeben (Berwick et al. 1989, Leaderer et al. 1986).

In mehreren Studien werden auch bei Außenluftkonzentrationen von NO_2 über $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ negative Auswirkungen beschrieben. Dabei zeigten sich eine signifikante Zunahme von Arztkontakten wegen asthmaassoziierter Symptome bei Kindern ab einer NO_2 -Konzentration von $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in Jahresmittel und signifikante Lungenfunktionsverluste ab $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ im Halbjahresmittel, wobei die besten Werte der Lungenfunktionsparameter dann ermittelt wurden, wenn die mittlere NO_2 -Expositionskonzentration unterhalb von $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lag. Die niedrigste NO_2 -Konzentration, die möglicherweise asthmaassoziierte Symptome hervorzurufen vermag, wurde von Oberfeld et al. (1996) und Studnicka et al. (1997) mit $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ angegeben. Braun-Fahrländer et al. (1989) bzw. Rutishauser et al. (1990) beschrieben eine statistisch signifikante Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen Symptomen des Respirationstraktes von Kindern und der NO_2 -Konzentration in der Außenluft. Auch hier zeigte sich eine Zunahme der Häufigkeit von Symptomen ab $30 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{NO}_2$.

Aufgrund dieser Untersuchungen läßt sich ab einer Langzeitkonzentration von etwa $30 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eine negative Beeinflussung der menschlichen Gesundheit durch NO_2 insbesondere bei Kindern nicht mehr ausschließen.

13.6.2 Begründung aus pflanzenphysiologischer Sicht

Die Wirkungen der aus der Atmosphäre stammenden Stickstoffoxide auf Pflanzen können nur unter Beachtung pflanzenphysiologischer und ökosystemarer Zusammenhänge beurteilt werden.

Folgende vier Aspekte wurden bei der Festlegung der wirkungsbezogenen Immissionsgrenzkonzentrationen für NO_2 zum Schutz der Vegetation besonders berücksichtigt, und zwar:

NO_2 kann von physiologisch aktiven Pflanzen durch enzymatische Umwandlung in den normalen Stickstoffwechsel der Pflanzen einbezogen und dadurch entgiftet werden. Eine wesentliche Rolle spielen dabei die Nitrat- und Nitritreduktasen, deren Aktivität durch NO_2 stimuliert wird. In Zeiten physiologischer Ruhe, wie z.B. während der Nacht oder im Winter, funktioniert dieser Entgiftungsmechanismus allerdings nur unzureichend oder gar nicht, so daß physiologisch wenig aktive Pflanzen eine besondere Empfindlichkeit gegenüber NO_2 aufweisen. Dieses Verhalten gegenüber NO_2 unterscheidet sich wesentlich von dem gegenüber anderen Schadstoffen wie z.B. SO_2 oder Fluoriden, die dann besonders gefährlich sind, wenn die Pflanzen physiologisch sehr aktiv sind.

Für die Festlegung wirkungsbezogener Immissionsgrenzkonzentrationen folgt daraus, daß Pflanzen kurzfristig höhere Konzentrationen von NO_2 in physiologisch aktiven Phasen relativ gut verkraften können, was sich in dem zur Begrenzung von Spitzenbelastungen vorgeschlagenen Halbstundenmittelwert von $200 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$ widerspiegelt. Der Tagesmittelwert von $80 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$ dagegen berücksichtigt bereits die unterschiedliche physiologische Aktivität der Pflanzen im Verlauf von 24 Stunden; der Jahresmittelwert von $30 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$ ist so niedrig angesetzt, um einen Schutz der Vegetation auch während der Wintermonate zu gewährleisten.

Da Stickstoffoxide in der Atmosphäre häufig in Kombination mit anderen luftverunreinigenden Komponenten auftreten, sind die vorgeschlagenen wirkungsbezogenen Immissionsgrenzkonzentrationen für längere Zeiträume (Jahresmittelwert) auch im Hinblick auf mögliche Synergismen zu sehen. Als besonders phytotoxisch hat sich die Kombination von NO_2 mit geringen Dosen von SO_2 und Ozon erwiesen, wobei dafür vor allem die durch SO_2 und O_3 hervorgerufene Beeinträchtigung der Nitrat- und Nitritreduktasen verantwortlich sein dürfte.

Da NO_2 durch photochemische Prozesse in der Atmosphäre zur Bildung von sekundären Luftverunreinigungen führen kann (z.B. zu O_3 und PAN), die hinsichtlich ihrer Phytotoxizität die Vorläufersubstanz NO_2 weit übertreffen, muß durch eine entsprechende Festlegung der wirkungsbezogenen Immissionsgrenzkonzentration für NO_2 die Konzentration dieser sekundären Luftschadstoffe begrenzt werden (ÖAW 1989).

Die Deposition von Stickstoffoxiden und deren Folgeprodukten aus der Atmosphäre in terrestrische und aquatische Ökosysteme kann längerfristig zu einer Eutrophierung führen, die sich in einer

Veränderung der Artenzusammensetzung, verbunden mit einem Verlust der Artenvielfalt, aber auch in einer Herabsetzung der Frosthärte und der Trockenresistenz von Pflanzen widerspiegelt. Besonders gefährdet sind Vegetationsgesellschaften, wie Heidelandschaften, oligotrophe Moore und ombrotrophe Sümpfe, die durch Nährstoffarmut charakterisiert sind. Zum Schutz dieser Ökosysteme wäre als Zielwert zur Begrenzung des Stickstoffeintrages ein Jahresmittelwert von nur $10 \mu\text{g NO}_2/\text{m}^3$ anzustreben (EC 1980), wobei aber darauf hinzuweisen ist, daß Stickstoffeinträge auch durch andere Stickstoffverbindungen erfolgen.

13.7 LITERATURVERZEICHNIS

- BERWICK M. et al. (1989): Lower respiratory symptoms in children exposed to nitrogen dioxide from unvented combustion sources; *Environ. Int.* 15, 369-373.
- BRAUN-FAHRLAENDER C. et al. (1989): Effects of air pollutants on the respiratory tract in young children; *Schweiz. Med. Wochenschr.* 119, 1424-1433.
- EC (1980): Environment and Quality of Life; Commission of the European Communities, Final Report, Executive Summary, pp. 1-10.
- EPA (1993): Air Quality Criteria for Oxides of Nitrogen; Environmental Protection Agency, EPA - 600/8-91-049, Washington, DC.
- HAZUCHA M. J. et al. (1982): Changes in bronchial reactivity of asthmatics and normals following exposure to 0.1 ppm NO₂; In: Schneider T. and Gant L. ed., *Air pollution by nitrogen oxides: Proceedings of the US-Dutch International Symposium*, Amsterdam, Oxford, New York, Elsevier Science Publishers, pp. 387-400.
- LEADERER B. P. et al. (1986): Assessment of exposure to indoor air contaminants from combustion sources: Methodology and application; *Am. J. Epidemiol.* 124, 275-289.
- ÖAW (1988): Österreichische Akademie der Wissenschaften, KRL: Stickstoffoxide in der Atmosphäre - Luftqualitätskriterien NO₂; Bundesministerium für Umwelt, Jugend und Familie (Hrsg.), Wien.
- ÖAW (1989): Österreichische Akademie der Wissenschaften, KRL: Photooxidantien in der Atmosphäre - Luftqualitätskriterien Ozon; Bundesministerium für Umwelt, Jugend und Familie (Hrsg.), Wien.
- OBERFELD G. et al. (1996): Erste Salzburger Kindergesundheitsuntersuchung; Hrsg.: Amt der Salzburger Landesregierung, Salzburg.
- OREHEK J. et al. (1976): Effect of short-term, low-level nitrogen dioxide exposure on bronchial sensitivity of asthmatic patients; *J. Clin. Invest.* 57, 301-307.
- RUTISHAUSER M. et al. (1990): Association between airway symptoms in young children and NO₂ concentrations in the outside air; *Pneumologie* 44, 245-246.
- SCHWARTZ J. (1989): Lung function and chronic exposure to air pollution: a cross-sectional analysis of NHANES II; *Environ. Res.* 50, 309-321.
- STUDNICKA M. et al. (1997): Traffic-related NO₂ and the prevalence of asthma and respiratory symptoms in seven year olds. *Eur. Respir. J.* 10, 2275-2278.
- SUESS, M.J. (1985): *Ambient Air Pollutants from Industrial Sources, a Reference Handbook*. World Health Organization. Elsevier Scientific Publishing Company, Amsterdam, Oxford, New York.
- VON NIEDING, G. und M. WAGNER (1975): Vergleich der Wirkung von Stickstoffdioxid und Stickstoffmonoxid auf die Lungenfunktion des Menschen. *Staub-Reinhalt.Luft* 35, 175-178.

- WAGNER, H.M. (1984): Probleme bei der hygienischen Bewertung von Luftschadstoffen - Wirkung einiger Primär- (CO, NO) und Sekundärprodukte (NO₂, O₃) aus KFZ-Emissionen, Staub-Reinhalt.Luft 44, 390-395.
- WHO (1995): Update and Revision of the Air Quality Guidelines for Europe; Meeting of the Working Group "Classical" Air Pollutants, Bilthoven, The Netherlands, October 11-14, 1994; World Health Organization EUR/ICP/EHAZ 94 05/PB01, Copenhagen.
- WHO (1997): Nitrogen Oxides. Environmental Health Criteria 188, World Health Organization, Geneva.