

**Prospektive Längsschnitt-Studie zur Erforschung der Ozon-  
Immission in ihrer Bedeutung für das Lungenwachstum von  
Schulkindern**

J. Kühn, J. Forster

Gurli Bär, Wolf Bohnet, Gabriele Ihorst, Jörg Mattes, Christian Schneider, Hannjörg Schulz,  
Elke Strauch und studentische Mitarbeiter  
Universitäts-Kinderklinik Freiburg

Förderkennzeichen PUG L 98001

Die Arbeiten des Projektes Umwelt und Gesundheit wurden mit Mitteln des Landes Baden-  
Württemberg gefördert

Juni 2001

# Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	
1	Einleitung	4
2	Studienpopulation	5
2.1	Auswahl der Untersuchungsorte und Rekrutierung der Population	5
2.2	Ablauf der Untersuchungen	7
3	Material und Methoden	9
3.1	Schadstoffmessungen	9
3.2	Personale Schadstoffmessungen	11
3.2.1	Personale Ozonmessungen	11
3.2.2	Personale Feinstaubmessungen	11
3.3	Fragebögen	12
3.4	Tagebuch – Erhebung	13
3.5	Haut – Prick – Test	14
3.6	Lungenfunktionsuntersuchung	15
3.7	Datenerfassung und Datenaufbereitung	19
3.8	Statistische Verfahren	20
4	Ergebnisse	22
4.1	Population	
4.1.1	Teilnahme und resultierende Datenmasse	
4.1.2	„Drop out“	
4.2	Luftschadstoffimmissionen in den Orten	
4.2.1	Verlauf der Luftschadstoffimmission in den sechs Untersuchungsorten	
4.2.2	Individuelle Exposition vor der Lungenfunktionsprüfung	
4.3	Prävalenzdaten zu Pollensensibilisierungen, atopischen Erkrankungen und rhinokonjunktivalen und asthmatypischen Beschwerden	
4.3.1	Prävalenz von Pollensensibilisierungen	
4.3.2	Inzidenz von Heuschnupfen und Asthma bei Kindern mit und ohne Pollensensibilisierung	

- 4.3.3 Sechs- und Ein-Monatsprävalenz rhinokonjunktivaler und asthmatypischer Erkrankungen
- 4.3.4 Risikofaktor Pollensensibilisierung
- 4.4 Ergebnisse der Haut – Prick – Tests 1996 und 1999
- 4.5 Anthropometrische Daten
- 4.6 Lungenfunktionsprüfungen 1996 bis 1999
  - 4.6.1 Deskription
  - 4.6.2 Kurzzeit-Effekte von Ozon und Feinstaub auf lungenmechanische Größen
    - 4.6.2.1 Analyse einzelner Querschnittsdaten
    - 4.6.2.2 Analyse gepoolter Querschnittsdaten
  - 4.6.3 Suszeptibilität für Effekte von Feinstaub im Falle geringer Vitalkapazität
- 4.7 Personale Ozon – und Feinstaubmessungen
  - 4.7.1 Korrelation der stationären und der personalen Ozonmessungen
  - 4.7.2 Korrelation der stationären und der personalen Feinstaubmessungen
- 4.8 Langzeit-Effekte von Ozon auf lungenmechanische Größen anhand gepoolter Analyse von Baden – Württemberg und Niederösterreich
  - 4.8.1 Intervall-Analyse
  - 4.8.2 Gesamtzeitraum-Analyse
  
- 5 Zusammenfassungen deutsch und englisch
  
- 6 Referenzliste
  - 6.1 Zitate
  - 6.2 Arbeiten aus dem Projekt

# 1 Einleitung

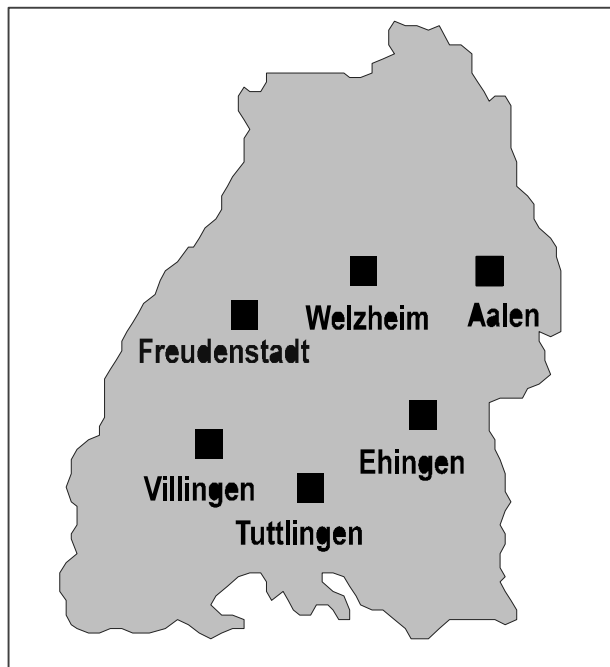
**Vorbemerkung.** Der vorliegende Bericht konzentriert sich auf die Förderungsphase 1998-2000 (Förderzeichen PUG L 98001) mit Berücksichtigung der Hauptzielsetzung der Förderungsphase 1996-1998 (Förderzeichen PUG L 96001), nämlich der gemeinsamen Analyse von baden-württembergischen und niederösterreichischen Daten auf Ozon-Langzeiteffekte hin. Der vorliegende Bericht kommt der Bearbeitung dieser Hauptzielsetzung im Abschnitt 4.8 und in der Zusammenfassung nach, wo neben den Daten der Studie in Baden-Württemberg auch Daten aus Niederösterreich (Förderung: Land Niederösterreich und Österreichischer Wissenschaftsfond Zeichen P-9507med) enthalten sind. Ausser im Abschnitt 4.8 werden ausschließlich Auswertungen der in Baden-Württemberg durchgeführten Studie dargestellt. Hinsichtlich früherer Auswertungen wird auf den Abschlussbericht der ersten Förderungsphase verwiesen, die jedoch bzgl. der genannten Hauptzielsetzung eine längere Untersuchungsperiode erforderlich machte (Kühr et al. 1998). In den Jahren 1994 und 1995 war in einer longitudinalen Studie der Universitäts-Kinderklinik Freiburg eine Kohorte von 170 Schulkindern in zwei Studienorten mittlerer (Villingen) und hoher Ozonimmission (Freudenstadt) im Hochschwarzwald auf Veränderungen in der Lungenfunktion und der nasalen Lavage unter sommerlicher Ozon-Exposition untersucht worden (Ulmer et al. 1997). In den errechneten Längsschnittmodellen des Jahres 1994 zeigte sich für den höher belasteten Studienort Freudenstadt eine signifikant negative Assoziation zwischen dem Ozon-Maximum der vorangegangenen 24 Stunden und der FVC sowie der FEV<sub>1</sub>. Dieser Effekt ließ sich auch für 1995 bestätigen (Bohnet et al. 1998). Im Vergleich der beiden Orte fand sich in Freudenstadt in beiden Studienjahren während der Sommermonate eine geringere Zuwachsrate der FVC (Forster et al. 1996). Zusätzlich wurde eine gepoolte Analyse mit Daten einer parallel durchgeführten österreichischen Studie durchgeführt. Diese Studie schloß mehrere Orte mit niedriger sommerlicher Ozonimmission ein, in denen ein höherer Lungenfunktionszuwachs als in den Gebieten niedrigerer Ozonimmission zu beobachten war (Kopp et al. 2000). Die beschriebenen Effekte sollten anhand einer größeren Population im Rahmen einer prospektiven Studie zu längerfristigen Auswirkungen auf das Lungenwachstum überprüft werden. Die Haupthypothese dieser Folgestudie beinhaltet, daß es unter um den Faktor 2 unterschiedlichen Ozon-Konzentrationen (z. B. 62 µg/m<sup>3</sup> gegenüber 121 µg/m<sup>3</sup> als durchschnittliche Exposition von Juni bis August) in Abhängigkeit der Exposition zu einer Reduktion der wachstumsbedingten FVC-Zunahme um mindestens 5 % kommt.

## 2 Studienpopulation

### 2.1 Auswahl der Untersuchungsorte und Rekrutierung der Population

Im Frühjahr 1996 wurde im Sinne einer Totalerhebung eine Population von 1101 Grundschulern in sechs Reinluftgebieten in Baden Württemberg mit unterschiedlichen sommerlichen Ozon-Immissionen in die Studie eingeschlossen (Teilnahmeportion: 87,9%). Erhebungseinheit waren Schüler der ersten und zweiten Jahrgangsstufe (Alter 6-8 Jahre) von Grundschulen in Aalen (AA), Ehingen (EH), Freudenstadt (FDS), Tuttlingen (TUT), Villingen (VS) und Welzheim (WEL) (Abbildung 1).

**Abbildung 1: Darstellung der Untersuchungsorte in Baden-Württemberg**



Bei der Auswahl der Untersuchungsorte wurden folgende Kriterien berücksichtigt:

- Die Orte sollten in einem Reinluftgebiet liegen, um störende Einflüsse durch die Immission von anderen Luftschadstoffen wie Feinstaub, Schwefel- und Stickstoffdioxid möglichst gering zu halten. Deshalb kamen eher klein- bis mittelstädtische Bereiche mit niedrigerem Verkehrsaufkommen und wenig Industrie für die Auswahl in Frage.

● Im Ort oder in unmittelbarer Nähe des Ortes sollte sich eine Bodenmeßstation des Immissionsnetzes Baden Württemberg befinden, um standardisiert gemessene Schadstoffdaten aus der unmittelbaren räumlichen Umgebung der Probanden zu erhalten.

Die Gemeinden Villingen und Freudenstadt boten sich an, da hier bereits in den Jahren 1994/95 eine Untersuchung der Universitäts-Kinderklinik Freiburg durchgeführt wurde, weshalb gute Kontakte zu den Grundschulen bestanden. Von den insgesamt 18 angeschriebenen Grundschulen erklärten sich 14 Schulen bereit, an der Untersuchung teilzunehmen. Die rekrutierten Schulen setzten sich folgendermaßen zusammen: drei Grundschulen in Tuttlingen, zwei in Aalen, je eine in Ehingen, Villingen und Welzheim. Aus Freudenstadt und der näheren Umgebung nahmen insgesamt sechs Grundschulen mit Kindern der gleichen Jahrgangsstufe teil. In Tabelle 1 sind die Jahres-Mittelwerte der Schadstoff-Immissionen im Jahr 1995 für alle Untersuchungsorte dargestellt. In den Studienorten wurden nach Information der Behörden und der Schulleiter Elterninformationsabende durchgeführt. Es wurden standardisierte Fragebögen an die Eltern ausgeteilt und ein schriftliches Einverständnis eingeholt. Um Selektionsprozesse zu vermeiden, war für eine repräsentative Stichprobe arbiträr gefordert, daß mindestens 75 % der Schüler der entsprechenden Jahrgangsstufen einer Schule teilnahmen. Wegen Unterschreitung dieser arbiträren 75 %-Grenze mußte eine Grundschule in Tuttlingen und die Förderklasse der Schule in Welzheim ausgeschlossen werden. Diese Gruppe zeigte im wesentlichen keine Differenzen in den soziodemographischen Daten hinsichtlich der bevölkerungsbezogenen Ausgangsstichprobe (Kühr et al. 1998).

**Tabelle 1: Charakteristika der sechs Studienorte: Höhe über dem Meeresspiegel in Metern und Jahresmittelwerte für Ozon, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub> und PM<sub>10</sub><sup>1</sup> in µg/m<sup>3</sup> im Jahr 1995**

**(Quelle: Statistische Berichte Baden-Württemberg, Heft 12/95)**

Ort	Aalen	Ehingen	Tuttlingen	Villingen	Freudenstadt	Welzheim
Höhe (m)	420	530	640	705	750	500
O <sub>3</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	33	40	42	48	66	68
NO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	26	19	25	19	15	13
SO <sub>2</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	8	4	6	5	4	4
PM <sub>10</sub> (µg/m <sup>3</sup> )	24	25	18	21	16	--- <sup>2</sup>

<sup>1</sup>Respirabler Feinstaubstaub der Partikelgröße < 10 µm aerodynamischer Durchmesser

<sup>2</sup>1995 keine PM<sub>10</sub>-Messung

## 2.2 Ablauf der Untersuchungen

Von Ende Februar 1996 bis Ende Oktober 1999 fanden insgesamt elf Untersuchungsdurchgänge statt. Jeweils im Frühjahr, im Sommer und im Herbst (bis auf Frühjahr 1998) wurden Lungenfunktionsuntersuchungen bei jedem Studienkind durchgeführt, im Herbst fand zusätzlich noch ein Haut-Prick-Test (HPT) statt (Tabelle 2).

Die Untersuchungen konnten vormittags während der regulären Unterrichtszeit (7.30 bis 13.00 Uhr) klassenweise in Kleingruppen von jeweils 2-4 Kindern durchgeführt werden. Nur in Ausnahmefällen fanden nachmittags Messungen statt, wenn zum Beispiel durch einen Schulwechsel oder Krankheit des Kindes eine morgendliche Untersuchung nicht möglich war. Die Kinder erhielten nach jedem Untersuchungstermin ein kleines Geschenk als Belohnung für ihre Mitarbeit und als Motivation für die weitere Teilnahme.

Während der Frühjahrs- und der Herbstmessung 1996 bis 1999 wurden schriftliche Elternbefragungen durchgeführt. 1997 wurden in allen Feldphasen Beschwerdetagebücher über 3 Tage an Kinder verteilt. Im Frühjahr wurde hierbei derselbe Zeitraum für alle Kinder gewählt, im Sommer und Herbst wurden die Tagebücher über den gesamten Messzeitraum verteilt an die Kinder ausgegeben. Im Frühjahr und Sommer 1997 wurde simultan in einer Subpopulation die persönliche Ozon-Exposition mit Hilfe eines Passiv-Ozon-Sammlers erfaßt. Im Herbst 1997 wurde in einer Subpopulation die persönliche Feinstaub-Exposition mit Hilfe einer tragbaren Sammelpumpe gemessen. Hierzu wurde jeweils die Konzentration von respirablem Feinstaub der Partikelgröße  $< 10 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{10}$ ) bzw.  $< 2,5 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2,5}$ ) aerodynamischen Durchmessers gemessen. Im Sommer und Herbst 1998 sowie im Frühjahr und Sommer 1999 wurde jeweils an einer Subpopulation sowohl die persönliche Ozon- als auch die persönliche Feinstaubexposition gemessen. Parallel dazu fanden jeweils Tagebuchbefragungen statt. Von April 1998 bis März 1999 wurden zusätzlich an alle Teilnehmer monatliche Fragebögen verschickt.

Das Untersuchungsteam setzte sich aus zwei Ärzten und vier medizinischen Doktoranden zusammen, sie bildeten drei Teams. Die Untersuchungen an einer Schule wurden von jeweils einem Team durchgeführt, die beiden Untersucher wechselten sich bei allen Tätigkeiten ab. Um Teameffekten vorzubeugen, fand mindestens einmal wöchentlich, meist jedoch halbwochentlich,

ein Wechsel des Untersucherteams und der Geräte statt. Zur Minimierung von inter- und intraindividuellen Unterschieden wurde in der Vorbereitungsphase der einzelnen Meßperioden ein Training der anzuwendenden Untersuchungstechniken durchgeführt.

Zum Ende des Jahres fand jeweils ein Wechsel der vier medizinischen Doktoranden statt. Die personelle Kontinuität und die Standardisierung der Untersuchung blieben aber gewährleistet durch die beteiligten Studienärzte, die zeitlich überlappend tätig waren.

**Tabelle 2: Zeitlicher Ablauf der Studie 1996 und 1999**

Meßzeiträume	Untersuchungselemente	
<b>Frühjahr 1996</b> 26.02.-03.04.	Fragebogen 1;	Lungenfunktion 1;
<b>Sommer 1996</b> 10.06.-19.07.		Lungenfunktion 2;
<b>Herbst 1996</b> 11.09.-11.10.	Fragebogen 2;	Lungenfunktion 3; Pricktest 1;
<b>Frühjahr 1997</b> 17.02.-09.05.	Fragebogen 3; Tagebuchbefragung 1	Lungenfunktion 4; Persönliche Ozon-Expositionsmessung 1
<b>Sommer 1997</b> 23.06.-25.07.	Tagebuchbefragung 2	Lungenfunktion 5; Persönliche Ozon- Expositionsmessung 2
<b>Herbst 1997</b> 22.09.-24.10.	Fragebogen 4; Tagebuchbefragung 3	Lungenfunktion 6; Pricktest 2; Persönliche Feinstaub-Expositionsmessung 1
<b>Sommer 1998</b> 27.04.-30.07.	Fragebogen 5; Tagebuchbefragung 4; Beginn Monatsfragebogen	Lungenfunktion 7; Pers. Ozonmessung 3 Pers. Staubmessung 2
<b>Herbst 1998</b> 21.09.-23.10.	Fragebogen 6 Tagebuchbefragung 5	Lungenfunktion 8; Pricktest 3; Pers. Ozonmessung 4 Pers. Staubmessung 3
<b>Frühjahr 1999</b> 22.02.-26.03.	Fragebogen 7; Tagebuch befragung 6; Ende Monatsfragebogen	Lungenfunktion 9; Pers. Ozonmessung 5 Pers. Staubmessung 4
<b>Sommer 1999</b> 21.06.-23.07.	Tagebuchbefragung 7	Lungenfunktion 10; Pers. Ozonmessung 6 Pers. Staubmessung 5
<b>Herbst 1999</b> 20.09.-22.10.	Fragebogen 8	Lungenfunktion 11 Pricktest 4



## 3 Material und Methoden

### 3.1 Schadstoffmessungen

Sämtliche Immissionsdaten, die in unserer Studie verwendet wurden, stammen von den stationären Immissionsmessungen der Gesellschaft für Umweltmessungen und Umwelterhebungen (UMEG GmbH) Karlsruhe, durchgeführt im Auftrag der Landesanstalt für Umweltschutz (LFU) Baden-Württemberg. Das Immissionsmeßnetz Baden-Württemberg mit 60 automatischen Vielkomponenten-Meßstationen dient der Dauerüberwachung von Verdichtungsräumen. Alle Meßstationen unterliegen einem engmaschigen Kontrollsystem. Im Abstand von 18 Sekunden werden vom Stationsrechner Informationen von den einzelnen Meßplätzen, über den Zustand der Geräte, sowie die Meßwerte erfaßt und auf ihre Plausibilität überprüft. Aus den als plausibel erkannten Meßwerten werden dann Halbstundenmittelwerte gebildet.

Im Regelbetrieb werden alle Meßgeräte im Abstand von 25 Stunden einer Analysenfunktionskontrolle unterzogen. Hierbei wird den Geräten ein hochreines Gas zur Nullpunktkontrolle und ein Prüfgas mit definierter Schadgaskonzentration zugeführt. Diese Funktionskontrolle erfolgt ebenso nach jeder Grenzwertüberschreitung.

Im folgenden sind die von der UMEG verwendeten Meßverfahren zur Schadstoffmessung kurz dargestellt.

- **PM<sub>10</sub>** (respirabler Feinstaub der Partikelgröße  $< 10 \mu\text{m}$  aerodynamischen Durchmessers)

Kontinuierliches Meßverfahren zur PM<sub>10</sub>-Messung. Bei der Messung der PM<sub>10</sub>-Konzentration wird das Beta-Adsorptionsverfahren (FAG, Modell FH 62 IN, Firma Eberlin, Erlangen, Deutschland) eingesetzt. Die PM<sub>10</sub>-haltige Luft wird über das Probenahmesystem angesaugt und die Partikel auf einem Filterband abgeschieden. Die von einer radioaktiven Quelle ausgehende Beta-Strahlung durchdringt das Meßfilter mit dem darauf abgeschiedenen Staub. Eine zunehmende Staubmasse bewirkt eine vermehrte Abschwächung der Strahlung, die von einem Meßdetektor, einer Ionisationskammer registriert wird. Die Abschwächung der Strahlung entspricht einem Maß für die auf dem Filterband abgeschiedenen Partikel. Die Strahlenquelle ist eine gasdicht verschweißte Edelstahlkapsel, gefüllt mit Krypton entsprechend 85 kV. Das kontinuierliche Meßverfahren erlaubt keine qualitative Analyse der Feinstaubzusammensetzung. PM<sub>10</sub>-Messungen wurden in allen Orten außer Welzheim durchgeführt.

- **Ozon**

Die Messung von Ozon erfolgt nach dem UV-Absorptionsverfahren (Modell 1008 AH, Firma Dasibi, Glendale, USA). Die Probenluft wird abwechselnd direkt oder über ein Aktivkohlefilter, das Ozon vollständig absorbiert, durch eine Meßkammer gesaugt, die von ultraviolettem Licht durchstrahlt wird. Die in der ungefilterten Probenluft vorhandenen Ozon-Moleküle absorbieren die UV-Strahlung in charakteristischer Weise, während diese Absorption bei der gefilterten Probenluft fehlt. Diese unterschiedliche Absorption wird von einem UV-Empfänger erfaßt. Das resultierende Differenzsignal ist dann ein direktes Maß für die Ozonkonzentration.

Die Nachweisgrenze liegt bei diesem Verfahren bei  $2,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und der Unsicherheitsbereich liegt bei einer Konzentration von  $150 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bei  $\pm 4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ .

- **Schwefeldioxid**

Die Messung von Schwefeldioxid erfolgt nach dem UV-Fluoreszenzverfahren (Modell 8850, Firma Monitor Labs, Englewood, USA). Die Probenluft wird in einer Meßkammer mit ultraviolettem Licht bestrahlt. Dadurch werden die  $\text{SO}_2$ -Moleküle angeregt und emittieren ein charakteristisches Fluoreszenzspektrum. Die Fluoreszenz wird von einem Photomultiplier erfaßt, verstärkt und als Meßsignal angezeigt.

- **Stickoxide**

Zur Messung der Stickoxidkonzentrationen wird das Prinzip der Chemilumineszens (BE Modell 8001, Firma UPK, Lizenzbau der Firma Bendix, Bad Nauheim, Deutschland) verwandt, d.h. die bei chemischen Reaktionen auftretende Emission von Licht mit charakteristischen Wellenlängen. Eine solche Emission findet bei der Oxidation von Stickstoffmonoxid zu Stickstoffdioxid statt. Diese Oxidation läßt sich durch Zugabe von Ozon, das von einem eingebauten Generator erzeugt wird, erreichen. Die auftretende Lichtintensität, die photoelektrisch mit einem Photomultiplier gemessen wird, ist ein Maß für die NO-Konzentration in der Probenluft. Heizt man alternativ die Probenluft vor der Messung kräftig auf, so wird das in der Probenluft neben NO vorhandene  $\text{NO}_2$  zu NO reduziert. In die Chemilumineszenzintensität geht dann auch der Gehalt von  $\text{NO}_2$  in die Probenluft ein. Durch Differenzbildung der beiden Messungen läßt sich die  $\text{NO}_2$ -Konzentration errechnen.

## **3.2 Personale Schadstoffmessungen**

### **3.2.1 Personale Ozonmessungen**

Die individuelle Ozonexposition wurde mit Hilfe von personalen Ozonmessungen mit dem Harvard Ozone Passive Sampler (Gewicht 7g, Größe 2x3 cm, Ogawa & Co., USA, Inc., Pompano Beach, Florida) bei einer Subpopulation erfaßt. Der Passiv-Sammler besteht aus einem Nitrit-beschichteten Filter in einem zylindrischen Polymergehäuse. Er wird mit einer Anstecknadel in Schulterhöhe, möglichst korrespondierend zur Atemwegshöhe außen an der Kleidung befestigt. Die Sammeltechnik basiert auf einer Oxidationsreaktion von Nitrit und Ozon zu Nitrat (Koutrakis et al. 1994). Die Menge des angefallenen Nitrats wird mit Hilfe der Ionen-Chromatographie bestimmt (Harvard School of Public Health, Boston MA, USA). Ein 72 Stunden – Mittelwert wurde bestimmt.

### **3.2.2 Personale Feinstaubmessungen**

Um Fehleinschätzungen der individuellen Feinstaubexposition bei alleiniger Betrachtung von stationären Schwebstaub-Messungen zu vermeiden, wurden personale Feinstaubmessungen mit einer tragbaren Konstantflußpumpe durchgeführt.

Als Pilotprojekt wurde im Sommer 1997 die personale Exposition von respirablen Feinstäuben mit einem aerodynamischen Durchmesser von 2,5 µm (PM<sub>2,5</sub>) bei 17 Kindern an verschiedenen Orten gemessen: Mit einer tragbaren Konstantflußpumpe (Modell 224-PCXR8KD Firma SKC, Eighty Four PA, USA, Vertrieb über MTC GmbH Müllheim) wurde bei einer Durchflußrate von 4040 ml/min über einen Zeitraum von 8h Feinstaub auf einem 37 mm Teflon-Feinstaubfilter (Harvard School of Public Health, Boston MA, USA) gesammelt. Eine Verunreinigung durch Grobstaub und Feinstäube mit größerem aerodynamischen Durchmesser wurde durch einen vorgeschalteten PEM-Probennahmekopf für PM<sub>2,5</sub> (SKC) verhindert, welcher größere Partikel durch einen einstufigen Impaktor abscheidet. Die gesammelte Feinstaubmenge wurde über die Gewichts Differenz der Teflonfilter errechnet (Harvard School of Public Health, Boston MA, USA). Hierzu wurden die Teflonfilter zunächst vor der Messung auf einer Feinstwaage (Meßgenauigkeit bis unter 1 µg) gewogen und gekennzeichnet. Nach Beladung mit PM<sub>2,5</sub>

wurden die Filter ein zweites Mal gewogen und die Gewichts Differenz berechnet (Özkaynak et al. 1996). Im Verlauf wurden mit entsprechenden Messköpfen auch PM<sub>10</sub> – Messungen vorgenommen.

### 3.3 Fragebögen

Zur regelmäßigen Erfassung monatlicher respiratorischer Beschwerden, möglicher Atopie-assoziiertes Risikofaktoren, Umweltbedingungen und eventueller zusätzlicher Einflußfaktoren wurden halbjährlich Fragebögen an die Kinder ausgeteilt und durch die Eltern ausgefüllt (Muster in Anhang). Die Instrumente zur Erfassung respiratorischer Beschwerden orientierten sich an validierten und standardisierten Instrumenten (Asher et al. 1995).

Der im Frühjahr 1996 an die Eltern ausgeteilte, 32 Items umfassende Fragebogen erfaßte unter anderem folgende Angaben:

- die kindliche Anamnese von Asthma bronchiale (deutsche Version des *ISAAC Item Nr.6, wheezing module for 6-7 years olds* (Pearce et al. 1993)), ärztlich diagnostizierter allergischer Rhinitis und Neurodermitis,
- die 12-Monats-Prävalenz von Beschwerden der oberen (‘Niesanfalle oder laufende, verstopfte oder juckende Nase’ inclusive ‘juckende oder tränende Augen’; deutsche Version des *ISAAC Item Nr.1, rhinitis module for 6-7 years olds*) und
- die 12-Monats-Prävalenz der unteren Atemwege (‘pfeifende oder keuchende Atemgeräusche’, deutsche Version des *ISAAC Item Nr.2, wheezing module for 6-7 years olds*; ‘pfeifende oder keuchende Atemgeräusche während oder nach körperlicher Anstrengung’, deutsche Version des *ISAAC Item Nr.7, wheezing module for 6-7 years olds*; ‘Anfälle von Kurzatmigkeit oder Atemnot’, ‘Husten nach körperlicher Anstrengung’, ‘trockener Reizhusten ohne Erkältung oder Bronchitis’, u.a.).
- Weiterhin wurden Angaben zur familiären Disposition für Erkrankungen aus dem atopischen Formenkreis erfaßt.
- Ferner lieferte der Fragebogen Informationen über die potentiellen Störvariablen wie Alter, Geschlecht, elterliche Schulbildung und Innenraumbelastung (Passivrauch-Exposition, Heizungsart).

- Außerdem wurden Verkehrsmittel des Schulwegs bzw. die Wohndauer in den Erhebungsorten erfragt.

In den nachfolgenden Fragebögen ( Herbst 1996 bis Herbst 1999) lag der Schwerpunkt der Befragung auf den 6-Monats-Prävalenzen rhinokonjunktivaler und asthmatypischer Symptome, sowie der Inzidenz von Asthma bronchiale. Die Beschwerden wurden weiterhin in Form von Monatsprävalenzen erfragt z.B:

- Hatte Ihr Kind seit der letzten Befragung im Frühjahr beim Atmen pfeifende oder keuchende Geräusche im Brustkorb? Falls Ihre Antwort „ja“ lautet: Wann traten die Beschwerden auf (mehrere Antworten sind möglich): März April Mai ... (modifiziert nach *ISAAC Nr. 4, rhinitis module*).

Im Herbst 1999 wurden zusätzlich Wohnungsinformationen zum Heizen, zur Warmwasserbereitung und zum Kochen bzgl. der verwendeten Energiequellen eingeholt sowie nach Rauchgewohnheiten gefragt. Vom April 1998 bis März 1999 werden zusätzlich monatlich kurze Elternfragebögen verteilt, um die Monatsprävalenzen der asthmatypischen sowie der rhinokonjunktivalen Beschwerden (‘laufende Nase ohne Erkältung’, ‘tränenende Augen ohne Erkältung’) zu erfassen.

### **3.4 Tagebuch-Erhebung**

Im Frühjahr 1998 wurden Tagebuch-Erhebungen an einer unselektierten Subpopulation über 3 Tage vom 6.5.97 bis 9.5.97 durchgeführt, in denen die Kinder mit Hilfe der Eltern folgende Angaben aufzeichnen sollten: Schulzeit, Sportunterricht, Aufenthaltsdauer und Aktivitäten im Freien, ggf. Medikamenteneinnahme sowie Beschwerden der oberen und unteren Atemwege. Nach der Pilotphase im Frühjahr wurde das Tagebuch ab Sommer 1997 durch eine breitere Auswahl von abgefragten Beschwerden ergänzt und vom 23.6.97 bis 27.7.97 sowie vom 24.9.97 bis 22.10.97 an Kinder ausgegeben (Muster in Anhang). In den Meßphasen Sommer 1998 bis Sommer 1999 wurden die Tagebücher jeweils parallel zu den Ozonsamplern an eine Subpopulation verteilt und wieder eingesammelt.

### **3.5 Haut-Prick-Test**

Mit Hilfe des HPT-Verfahrens wurde eine allergische Sensibilisierung der Kinder getestet. Es wurden sieben gereinigte und immunchemisch charakterisierte Inhalations-Allergene (ALK-prick, Scherax, Hamburg) in standardisierter Weise auf den Unterarm des Kindes aufgetragen und mit Hilfe einer Prick-Lanzette in die Epidermis eingebracht. Die Allergene wurden in der Reihenfolge der zunehmenden Reaktionswahrscheinlichkeit aufgetragen: begonnen mit Hundepithelien, dann Hasel-, Birkepollen, Katzenepithelien, Dermatophagoides farinae, Dermatophagoides pteronyssinus und eine Gräserpollenmischung. Als Negativ-Kontrolle wurde an Position eins 0,9%-ige NaCl-Lösung aufgebracht, und als Positiv-Kontrolle an Position neun 1%-ige Histaminlösung (10mg/ml). Über den gesamten Untersuchungszeitraum wurden nur Allergene der gleichen Charge benutzt. Die Allergen- Konzentration betrug 10 HEP (Histamine Equivalent Potency). Mit der sterilen Lanzette wurde senkrecht durch den Tropfen in der oben angeführten Reihenfolge geprickt. Nach jedem Tropfen wurde die Lanzette sorgfältig abgewischt. Am Ende des Prickvorganges wurden alle aufgetragenen Tropfen einzeln mit Zellstoff abgetupft. Nach 10 Minuten wurde die Histaminquaddel, nach insgesamt 15 Minuten die Reaktionen auf die Negativ-Kontrolle und die Allergene mit einem durchsichtigen Plastiklineal abgelesen. Als Maß für den Quaddeldiameter wurde der Durchschnittswert aus Längs- und Querdiameter der Quaddel errechnet. Eine anzunehmende Sensibilisierung erforderte einen Quaddeldiameter auf das Allergen von  $\geq 2$  mm und eine Ratio (Verhältnis der Quaddeldiameter des Allergens zu dem Quaddeldiameter auf Histamin) von  $\geq 0,5$ . Trat bei der Negativ-Kontrolle eine Quaddel auf, so wurde ihr Durchmesser vor der Auswertung von allen übrigen abgelesenen Werten subtrahiert. Quaddeln mit einem Diameter  $< 2$ mm wurden als unspezifische Hautreaktion gewertet (Meinert et al. 1994).

### **3.6 Lungenfunktionsuntersuchung**

Vor jeder Lungenfunktionsprüfung fand zunächst ein kurzes standardisiertes Interview und eine körperliche Untersuchung statt.

- **Kurz-Interview**

Um die individuelle Schadstoffbelastung am Vortag zu ermitteln, wurde nach Aufenthaltsort und -dauer im Freien, sowie nach den benutzten Verkehrsmitteln für den Schulweg gefragt. Zur Abschätzung der Ozonexposition am Vormittag der Spirometrie, wurde ein möglicher Sportunterricht im Freien erfragt, auch das Vorliegen einer Infektion des Respirationstraktes wurde erfasst (Lungenfunktionsprotokoll im Anhang). Weiterhin wurde bei Angabe einer Medikamenteneinnahme, die Information über Wirkstoff, Dosierung, Applikationsart und Häufigkeit, über die Nachbefragung bei den Eltern erfasst.

- **Körperliche Untersuchung**

Es wurden Größe und Gewicht des Kindes mit täglich neu validierten Geräten (Personen-Meßgerät, KaWe und Personenwaage Seca Optima 760, Hamburg) erhoben. Die Validierung der Waage wurde mit einer 10 kg schweren Gewichtsscheibe vorgenommen, das Personen-Meßgerät wurde mit Hilfe eines exakt einen Meter langen Holzstabes und einer Wasserwaage exakt positioniert. Während des gesamten Untersuchungszeitraumes wurde die Position der Aufhängung an der Wand nicht verändert. Außerdem wurde das Vorliegen einer nasalen Obstruktion in der Form überprüft, daß die Kinder aufgefordert wurden bei geschlossenem Mund jeweils durch eine Nasenöffnung auszuatmen.

- **Spirometrie**

Für die Lungenfunktionsprüfungen standen drei Pneumotachographen (Masterscope Version 4.0, Firma E. Jaeger, Würzburg) zur Verfügung. Sie wurden vor Beginn der Messungen am Untersuchungstag mit einem gereinigtem Sieb versehen und mit einer 1-Liter-Eichpumpe geeicht. Außerdem wurden täglich die aktuellen Umgebungsbedingungen, wie Temperatur und Luftfeuchte mit einem Thermohygrometer (Firma Testo, Lenzkirch) bestimmt und eingegeben. Als Barometerdruck wurden 1000 mbar und als Ortshöhe 500 m als Standard eingegeben. Fiel im Laufe der Untersuchungen eine Verschmutzung oder starke Befeuchtung des Siebes auf, so wurde dieses ausgewechselt und es wurde erneut geeicht.

Die Spirometrie wurde bei den Kindern in stehender Position und mit aufgesetzter Nasenklemme durchgeführt. Vor der Testung wurde vom Untersucher der richtige Sitz des Mundstückes kontrolliert, und ob der Proband es vollständig mit den Lippen umschloß. Der Proband war bei

der Untersuchung dem Untersucher zugewandt und konnte den Monitor nicht einsehen. Das Atemmanöver bestand aus einer langsamen maximalen Inspiration, dann einer langsamen maximalen Expiration, erneutem maximalen Einatmen mit direkt folgendem forcierten Ausatmen, das heißt maximal schnell und vollständigem Ausatmen, und gleich anschließender tiefer Inspiration. Ein Versuch bestand aus höchstens drei Atemmanövern und wurde bei Erfüllen der Akzeptabilitätskriterien (siehe unten) als Versuch gewertet (Abbildung 2).

- **Akzeptabilität**

Da die Spirometrie-Kriterien der American Thoracic Society bei Kindern nicht anwendbar sind (Expirationszeit von 6 Sekunden und 2 Sekunden Zero-Flow) wurde die Fluß-Volumen-Kurve optisch kontrolliert: sie sollte unverzögert am Kreuzpunkt der x- und y-Achse beginnen und einen umschriebenen Peak-Flow aufweisen. Ihr Expirationsschenkel sollte geradlinig, ohne Zacken (z.B. Hustenstöße), verlaufen und sich am Ende asymptotisch an die x-Achse annähern, ohne einen abrupten Abriß am Ende der Kurve.

Akustische Kontrolle des Atemmanövers: Es sollten kein Glottisschluß, kein Husten und keine Geräusche wie Pfeifen oder Keuchen während der Expiration hörbar sein.

Reproduzierbarkeit: Als Maß für die Reproduzierbarkeit der Spirometrie wurde der FVC-Wert genommen, d.h. der in einer weiteren Kurve erreichte FVC-Wert durfte vom größtem erhobenen FVC-Wert nicht mehr als 5% abweichen.

Ziel der Untersuchung war es, von jedem Kind mindestens zwei akzeptable, reproduzierbare Fluß-Volumen-Kurven zu erhalten. Wurde dies im ersten Versuch, nach mehreren Atemmanövern nicht erreicht, wurde nach einer Pause von 5-10 Minuten ein neuer Versuch, mit maximal drei Atemmanövern gestartet (Abbildung 2). Wenn nach beiden Versuchen zwei akzeptable und reproduzierbare Kurven vorlagen, war die Spirometrie erfolgreich beendet. Lagen jedoch auch nach dem zweiten Versuch keine reproduzierbaren Tests vor, so wurde ein neuer Termin an einem anderen Tag vereinbart (Tabelle 3), an dem der gesamte Untersuchungsablauf (Abbildung 2) erneut durchgeführt wurde. Die Anzahl der mißglückten Atemmanöver und der gespeicherten Tests wurde auf dem Protokoll vermerkt.

Wurden nach mehreren Terminen akzeptable Fluß-Volumen-Kurven erreicht, die jedoch anhand der FVC nicht reproduzierbar waren, wurden sie gespeichert dennoch und auf dem Protokoll die Besonderheit vermerkt. Bei der Lungenfunktionsuntersuchung wurden die statischen Parameter



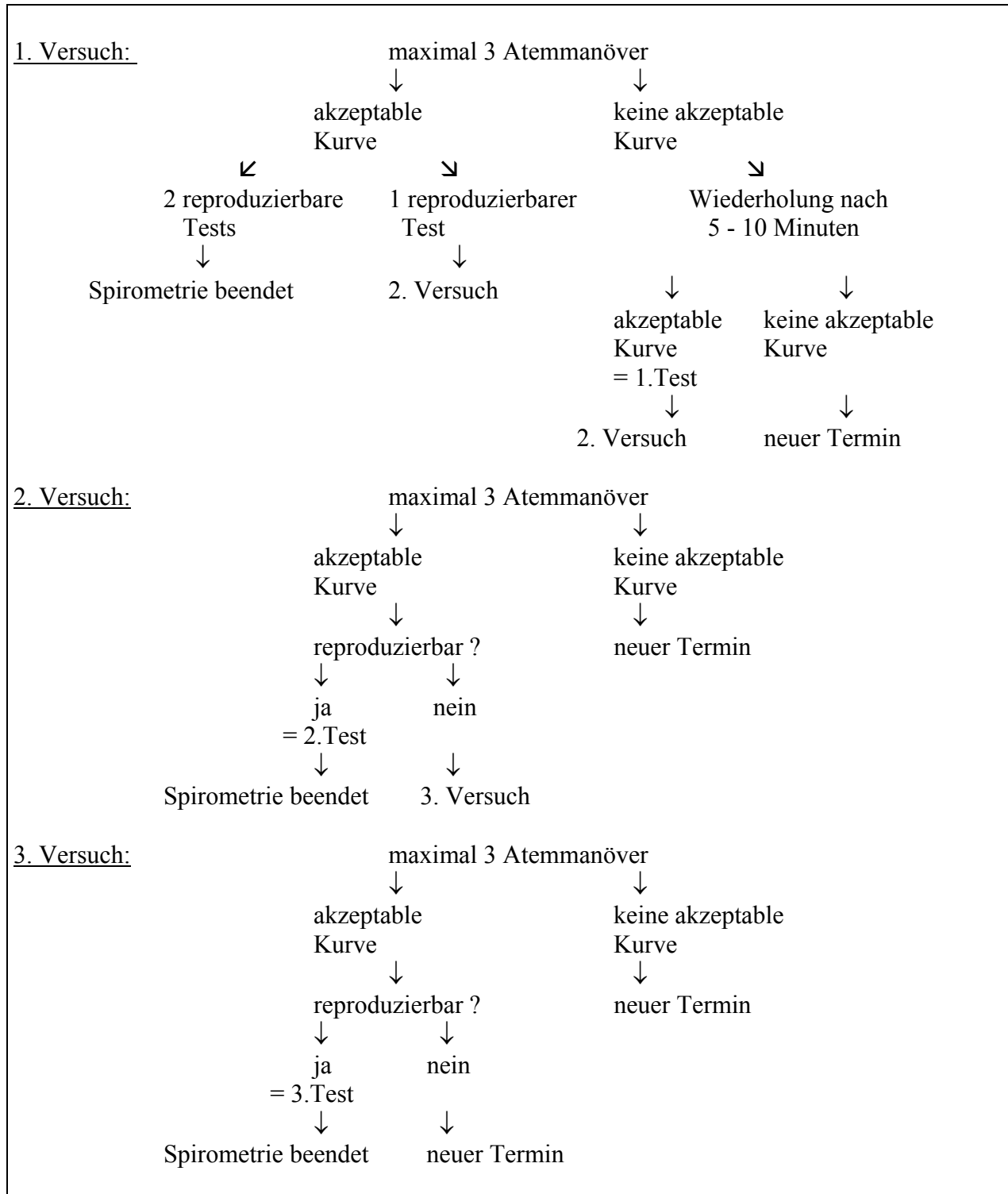
FVC und FEV<sub>1</sub>, sowie die dynamischen Parameter PEF, MEF<sub>75</sub>, MEF<sub>50</sub> und MEF<sub>25</sub> erhoben. Die Sollwerte richteten sich nach der Körperlänge.

**Tabelle 3: Anzahl der Kinder, pro Meßphase im ersten Untersuchungsjahr, die einen, bzw. zwei neue Termine zur Erreichung von reproduzierbaren akzeptablen Fluß-Volumen-Kurven benötigten**

Meßphase 1996	1 Termin	2 Termine	3 Termine
Frühjahr (n = 1165)*	1107 (95 %)	57 (4,9 %)	1 (0,1 %)
Sommer (n = 1077)*	1043 (96,8 %)	34 (3,2 %)	—
Herbst (n = 1043)*	1039 (99,6 %)	4 (0,4 %)	—

\*an den Meßphasen 1996 nahmen auch Probanden aus der Vorstudie (1994/95) aus Freudenstadt und Villingen (85 Kinder) teil, sie wurden bei der gesamten weiteren Auswertung nicht mehr berücksichtigt.

**Abbildung 2: Flow Chart, Ablauf der Lungenfunktionsprüfung**



**Definitionen:**

- Atemmanöver = Fluß-Volumen-Schleife (Fluß-Volumen-Kurve)
- Versuch = maximal 3 Atemmanöver zur Erzielung eines akzeptablen Tests
- Test = Versuch, der den Akzeptabilitätskriterien entspricht

### **3.7 Datenerfassung und Datenaufbereitung**

Sämtliche während der sechs Meßphasen in Fragebögen, Lungenfunktions- und Pricktestprotokollen erhobenen Daten wurden als Dateien im Statistical Analysis System (SAS Release 6.12) erfaßt (SAS Institute Inc., Chapel Hill, USA). Um Interpretations- und Lesefehler zu minimieren, wurden die Daten zuerst von einem Teammitglied auf dem Originaldokument codiert. Anschließend von zwei Personen jeweils doppelt in extra dafür angefertigte Eingabemasken (SAS Fsedit) eingegeben. Im nächsten Schritt wurden die beiden Eingabedateien miteinander verglichen, so daß mögliche Eingabefehler anhand der erhobenen Protokolle korrigiert werden konnten, bis es zu einer vollständigen Übereinstimmung der beiden Datensätze kam. Erst dann war die Dateneingabe abgeschlossen und es erfolgte die Übernahme in die Studien-Datenbank. Die Lungenfunktionsdaten wurden während den Meßphasen online erfaßt und anschließend von einem speziell geschulten Arzt auf ihre Verwertbarkeit nochmals überprüft, bevor sie in die SAS-Datenbank aufgenommen wurden. Lagen bei einem Kind mehr als zwei reproduzierbare Fluß-Volumen-Kurven vor, so wählte er zwei hinsichtlich der FVC reproduzierbare, grafisch optimal konfigurierte Kurven aus. War letzteres für mehr als zwei Kurven der Fall, so wurden die zwei Kurven mit der höchsten Summe aus FVC und FEV<sub>1</sub> ausgewählt. Auch wurde überprüft, ob alle Flußparameter verwertbar waren, nicht verwertbare Parameter wurden im SAS-Programm von der Analyse ausgeschlossen. Aus den Eingaben der Lungenfunktionsprotokolle wurden Größe und Gewicht vor der Testung, des jeweiligen Kindes entnommen. Vor der Auswertung wurden noch alle Daten auf ihre Plausibilität hin überprüft. Schließlich wurden die Werte endgültig in SAS-Datenbank eingelesen.

### **3.8 Statistische Verfahren**

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des SAS-Systems.

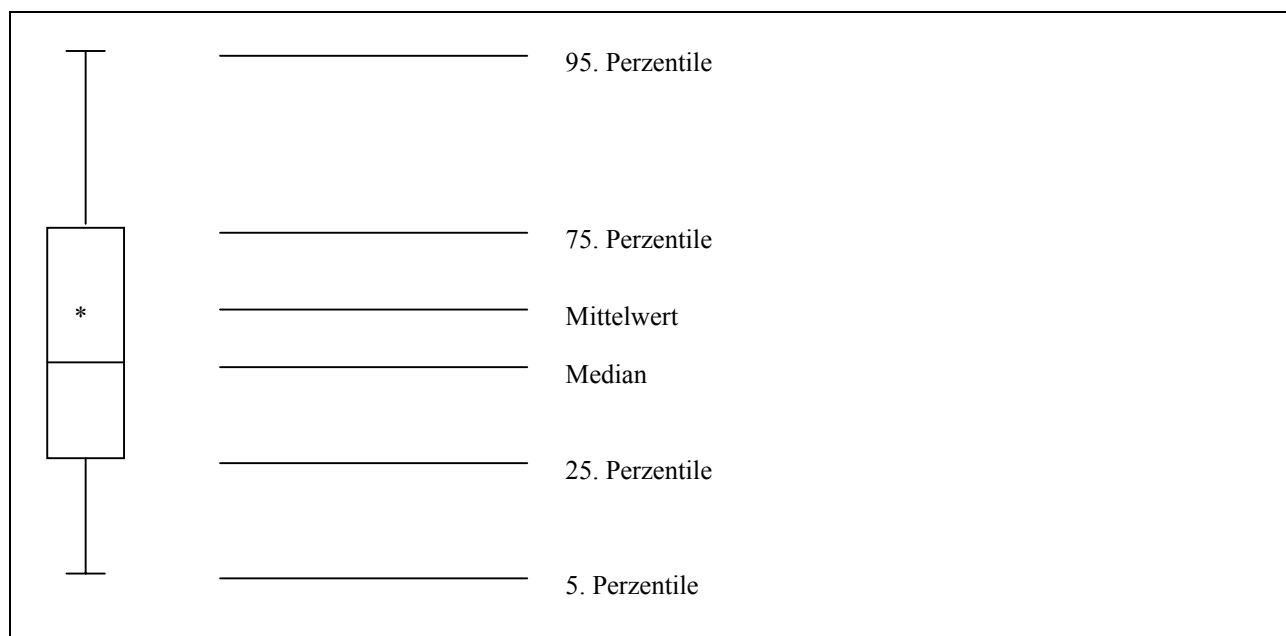
- **Univariate Verfahren**

Univariate Verfahren dienen der Darstellung der Verteilung einer Variablen. Für qualitative Merkmale, die keiner Anordnung unterliegen, wie z.B. Geschlecht oder klassifizierte Merkmale (z.B. Anzahl der in der Wohnung gerauchten Zigaretten) läßt sich dies mittels relativer und

absoluter Häufigkeiten darstellen. Für quantitative Merkmale (z.B. Körperlänge) ist die Angabe von Lage- und Streuungsmaßen notwendig. Arithmetisches Mittel und empirische Standardabweichung werden bei symmetrisch verteilten Variablen angewendet. Bei beliebigen (also auch schief verteilten Größen) lassen sich der Median als Lagemaß, 5. und 95. Perzentile als Streuungsmaß angeben. Boxplots dienen der grafischen Darstellung von stetigen Merkmalen. Dabei wird ein Rechteck gezeichnet aus dem 25 %- und dem 75 %-Quantil (Kanten) und dem Median als Mittelstrich. Oberhalb und unterhalb dieses Rechtecks wird der Bereich zwischen dem 5 %- und dem 25 %-Quantil sowie dem 75 %- und dem 95 %-Quantil durch einen Strich dargestellt. Zusätzlich wird der Mittelwert als Stern in die Grafik eingetragen.

Boxplots bieten dabei einerseits ein Mittel, mit dem die Gestalt der Verteilung eines Merkmals überprüft werden kann (symmetrisch oder unsymmetrisch), andererseits eignen sie sich für die Gegenüberstellung der Verteilung eines Merkmals in zwei oder mehreren Gruppen.

Abbildung 3: Erklärung des sog. Boxplots



- **Bivariate Verfahren**

Zur Analyse des Zusammenhangs zweier Variablen muss zwischen qualitativen und quantitativen Merkmalen unterschieden werden. Mit Hilfe des  $\chi^2$ -Test können die Zusammenhänge zwischen qualitativen Größen überprüft werden, bei quantitativen Größen lässt

sich der Rang-Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnen. Der Zusammenhang zwischen einer qualitativen Größe und einem stetigen Merkmal lässt sich nichtparametrisch mit dem Wilcoxon- bzw. bei mehr als zwei Kategorien mit dem Kruskal-Wallis-Test überprüfen.

- **Multivariate Verfahren**

Im Vorfeld der Modellbildung wurden mögliche und wahrscheinliche Störeffekte sowie deren Verquickung analysiert.

- **Querschnittmodelle**

Regressionsmodelle formulieren den Zusammenhang zwischen einer quantitativen Zielvariablen und mehreren Einflußgrößen, sie sind daher gut geeignet, beim Vorhandensein von Störgrößen den interessierenden Zusammenhang korrekt darzustellen. Ein qualitativer Einflußfaktor tritt hierbei in zwei oder mehr Stufen auf, und der Parameterschätzer gibt in diesem Fall an, um wieviel sich die Zielvariable im Durchschnitt bei Vorhandensein einer bestimmten Stufe ändert. Bei quantitativen Einflüssen ist der Parameter ein Steigungsparameter und gibt an, um wieviele Einheiten sich die Zielvariable verändern wird, bei Veränderung der entsprechenden Einflußgröße um eine Einheit. Voraussetzungen für den adäquaten Einsatz von linearen Regressionsmodellen sind: Normalverteilung der Fehler, Homoskedastizität der Fehler und annähernde Linearität der Beziehung zwischen den Variablen. Die Normalverteilungsannahme der Fehler wurde anhand der Residuen überprüft, Homoskedastizität (d.h. gleichbleibender Streuung der Fehler) und Linearität lassen sich grafisch überprüfen. Bei der Überprüfung der Linearität bietet es sich außerdem an, Klassen zu bilden und anhand derer eine Einschätzung der Gestalt des Zusammenhanges vorzunehmen. Für den wichtigen Zusammenhang zwischen Körperlänge und Lungenfunktionsparameter ist die Annahme der Homoskedastizität mit dem Näherrücken der Pubertät nicht mehr gegeben; aus diesem Grund wurde als varianzstabilisierende Transformation der natürliche Logarithmus auf Körperlänge und Lungenfunktionsparameter angewendet und die lineare Beziehung zwischen diesen beiden logarithmierten Größen formuliert. Dies wirkt sich auf den angenommenen Zusammenhang zwischen Ozon und Lungenfunktion aus: Wir untersuchen den Einfluß von Ozon auf logarithmierte Lungenfunktionsparameter, und als Konsequenz daraus erhält man bei der Rück-Transformation als Parameterschätzer Faktoren, die angeben, in welchem Maß sich die Lungenfunktion ändert, wenn Ozon um eine bestimmte Anzahl Einheiten steigt. Bei der Analyse

der Beziehung von langfristiger Ozonexposition und Lungenfunktionszunahmen sind die Abweichungen von einer linearen Beziehung so deutlich, dass es angebracht erscheint, die eigentlich stetige Ozonexpositions-Variable zu kategorisieren.

- **Längsschnittmodelle**

Eine gemeinsame Analyse der Daten der einzelnen Querschnitte erfolgte in Längsschnitt-Modellen. Dabei handelt es sich um eine allgemeinere Form des linearen Regressionsmodells, in dem Mehrfachmessungen (repeated measurements) eines Probanden eingehen können. Der Abhängigkeit der Messungen eines Probanden (Autokorrelation) wird dabei durch die von Liang et al. (Liang et al. 1986) vorgeschlagene GEE (generalized estimation equations)-Methode Rechnung getragen. Der ermittelte Parameterschätzer ist als 'overall-Effekt-Schätzer', der den mittleren Effekt über die wiederholten Messungen wiedergibt, zu verstehen. Die Einflußfaktoren in den Längsschnitt-Modellen entsprechen denjenigen aus den jeweiligen Querschnittmodellen. Es wurde außerdem jeweils eine Variable aufgenommen, die Unterschiede zwischen den einzelnen Testzeitpunkten beschreiben soll; darüberhinaus bieten Längsschnittmodelle Spielraum für die Modellierung zeitlicher Variationen für den Einfluß einer Variablen.

## 4 Ergebnisse

### 4.1 Population

#### 4.1.1 Teilnahme und resultierende Datenmasse

Tabelle 4 zeigt die Zahl der Teilnehmer zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten bezogen auf die initiale Population (n=1101). Das starke Absinken der Anzahl noch in der Studie befindlicher Teilnehmer im Herbst 1998 ist vor allem auf den Übergang von Kindern auf weiterführende Schulen zurückzuführen.

**Tabelle 4: Datenmasse und Teilnahme**

Instrument	1996			1997			1998			1999		
	Fr n (%)	So n (%)	He n (%)	Fr n (%)	So n (%)	He n (%)	Fr n (%)	So n (%)	He n (%)	Fr n (%)	So n (%)	He n (%)
Fragebogen	<b>1101</b> (100)	---	853 (77,5)	994 (90,3)	---	897 (81,5)	869 (78,9)	---	767 (69,7)	765 (69,5)	---	758 (68,8)
LuFu-Test	1079 (98,0)	1067 (96,9)	1011 (91,8)	982 (89,2)	974 (88,5)	945 (85,8)	---	895 (81,3)	821 (74,6)	805 (73,1)	789 (71,7)	821 (74,6)
Haut-Prick-Test	---	---	1031 (93,6)	---	---	959 (87,1)	---	---	809 (73,5)	---	---	778 (70,7)
Pers. O <sub>3</sub> -Mesg.	---	---	---	55 (5,0)	144 (13,1)	---	---	125 (11,4)	58 (5,3)	119 (10,8)	118 (10,7)	---
O <sub>3</sub> -Tagebuch	---	---	---	442 (40,1)	621 (56,4)	611 (55,5)	---	128 (11,6)	56 (5,1)	119 (10,8)	119 (10,8)	---
O <sub>3</sub> -LuFu	---	---	---	---	139 (12,6)	---	---	122 (11,1)	55 (5,0)	112 (10,2)	112 (10,2)	---
Sport-LuFu	---	---	---	---	155 (14,1)	---	---	---	---	---	---	---
Pers. PM-Mesg.	---	---	---	---	---	---	---	91 (8,3)	59 (5,4)	125 (11,4)	121 (11,0)	---
PM-Interv.	---	---	---	---	---	---	---	88 (8,0)	56 (5,1)	127 (11,5)	114 (10,4)	---
PM-LuFu	---	---	---	---	---	---	---	88 (8,0)	56 (5,1)	127 (11,5)	114 (10,4)	---
Monatlicher Frgbg.	---	---	---	---	---	---	Monatsfragebögen 4/98 – 3/99 929 (84,4)			---	---	---

Fr Frühjahr, So Sommer, He Herbst, LuFu Lungenfunktionsprüfung, Mesg. Messung, Pers Personale, PM Particulate Matter (Finstaub), Frgbg. Fragebogen

## 4.1.2 „Drop out“

Tabelle 5 zeigt, dass insgesamt noch 75,4 % der initialen Population im Jahre 1999 teilnahmen. Dies entspricht einem drop out von 24,6 % über 3,5 Jahre, also durchschnittlich 7,75 % pro Jahr. Dies entspricht etwa den Erfahrungen aus früheren Studien mit ähnlichem Design.

**Tabelle 5: Beteiligung der initialen Population an den Befragungen 1999**

Variable		Fragebogen Frühjahr 1996 ( initiale Population )	% der initialen Population mit einem Fragebogen 1999 ( Population 1999 )	
		%( n )	%( n )	Odds Ratio # ( 95 % - KI )
Geschlecht	♂	50,4 ( 555 )	74,4 ( 413 / 555 )	
	♀	49,6 ( 546 )	76,4 ( 417 / 546 )	
Beide Eltern deutsch	+	68,9 ( 697 )	80,6 ( 562 / 697 )	
	-	31,1 ( 315 )	72,7 ( 229 / 315 )	
Mind. 1 Elternteil Abitur	+	29,9 ( 301 )	77,7 ( 234 / 301 )	
	-	70,1 ( 707 )	75,0 ( 530 / 707 )	
Passiv-Rauch-Exposition	+	35,1 ( 380 )	70,0 ( 266 / 380 )	
	-	64,9 ( 702 )	79,3 ( 557 / 702 )	
Elterliche Atopie	+	36,1 ( 396 )	81,1 ( 321 / 396 )	
	-	63,9 ( 700 )	72,4 ( 507 / 700 )	
Asthmaanamnese Kind	+	3,8 ( 41 )	73,2 ( 30 / 41 )	
	-	96,2 ( 1051 )	75,9 ( 798 / 1051 )	
Heuschnupfenanam. Kind	+	8,7 ( 95 )	70,5 ( 67 / 95 )	
	-	91,3 ( 995 )	76,5 ( 761 / 995 )	
Pollensens. im HPT	+	19,7 ( 200 )	86,0 ( 172 / 200 )	
	-	80,3 ( 817 )	77,4 ( 632 / 817 )	
Mind. 1 Reaktion im HPT	+	26,6 ( 270 )	81,5 ( 220 / 270 )	
	-	73,4 ( 747 )	78,2 ( 584 / 747 )	
Aalen		8,6 ( 95 )	57,9 ( 55 / 95 )	
Ehingen		7,6 ( 84 )	77,4 ( 65 / 84 )	
Freudenstadt		37,0 ( 407 )	81,8 ( 333 / 407 )	
Tuttlingen		23,2 ( 255 )	69,4 ( 177 / 255 )	
Villingen		3,3 ( 36 )	55,6 ( 20 / 36 )	
Welzheim		20,4 ( 224 )	80,4 ( 180 / 224 )	
Insgesamt		100,0 ( 1101 )	75,4 ( 830 / 1101 )	

# Relatives Risiko für drop out, adjustiert im logistischen Regressionsmodell auf alle Variablen

\*  $p < 0,05$

Bei 830 der initial 1101 Probanden ( 75,4 % ) wurde auch 1999 ein Fragebogen von den Eltern ausgefüllt. Dabei zeigte sich im logistischen Regressionsmodell bei Adjustierung auf mögliche Störvariablen ein signifikant erhöhter Drop out für Studienteilnehmer aus Aalen und Villingen (verglichen mit Referenzort Welzheim), wobei in Villingen von Anfang an eine relativ kleine Teilpopulation vorlag. Jedoch zeigte die Population von 1999 im Vergleich zur initialen



Population keine signifikanten Unterschiede bezüglich der möglichen Störfaktoren Ethnizität („deutsche Staatsangehörigkeit“), Passivrauchexposition, Sensibilisierung im HPTest und Schulbildung der Eltern ( Tabelle 5 ).

## **4.2 Luftschadstoffimmissionen in den Orten**

### **4.2.1 Verlauf der Luftschadstoffimmission in den sechs**

#### **Untersuchungsorten**

Die Immissionswerte der Studienorte folgten weiterhin der erwarteten jahreszeitlichen Dynamik. Die Immission der verbrennungsabhängigen Luftschadstoffe SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub> und Feinstäube (PM<sub>10</sub>) erreichte ihr Maximum im Winterhalbjahr, während hohe Ozon-Immissionen im Sommerhalbjahr 1999 bereits ab März/April, die Maxima im Juli/August 1999 gemessen wurden. Die höchsten mittleren SO<sub>2</sub>-, NO<sub>2</sub>- und Feinstaubimmissionen traten im Winter 1998/99 weiterhin in Aalen, Ehingen, Tuttlingen und Villingen auf.

**Tabelle 6: Schadstoffimmissionen an den verschiedenen Untersuchungsorten:  
Mittelwerte in den Sommer- und Winterhalbjahren 1996-1999**

Schadstoff und Messzeitraum	Aalen	Ehingen	Tuttlingen	Villingen	Freudenstadt	Welzheim	
SO <sub>2</sub> [µg/m <sup>3</sup> ]	Sommer 1996	6,2	3,3	3,4	3,5	3,6	2,5
	Winter 1996 /97	12,7	7,9	10,1	8,4	6,3	5,5
	Sommer 1997	5,8	5,9	3,3	3,7	2,9	3,6
	Winter 1997 /98	10,3	8,1	10,1	7,5	5,4	5,6
	Sommer 1998	6,6	5,8	5,1	4,2	3,2	3,3
	Winter 1998 /99	11,9	8,3	12,4	8,7	6,4	4,6
	Sommer 1999	6,9	3,2	3,4	3,9	4,3	3,2
NO <sub>2</sub> [µg/m <sup>3</sup> ]	Sommer 1996	20,0	17,0	20,7	15,8	11,4	7,7
	Winter 1996 /97	34,1	28,3	36,5	28,1	22,5	21,6
	Sommer 1997	26,0	18,4	20,8	16,7	13,1	9,9
	Winter 1997 /98	34,5	25,0	35,2	28,6	19,3	18,2
	Sommer 1998	24,0	16,8	19,2	15,8	12,2	8,8
	Winter 1998 /99	35,1	28,4	35,9	27,5	19,9	20,7
	Sommer 1999	25,1	17,6	19,9	15,7	12,5	9,7
PM <sub>10</sub> [µg/m <sup>3</sup> ]	Sommer 1996	20,8	21,4	16,7	17,8	16,5	-- <sup>1</sup>
	Winter 1996 /97	35,3	25,3	21,3	22,7	18,4	-- <sup>1</sup>
	Sommer 1997	29,4	18,6	15,6	15,7	17,7	-- <sup>1</sup>
	Winter 1997 /98	31,0	22,5	19,1	22,1	16,7	-- <sup>1</sup>
	Sommer 1998	24,6	16,8	15,1	20,7	17,0	-- <sup>1</sup>
	Winter 1998 /99	29,5	21,3	20,6	26,3	13,8	-- <sup>1</sup>
	Sommer 1999	23,5	17,1	13,3	20,1	15,1	-- <sup>1</sup>
O <sub>3</sub> [µg/m <sup>3</sup> ]	Sommer 1996	58,1	66,8	59,5	75,5	87,8	86,7
	Winter 1996 /97	25,8	31,4	20,6	24,9	45,8	43,0
	Sommer 1997	68,2	71,8	62,5	61,1	86,0	88,8
	Winter 1997 /98	32,6	34,5	31,3	33,7	54,5	44,3
	Sommer 1998	72,1	72,9	70,5	67,1	92,5	86,6
	Winter 1998 /99	28,6	37,2	33,1	38,0	56,9	45,8
	Sommer 1999	53,6	61,8	53,8	65,3	79,5	84,4

Sommer umfasst jeweils den Zeitraum vom 1.04.-30.9., Winter umfasst jeweils den Zeitraum 1.10.-31.3.

<sup>1</sup>keine kontinuierliche stationäre Feinstaubmessung in Welzheim

Die Orte Freudenstadt und Welzheim wiesen auch in den Sommern 1997, 1998 und 1999 eine deutlich höhere Ozonimmission auf als die übrigen Studienorte. In Aalen, Ehingen und Tuttlingen nahm die mittlere sommerliche Ozonimmission von Jahr zu Jahr leicht höhere Werte an. Diese Entwicklung setzte sich im Sommer 1999 jedoch nicht fort, es kam in allen Studienorten zu einer leichten Unterschreitung im Bezug auf das Vorjahr (Tabelle 6 und Abbildungen 4 - 6).

Abbildung 4: Monatsmittelwerte für Ozon im Jahresverlauf 1996 bis 1999

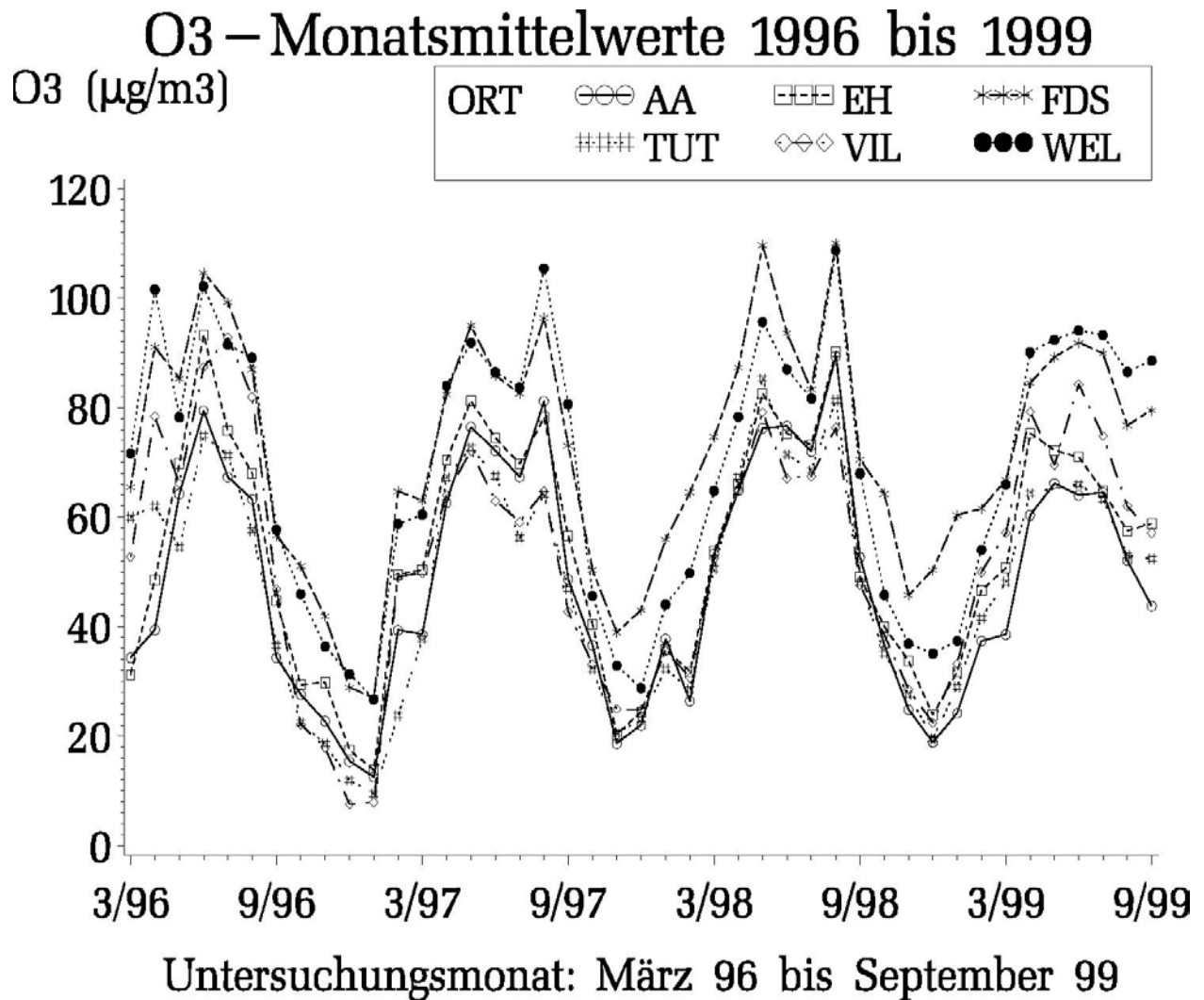


Abbildung 5: Monatsmittelwerte für PM<sub>10</sub> im Jahresverlauf 1996 bis 1999

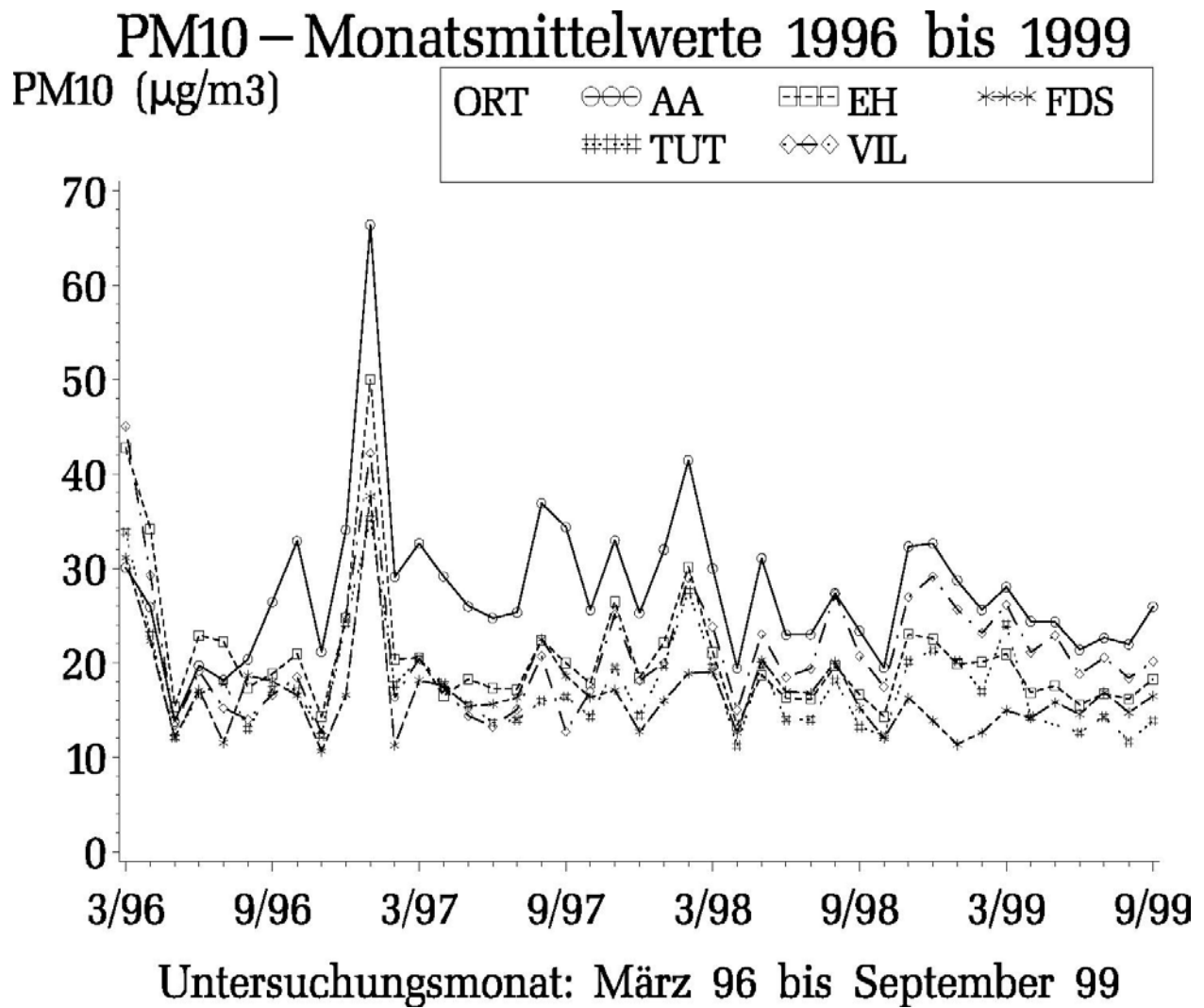
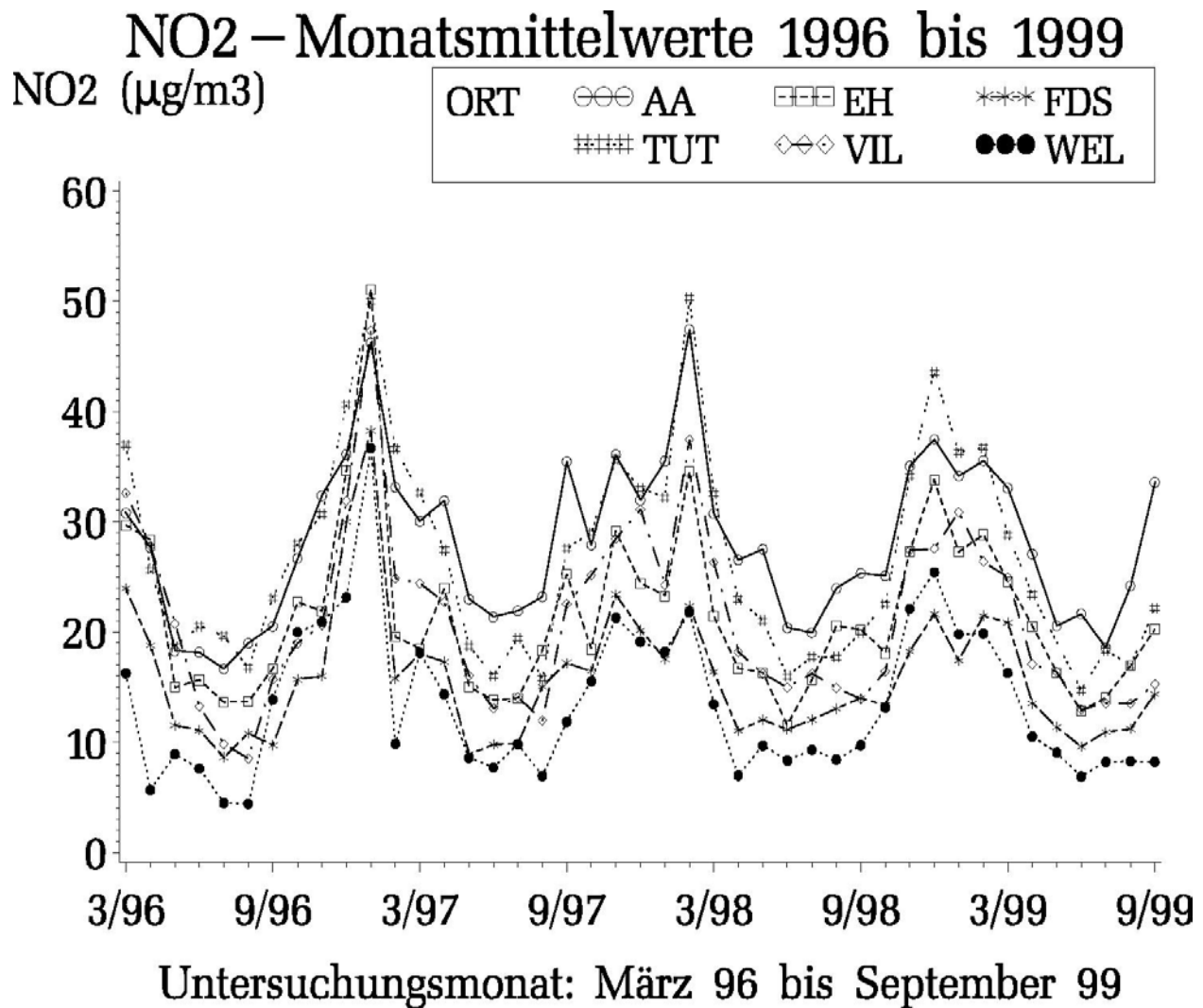


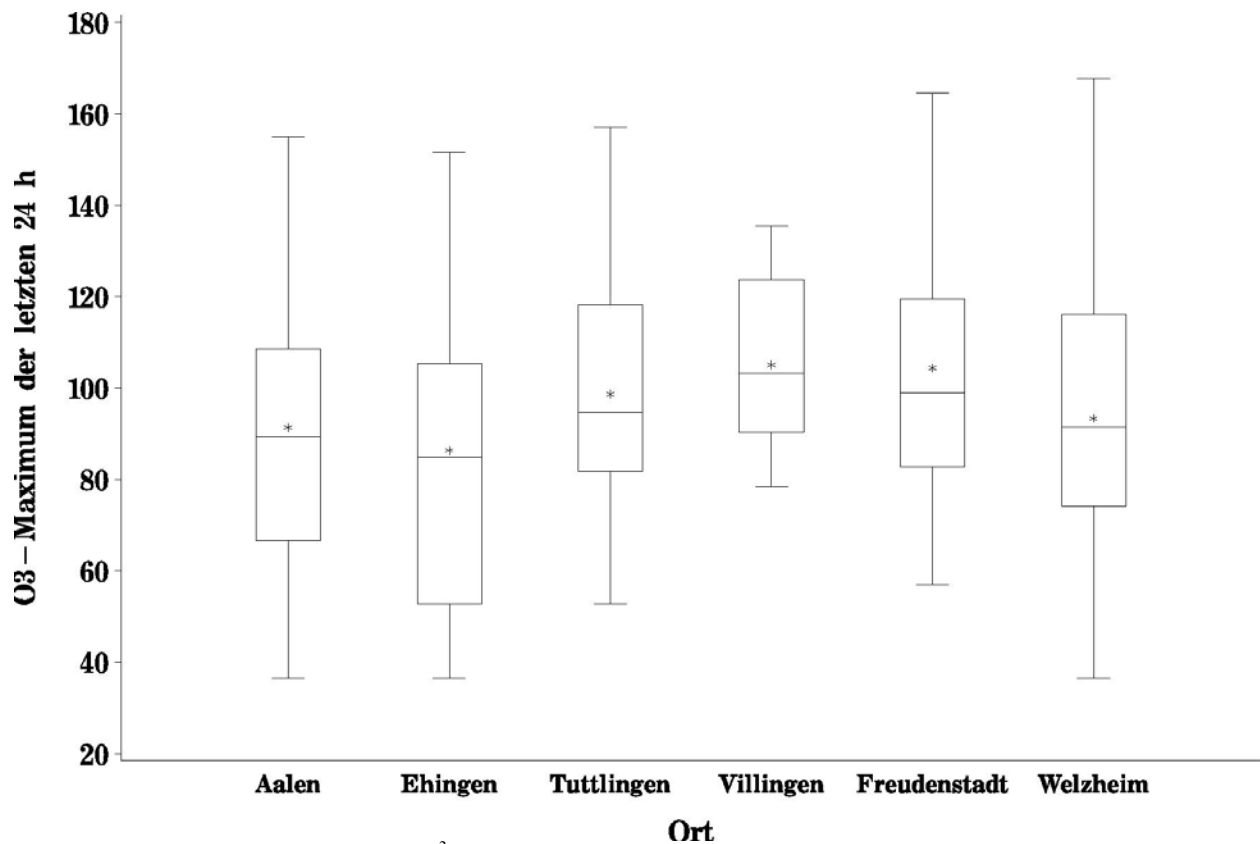
Abbildung 6: Monatsmittelwerte für NO<sub>2</sub> im Jahresverlauf 1996 bis 1999



#### 4.2.2 Individuelle Exposition vor der Lungenfunktionsprüfung

Zur Veranschaulichung der individuellen Ozon – Exposition der Studienteilnehmer zeigt Abbildung 7 die maximalen Ozon – Meßwerte der letzten 24 Stunden vor der individuellen Lungenfunktionsprüfung, gepoolt über den gesamten Studienzeitraum von 1996 bis 1999 und

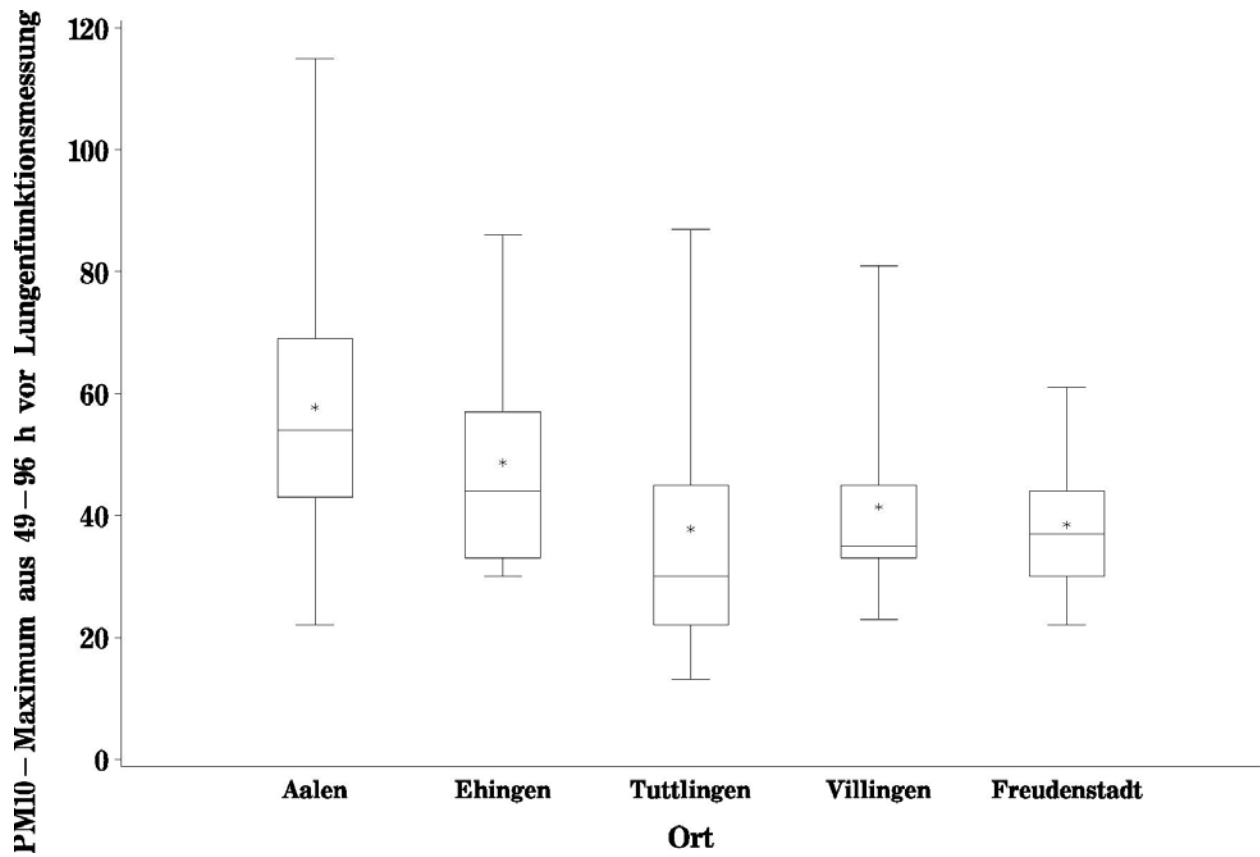
nach Orten getrennt. Dabei zeigen sich die höchsten Mittelwerte (Mittelwert des maximalen Halbstundenwertes vor Lungenfunktionsprüfung) für Villingen und Freudenstadt (105 bzw. 104  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ), die niedrigsten für Ehingen und Aalen (86 bzw. 91  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ).



**Abbildung 7:** Ozon – Maximum ( $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ) der letzten 24 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung, gepoolt für alle elf LuFus im gesamten Zeitraum, getrennt nach Orten

In Abbildung 8 sind die maximalen  $\text{PM}_{10}$  – Meßwerte der letzten 96 bis 49 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung eines jeden Teilnehmers, gepoolt über den gesamten Studienzeitraum von 1996 bis 1999 und nach Orten getrennt dargestellt. Dieses Zeitfenster wurde gewählt, da es im Gegensatz zur Ozonwirkung bekanntermaßen bei Feinstaubeffekten eine Latenz von zwei bis drei Tagen bis zum Eintritt der Wirkung gibt. Hier sind die höchsten Werte (Mittelwert des maximalen Halbstundenwertes vor Lungenfunktionsprüfung) in Aalen ( $58 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ), die niedrigsten in Tuttlingen ( $38 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) zu verzeichnen. In Welzheim wurden keine stationären  $\text{PM}_{10}$  – Messungen durchgeführt.

**Abbildung 8:** PM<sub>10</sub> – Maximum (µg/m<sup>3</sup>) der letzten 96 – 49 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung, gepoolt über den gesamten Untersuchungszeitraum, getrennt nach Orten

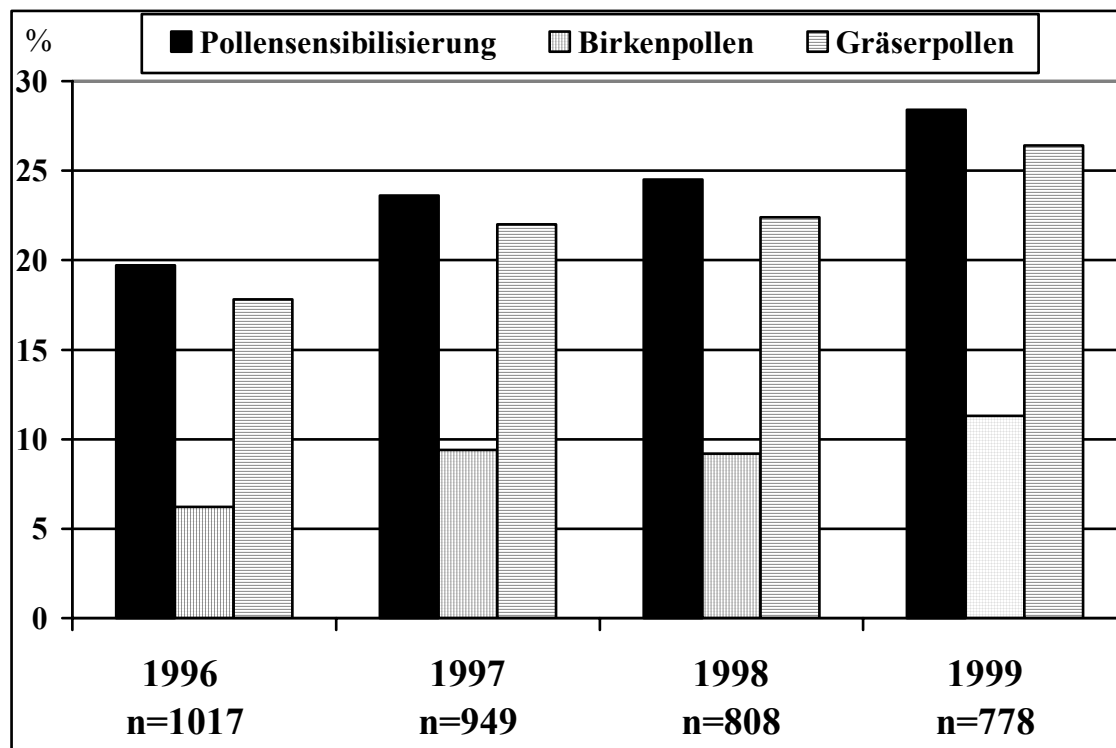


## 4.3 Prävalenzdaten zu Pollensensibilisierungen, atopischen Erkrankungen und rhinokonjunktivalen und asthmatypischen Beschwerden

### 4.3.1 Prävalenz von Pollensensibilisierungen

Abbildung 9 zeigt die Prävalenzen von Sensibilisierungen auf Pollenallergene in den Haut – Prick – Tests der Jahre 1996 – 1999. Im ersten Test 1996 waren 200 Kinder (19,7 %) auf Pollen sensibilisiert, 1999 waren es 221 Kinder (28,4 % von n=778). Von den 217 auch 1996 bereits getesteten Probanden hatten n=74 1996 noch einen negativen Test. Eine Sensibilisierung auf Pollenallergene wurde angenommen, wenn eine positive Reaktion auf mindestens eines der drei Aeroallergene Hasel, Birke oder Gräser vorlag.

**Abbildung 9:** Prävalenz von Pollensensibilisierungen





### 4.3.2 Inzidenz von Heuschnupfen und Asthma bei Kindern mit und ohne Pollensensibilisierung

Abbildung 10 zeigt die Zunahme der Lebenszeitprävalenz der atopischen Erkrankungen Heuschnupfen und Asthma ( ärztliche Diagnose ) bei Kindern mit und ohne Pollensensibilisierung (Sensibilisierung auf Hasel-, Birke- oder Gräserpollen) im Haut – Prick – Test von 1996. Dabei wurde bei Kindern mit Sensibilisierung auf Pollenallergene in den folgenden Jahren häufiger die Diagnose Heuschnupfen neu gestellt ( 1996: 35,5 %, 1999: 50,1%) als bei Kindern ohne Pollensensibilisierung (1996: 4,4 %, 1999: 8,2 % ). Bei Asthma konnte kein so deutlicher Inzidenzunterschied festgestellt werden (Pollensensibilisierung: 1996 11,5 %, 1999: 14,0 %; keine Pollensensibilisierung: 1996 3,0 %, 1999: 5,5 %).

**Abbildung 10:** Lebenszeitprävalenz von Heuschnupfen und Asthma bei Kindern mit und ohne Pollensensibilisierung im HPT 1996

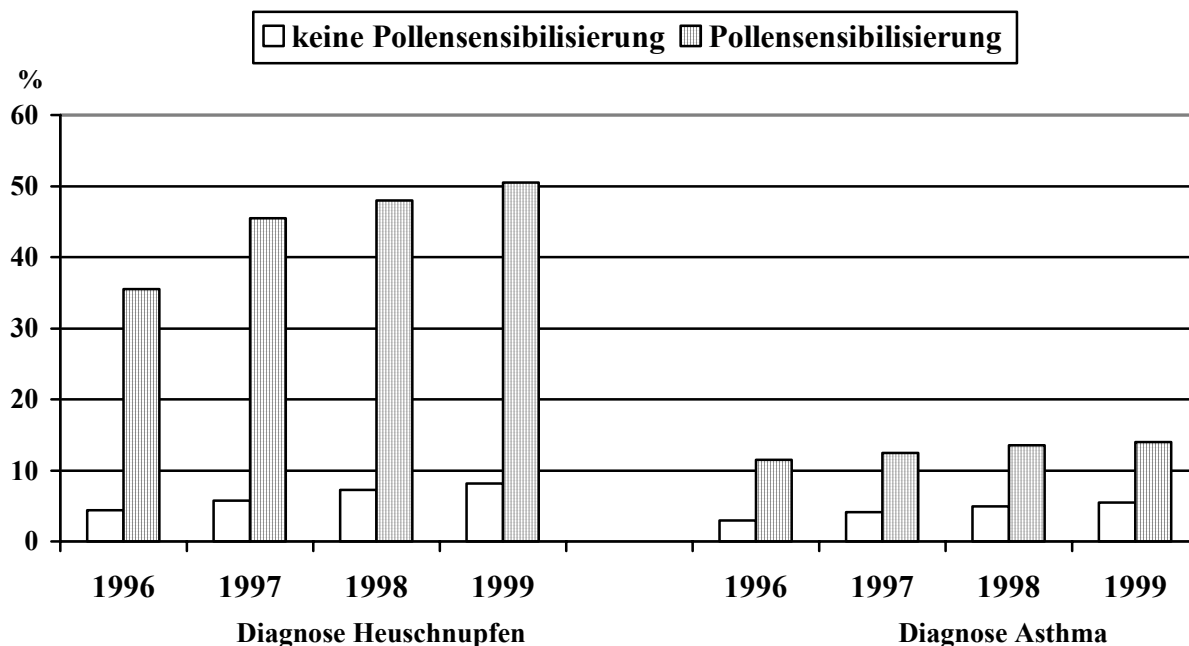
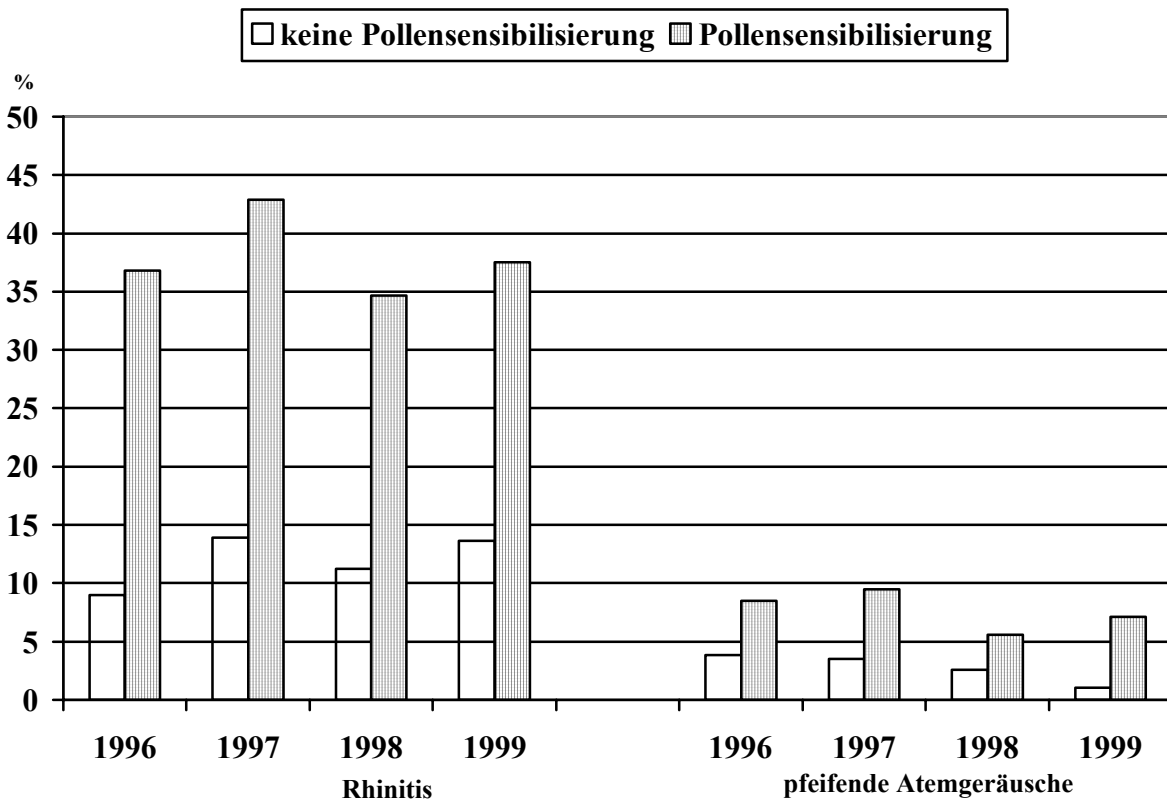


Abbildung 11 zeigt die Häufigkeit von sommerlichen Rhinitisbeschwerden und „pfeifenden Atemgeräuschen“ von Kindern mit und ohne Pollensensibilisierung im HPT 1996. Sowohl die Rhinitisbeschwerden als auch die pfeifenden Atemgeräusche traten bei initial Pollensensibilisierten wesentlich häufiger auf als bei Nicht-Pollensensibilisierten. Daher scheint die Pollensensibilisierung im Jahr 1996 ein (nachhaltiger) Prädiktor für klinische Beschwerden in den folgenden Jahren zu sein.

**Abbildung 11:** Häufigkeit von sommerlichen Beschwerden von 1996 bis 1999 bei Probanden mit und ohne Pollensensibilisierung im HPT 1996



### **4.3.3 Sechs- und Ein-Monatsprävalenz rhinokonjunktivaler und asthmatypischer Beschwerden**

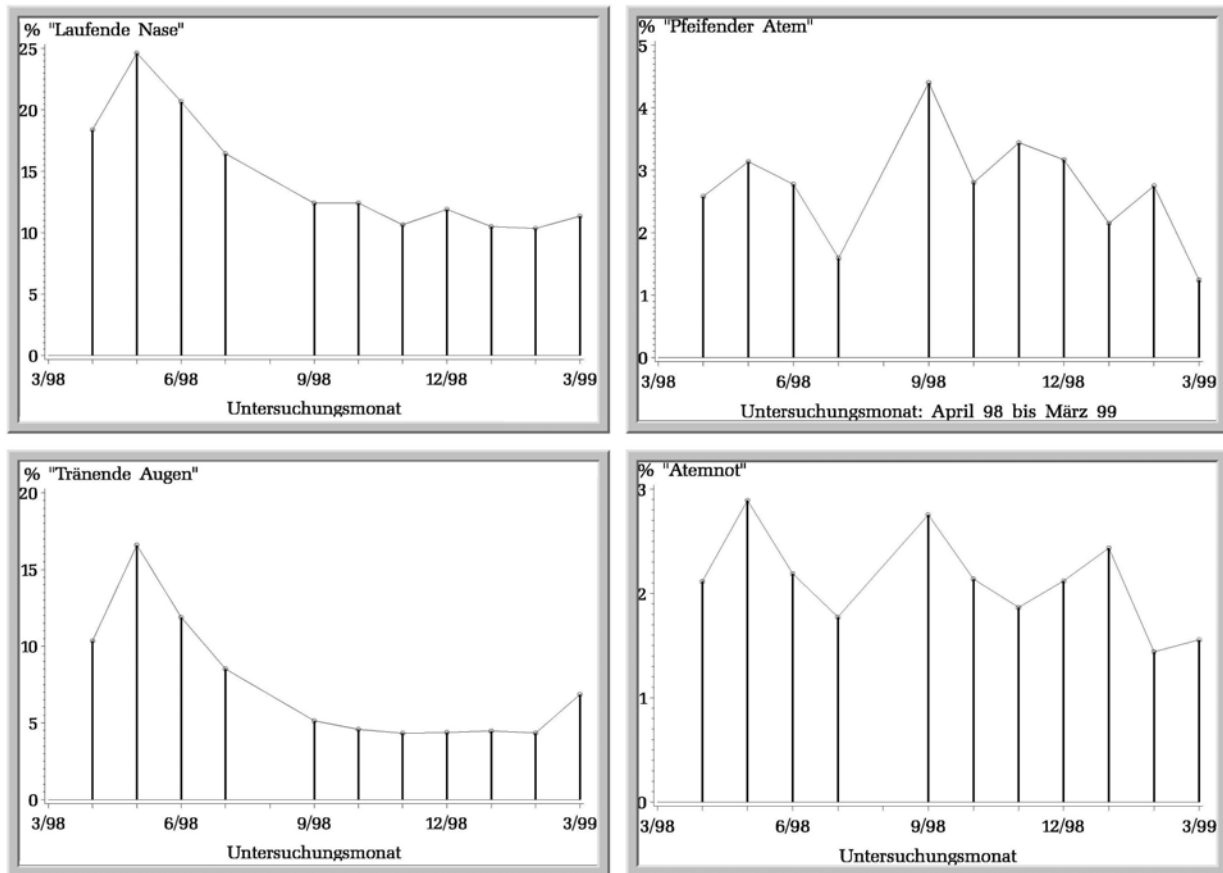
In Tabelle 7 sind die 6 – Monatsprävalenzen asthmatypischer (pfeifende Atemgeräusche, Atemnot) und rhinokonjunktivaler Beschwerden (laufende Nase, tränende Augen) nach Orten stratifiziert dargestellt. Sie beziehen sich jeweils auf die der Befragung (Fragebogen Herbst 1996 bis Herbst 1999) vorausgehenden sechs Monate. Während rhinokonjunktivale Beschwerden in der Gesamtpopulation im Sommer häufiger auftraten als im Winter und kein Trend über den Gesamtzeitraum erkennbar ist, zeigt sich demgegenüber für asthmatypische Beschwerden kein saisonaler Zusammenhang und ein Abnahmetrend im Gesamtverlauf.

Über einen Zeitraum von einem Jahr (April 1998 bis März 1999) wurden die Beschwerden auch mittels Monatsfragebögen erfragt. Abbildung 12 zeigt die Monatsprävalenzen für die Gesamtpopulation. Analog zu den Sechs-Monatsprävalenzen zeigt sich für die rhinokonjunktivalen Beschwerden eine in den Monaten April bis Juli deutlich erhöhte Prävalenz gegenüber den Herbst- und Wintermonaten, während die asthmatypischen Beschwerden keine auffällige jahreszeitliche Abhängigkeit zeigten.

**Tabelle 7: Sechs-Monatsprävalenz asthmatischer und rhinokonjunktivaler Beschwerden**

Variablen		Aalen	Ehingen	Tuttlingen	Villingen	Welzheim	Freudenstadt	Insgesamt
Sommer 1996 (3-8/96)	'Pfeifende Atmung'	6,7%	1,6%	2,5%	6,1%	5,1%	6,0%	4,9% (41/843)
	'Atemnot'	6,7%	1,6%	3,7%	2,9%	6,7%	5,1%	5,0% (42/843)
	'Laufende Nase'	17,8%	10,3%	13,8%	14,7%	14,5%	16,7%	14,9% (124/843)
	'Tränende Augen'	10,7%	9,5%	13,7%	5,9%	17,8%	10,8%	12,5% (105/843)
Winter 1996/97 (9/96- 2/97)	'Pfeifende Atmung'	2,4%	0%	6,9%	6,1%	3,8%	5,6%	4,9% (48/984)
	'Atemnot'	1,2%	0%	3,7%	0%	3,8%	4,6%	3,5% (34/984)
	'Laufende Nase'	4,9%	10,5%	11,1%	12,1%	12,9%	9,4%	10,2% (100/984)
	'Tränende Augen'	4,9%	4,6%	7,0%	0%	8,0%	6,4%	6,4% (63/984)
Sommer 1997 (3-8/97)	'Pfeifende Atmung'	0%	3,3%	3,2%	0%	8,0%	4,6%	5,1% (45/886)
	'Atemnot'	2,9%	3,3%	2,7%	7,4%	4,1%	6,3%	4,6% (41/886)
	'Laufende Nase'	22,1%	20,6%	15,1%	14,8%	20,0%	21,1%	19,5% (173/886)
	'Tränende Augen'	10,1%	14,5%	13,0%	11,1%	16,8%	13,1%	13,7% (122/886)
Winter 1997/98 (9/97- 2/98)	'Pfeifende Atmung'	6,0%	1,5%	4,4%	0%	3,4%	3,5%	3,6% (31/858)
	'Atemnot'	3,1%	1,5%	2,2%	0%	3,4%	4,4%	3,3% (28/855)
	'Laufende Nase'	14,9%	15,6%	13,6%	12,0%	15,3%	13,5%	14,1% (120/852)
	'Tränende Augen'	9,0%	7,8%	6,0%	12,5%	12,4%	6,7%	8,2% (70/859)
Sommer 1998 (3-8/98)	'Pfeifende Atmung'	2,0%	0%	4,4%	11,8%	3,1%	3,2%	3,3% (25/757)
	'Atemnot'	4,1%	1,7%	1,3%	5,9%	3,7%	3,2%	2,9% (22/760)
	'Laufende Nase'	14,6%	13,3%	13,2%	12,5%	18,2%	18,1%	16,4% (123/752)
	'Tränende Augen'	6,3%	13,6%	8,8%	6,3%	15,2%	11,5%	11,5% (87/760)
Winter 1998/99 (9/98- 2/99)	'Pfeifende Atmung'	0%	4,9%	2,6%	0%	2,3%	2,3%	2,4% (18/760)
	'Atemnot'	0%	3,3%	2,6%	0%	1,7%	2,6%	2,2% (17/760)
	'Laufende Nase'	22,9%	11,7%	6,6%	17,7%	13,5%	12,0%	12,0% (91/757)
	'Tränende Augen'	14,6%	11,7%	3,9%	0%	5,8%	5,5%	6,2% (47/762)
Sommer 1999 (3- 8/99)	'Pfeifende Atmung'	0%	3,3%	1,9%	6,3%	3,8%	2,6%	2,7% (20/752)
	'Atemnot'	0%	3,3%	4,4%	0%	4,5%	3,2%	3,4% (26/755)
	'Laufende Nase'	23,1%	16,7%	16,5%	20,0%	24,7%	16,6%	18,7% (140/747)
	'Tränende Augen'	7,7%	18,6%	15,8%	13,3%	14,1%	10,2%	12,8% (95/743)

**Abbildung 12:** Ein-Monatsprävalenzen asthmatischer und rhinokonjunktivaler Beschwerden April 1998 bis März 1999 (Monatsfragebögen)



### 4.3.4 Risikofaktor Pollensensibilisierung

Tabelle 8 zeigt das durchschnittliche relative Risiko für das Auftreten des Symptoms „Rhinitis“ bzw. „pfeifende Atemgeräusche“ in Abhängigkeit des Risikofaktors Pollensensibilisierung (Sensibilisierung auf Hasel, Birke- oder Gräserpollen). Bei vorhandener Sensibilisierung auf Pollenallergene ist das Risiko, in den folgenden Jahren Symptome im Frühling-Sommerhalbjahr (März bis August) zu entwickeln, um den Faktor 4,68 bzw. 3,88 gegenüber nicht vorhandener Sensibilisierung erhöht.

**Tabelle 8:** Relatives Risiko anhand der Odds Ratio (OR) für das Auftreten von Beschwerden in Abhängigkeit des Risikofaktors Pollensensibilisierung (PS), 95% Konfidenzintervall (CI)

	1997		1998		1999		1996 – 1998		OR	95% CI
Rhinitis	n=859		n=736		n=707		n=2302		<b>4,68</b>	3,73 - 5,87
	PS + n=168	PS- N=691	PS+ n=180	PS- n=556	PS+ n=172	PS- n=535	PS+ n=520	PS- N=1782		
	42,86% (72)	13,89% (96)	33,89% (61)	10,79% (60)	41,28% (71)	11,21% (60)	39,23% (204)	12,12% (216)		
Pfeif. Atemge räusche	n=856		n=741		n=712		n=2309		<b>3,88</b>	2,48 - 6,07
	PS+ n=169	PS- N=687	PS+ n=183	PS- n=558	PS+ n=174	PS- n=538	PS+ n=526	PS- N=1783		
	9,47% (16)	3,49% (24)	7,10% (13)	1,97% (11)	7,47% (13)	0,74% (4)	7,98% (42)	2,19% (39)		

+ PS vorhanden, - PS nicht vorhanden

Tabelle 9 zeigt das durchschnittliche relative Risiko für die Inzidenz der Diagnose „Heuschnupfen“ bzw. „Asthma“ in Abhängigkeit des Risikofaktors Pollensensibilisierung. Bei vorhandener Pollensensibilisierung wird das Risiko, in den folgenden Jahren an Heuschnupfen zu erkranken, auf den Faktor 7,88 gegenüber nicht vorhandener Sensibilisierung geschätzt. Für „Asthma“ konnte keine signifikante Erhöhung des relativen Risikos festgestellt werden.

**Tabelle 9:** Relatives Risiko anhand der Odds Ratio (OR) für das Vorhandensein der Krankheit in Abhängigkeit des Risikofaktors Pollensensibilisierung (PS), 95% Konfidenzintervall (CI)

	1997		1998		1999		1997 – 1999		OR	95% CI
Heu- schnup- fen	n=872		n=753		n=659		n=2284		<b>7,88</b>	4,70 - 13,20
	PS + n=122	PS- n=750	PS+ n=119	PS- n=634	PS+ n=108	PS- n=551	PS+ n=349	PS- n=1935		
	16,39% (20)	1,47% (11)	7,56% (9)	1,58% (10)	5,56% (6)	1,09% (6)	10,03% (35)	1,40% (27)		
Asthma	n=932		n=821		n=725		n=2478		<b>0,69</b>	0,24 - 2,01
	PS+ n=169	PS- n=763	PS+ n=181	PS- n=640	PS+ n=166	PS- n=559	PS+ n=516	PS- n=1962		
	0,59% (1)	1,44% (11)	1,10% (2)	0,94% (6)	0,60% (1)	0,89% (5)	0,78% (4)	1,12% (22)		

+ PS vorhanden, - PS nicht vorhanden

#### 4.4 Ergebnisse der Haut – Prick – Tests 1996 und 1999

Im HPT 1996 wurde bei 26,6% aller getesteten Kinder eine sichere Sensibilisierung auf mindestens ein Allergen nachgewiesen, bei 19,7% der Kinder eine Sensibilisierung auf Pollen und bei 13,2% eine Sensibilisierung auf Milbenallergene. Die höchste Prävalenz für eine Sensibilisierung gegen mindestens ein Allergen betrug für Knaben 32,8% (n=166), für Mädchen 20,4% (n=104). Eine Sensibilisierung auf Pollenallergene wurde angenommen, wenn eine positive Reaktion gegen mindestens eins der drei Aeroallergene Hasel, Birke oder Gräser vorlag. Eine Sensibilisierung gegen Pollen trat bei 19,7% (Herbst 1996: n=200 von n=1017) der Probanden auf. Auch bei der Prävalenz für eine Sensibilisierung auf Pollen bestand eine Knabenwendigkeit (25,3% (n=128) bei Knaben, 14,1% (n=72) bei Mädchen). Die höchste Prävalenz für eine Sensibilisierung gegen Pollenallergene zeigte sich im Ort Ehingen mit 29,7% (Tabelle 10). 1999 waren 35,0% der Kinder auf mindestens ein Allergen sensibilisiert, bei 28,4% konnte eine Pollensensibilisierung und bei 18,4% eine Sensibilisierung auf Milbenallergene nachgewiesen werden. Die höchsten Prävalenzen für eine Sensibilisierung auf Pollenallergene traten in Ehingen und Tuttlingen (31,7% bzw. 31,9%) auf, eine Sensibilisierung auf Milbenallergene konnte in Tuttlingen und Freudenstadt (19,9% bzw. 21,7%) am häufigsten festgestellt werden (Tabelle 11).

**Tabelle 10:** Ortsverteilung und Häufigkeit (%) von Sensibilisierungen im Pricktest 1996

Sensibilisierung	Aalen (n=86)	Ehingen (n=74)	Tuttlingen (n=225)	Villingen (n=34)	Freudenstadt (n=385)	Welzheim (n=213)	Gesamt (n=1017)
Pollenallergene <sup>1</sup> (n)	17,4 % (15)	29,7 % (22)	20,0 % (45)	11,8 % (4)	18,2 % (70)	20,7 % (44)	19,7 % (200)
Milbenallergene <sup>2</sup> (n)	12,8 % (11)	9,5 % (7)	12,9 % (29)	11,8 % (4)	14,3 % (55)	13,2 % (28)	13,2 % (134)
Pollen-, Milben- oder Tierhaarallergene (n)	25,6 % (22)	32,4 % (24)	24,9 % (56)	17,7 % (6)	26,5 % (102)	28,2 % (60)	26,6 % (270)

<sup>1</sup> Birke-, Hasel- oder Gräserpollen<sup>2</sup>, Dermatophagoides pteronyssinus oder farinae

**Tabelle 11:** Ortsverteilung und Häufigkeit (%) von Sensibilisierungen im Pricktest 1999

Sensibilisierung	Aalen (n=48)	Ehingen (n=60)	Tuttlingen (n=166)	Villingen (n=20)	Freudenstadt (n=313)	Welzheim (n=171)	Gesamt (n=778)
Pollenallergene <sup>1</sup> (n)	29,2 % (14)	31,7 % (19)	31,9 % (53)	20,0 % (4)	29,7 % (93)	22,2 % (38)	28,4 % (221)
Milbenallergene <sup>2</sup> (n)	16,7 % (8)	13,3 % (8)	19,9 % (33)	10,0 % (2)	21,7 % (68)	14,0 % (24)	18,4 % (143)
Pollen-, Milben- oder Tierhaarallergene (n)	35,4 % (17)	38,3 % (23)	35,5 % (59)	25,0 % (5)	38,3 % (120)	28,1 % (48)	35,0 % (272)

<sup>1</sup> Birke-, Hasel- oder Gräserpollen<sup>2</sup>, Dermatophagoides pteronyssinus oder farinae

## 4.5 Anthropometrische Daten

### 4.5.1 Längenwachstumsentwicklung

Abbildung 13 zeigt die Entwicklung der Körperlänge über den gesamten Untersuchungszeitraum von 1996 bis 1999 zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Frühjahr, Sommer und Herbst. Im Frühjahr 1998 wurden keine Messungen durchgeführt. Die Meßwerte sind für die möglichen Störfaktoren Geschlecht, ausländische Staatsangehörigkeit und Sensibilisierung auf Pollenallergene getrennt dargestellt. Diesbezüglich zeigen sich keine auffälligen Unterschiede.



**Abbildung 13:** Körperlänge in cm über den gesamten Untersuchungszeitraum zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Frühjahr (Fr), Sommer (So) und Herbst (He). Die Meßwerte sind für die Faktoren Geschlecht, deutsche Staatsangehörigkeit und Sensibilisierung auf Pollenallergene getrennt dargestellt.

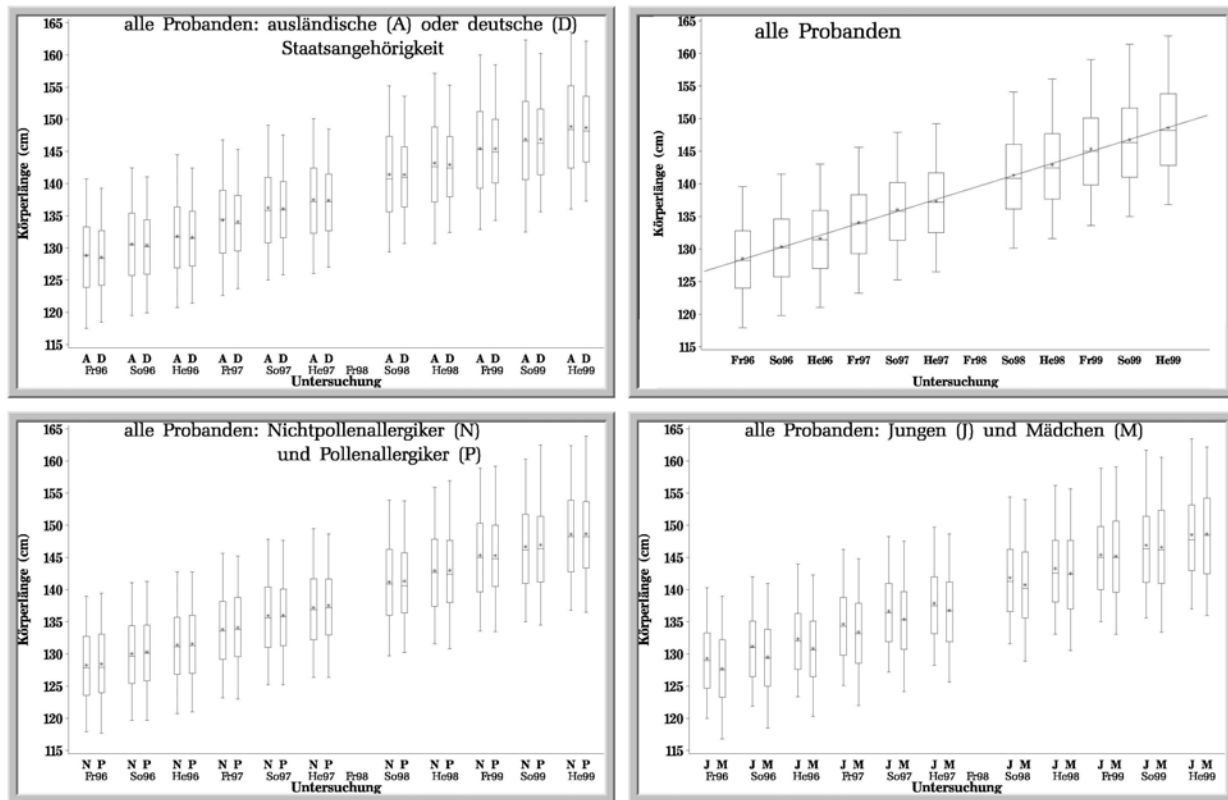
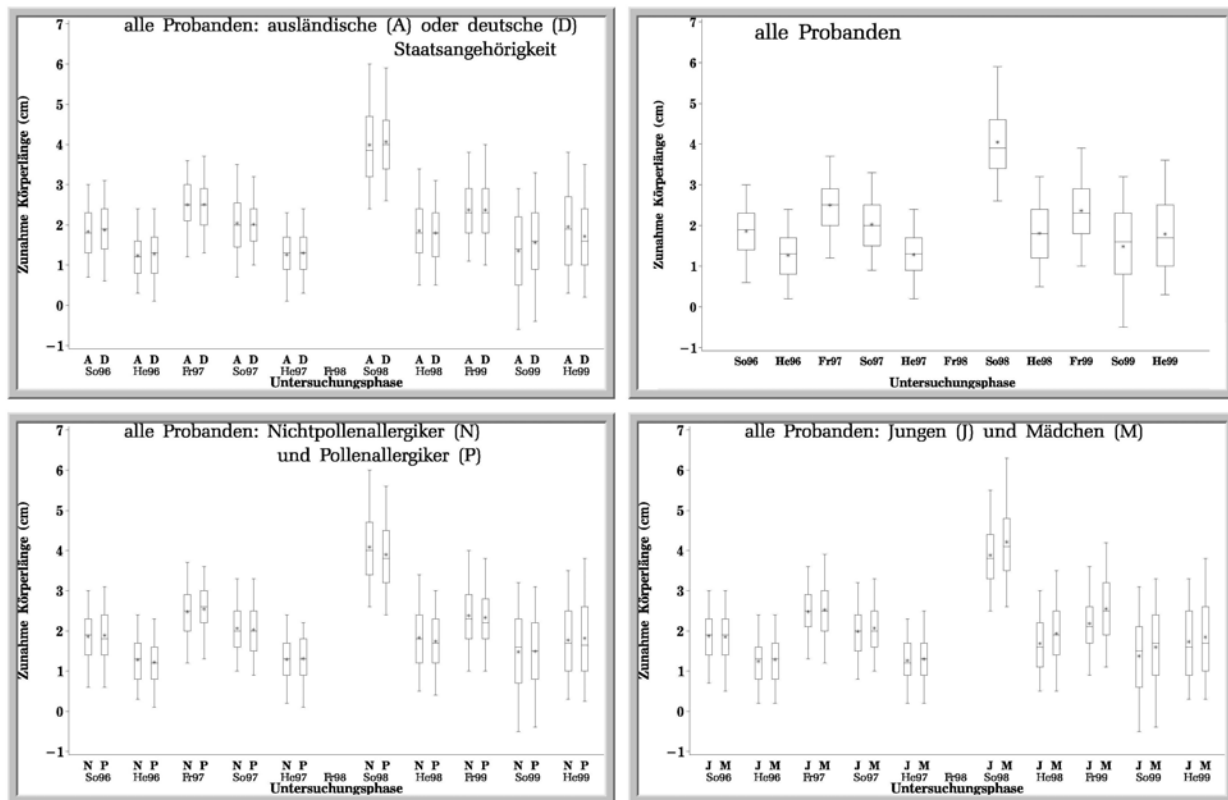


Abbildung 14 zeigt die Zunahme der Körperlänge zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten von Frühjahr 1996 bis Herbst 1999. Die verhältnismäßig starke Zunahme der Körpergröße im Sommer 1998 kommt durch das lange Zeitintervall von Herbst 1997 bis Sommer 1998 zustande. Bei der nach Geschlecht getrennten Darstellung erkennt man beispielsweise bei den Mädchen den einsetzenden präpubertären Wachstumsschub ab Sommer 1998. Bei den Pollenallergikern scheint gegenüber Nicht-Pollenallergikern ab Sommer 1998 eine leicht geringere Zunahme der Körperlänge im Sommerhalbjahr vorzuliegen.

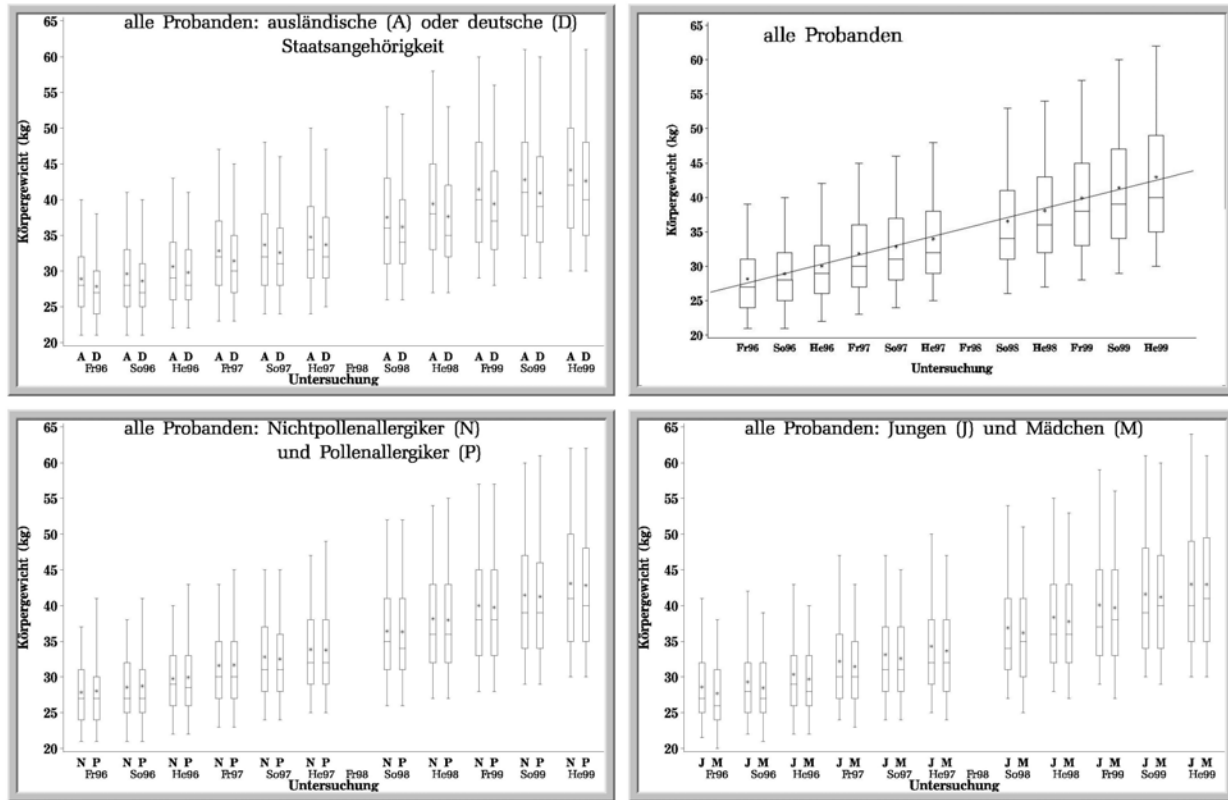
**Abbildung 14:** Zunahme der Körperlänge in cm zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Die angegebenen Zeitpunkte stellen jeweils den Endpunkt des Intervalls zwischen zwei Untersuchungen dar (z. B. So96 = Zunahme der Körperlänge im Zeitraum von Frühjahr 1996 bis Sommer 1996).



## 4.5.2 Gewichtsentwicklung

Abbildung 15 zeigt die Entwicklung des Körpergewichts über den gesamten Untersuchungszeitraum von 1996 bis 1999 zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Frühjahr, Sommer und Herbst.

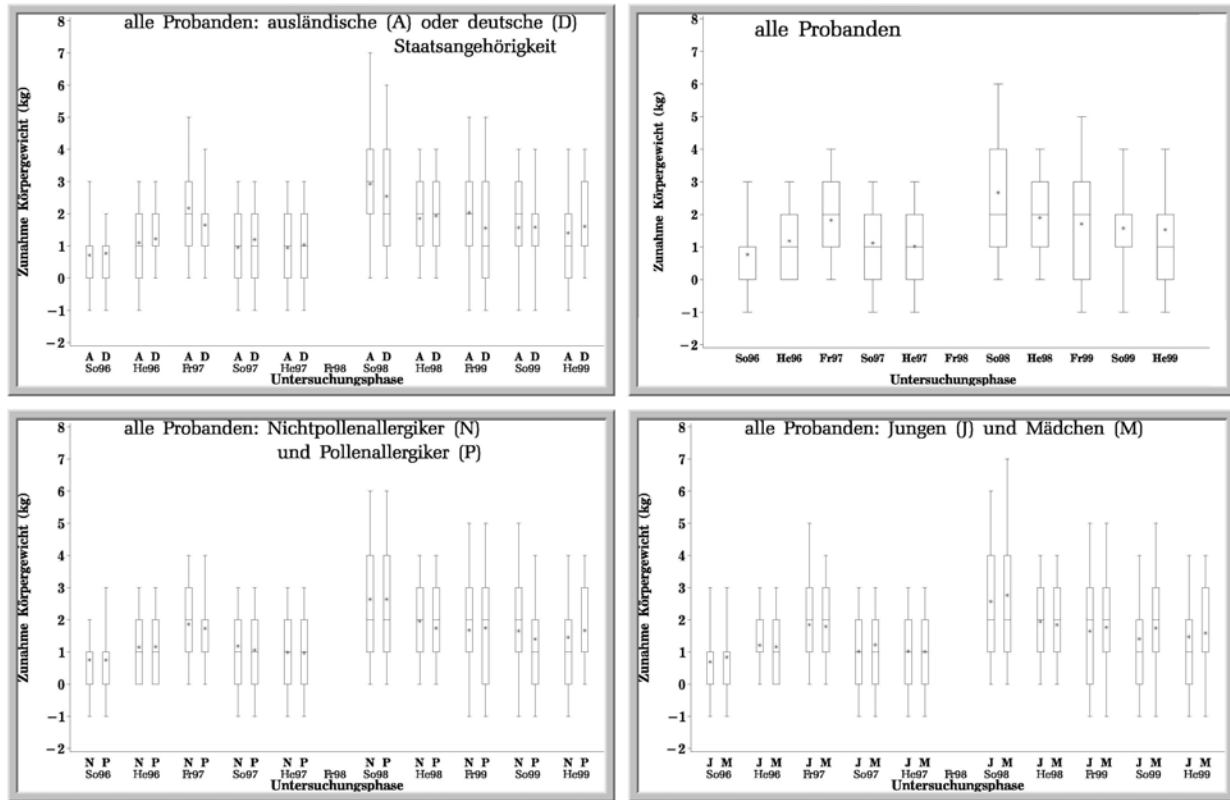
**Abbildung 15:** Körpergewicht in kg über den gesamten Untersuchungszeitraum zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Frühjahr (Fr), Sommer (So) und Herbst (He). Die Meßwerte sind für die Faktoren Geschlecht, deutsche Staatsangehörigkeit und Sensibilisierung auf Pollenallergene getrennt dargestellt.



Auffallend ist die breite Streuung der Meßwerte. Ferner scheint bei gleicher Körperlänge bei den ausländischen Kindern über den gesamten Untersuchungszeitraum ein relativ höheres Körpergewicht vorzuliegen.

In Abbildung 16 sieht man die Zunahme des Körpergewichts zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten von Frühjahr 1996 bis Herbst 1999. Die verhältnismäßig starke Zunahme im Sommer 1998 kommt durch das lange Zeitintervall von Herbst 1997 bis Sommer 1998 zustande. Über die letzten beiden Intervalle fällt bei den Mädchen eine im Vergleich zu den Jungen deutlich stärkere Gewichtszunahme auf.

**Abbildung 16:** Zunahme des Körpergewichts in kg zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Die angegebenen Zeitpunkte stellen jeweils den Endpunkt des Intervalls zwischen zwei Untersuchungen dar (z. B. So96 = Zunahme des Körpergewichts im Zeitraum von Frühjahr 1996 bis Sommer 1996).

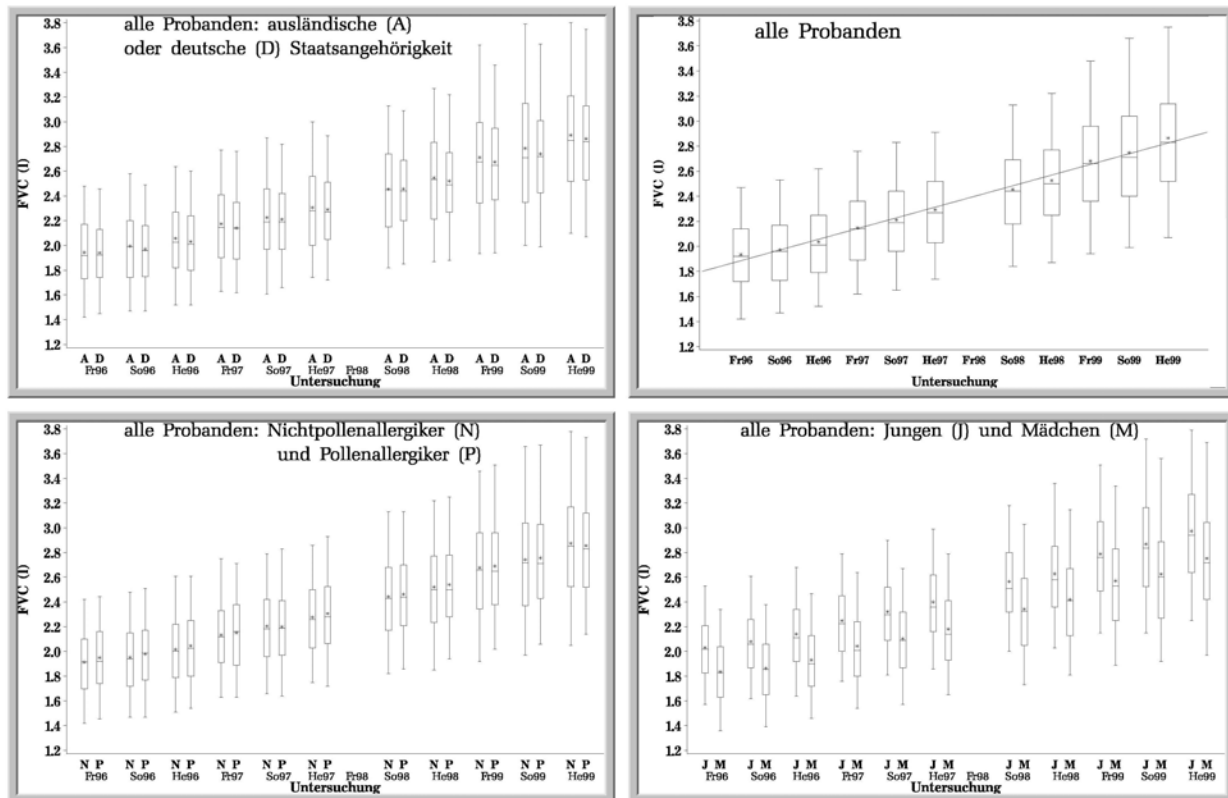


## 4.6 Ergebnisse der Lungenfunktionsprüfungen 1996 bis 1999

### 4.6.1 Deskription

In Abbildung 17 ist die Entwicklung des Lungenfunktionsparameters FVC über den gesamten Untersuchungszeitraum von 1996 bis 1999 zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Frühjahr, Sommer und Herbst dargestellt. Im Frühjahr 1998 wurden keine Messungen durchgeführt.

**Abbildung 17:** Forcierte Vitalkapazität (FVC) in Liter (l) über den gesamten Untersuchungszeitraum zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Frühjahr (Fr), Sommer (So) und Herbst (He). Die Meßwerte sind für die Faktoren Geschlecht, deutsche Staatsangehörigkeit und Sensibilisierung auf Pollenallergene getrennt dargestellt.



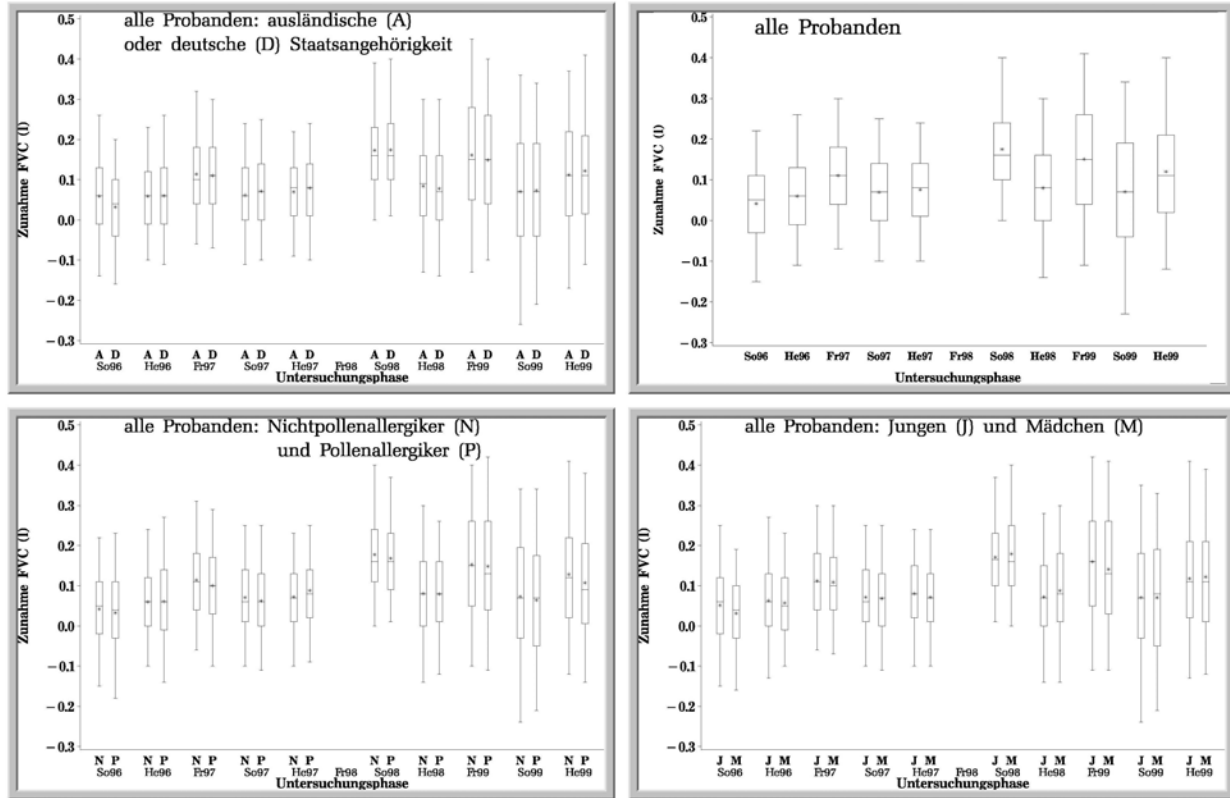
Für die möglichen Störfaktoren Staatsangehörigkeit und Pollensensibilisierung zeigen sich keine auffälligen Unterschiede. Auffallend sind jedoch die konstant niedrigeren Meßwerte bei den Mädchen, die, zumindest ab Sommer 1998, nicht durch eine geringere Körpergröße zu erklären sind.

Abbildung 18 zeigt die Zunahme der FVC zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten von Frühjahr 1996 bis Herbst 1999. Die verhältnismäßig starke Zunahme im Sommer 1998 kommt durch das lange Zeitintervall von Herbst 1997 bis Sommer 1998 zustande. Auch hier

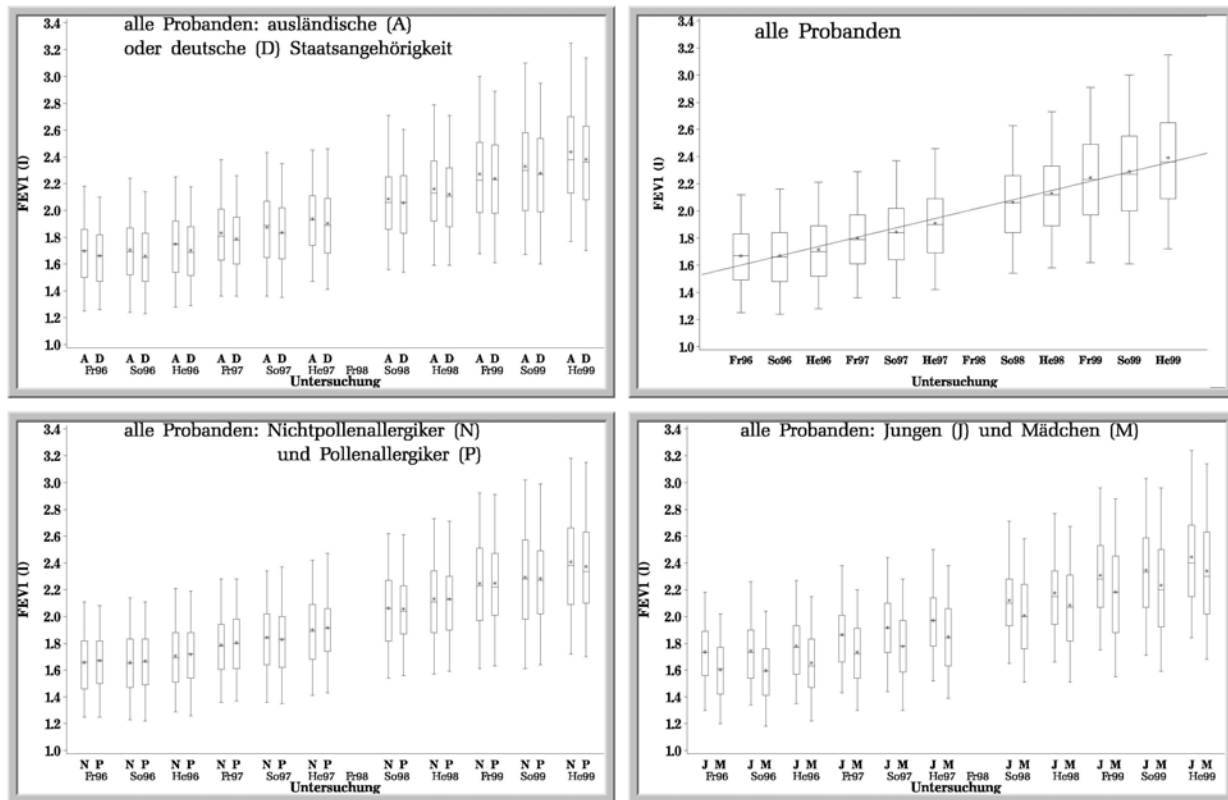
zeigt sich eine relativ starke Streuung der Meßwerte, jedoch keine auffallenden Unterschiede zwischen den dargestellten Subpopulationen. Die Abbildungen 19 und 20 zeigen in entsprechender Weise die Entwicklung bzw. die Zunahme des FEV<sub>1</sub>. Auch hier zeigen sich, bis auf die niedrigeren Meßwerte der Mädchen keine auffallenden Unterschiede.

Um eine bessere Vergleichbarkeit zu erzielen, sind in Abbildung 21 die FVC – und FEV<sub>1</sub> – Werte der jeweiligen Untersuchungszeitpunkte 1996 bis 1999 körperlängenadjustiert wiedergegeben. Für die Berechnung von adjustierten Lungenfunktionswerten wurden zunächst die Werte der FVC und der FEV<sub>1</sub> sowie der Körperlänge log-transformiert, wie dies von Autoren von Sollwert-Formeln gehandhabt wurde. (Zapletal et al. 1987). Auf der Basis der log-transformierten Werte wurden geschlechtsgetrennt mittels linearer Regression Sollwerte bestimmt und zurück auf die Originalskala transformiert. Danach wurden die Abweichungen zwischen Sollwert und Istwert berechnet, dies wurden dann dem mittleren Lungenfunktionsparameter (FVC oder FEV<sub>1</sub>) pro Querschnitt und Geschlecht zugerechnet.

**Abbildung 18:** Zunahme der forcierten Vitalkapazität (FVC) in Liter (l) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Die angegebenen Zeitpunkte stellen jeweils den Endpunkt des Intervalls zwischen zwei Untersuchungen dar (z. B. So96 = Zunahme der FVC im Zeitraum von Frühjahr 1996 bis Sommer 1996).

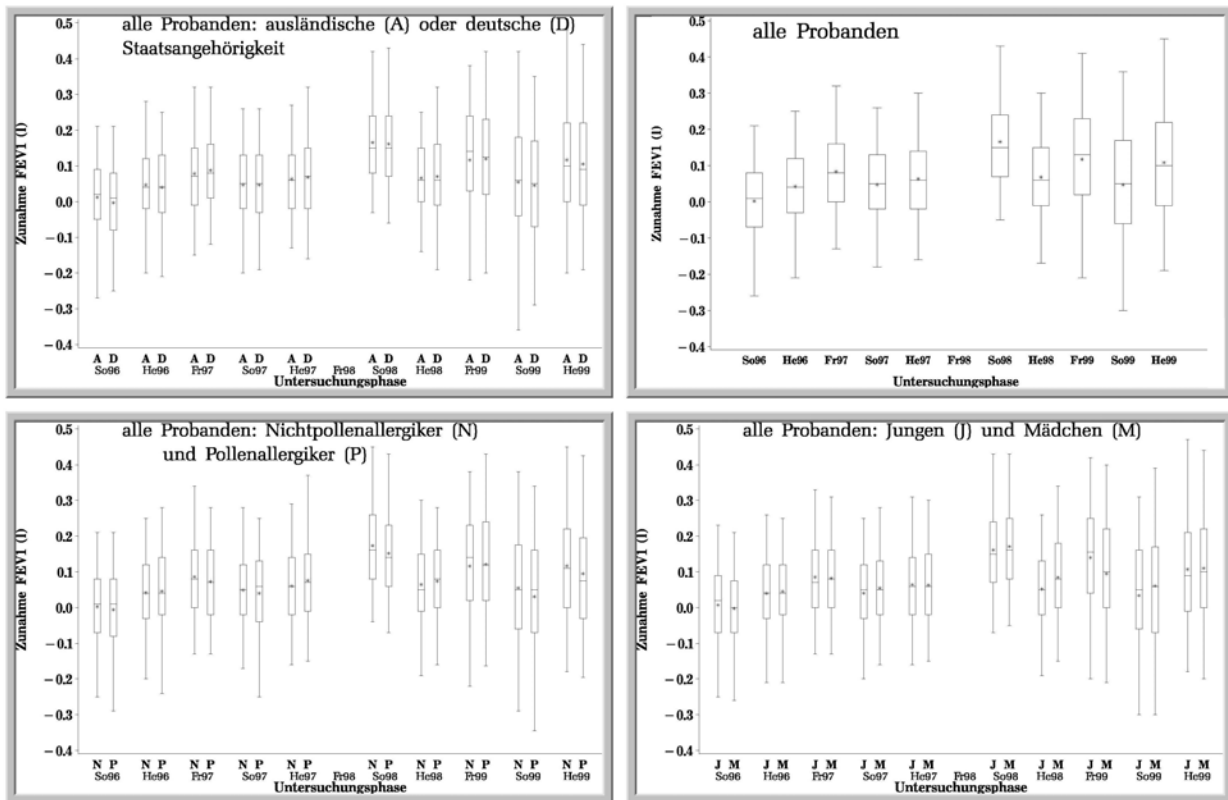


**Abbildung 19:** Forcierte expiratorische Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) in Liter (l) über den gesamten Untersuchungszeitraum zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Frühjahr (Fr), Sommer (So) und Herbst (He). Die Meßwerte sind für die Faktoren Geschlecht, deutsche Staatsangehörigkeit und Sensibilisierung auf Pollenallergene getrennt dargestellt.

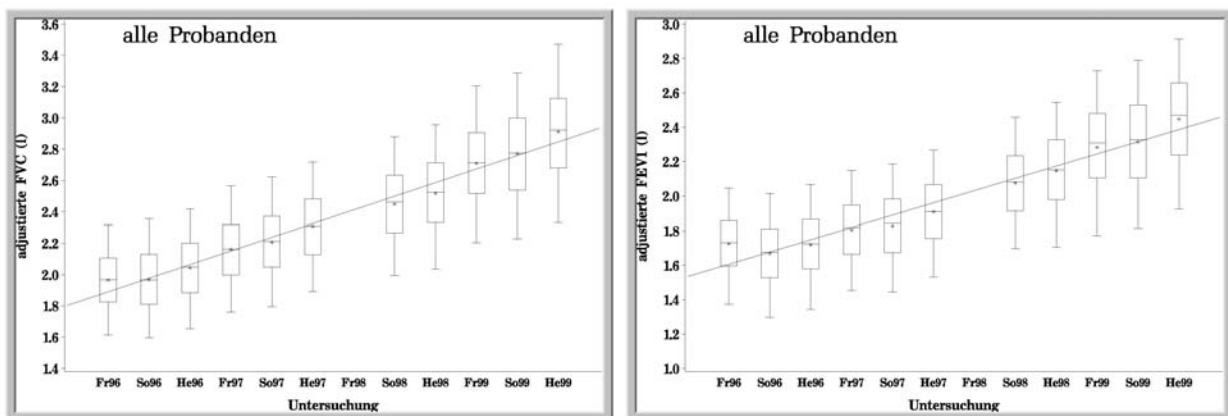




**Abbildung 20:** Zunahme der forcierten expiratorischen Einsekundenkapazität (FEV<sub>1</sub>) in Liter (l) zwischen den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten. Die angegebenen Zeitpunkte stellen jeweils den Endpunkt des Intervalls zwischen zwei Untersuchungen dar (z. B. So96 = Zunahme der FEV<sub>1</sub> im Zeitraum von Frühjahr 1996 bis Sommer 1996).



**Abbildung 21:** Entwicklung der körperlängenadjustierten Lungenfunktionsparameter FVC und FEV<sub>1</sub> in Liter (l) über den gesamten Untersuchungszeitraum zu den jeweiligen Untersuchungszeitpunkten im Frühjahr (Fr), Sommer (So) und Herbst (He).



In den Jahren 1996 bis 1999 wurden insgesamt 10.189 verwertbare Lungenfunktionstests durchgeführt. Da die Durchführung von den Schulzeiten abhängig war, schwankte der mittlere zeitliche Abstand zwischen zwei Messungen zwischen 89 und 158 Tagen. Da im Frühjahr 1998 keine Messungen stattfanden, liegt hier der Abstand sogar bei 248 Tagen. (Tabelle 12).

**Tabelle 12:** Mittlerer zeitlicher Abstand zwischen den einzelnen Lungenfunktionstests

<b>Lungenfunktionstest</b>	<b>Zeitlicher Abstand</b>
Frühjahr 96 – Sommer 96	108 Tage
Sommer 96 – Herbst 96	89 Tage
Herbst 96 – Frühjahr 97	158 Tage
Frühjahr 97 – Sommer 97	127 Tage
Sommer 97 – Herbst 97	91 Tage
Herbst 97 – Sommer 98	248 Tage
Sommer 98 – Herbst 98	117 Tage
Herbst 98 – Frühjahr 99	154 Tage
Frühjahr 99 – Sommer 99	119 Tage
Sommer 99 – Herbst 99	91 Tage

In Tabelle 13 ist der Zuwachs der Lungenfunktionsparameter sowie der Körperlänge (standardisiert für 100 Tage) in den jeweiligen Zeiträumen der Untersuchung dargestellt, wobei berücksichtigt werden muß, daß Aalen und Villingen mit ausschließlicher Zweitklässlerpopulation eine besondere Altersstruktur haben. Es wird zum Beispiel für  $\Delta FVC$  erkennbar, daß in Ehingen von Frühjahr zum Herbst 1996 ein hoher Durchschnittswert (86 ml) und von Herbst 1996 zum Frühjahr 1997 ein relativ niedriger Wert (49 ml) auftritt. Hingegen fällt für Welzheim der entsprechende Vergleich umgekehrt aus. Vergleicht man die durchschnittlichen Änderungen über einen Zeitraum von drei Jahren (Herbst 1996 bis Herbst 1999), so zeigen sich zwischen den einzelnen Orten keine auffälligen Unterschiede. Den größten FVC-Zuwachs zeigte Villingen (83 ml), gefolgt von Ehingen und Freudenstadt (79 ml bzw. 78 ml), die FEV<sub>1</sub>-Differenz war ebenfalls in Villingen (68 ml) am größten und die größten Körperlängen-Differenzen konnten in Aalen und Ehingen (beide 17,9 cm) gemessen werden.

**Tabelle 13:** Durchschnittliche Änderung von FVC, FEV<sub>1</sub> (jeweils pro 100 Tage) und Körperlänge im Studienverlauf (Mittelwert der Differenz zwischen den jeweiligen Messungen an den einzelnen Untersuchungsorten)

Variable	Messung	Aalen	Ehingen	Tuttlingen	Villingen	Freudenstadt	Welzheim
ΔFVC <sup>1</sup>	Fr96 – He96	45	86	57	60	48	38
	He96 – Fr97	78	49	70	58	66	87
	Fr97 – He97	79	81	57	78	62	72
	He97 – So98	64	61	74	68	76	65
	So98 – He98	12	124	62	43	67	91
	He98 – Fr99	103	96	112	77	107	70
	Fr99 – He99	87	74	80	136	95	91
	<b>He96 – He99</b>	<b>75</b>	<b>79</b>	<b>74</b>	<b>83</b>	<b>78</b>	<b>77</b>
ΔFEV <sub>1</sub> <sup>1</sup>	Fr96 – He96	21	71	28	28	18	18
	He96 – Fr97	69	26	53	56	50	67
	Fr97 – He97	65	63	41	31	48	59
	He97 – So98	66	53	68	70	72	64
	So98 – He98	17	92	43	81	55	81
	He98 – Fr99	89	105	80	34	85	51
	Fr99 – He99	72	44	75	111	76	75
	<b>He96 – He99</b>	<b>64</b>	<b>65</b>	<b>61</b>	<b>68</b>	<b>65</b>	<b>64</b>
ΔLänge <sup>2</sup>	Fr96 – He96	3,1	3,0	3,2	2,9	3,0	3,4
	He96 – Fr97	2,5	3,0	2,5	2,6	2,5	2,3
	Fr97 – He97	3,1	3,3	3,2	3,1	3,4	3,3
	He97 – So98	4,6	4,1	3,9	3,8	3,9	4,2
	So98 – He98	1,3	1,8	1,7	2,3	2,0	1,7
	He98 – Fr99	2,6	2,6	2,5	2,6	2,3	2,3
	Fr99 – He99	3,7	3,2	3,3	3,2	3,3	3,2
	<b>He96 – He99</b>	<b>17,9</b>	<b>17,9</b>	<b>17,3</b>	<b>17,8</b>	<b>17,3</b>	<b>17,0</b>

<sup>1</sup> FVC- und FEV<sub>1</sub>-Differenz in ml/100 Tage (Werte auf 1,0 ml gerundet)

<sup>2</sup> Körperlängen-Differenz in cm (z.B. Rohwert 1997 - Rohwert 1996)

Fr = Frühjahresmessung, So = Sommermessung, He = Herbstmessung im jeweiligen Jahr

## **4.6.2 Kurzzeit-Effekte von Ozon und Feinstaub auf lungenmechanische Größen**

Es wurden Regressionsmodelle mit den abhängigen Variablen FVC und FEV<sub>1</sub> aus den elf Lungenfunktionsprüfungen von 1996 bis 1999 berechnet. Die Modelle hatten im ersten Schritt Querschnittcharakter für die Frühjahr-, Sommer- und Herbsttestungen in den einzelnen Jahren (Querschnittmodelle). Im zweiten Schritt wurden gemeinsame Modelle für die Parameter aus allen elf Lungenfunktionsprüfungen berechnet. Als Prädiktor für kurzfristige Effekte fungierte der maximale Ozon-Halbstundenmittelwert in den 24 h vor dem Test, für PM<sub>10</sub> war es der Maximalwert 49 bis 96 h vor dem Test. Zur Überprüfung der Bedeutung der Feinstaub-Exposition für die hypothetischen Ozon-Effekte wurden die Modelle für die PM<sub>10</sub>-Exposition adjustiert. Letzteres geschah allerdings nur orientierend, da für einen Ort mit hohen Ozon-Immissionen (Welzheim) keine PM<sub>10</sub>-Messdaten erhältlich waren.

### **4.6.2.1 Analyse einzelner Querschnittsdaten**

Um Welzheim in den Querschnittmodellen berücksichtigen zu können, wurde für PM<sub>10</sub> hier nicht adjustiert (Tabelle 13a). Es zeigt sich eine statistisch signifikante Reduktion der FVC für Herbst 1998 und Sommer 1999 (Parameterschätzer < 1 und p-Wert < 0.05), wohingegen eine entgegengesetzte Assoziation für Herbst 1997 und Herbst 1999 vorliegt. Für das FEV<sub>1</sub> findet sich in keiner Messphase eine signifikante Assoziation. Somit sind Assoziationen von FVC und FEV<sub>1</sub> und der Ozon-Exposition im hier vorliegenden Konzentrationsbereich nur sporadisch nachweisbar - dies macht die z.T. widersprüchliche Literaturlage zu Studien mit kurzfristigen sommerlichen Beobachtungszeiten verständlich.

**Tabelle 13a:** Log-lineare Regressionsmodelle für die 11 Lungenfunktionsprüfungen (1996 – 1999) der abhängigen Variablen FVC und FEV<sub>1</sub> unter alleiniger Berücksichtigung des Ozoneffekts

LuFu-Parameter	Meßphase	Parameterschätzer <sup>1</sup> (p – Wert)
FVC	Frühjahr 96	0.9968 (0,073)
	Sommer 96	0.9991 (0.46)
	Herbst 96	0.9988 (0.31)
	Frühjahr 97	0.9991 (0.65)
	Sommer 97	0.9990 (0.52)
	Herbst 97	1.0034 (0.003)
	Sommer 98	1.0010 (0.28)
	Herbst 98	0.9961 (0.049)
	Frühjahr 99	1.0014 (0.65)
	Sommer 99	0.9955 (0.0061)
	Herbst 99	1.0031 (0.026)
FEV <sub>1</sub>	Frühjahr 96	0.9990 (0.63)
	Sommer 96	0.9989 (0.43)
	Herbst 96	0.9979 (0.15)
	Frühjahr 97	0.9980 (0.38)
	Sommer 97	1.0009 (0.64)
	Herbst 97	1.0014 (0.31)
	Sommer 98	1.0007 (0.51)
	Herbst 98	0.9970 (0.19)
	Frühjahr 99	1.0011 (0.77)
	Sommer 99	0.9982 (0.36)
	Herbst 99	1.0045 (0.17)

<sup>1</sup> Faktor, um den sich der Parameter FVC bzw. FEV<sub>1</sub> bei einem Anstieg der Ozon-Konzentration in den 24 Stunden vor LuFu um 10 µg/m<sup>3</sup> ändert, adjustiert für Geschlecht, Körperlänge, Passivrauchexposition, Lungenfunktionsprüfung vor 9.00 Uhr vor der Lungenfunktionsprüfung LuFu Lungenfunktionsprüfung

#### 4.6.2.2 Analyse gepoolter Querschnittsdaten

Es wurden alle elf Querschnittsuntersuchungen in einem Modell für FVC (Tabelle 14) und einem Modell für FEV<sub>1</sub> (Tabelle 15) zusammengefasst. Es ist zu beachten, dass bei Adjustierung für PM<sub>10</sub> die Welzheimer-Teilpopulation nicht im Modell berücksichtigt wird, da hier keine Feinstaubdaten vorhanden waren – daher ist eine direkte Vergleichbarkeit der Schätzwerte mit dem Modell mit der Ozon-Exposition als alleinigem Prädiktor nicht statthaft. Tabelle 14 stellt für die alleinige Berücksichtigung des Ozoneffekts dar, dass sich bei einem Anstieg der kurzfristigen Ozonkonzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> die FVC um den Faktor 0,9989 statistisch signifikant ändert (p=0.0000). Dieselben Ergebnisse zeigt Tabelle 15 für das FEV<sub>1</sub>. Betrachtet man den Einfluß des Ortes, so zeigt sich gegenüber dem Referenzort Aalen (ausgewählt wegen den vor Studienbeginn 1995 im Durchschnitt niedrigsten Ozon-Immissionswerten), lediglich für Ehingen signifikant höhere FVC- bzw. FEV<sub>1</sub>-Werte (Parameterschätzer 1,0769 bzw. 1,0521). Die Modelle mit alleiniger Berücksichtigung des kurzfristigen Feinstaubeffektes (Anstieg der PM<sub>10</sub> – Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup>) ergeben für beide Lungenfunktionsparameter signifikante Parameterschätzer (FVC: 0,9984, FEV<sub>1</sub>: 0,9981; Tabelle 14 und 15). Bei Betrachtung beider Effekte in einem Modell kommt es zu einer Abschwächung des Ozoneffekts (FVC: 0,9993, FEV<sub>1</sub>: 0,9995), wobei nur noch für die FVC statistische Signifikanz erreicht wird (p=0.0028). Der PM<sub>10</sub> – Effekt bleibt dagegen stabil (Tabelle 14 und 15).

In weiteren Modellen (Tabelle 16 und 17) wurden die kurzfristigen Ozoneffekt getrennt nach Jahreszeiten untersucht, da jahreszeitlich gebunden unterschiedliche andere lufthygienische Kovariaten (z.B. Temperatur, Pollen) möglich sind. Es zeigt sich sowohl für die FVC als auch für die FEV<sub>1</sub> der deutlichste Ozoneffekt im Sommer (0,9984 bzw. 0,9986), während im Frühjahr kein Effekt zu erkennen ist. Bei gleichzeitiger Berücksichtigung des PM<sub>10</sub> – Effekts kommt es auch hier zu einer Abschwächung des Sommer-Ozoneffekts, wodurch dieser für FEV<sub>1</sub> nicht mehr statistisch signifikant wird. Letzteres lässt sich gleichermaßen für die FVC beobachten, wenn man die Population nach Pollensensibilisierung stratifiziert (Tabelle 18). Hingegen ist für das FEV<sub>1</sub> die Abschwächung des Ozoneffektes bei PM<sub>10</sub>-Berücksichtigung nur bei Nicht-Pollensensibilisierten vorhanden (Tabelle 19).

**Tabelle 14:** GEE – Modelle für die 11 Lungenfunktionsprüfungen (1996 – 1999) der abhängigen Variable FVC unter alleiniger Berücksichtigung des Ozoneffekts<sup>1</sup>, unter alleiniger Berücksichtigung des PM<sub>10</sub> – Effekts und unter Berücksichtigung beider Effekte

Modell	Parameter	Parameterschätzer für die FVC (p – Wert)
Ozon	Ozon kurzfristig <sup>2</sup>	0,9989* (0,0000)
	Ehingen	1,0769 (0,0010)
	Tuttlingen	1,0061 (0,7247)
	Villingen	1,0430 (0,1093)
	Freudenstadt	1,0331 (0,0501)
	Welzheim	1,0093 (0,6038)
	Aalen	Referenz
PM <sub>10</sub>	PM <sub>10</sub> kurzfristig <sup>3</sup>	0,9984* (0,0000)
	Ehingen	1,0730 (0,0019)
	Tuttlingen	0,9992 (0,9656)
	Villingen	1,0411 (0,1292)
	Freudenstadt	1,0304 (0,0765)
	Aalen	Referenz
Ozon und PM <sub>10</sub>	Ozon kurzfristig <sup>2</sup>	0,9993* (0,0028)
	PM <sub>10</sub> kurzfristig <sup>3</sup>	0,9986* (0,0001)
	Ehingen	1,0745 (0,0016)
	Tuttlingen	1,0002 (0,9889)
	Villingen	1,0422 (0,1190)
	Freudenstadt	1,0315 (0,0663)
	Aalen	Referenz

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Körperlänge, Passivrauchexposition, Testzeitpunkt, Lungenfunktionsprüfung vor 9.00 Uhr und alle Faktoren in der Tabelle

<sup>2</sup> maximaler Ozon – Halbstundenwert 24 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung

<sup>3</sup> maximaler PM<sub>10</sub> – Wert 49 – 96 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung, keine stationäre PM<sub>10</sub> – Messung in Welzheim

\* Faktor, um den sich die FVC bei einem Anstieg der Ozon – bzw. der PM<sub>10</sub> – Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> ändert

**Tabelle 15:** GEE – Modelle für die 11 Lungenfunktionsprüfungen (1996 – 1999) der abhängigen Variable FEV<sub>1</sub> unter alleiniger Berücksichtigung des Ozoneffekts<sup>1</sup>, unter alleiniger Berücksichtigung des PM<sub>10</sub> – Effekts und unter Berücksichtigung beider Effekte

Modell	Parameter	Parameterschätzer für die FEV <sub>1</sub> (p – Wert)
Ozon	Ozon kurzfristig <sup>2</sup>	0,9989* (0,0004)
	Ehingen	1,0521 (0,0230)
	Tuttlingen	0,9734 (0,1409)
	Villingen	1,0142 (0,5639)
	Freudenstadt	1,0151 (0,3907)
	Welzheim	0,9914 (0,6443)
	Aalen	Referenz
PM <sub>10</sub>	PM <sub>10</sub> kurzfristig <sup>3</sup>	0,9981* (0,0001)
	Ehingen	1,0499 (0,0307)
	Tuttlingen	0,9680 (0,0798)
	Villingen	1,0112 (0,6539)
	Freudenstadt	1,0132 (0,4591)
	Aalen	Referenz
Ozon und PM <sub>10</sub>	Ozon kurzfristig <sup>2</sup>	0,9995* (0,1883)
	PM <sub>10</sub> kurzfristig <sup>3</sup>	0,9982* (0,0008)
	Ehingen	1,0506 (0,0281)
	Tuttlingen	0,9686 (0,0848)
	Villingen	1,0120 (0,6308)
	Freudenstadt	1,0140 (0,4322)
	Aalen	Referenz

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Körperlänge, Passivrauchexposition, Testzeitpunkt, Lungenfunktionsprüfung vor 9.00 Uhr und alle Faktoren in der Tabelle

<sup>2</sup> maximaler Ozon – Halbstundenwert 24 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung

<sup>3</sup> maximaler PM<sub>10</sub> – Wert 49 – 96 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung, keine stationäre PM<sub>10</sub> – Messung in Welzheim

\* Faktor, um den sich das FEV<sub>1</sub> bei einem Anstieg der Ozon – bzw. der PM<sub>10</sub> – Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> ändert



**Tabelle 16:** GEE – Modelle für die 11 Lungenfunktionsprüfungen (1996 – 1999) der abhängigen Variable FVC unter alleiniger Berücksichtigung des Ozoneffekts und unter Berücksichtigung des Ozoneffekts und des PM<sub>10</sub> – Effekts, getrennt nach Jahreszeiten

Modell <sup>1</sup>	Parameter	Parameterschätzer* für die FVC (p – Wert)
Ozon	Ozon Frühjahr <sup>2</sup>	0,9999 (0,8374)
	Ozon Sommer <sup>2</sup>	0,9984 (0,0000)
	Ozon Herbst <sup>2</sup>	0,9991 (0,0043)
Ozon und PM <sub>10</sub>	Ozon Frühjahr <sup>2</sup>	1,0006 (0,2363)
	Ozon Sommer <sup>2</sup>	0,9990 (0,0024)
	Ozon Herbst <sup>2</sup>	0,9991 (0,0128)
	PM <sub>10</sub> kurzfristig <sup>3</sup>	0,9986 (0,0000)

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Ort, Körperlänge, Passivrauchexposition, Testzeitpunkt, Lungenfunktionsprüfung vor 9.00 Uhr und alle Faktoren in der Tabelle

<sup>2</sup> maximaler Ozon – Halbstundenwert 24 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung

<sup>3</sup> maximaler PM<sub>10</sub> – Wert 49 – 96 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung, keine stationäre PM<sub>10</sub> – Messung in Welzheim

\* Faktor, um den sich der Parameter bei einem Anstieg der Ozon – bzw. der PM<sub>10</sub> – Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> ändert

**Tabelle 17:** GEE – Modelle für die 11 Lungenfunktionsprüfungen (1996 – 1999) der abhängigen Variable FEV<sub>1</sub> unter alleiniger Berücksichtigung des Ozoneffekts und unter Berücksichtigung des Ozoneffekts und des PM<sub>10</sub> – Effekts, getrennt nach Jahreszeiten

Modell <sup>1</sup>	Parameter	Parameterschätzer* für die FEV <sub>1</sub> (p – Wert)
Ozon	Ozon Frühjahr <sup>2</sup>	1,0004 (0,5537)
	Ozon Sommer <sup>2</sup>	0,9986 (0,0008)
	Ozon Herbst <sup>2</sup>	0,9988 (0,0112)
Ozon und PM <sub>10</sub>	Ozon Frühjahr <sup>2</sup>	1,0018 (0,0258)
	Ozon Sommer <sup>2</sup>	0,9992 (0,0804)
	Ozon Herbst <sup>2</sup>	0,9990 (0,0641)
	PM <sub>10</sub> kurzfristig <sup>3</sup>	0,9982 (0,0005)

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Ort, Körperlänge, Passivrauchexposition, Testzeitpunkt, Lungenfunktionsprüfung vor 9.00 Uhr und alle Faktoren in der Tabelle

<sup>2</sup> maximaler Ozon – Halbstundenwert 24 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung

<sup>3</sup> maximaler PM<sub>10</sub> – Wert 49 – 96 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung, keine stationäre PM<sub>10</sub> – Messung in Welzheim

\* Faktor, um den sich der Parameter bei einem Anstieg der Ozon – bzw. der PM<sub>10</sub> – Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> ändert

**Tabelle 18:** GEE – Modelle für die 11 Lungenfunktionsprüfungen (1996 – 1999) der abhängigen Variable FVC, stratifiziert nach Sensibilisierung auf Pollenallergene, unter alleiniger Berücksichtigung des Ozoneffekts und unter Berücksichtigung des Ozoneffekts und des PM<sub>10</sub> – Effekts, getrennt nach Jahreszeiten

Modell <sup>1</sup>	Parameter	Parameterschätzer* für die FVC (p – Wert)
Ozon <sup>2</sup> (keine Pollensensibilisierung)	Ozon Frühjahr	0,9994 (0,3171)
	Ozon Sommer	0,9984 (0,0000)
	Ozon Herbst	0,9991 (0,0190)
Ozon und PM <sub>10</sub> <sup>3</sup> (keine Pollensensibilisierung)	Ozon Frühjahr	1,0004 (0,6077)
	Ozon Sommer	0,9990 (0,0172)
	Ozon Herbst	0,9988 (0,0141)
	PM <sub>10</sub> kurzfristig	0,9987 (0,0015)
Ozon <sup>2</sup> (Pollensensibilisierung)	Ozon Frühjahr	1,0012 (0,1511)
	Ozon Sommer	0,9985 (0,0040)
	Ozon Herbst	0,9989 (0,0288)
Ozon und PM <sub>10</sub> <sup>3</sup> (Pollensensibilisierung)	Ozon Frühjahr	1,0016 (0,0640)
	Ozon Sommer	0,9991 (0,1121)
	Ozon Herbst	0,9992 (0,1887)
	PM <sub>10</sub> kurzfristig	0,9982 (0,0041)

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Ort, Körperlänge, Passivrauchexposition, Testzeitpunkt, Lungenfunktionsprüfung vor 9.00 Uhr und alle Faktoren in der Tabelle

<sup>2</sup> maximaler Ozon – Halbstundenwert 24 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung

<sup>3</sup> maximaler PM<sub>10</sub> – Wert 49 – 96 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung, keine stationäre PM<sub>10</sub> – Messung in Welzheim

\* Faktor, um den sich der Parameter bei einem Anstieg der Ozon – bzw. der PM<sub>10</sub> – Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> ändert

**Tabelle 19:** GEE – Modelle für die 11 Lungenfunktionsprüfungen (1996 – 1999) der abhängigen Variable FEV<sub>1</sub>, stratifiziert nach Sensibilisierung auf Pollenallergene, unter alleiniger Berücksichtigung des Ozoneffekts und unter Berücksichtigung des Ozoneffekts und des PM<sub>10</sub> – Effekts, getrennt nach Jahreszeiten

Modell <sup>1</sup>	Parameter	Parameterschätzer* für die FEV <sub>1</sub> (p – Wert)
Ozon <sup>2</sup> (keine Pollensensibilisierung)	Ozon Frühjahr	0,9997 (0,7589)
	Ozon Sommer	0,9988 (0,0252)
	Ozon Herbst	0,9986 (0,0172)
Ozon und PM <sub>10</sub> <sup>3</sup> (keine Pollensensibilisierung)	Ozon Frühjahr	1,0014 (0,1908)
	Ozon Sommer	0,9998 (0,6787)
	Ozon Herbst	0,9986 (0,0330)
	PM <sub>10</sub> kurzfristig	0,9979 (0,0010)
Ozon <sup>2</sup> (Pollensensibilisierung)	Ozon Frühjahr	1,0023 (0,0497)
	Ozon Sommer	0,9983 (0,0114)
	Ozon Herbst	0,9989 (0,1830)
Ozon und PM <sub>10</sub> <sup>3</sup> (Pollensensibilisierung)	Ozon Frühjahr	1,0033 (0,0090)
	Ozon Sommer	0,9982 (0,0282)
	Ozon Herbst	0,9994 (0,5484)
	PM <sub>10</sub> kurzfristig	0,9988 (0,1694)

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Ort, Körperlänge, Passivrauchexposition, Testzeitpunkt, Lungenfunktionsprüfung vor 9.00 Uhr und alle Faktoren in der Tabelle

<sup>2</sup> maximaler Ozon – Halbstundenwert 24 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung

<sup>3</sup> maximaler PM<sub>10</sub> – Wert 49 – 96 Stunden vor der Lungenfunktionsprüfung, keine stationäre PM<sub>10</sub> – Messung in Welzheim

\* Faktor, um den sich der Parameter bei einem Anstieg der Ozon – bzw. der PM<sub>10</sub> – Konzentration um 10 µg/m<sup>3</sup> ändert

### 4.6.3 Suszeptibilität für Effekte von Feinstaub im Falle geringer Vitalkapazität

In einem gesonderten Schritt wurde die Fragestellung bearbeitet, ob bei initial zum Studienbeginn geringer Vitalkapazität (FVC) sich Effekte der Feinstaub-Exposition (PM<sub>10</sub>) verstärkt darstellen. Hierzu wurde eine Teilpopulation nach FVC–Ist/Soll-Ratio in Klassen eingeteilt (Tabelle 20). Als Grundlage der Stratifizierung wurde die Lungenfunktionsprüfung des Sommers 1996 herangezogen. Kriterien für die Berücksichtigung bei der Analyse waren die Teilnahme an der Lungenfunktionsuntersuchung im Sommer 1996 sowie an mindestens zwei aufeinanderfolgenden Lungenfunktionsprüfungen (Frühjahr und Herbst oder umgekehrt) und

mindestens ein HPT-Ergebnis zwecks Beurteilung des Sensibilisierungsstatus. Mangels Feinstaubmessdaten konnten Welzheimer Probanden nicht berücksichtigt werden, auch Aktivraucher wurden ausgeschlossen. Insgesamt wurden 737 Kinder ausgewählt, die sich in ihrer Zusammensetzung nicht signifikant von der Ausgangspopulation unterschieden (Daten nicht dargestellt).

**Tabelle 20:** Einteilung der Probanden in FVC – Klassen entsprechend der Ist / Soll – Ratio\* im Sommer 1996 getrennt nach Orten

	Aalen	Ehingen	Freudenstadt	Tuttlingen	Villingen
FVC > 110 %	32 (39,5 %)	26 (39,3 %)	136 (36,1 %)	59 (27,2 %)	11 (34,4 %)
FVC < 110 %	23 (28,4 %)	24 (36,4 %)	131 (34,8 %)	87 (40,1 %)	13 (40,6 %)
FVC < 100 %	24 (29,6 %)	14 (21,2 %)	82 (21,8 %)	38 (17,5 %)	7 (21,9 %)
FVC < 90 %	2 (2,5 %)	2 (3,0 %)	28 (7,4 %)	33 (15,2 %)	1 (3,1 %)

\* Sollwerte bezogen auf Körperlänge nach Geschlecht getrennt (Zapletal 1987)

Bei insgesamt 66 Kindern (8,5 %) lag die Ist / Soll - Ratio (nach Zapletal) des FVC – Wertes im Sommer 1996 unter 90 %. Im weiteren wurde die Zunahme der FVC und FEV<sub>1</sub> in Sommer- und Winter-Intervallen analysiert, wobei hypothetisch angenommen wurde, dass die PM<sub>10</sub>-Exposition (höchster Wert 49-96 h vor der LuFu) vor der jeweils ersten Lungenfunktionsprüfung (am Anfang des Intervalls) positiv mit der Zunahme korreliert war, und die die PM<sub>10</sub>-Exposition vor der jeweils zweiten Lungenfunktionsprüfung (am Ende des Intervalls) negativ mit der Zunahme korreliert war. Tabelle 21 zeigt die bivariate Analyse der Korrelation zwischen der halbjährlichen Zunahme der FVC – Werte und den jeweils vor der ersten und der zweiten Lungenfunktionsprüfung gemessenen PM<sub>10</sub> – Werten unter Berücksichtigung der Probanden mit einer geringen Lungenfunktion (FVC < 90 %) und den Probanden mit einer Sensibilisierung im Haut-Prick-Test (HPT) für den Zeitraum von Herbst 1996 bis Herbst 1999. Dabei zeigte sich kein eindeutiger Trend für ein erhöhte Suszeptibilität für Feinstaubeffekte auf die FVC-Entwicklung in einer der Populationen.

**Tabelle 21:** Korrelationskoeffizient nach Spearman ( r ) für die halbjährliche Zunahme der FVC (ml / 100 Tage) und die PM<sub>10</sub> – Werte, gemessen jeweils vor der 1. und der 2. Lungenfunktionsprüfung unter Berücksichtigung der Kinder mit einer initial geringen FVC (< 90 % Soll) und der Kinder mit einem positiven Haut – Prick – Test (HPT), Irrtumswahrscheinlichkeit ( p )

(Teil-) Population / Exposition		FVC-Zunahme					
		He96 – Fr97	Fr97 – He97	He97 – So98	So98 – He98	He98 – Fr99	Fr99 – He99
<b>Alle</b>	PM <sub>10</sub>	r = -0,008	r = 0,113	R = 0,162	r = -0,021	r = -0,026	r = 0,041
	vor 1.	p = 0,833	p = 0,003	p = 0,0001	p = 0,607	p = 0,523	p = 0,324
	LuFu	n = 699	n = 697	n = 662	n = 609	n = 595	n = 586
	PM <sub>10</sub>	r = -0,011	r = -0,124	r = -0,037	r = -0,020	r = 0,006	r = 0,007
<b>&lt; 90%</b>	vor 2.	p = 0,758	p = 0,001	p = 0,342	p = 0,615	p = 0,890	p = 0,869
	LuFu	n = 732	n = 697	n = 662	n = 609	n = 595	n = 586
	PM <sub>10</sub>	r = -0,379	r = -0,016	r = 0,387	r = 0,024	r = 0,067	r = 0,069
	vor 1.	p = 0,004	p = 0,906	p = 0,004	p = 0,862	p = 0,644	p = 0,630
<b>HPT positiv</b>	LuFu	n = 56	n = 55	n = 53	n = 53	n = 50	n = 51
	PM <sub>10</sub>	r = -0,086	r = -0,143	r = -0,104	r = -0,060	r = 0,254	r = 0,012
	vor 2.	p = 0,526	p = 0,299	p = 0,460	p = 0,668	p = 0,075	p = 0,931
	LuFu	n = 57	n = 55	n = 53	n = 53	n = 50	n = 51
<b>HPT positiv</b>	PM <sub>10</sub>	r = -0,062	r = 0,089	r = 0,114	r = -0,051	r = 0,043	r = -0,015
	vor 1.	p = 0,305	p = 0,137	p = 0,060	p = 0,417	p = 0,493	p = 0,811
	LuFu	n = 278	n = 278	n = 271	n = 257	n = 257	n = 252
	PM <sub>10</sub>	r = -0,050	r = -0,137	r = -0,080	r = -0,027	r = 0,043	r = -0,121
<b>HPT positiv</b>	vor 2.	p = 0,393	p = 0,022	p = 0,191	p = 0,669	p = 0,491	p = 0,055
	LuFu	n = 292	n = 278	n = 271	n = 257	n = 257	n = 252

Fr = Frühjahrmessung, So = Sommermessung, He = Herbstmessung im jeweiligen Jahr

Tabelle 22 zeigt entsprechend die Korrelation zwischen der halbjährlichen Zunahme der FEV<sub>1</sub>-Werte und den jeweils vor der ersten und der zweiten Lungenfunktionsprüfung gemessenen PM<sub>10</sub> – Werten. Es zeigt sich kein eindeutiger Trend für ein erhöhte Suszeptibilität für Feinstaubeffekte auf die FEV<sub>1</sub>-Entwicklung in einer der Populationen. Somit weisen wir die Hypothese, dass eine zu Studienbeginn geringe Vitalkapazität mit einer erhöhten Suszeptibilität für Effekte der PM<sub>10</sub>-Exposition auf FVC und FEV<sub>1</sub>-Zunahme einhergeht, zurück.

**Tabelle 22:** Korrelationskoeffizient nach Spearman ( r ) für die halbjährliche Zunahme der FEV<sub>1</sub> ( ml / 100 Tage) und die PM<sub>10</sub> – Werte, gemessen jeweils vor der 1. und der 2. Lungenfunktionsprüfung unter Berücksichtigung der Kinder mit einer initial geringen FVC (< 90 % Soll) und der Kinder mit einem positiven Haut – Prick – Test (HPT), Irrtumswahrscheinlichkeit ( p )

(Teil- Population / Exposition		FEV <sub>1</sub> -Zunahme					
		He96 – Fr97	Fr97 – He97	He97 – So98	So98 – He98	He98 – Fr99	Fr99 – He99
<b>Alle</b>	PM <sub>10</sub>	r = 0,058	r = 0,102	r = 0,114	r = -0,029	r = 0,015	r = 0,022
	vor 1.	p = 0,146	p = 0,009	p = 0,004	p = 0,477	p = 0,720	p = 0,603
	LuFu	n = 636	n = 649	n = 643	n = 595	n = 592	n = 585
	PM <sub>10</sub>	r = -0,012	r = -0,108	r = -0,013	r = -0,013	r = 0,035	r = -0,012
vor 2.	p = 0,757	p = 0,01	p = 0,737	p = 0,760	p = 0,396	p = 0,777	
LuFu	n = 665	n = 649	n = 643	n = 595	n = 592	n = 585	
<b>FVC &lt; 90%</b>	PM <sub>10</sub>	r = -0,166	r = 0,059	r = 0,420	r = 0,030	r = -0,026	r = -0,094
	vor 1.	p = 0,255	p = 0,686	p = 0,002	p = 0,837	p = 0,856	p = 0,513
	LuFu	n = 49	n = 49	n = 50	n = 50	n = 50	n = 51
	PM <sub>10</sub>	r = -0,061	r = -0,236	r = -0,067	r = 0,042	r = 0,249	r = -0,005
vor 2.	p = 0,672	p = 0,103	p = 0,643	p = 0,774	p = 0,082	p = 0,970	
LuFu	n = 50	n = 49	n = 50	n = 50	n = 50	n = 51	
<b>HPT posi- tiv</b>	PM <sub>10</sub>	r = 0,043	r = 0,027	r = 0,070	r = -0,052	r = 0,081	r = 0,017
	vor 1.	p = 0,490	p = 0,664	p = 0,257	p = 0,415	p = 0,197	p = 0,789
	LuFu	n = 257	n = 257	n = 265	n = 253	n = 255	n = 252
	PM <sub>10</sub>	r = -0,023	r = -0,106	r = -0,012	r = -0,043	r = 0,071	r = -0,035
vor 2.	p = 0,710	p = 0,090	p = 0,851	p = 0,501	p = 0,259	p = 0,580	
LuFu	n = 268	n = 257	n = 265	n = 253	n = 255	n = 252	

Fr = Frühjahrmessung, So = Sommermessung, He = Herbstmessung im jeweiligen Jahr

## 4.7 Personale Ozon – und Feinstaubmessungen

### 4.7.1 Korrelation der stationären und der personalen

#### Ozonmessungen

In den Jahren 1998 und 1999 wurden 418 Messungen der persönlichen Ozonexposition an 293 Probanden durchgeführt. Dabei trugen 91 Probanden in mehr als einer Meßperiode einen

Sammler (n=63 2mal, n=22 3mal und n=6 4mal). 124 Messungen wurden im Zeitraum vom 27.4.1998 bis 30.6.1998, 58 Messungen vom 21. 9.1998 bis 23.10.1998, 118 Messungen vom 22.2.1999 bis 26.3.1999 und 118 Messungen vom 21.6.1999 bis 23.7.1999 durchgeführt. Zusätzlich zu den 418 Messungen wurden 34 Messungen (8 %) als sog. field blanks, verteilt über die vier Meßperioden, vorgenommen. Die mittleren Nitratkonzentrationen der field blanks wurden von den Nitratkonzentrationen der Ozonsammler der jeweiligen Meßperiode abgezogen. Um die Meßgenauigkeit zu dokumentieren wurden 18 Messungen (4 %) doppelt ausgeführt. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede. Die Mittelwerte der personalen Ozonkonzentrationen waren in ppb angegeben (1 ppb entspricht  $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ) und lagen im Durchschnitt um den Faktor zehn niedriger als die stationär gemessenen Werte (Tabelle 23). Über den gesamten Studienzeitraum zeigte sich jedoch eine positive Korrelation ( $p = 0,0001$ ) zwischen den personalen und den kontinuierlichen stationären Messungen. Diese Ergebnisse zeigten sich sowohl bei Verwendung des Mittelwertes als auch der Summe der  $\frac{1}{2}$  - Stunden – Werte des Zeitraums, in dem das Kind sich im Freien aufhielt ( $r = 0,62$  bzw.  $r = 0,69$ ). Bei ausschließlicher Berücksichtigung der Tageszeit von 8.00 Uhr bis 20.00 Uhr zeigte sich eine ähnliche positive Korrelation (Tabelle 24 und Abbildung 22).

**Tabelle 23:** Ozon – Konzentrationen (ppb) in den einzelnen Studienorten: Mittlere Konzentration während der Meßperiode (Minimum / Maximum)

Ort	Ozon – Konzentrationen 1998 und 1999		
	N	Personale Messungen <sup>1</sup>	Stationäre Messungen <sup>2</sup>
Aalen	23	3,8 (0,3 / 9,0)	38,6 (5,5 / 64,5)
Ehingen	36	3,3 (0,1 / 10,0)	38,6 (17,1 / 61,7)
Welzheim	92	3,3 (0,1 / 9,7)	35,3 (10,6 / 64,4)
Tuttlingen	110	3,9 (0,2 / 15,9)	40,5 (19,0 / 76,6)
Freudenstadt	157	4,3 (0,0 / 20,4)	45,5 (16,1 / 90,3)

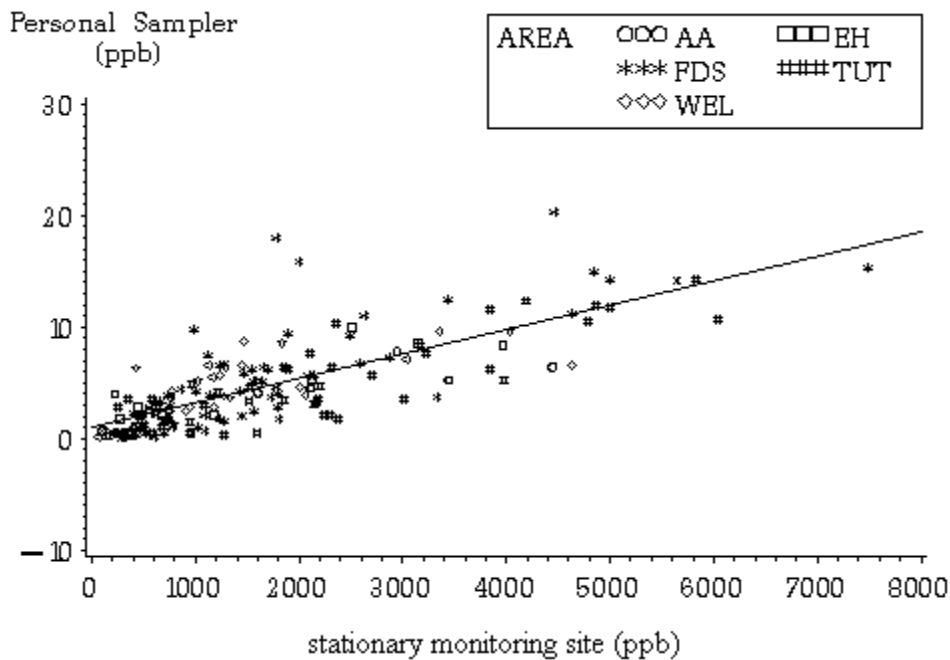
<sup>1</sup> Mittelwert der mittleren Konzentration während 1 Stunde der individuellen Meßperiode

<sup>2</sup> Mittelwert der  $\frac{1}{2}$  - Stunden – Werte im selben Ort für die Zeit zwischen 8.00 Uhr und 20.00 Uhr der korrespondierenden personalen Meßperiode

**Tabelle 24:** Korrelationskoeffizient nach Spearman ( r ) für die Ozon – Exposition, gemessen mit personalen Ozonsammlern und die korrespondierenden Daten der Meßstationen, Irrtumswahrscheinlichkeit ( p )

Meßstation	Personale Ozon – Sammler
Mittelwert der ½ - Stunden – Werte zwischen 8.00 Uhr und 20.00 Uhr	r = 0,69 p = 0,0001 n = 416
Mittelwert der ½ - Stunden – Werte für die Zeit, die das Kind draußen verbrachte	r = 0,62 p = 0,0001 n = 375
Summe der ½ - Stunden – Werte für die Zeit, die das Kind draußen verbrachte	r = 0,69 p = 0,0001 n = 375

**Abbildung 22:** Korrelation zwischen personaler Ozonexposition (Personal Sampler) und der Summe der ½ - Stunden-Ozonkonzentrationen (Zeit, die das Kind draußen verbrachte) an der lokalen fixen Meßstation (n = 168)



AA: Aalen, FDS: Freudenstadt, WEL: Welzheim, EH: Ehingen, TUT: Tuttlingen



## 4.7.2 Korrelation der stationären und der personalen Feinstaubmessungen

Zusätzlich zu den 532 personalen Feinstaubmessungen wurden 23 Messungen (4 %) als field blanks, verteilt über die vier Meßperioden, vorgenommen. Nur in einer der vier Meßperioden (vom 22.02.1999 bis 26.03.1999) wich das mittlere Gewicht der field blanks signifikant von Null ab (Mittelwert:  $19,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ,  $p = 0,0156$ ). Daher wurde das mittlere Gewicht der field blanks von allen Meßwerten der korrespondierenden Meßperiode abgezogen. Dadurch entstehende negative Werte wurden auf Eins gesetzt. Um die Meßgenauigkeit zu dokumentieren wurden 21 Messungen (4 %) doppelt ausgeführt. Dabei zeigten sich keine signifikanten Unterschiede.

1998 wurden 142 Messungen der persönlichen  $\text{PM}_{10}$  – Exposition durchgeführt. 87 Messungen wurden im Zeitraum vom 27.04.1998 bis 30.07.1998 und 55 Messungen vom 21.09.1998 bis 23.10.1998 vorgenommen. In der Hälfte der Fälle waren die personal gemessenen Werte höher als die der Meßstationen (Tabelle 25). Es konnte keine signifikante Korrelation zwischen personalen und stationären Werten festgestellt werden (Tabelle 26 und Abbildung 23). Da alle Messungen während der Schulzeit begannen, wurde ein großer Teil der Meßperiode in Innenräumen verbracht. Wir analysierten daher die Bedeutung häuslicher Einflüsse auf die persönliche  $\text{PM}_{10}$  – Exposition. Dabei fanden wir keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der persönlichen  $\text{PM}_{10}$  – Exposition und der Passivrauch – Exposition ( $p = 0,5539$ ), der Verwendung einer Heizung ( $p = 0,9270$ ), dem Vorhandensein eines offenen Kamins ( $p = 0,1075$ ), Bauarbeiten in der Umgebung ( $p = 0,6197$ ) und der im Freien verbrachten Zeit ( $p = 0,6609$ ). 1998 und 1999 wurden 390 Messungen der persönlichen  $\text{PM}_{2,5}$  – Exposition durchgeführt. 87 Messungen wurden im Zeitraum vom 27.04.1998 bis 30.07.1998, 57 Messungen vom 21.09.1998 bis 23.10.1998, 125 Messungen vom 22.02.1999 bis 26.03.1999 und 121 Messungen vom 21.06.1999 bis 23.07.1999 vorgenommen. Es zeigte sich eine schwache, jedoch signifikante Korrelation zwischen der personalen  $\text{PM}_{2,5}$  – Exposition und sowohl dem Mittelwert ( $p = 0,0121$ ) als auch der Summe ( $p = 0,0007$ ) der  $\frac{1}{2}$  - Stunden – Werte der Meßstationen für die gesamte Meßperiode (Tabelle 26). Bei der Analyse der Bedeutung häuslicher Einflüsse auf die  $\text{PM}_{2,5}$  – Exposition zeigte sich eine signifikante Assoziation mit einer Passivrauch – Exposition ( $p = 0,0002$ ). Es konnte jedoch keine signifikante Assoziation

zwischen der persönlichen PM<sub>2,5</sub> – Exposition und der aktuellen Heitztätigkeit, dem Vorhandensein eines offenen Kamins, Bauarbeiten in der Umgebung und der im Freien verbrachten Zeit festgestellt werden.

**Tabelle 25:** PM<sub>10</sub> – und PM<sub>2,5</sub> – Konzentrationen (µg/m<sup>3</sup>) in den einzelnen Studienorten: Mittlere Konzentration während der Meßperiode (Minimum / Maximum)

Ort	PM <sub>10</sub> (nur 1998)			PM <sub>2,5</sub> * (1998 und 1999)	
	N	Personal <sup>1</sup>	stationär <sup>2</sup>	n	Personal <sup>1</sup>
Aalen	10	272 (99 / 631)	26 (11 / 38)	23	82 (1 / 572)
Ehingen	11	362 (201 / 571)	13 (3 / 27)	39	83 (13 / 354)
Welzheim	40	307 (152 / 540)	---#	93	77 (12 / 278)
Tuttlingen	28	278 (121 / 634)	15 (7 / 30)	93	73 (1 / 240)
Freudenstadt	53	255 (119 / 482)	20 (10 / 39)	142	68 (1 / 298)

# Keine stationäre PM<sub>10</sub> – Messung in Welzheim

\* Es werden keine stationären PM<sub>2,5</sub> – Messungen durchgeführt

<sup>1</sup> Mittelwert der gemessenen Konzentrationen über den gesamten Meßzeitraum

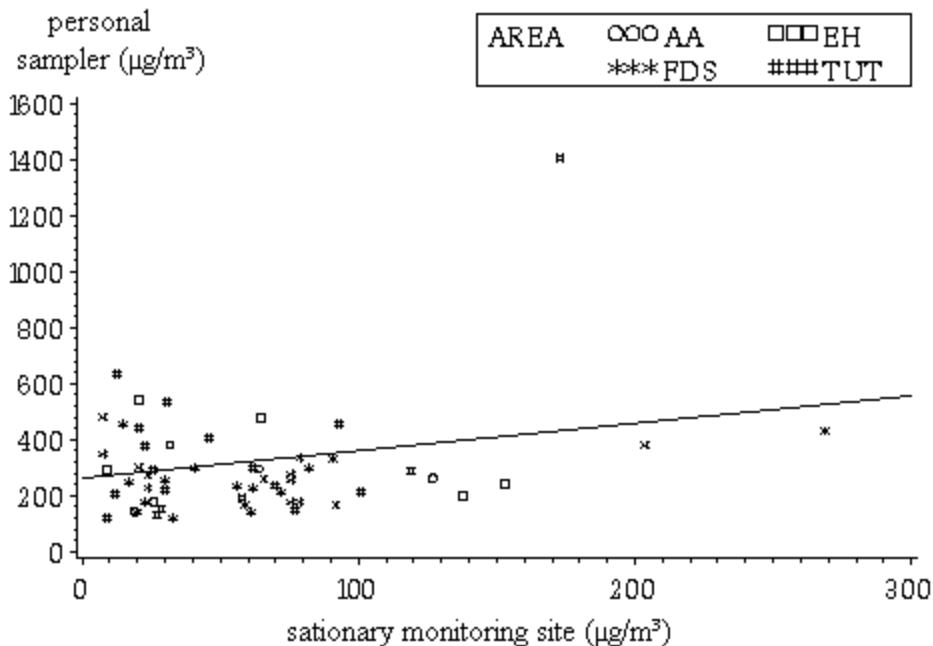
<sup>2</sup> Mittelwert der ½ - Stunden – Werte für den gesamten korrespondierenden personalen Meßzeitraum

**Tabelle 26:** Korrelationskoeffizient nach Spearman ( r ) für die PM<sub>10</sub> – und die PM<sub>2,5</sub> – Exposition, gemessen mit personalen Sammlern und die korrespondierenden Daten der Meßstationen<sup>1</sup>, Irrtumswahrscheinlichkeit ( p )

Meßstation	Personale PM <sub>10</sub> – Sammler	Personale PM <sub>2,5</sub> – Sammler
Mittelwert der ½ - Stunden – Werte für den gesamten Meßzeitraum	r = 0,07 p = 0,4976 n = 100	r = 0,15 p = 0,0121 n = 286
Summe der ½ - Stunden – Werte für den gesamten Meßzeitraum	r = 0,05 p = 0,4926 n = 100	r = 0,20 p = 0,0007 n = 286
Mittelwert der ½ - Stunden – Werte für die Zeit, die das Kind draußen verbrachte	r = 0,05 p = 0,7108 n = 56	r = 0,16 p = 0,0565 n = 144
Summe der ½ - Stunden – Werte für die Zeit, die das Kind draußen verbrachte	r = 0,03 p = 0,8167 n = 56	r = 0,16 p = 0,0569 n = 144

<sup>1</sup> Aufgrund der fehlenden PM<sub>2,5</sub> – Meßstationen wurden die personalen PM<sub>2,5</sub> – Messungen mit den Meßstation - Daten für PM<sub>10</sub> korreliert

**Abbildung 23:** Korrelation zwischen personaler PM<sub>10</sub>-Exposition und der Summe der ½ - Stunden PM<sub>10</sub>-Konzentrationen (Zeit, die das Kind draußen verbrachte) an der lokalen fixen Meßstation (n = 57)



AA: Aalen, FDS: Freudenstadt, EH: Ehingen, TUT: Tuttlingen

#### 4.8 Langzeit-Effekte von Ozon auf lungenmechanische Größen anhand der Analyse von gepoolten Daten aus Baden – Württemberg und Niederösterreich

Um eine gute Repräsentanz für relativ geringe sommerliche Ozon-Exposition zu erreichen, wurde die Ozon-Studie Baden-Württemberg (BW), wie im ursprünglichen Studienplan vorgesehen, gemeinsam mit der entsprechenden Studie in Niederösterreich (NÖ) im Rahmen einer Analyse gepoolter Daten aus beiden Studien ausgewertet. In neun niederösterreichischen Gemeinden waren im Jahr 1994 n=1150 Probanden im Alter von durchschnittlich acht Jahren rekrutiert und ebenfalls über 3,5 Jahre weiterbeobachtet worden (Frischer et al. 1999). Die Befragungsinstrumente, der HPT und die Lungenfunktionsprüfung waren im Vorfeld für beide Studien standardisiert und gemeinsam eingeübt worden. Im Sinne der Hauptfragestellung wurden die Probanden je nach Wohnort einer Hoch-, einer Mittel- und einer Niedrig-Ozonstufe zugeordnet. Für BW ergaben sich Zuordnungen in die Hoch-Ozonstufe (Freudenstadt, Welzheim; Mittelwert über 3,5 Jahre 69 bzw. 73 µg/m<sup>3</sup>) und in die Mittel-Ozonstufe (Aalen, Ehingen, Tuttlingen, Villingen; Mittelwert über 3,5 Jahre 51 bzw. 55 bzw. 48 bzw. 52 µg/m<sup>3</sup>),

während die niederösterreichischen Orte in allen drei Stufen vertreten sind (Hoch-Ozonstufe: Bruck, Wiesmath, Pöllau; Mittelwert über 3,5 Jahre 64 bzw. 75 bzw. 81  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Mittel-Ozonstufe: Gänserndorf, Mistelbach, Heidenreichstein; Mittelwert über 3,5 Jahre 53 bzw. 57 bzw. 61  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ; Niedrig-Ozonstufe: Amstetten, St. Valentin, Krems; Mittelwert über 3,5 Jahre 40 bzw. 40 bzw. 43  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ). Somit finden sich in der Niedrig-Ozonstufe ausschließlich österreichische Gemeinden. Es wurden bzgl. Alter der Probanden und Beobachtungs-Intervall (Sommer: Frühjahr bis Herbst; Winter Herbst bis Frühjahr) korrespondierende Expositions- und Wirkungsdaten der deutschen und der österreichischen Studie gepoolt (Deutschland / Österreich: korrespondierende Jahre 1996 / 1994, 1997 / 1995, 1998 / 1996, 1999 / 1997).

Der Vergleich der Ausgangslungenfunktion am Studienbeginn ergab, dass die Ist-Soll-Situation in BW bzgl. des FVC, nicht aber bzgl. des  $\text{FEV}_1$ , verschieden von der Situation in NÖ ist (Daten nicht dargestellt). Folgende Überlegungen wurden von uns angestellt: da sich beide Lungenfunktionsparameter insofern unterscheiden, kann es sich nicht um den Einfluss in den Studien different gemessener Längenwerte handeln. Prinzipiell kommen messmethodische Unterschiede in Betracht. Jedoch wurde dem durch ein standardisiertes Messprotokoll, eine einheitliche Ausrüstung und ein gemeinsames Teamtraining vorgebeugt. Es wurde bei der Messung dieselbe soft- und hardware benutzt. Als letztlich einzige messmethodische Unterschiedlichkeit kommt eine untersucherabhängige Motivation und Anleitung in Frage. Jedoch ist es unwahrscheinlich, dass dies für beide Lungenfunktionsparameter in unterschiedlichem Maße bedeutsam sein soll, wobei das  $\text{FEV}_1$  sogar als dynamische Größe eher als FVC von der Kooperation abhängt. Auch würde man erwarten, wenn ein Kooperationsunterschied vorläge, dass dieser im Beobachtungszeitraum geringer wird. Dies jedoch ist überhaupt nicht erkennbar, da 3,5 Jahre nach Beginn die systematischen Unterschiede für die FVC immer noch vorhanden sind. Unter Beachtung dieser Überlegungen erscheint ein ethnischer Unterschied im Verhältnis Lungenvolumen zu Körperlänge letztlich die wahrscheinlichste Erklärung zu sein. Dies könnte z.B. durch stärkere slawische Einflüsse im Bereich der NÖ-Population hervorgerufen sein.

Die Analyse hypothetischer Ozon-Effekte auf das Lungenwachstum, gemessen anhand der Zunahme der Parameter FVC und  $\text{FEV}_1$ , gliederte sich in eine Intervall- und eine Gesamtzeitraum-Analyse.

## 4.8.1 Intervall-Analyse

Bei Einteilung in Hoch-, Mittel- und Niedrig-Ozonstufe ergibt sich in den linearen Regressionsmodellen für die ersten beiden Sommer (Tabelle 23, Intervall I und III) die hypothetisch angenommene Reduktion (bei Niedrig-Ozonstufe als Referenz negatives Vorzeichen des Parameterschätzers) von FVC und FEV<sub>1</sub>. In den jeweiligen Wintern (Messphase II und IV) ist eine Entwicklung in entgegengesetzter Richtung (höhere Zunahme in Ozonstufe „Hoch“) nachweisbar (Tabelle 27). Im Sommer der Messphase V ist keine statistisch signifikante Reduktion erkennbar. Im Sommer der Messphase VII ist hinsichtlich der FEV<sub>1</sub> für die Ozonstufe „Mittel“ (nicht jedoch für die Ozonstufe „Hoch“) eine statistisch signifikante Reduktion (-16,20, p=0,0086) vorhanden (Tabelle 27). Somit zeigt sich unter Berücksichtigung eines Kollektivs, das unter niedrigeren Ozon-Immissionsbedingungen lebt, als sie in Baden-Württemberg vorherrschen, dass kein durchgehender Ozoneffekt auf die durchschnittliche Zunahme der FVC- und der FEV<sub>1</sub>-Zunahme konstatiert werden kann. Dies lässt sich möglicherweise wie folgt erklären: a) es handelte sich in den ersten beiden Sommern nicht um einen Effekte der inhalativen Ozon-Exposition – dieser Möglichkeit wird in den folgenden Abschnitten mithilfe von Analyse, in denen die Ozon-Immission als Prädiktor eingeht, nachgegangen; b) es handelt sich um Effekte die aufgrund altersvariabler Empfindlichkeit pulmonaler Strukturen zwar vom sechsten bis achten Lebensjahr, nicht jedoch danach auftreten. Letztere Möglichkeit würde zu Daten aus der Literatur passen, die aufgrund von Querschnittstudien auch unter sehr hohen Expositionen (z.B. Mexiko) keinen Hinweis für Langzeiteffekte auf das Lungenwachstum nachweisen fanden. Ein Alterstrend würde die Gesamtaussage der Studie wesentlich beeinflussen – jedoch können hierzu letztlich keine eindeutigen Festlegungen getroffen werden.

Fazit: Es bleibt jedoch festzuhalten, dass die im weiteren dargestellte Gesamtzeit-Analyse (Abschnitt über 3,5 Jahre im Wesentlichen durch die gezeigten Ozon-Kurzzeit-Effekte in den ersten beiden Frühjahr-Sommerhalbjahren beeinflusst sein dürfte. Die Tatsache, dass die Effekte für die Winterzeiträume, sowohl qualitativ (Vorzeichen des Parameterschätzers) als auch quantitativ (Betrag des Parameterschätzers), verglichen mit den davorliegenden Sommerzeiträumen umgekehrt ausgeprägt sind, dürfte am ehesten die Reversibilität von Einflüssen im Sommer widerspiegeln.

**Tabelle 27:** Lineare Regression<sup>1</sup> mit gepoolten Daten aus NÖ und BW für die abhängige Variable „Zunahme der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV<sub>1</sub> (ml / 100 Tage)“ und dem Prädiktor Ozonstufe

Meßphase	Ozonstufe	Parameterschätzer für die Zunahme der FVC (ml) (p – Wert)	Parameterschätzer für die Zunahme der FEV <sub>1</sub> (ml) (p – Wert)
I (Sommer)	Niedrig	Referenz	Referenz
	Mittel	-24,69 (0,0001)	-12,11 (0,0711)
	Hoch	-36,00 (0,0001)	-25,52 (0,0001)
II (Winter)	Niedrig	Referenz	Referenz
	Mittel	14,04 (0,0005)	8,90 (0,0545)
	Hoch	18,95 (0,0001)	10,63 (0,0162)
III (Sommer)	Niedrig	Referenz	Referenz
	Mittel	-19,22 (0,0002)	-19,09 (0,0003)
	Hoch	-21,49 (0,0001)	-19,56 (0,0001)
IV (Winter)	Niedrig	Referenz	Referenz
	Mittel	3,33 (0,3548)	10,94 (0,0054)
	Hoch	11,50 (0,0007)	18,11 (0,0001)
V (Sommer)	Niedrig	Referenz	Referenz
	Mittel	16,06 (0,0216)	5,25 (0,4520)
	Hoch	14,49 (0,0270)	8,36 (0,2006)
VI (Winter)	Niedrig	Referenz	Referenz
	Mittel	0,44 (0,9394)	0,34 (0,9593)
	Hoch	2,28 (0,6791)	0,56 (0,9291)
VII (Sommer)	Niedrig	Referenz	Referenz
	Mittel	-9,89 (0,0777)	-16,20 (0,0086)
	Hoch	3,33 (0,5334)	-8,81 (0,1335)

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Körperlänge zu Studienbeginn, Alter zu Studienginn und Passivrauchexposition und alle Faktoren in der Tabelle

Um Unterschiede zwischen der Studie in BW und der in NÖ zu belegen wurden vergleichende Varianzanalysen durchgeführt (Tabelle 28). Dieses Vorgehen ist nicht ganz unproblematisch, da die beiden Studien in unterschiedlichen Jahren durchgeführt wurden – jedoch waren die Probanden beider Studien im korrespondierenden Intervall im selben Alter.

**Tabelle 28:** Lineare Regression<sup>1</sup> mit gepoolten Daten aus NÖ und BW für die abhängige Variable „Zunahme der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV<sub>1</sub> (ml / 100 Tage)“ und dem Prädiktor Studie

Meßphase	Studie	Parameterschätzer für die Zunahme der FVC (ml) (p – Wert)	Parameterschätzer für die Zunahme der FEV <sub>1</sub> (ml) (p – Wert)
I (Sommer)	Baden – Württemberg	Referenz	Referenz
	Niederösterreich	-1,82 (0,7421)	2,72 (0,6375)
II (Winter)	Baden – Württemberg	Referenz	Referenz
	Niederösterreich	-6,71 (0,0443)	-2,56 (0,5112)
III (Sommer)	Baden – Württemberg	Referenz	Referenz
	Niederösterreich	-18,13 (0,0001)	-21,15 (0,0001)
IV (Winter)	Baden – Württemberg	Referenz	Referenz
	Niederösterreich	4,82 (0,1109)	-0,39 (0,9060)
V (Sommer)	Baden – Württemberg	Referenz	Referenz
	Niederösterreich	11,89 (0,0442)	9,31 (0,1154)
VI (Winter)	Baden – Württemberg	Referenz	Referenz
	Niederösterreich	-30,39 (0,0001)	-16,41 (0,0031)
VII (Sommer)	Baden – Württemberg	Referenz	Referenz
	Niederösterreich	-19,65 (0,0001)	-9,76 (0,0498)

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Körperlänge, Alter und Passivrauchexposition und alle Faktoren in der Tabelle

Es zeigt sich für die FVC in vier von sieben Intervallen eine statistisch signifikant geringere Zunahme bei Probanden der niederösterreichischen Studie (Tabelle 28). Gleiches ist für FEV<sub>1</sub> in drei von sieben Intervallen der Fall. Somit bestehen Hinweise, dass die Probanden aus NÖ eine systematisch geringere FVC- und FEV<sub>1</sub>-Zunahme aufweisen als die Probanden aus BW. Dies könnte jedoch durch den Umstand entstanden sein, dass in der Niedrig-Ozonstufe nur Probanden aus NÖ präsent sind. D.h., die beiden Variablen „Studie“ (NÖ und BW) und „Ozonstufe“ sind so miteinander assoziiert, dass sich die relativen Bedeutungen nicht voneinander trennen lassen. Dies gibt Anlass, im weiteren etwaige Wechselwirkungen (Interaktionen) zwischen Land und Ozonstufe zu untersuchen. Zunächst wurde die hypothetischen Ozon-Effekte stratifiziert nach dem Land analysiert (Tabelle 29 und 30).

**Tabelle 29:** Lineare Regression<sup>1</sup> mit gepoolten Daten aus NÖ und BW für die abhängige Variable „Zunahme der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV<sub>1</sub> (ml / 100 Tage)“ und dem Prädiktor Ozonstufe

Meßphase	Ozonstufe	Parameterschätzer für die Zunahme der FVC (ml) (p – Wert)	
		Baden – Württemberg	Niederösterreich
I (Sommer)	Niedrig	---	32,02 (0,0095)
	Mittel	14,93 (0,0002)	3,65 (0,7696)
	Hoch	Referenz	Referenz
II (Winter)	Niedrig	---	-10,03 (0,0165)
	Mittel	-9,01 (0,0523)	4,75 (0,2796)
	Hoch	Referenz	Referenz
III (Sommer)	Niedrig	---	37,23 (0,0001)
	Mittel	0,26 (0,9437)	9,50 (0,2151)
	Hoch	Referenz	Referenz
IV (Winter)	Niedrig	---	-17,06 (0,0002)
	Mittel	-5,24 (0,1280)	-13,52 (0,0058)
	Hoch	Referenz	Referenz
V (Sommer)	Niedrig	---	-16,97 (0,0095)
	Mittel	-9,55 (0,2964)	10,85 (0,1165)
	Hoch	Referenz	Referenz
VI (Winter)	Niedrig	---	15,89 (0,0020)
	Mittel	6,91 (0,3776)	-1,18 (0,8252)
	Hoch	Referenz	Referenz
VII (Sommer)	Niedrig	---	9,18 (0,1502)
	Mittel	-11,72 (0,0632)	-9,49 (0,1500)
	Hoch	Referenz	Referenz

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Körperlänge, Alter und Passivrauchexposition und alle Faktoren in der Tabelle

Damit als Referenz eine einheitliche Ozonstufe Verwendung findet, wurde die Hoch-Ozonstufe hierfür gewählt. D.h. ein Parameterschätzer mit positivem Vorzeichen für die Mittel- und die Niedrig-Ozonstufe drückt Befunde im Sinne der Studienhypothesen aus (Tabelle 29 und 30). Für BW und zeigte sich für FVC und FEV<sub>1</sub> lediglich im ersten Sommerintervall den Hypothesen entsprechende statistisch signifikante Ergebnisse. Hingegen waren in NÖ für FVC (erster und zweiter Sommer) und FEV<sub>1</sub> (erster, zweiter und vierter Sommer) jeweils für die Niedrig-Ozonstufe zwei- bzw. dreimal statistisch signifikant höhere Schätzer vorhanden (Tabelle 29 und



30). Es bleibt also festzuhalten, dass aufgrund der Intervall-Analyse (in BW nur im ersten Sommer und in NÖ ausschließlich) im Vergleich von Niedrig- und Hoch-Ozonstufe statistisch signifikante Effekte auf FVC- und FEV<sub>1</sub>-Zunahme erkennbar sind. Letzteres wäre ein Beleg dafür, dass die Effekte in BW (Mittel- vs. Hoch-Ozonstufe) lediglich inkonstant nachweisbar sind.

**Tabelle 30:** Lineare Regression<sup>1</sup> mit gepoolten Daten aus NÖ und BW für die abhängige Variable „Zunahme der Lungenfunktionsparameter FVC und FEV<sub>1</sub> (ml / 100 Tage)“ und dem Prädiktor Ozonstufe

Meßphase	Ozonstufe	Parameterschätzer für die Zunahme der FEV <sub>1</sub> (ml) (p – Wert)	
		Baden – Württemberg	Niederösterreich
I (Sommer)	Niedrig	---	20,55 (0,0702)
	Mittel	14,87 (0,0051)	8,13 (0,4784)
	Hoch	Referenz	Referenz
II (Winter)	Niedrig	---	-6,81 (0,0890)
	Mittel	-3,98 (0,5203)	3,40 (0,4183)
	Hoch	Referenz	Referenz
III (Sommer)	Niedrig	---	38,93 (0,0001)
	Mittel	-3,91 (0,4226)	11,84 (0,1059)
	Hoch	Referenz	Referenz
IV (Winter)	Niedrig	---	-18,18 (0,0001)
	Mittel	-6,66 (0,1379)	-7,96 (0,0917)
	Hoch	Referenz	Referenz
V (Sommer)	Niedrig	---	-11,89 (0,0442)
	Mittel	-9,77 (0,3170)	1,41 (0,8211)
	Hoch	Referenz	Referenz
VI (Winter)	Niedrig	---	9,24 (0,0605)
	Mittel	7,95 (0,4181)	-2,30 (0,6551)
	Hoch	Referenz	Referenz
VII (Sommer)	Niedrig	---	16,12 (0,0114)
	Mittel	-7,51 (0,3262)	-3,60 (0,5840)
	Hoch	Referenz	Referenz

<sup>1</sup> adjustiert für Geschlecht, Körperlänge, Alter und Passivrauchexposition und alle Faktoren in der Tabelle

Um Studienunterschiede auch im Hinblick auf Ozon-Effekte weiter zu analysieren, wurden die Effektschätzer für den Einfluss der Zuordnung zu einer der drei Ozon-Klassen auf die Zunahme der FVC und der FEV<sub>1</sub> (ml/100 Tage) bzw FEV1 dargestellt (Tabelle 31 und 32.). Die Referenzkategorie ist die Klasse mit den Hochozon-Orten, die Parameterschätzer geben jeweils den Unterschied zur Referenzkategorie an. Dabei ist in den ersten beiden Spalten jeweils die gemeinsame Analyse der beiden Studien dargestellt, in den folgenden Spalten eine nach Studie getrennte Analyse.

Für die FVC-Zunahme (Tabelle 31) zeigt die gemeinsame Analyse ohne Wechselwirkung, dass in den ersten beiden Sommern die Mittel- und Niedrig-Ozonstufe einen Parameterschätzer mit positivem Vorzeichen haben (Referenz Ozonstufe "Hoch"). In der gemeinsamen Analyse zur Testung auf kombinierte Effekte zeigt sich für FVC eine spezifische Wechselwirkung von Land und Ozonstufe - mathematisch ausschlaggebend ist der Unterschied zwischen den Hoch- und Mittel-Ozonstufe in Baden-Württemberg (BW; im Winter 1 -9,17, im Sommer 3 -10,38) im Vergleich zum entsprechenden Unterschied in Niederösterreich (NÖ; 3,51 bzw. 12,53). Zu beachten ist dabei, dass in BW keine Orte mit einer so niedrigen Ozon-Immission wie in NÖ untersucht wurden, so dass die entsprechende Spalte für die BW-Studie entfällt. In ersten Sommer ist in beiden Studien ein signifikanter Effekt zu erkennen, demzufolge Kinder aus Orten mit niedriger oder mittlerer Ozonimmission eine höhere Zunahme der FVC aufweisen als diejenigen aus Orten mit hoher Ozonimmission. In diesem ersten Sommer ist in BW auch ein Unterschied im Parameterschätzer zwischen den Stufen mittlerer und hoher Immission festzustellen (PS 10,35 bzw. -4,77). Dies schlägt sich im ersten Sommer auch in der gemeinsamen Analyse nieder (PS 11,31 und 36,00). Der 2. Sommer lässt ebenfalls eine übereinstimmende Interpretation der beiden getrennten Analysen zu: hier zeigt sich in keiner der Studien ein Unterschied zwischen den Gruppen mittel und hoch, ein Unterschied ist jedoch zu erkennen in der österreichischen Studie zwischen den Niedrig- und den Hochozon-Orten. Im 3. Sommer ist der österreichischen Studie ein "umgekehrter" Effekt festzustellen, demnach Niedrig-Ozon-Orte eine geringere Zunahme aufweisen - das entsprechende Ergebnis ist auch in der gemeinsamen Analyse erkennbar. Ähnliches ist auch im 4. Sommer zu erkennen. Für die Analysen der Winter-Halbjahr ist lediglich in den Niedrig-Ozon-Orten in Österreich in den ersten beiden Jahren eine signifikant niedrigere Zunahme der FVC zu erkennen als in den Hoch-Ozon-Gebieten, im 3. Halbjahr sind auch hier die Verhältnisse umgekehrt. Für die FEV<sub>1</sub> ist keine signifikante Wechselwirkung nachweisbar (Tabelle 32). Möglicherweise reflektiert

diese Unterschiedlichkeit (FVC, FEV<sub>1</sub>) auch die Unterschiede der Lungenfunktionsparameter zwischen den BW und NÖ bereits zu Studienbeginn. Letztlich ziehen wir die Konsequenz, auch in der folgenden Gesamtzeitraum-Analyse (Abschnitt 4.8.2) für die FVC die Parameterschätzer ohne und mit Wechselwirkungen (Ozonstufe und Land) zu vergleichen. Für FEV<sub>1</sub> dürften Wechselwirkungen keine Rolle spielen.

**Tabelle.31:** Gemeinsame Analyse mit und ohne Wechselwirkungen sowie nach Land stratifizierte Analyse mithilfe linearer Regressionen (Parameterschätzer (PS) von Ozongebiet auf **FVC-Zunahme (ml/100 Tage) in den einzelnen Intervallen**

Intervall zwischen Testungen	Gemeinsame Analyse OHNE Wechselwirkung NÖ und BW*#		Gemeinsame Analyse MIT Wechselwirkung (zwischen Land (Nösterreich, B-Württemberg) und Ozongebiet-Stufe. Kombinationen: a) BW-hoch, b) BW-mittel, c) NÖ-mittel, d) NÖ-niedrig, e) NÖ-hoch) *#						Separate Analyse NÖ *#		Separate Analyse BW *#
	Mittel PS	Niedrig PS	a) Land BW-hoch (im Vgl. zu NÖ-hoch)	b) Land BW-mittel (im Vgl. zu NÖ-hoch)	b) - a) <b>Unterschied</b> zw. Gebieten in BW (entspr. O3-Effekt in BW)	c): Land NÖ-mittel (im Vgl. zu NÖ-hoch)	d): Land NÖ-niedrig (im Vgl. zu NÖ-hoch)	<b>Statist. Signifikanz§ für Vorhandensein einer Wechselwirkung Land und Ozonstufe</b>	Mittel	Niedrig	Mittel
Sommer 1	11.31	36.00	-4.77	10.35	<b>15.12</b>	3.42	32.26	Ns	3.65	32.02	14.93
Winter 1	-4.91	-18.95	12.56	3.39	<b>-9.17</b>	3.51	-10.96	*	4.75	-10.03	-9.01
Sommer 2	2.27	21.49	20.37	22.52	<b>2.15</b>	7.13	34.5	Ns	9.50	37.23	0.26
Winter 2	-8.17	-11.50	-8.24	-13.77	<b>-5.53</b>	-13.12	-16.48	Ns	-13.52	-17.06	-5.24
Sommer 3	1.57	-14.49	-1.78	-12.16	<b>-10.38</b>	12.53	-15.69	*	10.85	-16.97	-9.55
Winter 3	-1.83	-2.28	24.23	32.5	<b>8.27</b>	-5.61	12.33	Ns	-1.18	15.89	6.91
Sommer 4	-13.21	-3.32	20.90	8.72	<b>-12.18</b>	-9.33	9.47	Ns	-9.49	9.18	-11.72

\* adjustiert für Geschlecht, Körperlänge zu Beginn der Phase, Alter zu Beginn der Phase, Passivrauch-Exposition zu Beginn der Studie, Intervall

# Referenz: Stufe "Niederösterreich-hoch"

§ Statistische Signifikanz für Wechselwirkung anhand von Testung der vier Terme für a) – d) mit Referenz NÖ-Hochozonstufe; ns: nicht signifikant (p>0.05), \*: p# 0.05

**Tabelle 32:** Gemeinsame Analyse mit und ohne Wechselwirkungen sowie nach Land stratifizierte Analyse mithilfe linearer Regressionen (Parameterschätzer (PS) von Ozongebiet auf **FEV<sub>1</sub>-Zunahme** (ml/100 Tage) **in den einzelnen Intervallen**

Intervall zwischen Testungen	Gemeinsame Analyse OHNE Wechselwirkung NÖ und BW *#		Gemeinsame Analyse MIT Wechselwirkung (zwischen Land (N-Österreich, B-Württemberg) und Ozongebiet-Stufe. Kombinationen: a) BW-hoch, b) BW-mittel, c) NÖ-mittel, d) NÖ-tief, e) NÖ-hoch) *#						Separate Analyse NÖ *#		Separate Analyse BW *#
	Mittel PS	Niedrig PS	a) Land BW-hoch (im Vgl. zu NÖ-hoch)	b) Land BW-mittel (im Vgl. zu NÖ-hoch)	b) - a) <b>Unterschied</b> zw. Gebieten in BW (entspr. O <sub>3</sub> -Effekt in BW)	c): Land NÖ-mittel (im Vgl. zu NÖ-hoch)	d): Land NÖ-niedrig (im Vgl. zu NÖ-hoch)	<b>Statist. Signifikanz§ für Vorhandensein einer Wechselwirkung Land und Ozonstufe</b>	Mittel	Niedrig	Mittel
Sommer 1	13.41	25.52	-6.72	8.41	<b>15.13</b>	7.97	20.33	<b>Ns</b>	8.13	20.55	14.87
Winter 1	-1.74	-10.63	5.95	1.4	<b>-4.35</b>	2.80	-7.01	<b>Ns</b>	3.40	-6.81	-3.98
Sommer 2	0.48	19.56	26.22	24.15	<b>-2.07</b>	9.23	35.87	<b>Ns</b>	11.84	38.93	-3.91
Winter 2	-7.17	-18.11	-0.7	-6.75	<b>-6.05</b>	-8.48	-18.51	<b>Ns</b>	-7.96	-18.18	-6.66
Sommer 3	-3.18	-8.36	-3.09	-13.98	<b>-10.89</b>	3.24	-10.21	<b>Ns</b>	1.41	-11.89	-9.77
Winter 3	-0.22	-0.56	9.34	18.49	<b>9.15</b>	-6.80	5.14	<b>Ns</b>	-2.29	9.24	7.95
Sommer 4	-7.39	8.81	11.16	3.48	<b>-7.68</b>	-4.48	15.62	<b>Ns</b>	-3.60	16.12	-7.51

\* adjustiert für Geschlecht, Körperlänge zu Beginn der Phase, Alter zu Beginn der Phase, Passivrauch-Exposition zu Beginn der Studie, Intervall

# Referenz: Stufe "Niederösterreich-hoch"

§ Statistische Signifikanz für Wechselwirkung anhand von Testung der vier Terme für a) – d) mit Referenz NÖ-Hochozonstufe; ns: nicht signifikant (p>0.05), \*: p# 0.05

## 4.8.2 Gesamtzeitraum-Analyse

Von den initial in BW und NÖ insgesamt eingeschlossenen 2251 Probanden sind in 1479 Fällen (65,7 %) Lungenfunktionswerte vom Anfang und vom Ende der Beobachtungszeit von 3,5 Jahren vorhanden. Der Studien-drop-out schränkt die Möglichkeit des statistischen Vergleichs zweier Zeitpunkte ein (FVC-Zunahme in ml/100 Tage über 3,5 Jahre: Hochozonstufe 64,1 (Median; 5-95%-Intervall 38,5-109,6), Mittelozonstufe 67,5 (Median; 5-95%-Intervall 36,2-110,5), Niedrigozonstufe 67,8 (Median; 5-95%-Intervall 40,7-111,3), Kruskal-Wallis-Test  $p=0,15$ ; FEV<sub>1</sub>-Zunahme in ml/100 Tage über 3,5 Jahre: Hochozonstufe 52,6 (Median; 5-95%-Intervall 29,2-92,3), Mittelozonstufe 53,9 (Median; 5-95%-Intervall 21,1-97,5), Niedrigozonstufe 54,2 (Median; 5-95%-Intervall 23,5-95,3), Kruskal-Wallis-Test  $p=0,99$ ). Daher und zwecks Ausschöpfung aller verwertbarer Daten, wird die auch Gesamtzeitraum-Analyse hypothetischer Ozon-Effekte auf der Basis von Zunahmen der Lungenfunktionsparameter in den einzelnen Mess-Intervallen durchgeführt. Tabelle 33 gibt die Gesamtzeitraum-Analyse (jahreszeitliche Intervalle zusammengefasst) ohne und mit Wechselwirkungen gepoolt für vier Sommer-Intervalle und drei Winter-Intervalle im Durchschnitt wieder. Wie in Tabelle 31 aufzeigt, liegen für FVC im Sommer 3 sowie im Winter 1 Wechselwirkungen zwischen Land und Ozongebiet-Stufe vor. Daher wurden die folgenden Modelle zur Kontrolle zusätzlich auch mit Wechselwirkungstermen gerechnet. Wie in 4.8.1 dargelegt, ist eine potentielle Wechselwirkung letztlich nur zu erwarten im Hinblick auf Effektunterschiede zwischen mittel- und hochexponiertem Gebiet in BW (anhand des Unterschiedes: b)-a)) einerseits und dem Effektunterschied mittel- und hochexponiertem Gebiet in NÖ (anhand des Schätzers NÖ-mittel) andererseits. Inhaltlich läßt sich dies durch den Vergleich des in BW geschätzten Effektes (Spalte b)-a)) un dem in NÖ in der mittleren Ozonstufe geschätzten Effekt ablesen. Hier zeigt sich für beide Lungenfunktionsparameter weder für die Sommer- noch für die Winter-Intervalle eine signifikante Wechselwirkung. Insofern kann durchaus die Effektschätzung für beide Länder auch ohne Berücksichtigung von Wechselwirkungen vorgenommen werden. Hier zeigt sich für die Sommer-Intervalle für FVC ein Effekt von 9.54 ml/100Tage und für FEV<sub>1</sub> ein Effekt von 11.09 ml/100Tage beim Vergleich von Niedrig- und Hoch-Ozonstufe. Der Vergleich von Mittel- und Hochozongebiet-Stufe ergibt weder für FVC noch für FEV<sub>1</sub> einen wesentlichen Unterschied.

Im weiteren wurden die Modelle für mögliche Störvariablen (Geschlecht, Pollensensibilisierung, Asthma bronchiale, Heuschnupfen) stratifiziert gerechnet (Tabelle 34 und 35). Die Effekte, die auf die Niedrig-Ozonstufe entfallen, sind unabhängig von den jahreszeitlichen Intervallen sowohl für FVC und FEV<sub>1</sub> ganz überwiegend für Jungen und Nicht-Pollensensibilisierte (Tabelle 34) sowie für Probanden ohne Diagnose Asthma und ohne Diagnose Heuschnupfen (Tabelle 35) vorhanden. Insofern liegen keine Anzeichen vor, dass Asthmatiker und Heuschnupfen-Kranke ein erhöhtes Risiko haben, unter sommerlichem Ozon-Einfluss einer Reduktion der FVC- und FEV<sub>1</sub>-Zunahme zu unterliegen.

**Tabelle 33:** Gemeinsame Analyse mit und ohne Wechselwirkungen mithilfe linearer Regressionen (Parameterschätzer (PS) von Ozongebiet auf FVC und FEV<sub>1</sub>-Zunahme (ml/100 Tage) **zusammengefasst für** die Sommer- bzw. Winter-Intervalle

Parameter / Intervall zwischen Testungen	Gemeinsame Analyse OHNE Wechselwirkung NÖ und BW *#		Gemeinsame Analyse MIT Wechselwirkung (zwischen Land (N-Österreich, B-Württemberg) und Ozongebiet-Stufe. Kombinationen: a) BW-hoch, b) BW-mittel, c) NÖ-mittel, d) NÖ-niedrig, e) NÖ-hoch) *#					
	Mittel PS (p-Wert)	Niedrig PS (p-Wert)	a) Land <b>BW-hoch</b> (im Vgl. zu NÖ-hoch)	b) Land <b>BW-mittel</b> (im Vgl. zu NÖ-hoch)	b) - a) <b>Unterschied</b> zw. Gebieten in BW (= O3-Effekt in BW)	c): Land <b>NÖ-mittel</b> (im Vgl. zu NÖ-hoch)	d): Land <b>NÖ-niedrig</b> (im Vgl. zu NÖ-hoch)	<b>Statist. Signifikanz§ für Vorhandensein einer Wechselwirkung Land und Ozonstufe</b>
FVC Sommer	0.46 (0.85)	9.54 (0.0013)	8.85	8.31	<b>-0.54</b>	4.18	15.30	<b>Ns</b>
FVC Winter	-5.06 (0.026)	-10.81 (0.0000)	9.67	6.65	<b>-3.02</b>	-4.79	-4.83	<b>Ns</b>
FEV <sub>1</sub> Sommer	0.69 (0.79)	11.09 (0.0002)	7.37	6.52	<b>-0.85</b>	4.45	15.80	<b>Ns</b>
FEV <sub>1</sub> Winter	-3.10 (0.20)	-9.68 (0.0006)	5.00	3.98	<b>-1.02</b>	-3.96	-6.63	<b>Ns</b>

\* adjustiert für Geschlecht, Körperlänge zu Beginn der Phase, Alter zu Beginn der Phase, Passivrauch-Exposition zu Beginn der Studie, Intervall

# Referenz: Stufe "Niederösterreich-hoch"

§ Statistische Signifikanz für Wechselwirkung anhand von Testung der vier Terme für a) – d) mit Referenz NÖ-Hochozonstufe; ns: nicht signifikant (p>0.05), \*: p# 0.05



**Tabelle 34:** Gemeinsame Analyse OHNE Wechselwirkungen mithilfe linearer Regressionen (Parameterschätzer (PS) von Ozonstufe auf FVC und FEV<sub>1</sub>-Zunahme (ml/100 Tage) zusammengefasst über die Sommer- bzw. Winter-Intervalle für Gesamt- im Vergleich zu Teilpopulationen nach Geschlecht und Pollensensibilisierung

Parameter / Intervall zwischen Testungen	Gesamtpopulation *# (Winter n=2118, Sommer n=2141)		Jungen (Winter n=1083, Sommer n=1096)		Mädchen (Winter n=1035, Sommer n=1045)		Pollensensibilisierung (Winter n=443, Sommer n=447)		Nicht-Pollensensi- bilisierte (Winter n=1585, Sommer n=1603)	
	Mittel PS (p- Wert)	Niedrig (p-Wert)	Mittel (p-Wert)	Niedrig (p-Wert)	Mittel (p-Wert)	Niedrig (p-Wert)	Mittel (p-Wert)	Niedrig (p-Wert)	Mittel (p-Wert)	Niedrig (p-Wert)
FVC Sommer	0.46 (0.85)	9.54 (0.0013)	0.78 (0.83)	<b>12.38</b> <b>(0.0055)</b>	0.24 (0.95)	<b>6.45</b> <b>(0.11)</b>	2.65 (0.60)	<b>4.68</b> <b>(0.51)</b>	0.73 (0.80)	<b>11.42</b> <b>(0.0006)</b>
FVC Winter	-5.06 (0.026)	-10.81 (0.0000)	-7.89 (0.014)	<b>-14.58</b> <b>(0.0000)</b>	-2.22 (0.49)	<b>-6.84</b> <b>(0.038)</b>	-5.65 (0.27)	<b>-7.76</b> <b>(0.14)</b>	-4.02 (0.12)	<b>-12.38</b> <b>(0.0000)</b>
FEV <sub>1</sub> Sommer	0.69 (0.79)	11.09 (0.0002)	-0.76 (0.84)	<b>13.36</b> <b>(0.003)</b>	2.45 (0.52)	<b>8.45</b> <b>(0.03)</b>	3.06 (0.58)	8.0 (0.33)	-0.46 (0.88)	11.69 (0.0003)
FEV <sub>1</sub> Winter	-3.10 (0.20)	-9.68 (0.0006)	-5.11 (0.14)	<b>-13.94</b> <b>(0.0000)</b>	1.07 (0.77)	<b>-5.02</b> <b>(0.17)</b>	-3.25 (0.55)	-8.14 (0.16)	-2.27 (0.42)	-10.20 (0.0016)

\* adjustiert für Geschlecht, Körperlänge zu Beginn der Phase, Alter zu Beginn der Phase, Passivrauch-Exposition zu Beginn der Studie, Intervall  
# Referenz: Stufe "Niederösterreich-hoch"

**Tabelle 35:** Gemeinsame Analyse OHNE Wechselwirkungen mithilfe linearer Regressionen (Parameterschätzer (PS) von Ozonstufe auf FVC und FEV<sub>1</sub>-Zunahme (ml/100 Tage) zusammengefasst über die Sommer- bzw. Winter-Intervalle für Gesamt- im Vergleich zu Teilpopulationen nach Asthma und Heuschnupfen

Parameter / Intervall zwischen Testungen	Gesamtpopulation *#		Asthma-Angabe		Keine Asthma- Angabe		Heuschnupfen\$		Kein Heuschnupfen\$	
	(Winter n=2118, Sommer n=2141)		(Winter n=201, Sommer n=205)		(Winter n=1917, Sommer n=1936)		(Winter n=112, Sommer n=117)		(Winter n=1985, Sommer n=2003)	
	Mittel	Niedrig	Mittel	Niedrig	Mittel	Niedrig	Mittel	Niedrig	Mittel	Niedrig
	PS (p- Wert)	(p-Wert)	(p-Wert)	(p-Wert)	(p-Wert)	(p-Wert)	(p-Wert)	(p-Wert)	(p-Wert)	(p-Wert)
FVC / Sommer	0.46 (0.85)	9.54 (0.0013)	10.08 (0.31)	<b>10.25</b> <b>(0.28)</b>	-0.39 (0.88)	<b>9.11</b> <b>(0.003)</b>	11.93 (0.18)	<b>10.86</b> <b>(0.22)</b>	-0.02 (0.99)	<b>9.19</b> <b>(0.003)</b>
FVC / Winter	-5.06 (0.026)	-10.81 (0.0000)	-6.68 (0.44)	<b>-13.56</b> <b>(0.076)</b>	-5.0 (0.034)	<b>-10.08</b> <b>(0.0000)</b>	-5.12 (0.60)	<b>-2.94</b> <b>(0.84)</b>	-4.95 (0.035)	<b>-10.92</b> <b>(0.0000)</b>
FEV <sub>1</sub> Sommer	0.69 (0.79)	11.09 (0.0002)	1.91 (0.84)	<b>3,0</b> <b>(0.76)</b>	0.60 (0.83)	<b>11.91</b> <b>(0.0001)</b>	6.59 (0.58)	<b>19.52</b> <b>(0.27)</b>	0.39 (0.89)	<b>10.76</b> <b>(0.0004)</b>
FEV <sub>1</sub> Winter	-3.10 (0.20)	-9.68 (0.0006)	-5.25 (0.58)	<b>-9.88</b> <b>(0.29)</b>	-2.96 (0.26)	<b>-9.22</b> <b>(0.0003)</b>	-0.55 (0.96)	<b>-6.54</b> <b>(0.65)</b>	-3.05 (0.24)	<b>-9.76</b> <b>(0.0001)</b>

\* adjustiert für Geschlecht, Körperlänge zu Beginn der Phase, Alter zu Beginn der Phase, Passivrauch-Exposition zu Beginn der Studie, Intervall

# Referenz: Stufe "Niederösterreich-hoch"

\$ laut Angabe ausschließlich des ersten Fragebogens

Damit man neben gebietsabhängigen Ozon-Langzeiteffekten zusätzlich die Effekte der Ozon-Exposition in den einzelnen Intervallen und unter Berücksichtigung des einzelnen Orts (Ozon-Mess-Station) analysieren kann, wurden lineare Regressionsmodelle mit dem Prädiktor „Mittlere Ozon-Konzentration“ am Ort des Probanden im Sommer (1.4.-30.9.) und im Winter (1.10.-31.3.) gerechnet. Diese haben gegenüber den Gebietsmodelle neben dem Vorteil, einen Wechsel der Exposition von Intervall zu Intervall abzubilden (je nach tatsächlich im Zeitintervall gemessenen Ozon-Immissionswerten und deren arithmetischem Mittel), auch den Vorteil, eine individuellere Darstellung der Exposition (15 Orte statt 3 Gebiete) zu bieten. Als Modellansatz wurden die Ozonwerte der Orte in vier Klassen eingeteilt und als Prädiktoren ins Modell integriert. Dies erschien auch vorteilhaft, da für die Ozonkonzentration selbst als Prädiktor die Voraussetzung der Linearität im Bezug auf die abhängigen Variablen (FVC- und FEV<sub>1</sub>-Zunahme) nicht erfüllt war – diese Voraussetzung konnte auch z.B. durch Modellierung mit exponentiellem Zusammenhang nicht erfüllt werden (Daten nicht dargestellt). Daher wurden die genannten Ozon-Klassen als Prädiktoren eingesetzt (Tabelle 36).

**Tabelle 36:** Analyse (ohne Wechselwirkungen) mithilfe linearer Regressionen (Parameterschätzer (PS) von Ozon-Klassen (“Mittel-hoch” (Sommer 76-91.9 µg/m<sup>3</sup>, Winter 40-55.9), “mittel-niedrig” (Sommer 60-75.9, Winter 24-39.9), “niedrig” (Sommer <60, Winter <24) vs. Referenz “hoch” (Sommer >=92, Winter >=56)) auf FVC- und FEV<sub>1</sub>-Zunahme (ml/100 Tage)

Parameter /		Gemeinsame Analyse von BW und NÖ auf der Basis			
Intervall zwischen Testungen		der Ozon-Klasse im jeweiligen jahreszeitliche Intervall *			
	Hoch	Mittel-hoch	Mittel-niedrig	Niedrig	
		PS (p-Wert),	PS (p-Wert),	PS (p-Wert),	
	n Beobachtungen	n Beobachtungen	n Beobachtungen	n Beobachtungen	
FVC / Sommer	Referenz 878	16.34 (0.0001), 2379	14.19 (0.0001), 2278	17.65 (0.0001), 1718	
FVC / Winter	Referenz 903	-11.13 (0.0003), 2084	-15.07 (0.0001), 2133	-14.15 (0.0003), 546	
FEV <sub>1</sub> / Sommer	Referenz 878	14.84 (0.003), 2379	11.36 (0.0001), 2278	17.88 (0.0001), 1718	
FEV <sub>1</sub> / Winter	Referenz 903	-9.40 (0.0054), 2084	-12.23 (0.0002), 2133	-9.78 (0.028), 546	

\* adjustiert für Geschlecht, Körperlänge zu Beginn der Phase, Alter zu Beginn der Phase, Passivrauch-Exposition zu Beginn der Studie

Ähnlich wie für die statistische Analyse mit Ozonstufen auf der Basis von Gebieten (Tabelle 33-35) ergibt sich auch in der Analyse mit Ozon-Klassen, dass gegenüber der höchsten Ozon-Klasse, über einen Zeitraum von 3,5 Jahre betrachtet, statistisch signifikant höhere Lungenvolumen-Zunahmen in Ozon-Klassen mit niedrigeren Immissionen resultieren – jedoch ist auch hier für die Winter-Intervalle eine umgekehrte Konstellation erkennbar (Tabelle 36).

## 5 Zusammenfassungen deutsch und englisch

### Zusammenfassung

Über einen Gesamtbeobachtungszeitraum von 3,5 Jahren (im Mittel 1302 Tage von März 1996 bis Oktober 1999) wurde eine Population von initial 1101 Grundschulern (Alter 7,9 Jahre) aus sechs Gebieten Baden-Württembergs mit überwiegend geringer industrieller Luftschadstoff-Emission verfolgt. Hauptziel der Studie war es langfristige Effekte der natürlichen sommerlichen Ozon-Einwirkung auf das physiologische Lungenwachstum, gemessen an der Forcierten Vitalkapazität, zu quantifizieren. Die Haupthypothese lautete: es kommt unter um den Faktor 2 unterschiedlichen sommerlichen Ozon-Konzentrationen in Abhängigkeit der Exposition zu einer statistisch signifikanten Reduktion der wachstumsbedingten Zunahme der Forcierten Vitalkapazität um mindestens 5 %. Um einen entsprechenden Gradienten in der Exposition zu gewährleisten, musste auf Niederösterreich als Niedrig-Expositionsgebiet zurückgegriffen werden. Dort fand zeitlich überlappend ein bereits vor Studienbeginn methodisch angeglichenes Projekt statt (neun Orte, n=1150 Grundschüler, Alter 7,9 Jahre). Zur Beantwortung der Haupthypothese war eine gemeinsame Analyse beider Studien notwendig.

Die Wirkungsvariablen wurden in der Gesamtpopulation im wesentlichen anhand von jährlich zwei bis drei spirometrischen Lungenfunktionstestungen erhoben. Störungen an den Atemwegen wurden durch Fragebögen und Tagebücher erfasst. Sensibilisierungen auf Umweltallergene wurden im Haut-Prick-Test untersucht. Die Expositionsvariablen wurden mithilfe von Daten aus regulären Messungen der Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg gebildet und umfaßten neben der Außenluft-Ozonkonzentration auch das NO<sub>2</sub> und die Feinstaubfraktion PM<sub>10</sub>. Um die gewonnenen Daten in Hinsicht auf die Studienhypothese möglichst umfassend auszuwerten, wurden für etwa halbjährliche Intervalle individuelle Lungenvolumen-Zunahmen (Forcierte Vitalkapazität und Forciertes Einsekundenvolumen) berechnet und auf einen Zeitraum von 100 Tagen standardisiert. Die so berechneten Zunahmeraten von Frühjahr (nur einmal Messung im Sommer) bis Herbst (Sommer-Intervalle) und von Herbst bis Frühjahr (Winter-Intervalle) wurden als abhängige Variablen mithilfe von statistischen Erklärungsmodellen analysiert. Dabei waren Prädiktoren die ortsbezogenen Ozon-Immissionsstufen (Zuteilung des Ortes in: hoch, mittel, niedrig) und mögliche Confounder. Die Ozonstufe „niedrig“ kam lediglich in der österreichischen Studie vor. In den ersten beiden Sommer-Intervallen und in der gemeinsamen Analyse aller vier Sommer zeigten sich für die Ozonstufe „niedrig“ verglichen mit der Stufe „hoch“ höhere Zunahmeraten. Jedoch war diese Konstellation in den ersten beiden Wintern und in der

gemeinsamen Analyse aller drei Winter umgekehrt. Dementsprechende Ergebnisse zeigten sich auch bei Einsatz von vier Ozon-Immissionsklassen (bestimmt nach den lokalen halbjährlichen Durchschnittswerten). Somit weisen die Longitudinalanalysen unter Verwendung zweier unterschiedlicher Prädiktoren (Ozon-Exposition anhand der Ozonstufe und der Ozon-Immissionsklasse) gleichermaßen daraufhin, dass in Gebieten mit höherer Ozon-Immission die Lungenvolumen-Zunahmen in Frühling-Sommerhalbjahren weniger hoch sind als in Gebieten mit niedrigerer Exposition, und dass diese Konstellation in Herbst-Winterhalbjahren umgekehrt ist. Damit ist erklärbar, dass sich in den hier analysierten Studien (Baden-Württemberg und Niederösterreich) Orte mit niedrigeren und höheren Ozon-Immissionswerten im Bezug auf die Differenz der Lungenvolumina zwischen Studienbeginn und –ende nicht unterscheiden. Bezüglich möglicher Risikogruppen zeigte sich kein Hinweis, dass Kinder mit Pollenallergie oder Asthma bronchiale im längerfristigen Verlauf über 3,5 Jahre stärker mit Lungenvolumen-Änderungen reagieren als von diesen Krankheiten nicht-betroffene Kinder. Obwohl die ursprünglich geforderten Expositionsbedingungen mit einem durchschnittlichen Unterschied um den Faktor 2 in den Ozon-Immissionswerten erfüllt waren, war eine Reduktion der wachstumsbedingten FVC-Zunahme um 5 % (oder mehr) in Abhängigkeit der Exposition weder in der baden-württembergischen Studie noch in der gemeinsamen Auswertung der Daten beider Länder nachweisbar. Die Haupthypothese muß daher zurückgewiesen werden.

Die Studie war primär nicht dafür konzipiert, akute Effekte der Ozon-Einwirkungen auf die Schleimhäute der oberen Atemwege zu untersuchen – solche Effekte werden auch auf dem Hintergrund der vorgelegten Hauptergebnisse nicht ausgeschlossen. Basierend auf der ursprünglichen Hypothese und eingedenk der methodischen und expositionellen Bedingungen dieser Longitudinaluntersuchung, kann davon ausgegangen werden, dass Grundschüler in Gebieten höherer Ozon-Immissionen im Hinblick auf die langfristige Vitalkapazitätzunahme keinem gravierenden zusätzlichen Langzeitrisiko unterliegen.

## **Summary**

### Aim of the study:

The effect of ambient ozone on the growing lung of pupils living in Baden-Württemberg/Germany should be evaluated. The hypothesis was, that a twofold higher ozone immission would hamper the growth of their lung by >5%, as measured by the forced vital capacity (FVC) and the Tiffenau test (FEV<sub>1</sub>).

### Study design:

In Baden-Württemberg 6 cities with medium to high ozone values and low local emission of other air pollutants were chosen. There complete school classes were recruited to guarantee the study to be population based. Data on air pollution (ozone, NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>) were recorded locally by the Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg. Due to the fact, that in Baden-Württemberg no area with low ozone immission was available, data from an Austrian study conducted in parallel were used for baseline comparisons. During the study period of 1302 days (March 96 to October 99) per child 11 lung function tests, 4 allergy skin prick tests were done and 7 dairies/questionnaires on symptoms per half year were obtained.

### Results:

1101 pupils (age 7.9 years) entered the study. The Austrian study was conducted in 9 cities with 1150 pupils of the same age. Data were calculated as growth related increase of FVC and FEV<sub>1</sub> per half year, standardized on 100 days. Statistical models to predict these outcome variables included: local ozone immission (Strata: high, medium, and low <the latter only in Austria>), and possible confounders. In the first two summer periods and in the combined analysis of all summer periods, children in low ozone areas had higher increase in lung function parameters, but the opposite was found in the respective winter periods. A sensitivity analysis, based on four ozone immission classes, found the same effects. Due to this pattern of compensating growth during wintertime, no difference in lung growing could be found between children in areas with low and high ozone immission, over the whole study period. Neither was the potential risk group of children with pollen sensitivity or asthma found to be especially sensitive to ozone.

### Conclusion:

The study was not dealing primarily with acute ozone effects on the airway mucosa. Thus, it does not exclude such effects. The hypothetically influential difference in ozone immission was studied, but no effect on lung growth in pupils was observed over 3.5 years. This allows to conclude, that pupils in Baden-Württemberg even in places with high ambient ozone immission do not carry a substantial risk for their long term lung growth.

## 6 Referenzliste

### 6.1 Zitate

Asher MI, Keil U, Anderson HR, Beasley R, Crane J, Martinez F, Mitchell EA, Pearce N, Sibbald B, Steward AW, Strachan D, Weiland SK, Williams HC. International study of asthma and allergies in childhood (ISAAC): rationale and methods. *Eur Respir J*, 1995; 8: 483-491.

Bohnet W, Kühr J, Kopp M, Ulmer C, Ihorst G, Forster J. Effekt der natürlichen Ozonexposition auf lungenmechanische Meßgrößen bei Grundschulern. *Monatsschr Kinderheilkd*, 1998; 146: 617-621.

Forster J, Kühr J, Kopp MV, Ulmer C, Ihorst G, Moseler M. Prospektive Längsschnitt-Studie über inflammatorische und lungenphysiologische Effekte von Ozon bei Schulkindern (PUG L 94001), 1996

Kühr J, Forster J, Bär G, Ihorst G, Mattes J, Moseler M, Schneider C. Endbericht Prospektive Längsschnitt-Studie zur Erforschung der Ozon-Immission in ihrer Bedeutung für das Lungenwachstum von Schulkindern (Projekt PUG L 96001), 1998

Frischer T, Studnicka M, Gartner C, Tauber E, Horak F, Veiter A, Spengler J, Kuehr J, Urbanek R. Lung function growth and ambient ozone. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999; 160: 390-396.

Kopp MV, Bohnet W, Frischer T, Ulmer C, Studnicka M, Ihorst G, Gardner C, Forster J, Urbanek R, Kuehr J. Effects of ambient ozone on lung function in children over a two-summer period. *Eur Respir J*, 2000; 16: 893-900.

Koutrakis P, Wolfson J, Bunyaviroch A, Froehlich S, Hirano K, Mulik J. Measurement of ambient ozone using a nitrite-coated filter. *Anal Chem* 1994; 65: 209-214.

Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13-22.

Meinert, R., Frischer, T., Karmaus, W., Kuehr, J. Influence of skin prick test criteria on prevalence and incidence of allergic sensitization in children. *Allergy* 1994; 49: 526-532.

Özkaynak H, Xue J, Spengler J, Wallace L, Pellizzari E, Jenkins P. Personal exposure to airborne particles and metals: Results from the particle Team Study in Riverside, California; *J Expo Anal Environ Epidemiol*, 1996; 6: 57-78.

Pearce N, Weiland S, Keil U, Langridge P, Anderson HR, Strachan D, Bauman A, Young L, Gluyas P, Ruffin D. Self-reported prevalence of asthma symptoms in children in Australia, England, Germany and New Zealand: an international comparison using the ISAAC protocol. *Eur Respir J*, 1993; 6: 1455-1461.

SAS Institute Inc., Cary N.C., USA, Release 6.12.



Ulmer C, Kopp M, Ihorst G, Frischer T, Forster J, Kühr J. Effects of ambient ozone exposure during the spring and summer of 1994 on pulmonary function of schoolchildren. *Pediatric Pulmonol*, 1997; 23: 344-353.

Zapletal A, Herzog H. Lung function in children and adolescents. In: *Progress in Respiration Research*, Karger 1987: 173-196.

## **6.2 Arbeiten aus dem Projekt**

### **Originalarbeiten und Berichte**

Kopp, M.V., Ulmer, C., Ihorst, G., Seydewitz, H.H., Frischer, T., Forster, J., Kuehr, J. Upper airway inflammation in children exposed to ambient ozone and potential signs of adaptation. *Eur Respir J*, 1999, 14: 854-861.

Forster, J., Kühr, J., Bär, G., Scholz, D., Strauch, E., Bohnet, W., Schneider, C., Mattes, J., Ihorst, G. Prospektive Längsschnitt-Studie über lungenphysiologische Effekte von Ozon bei Schulkindern. Zwischenbericht 1999. Projekt Umwelt und Gesundheit Baden-Württemberg. Förderzeichen PUG-L 98001. Forschungszentrum Karlsruhe.

Kühr J, Forster J, Bär G, Ihorst G, Mattes J, Moseler M, Schneider C. Endbericht Prospektive Längsschnitt-Studie zur Erforschung der Ozon-Immission in ihrer Bedeutung für das Lungenwachstum von Schulkindern (Projekt PUG L 96001), 1998

Forster J, Kuehr J, The role of ozone. *Pediatr Allergy Immunol* 2000;11 Suppl13:23-5

Kopp MV, Bohnet W, Frischer T, Ulmer C, Studnicka M, Ihorst G, Gardner C, Forster J, Urbanek R, Kuehr J. Effects of ambient ozone on lung function in children over a two-summer period. *Eur Respir J*, 2000; 16: 893-900.

Baars JC, Ihorst G, Forster J, Frischer T, Karmaus W, Henschen M, Kühr J. Lungenfunktionsreferenzwerte im Schulalter. *Pneumologie* 2001; 55: 72-78.

### **Vorträge und Poster mit publiziertem Abstract**

Bohnet W, Bär G, Strauch E, Ihorst G, Mattes J, Schneider C, Forster J, Kühr J & Ozonarbeitsgruppe: Kurzzeiteffekt von Feinstaub (PM<sub>10</sub>) auf die Lungenfunktion von Schulkindern während zwei Jahren. 21. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, 18.-20.3.1999, Salzburg. Abstract: *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 1999; 147: P24.

Bohnet W, Mattes J, Bär G, Strauch E, Ihorst G, Schneider C, Forster J, Kühr J & Ozonarbeitsgruppe: Feinstaub (PM<sub>10</sub>) hat einen Kurzzeiteffekt auf die Lungenfunktionswerte von Grundschulern. 95. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, 9.-12.9.1999, München. Abstract: *Monatsschrift Kinderheilkunde*, 1999; 147:

Bohnet W, Bär G, Strauch E, Ihorst G, Mattes J, Schneider C, Forster J, Kuehr J & The Ozone Working Group: Short-term effect of particulate matter (PM<sub>10</sub>) on pulmonary function in schoolchildren over two years. *American Lung Association/American Thoracic Society*

International Conference, 23.-28.4.1999, San Diego. Abstract: Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: A772.

Mattes J, Bär G, Schneider C, Bohnet W, Ihorst G, Strauch E, Kühr J, Forster J & The Ozone Working Group: Association between respiratory symptoms and ambient ozone levels over two summers in 765 schoolchildren. American Lung Association/American Thoracic Society International Conference, 23.-28.4.1999, San Diego. Abstract: Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: A772.

Mattes J, Bär G, Schneider C, Bohnet W, Ihorst G, Strauch E, Kühr J, Forster J & The Ozone Working Group: Correlation between personal and fixed-site ozone measurements in schoolchildren. American Lung Association/American Thoracic Society International Conference, 23.-28.4.1999, San Diego. Abstract: Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: A772.

Strauch E, Bär G, Bohnet W, Ihorst G, Mattes J, Schneider C, Forster J, Kühr J & Ozonarbeitsgruppe: Kurzzeiteffekt der natürlichen Ozonexposition auf das Lungenwachstum bei Kindern während zwei Jahren. 21. Jahrestagung der Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, 18.-20.3.1999, Salzburg. Abstract: Monatsschrift Kinderheilkunde 1999; 147: P22.

Strauch E, Bohnet W, Mattes J, Ihorst G, Forster J, Kuehr J & The Ozone Working Group: Correlation between personal and fixed-site ozone and PM<sub>10</sub> measurements in schoolchildren 12<sup>th</sup> International Congress of the International Society for Aerosol in Medicine (ISAM), 12.-16. 6. 1999, Wien. Abstract: Journal of Aerosol in Medicine 1999; Vol 12, NO 2: A60.

Strauch E, Bär G, Bohnet W, Ihorst G, Mattes J, Schneider C, Forster J, Kühr J & Ozonarbeitsgruppe: Longitudinale Studie zur Untersuchung des kurzfristigen Effekts der natürlichen Ozonimmission auf die kindliche Lunge. 95. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, 9.-12.9.1999, München. Abstract: Monatsschrift Kinderheilkunde, 1999; 147:

Strauch E, Bohnet W, Mattes J, Schulz H, Ihorst G, Forster J, Kühr J & Ozonarbeitsgruppe: Korrelation der Werte von personalen und von stationären Ozon- bzw. Feinstaubmessungen bei Schulkindern. 95. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kinderheilkunde und Jugendmedizin, 9.-12.9.1999, München. Abstract: Monatsschrift Kinderheilkunde, 1999; 147:

Strauch E, Bär G, Bohnet W, Ihorst G, Mattes J, Schneider C, Forster J, Kuehr J & The Ozone Working Group: Prospective longitudinal study on pulmonary effects of ozone and PM<sub>10</sub> in schoolchildren. European Respiratory Society, Annual Congress, 9.-13.10.1999, Madrid. Abstract: Eur Respir J, 1999; 14 (Suppl 30): A 2608.

Ihorst G, Strauch E, Bär G, Bohnet W, Mattes J, Schneider C, Schulz H, Forster J, Kühr J & Ozonarbeitsgruppe: Longitudinale Studie zur Untersuchung des kurzfristigen Effekts der natürlichen Ozonimmission auf die kindliche Lunge. Int. Kongress Public Health – Entwicklung und Potentiale, Freiburg, 6.–8.10.1999. Abstract: Das Gesundheitswesen 61, A100.

Strauch E., Bär G., Bohnet W., Holler B., Ihorst G., Mattes J., Schneider C., Schulz H., Forster J., Kühr J. Kurzzeiteffekt der Ozonexposition auf die Lungenfunktion anhand von

stationären und personell gemessenen Werten. Jahrestagung Gesellschaft für Pädiatrische Pneumologie, Bochum April 2000, Monatsschrift Kinderheilkunde 2000; 3: 314.

Strauch E., Bär G., Bohnet W., Holler B., Ihorst G., Mattes J., Schneider C., Schulz H., Forster J., Kühn J. Short term effect of ozone on pulmonary function under consideration of measurements with personal samplers and fixed site monitors in schoolchildren. Eur Respir J 2000; 16 (Suppl 31): 344s.