

Feinstaub und Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>)

# Eine kritische Bewertung der aktuellen Risikodiskussion

Nach Ansicht des Autors gibt es für die gültigen Grenzwerte zu Feinstaub und NO<sub>2</sub> keine ausreichende wissenschaftliche Basis. Zudem sei die gesellschaftliche Diskussion inzwischen so ideologisiert, dass sie kaum sachlich geführt werden könne.

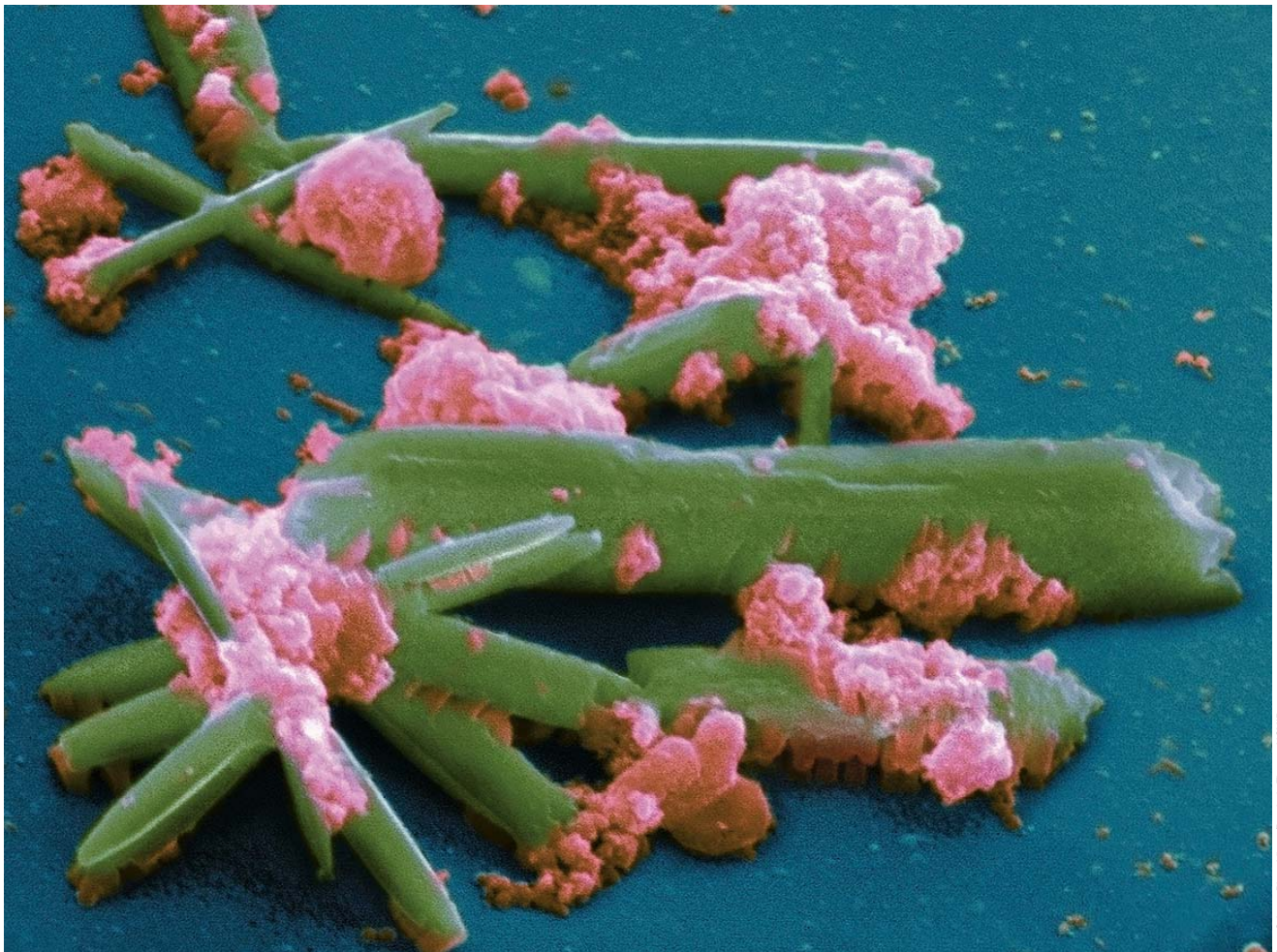


Foto: Science Photo Library/Deeruck, Thomas NC/MR

**D**ie in Deutschland aktuellen Grenzwerte für Feinstaub (Tagesmittelwert: 50 µg/m<sup>3</sup>) und NO<sub>2</sub> (Jahresmittelwert: 40 µg/m<sup>3</sup>) stammen aus epidemiologischen Studien, die im Wesentlichen von WHO- und EU-Arbeitsgruppen zusammengefasst und unterstützt wurden. Diese zu bewerten, erfordert neben wissenschaftlicher Erfahrung auch profunde Kenntnisse der Aerosolphysik sowie der Toxi-

kologie von Gasen und Partikeln. Schaut man sich die Studien genauer an, verwundert es, dass daraus so weitreichende politische Schlüsse gezogen wurden. Denn nach Ansicht des Autors gibt es für die gültigen Grenzwerte zu Feinstaub und NO<sub>2</sub> keine ausreichende wissenschaftliche Basis. Insbesondere die immer wieder publizierten „vorzeitigen Todesfälle“ sind methodologisch unsin-

**Kolorierte Aufnahme** von Feinstaubpartikeln aus Autoabgasen

nig, wie im Folgenden erläutert werden soll.

## Korrelation bedeutet nicht Kausalität

Es gehört zum Grundkurs der medizinischen Statistik, dass Korrelation nicht Kausalität bedeutet. Als Beispiel habe ich die Zunahme der Lebenserwartung von 1950 bis 2013 mit der Zunahme der zugelassenen Autos korreliert. Beide

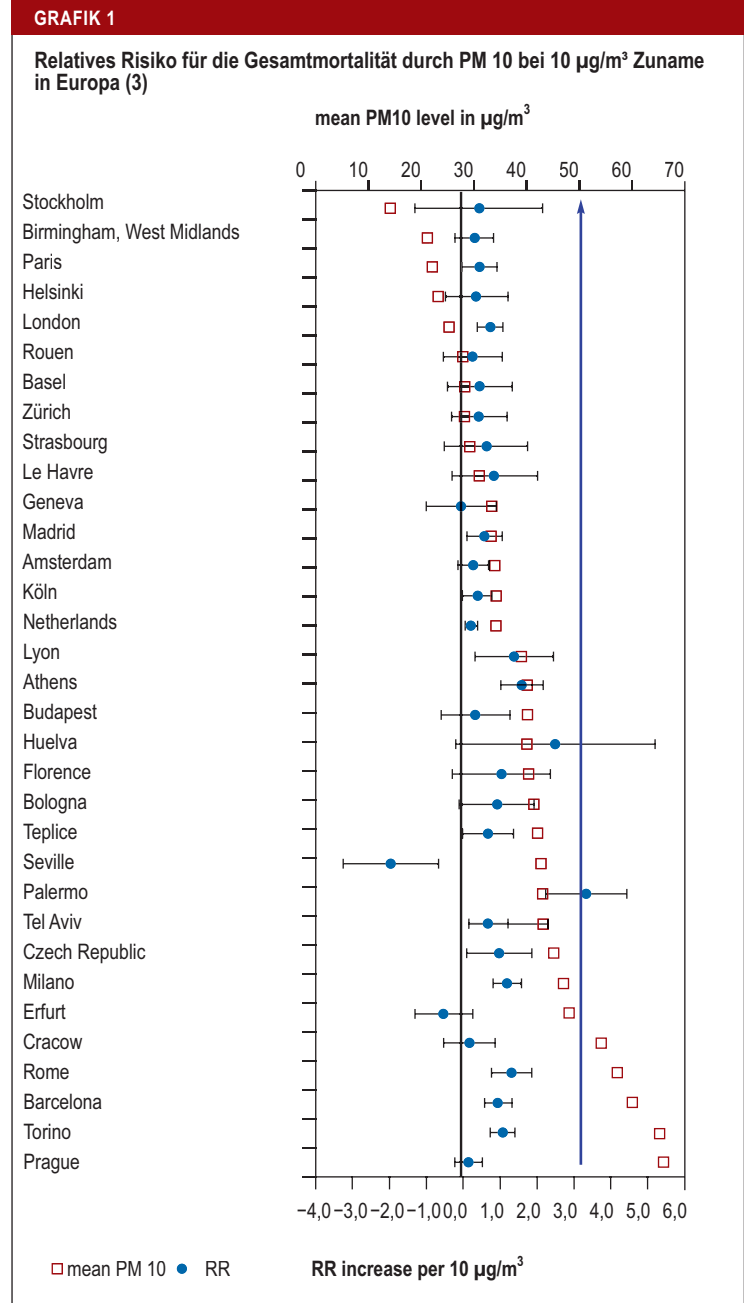
Größen korrelieren extrem miteinander ( $r = 0,98, p < 10^{-48}$ ). Der naheliegende Schluss, dass man nur mehr Autos zulassen müsse, um die Lebenserwartung weiter zu erhöhen, ist natürlich nicht plausibel. Trotzdem wird zunehmend in den epidemiologischen Arbeiten beziehungsweise in deren Interpretation aus der Korrelation eine Kausalität suggeriert.

Im Normalfall sollte eine Korrelation bestenfalls als Grundlage für eine Hypothese dienen, die mittels weiterer Untersuchungen (und anderer Methoden) erhärtet werden soll. Der Erkenntnisgewinn wird aber am stärksten beschleunigt, wenn eine Studie oder ein Experiment falsifizierend angelegt ist, also eine Widerlegung versucht wird (1). Solche Ansätze gibt es hinsichtlich der Gefährlichkeit des Feinstaubes und der Reizgase meines Wissens überhaupt nicht. Es wird permanent ein ähnliches Studiendesign wiederholt, was den Wahrheitsgehalt der Hypothese in keiner Weise erhöht. Trotzdem werden die – in etwa ähnlichen – Ergebnisse als weitergehender Beweis für die Richtigkeit der Hypothese angesehen.

**Epidemiologische Studien zu Feinstaub und NO<sub>2</sub>**

Die epidemiologischen Studien zum Feinstaub und neuerdings auch zum NO<sub>2</sub> folgen alle dem gleichen Grundprinzip: Man vergleicht staubbelastete mit weniger staubbelasteten Regionen und korreliert sie mit den Erkrankungsraten beziehungsweise der Mortalität. Dabei versucht man, mögliche Störfaktoren (Confounder) durch Fragebögen zu erfassen und herauszurechnen (adjustieren).

Als die Luftverschmutzung (insbesondere die Schwefeldioxidkonzentration) in Europa um den Faktor 10–20 größer war als heute (vor 1980), beobachtete man in Phasen hoher Belastung eine auffällige Häufigkeit von pulmonalen Erkrankungen (Asthma, COPD) beziehungsweise Exazerbationen. Experimentelle Untersuchungen belegten die Hypothese plausibel, vor allen Dingen bei hohen Konzentra-



tionen von inhalierten Schadstoffen am Arbeitsplatz (Quarz, Asbest, Kanzerogene). Bekanntestes Beispiel ist die Silikose bei Bergleuten. Allerdings lagen die Arbeitsplatzkonzentrationen damals oft im mg/m<sup>3</sup>-Bereich, also 10- bis 50-mal höher als die Grenzwerte heute.

Nach einer Schlüsselstudie 1993 (2) wurde in 6 Städten die Partikelbelastung mit der Mortalität verglichen. In Metaanalysen der danach entstandenen Studien wurde von der WHO 2004 (3) ein gering erhöhtes Risiko für die größeren Partikel von

einem mittleren Massendurchmesser von 10 µm (PM 10) von 1,006 und für die kleineren Partikel (PM 2,5 µm) eines von 1,014 gefunden, was etwa 1,5 % entspricht. Es findet sich eine gering erhöhte respiratorische Mortalität im Vergleich zur kardiovaskulären Mortalität, wobei die Streuung bei PM 2,5 ungleich größer ist. Aufgrund dieser Daten wurden die Grenzwerte für den Feinstaub festgelegt. Schaut man sich jedoch die einzelnen Studien an, ergeben sich zum Teil erhebliche Unterschiede (Grafik 1).

Teilweise ist die Mortalität in staubbelasteten Regionen sogar erniedrigt (Sevilla).

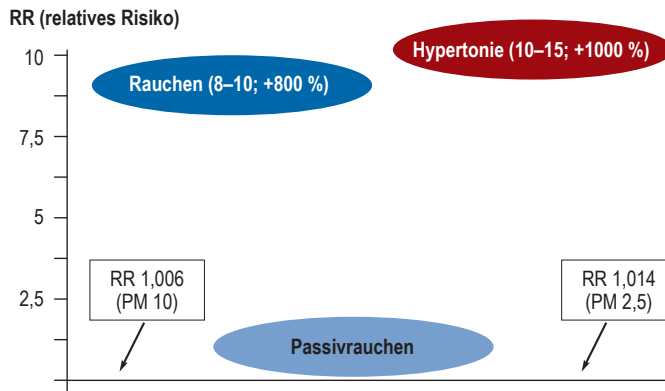
Es stellt sich die Frage, wie man eine solch geringe Risikoerhöhung von circa 1,5 % überhaupt bei den zahlreichen Störgrößen herausrechnen kann. Man kann bestenfalls eine Störgröße noch vernünftig herausrechnen, die 10-fach über der Messgröße liegt, vorausgesetzt, dass die Fallzahlen groß genug sind (4).

Die anderen starken Einflussfaktoren (insbesondere Rauchen, Hypertonie, Alkoholkonsum, sportliche Aktivität, Impfverhalten, Adhärenz einer medikamentösen Therapie) liegen aber oft 50- bis 1 000-mal höher. Um die Größenordnung zu demonstrieren, werden 3 typische Risikofaktoren (Passivrauchen, aktives Rauchen [ $> 40$  „packyears“] und Hypertonie [3]) in der Grafik 2 im Verhältnis zu Feinstaub dargestellt. Dazu musste die Skalierung der Y-Achse 100-fach vergrößert werden. Die Feinstaubrisiken verschwinden dadurch in der X-Achse (5). Danach ist zu vermuten, dass geringste Unterschiede in der Lebensführung beziehungsweise im Gesundheitsbewusstsein zwischen staubbelasteten und weniger staubbelasteten Gebieten die ganzen Effekte des Feinstaubes und des  $\text{NO}_2$  erklären.

Der Einfluss der Lebensart hat bekanntermaßen einen enormen Einfluss auf die Mortalität. Ein bekanntes (falsifizierendes) Beispiel ist der Effekt der Grippe-schutzimpfung. In epidemiologischen Untersuchungen von mehr als 300 000 Geimpften im Vergleich zu Nichtgeimpften hat Nichol et al. (6) zeigen können, dass der Effekt der Vakzinierung so außerordentlich war, dass er zum Beispiel die protektive kardiale Medikation nach einem Herzinfarkt weit überstieg. Dass dieses offensichtlich nicht plausibel war, zeigten spätere Untersuchungen zur Influenzaimpfung, als man sie mit Placebogruppen verglich. Es war zwar noch eine Überlegenheit der Impfung zu sehen, allerdings um eine Größenordnung niedriger. Auch andere Untersuchungen der

GRAFIK 2

Metaanalyse des relativen Risikos für die Mortalität für PM 10 und PM 2,5 nach (3) im Vergleich zu anderen Risiken. Dazu musste die Skalierung der Y-Achse 100-fach vergrößert werden (5).



Kollektive zeigten, dass die Personen, die sich impfen ließen, in vielerlei Hinsicht eine andere Lebensführung im Vergleich zu den nicht geimpften hatten. Dieses wurde durch die Beobachtungsstudien nicht erfasst (7-9).

Zudem zeigen viele der neueren Studien zum Feinstaub zum Teil groteske Risiken. So erhöht sich das Risiko, ein Nierenkarzinom zu entwickeln, um 50 % pro  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$  Feinstaub (10). Auch soll Feinstaub mitverantwortlich sein für die Änderung der Spermienqualität (11), der Depression (12) oder monoklonaler Gammopathien (13). Dabei sind die Unterschiede häufig nicht einmal signifikant nach dem jeweils zugrunde liegenden Modell. Trotzdem wird in den meisten Studien in der Zusammenfassung das Risiko so formuliert, als sei die geringe Erhöhung quasi kausal.

**Methode ist bei niedrigen Konzentrationen nicht geeignet**

Immer wieder gibt es auch negative Ergebnisse von vorher scheinbar bestätigten Risiken, wie beispielsweise die sehr große ESCAPE- und TRANSPHORM-Studie, ein von der EU gefördertes multinationales Projekt in 13 Ländern mit über 300 000 Personen. Dort hat sich die ursprünglich gefundene kardiovaskuläre Mortalität überraschenderweise nicht bestätigt (14). Allerdings sagt dieses negative Ergebnis ebenso wenig aus wie das

positive der anderen Studien, weil aufgrund der starken Confounder kein verwertbares Risiko bei den geringen Messgrößen gefunden werden kann. Die Methode ist bei diesen niedrigen Konzentrationen an Feinstaub und  $\text{NO}_2$  wegen der starken Confounder grundsätzlich nicht geeignet.

Die aktuelle, vom Umweltbundesministerium (UBA) vorgestellte epidemiologische Studie zum  $\text{NO}_2$  mit circa 6 000 Todesfällen/Jahr in Deutschland unterstreicht das Dilemma dieser epidemiologischen Untersuchungen (15).  $\text{NO}_2$  ist ein Gas, das infolge seiner Wasserlöslichkeit und hohen Diffusionsgeschwindigkeit praktisch nur die oberen Atemwege erreicht. Es wird von der Schleimhaut absorbiert und hydrolysiert, was eine pH-Verschiebung verursacht.

Pathophysiologisch ist es schwer vorstellbar, dass diese minimale Azidose bei den geringen unterschiedlichen Konzentrationen zwischen Stadt- und Landbevölkerung (Gegenstand der Studie des UBA) zum Beispiel eine Erhöhung der Diabeteshäufigkeit um 8 % verursachen soll. Studien an Gesunden ( $n = 25$ ) haben im Kurzzeitversuch bis  $3 000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  keine Effekte gezeigt (16). Deswegen ist die maximale  $\text{NO}_2$ -Arbeitsplatzkonzentration in Deutschland immer noch  $950 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und in der Schweiz sogar  $6 000 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Die UBA-Studie hat weitere schwere methodische



## Falsche Schlussfolgerungen

Ein eindrucksvolles Beispiel aus der Pneumologie belegt, dass scheinbar naheliegende Schlussfolgerungen aus epidemiologischen Untersuchungen falsch und sogar gefährlich sein können: Eine Metaanalyse von 17 RCT's (n = 13 645) zur Behandlung der COPD mit inhalativen Anticholinergika (Ipratropium- oder Tiotropiumbromid) ergab eine um 40–70 % erhöhte kardiovaskuläre Mortalität (20). Daraufhin hatte die FDA einen Warnhinweis herausgeben, obwohl Anticholinergika in 100-fach höherer Dosis oral und intravenös appliziert werden, ohne dass eine erhöhte Mortalität aufgefallen war.

Eine große randomisierte, placebokontrollierte Studie mit dem Anticholinergikum Tiotropium (18 µg/Tag) bestätigte die gesetzte Vermutung nicht. Im Gegenteil: Tendenziell war die kardiovaskuläre Mortalität sogar reduziert (21). Die erhöhte Mortalität in der Metaanalyse erklärt sich durch eine hohe Zahl von Patienten, die neben der COPD gleichzeitig unter einer KHK litten

und zur Reduktion ihrer Luftnot auch Anticholinergika inhaliert hatten.

Erstaunlicherweise gab es anschließend keine Selbstkritik der Epidemiologen. Stattdessen versuchte man die Hypothese zu retten, weil man auch in Beobachtungsstudien gesehen hatte, dass die Inhalation von Tiotropium als Tröpfchen via RespiMat<sup>®</sup> im Gegensatz zur Pulverinhalation via Handihaler<sup>®</sup> ebenfalls eine erhöhte Mortalität zeigte. Plausibel war das nicht, denn es war lange bekannt, dass Tiotropium als Pulver sich innerhalb von Minuten im bronchialen Mukus auflöst.

Die Herstellerfirma musste daraufhin beide Applikationsformen in einer aufwendigen Studie nochmals vergleichen. Das Ergebnis überraschte nicht: Es war kein Unterschied vorhanden (22). Man würde erwarten, dass die Frage nun endgültig geklärt sei, dem ist nicht so (23). So etwas verstärkt schon den Eindruck einer gewissen Besitzstandswahrung der wissenschaftlichen Infrastruktur. DK

Fehler. Es wird (wie häufig auch bei den Feinstaubstudien) von einer linearen Dosis-Wirkungs-Kurve gesprochen, das heißt, bereits minimale NO<sub>2</sub>-Mengen sollen die Todesrate erhöhen. Meines Wissens gibt es jedoch kein Gift ohne Schwellendosis. Insofern ist die vom UBA vorgelegte Studie sogar ein starker Hinweis darauf, dass die Ergebnisse aller epidemiologischen Studien im Niedrigdosisbereich keine verwertbaren Aussagen ergeben.

Schließlich zeigt die UBA-Studie einen weiteren schweren methodischen Fehler (15, Seite 3): „Zum einen wurden nur Krankheiten berücksichtigt, die mit hoher statistischer Gewissheit in Zusammenhang mit Stickstoffdioxidbelastungen stehen, zum Beispiel Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Asthma oder Diabetes. Andere Krankheiten, bei denen es weniger Studien gibt, die den Zusammenhang belegen, wurden nicht in die Berechnungen mit einbezogen, zum Beispiel Herzinfarkt, Lungenkrebs und Frühgeburten.“ Was verstehen die Autoren unter kardiovaskulärer Morta-

lität, wenn die häufigste Ursache, der Herzinfarkt, nicht berücksichtigt wird? Warum wurden andere wichtige Erkrankungen herausgenommen? Eine solche Vorabselektion ist methodisch unzulässig. Es drängt sich vielmehr der Eindruck auf, dass die Daten im Sinne einer Erwartungshaltung ausgewertet worden sind.

### Falsifikation der epidemiologischen Daten

Es ist erstaunlich, dass in den epidemiologischen Arbeiten offensichtliche Daten aus anderen Bereichen überhaupt nie diskutiert werden, obwohl sicher einige der Aerosolforscher diesen Zusammenhang kennen. Es geht um den Vergleich zum Inhalationsraucher.

Zigarettenrauch gehört zu dem dichtesten Aerosol, das man erzeugen kann. Es hat eine Partikelgröße von circa 0,5 µm, womit er im Gegensatz zum Feinstaub bevorzugt in den Alveolen deponiert wird. Bekanntermaßen enthält der Tabakrauch zahlreiche toxische Substanzen (17) und ist extrem konzentriert. Die Dichte des Zigarettenrauchs erreicht über

500 g/m<sup>3</sup> (sic!), womit die Konzentration etwa 10-millionenfach über dem Limit des Feinstaubes liegt. Auch beträgt die Konzentration von NO<sub>2</sub> im Zigarettenrauch über 300 000 µg/m<sup>3</sup> (17).

Die in den Studien zum Feinstaub und zum NO<sub>2</sub> gefundene Risikoerhöhung ist einfach dadurch zu widerlegen, dass man die inhalierten Dosen mit denen der Raucher vergleicht (18). Die vielen Millionen Inhalationsraucher stellen sozusagen einen inhalationstoxischen Großversuch dar. Das ist eine große Besonderheit, denn bei anderen Umweltrisiken wäre eine solche Untersuchung unethisch. Die EU hat für Deutschland durch Feinstaub eine Lebenszeitverkürzung von 10,2 Monaten errechnet (19); 6 000 Tote kommen durch NO<sub>2</sub> hinzu (15). Vergleicht man lebenslang inhalierten Feinstaub und NO<sub>2</sub> mit den inhalierten Dosen der Raucher, so müssten diese nach wenigen Wochen alle sterben, was offensichtlich nicht der Fall ist. Zudem ist der Zigarettenrauch noch ungleich toxischer. Damit ist die These einer Risikoerhöhung von Feinstaub und NO<sub>2</sub> in den Grenzwertdosen falsifiziert.

### Fazit

- Die Analyse der Studiendaten zu Feinstaub und NO<sub>2</sub> entbehren einer soliden wissenschaftlichen Basis.
- Die derzeitigen Grenzwerte für Feinstaub und NO<sub>2</sub> sind daraus nicht ableitbar, ebenso die hochgerechnete Mortalität.
- Dieser Beitrag soll einer Versachlichung der Diskussion dienen. Sie ist keine „Absolution“ für die unverantwortlichen Manipulationen wesentlicher Teile der Autoindustrie bezüglich des Schadstoffausstoßes.

*Prof. Dr. med. Dieter Köhler*

**Interessenkonflikt:** Der Autor erklärt, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Dieser Beitrag unterliegt nicht dem Peer-Review-Verfahren.

Literatur im Internet:  
[www.aerzteblatt.de/lit3812](http://www.aerzteblatt.de/lit3812)  
 oder über QR-Code.



Zusatzmaterial Heft 38/2018, zu:

Feinstaub und Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>)

# Eine kritische Bewertung der aktuellen Risikodiskussion

Nach Ansicht des Autors gibt es für die gültigen Grenzwerte zu Feinstaub und NO<sub>2</sub> keine ausreichende wissenschaftliche Basis. Zudem sei die gesellschaftliche Diskussion inzwischen so ideologisiert, dass sie kaum sachlich geführt werden könne.

## Literatur

1. Popper K: Logik der Forschung. Wien: Julius Springer 1934.
2. Dockery DW, Pope CA 3rd, Xu X, et al.: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 1993; 329 (24): 1753–9.
3. World Health Organization Europe: Health risks of particulate matter from long-range transboundary air pollution. [http://www.euro.who.int/\\_\\_data/assets/pdf\\_file/0006/78657/E88189.pdf](http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0006/78657/E88189.pdf) (last accessed on 7 September 2018).
4. Hammer GP, Prel JB, Bletter M: Dtsch Arztebl Int 2009; 106: 664–8.
5. Köhler D, Schönhofer B, Voshaar T: Pneumologie. Ein in Leitfaden für rationales Handeln in Klinik und Praxis, 2. Aufl. Stuttgart: Thieme 2014.
6. Nichol KL, Nordin J, Mullooly J, Lask R, Fillbrandt K, Iwane M: Influenza vaccination and reduction in hospitalizations for cardiac disease and stroke among the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348 (14): 1322–32.
7. Eurich DT, Marrie TJ, Johnstone J, Majumdar SR: Mortality reduction with influenza vaccine in patients with pneumonia outside „flu“ season: pleiotropic benefits or residual confounding? *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178: 527–33.
8. Jackson ML, Nelson JC, Weiss NS, Neuzil KM, Barlow W, Jackson LA: Influenza vaccination and risk of community-acquired pneumonia in immunocompetent elderly people: a population-based, nested case-control study. *Lancet* 2008; 372: 398–405.
9. Jackson LA, Nelson JC, Benson P, et al.: Functional status is a confounder of the association of influenza vaccine and risk of all cause mortality in seniors. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 345–52.
10. Raaschou-Nielsen O, Pedersen M, Stafoggia M, Weinmayr G, et al.: Outdoor air pollution and risk for kidney parenchyma cancer in 14 European cohorts. *Int J Cancer* 2017; 140 (7): 1528–37.
11. Jurewicz J, Radwan M, Sobala W, Polańska K, Radwan P, Jakubowski L, Ulańska A, Hanke W: The relationship between exposure to air pollution and sperm disomy. *Environ Mol Mutagen* 2015; 56 (1): 50–9.
12. Szyszczkovicz M, Rowe BH, Colman I: Air pollution and daily emergency department visits for depression. *Int J Occup Environ Health* 2009; 22 (4): 355–62.
13. Orban E, Arendt M, Hennig F, et al.: Is long-term particulate matter and nitrogen dioxide air pollution associated with incident monoclonal gammopathy of undetermined significance (MGUS)? An analysis of the Heinz Nixdorf Recall study. *Environ Int* 2017; 108: 237–45.
14. Wang M, Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O, et al.: Long-term exposure to elemental constituents of particulate matter and cardiovascular mortality in 19 European cohorts: results from the ESCAPE and TRANSPHORM projects. *Environ Int* 2014; 66: 97–106.
15. Umweltbundesamt: Wie sehr beeinträchtigt Stickstoffdioxid (NO<sub>2</sub>) die Gesundheit der Bevölkerung in Deutschland? Ergebnisse der Studie zur Krankheitslast von NO<sub>2</sub> in der Außenluft. [https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/uba\\_factsheet\\_krankheitslasten\\_no2.pdf](https://www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/479/publikationen/uba_factsheet_krankheitslasten_no2.pdf) (last accessed on 7 September 2018).
16. Brand P, Bertram J, Chaker A, et al.: Biological effects of inhaled nitrogen dioxide in healthy human subjects. *Int Arch Occup Environ Health* 2016; 89 (6): 1017–24.
17. Rodman A, Perfetti A: The Chemical Components of Tobacco and Tobacco Smoke, 2. Aufl. London: CRC Press 2012.
18. Bernstein D: A review of the influence of particle size, puff volume, and inhalation pattern on the deposition of cigarette smoke particles in the respiratory tract. *Inhal Toxicol* 2004; 16 (10): 675–89. Review.
19. European Commission, EU Science Hub: Air Quality Atlas for Europe: mapping the sources of fine particulate matter. <https://ec.europa.eu/jrc/en/news/air-quality-atlas-europe-mapping-sources-fine-particulate-matter> (last accessed on 7 September 2018).
20. Singh S, Loke YK, Furberg CD: Inhaled anticholinergics and risk of major adverse cardiovascular events in patients with chronic obstructive pulmonary disease: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2008; 300 (12): 1439–50.
21. Tashkin DP, Celli B, Senn S, Burkhardt D, et al.: A 4-year trial of tiotropium in chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med* 2008; 359 (15): 1543–54.
22. Wise RA, Anzueto A, Cotton D, Dahl R, et al.: Tiotropium Respimat inhaler and the risk of death in COPD. *N Engl J Med* 2013; 369 (16): 1491–501.
23. Trotta F, Spila-Alegiani S, Da Cas R, Rajevic M, Conti V, Venegoni M, Rossi M, Traversa G: Cardiovascular safety of tiotropium Respimat vs HandiHaler in the routine clinical practice: A population-based cohort study. *PLoS One* 2017; 12 (4): e0176276.