

Herz 2021 · 46:120–128
<https://doi.org/10.1007/s00059-020-05016-9>
 Angenommen: 16. Dezember 2020
 Online publiziert: 18. Januar 2021
 © Der/die Autor(en) 2021



Thomas Münzel¹ · Omar Hahad¹ · Andreas Daiber¹ · Jos Lelieveld²

¹Zentrum für Kardiologie – Kardiologie I, Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

²Max-Planck-Institut für Chemie, Johannes-Gutenberg-Universität Mainz, Mainz, Deutschland

Luftverschmutzung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Die Verschmutzung der Umgebungsluft (im Freien, „ambient air pollution“) und der Luft im Haushalt (Innenluft) wird als Hauptrisikofaktoren für vorzeitigen Tod und Morbidität mit erheblichen direkten und indirekten Kosten für die Gesellschaft angesehen [1]. Die Weltgesundheitsorganisation (World Health Organization [WHO]; [2]) bzw. das Projekt Global Burden of Disease (GBD; [1]) berechnete aufgrund von Luftverschmutzung mit Feinstaub der Kategorie PM_{2,5} („particulate matter“ mit Teilchengröße < 2,5 µm) 4,2 Mio. vermeidbare Todesfälle pro Jahr weltweit. Mehr als die Hälfte der Todesfälle war dabei die Folge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z. B. ischämische Herzerkrankung oder Schlaganfall, bzw. von anderen nicht übertragbaren Krankheiten, wie Diabetes, Bluthochdruck, Lungenkrebs und chronisch-obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“, COPD).

Nach neuen Erkenntnissen und der Einführung einer aktualisierten Hazard-Ratio(HR)-Funktion für PM_{2,5}, auf Basis des sog. Global Exposure Mortality Model (GEMM), ergaben sich drastisch höhere Zahlen von 8,8 bis 8,9 Mio. vorzeitigen Todesfällen pro Jahr aufgrund der Verschmutzung der Umgebungsluft. Damit hat sich die berechnete Zahl von jährlichen vorzeitigen Todesfällen nahezu verdoppelt [3, 4].

Wir wollen mit unserem Übersichtsartikel zu den Auswirkungen von Luftverschmutzung auf das Herz-Kreislauf-System den Leser auf den neuesten Stand bringen sowie die akuten (kurzfristigen) und chronischen (langfristigen) Belastungen durch Luftverschmutzung

erörtern. Auch werden aktuelle Daten diskutiert, die darauf hindeuten, dass die weltweite Mortalität und Morbidität, bedingt durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen und andere nicht übertragbare Krankheiten, aufgrund von PM_{2,5}-Verschmutzung noch viel größer ist, als zuvor von den beiden wichtigsten Informationsquellen, d. h. WHO und GBD, berechnet wurde.

Was verstehen wir unter Luftverschmutzung?

Unter „ambient air pollution“ wird eine komplexe Mischung einer Vielzahl von Komponenten subsumiert. Dazu gehören PM sowie gasförmige Schadstoffe wie Ozon (O₃), Stickstoffdioxid (NO₂), flüchtige organische Verbindungen (inkl. Benzol), Kohlenmonoxid (CO) und Schwefeldioxid (SO₂; [5, 6]).

Primärverunreinigungen wie Rußpartikel sowie Stickstoff- und Schwefeloxide werden durch Verbrennung fossiler Brennstoffe direkt in die Luft abgegeben. Hauptquellen für NO₂ sind der motorisierte Straßenverkehr, die Stromerzeugung, Industriequellen und die Beheizung von Wohnräumen. Sekundäre Schadstoffe werden in der Atmosphäre von anderen Komponenten gebildet, in der Regel chemisch aus Gasen, die direkt emittiert werden und daher als Primärschadstoffe gelten, sowie durch hochenergetische Ultraviolett(UV)-Strahlung, die in der Atmosphäre eine chemische Toxifizierung der Partikeloberflächen und von flüchtigen organischen Substanzen verursacht (z. B. zu zahlreichen krebserregenden Endprodukten; [6–8]).

Ein wichtiges Beispiel ist Ozon, das durch komplexe photochemische Reaktionen von Stickoxiden und flüchtigen organischen Komponenten gebildet wird. Feinstaub besteht teilweise aus Primärpartikeln, aber insbesondere die kleinsten Teilchen werden hauptsächlich durch chemische Reaktionen in der Atmosphäre gebildet/modifiziert und sind als Sekundärpartikel zu bezeichnen. Die Vorläufergase und -partikel werden aus einer Vielzahl von Quellen freigesetzt. Feinstaub wird in 3 Hauptgrößenklassen eingeteilt (■ Abb. 1; [6–8]):

- relativ große Partikel (Durchmesser: ≤ 10 und ≥ 2,5 µm; PM₁₀), die damit die Größe einer Zelle besitzen;
- feine Partikel (Durchmesser: ≤ 2,5 und ≥ 0,1 µm; PM_{2,5}), entsprechend der Größe eines roten Blutkörperchens;
- ultrafeine Partikel (Durchmesser: < 0,1 µm; PM_{0,1}), der Größe eines Virus entsprechend.

Wichtige Quellen für Primärpartikel, die typischerweise aus einem Kohlenstoffkern bestehen, sind der motorisierter Straßenverkehr, Kraftwerke, Heizgeräte für Industrie und Privathaushalte, die Öl, Kohle oder Holz verwenden, sowie insbesondere in Deutschland die Landwirtschaft, wo v. a. Überdüngung zu hohen Feinstaubkonzentrationen führt. Die Verbrennungsprozesse führen zu PM_{2,5}, der aus elementarem Kohlenstoff, Übergangsmetallen, Endotoxinen aus Bakterien oder Pilzen, komplexen organischen Molekülen, Sulfat, Nitrat und Ammonium besteht, wobei letztere Komponenten in der Atmosphäre aus flüchtigen organischen Verbindungen,

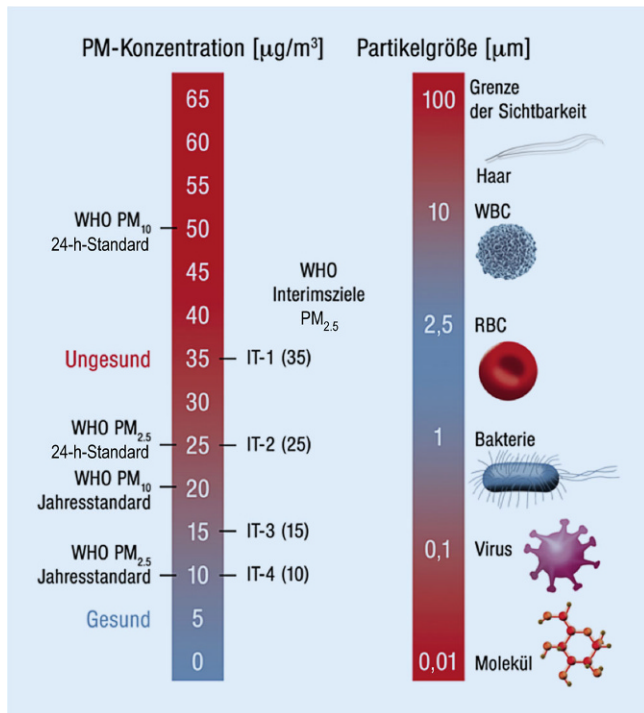


Abb. 1 ▲ Die linke Skala zeigt die Feinstaubkonzentrationen (PM „particulate matter“), die nachweislich krank machen bzw. die Gesundheit gefährden. Die Richtlinien und Grenzwerte für Luftverschmutzung wurden aus den aktuellen WHO (World Health Organization)-Richtlinien zur Luftqualität entnommen und sind wie üblich als mittlere Jahresdosis angegeben. Die rechte Skala zeigt die Größenverhältnisse von bekannten Strukturen, um einen Vergleich zur Größe der verschiedenen Feinstaubpartikel herzustellen. Der Ultrafeinstaub hat die Größe eines Virus und kann daher ohne Probleme die Lunge durchdringen, gelangt über die Blutbahn in die Gefäße und bewirkt dort den Prozess der Gefäßverkalkung mit den Folgen Herzinfarkt, Herzschwäche, Schlaganfall und Bluthochdruck. $PM_{2,5}$ Feinstaub mit Partikelgröße $< 2,5 \mu\text{m}$; PM_{10} Feinstaub mit Partikelgröße $> 2,5 \mu\text{m}$ und $< 10 \mu\text{m}$; IT „interim target“; RBC rotes Blutkörperchen; WBC weißes Blutkörperchen. (Modifiziert nach [6]; Copyright © 2017, Oxford University Press)

SO_2 , NO_2 und Ammoniak (NH_3) gebildet werden [7].

Feinstaubteilchen können große Entfernungen (bis zu mehreren 100 km) zurücklegen, was zu hohen Hintergrundkonzentrationen in einem weiten Bereich führen kann. So berechneten Lelieveld und Mitarbeiter, dass natürliche Feinstaubquellen relativ stark (18 %) zur Sterblichkeit aufgrund der Luftverschmutzung beitragen (ca. 750.000 pro Jahr), die zu einem großen Teil durch Wüstenstaub in der Luft verursacht wird [9]. Allerdings spielen die Wüstenstaubpartikel als $PM_{2,5}$ in Deutschland eine untergeordnete Rolle.

Die zeitliche Variation der täglichen durchschnittlichen Luftverschmutzungskonzentrationen hängt hauptsächlich mit den Witterungsbedingungen zusammen, die die Verteilung der Verschmutzung beeinflussen, und weniger

mit Schwankungen der Intensität der Schadstoffquellen. Wichtige Faktoren sind Windrichtung, Windgeschwindigkeit und atmosphärische Stabilität. Die Luftverschmutzungskonzentrationen variieren ebenfalls innerhalb eines Tages, z. B. infolge des Wachstums der Mischungsschicht durch die Sonneneinstrahlung. Es wird auch vermutet, dass die Feinstaubteilchen die durch Atmen und Sprechen (und Singen) erzeugt werden, als Vektor für das Verteilen des Coronavirus SARS-CoV-2 („severe acute respiratory syndrome coronavirus 2“) verantwortlich sein können (siehe Abschnitt „COVID-19 und Luftverschmutzung“).

Auswirkungen von Luftverschmutzung auf das Herz-Kreislauf-System

Bei der Diskussion der pathophysiologischen Auswirkungen von Luftverschmutzung wird im Folgenden auf $PM_{2,5}$ fokussiert, weil v. a. die kleinen Feinstaubteilchen tief in die Lunge vordringen können. Nach Inhalation von $PM_{2,5}$ wird der Feinstaub über einen Transitionsprozess von den Alveolen durch die Membran der Lungenepithelzellen in die Blutbahn und anschließend in die Gefäßwände aufgenommen [7]. Der Feinstaub stimuliert in der Gefäßwand die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies („reactive oxygen species“, ROS), also von prooxidativen Substanzen und proinflammatorischen biologischen Mediatoren (d. h. solche Zytokine wie Interleukin[IL]-6 und Tumornekrosefaktor [TNF]) und Akute-Phase-Proteinen wie C-reaktives Protein (CRP) und dem Vasokonstriktorhormon Endothelin-1 [7]. Diese Prozesse initiieren bzw. beschleunigen atherosklerotische Veränderungen. Man geht heute davon aus, dass die Wahrscheinlichkeit einer raschen Translokation von den Partikeln in die Gefäßwand desto größer ist, je kleiner (bis hin zu Ultrafeinstaub mit $0,1 \mu\text{m}$) der Partikel ist [10]. Weiterhin wird eine Aktivierung der Blutgerinnung beobachtet. Dementsprechend sind hohe $PM_{2,5}$ -Konzentrationen von Hyperkoagulationsbiomarkern wie hohen Plasmaspiegeln von Fibrinogen und D-Dimer sowie von einer verstärkten Thrombinbildung begleitet [11].

Humanexperimentelle Daten zeigen eine inverse Beziehung zwischen der PM-Exposition und der Variabilität der Herzfrequenz. $PM_{2,5}$ kann über direkte sympathikusaktivierende Wirkungen im Gehirn [8] bzw. durch Auslösung einer endothelialen Dysfunktion aufgrund einer verminderten Bioverfügbarkeit vasculären Stickstoffs (NO) eine arterielle Hypertonie auslösen [7].

Sterblichkeit durch Luftverschmutzung deutlich höher als bisher angenommen?

Die beiden Hauptquellen für Daten zur globalen Mortalität und Morbidität durch Luftverschmutzung sind WHO und GBD, deren Schätzung für durch PM verursachte Todesfälle bei etwa 4,2 Mio. lag [1, 2]. Beide Quellen stimmten darin überein, dass Herz-Kreislauf-Erkrankungen die Hauptursache für PM_{2,5}-induzierte Todesfälle darstellen. 2018 und 2019 berechneten 2 neue Studien eine viel höhere Mortalitäts- und Morbiditätsbelastung als bisher angenommen, insbesondere aufgrund der Verwendung des GEMM, einer neuen und umfassenderen HR-Funktion der PM_{2,5}-Konzentrations-Gesundheitseffekt-Beziehung [3, 4]. Das GEMM zielt auf alle möglichen Krankheiten, die durch Luftverschmutzung verursacht oder verschlimmert werden, weil die WHO und GBD sich auf eine beschränkte Zahl, spezifischer Krankheiten beziehen.

Die damit geschätzte Zahl an zusätzlichen Todesfällen durch die Luftverschmutzung betrug 8,9 Mio. und ist daher mehr als doppelt so hoch wie die von GBD und WHO (4,2 Mio.). Kürzlich berichteten Lelieveld et al. [4], dass auf Basis des GEMM für Europa bis zu 790.000 zusätzliche Todesfälle pro Jahr in Bezug auf PM_{2,5}-Exposition und damit mehr als das Doppelte der vorherigen GBD-Schätzung (269.000) resultieren würden (Abb. 2 und 3). Die höchsten Zahlen vorzeitiger Todesfälle ergaben sich interessanterweise hierbei für Deutschland (154 pro 100.000 pro Jahr), gefolgt von Polen (150), Italien (136), Frankreich (105) und dem Vereinigten Königreich (98; [4]). Der Hauptteil der Mortalität war hierbei auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zurückzuführen. Schätzungen von Lelieveld et al. zufolge senkt die Luftverschmutzung durch PM_{2,5} die mittlere Lebenserwartung der Europäer um 2,2 Jahre [4].

In der neuesten Studie berechneten Lelieveld und Mitarbeiter eine durchschnittliche Verkürzung der weltweiten Pro-Kopf-Lebenserwartung von 2,9 Jahren durch Luftverschmutzung. Im Vergleich dazu wird die Lebenserwartung

Herz 2021 · 46:120–128 <https://doi.org/10.1007/s00059-020-05016-9>
© Der/die Autor(en) 2021

T. Münzel · O. Hahad · A. Daiber · J. Lelieveld

Luftverschmutzung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Zusammenfassung

Die Luftverschmutzung in der Umgebung und in Haushalten ist weltweit jährlich für mittlerweile knapp 9 Mio. vermeidbare, vorzeitige Todesfälle und innerhalb Europas für knapp 800.000 solcher Todesfälle verantwortlich. Die Luftverschmutzung verkürzt somit weltweit die Lebenserwartung um knapp 3 Jahre. Das Rauchen, ein nachgewiesener Herz-Kreislauf-Risiko-Faktor, verkürzt die mittlere Lebenserwartung um 2,2 Jahre. Epidemiologische Studien zeigen, dass Luftverschmutzung durch Feinstaub mit erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität assoziiert ist. Hierfür verantwortlich sind hauptsächlich durch Feinstaub ausgelöste oder verschlimmerte Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie koronare Herzkrankheit (KHK), Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Hypertonie und auch Diabetes. Feinstaubpartikel können nach Inhalation zum einen direkt ins Gehirn und zum anderen über einen Transitionsprozess in die Blutbahn gelangen. Dort werden

sie in die Blutgefäße aufgenommen, wo sie die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) in der Gefäßwand stimulieren. Damit begünstigen sie die Entstehung atherosklerotischer Veränderungen und steigern so das kardiovaskuläre Risiko, insbesondere eine Zunahme an chronisch-ischämischer Herzerkrankung und Schlaganfall. Neuere Untersuchungen berichten, dass bei COVID-19 („coronavirus disease 2019“)-Patienten ein hoher Grad an Luftverschmutzung mit schweren Krankheitsverläufen mit kardiovaskulären Komplikationen und Lungenerkrankungen korreliert. Dies macht präventive Maßnahmen, wie z. B. eine Absenkung der Grenzwerte für Luftschadstoffe, erforderlich. Individuelle Maßnahmen, um die gesundheitlichen Folgen von Feinstaub abzumildern, werden ebenfalls diskutiert.

Schlüsselwörter

Luftschadstoffe · Feinstaub · Kardiovaskuläres Risiko · Vorzeitige Mortalität · Prävention

Air pollution and cardiovascular diseases

Abstract

Air pollution in the environment and in households is responsible worldwide for almost 9 million preventable premature deaths per year and almost 800,000 such deaths within Europe. Air pollution therefore shortens life expectancy worldwide by almost 3 years. Smoking, a proven cardiovascular risk factor, shortens the mean life expectancy by 2.2 years. Epidemiological studies have shown that air pollution from fine and coarse particulate matter is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. Responsible for this are mainly cardiovascular diseases, such as coronary heart disease, heart attack, heart failure, stroke, hypertension and also diabetes, which are mainly caused or aggravated by fine particulate matter. After inhalation fine particulate matter can reach the brain directly and also reach the bloodstream via a transition process. There, the particles are absorbed by the blood

vessels where they stimulate the formation of reactive oxygen species (ROS) in the vascular wall. They therefore promote the formation of atherosclerotic changes and in this way increase the cardiovascular risks, especially an increase in chronic ischemic heart disease and stroke. Recent studies also reported that in coronavirus disease 2019 (COVID-19) patients a high degree of air pollution is correlated with severe disease courses with cardiovascular complications and pulmonary diseases. This necessitates preventive measures, such as lowering of the upper limits for air pollutants. Individual measures to mitigate the health consequences of fine particulate matter are also discussed.

Keywords

Air pollutants · Particulate matter · Cardiovascular risk · Premature mortality · Prevention

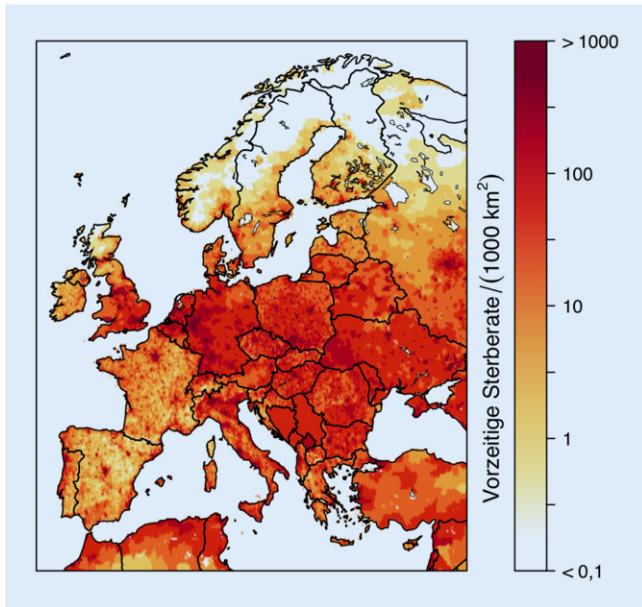


Abb. 2 ◀ Regionale Verteilung der geschätzten jährlichen Übersterblichkeitsraten aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen (ischämische Herzerkrankung und Schlaganfall), die der Luftverschmutzung zugeschrieben werden. Diese Raten sind Untergrenzen, da andere nicht übertragbare Krankheiten nicht enthalten sind. (Mit freundlicher Genehmigung aus [4]; Copyright © 2019, Oxford University Press)

durch Rauchen um durchschnittlich 2,2 Jahre (7,2 Mio. Todesfälle), durch HIV (humanes Immundefizienzvirus)/AIDS („acquired immunodeficiency syndrome“) um 0,7 Jahre (1 Mio. Todesfälle), durch parasitäre und von Vektoren – also von Lebewesen wie Stechmücken oder Läuse – verursachte Krankheiten wie Malaria um 0,6 Jahre (600.000 Todesfälle) reduziert (Abb. 4; [12]).

Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Herz-Kreislauf-Erkrankungen

Kurzfristige Auswirkungen von Luftverschmutzung

Viele in Metaanalysen eingeschlossene Studien berichten über ein erhöhtes Mortalitätsrisiko in Verbindung mit einer kurzzeitigen Exposition gegenüber Feinstaub, NO_2 und Ozon. Der durchschnittliche prozentuale Anstieg der Gesamtmortalität für einen Anstieg um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ in der kurzfristigen $\text{PM}_{2,5}$ -Exposition betrug 1,04% mit erheblichen Schwankungen zwischen den betrachteten geographischen Regionen [13]. Ebenfalls wurde eine erhöhte Mortalität aufgrund von Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen beobachtet [13]. In ostasiatischen Ländern wurden etwas geringere Effektschätzer beobachtet, die gesundheitlichen Aus-

wirkungen sind jedoch aufgrund der sehr hohen Luftverschmutzung deutlich größer [14]. In einer großen Studie, in der Daten aus Europa, aus den USA und aus Kanada analysiert wurden, konnte festgestellt werden, dass ein Anstieg von PM_{10} um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit einer Erhöhung der Gesamtmortalität um 0,2–0,6% assoziiert ist [15].

Langfristige Auswirkungen von Luftverschmutzung

Langfristige Auswirkungen der Luftverschmutzung auf die vorzeitige Sterblichkeit wurden meist mit $\text{PM}_{2,5}$ -Konzentrationen in der Umgebungsluft in Verbindung gebracht. Eine Erklärung der American Heart Association (AHA) aus dem Jahr 2010 zeigte im Allgemeinen einen stärkeren Anstieg der Gesamtmortalität im Zusammenhang mit der langfristigen $\text{PM}_{2,5}$ -Exposition als bei der kurzfristigen Exposition [16]. In einer Überprüfung aus dem Jahr 2013 wurde ein gepoolter Effekt von 6% für die Gesamt- und von 11% für die kardiovaskuläre Mortalität bei einem Anstieg von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $\text{PM}_{2,5}$ ermittelt. Daten des ESCAPE (European Study of Cohorts for Air Pollution Effects)-Projekts, bestehend aus 22 Kohortenstudien und mehr als 300.000 Probanden, zeigten eine doppelt so hohe Gesamtmortalität im Vergleich zu früheren Beobachtungen in Bezug auf $\text{PM}_{2,5}$

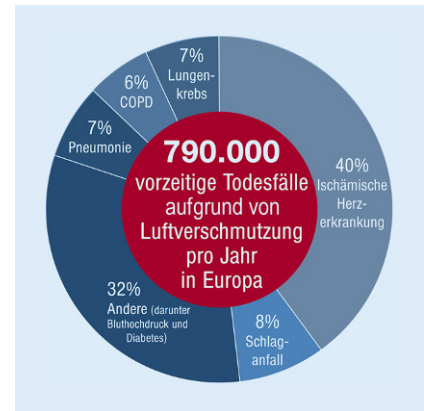


Abb. 3 ▲ Vorzeitige Todesfälle in Europa aufgrund von Luftverschmutzung durch $\text{PM}_{2,5}$ („particulate matter“ mit Teilchengröße $< 2,5 \mu\text{m}$): Es muss davon ausgegangen werden, dass ein hoher Prozentsatz der durch Feinstaub bedingten vorzeitigen Todesfälle in der Rubrik „andere nicht übertragbare Erkrankungen“ auch durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen bedingt ist wie z. B. Diabetes und Bluthochdruck und damit der Anteil vorzeitiger Todesfälle durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen noch deutlich unterschätzt wird. (Mit freundlicher Genehmigung aus [4]; Copyright © 2019, Oxford University Press)

[17]. Diese Assoziationen konnten auch für Personen beobachtet werden, die mit einer mittleren Konzentration von $\text{PM}_{2,5}$ von weniger als $15 \mu\text{g}/\text{m}^3$ exponiert wurden.

Kardiovaskuläre Mortalität

Die kurzzeitige $\text{PM}_{2,5}$ -Exposition erhöht das relative Risiko für einen akuten Herzinfarkt um 2,5% pro $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [18]. Obwohl diese Risikoerhöhungen relativ gering sind, machen die kurzfristigen Expositionen mit $\text{PM}_{2,5}$ weltweit bis zu 5% der Herzinfarkte aus, da große Massen von Menschen ständig betroffen sind. Die Tatsache, dass die Exposition gegenüber Luftverschmutzungen lebenslang stattfindet, bedeutet wiederum, dass eine kontinuierliche Exposition gegenüber Luftverschmutzung den Prozess der Atherosklerose und rezidivierender kardiovaskulärer Ereignisse fördern kann. In der Tat scheinen Langzeitexpositionen über mehrere Jahre mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko vergesellschaftet zu sein [6, 8, 19].

V.a. können bereits niedrigere Expositionsspiegel in Bezug auf Feinstaub das Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen

erhöhen. In 2 kanadischen Studien konnten Risikoerhöhungen für ischämische Herzkrankheiten beobachtet werden, obwohl die durchschnittliche $PM_{2,5}$ -Konzentration unter $9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lag [20]. Ähnliche Ergebnisse wurden in den USA anhand der NIH(National Institutes of Health)-AARP(American Association of Retired Persons)-Kohorten ($n = 517.043$) ermittelt, in denen die Langzeitexposition die kardiovaskuläre Mortalität trotz niedriger $PM_{2,5}$ -Konzentrationen zwischen 10 und $13 \mu\text{g}/\text{m}^3$ um 10% pro $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ erhöhte [21].

In China gibt es mittlerweile viele Studien mit Betrachtung extrem hoher $PM_{2,5}$ -Konzentrationen, die einen Anstieg der akuten kardiovaskulären Mortalität zeigen [22, 23]. In einer Metaanalyse von 59 Studien führte eine Erhöhung der $PM_{2,5}$ -Konzentrationen um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zu einer absoluten Erhöhung der kardiovaskulären Mortalität um $0,63\%$, wobei die $PM_{2,5}$ -Konzentrationen zwischen 39 und $177 \mu\text{g}/\text{m}^3$ lagen [22]. Zudem konnten verschiedene Kohortenstudien mit langen Beobachtungszeiträumen und mit hohen $PM_{2,5}$ -Konzentrationen einen erhöhten Einfluss auf die kardiovaskuläre Mortalität bei einer Langzeitexposition nachweisen [24]. Eine wichtige, kürzlich in China durchgeführte Studie hat darüber hinaus gezeigt, dass ein erhöhtes Risiko für Morbidität und Mortalität auch bei sehr hohem Luftverschmutzungsgrad (durchschnittliche $PM_{2,5}$ -Konzentrationen von $43,7 \mu\text{g}/\text{m}^3$) bestehen bleibt [25]. Dabei konnte ein erhöhtes relatives Risiko für die kardiovaskuläre Mortalität von 9% pro Anstieg von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $PM_{2,5}$ beobachtet werden.

Koronare Ereignisse

Eine systematische Übersicht mit Metaanalyse von Studien zu kurzzeitigen Luftverschmutzungsbelastungen und Herzinfarkt zeigt, dass $PM_{2,5}$ zusammen mit NO_2 sowie SO_2 und CO mit einem erhöhten Herzinfarktisiko verbunden sind [18]. Daten der ESCAPE-Projekts ($n = 100.166$) zeigten einen Anstieg der nichttödlichen akuten koronaren Ereignisse um 13% bei einer Erhöhung der $PM_{2,5}$ -Exposition um $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [17, 26].

Patienten mit bestehender KHK haben ein besonders hohes Risiko. Diesbezüglich konnte gezeigt werden, dass die $PM_{2,5}$ -Exposition pro Tag mit einem erhöhten Risiko für ein akutes Koronarsyndrom assoziiert ist. Dies wurde nur bei Personen mit angiographisch nachgewiesener KHK beobachtet, was zu einem Anstieg von ST-Strecken-Hebungs-Myokardinfarkten („ST segment elevation myocardial infarction“, STEMI) führte. Das Langzeitüberleben nach einem akuten Koronarsyndrom wird durch die langfristige $PM_{2,5}$ -Exposition ebenfalls reduziert [27].

Zerebrovaskuläre Erkrankungen

Eine Metaanalyse von 94 Studien bis 2014 ergab, dass eine Erhöhung der $PM_{2,5}$ -Konzentration um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ zu einem Anstieg des relativen Risikos für eine Hospitalisierung aufgrund eines Schlaganfalls bzw. Mortalität nach Schlaganfall um $1,1\%$ führt. Wohnen in der Nähe einer Straße und ein niedriger sozialer Status sind ebenfalls mit dem Schweregrad eines ischämischen Schlaganfalls assoziiert [28]. Ergebnisse der Women's Health Initiative (WHI) Study zeigten mit die größten Effektschätzer für Schlaganfälle ($+35\%$) pro $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ aufgrund einer zerebrovaskulären Erkrankung nach langfristiger $PM_{2,5}$ -Exposition [29].

Herzinsuffizienz

In einer Metaanalyse von 35 Studien war ein kurzfristiger Anstieg der gasförmigen Bestandteile und PM (sowohl PM_{10} als auch $PM_{2,5}$) mit einem erhöhten Risiko für eine Herzinsuffizienz oder Mortalität durch Herzinsuffizienz verbunden [30]. Ein Anstieg der $PM_{2,5}$ -Konzentrationen um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ erhöhte das relative Risiko für Hospitalisierung oder Mortalität um $2,1\%$ (95% -Konfidenzintervall [KI]: $1,4$ – $2,8$). Eine aktuelle Studie aus China in 26 Städten zeigte, dass ein Anstieg der $PM_{2,5}$ -Konzentrationen pro Interquartilsabstand mit einem relativen Anstieg von Hospitalisierung aufgrund einer akuten Herzinsuffizienz um $1,2\%$ (95% -KI: $0,5$ – $1,8$) verbunden war [31].

Einfluss auf kardiovaskuläre Risikofaktoren

Es gibt mittlerweile vermehrte Hinweise auf die Entwicklung kardiometabolischer Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Insulinresistenz aufgrund von $PM_{2,5}$ -Exposition. Der Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Bluthochdruck wurde in zahlreichen Studien nachgewiesen und war Gegenstand mehrerer aktueller Metaanalysen [32–34]. Ein Anstieg der $PM_{2,5}$ -Konzentration um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ war konsistent mit einem Anstieg des systolischen und diastolischen Blutdrucks um 1 – 3 mm Hg verbunden. Längerfristige Expositionen gegenüber $PM_{2,5}$ waren mit Blutdruckanstiegen und einer erhöhten Prävalenz von Bluthochdruck assoziiert. In methodisch hochwertigen, kontrollierten Studien, in denen Gefäßveränderungen als Konsequenz der Luftverschmutzung bewertet wurden, wurden gleichzeitig Blutdruckänderungen routinemäßig miterfasst [6, 8]. Der Einfluss hinsichtlich Insulinresistenz und Typ-2-Diabetes wurde in früheren Studien überprüft [6, 8]. In einer Metaanalyse von Kohortenstudien stieg das relative Risiko für Diabetes um 39% pro $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ $PM_{2,5}$ [35], und auch in einer kürzlich durchgeführten Metaanalyse von 13 Studien erhöhten $PM_{2,5}$ und NO_2 das Diabetesrisiko signifikant [36].

COVID-19 und Luftverschmutzung

Eine kürzlich von Pozzer et al. publizierte Studie berichtet [37], dass die Wahrscheinlichkeit, an einer SARS-CoV-2-Infektion zu sterben, deutlich erhöht ist, wenn man langfristig verschmutzte Luft eingeatmet hat. Hierbei wurde errechnet, dass etwa 15% der weltweiten Todesfälle durch COVID-19 („coronavirus disease 2019“) auf eine langfristige Exposition gegenüber Luftverschmutzung zurückzuführen sein könnten. Weiterhin ermittelten die Autoren, dass die luftverschmutzungsbedingten COVID-19-Todesfälle in Europa bei 19% , in Nordamerika bei 17% und in Ostasien bei 27% liegen. Die Zahlen sind eine Schätzung des Anteils der COVID-19-Todesfälle, die vermeidbar gewesen wären, wenn

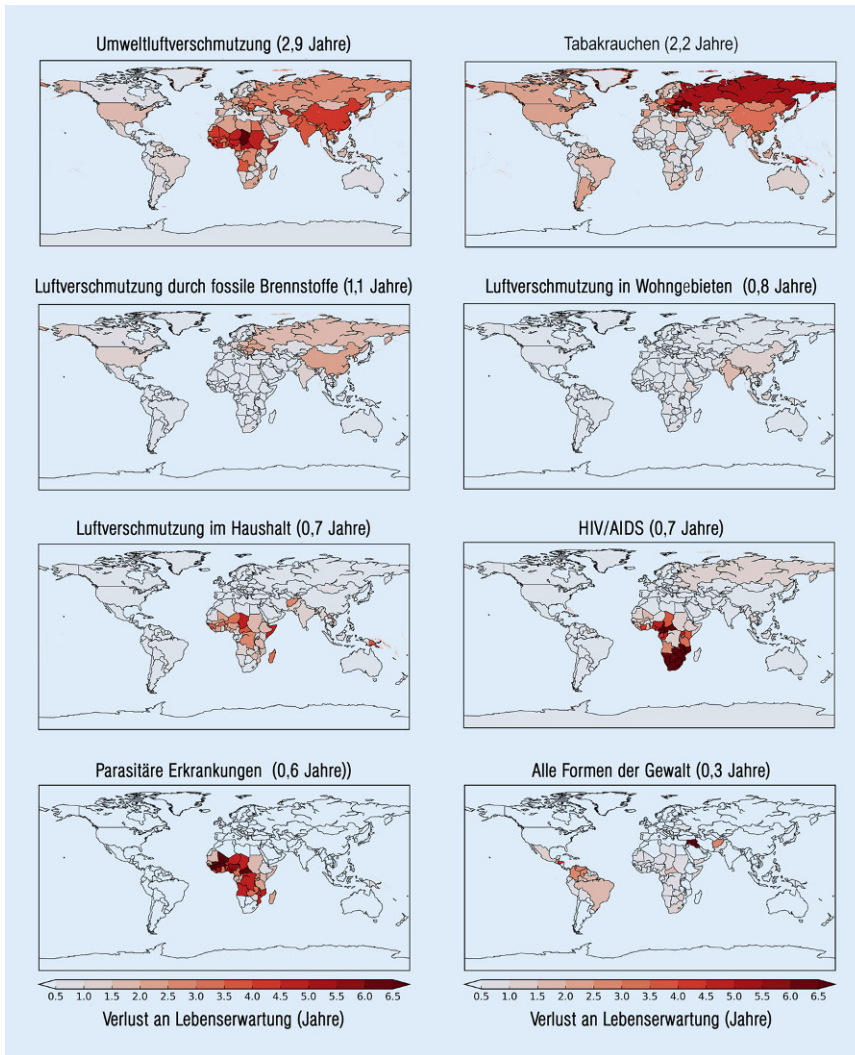


Abb. 4 ▲ Mittlerer Verlust der Lebenserwartung auf globaler und Länderebene aufgrund verschiedener Todesursachen in Bezug auf das Jahr 2015: Die Luftverschmutzung im Haushalt ist auf die Verwendung fester Biokraftstoffe in Innenräumen zurückzuführen. Die Luftverschmutzung in Wohngebieten stammt hauptsächlich aus Haushaltsquellen und kann die Verwendung fossiler und biologischer Brennstoffe umfassen. Parasitäre und durch Vektoren übertragene Krankheiten umfassen Malaria, Leishmaniose, Tollwut, Dengue-Fieber, Gelbfieber u. a. Gewalt umfasst zwischenmenschliche, kollektive Konflikte und bewaffnete Interventionen. *HIV* humanes Immundefizienzvirus, *AIDS* „acquired immunodeficiency syndrome“. (Mit freundlicher Genehmigung aus [12]; Copyright © 2020, Oxford University Press)

die Emissionen aus der Nutzung fossiler Brennstoffe und aus anderen anthropogenen, d. h. vom Menschen verursachten Quellen deutlich niedriger gewesen wären. Für die einzelnen Länder ergeben die Schätzungen der mit Luftverschmutzung in Zusammenhang stehenden COVID-19-Todesfälle ein sehr unterschiedliches Bild: Vergleichsweise hoch ist der Anteil in der Tschechischen Republik mit 29 %, in China mit 27 % und in Deutschland mit 26 % (Abb. 4). Niedriger ist der Anteil beispielsweise in Italien (15 %) oder

Brasilien (12 %). Einstellig sind die Werte für Israel (6 %), Australien (3 %) und Neuseeland (1 %). Die Ergebnisse dieser Studie wurden unterstützt durch eine Analyse aus den USA [38], der zufolge pro $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Zunahme des Langzeitdurchschnitts der Feinstaubkonzentration mit einem statistisch signifikanten Anstieg der COVID-19-Mortalität um 8 % zu rechnen ist.

Eine Erklärung dafür wäre, dass die Feinstaubpartikel von der Lunge ins Blut und in die Blutgefäße transmigrieren

und dort Entzündungen und starken oxidativen Stress verursachen. Dies wiederum führt zu einer Endotheldysfunktion und zu einer deutlichen Zunahme der Steifheit der Arterien. Auch das Coronavirus gelangt über die Lunge in den Körper und verursacht ähnliche Schäden an den Blutgefäßen, wo auf dem Endothel auch der SARS-CoV-2-Rezeptor ACE („angiotensin-converting enzyme“)-2 lokalisiert ist. Die Aufnahme des Virus führt zu einem massiven Endothelschaden und zu einer ausgeprägten Entzündungsreaktion, die sich additiv negativ auf das Herz-Kreislauf-System auswirken sowie akute Herzinfarkte, Schlaganfälle bzw. Linksherzdekompensationen bis hin zum akuten Herzstillstand triggern können [39, 40]. Interessanterweise soll Feinstaub auch in der Lage sein, den ACE-2-Rezeptor in der Lunge hochzuregulieren, was die Auswirkungen der SARS-CoV-2-Infektion ebenfalls zusätzlich verstärken würde. Die Ergebnisse legen nahe, dass die Reduzierung der Luftverschmutzung selbst bei relativ niedrigen $\text{PM}_{2,5}$ -Werten erhebliche Vorteile bringen kann. Man muss verstärkt nach wirksamen Maßnahmen zur Reduktion von anthropogenen Emissionen, die sowohl Luftverschmutzung als auch den Klimawandel verursachen, streben. Der Weg dahin führt über die Minderung von Emissionen. Der Übergang zu einer „grünen“ Wirtschaft mit sauberen, erneuerbaren Energiequellen wird sowohl der Umwelt dienen als auch die öffentliche Gesundheit befördern – lokal durch eine bessere Luftqualität und global durch die Begrenzung des Klimawandels.

Die Feinstaubgrenzwerte für Europa sind zu hoch

Angesichts des von der WHO empfohlenen Richtwerts von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für $\text{PM}_{2,5}$ kann davon ausgegangen werden, dass weltweit mehr als 91 % der Bevölkerung höheren Konzentrationen ausgesetzt sind (Tab. 1). Die Europäische Union wendet seit 2015 für $\text{PM}_{2,5}$ einen mittleren Grenzwert für die Luftqualität von $25 \mu\text{g}/\text{m}^3$ an, der 2,5-fach höher ist als der Richtwert der WHO von $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Als Ziel bis 2020 wird

Tab. 1 Aktuelle und Zielgrenzwerte für Feinstaub nach verschiedenen Regionen

Region	Aktuell PM _{2,5} (µg/m ³)	Zielwert PM _{2,5} (µg/m ³)
WHO	10	kA
Europa	25	20 bis 2020 ¹
USA	12	kA
Kanada	10	8,8 bis 2020
Australien	8	7 bis 2025

kA keine Angabe; PM_{2,5} „particulate matter“ mit Teilchengröße < 2,5 µm; WHO World Health Organization

¹Der Zielwert 2020 für Europa muss noch durch das Europäische Parlament bestätigt werden

ein Wert von 20 µg/m³ angegeben, der aufgrund der neuen Datenlage als viel zu hoch angesehen werden muss. Zum Vergleich liegt der Jahresmittelwert in den USA bei 12 µg/m³ (seit 2012) und in Kanada bei 10 µg/m³ (seit 2015); beide sollen zukünftig weiter reduziert werden (▣ Tab. 1). In Australien liegt der jährliche PM_{2,5}-Grenzwert bei 8 µg/m³, dieser soll bis 2025 weiter auf 7 µg/m³ reduziert werden.

Persönliche Schutzmaßnahmen gegenüber Feinstaub

Obwohl allgemein anerkannt ist, dass Gesetzgebung, Politik, Regulierung und Technologie für die Durchsetzung einer Reduktion der Luftverschmutzung von entscheidender Bedeutung sind, ist die politische Dynamik, die erforderlich ist, um dies weltweit zu erreichen, derzeit deutlich begrenzt. Persönliche Maßnahmen zur Risikominderung gewinnen daher eine viel größere Bedeutung [41]. Die aktuellen Erfahrungen und Lehren im Zusammenhang mit persönlicher Schutzausrüstung und Risikominderung bei der Reduzierung der SARS-CoV-2-Exposition erinnern stark an diejenigen, die aus ihrer Verwendung zur Bekämpfung der Luftverschmutzung gezogen wurden, obwohl der Schutz je nach Schadstoff unterschiedlich ist [42]. Die Maßnahmen zur Schadensminderung müssen erschwinglich und allgemein anwendbar sein, und das Schutzniveau sollte dem Risiko einer exponierten Bevölkerung entsprechen.

Letzteres würde ein Verständnis des Gesundheitsrisikos des Patienten bzw. der Gemeinschaft und des Expositionsgrades erfordern. Die Notwendigkeit und Dringlichkeit sowie die Intensität einer empfohlenen Intervention müssen mit ihrem potenziellen Nutzen auch gegenüber den Risiken für jeden Einzelnen abgewogen werden (z. B. verschwendete Anstrengungen, Ressourcen, unnötige Bedenken oder mögliche Selbstzufriedenheit des Benutzers). Obwohl bisher für keine Intervention zur Reduzierung der Luftverschmutzung kausal gezeigt werden konnte, dass sie kardiovaskuläre Ereignisse reduziert hat, gibt es einen gesicherten Zusammenhang zwischen erhöhten PM_{2,5}-Konzentrationen und kardiovaskulären Ereignissen.

Aktuelle Ansätze zur Minderung der Luftverschmutzung und ihrer Auswirkungen wurden bereits geprüft und lassen sich grob einteilen in ([43]; ▣ Abb. 5):

1. aktive Minderung der persönlichen Exposition durch Luftreinigung zu Hause und persönliche Ausrüstung,
2. Änderung des menschlichen Verhaltens zur Reduzierung passiver Expositionen,
3. pharmakologische Ansätze.

Studien mit N95-Atemschutzgeräten unter PM_{2,5}-Umgebungsbedingungen bei hohen und niedrigen Expositionsniveaus über einige Stunden haben gezeigt, dass sie den systolischen Blutdruck senken und die Herzfrequenzvariabilitätsindizes (HRV) verbessern [43, 44].

In der einzigen Studie, in der die Minderung von Lärm und Luftverschmutzung untersucht wurde, zeigten sich keine signifikanten Effekte auf den Blutdruck. Die HRV wurden jedoch bei beiden Interventionen verbessert [45]. Gesichtsmasken und Verfahrensmasken (z. B. chirurgische Masken) sind weit verbreitet, filtern jedoch insbesondere dann, wenn sie schlecht sitzen oder während eines langen Zeitraums getragen werden, PM_{2,5} nicht wirksam [46] und können daher nicht zur Verwendung empfohlen werden, wenn N95-Atemschutzgeräte verfügbar sind. Das Schließen von Autofenstern und Klimaanlage mit Innenraumluftfiltern stellt einen Ansatz dar, der für anfällige

Personen von Bedeutung sein könnte, aber nur für diejenigen, die viel Zeit in Transportmikroumgebungen oder zu Hause verbringen. Verhaltensstrategien, wie das Vermeiden von Luftverschmutzung durch Änderung der Reiserouten, Verbleib im Haus bzw. Schließen von Fenstern und Änderung der Aktivität, können dazu beitragen, die Exposition gegenüber Luftverschmutzung zu begrenzen. In einigen Fällen können jedoch unbeabsichtigte Folgen den Nutzen ausgleichen. Ein Beispiel ist das Schließen von Fenstern, um die Exposition im Freien zu begrenzen, mit der dadurch bedingten Gefahr, Luftschadstoffe in Innenräumen zu erhöhen, oder das Begrenzen von Erholung/Bewegung im Freien, um die Exposition in der Umgebung zu verringern. Das letztere Szenario zur Begrenzung der Exposition im Freien wirft einige sehr praktische Fragen hinsichtlich des Risikos des Verlusts des kardiovaskulären Nutzens von Bewegung im Vergleich zum potenziellen Gewinn aufgrund von Vorteilen auf, die durch die Verringerung der Luftverschmutzung entstehen. Modellierungen der Auswirkungen auf die Gesundheit und epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Vorteile von Aerobic-Übungen fast immer das Risiko einer Luftverschmutzung über einen Konzentrationsbereich und für lange Trainingsdauern bei normalen Personen (>75 min) übersteigen.

Nach aktuellen Erkenntnissen kann eine Empfehlung zur Vermeidung von Aktivitäten im Freien in Gebieten mit hoher PM_{2,5}-Belastung angesichts des geringen absoluten Risikos für kardiovaskuläre oder respiratorische Ereignisse nicht ausgesprochen werden. Auf der anderen Seite ist es eine vernünftige Maßnahme, Patienten mit vorab festgestellten Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu raten, weiterhin mehr als 400 m von Hauptstraßen entfernt zu bleiben, um eine Exposition gegenüber Verkehrsschadstoffen zu vermeiden, obwohl die Datenlage zu diesem Punkt alles andere als eindeutig ist [47].

Rezeptfreie Medikamente, wie z. B. Vitamine, sind in der Regel wirkungslos und können derzeit keinen Schutz vor durch Luftverschmutzung verursachten



Abb. 5 ◀ Persönliche Maßnahmen, um die Feinstaubkonzentrationen bzw. die gesundheitlichen Folgen von Feinstaub abzumildern. (Mit freundlicher Genehmigung aus [41]; Copyright © 2020, Oxford University Press)

gesundheitlichen Auswirkungen bieten. Die Verwendung von Medikamenten zur primären und sekundären Prävention von KHK sollte jedoch gefördert werden, wenn dies aus zusätzlichen Gründen indiziert ist [47].

Fazit für die Praxis

- Bedingt durch die Luftverschmutzung (PM_{2,5} und Ozon) gibt es weltweit 8,9 Mio. vorzeitige Todesfälle pro Jahr.
- Für Europa, inklusive der Türkei, der Ukraine und West-Russland, werden ca. 800.000 vorzeitige Todesfälle pro Jahr berechnet, wobei hier insbesondere koronare Herzkrankheit und Schlaganfall mit etwa 50% vorzeitigen Todesfällen dominieren.
- Die globale Reduktion der Lebenserwartung durch Luftverschmutzung, v. a. durch Feinstaub, liegt bei geschätzten 2,9 Jahren pro Jahr. Dies bedeutet in der Summe für die öffentliche Gesundheit, dass Feinstaub eine ähnliche Bedeutung wie das Rauchen hat.
- Der für Europa geltende Grenzwert von 25 µg/m³ muss drastisch reduziert werden.

- Die Luftverschmutzung verschlechtert die Prognose von Patienten, die an COVID-19 erkranken.
- Es gibt jedoch keinen Impfstoff gegen schlechte Luftqualität und den Klimawandel.
- Zudem muss Luftverschmutzung als kardiovaskulärer Risikofaktor anerkannt und in den Leitlinien für Prävention, Herzinfarkt und Schlaganfall der ESC bzw. der AHA und des ACC erwähnt und entsprechend bewertet werden.

Korrespondenzadresse

Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Münzel
 Zentrum für Kardiologie – Kardiologie I,
 Universitätsmedizin der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz
 Langenbeckstraße 1, 55131 Mainz,
 Deutschland
 tmuenzel@uni-mainz.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. T. Münzel, O. Hahad, A. Daiber und J. Lelieveld geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jeglichem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

1. Cohen AJ, Brauer M, Burnett R et al (2017) Estimates and 25-year trends of the global burden of disease attributable to ambient air pollution: an analysis of data from the Global Burden of Diseases study 2015. *Lancet* 389(10082):1907–1918
2. World Health Organization. Ambient air pollution. <https://www.who.int/teams/environment-climate-change-and-health/air-quality-and-health/ambient-air-pollution>. Zugegriffen: 7. Jan. 2021
3. Burnett R, Chen H, Szyszkowicz M et al (2018) Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci U S A* 115(38):9592–9597
4. Lelieveld J, Klingmüller K, Pozzer A et al (2019) Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. *Eur Heart J* 40(20):1590–1596. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz135>
5. Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW et al (2009) Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 6(1):36–44
6. Münzel T, Sørensen M, Gori T et al (2017) Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part I-epidemiologic evidence supporting a role for noise and air pollution and effects of mitigation strategies. *Eur Heart J* 38(8):550–556
7. Münzel T, Gori T, Al-Kindi S et al (2018) Effects of gaseous and solid constituents of air pollution on endothelial function. *Eur Heart J* 39(38):3543–3550
8. Münzel T, Sørensen M, Gori T et al (2017) Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II-mechanistic insights. *Eur Heart J* 38(8):557–564
9. Lelieveld J, Evans JS, Fnais M et al (2015) The contribution of outdoor air pollution sources to premature mortality on a global scale. *Nature* 525(7569):367–371
10. Miller MR, Raftis JB, Langrish JP et al (2017) Inhaled nanoparticles accumulate at sites of vascular disease. *ACS Nano* 11(5):4542–4552
11. Bonzini M, Tripodi A, Artoni A et al (2010) Effects of inhalable particulate matter on blood coagulation. *J Thromb Haemost* 8(4):662–668

12. Lelieveld J, Pozzer A, Poschl U et al (2020) Loss of life expectancy from air pollution compared to other risk factors: a worldwide perspective. *Cardiovasc Res* 116(11):1910–1917. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa025>
13. Atkinson RW, Kang S, Anderson HR et al (2014) Epidemiological time series studies of PM_{2.5} and daily mortality and hospital admissions: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 69(7):660–665
14. Shang Y, Sun Z, Cao J et al (2013) Systematic review of Chinese studies of short-term exposure to air pollution and daily mortality. *Environ Int* 54:100–111
15. Samoli E, Peng R, Ramsay T et al (2008) Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environ Health Perspect* 116(11):1480–1486
16. Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA et al (2010) Particulate matter air pollution and cardiovascular disease. An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121:2331–2378
17. Cesaroni G, Forastiere F, Stafoggia M et al (2014) Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of acute coronary events—analysis of eleven European cohorts from the ESCAPE project. *BMJ*. <https://doi.org/10.1136/bmj.f7412>
18. Mustafic H, Jabre P, Caussin C et al (2012) Main air pollutants and myocardial infarction: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 307(7):713–721
19. Cosselman KE, Navas-Acien A, Kaufman JD (2015) Environmental factors in cardiovascular disease. *Nat Rev Cardiol* 12(11):627–642
20. Crouse DL, Peters PA, van Donkelaar A et al (2012) Risk of nonaccidental and cardiovascular mortality in relation to long-term exposure to low concentrations of fine particulate matter: a Canadian national-level cohort study. *Environ Health Perspect* 120(5):708–714
21. Weichenthal S, Villeneuve PJ, Burnett RT et al (2014) Long-term exposure to fine particulate matter: association with nonaccidental and cardiovascular mortality in the agricultural health study cohort. *Environ Health Perspect* 122(6):609–615
22. Lu F, Xu D, Cheng Y et al (2015) Systematic review and meta-analysis of the adverse health effects of ambient PM_{2.5} and PM₁₀ pollution in the Chinese population. *Environ Res* 136:196–204
23. Xie W, Li G, Zhao D et al (2015) Relationship between fine particulate air pollution and ischaemic heart disease morbidity and mortality. *Heart* 101(4):257–263
24. Wong CM, Lai HK, Tsang H et al (2015) Satellite-based estimates of long-term exposure to fine particles and association with mortality in elderly Hong Kong residents. *Environ Health Perspect* 123(11):1167–1172
25. Yin P, Brauer M, Cohen A et al (2017) Long-term fine particulate matter exposure and nonaccidental and cause-specific mortality in a large national cohort of Chinese men. *Environ Health Perspect* 125(11):117002
26. Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen O et al (2014) Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: an analysis of 22 European cohorts. *Epidemiology* 25(3):368–378
27. Chen H, Burnett RT, Copes R et al (2016) Ambient fine particulate matter and mortality among survivors of myocardial infarction: population-based cohort study. *Environ Health Perspect* 124(9):1421–1428
28. Wing JJ, Sánchez BN, Adar SD et al (2017) Synergism of short-term air pollution exposures and neighborhood disadvantage on initial stroke severity. *Stroke* 48(11):3126–3129
29. Miller KA, Siscovick DS, Sheppard L et al (2007) Long-term exposure to air pollution and incidence of cardiovascular events in women. *N Engl J Med* 356:447–458
30. Shah ASV, Langrish JP, Nair H et al (2013) Global association of air pollution and heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 382(9897):1039–1048
31. Liu H, Tian Y, Song J et al (2018) Effect of ambient air pollution on hospitalization for heart failure in 26 of China's largest cities. *Am J Cardiol* 121(5):628–633
32. Liang R, Zhang B, Zhao X et al (2014) Effect of exposure to PM_{2.5} on blood pressure: a systematic review and meta-analysis. *J Hypertens* 32(11):2130–2140 (discussion 2141)
33. Giorgini P, Di Giosia P, Grassi D et al (2016) Air pollution exposure and blood pressure: an updated review of the literature. *Curr Pharm Des* 22(1):28–51
34. Cai Y, Zhang B, Ke W et al (2016) Associations of short-term and long-term exposure to ambient air pollutants with hypertension: a systematic review and meta-analysis. *Hypertension* 68(1):62–70
35. Wang B, Xu D, Jing Z et al (2014) Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Endocrinol* 171(5):R173–R182
36. Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC et al (2015) Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis. *Environ Health Perspect* 123(5):381–389
37. Pozzer A, Dominici F, Haines A et al (2020) Regional and global contributions of air pollution to risk of death from COVID-19. *Cardiovasc Res* 116(14):2247–2253. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa288>
38. Wu X, Nethery RC, Sabath BM et al (2020) Exposure to air pollution and COVID-19 mortality in the United States: a nationwide cross-sectional study. *medRxiv*. <https://doi.org/10.1101/2020.04.05.20054502>
39. Evans PC, Rainger GE, Mason JC et al (2020) Endothelial dysfunction in COVID-19: a position paper of the ESC Working Group for Atherosclerosis and Vascular Biology, and the ESC Council of Basic Cardiovascular Science. *Cardiovasc Res* 116(14):2177–2184
40. Schieffer E, Schieffer B, Hilfiker-Kleiner D (2021) Cardiovascular disease and COVID-19: pathophysiology, complications and therapies. *Herz*. <https://doi.org/10.1007/s00059-020-05013-y>
41. Münzel T, Miller MR, Sørensen M et al (2020) Reduction of environmental pollutants for prevention of cardiovascular disease: it's time to act. *Eur Heart J* 41(41):3989–3997
42. Rajagopalan S, Huang S, Brook RD (2020) Flattening the curve in COVID-19 using personalised protective equipment: lessons from air pollution. *Heart* 106(17):1286–1288
43. Al-Kindi SG, Brook RD, Biswal S, Rajagopalan S (2020) Environmental determinants of cardiovascular disease: lessons learned from air pollution. *Nat Rev Cardiol* 17(10):656–672
44. Hamidi S, Ewing R, Tatalovich Z et al (2018) Associations between urban sprawl and life expectancy in the United States. *Int J Environ Res Public Health* 15(5):861
45. Yang X, Jia X, Dong W et al (2018) Cardiovascular benefits of reducing personal exposure to traffic-related noise and particulate air pollution: a randomized crossover study in the Beijing subway system. *Indoor Air*. <https://doi.org/10.1111/ina.12485>
46. Cherrie JW, Apsley A, Cowie H et al (2018) Effectiveness of face masks used to protect Beijing residents against particulate air pollution. *Occup Environ Med* 75(6):446–452
47. Rajagopalan S, Brauer M, Bhatnagar A et al (2020) Personal-level protective actions against particulate matter air pollution exposure: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000931>