

**Antwort
der Bundesregierung**

**auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Frank Sitta, Renata Alt,
Dr. Jens Brandenburg (Rhein-Neckar), weiterer Abgeordneter und
der Fraktion der FDP
– Drucksache 19/8727 –**

Berechnung möglicher vorzeitiger Todesfälle durch Dieselabgase**Vorbemerkung der Fragesteller**

Die im März 2018 vom Umweltbundesamt (UBA) veröffentlichte Studie „Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid-Exposition in Deutschland“ hat nicht nur aufgrund der in ihr berechneten 6 000 vorzeitigen Todesfälle infolge der Stickstoffdioxiddexposition der Bevölkerung für Schlagzeilen gesorgt, sondern auch eine intensive Debatte über die methodische Zulässigkeit der Quantifizierung von gesundheitlichen Schäden durch Luftschaadstoffexpositionen der Bevölkerung ausgelöst. Bis heute sind die Zweifel an der Methodik dieser Studie und der ihr zugrunde liegenden Quellen nicht ausgeräumt. Das UBA selbst räumt ein, dass epidemiologische Studien keine Aussagen über ursächliche Beziehungen zulassen, sondern lediglich statistische Zusammenhänge zwischen negativen gesundheitlichen Auswirkungen und NO₂-Belastungen liefern.

Angesichts der enormen Bedeutung der Quantifizierung von Krankheitslasten der Stickstoffdioxiddexposition der Bevölkerung für die politische Festlegung von Grenzwerten, aber auch die politische Bewertung der Verhältnismäßigkeit von Fahrverboten und hoher volkswirtschaftlicher Investitionen in verkehrsbezogenen Emissions- und Immissionsschutz besteht seitens der Fragesteller ein großes Interesse an der Klärung offener methodischer Fragen. Im Vordergrund stehen insbesondere die Ableitung der Exposition-Wirkungs-Beziehung zur Ermittlung der vorzeitigen Todesfälle, die Kriterien zur Auswahl der epidemiologischen Quellstudien und die generelle Zulässigkeit der Berechnung vorzeitiger Todesfälle mittels der Methode der „Attributablen Fraktion“.

Vorbemerkung der Bundesregierung

Die im März 2018 veröffentlichten Studie im Auftrag des Umweltbundesamts „Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid-Exposition in Deutschland“ wurden nicht die gesundheitlichen Folgen von Dieselabgasen untersucht und somit auch nicht die Anzahl vorzeitiger Todesfälle durch Dieselabgase. Zum einen enthalten Dieselabgase außer Stickstoffoxiden

(NO_x) auch andere Luftschatdstoffe, wie zum Beispiel Feinstäube. Zum anderen wurde in dieser Studie die bevölkerungsbezogene Krankheitslast der in Deutschland lebenden Bevölkerung durch Stickstoffdioxid (NO₂) unabhängig von den Quellen der Belastung (Verkehr, Hausbrand, Industrie etc.) ermittelt. Dabei wurde die Hintergrundbelastung mit NO₂ – also gerade unter Ausschluss der höher mit Stickstoffoxiden belasteten verkehrsnahen Messstandorte – zugrunde gelegt.

Außerdem steht die vom UBA beauftragte Studie ebenso wie andere Studien zur Krankheitslast von einzelnen Schadstoffen in keinem Zusammenhang zur Festlegung von Grenz- und Richtwerten. Dies wird schon durch die zeitlichen Abläufe deutlich, da diese Studie viele Jahre nach den Außenluftgrenzwerten erarbeitet wurde. Für die Ableitung von Richt- und Grenzwerten werden ausschließlich toxikologische und epidemiologische Studien verwendet. Die Ergebnisse der Studie zur Krankheitslast im Auftrag des UBA basieren zwar auf derartigen Studien, die Studie selbst ist aber weder als epidemiologische, noch als toxikologische Studie zu charakterisieren. Studien zur Krankheitslast werden in erster Linie dazu durchgeführt, um Risikofaktoren und ihre Auswirkungen auf die Bevölkerungsgesundheit vergleichend gegenüberstellen zu können.

In den Antworten wird das fachliche Vorgehen des UBA beschrieben.

1. Wie sah die inhaltliche Beschreibung des Auftrags oder der Ausschreibung der Studie „Quantifizierung von umweltbedingten Krankheitslasten aufgrund der Stickstoffdioxid-Exposition in Deutschland“ des Umweltbundesamts (hiernach benannt als „UBA-Studie“) genau aus, wo ist sie ggf. öffentlich einsehbar, und inwieweit waren das UBA und das damalige Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit (BMUB) bei der weiteren Konkretisierung des Studiendesigns beteiligt?

Das Gesamtprojekt war in fünf Arbeitspakete aufgeteilt. Deren jeweilige Inhalte sowie die methodische Vorgehensweise wurden ausführlich im Abschlussbericht (S. 51 bis 54) dokumentiert (siehe www.umweltbundesamt.de/sites/default/files/medien/421/publikationen/abschlussbericht_no2_krankheitslast_final_2018_03_05.pdf). Das Projekt wurde im Rahmen des Umweltforschungsplans 2015 ausgeschrieben. Die dem Vergabeverfahren zugrunde liegende Leistungsbeschreibung war während des Ausschreibungszeitraums öffentlich im Internet zugänglich. Seither ist die Leistungsbeschreibung öffentlich nicht mehr zugänglich, kann aber beim UBA angefragt werden.

Die Berechnung der Krankheitslast unter Nutzung der Environmental Burden of Disease-Methode war eine Vorgabe in der Leistungsbeschreibung. Die jeweiligen spezifischen Modellannahmen und die zu erbringenden Leistungen wurden zwischen dem Auftragnehmer und dem UBA im Rahmen der Fachbegleitung und in mehreren Workshops auch mit externen Expertinnen und Experten abgestimmt. Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und nukleare Sicherheit (BMU) wurde regelmäßig über den Stand des Projekts informiert.

Details zu dem Projekt finden sich auch in der UFORDAT-Datenbank des UBA unter www.umweltbundesamt.de/themen/nachhaltigkeit-strategien-internationales/information-als-instrument/umweltforschungsdatenbank-ufordat.

2. Wie wurde die zentrale Expositions-Wirkungs-Funktion (EWF) der UBA-Studie, mithilfe derer die vorzeitigen Todesfälle berechnet wurden, konkret ermittelt?

Der Ableitung der EWF ging zunächst eine systematische Literaturrecherche und Qualitätsbewertung der dort identifizierten Studien voraus. Im Rahmen des folgenden Bewertungsschritts wurde die Evidenz des Zusammenhangs zwischen der Langzeitbelastung mit Stickstoffdioxid und kardiovaskulärer Mortalität als „stark“ bewertet. Für die folgenden Modellrechnungen wurde, den zugrundeliegenden wissenschaftlichen Studien folgend, der Zusammenhang zwischen der NO₂-Konzentration und der Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Mortalität mittels metaanalytischer Verfahren abgeleitet. Es ergab sich hieraus eine lineare Steigerung des Risikos in den für Deutschland relevanten NO₂-Konzentrationsbereichen. Basis hierfür waren die Studien von Turner et al. (2016), Beelen et al. (2014), Carey et al. (2013), Cesaroni et al. (2013), Jerrett et al. (2011) und Brunekreef et al. (2009). Der entsprechende zentrale Schätzwert gibt an, dass das Risiko pro 10 µg/m³ Anstieg der NO₂-Konzentration bei 1,03 liegt (Konfidenzintervall: 1,01 – 1,05).

- a) Welche EWF oder anderen Berechnungen aus vorhergehenden Studien liegen dieser EWF konkret zugrunde?

Die EWF, die der Studie zugrunde liegt, berücksichtigt ausschließlich die kardiovaskuläre Mortalität.

- b) Wie wurden diese ggf. gewichtet?

Die in der Antwort zu Frage 2 genannten Studien wurden mit metanalytischen Verfahren ausgewertet. Es handelt sich um eine Meta-Analyse mit „random effects pooling“. Die Studien wurden dabei nach ihrer inversen Varianz (also ihrer Präzision) gewichtet.

- c) Inwieweit sind sie untereinander vergleichbar?

Die Studien sind miteinander vergleichbar und kombinierbar, da es sich bei allen Untersuchungen um Kohortenstudien handelt, die jeweils den Zusammenhang zwischen der Außenluftbelastung mit NO₂ und den gesundheitlichen Auswirkungen beim Menschen erfassen und dabei die kardiovaskuläre Mortalität als gesundheitlichen Endpunkt betrachten.

- d) Bei welchen dieser Studien handelt es sich wiederum um Metastudien?

Keine der einzelnen oben genannten epidemiologischen Untersuchungen ist eine Metastudie. Die Studie von Beelen et al. 2014 unterscheidet sich von den anderen fünf Studien dadurch, dass es sich hier um eine gepoolte Analyse handelt, wobei nicht einzelne Studienergebnisse gepoolt wurden, sondern die Analysen an einer gepoolten Stichprobe der Teilnehmenden an 22 europäischen Kohortenstudien durchgeführt wurden.

- e) Wie wurde sichergestellt, dass die Risikoschätzer aus den verwendeten Primärstudien tatsächlich den kausalen Effekt von NO₂ auf den gesundheitlichen Endpunkt und nicht Effekte anderer Schadstoffe oder residuelle Confounding durch sozioökonomische Unterschiede der untersuchten Kohorten abbilden?

Zunächst ist es nicht das Ziel von epidemiologischen Studien, kausale Effekte nachzuweisen. Das ist mit diesem Studiendesign methodisch nicht leistbar. Bei Langzeiteffekten sind jedoch epidemiologische Untersuchungen das Mittel der Wahl, um entsprechende Zusammenhänge zu erfassen, weil toxikologische Langzeituntersuchungen am Menschen ethisch nicht vertretbar sind.

Qualitativ hochwertige Studien, wie sie der vom UBA beauftragten Studie zugrunde liegen, berücksichtigen in den adjustierten Modellen diverse Störgrößen, um auf Confounding zu kontrollieren. Bei beispielhafter Betrachtung einer ausgewählten Studie, die als Grundlage für Annahmen in der vom UBA beauftragten Studie verwendet wurde (Turner et al. 2016; www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4872664/), wird deutlich, dass die Autoren in den Berechnungsmodellen für eine große Auswahl relevanter Störgrößen adjustieren und somit den Schätzwert um deren Effekte korrigieren. Auch sozioökonomische Aspekte werden als Störgrößen in den ausgewählten Studien berücksichtigt, um genau damit das residuelle Confounding zu reduzieren. Zudem werden beispielweise in der Studie von Turner et al. 2016 Mehrschadstoffmodelle angeführt, die den Schätzwert auch für andere Schadstoffe korrigieren.

Selbstverständlich können Beobachtungsstudien nicht alle Störgrößen berücksichtigen. Dies ist bestenfalls in klinischen randomisiert-kontrollierten Studien möglich. Jedoch ist diese Methode für Langzeit-Studien zur chronischen Belastung mit Luftschadstoffen weder ethisch vertretbar noch praktisch einsetzbar und daher sind derartige Studien nicht verfügbar.

- f) Bei welchen dieser Studien wurden die größten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Mortalität (Blutdruck, Cholesterinwerte, Raucherstatus etc.) ggf. wenigstens teilweise berücksichtigt?

Die Studie Beelen et al. 2014 beispielsweise berücksichtigt in ihren Analysen das Rauchen und in Sensitivitätsanalysen auch Cholesterin, wobei die Adjustierung für Cholesterin die Schätzwerte in den Hauptanalysen nicht verändert hat. Die weiteren Studien berücksichtigen unter anderem Rauchen als Störgröße. Rauchen gilt in Anbetracht der Wirkung von Luftschadstoffen auf die kardiovaskulären Erkrankungen als der bedeutendste potenzielle Confounder. Blutdruck, explizit Bluthochdruck, ist an sich ein Gesundheitsendpunkt, der zu den kardiovaskulären Erkrankungen zählt, ist also eine „Outcome-Variable“ (abhängig) und keine erklärende Variable (unabhängig); sie kommt somit im Rahmen dieser Studien als Confounder nicht in Betracht.

Insgesamt muss festgehalten werden, dass in hochwertigen epidemiologischen Studien, wie sie hier vorliegen, die relevanten Störgrößen berücksichtigt werden.

- g) Bei welchen dieser Studien liegt jeweils ein Mehr-Schadstoff-Modell vor?

Die Studien von Jerrett et al. 2011 und Turner et al. 2016 haben sowohl Ein-Schadstoff-Modelle als auch Mehr-Schadstoff-Modelle verwendet. Die Ergebnisse des Mehr-Schadstoff-Modells von Turner et al. 2016 wurden in der vom

UBA beauftragten Studie für die Durchführung einer Szenario-Analyse eingesetzt. Die Ergebnisse sind auf der Seite 120 des Abschlussberichts zu finden. Das Ergebnis des Mehr-Schadstoff-Modells von Jerett et al. 2011 wurde nicht verwendet.

- h) Inwieweit können in der gesamten Herleitung der zentralen EWF interdependente Beziehungen zwischen den möglichen Ursachen (Multikollinearität) minimiert oder ausgeschlossen werden?

Zur guten epidemiologischen Praxis gehört es, während des Einsatzes komplexer statistischer Methoden (z. B. Multivariate Analysen) zu prüfen, welche Variablen stark miteinander korrelieren und dadurch das Ergebnis verzerren können. Auf Grund der zum Teil vorliegenden Korrelation zwischen den unterschiedlichen Luftschatdstoffen, kann – vor allem bei Mehr-Schadstoff-Modellen – der Effekt der Multikollinearität nicht ausgeschlossen werden. Die Korrelation zwischen Luftschatdstoffen kann jedoch je nach betrachtetem Szenario unterschiedlich hoch sein. Somit ist es wichtig, die Analysen auf Multikollinearität zu prüfen und die Ergebnisse dementsprechend einzuordnen.

In der Hauptanalyse der vom UBA beauftragten Studie wurden zur Ableitung der EWF nur die Ergebnisse der Einzel-Schadstoff-Modelle aus den sechs Studien verwendet. Deshalb kam der Effekt der Multikollinearität der Luftschatdstoffe in der vom UBA in Auftrag gegebenen Studie nicht zum Tragen.

3. Wie ist die Feststellung „Nullergebnisse sind kein Widerspruch!“ bei der Einstufung einer „starken Evidenz“ in der UBA-Studie zu verstehen?

Starke Evidenz bedeutet, dass eine ausreichend große Anzahl von Studien vorliegt, die eine konsistente Verbindung zwischen NO₂ und Endpunkt aufzeigen. „Ausreichend“ kann je nach Endpunkt unterschiedlich definiert sein. Der Zusammenhang zwischen NO₂ und dem Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität ist bestätigt, d. h. mehrere Studien kommen zu einem vergleichbaren Ergebnis, und es liegen keine Studien vor, die dem Zusammenhang widersprechen (Nullergebnisse sind kein Widerspruch). Der Zusammenhang wurde in verschiedenen Populationen mit variierenden Studienmethoden beobachtet.

- a) Was ist hier mit „Nullergebnissen“ konkret gemeint?

Als Nullergebnisse werden die Ergebnisse von Studien bezeichnet, die weder einen schädigenden noch einen schützenden Effekt zeigen bzw. wenn der tatsächliche (kleine) Effekt nicht signifikant ist.

- b) Folgt aus dieser Feststellung, dass – ganz gleich, wie viele Studien gerade keinen signifikanten Zusammenhang feststellen – eine „starke Evidenz“ nicht negiert werden kann?

Die Zahl der Studien mit Nullergebnissen ist nur einer der zu berücksichtigenden Gesichtspunkte für die Einschätzung der Evidenz. Ob ein Gesundheitsendpunkt mit „starker“ Evidenz bewertet wurde, hängt von der Gesamtbewertung aller relevanten Studien mittels eines umfassenden Kriterienkatalog ab.

In die Metaanalyse der vom UBA beauftragten Studie flossen insgesamt sechs Studien ein. Drei zeigten ein „Nullergebnis“. Diese Studien wurden nicht ausgeschlossen. Dies entsprach dem konservativen Vorgehen der Auftragnehmer, weil der Schätzwert für die Risikoerhöhung bei Ausschluss dieser Studien höher gelegen hätte.

- c) Welche Studien mit „Nullergebnissen“ hat der Verfasser der UBA-Studie im Rahmen seiner Recherchen bezügl. des Endpunkts der kardiovaskulären Mortalität gefunden?

Die sechs Studien, die mit „Nullergebnissen“ für diesen Endpunkt gefunden wurden, sind:

Bentayeb M, Wagner V, Stempfelet M et al. Association between long-term exposure to air pollution and mortality in France: A 25-year follow-up study. Environment International. 2015; 85:5 – 14.

Fischer PH, Marra M, Ameling CB et al. Air Pollution and Mortality in Seven Million Adults: The Dutch Environmental Longitudinal Study (DUELS). Environmental Health Perspectives. 2015; 123(7):697 – 704.

Beelen R, Stafoggia M, Raaschou-Nielsen, O et al. Long-term exposure to air pollution and cardiovascular mortality: An analysis of 22 European cohorts. Epidemiology. 2014b; 25:368 – 378.

Carey IM, Atkinson RW, Kent AK et al. Mortality Associations with Long-Term Exposure to Outdoor Air Pollution in a National English Cohort. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2013; 187(11):1226 – 1233.

Lipsett MJ, Ostro BD, Reynolds P et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Cardiorespiratory Disease in the California Teachers Study Cohort. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2011; 184(7):828 – 835.

Bruneekreef B, Beelen R, Hoek G et al. Effects of Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution on Respiratory and Cardiovascular Mortality in the Netherlands: The NLCS-AIR Study. HEI Research Report 139, Health Effects Institute, Boston, MA. 2009.

Darunter finden sich auch die drei Studien mit Nullergebnissen, die in der Antwort zu Frage 3b erwähnt werden.

4. Welche Studien wurden schließlich aufgrund des in Tabelle 6 Punkt 1c genannten Kriteriums („Es werden nur Studien berücksichtigt, die eine Exposition-Wirkungs-Funktion (EWF) angeben“) nicht in der weiterführenden „tabellarischen Liste“ aufgenommen?

Alle Studien, die keine mathematische Information zum Zusammenhang zwischen Exposition und Wirkung, z. B. die Steigerung des Risikos pro 10 µg/m³ NO₂ beinhalteten, wurden nicht berücksichtigt, weil dies in einer EWF sonst nicht abbildbar ist.

Ebenfalls wurden Studien ausgeschlossen, welche die Qualitätskriterien nicht erfüllt haben bzw. deren Erkenntnisse nicht auf Deutschland übertragbar waren. Dieser Prozess wurde spezifisch für alle betrachteten gesundheitlichen Endpunkte durchgeführt. Daher unterscheidet sich sowohl die Anzahl als auch die Auswahl der Studien je nach betrachtetem Endpunkt.

Alle recherchierten Studien, die für die Hauptanalyse zu kardiovaskulären Erkrankungen nicht berücksichtigt wurden, sind:

- Abbey DE, Lebowitz MD, Mills PK et al. Long-Term Ambient Concentrations of Particulates and Oxidants and Development of Chronic Disease in a Cohort of Nonsmoking California Residents. *Inhalation Toxicology*. 1995; 7(1):19-34.
- Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF et al. Long-Term Inhalable Particles and Other Air Pollutants Related to Mortality in Nonsmokers. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999; 159(2):373-82.
- Andersen ZJ, Hvidberg M, Jensen SS et al. Chronic obstructive pulmonary disease and long-term exposure to traffic-related air pollution: A cohort study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 183:455-461.
- Andersen ZJ, Bonnelykke K, Hvidberg M et al. Long-term exposure to air pollution and asthma hospitalisations in older adults: a cohort study. *Thorax*. 2012; 67(1):6-11.
- Andersen ZJ, Raaschou-Nielsen O, Ketzel M et al. Diabetes Incidence and Long-Term Exposure to Air Pollution: A Cohort Study. *Diabetes Care*. 2012; 35(1): 92-8.
- Andersen ZJ, Kristiansen LC, Andersen KK et al. stroke and Long-term exposure to outdoor air pollution from nitrogen dioxide: A cohort study. *stroke*. 2012; 43: 320-325.
- Anderson HR, Ponce de Leon A, Bland JM, Bower JS, Emberlin J, Strachan DP. 1998. Air pollution, pollens, and daily admissions for asthma in London 1987-92. *Thorax* 53:842-848.
- Anderson HR et al. Quantitative systematic review of short term associations between ambient air pollution (particulate matter, ozone, nitrogen dioxide, sulphur dioxide and carbon monoxide), and mortality and morbidity. Report to Department of Health revised following first review. St George's, University of London. 2007.
- Anderson HR, Favarato G, Atkinson RW. Long-term exposure to air pollution and the incidence of asthma: meta-analysis of cohort studies. *Air Quality, Atmosphere & Health*. 2013; 6(1):47–56.
- Arroyo V, Díaz J, Carmona R, Ortiz C, Linares C. Impact of air pollution and temperature on adverse birth outcomes: Madrid, 2001-2009. *Environ Pollut*. 2016 Nov;218:1154-1161. doi: 10.1016/j.envpol.2016.08.069. PubMed PMID: 27589893.
- Atkinson RW, Cohen A, Mehta S et al. Systematic review and meta-analysis of epidemiological time-series studies on outdoor air pollution and health in Asia. *Air Quality, Atmosphere and Health*. 2012; 5:383-391.
- Atkinson RW, Carey IM, Kent AJ et al. Long-term exposure to outdoor air pollution and incidence of cardiovascular diseases. *Epidemiology*. 2013; 24(1):44–53.
- Atkinson R, Carey I, Kent A et al. Long-term exposure to outdoor air pollution and the incidence of chronic obstructive pulmonary disease in a national English cohort. *Occup Environ Med*. 2015; 72(1):42-48.
- Balti EV, Echouffo-Tcheugui JB, Yako YY et al. Air pollution and risk of type 2 diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014; 106(2):161-72.
- Barnett AG, Williams GM, Schwartz J et al. Air pollution and child respiratory health – A case-crossover study in Australia and new Zealand. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2005; 171(11):1272–1278.
- Barnett AG, Williams GM, Schwartz J et al. The effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular disease in elderly people in Australian and New Zealand cities. *Environmental Health Perspectives*. 2006; 114(7): 1018-1023.
- Beckerman BS, Jerret M, Finkelstein M et al. The association between chronic exposure to traffic-related air pollution and ischemic heart disease. *Journal of Toxicology and Environmental Health*. 2012; 75(7): 402–411.
- Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA et al. Long-Term Effects of Traffic-Related Air Pollution on Mortality in a Dutch Cohort (NLCS-AIR Study). *Environmental Health Perspectives*. 2008; 116:196–202.

- Beelen R, Hoek G, van den Brandt PA et al. Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Lung Cancer Risk. *Epidemiology*. 2008; 19(5):702-10.
- Beelen R, Raaschou-Nielsen O, Stafoggia M et al. Effects of long-term exposure to air pollution on natural-cause mortality: an analysis of 22 European cohorts within the multicentre ESCAPE project. *Lancet*. 2014a; 383:785-795.
- Beeson WL, Abbey DE and Knutson SF. Long-Term Concentrations of Ambient Air Pollutants and Incident Lung Cancer in California Adults: Results from the Ahsmog Study. *Adventist Health Study on Smog*. *Environmental Health Perspectives*. 1998; 106(12):813-22.
- Bell, ML; Ebisu, K; Belanger, K. (2007). Ambient air pollution and low birth weight in Connecticut and Massachusetts. *Environ Health Perspect* 115: 1118-1124. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.9759>
- Bell ML, Levy JK, Lin Z. The effect of sandstorms and air pollution on cause-specific hospital admissions in Taipei, Taiwan. *Occupational & Environmental Medicine*. 2008; 65: 104-111.
- Bellini P et al. The meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution (MISA): Old and new issues on the interpretation of the statistical evidences. *Environmetrics*. 2007; 18: 219-229.
- Bentayeb M, Wagner V, Stempfleit M et al. Association between long-term exposure to air pollution and mortality in France: A 25-year follow-up study. *Environment International*. 2015; 85:5-14.
- Berglind N et al. Ambient air pollution and daily mortality among survivors of myocardial infarction. *Epidemiology*. 2009; 20: 110-118.
- Bhaskaran K, Hajat S, Armstrong B et al. The effects of hourly differences in air pollution on the risk of myocardial infarction: case crossover analysis of the MINAP database. *British Medical Journal*. 2011;343:d5531
- Biggeri A, Baccini M, Bellini P et al. Meta-analysis of the Italian studies of short-term effects of air pollution (MISA), 1990-1999. *International Journal of Occupational and Environmental Health*. 2005; 11:107-122.
- Bowatte G, Lodge C, Lowe A et al. The influence of childhood traffic-related air pollution exposure on asthma, allergy and sensitization: a systematic review and a meta-analysis of birth cohort studies. *Allergy*. 2015; 70(3):245-256.
- Brauer, M; Lencar, C; Tamburic, L; Koehoorn, M; Demers, P; Karr, C. (2008). A cohort study of traffic-related air pollution impacts on birth outcomes. *Environ Health Perspect* 116: 680-686. <http://dx.doi.org/10.1289/ehp.10952>
- Brook JR et al. Further interpretation of the acute effect of nitrogen dioxide observed in Canadian time-series studies. *Journal of Exposure Science & Environmental Epidemiology*. 2007; 17(Suppl. 2):S36–S44.
- Brook RD, Jerrett M, Brook JR et al. The relationship between diabetes mellitus and traffic-related air pollution. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*. 2008; 50: 32-38.
- Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb D et al. Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiopulmonary hospitalizations. *Arch Environ Health*. 1999; 54(2):130-139.
- Burnett RT et al. Associations between short-term changes in nitrogen dioxide and mortality in Canadian cities. *Archives of Environmental and Occupational Health*. 2004; 59: 228-236.
- Cai Y, Zhang B, Ke W et al. Associations of Short-Term and Long-Term Exposure to Ambient Air Pollutants With Hypertension: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Hypertension*. 2016; 68(1):62-70.
- Cai Y, Schikowski T, Adam M et al. Cross-sectional associations between air pollution and chronic bronchitis: an ESCAPE meta-analysis across five cohorts. *Thorax*. 2014; 69(11):1005-1010.
- Carey IM, Anderson HR, Atkinson RW et al. Traffic pollution and the incidence of cardiopulmonary outcomes in an adult cohort in London. *Occupational and Environmental Medicine*. 2016; 73(12):849-856
- Carlsten C, Dybuncio A, Becker A et al. Traffic-related air pollution and incident asthma in a high-risk birth cohort. *Occupational and Environmental Medicine*. 2011; 68(4):291–295.

- Carugno M, Consonni D, Randi G et al. Air pollution exposure, cause-specific deaths and hospitalizations in a highly polluted Italian region. *Environmental Research.* 2016; 147:415-24.
- Castro-Giner F, Künzli N, Jacquemin B et al. Traffic-related air pollution, oxidative stress genes, and asthma (ECHRS). *Environ Health Perspect.* 2009; 117(12):1919-1924.
- Cesaroni G, Porta P, Badaloni C et al. Nitrogen dioxide levels estimated from land use regression models several years apart and association with mortality in a large cohort study. *Environmental Health.* 2012; 11:48.
- Chan SH, Van Hee VC, Bergen S et al. Long-Term Air Pollution Exposure and Blood Pressure in the Sister Study. *Environmental Health Perspectives.* 2015; 123(10):951-958.
- Chen R et al. Associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality in 17 Chinese cities: The China Air Pollution and Health Effects Study (CAPES). *Environment International.* 2012; 45: 32-38.
- Chen H, Goldberg MS, Burnett RT et al. Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Cardiovascular Mortality. *Epidemiology.* 2013; 24:35-43.
- Chen G, Wan X, Yang G et al. Traffic-related air pollution and lung cancer: A meta-analysis. *Thoracic Cancer.* 2015; 6(3):307-18.
- Chen H, Goldberg MS, Burnett RT et al. Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Cardiovascular Mortality. *Epidemiology.* 2013; 24:35-43.
- Chen K, Glonek G, Hansen A et al. The effects of air pollution on asthma hospital admissions in Adelaide, South Australia, 2003-2013: time-series and case-crossover analyses. *Clin Exp Allergy.* 2016.
- Chen R, Zhang Y, Yang C et al. Acute effect of ambient air pollution on stroke mortality in the china air pollution and health effects study. *stroke.* 2013; 44: 954-960.
- Chen SY, Wu CF, Lee JH et al. Associations between Long-Term Air Pollutant Exposures and Blood Pressure in Elderly Residents of Taipei City: A Cross-Sectional Study. *Environmental Health Perspectives.* 2015; 123(8):779-784.
- Chen X, Zhang LW, Huang JJ et al. Long-term exposure to urban air pollution and lung cancer mortality: A 12-year cohort study in Northern China. *Science of the Total Environment.* 2016; 571:855-61.
- Chiusolo M et al. Short term effects of nitrogen dioxide on mortality and susceptibility factors in 10 Italian cities: The EpiAir Study. *Environmental Health Perspectives.* 2011; 119: 1233-1238.
- Choi KS, Inoue S, and R Shinozaki. Air Pollution, Temperature, and Regional Differences in Lung Cancer Mortality in Japan. *Archives of Environmental Health.* 1997; 52(3): 160-168.
- Clark NA, Demers PA, Karr CJ et al. Effect of early life exposure to air pollution on development of childhood asthma. *Environ Health Perspect.* 2010; 118(2):284-290.
- Clougherty JE, Levy JI, Kubzansky LD et al. Synergistic effects of traffic-related air pollution and exposure to violence on urban asthma etiology. *Environ Health Perspect.* 2007; 115(8):1140-1146.
- Collart P, Coppiepers Y, Mercier G, Massamba Kubuta V, Leveque A. Comparison of four case-crossover study designs to analyze the association between air pollution exposure and acute myocardial infarction. *International Journal of Environmental Health Research.* 2015; 1-13.
- Coogan PF, White LF, Yu J et al. Long term exposure to NO₂ and diabetes incidence in the Black Women's Health Study. *Environmental Research.* 2016; 148:360-366.
- Crichton S, Barratt B, Spiridou A et al. Associations between exhaust and non-exhaust particulate matter and stroke incidence by stroke subtype in South London. *Science of The Total Environment.* 2016; 568:278-84.
- Crouse D, Peters P, Hystad P et al. Ambient PM_{2.5}, O₃, and NO₂ Exposures and Associations with Mortality over 16 Years of Follow-Up in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Environ Health Perspect.* 2015; 123(11):1180-1186

- Crouse DL, Peters PA, Villeneuve PJ et al. Within- and between-city contrasts in nitrogen dioxide and mortality in 10 Canadian cities; a subset of the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Journal of Exposure Science and Environmental Epidemiology*. 2015; 25(5):482-489.
- Crouse DL, Peters PA, Hystad P et al. Ambient PM_{2.5}, O₃, and NO₂ Exposures and Associations with Mortality over 16 Years of Follow-Up in the Canadian Census Health and Environment Cohort (CanCHEC). *Environmental Health Perspectives*. 2015; 123(11):1180-1186.
- Dadvand, P; Ostro, B; Figueiras, F; Foraster, M; Basagaña, X; Valentín, A; Martínez, D; Beelen, R; Cirach, M; Hoek, G; Jerrett, M; Brunekreef, B; Nieuwenhuijsen, MJ. (2014c). Residential proximity to major roads and term low birth weight: The roles of air pollution, heat, noise, and road-adjacent trees. *Epidemiology* 25: 518-525. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0000000000000107>
- Darrow, LA; Klein, M; Flanders, WD; Waller, LA; Correa, A; Marcus, M; Mulholland, JA; Russell, AG; Tolbert, PE. (2009). Ambient air pollution and preterm birth: A time-series analysis. *Epidemiology* 20: 689-698. <http://dx.doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181a7128f>
- Dell S, Jerrett M, Beckerman B et al. Presence of Other Allergic Disease Modifies the Effect of Early Childhood Traffic-Related Air Pollution Exposure on Asthma Prevalence. *Environ Int*. 2014; 65:83-92.
- Deng Q, Lu C, Norbäck D et al. Early life exposure to ambient air pollution and childhood asthma in China. *Environ Res*. 2015; 143(Pt A):83-92.
- DeVries R, Kriebel D, Sama S. Outdoor Air Pollution and COPD-Related Emergency Department Visits, Hospital Admissions, and Mortality: A Meta-Analysis. *COPD*. 2016; 26: 1-9.
- Dibben C, Clemens T. Place of work and residential exposure to ambient air pollution and birth outcomes in Scotland, using geographically fine pollution climate mapping estimates. *Environ Res* 2015; 140: 535-541.
- Dimakopoulou K, Samoli E, Beelen R et al. Air Pollution and Nonmalignant Respiratory Mortality in 16 Cohorts within the ESCAPE Project. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014; 189(6):684-696.
- Dominici F, McDermott A, Daniels M et al. Revised analyses of the National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study: mortality among residents of 90 cities. Boston, MA: Health Effects Institute. 2003; 9-24.
- Dong G, Chen T, Liu M et al. Gender differences and effect of air pollution on asthma in children with and without allergic predisposition: Northeast Chinese Children Health Study. *PloS ONE*. 2011; 6(7):e22470.
- Dong GH, Zhang P, Sun B et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Respiratory Disease Mortality in Shenyang, China: A 12-Year Population-Based Retrospective Cohort Study. *Respiration* 2012; 84:360–368.
- Dong G, Qian Z, Wang J et al. Associations between ambient air pollution and prevalence of stroke and cardiovascular diseases in 33 Chinese communities. *Atmospheric Environment*. 2013; 77: 968-973.
- Dong GH, Qian ZM, Xaverius PK et al. Association between long-term air pollution and increased blood pressure and hypertension in China. *Hypertension*. 2013; 61:578-584.
- Dong GH, Qian ZM, Trevathan E et al. Air pollution associated hypertension and increased blood pressure may be reduced by breastfeeding in Chinese children: the Seven Northeastern Cities Chinese Children's Study. *International Journal of Cardiology*. 2014; 176(3):956-961.
- Dong GH, Wang J, Zeng XW et al. Interactions Between Air Pollution and Obesity on Blood Pressure and Hypertension in Chinese Children. *Epidemiology*. 2015; 26(5):740-747.
- Ebisu K. et al. "Airborne Pm_{2.5} Chemical Components and Low Birth Weight in the Northeastern and Mid-Atlantic Regions of the United States." *Environmental Health Perspectives* 120, no. 12 (2012): 1746-1752

- Estarlich M, Ballester F, Davdand P, Llop S, Esplugues A, Fernández-Somoano A, Lertxundi A, Guxens M, Basterrechea M, Tardón A, Sunyer J, Iñiguez C. Exposure to ambient air pollution during pregnancy and preterm birth: A Spanish multicenter birth cohort study. *Environ Res.* 2016; 147: 50-58.
- Eze IC, Schaffner E, Fischer E et al. Long-term air pollution exposure and diabetes in a population-based Swiss cohort. *Environment International.* 2014; 70:95-105.
- Eze IC, Hemkens LG, Bucher HC et al. Association between ambient air pollution and diabetes mellitus in Europe and North America: systematic review and meta-analysis. *Environmental Health Perspectives.* 2015; 123(5):381-9.
- Faustini A et al. Air pollution and multiple acute respiratory outcomes. *European Respiratory Journal.* 2013;42: 304-313.
- Faustini, A, Rapp, R and ForastiereF. Nitrogen dioxide and mortality: review and meta-analysis of long-term studies. *The European Respiratory Journal.* 2014; 44:744–753.
- Filleul L, Rondeau V, Vandentorren S et al. Twenty Five Year Mortality and Air Pollution: Results from the French Paarc Survey. *Occupational and Environmental Medicine.* 2005; 62(7):453-60.
- Fischer PH, Marra M, Ameling CB et al. Air Pollution and Mortality in Seven Million Adults: The Dutch Environmental Longitudinal Study (DUELS). *Environmental Health Perspectives.* 2015; 123(7):697-704.
- Foraster M, Basagaña X, Aguilera I et al. Association of long-term exposure to traffic-related air pollution with blood pressure and hypertension in an adult population-based cohort in Spain (the REGICOR Study). *Environmental Health Perspectives.* 2014; 122:404-411.
- Foraster M, Künzli N, Aguilera I et al. High Blood Pressure and Long-Term Exposure to Indoor Noise and Air Pollution from Road Traffic. *Environmental Health Perspectives.* 2014; 122:1193–1200.
- Fuks KB, Weinmayr G, Foraster M et al. Arterial Blood Pressure and Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution: An Analysis in the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (ESCAPE). *Environmental Health Perspectives.* 2014; 122(9):896-905.
- Gan WQ, Koehoorn M, Davies HW et al. Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and the Risk of Coronary Heart Disease Hospitalization and Mortality. *Environmental Health Perspectives.* 2011; 119:501-507.
- Gan WQ, Fitzgerald JM, Carlsten C et al. Associations of Ambient Air Pollution with Chronic Obstructive Pulmonary Disease Hospitalization and Mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2013; 187(7):721-727.
- Gasana J, Dillikar D, Mandy A et al. Motor vehicle air pollution and asthma in children: A meta-analysis. *Environ Res.* 2012; 117: 36-45.
- Gauderman WJ, Avol E, Lurmann F et al. Childhood asthma and exposure to traffic and nitrogen dioxide. *Epidemiology.* 2015; 16:737-743.
- Gavinier S, Nascimento L. Air pollutants and hospital admissions due to stroke. *Revista Ambiente & Água.* 2014; 9 (3): 390-401.
- Gehring U, Heinrich J, Krämer U et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Cardiopulmonary Mortality in Women. *Epidemiology.* 2006; 17(5):545-551.
- Gehring U, Wijga AH, Brauer M et al. Traffic-related air pollution and the development of asthma and allergies during the first 8 years of life. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181(6):596-603.
- Gehring, U. et al. "Traffic-Related Air Pollution, Preterm Birth and Term Birth Weight in the PIAMA Birth Cohort Study." *Environ Res* 111, no. 1 (2011): 125-35
- Gehring, U. et al. "Impact of Noise and Air Pollution on Pregnancy Outcomes." *Epidemiology* 25, no. 3 (2014): 351-8
- Gehring U, Beelen R, Eeftens M et al. Particulate Matter Composition and Respiratory Health: The PIAMA Birth Cohort Study. *Epidemiology.* 2015; 26(3):300-309.

- Gehring U, Wijga A, Hoek G et al. Exposure to air pollution and development of asthma and rhinoconjunctivitis throughout childhood and adolescence: a population-based birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2015; 3(12):933-942.
- Ghosh, J. K. et al. "Assessing the Influence of Traffic-Related Air Pollution on Risk of Term Low Birth Weight on the Basis of Land-Use-Based Regression Models and Measures of Air Toxics." *Am J Epidemiol* 175, no. 12 (2012): 1262-74
- Goggins WB, Chan EY, Yang CY. Weather, pollution, and acute myocardial infarction in Hong Kong and Taiwan. *International Journal of Cardiology.* 2013; 20;168(1):243-9.
- Grineski SE, Staniswallis JG, Bulathsinhala P, Peng Y, and Gill TE. 2011. Hospital admissions for asthma and acute bronchitis in El Paso, Texas: do age, sex, and insurance status modify the effects of dust and low wind events? *Environ Res* 111:1148–58.
- Hamra GB, Laden F, Cohen AJ et al. Lung Cancer and Exposure to Nitrogen Dioxide and Traffic: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental Health Perspectives.* 2015; 123(11):1107-12.
- Han MH, Yi HJ, Kim YS et al. Effect of seasonal and monthly variation in weather and air pollution factors on stroke incidence in Seoul, Korea. *stroke.* 2015; 46 (4): 927-35.
- Hansen, C; Neller, A; Williams, G; Simpson, R. (2006). Maternal exposure to low levels of ambient air pollution and preterm birth in Brisbane, Australia. *BJOG* 113: 935-941.
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1471-0528.2006.01010.x>
- Hansen AB, Ravnskær L, Loft S et al. Long-term exposure to fine particulate matter and incidence of diabetes in the Danish Nurse Cohort. *Environment International.* 2016; 91:243-250.
- Hao H, Chang HH, Holmes HA, Mulholland JA, Klein M, Darow LA, Strickland MJ. Air Pollution and Preterm Birth in the U.S. State of Georgia (2002-2006): Associations with Concentrations of 11 Ambient Air Pollutants Estimated by Combining Community Multiscale Air Quality Model (CMAQ) Simulations with Stationary Monitor Measurements. *Environ Health Perspect.* 2016; 124 (6): 875-880.
- Hart JE, Garshick E, Dockery DW et al. Long-Term Ambient Multipollutant Exposures and Mortality. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2011; 183(1):73-78.
- Hart JE, Spiegelman D, Beelen R et al. Long-Term Ambient Residential Traffic-Related Exposures and Measurement Error-Adjusted Risk of Incident Lung Cancer in the Netherlands Cohort Study on Diet and Cancer. *Environmental Health Perspectives.* 2015; 123(9):860-6.
- Hartiala J, Breton CV, Tang WH et al. Ambient Air Pollution Is Associated With the Severity of Coronary Atherosclerosis and Incident Myocardial Infarction in Patients Undergoing Elective Cardiac Evaluation. *Journal of the American Heart Association.* 2016; 28;5(8).
- Hasunuma H, Ishimaru Y, Yoda Y et al. Decline of Ambient Air Pollution Levels Due to Measures to Control Automobile Emissions and Effects on the Prevalence of Respiratory and Allergic Disorders among Children in Japan. *Environ Res.* 2014; 131:111-118.
- Heinrich J, Thiering E, Rzehak P et al. Long-term exposure to NO₂ and PM10 and all-cause and cause-specific mortality in a prospective cohort of women. *Occupational Environmental Medicine.* 2013; 70:179-186.
- Hjortebjerg D, Andersen AM, Ketzel M, Pedersen M, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M. Associations between maternal exposure to air pollution and traffic noise and newborn's size at birth: A cohort study. *Environ Int.* 2016 Oct;95:1-7. doi: 10.1016/j.envint.2016.07.003. Epub 2016 Jul 27. PubMed PMID: 27475729.
- Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S et al. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *The Lancet.* 2002; 360(9341):1203–1209.
- Hoek G, Krishnan RM, Beelen R et al. Long-term air pollution exposure and cardio-respiratory mortality: a review. *Environmental Health.* 2013; 12(1):43.
- Huang C, Nichols C, Liu Y, Zhang Y, Liu X, Gao S, Li Z, Ren A. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: a natural experiment study. *Popul Health Metr.* 2015; 13: 17.
- Hystad P, Demers PA, Johnson KC et al. Long-Term Residential Exposure to Air Pollution and Lung Cancer Risk. *Epidemiology.* 2013; 24(5): 762-72.

- Jacquemin B, Siroux V, Sanchez M et al. Ambient Air Pollution and Adult Asthma Incidence in Six European Cohorts (ESCAPE). *Environ Health Perspect.* 2015; 123(6):613-621.
- Jacquemin B, Sunyer J, Forsberg B et al. Home Outdoor No₂ and New Onset of Self-Reported Asthma in Adults. *Epidemiology.* 2009; 20(1):119-126.
- Jalaludin, B; Mannes, T; Morgan, G; Lincoln, D; Sheppeard, V; Corbett, S. (2007). Impact of ambient air pollution on gestational age is modified by season in Sydney, Australia. *Environ Health* 6: 16. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-6-16>
- Janghorbani M, Momeni F & Mansourian M. Systematic Review and Metaanalysis of Air Pollution Exposure and Risk of Diabetes. *European Journal of Epidemiology.* 2014; 29(4):231-42.
- Janssen N, Brunekreef B, van Vliet P et al. The Relationship between Air Pollution from Heavy Traffic and Allergic Sensitization, Bronchial Hyperresponsiveness, and Respiratory Symptoms in Dutch Schoolchildren. *Environmental Health Perspectives.* 2003; 111(12):1512-1518.
- Jerrett M, Shankardass K, Berhane K et al. Traffic-related air pollution and asthma onset in children: A prospective cohort study with individual exposure measurement. *Environ Health Perspect.* 2008; 116(10):1433-1438.
- Jerrett M, Finkelstein MM, Brook JR et al. A Cohort Study of Traffic-Related Air Pollution and Mortality in Toronto, Ontario, Canada. *Environmental Health Perspectives.* 2009; 117:772-777.
- Jerrett M, Burnett MT, Beckerman BS et al. Spatial Analysis of Air Pollution and Mortality in California. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2013; 188(5):593-599.
- Jiang, LL; Zhang, YH; Song, GX; Chen, GH; Chen, BH; Zhao, NQ; Kan, HD. (2007). A time series analysis of outdoor air pollution and preterm birth in Shanghai, China. *Biomed Environ Sci* 20: 426-431.
- Johnson S, Bobb JF, Ito K, Savitz DA, Elston B, Shmool JL, Dominici F, Ross Z, Clougherty JE, Matte T. Ambient Fine Particulate Matter, Nitrogen Dioxide, and Preterm Birth in New York City. *Environ Health Perspect.* 2016 Aug;124(8):1283-90. doi: 10.1289/ehp.1510266. Epub 2016 Feb 5. PubMed PMID: 26862865; PubMed Central PMCID: PMC4977049.
- Kashima, S. et al. "Residential Proximity to Heavy Traffic and Birth Weight in Shizuoka, Japan." *Environ Res* 111, no. 3 (2011): 377-87
- Katanoda K, Sobue T, Satoh H et al. An Association Between Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Mortality From Lung Cancer and Respiratory Diseases in Japan. *Journal of Epidemiology.* 2011; 21 (2): 132-143.
- Katsoulis M, Dimakopoulou K, Pedeli X et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and cardiovascular health in a Greek cohort study. *Science of The Total Environment.* 2014; 15 (490): 934-40.
- Ko FW, Tam W, Wong TW et al. Temporal relationship between air pollutants and hospital admissions for chronic obstructive pulmonary disease in Hong Kong. *Thorax.* 2007; 62: 780-785.
- Krämer U Herder C, Sugiri D et al. Traffic-Related Air Pollution and Incident Type 2 Diabetes: Results from the Salia Cohort Study. *Environmental Health Perspectives.* 2010; 118(9): 1273-9.
- Krewski D, Burnett RT, Goldberg MS et al. Reanalysis of the Harvard Six Cities Study and the American Cancer Society Study of particulate air pollution and mortality. Boston. Research Report (Health Effects Institute). 2000.
- Krewski D, Jerrett M, Burnett RT et al. Extended follow-up and spatial analysis of the American Cancer Society study linking particulate air pollution and mortality. Boston, Research Report (Health Effects Institute). 2009.
- Lanzinger S, Schneider A, Breitner S et al. Associations between ultrafine and fine particles and mortality in five central European cities - Results from the UFIREG study. *Environment International.* 2016; 88: 44-52.
- Larrieu S, Jusot JF, Blanchard M et al. Short term effects of air pollution on hospitalizations for cardiovascular diseases in eight French cities: The PSAS program. *Science of The Total Environment.* 2007; 387(1-3): 105-112.

- Laurent, O; Wu, J; Li, L; Chung, J; Bartell, S. (2013). Investigating the association between birth weight and complementary air pollution metrics: a cohort study. *Environ Health* 12: 18. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-12-18>
- Laurent O, Hu J, Li L, Cockburn M, Escobedo L, Kleeman MJ, Wu J. Sources and contents of air pollution affecting term low birth weight in Los Angeles County, California, 2001-2008. *Environ Res* 2014; 134: 488-495.
- Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, Escobedo L, Wu J. A Statewide Nested Case-Control Study of Preterm Birth and Air Pollution by Source and Composition: California, 2001-2008. *Environ Health Perspect*. 2016 Sep;124(9):1479-86. doi: 10.1289/ehp.1510133. Epub 2016 Feb 19. PubMed PMID: 26895492; PubMed Central PMCID: PMC5010414.
- Laurent O, Hu J, Li L, Kleeman MJ, Bartell SM, Cockburn M, Escobedo L, Wu J. Low birth weight and air pollution in California: Which sources and components drive the risk? *Environ Int*. 2016 Jul-Aug;92-93:471-7. doi: 10.1016/j.envint.2016.04.034. Epub 2016 May 8. PubMed PMID: 27164556.
- Lavigne E, Yasseen AS 3rd, Stieb DM, Hystad P, van Donkelaar A, Martin RV, Brook JR, Crouse DL, Burnett RT, Chen H, Weichenthal S, Johnson M, Villeneuve PJ, Walker M. Ambient air pollution and adverse birth outcomes: Differences by maternal comorbidities. *Environ Res*. 2016; 148: 457-466.
- Lazarevic N, Dobson AJ, Barnett AG et al. Long-term ambient air pollution exposure and self-reported morbidity in the Australian Longitudinal Study on women's Health: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2015; 5(10): e008714.
- Lee, BE; Ha, EH; Park, HS; Kim, YJ; Hong, YC; Kim, H; Lee, JT. (2003). Exposure to air pollution during different gestational phases contributes to risks of low birth weight. *Hum Reprod* 18: 638-643.<http://dx.doi.org/10.1093/humrep/deg102>
- Lee SL, Wong WH, Lau YL. 2006. Association between air pollution and asthma admission among children in Hong Kong. *Clin. Exp. Allergy* 36:1138-46.
- Lee WH, Choo JY, Son JY et al. Association between long-term exposure to air pollutants and prevalence of cardiovascular disease in 108 South Korean communities in 2008-2010: A cross-sectional study. *Science of the Total Environment*. 2016; 565:271-8.
- Li C, Fang D, Xu D et al. Main air pollutants and diabetes-associated mortality: a systematic review and meta-analysis. *European Journal of Endocrinology*. 2014; 171(5):R183-90.
- Li H, Chen R, Meng X et al. Short-term exposure to ambient air pollution and coronary heart disease mortality in 8 Chinese cities. *International Journal of Cardiology*. 2015; 197:265-70.
- Linn WS, Szlagacic Y, Gong H et al. Air pollution and daily hospital admissions in metropolitan Los Angeles. *Environ Health Perspect*. 2000; 108(5):427-434.
- Lipfert FW, Perry Jr HP, Miller JP et al. The Washington University-EPRI Veterans' Cohort Mortality Study: preliminary results. *Inhalation Toxicology*. 2000; 12(sup4):41-73.
- Lipfert FW, Baty JD, Miller JP et al. PM2.5 Constituents and Related Air Quality Variables As Predictors of Survival in a Cohort of U.S. Military Veterans. *Inhalation Toxicology*. 2006; 18(9):645-657.
- Lipfert FW, Wyzga RE, Batyc JD et al. Traffic density as a surrogate measure of environmental exposures in studies of air pollution health effects: Long-term mortality in a cohort of US veterans. *Atmospheric Environment*. 2006; 40(1):154–169.
- Lipsett MJ, Ostro BD, Reynolds P et al. Long-Term Exposure to Air Pollution and Cardiorespiratory Disease in the California Teachers Study Cohort. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2011; 184(7):828-835.
- Liu, S; Krewski, D; Shi, Y; Chen, Y; Burnett, RT. (2003). Association between gaseous ambient air pollutants and adverse pregnancy outcomes in Vancouver, Canada. *Environ Health Perspect* 111: 1773-1778.

- Liu Y, Chen X, Huang S et al. Association between Air Pollutants and Cardiovascular Disease Mortality in Wuhan, China. *Int J Environ Res Public Health* 2015; 12 (4): 3506-3516.
- Liu F, Zhao Y, Liu YQ et al. Asthma and asthma related symptoms in 23,326 Chinese children in relation to indoor and outdoor environmental factors: the Seven Northeastern Cities (SNEC) Study. *Sci Total Environ.* 2014; 497-498:10-17.
- Liu W, Huang C, Hu Y et al. Associations of gestational and early life exposures to ambient air pollution with childhood respiratory diseases in Shanghai, China: A retrospective cohort study. *Environment International.* 2016;92-93:284-93.
- Macintyre E, Brauer M, Melén E et al. GSTP1 and TNF gene variants and associations between air pollution and incident childhood asthma: The traffic, asthma and genetics (TAG) study. *Environ Health Perspect.* 2014; 122(4):418-424.
- Maheswaran R, Pearson T, Smeeton NC et al. Impact of Outdoor Air Pollution on Survival After Stroke: Population-Based Cohort Study. *Stroke.* 2010; 41: 869-877.
- Maheswaran R, Pearson T, Beevers SD et al. Air Pollution and Subtypes, Severity and Vulnerability to Ischemic stroke—A Population Based Case-Crossover Study. *PLoS ONE.* 2016; 11(6):e0158556.
- Mann JK, Tager IB, Lurmann F et al. Air pollution and hospital admissions for ischemic heart disease in persons with congestive heart failure or arrhythmia. *Environmental Health Perspectives.* 2002; 110(12):1247-1252.
- Maroziene, L; Grazuleviciene, R. (2002). Maternal exposure to low-level air pollution and pregnancy outcomes: A population-based study. *Environ Health* 1: 6. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-1-6>
- McConnell R, Islam T, Shankardass K et al. Childhood incident asthma and traffic-related air pollution at home and school. *Environmental Health Perspectives.* 2010; 118(7):1021–1026.
- Meng X, Wang C, Cao D et al. Short-term effect of ambient air pollution on COPD mortality in four Chinese cities. *Atmospheric Environment.* 2013; 149–154.
- Mills IC, Atkinson RW, Kang S et al. Quantitative systematic review of the associations between short-term exposure to nitrogen dioxide and mortality and hospital admissions. *BMJ Open.* 2015; 5(5):e006946.
- Mills IC, Atkinson RW, Anderson HR et al. Distinguishing the associations between daily mortality and hospital admissions and nitrogen dioxide from those of particulate matter: a systematic review and metaanalysis. *BMJ Open.* 2016; 6:e010751.
- Milojevic A, Wilkinson P, Armstrong B. short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart.* 2014; 100(14): 1093-8.
- Modig L, Torén K, Janson C et al. Vehicle exhaust outside the home and onset of asthma among adults. *Eur Respir J.* 2009; 33(6):1261-1267.
- Mölter A, Simpson A, Berdel D et al. A multicentre study of air pollution exposure and childhood asthma prevalence: the ESCAPE project. *European Respiratory Journal.* 2015; 45(3):610-624.
- Moolgavkar, SH. Air pollution and daily mortality in two U.S. counties: season-specific analyses and exposure-response relationships. *Inhal Toxicol.* 2003; 15(9):877-907.
Air pollution and daily deaths and hospital admissions in Los Angeles and Cook counties. In Revised Analyses of the National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study, Part II (pp. 183-198). Boston, MA: Health Effects Institute.
- Moolgavkar SH et al. Time-series analyses of air pollution and mortality in the United States: A subsampling approach. *Environmental Health Perspectives.* 2013; 121: 73-78.
- Morello-Frosch, R; Jesdale, BM; Sadd, JL; Pastor, M. (2010). Ambient air pollution exposure and full-term birth weight in California. *Environ Health* 9: 44. <http://dx.doi.org/10.1186/1476-069X-9-44>
- Mustafic HP, Jabre C, Caussin MH et al. Main Air Pollutants and Myocardial Infarction: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of the American Medical Association.* 2012; 307(7):713-21.

- Naess O, Nafstad P, Aamodt G et al. Relation between concentration of air pollution and cause-specific mortality: four-year exposures to nitrogen dioxide and particulate matter pollutants in 470 neighborhoods in Oslo, Norway. *Am J Epidemiol.* 2007; 165:435-443.
- Nishimura KK, Galanter JM, Roth LA et al. Early-life air pollution and asthma risk in minority children: The GALA II and SAGE II studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013; 188(3):309-318.
- Nuvolone D, Balzi D, Chini M, Scala D, Giovannini F, Barchielli A. Short-term association between ambient air pollution and risk of hospitalization for acute myocardial infarction: results of the cardiovascular risk and air pollution in Tuscany (RISCAT) study. *Am J Epidemiol.* 2011 Jul 1;174(1):63-71.
- Nyberg F, Gustavsson P, Järup L et al. Urban Air Pollution and Lung Cancer in Stockholm. *Epidemiology.* 2000; 11(5): 487-95.
- Oftedal B, Nystad W, Brunekreef B et al. Long-term traffic-related exposures and asthma onset in schoolchildren in Oslo, Norway. *Environ Health Perspect.* 2009; 117(5):839-844.
- Olsson, D; Ekström, M; Forsberg, B. (2012). Temporal variation in air pollution concentrations and preterm birth-a population based epidemiological study. *Int J Environ Res Public Health* 9: 272-285. <http://dx.doi.org/10.3390/ijerph9010272>
- Pan G, Zhang S, Feng Y et al. Air pollution and children's respiratory symptoms in six cities of Northern China. *Respiratory Medicine.* 2010; 104(12):1903–1911.
- Panasevich S, Håberg SE, Aamodt G, London SJ, Stigum H, Nystad W, Nafstad P. Association between pregnancy exposure to air pollution and birth weight in selected areas of Norway. *Arch Public Health.* 2016; 74: 26.
- Pedersen M, Giorgis-Allemand L, Bernard C et al. Ambient Air Pollution and Low Birthweight: A European Cohort Study (Escape). *The Lancet. Respiratory Medicine.* 2013; 1(9):695-704.
- Perez L et al. Associations of daily levels of PM10 and NO₂ with emergency hospital admissions and mortality in Switzerland: Trends and missed prevention potential over the last decade. *Environmental Research.* 2015 Jul;140:554-61.
- Poloniecki JD, Atkinson RW, de Leon AP et al. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day's air pollution in London, UK. *Occupational and Environmental Medicine.* 1997; 54(8):535-40.
- Pope CA III, Burnett RT, Thun MJ et al. Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-Term Exposure to Fine Particulate Air Pollution. *JAMA (Journal of the American Medical Association).* 2002; 287(9):1132-1141.
- Qian Z, Liang S, Yang S, Trevathan E, Huang Z, Yang R, Wang J, Hu K, Zhang Y, Vaughn M, Shen L, Liu W, Li P, Ward P, Yang L, Zhang W, Chen W, Dong G, Zheng T, Xu S, Zhang B. Ambient air pollution and preterm birth: A prospective birth cohort study in Wuhan, China. *Int J Hyg Environ Health.* 2016; 219 (2): 195-203. doi: 10.1016/j.ijheh.2015.11.003. Epub 2015 Nov 19.
- Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Ketzel M et al. Long-Term Exposure to Traffic-Related Air Pollution and Diabetes-Associated Mortality: A Cohort Study. *Diabetologia.* 2013; 56(1): 36-46.
- Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Hvidberg M et al. Lung Cancer Incidence and Long-Term Exposure to Air Pollution from Traffic. *Environmental Health Perspectives.* 2011; 119(6):860-865.
- Raaschou-Nielsen O, Andersen ZJ, Beelen R et al. Air Pollution and Lung Cancer Incidence in 17 European Cohorts: Prospective Analyses from the European Study of Cohorts for Air Pollution Effects (Escape). *Lancet Oncology.* 2013; 14(9):813-822.
- Ranzi A, Porta D, Badaloni C et al. Exposure to Air Pollution and Respiratory Symptoms During the First 7 Years of Life in an Italian Birth Cohort. *Occup Environ Med.* 2014; 71(6):430-436.
- Rosenlund M, Picciotto S, Forastiere F et al. Traffic-Related Air Pollution in Relation to Incidence and Prognosis of Coronary Heart Disease. *Epidemiology.* 2008;19(1):121-8.
- Sahsuvaroglu T, Jerrett M, Sears M et al. Spatial analysis of air pollution and childhood asthma in Hamilton, Canada: comparing exposure methods in sensitive subgroups. *Environmental Health.* 2009; 8:14.

- Salam, MT; Millstein, J; Li, YF; Lurmann, FW; Margolis, HG; Gilliland, FD. (2005). Birth outcomes and prenatal exposure to ozone, carbon monoxide, and particulate matter: Results from the Children's Health Study. *Environ Health Perspect* 113: 1638-1644.
<http://dx.doi.org/10.1289/ehp.8111>
- Samoli E et al. Short-term effects of nitrogen dioxide on mortality: An analysis within the APHEA project. *European Respiratory Journal*. 2006; 27: 1129-1137.
- Sauerzapf V, Jones AP & Cross J. Environmental factors and hospitalisation for chronic obstructive pulmonary disease in a rural county of England. *Journal of Epidemiology and Community Health*. 2009; 63:324–328.
- Sbihi H, Tamburic L, Koehoorn M et al. Perinatal air pollution exposure and development of asthma from birth to age 10 years. *Eur Respir J*. 2016 Apr;47(4):1062-71.
- Schikowski T, Sugiri D, Ranft U et al. Long-term air pollution exposure and living close to busy roads are associated with COPD in women. *Respir Res*. 2005; 6(1):152-161.
- Schikowski T, Adam M, Marcon A et al. Association of ambient air pollution with the prevalence and incidence of COPD. *Eur Respir J*. 2014; 44(3):614-626.
- Shah AS, Lee KK, Mcallester DA et al. Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2015; 24 (350): h1295.
- Shima M, Adachi M. Effect of Outdoor and Indoor Nitrogen Dioxide on Respiratory Symptoms in Schoolchildren. *International Journal of Epidemiology*. 2000; 29(5):862-870.
- Shima M, Nitta Y, Ando M et al. Effects of air pollution on the prevalence and incidence of asthma in children. *Arch Environ Health*. 2002; 57(6):529-535.
- Simpson R, Williams G, Petroeschevsky A et al. The short-term effects of air pollution on hospital admissions in four Australian cities. *Aust N Z J Public Health*. 2005; 29: 213-221.
- Simpson, R; Williams, G; Petroeschevsky, A; Best, T; Morgan, G; Denison, L; Hinwood, A; Neville, G; Neller, A. (2005b). The short-term effects of air pollution on daily mortality in four Australian cities. *Aust N Z J Public Health* 29: 205-212. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1467-842X.2005.tb00758.x>
- Son JY, Lee JT, Park YH et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions in Korea. *Epidemiology*. 2013; 24:545-554.
- Son J, Kim H, Bell M. Does urban land-use increase risk of asthma symptoms? *Environ Res*. 2015; 142:309-318.
- Sørensen M, Lühdorf P, Ketzel Met al. Combined effects of road traffic noise and ambient air pollution in relation to risk for stroke? *Environmental Research*. 2014; 133: 49-55.
- Stafoggia M, Cesaroni G, Peters A et al. Long-term exposure to ambient air pollution and incidence of cerebrovascular events: results from 11 European cohorts within the ESCAPE project. *Environmental Health Perspectives*. 2014; 122(9): 919-25.
- Stieb DM, Judek S, and Burnett RT. Meta-analysis of time-series studies of air pollution and mortality: Effects of gases and particles and the influence of cause of death, age, and season. *Journal of the Air & Waste Management Association*. 2002; 52: 470-484.
- Stieb DM, Judek S, and Burnett RT. Meta-analysis of time-series studies of air pollution and mortality: update in relation to the use of generalized additive models. *Journal of the Air & Waste Management Association*. 2003; 53:258–61.
- Stieb DM et al. A new multipollutant, no-threshold air quality health index based on short-term associations observed in daily time-series analyses. *Journal of the Air and Waste Management Association* (1990-1992). 2008; 58: 435-450.
- Stieb et al. "Ambient Air Pollution, Birth Weight and Preterm Birth: A Systematic Review and Meta-Analysis." *Environ Res* 117, (2012): 100-11.
- Stieb DM, Chen L, Hystad P, Beckerman BS, Jerrett M, Tjepkema M, Crouse DL, Omariba DW, Peters PA, van Donkelaar A, Martin RV, Burnett RT, Liu S, Smith-Doiron M, Dugandzic RM. A national study of the association between traffic-related air pollution and adverse pregnancy outcomes in Canada, 1999-2008. *Environ Res*. 2016; 148: 513-526.

- Su C, Hampel R, Franck U. Assessing responses of cardiovascular mortality to particulate matter air pollution for pre-, during- and post-2008 Olympics periods. *Environmental Research.* 2015; 142: 112-122.
- Svendsen E, Gonzales M, Mukerjee S et al. Gis-Modeled Indicators of Traffic-Related Air Pollutants and Adverse Pulmonary Health among Children in El Paso, Texas. *Am J Epidemiol.* 2012; 176Suppl(7):S131-41.
- Taj T, Jakobsson K, Stroh E et al. Air pollution is associated with primary health care visits for asthma in Sweden: A case-crossover design with a distributed lag non-linear model. *Spat Spatiotemporal Epidemiol.* 2016; 17:37-44.
- Takenoue Y, Kaneko T, Miyamae T et al. The influence of outdoor NO₂ exposure on asthma in childhood: Meta-analysis. *Pediatrics International.* 2012; 54(6):762-769.
- Tam WW, Wong TW, Wong AH. Association between air pollution and daily mortality and hospital admission due to ischaemic heart diseases in Hong Kong. *Atmospheric Environment.* 2015; 120: 360-368.
- Tango, T. Effect of Air-Pollution on Lung-Cancer - a Poisson Regression-Model Based on Vital-Statistics. *Environmental Health Perspectives.* 1994; 102:41-45.
- Tétreault L, Doucet M, Gamache P et al. Childhood Exposure to Ambient Air Pollutants and the Onset of Asthma: An Administrative Cohort Study in Québec. *Environ Health Perspect.* 2016; 124(8):1276-1282.
- Thach T, Wonga C, Chana K et al. Air pollutants and health outcomes: Assessment of confounding by influenza. *Atmospheric Environment.* 2010; 44 (11): 1437–1442.
- To T, Feldman L, Simatovic J. Health risk of air pollution on people living with major chronic diseases: a Canadian population-based study. *BMJ Open.* 2015; 5 (9): e009075.
- Tong L, Li K & Zhou Q. The association between air pollutants and morbidity for diabetes and liver diseases modified by sexes, ages, and seasons in Tianjin, China. *Environmental Science and Pollution Research International.* 2015; 22(2):1215-9.
- Tonne C & Wilkinson P. Long-term exposure to air pollution is associated with survival following acute coronary syndrome. *European Heart Journal.* 2013; 34(17):1306-11.
- Tonne C, Halonen JI, Beevers SD et al. Long-term traffic air and noise pollution in relation to mortality and hospital readmission among myocardial infarction survivors. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 2015; 219(1):72-8.
- Trasande, L. et al. "Exploring Prenatal Outdoor Air Pollution, Birth Outcomes and Neonatal Health Care Utilization in a Nationally Representative Sample." *J Expo Sci Environ Epidemiol* 23, no. 3 (2013): 315-21.
- Tsai, SS; Goggins, WB; Chiu, HF; Yang, CY. (2003). Evidence for an association between air pollution and daily stroke admissions in Kaohsiung, Taiwan. *stroke* 34: 2612-2616.
- Turin TC, Kita Y, Rumana N et al. Short-term exposure to air pollution and incidence of stroke and acute myocardial infarction in a Japanese population. *Neuroepidemiology.* 2012; 38: 84-92.
- Turner MC, Jerrett M, Pope III CA et al. Long-Term Ozone Exposure and Mortality in a Large Prospective Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 2015; 193(10):1134-42.
- van den Hooven, E. H. et al. "Air Pollution Exposure During Pregnancy, Ultrasound Measures of Fetal Growth, and Adverse Birth Outcomes: A Prospective Cohort Study." *Environ Health Perspect* 120, no. 1 (2012): 150-6.
- Villeneuve PJ, Jerrett M, Brenner D et al. A Case-Control Study of Long-Term Exposure to Ambient Volatile Organic Compounds and Lung Cancer in Toronto, Ontario, Canada. *American Journal of Epidemiology.* 2014; 179(4): 443-451.
- Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M et al. Air Pollution and Risk of Lung Cancer in a Prospective Study in Europe. *International Journal of Cancer.* 2006; 119(1):169-174.

- Vineis P, Hoek G, Krzyzanowski M et al. Lung Cancers Attributable to Environmental Tobacco Smoke and Air Pollution in Non-Smokers in Different European Countries: A Prospective Study. *Environmental Health.* 2007; 6:7.
- von Klot S, Peters A, Aalto P et al. Ambient air pollution is associated with increased risk of hospital cardiac readmissions of myocardial infarction survivors in five European cities. *Circulation.* 2005; 112:3073-3079.
- Wang B, Xu D, Jing Z et al. Effect of long-term exposure to air pollution on type 2 diabetes mellitus risk: a systemic review and meta-analysis of cohort studies. *European Journal of Endocrinology.* 2014; 171(5):R173-82.
- Wang X, Kindzierski W, Kaul P. Air Pollution and Acute Myocardial Infarction Hospital Admission in Alberta, Canada: A Three-Step Procedure Case-Crossover Study. *PLoS One.* 2015; 13;10(7):e0132769.
- Wang X, Kindzierski W, Kaul P. Comparison of transient associations of air pollution and AMI hospitalisation in two cities of Alberta, Canada, using a case-crossover design. *BMJ Open.* 2015; 5:e009169.
- Wang XD, Zhang XM, Zhuang SW et al. Short-term effects of air pollution on acute myocardial infarctions in Shanghai, China, 2013-2014. *Journal of Geriatric Cardiology.* 2016; 13(2):132-7.
- Wellenius, GA; Schwartz, J; Mittleman, MA. (2005). Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries. *stroke* 36: 2549-2553.
- Wellenius GA, Burger MR, Coull BA et al. Ambient air pollution and the risk of acute ischemic stroke. *Archives of Internal Medicine.* 2012; 172: 229-234.
- Wilhelm, M. et al. "Traffic-Related Air Toxics and Term Low Birth Weight in Los Angeles County, California." *Environ Health Perspect* 120, no. 1 (2012): 132-8.
- Wong C, Yang L, Thach T et al. Modification by influenza on health effects of air pollution in Hong Kong. *Environ Health Perspect.* 2009; 117(2):248-253.
- Wong et al. Part 5. Public health and air pollution in Asia (PAPA): A combined analysis of four studies of air pollution and mortality. In *Public Health and Air Pollution in Asia (PAPA): Coordinated Studies of Short-Term Exposure to Air Pollution and Daily Mortality in Four Cities.* Boston, MA: Health Effects Institute. 2010. pp. 377-418. ISSN 1041-5505
- Wu, J; Wilhelm, M; Chung, J; Ritz, B. (2011a). Comparing exposure assessment methods for traffic-related air pollution in an adverse pregnancy outcome study. *Environ Res* 111: 685-692. <http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2011.03.008>
- Xiang H, Mertz KJ, Arena VC et al. Estimation of short-term effects of air pollution on stroke hospital admissions in Wuhan, China. *PLoS ONE.* 2013; 8: e61168.
- Yang Q, Chen Y, Krewski D et al. Effect of short-term exposure to low levels of gaseous pollutants on chronic obstructive pulmonary disease hospitalizations. *Environ Res.* 2005; 99:99-105.
- Yang WS, Wang X, Deng Q et al. An evidence-based appraisal of global association between air pollution and risk of stroke. *International Journal Cardiology.* 2014; 175(2):307-13.
- Yang WS, Zhao H, Wang X et al. An evidence-based assessment for the association between long-term exposure to outdoor air pollution and the risk of lung cancer. *European Journal of Cancer Prevention.* 2016; 25(3):163-72.
- Yorifuji T, Kashima S, Tsuda T et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and mortality in Shizuoka, Japan. *Occupational and Environmental Medicine.* 2010; 67:111-117.
- Yorifuji T, Kashima S, Tsuda T et al. Long-term exposure to traffic-related air pollution and the risk of death from hemorrhagic stroke and lung cancer in Shizuoka, Japan. *Science of the Total Environment.* 2013; 443:397-402.
- Yorifuji T, Kashima S, Doi H. Outdoor air pollution and term low birth weight in Japan. *Environ Int* 2015; 74: 106-111.
- Young MT, Sandler DP, DeRoo LA et al. Ambient air pollution exposure and incident adult asthma in a nationwide cohort of U.S. women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190(8):914-921.

- Zhang P, Dong G, Sun B et al. Long-Term Exposure to Ambient Air Pollution and Mortality Due to Cardiovascular Disease and Cerebrovascular Disease in Shenyang, China. PLoS ONE. 2011; 6(6):e20827.
- Zhang S, Li G, Tian L et al. Short-term exposure to air pollution and morbidity of COPD and asthma in East Asian area: A systematic review and meta-analysis. Environ Res. 2016; 148:15-23.
- Zheng X-y, Ding H, Jiang L-n et al. Association between Air Pollutants and Asthma Emergency Room Visits and Hospital Admissions in Time Series Studies: A Systematic Review and Meta-Analysis. Plos One. PLoS ONE. 2015; 10(9):e0138146.
- Zheng S, Wang M, Wang S et al. Short-term effects of gaseous pollutants and particulate matter on daily hospital admissions for cardio-cerebrovascular disease in Lanzhou: Evidence from a heavily polluted city in China. International Journal of Environmental Research and Public Health. 2013; 10: 462-477.

5. Inwieweit sind die beiden in den Fragen 2 und 3 benannten Kriterien mit der Vermeidung eines Selektionsbias in Einklang zu bringen?

Für die Literaturrecherche wurde eine klare Aufgabenstellung formuliert und die Publikationen wurden nach vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien ausgewählt. Zur Vermeidung des „Publikationsbias“ wurde auch in sogenannter „grauer Literatur“ nach relevanten Ergebnissen gesucht. Ein klassischer Selektionsbias, wie er für einzelne Beobachtungsstudien eine Rolle spielt (keine zufällige Ziehung der Stichprobe), ist für die vom UBA beauftragte Studie nicht relevant.

Die Definition und die Anwendung von Kriterien zur Bewertung und der Ausschluss von Publikationen, welche diese Kriterien nicht erfüllen, sind bei der Durchführung von systematischen Literaturübersichtsarbeiten unerlässliche und übliche Prozesse und haben keine Verknüpfung mit einem Selektionsbias.

6. Inwiefern rechtfertigt das UBA die Quantifizierung und öffentliche Kommunikation der Anzahl vorzeitiger Todesfälle vor dem Hintergrund, dass das dabei angewandte Verfahren der „Attributablen Fraktion“ dazu als ungeeignet gilt?

Im Rahmen der vom UBA beauftragten Studie wurde die international anerkannte Environmental Burden of Disease-Methode angewendet. Die Methode wurde von der Weltgesundheitsorganisation eingeführt. Die „Population Attributable Fraction“ (PAF) ist ein Bestandteil dieser Gesamtmetode. Die Methode wurde in der Vergangenheit von einer Vielzahl international anerkannter Institutionen zur Berechnung von Krankheitslasten eingesetzt (z. B. GBD 2017 Risk Factor Collaborators, 2018). Sie hat sich bewährt und gilt in der Fachwissenschaft allgemein als anerkannt.

Die WHO hat kürzlich in einer Veröffentlichung zu „Frequently Asked Questions“ in Bezug auf dieses Konzept noch einmal herausgestellt, dass das Konzept und auch die PAF wissenschaftlich begründet sind und die Studien, die dieses Konzept anwenden, in angesehenen Fachzeitschriften mit strengen Qualitätsstandards („peer review“) veröffentlicht wurden. Siehe hierzu www.who.int/quantifying_ehimpacts/faqs/en/.

Die Aussage, dass die PAF-Formel „ungeeignet“ sei, wurde im Wesentlichen von zwei Wissenschaftlern verbreitet, findet sich mit dieser pauschalen Bewertung jedoch in keinen weiteren Veröffentlichungen. Limitationen und Anwendungsbeschränkungen der PAF sind bekannt und wurden in der UBA-Studie entsprechend berücksichtigt. Es gibt daher keinen Grund für die im Übrigen auch mathematisch nicht nachgewiesene Behauptung, die Formel sei grundsätzlich „ungeeignet“ oder „falsch“.

7. Kann das UBA den mathematischen Beweis für die in ihrer jüngsten Stellungnahme (www.umweltbundesamt.de/themen/umweltbundesamt-weist-kritik-an-no2-studie-zurueck) getroffene Aussage erbringen, dass die Methode der „Attributablen Fraktion“ zwar ungeeignet für klassische epidemiologische Studien sei, aber in Environmental-Burden-of-Disease (EBD)-Studien zu korrekten Anzahlen expositionsbedingter vorzeitiger Todesfälle führe (mit ausführlicher mathematischer Herleitung der Formel zu der Anzahl vorzeitiger Todesfälle auf S. 159 im UBA-Bericht zur NO₂-bedingten Krankheitslast in Deutschland)?

Die Beantwortung einer Kleinen Anfrage ist nicht dazu geeignet, eine mathematische Beweisführung darzustellen. Das grundlegende Konzept der Formel zur Berechnung der PAF wurde in Artikeln von Levin sowie Miettinen eingeführt (Levin 1953, Miettinen 1974). Die Formel war und ist dafür bestimmt, aus Erkenntnissen einzelner epidemiologischer Studien (die in der Regel nicht die Gesamtbevölkerung erfassen) Rückschlüsse auf die gesundheitliche Bedeutung von Risikofaktoren für die Gesamtbevölkerung zu ziehen (Darrow and Steenland 2011).

Die Grundlagen und die Herleitung der Formel sowie die kritische Auseinandersetzung mit den Potenzialen und Limitationen der PAF sind gut dokumentiert (siehe z. B. Rockhill, Newman et al. 1998, Murray, Ezzati et al. 2003).

8. War dem UBA zum Zeitpunkt der Abnahme des Gutachtens der Hinweis auf eine methodische Unzulässigkeit des Verfahrens der „Attributablen Fraktion“ bekannt?

Die allgemeinen Limitationen der PAF und die wissenschaftliche Diskussion hinsichtlich der Interpretation von Ergebnissen aus Studien zur attributablen Krankheitslast waren dem UBA vor der Durchführung des Projekts bekannt. Eine „methodische Unzulässigkeit“ der PAF-Formel wurde jedoch in der Wissenschaft in dieser pauschalen Form bislang nicht publiziert und entspricht auch nicht der Ansicht der ganz überwiegenden Mehrheit der Fachwissenschaftler (siehe auch Antwort zu Frage 6).

9. Wann, und wie wurde dem UBA Kritik an dem Verfahren der „Attributablen Fraktion“ das erste Mal bekannt, und warum will das UBA das in der Studie angewandte Verfahren erst jetzt überprüfen lassen (vgl. „Plusminus“ vom 20. Februar 2019)?

Der Mathematiker P. Morfeld hat unmittelbar nach der Veröffentlichung der vom UBA beauftragten Studie seine Kritik zur PAF geäußert. Das UBA hat zur fachlichen Diskussion dieser Kritik im September 2018 ein Fachkolloquium mit Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern auf der Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie durchgeführt. Dort konnte kein Konsens zwischen der Position von Herrn Morfeld und der Position der anderen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern hergestellt werden.

Daraufhin wurden auch die Weltgesundheitsorganisation (WHO) und das Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME) vom UBA gebeten, sich zu dieser Kritik zu äußern. Beide Institutionen sind weltweit führend in der Forschung bezüglich der Berechnung von Krankheitslasten und somit auch bestens vertraut mit der Anwendung der PAF. Das IHME gibt nahezu jährlich Global Burden of Disease-Studien heraus.

Die WHO hat sich, wie in der Antwort zu Frage 6 dargestellt, hierzu bereits öffentlich geäußert und die Anwendbarkeit der PAF-Formel wissenschaftlich begründet. Die Antwort des IHME steht auf Grund der hohen Arbeitsbelastung des Instituts noch aus.

10. Bei welchem Institut hat das UBA hierzu eine Überprüfung beauftragt, und wie, und warum fiel die Wahl auf dieses Institut?

Wendet das Institut das gleiche Verfahren in eigenen Studien selbst an?

Es wird auf die Antwort zu Frage 9 verwiesen.

11. Zu welchen inhaltlichen Themenbereichen gab es an der UBA-Studie im Zuge oder nach seiner Abnahme ggf. Kritik seitens des BMUB oder anderen Stellen innerhalb der Bundesregierung, und welche Konsequenzen hatte diese Kritik ggf. jeweils?

Die Bundesregierung hat keine Kritik geübt.

12. Hat der Auftragnehmer nach erster Vorlage seiner Studie beim UBA bzw. BMUB diese nochmals überarbeitet, und welche Teile waren hiervon ggf. wie, und warum betroffen?

Im Rahmen der Fachbegleitung durch das UBA wurden wie üblich nach erster Vorlage des Abschlussberichts fachliche und redaktionelle Empfehlungen gegeben, die vom Auftragnehmer umgesetzt wurden.

Eine Änderung der Ergebnisse (Zahlen zur Krankheitslast) wurde jedoch weder veranlasst noch durchgeführt. Auch nach Vorlage des Abschlussberichts beim BMU hat es keinen Nachbesserungs- oder Änderungsbedarf am Abschlussbericht gegeben.

