

Aus dem Zentrum für Kardiologie  
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Auswirkung nächtlichen Bahnlärms auf die Endothelfunktion gesunder Probanden

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades der Medizin  
der Universitätsmedizin  
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Pascal Garcia Andreo

Aus Bochum

Mainz, 2022

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

*Meiner Familie*

*In Dankbarkeit*

# Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung .....	1
2	Literaturdiskussion .....	3
2.1	Lärm .....	3
2.1.1	Definition .....	3
2.1.2	Wahrnehmung von Schall .....	3
2.1.3	Einfluss von Lärm auf den Körper .....	5
2.1.4	Bahnlärm .....	7
2.1.5	Lärmschutz .....	10
2.2	Endothel .....	11
2.2.1	Aufbau .....	11
2.2.2	Endothelfunktion .....	12
2.2.3	Endothelfunktionsmessung .....	14
2.3	Erkrankungen durch Endotheldysfunktion .....	17
2.3.1	Endotheldysfunktion .....	17
2.3.2	Einfluss von Vitamin C auf die Endothelfunktion .....	20
2.3.3	Inflammatorische Einflüsse .....	22
2.3.4	Arterielle Hypertonie .....	23
2.3.5	Koronare Herzkrankheit .....	25
2.3.6	Zerebrale Ischämie .....	27
3	Material, Probanden und Methoden .....	30
3.1	Material .....	30
3.1.1	Polysomnographiegeräte .....	30
3.1.1.1	SOMNOwatch™ plus .....	30
3.1.1.2	SOMNOtouch™ NIBP .....	31
3.1.1.3	Software .....	32
3.1.2	Material für Endothelfunktionsmessung .....	33

3.1.3	Material für Wiedergabe und Kontrolle von Bahnlärm.....	33
3.1.3.1	Bahnlärm .....	33
3.1.3.2	Abspielgerät .....	35
3.1.3.3	Schallpegelmessgerät .....	35
3.1.4	Fragebögen.....	36
3.1.5	Material für Audiometrie .....	38
3.2	Probanden.....	38
3.2.1	Probandenkollektiv.....	38
3.2.2	Ein- und Ausschlusskriterien.....	39
3.3	Methoden .....	41
3.3.1	Studiendesign .....	41
3.3.2	Screening der Probanden .....	42
3.3.3	Durchführung der Versuchsnächte .....	44
3.3.4	Endothelfunktionsmessung .....	48
3.3.5	Blutuntersuchung.....	52
3.3.6	Statistische Auswertung.....	53
4	Ergebnisse .....	55
4.1	Probandenkollektiv .....	55
4.2	Endothelfunktion.....	57
4.2.1	Äquivalenter Dauerschallpegel .....	58
4.2.2	Flussvermittelte Vasodilatation .....	60
4.2.3	Primingeffekt.....	62
4.3	Vitamin C.....	64
5	Diskussion.....	66
5.1	Eigenschaften des Probandenkollektivs .....	66
5.2	Lärmdosis.....	67
5.3	Auswirkungen von nächtlichem Bahnlärm auf die Endothelfunktion .....	68
5.4	Auswirkung einer Einnahme von Vitamin C auf die Endothelfunktion .....	72

5.5	Stärken und Schwächen der Studie .....	74
6	Zusammenfassung.....	76
7	Literaturverzeichnis.....	78
8	Anhang.....	85
8.1	Fragebögen .....	85
8.1.1	Erfahrungen mit Bahnlärm .....	85
8.1.2	Abend-/Morgenprotokoll.....	89
8.2	Publikation der ZuG-Studie .....	97
9	Danksagung.....	110
10	Tabellarischer Lebenslauf .....	111
11	Publikation .....	113

## Abkürzungsverzeichnis

ACh	Acetylcholin
BH4	Tetrahydrobiopterin
BMI	Body-Mass-Index
Ca <sup>2+</sup>	Calcium-Ion
cGK-I	cGMP abhängige Proteinkinase 1
cGMP	Zyklisches Guanosinmonophosphat
CRP	C-reaktives Protein
dB	Dezibel
DNS	Desoxyribonukleinsäure
EDTA	Ethylendiamintetraacetat
EKG	Elektrokardiogram
eNOS	Endotheliale Stickstoffmonoxid-Synthase
ET-1	Endothelin
FMD	Flussvermittelte Vasodilatation
HBA1c	Glykohämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein
Hz	Hertz
IHD	Ischämische Herzkrankheit
KHK	Koronare Herzkrankheit
L	Schalldruckpegel
LDL	Low-density Lipoprotein
Leq	Energieäquivalenter Dauerschallpegel
M	ACh-Rezeptor

MEQ	Morningness-Eveningness-Questionnaires
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
n	Anzahl
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NO	Stickstoffmonoxid
NOX	NADPH-Oxidase
NoiSeQ	Noise-Sensitivity-Questionnaire
NTG	Nitroglycerin
O <sub>2</sub> <sup>-</sup>	Superoxidanion
ONOO <sup>-</sup>	Peroxynitrit
PGI <sub>2</sub>	Prostacyclin
PGI <sub>2</sub> S	Prostacyclinsynthase
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RR	Relatives Risiko
SD	Standardabweichung
sGC	Lösliche Guanylatcyclase
t-PA	Plasminogenaktivator
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
WHO	Weltgesundheitsorganisation
ZuG-Studie	Zuglärm und Gefäßfunktion-Studie



## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse durch Lärm. ....	5
Abbildung 2: Einfluss von Verkehrslärm auf die Amygdala. ....	6
Abbildung 3: Bevölkerungsanteil mit Verkehrslärmbelastung .....	8
Abbildung 4: Güter- und Personenverkehr .....	9
Abbildung 5: Regulierung des Gefäßwiderstands durch das Endothel.....	14
Abbildung 6: Messmethoden der Endothelfunktion .....	16
Abbildung 7: Entstehung von Endotheldysfunktion .....	18
Abbildung 8: Risiko für verkehrslärmbedingte arterielle Hypertonien. ....	25
Abbildung 9: Risiko für verkehrslärmbedingte ischämische Herzkrankheiten. ....	27
Abbildung 10: Risiko für verkehrslärmbedingte Schlaganfälle.....	29
Abbildung 11: SOMNOtouch angelegt am Probanden .....	32
Abbildung 12: Bahnlärmuster mit 30 Zügen pro Versuchsnacht.....	34
Abbildung 13: Bahnlärmuster mit 60 Zügen pro Versuchsnacht.....	35
Abbildung 14: Darstellung des Ablaufs des Screenings. ....	44
Abbildung 15: Darstellung des Studienablaufs der ZuG-Studie.....	45
Abbildung 16: Aufbau der Geräte während der Versuchsnacht.....	46
Abbildung 17: Versuchsaufbau der Endothelfunktionsmessung.....	50
Abbildung 18: Balkendiagramm zur Verteilung des Merkmals Geschlecht. ....	55
Abbildung 19: Boxplots zur Verteilung der biometrischen Merkmale.....	56
Abbildung 20: Boxplot zu FMD in %, aufgeteilt nach den verschiedenen Versuchsnächten. ....	60
Abbildung 21: Boxplots zu FMD in % mit Aufteilung nach den 6 möglichen Bahnlärmustern.....	62
Abbildung 22: Boxplot zur relativen Veränderung der FMD in % nach Einnahme von Vitamin C.....	64
Abbildung 23: Pathophysiologie lärmbedingter kardiovaskulärer Erkrankungen.....	69

## **Tabellenverzeichnis**

Tabelle 1: Ausschlusskriterien.....	40
Tabelle 2: Biometrische Daten der Probanden.....	57
Tabelle 3: Leq und Spitzenschallpegel der Versuchsnächte .....	58
Tabelle 4: FMD-Werte der Versuchsnächte .....	61
Tabelle 5: FMD-Werte aufgeteilt nach den 6 möglichen Bahnlärmustern .....	63
Tabelle 6: Relative Änderung der FMD-Werte nach Vitamin C Einnahme .....	65

## 1 Einleitung

Lärm ist kein Phänomen der Neuzeit, sondern beschäftigt Menschen seit Jahrtausenden. Bereits der Philosoph Lucius Annäus Seneca beschreibt in seinen Briefen den Stress, den ihm der Lärm der Städte des römischen Reichs bereitete (1).

Besonders Verkehrslärm zeigt sich heutzutage als wachsende Lärmquelle, die einen großen Anteil der Menschen betrifft. Das Umweltbundesamt erhebt diesbezüglich regelmäßig in Umfragen den Anteil der Menschen in Deutschland, die durch Verkehrslärm gestört sind. So berichtete 2012 der damalige Präsident des Umweltbundesamtes, Jochen Flasbarth, dass sich in Deutschland 55 % der Menschen durch Straßenlärm, 29 % durch Fluglärm und 22 % durch Schienenlärm gestört fühlen (2). Im Vergleich zum Jahr 2012 vergrößerte sich der Anteil der durch Lärm belästigten Bevölkerung bis zum Jahr 2018 auf 75 % durch Straßenlärm, 42 % durch Fluglärm und 35 % durch Schienenlärm (3). Dieser Vergleich zeigt die kontinuierliche Steigerung der Lärmbelästigung durch Verkehr. In naher Zukunft ist ein deutlicher Ausbau des Schienenverkehrs und dem damit verbundenen Lärm zu erwarten, da nach den einschlägigen politischen Planungen bis 2030 die Fahrgastzahl verdoppelt und ein größerer Anteil des Warentransports auf die Schiene verlagert werden soll (4).

Die Lärmforschung zeigt einen klaren Zusammenhang zwischen als störend empfundenen Geräuschen und dem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen. Menschen, die am Tag oder während ihrer Nachtruhe durch Flug-, Straßen- oder Schienenverkehrslärm belästigt werden, zeigen ein signifikant erhöhtes Auftreten von arterieller Hypertonie, Schlaganfällen und Herzinfarkten (5-9). In der im Jahr 2018 veröffentlichten Richtlinie zu Umgebungslärm in der europäischen Region der WHO (Weltgesundheitsorganisation), konnte diesen Zusammenhang vor allem für die ischämische Herzkrankheit eindrücklich dargestellt werden (10). Damit die Bevölkerung vor den gravierenden gesundheitlichen Schäden, die durch Bahnlärm entstehen können, adäquat geschützt wird, ist eine wissenschaftliche Aufklärung der pathophysiologischen Zusammenhänge unumgänglich.

Eine beeinträchtigte Endothelfunktion ist als Verursacher kardiovaskulärer Erkrankungen hinreichend bekannt (11). In Studien zeigt sich eine signifikante

Verminderung der Endothelfunktion bei Probanden, die nächtlichem Fluglärm ausgesetzt sind. Eine mögliche Erklärung für das vermehrte Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen durch nächtlichen Fluglärm konnte somit festgestellt werden (12-14). Ob dieser Zusammenhang ebenfalls für nächtlichen Bahnlärm vorliegt, wurde bisher unzureichend erforscht.

Laut der WHO gehen jährlich allein in Westeuropa eine Million gesunde Menschenjahre als Folge von Verkehrslärm verloren. Verkehrslärm ist laut der WHO nach Luftverschmutzung der zweitgrößte Umweltfaktor, der einen vergrößernden Einfluss auf die Krankheitslast hat (15). Der Frankfurter Flughafen verursachte innerhalb von zehn Jahren durch Lärm Gesundheitskosten in Höhe von schätzungsweise 440 Millionen Euro. (16). Hier demonstriert sich erneut die Bedeutsamkeit der durch Verkehrslärm verursachten Erkrankungen und der hohe Bedarf an wissenschaftlichen Arbeiten im Bereich der Lärmforschung. Insbesondere für die Erforschung gesundheitlicher Schäden, die durch nächtlichen Bahnlärm entstehen, haben sich in der Wissenschaft noch Lücken gezeigt.

Diese Arbeit entstand als Teil der Zuglärm und Gefäßfunktion-Studie (ZuG-Studie) des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz (17). Die Studie wurde als randomisierte doppelt verblindete crossover Studie gestaltet. Das Ziel der ZuG-Studie war es, die noch unzureichend geklärte Kausalität zwischen nächtlichem Bahnlärm und dem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen näher zu beleuchten. In der ZuG-Studie wurde untersucht, ob nächtlicher simulierter Bahnlärm eine Endotheldysfunktion bei gesunden Probanden hervorruft. Hierfür wurde die Endothelfunktion der Probanden nach Versuchsnächten mit und ohne Bahnlärm gemessen und miteinander verglichen. Außerdem wurde bei einem Teil der Probanden ein möglicher positiver Effekt auf die Endotheldysfunktion durch die Einnahme von Vitamin C untersucht.

## 2 Literaturdiskussion

### 2.1 Lärm

#### 2.1.1 Definition

Als Lärm wird Schall bezeichnet, der vom Hörenden als unangenehm empfunden wird. Beim Empfänger des Lärms wird eine Stressreaktion ausgelöst und damit einhergehend entsteht eine psychische Belastung und eine Minderung der Leistungsfähigkeit. Lärm ist schädlich für die Hörleistung und wirkt sich negativ auf das Herzkreislaufsystem aus (18).

Ob ein Geräusch als Lärm empfunden wird, ist abhängig von der subjektiven Wahrnehmung des Hörenden. Lärm ist deshalb nicht zwangsläufig abhängig von der Lautstärke des Geräuschs, sondern wird ebenfalls von der persönlichen Einstellung des Empfängers beeinflusst (18, 19).

#### 2.1.2 Wahrnehmung von Schall

Schall ist eine Übertragung von Schwingungsenergien von einem schwingenden Körper auf ein Medium. Dieses Medium kann unter anderem Luft sein. Der schwingende Körper ist die Schallquelle und erzeugt durch die Schwingung abwechselnd eine Verdichtung und Verdünnung der Teilchen des Mediums. In dem Medium breiten sich nun wellenförmig Bereiche mit Überdruck und Unterdruck fort. Die Abstände der Wechsel bestimmen die Frequenz des Schalls. Die Frequenz wird in Schwingungen pro Sekunde angegeben und hat die Einheit Hertz (Hz). Schallwellen bewegen sich im Medium Luft mit einer Geschwindigkeit von 335 m/s fort (20).

Der durch die Schwingung entstehende Wechseldruck wird als Schalldruck bezeichnet und wird in  $\text{N/m}^2$  angegeben. Um die Stärke eines Schallereignisses darzustellen, wird der Schalldruckpegel in Dezibel (dB) angegeben. Der

Schalldruckpegel (L) errechnet sich mit der Hilfe eines willkürlich festgelegten Schalldrucks von  $2 \times 10^{-5} \text{ N/m}^2$  und folgender Gleichung:

$$L = 20 \times \log_{10} \frac{P_x}{2 \times 10^{-5}}$$

$P_x$  ist der Schalldruck, dessen Pegel berechnet werden soll (20).

Der Schalldruckpegel kann als rein technisches Maß der physiologischen Hörfähigkeit des Menschen angepasst werden. Schallpegelmessgeräte werden zu diesem Zweck im Bereich der tiefen und hohen Frequenzen weniger empfindlich eingestellt. Die mit dieser Methode ermittelten Messwerte werden mit der Einheit dB(A) versehen (20).

Um die Lärmbelastung über einen bestimmten Zeitraum darstellen zu können wird ein äquivalenter Dauerschallpegel ( $L_{eq}$ ) angegeben. Hier werden alle während eines bestimmten Zeitraums gemessenen Schalldruckpegel der Einzelgeräusche erfasst und gemittelt. Treten während des Zeitraums impulshaltige Geräusche auf, werden diese um einige dB höher bewertet, da sie das Gehör mehr belasten als Geräusche, die nicht schlagartig auftreten (18).

Der Schall wird beim Menschen als erstes über die Ohrmuschel aufgenommen und an das Trommelfell weitergeleitet. Das Trommelfell überträgt die Schwingungen des Schalls über die Gehörknöchelchen im Mittelohr auf das ovale Fenster. Am ovalen Fenster werden die Schwingungen des Schalls an das Innenohr weitergegeben. In der schneckenförmigen Cochlea des Innenohrs wird der mechanische Reiz des Schalls in eine neuronale Erregung umgewandelt. Diese neuronale Erregung wird über den Hörnerv an verschiedene Bereiche des Gehirns weitergeleitet. Ein weiterer Weg der Wahrnehmung von Schall erfolgt über den knöchernen Schädel in Form von Vibrationen, welche ebenfalls eine neurogene Erregung in der Cochlea induzieren (20).

Wenn ein Geräusch viele Schallwellen pro Sekunde aufweist, wird ein hoher Ton wahrgenommen. Hat das Geräusch eine niedrige Schallfrequenz, wird ein tiefer Ton wahrgenommen. Weisen die Schallwellen hohe Amplituden auf, wird das Geräusch als laut und bei niedrigen Amplituden als leise wahrgenommen. Bei mittleren Frequenzen zwischen 500 Hz und 4000 Hz zeigt sich das menschliche Gehör am

leistungsstärksten. Frequenzen unter 250 Hz und über 10000 Hz werden schlechter wahrgenommen (18).

### 2.1.3 Einfluss von Lärm auf den Körper

Die Analyse des Schalls findet im Körper im auditorischen Kortex statt. Wird der Schall als unangenehm empfunden und damit als Lärm interpretiert, kommt es zur Empfindung von Ärger (20, 21). Dieser emotionale Stress führt zur Aktivierung bestimmter Bereiche des Hypothalamus. Es kommt infolgedessen zur Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse, zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems und zur Aktivierung des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems. Durch diese Prozesse kommt es zur vermehrten Bildung von Cortisol und zur vermehrten Ausschüttung von Adrenalin und Noradrenalin (22-24). Eine graphische Darstellung des Ablaufs findet sich in Abbildung 1.

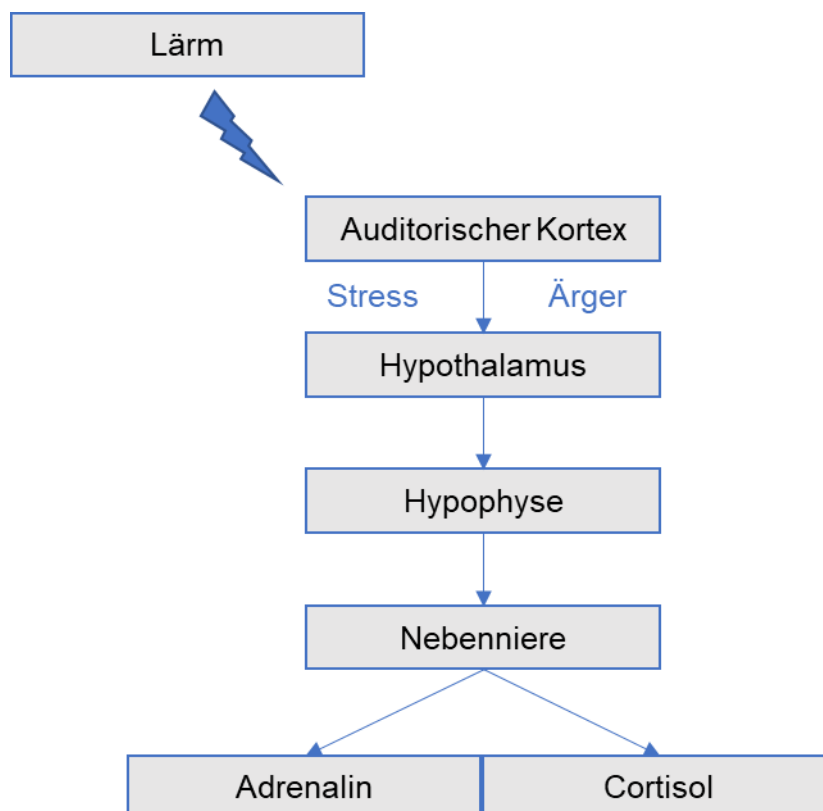


Abbildung 1: Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrindenachse durch Lärm.

Eigene Abbildung.

Die Aufmerksamkeit wird auf den stärksten Sinneseindruck gerichtet und der Schlaf-/Wachzustand wird in Richtung des Wachzustands verschoben (20). Die Stressreaktion führt unter anderem zur Steigerung der Wachheit, der Aufmerksamkeit, der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Gerade chronische Stressreaktionen führen zur Erhöhung der Insulinresistenz, der Blutfette, der Blutgerinnung und der Viskosität des Blutes (25).

Diese Zusammenhänge wurden mittels PET-Scans hinreichend untersucht und bestätigt. Die durch Verkehrslärm erzeugte Aktivierung der Amygdala führt zu Entzündungsreaktionen im arteriellen Gefäßsystem des Herzens und somit schlussendlich zum Anstieg schwerer kardiovaskulärer Ereignisse (26). Dieser Effekt wird in Abbildung 2 dargestellt.

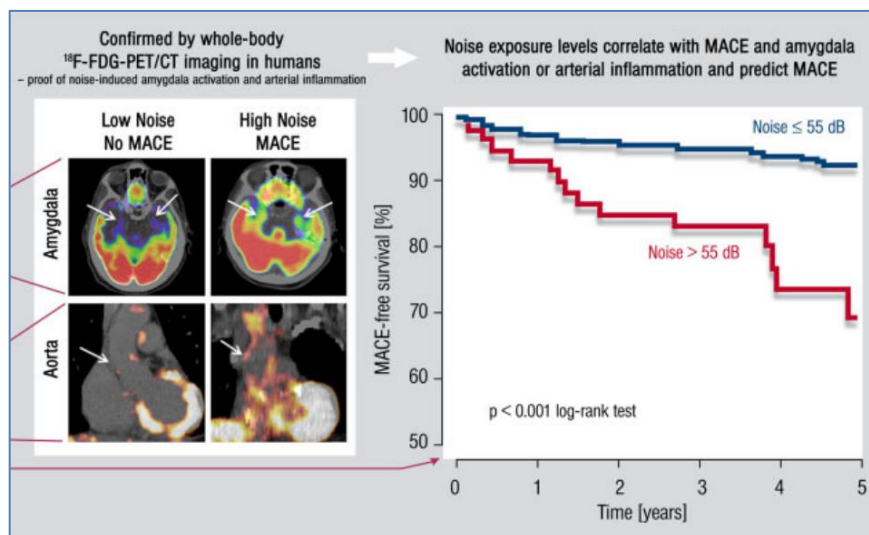


Abbildung 2: Einfluss von Verkehrslärm auf die Amygdala.

Dargestellt sind links Ausschnitte aus einem Ganzkörper PET/CT mit Einfluss von Verkehrslärm auf die Amygdala im Zusammenhang mit Entzündungsreaktionen an der Aorta. Rechts zeigt sich ein Diagramm über den Zusammenhang schwerer kardiovaskulärer Ereignisse und Lärmintensität. Die y-Achse zeigt das Überleben ohne schwerwiegende kardiovaskuläre Ereignisse in %. Die x-Achse zeigt die Zeit in Jahren. Die Abbildung ist eine aus (27) entnommene Nachzeichnung. Die Nachzeichnung basiert auf Daten aus (26).

Damit eine Stressreaktion ausgelöst wird, muss Lärm nicht zwingend bewusst wahrgenommen werden. Lärmbelastungen im Schlaf können ebenfalls zu Stressreaktionen führen (28). Nächtlicher Verkehrslärm gilt als Auslöser für



Schlafstörungen und führt zur vermehrten Verschreibung von Schlafmedikamenten (29, 30).

Primärreaktionen auf geminderte Schlafqualität durch Verkehrslärm sind unter anderem eine Verflachung der Schlafstadien, als quälend empfundene Aufwachreaktionen, Verkürzung der Gesamtschlafzeit, erhöhte Muskelanspannung, eine erhöhte Herzfrequenz und ein erhöhter Blutdruck. Sekundärreaktionen sind unter anderem eine Beeinträchtigung des Wohlbefindens, der Konzentration und der Leistungsfähigkeit (28, 31, 32).

Es konnte gezeigt werden, dass nächtlicher Lärm stärker für das Auftreten von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verantwortlich ist als während des Tages wahrgenommener Lärm (33).

Wissenschaftliche Arbeiten untersuchten eine mögliche Gewöhnung an Verkehrslärm und eine damit einhergehende Abschwächung der oben genannten gesundheitsschädlichen Effekte. Auch wenn anzunehmen ist, dass die subjektive Schlafqualität einer Gewöhnung unterliegt, lassen sich gesundheitsschädliche vegetative Reaktionen deutlich schlechter durch Gewöhnung beeinflussen (30).

#### 2.1.4 Bahnlärm

Bahnlärm oder auch Schienenverkehrslärm wird definiert als Lärm, der durch den Betrieb von Fahrzeugen auf Schienen entsteht (34). Die stärksten Lärmquellen am Zug sind Rollgeräusche, die bei Kontakt der Räder mit den Schienen erzeugt werden, und aerodynamische Geräusche, die durch Luftströmung entstehen. Die Intensität der Rollgeräusche wird deutlich durch den Zustand der Schienen und Räder beeinflusst. Weitere Lärmquelle sind Aggregat- und Antriebsgeräusche, die beim fahrenden Zug von geringerer Bedeutung sind (35).

Die EU-Umgebungslärmrichtlinie hatte zur Folge, dass 2017 die Geräuschbelastung der Bevölkerung durch Verkehrslärm erhoben wurde. Die Ergebnisse zeigten, dass in Deutschland über 2 Millionen Menschen durch Bahnlärm nächtlichen Schallpegeln von > 55 dB(A) ausgesetzt sind. Diese Ermittlung von Geräuschbelastung steht in der Kritik, nicht alle Schienenwege erfasst zu haben und damit die reale

Lärmbelastung der Bevölkerung zu unterschätzen (34). Diese Vermutung wird durch die aktuelle Erhebung des Umwelt Bundesamtes bestätigt. Dies lässt sich in der in Abbildung 3 dargestellten Statistik nachvollziehen.

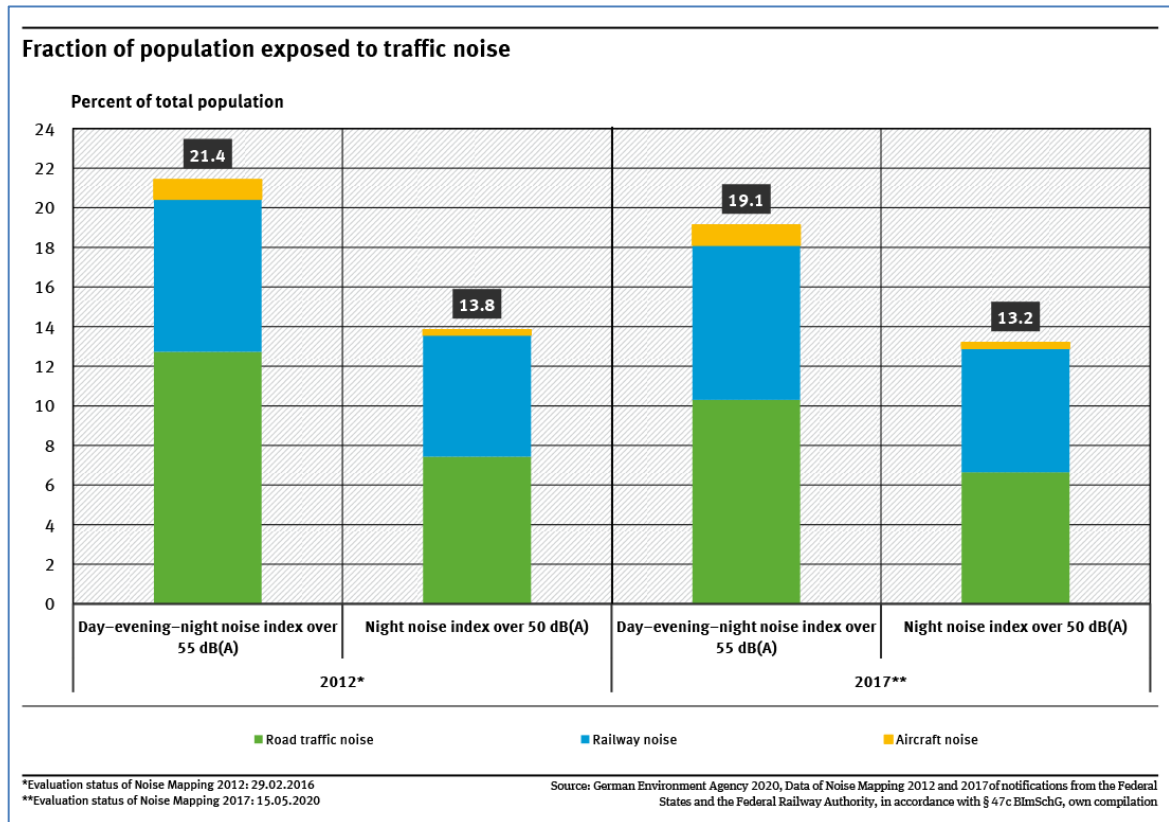


Abbildung 3: Bevölkerungsanteil mit Verkehrslärmbelastung

Dargestellt ist ein Vergleich der durch Verkehrslärm belasteten Bevölkerungsanteile aus dem Jahr 2020. Auf der linken Seite ist das Jahr 2012 dargestellt und auf der rechten Seite das Jahr 2017. Gezeigt werden in Säulendiagrammen die Anteile der Bevölkerung Deutschlands, welche durch Verkehrslärm während des gesamten Tages bzw. während der Nacht belastet werden. Die Abbildung entstammt einer Veröffentlichung des Umweltbundesamtes (36).

2018 führte das Umweltbundesamt eine repräsentative Umfrage zum Thema Lärmbelästigung in Deutschland durch. 35 % der 2000 Teilnehmer gaben an, sich von Bahnlärm gestört zu fühlen. Bahnlärm gehört damit zu den wichtigsten als störend empfundenen Lärmquellen in Deutschland (3).

Vom Jahr 2000 bis 2019 stieg der Anteil der über die Schiene transportierten Güter von 299 auf 340 Mio Tonnen (37). Bereits hoch belastete Strecken wie am Mittelrheintal werden als Teil des Rhein-Alpin-Korridors und dem Gütertransportweg

von Genua nach Rotterdam zukünftig noch stärker beansprucht werden. Eine graphische Darstellung der Veränderung im Güter- und Personentransports über die Schiene findet sich in Abbildung 4.

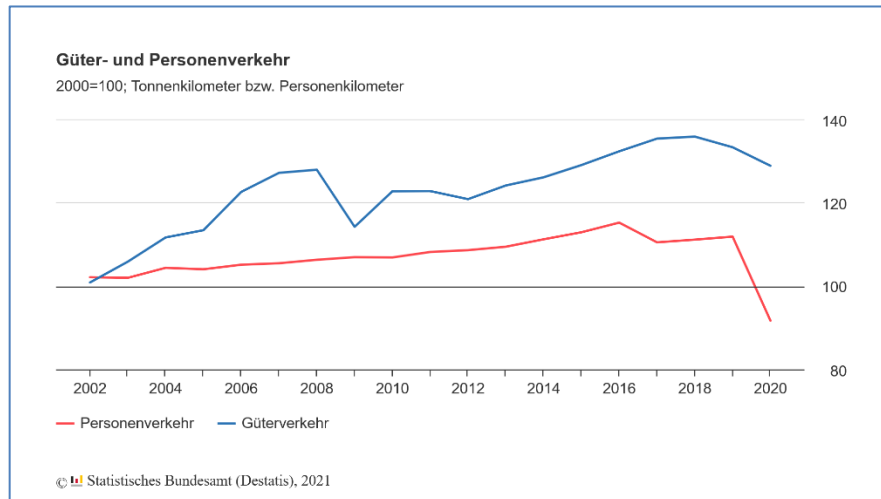


Abbildung 4: Güter- und Personenverkehr

Darstellung der Veränderung im Güter- und Personenverkehr. Die y-Achse zeigt Tonnenkilometer bzw. Personenkilometer. Die x-Achse stellt Jahreszahlen dar. Entnommen aus (37).

In absehbarer Zukunft wird sich der Zugverkehr in Deutschland weiter erhöhen. Im März 2018 erklärten die Koalitionspartner der Bundesregierung bestehend aus CDU (Christlich Demokratische Union Deutschlands), CSU (Christlich-Soziale Union in Bayern) und SPD (Sozialdemokratische Partei Deutschlands), dass sie die Klimaziele des Übereinkommens von Paris erreichen wollen. Hauptziel dieses Abkommens ist die durch den Klimawandel bedingte Erderwärmung auf 2 °C zu begrenzen. Dieses Ziel soll unter anderem durch eine Verminderung des Ausstoßes von Treibhausgasen erzielt werden (38). Der Koalitionsvertrag formuliert hierfür das Ziel, bis 2030 die Fahrgastzahl im Schienenverkehr zu verdoppeln und mehr Gütertransport von der Straße auf umweltfreundlichere Züge zu verlagern. Dies soll unter anderem durch eine verbesserte Effizienz (Deutschlandtakt) und durch den Ausbau des Schienennetzes erfolgen. Zur besseren Akzeptanz der Maßnahmen und zum Schutz der Bevölkerung wird zeitgleich eine Halbierung der Lärmbelastung angestrebt (4).

## 2.1.5 Lärmschutz

Lärmschutz wird unterteilt in aktive und passive Lärmschutzmaßnahmen. Zu den aktiven Lärmschutzmaßnahmen gehören Maßnahmen, die Lärm am Fahrzeug, den Verkehrswegen und den Ausbreitungswegen mindern. Dazu zählen, neben weiteren Maßnahmen, eine Planung, die den Schutz vor Lärm berücksichtigt, Schallschutzwände, Teil- oder Vollabdeckung des Schienenwegs und Schienenschmieranalgen. Durch Schallschutzwände lassen sich im Idealfall Pegelminderungen von 10 – 15 dB(A) erreichen. Zu den passiven Lärmschutzmaßnahmen gehören Maßnahmen, die den Lärm beim Empfänger mindern. Hierzu werden Schallschutzfenster und -türen sowie die Verstärkung von Außenwänden gezählt. Durch diese Maßnahmen lässt sich im Idealfall die Lärmbelastung um 40-50 dB(A) mindern (39).

Da Rollgeräusche die primäre Lärmquelle im Bahnverkehr darstellen, ist laut Umweltbundesamt die Verbesserung der Kontaktfläche zwischen Rädern und Schiene die erste Maßnahme, die zur Minderung von Schienenverkehrslärm durchgeführt werden soll. Erst danach sind Lärminderungen im Ausbreitungsweg vorgesehen (34). Rollgeräusche werden durch die Oberflächenbeschaffenheit der Kontaktfläche beeinflusst. Je glatter die Oberfläche desto geringer ist der erzeugte Schall. Regelmäßiges Schleifen der Schienen senkt Rollgeräusche im Mittel um 2,2 dB(A) (40). Da auch der Zustand der Räder Einfluss auf die Rollgeräusche nimmt, ist hier ebenfalls eine regelmäßige Radpflege notwendig. Des Weiteren wird die Verwendung von Scheibenbremsen und K- /LL-Sohlen anstatt Graugusssohlen empfohlen (34).

Der Lärmschutzplan des Bundesministeriums für Verkehr und digitale Infrastruktur sieht einen 3-Punkte-Plan vor, um den Schienenverkehrslärm um 10 dB(A) zu senken und damit den empfundenen Lärm zu halbieren.

Punkt 1 beschreibt die Minderung des Lärms an der Lärmquelle und sieht unter anderem eine Umrüstung der veralteten Bremstechnik auf moderne leisere Bremstechnik vor. Punkt 2 definiert stationäre Lärmschutzmaßnahmen und plant den Ausbau von Lärmschutzmaßnahmen an bereits bestehenden Bahnstrecken. Punkt 3 beschreibt rechtliche Rahmenbedingungen und sieht Verbesserungen am

Schienenlärmenschutzgesetz vor. Ab dem Jahr 2020/2021 ist die Teilnahme von lauten Güterzügen mit veralteter Technik am deutschen Schienennetz verboten (39).

Laut einer Pressemitteilung des Bundesministeriums für Verkehr und Digitale Infrastruktur vom Juli 2020 soll der Grenzwert für nächtlichen Bahnlärm, ab dem Anwohner belasteter Wohngebiete die Durchführung von Lärmschutzmaßnahmen beantragen können, von aktuell 57 dB(A) auf 54 dB(A) gesenkt werden (41).

Die WHO hat in ihren Richtlinien zu Umgebungslärm aus dem Jahr 2018 dringend empfohlen die nächtliche Bahnlärmbelastung aufgrund der negativen gesundheitlichen Effekte auf < 44 dB(A) zu senken (10).

## 2.2 Endothel

### 2.2.1 Aufbau

Das Endothel ist die innere Auskleidung der Gefäßwände. Die meisten Gefäßwände bestehen aus 3 Schichten. Außen befindet sich die Tunica externa, welche aus Bindegewebe besteht. In der Mitte ist die Tunica media, die durch glatte Muskulatur gebildet wird. Die Innenseite der Gefäßwände wird durch die Tunica intima gebildet. Diese innere Auskleidung besteht aus einer subendothelialen Schicht und dem Endothel (42).

Das Endothel besteht aus einer einschichtigen lückenlosen Zellreihe. Auf der dem Gefäßlumen zugewandten Seite des Endothels liegt eine 500 nm breite Glykokalyx, die dem Endothel seine negative Ladung verleiht. Auf der dem Gefäßlumen abgewandten Seite befinden sich Fokalkontakte, bestehend aus kontraktilen Bündeln von Aktinfilamenten, die mit der Extrazellulärmatrix in Verbindung stehen. Diese als Stressfasern bezeichneten Kontakte verleihen dem Endothel die Fähigkeit, den durch den Blutstrom verursachten enormen Scherkräften standzuhalten. Durch den Aufbau des Endothels entsteht eine Barriere zwischen dem Intravasalraum und dem Extravasalraum. Diese Barriere verhindert den unkontrollierten Übertritt von Blutbestandteilen (42).

## 2.2.2 Endothelfunktion

Das Endothel erfüllt eine Vielzahl von wichtigen Aufgaben im Körper und seine ungestörte Funktion ist essenziell zur Vermeidung von kardiovaskulären Erkrankungen.

Einer der Aufgaben des Endothels ist die Sicherstellung einer Diffusionsbarriere zwischen dem Intravasalraum und dem Extravasalraum. Die erste strukturelle Barriere, auf die Stoffe aus dem Intravasalraum treffen, ist die Glykokalyx (43). Diese lässt Wasser wie auch Elektrolyte frei passieren, selektiert jedoch andere Moleküle nach ihrer Struktur, elektrischen Ladung und Größe (44). Moleküle, die die Glykokalyx überwunden haben, treffen auf die Endothelzellen. Ist das Molekül nicht klein genug, um die Zellzwischenräume zu passieren, ist es auf den Transport über die Membran der Endothelzellen angewiesen. Dieser Transport wird häufig durch spezifische Rezeptoren an der Oberfläche der Zellen in Zusammenarbeit mit Clathrinvesikeln durchgeführt (45).

Die Regulation des Durchtritts von Immunzellen ist eine weitere Funktion des Endothels. Die Glykokalyx verhindert normalerweise die Anheftung von Blutzellen an die Gefäßwand. Durch Entzündungsreaktionen im Gewebe, beispielsweise ausgelöst durch eine bakterielle Infektion, können jedoch Zytokine freigesetzt werden. Diese Zytokine wiederum stimulieren die Endothelzellen zur Bildung von Selektinen. Selektine präsentieren sich an der dem Gefäßlumen zugewandten Seite des Endothels. An den Selektinen ist es den Immunzellen nun möglich anzuheften und sich entlang der Endothelzellen zu bewegen. Zytokine führen außerdem zur Bildung von Adhäsionsmolekülen. Trifft die Immunzelle auf diese Adhäsionsmoleküle, kommt es zur Abflachung der Zelle und zum Übertritt der Immunzelle in das umliegende Gewebe (42, 46).

Das Endothel hat eine entscheidende Funktion in der Erhaltung der Balance zwischen Hemmung der Bildung von Thromben im unverletzten Gefäß und Aktivierung der Blutgerinnung nach einer Verletzung der Gefäßwand (42, 47). Stickstoffmonoxid (NO) und Prostacyclin werden durch die Endothelzellen ausgeschüttet, um Thrombozyten an der Aggregation zu hindern (48). Des Weiteren wird die Vernetzung der Thrombozyten durch die Endothelzellen gehemmt. Eine Aktivierung von Protein C und Protein S führt zur Hemmung der Gerinnungsfaktoren

VIIIa und Va. Dies hemmt die Bildung eines Fibrinnetzes, welches sonst zu einer stabilen Verbindung des Thrombus führen würde (49). Das Endothel kann Einfluss auf die Auflösung eines bereits entstandenen Thrombus nehmen, indem es den gewebespezifischen Plasminogenaktivator (t-PA) ausschüttet. Der t-PA wandelt Plasminogen in Plasmin um. Plasmin spaltet nun das Fibrinnetz auf und der Thrombus zerfällt (50).

Eine weitere Funktion des Endothels ist die Steuerung der Gefäßweite (51). Eine graphische Darstellung dieser Funktion ist in Abbildung 5 dargestellt. Bei körperlicher Anstrengung kommt es zu einem erhöhten Bedarf an An- und Abtransport von Stoffen im Blut, die für den Stoffwechsel der Muskulatur notwendig sind. Dieser Bedarf wird unter anderem durch einen erhöhten Blutfluss und einer Anpassung der Gefäßweite geregelt (52). Erhöht sich der Blutfluss im Gefäß, kommt es zur Erhöhung der auf die Gefäßwand wirkenden Scherkräfte. Die Glykokalyx nimmt die Scherkräfte auf und leitet sie an die Endothelzellen weiter (53). Dies führt zur Verformung der Endothelzellen (54). Durch diesen Mechanismus kommt es zur vermehrten Aktivierung der endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS) (55). Die eNOS wandelt nach ihrer Aktivierung, in einem Sauerstoff- und NADPH-abhängigen Prozess, die Aminosäure L-Arginin zu Stickstoffmonoxid und Citrullin um (56). Stickstoffmonoxid hat mit einigen anderen Stoffen, wie z. B. Prostacyclin, die Fähigkeit, direkt auf die Regulation des Muskeltonus und damit der Gefäßweite Einfluss zu nehmen. Zu diesem Zweck besitzt das Endothel, über myoendotheliale Kontakte, Verbindungen zu der aus glatter Muskulatur bestehenden Tunica media. NO diffundiert über die myoendothelialen Kontakte in die Tunica media und aktiviert dort die Guanylatcyclase. Nach weiteren Schritten kommt es zur Senkung des intrazellulären Calciums in den Muskelzellen und dadurch zur Relaxation der Muskulatur und zur Erweiterung des Gefäßdurchmessers (42, 57, 58). Erhöhte Scherkräfte führen nicht nur kurzfristig zur Bildung von NO, sondern fördern auch die Transkription des für die Bildung der eNOS verantwortlichen Genabschnitts. Dadurch kommt es längerfristig zu einer relaxierenden Einflussnahme auf die Muskulatur des Gefäßes (59). Gegensätzlich auf diesen Mechanismus wirken sich Hypoxämie und oxidiertes LDL aus (60).

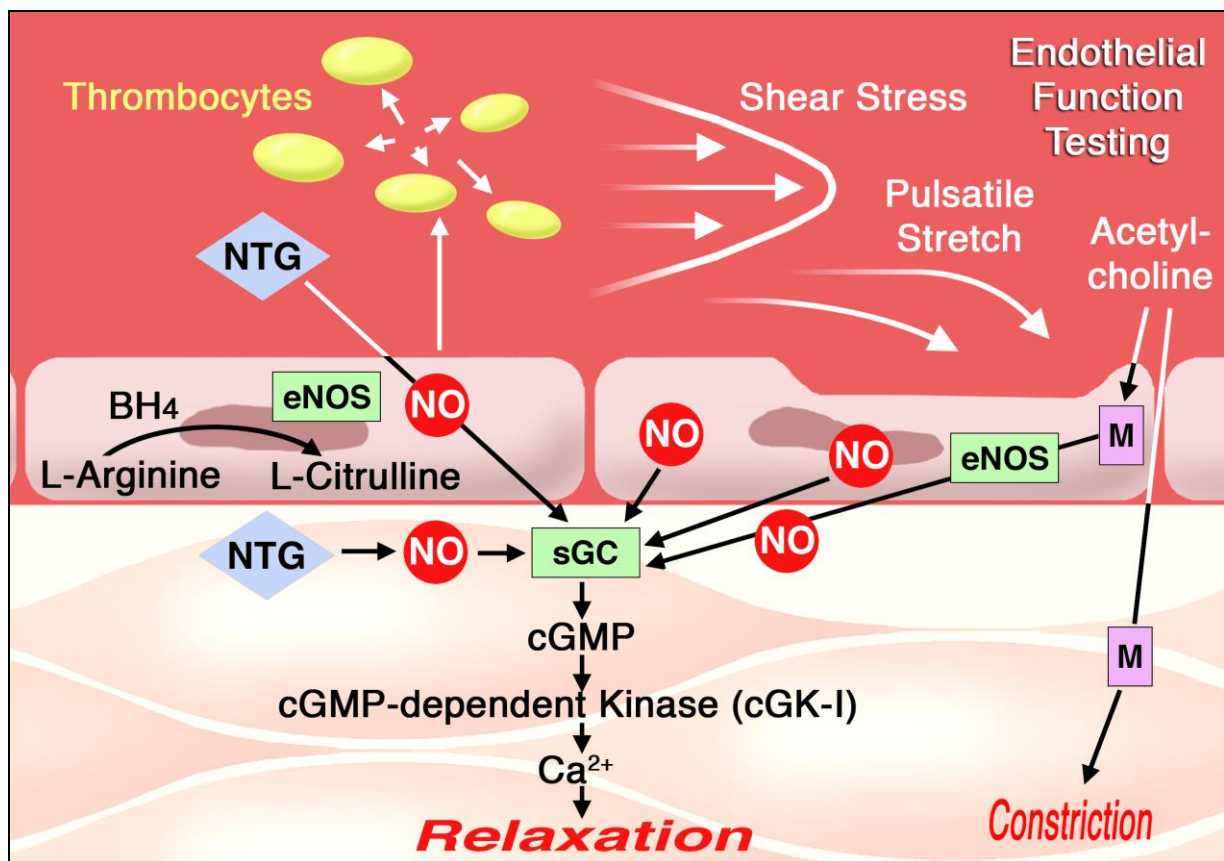


Abbildung 5: Regulierung des Gefäßwiderstands durch das Endothel

Dargestellt ist eine Übersicht über die für die Regulierung der Gefäßweite notwendigen Mechanismen durch das Endothel. Erkennlich wird hier die Aufgabe der eNOS in der Synthetisierung von NO. Die eNOS wandelt den Stoff L-Arginin über den Kofaktor Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>) zu L-Citrullin und NO um. Eine Freisetzung von NO ist ebenfalls über die Einnahme von Nitroglycerin (NTG) auslösbar. NO aktiviert die löslichen Guanylatcyclase (sGC) die daraufhin den Second Messenger zyklisches Guanosinmonophosphat (cGMP) ausschüttet. Es erfolgt nun eine Aktivierung der cGMP abhängigen Proteinkinase 1 (cGK-I). Dies führt zu einer Abnahme der intrazellulären Calcium-Ionen (Ca<sup>2+</sup>) und schlussendlich zur Vasodilatation. Liegen kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie eine bereits vorhandene Endotheldysfunktion vor, löst Acetylcholin (ACh) über eine Aktivierung des sich in der Media befindlichen muskarinergen ACh-Rezeptors (M) eine Vasokonstriktion aus. Die Abbildung ist eine Nachzeichnung aus (61).

### 2.2.3 Endothelfunktionsmessung

Das Wissen über Stickstoffmonoxid als wichtige Substanz in der Endothelfunktion und die Änderung des Verständnisses des Endothels, weg vom Glauben es mit einer einfachen Membran zu tun zu haben, hin zum Wissen über dessen komplexen Aufgaben, führten zu großen Fortschritten in den Messmethoden der



Endothelfunktion (62). Eine Übersicht der verschiedenen Messmethoden findet sich in Abbildung 6.

Die erste Methode zur Messung der Endothelfunktion am Menschen wurde 1986 von Ganz, Ludmer und Selewyn et al. etabliert (63). Die Methode beruhte auf dem Wissen, dass Acetylcholin zu einer Ausschüttung von NO führt. Dieser Vorgang führt wiederum zur Vasodilatation (51). Die Methode von 1986 beruhte auf einer direkten Applikation von Acetylcholin in die Koronargefäße. Durch die gleichzeitig durchgeführte Koronarangiographie konnte die Vasodilatation gemessen werden (63). Nachteilig an dieser Methode waren ihre Invasivität, der Zeitaufwand und die Kosten (62).

Eine semiinvasive Methode zur Messung der Endothelfunktion ist die Messung des Blutflusses des Unterarms, über eine Venen-Verschluss-Plethysmographie, nach einer Gabe von Acetylcholin in die vorher punktierte Arteria brachialis. Als Vergleich wird der Blutfluss am gegenseitigen Unterarm ohne Gabe von Acetylcholin gemessen (64). Die Vorteile dieser Methode sind die leichtere Durchführbarkeit und die Möglichkeit des direkten Vergleiches am gegenseitigen Unterarm. Nachteilig bleiben die Invasivität und der Zeitaufwand (62).

Celermajer und Deanfield et al. etablierten im Jahr 1992 die Methode der flussvermittelten Vasodilatation (FMD). Es handelt sich hierbei um eine vollständig nichtinvasive Methode zur Messung der Endothelfunktion (65). Die Methode der FMD-Messung misst die Fähigkeit des Endothels, NO auszuschütten. Die Ausschüttung wird durch eine 5-minütige Stauung der Arteria brachialis und der darauffolgenden reaktiven Hyperämie erzeugt. Die durch NO provozierte Änderung des Gefäßdurchmessers wird mittels Sonographie gemessen und lässt dabei eine Bewertung der Endothelfunktion zu (65, 66). Da es sich hierbei um eine Methode handelt, dessen Ergebnis stark durch äußere Umstände beeinflussbar ist, gilt eine Standardisierung der Anwendung und Minimierung äußerer Einflussfaktoren als sehr wichtig. Der Proband sollte nüchtern zur Messung kommen und für 12 Stunden keinen Sport getrieben haben. Des Weiteren sollte er 12 Stunden vor der Messung kein Alkohol oder koffeinhaltige Getränke zu sich nehmen. Mindestens 6 Stunden vor der Messung darf nicht geraucht werden. Auf vasoaktive Medikamente und Vitaminpräparate sollte am Morgen der Messung ebenfalls verzichtet werden. Sollte die Messung mehrmals an verschiedenen Tagen durchgeführt werden, muss immer dieselbe Uhrzeit gewählt werden. Bei weiblichen Probanden sollten die Messungen

jeweils zum gleichen Zeitpunkt des weiblichen Zyklus erfolgen. Der Untersuchungsraum sollte ruhig und gleichbleibend klimatisiert sein. Vor der Messung ist eine Ruhephase für 10 Minuten einzuhalten. Für die Durchführung der Messung ist es wichtig, die Stauungszeit von 5 Minuten nicht zu unterschreiten und die dafür verwendete Manschette auf mindestens 50 mmHg oberhalb des systolischen Blutdrucks aufzupumpen. Für die Messung ist ein Schallkopf mit hoher Auflösung zu verwenden und die Auswertung der Bilder sollte mit einer dafür geeigneten Software erfolgen (67, 68). Da es sich bei der FMD-Messung um eine nichtinvasive Methode handelt, ist sie heute einer der meistverwendeten Methoden zur Messung der Endothelfunktion. Während sie in den Anfängen nur als rein wissenschaftliche Methode zum Einsatz kam, wird heute die Anwendung der FMD-Messung in der klinischen Praxis diskutiert (62, 69).

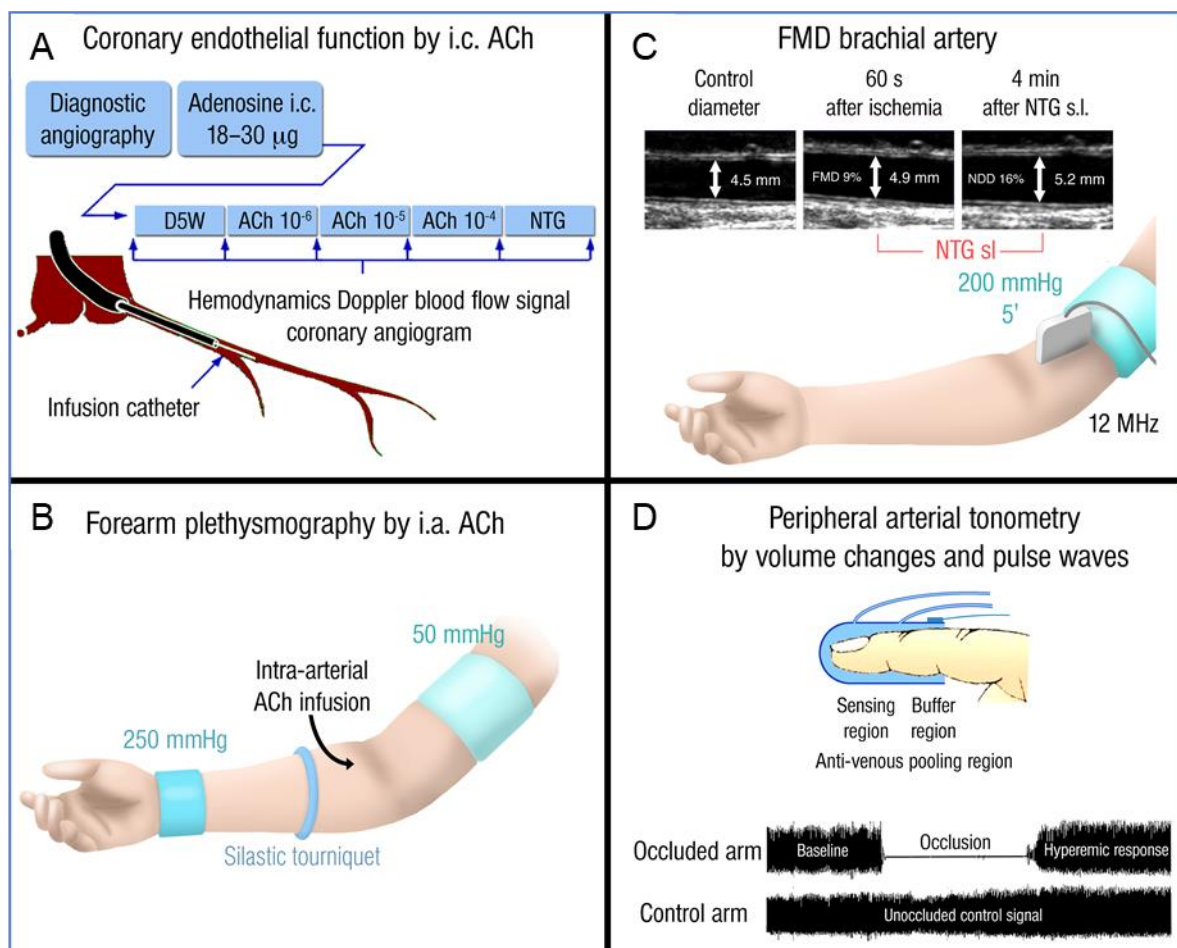


Abbildung 6: Messmethoden der Endothelfunktion

In dieser Abbildung sind verschiedene Methoden zur Messung der Endothelfunktion dargestellt. Abschnitt A zeigt die Methode, bei der durch Applikation von Acetylcholin in die Koronargefäße und

gleichzeitiger Koronarangiographie die Endothelfunktion eingeschätzt wird. Abschnitt B zeigt die semiinvasive Methode der Venen-Verschluss-Plethysmographie. Hier wird Acetylcholin in die vorher punktierte Arteria brachialis appliziert. Abschnitt C stellt die in der ZuG-Studie verwendete FMD-Messung dar. Die Messung erfolgt nichtinvasiv über Stauung der Arteria brachialis sowie einer sonographischen Darstellung der Gefäßweite vor und nach der Stauung. Abschnitt D zeigt die Methode der Finger-pulse Plethysmographie. Hier wird über Messungen der Pulswellenamplitude vor und während einer reaktiven Hyperämie das Ausmaß einer Endotheldysfunktion eingeschätzt. Entnommen aus (70). Die Abbildung basiert auf Daten aus (61) und (71).

## 2.3 Erkrankungen durch Endotheldysfunktion

### 2.3.1 Endotheldysfunktion

Endotheldysfunktion ist gekennzeichnet durch eine verminderte Bildung vasodilatatorischer Stoffe zugunsten einer vermehrten Bildung vasokonstriktorischer Stoffe (61, 72). Am deutlichsten zeigt sich die Dysfunktion durch eine verminderte Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid im Endothel (73). Eine Übersicht der zu Endotheldysfunktion führenden Mechanismen ist in Abbildung 7 dargestellt.

Die verminderte Bioverfügbarkeit von NO wird vor allem durch die vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen verursacht (72). Das für die Bildung der Sauerstoffradikalen verantwortliche Enzym ist die NADPH-Oxidase (NOX). Eine vermehrte Bildung dieses Enzyms wird durch erhöhte mechanische Reize an der Gefäßwand, ausgelöst durch erhöhten Blutdruck, verursacht (74). Im Endothel befindet sich vor allem die Isoform NOX4. Die Aufgabe der NOX ist es, den Transfer eines Elektrons von NADPH auf  $O_2$ , zu katalysieren. Das Produkt dieses Vorgangs ist das Superoxidanion ( $O_2^-$ ). Im physiologischen Zustand der Zelle dient  $O_2^-$  zur Regulation metabolischer Prozesse (75). Kommt es zur Anhäufung von  $O_2^-$ , führt dies zu einer vermehrten Reaktion mit NO. Durch diese Reaktion kommt es zur verminderten Bioverfügbarkeit von NO und der Bildung des sehr reaktiven Peroxinitrit ( $ONOO^-$ ) (76). Peroxinitrit verursacht schädliche Veränderungen an Zellbestandteilen wie Proteinen, Lipiden und der DNS (Desoxyribonukleinsäure). Außerdem vermindert es die Funktion der Prostacyclinsynthase und der eNOS. Hierdurch kommt es zu einer weiteren Verminderung von Prostacyclinen und NO (77-79). Ein zusätzlicher Faktor, der die Endothelfunktion negativ beeinflusst, ist die Entkopplung der eNOS. Kommt

die Endothelzelle mit Peroxynitrit in Kontakt, kommt es zur Oxidation und Verminderung des für die Bildung von NO sehr wichtigen Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>). Bei einer Limitierung des BH<sub>4</sub> kommt es zur Entkopplung der eNOS und dadurch wird anstelle von NO zellschädigendes O<sub>2</sub><sup>-</sup> produziert (80).

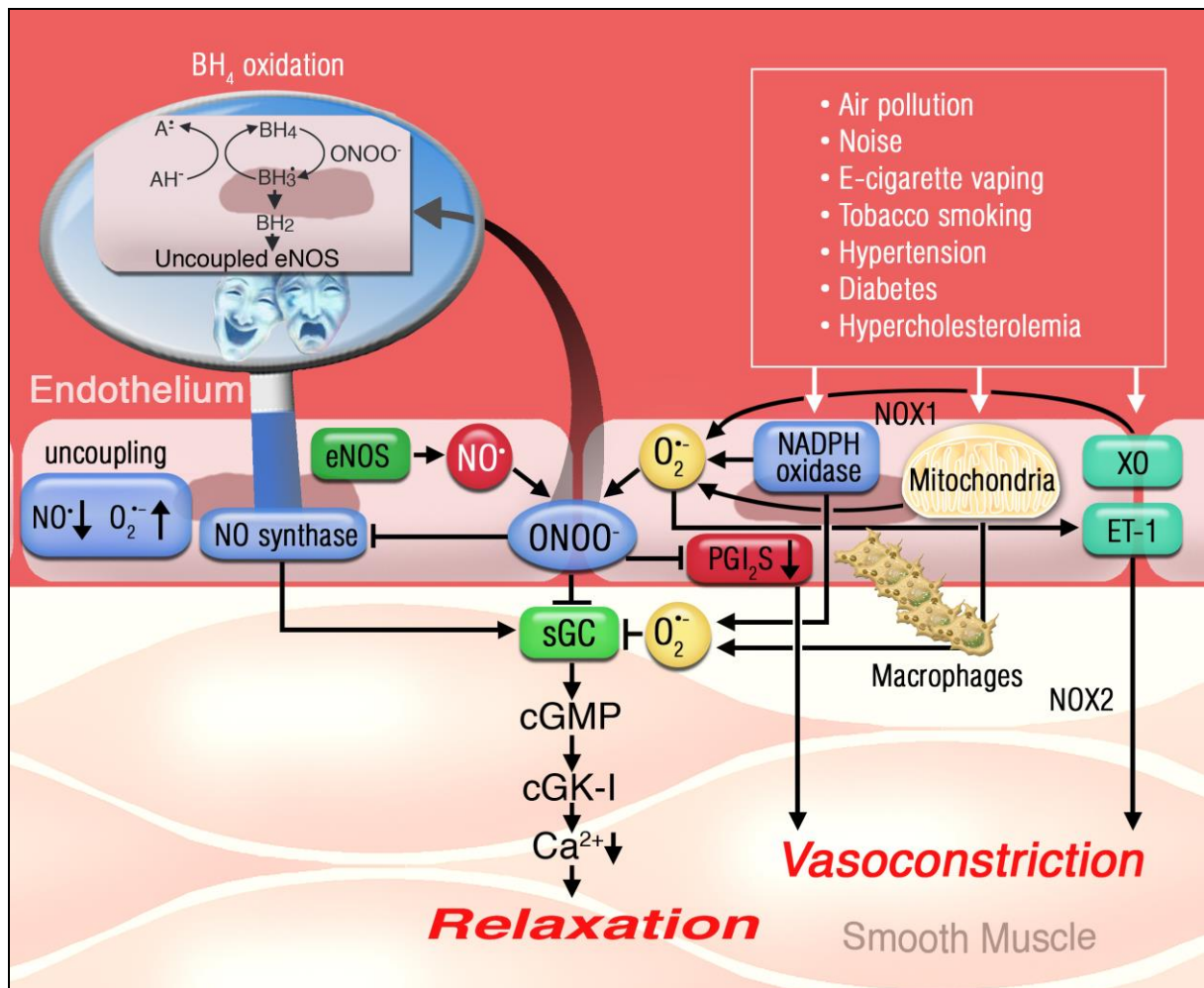


Abbildung 7: Entstehung von Endotheldysfunktion

Darstellung der Entstehung von Endotheldysfunktion durch den Einfluss von schädlichen Umweltfaktoren wie Lärm, Luftverschmutzung und klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren wie Zigarettenrauch, Bluthochdruck und Diabetes. Es zeigt sich hier, dass die Grundlage der Entstehung von Endotheldysfunktion eine Dysbalance aus Stickstoffmonoxid (NO) und dem Superoxidanion (O<sub>2</sub><sup>-</sup>) ist. Die übermäßige Entstehung von O<sub>2</sub><sup>-</sup> erfolgt durch die Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH) -Oxidase (NOX), die Xanthinoxidase und die Mitochondrien. Als Konsequenz kommt es durch Reaktion von O<sub>2</sub><sup>-</sup> mit NO zur Bildung des sehr reaktiven Peroxynitrits (ONOO<sup>-</sup>). Die Dysfunktion am Gefäß entsteht nun durch Entkopplung der Endothelialen Stickstoffmonoxid-Synthase (eNOS), Oxidation von Tetrahydrobiopterin (BH<sub>4</sub>), Tyrosin-Nitrierung an der Prostacyclinsynthase (PGI<sub>2</sub>S) sowie der Inhibition der Entstehung von Prostacyclin (PGI<sub>2</sub>) und der verminderten Aktivität der löslichen Guanylatcyclase (sGC). Der Signalweg von NO wird hierdurch gestört. O<sub>2</sub><sup>-</sup> führt ebenfalls zur

vermehrten Bildung von Endothelin 1 (ET-1) im Endothel und in der glatten Muskulatur. Dies führt zu einer Veränderung der Balance zwischen Vasodilatation und Vasokonstriktion in Richtung der Vasokonstriktion. Eine weitere in der Abbildung dargestellte Konsequenz der beschriebenen Vorgänge ist die Einwanderung inflammatorischer Zellen wie Makrophagen und Neutrophilen Granulozyten. Diese haben einen weiteren steigernden Einfluss auf die Endotheldysfunktion. Entnommen aus (61).

Endotheldysfunktion zeigt sich unter anderem durch die Minderung der Fähigkeit des Gefäßes, mit einer adäquaten Vasodilatation auf erhöhten Blutfluss, zu reagieren (20, 61, 72). Des Weiteren verursacht der Mangel an NO eine verminderte Hemmung der Bildung von Thromben (81). Niedrige Konzentrationen von NO und hohe Konzentrationen von Sauerstoffradikalen verursachen im Endothel eine vermehrte Bildung des Transkriptionsfaktors NF- $\kappa$ B (82). NF- $\kappa$ B verursacht die Bildung von proinflammatorischen Adhäsionsmolekülen. Dies führt zur vermehrten Einwanderung von Monozyten in die Gefäßwand. Ebenfalls wird die Adhäsion von Thrombozyten gefördert und damit eine Bildung von Thromben begünstigt. Durch diese Mechanismen fördert der Transkriptionsfaktor NF- $\kappa$ B die Bildung von Atherosklerose (83).

Eine Reihe von Erkrankungen werden mit der Entstehung einer Endotheldysfunktion in Verbindung gebracht. Als einer der Verursacher von Endotheldysfunktion gilt die arterielle Hypertonie, die mit einer Erhöhung von Sauerstoffradikalen im Endothel die Dysfunktion fördert (74). Des Weiteren gelten Diabetes mellitus, Fettstoffwechselstörungen und Rauchen als Mitverursacher (20). In Bezug auf die Lärmforschung ist hervorzuheben, dass Stress als ein weiterer wichtiger Faktor für die Entstehung der Endotheldysfunktion gilt (84). Stress verursacht eine vermehrte Ausschüttung von Glucocorticoiden, Katecholaminen und proinflammatorischen Zytokinen. Dadurch wird eine Entkopplung der eNOS und eine vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen durch Aktivierung der NOX verursacht. Dies konnte experimentell an Mäusen nach 4-tägiger Fluglärmexposition gezeigt werden (85, 86). Des Weiteren wird die Bildung von Endothelin 1, ein starker Vasokonstriktor, durch Stress gefördert (87). Es konnte nachgewiesen werden, dass bereits eine Nacht mit durch Fluglärm ausgelösten Stress eine vorübergehende Endotheldysfunktion verursachen kann (12, 13).

Eine über längere Zeit anhaltende Endotheldysfunktion ist maßgeblich an der Entstehung von Atherosklerose beteiligt (11). Atherosklerose ist die Basis vieler kardiovaskulärer Erkrankungen, wie z. B. Herzinfarkte, Schlaganfälle und periphere Gefäßverschlusskrankheiten (20, 88). Durch Schäden am Endothel entsteht in der subendothelialen Schicht eine Anhäufung aus LDL, Cholesterin und Schaumzellen. Als Schaumzellen werden mit Lipiden vollgefressene Makrophagen bezeichnet (11, 42). Glatte Muskelzellen wandern aus der Tunica media in die Tunica intima. Hier erfolgt die vermehrte Bildung von extrazellulärer Matrix. Es entsteht eine fibromuskuläre Plaque. Die Folge des Umbaus der Gefäßwand ist eine Einengung des Gefäßlumens, welche zu einer Minderversorgung des dahinterliegenden Gewebes mit Sauerstoff führt. Immunzellen in der Plaque führen zu einer Proteolyse und dadurch zu einer Instabilität der Plaque. Kommt es zur Ruptur der Plaque, lagern sich schnell Thromben an und verengen das Gefäß bis zum vollständigen Verschluss. Dies führt zum Absterben des durch das betroffene Gefäß versorgten Gewebes (89).

### 2.3.2 Einfluss von Vitamin C auf die Endothelfunktion

Vitamin C spielt eine wichtige Rolle für die Endothelfunktion. Heitzer et al. beschreiben, in einer 2001 publizierten Studie, Anhaltspunkte dafür, dass oxidativer Stress zu einer Endotheldysfunktion führt und in diesem Zusammenhang durch die Einnahme von Vitamin C eine messbare Verbesserung der Endothelfunktion entsteht (90).

Vitamin C ist an verschiedenen Vorgängen am Endothel beteiligt. Zum Beispiel wird bei der Bildung von NO durch die eNOS Tetrahydrobiopterin verbraucht. Dieser Cofaktor wird durch Vitamin C instandgesetzt und steht der eNOS somit wieder zur Verfügung (91). Des Weiteren kann Vitamin C durch seine antioxidative Wirkung Sauerstoffradikale entfernen und dadurch den negativen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von NO vermindern (92). Ebenfalls wirkt sich Vitamin C protektiv auf die Entstehung von Atherosklerose aus. Oxidiertes LDL kann wesentlich leichter von Makrophagen aufgenommen werden und führt dadurch schneller zur Bildung von Schaumzellen. Vitamin C vermindert die Oxidierung von LDL und wirkt somit der Entstehung von Atherosklerose entgegen (91).

In verschiedenen Studien konnte gezeigt werden, dass sich Vitamin C positiv auf die Endothelfunktion auswirkt:

In einer von Schmidt et al. im Jahr 2013 veröffentlichten Studie zu Auswirkungen nächtlicher Fluglärmexposition auf die Endothelfunktion gesunder Erwachsener konnte in einer kleinen Gruppe von 5 Probanden eine signifikante Verbesserung der flussvermittelten Vasodilatation durch die Einnahme von Vitamin C gezeigt werden (12).

In einer im Jahr 2001 von Duffy et al. publizierten Studie ließ sich der positive Einfluss einer regelmäßigen Einnahme von Vitamin C auf die Endothelfunktion von Hypertonikern zeigen. Der systolische und der mittlere Blutdruck konnten durch die tägliche orale Einnahme von 500 mg Vitamin C innerhalb eines Monats signifikant gesenkt werden (93).

Gokce et al. führten 1999 eine placebokontrollierte randomisierte Doppelblindstudie durch. Sie konnten eine signifikante Verbesserung der flussvermittelten Vasodilatation zeigen. Der positive Effekt wurde bewirkt durch einmalige orale Einnahme von 2 g Vitamin C und ebenfalls durch die tägliche orale Einnahme von 500 mg Vitamin C innerhalb eines Monats (94).

Levine et al. untersuchten den Einfluss von Vitamin C auf die Endothelfunktion von Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Sie konnten zeigen, dass sich die flussvermittelte Vasodilatation 2 Stunden nach der oralen Einnahme von 2 g Vitamin C im Vergleich zu vor der Einnahme von Vitamin C signifikant verbessert. Dieser Effekt ließ sich durch Einnahme eines Placebos nicht erreichen (95).

Heitzer et al. untersuchten den Einfluss von Vitamin C auf die Endothelfunktion chronischer Raucher. Mittels einer kontinuierlichen intraarteriellen Infusion von Vitamin C (18 mg/min) zeigte sich ein verbesserter Blutfluss in der Venen-Verschluss-Plethysmographie. Dies zeigte laut Heitzer et al. die Verbesserung der Endothelfunktion bei den Probanden. Die Endothelfunktion von Nichtrauchern profitierte nicht von der Gabe von Vitamin C (96).

Ting et al. untersuchten mit einem ähnlichen Versuchsaufbau wie Heitzer et al. den Einfluss von Vitamin C auf die Endothelfunktion von Diabetikern. Sie konnten ebenfalls einen positiven Einfluss von Vitamin C auf den Blutfluss und damit der

Endothelfunktion, der an Diabetes mellitus erkrankten Probanden zeigen. Bei nicht an Diabetes mellitus erkrankten Probanden blieb der Blutfluss unverändert (97).

### 2.3.3 Inflammatorische Einflüsse

Das Gefühl von Ärger und der damit einhergehenden Entstehung einer Stressreaktion führt zu einer Beeinflussung des autonomen Nervensystems und einer Aktivierung des sympathico-adrenalen Systems. Dies wiederum führt zu einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol, proinflammatorischer Mediatoren und der Aktivierung von Leukozyten. Erhöhte Cortisolspiegel werden mit der Entstehung von Endotheldysfunktion in Verbindung gebracht. Cortisol verursacht dabei oxidativen Stress im Gefäß (98). Ebenfalls kommt es zu einer Entzündungsreaktion an den Gefäßwänden (99). Die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie Interleukin 6 ist für eine vermehrte Bildung von C-reaktivem Protein (CRP) verantwortlich. Es konnte gezeigt werden, dass CRP einer Hemmung der eNOS an Endothelzellen verursacht (100).

Hinweise, dass Verkehrslärm ebenfalls zu einer vermehrten Ausschüttung von Cortisol und zu einer messbaren Entzündungsreaktion führt, konnten in verschiedenen Studien gefunden werden:

Münzel et al. veröffentlichten 2017 eine Studie, bei der Mäuse 4 Tage lang Fluglärm ausgesetzt waren. In den Nieren der Tiere zeigte sich nach 4 Tagen ein erhöhter Cortisolspiegel und in den Gefäßwänden ließen sich vermehrt inflammatorische Zellen beobachten (85).

Kröller-Schön et al. zeigten in ihrer 2018 veröffentlichten Studie, dass Mäuse nach 4 Tagen Fluglärm einen erhöhten Interleukin-6-Blutspiegel aufwiesen. Dies wurde als Zeichen einer durch Fluglärm verursachten systemische Entzündungsreaktion interpretiert (86).

Seleander et al. untersuchten den Einfluss von nächtlichem Fluglärm auf die Konzentration von Cortisol im Speichel von 439 Probanden. Es konnte gezeigt werden, dass bei weiblichen Probanden der Cortisolspiegel um 34 % steigt, wenn sie



Fluglärm ausgesetzt waren. Dieser Effekt ließ sich allerdings bei männlichen Probanden nicht nachweisen (101).

### 2.3.4 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie liegt definitionsgemäß vor, wenn ein Patient bei 2 verschiedenen Arztbesuchen an jeweils unterschiedlichen Tagen einen aus 2 Messungen gemittelten Blutdruck von systolisch mindestens 140 mmHg und/oder diastolisch von mindestens 90 mmHg aufweist. Eine adäquate Messtechnik und Ausstattung werden vorausgesetzt (102).

Die arterielle Hypertonie gilt als einer der größten Verursacher von Herz-Kreislaufkrankungen und ist damit einer der bedeutendsten Einflussfaktoren auf die Gesamtmortalität (103). Laut der WHO werden 54 % der Schlaganfälle und 47 % der ischämischen Herz-Kreislaufkrankungen direkt durch erhöhten Blutdruck verursacht (104). Steigt der systolische Blutdruck um 20 mmHg über die Normgrenze, geht dies mit einer Verdopplung des Herzinfarkt- und Schlaganfallrisikos in allen Altersgruppen einher (105). Die Wahrscheinlichkeit, in den nächsten 8 Jahren einen Herzinfarkt zu erleiden, ist bei der Kombination aus Hypercholesterinämie, Rauchen und arterieller Hypertonie um das 11-fache erhöht (106). Laut dem Robert Koch-Institut lassen sich jedes Jahr weltweit 9,4 Millionen Todesfälle auf arterielle Hypertonie zurückführen (107).

Psychischer Stress nimmt Einfluss auf die Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Achse und ist damit einer der Mitverursacher der arteriellen Hypertonie (108). Dass Verkehrslärm in diesem Zusammenhang Einfluss auf die Entstehung einer arteriellen Hypertonie nehmen kann, konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden:

Van Kempen et al. veröffentlichten 2002 eine Metaanalyse bezüglich des Einflusses von Lärm auf den arteriellen Blutdruck. In dieser Analyse wurden 43 epidemiologische Studien, durchgeführt zwischen 1970 bis 1999, untersucht. Es wurde ein signifikanter Zusammenhang zwischen Fluglärm und Bluthochdruck ermittelt. Jede Erhöhung des Lärms um 5 dB(A) erhöht das relative Risiko um 1,26 (95 % KI, 1.14–1.39), einen erhöhten Blutdruck aufzuweisen (109).

Di Huang et al. veröffentlichten 2015 eine Metaanalyse, in der 5 Studien mit insgesamt 16784 Anwohnern von Flughäfen untersucht wurde. Zusammenfassend ermittelten Huang et al. eine Odds Ratio von 1,63 (95 % KI, 1.14-2.33) und damit einen möglichen Zusammenhang, durch nächtlichen Fluglärm an Bluthochdruck zu erkranken (110).

In der HYENA-Studie (Hypertension and Exposure to Noise near Airports) Studie wurden 5000 Anwohner europäischer Flughäfen untersucht. Es konnte ermittelt werden, dass ein Anstieg nächtlichen Fluglärms von 10 db(A) das Risiko, an Bluthochdruck zu erkranken, um 14 % erhöht (8).

Rosenlund et al. veröffentlichten 2001 eine Studie mit der Beobachtung, dass bei Menschen, die im Umkreis des Stockholmer Flughafens leben, eine erhöhte Prävalenz arterieller Hypertonien, vorlag (111).

Ein signifikanter Zusammenhang zwischen nächtlichem Bahnlärm und einer Erhöhung des Blutdrucks wurde in der Schweizer SAPALDYA 2-Studie beobachtet. Bei Diabetikern konnte einer Erhöhung des systolischen Blutdrucks um 0,84 mmHg und des diastolischen Blutdrucks um 0,44 mmHg bei einem Anstieg des Bahnlärms um 10 dB(A) beobachtet werden (112).

Franssen et al. konnten 2004 herausfinden, dass eine erhöhte Verschreibungshäufigkeit von Antihypertonika bei Menschen, die im Umkreis von 25 km um den Flughafen Schiphol (Amsterdam) lebten, vorlag (29).

Greiser et al. fanden heraus, dass eine erhöhte Verschreibungshäufigkeit von Antihypertonika bei Menschen, die in der Nähe des Flughafen Köln/Bonn lebten, vorlag (113). Des Weiteren berechnete Greiser die Gesundheitskosten, die durch nächtlichen Fluglärm des Frankfurter Flughafens innerhalb von 10 Jahren entstehen. Für Erkrankungen des Herzkreislaufsystems liegen die Kosten bei 440 Millionen Euro (16).

Entgegen den oben beschriebenen Studien, die einen Zusammenhang von Verkehrslärm und Hypertonie beschreiben, gibt es auch Studien, die diesen Zusammenhang nicht nachweisen konnten. Eine der größten systematischen Übersichtsarbeiten zum Thema verkehrslärminduzierter Erkrankungen wurde im Jahr 2018 von Van Kempen et al. veröffentlicht (114). Dort wurden relevante bisher veröffentlichte Studien zusammengefasst und auf ihre Resultate und Qualität hin

untersucht. Eine Übersicht über deren Ergebnisse zum Thema Verkehrslärm und Hypertonie ist in Abbildung 8 dargestellt. Dort ist das Relative Risiko (RR) für verkehrslärmbedingte arterielle Hypertonie bei einer Lärmzunahme von 10 dB aufgezeigt. Bei einem RR > 1 handelt es sich um eine Zunahme des Risikos (115). Des Weiteren wird die Qualität der untersuchten Studien beschrieben. Bei Zuglärm konnte zwar für die Prävalenz ein positiver Zusammenhang gefunden werden, jedoch wird die Qualität der untersuchten Studien als sehr schlecht angegeben. Van Kempen et al. empfehlen in diesem Bereich daher weitere Studien, welche bedeutsamen Einfluss auf die momentane Meinung haben könnten (114).

**Table 2.** Noise exposure and the risk of hypertension: summary of findings.

Noise Source	Outcome <sup>§</sup>	Number of Study Design (s) *	RR per 10 dB (95% CI) <sup>†</sup>	Number of Participants (Cases)	Quality of Evidence <sup>‡</sup>
Air traffic	Prev	9 CS	1.05 (0.95–1.17)	60,121 (9487)	⊕⊕
	Inc	1 CO	1.00 (0.77–1.30)	4721 (1346)	⊕⊕
Road traffic	Prev	26 CS	1.05 (1.02–1.08) **	154,398 (18,957)	⊕
	Inc	1 CO	0.97 (0.90–1.05)	32,635 (3145)	⊕⊕
Rail traffic	Prev	5 CS	1.05 (0.88–1.26)	15,850 (2059)	⊕
	Inc	1 CO	0.96 (0.88–1.04)	7249 (3145)	⊕⊕
Wind turbine	Prev	3 CS	††	1830 (NR)	⊕

<sup>§</sup> Outcome: Prev = prevalence of hypertension, Inc = incidence of hypertension; \* CS = cross-sectional study, CO = cohort study; <sup>†</sup>: RR = Relative risk per 10 decibel (dB change in noise level and its 95% confidence interval (CI) after aggregating the results of the evaluated studies. For air, road, –and, rail traffic, noise levels were expressed in L<sub>DEN</sub>. For wind turbines, noise levels are expressed in Sound Pressure Levels (SPL); <sup>‡</sup> GRADE Working Group Grades of Evidence: High quality (⊕⊕⊕⊕): Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect, Moderate Quality (⊕⊕⊕): Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate, Low Quality (⊕⊕): Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate, Very low quality (⊕): We are very uncertain about the estimate. \*\* The estimate for the association between road traffic noise and the prevalence of hypertension is based on 47 estimates derived from 26 studies. †† We decided not to aggregate the results of the three studies on the impact of wind turbine noise, since too many parameters were unknown and/or unclear. NR = Not Reported.

Abbildung 8: Risiko für verkehrslärmbedingte arterielle Hypertonien.

Darstellung der Studienlage zu verkehrslärmbedingter Zunahme des Relativen Risikos (RR) für arterielle Hypertonie sowie der Qualität der untersuchten Studien. Entnommen aus (114).

### 2.3.5 Koronare Herzkrankheit

Endotheldysfunktion kann bei längerem Bestehen zu atherosklerotischen Veränderungen an den Gefäßwänden von Arterien führen (11). Diese atherosklerotischen Veränderungen zeichnen sich durch eine Verengung der Gefäßwände aus. Kommt es zu erhöhtem Bedarf an mit Sauerstoff angereichertem

Blut, kann dieses unter Umständen nicht mehr in ausreichender Menge die Engstelle überwinden. Zeigt sich diese Veränderung an den Herzkranzgefäßen, wird von einer Koronaren Herzkrankheit gesprochen. Klinisch kann sich diese Erkrankung durch eine verminderte Ejektionsfraktion des Herzens, Herzrhythmusstörungen oder als ein akutes Koronarsyndrom zeigen (116). Die Koronare Herzkrankheit ist jährlich für fast 20 % der Todesopfer in Europa verantwortlich (117).

Die Kausalität zwischen Verkehrslärmbelastung und dem vermehrten Auftreten der Koronaren Herzkrankheit konnte in verschiedenen Studien gezeigt werden:

Hansell et al. haben in ihrer 2013 veröffentlichten Studie 3,6 Millionen Anwohner des Londoner Flughafens Heathrow untersucht. Es zeigte sich, dass Menschen mit höherer Lärmbelastung ( $> 63$  dB(A)) häufiger in Kliniken eingewiesen wurden als Menschen, die weniger Lärmbelastung erlebten ( $< 51$  dB(A)). Menschen mit höherer Lärmbelastung wurden wegen einer Koronaren Herzkrankheit um 21 % häufiger stationär behandelt (5).

Sørensen et al. haben 57053 Einwohner Copenhagens und Aarhus im Alter zwischen 50-64 Jahren auf den Zusammenhang von Straßenlärm und das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, untersucht. Sørensen et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass pro 10 dB(A) erhöhter Lärmbelastung (untersuchte Lärmbelastung von 42-84 dB(A)) das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden, um 12 % steigt (118).

Babisch et al. fanden in einer Metaanalyse von 14 unterschiedlichen Studien heraus, dass Menschen, die dauerhaften Straßenlärm in einem Bereich von 52-77 dB(A), ausgesetzt sind, pro 10 dB(A) erhöhten Lärm ein 8 % höheres Risiko haben, an einer Koronaren Herzkrankheit zu erkranken (119).

Seidler et al. untersuchten aus Daten von 3 großen Krankenversicherungen über 1 Millionen Personen, die älter als 40 Jahre waren, auf den Zusammenhang von Straßen-, Flug- und Bahnlärm und dem vermehrten Auftreten von Erkrankungen des Herzkreislaufsystems. Für Menschen, die erhöhtem Bahnlärm ausgesetzt waren, stieg das Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln, pro 10 dB(A) erhöhter Lärmbelastung um 3,1 % (7).

In der systematischen Übersichtsarbeit von Van Kempen et al. aus dem Jahr 2018 konnte eine Zunahme des Relativen Risikos für verkehrslärmbedingte IHD (ischämische Herzkrankheit) pro Lärmzunahme von 10 dB gefunden werden (114).

Während die Studienlage für Straßenlärm eine insgesamt zufriedenstellende Qualität aufweist, zeigt sich für Zuglärm aufgrund sehr schlechter Qualität der untersuchten Studien weiterer Forschungsbedarf (114). Die Ergebnisse des Reviews werden in Abbildung 9 dargestellt.

**Table 3. Noise exposure and the risk of IHD: summary of findings.**

Noise Source	Outcome <sup>§</sup>	Number of Study Design (s) *	RR <sup>†</sup> per 10 dB (95% CI)	Participants (Cases)	Quality of Evidence <sup>‡</sup>
Air traffic	Prev	2 CS	1.07 (0.94–1.23)	14,098 (340)	⊕
	Inc	2 ECO	1.09 (1.04–1.15)	9,619,082 (158,977)	⊕
	Mort	2 ECO 1 CO	1.04 (0.97–1.12) 1.04 (0.98–1.11)	3,897,645 (26,066) 4,580,311(15,532)	⊕ ⊕⊕
Road traffic	Prev	8 CS	1.24 (1.08–1.42)	25,682 (1614)	⊕⊕
	Inc	1 ECO	1.12 (0.85–1.48)	262,830 (418)	⊕
	Mort	3 CO, 4CC 1 CC, 2 CO	1.08 (1.01–1.15) 1.05 (0.97–1.13)	67,224 (7033) 532,268 (6884)	⊕⊕⊕⊕ ⊕⊕⊕
Rail traffic	Prev	4 CS	1.18 (0.82–1.68)	13,241 (283)	⊕

<sup>§</sup> Outcome: Prev = prevalence of IHD, Inc = incidence of IHD, Mort = mortality due to IHD; \* ECO = ecological study, CS = cross-sectional study, CC = case-control study, CO = cohort study; <sup>†</sup>: RR = Relative Risk per 10 decibel (dB change in noise level, 95% CI = 95% Confidence Interval. For air, road –and, rail traffic, noise levels are expressed in L<sub>DEN</sub>; <sup>‡</sup> GRADE Working Group Grades of Evidence: High quality (⊕⊕⊕⊕): Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect, Moderate Quality (⊕⊕⊕): Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate, Low Quality (⊕⊕): Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate, Very low quality (⊕): We are very uncertain about the estimate.

Abbildung 9: Risiko für verkehrslärmbedingte ischämische Herzkrankheiten.

Darstellung der Studienlage zu verkehrslärmbedingter Zunahme des Relativen Risikos (RR) für ischämische Herzkrankheit (IHD) sowie der Qualität der untersuchten Studien. Entnommen aus (114).

### 2.3.6 Zerebrale Ischämie

Endotheldysfunktion führt zu atherosklerotischen Veränderungen an Arterien (11). Die Folge ist ein verminderter Blutfluss an der atherosklerotisch bedingten Engstelle und die Bildung von Thromben. Löst sich ein Thrombus aus einer atherosklerotischen Engstelle, kann dieser durch das Gefäßsystem wandern und zu einem embolischen Verschluss eines Hirngefäßes führen. Auch die Ruptur einer atherosklerotisch bedingten Plaque innerhalb eines Hirngefäßes kann zur Bildung einer Engstelle und dadurch zu einer zerebralen Ischämie führen. Es entsteht eine Minderversorgung des Hirngewebes mit Sauerstoff, Glucose und weiteren Nährstoffen. Kommt es zum vollständigen Verschluss des Gefäßes, entsteht ein

ischämischer Schlaganfall mit der Folge eines Absterbens des betroffenen Hirngewebes (120, 121). Der Schlaganfall verursacht bei den betroffenen Personen schwere Behinderungen und gilt als zweithäufigste Todesursache weltweit (122). Als Risikofaktor für Schlaganfälle gilt neben Bluthochdruck, Diabetes und Rauchen auch psychologischer Stress (123).

Ein möglicher Zusammenhang zwischen Verkehrslärmbelastung und der Entstehung von zerebralen Ischämien und Schlaganfällen wurde in verschiedenen Studien untersucht:

Floud et al. suchten in den Daten der HYENA-Studie nach einem möglichen Zusammenhang zwischen Flug- und Straßenlärm und dem vermehrten Auftreten von Schlaganfällen. Es zeigte sich in den Daten bei Anwohnern, die über 20 Jahre Flug- oder Straßenlärm ausgesetzt waren, ein signifikant erhöhtes Risiko, an einem Schlaganfall zu erkranken. Stickstoffdioxid konnte jedoch als möglicher Confounder beim Zusammenhang von Straßenlärm und Schlaganfällen identifiziert werden (6).

Seidler et al. untersuchten in ihrer in Punkt 2.3.5 beschriebenen Studie den Zusammenhang von Flug- Straßen- und Bahnlärm und dem vermehrten Auftreten von Schlaganfällen. Sie konnten bei Menschen die 24 Stunden lang Fluglärm ausgesetzt waren ein erhöhtes Risiko von 7 % beschreiben. Dies zeigte sich vor allem bei Menschen, die während der Nacht über 6 Mal Fluglärm (> 50 db(A)) ausgesetzt waren. Für Bahnlärm und Straßenlärm zeigte sich ein linearer Zusammenhang zwischen dem erhöhten Risiko für das Auftreten von Schlaganfällen und der Lautstärke des Lärms (9).

Sørensen et al. zeigten in einer 2011 veröffentlichten Studie, dass dauerhafter Straßenlärm das Risiko, an einem Schlaganfall zu erkranken, bei Menschen im Alter von über 64,5 Jahren erhöht. Dieser signifikante Zusammenhang ließ sich bei Menschen, die jünger als 64,5 Jahren waren, jedoch nicht bestätigen (124).

In der im Jahr 2018 veröffentlichten systematischen Übersichtsarbeit von Van Kempen et al. konnte eine Zunahme des Relativen Risikos für verkehrslärmbedingte Schlaganfälle pro Lärmzunahme von 10 dB gefunden werden (114). Während die Studienlage für Straßen- und Fluglärm eine durchschnittlich moderate Qualität aufweist, zeigt sich für Zuglärm aufgrund sehr schlechter Qualität der bisher veröffentlichten Studien weiterer Forschungsbedarf (114). Die Ergebnisse des Reviews werden in Abbildung 10 dargestellt.

Table 4. Noise exposure and the risk of stroke: summary of findings.

Noise Source	Outcome <sup>§</sup>	Number of Study Design (s) *	RR <sup>†</sup> per 10 dB (95% CI)	Participants (Cases)	Quality of Evidence <sup>‡</sup>
Air traffic	Prev	2 CS	1.02 (0.80–1.28)	14,098 (151)	⊕
	Inc	2 ECO	1.05 (0.96–1.15)	9,619,082 (97,949)	⊕
	Mort	2 ECO	1.07 (0.98–1.17)	3,897,645 (12,086)	⊕
		1 CO	0.99 (0.94–1.04)	4,580,311 (25,231)	⊕⊕⊕
Road traffic	Prev	2 CS	1.00 (0.91–1.10)	14,098 (151)	⊕
	Inc	1 CO	1.14 (1.03–1.25)	51,485 (1881)	⊕⊕⊕
	Mort	3 CO	0.87 (0.71–1.06)	581,517 (2634)	⊕⊕⊕
Rail traffic	Prev	1 CS	1.07 (0.92–1.25)	9365 (89)	⊕

<sup>§</sup> Outcome: Prev = prevalence of stroke, Inc = incidence of stroke, Mort = mortality due to stroke; \* ECO = ecological study, CS = cross-sectional study, CO = cohort study; <sup>†</sup> RR = Relative risk per 10 decibel (dB) change in noise level, 95% CI = 95% Confidence Interval. The noise levels are expressed in L<sub>DEN</sub>; <sup>‡</sup> GRADE Working Group Grades of Evidence: High quality (⊕⊕⊕⊕): Further research is very unlikely to change our confidence in the estimate of effect, Moderate Quality (⊕⊕⊕): Further research is likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and may change the estimate, Low Quality (⊕⊕): Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate of effect and is likely to change the estimate, Very low quality (⊕): We are very uncertain about the estimate.

Abbildung 10: Risiko für verkehrslärmbedingte Schlaganfälle.

Darstellung der Studienlage zu verkehrslärmbedingter Zunahme des Relativen Risikos (RR) für Schlaganfälle sowie der Qualität der untersuchten Studien. Entnommen aus (114).

### **3 Material, Probanden und Methoden**

#### **3.1 Material**

##### **3.1.1 Polysomnographiegeräte**

Zur Studie gehörte eine nächtliche körperliche Überwachung der Probanden. Zu diesem Zweck kamen 2 verschiedene Polysomnographiegeräte der Firma SOMNOmedics GmbH aus Randesacker, Deutschland, zur Verwendung. Es wurde das Gerät SOMNOWatch™ plus und das Gerät SOMNOtouch™ NIBP verwendet. Probanden, die die Studie mit einem dieser Geräte begannen, führten die Studie auch mit dem gleichen Gerät fort.

###### **3.1.1.1 SOMNOWatch™ plus**

Bei der SOMNOWatch™ plus (im Weiteren nur noch als SOMNOWatch bezeichnet) handelt es sich um ein Gerät mit einem Durchmesser von 45 mm und einer Höhe von 16 mm. Das Gewicht des Geräts, mit verbautem Akku, beträgt 30 g. Die SOMNOWatch wird durch einen Lithiumionen-Akku, mit insgesamt 630 Milliamperestunden, mit Elektrizität versorgt. Auf 7 verschiedenen Kanälen erfasst die SOMNOWatch folgende Parameter: die motorische Aktivität des Trägers in der x-y-z-Achse, die Körperlage, ein 4-poliges EKG, ein Plethysmogramm, die Sauerstoffsättigung im Blut des Trägers und das Umgebungslicht. Auf dem letzten Kanal werden Patientenmarker erfasst. Der Träger setzt diese Marker selbstständig, indem er auf den Knopf drückt, der sich auf der Oberseite der SOMNOWatch befindet. Die SOMNOWatch besitzt einen externen Signaleingang (AUX). An diesem Signaleingang wird ein zusätzliches Modul angeschlossen. Dieses Modul kann mit einem Sensor zur Messung der Sauerstoffsättigung und der Pulskurve verbunden werden. Der Sensor ist ein Fingerclip, der an einem der Zeigefinger des Trägers befestigt wird. Des Weiteren besitzt das Modul 4 EKG-Kabel, an denen Klebeelektroden zur Ableitung des EKGs befestigt werden. Es wurden in dieser



Studie ausschließlich Klebeelektroden mit der Bezeichnung „530 Foam Electrodes“ der Firma Covidien, mit Sitz in Irland, verwendet. Diese Elektroden zeichnen sich dadurch aus, dass sie sich während des Verwendens nicht ungeplant vom Körper lösen. Das zusätzliche Modul ermöglicht die kontinuierliche Messung des Blutdrucks des Trägers. Der Blutdruck wird auf einem weiteren Kanal, der in das zusätzliche Modul integriert ist, erfasst. Die Messung erfolgt über den Fingersensor, indem die Puls-Transit-Zeit ermittelt wird. Diese Messung hat den Vorteil, dass sie ohne eine sich in regelmäßigen Abständen aufblasende Manschette auskommt. Lediglich zur Kalibrierung dieses Messverfahrens musste bei Beginn der Versuchsnacht mit einer herkömmlichen automatischen Blutdruckmessung ein Blutdruckwert ermittelt werden. Für diese herkömmliche Messung sowie alle anderen herkömmlichen Blutdruckmessungen während der Studie kam das Gerät boso-medicus uno der Firma BOSCH + Sohn GmbH zur Verwendung. Die SOMNOwatch und das zusätzliche Modul werden über einen Brustgurt unterhalb der Brust des Trägers befestigt.

### 3.1.1.2 SOMNOtouch™ NIBP

Bei der SOMNOtouch™ NIBP (im Weiteren nur noch als SOMNOtouch bezeichnet) handelt es sich um ein 74 mm langes und 16 mm hohes Gerät. Das Gewicht des Geräts, mit verbautem Akku, beträgt 58 g. Die SOMNOtouch wird durch einen Lithiumionen-Akku, mit insgesamt 850 Milliamperestunden, mit Elektrizität versorgt. Im Unterschied zur SOMNOwatch besitzt die SOMNOtouch einen Touchscreen, über den sie bedient wird. Ein weiterer Unterschied ist das Fehlen eines zusätzlichen Moduls. Das EKG-Kabel und das Kabel des Fingersensors werden direkt an die SOMNOtouch über externe Signaleingänge angeschlossen. Die SOMNOtouch wird außerdem am Handgelenk des Trägers wie eine Armbanduhr befestigt. Das Gerät wurde für die Studie so eingestellt, dass sie dieselben Messungen wie die SOMNOwatch durchführt. Für die Kalibrierung der kontinuierlichen Blutdruckmessung fordert die SOMNOtouch den Träger auf, seinen Blutdruck über eine herkömmliche Methode zu messen und dann über den Touchscreen direkt in das Gerät einzutragen. Eine Darstellung der SOMNOtouch am Probanden ist in Abbildung 11 ersichtlich.

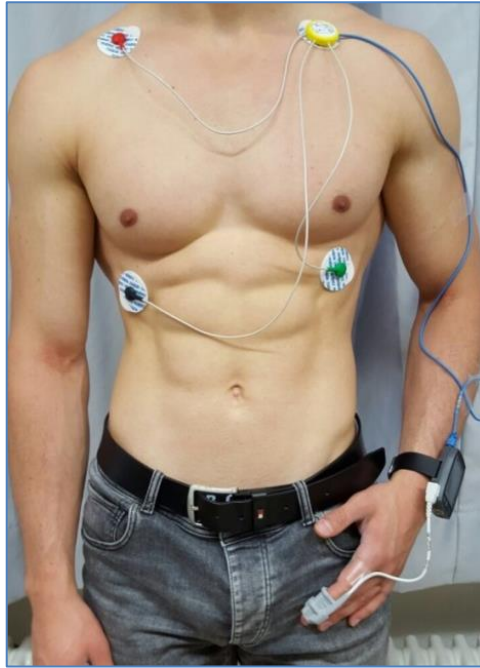


Abbildung 11: SOMNOtouch angelegt am Probanden

### 3.1.1.3 Software

Zur Vorbereitung der Polysomnographiegeräte und der Auswertung der Messungen wurde die, durch SOMNOmedics GmbH mitgelieferte, Software Domino light, in der Version 1.4.0, verwendet. Um Tätigkeiten an den Geräten durchzuführen, wurden sie über die jeweils mitgelieferte Dockingstation am Computer angeschlossen. Über die jeweilige Dockingstation werden auch die Akkus der Geräte geladen. Mit Domino light wurde die SOMOwatch oder SOMNOtouch vor Verwendung initialisiert. Mit Initialisierung ist das Eintragen der Daten (Körpergröße, Körpergewicht, Alter und Geschlecht) des Trägers gemeint. Bei der SOMNOwatch muss vor der Messung die Startzeit eingestellt werden. Die Messung mit Hilfe der SOMNOtouch wird selbstständig vom Träger gestartet. Die Dauer der Messung wird bei beiden Geräten vor Verwendung festgelegt. Nach Verwendung werden die gemessenen Daten über die Software gespeichert und ausgewertet. Die automatische Auswertung des EKGs erfolgt über die Software Darwin OEM der Schiller AG in der Version 2.3.

### 3.1.2 Material für Endothelfunktionsmessung

Die Endothelfunktionsmessung wurde während der gesamten Studie im selben Untersuchungsraum durchgeführt. Dieser Raum hat eine konstante Einstellung der Temperatur und wurde vor jeder Untersuchung abgedunkelt. Die Probanden wurden in einem höhenverstellbaren Bett untersucht. Dieses Bett hat im Unterschied zu einer Untersuchungsloge eine weiche Matratze und ein weiches Kopfkissen. Die Untersuchung wurde mit 2 verschiedenen Ultraschallgeräten durchgeführt. Es wurden die Geräte HDI 5000 von Philips Bothell, USA, und Vivid 7 Dimension der Firma General Electric verwendet. In Kombination mit dem Gerät HDI 5000 kam ein Linearschallkopf mit Frequenzen zwischen 5 – 12 MHz zur Verwendung. Das zweite Gerät wurde mit einem Linearschallkopf mit Frequenzen zwischen 5 – 13 MHz betrieben. Zur Untersuchung wurde des Weiteren eine manuell aufblasbare Manschette mit der Bezeichnung „SC5™“ mit den Maßen 6 x 83 cm der Firma Hokason® Bellevue, USA, verwendet. Das Aufblasen der Manschette erfolgte mit einem Sphygmomanometer der Firma Welch Allyn aus Skaneateles Falls, USA. Die während der Untersuchung aufgenommenen Bilder wurden mit der Software Brachial Analyzer of Research, in der Version 5.0.0, der Firma Medical Imaging Applications aus Coralville, USA, ausgewertet.

### 3.1.3 Material für Wiedergabe und Kontrolle von Bahnlärm

#### 3.1.3.1 Bahnlärm

In der Studie wurden 2 Bahnlärmuster verwendet, die sich in der Häufigkeit des Auftretens der Zuggeräusche unterschieden. Ein Bahnlärmuster hatte die Frequenz von 30 Zügen pro Versuchsnacht und das andere Bahnlärmuster hatte die Frequenz von 60 Zügen pro Versuchsnacht. Die Zuggeräusche wurden von einem Schalltechnischen Ingenieurbüro aus Boppard, Deutschland, aufgenommen. Die Aufnahmen wurden in einer realen Wohnung in unmittelbarer Nähe zu einer Bahnstrecke, bei gekipptem Fenster, aufgezeichnet. Das Mikrophon befand sich dabei 0,15 m oberhalb des Kopfkissens in realer Schlafposition. Störgeräusche wurden im

Nachhinein aus der Aufnahme entfernt. Die Aufnahme wurde um 22 Uhr gestartet und um 6 Uhr am nächsten Morgen beendet. Im Anschluss wurden repräsentative Vorbeifahrten ausgewählt. Nach dem Start der Sounddateien ertönt ein 30 Sekunden dauernder Kalibrierton. Auf den Kalibrierton folgt eine 45 Minuten dauernde Periode, in der keine Bahnlärmgeräusche abgespielt werden. Danach folgen die simulierten Zuggeräusche. Beim Bahnlärmmuster mit der Frequenz von 30 Zügen pro Versuchsnacht sind zwischen den Zuggeräuschen alternierende Pausen mit der Dauer von 15 Minuten 20 Sekunden und 7 Minuten 40 Sekunden. Beim Bahnlärmmuster mit der Frequenz von 60 Zügen pro Versuchsnacht liegen zwischen den Zuggeräuschen alternierende Pausen mit der Dauer von ca. 6 Minuten 50 Sekunden und 3 Minuten 25 Sekunden. Die Pausen bei beiden Bahnlärmmustern treten nach folgendem Schema auf: lange Pause, kurze Pause, lange Pause, kurze Pause. Nach der kurzen Pause am Schluss wiederholt sich das Schema bis zum Ende der Versuchsnacht. Bei beiden Bahnlärmmustern variiert die Dauer der einzelnen Zuggeräusche. Es gibt jeweils 4 verschiedenen Geräuschlängen. Bei der Nacht mit 30 Zügen und der Nacht mit 60 Zügen kommen die Bahngeräusche in folgender Länge und Reihenfolge: Zug 1 mit 61 Sekunden, Zug 2 mit 71 Sekunden, Zug 3 mit 77 Sekunden und Zug 4 mit 61 Sekunden. Dieses Muster wiederholt sich, nachdem die Wiedergabe von Zug 4 beendet ist. Die Gesamtdauern der beiden Sounddateien sind jeweils 6 Stunden und 56 Minuten. Der maximale Schalldruckpegel für Zug 1 liegt bei 74,9 dB(A), für Zug 2 bei 73,1 dB(A), für Zug 3 bei 73,8 dB(A) und für Zug 4 bei 74,6 dB(A). Darstellungen der Bahnlärmmuster sind in Abbildung 12 und Abbildung 13 ersichtlich.

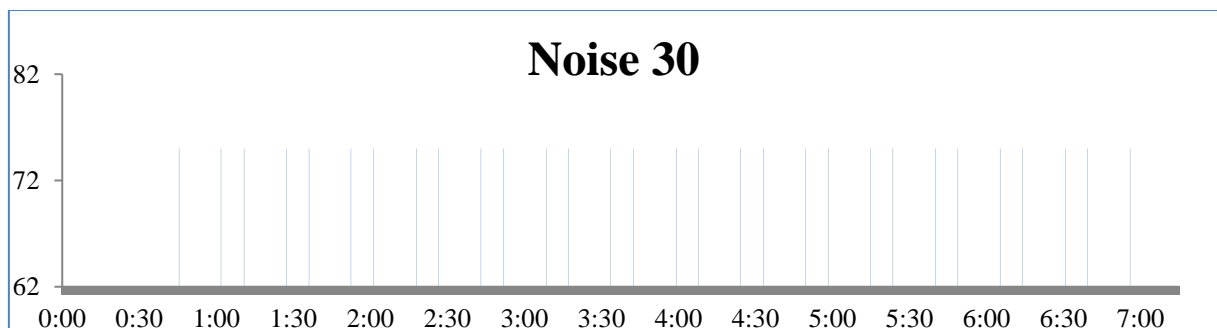


Abbildung 12: Bahnlärmmuster mit 30 Zügen pro Versuchsnacht.

Darstellung der Zeitpunkte der Bahngeräusche in Stunden und Minuten ab Beginn der Versuchsnacht auf der x-Achse sowie der Lautstärke in dB(A) auf der y-Achse.

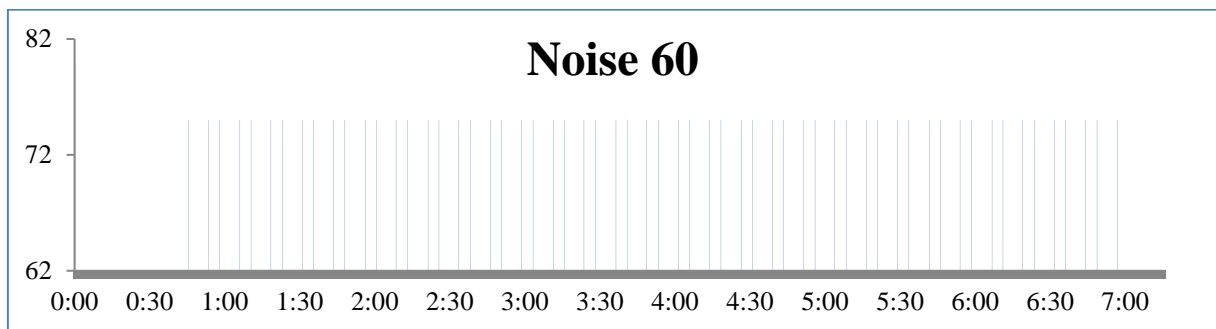


Abbildung 13: Bahnlärmuster mit 60 Zügen pro Versuchsnacht.

Darstellung der Zeitpunkte der Bahngeräusche in Stunden und Minuten ab Beginn der Versuchsnacht auf der x-Achse sowie der Lautstärke in dB(A) auf der y-Achse.

### 3.1.3.2 Abspielgerät

Zum Abspielen der Sounddateien wurde den Probanden ein tragbares CD-Audiosystem mit der Modellbezeichnung ZS-RS70BTB der Firma Sony mitgegeben. Den Probanden wurde aufgetragen, das Abspielgerät mit dem mitgegebenen Stromkabel an eine 230 Volt Steckdose im Schlafzimmer anzuschließen. Das Abspielgerät besitzt eine USB-Schnittstelle, an der ein USB-Speichergerät angeschlossen werden kann. Die Sounddateien wurden den Probanden auf einem USB-Speichergerät der Firma Platinum mitgegeben. Dieses Speichergerät besitzt eine Kapazität von 8 Gigabyte und wird, nachdem das Abspielgerät angeschaltet wird, automatisch von diesem erkannt.

### 3.1.3.3 Schallpegelmessgerät

Zur Kontrolle der korrekten Durchführung der Versuchsnächte wurde den Probanden zu jeder Versuchsnacht ein Schallpegelmessgerät der Firma Extech Instruments aus Massachusetts, USA, mitgegeben. Es wurden 2 Modelle verwendet, zum einen 407780A und zum anderen 407764. Jedes Schallpegelmessgerät wurde mit 1,5 Volt

AA Batterien der Firma VARTA, aus Ellwangen in Deutschland, betrieben. Vor jeder Versuchsnacht wurden die Batterien auf ausreichende Ladung getestet und erforderlichenfalls ausgetauscht. Die Schallpegelmessgeräte wurden auf einen Messbereich zwischen 30 dB(A) und 90 dB(A) eingestellt und haben alle 2 Sekunden einen Wert aufgezeichnet. Die Messgenauigkeit liegt bei den verwendeten Schallpegelmessgeräten bei  $\pm 1,5$  dB. Vor jeder Verwendung wurden die Schallpegelmessgeräte mit dem Kalibriergerät SLC-100 der Firma Voltcraft aus Wollerau in der Schweiz auf ihre korrekte Funktion überprüft und bei Bedarf nachkalibriert. Zur Speicherung der aufgezeichneten Daten wurde die von Extech bereitgestellte Software genutzt. Die Daten wurden in Excel überführt und dort mathematisch wie auch graphisch ausgewertet. Aus den Daten wurde der für den Messzeitraum vorherrschende energieäquivalente Dauerschallpegel  $L_{eq}$ , der höchste gemessene Schallpegel und eventuelle Störgeräusche ermittelt. Mit den in dieser Studie verwendeten Geräten können ausschließlich der Schalldruck gemessen und keine Tonaufnahmen aufgenommen werden. Ob eventuelle Störgeräusche aus Gesprächen, Schnarchen oder Ähnlichem entstanden sind, lässt sich mit den ermittelten Daten nicht differenzieren.

### 3.1.4 Fragebögen

Allen Probanden wurden vor Beginn der ersten Versuchsnacht verschiedene Fragebögen vorgelegt. Die Fragebögen hatten zum einen den Zweck eventuelle Ausschlusskriterien zu ermitteln, zum anderen sollten sie eine generelle Einschätzung zu verschiedenen Fragestellungen ermöglichen. Lediglich das Abend-/Morgenprotokoll und der Fragebogen zur Schlafqualität wurde den Probanden zu jeder Versuchsnacht mitgegeben.

#### Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-Fragebogen):

Zum Screening wurde den Probanden der PSQI-Fragebogen vorgelegt. Er hatte den Zweck, die Schlafqualität der Probanden einzuschätzen und damit einen Ausschluss von Probanden mit Schlafstörungen zu ermöglichen. Abgefragt wurden unter anderem Schlafqualität, Schlafdauer und Tagesmüdigkeit. Ein Score von 10 oder mehr Punkten führte zum Ausschluss aus der Studie (125).

### Noise-Sensitivity-Questionnaire (NoiSeQ-Fragebogen):

Mit dem NoiSeQ-Fragebogen wurde die Lärmempfindlichkeit der Probanden ermittelt. Der Fragebogen konnte die Sensitivität der Studienteilnehmer in Bezug auf Lärm in den Bereichen Schlaf, Arbeit, Freizeit, Kommunikation und Wohnen einschätzen (126).

### Morningness-Eveningness-Questionnaires (MEQ-Fragebogen):

Der Chronotyp der Probanden wurde über den MEQ-Fragebogen eingeschätzt. Der Fragebogen gab Aufschluss darüber, ob der Proband ein Frühtyp (Morgentyp) oder ein Spättyp (Abendtyp) war (127).

### Berliner Fragebogen:

Um eine eventuelle Schlafapnoe auszuschließen, füllten die Studienteilnehmer den Berliner Fragebogen aus. Dieser Fragebogen bestand aus 13 Fragen, die nach dem Ausfüllen ausgewertet wurden. Eine Punktzahl von weniger als 14 Punkte bedeutet, dass eine Schlafapnoe unwahrscheinlich ist (128).

### Erfahrungen mit Bahnlärm:

Dieser Fragebogen wurde speziell für diese Studie geschrieben, lehnt sich jedoch stark an ähnliche Fragebögen der zur selben Arbeitsgruppe gehörenden Fluglärmstudien an. Der Fragebogen beinhaltete unter anderem Fragen zur Einstellung des Probanden bezüglich gesundheitlicher Auswirkungen von Bahnlärm. Weiter wurde erhoben wie störend der Proband Lärm empfindet und welche politische Einstellung zur Bahn er hat. Zweck dieses Fragebogens war es, die persönliche Einstellung zu Bahnlärm beurteilen zu können.

### Abend-/Morgenprotokoll:

Das Abend-/Morgenprotokoll wurde den Probanden zu jeder Versuchsnacht mitgegeben. Der erste Teil dieses Fragebogens beinhaltete Fragen bezüglich des seelischen und des körperlichen Wohlbefindens des Probanden vor der Versuchsnacht. Des Weiteren wurde abgefragt, ob es über den Tag zu körperlichen, geistigen oder seelischen Belastungen gekommen war. Diese Fragen wurden von den Probanden vor dem Zubettgehen beantwortet. Der zweite Teil beinhaltete Fragen bezüglich des seelischen und körperlichen Wohlbefindens nach der Versuchsnacht. Des Weiteren beinhaltete der zweite Teil Fragen zur Schlafqualität

während der Nacht. Dieser Teil sollte vom Probanden direkt nach dem Aufstehen beantwortet werden.

### 3.1.5 Material für Audiometrie

Bevor ein Proband in die Studie eingeschlossen werden konnte, wurde er auf eine eventuelle Hörminderung hin untersucht. Die Untersuchung geschah mit Hilfe des Spaichinger Hörtests in der Version 2.2. Für den Hörtest wurde ein Kopfhörer mit der Bezeichnung MDR\_XB450AP der Firma Sony verwendet. Der Hörtest wurde vor Verwendung in dieser Studie auf den Kopfhörer kalibriert. Die Kalibrierung ist nach Anleitung des Entwicklers, mit dem in Punkt 3.1.3.3 genannten Schallpegelmessgerät, erfolgt.

## 3.2 Probanden

### 3.2.1 Probandenkollektiv

Für die Studie wurde ein Kollektiv von gesunden Probanden im Alter zwischen 18 und 60 Jahren gesucht. Ziel der Studie war ein ausgewogenes Probandenkollektiv zu erreichen. Mögliche Interessenten wurden unter anderem mit Hilfe von Aushängen in Supermärkten und in Gebäuden der Universitätsmedizin Mainz auf die Studie aufmerksam gemacht. Auch wurde in sozialen Netzwerken um Probanden geworben. Nach der Teilnahme an der Studie erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von 100 €. Bei frühzeitigem Abbruch der Studie, durch den Probanden oder durch uns, wurden dem Probanden die bereits absolvierten Teilschritte der Studie nach einem vorher festgelegten Schema vergütet.



### 3.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurde vor dem Einschluss in die Studie in einem Screening überprüft, ob Probanden eventuelle Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten bzw. nicht erfüllten. Der genaue Ablauf des Screenings wird im Abschnitt 3.3.2 beschrieben. Die Ergebnisse des Screenings wurden in einer Checkliste dokumentiert.

Um in dieser Studie eingeschlossen werden zu können, mussten die Probanden bei völliger Gesundheit sein und ein Alter zwischen 18 und 60 Jahre aufweisen. Des Weiteren wurden lediglich Nichtraucher eingeschlossen. Der regelmäßig von außen auf das Schlafzimmer des Probanden einwirkende Lärm, beispielsweise durch vorbeifahrende Autos, durfte während der Nacht einen Leq von 45 dB nicht überschreiten. Eine eventuelle Beeinflussung der Studie durch einen Gewöhnungseffekt des Körpers des Probanden auf Lärm sollte dadurch vermieden werden. Dies wurde mit einer Probemessung mit Hilfe eines der in 3.1.3.3 beschriebenen Schallpegelmessgeräte vor Einschluss in die Studie überprüft. Für diese Probemessung baute der Proband eines der Schallpegelmessgeräte in seinem Zimmer auf und maß über Nacht, bei geschlossenen Fenstern und Türen, für 8 Stunden den Schallpegel. Die Messung wurde am nächsten Tag im Büro der Endothelfunktion ausgewertet und der Dauerschallpegel errechnet. Diese Methode der Überprüfung eines eventuell zu hohen Dauerschallpegels nimmt Rücksicht auf die individuelle Schalldämmung der Wohnung des Probanden. Dies lässt eine genauere Überprüfung des Dauerschallpegels zu als die Nutzung von Lärmkarten der Stadt Mainz. Lärmkarten ermöglichen lediglich eine Überprüfung des Lärms auf der Straße vor der Wohnung des Probanden (129).

Personen, die ein Ausschlusskriterium erfüllten, wurden nicht in die Studie eingeschlossen. Hierdurch sollte eine Verfälschung der ermittelten Daten durch körperliche Einschränkungen, gesundheitliche Einschränkungen, Schlafstörungen oder persönliche Motivation vermieden werden. Eine Auflistung der Ausschlusskriterien der ZuG-Studie wird in Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1: Ausschlusskriterien

1	Ein Hörverlust von über 30 dB, mit dem Spaichinger Hörtest gemessen.
2	Hinweise auf Schlafstörungen, die durch einen Wert über 10 im PSQI Fragebogen auffallen.
3	Hinweise auf ein Schlafapnoesyndrom. Dies wurde anamnestisch und im Berliner Fragebogen kontrolliert.
4	Eine regelmäßige nächtliche Schlafzeit von unter 6 Stunden.
5	Die regelmäßige Einnahme von Medikamenten in den letzten 2 Monaten. Ausgenommen orale Kontrazeptiva bei weiblichen Probanden.
6	Die Einnahme mindestens einer Dosis eines Schlafmittels pro Woche
7	Eine Arbeit im Schichtbetrieb, da hierdurch eine Verschiebung des Schlafzyklus des Probanden befürchtet wurde.
8	Eine Kontraindikation gegen Schlafentzug. Dies trifft vor allem auf Personen mit einem neurologischen Anfallsleiden oder einer psychiatrischen Erkrankung zu.
9	Eine während der Studie vorliegende Schwangerschaft.
10	Eine Mitgliedschaft in einer Bürgerinitiative gegen Bahnlärm.
11	Ein Beschäftigungsverhältnis bei einem Bahnunternehmen oder einem anderen Unternehmen, das am Schienenverkehr beteiligt ist.

Tabelle zu den in der ZuG-Studie verwendeten Ausschlusskriterien.

## 3.3 Methoden

### 3.3.1 Studiendesign

Die ZuG-Studie wurde als randomisierte doppelt verblindete crossover Studie erstellt. In zwei verschiedenen Nächten wurden 30 Bahnlärmgeräusche bzw. 60 Bahnlärmgeräusche simuliert in einer dritten als Kontrollnacht dienende Nacht wurden keine Bahnlärmgeräusche simuliert. Jeder Proband musste alle 3 Nächte in seiner eigenen Wohnung absolvieren. Die Nächte wurde mit Hilfe der Internetseite <http://www.randomization.com> randomisiert. Die Randomisierung und Verblindung wurden durch einen Mitarbeiter der Abteilung der Endothelfunktion durchgeführt. Dieser Mitarbeiter hatte keinen direkten Kontakt zu den Probanden. Weder der Proband noch der Untersucher wussten vor den Nächten, welches Bahnlärmmuster simuliert werden würde. Die Verblindung wurde dadurch gewährleistet, dass das Bahnlärmmuster aus der Benennung der Sounddatei nicht erkennbar war. Des Weiteren waren die ersten 45 Minuten jeder Sounddatei identisch. Es konnte somit, auch durch kurzes versehentliches Abspielen, kein Rückschluss auf das Bahnlärmmuster getroffen werden. Das primäre Ziel der ZuG-Studie war, die Endothelfunktion junger gesunder Erwachsener nach simulierter nächtlicher Bahnlärmbelastung zu messen und zu vergleichen. Als Nebenziele wurde die Auswirkung einer Einnahme von Vitamin C nach erfolgter Versuchsnacht auf die Endothelfunktion von 30 Probanden untersucht. Des Weiteren wurde der Einfluss auf inflammatorische Blutwerte ermittelt. In der ZuG-Studie wurden noch weitere Bereiche beachtet, wie zum Beispiel die Auswirkung auf kardiovaskuläre Werte wie Blutdruck, Herzfunktion und Blutgerinnung. In Fragebögen wurde die Einstellung zu Bahnlärm und die Schlafqualität eruiert. Auch Auswirkungen auf das Proteom im Zusammenhang mit Stress wurden untersucht.

Diese Arbeit ist Bestandteil der ZuG-Studie und behandelt hauptsächlich die Veränderung der Endothelfunktion durch nächtlichen simulierten Bahnlärm und den Einfluss von Vitamin C auf diese. Die weiteren Themen der ZuG-Studie werden in der Dissertation einer weiteren Doktorandin oder anderen wissenschaftlichen Veröffentlichungen ausführlich behandelt.

### 3.3.2 Screening der Probanden

Jeder Proband wurde vor Einschluss in die ZuG-Studie durch eine Voruntersuchung (Screening) auf seine Eignung überprüft. Das Screening wurde immer am Nachmittag vor der ersten Versuchsnacht im Studienzentrum der Endothelfunktion durchgeführt. Eine graphische Darstellung des Ablaufs findet sich in Abbildung 14.

Zu Beginn des Screenings wurden die Probanden über den Zweck der Studie aufgeklärt und die Einverständniserklärung wurde unterschrieben. Außerdem wurde den Probanden der genaue Ablauf der Versuchsnächte und den darauffolgenden Untersuchungen erklärt.

Bevor ein Proband eingeschlossen werden konnte, musste er eine Einverständniserklärung unterschreiben. Er wurde in diesem Zusammenhang über die mit der Blutentnahme verbundenen Risiken aufgeklärt. Des Weiteren wurde der Datenschutz, die Höhe der Aufwandsentschädigung und das Einfrieren und spätere Verwenden von Blutproben besprochen. Jeder Proband durfte zu jedem Zeitpunkt die Teilnahme an der Studie beenden.

Die im Abschnitt 3.2.2 beschriebenen Ein- und Ausschlusskriterien wurden mit Hilfe einer Checkliste überprüft. Außerdem wurde jeder Proband anhand des PSQI-Fragebogens auf Schlafstörungen und mittels des Berliner Fragebogens auf eine eventuelle Schlafapnoe hin überprüft.

Jeder Proband wurde am Computer auf eine Hörminderung getestet. Dies geschah mittels des Spaichinger Hörtests. Die Probanden wurden auf eine Hörminderung in den Frequenzen zwischen 500 Hz und 6000 Hz überprüft. Eine Hörminderung von über 30 dB galt als Ausschlusskriterium. Den Probanden wurden, über den in Punkt 3.1.5 beschriebenen Kopfhörer ein hörbarer Ton in der zu überprüfenden Frequenz vorgespielt. Dieser Ton wurde im Verlauf kontinuierlich leiser. Sobald der Proband den Ton nicht mehr hören konnte, musste er dies selbstständig im Programm angeben. Nachdem eine Frequenz überprüft worden war, wechselte der Proband selbstständig zur nächsten Frequenz. Jedes Ohr wurde separat getestet. Die Auswertung des Hörtest wurde automatisch vom Programm durchgeführt.

Während des Screenings füllten die Probanden den NoiSeQ-Fragebogen, den MEQ-Fragebogen und den Fragebogen zur Erfahrung mit Bahnlärm aus. Lediglich das Abend-/Morgenprotokoll wurde den Probanden mitgegeben.

Die Probanden wurden gefragt, ob sie bereit wären, nach den FMD-Messungen am Morgen Vitamin C in flüssiger Form zu sich zu nehmen und eine weitere FMD-Messung nach 2 Stunden Wartezeit durchführen zu lassen. Dieser Teil der Studie sollte den Einfluss von Vitamin C auf die Endothelfunktion überprüfen. Es wurden insgesamt 30 Probanden gesucht, die sich zur Teilnahme bereitklärten. Der zusätzliche Aufwand wurde mit 10 € für jede Versuchsnacht entschädigt.

Bevor die Probanden die Geräte für die Versuchsnacht mit nachhause nehmen durften, wurde ihnen ausführlich deren Bedienung erklärt. Des Weiteren wurde den Probanden eine detaillierte Anleitung zum Ablauf der Versuchsnacht, sowie zum Aufbau und zur Bedienung der Geräte mitgegeben. Für eventuell auftretende Probleme während der Versuchsnacht wurde die Telefonnummer eines Ansprechpartners mitgeteilt.

Eine venöse Blutentnahme wurde ebenfalls durchgeführt. Aus dem entnommenen Blut wurde ein kleines Blutbild erstellt und es wurden der TSH-Wert (Thyreoida-stimulierendes Hormon), die Triglyceride, das Gesamtcholesterin, das HDL- und LDL-Cholesterin, das Kreatinin und das CRP bestimmt.

Während des Screenings wurden bereits die Termine für die Versuchsnächte 2 und 3 vereinbart. Bei männlichen Probanden wurde möglichst ein Abstand von 7 Tagen zu dem nachfolgenden Termin eingehalten. Ein Mindestabstand von 3 Tagen sollte nicht unterschritten werden, um den Probanden genügend Zeit zur Erholung von der letzten Versuchsnacht zu geben und damit einen eventuellen Carry-Over Effekt zu vermeiden. Dies ist zu beachten, da in Studien mit Cross-Over-Design Überhangseffekte aus vorherigen Behandlungen Auswirkungen auf die folgenden Behandlungen haben können (115). Bei weiblichen Probanden musste ein Einfluss des weiblichen Zyklus und den damit verbundenen Hormonschwankungen berücksichtigt werden. Die Termine wurden so vergeben, dass jede weitere Versuchsnacht der Probandin zum selben Zykluszeitpunkt wie die erste Versuchsnacht stattfand. Die Länge des Zyklus der Probandin bestimmte somit den Abstand zur nächsten Versuchsnacht. Bei den meisten Probandinnen war ein

Abstand von 27 Tagen zur nächsten Versuchsnacht die Regel. Die Durchführung einer Versuchsnacht während der Menstruation wurde vermieden.

Am Ende des Screenings wurde den Probanden der Rucksack mit allen notwendigen Geräten für die erste Versuchsnacht mitgegeben. Die SOMNOwatch oder SOMNOtouch wurde vorher auf den jeweiligen Probanden wie in Punkt 3.1.1.3 beschrieben initialisiert. Für die zweite und dritte Versuchsnacht kamen die Probanden ebenfalls in das Studienzentrum, um sich die Geräte abzuholen.

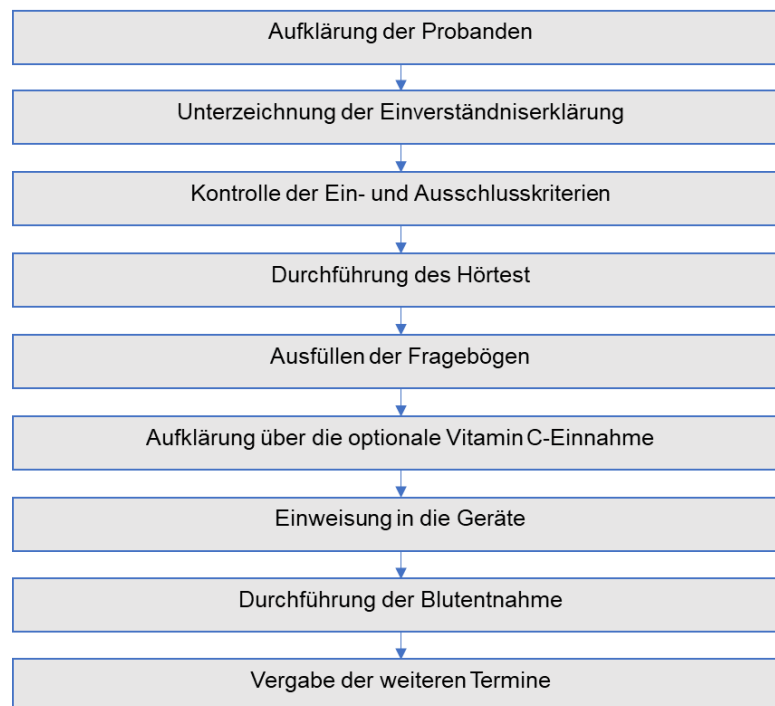


Abbildung 14: Darstellung des Ablaufs des Screenings.

Eigene Abbildung

### 3.3.3 Durchführung der Versuchsnächte

Vor dem Beginn der ersten Versuchsnacht wurde den Probanden erklärt, dass kein Alkohol oder Koffein an den Tagen der Versuchsnächte zu sich genommen werden durfte. Die Einnahme von Schlafmitteln und der Konsum von Nikotin war zusätzlich untersagt. Ebenfalls wurden die Probanden gebeten, vor den Versuchsnächten keinen Sport zu treiben. Dies sollte einen unerwünschten Einfluss auf den Körper und damit eine Verfälschung der gemessenen Werte verhindern. Ansonsten sollten sich

die Probanden nach Ankunft in ihren Wohnungen so normal wie möglich verhalten. Die Schlafzeit während der Versuchsnächte sollte möglichst der normalen Schlafzeit der Probanden entsprechen, jedoch 7 Stunden nicht unterschreiten. Eine graphische Darstellung des Ablaufs findet sich in Abbildung 15.

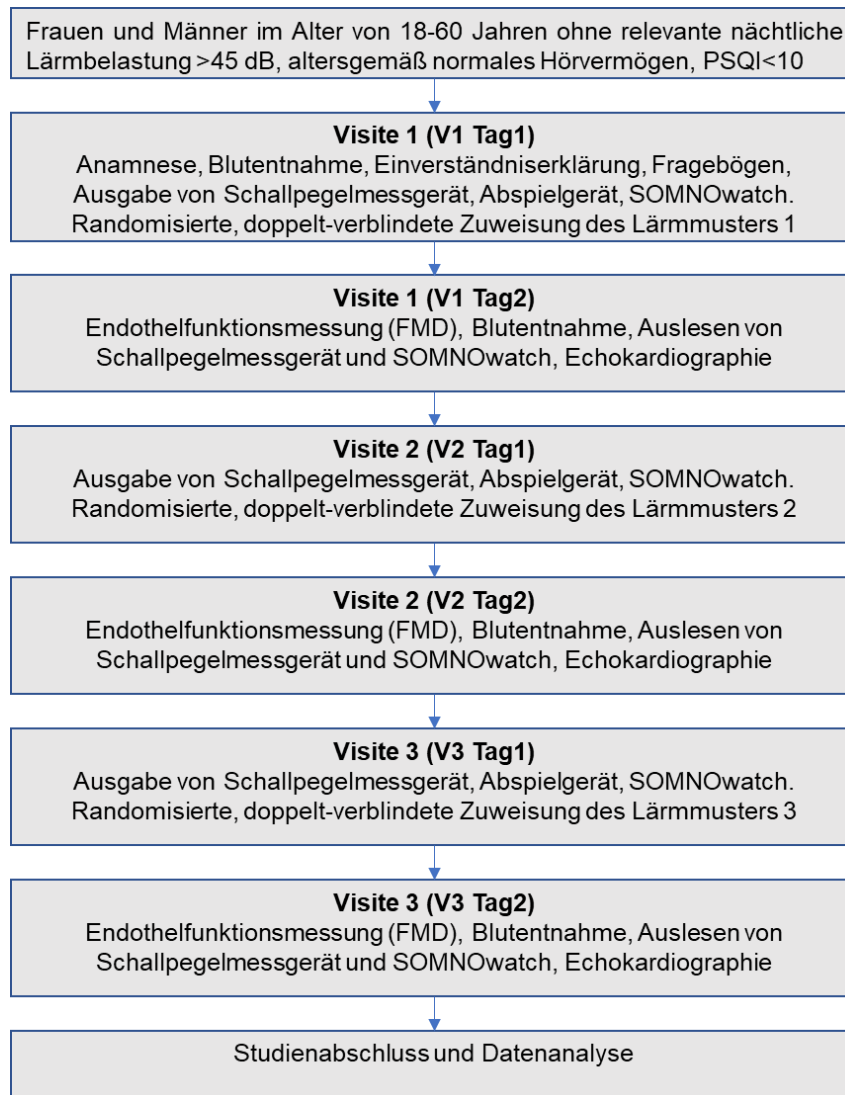


Abbildung 15: Darstellung des Studienablaufs der ZuG-Studie.

Eigene Abbildung

Den Probanden wurde geraten, direkt nachdem sie in ihren Wohnungen angekommen waren die Geräte aufzubauen. Dies sollte am Abend der Versuchsnacht einen eventuell aufkommenden Stress durch Zeitmangel vermeiden. In der mitgegebenen Anleitung war der genaue Aufbau der Geräte zum Nachlesen beschrieben und illustriert. Das Schallpegelmessgerät sollte am Kopfende seitlich

des Bettes auf dem Nachttisch oder etwas Vergleichbarem gestellt werden. Eine Platzierung in ca. 1 Meter Höhe sollte angestrebt werden. Für den korrekten Aufbau des Schallpegelmessgeräts wurde ein Stativ mitgegeben. Das Mikrofon sollte in Richtung des Fußendes zeigen. Kurz vor dem Zubettgehen wurde das Schallpegelmessgerät vom Probanden an- und am Ende der Versuchsnacht wieder abgestellt. Während der gesamten Laufzeit der Versuchsnacht konnte somit der Schallpegel im Zimmer gemessen und zur Auswertung gespeichert werden. Das Abspielgerät sollte am Fußende mit Ausrichtung der Lautsprecher zum Kopfende stehen. Das Abspielgerät sollte ebenfalls in einer Höhe von ca. 1 Meter platziert werden. Anders als das mit Batterien betriebene Schallpegelmessgerät musste das Abspielgerät mit einem Stromkabel mit dem Stromnetz der Wohnung verbunden werden. Die Sounddatei befand sich auf einem USB-Stick. Dieser wurde vor Ausgabe der Geräte an die Probanden in das Abspielgerät gesteckt. Die Probanden mussten, um die Versuchsnacht zu starten, einen Knopf am Abspielgerät betätigen. Der Abstand zwischen Schallpegelmessgerät und Abspielgerät sollte zwischen 2 und 3 Meter betragen. Eine graphische Darstellung des Aufbaus der Geräte befindet sich in Abbildung 16.

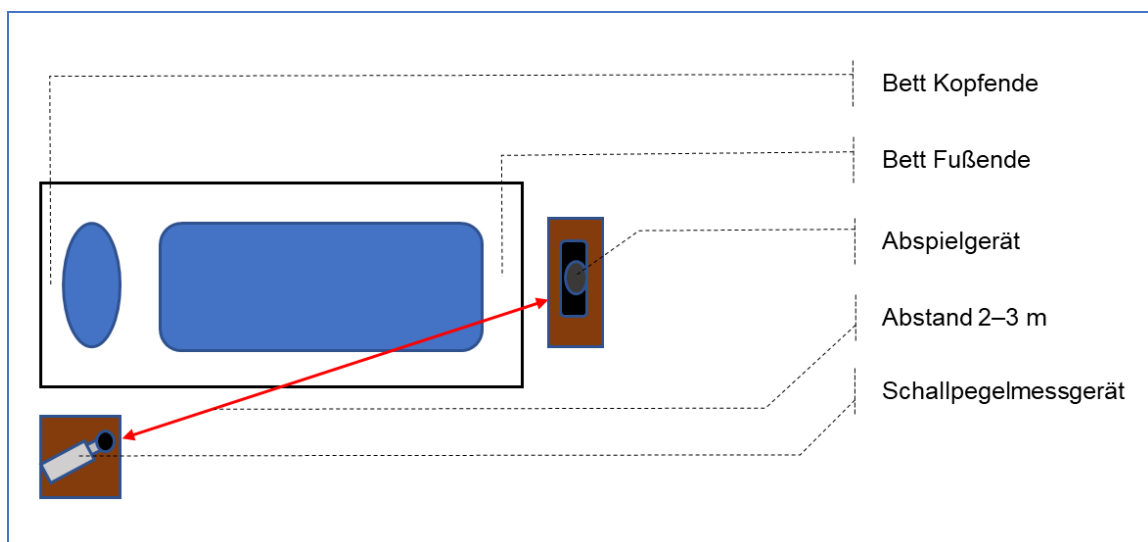


Abbildung 16: Aufbau der Geräte während der Versuchsnacht.

Eigene Abbildung

Vor dem Start des Abspielgeräts sollten die Probanden das in Punkt 3.1.4 beschriebene Abendprotokoll ausfüllen. Zum Abendprotokoll wurde den Probanden



aufgetragen, ihren Blutdruck zweimal in einem Abstand von 5 Minuten mit dem Blutdruckmessgerät zu messen und zu protokollieren.

Zur Aufzeichnung der Vitalparameter legten sich die Probanden vor Start der Sounddatei die SOMNOwatch oder SOMNOtouch an. Wenn die SOMNOtouch verfügbar war, wurde sie den Probanden bevorzugt mitgegeben. Zur Kalibrierung der kontinuierlichen Blutdruckmessung wurde eine konventionelle Blutdruckmessung von den Probanden durchgeführt und der ermittelte Wert in die Uhr eingetragen. Nach der Kalibrierung wurde die Messung durch die Probanden selbstständig gestartet.

Nach dem Anlegen der SOMNOwatch mussten die Probanden das Schallpegelmessgerät und das Abspielgerät einschalten. Nach dem Einschalten dieser Geräte sollten sich die Probanden direkt in ihre Betten begeben. Nun ertönte ein Kalibrierton, gefolgt von 45 Minuten Stille. Dieses Muster war bei allen Sounddateien gleich. Die 45 Minuten Stille hatten den Sinn, dem Probanden ausreichend Zeit zum Einschlafen zu geben.

Am nächsten Morgen sollten die Probanden erneut eine herkömmliche Blutdruckmessung durchführen, die Werte eintragen und im Anschluss das in Punkt 3.1.4 beschriebene Morgenprotokoll ausfüllen. Nach dem Ausfüllen des Protokolls wurden die Geräte vom Probanden wieder in den Rucksack gelegt. Im Anschluss sollten sie sich ohne Verzögerung auf den Weg zur Nachuntersuchung begeben. Die Probanden mussten nüchtern erscheinen. Lediglich klares Wasser durfte bedenkenlos, auch vor der Nachuntersuchung, getrunken werden. Der Weg zur Klinik sollte möglichst stressfrei sein und keine körperlichen Anstrengungen, wie zum Beispiel schnelles Laufen oder Fahrradfahren, beinhalten. Im Klinikgebäude sollte, um die Abteilung der Endothelfunktion zu erreichen, der Fahrstuhl genutzt werden und nicht die Treppe.

Es konnten immer zwei Probanden am selben Tag ihre Versuchsnacht durchführen, da es immer zwei Nachuntersuchungstermine am Folgetag gab. Der erste Termin war um 7:30 Uhr morgens und der zweite um 8:30 Uhr morgens. Einem Probanden, der bei seiner ersten Versuchsnacht den früheren Termin bekam, wurde in den folgenden Versuchsnächten ebenfalls der frühere Termin zugeteilt. Die späteren Termine wurden identisch gehandhabt. Die Nachuntersuchung dauerte ca. eine Stunde. Als erstes wurde nach Ankunft des Probanden die in Punkt 3.3.4 beschriebene Endothelfunktionsmessung durchgeführt. Währenddessen wurden die

vom Probanden ausgefüllten Protokolle abgeheftet und die gemessenen Daten der SOMNOWatch und des Schallpegelmessgeräts abgespeichert. Im Anschluss an die Endothelfunktionsmessung wurde eine Blutentnahme durchgeführt. Die Entnahme und Aufarbeitung des Blutes werden in Punkt 3.3.5 beschrieben. Nach der Blutentnahme wurde in der Funktionsabteilung der Echokardiographie ein Herzultraschalluntersuchung durch einen darin ausgebildeten Kardiologen durchgeführt. Dies sollte die Einschätzung der Herzfunktion des Probanden ermöglichen. Da die Herzfunktion nicht Teil dieser Arbeit ist, wird die Untersuchung nicht näher beschrieben. Nach dem Herzultraschall war die Nachuntersuchung beendet.

### 3.3.4 Endothelfunktionsmessung

Für die Messung der Endothelfunktion nach den Versuchsnächten wurde die Methode der flussvermittelten Vasodilatation (FMD) genutzt. Diese nicht invasive Methode ermöglicht eine Einschätzung des endothelialen Funktionszustands zum Zeitpunkt der Untersuchung. Sie beruht auf dem Prinzip, dass nach Stauung eines arteriellen Gefäßes und anschließendem Ablassen des Staus es reaktiv zu einer Hyperämie in der Arterie kommt. Dies führt zu einer erhöhten Strömungsgeschwindigkeit und dadurch zu Entstehung von Scherkräften am Endothel. Diese Reizung des Endothels führt zur Ausschüttung von Stickstoffmonoxid und als Folge dessen zu einer Dilatation der Arterie. Diese Dilatation wird mittels Sonographie erfasst und anschließend ausgewertet. In seiner Funktion eingeschränktes Endothel schüttet nach Reizung weniger Stickstoffmonoxid aus als intaktes Endothel. Dies führt zur messbaren verminderten Vasodilatation (65).

Obwohl die Methode der FMD die Endothelfunktion einer peripheren Arterie misst, hat sie sich als adäquat erwiesen, um kardiovaskuläre Risiken einzuschätzen. Dies zeigte sich aufgrund der in Studien gefundenen Korrelation zwischen einer peripher gemessene Endothelfunktion und der Endothelfunktion von Koronargefäßen. Die FMD wurde deshalb als ein geeignetes Maß zur Beantwortung der Fragestellungen der ZuG-Studie angesehen (6, 130, 131).

Um verlässliche Ergebnisse zu erheben, wurden einige Einflussfaktoren, die Auswirkungen auf die Endothelfunktion haben, bei der Anwendung der Methode beachtet. Die Tageszeit kann Schwankungen in der gemessenen FMD verursachen, deshalb wurde die Messung nach allen Versuchsnächten zur selben Uhrzeit durchgeführt. Um Einflüsse durch unterschiedliche Raumtemperaturen zu mindern wurde der Untersuchungsraum durch Klimatisierung auf eine konstante Temperatur gehalten. Speisen und Medikamente, die Einfluss auf das Gefäßsystem haben können, sollten von den Probanden am Untersuchungstag ebenfalls nicht zu sich genommen werden. Bei weiblichen Probanden gibt es Veränderungen der Endothelfunktion durch ihren hormonellen Zyklus, deshalb wurden die Versuchsnächte immer zum selben Zykluszeitpunkt durchgeführt. In der ursprünglichen Methode wurde eine Ruhepause von 10 Minuten vor Messung der FMD festgelegt, an die sich auch in der ZuG-Studie gehalten wurde. Außerdem wurde den Probanden am Morgen vor der Messung körperliche Anstrengung untersagt. Um untersucherabhängige Unterschiede in der Messung zu minimieren, wurde jede Messung immer von derselben Studienassistentin durchgeführt (132). Diese Studienassistentin verfügt über eine Erfahrung von mehreren hundert Messungen.

Vor der Messung der FMD wurden die Probanden aufgefordert, sich auf das Untersuchungsbett zu legen und für die nächsten 10 Minuten zu ruhen. Alle weiteren Schritte wurden ebenfalls im Liegen durchgeführt.

Die Messung fand bei allen Probanden am rechten Oberarm statt. Der rechte Arm wurde dafür im Schultergelenk um 90° abduziert. Nach der Lagerung des Untersuchungsarms wurde am linken Oberarm der Blutdruck gemessen. Nach der Messung des Blutdrucks wurde die in Punkt 3.1.2 beschriebene Manschette um den rechten Arm gelegt. Der Versuchsaufbau ist in Abbildung 17 dargestellt.



Abbildung 17: Versuchsaufbau der Endothelfunktionsmessung.

Eigene Abbildung

Um eine möglichst hohe Qualität der Messung zu gewährleisten, wurden Linearschallköpfe mit einer Frequenz zwischen 10 und 13 MHz verwendet (133). Im nächsten Schritt wurde die Arteria brachialis mittels Sonographie aufgesucht und im Längsschnitt dargestellt. Die Arterie war erst dann richtig eingestellt, wenn die Vorder- und Hinterwand im Bild zu erkennen waren (132). Um ein Verrutschen zu verhindern, wurden die Probanden aufgefordert, sich nicht mehr zu bewegen, bis die Messung abgeschlossen war. Außerdem orientierte sich die erfahrene Studienassistentin an anatomischen Strukturen auf dem Ultraschallbild, um die genaue Position des Schallkopfs beibehalten zu können.

Im nächsten Schritt wurden Ultraschallbilder zur Ermittlung des Ausgangsdurchmessers der Arterie aufgenommen. Hierfür wurden mehrere Bilder der Arteria brachialis aufgenommen und die 3 besten Bildern gespeichert. Nach der Aufnahme der Bilder für den Ausgangsdurchmesser wurde das Velocity-Time-Integral bestimmt. Dies geschah mit der Hilfe des gepulsten Dopplers und ermöglichte die Bestimmung der Fließgeschwindigkeit des Blutes. Nach der Messung des Ausgangsdurchmessers wurde die Manschette auf einen Druck von 50 mmHg

über den vorher bestimmten Blutdruck aufgepumpt. Der mindestens zu erreichende Manschettendruck sollte 200 mmHg nicht unterschreiten. Der Druck wurde für 5 Minuten aufrechtgehalten und danach vollständig abgelassen. Der Schallkopf wurde während der Stauung an derselben Stelle des Oberarms belassen. Nach dem Ablassen der Stauung wurde sofort eine erneute Messung der Fließgeschwindigkeit durchgeführt, gefolgt von der Aufnahme von Bildern zur Ermittlung des Gefäßdurchmessers bei Hyperämie.

Nach jeder Untersuchung wurde von der Studienassistentin die FMD berechnet. Zur Durchführung der Berechnung wurden die mittels Sonographie aufgenommenen Bilder auf einen Computer überspielt. Mit der in Punkt 3.1.2 beschriebenen Auswertungssoftware erfolgte dann die Auswertung. Hinzu wurde von den gespeicherten Bildern der Arteria brachialis vor der Stauung des Oberarms jeweils der Durchmesser ermittelt und daraus ein Mittelwert berechnet (Ausgangsdurchmesser). Dieselbe Berechnung erfolgte mit den Bildern der Arteria brachialis nach der Stauung des Oberarms (Dilatationsdurchmesser).

Die FMD wird in % angegeben und wurde mit folgender Formel nach Celermejer et al. (65) berechnet:

$$FMD = \frac{\text{Dilatationsdurchmesser} - \text{Ausgangsdurchmesser}}{\text{Ausgangsdurchmesser}} \times 100$$

Es ist bekannt, dass oxidativer Stress durch hemmenden Einfluss auf die Bildung von Stickstoffmonoxid negative Auswirkungen auf die Endothelfunktion hat (134). Vitamin C besitzt antioxidative Wirkung und kann dadurch oxidativem Stress entgegenwirken (92). Im nächsten Teil der Studie wurde untersucht, ob Vitamin C durch seine antioxidative Wirkung die negativen Auswirkungen des mutmaßlich durch Bahnlärm entstandenen oxidativen Stresses auf die Endothelfunktion verringern kann. Dazu wurde 30 Probanden nach den morgendlichen FMD-Messungen 2 g Vitamin C in flüssiger Form oral verabreicht. Die Dosis orientierte sich hierbei an Studien, die bereits den Einfluss von Vitamin C auf die flussvermittelte Vasodilatation untersucht hatten (94, 95). Nach der Einnahme mussten die Probanden für weitere 2 Stunden nüchtern bleiben und durften keine körperlich

anstrengenden Tätigkeiten durchführen. Nach Ablauf der 2 Stunden wurde eine erneute FMD-Messung durchgeführt.

### 3.3.5 Blutuntersuchung

In dieser Studie wurden 4 Blutentnahmen mit anschließender Blutuntersuchung bei jedem eingeschlossenen Probanden durchgeführt. Den Probanden wurde peripher venöses Blut mit Hilfe von verschiedenen Typen der S-Monovette® (im Weiteren nur noch als Monovette bezeichnet) der Firma SARSTEDT aus Nümbrecht, Deutschland, abgenommen. Die anschließende Untersuchung erfolgte im Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz durch Mitarbeiter des Instituts für klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin.

Die erste Blutentnahme fand im Rahmen einer Voruntersuchung der Probanden statt. Aus einer kleinen EDTA-Monovette wurde ein kleines Blutbild und der HBA1c Wert ermittelt. Aus einer Serum-Monovette wurde der TSH-Wert, die Triglyceride, das Gesamtcholesterin und das HDL- und LDL-Cholesterin ermittelt. Aus einer Lithium-Heparin-Monovette wurde das Kreatinin und das C-reaktive Protein bestimmt.

Die weiteren Blutentnahmen fanden nach jeder Versuchsnacht statt. Diese wurden immer zum selben Zeitpunkt durchgeführt, um Verfälschungen durch physiologische zirkadiane Veränderungen der Blutwerte zu minimieren. Die ermittelten Blutwerte waren nach jeder Versuchsnacht dieselben. Aus einer kleinen EDTA-Monovette wurde ein großes Blutbild und der HBA1c Wert ermittelt. Aus einer kleinen Citrat-Monovette wurde der Quick-Wert, das Fibrinogen und die D-Dimere bestimmt. Mit einer Lithium-Heparin-Monovette wurde der Troponin-Wert, das CRP und die Glucose bestimmt. Aus einer Amonium-Heparin-Monovette wurde der Adrenalin-Wert erhoben. Aus einer weiteren Serum-Monovetten wurde das Cortisol bestimmt.

Nach jeder Versuchsnacht wurde den Probanden des Weiteren eine Serum-Monovette, eine Lithium-Heparin-Monovette, eine große EDTA-Monovette und eine große Citrat-Monovette abgenommen. Diese Monovetten wurde nach der Abnahme für 15 Minuten bei 4500 Umdrehungen pro Minute zentrifugiert. Der Plasmaüberstand wurde im Anschluss in Reaktionsgefäße der Firma Eppendorf aus

Hamburg, Deutschland, pipettiert. Die befüllten Reaktionsgefäße wurden beschriftet und bei - 80 °C eingefroren.

### 3.3.6 Statistische Auswertung

Die ZuG-Studie wurde in der statistischen Planung und Auswertung durch das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz betreut.

Der primäre Endpunkt der Studie war der absolute Unterschied der flussvermittelten Vasodilatation der rechten Arteria brachialis zwischen der Kontrollnacht und den beiden Lärmnächten. Die zu dieser Arbeit zugehörigen sekundären Endpunkte waren der Einfluss einer Einnahme von Vitamin C auf die FMD und die absoluten Veränderungen von im Blut gemessenen Entzündungswerten.

Die ermittelten Werte wurden durch eine einfaktorielle Varianzanalyse (ANOVA) ausgewertet. Dabei wurden die 3 Lärmuster Kontrollnacht, 30 Bahnlärmgeräusche und 60 Bahnlärmgeräusche als unabhängige Variable festgelegt. Alle statistischen Tests wurden auf einem 5 % Signifikanzniveau durchgeführt. Statistische Unterschiede wurden zwischen den Versuchsnächten mit Bahnlärm unter Einbeziehung der Kontrollnacht und zwischen den Versuchsnächten mit Bahnlärm allein untersucht. Ein möglicher priming effect der Versuchsnächte mit Bahnlärm aufeinander wurde ebenfalls untersucht. Das Vorhandensein einer Normalverteilung wurde mit dem Kolmogorov-Smirnov-Test überprüft.

Die Anzahl der Probanden wurde anhand einer Power-Berechnung vergleichbar mit früheren Studien zu Fluglärm der Arbeitsgruppe Endothelfunktion der Universitätsmedizin Mainz auf 120 Probanden festgelegt (12, 13). Gemäß dem Studienprotokoll wurde eine Zwischenanalyse nach dem 70. Probanden durchgeführt. Da in der Zwischenanalyse der absolute Unterschied der Werte des primären Endpunktes auf einem Signifikanzniveau von  $p < 0,001$  signifikant war, wurde nach der Haybittle-Peto Stoppregel die Studie frühzeitig beendet.

Alle Daten wurden mit der Hilfe von Microsoft Excel erfasst. Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS, in der Version 27, der Firma IBM aus

New York, USA. Die Dateien wurden auf geschützten Computern der Klinik für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz gespeichert.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Probandenkollektiv

In der ZuG-Studie wurden 74 Probanden eingeschlossen, von denen 4 Probanden vor Abschluss der letzten Versuchsnacht aus der Studie ausgeschieden sind. Ein Proband schied durch neu aufgetretene gesundheitliche Probleme aus. Ein weiterer konnte die erste FMD-Messung nicht ertragen und brach aus diesem Grund die Studie ab. Ein Proband beendete die Studie nach der ersten Versuchsnacht, da ihm der Schlafmangel, verursacht durch den Bahnlärm, zu sehr gestört hatte. Ein Proband verschätzte sich mit dem zeitlichen Aufwand der Studie und beendete ebenfalls nach der ersten Versuchsnacht die Teilnahme daran. Zur Zwischenanalyse wurden nur Werte von Probanden genutzt, die alle Versuchsnächte erfolgreich abgeschlossen hatten. Der Zeitraum zwischen dem Screening des ersten Probanden und dem Abschluss der dritten Versuchsnacht des letzten Probanden betrug 1 Jahr und 2 Monate und erstreckte sich von April 2017 bis Juni 2018.

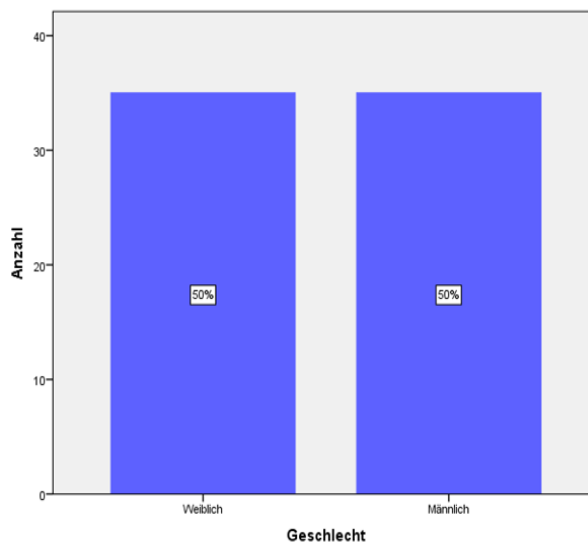


Abbildung 18: Balkendiagramm zur Verteilung des Merkmals Geschlecht.

Darstellung der in der Studie eingeschlossenen Geschlechter auf der x-Achse. Darstellung der Anzahl der Probanden des jeweiligen Geschlechts auf der y-Achse.

In Abbildung 18 wird die Verteilung der Probanden nach ihrem Geschlecht dargestellt. Berücksichtigt wurden nur Probanden, die alle Versuchsnächte erfolgreich abgeschlossen haben.

Es ist ersichtlich, dass 35 weibliche Probanden und 35 männliche Probanden an der Studie teilgenommen haben. An dieser Verteilung lässt sich erkennen, dass zu gleichen Teilen Frauen wie Männer in die Studie eingeschlossen wurden. In Abbildung 19 sind biometrische Merkmale zur Körpergröße, Alter, Gewicht und BMI der Probanden graphisch dargestellt. Werte zum arithmetischen Mittel, Minimum und Maximum und zur Standardabweichung werden in Tabelle 2 gezeigt.

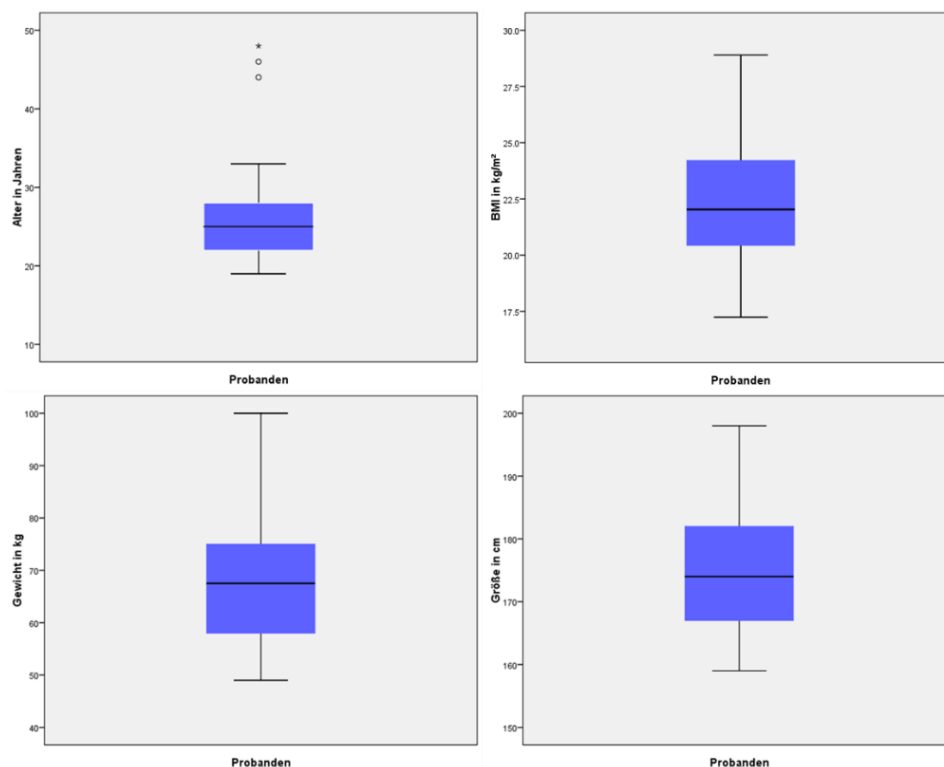


Abbildung 19: Boxplots zur Verteilung der biometrischen Merkmale.

Darstellung des gesamten Probandenkollektivs auf der x-Achse. Darstellung der Merkmale Alter, BMI, Gewicht, Körpergröße in ihrer jeweiligen Maßeinheit auf der y-Achse. Die Boxplots zeigen das Minimum, das Maximum, den 25 % Interquartilsabstand, den Medianwert sowie den 75 % Interquartilsabstand.

Tabelle 2: Biometrische Daten der Probanden

	Mittelwert $\pm$ SD	Min. - Max.	n
Körpergröße (cm)	174,70 $\pm$ 9,89	159 - 198	70
Alter (Jahre)	25,70 $\pm$ 5,54	19 - 48	70
Gewicht (kg)	68,50 $\pm$ 11,98	49 - 100	70
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	22,32 $\pm$ 2,59	17,24 – 28,90	70

Gezeigt sind biometrische Daten der Probanden zu Körpergröße, Alter, Gewicht und BMI mit den jeweiligen Maßeinheiten. Die Daten stellen jeweils den Mittelwert, das Minimum, das Maximum, die SD (Standardabweichung) und n (Anzahl der Probanden) dar. Da diese Daten gemeinsam mit der ebenfalls an der Zug-Studie beteiligten Doktorandin erhoben wurden, findet sich eine Darstellung des in der ZuG-Studie eingeschlossenen Probandenkollektivs ebenfalls in ihrer Dissertation. Diese Daten wurden in den verschiedenen Dissertationen für die Beantwortung der individuellen Fragestellungen verwendet.

Die durchschnittliche Körpergröße der Probanden betrug 174,7 cm mit einer Standardabweichung von  $\pm$  9,89 cm. Das Alter der Probanden lag im Mittel bei 25,7 Jahren mit einer Standardabweichung von  $\pm$  5,54 Jahren. Die Probanden wogen im Durchschnitt 68,5 kg mit einer Standardabweichung von  $\pm$  11,98 kg. Aus den Werten zur Körpergröße und Gewicht der Probanden wurde der Body Mass Index, abgekürzt als BMI bezeichnet, errechnet. Der BMI wies einen Mittelwert von 22,32 kg/m<sup>2</sup> mit einer Standardabweichung von  $\pm$  2,59 kg/m<sup>2</sup> auf.

## 4.2 Endothelfunktion

Der primäre Endpunkt der ZuG-Studie war der Vergleich der flussvermittelten Vasodilatation nach Nächten mit Bahnlärmbelastung und einer Kontrollnacht ohne Bahnlärmbelastung, gemessen an der Arteria Brachialis. Der Vergleich sollte eine Einschätzung einer eventuell gestörten Endothelfunktion nach den Versuchsnächten mit Bahnlärmbelastung ermöglichen. Zur Einschätzung der real im Probandenzimmer geherrschten Bahnlärmbelastung wurde der mittels eines Schallpegelmessgerätes aufgenommene Dauerschallpegel ausgewertet.

## 4.2.1 Äquivalenter Dauerschallpegel

In Tabelle 3 wird der Äquivalente Dauerschallpegel ( $L_{eq}$ ) sowie die Spitzenschallpegel der verschiedenen Lärmuster der drei Versuchsnächte dargestellt. Abzulesen sind der Mittelwert, die Standardabweichung und die Maßeinheit.

Tabelle 3:  $L_{eq}$  und Spitzenschallpegel der Versuchsnächte

	Noise 0 (dB(A))	Noise 30 (dB(A))	Noise 60 (dB(A))	p(ANOVA)	Anzahl Probanden
$L_{eq}$	33,32 ± 4,58	52,00 ± 2,69	54,45 ± 2,60	< 0,001	59
Spitzenschallpegel	64,63 ± 8,62	74,9 ± 3,56	74,49 ± 3,56	< 0,001	59

Tabelle zu den Merkmalen  $L_{eq}$  und Spitzenschallpegel der verschiedenen Versuchsnächte. Noise 0 entspricht der Kontrollnacht, Noise 30 entspricht der Bahnlärmnacht mit 30 Geräuschen und Noise 60 entspricht der Bahnlärmnacht mit 60 Geräuschen. Dargestellt sind Daten zum Mittelwert, der Standardabweichung und dem p-Wert. Das Signifikanzniveau liegt jeweils bei einem p(ANOVA) von < 0,001. Da diese Daten gemeinsam mit der ebenfalls an der Zug-Studie beteiligten Doktorandin erhoben wurden, finden sich Daten bezüglich des in der ZuG-Studie angewandten Lärmusters ebenfalls in ihrer Dissertation. Diese Daten wurden in den verschiedenen Dissertationen für die Beantwortung der individuellen Fragestellungen verwendet.

Bei der Kontrollnacht ohne Bahnlärmgeräusche lag der Mittelwert des  $L_{eq}$  bei 33,32 dB(A) und die Standardabweichung bei ± 4,58 dB(A). Die Versuchsnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen wies einen  $L_{eq}$  mit einem Durchschnitt von 52 dB(A) und eine Standardabweichung von ± 2,69 dB(A) auf. Bei der Versuchsnacht mit 60 Bahnlärmgeräuschen lag der Mittelwert bei 54,45 dB(A) und die Standardabweichung bei ± 2,60 dB(A). Die Daten zeigen sich signifikant bei einem p(ANOVA) von < 0,001.

Bei der Kontrollnacht ohne Bahnlärmgeräusche lag der Spitzenschallpegel bei 64,63 dB(A) mit einer Standardabweichung von ± 8,62 dB(A). Die Versuchsnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen wies einen Spitzenschallpegel von 74,9 dB(A) und eine Standardabweichung von ± 3,56 dB(A) auf. Bei der Versuchsnacht mit 60

Bahnlärmgeräuschen lag der Spitzenschallpegel bei 74,49 dB(A) und die Standardabweichung bei  $\pm 4,02$  dB(A). Die Daten zeigen sich ebenfalls signifikant bei einem  $p$ (ANOVA) von  $< 0,001$ . Die Kontrollnacht weist somit bezüglich auf den äquivalenten Dauerschallpegel und der Spitzenschallpegel eine signifikant niedrigere Lärmbelastung auf als die Versuchsnächte mit Bahnlärmgeräuschen. Im Vergleich der Lärmnächte untereinander zeigen sich lediglich diskrete Unterschiede.

## 4.2.2 Flussvermittelte Vasodilatation

Die Ergebnisse der FMD-Messung wurden nach den verschiedenen Versuchsnächten ausgewertet und auf eine signifikante Veränderung durch Bahnlärm hin untersucht. In Abbildung 20 werden die Ergebnisse der FMD-Messungen der drei verschiedenen Versuchsnächte als Boxplots graphisch dargestellt. In Tabelle 4 lässt sich das arithmetische Mittel und die Standardabweichung der Ergebnisse der FMD-Messungen ablesen.

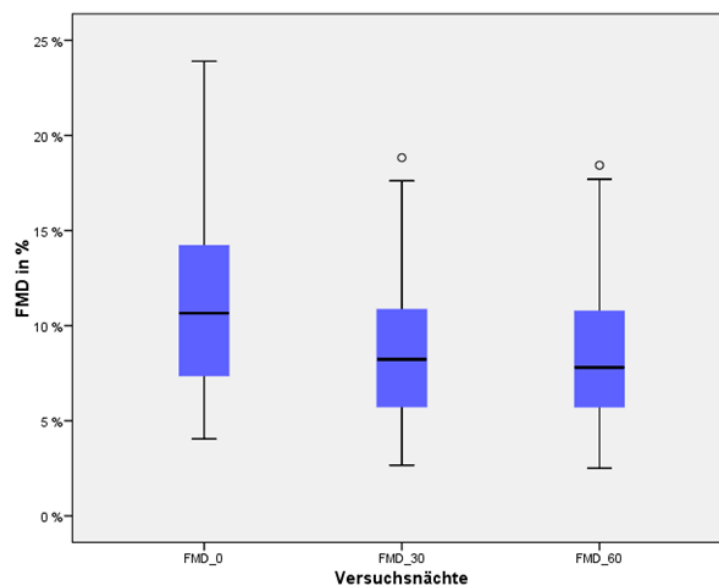


Abbildung 20: Boxplot zu FMD in %, aufgeteilt nach den verschiedenen Versuchsnächten.

Darstellung der Ergebnisse der FMD-Messung der Versuchsnächte auf der x-Achse. FMD\_0 entspricht der Kontrollnacht, FMD\_30 entspricht der Bahnlärmnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen und FMD\_60 entspricht der Bahnlärmnacht mit 60 Bahnlärmgeräuschen. Darstellung der FMD-Werte in % auf der y-Achse. Es liegt ein  $p(\text{ANOVA})$  von  $< 0,001$  vor. Die Boxplots zeigen das Minimum, das Maximum, den 25 % Interquartilsabstand, den Medianwert sowie den 75 % Interquartilsabstand.  $N(\text{FMD}_0) = 70$  Probanden.  $N(\text{FMD}_{30} \text{ und } \text{FMD}_{60}) = 69$  Probanden.

Tabelle 4: FMD-Werte der Versuchsnächte

	FMD_0 (%)	FMD_30 (%)	FMD_60 (%)	p(ANOVA)
Mittelwert $\pm$ SD	11,23 $\pm$ 4,68	8,71 $\pm$ 3,83	8,47 $\pm$ 3,73	< 0,001
Anzahl Probanden	70	69	69	

Tabelle zu FMD in %, aufgeteilt nach Versuchsnächten mit Bahnlärmuster 0, 30 und 60. FMD\_0 entspricht der Kontrollnacht. FMD\_30 entspricht der Bahnlärmnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen und FMD\_60 entspricht der Bahnlärmnacht mit 60 Bahnlärmgeräuschen. Gezeigt sind Daten zum Mittelwert, der Standardabweichung und dem p-Wert. Der Vergleich der Bahnlärmnächte mit der Kontrollnacht weist ein p(ANOVA) von < 0,001 auf. N(FMD\_0) = 70 Probanden. N(FMD\_30 und FMD\_60) = 69 Probanden.

Bei der Kontrollnacht lag die FMD im Mittel bei 11,23 %, mit einer Standardabweichung von  $\pm$  4,68 %. In der Versuchsnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen wurde eine FMD mit durchschnittlich 8,71% mit einer Standardabweichung von  $\pm$  3,83 % gemessen. In der Versuchsnacht mit 60 Bahnlärmgeräuschen lag die FMD bei 8,47 % im Mittel mit einer Standardabweichung von  $\pm$  3,73 %. Die FMD-Messung der Versuchsnacht mit 60 Bahnlärmgeräuschen und die FMD-Messung der Versuchsnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen zeigten beide im Vergleich zur Kontrollnacht, eine signifikante Minderung der Endothelfunktion bei einem p(ANOVA) von < 0,001. Dagegen zeigen sich keine signifikanten Minderungen der FMD beim Vergleich der Bahnlärmnächte untereinander. Der p-Wert lag beim Vergleich der Bahnlärmnächte untereinander bei 0,421 und damit deutlich über dem 5 % Signifikanzniveau.

### 4.2.3 Primingeffekt

Die Ergebnisse der FMD-Messungen wurden auf einen möglichen Einfluss der Reihenfolge der Versuchsnächte auf die Endothelfunktion untersucht. In Abbildung 21 werden die FMD-Messungen der 3 Versuchsnächte als Boxplot graphisch dargestellt. Jeder Boxplot zeigt die graphische Darstellung der FMD in %, sortiert nach den 6 möglichen Bahnlärmmustern. In Tabelle 5 werden die Ergebnisse der FMD-Messungen als Mittelwerte und Standardabweichungen in % angegeben. Es erfolgte ein Vergleich der FMD-Werte von fünf der möglichen Bahnlärmmuster mit dem Bahnlärmmuster 0-60-30.

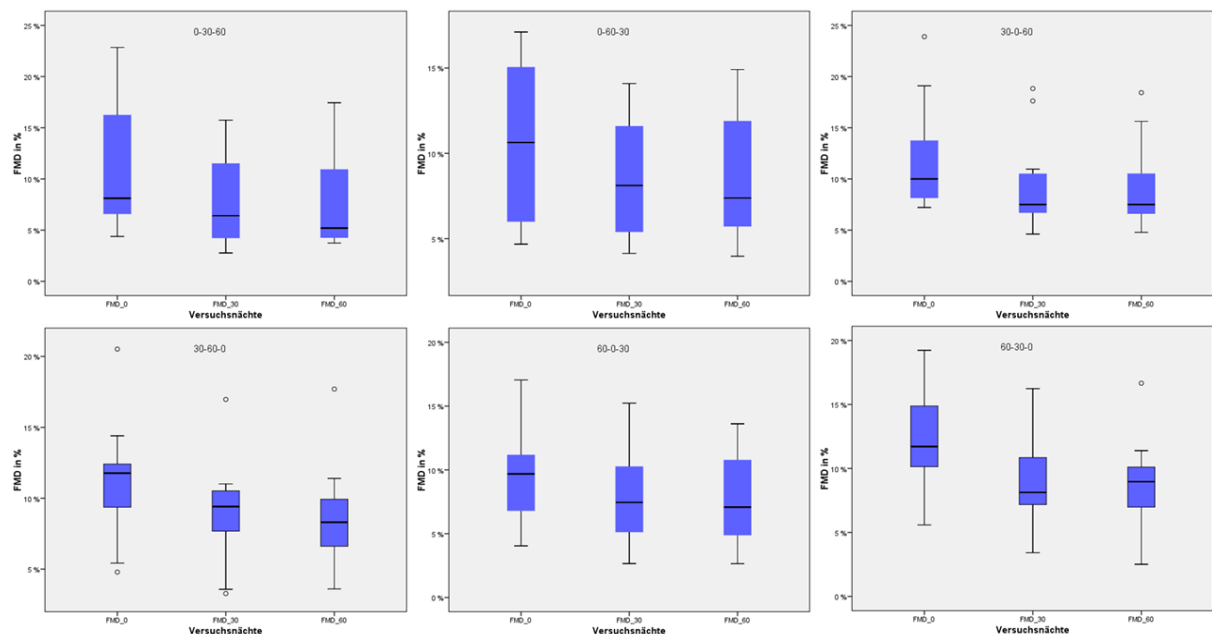


Abbildung 21: Boxplots zu FMD in % mit Aufteilung nach den 6 möglichen Bahnlärmmustern.

Darstellung der Ergebnisse der FMD-Messung der Versuchsnächte auf den x-Achsen. FMD\_0 entspricht der Kontrollnacht, FMD\_30 entspricht der Bahnlärmnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen und FMD\_60 entspricht der Bahnlärmnacht mit 60 Bahnlärmgeräuschen. Darstellung der FMD-Werte in % auf den y-Achsen. Alle p-Werte des Vergleichs der fünf Bahnlärmmuster mit dem Bahnlärmmuster 0-60-30 liegen deutlich über dem 5 % Signifikanzniveau. Die Boxplots zeigen das Minimum, das Maximum, den 25% Interquartilsabstand, den Medianwert sowie den 75% Interquartilsabstand.  $N(\text{FMD}_0) = 70$  Probanden.  $N(\text{FMD}_{30} \text{ und } \text{FMD}_{60}) = 69$  Probanden.



Tabelle 5: FMD-Werte aufgeteilt nach den 6 möglichen Bahnlärmustern

Lärmuster	0-30-60			60-30-0			30-0-60		
Mittelwert	11,60	8,02	8,12	12,01	9,13	8,85	12,09	9,63	9,37
SD	±6,98	±4,69	±4,84	±3,66	±3,62	±3,43	±5,29	±4,65	±4,27
p-Wert	0.8806			0.5461			0.4127		
Lärmuster	30-60-0			60-0-30			0-60-30		
Mittelwert	11,15	8,84	8,52	10,02	8,01	7,66	10,52	8,43	8,19
SD	±4,09	±3,50	±3,62	±4,26	±3,87	±3,58	±4,60	±3,49	±3,46
p-Wert	0.7432			0.7909			-		

Tabelle mit FMD-Werten der 6 verschiedenen Bahnlärmuster. Auswertung des Vergleichs der ersten fünf Bahnlärmuster mit dem sechsten Bahnlärmuster (0-60-30) mit Angabe des p-Werts unterhalb des jeweiligen Musters. Es werden jeweils Daten zum Mittelwert und der Standardabweichung der FMD in % angegeben. Alle p-Werte weisen Zahlen deutlich über dem 5% Signifikanzniveau auf. SD: Standardabweichung. N(FMD\_0) = 70 Probanden. N(FMD\_30 und FMD\_60) = 69 Probanden.

Die Mittelwerte der FMD-Messungen der fünf verschiedenen Bahnlärmuster wiesen im Vergleich zu den Mittelwerten des sechsten Bahnlärmusters (0-60-30) keinen signifikanten Unterschied auf. Der kleinste p-Wert lag bei 0,41 und damit deutlich über dem 5 % Signifikanzniveau. Ein Primingeffekt ist somit nicht anzunehmen.

### 4.3 Vitamin C

Um einen möglichen positiven Effekt von Vitamin C auf die Endothelfunktion zu untersuchen, wurden die Ergebnisse der FMD-Messungen nach Einnahme von Vitamin C mit den Ergebnissen der FMD-Messungen vor Einnahme von Vitamin C verglichen. In Abbildung 22 werden die relativen Veränderungen der FMD durch die Einnahme von Vitamin C graphisch dargestellt. In Tabelle 6 lässt sich das arithmetische Mittel und die Standardabweichung der relativen Veränderung ablesen.

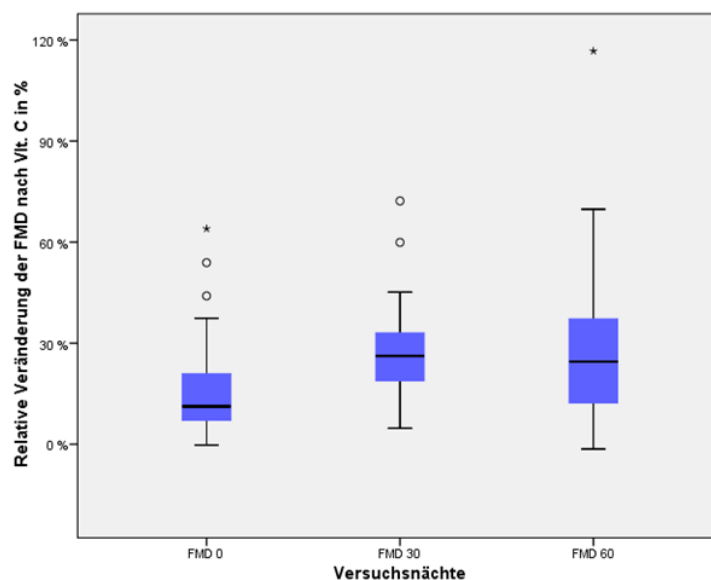


Abbildung 22: Boxplot zur relativen Veränderung der FMD in % nach Einnahme von Vitamin C.

Aufteilung nach Versuchsnächten mit Bahnlärmuster 0, 30 und 60. Darstellung der Ergebnisse der FMD-Messung der Versuchsnächte auf der x-Achse. FMD\_0 entspricht der Kontrollnacht, FMD\_30 entspricht der Bahnlärmnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen und FMD\_60 entspricht der Bahnlärmnacht mit 60 Bahnlärmgeräuschen. Darstellung der Veränderung der FMD-Werte in % auf der y-Achse. Es liegt ein  $p(\text{ANOVA}) < 0,001$  beim Vergleich der Bahnlärmnächte mit der Kontrollnacht vor. Die Boxplots zeigen das Minimum, das Maximum, den 25 % Interquartilsabstand, den Medianwert sowie den 75 % Interquartilsabstand.  $N(\text{FMD}_0, \text{FMD}_30 \text{ und } \text{FMD}_60) = 30$  Probanden pro Gruppe.

Tabelle 6: Relative Änderung der FMD-Werte nach Vitamin C Einnahme

	FMD_0 (%)	FMD_30 (%)	FMD_60 (%)	p(ANOVA)
Mittelwert ± SD	16,67 ± 15,99	27,84 ± 17,77	29,22 ± 24,12	< 0,001
Anzahl Probanden	30	30	30	

Tabelle zur relativen Veränderung der FMD in % nach Einnahme von Vitamin C, aufgeteilt nach Versuchsnächten mit Bahnlärmmuster 0, 30 und 60. FMD\_0 entspricht der Kontrollnacht, FMD\_30 entspricht der Bahnlärmnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen und FMD\_60 entspricht der Bahnlärmnacht mit 60 Bahnlärmgeräuschen. Gezeigt sind Daten zum Mittelwert, der Standardabweichung und der Maßeinheit. Der Vergleich der Bahnlärmnächte mit der Kontrollnacht weist ein p(ANOVA) von < 0,001 auf. N(FMD\_0, FMD\_30 und FMD\_60) = 30 Probanden pro Gruppe.

Bei der Kontrollnacht verbesserte sich die Endothelfunktion nach der Vitamin C Einnahme im Mittel um 16,67 % mit einer Standardabweichung von ± 15,99 %. Die Versuchsnacht mit 30 Bahnlärmgeräuschen zeigte eine durchschnittliche Verbesserung der FMD-Werte von 27,84 % mit einer Standardabweichung von ± 17,77 %. Nach der Auswertung der Versuchsnacht mit 60 Bahnlärmgeräuschen ließ sich eine Verbesserung der Endothelfunktion von 29,22 % im Mittel mit einer Standardabweichung von ± 24,12 % feststellen. Im Vergleich zu den Ergebnissen der FMD-Messungen vor der Einnahme von Vitamin C, wurde eine signifikante relative Verbesserung der Endothelfunktion nach Einnahme von Vitamin C ermittelt. Dies traf sowohl für die Nächte mit Bahnlärm sowie für die Kontrollnächte zu. Der p-Wert lag bei 0,011 und damit unter dem 5 % Signifikanzniveau. Im Vergleich der Bahnlärmnächte mit der Kontrollnacht ließ sich eine signifikant höhere Verbesserung der Endothelfunktion in den Bahnlärmnächten feststellen. Der p-Wert lag bei < 0,001 und damit ebenfalls unter dem 5 % Signifikanzniveau.

## 5 Diskussion

### 5.1 Eigenschaften des Probandenkollektivs

Ziel der Studie war es, die Auswirkung von nächtlichem simuliertem Bahnlärm auf gesunde Erwachsene zu untersuchen.

Das in der ZuG-Studie eingeschlossene Probandenkollektiv wies keine Vorerkrankungen auf und war im Durchschnitt 25,7 Jahre alt. Es wurden zu genau gleichen Teilen weibliche und männliche Probanden eingeschlossen deren durchschnittlicher BMI im Mittel bei 22,32 kg/m<sup>2</sup> lag. Außerdem wurden nur Nichtraucher in die Studie aufgenommen. Aufgrund der Art und Weise der Rekrutierung handelte es sich bei den Probanden mehrheitlich um Medizinstudenten. Somit handelt es sich bei dem eingeschlossenen Probandenkollektiv im Gegensatz zur Allgemeinbevölkerung um überdurchschnittlich junge und gesunde Personen. Aufgrund des großen Anteils an Medizinstudenten, und dem damit verbundenen Bewusstsein über Krankheitsentstehung und der hohen Relevanz der Vermeidung von Risikofaktoren, kann von einem überdurchschnittlich gesunden Lebensstil der Probanden ausgegangen werden. In Anbetracht fehlender Risikofaktoren für Atherosklerose ist ein nicht vorgeschädigtes Endothel sowie eine intakte Endothelfunktion im eingeschlossenen Probandenkollektiv anzunehmen.

In der Auswertung der Ergebnisse der Endothelfunktionsmessung zeigte sich, dass bereits nach einer Nacht mit Bahnlärmbelastung eine messbare Funktionsminderung des Endothels feststellbar war. Hervorzuheben ist, dass dieser Effekt wie oben beschrieben an einem intakten Endothel nachweisbar war. Das in der ZuG-Studie eingeschlossene Probandenkollektiv spiegelt nicht die durchschnittliche Allgemeinbevölkerung wider, sondern stellt sich wie oben beschrieben als überdurchschnittlich gesund dar. Bei einem Probandenkollektiv, das der Allgemeinbevölkerung entspräche, wäre ein höherer Anteil an älteren Personen mit geschädigtem Endothel und Risikofaktoren für Atherosklerose vorhanden. Die in der ZuG-Studie gemessene lärmbedingte Endotheldysfunktion könnte bei diesem Personenkreis noch deutlich gravierender ausfallen. Dies lässt die Vermutung zu, dass bei der Allgemeinbevölkerung, welche ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko im Vergleich zu dem hier eingeschlossenen Probandenkollektiv aufweist, regelmäßiger

nächtlicher Bahnlärm vermehrt zu lebensbedrohlichen kardiovaskulären Ereignissen führen könnte.

## 5.2 Lärmdosis

Der simulierte Bahnlärm sollte dem wirklichen Lärm entsprechen, dem Anwohner von Wohngebieten mit Bahnlärmbelastung ausgesetzt sind. Dies sollte möglichst vergleichbare Bedingungen schaffen.

Die reale Situation in Deutschland ist, dass über 2 Millionen Menschen durch nächtlichen Bahnlärm Dauerschallpegeln von  $> 55\text{dB(A)}$  ausgesetzt sind (34). In Brennpunkten für Bahnlärmbelastung wie dem Mittelrheintal werden in manchen Ortschaften nächtliche Dauerschallpegel von  $> 70\text{dB(A)}$  erreicht (135). Damit Anwohner Lärmschutzmaßnahmen gegen Bahnlärm beantragen können, muss aktuell ein nächtlicher Dauerschallpegel von über  $57\text{ dB(A)}$  überschritten werden (41). Im Vergleich hierzu empfiehlt die WHO in ihrer aktuellen Richtlinie zum europäischen Umgebungslärm sogar deutlich niedrigere nächtliche Dauerschallpegel für Bahnlärm ( $<44\text{dB(A)}$ ) (10).

Die Auswertung der Schallpegelmessungen während der Versuchsnächte hat ergeben, dass die Nacht mit wenig Bahnlärm (30 Bahnlärmgeräusche) im Durchschnitt einen Dauerschallpegel von  $51,84\text{ dB(A)}$  aufwies. Die Nacht mit viel Bahnlärm (60 Bahnlärmgeräusche) wies einen durchschnittlichen Dauerschallpegel von  $54,20\text{ dB(A)}$  auf.

Der Vergleich der realen Dauerschallpegel von nächtlichem Bahnlärm in Deutschland mit den Dauerschallpegeln des während der Versuchsnächte verwendeten Bahnlärms zeigt, dass die realen Dauerschallpegel höher sind, als die in der Studie verwendeten. Der aktuelle Grenzwert für nächtlichen Bahnlärm in Wohngebieten, ab dem eine Kostenübernahme für Lärmschutzmaßnahmen beantragt werden kann, wurde ebenfalls durch den von uns verwendeten Bahnlärm nicht überschritten.

Abschließend lässt sich sagen, dass die von uns simulierte Bahnlärmbelastung niedriger war als die Belastung, der Teile der deutschen Bevölkerung ausgesetzt

sind und für die das Bundesministerium für Verkehr und Digitales Lärmschutzmaßnahmen vorsieht. Hervorzuheben ist, dass bereits mit der von uns simulierten Bahnlärmbelastung eine signifikant messbare Verschlechterung der Endothelfunktion verursacht wurde. Dieser Effekt könnte somit bei Menschen mit höherer nächtlicher Bahnlärmbelastung noch stärker ausfallen. Diese Ergebnisse werden durch die dringende Aufforderung der WHO die nächtliche Bahnlärmbelastung unter 44 dB(A) zu senken, um bei betroffenen Anwohnern das Risiko für lebensbedrohliche kardiovaskuläre Erkrankungen zu vermindern, deutlich unterstrichen.

### 5.3 Auswirkungen von nächtlichem Bahnlärm auf die Endothelfunktion

Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob nächtlicher Bahnlärm einen messbaren Einfluss auf die flussvermittelte Vasodilatation gesunder erwachsener Probanden hat.

Hintergrund für diese Annahme war, dass im Schlaf wahrgenommener Lärm im Körper des Empfängers eine Stressreaktion auslöst. Es kommt hierbei zur Aktivierung verschiedener Systeme im Körper, die zu einer Ausschüttung von Adrenalin, Noradrenalin und Cortisol führen. Des Weiteren verschiebt sich der Schlaf-/Wachzustand in Richtung des Wachzustands (20-24). Die Schlafqualität des Empfängers nimmt durch die als quälend empfundenen Aufwachreaktionen ab. Außerdem steigen die Herzfrequenz und der Blutdruck (28, 31, 32). Diese Reaktionen werden nicht zwangsläufig durch bewusst wahrgenommenen Lärm ausgelöst, sondern können auch beim schlafenden Empfänger entstehen (28). Ein Gewöhnungseffekt durch chronischen Lärm konnte für die Schlafqualität beschrieben werden, zeigt sich jedoch für kardiovaskuläre Reaktionen als fehlend (30).

Weiterhin konnten bereits in mehreren Studien Hinweise auf den Zusammenhang der durch Lärm ausgelösten Stressreaktion und der Entstehung einer Endotheldysfunktion gefunden werden. Es zeigte sich in Studien mittels Messung der flussvermittelten Vasodilatation, dass durch nächtlich simulierten Fluglärm bei gesunden Probanden wie auch bei Probanden mit kardiovaskulären Risikofaktoren eine signifikante Minderung der Endothelfunktion entsteht (12, 13). Die Dysfunktion

beruht am ehesten auf einer verminderten Verfügbarkeit von NO am Endothel und einer dadurch herabgesetzten Fähigkeit zur Vasodilatation (61, 72, 73). Durch kardiovaskuläre Reaktionen und Cortisol entstehen durch Aktivierung der NOX und Entkopplung der eNOS vermehrt Sauerstoffradikale. Der dadurch hervorgerufene oxidative Stress wird für die verminderte Verfügbarkeit von NO und die dadurch entstehende Endotheldysfunktion verantwortlich gemacht (74, 80, 98). Dass Verkehrslärm in diesem Zusammenhang zu einer vermehrten Bildung oxidativen Stresses führen kann, konnte in Studien an Mäusen gezeigt werden. 4-tägiger nächtlicher Fluglärm führte am Endothel der Mäuse über eine Entkopplung der eNOS und Aktivierung der NOX zu einer vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen. Des Weiteren wurde in diesem Zusammenhang eine Verminderte Endothelfunktion der lärmexponierten Versuchstiere festgestellt (85, 86). Eine graphische Darstellung der pathophysiologischen Zusammenhänge findet sich in Abbildung 23.

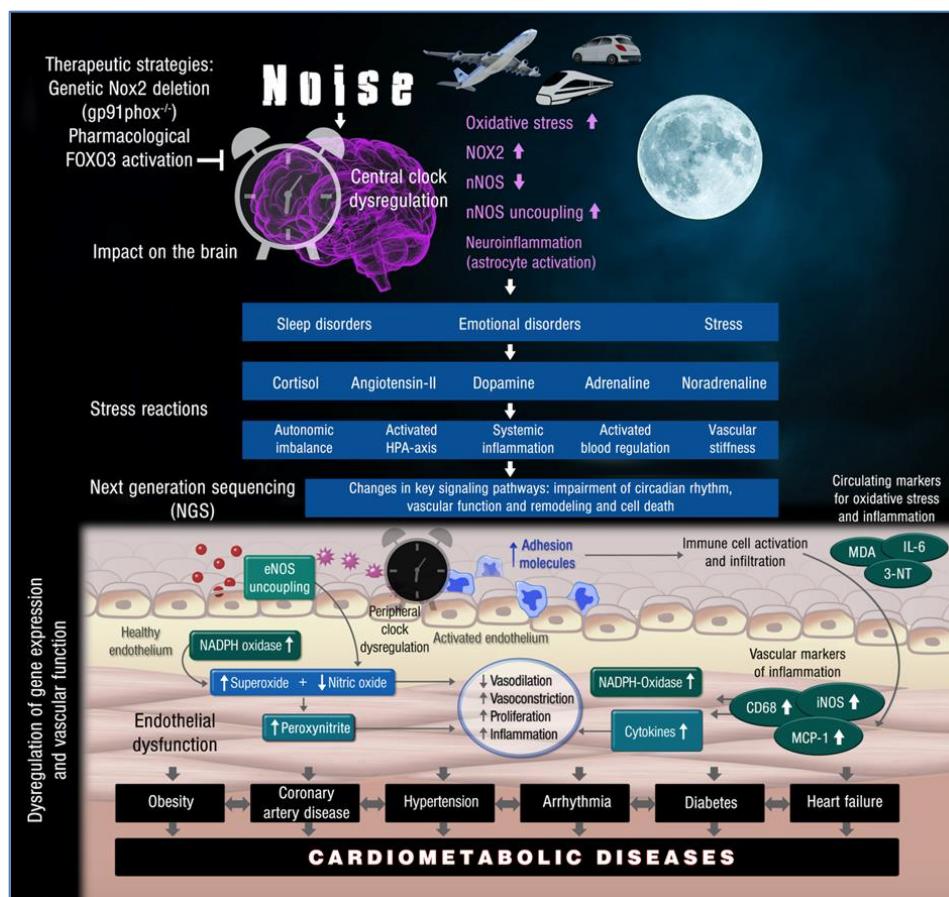


Abbildung 23: Pathophysiologie lärmbedingter kardiovaskulärer Erkrankungen.

Darstellung der Pathophysiologie von durch nächtlichen Lärm induzierten Erkrankungen am kardiovaskulären System sowie am Gehirn von Mäusen. Genetische Nox2 Ausschaltung und pharmakologische Aktivierung von FOXO 3 durch Bepridil verhindern durch Lärm erzeugte negative Effekte. Entnommen aus (33).

Die statistische Auswertung unserer Ergebnisse zeigte eine signifikante Verschlechterung der Endothelfunktion nach den Nächten mit Bahnlärmbelastung im Vergleich zur Kontrollnacht ohne Bahnlärmbelastung ( $p$ -Wert  $< 0,001$ ). Diese Beobachtung stimmt somit mit den in experimentellen Studien an Mäusen erhobenen Daten zur Endotheldysfunktion überein (85, 86). Es konnte allerdings kein signifikanter Unterschied zwischen der Nacht mit häufigen Bahnlärmereignissen (60 Bahnlärmgeräusche) und der Nacht mit weniger Bahnlärmereignissen (30 Bahnlärmgeräusche) festgestellt werden ( $p$ -Wert 0,421). Es lässt sich spekulieren/Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Häufigkeit der Bahnlärmgeräusche einen geringeren Einfluss auf die Endothelfunktion hat als der insgesamt in der Nacht vorherrschende äquivalente Dauerschallpegel, der in beiden Bahnlärmnächten eine ähnliche Intensität aufwies. Ähnliche Ergebnisse wurden in einer vergleichbaren Studie zu nächtlichen Fluglärmbelastung an Probanden mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko ermittelt. In der Studie zu Fluglärmbelastung konnte allerdings eine Verschlechterung der diastolischen Herzfunktion mit steigender Anzahl der Lärmereignisse festgestellt werden (14). Um einen sinnvollen Schutz des Endothels vor nächtlicher bahnlärmbedingter Schädigung zu erreichen ist somit aller Wahrscheinlichkeit nach eine alleinige Reduktion der vorbeifahrenden Züge nicht ausreichend, sondern sollte durch eine Reduktion der Intensität der Geräusche erfolgen.

In der im Jahr 2013 durchgeführten Studie zu Auswirkung nächtlichen Fluglärms auf die Endothelfunktion ließ sich ein signifikanter Einfluss der Reihenfolge der verschiedenen Versuchsnächte feststellen. Es wurde auffällig, dass bei Probanden, die erst die Versuchsnacht mit 30 Fluglärmgeräuschen absolvierten vor der Versuchsnacht mit 60 Fluglärmgeräuschen, ein signifikant stärkerer Abfall der FMD zu messen war. Diese Daten stützen die Annahme, dass ein durch die Erwartung des Probanden nun die „schlimmere“ Versuchsnacht zu erleben entstandener stressbedingter Primingeffekt vorliegt (12). In der ZuG-Studie konnte kein Einfluss der Reihenfolgen der Versuchsnächte auf die Endothelfunktion festgestellt werden



(p-Wert 0,41). Die oben genannte Beobachtung eines Primingeffekt ließ sich somit nicht wiederholen.

Die Ergebnisse unserer Studie bestätigten somit unsere These, dass nächtlicher Bahnlärm die Endothelfunktion gesunder Erwachsener beeinträchtigt. Aufgrund der aktuellen Studienlage ist anzunehmen, dass nächtlicher Bahnlärm eine vegetative Stressreaktionen verursacht, die über eine Aktivierung der NOX und Entkopplung der eNOS zu oxidativem Stress am Endothel führt. Dieser oxidative Stress verursacht eine Endotheldysfunktion aufgrund einer verminderten Verfügbarkeit von NO. Aufgrund der aktuellen Studienlage ist nicht anzunehmen, dass bei chronischer Bahnlärmbelastung ein Gewöhnungseffekt eintritt und dadurch die stressbedingte kardiovaskuläre Reaktion aufgehoben wird. Auch in unserer Studie konnte kein Einfluss der vorherigen Versuchsnacht auf die nachfolgende beobachtet werden. Ein Gewöhnungseffekt an die nächtliche Bahnlärmbelastung konnte somit nicht festgestellt werden.

Weiterführend soll der krankheitsverursachende Effekt und die Tragweite von bahnlärmbedingter Endotheldysfunktion betrachtet werden.

In wissenschaftlichen Arbeiten wurde mehrfach der Zusammenhang zwischen Endotheldysfunktion und deren Beteiligung an der Entstehung von Atherosklerose beschrieben (11). Wie allgemein bekannt führt Atherosklerose zu Erkrankungen wie Koronare Herzkrankheit und Schlaganfällen (20, 88). Diese Erkrankungen haben eine hohe Letalität. So ist die Koronare Herzkrankheit jährlich für fast 20 % der Todesopfer in Europa verantwortlich (117). Schlaganfälle gelten als zweithäufigste Todesursache weltweit (122).

Obwohl die in der vorliegenden Arbeit verwendete Methode nicht direkt die Endothelfunktion an den Herzkranzgefäßen oder den hirnversorgenden Arterien misst, kann sie als gutes Maß für die Beurteilung dieser Gefäße herangezogen werden. Es konnte in Studien gezeigt werden, dass eine Verschlechterung der Endothelfunktion an einer peripheren Arterie am Arm eng mit einer Endotheldysfunktion an den Herzkranzgefäßen korreliert (130, 131).

Bei Betrachtung der epidemiologischen Studienlage zeigt sich, dass kardiovaskuläre Erkrankungen als Folge von Verkehrslärmbelastungen keine rein theoretischen Überlegungen, sondern gesellschaftlich höchst relevant sind. So konnte nachgewiesen werden, dass Anwohner von verkehrslärmbelasteten Gebieten

vermehrt unter kardiovaskulären Erkrankungen leiden. Bei Anwohnern von Wohngebieten mit vermehrter Fluglärmbelastung wurde eine signifikant erhöhte Inzidenz von Krankenhausaufenthalten aufgrund einer Koronaren Herzkrankheit festgestellt (5). Des Weiteren konnte gezeigt werden, dass vermehrte Straßenlärmbelastung das Risiko, an einer Koronaren Herzkrankheit zu erkranken, erhöht (119). Dies gilt ebenso für das Risiko, einen Herzinfarkt zu erleiden (118). In verschiedenen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für verkehrslärmbedingte Schlaganfälle bei Anwohnern von Wohngebieten, die Flug-, Straßen- oder Bahnlärm ausgesetzt waren, beobachtet (6, 9, 124).

Abschließend lässt sich sagen, dass die Endotheldysfunktion zu atherosklerotischen Veränderungen an Gefäßen führt, welche für das Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen verantwortlich sind. In Anbetracht der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit ist es somit wahrscheinlich, dass chronischer nächtlicher Bahnlärm zu atherosklerotischen Veränderungen am Herz-Kreislauf-System führt und dadurch Herzinfarkte und Schlaganfälle verursacht. Vor allem die Analysen des Plasma-Proteoms der ZuG-Probanden mittels Olink Technologie deuten auf eine Lärm-induzierte Veränderung des Phänotyps hin, die auf einer Aktivierung inflammatorischer, pro-oxidativer und thrombotischer Signalwege beruht (17). Diese Änderungen im Protein-Expressionsnetzwerk bestätigen die in Mäusen bereits beobachteten massiven Veränderungen der Genexpression mittels RNA Sequenzierung (85, 86). Dass diese Überlegungen kein rein theoretisches Konstrukt sind, konnte durch die oben genannten epidemiologischen Studien an durch Verkehrslärm belasteter Bevölkerung nachgewiesen werden. Die insgesamt hohen Todeszahlen aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen zeigen die Bedeutsamkeit der Reduktion aller auslösenden Faktoren und damit auch den hohen Stellenwert einer Reduktion von Verkehrslärm.

#### 5.4 Auswirkung einer Einnahme von Vitamin C auf die Endothelfunktion

Zum weiteren Verständnis der Pathophysiologie einer verminderten Endothelfunktion durch Bahnlärm, untersuchten wir einen eventuellen positiven Einfluss von Vitamin C auf die bahnlärminduzierte Endotheldysfunktion. Die Wirkung des Vitamin C diente in der ZuG-Studie als Indikator für bahnlärminduzierten oxidativen Stress.

Hintergrund für die Annahme, dass Vitamin C einen positiven Einfluss auf die Endothelfunktion hat, ist seine antioxidative Wirkung. Durch diese Funktion ist es dem Vitamin C möglich, verschiedene Prozesse am Endothel positiv zu beeinflussen. Hierzu gehört das Entfernen von Sauerstoffradikalen, die zu einer Verminderung der Endothelfunktion führen. Des Weiteren beteiligt sich Vitamin C als Cofaktor an der Bildung von NO und wirkt protektiv in Bezug auf die Entstehung von Atherosklerose (91, 92).

Die Vermutung, dass Bahnlärm eine vermehrte Bildung von Sauerstoffradikalen am Endothel bewirkt, basiert auf den Ergebnissen von Studien an Mäusen. Darin konnte gezeigt werden, dass nächtlicher Fluglärm am Endothel der Mäuse zu einer vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen führte. Eine Entkopplung der eNOS und Aktivierung der NOX am Endothel der Mäuse wurde für diese Beobachtung verantwortlich gemacht (85, 86).

Hinweise, dass sich eine durch Lärm verminderte Endothelfunktion durch die Einnahme von Vitamin C positiv beeinflussen lässt, ergaben sich aus einer von Schmidt et al. im Jahr 2013 durchgeführten Studie zu Fluglärm an einer kleinen Probandengruppe (n = 5) (12). Des Weiteren ließ sich in verschiedenen Studien der Nachweis eines positiven antioxidativen Effektes von Vitamin C auf die Endothelfunktion von Probanden mit verschiedenen kardiovaskulären Risikofaktoren führen (Hypertonie, KHK, Diabetes, Rauchen) (90, 93, 95-97).

Es zeigte sich in den Ergebnissen der ZuG-Studie, dass die orale Gabe von 2 g Vitamin C 2 Stunden nach der Einnahme zu einer signifikanten Verbesserung der Endothelfunktion führte. Diese Verbesserung zeigte sich in der Kontrollnacht und in den beiden Bahnlärmnächten (p-Wert 0,011). Beim Vergleich der Kontrollnacht mit den Bahnlärmnächten ließ sich eine signifikant stärkere Verbesserung der Endothelfunktion in den Nächten mit Bahnlärmbelastung feststellen (p-Wert < 0,001).

Durch die Erkenntnis, dass Vitamin C eine stärkere antioxidative Wirkung auf die Endothelfunktion nach Bahnlärmexposition zeigt als auf die Endothelfunktion nach der Kontrollnacht, ist es wahrscheinlich, dass nächtlicher Bahnlärm zu einer verstärkten Bildung von Sauerstoffradikalen am Endothel führt. Es ist anzunehmen, dass dieser Effekt über Aktivierung der NOX und Entkopplung der eNOS entsteht (85, 86). Dies unterstützt das Ergebnis der oben genannten Fluglärmstudie, wonach Verkehrslärm eine durch Vitamin C beeinflussbare Endotheldysfunktion hervorruft

und die Aussage Heitzers et al., dass oxidativer Stress an der Entstehung von Endotheldysfunktion beteiligt ist (12, 90).

Es ist zu erwähnen, dass sich dieser Effekt an jungen gesunden Probanden nach bereits einer Nacht mit Lärmbelastung gezeigt hat. Die meisten Studien untersuchten den antioxidativen Effekt von Vitamin C an kardiovaskulär vorerkrankten Probanden (90, 93, 95-97). Dies deutet daraufhin, dass oxidativer Stress neben seinen negativen Effekten an bereits vorbelasteten Gefäßen auch am Endothel junger gesunder Menschen einen relevanten Einfluss auf die Entstehung einer Endotheldysfunktion hat.

Der in der ZuG-Studie gefundene Hinweis auf eine lärmbedingte Bildung oxidativen Stresses und der Beteiligung an der Entstehung von Endotheldysfunktion ist ein weiterer Schritt in Richtung der Idee, oxidativen Stress als zukünftiges Ziel in der Prävention und Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen zu etablieren (136).

## 5.5 Stärken und Schwächen der Studie

Die ZuG-Studie wurde als Feldstudie konzipiert. Eine von uns bewusst getroffene Entscheidung ist somit die Durchführung der Versuchsnächte in der eigenen häuslichen Umgebung der Probanden. Dies wurde von uns als Stärke der Studie gewertet, da hierdurch eine störende Beeinflussung der Schlafqualität durch eine ungewohnte Umgebung, wie sie unter Laborbedingungen vorgeherrscht hätte, vermieden wurde. Demgegenüber hätte die Durchführung der Versuchsnächte unter Laborbedingungen den Vorteil einer besseren Kontrolle der Bedingungen des Versuchsaufbaus, der korrekt eingestellten Lautstärke, der Raumtemperatur und der Umgebungsgeräusche geboten. Eine detaillierte Anleitung sowie die Möglichkeit, jederzeit telefonisch um Hilfe bitten zu können, sollte den Probanden bei der Durchführung der Versuchsnächte unterstützen. Schallpegelmessungen im Schlafzimmer des Probanden vor Einschluss in die Studie und während der Versuchsnächte sollten eine unerwünschte Lärmbelastung von außen ausschließen und die korrekte Einstellung der Lautstärke des Bahnlärms während der Versuchsnächte überprüfen. Die nicht vollständig garantierten identischen

Versuchsbedingungen wurden zu Gunsten der verminderten Beeinflussung der Schlafqualität als Schwäche der Studie in Kauf genommen.

Es war ebenfalls eine Schwäche der Studie, dass die Probanden nach den Versuchsnächten zur weiteren Untersuchung in unser Studienzentrum kommen mussten. Dies bedeutete, dass die Messung der Endothelfunktion und die Blutentnahme nicht unmittelbar nach Ende der Versuchsnacht durchgeführt werden konnten und somit potenziell einer Beeinflussung unterlagen. Die Probanden wurden gebeten, möglichst auf direktem Weg ohne unnötige Zeitverzögerungen zu uns zu kommen. Dies sollte eine Veränderung der Messergebnisse durch die Anreisezeit möglichst geringhalten. Eine Beeinflussung der Ergebnisse durch Luftverschmutzung, Verkehrslärm oder Stress während der Anreise konnten nicht kontrolliert werden.

Die Messung der Endothelfunktion wurde ausschließlich durch eine einzige Mitarbeiterin, die sich zudem durch große Erfahrung auszeichnet, durchgeführt. Dies wurde von uns als Stärke der Studie gewertet, da hierdurch eine durch mangelnde Routine entstehende Untersucherabhängigkeit der Messung geringgehalten wurde.

Unser Probandenkollektiv weist ein geringes Durchschnittsalter und zudem einen überproportional hohen Anteil an Medizinstudenten auf. Das geringe Durchschnittsalter lässt die Vermutung zu, dass der Gefäßzustand der Probanden einer geringeren altersbedingten Veränderung unterlag. Medizinstudenten haben mutmaßlich einen überdurchschnittlich gesunden Lebensstil, da sie ein höheres Wissen über den menschlichen Körper und krankheitsverursachende Risikofaktoren besitzen. Diese beiden Faktoren können wahrscheinlich als Stärke der Studie angesehen werden. Eine an diesem Probandenkollektiv nachgewiesene bahnlärminduzierte Endotheldysfunktion könnte eine höhere Bedeutung haben, da aufgezeigt wird, dass ein negativer Einfluss bereits bei jungen Menschen und selbst bei überdurchschnittlich gesundem Lebensstil entsteht.

Zukünftige Lärmstudien könnten näher untersuchen, ob Bahnlärm einen charakteristischen Einfluss auf die Endothelfunktion besitzt. Hierzu könnte den Probanden während verschiedener Versuchsnächte unterschiedliche Lärmarten mit gleichen Schallpegeln und Zeitabständen vorgespielt werden.

## 6 Zusammenfassung

Viele Menschen fühlen sich in Deutschland durch Bahnlärm gestört. Dieser Trend zeigt einen klaren Anstieg. Waren 2012 noch 22 % der deutschen Bevölkerung durch Bahnlärm gestört, so waren es 2018 bereits 35 %. Diese Zahl wird in der Zukunft noch stärker ansteigen, da durch die Bundesregierung der Ausbau des Bahnverkehrs zur Einhaltung der Klimaschutzziele geplant ist. Diese Problematik lässt sich jedoch nicht allein auf ein subjektives Empfinden der belasteten Anwohner reduzieren. Vielmehr konnte in der Lärmforschung der epidemiologische Nachweis einer Kausalität zwischen Verkehrslärmbelastung und dem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen vielfach erbracht werden. In der Erforschung der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen Verkehrslärm und kardiovaskulären Erkrankungen zeigen sich jedoch noch dringende zu schließende Lücken. Dies ist besonders bedeutend, da kardiovaskuläre Erkrankungen weltweit die höchsten Todeszahlen verursachen.

Die Erforschung einer verkehrslärmbedingten Endotheldysfunktion zeigte sich als besonders interessant, da das Endothel verschiedene bedeutende Aufgaben zur Erhaltung der Gefäßfunktion hat. Ist die Endothelfunktion chronisch beeinträchtigt, so ist durch Bildung von Atherosklerose mit dem Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen zu rechnen. Besonders in Studien zu nächtlichem Fluglärm wurde die Entstehung einer lärmbedingten Endotheldysfunktion bereits demonstriert. Der Einfluss nächtlichen Bahnlärms auf die Endothelfunktion wurde bis jetzt noch nicht belegt.

Die ZuG-Studie untersuchte als erstes in dieser Art an insgesamt 70 Probanden den schädlichen Einfluss von nächtlichem simuliertem Bahnlärm auf die Endothelfunktion junger gesunder Erwachsener. Hierzu wurden den Probanden in 3 Versuchsnächten einmal 30 Bahnlärmgeräusche (Leq 51,84 dB(A)) und einmal 60 Bahnlärmgeräusche (Leq 54,20 dB(A)) vorgespielt. Eine Nacht wurde ohne Bahnlärmbelastung (Leq 33,39 dB(A)) als Kontrollnacht durchgeführt.

Anhand der nicht invasiven Messung der FMD nach den Versuchsnächten konnte in dieser Studie gezeigt werden, dass nächtlicher simulierter Bahnlärm zu einer signifikanten Verschlechterung der Endothelfunktion führt. Des Weiteren sind die Ergebnisse bezüglich der Einnahme von Vitamin C und der hier beobachteten verstärkten Verbesserung der Endotheldysfunktion nach Bahnlärmbelastung im

Vergleich zur Kontrollnacht, als Anhalt eines bahnlärmbedingten Anstiegs von Sauerstoffradikalen im Endothel zu werten.

Unsere Ergebnisse sind insoweit besorgniserregend, als dass sie zeigen konnten, dass Bahnlärm bereits das Endothel sehr junger und gesunder Probanden messbar negativ beeinflusst. Es zeigt sich, dass nicht erst eine langfristige Bahnlärmbelastung zur Entstehung einer messbaren Endotheldysfunktion nötig ist, sondern dass bereits nach einer Versuchsnacht mit Bahnlärm eine signifikante Verschlechterung der Endothelfunktion nachweisbar ist. Dies unterstreicht den Wert eines frühzeitigen Schutzes vor Bahnlärm. Des Weiteren ist hervorzuheben, dass die in dieser Studie simulierte Bahnlärmbelastung niedriger war als der aktuelle Grenzwert für die Kostenübernahme für Lärmschutzmaßnahmen. Betroffene Anwohner müssen aktuell also eine nach den Ergebnissen der vorliegenden Studie gesundheitsschädliche Lärmbelastung hinnehmen, ohne eine Möglichkeit zu haben, die Kostenübernahme für adäquate Lärmschutzmaßnahmen an ihrem Wohnort durchzusetzen.

Des Weiteren ist hervorzuheben, dass die Häufigkeit der simulierten Bahnlärmgeräusche vermutlich keinen signifikanten Einfluss auf die Endothelfunktion hat und deshalb eine alleinige Reduktion der nächtlichen vorbeifahrenden Züge wahrscheinlich keinen adäquaten Lärmschutz darstellt. Besser würden sich Maßnahmen zur Verringerung der Lärmentstehung an Zügen sowie eine Verminderung der beim Empfänger eintreffenden Lärmintensität durch Schallschutzfenster und -türen eignen. Umso wichtiger wäre auch hier, dass die Politik mehr Verantwortung für den Schutz der Anwohner an Bahnstrecken übernimmt.

Abschließend ist festzuhalten, dass ausweislich der ZuG-Studie nächtlicher Bahnlärm zu einer Endotheldysfunktion führt. Wahrscheinlich über die Bildung von oxidativem Stress am Endothel kann dies zur Ausbildung von Atherosklerose führen und damit zu einer Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen. Bei einer chronischen nächtlichen Bahnlärmbelastung ist also mit einem vermehrten Auftreten von kardiovaskulären Erkrankungen und dadurch mit erhöhter Morbidität und Mortalität bei Anwohnern von Bahnstrecken zu rechnen. Ein forcierter Ausbau von Lärmschutzmaßnahmen an Schienenwegen und ein deutliches Herabsetzen des Grenzwertes, ab der eine Kostenübernahme erfolgt, ist zur Bewahrung der Menschen vor den lebensbedrohlichen gesundheitlichen Risiken von nächtlichem Bahnlärm uneingeschränkt zu empfehlen.

## 7 Literaturverzeichnis

1. Senneca. Aus Senecas Briefen: Der Philosoph und der Badebetrieb in Baiae [cited 2020 01.12]. Available from: <https://www.gottwein.de/Lat/sen/epist.056.php>.
2. Flasbarth J. Höheres Risiko. In: Spiegel D, editor.: Der Spiegel; 2012.
3. Umweltbundesamt. Lärmbelästigung 2018 [cited 03.08.2020. Available from: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/verkehr-laerm/laermwirkung/laermbelaestigung>.
4. Ferlemann E. Gemeinsam auf dem Weg zum Schienenverkehr der Zukunft – erste Ergebnisse des Zukunftsbündnis Schiene. 2019.
5. Hansell AL, Blangiardo M, Fortunato L, Floud S, de Hoogh K, Fecht D, et al. Aircraft noise and cardiovascular disease near Heathrow airport in London: small area study. *Bmj*. 2013;347:f5432.
6. Floud S, Blangiardo M, Clark C, de Hoogh K, Babisch W, Houthuijs D, et al. Exposure to aircraft and road traffic noise and associations with heart disease and stroke in six European countries: a cross-sectional study. *Environ Health*. 2013;12:89.
7. Seidler A, Wagner M, Schubert M, Dröge P, Römer K, Pons-Kühnemann J, et al. Aircraft, road and railway traffic noise as risk factors for heart failure and hypertensive heart disease-A case-control study based on secondary data. *Int J Hyg Environ Health*. 2016;219(8):749-58.
8. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D, Pershagen G, Katsouyanni K, Cadum E, et al. Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environ Health Perspect*. 2008;116(3):329-33.
9. Seidler AL, Hegewald J, Schubert M, Weihofen VM, Wagner M, Dröge P, et al. The effect of aircraft, road, and railway traffic noise on stroke - results of a case-control study based on secondary data. *Noise Health*. 2018;20(95):152-61.
10. WHO. Environmental Noise Guidelines for the European Region 2018 [
11. Gimbrone MA, Jr., Garcia-Cardena G. Endothelial Cell Dysfunction and the Pathobiology of Atherosclerosis. *Circ Res*. 2016;118(4):620-36.
12. Schmidt FP, Basner M, Kroger G, Weck S, Schnorbus B, Muttray A, et al. Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J*. 2013;34(45):3508-14a.
13. Schmidt F, Kollé K, Kreuder K, Schnorbus B, Wild P, Hechtner M, et al. Nighttime aircraft noise impairs endothelial function and increases blood pressure in patients with or at high risk for coronary artery disease. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(1):23-30.
14. Schmidt FP, Herzog J, Schnorbus B, Ostad MA, Lasetzki L, Hahad O, et al. The impact of aircraft noise on vascular and cardiac function in relation to noise event number: a randomized trial. *Cardiovasc Res*. 2021;117(5):1382-90.
15. WHO. WHO präsentiert neue Erkenntnisse zu Gesundheitsfolgen von Verkehrslärm in Europa Bonn und Kopenhagen 2011 [cited 2020 02.12.2020]. Available from: <https://www.euro.who.int/de/media-centre/sections/press-releases/2011/03/new-evidence-from-who-on-health-effects-of-traffic-related-noise-in-europe>.
16. Greiser E, Glaeske G. [Social and economic consequences of night-time aircraft noise in the vicinity of Frankfurt/Main airport]. *Gesundheitswesen*. 2013;75(3):127-33.
17. Herzog J, Schmidt FP, Hahad O, Mahmoudpour SH, Mangold AK, Garcia Andreo P, et al. Acute exposure to nocturnal train noise induces endothelial



dysfunction and pro-thromboinflammatory changes of the plasma proteome in healthy subjects. *Basic Res Cardiol*. 2019;114(6):46.

18. Ising H, Sust C, Plath P. *Gesundheitsschutz 4 Lärmwirkungen: Gehör, Gesundheit, Leistung*. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin; 2004.

19. Akustik DGf. *Lärmlerikon: Deutsche Gesellschaft für Akustik e.V.*; 2020 [cited 2020 19.04]. Available from: <http://www.ald-laerm.de/publikationen/laermlexikon//>.

20. Pape H, Kurtz A, Silbernagl S. *Physiologie*. 7 ed. Stuttgart: Thieme; 2014.

21. Babisch W. The Noise/Stress Concept, Risk Assessment and Research Needs. *Noise Health*. 2002;4(16):1-11.

22. Brotman DJ, Golden SH, Wittstein IS. The cardiovascular toll of stress. *Lancet*. 2007;370(9592):1089-100.

23. Daiber A, Kroller-Schon S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Vujacic-Mirski K, et al. Environmental noise induces the release of stress hormones and inflammatory signaling molecules leading to oxidative stress and vascular dysfunction-Signatures of the internal exposome. *Biofactors*. 2019;45(4):495-506.

24. Wallas A, Eriksson C, Gruzjeva O, Lind T, Pyko A, Sjostrom M, et al. Road traffic noise and determinants of saliva cortisol levels among adolescents. *Int J Hyg Environ Health*. 2018;221(2):276-82.

25. Munzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J*. 2014;35(13):829-36.

26. Osborne MT, Radfar A, Hassan MZO, Abohashem S, Oberfeld B, Patrich T, et al. A neurobiological mechanism linking transportation noise to cardiovascular disease in humans. *Eur Heart J*. 2020;41(6):772-82.

27. Münzel T, Steven S, Hahad O, Daiber A. The sixth sense is involved in noise-induced stress responses and vascular inflammation: evidence for heightened amygdalar activity in response to transport noise in man. *Eur Heart J*. 2020;41(6):783-5.

28. Haralabidis AS, Dimakopoulou K, Vigna-Taglianti F, Giampaolo M, Borgini A, Dudley ML, et al. Acute effects of night-time noise exposure on blood pressure in populations living near airports. *Eur Heart J*. 2008;29(5):658-64.

29. Franssen EA, van Wiechen CM, Nagelkerke NJ, Lebret E. Aircraft noise around a large international airport and its impact on general health and medication use. *Occup Environ Med*. 2004;61(5):405-13.

30. Basner M, McGuire S. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Effects on Sleep. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(3).

31. Maschke C, Ising H, Hecht K. Schlaf — nächtlicher Verkehrslärm — Streß — Gesundheit: Grundlagen und aktuelle Forschungsergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt*. 1997;40(1):3-10.

32. Griefahn B, Bröde P, Marks A, Basner M. Autonomic arousals related to traffic noise during sleep. *Sleep*. 2008;31(4):569-77.

33. Munzel T, Kroller-Schon S, Oelze M, Gori T, Schmidt FP, Steven S, et al. Adverse Cardiovascular Effects of Traffic Noise with a Focus on Nighttime Noise and the New WHO Noise Guidelines. *Annu Rev Public Health*. 2020;41:309-28.

34. Umweltbundesamt. Schienenverkehrslärm 03.09.2019 [cited 03.08.2020]. Available from: <https://www.umweltbundesamt.de/themen/verkehr-laerm/verkehrslaerm/schienenverkehrslaerm#was-ist-schienenverkehrslarm>.

35. Jäcker-Cüppers M, Möhler U, Günther M. *Schienenverkehrslärm Ursachen-Wirkungen-Schutz: Arbeitsring Lärm der DEGA*; 2018.

36. Umweltbundesamt. Indicator: Population exposure to traffic noise 2020 [Available from: <https://www.umweltbundesamt.de/en/data/environmental-indicators/indicator-population-exposure-to-traffic-noise#at-a-glance>].
37. Destatis. Güter- und Personenverkehr. 2021.
38. Mitchell D, Allen MR, Hall JW, Muller B, Rajamani L, Le Quéré C. The myriad challenges of the Paris Agreement. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2018;376(2119).
39. Scheuer A. Lärmschutz im Schienenverkehr. 2019.
40. Maire W, Lehmann U. Weiterentwicklung der Prognoseverfahren der Verkehrslärmschutzverordnung (16. BImSchV). 2000.
41. BMVI. Auslösewerte für Lärmsanierung werden gesenkt 2020 [cited 2020 18.12.2020]. Available from: <https://www.bmvi.de/goto?id=470026>.
42. Lüllmann-Rauch R. Taschenlehrbuch Histologie. 4 ed. Stuttgart: Thieme; 2012.
43. Mundi S, Massaro M, Scoditti E, Carluccio MA, van Hinsbergh VWM, Iruela-Arispe ML, et al. Endothelial permeability, LDL deposition, and cardiovascular risk factors-a review. *Cardiovasc Res*. 2018;114(1):35-52.
44. Vink H, Duling BR. Capillary endothelial surface layer selectively reduces plasma solute distribution volume. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278(1):H285-9.
45. Kirchhausen T, Owen D, Harrison SC. Molecular structure, function, and dynamics of clathrin-mediated membrane traffic. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014;6(5):a016725.
46. Muller WA. Transendothelial migration: unifying principles from the endothelial perspective. *Immunol Rev*. 2016;273(1):61-75.
47. Pries AR, Secomb TW, Gaetgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch*. 2000;440(5):653-66.
48. Michiels C. Endothelial cell functions. *J Cell Physiol*. 2003;196(3):430-43.
49. Davie EW, Fujikawa K, Kisiel W. The coagulation cascade: initiation, maintenance, and regulation. *Biochemistry*. 1991;30(43):10363-70.
50. Kruihof EK, Dunoyer-Geindre S. Human tissue-type plasminogen activator. *Thromb Haemost*. 2014;112(2):243-54.
51. Furchgott RF, Zawadzki JV. The obligatory role of endothelial cells in the relaxation of arterial smooth muscle by acetylcholine. *Nature*. 1980;288(5789):373-6.
52. Joyner MJ, Casey DP. Regulation of increased blood flow (hyperemia) to muscles during exercise: a hierarchy of competing physiological needs. *Physiol Rev*. 2015;95(2):549-601.
53. Weinbaum S, Zhang X, Han Y, Vink H, Cowin SC. Mechanotransduction and flow across the endothelial glycocalyx. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(13):7988-95.
54. Malek AM, Izumo S. Mechanism of endothelial cell shape change and cytoskeletal remodeling in response to fluid shear stress. *J Cell Sci*. 1996;109 ( Pt 4):713-26.
55. Fleming I. Molecular mechanisms underlying the activation of eNOS. *Pflugers Arch*. 2010;459(6):793-806.
56. Stuehr DJ. Mammalian nitric oxide synthases. *Biochim Biophys Acta*. 1999;1411(2-3):217-30.
57. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature*. 1987;327(6122):524-6.
58. Pirahanchi Y, Brown KN. Physiology, Endothelial Derived Relaxation Factor (EDRF). StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing

StatPearls Publishing LLC.; 2020.

59. Xiao Z, Zhang Z, Ranjan V, Diamond SL. Shear stress induction of the endothelial nitric oxide synthase gene is calcium-dependent but not calcium-activated. *J Cell Physiol.* 1997;171(2):205-11.
60. Sase K, Michel T. Expression and regulation of endothelial nitric oxide synthase. *Trends Cardiovasc Med.* 1997;7(1):28-37.
61. Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E. Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med.* 2008;40(3):180-96.
62. Flammer AJ, Anderson T, Celermajer DS, Creager MA, Deanfield J, Ganz P, et al. The assessment of endothelial function: from research into clinical practice. *Circulation.* 2012;126(6):753-67.
63. Ludmer PL, Selwyn AP, Shook TL, Wayne RR, Mudge GH, Alexander RW, et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in atherosclerotic coronary arteries. *N Engl J Med.* 1986;315(17):1046-51.
64. Linder L, Kiowski W, Bühler FR, Lüscher TF. Indirect evidence for release of endothelium-derived relaxing factor in human forearm circulation in vivo. Blunted response in essential hypertension. *Circulation.* 1990;81(6):1762-7.
65. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, et al. Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *Lancet.* 1992;340(8828):1111-5.
66. Joannides R, Haefeli WE, Linder L, Richard V, Bakkali EH, Thuillez C, et al. Nitric oxide is responsible for flow-dependent dilatation of human peripheral conduit arteries in vivo. *Circulation.* 1995;91(5):1314-9.
67. Thijssen DH, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;300(1):H2-12.
68. Harris RA, Nishiyama SK, Wray DW, Richardson RS. Ultrasound assessment of flow-mediated dilation. *Hypertension.* 2010;55(5):1075-85.
69. Bischoff M. Endothelfunktionsmessungen: Vom Labor in die Praxis. *Dtsch Arztebl International.* 2006;103(24):1699-.
70. Daiber A, Xia N, Steven S, Oelze M, Hanf A, Kröller-Schön S, et al. New Therapeutic Implications of Endothelial Nitric Oxide Synthase (eNOS) Function/Dysfunction in Cardiovascular Disease. *Int J Mol Sci.* 2019;20(1).
71. Daiber A, Steven S, Weber A, Shuvaev VV, Muzykantov VR, Laher I, et al. Targeting vascular (endothelial) dysfunction. *Br J Pharmacol.* 2017;174(12):1591-619.
72. Incalza MA, D'Oria R, Natalicchio A, Perrini S, Laviola L, Giorgino F. Oxidative stress and reactive oxygen species in endothelial dysfunction associated with cardiovascular and metabolic diseases. *Vascul Pharmacol.* 2018;100:1-19.
73. Liao JK. Linking endothelial dysfunction with endothelial cell activation. *J Clin Invest.* 2013;123(2):540-1.
74. Vecchione C, Carnevale D, Di Pardo A, Gentile MT, Damato A, Cocozza G, et al. Pressure-induced vascular oxidative stress is mediated through activation of integrin-linked kinase 1/betaPIX/Rac-1 pathway. *Hypertension.* 2009;54(5):1028-34.
75. Breton-Romero R, Lamas S. Hydrogen peroxide signaling in vascular endothelial cells. *Redox Biol.* 2014;2:529-34.
76. Beckman JS. Oxidative damage and tyrosine nitration from peroxynitrite. *Chem Res Toxicol.* 1996;9(5):836-44.
77. Speckmann B, Steinbrenner H, Grune T, Klotz LO. Peroxynitrite: From interception to signaling. *Arch Biochem Biophys.* 2016;595:153-60.

78. Zou MH, Ullrich V. Peroxynitrite formed by simultaneous generation of nitric oxide and superoxide selectively inhibits bovine aortic prostacyclin synthase. *FEBS Lett.* 1996;382(1-2):101-4.
79. Zou MH, Shi C, Cohen RA. Oxidation of the zinc-thiolate complex and uncoupling of endothelial nitric oxide synthase by peroxynitrite. *J Clin Invest.* 2002;109(6):817-26.
80. Yang YM, Huang A, Kaley G, Sun D. eNOS uncoupling and endothelial dysfunction in aged vessels. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2009;297(5):H1829-36.
81. Verma S, Anderson TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. *Circulation.* 2002;105(5):546-9.
82. Umansky V, Hehner SP, Dumont A, Hofmann TG, Schirmacher V, Droge W, et al. Co-stimulatory effect of nitric oxide on endothelial NF-kappaB implies a physiological self-amplifying mechanism. *Eur J Immunol.* 1998;28(8):2276-82.
83. Gareus R, Kotsaki E, Xanthoulea S, van der Made I, Gijbels MJ, Kardakaris R, et al. Endothelial cell-specific NF-kappaB inhibition protects mice from atherosclerosis. *Cell Metab.* 2008;8(5):372-83.
84. Ghiadoni L, Donald AE, Cropley M, Mullen MJ, Oakley G, Taylor M, et al. Mental stress induces transient endothelial dysfunction in humans. *Circulation.* 2000;102(20):2473-8.
85. Münzel T, Daiber A, Steven S, Tran LP, Ullmann E, Kossmann S, et al. Effects of noise on vascular function, oxidative stress, and inflammation: mechanistic insight from studies in mice. *Eur Heart J.* 2017;38(37):2838-49.
86. Kröller-Schön S, Daiber A, Steven S, Oelze M, Frenis K, Kalinovic S, et al. Crucial role for Nox2 and sleep deprivation in aircraft noise-induced vascular and cerebral oxidative stress, inflammation, and gene regulation. *Eur Heart J.* 2018;39(38):3528-39.
87. Toda N, Nakanishi-Toda M. How mental stress affects endothelial function. *Pflugers Arch.* 2011;462(6):779-94.
88. Gimbrone MA, Jr., Garcia-Cardena G. Vascular endothelium, hemodynamics, and the pathobiology of atherosclerosis. *Cardiovasc Pathol.* 2013;22(1):9-15.
89. Hansson GK, Libby P. The immune response in atherosclerosis: a double-edged sword. *Nat Rev Immunol.* 2006;6(7):508-19.
90. Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Münzel T. Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 2001;104(22):2673-8.
91. Traber MG, Stevens JF. Vitamins C and E: beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med.* 2011;51(5):1000-13.
92. Taddei S, Virdis A, Ghiadoni L, Magagna A, Salvetti A. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation by restoring nitric oxide activity in essential hypertension. *Circulation.* 1998;97(22):2222-9.
93. Duffy SJ, Gokce N, Holbrook M, Hunter LM, Biegelsen ES, Huang A, et al. Effect of ascorbic acid treatment on conduit vessel endothelial dysfunction in patients with hypertension. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280(2):H528-34.
94. Gokce N, Keaney JF, Jr., Frei B, Holbrook M, Olesiak M, Zachariah BJ, et al. Long-term ascorbic acid administration reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1999;99(25):3234-40.
95. Levine GN, Frei B, Koulouris SN, Gerhard MD, Keaney JF, Jr., Vita JA. Ascorbic acid reverses endothelial vasomotor dysfunction in patients with coronary artery disease. *Circulation.* 1996;93(6):1107-13.
96. Heitzer T, Just H, Münzel T. Antioxidant vitamin C improves endothelial dysfunction in chronic smokers. *Circulation.* 1996;94(1):6-9.

97. Ting HH, Timimi FK, Boles KS, Creager SJ, Ganz P, Creager MA. Vitamin C improves endothelium-dependent vasodilation in patients with non-insulin-dependent diabetes mellitus. *J Clin Invest.* 1996;97(1):22-8.
98. Munzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sorensen M. Environmental Noise and the Cardiovascular System. *J Am Coll Cardiol.* 2018;71(6):688-97.
99. Charakida M, Deanfield JE. Nighttime aircraft noise exposure: flying towards arterial disease. *Eur Heart J.* 2013;34(45):3472-4.
100. Sproston NR, Ashworth JJ. Role of C-Reactive Protein at Sites of Inflammation and Infection. *Front Immunol.* 2018;9:754.
101. Selander J, Bluhm G, Theorell T, Pershagen G, Babisch W, Seiffert I, et al. Saliva cortisol and exposure to aircraft noise in six European countries. *Environ Health Perspect.* 2009;117(11):1713-7.
102. Steffen HM. [Epidemiology of hypertension: Prevalence, Awareness and Treatment]. *MMW Fortschr Med.* 2016;158(17):63-70.
103. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, Danaei G, Shibuya K, Adair-Rohani H, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet.* 2012;380(9859):2224-60.
104. Jordan J, Kurschat C, Reuter H. Arterielle Hypertonie. *Dtsch Arztebl International.* 2018;115(33-34):557-67.
105. Wermelt JA, Schunkert H. [Management of arterial hypertension]. *Herz.* 2017;42(5):515-26.
106. Keil U, Liese AD, Hense HW, Filipiak B, Döring A, Stieber J, et al. Classical risk factors and their impact on incident non-fatal and fatal myocardial infarction and all-cause mortality in southern Germany. Results from the MONICA Augsburg cohort study 1984-1992. *Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Diseases. Eur Heart J.* 1998;19(8):1197-207.
107. Robert-Koch-Institut. Hypertonie 2020 [Available from: [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische\\_Erkrankungen/Hypertonie/Hypertonie\\_node.html](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Chronische_Erkrankungen/Hypertonie/Hypertonie_node.html)]
108. Ushakov AV, Ivanchenko VS, Gagarina AA. Psychological Stress in Pathogenesis of Essential Hypertension. *Curr Hypertens Rev.* 2016;12(3):203-14.
109. van Kempen EE, Kruize H, Boshuizen HC, Ameling CB, Staatsen BA, de Hollander AE. The association between noise exposure and blood pressure and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Environ Health Perspect.* 2002;110(3):307-17.
110. Huang D, Song X, Cui Q, Tian J, Wang Q, Yang K. Is there an association between aircraft noise exposure and the incidence of hypertension? A meta-analysis of 16784 participants. *Noise Health.* 2015;17(75):93-7.
111. Rosenlund M, Berglund N, Pershagen G, Järup L, Bluhm G. Increased prevalence of hypertension in a population exposed to aircraft noise. *Occup Environ Med.* 2001;58(12):769-73.
112. Dratva J, Phuleria HC, Foraster M, Gaspoz JM, Keidel D, Künzli N, et al. Transportation noise and blood pressure in a population-based sample of adults. *Environ Health Perspect.* 2012;120(1):50-5.
113. Greiser E, Greiser C. Risikofaktor nächtlicher Fluglärm. Abschlussbericht über eine Fall-Kontroll-Studie zu kardiovaskulären und psychischen Erkrankungen im Umfeld des Flughafens Köln-Bonn. Im Auftrag des Umweltbundesamtes. (FKZ 3708 51 101).



114. Kempen EV, Casas M, Pershagen G, Foraster M. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Cardiovascular and Metabolic Effects: A Summary. *Int J Environ Res Public Health*. 2018;15(2).
115. Weiß C. *Basiswissen Medizinische Statistik [E-Book]*. Berlin: Springer; 2019.
116. Wirtz PH, von Känel R. Psychological Stress, Inflammation, and Coronary Heart Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):111.
117. Townsend N, Wilson L, Bhatnagar P, Wickramasinghe K, Rayner M, Nichols M. Cardiovascular disease in Europe: epidemiological update 2016. *Eur Heart J*. 2016;37(42):3232-45.
118. Sorensen M, Andersen ZJ, Nordsborg RB, Jensen SS, Lilledund KG, Beelen R, et al. Road traffic noise and incident myocardial infarction: a prospective cohort study. *PLoS One*. 2012;7(6):e39283.
119. Babisch W. Updated exposure-response relationship between road traffic noise and coronary heart diseases: a meta-analysis. *Noise Health*. 2014;16(68):1-9.
120. Kim JS, Nah HW, Park SM, Kim SK, Cho KH, Lee J, et al. Risk factors and stroke mechanisms in atherosclerotic stroke: intracranial compared with extracranial and anterior compared with posterior circulation disease. *Stroke*. 2012;43(12):3313-8.
121. Radak D, Resanovic I, Isenovic ER. Link between oxidative stress and acute brain ischemia. *Angiology*. 2014;65(8):667-76.
122. Busch MA, Kuhnert R. 12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland. Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung; 2017.
123. Kuklina EV, Tong X, George MG, Bansil P. Epidemiology and prevention of stroke: a worldwide perspective. *Expert Rev Neurother*. 2012;12(2):199-208.
124. Sorensen M, Hvidberg M, Andersen ZJ, Nordsborg RB, Lilledund KG, Jakobsen J, et al. Road traffic noise and stroke: a prospective cohort study. *Eur Heart J*. 2011;32(6):737-44.
125. Buysse DJ, Reynolds CF, 3rd, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213.
126. Schutte M, Marks A, Wenning E, Griefahn B. The development of the noise sensitivity questionnaire. *Noise Health*. 2007;9(34):15-24.
127. Griefahn B, Künemund C, Bröde P, Mehnert P. Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. *Somnologie*. 2001;5(2):71-80.
128. Senaratna CV, Perret JL, Matheson MC, Lodge CJ, Lowe AJ, Cassim R, et al. Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:116-24.
129. Mainz L. Geographisches Informationssystem der Landeshauptstadt Mainz/ Stadtplan [cited 03.08.2020. Available from: <https://www.mainz.de/service/costadtplan.php>.
130. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995;26(5):1235-41.
131. Takase B, Uehata A, Akima T, Nagai T, Nishioka T, Hamabe A, et al. Endothelium-dependent flow-mediated vasodilation in coronary and brachial arteries in suspected coronary artery disease. *Am J Cardiol*. 1998;82(12):1535-9, a7-8.
132. Frick M, Neunteufl T, Schwarzacher S, Wascher T, Weidinger F. Flußvermittelte Vasodilatation (FMD) der Arteria brachialis: Methodik und klinischer Stellenwert. *Austrian Journal of Cardiology*. 2002;9 (10):439-44.

133. Jarvisalo MJ, Jartti L, Toikka JO, Hartiala JJ, Ronnema T, Raitakari OT. Noninvasive assessment of brachial artery endothelial function with digital ultrasound and 13-MHz scanning frequency: feasibility of measuring the true inner luminal diameter using the intima-lumen interface. *Ultrasound Med Biol.* 2000;26(8):1257-60.
134. Kattoor AJ, Pothineni NVK, Palagiri D, Mehta JL. Oxidative Stress in Atherosclerosis. *Curr Atheroscler Rep.* 2017;19(11):42.
135. Ilgmann G. Es rattern die Züge bei Tag und bei Nacht. *Frankfurter Allgemeine.* 2016.
136. Münzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei S. Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *European Heart Journal.* 2010;31(22):2741-8.

## 8 Anhang

### 8.1 Fragebögen

#### 8.1.1 Erfahrungen mit Bahnlärm

1. Sind oder waren Sie selber zu Hause von Bahnlärm betroffen?

- Ja, ich bin dauerhaft Bahnlärm ausgesetzt.
- Zur Zeit bin ich Bahnlärm ausgesetzt.
- Früher war ich Bahnlärm ausgesetzt.
- Nein, ich war nie Bahnlärm ausgesetzt.

2. Wenn ja, wie störend empfinden Sie ihn?

- sehr störend    störend    nicht sehr störend    stört mich nicht

3. Leiden Personen aus ihrem persönlichen Umfeld unter der Bahnlärmbelastung?

- ja    nein

4. Denken Sie, dass Bahnlärm auf verschiedene Funktionen des Körpers  
Einwirkungen hat?

*Schlafqualität*

- sehr stark    stark    nicht sehr stark    gar nicht

*Konzentrationsfähigkeit*

- sehr stark    stark    nicht sehr stark    gar nicht

*Physische Veränderungen, z.B. Bluthochdruck, Kopfschmerzen, Hörschäden*

sehr stark       stark       nicht sehr stark       gar nicht

*Stimmung*

sehr stark       stark       nicht sehr stark       gar nicht

5. Fühlen Sie sich im Alltag durch Lärm beeinträchtigt? Wenn ja, auf welchen Lärm trifft dies zu?

*Straßenverkehr*

sehr störend                      störend      nicht sehr störend                      stört mich nicht

*Flugverkehr*

sehr störend                      störend      nicht sehr störend                      stört mich nicht

*Schienenverkehr*

sehr störend                      störend      nicht sehr störend                      stört mich nicht

*Nachbarn*

sehr störend                      störend      nicht sehr störend                      stört mich nicht

*Kirchenglocken*

sehr störend                      störend      nicht sehr störend                      stört mich nicht

*Baustellen*

sehr störend                      störend      nicht sehr störend                      stört mich nicht

*Sonstiges*

sehr störend                      störend      nicht sehr störend                      stört mich nicht

6. Wie glauben Sie wird sich die Bahnlärmbelastung für Sie selbst zukünftig entwickeln?

wird gleich bleiben     wird ansteigen     wird zurückgehen



7. Wie häufig haben Sie in den letzten Jahren den Zug als Verkehrsmittel benutzt?

- >10       5-10       1-5       noch nie

8. Wenn Sie mit dem Zug fahren, aus welchem Grund nutzen Sie diese Möglichkeit?

- Urlaub       Besuch       Geschäftlich       Sonstige

9. Stellen Sie sich vor, Sie möchten umziehen. Wie wichtig wäre Ihnen eine lärmfreie Umgebung?

- sehr wichtig     wichtig       nicht so wichtig     ist mir egal

10. Glauben Sie, dass externe Faktoren Einfluss auf die Gesundheit haben?

Wenn ja, von welchen glauben Sie dies?

- |                            |                                 |                             |                                 |
|----------------------------|---------------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| <i>Rauchen</i>             | <input type="radio"/> sehr viel | <input type="radio"/> wenig | <input type="radio"/> gar nicht |
| <i>Alkohol</i>             | <input type="radio"/> sehr viel | <input type="radio"/> wenig | <input type="radio"/> gar nicht |
| <i>Lärm</i>                | <input type="radio"/> sehr viel | <input type="radio"/> wenig | <input type="radio"/> gar nicht |
| <i>Stress</i>              | <input type="radio"/> sehr viel | <input type="radio"/> wenig | <input type="radio"/> gar nicht |
| <i>Bewegungsmangel</i>     | <input type="radio"/> sehr viel | <input type="radio"/> wenig | <input type="radio"/> gar nicht |
| <i>Ungesunde Ernährung</i> | <input type="radio"/> sehr viel | <input type="radio"/> wenig | <input type="radio"/> gar nicht |

11. Was würden Sie unternehmen, um sich vor Lärm zu schützen?

- Ohrstöpsel       schalldichte Fenster       umziehen       gar nichts

12. Haben Sie das Gefühl, dass die Politik die Bevölkerung ausreichend vor den Folgen des Bahnlärms schützt?

- Ja, die bestehenden Regelungen schützen die Bevölkerung gut
- Die bestehenden Regelungen stellen Kompromisse zwischen Bevölkerungsschutz und Bahnverkehrsnutzern dar.
- Nein, der Schutz der Bevölkerung wird kaum berücksichtigt.

13. Ab wie viel Dezibel, denken Sie, ist eine dauerhafte Lärmexposition schädlich für Ihre Gesundheit?

- 60 dB                       80 dB                       100dB                       nie  
(Rasenmäher)                      (Kreissäge)                      (Disco)

14. Denken Sie, dass die Dauer und die Uhrzeit der Lärmbelastigung mitbestimmend für die körperliche Schädigung sind?

- auf jeden Fall     personenabhängig                       nein                       ich weiß nicht

15. Wie stehen Sie grundsätzlich zum Ausbau des Schienennetzes?

- ich bin gegen Ausbau                       ich bin für Ausbau                       ist mir egal

16. Wie wichtig sind Ihnen folgende Argumente für einen Ausbau von Bahntrassen?

*Schaffung von Arbeitsplätzen*

- sehr wichtig     wichtig                       nicht so wichtig     ist mir egal

*Komfort für die Fahrgäste*

- sehr wichtig     wichtig                       nicht so wichtig     ist mir egal

*allgemeiner wirtschaftlicher Aufschwung der Region*

- sehr wichtig     wichtig                       nicht so wichtig     ist mir egal

17. Wie wichtig sind Ihnen folgende Argumente gegen den Neubau von Bahntrassen?

*Lärmschutz (der Anwohner)*

- sehr wichtig     wichtig                       nicht so wichtig     ist mir egal

*Umweltschutz*

sehr wichtig     wichtig     nicht so wichtig     ist mir egal

18. Halten Sie ein Nachtfahrverbot für Züge für wichtig?

- Ich bin für ein striktes Verbot von Nachtfahrten.
- Einzelne Zugfahrten während der Nacht sind in Ordnung.
- Man braucht kein Nachtfahrverbot.

19. Wie lange sollte Ihrer Meinung ein Nachtfahrverbot sein?

- Ich bin gegen Nachtfahrverbot
- von ..... Uhr bis ..... Uhr
- eine Einschränkung (z.B. nur Frachtverkehr) des Schienenverkehrs wäre ausreichend

### 8.1.2 Abend-/Morgenprotokoll

#### I. ABENDPROTOKOLL

1.

<b>Wie fühlen Sie sich jetzt?</b>	bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert

<b>Wie fühlen Sie sich jetzt?</b>	matt	ziemlich matt	eher matt	eher frisch	ziemlich frisch	frisch

<b>Wie fühlen Sie sich jetzt?</b>	an- gespannt	ziemlich angespannt	eher an- gespannt	eher entspannt	ziemlich entspannt	entspannt

2. Wie war heute Ihre durchschnittliche Leistungsfähigkeit?	gut	ziemlich	eher	eher	ziemlich	schlecht
		gut	gut	schlecht	schlecht	

3. Haben Sie sich heute müde oder erschöpft gefühlt?	Wenn ja:	ein wenig müde	ziemlich müde	sehr müde	ein wenig erschöpft	ziemlich erschöpft	sehr erschöpft

4. Haben Sie heute tagsüber geschlafen?	Wenn ja:	<b>Wie lange insgesamt?</b>	<b>Wie oft?</b>	<b>Wann?</b>
		ca. Min.	Mal	__:__ Uhr    __:__ Uhr

5. Hat es für Sie heute besonders starke Belastungen gegeben?	Wenn ja:	körperlicher Natur	geistiger Natur	seelischer Natur

6. Haben Sie in den letzten 4 Stunden Genussmittel zu sich genommen?				
<b>Wenn ja: Welche?</b>	<b>Wieviel?</b>	<b>War dies für Sie vergleichsweise...</b>		
Kaffee oder schwarzen Tee	___ Tassen	wenig	normal	viel
Coca-Cola	___ Gläser			
Bier (0,2 l)	___ Gläser	wenig	normal	viel
Wein oder Sekt (0,1 l)	___ Gläser			

7. Wann sind Sie zu Bett gegangen?
__:__ Uhr

<b>Spirituosen (2 cl)</b>	___ Gläser			
<b>Zigaretten</b>	___ Stück	wenig	normal	viel
<b>Zigarren oder Pfeifen</b>	___ Stück			

--

8. **Hat sich heute irgendetwas Außergewöhnliches ereignet, teilen Sie es uns bitte in Ihren Worten mit:**

--

## II. MORGENPROTOKOLL

9. <b>Wie fühlen Sie sich jetzt?</b>	bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert

<b>Wie fühlen Sie sich jetzt?</b>	matt	ziemlich matt	eher matt	eher frisch	ziemlich frisch	frisch

<b>Wie fühlen Sie sich jetzt?</b>	an- gespannt	ziemlich angespannt	eher an- gespannt	eher entspannt	ziemlich entspannt	entspannt

10. <b>Wie erholsam war Ihr Schlaf?</b>	sehr erholsam	ziemlich erholsam	mittelmäßig erholsam	kaum erholsam	gar nicht erholsam

11. <b>Wie lange waren Sie abends im Bett, bevor Sie versuchten zu schlafen (Licht</b>	ca. Min.
--	----------

12. <b>Wie lange hat es anschließend gedauert, bis Sie einschliefen?</b>					ca. Std. Min.
<b>War dies für Sie vergleichsweise...</b>					sofort eingeschlafen
sehr kurz	kurz	normal	lang	sehr lang	gar nicht geschlafen

13. <b>Waren Sie nachts wach?</b>	<i>Wenn ja:</i>	<b>Wie oft?</b>	<b>War dies für Sie vergleichsweise...</b>			<b>Sind Sie währenddessen vorwiegend...</b>	
		ca. Mal	selten	normal	häufig	aufge- standen	im Bett ge-
		<b>Wie lange insgesamt?</b>	<b>War dies für Sie vergleichsweise...</b>				



## Fragebogen zur Schlafqualität

1. Wie gut haben Sie in der vergangenen Nacht insgesamt geschlafen?  
(Bitte auf der Linie mit einem **Kreuz** markieren)

**sehr gut** |—————| **sehr schlecht**

2. Wie haben sie im Vergleich zu sonst geschlafen?

sehr gut                       besser als sonst                       normal  
 schlechter als sonst                       gar nicht

3. Wie war ihre Gemütsverfassung vor und während der Nacht?

ich war unruhig /aufgewühlt                       normal                       erschöpft

4. Wie war das Schlafumfeld? (Mehrfachnennungen möglich)

angenehm     zu laut                       zu hell                       zu warm/kalt

5. Hatten Sie nach dem Aufstehen körperliche Beschwerden (Schmerzen, Taubheitsgefühl etc.)?

Nein                       Ja, (wo?) \_\_\_\_\_

6. Sofern Sie schlecht geschlafen haben, woran lag das am ehesten?

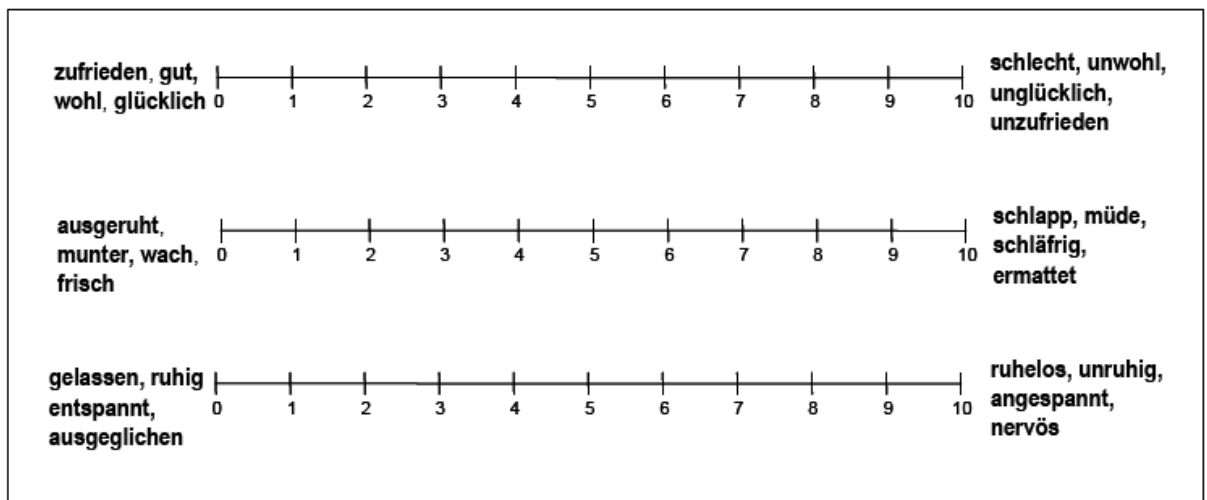


- persönliche Probleme
- Geräusche/Lärm von außen
- Bahnlärm
- innere Unruhe
- körperliche Missempfindungen
- Grübeln
- ich hatte geträumt
- Messgeräte (SOMNOwatch)
- weiß ich nicht

7. Wie war Ihr Tag vor der zurückliegenden Nacht?

- normal
- körperlich anstrengend
- mental stressig
- entspannt

8. Wie fühlen sie sich aktuell?



9. Kreuzen Sie bitte auf der Skala das Zutreffende an.

<b>Einschlafen</b>	<b>sehr leicht</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>sehr schwer</b>
<b>Mein Schlaf war</b>	<b>sehr ruhig</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>sehr unruhig</b>
<b>Schlaf tiefe</b>	<b>sehr tief</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>sehr leicht</b>
<b>Schlafdauer</b>	<b>sehr kurz</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>sehr lang</b>
<b>Schlaferholung</b>	<b>sehr groß</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>sehr gering</b>
<b>Bewegungshäufigkeit</b>	<b>sehr wenig</b>	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	<b>sehr häufig</b>

## 8.2 Publikation der ZuG-Studie

Basic Research in Cardiology (2019) 114:46  
<https://doi.org/10.1007/s00395-019-0753-y>

ORIGINAL CONTRIBUTION



## Acute exposure to nocturnal train noise induces endothelial dysfunction and pro-thromboinflammatory changes of the plasma proteome in healthy subjects

Johannes Herzog<sup>1</sup> · Frank P. Schmidt<sup>1,8</sup> · Omar Hahad<sup>1</sup> · Seyed Hamidreza Mahmoudpour<sup>2,3</sup> · Alina K. Mangold<sup>1</sup> · Pascal Garcia Andreo<sup>1</sup> · Jürgen Prochaska<sup>3,4,5</sup> · Thomas Koeck<sup>4,5</sup> · Philipp S. Wild<sup>3,4,5</sup> · Mette Sørensen<sup>6,7</sup> · Andreas Daiber<sup>1,5</sup> · Thomas Münzel<sup>1,3,5</sup>

Received: 30 July 2019 / Accepted: 4 October 2019 / Published online: 29 October 2019  
 © The Author(s) 2019

### Abstract

Nocturnal train noise exposure has been associated with hypertension and myocardial infarction. It remains unclear whether acute nighttime train exposure may induce subclinical atherosclerosis, such as endothelial dysfunction and other functional and/or biochemical changes. Thus, we aimed to expose healthy subjects to nocturnal train noise and to assess endothelial function, changes in plasma protein levels and clinical parameters. In a randomized crossover study, we exposed 70 healthy volunteers to either background or two different simulated train noise scenarios in their homes during three nights. After each night, participants visited the study center for measurement of vascular function and assessment of other biomedical and biochemical parameters. The three nighttime noise scenarios were exposure to either background noise (control), 30 or 60 train noise events (Noise30 or Noise60), with average sound pressure levels of 33, 52 and 54 dB(A), respectively. Flow-mediated dilation (FMD) of the brachial artery was  $11.23 \pm 4.68\%$  for control, compared to  $8.71 \pm 3.83\%$  for Noise30 and  $8.47 \pm 3.73\%$  for Noise60 ( $p < 0.001$  vs. control). Sleep quality was impaired after both Noise30 and Noise60 nights ( $p < 0.001$  vs. control). Targeted proteomic analysis showed substantial changes of plasma proteins after the Noise60 night, mainly centered on redox, pro-thrombotic and proinflammatory pathways. Exposure to simulated nocturnal train noise impaired endothelial function. The proteomic changes point toward a proinflammatory and pro-thrombotic phenotype in response to nocturnal train noise and provide a molecular basis to explain the increased cardiovascular risk observed in epidemiological noise studies.

**Keywords** Environmental risk factor · Train noise exposure · Flow-mediated dilation · Oxidative stress · Systemic inflammation · Pro-thrombotic state · Sleep deprivation

### Introduction

The Lancet Commission on pollution and health and the Global Burden of Disease (GBD) study estimate that all forms of pollution caused 9–12.6 million deaths in 2012

and 2015, respectively, reflecting 16–20% of total mortality worldwide [24]. These values are most likely underestimated as recent global environmental mortality models found more than 8 million premature global deaths in 2015 due to air pollution by particulate matter with a diameter  $\leq 2.5 \mu\text{m}$  ( $\text{PM}_{2.5}$ ) alone [8, 25]. Most importantly, these reports focused on chemical pollution but neglected the contribution of non-chemical risk factors, such as climate parameters and noise exposure.

Environmental noise and air pollution coexists in urban environments. While air pollution is already an established cardiovascular risk factor [10], noise is increasingly acknowledged as risk factor for various major diseases and conditions [36] (for reviews, see [30, 33]). Although a large proportion of the population is exposed to noise levels

**Electronic supplementary material** The online version of this article (<https://doi.org/10.1007/s00395-019-0753-y>) contains supplementary material, which is available to authorized users.

Johannes Herzog and Frank P. Schmidt contributed equally and should be considered joint first authors.

✉ Thomas Münzel  
 tmuenzel@uni-mainz.de

Extended author information available on the last page of the article



exceeding the guidelines values combined with growing evidence linking traffic noise to cardiovascular morbidity and mortality, traffic noise is neither mentioned as a health risk factor in the GBD Study (only occupational noise is mentioned) [11] nor in the report "Health at a Glance: Europe 2018" [37]. Strong epidemiological evidence was provided by the WHO environmental noise guidelines for the European region, concluding that exposure to traffic noise increases risk for non-auditory diseases (not associated with hearing loss), mainly by cardiovascular development/progression, and potentially metabolic disease [22]. According to the WHO guidelines, the pooled relative risk for ischemic heart disease was 1.08 (95% CI 1.01–1.15) per 10 dB(A) increase in traffic noise exposure, starting at 53 dB [22].

Exposure to railway and road traffic noise has been associated with an increase in arterial stiffness, a subclinical marker of atherosclerosis and development of future cardiovascular disease (CVD) [13]. Although the strength of the associations varies significantly across published studies, chronic exposure to road, railway or aircraft noise seems to be associated with elevated blood pressure, arterial hypertension, stroke, increased use of antihypertensive medication, increased incidence of heart failure, atrial fibrillation and arrhythmia [15, 30, 33].

According to the WHO, at least 1 million healthy life years are lost annually from traffic-related noise in Western Europe [53]. The annual noise-related CVD burden is substantial in Europe, as an estimation found environmental noise to result in 1.7 million cases of hypertension, 80,000 hospital admissions, and at least 18,000 excess deaths [19]. It was estimated that reducing noise levels by 5 dB(A) could reduce hypertension by 1.4% and ischemic heart disease by 1.8%, saving 3.9 billion dollars in health costs [54]. The WHO, however, indicates the urgent need for additional evidence, based on both longitudinal studies and experimental studies, to assess the cardiovascular and metabolic adverse health impacts of noise [22].

In field studies, we recently demonstrated that acute simulated nighttime aircraft noise can induce endothelial dysfunction reflecting subclinical atherosclerosis, can increase stress hormone release, worsen sleep quality and can cause an increase in blood pressure [45, 46]. Also acute noise exposure during the daytime under laboratory conditions caused impaired autonomous function in normotensive and hypertensive subjects characterized by increases in systolic/diastolic blood pressure, heart rate, and muscle tone [48]. According to the noise reaction model introduced by Babisch, the so-called "indirect pathway" plays a crucial role in causing CVD [4]. It represents cognitive perception of noise, subsequent cortical activation, leading to increased levels of stress hormones that become manifest in CVD, including acute myocardial infarction, heart failure, hypertension, arrhythmia and stroke [5, 33], but potentially also

TAKOTSUBO-syndrome [32] and other stress-triggered CVD [12]. It is proposed that a perturbation of the autonomic nervous system, and/or sympathoadrenal activation [42], and increase in cortisone levels, [50] the release of proinflammatory mediators, modified lipids or phospholipids and activation of leukocyte populations, endothelial dysfunction and activation of pro-thrombotic pathways are crucial [30, 33]. Recent animal studies have found an essential role of oxidative stress, impairment of the circadian clock and dysregulation of gene networks leading to endothelial dysfunction, and vascular/cerebral damage from aircraft noise in particular when the animals were exposed to noise during the sleep phase reflecting nighttime noise [23].

With the present study, we sought to determine the effects of train noise exposure on vascular function, which has not been investigated previously. With the opening of the Gotthard rail tunnel linking Switzerland and Italy, longer freight trains are expected to operate on the vital Rhine-Alpine rail freight corridor by 2021, thus further increasing the noise burden along this corridor. To address this, we conducted a field study investigating the impact of different train noise scenarios during nighttime on endothelial function, an established prognostic marker for future cardiovascular events [31]. We also investigated the involvement of oxidative stress in effects of noise on endothelial dysfunction, by treating a subgroup of noise-exposed subjects with the antioxidant vitamin C [31]. In addition, we performed targeted immuno-PCR-based proteomic analysis in plasma to gain new mechanistic insights into noise-driven pathophysiological changes.

## Materials and methods

### Study population and ethical aspects

All human data were collected in accordance with the declaration of Helsinki and ethical approval was granted by the Landesärztekammer Rheinland-Pfalz [Mainz, Germany; permit number: 837.265.16 (10584)]. Written consent was received from all included individuals. We excluded anti-traffic noise activists and persons with high nighttime traffic noise exposure at home, determined by noise maps available from municipal online resources [A-weighted equivalent continuous sound level ( $L_{Aeq}$ ), 22–6 h, 45 dB(A) for rail traffic, road traffic and aircraft noise]. Also, persons with sleeping disorders were indicated by a score > 10 on the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [59] or psychiatric disorders assessed by M.I.N.I. Screen interview [52] was excluded. An age-adjusted hearing loss of 30 dB(A) or more, indications for obstructive sleep apnea in the screening test, current shift work or regular drug intake except oral contraceptives led to an exclusion from the study. The study



enrolled 70 healthy non-smokers between 18 and 60 years old. In female participants, care was taken to synchronize study nights with the hormonal status.

### Study procedures

We conducted a blinded study of nighttime train noise exposure in healthy volunteers. After inclusion, participants underwent three study nights and in the morning after each study night, they went to the study center (all measurements were performed before 10 a.m.). There was an exposition to one of the three noise scenarios in each study night in a randomised manner. Noise scenarios were labeled as control (C), Noise30 and Noise60: The control scenario contained no "playback-generated" noise events, but the subjects were exposed to normal background noise present in their home environments (peak sound level 65 dB(A)). Noise30 and Noise60 consisted of playback of train noise events with 30 and 60 noise events, respectively, each event with a peak sound level of 73–75 dB(A) as described below. The sequence of noise and control nights for each participant was determined according to the randomisation plan with six different sequences possible: C–Noise30–Noise60, C–Noise60–Noise30, Noise30–C–Noise60, Noise30–Noise60–C, Noise60–C–Noise30, Noise60–Noise30–C, resulting in investigator and participant blinding for the noise scenario sequence at study onset. Study nights were prescheduled to ensure a minimum of three non-study nights between study nights and if possible, on same weekday. In premenopausal women, care was taken to schedule study nights in the same phase of the hormone cycle. Intake of caffeine containing beverages, alcohol or supplemental vitamins was not allowed the day before, during and in the morning after each study night. Apart from that, participants were advised to stick to their normal routine, especially with regard to their usual sleep–wake rhythm. Study nights took place in the familiar surroundings of the participants' own bedrooms, with the goal of minimizing effects of an artificial laboratory situation.

The two train noise scenarios contained four different train noise events, each caused by a passing train. These events were recorded under controlled circumstances in a bedroom of a resident living near an important railway track of Germany located in the Mittelrheintal (Kamp-Bornhofen, near Boppard/Koblenz) being part of the Rhine-Alpine rail freight corridor Rotterdam-Genoa. Recordings took place between 10 p.m. and 6 a.m. with window tilted open and microphone placed 0.15 m above the headboard in an actual bedroom. The recordings were conducted by a specialized independent engineering office (Schalltechnisches Ingenieurbüro Pies GbR, Birkenstraße 34, 56154 Boppard, Germany). Noise patterns were played back as MP3 files via customary portable audio systems, which were positioned 1 m

above the floor at the end of the bed. To ensure compliance, sound pressure level (SPL) was continuously measured via class-2 sound level meters (Extech Datenlogger 407780A, 30–130 dB, Extech Datenlogger 407764, 3–130 dB.), which were placed near to the head of the participant.

The train noise scenarios started with playback of a 30 s lasting tone signaling the beginning of the study night and enabling checking of the equipment. This was followed by 45 min of silence to enable subjects to fall asleep, after which the first noise event was played. Four different noise events, each representing a different train passing by, were repeatedly played back and lasted for 61 (train 1 and 4), 71 (train 2) and 77 (train 3) seconds, respectively. Maximum sound pressure level was 74.9 dB(A) for train 1, 73.1 for train 2, 73.8 for train 3 and 74.6 for train 4. Noise scenarios started with train 1 followed by train 2, 3 and 4; afterwards, the sequence was starting again. For the Noise30 scenario, the sequences of the four trains were repeated 7.5 times ending with train 2, and for the Noise60 scenario it was repeated 15 times, ending with train 4. Time between noise events followed a long–short–long pattern (time between events in Noise30 approximately 15.3 min or 7.7 min, respectively, and in Noise60 approximately 6.8 min or 3.4 min, respectively). The last event was played back after roughly 416 min (suppl. Figure S1).

### Functional, biochemical and clinical chemistry parameters

During study nights, oxygen saturation (SpO<sub>2</sub>), electrocardiogram and derived parameters as described in previous studies (blood pressure, Puls Transit Time, heart rate acceleration) [6, 14, 39] were continuously measured by wearing portable polygraphic screening devices (SOMNO Watch™plus or SOMNO touch™, SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Germany).

After each study night, participants came to the study center. All measurements were conducted and all samples collected before 10 a.m. Fasting state was obligatory. Flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery was measured using standardized methods [34, 38, 47]. To determine the effect of reactive oxygen species, 30 out of the 70 participants were randomly chosen and orally administered 2 g of vitamin C directly after initial measurement of FMD, which was followed 2 h later by a second FMD measurement (on the same day as the initial FMD measurement without vitamin C) using an exactly similar protocol for vitamin C administration as previously published [41]. This original study reported plasma levels of vitamin C of 42 ± 21 mM (prior) versus 120 ± 54 mM (post). A placebo group was not included in our study design since previously placebo showed no effect versus vitamin C in a crossover design [41]. Vitamin C administration was previously shown to

allow measurement of the impact of oxidative stress burden on endothelial function (FMD) [17].

Afterwards, blood samples were drawn and immediately analyzed by our in-house clinical chemistry laboratory. An aliquot of the samples was centrifuged and stored at  $-80^{\circ}\text{C}$  for further testing.

For measurement of global noise sensitivity, the Dortmund Noise Sensitivity Questionnaire (NoiSeQ) [49] was used. To determine the chronotype of each participant, Horne–Ostberg Morningness-Eveningness Questionnaire (MEQ) [18] was used. A questionnaire consisting out of 19 items was used to assess the participants' attitude toward train noise with higher values denoting a more negative attitude. Serum levels of catecholamines (dopamine, adrenaline and noradrenaline) and 8-isoprostane were measured by commercial ELISA kits according to the vendors' protocols.

### Targeted proteomics

To elucidate molecular manifestations of train noise on mechanisms related to CVD, the 92 CVD-related human protein biomarkers of the Olink Multiplex Cardiovascular Disease II (CVDII) panel were measured using the Proximity Extension Assay (PEA) technology (Olink Biosciences, Uppsala, Sweden), as described elsewhere [3, 26]. In brief, once-thawed ethylenediaminetetraacetic acid (EDTA)-blood plasma was used for analysis. For each target antigen, the affinity-based PEA technique uses a pair of antibodies linked to unique, partially complementary single-stranded DNA oligonucleotides. After simultaneous binding of both antibodies to an antigen molecule, close proximity allows for the formation of a PCR target sequence by hybridization. After unspecific pre-amplification, amplicons were quantified by qPCR using protein-specific primer pairs. The resulting  $C_t$  value of each protein (Fluidigm Real-Time PCR Analysis Software, Version 4.3.1, San Francisco, USA) was transformed to normalized protein expression (NPX) units using software from the manufacturer (Olink® NPX Manager, Version 1.1.4.0, Uppsala, Sweden). NPX units represent relative quantifications of protein concentrations on a  $\log_2$ -scale (i.e. an increase by 1 NPX represents a duplication of protein concentration). The investigation was performed for a subset of 22 individuals showing the greatest delta between FMD in control night and FMD after Noise 60.

### Statistical analysis

To analyze differences for primary and secondary outcomes, a repeated measures analysis of variance (ANOVA) was used, incorporating the three noise patterns as a fixed factor, first evaluating overall differences, then differences between each two out of three patterns. The significance level for primary and secondary endpoints was set to a two-sided

significance level of 5% without adjusting for the multiple testing for the secondary outcomes. Continuous data variables are presented as mean  $\pm$  standard deviation. Kolmogorov–Smirnov test was used to assess whether the data were normally distributed.

The potential carryover effect (priming) between two noise levels was evaluated using the mixed model analysis including individuals as random effect and night noise level and noise exposition in the previous study night as the fixed effect variables in the model. Linear mixed models were used to analyze differences between noise and control nights, with adjustment for PSQI, overall noise sensitivity (NoiSeQ), sleep-related noise sensitivity, attitude toward train noise, and morningness–eveningness questionnaire (MEQ).

An interim analysis was performed after enrolment of 70 participants as foreseen in study protocol. The study was ended after delivering statistically unambiguous answer to the primary question (Peto limit  $p < 0.001$ ). For statistical evaluation of the proteomic data, paired  $t$  tests were used for each biomarker, or a Wilcoxon signed ranks test, respectively, when the normality assumption of the differences was violated. Statistical analysis was performed using IBM SPSS Statistics Version 23 and SAS Version 9.4. However, due to the high number of biomarkers in comparison to the limited number of noise exposures assessed by targeted proteomics, the correlation between protein biomarkers and skewed distributions may limit the usefulness of this classical statistical approach. To overcome these potential limitations of biomarker selection in a multi-variable model, we applied a supervised machine learning method based on a conditional logistic regression model with Least Absolute Shrinkage and Selection Operator (LASSO) penalties for variable selection [43]. A fourfold cross validation was applied for lambda.

### Database search

STRING (Search Tool for the Retrieval of Interacting Genes) version 11.0 [55] is a biological database and web resource providing information from multiple resources including text mining on known and predicted protein–protein interactions of more than 24 million proteins. To identify interactive relationships among identified target proteins, protein list was mapped to STRING.

## Results

### Functional and biochemical clinical parameters

The characteristics of the study population are shown in suppl. Table S1.  $L_{Aeq}$ , the average sound pressure level, was  $33.32 \pm 4.58$  dB(A) during control nights,  $52 \pm 2.69$  dB(A)

**Table 1** Effects of nocturnal train noise on sleep disturbance, hemodynamic parameters, laboratory parameters, catecholamines

	Control	Noise30	Noise60	p (ANOVA)
Peak dB(A)	64.63±8.62	74.9±3.56	74.49±4.02	< 0.001
$L_{Aeq}$ dB(A)	33.32±4.58	52±2.69	54.45±2.6	< 0.001
Sleep disturbance (VAS 0–10)	3.6±2.06	6.62±1.8	7.19±1.71	< 0.001
<b>Hemodynamic parameter</b>				
HR mean	59.5±8.1	58.7±8.2	59.6±8.4	0.377
HR max	104.6±14.2	106.5±16.8	107.3±12.6	0.283
HR accel index	155.1±144.2	177.8±176.1	168.4±146.5	0.843
BP syst mean	115.3±13.8	116.9±13.5	114.1±13.9	0.294
BP diast mean	72.90±11	74.10±10.4	72.7±10.1	0.475
BP rise index	31.1±39.7	30.8±31.3	38.8±45.4	0.879
PTTmean	333.7±19.2	332.5±24.8	332.7±19.8	0.377
PTTmax	373.2±43.2	380±19.2	375.3±45.4	0.641
PTTmin	281.6±26.2	274.1±27.2	272.9±26.5	0.088
<b>Laboratory parameters</b>				
CRP (mg/l)	2.00±7.73	1.96±7.91	1.13±1.89	0.969
Neutrophils (%)	52±8.7	52.5±9.0	52.8±8.4	0.626
Cortisol (µg/l)	15.46±5.11	15.55±5.4	15.15±4.42	0.519
Glucose (mg/dl)	86.8±6.2	86.5±6.6	88±6.4	0.058
Adrenalin (pg/ml)	25.6±22.0	23.0±18.18	25.9±21.6	0.295
Noradrenalin (pg/ml)	144.4±109.7	144.6±123.3	157.6±113.6	0.570
Dopamine (pg/ml)	10.07±10.8	9.02±8.8	10.68±9.2	0.506
8-Isoprostan (pg/ml)	39.1±20	40.5±22.3	40.1±20.4	0.697

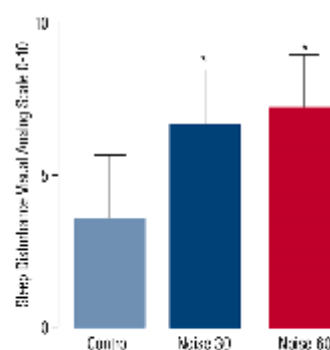
Data are presented as mean ± SD

$L_{Aeq}$  dB long-term equivalent continuous sound level, PTT pulse transit time, BP blood pressure, HR accel index heart rate acceleration index

during Noise30 nights and  $54.45 \pm 2.6$  dB(A) during Noise60 nights (Table 1). Peak levels of noise were lowest during control nights, whereas there were no differences between Noise30 and Noise60 nights (Table 1). Sleep quality (Visual Analog Scale 0–10) was significantly impaired after both noise patterns (Table 1, Fig. 1).

In line with these data, the primary endpoint endothelial function was significantly impaired by both noise exposure scenarios with mean FMD levels of  $11.23 \pm 4.68\%$  after control nights,  $8.71 \pm 3.83\%$  after Noise30 nights and  $8.47 \pm 3.73\%$  after Noise60 nights (Fig. 2). Post hoc analyses showed a significant difference between the control night and both noise exposure scenarios, whereas there was no significant difference between the two noise scenarios. Administration of vitamin C improved FMD for all three exposure nights (Control, Noise30, Noise60). The percent increase of FMD after Noise30 and Noise60 nights was significantly higher than the percent increase after a Control night (Fig. 3), indicating a higher degree of oxidative stress within the vasculature. Percent increase of FMD after Vitamin C intake was  $16.67 \pm 15.99\%$  for control,  $27.84 \pm 17.77\%$  for Noise30 and  $29.22 \pm 24.12\%$  for Noise60 ( $p=0.011$ ).

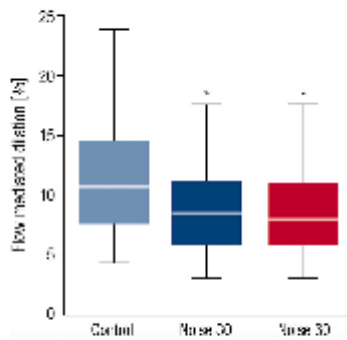
No association was seen between noise-induced alteration of the participants' FMD and overall noise sensitivity,



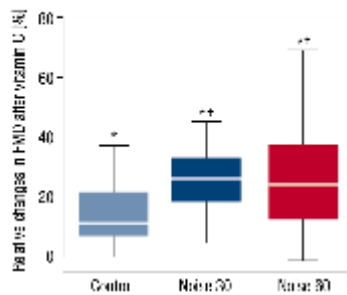
**Fig. 1** Effects of nighttime train noise on sleep disturbance. The Sleep Disturbance Visual Analog Scale 0–10 (VAS 0–10) was applied on control, Noise30 and Noise60 study nights. Data are mean ± SD of 70 study nights

sleep-related noise sensitivity or attitude toward train noise (results not shown). None of the hemodynamic (heart rate, blood pressure, pulse transit time) or laboratory parameters (inflammation: CRP, neutrophils; stress hormones: cortisol,





**Fig. 2** Endothelial function measurement by flow-mediated dilation upon train noise exposure. FMD was determined for control, Noise30 and Noise60 study nights. Exposure to both train noise patterns impaired endothelial function, although no difference was observed between Noise30 and Noise60 study nights. Data are mean  $\pm$  SD of 69 (Noise30 and Noise60) or 70 (control) individual study nights in a randomized crossover fashion.  $p < 0.001$ . Box plots indicate minimum, maximum, 25% interquartile, median and 75% interquartile



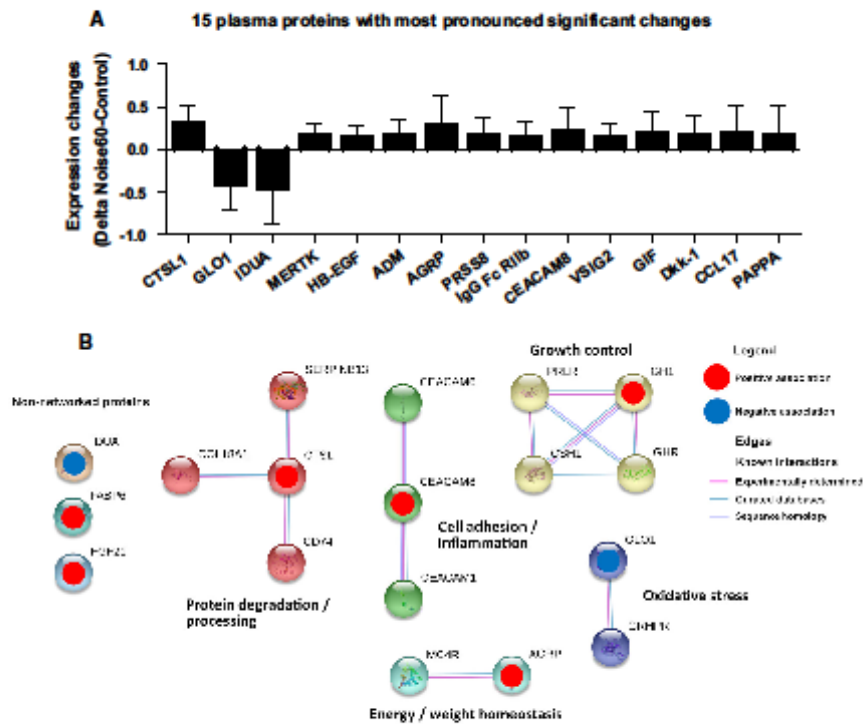
**Fig. 3** Determination of the effect of vitamin C on endothelial function changes by train noise exposure. FMD was determined for control, Noise30 and Noise60 study nights prior and post-administration of vitamin C, which was used as an antioxidant drug to assess the impact of noise-triggered oxidative stress on endothelial function. Vitamin C significantly improved FMD in all study groups (asterisk) being significantly stronger in nighttime railway noise-exposed study participants (dagger)  $p < 0.001$ . Box plots indicate minimum, maximum, 25% interquartile, median and 75% interquartile

catecholamines; oxidative stress: 8-isoprostane; metabolism: glucose) changed significantly, but the HRmax followed the expected trend of higher values after noise (Table 1). There were no significant changes concerning electrocardiogram recordings during the study nights (results not shown). Noise-induced blunting of FMD was not influenced by the randomization sequence, confirming no carryover effect (results not shown).

### Proteomic analysis of plasma proteins and protein database search

Paired *t* test-based statistical analysis of the proteomic expression signatures of the 92 plasma proteins revealed significant noise-related changes of 31 targets (for expression changes of all 92 targets see suppl. Table S2). The 15 proteins with the most pronounced significant changes are shown in Fig. 4a. A brief description of the biological functions of all significantly changed proteins is shown in suppl. Table S3. The statistical assessment of noise-associated protein signatures utilizing LASSO-regularized logistic regression supervised machine learning, however, revealed eight independently noise-regulated proteins (downregulated: GLO1, IDUA; upregulated: CTSL1, AGRP, CEACAM8, GT, FGF-21, GH) (Fig. 4b).

A bioinformatic analysis of protein–protein interactions and functional clusters of these 31 proteins utilizing STRING setting the minimum required interaction score to medium confidence (0.400), extending the protein nodes beyond identified proteins based on this selection criterion and including MCL clustering with 3 inflation parameters, revealed that the majority of the significantly changed proteins can be assigned to (patho)physiologically relevant functional clusters (suppl. Figure S2). In detail, upregulated heparin-binding EGF-like growth factor (HBEGF) and angiotensin-1 receptor (TEK) form a potential signaling hub with angiotensins impacting angiogenesis, vascular stability and heart function in part by recruitment of vascular smooth muscle cells by endothelial cells [20]; upregulated tissue factor (F3), proteinase-activated receptor 1 (F2R), thrombomodulin (THBD) and downregulated alpha-L-iduronidase (IDUA) form a potential signaling hub with coagulation factors FII, FV, FVII, fibrinogen and serpins C1/D1 with important functions in hemostasis and coagulation; upregulated manganese superoxide dismutase (SOD2) and downregulated lactoylglutathione lyase (GLO1) are potentially associated with SOD1, catalase and hydroxycyglutathione hydrolase (HAGH) in oxidative stress and glucotoxicity response; upregulated adrenomedullin (ADM) may interact with calcitonin-gene-related-peptide-receptor (CALCLR) in regulation of blood pressure, fluid and electrolyte homeostasis; upregulated gastric intrinsic factor (GIF) potentially interacts with cubilin (CUBN), hepatitis A virus cellular receptor 1 (HAVCR1) and low-density lipoprotein-related protein 2 (LRP2) in lipoprotein, vitamin, and iron metabolism; upregulated Dickkopf-related protein 1 (DKK1) forms a cluster with proto-oncogene protein (WNT1) and low-density lipoprotein receptor-related protein 6 (LRP6) in inflammation, CVD and bone development; upregulated tumor necrosis factor receptor superfamily member 11A (TNFRSF13A) and osteoclast-associated immunoglobulin-like receptor (OSCAR) are associated with TNFRSF13B and tumor necrosis factor ligand superfamily member 11



**Fig. 4** Changes of the plasma proteome upon train noise exposure. **a** 92 CVD-related human protein biomarkers were measured for control and Noise60 study nights by PEA technology. Exposure to Noise60 caused substantial changes in the plasma proteome as revealed by a total of 31 significantly changed targets. Here, the 15 plasma proteins with most pronounced significant changes are shown as revealed by paired *t* test analysis of each target prior/post-noise exposure. STRING database protein-protein interaction analysis of proteins selected by significant changes in *t* test analysis is shown in suppl. Figure S2. **b** STRING-database protein-protein interaction analysis of proteins selected by LASSO-regularized logistic regression revealing changes in protein pathways/clusters centered on growth control,

oxidative stress, cell adhesion/inflammation, protein degradation/processing as well as some non-networked proteins. Maximal number of interactions to show 1st shell: 10. The non-networked proteins shown in this figure are sorted by strength of evidence, which is based on their consistency of selection across both LASSO-regularized regression analyses (highest evidence) and lambda ratios. Node colors indicate cluster membership, as determined using an unsupervised three inflation parameter Markov clustering algorithm. All measured targets are shown in suppl. Table S2. A targeted proteomic analysis was performed for 22 individuals showing the greatest delta between FMD in control night and FMD after Noise60

(TNFSF11) in osteoclastogenesis, T-cell-dendritic cell interactions; upregulated Low affinity immunoglobulin gamma Fc region receptor II-b (FCGR2B), C-C motif chemokine 17 (CCL17) and programmed cell death 1 ligand 2 (PDCD1LG2) form a cluster with programmed cell death protein 1 (PDCD1) and programmed cell death 1 ligand 1 (CD274) around T-cell proliferation and T- and B-cell function. The full names of all measured targets and their biological functions can be found in suppl. Table S3. The STRING analysis of the 8 proteins selected by LASSO setting the minimum required interaction score to highest confidence (0.900) and the maximal number of first shell interactors to no more than 10, and including

MCL clustering with 3 inflation parameters, confirmed pathways/clusters centered on growth control, oxidative stress, cell adhesion/inflammation, protein degradation/processing as well as 3 non-networked proteins (Fig. 4b).

**Discussion**

In the present study, we found that nighttime railway noise exposure was associated with endothelial dysfunction, quantified using FMD measurements. Noise30 and Noise60 resulted in a comparable impairment of FMD. Importantly,

the study was stopped after enrolment of 70 participants as foreseen in study protocol, since the interim analysis was delivering the statistically unambiguous answer to the primary question of the present study. Administration of vitamin C leads to a stronger improvement of endothelial dysfunction after noise-exposed nights compared to the control night. The adverse effects on endothelial function by train noise were associated with an increase in sleep disturbance and a marked pro-thromboinflammatory phenotype.

According to the WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region, railway noise may increase the risk for ischemic heart disease, whereas the data are less clear with respect to hypertension, stroke or diabetes risk [22]. A recent Swiss study concluded that years of life lost due to traffic are dominated by air pollution, whereas morbidity and quality of life are dominated by noise [57]. Only limited research on acute effects of traffic noise exposure on vascular (endothelial) function parameters exists. Numerous clinical studies have investigated endothelial function in subjects with cardiovascular disease and established the prognostic importance of coronary and peripheral endothelial dysfunction, not only for patients with CAD [44], peripheral arterial occlusive disease [2] arterial hypertension [40], postmenopausal women [28] and heart failure [16], but also in healthy subjects [27, 51]. Previously we have demonstrated that acute nighttime aircraft noise exposure (30 and 60 nighttime events) tended to worsen endothelial function (impaired FMD) in healthy volunteers [46] and resulted in significant endothelial dysfunction in patients with already established CAD or cardiovascular risk factors [45].

With the present study, we found a highly significant impairment of endothelial function in healthy subjects in response to noise scenarios of both 30 and 60 nighttime train events. A potential reason as to why we find stronger effect of exposure to events of railway noise as compared to aircraft noise on endothelial function could be the levels of sound pressure in the two studies, with peaks of 73–75 dB(A) and a mean of 52–54 dB(A) in the train study and peaks of 60 dB(A) and means of 43–46 dB(A) in the aircraft study. Impaired endothelial function was associated with impaired sleep quality of the exposed subjects. Importantly, sleep fragmentation and too short sleep (deprivation) are well-known triggers of endothelial dysfunction and facilitate the development of cardiovascular disease and increases in overall mortality [64, 65]. Previously, we demonstrated in healthy subjects and patients with coronary artery disease that nighttime aircraft noise exposure to 30 or 60 flight events caused a substantial increase in sleep disturbance and FMD [45, 46]. Of note, we do not consider impaired sleep quality a confounder of noise effects on FMD but a direct consequence of noise exposure. Interestingly, others found that daily sleep deprivation for 2 h/day for 8 days induces endothelial dysfunction in healthy subjects, and the degree

of endothelial dysfunction was comparable to that observed in 24 h shift-workers [1] and in humans exposed to chronic sleep restriction [56]. A study in mice reported endothelial dysfunction, arterial hypertension, vascular inflammation and senescence upon exposure to 20 weeks of sleep deprivation [9]. In addition, activation of NADPH oxidase [35] and increased oxidative stress [58] were reported for mice subjected to sleep fragmentation. We recently showed that genetic Nox2 deletion prevents aircraft noise-mediated cardiovascular and cerebral damage by reducing inflammation and oxidative stress [23].

As part of the most recent WHO environmental noise guidelines for the European region, a meta-analysis of psychoacoustic surveys on self-reported sleep disturbance (percent highly disturbed) showed significantly impaired sleep quality for aircraft (1.9%), road (2.1%) and rail (3.1%) per 10 dB(A) increase in noise [7], indicating that any source of nocturnal traffic noise impairs sleep quality. These results correlate well with previously demonstrated impaired sleep quality caused by aircraft noise in humans, which was also associated with impaired endothelial function [45, 46]. In addition, there is a significant association between nighttime (but not daytime) aircraft noise and prevalent hypertension within the HYENA cohort (5000 persons living near one of six major European airports) [21] and between nighttime but not daytime traffic noise and increased vascular stiffness [13].

Previously we have shown in a very small group of healthy subjects ( $n=5$ ) that vitamin C treatment in subjects exposed to nighttime aircraft noise significantly improved FMD [46]. In the present study, we randomly assigned persons sleeping with and without the noise scenarios to acute vitamin C challenges and observed a significantly stronger improvement in FMD in subjects after noise exposure nights compared to control nights. This observation strongly suggests that increased production of reactive oxygen species represents an important mechanism underlying endothelial dysfunction function supported by vitamin C displaying a stronger antioxidant effect in the presence of a higher burden of oxidative stress in the noise exposure groups.

This observation is in line with our previous experimental study of aircraft noise exposure [23, 29], supporting that nighttime noise exposure is able to increase vascular and cerebral oxidative stress in mice via activation of the phagocytic NADPH oxidase (NOX2) and by uncoupling of the nitric oxide synthase (endothelial and neuronal type NOS). The demonstration of increased oxidative stress within the vasculature has also important prognostic implications, since we have previously shown that a more pronounced improvement of endothelial function by vitamin C was associated with a worse prognosis, most probably due to higher oxidative coronary stress burden in the individuals with enhanced vitamin C effects [17].



When evaluating a subset of 22 individuals with the most pronounced noise-triggered changes in FMD, we established a substantial regulation of the plasma proteome (and related pathways therein) by nighttime train noise exposure. The detailed proteomic evaluation of the (patho)physiological status, analyzing interactions and functional clusters of the proteins altered by noise exposure (Fig. 4), revealed an acutely prooxidative, pro-thrombotic, and proinflammatory phenotype in response to transient train noise exposure. This is in accordance with previous animal data on stimulation of inflammatory and oxidative stress pathways by noise exposure [23, 29, 43]. This phenotype is likely further marked by alterations in cardiovascular homeostasis, metabolic control, and immune response, which is basically in accordance with previous animal data on stimulation of inflammatory and oxidative stress pathways by noise exposure [23, 29, 43]. For in-depth analysis of the proteomic data, see extended discussion in the online supplement.

### Strengths and limitations of the study

This study was designed as a field study with minimal sleep disruption due to environment and equipment, thus creating ecologically valid conditions. Thus, a pure laboratory environment, where ambient conditions, sound levels, and external stimuli can be controlled at the expense of creating artificial rather than familiar conditions, was avoided. This is a strength as sleep is known to be very sensitive to changes in surroundings and study subjects usually show more alterations in sleep in the laboratory than in the field.

A limitation of the present study was that many measurements as well as blood sampling are not conducted directly after awakening—instead people had to commute to the study center, which could potentially expose them to a number of different pollutants, e.g. noise and air pollution, that may diluted the effect. We tried to overcome this limitation by analyzing impact of travel distance on the measured parameters and found no significant changes in the median split analysis (not shown). However, travel distance only partially reflects the travel time (delay between awakening and blood sample collection or measurement of parameters) and allows only rough estimation of confounding exposures during travel such as noise, other mental stress or air pollution, all of which may influence the outcome of measurements. Stress hormone levels are known to show large variations over the day and, thus, the estimation of this parameter hours after awakening may not have been optimal. Future studies should collect samples immediately after awakening, e.g. collecting morning saliva, which is recognized as good media for measurement of cortisol levels [50].

A limitation of the present study was that blood cell composition as well as platelet activity before and after noise exposure was not evaluated. The design of the

vitamin C substudy and the overall study protocol did only include measurement of FMD but no other parameters after vitamin C administration since this would have been a logistic challenge as well as a burden for the subjects when undergoing a second set of all measurements on the same day. Also our proteomic data do not allow discrimination between increased degradation or decreased expressional/translational changes of the regulated target proteins.

Another limitation of the present study was that we had no other noise source included with a similar mean sound pressure level (e.g. music) to elucidate whether traffic noise has a specific and unique impact on sleep quality and impairment of endothelial function. Likewise, we could have included a sleep fragmentation/deprivation control group with repeated wake up calls.

### Conclusions and clinical implications

In the present study, we showed for the first time in a field study that nighttime railway noise is associated with a significant degree of endothelial dysfunction in healthy subjects. We also showed that treatment with vitamin C improved endothelial function predominately after nights with exposure to railway noise, compatible with a noise-induced increase in oxidative stress within the vasculature. The observed proteomic changes in response to nighttime railway noise point toward a prooxidative, proinflammatory and pro-thrombotic phenotype, providing a molecular basis to explain the increased cardiovascular risk observed in epidemiological noise studies. Interestingly, a literature search for transcriptional regulation of the eight target proteins identified by LASSO-based analysis revealed involvement of forkhead-type transcription factors, mainly FOXO1, in CTSL1, AGRP and GH regulation along with circadian control of AGRP, FGF-21 and GH expression. NF $\kappa$ B is involved in the regulation of GH and GLO1 and the latter was further controlled by NRF2. These transcriptional regulation data support the here and previously proposed prooxidative and proinflammatory milieu in response to noise exposure [29] and the central role of FOXO/circadian pathways is nicely mirrored by our previous transcriptome analysis in mice showing substantial dysregulation of circadian clock pathways with a role of FOXO3 [23]. These findings may have important public health implications since the number of people exposed to high levels of nighttime railway noise is increasing in Europe, with a rise in number of nightly freight trains. Thus, noise mitigation strategies including noise protection walls are important to protect people living close to highly trafficked railway tracks from cardiovascular adverse effects.

**Acknowledgements** We are indebted to Hannelore Seiler and Nicole Glas for technical assistance. The expert graphical assistance of Margot Neuser is gratefully acknowledged. This work contains parts of the thesis of Alina K. Mangold and Pascal Garcia Andreo.

**Funding** The present work was supported by a vascular biology research grant from the Foundation Heart of Mainz (to all authors) and by the German Heart Foundation/German Foundation of Heart Research (to J.H., funding number F/31/17). T.M. and P.W. are PIs of the DZHK (German Center for Cardiovascular Research), Partner Site Rhine-Main, Mainz, Germany.

### Compliance with ethical standards

**Conflict of Interest** The authors declare that they have no competing interests in connection with this manuscript.

**Open Access** This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution 4.0 International License (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided you give appropriate credit to the original author(s) and the source, provide a link to the Creative Commons license, and indicate if changes were made.

### References

- Amir O, Alroy S, Schliamser JE, Asmir I, Shiran A, Flugelman MY, Halon DA, Lewis BS (2004) Brachial artery endothelial function in residents and fellows working night shifts. *Am J Cardiol* 93:947–949. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2003.12.032>
- Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangé D, Lieberman EH, Ganz P, Creager MA, Yeung AC (1995) Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol* 26:1235–1241. [https://doi.org/10.1016/0735-1097\(95\)00327-4](https://doi.org/10.1016/0735-1097(95)00327-4)
- Assarsson E, Lundberg M, Holmquist G, Björkstén J, Thorsen SB, Ekman D, Eriksson A, Rennefeldt E, Ohlsson S, Edfeldt G, Andersson AC, Lindstedt P, Stenvang J, Gullberg M, Fredriksson S (2014) Homogenous 96-plex PEA immunoassay exhibiting high sensitivity, specificity, and excellent scalability. *PLoS One* 9:e95192. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0095192>
- Babisch W (2003) Stress hormones in the research on cardiovascular effects of noise. *Noise Health* 5:1–11
- Babisch W (2014) Updated exposure-response relationship between road traffic noise and coronary heart diseases: a meta-analysis. *Noise Health* 16:1–9. <https://doi.org/10.4103/1463-1741.127847>
- Bartsch S, Ostojic D, Schmalgemeier H, Bitter T, Westerheide N, Eckert S, Horstkotte D, Oldenburg O (2010) Validation of continuous blood pressure measurements by pulse transit time: a comparison with invasive measurements in a cardiac intensive care unit. *Dtsch Med Wochenschr* 135:2406–2412. <https://doi.org/10.1055/s-0030-1269408>
- Basner M, McGuire S (2018) WHO environmental noise guidelines for the European region: a systematic review on environmental noise and effects on sleep. *Int J Environ Res Public Health*. <https://doi.org/10.3390/ijerph15030519>
- Burnett R, Chen H, Szyzkowicz M, Fann N, Hubbell B, Pope CA 3rd, Apte JS, Brauer M, Cohen A, Weichenthal S, Coggins J, Di Q, Brunekreef B, Frostad J, Lim SS, Kan H, Walker KD, Thurston GD, Hayes RB, Lim CC, Turner MC, Jerrett M, Krewski D, Gapstur SM, Diver WR, Ostro B, Goldberg D, Crouse DL, Martin RV, Peters P, Pinault L, Tjepkema M, van Donkelaar A, Villeneuve PJ, Miller AB, Yin P, Zhou M, Wang L, Janssen NAH, Marra M, Atkinson RW, Tsang H, Quoc Thach T, Cannon JB, Allen RT, Hart JE, Laden F, Cesaroni G, Forastiere F, Weinmayr G, Jaensch A, Nagel G, Concin H, Spadaro JV (2018) Global estimates of mortality associated with long-term exposure to outdoor fine particulate matter. *Proc Natl Acad Sci USA* 115:9592–9597. <https://doi.org/10.1073/pnas.1803222115>
- Carreras A, Zhang SX, Peris E, Qiao Z, Gileles-Hillel A, Li RC, Wang Y, Gozal D (2014) Chronic sleep fragmentation induces endothelial dysfunction and structural vascular changes in mice. *Sleep* 37:1817–1824. <https://doi.org/10.5665/sleep.4178>
- Cohen AJ, Brauer M, Burnett R, Anderson HR, Frostad J, Estep K, Balakrishnan K, Brunekreef B, Dandona L, Dandona R, Feigin V, Freedman G, Hubbell B, Jobling A, Kan H, Knibbs L, Liu Y, Martin R, Morawska L, Pope CA 3rd, Shin H, Straif K, Shadick G, Thomas M, van Dingenen R, van Donkelaar A, Vos T, Murray CJL, Forouzanfar MH (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* 389:1907–1918. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)30505-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)30505-6)
- Collaborators GBD (2017) Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet* 390:1345–1422. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32366-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32366-8)
- Daiber A, Kroller-Schon S, Frenis K, Oelze M, Kalinovic S, Vujacic-Mirski K, Kuntic M, Bayo Jimenez MT, Helmstadter J, Steven S, Korac B, Munzel T (2019) Environmental noise induces the release of stress hormones and inflammatory signaling molecules leading to oxidative stress and vascular dysfunction-signatures of the internal exposome. *BioFactors*. <https://doi.org/10.1002/biof.1506>
- Foraster M, Eze IC, Schaffner E, Vienneau D, Heritier H, Endes S, Rudzik F, Thiesse L, Pieren R, Schindler C, Schmidt-Trucksass A, Brink M, Cajochen C, Marc Wunderli J, Roosli M, Probst-Hensch N (2017) Exposure to road, railway, and aircraft noise and arterial stiffness in the SAPALDIA study: annual average noise levels and temporal noise characteristics. *Environ Health Perspect* 125:097004. <https://doi.org/10.1289/EHP1136>
- Gesche H, Grosskurth D, Kuchler G, Patzak A (2012) Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. *Eur J Appl Physiol* 112:309–315. <https://doi.org/10.1007/s00421-011-1983-3>
- Hahad O, Beutel M, Gori T, Schulz A, Blettner M, Pfeiffer N, Rostock T, Lackner K, Sorensen M, Prochaska JH, Wild PS, Munzel T (2018) Annoyance to different noise sources is associated with atrial fibrillation in the Gutenberg Health Study. *Int J Cardiol* 264:79–84. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.03.126>
- Heitzer T, Baldus S, von Kodolitsch Y, Rudolph V, Meinertz T (2005) Systemic endothelial dysfunction as an early predictor of adverse outcome in heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 25:1174–1179. <https://doi.org/10.1161/01.ATV.0000166516.52477.81>
- Heitzer T, Schlinzig T, Krohn K, Meinertz T, Munzel T (2001) Endothelial dysfunction, oxidative stress, and risk of cardiovascular events in patients with coronary artery disease. *Circulation* 104:2673–2678. <https://doi.org/10.1161/hc4601.099485>
- Horne JA, Ostberg O (1976) A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol* 4:97–110
- European Topic Centre on Air Pollution and Climate Change Mitigation (ETC/ACM) Health impact assessment for noise in Europe 2014. <https://www.eionet.europa.eu/etcs/etc-atm/products/>



- etc.-atmi-reports/etccacm\_tp\_2014\_9\_hia-noise\_europe. Accessed 16 Oct 2019
20. Iivanainen E, Nelimarkka L, Elenius V, Heikkinen SM, Junttila TT, Sihombing L, Sundvall M, Maatta JA, Laine VJ, Yla-Herttuala S, Higashiyama S, Alitalo K, Elenius K (2003) Angiopoietin-regulated recruitment of vascular smooth muscle cells by endothelial-derived heparin binding EGF-like growth factor. *FASEB J* 17:1609–1621. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0939com>
  21. Jarup L, Babitsch W, Houthuijs D, Pershagen G, Katsouyanni K, Cadum E, Dudley ML, Savigny P, Seiffert I, Swart W, Buegelmans O, Bluhm G, Selander J, Haralabidis A, Dimakopoulou K, Souritz P, Velonakis M, Vigna-Taglianti F, team Hs (2008) Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environ Health Perspect* 116:329–333. <https://doi.org/10.1289/ehp.10775>
  22. Kempen EV, Casas M, Pershagen G, Foraster M (2018) WHO environmental noise guidelines for the european region: a systematic review on environmental noise and cardiovascular and metabolic effects: a summary. *Int J Environ Res Public Health* 15:379. <https://doi.org/10.3390/ijerph15020379>
  23. Kroller-Schon S, Daiber A, Steven S, Oelze M, Frenis K, Kalinovic S, Heimann A, Schmidt FP, Pinto A, Kvandova M, Vujacic-Mirski K, Filippou K, Dudek M, Bosmann M, Klein M, Bopp T, Hahad O, Wild PS, Frauenknecht K, Methner A, Schmidt ER, Rapp S, Mollnau H, Munzel T (2018) Crucial role for Nox2 and sleep deprivation in aircraft noise-induced vascular and cerebral oxidative stress, inflammation, and gene regulation. *Eur Heart J* 39:3528–3539. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehy333>
  24. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, Adeyi O, Arnold R, Basu NN, Balde AB, Bertollini R, Bose-O'Reilly S, Boufford JL, Breyssse PN, Chiles T, Mahidol C, Coll-Seck AM, Cropper ML, Fobil J, Fuster V, Greenstone M, Haines A, Hanrahan D, Hunter D, Khare M, Krupnick A, Lanphear B, Lohani B, Martin K, Mathiasen KV, McTeer MA, Murray CJL, Ndamamanjara JD, Peters F, Potocnik J, Preker AS, Ramesh J, Rockstrom J, Salinas C, Samson LD, Sandilya K, Sly PD, Smith KR, Steiner A, Stewart RB, Suk WA, van Schayck OCP, Yadama GN, Yumkella K, Zhong M (2018) The Lancet Commission on pollution and health. *Lancet* 391:462–512. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32345-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32345-0)
  25. Lelieveld J, Klingmuller K, Pozzer A, Pöschl U, Fnais M, Daiber A, Munzel T (2019) Cardiovascular disease burden from ambient air pollution in Europe reassessed using novel hazard ratio functions. *Eur Heart J* 40:1590–1596. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz135>
  26. Lundberg M, Eriksson A, Tran B, Assarsson E, Fredriksson S (2011) Homogeneous antibody-based proximity extension assays provide sensitive and specific detection of low-abundant proteins in human blood. *Nucleic Acids Res* 39:e102. <https://doi.org/10.1093/nar/gkr424>
  27. Maruhashi T, Soga J, Fujimura N, Idei N, Mikami S, Iwamoto Y, Kajikawa M, Matsumoto T, Hidaka T, Kihara Y, Chayama K, Norma K, Nakashima A, Goto C, Tomiyama H, Takase B, Yamashina A, Higashi Y (2013) Relationship between flow-mediated vasodilation and cardiovascular risk factors in a large community-based study. *Heart* 99:1837–1842. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2013-304739>
  28. Modena MG, Bonetti L, Coppi F, Bursi F, Rossi R (2002) Prognostic role of reversible endothelial dysfunction in hypertensive postmenopausal women. *J Am Coll Cardiol* 40:505–510. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(02\)01976-9](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(02)01976-9)
  29. Munzel T, Daiber A, Steven S, Tran LP, Ullmann E, Kossmann S, Schmidt FP, Oelze M, Xia N, Li H, Pinto A, Wild P, Pies K, Schmidt ER, Rapp S, Kroller-Schon S (2017) Effects of noise on vascular function, oxidative stress, and inflammation: mechanistic insight from studies in mice. *Eur Heart J* 38:2838–2849. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehx081>
  30. Munzel T, Gori T, Babitsch W, Basner M (2014) Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J* 35:829–836. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehu030>
  31. Munzel T, Gori T, Bruno RM, Taddei S (2010) Is oxidative stress a therapeutic target in cardiovascular disease? *Eur Heart J* 31:2741–2748. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehq396>
  32. Munzel T, Knorr M, Schmidt F, von Bardeleben S, Gori T, Schulz E (2016) Airborne disease: a case of a Takotsubo cardiomyopathy as a consequence of nighttime aircraft noise exposure. *Eur Heart J* 37:2844. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw314>
  33. Munzel T, Schmidt FP, Steven S, Herzog J, Daiber A, Sorensen M (2018) Environmental noise and the cardiovascular system. *J Am Coll Cardiol* 71:688–697. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.12.015>
  34. Munzel T, Sinning C, Post F, Warnholtz A, Schulz E (2008) Pathophysiology, diagnosis and prognostic implications of endothelial dysfunction. *Ann Med* 40:180–196. <https://doi.org/10.1080/07853890701854702>
  35. Nair D, Zhang SX, Ramesh V, Hakim F, Kaushal N, Wang Y, Goyal D (2011) Sleep fragmentation induces cognitive deficits via nicotinamide adenine dinucleotide phosphate oxidase-dependent pathways in mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1305–1312. <https://doi.org/10.1164/rccm.201107-1173OC>
  36. WHO report 2018 “noise and health”. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/environment-and-health/noise/publications/2018/environmental-noise-guidelines-for-the-european-region-2018>. Accessed 16 Oct 2019
  37. OECD report 2018 “Health at a Glance: Europe”. [https://ec.europa.eu/health/site/health/files/state/docs/2018\\_healthatglance\\_rep\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/site/health/files/state/docs/2018_healthatglance_rep_en.pdf). Accessed 16 Oct 2019
  38. Ostad MA, Eggeling S, Tschentscher P, Schwedhelm E, Boger R, Wenzel P, Meinertz T, Munzel T, Warnholtz A (2009) Flow-mediated dilation in patients with coronary artery disease is enhanced by high dose atorvastatin compared to combined low dose atorvastatin and ezetimibe: results of the CEZAR study. *Atherosclerosis* 205:227–232. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2008.11.032>
  39. Pepin JL, Delavie N, Pin I, Deschaux C, Argod J, Bost M, Levy P (2005) Pulse transit time improves detection of sleep respiratory events and microarousals in children. *Chest* 127:722–730. <https://doi.org/10.1378/0013-7722.3.722>
  40. Perticone F, Ceravolo R, Pujia A, Ventura G, Iacopino S, Scuzafava A, Ferraro A, Chello M, Mastroberardino P, Verdecchia P, Schillaci G (2001) Prognostic significance of endothelial dysfunction in hypertensive patients. *Circulation* 104:191–196. <https://doi.org/10.1161/01.cir.104.2.191>
  41. Raitakari OT, Adams MR, McCredie RJ, Griffiths KA, Stocker R, Celermajer DS (2000) Oral vitamin C and endothelial function in smokers: short-term improvement, but no sustained beneficial effect. *J Am Coll Cardiol* 35:1616–1621. [https://doi.org/10.1016/s0735-1097\(00\)00576-3](https://doi.org/10.1016/s0735-1097(00)00576-3)
  42. Recio A, Linates C, Bamegas JR, Diaz J (2016) Road traffic noise effects on cardiovascular, respiratory, and metabolic health: an integrative model of biological mechanisms. *Environ Res* 146:359–370. <https://doi.org/10.1016/j.envres.2015.12.036>
  43. Said MA, El-Gohary OA (2016) Effect of noise stress on cardiovascular system in adult male albino rat: implication of stress hormones, endothelial dysfunction and oxidative stress. *Gen Physiol Biophys* 35:371–377. [https://doi.org/10.4149/gpb\\_2016003](https://doi.org/10.4149/gpb_2016003)
  44. Schachinger V, Britten MB, Zeher AM (2000) Prognostic impact of coronary vasodilator dysfunction on adverse long-term outcome of coronary heart disease. *Circulation* 101:1899–1906. <https://doi.org/10.1161/01.cir.101.16.1899>

45. Schmidt F, Kollé K, Kreuder K, Schnorbus B, Wild P, Hechtner M, Binder H, Gori T, Münzel T (2015) Nighttime aircraft noise impairs endothelial function and increases blood pressure in patients with or at high risk for coronary artery disease. *Clin Res Cardiol* 104:23–30. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0751-x>
46. Schmidt FP, Basner M, Kroger G, Weck S, Schnorbus B, Mutray A, Sariyar M, Binder H, Gori T, Warnholtz A, Münzel T (2013) Effect of nighttime aircraft noise exposure on endothelial function and stress hormone release in healthy adults. *Eur Heart J* 34:3508–3514. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/eh269>
47. Schnorbus B, Schiewe R, Ostad MA, Medler C, Wachtlin D, Wenzel P, Daiber A, Münzel T, Warnholtz A (2010) Effects of pentaerythritol tetranitrate on endothelial function in coronary artery disease: results of the PENTA study. *Clin Res Cardiol* 99:115–124. <https://doi.org/10.1007/s00392-009-0096-z>
48. Schulte W, Heusch G, von Eiff AW (1977) The influence of experimental traffic noise on autonomous functions of normotensives and hypertensives after stress (author's transl). *Basic Res Cardiol* 72:575–583. <https://doi.org/10.1007/bf01907038>
49. Schutte M, Marks A, Wenning E, Griefahn B (2007) The development of the noise sensitivity questionnaire. *Noise Health* 9:15–24
50. Selander J, Bluhm G, Theorell T, Pershagen G, Babisch W, Seiffert I, Houthuijs D, Brügelmanns O, Vigna-Taglianti F, Antonioti MC, Velonakis E, Davou E, Dudley ML, Jarup L, Consortium H (2009) Saliva cortisol and exposure to aircraft noise in six European countries. *Environ Health Perspect* 117:1713–1717. <https://doi.org/10.1289/ehp.0900933>
51. Shechter M, Shechter A, Koren-Morag N, Feinberg MS, Hiersch L (2014) Usefulness of brachial artery flow-mediated dilation to predict long-term cardiovascular events in subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 113:162–167. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2013.08.051>
52. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 59(Suppl 20):22–33 ([quiz 34–37](https://doi.org/10.1097/01011911-199809000-00002))
53. Sheikh K, Bullock C (2001) Urban-rural differences in the quality of care for medicare patients with acute myocardial infarction. *Arch Intern Med* 161:737–743. <https://doi.org/10.1001/archinte.161.5.737>
54. Swinburn TK, Hammer MS, Neitzel RL (2015) Valuing quiet: an economic assessment of U.S. environmental noise as a cardiovascular health hazard. *Am J Prev Med* 49:345–353. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2015.02.016>
55. Szklarczyk D, Gable AL, Lyon D, Junge A, Wyder S, Huerta-Cepas J, Simonovic M, Doncheva NT, Morris JH, Bork P, Jensen LJ, Mering CV (2019) STRING v11: protein-protein association networks with increased coverage, supporting functional discovery in genome-wide experimental datasets. *Nucleic Acids Res* 47:D607–D613. <https://doi.org/10.1093/nar/gky1131>
56. Takase B, Akima T, Uehata A, Ohsuzu F, Kurita A (2004) Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clin Cardiol* 27:223–227
57. Vienneau D, Perez L, Schindler C, Lieb C, Sommer H, Probst-Hensch N, Kunzli N, Roosli M (2015) Years of life lost and morbidity cases attributable to transportation noise and air pollution: a comparative health risk assessment for Switzerland in 2010. *Int J Hyg Environ Health* 218:514–521. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2015.05.003>
58. Zhang SX, Khalyfa A, Wang Y, Careras A, Hakim F, Neel BA, Brady MJ, Qiao Z, Hirotsu C, Gozal D (2014) Sleep fragmentation promotes NADPH oxidase 2-mediated adipose tissue inflammation leading to insulin resistance in mice. *Int J Obes (Lond)* 38:619–624. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.2013.139>
59. Zisberg A, Gur-Yaish N, Shochat T (2010) Contribution of routine to sleep quality in community elderly. *Sleep* 33:509–514. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.4.509>

## Affiliations

Johannes Herzog<sup>1</sup> · Frank P. Schmidt<sup>1,8</sup> · Omar Hahad<sup>1</sup> · Seyed Hamidreza Mahmoudpour<sup>2,3</sup> · Alina K. Mangold<sup>1</sup> · Pascal Garcia Andreo<sup>1</sup> · Jürgen Prochaska<sup>3,4,5</sup> · Thomas Koeck<sup>4,5</sup> · Philipp S. Wild<sup>3,4,5</sup> · Mette Sørensen<sup>6,7</sup> · Andreas Daiber<sup>1,5</sup> · Thomas Münzel<sup>1,3,5</sup>

<sup>1</sup> Cardiology I, Center for Cardiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Langenbeckstr. 1, 55131 Mainz, Germany

<sup>2</sup> Department of Biometry and Bioinformatics, Institute for Medical Biostatistics, Epidemiology, and Informatics (IMBEI), University Medical Center of the Johannes Gutenberg University, Mainz, Germany

<sup>3</sup> Center for Thrombosis and Hemostasis, University Medical Center of the Johannes Gutenberg University Mainz, Mainz, Germany

<sup>4</sup> Preventive Cardiology and Preventive Medicine, Center for Cardiology, University Medical Center of the Johannes Gutenberg-University Mainz, Mainz, Germany

<sup>5</sup> German Center for Cardiovascular Research (DZHK), Partner Site Rhine-Main, Mainz, Germany

<sup>6</sup> Danish Cancer Society, Copenhagen, Denmark

<sup>7</sup> Department of Natural Science and Environment, Roskilde University, Roskilde, Denmark

<sup>8</sup> Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen gGmbH, Trier, Germany

## 9 Danksagung

An erster Stelle möchte ich meinen Doktorvater nennen, der unserem Team und mir die Möglichkeit gegeben hat, die ZuG-Studie am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin durchzuführen. Für das entgegengebrachte Vertrauen möchte ich mich herzlich bedanken. Des Weiteren bedanke ich mich bei meinem Betreuer für die zuverlässige Zusammenarbeit und Betreuung dieser Dissertation. Den Mitarbeitern des Zentrums für Kardiologie möchte ich ebenfalls danken für ihre ständige Hilfsbereitschaft. Hervorheben möchte ich die beteiligten Ärzte für die echokardiographischen Untersuchungen der Probanden sowie die Unterstützung bei der Auswertung der Daten. Danke! Des Weiteren bedanke ich unserer Studienassistentin für die Durchführung der FMD-Messungen und die große sowie stets freundliche Unterstützung bei der Organisation der Studie. Der weiteren beteiligten Doktorandin möchte ich ebenfalls einen sehr großen Dank aussprechen für die wunderbare freundschaftliche Zusammenarbeit an der ZuG-Studie sowie die ständige Motivation die Studie voranzubringen. Für die enorme Leistung aller Probanden, trotz schlafloser Nächte nicht die Motivation zu verlieren und uns weiter in unserem Projekt zu unterstützen, möchte ich mich ebenfalls herzlich bedanken. Meiner Familie möchte ich ebenfalls für ihren kontinuierlichen Beistand und Interesse danken. Zuletzt möchte ich einen besonderen Dank an meine Lebensgefährtin und ihre Familie richten für die wunderbare Unterstützung, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.



## 10 Tabellarischer Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name	Pascal Garcia Andreo
Nationalität	deutsch

### Ausbildung

Januar 2021	Anstellung als Assistenzarzt für Anästhesie und Intensivmedizin
November 2020	Absolvierung des Praktischen Jahres
Oktober 2019	Abschluss des Zweiten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
Januar 2017	Beginn der Dissertation: Klinische Studie zum Thema „Auswirkung nächtlichen Bahlärms auf die Endothelfunktion gesunder Probanden“ am Zentrum für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz
April 2016	Abschluss des Ersten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung
April 2014	Beginn des Studiums der Humanmedizin
März 2012 - Dezember 2013	Ausbildung zum Rettungsassistenten
Oktober 2011	Studium der Biologie für ein Semester
2011	Erlangung der Allgemeinen Hochschulreife

### Auszeichnungen und Engagement

Oktober 2017	Promotionsstipendium der Robert-Müller-Stiftung
Januar 2014	Beginn einer ehrenamtlichen Tätigkeit im Rettungsdienst

### Praktika/Berufserfahrung

März 2019	Famulatur in der Hausarztpraxis
-----------	---------------------------------

September 2018	Famulatur in der Notaufnahme des ISSSTEP Puebla, Mexiko
März 2018	Famulatur in der Klinik für Anästhesiologie
August 2016	Famulatur in der Kardiologie
Juni 2016 - Oktober 2017	Tätigkeit als studentische Aushilfe auf der Urologie

## Interessen

PC-Kenntnisse: Microsoft Office, EndNote, SPSS

Sprachen: Englisch und Spanisch

## 11 Publikation

Wesentliche Inhalte der hier vorgelegten Arbeit wurden vor Abgabe dieser Arbeit veröffentlicht:

Acute exposure to nocturnal train noise induces endothelial dysfunction and pro-thromboinflammatory changes of the plasma proteome in healthy subjects.

Johannes Herzog, Frank P. Schmidt, Omar Hahad,  
Seyed Hamidreza Mahmoudpour, Alina K. Mangold, **Pascal Garcia Andreo**,  
Jürgen Prochaska, Thomas Koeck, Philipp S. Wild, Mette Sørensen, Andreas Daiber,  
Thomas Münzel

Basic Research in Cardiology. 2019 Oktober 29