

Aus dem Zentrum für Kardiologie
Klinik für Kardiologie Klinikum Mutterhaus der Borromäerinnen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Einfluss einer simulierten Fluglärmexposition mit unterschiedlichen Spitzenpegeln
(Level) auf das Herz-Kreislauf-System bei Patienten aller Risikogruppen

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

Vorgelegt von

Larissa Lasetzki
aus Iserlohn

Mainz, 2024

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

1. Gutachter: PD Dr. med. Frank Schmidt

2. Gutachter: Dr. Omar Hahad

Tag der Promotion: 30. Januar 2025

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	IV
II.	Abbildungsverzeichnis	VI
III.	Tabellenverzeichnis	VI
1.	Einleitung	1
1.1.	Ziele der Studie	2
2.	Literaturdiskussion	3
2.1.	Lärm	3
2.1.1.	Aktueller Stand der Lärmforschung	5
2.1.2.	Koronare Herzerkrankung	5
2.1.3.	Herzrhythmusstörungen	6
2.1.4.	Bluthochdruck	6
2.1.5.	Herzinfarkt und plötzliche Todesfälle	7
2.1.6.	Schlaganfall	7
2.1.7.	Auswirkungen auf den Schlaf	7
2.1.8.	psychische Gesundheit	9
2.1.9.	Entwicklungsstörungen bei Kindern	9
2.1.10.	Fluglärmelastigung und Auswirkungen auf die Lebensqualität	10
2.1.11.	Vaskuläre Funktion und oxidativer Stress	11
2.1.12.	Sonstige Auswirkungen auf die körperliche Gesundheit.	12
2.2.	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	12
2.3.	Echokardiographie	13
3.	Material und Methoden	15
3.1.	Studiendesign	15
3.2.	Studienpopulation	16
3.2.1.	Einschlusskriterien	16
3.2.2.	Ausschlusskriterien	17

3.2.3.	Fallzahl.....	18
3.3.	Rekrutierung.....	19
3.4.	Randomisierung und Verblindung	19
3.5.	Dokumentation und Probenlagerung	20
3.6.	Studiendurchführung	21
3.6.1.	Ablauf	21
3.6.2.	Studiensynopse	23
3.6.3.	Eingangsuntersuchung: Visite 1/Nacht 1	24
3.6.4.	Versuchsnacht	25
3.6.5.	Der Folgemorgen: Visite 2	25
3.6.6.	Die Geräteübergabe: Visite 1/Nacht 2-3.....	26
3.7.	Lärmsimulation.....	26
3.7.1.	Lärmuster	26
3.7.2.	Abspielgerät.....	27
3.7.3.	Tonaudiometrie.....	27
3.8.	Polysomnographie und Blutdruck.....	28
3.9.	Echokardiografie.....	30
3.10.	Bestimmung der FMD	32
3.11.	Laborchemische Untersuchungen.....	33
3.12.	Bestimmung der Schlafqualität	35
3.13.	Statistische Analyse	35
4.	Ergebnisse	36
4.1.	Deskriptive Statistik des Probandenkollektivs	36
4.1.1.	Risikoprofil der Probanden.....	36
4.1.2.	Dauermedikation der Probanden	37
4.1.3.	Auswertung der Fragebögen.....	37
4.1.4.	Vorzeitige Studienausschlüsse	38

4.1.5.	Umgebungsbedingungen	39
4.1.6.	Schlaf	39
4.1.7.	Polygraphie (Herzfrequenz, Herzfrequenzbeschleunigungen, sympathovagale Balance, Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit)	41
4.1.8.	Echokardiographie.....	42
5.	Diskussion.....	44
5.1.	Probandenkollektiv	44
5.2.	Umgebungsbedingungen	46
5.3.	Auswirkungen auf den Schlaf	47
5.4.	Polygraphie.....	47
5.5.	Einfluss auf die myokardiale Funktion	48
5.6.	Limitation der Studie	51
6.	Zusammenfassung und Ausblick	52
IV.	Literaturverzeichnis.....	57
V.	Anhang.....	72
VI.	Abend- / Morgenprotokolle	72
VII.	Fragebogen zur Schlafqualität.....	76
VIII.	Danksagung	78

I. Abkürzungsverzeichnis

ACE	Angiotensinconvertingenzym
ANOVA	Analysis of Variance
AT₁	Angiotensin - I - Rezeptor
AzB08	Anleitung zur Berechnung von Lärmschutzbereichen vom 19.11.2008
Ca²⁺	Calcium
CRP	C- reaktives Protein
CTVB	Zentrum für translationale vaskuläre Biologie
DALY	disease-adjusted life years
dB(A)	Bewerteter Schalldruckpegel
dB	Dezibel
DEBATS	Discussion on the health effects of aircraft noise
dl	Deziliter
DLR	Deutsches Zentrum für Luft- und Raumfahrt
DZHK	Deutsches Zentrum für Herz-Kreislaufforschung
ET-1	Endothelin – 1
et al.	et alia
EDTA	Ethylendiamintetraessigsäure
EKG	Elektrokardiografie
EVB	Erythrozytenverteilungsbreite
FluG	<u>Fluglärm und Gefäßfunktion</u> (Studie)
FluG-Prime-Level	<u>Fluglärm und Gefäßfunktion</u> bei unterschiedlichen Spitzenpegeln (Studie)
FluG-Risiko	<u>Fluglärm und Gefäßfunktion</u> bei erhöhtem <u>Risiko</u> (Studie)
FMD	Flussabhängige Vasodilatation
GP-IIa/IIIb	Glykoprotein-IIb/IIIa
gr.	groß, große
HbA_{1c}	Glykiertes Hämoglobin
HDL	High-density Lipoprotein
HYENA	Hypertension and Exposure to Noise Near Airports
IL -6	Interleukin 6
INR	International Normalized Ratio
KHK	Koronare Herzkrankheit
klin.	klinische
LDL	Low-density Lipoprotein
Leq	äquivalenter Dauerschallpegel
LUC	Large Unstained Cells
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
L_{Aeq}	Bewerteter äquivalenter Dauerschallpegel
Li	Lithium
MAPSE	mitral annular plane systolic excursion
MCH	mittleres korpuskuläres Hämoglobin
MCHC	mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration
MCV	mittleres korpuskuläres Volumen
min	Minute
M.I.N.I	Mini-International Neuropsychiatric Interview
mg	Milligramm
mm/Hg	Millimeter-Quecksilbersäule
MR-proANP	Midregional pro atrial natriuretic peptide

Mrs.	Mistress
MTV	Mittleres Thrombozytenvolumen
n	Anzahl
NO	Stickstoffmonoxid
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
p	Gemessener Schalldruck
p₀	Bezugsschalldruck
Pa	Pascal
PAT	Periphere arterielle Tonometrie
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PC	Personal Computer
pAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
perox.-neg.	peroxidase negativ
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PW-Doppler	Pulsed waved Doppler
PWG	Pulswellengeschwindigkeit
ROS	reactive oxygen species
SD	Standardabweichung
spez.	spezielle
Sig	Signifikanz
SVB	Sympathovagale Balance
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
TST	Total sleep time
TTB	Total time in bed
TVI	Tissue Velocity Imaging
USB	Universal Serial Bus, Datenträger
u.v.m.	und vieles mehr
VAS	Visuelle Analogskala

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Fluglärmkonturenkarte für die Region um den Frankfurter Flughafen	17
Abbildung 2: Studiensynopse.....	23
Abbildung 3: graphische Darstellung der Simulationsgeräusche	27
Abbildung 4: Lärmsimulation - Aufbau und Geräte	28
Abbildung 5: Screenshot der Auswertungssoftware DOMINOlight	30
Abbildung 6: Echokardiografische Untersuchung	31
Abbildung 8: Gruppiertes Boxplot zum PSIQ und NoiSeQ.	38
Abbildung 8: Darstellung der Vergleiche der Gefühlslage am Morgen und am Abend der einzelnen Versuchsnächte mittels Balkendiagramms.	40
Abbildung 9: Darstellung von S' mitral in den einzelnen Versuchsnächten als Balkendiagramm	43
Abbildung 10: Darstellung des E/E'-Verhältnisses nach den einzelnen Versuchsnächten als Balkendiagramm	43
Abbildung 11: Abbildung von E in den einzelnen Versuchsnächten als Balkendiagramm	44

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht der laborchemischen Untersuchungen.....	33
Tabelle 2: Risikoprofil der Studienpopulation (n=70).....	36
Tabelle 3: Kardiovaskuläre Dauermedikation der Probanden (n=66)	37
Tabelle 4: Auswertung der Fragebögen.	37

1. Einleitung

„Wie gefällt Ihnen Sussex?“ „Schrecklich Mrs. Crispy, dieser Lärm!“ „Wie meinen Sie?“ „Dieser Flugzeuflärm, schrecklich diese moderne Welt! Horrible!“ „Ich wohne in der Nähe von London Airport, ich nehme Flugzeuggeräusche gar nicht mehr wahr.“ „Sie sind zu beneiden, ma chère.“ (1) Diese Worte stammen aus dem Hörfunkkrimi „Bei Mord sind alle Zellen grau“ von Friedhelm Jeismann, den der Südwestrundfunk 1971 erstmals sendete und der 2023 erneut in "Kein Mucks! – Der Krimi-Podcast mit Bastian Pastewka" ausgestrahlt wurde. (2) Darin wird der Detektiv Sisyphé Pierot von Mrs. Crispy gebeten, einen Mordfall auf einem Landhaus in Tunbridge Wells, England, aufzuklären. Dieser folgt der Einladung und beschwert sich nach seiner Ankunft über den Lärm der überfliegenden Flugzeuge. Am Ende der Geschichte überführt er tatsächlich anhand des Fluglärms der 7-Uhr-Maschine auf einem Tonbandgerät den Mörder. Dieser Geniestreich ist ihm allerdings nur möglich, weil es dort täglich jeweils nur einen Überflug über das Anwesen gibt.

Seit damals hat sich offenkundig viel verändert. Täglich verzeichnet der Flughafen, der größte Flughafen Deutschlands, in Frankfurt ca. 1.100 Starts und Landungen. (3) Während der Coronapandemie waren die Zahlen deutlich rückläufig; aktuell steigen die Zahlen zögerlich, aber kontinuierlich an, sodass zu erwarten ist, dass die Zahlen sich erholen und weiter ansteigen werden. Trotzdem verzeichnete der Flughafen 2023 ein Rekordumsatz mit 4 Milliarden Euro. (4) Aktuell ist zudem 2026 die Eröffnung des Terminal 3 geplant, sodass alleine dort jährlich zunächst bis zu 19 Millionen Passagiere verreisen können (5).

Was bedeutet dies für die Anwohner im Großraumgebiet Frankfurt? Mit steigendem Passagieraufkommen ist ebenso mit einem Anstieg des Flugbetriebs zu rechnen und die Zahlen der startenden und landenden Maschinen wird sich weiter erhöhen. Hinzu kommt eine kontinuierliche Zunahme des Cargotransportes auf dem größten Frachtflughafen Europas. Gleichzeitig belegen immer mehr epidemiologische Studien, dass Umgebungslärm mit einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen, sowie potentiell weiteren Folgen wie Schlaflosigkeit, Depression, erhöhter Arteriensteifigkeit, verminderter körperlicher Aktivität und Fettleibigkeit (6) assoziiert ist. Erst vor kurzem haben klinische und tierexperimentelle Studien neue Erkenntnisse darüber geliefert, welche Veränderungen Lärm auf molekularer Ebene auslösen kann. Dabei hing die Reaktion möglicherweise nicht von der akkumulierten Schallenergie, sondern von Klangeigenschaften wie Lärmuster,

Intensität, Frequenz und der Tageszeit der Lärmbelastung ab. Bereits in der Flugstudie konnte bei gesunden Probanden nachgewiesen werden, dass eine unterschiedliche Anzahl von nächtlichen Lärmereignissen bei gleichem Spitzenwert einen erheblichen Einfluss ähnlicher Größe auf die Abnahme der flussvermittelten Dilatation (FMD) der Brachialarterie hat. (7) Nachfolgend wurden diese Ergebnisse in einer zweiten Studie mit Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankung bestätigt. Hier zeigten sich sogar ausgeprägtere vaskuläre Nebenwirkungen. (8)

In der vorliegenden Studie sollten daher mögliche unterschiedliche Effekte einer Lärmexposition bei gleichem mittleren Schalldruckpegel, aber unterschiedlichen Spitzenpegeln, sowie unterschiedlicher Anzahl an Lärmereignissen auf die vaskuläre und myokardiale Funktion bei Risikopersonen untersucht werden.

Zugunsten einer besseren Lesbarkeit wird in dieser Dissertationsschrift das generische Maskulinum verwendet. Die verwendeten Personenbezeichnungen in dieser Arbeit beziehen sich – sofern nicht anders kenntlich gemacht – auf alle Geschlechter (m/w/d).

1.1. Ziele der Studie

Ein primärer Endpunkt der Studie war die Überprüfung der endothelialen Dysfunktion als Reaktion auf Fluglärm mit durchschnittlich gleichen Schalldruckpegeln, aber unterschiedlichen Spitzenpegeln bei Patienten mit einem kardiovaskulären Risikoprofil. Zu diesem Zweck wurde jeweils nach einer Versuchsnacht die Endothelfunktion mittels Messung der flussabhängigen Vasodilatation (FMD) bestimmt. Daneben bestand die Frage, ob es einen „Priming-Effekt“ in Verbindung zu der Frequenz der Geräuschsimulation gibt. Als sekundärer Endpunkt sollte beobachtet werden, ob ein Zusammenhang zwischen dem subjektiv empfundenen Schlafdefizit und der Endothelfunktion vorhanden ist. Parallel dazu stellte sich die Frage, ob eine höhere Lärmsensitivität mit einer gesteigerten endothelialen Dysfunktion einhergeht. Gibt es einen Unterschied zwischen den Geschlechtern? In der Flugstudie war zuvor gezeigt worden, dass Vitamin C die endotheliale Dysfunktion nach einer Studiennacht verbessert, (7) was nun bei Patienten mit Risikofaktoren untersucht werden sollte.

Ein weiterer Bestandteil der Studie war die Untersuchung des systolischen

Blutdrucks, der Herzfrequenz und deren Akzeleration unter Lärmeinfluss.

Anhand echokardiografischer Untersuchungen nach den Versuchsnächten sollte zudem überprüft werden, ob eine Lärmexposition die systolische und/oder diastolische Herzleistung beeinflusst.

Durch Laboruntersuchungen sollte herausgefunden werden, ob Lärmexposition den Spiegel der Gerinnungsfaktoren und/oder den Stresshormonspiegel verändert und das Immunsystem durch Lärm beeinflusst wird.

Im Rahmen der Studie wurden zwei Promotionsschriften verfasst. Die vorliegende beschäftigt sich mit den Auswirkungen nächtlicher Fluglärmexposition auf den Schlaf, kardiovaskuläre Parameter im Sinne von Blutdruck, Herzfrequenz, Akzeleration der Herzfrequenz, Pulswellengeschwindigkeit, sympathovagale Balance, sowie auf die echokardiographisch ermittelte Herzfunktion. Die zweite, noch offenstehende Promotionsschrift fokussiert sich auf den Einfluss des Fluglärms auf die Endothelfunktion und die Laborparameter.

2. Literaturdiskussion

2.1. Lärm

Jedes als subjektiv unerwünscht empfundenes laute Geräusch wird als Lärm bezeichnet. Das erklärt, warum Menschen sehr unterschiedlich auf verschiedene Geräusche reagieren. (9) Ein Geräusch entsteht durch mechanische Schwingungen einer Schallquelle, die zu Luftdruckschwankungen führt, wodurch Schall entsteht, der sich wellenförmig ausbreitet. Die Anzahl der Luftdruckschwankungen pro Sekunde wird als Frequenz bezeichnet und in Hertz (HZ) gemessen. Die Frequenz ist der entscheidende Faktor der Tonhöhe. Der Mensch ist in der Lage, Frequenzen zwischen 16 Hz (sehr tiefes Brummen) und 20000 Hz (hohes Pfeifen) wahrzunehmen.

Ein Geräusch gewinnt an Lautstärke, wenn die Luftdruckschwankungen größer werden und die Schallintensität zunimmt. Als Maßeinheit für die Schallgröße wurde das logarithmische Maß Pegel, was in Dezibel (dB) angegeben wird, eingeführt. Die Skala dieser Einheit reicht von der Hörschwelle 0 dB bis zum Schmerzbereich von 130 dB. (10)

Eine Verdopplung der subjektiv empfundenen Lautstärke entspricht einem Pegelanstieg von 10dB, eine Halbierung einer Reduktion um 10dB. Eine

physikalische Verdopplung des Schalldrucks erfolgt bereits bei 3dB.(10) Das menschliche Gehör kann besonders tiefe und hohe Töne auch in leiserer Lautstärke wahrnehmen als mittlere Frequenzen um ca. 1000Hz. Um diesem Umstand gerecht zu werden, wird der Schalldruckpegel dahingehend umgerechnet, dass zusätzlich der Lautstärkeindruck berücksichtigt wird. International wird der Schallpegel nach einer Bewertungskurve A korrigiert, was zur Folge hat, dass tiefe, wie auch hohe Frequenzen nach unten korrigiert werden, um sie dem menschlichen Hörvermögen anzupassen. Der daraus berechnete Schallpegel wird in dB(A) angegeben. (9) Der oben erwähnte Schalldruckpegel (L_p) wird als 20facher dekadischer Logarithmus des Verhältnisses eines gemessenen Schalldrucks p zu einem Bezugsschalldruck p_0 errechnet.

$$L_p = 20 \times \lg \frac{p}{p_0} \text{ dB}$$

Der Bezugsschalldruck p_0 ist ein Referenzdruck bei der Hörschwelle von 1000Hz und wird in Pascal angegeben. Er entspricht 2×10^{-5} Pa. (11)

Um den Schalldruckpegel über einen bestimmten Beobachtungszeitraum anzugeben, wurde das Maß des äquivalenten Dauerschallpegels eingeführt. Dieser beschreibt den Mittelwert aller Schalldruckpegel über einen definiertes Zeitintervall. Dabei werden die in Lautstärke und Dauer unterschiedlichen Schallereignisse rechnerisch zusammengefasst.

Das Ohr ist permanent im Einsatz, es kann nicht, wie beispielsweise die Augen, geschlossen werden und auch im Schlaf werden akustische Signale empfangen(12). Erste Möglichkeiten einer Gehörschädigung sind in einem Bereich von 85 – 89 dB(A) nach langen Einwirkzeiten gegeben. Mit einer deutlichen Gehörgefährdung ist ab 90dB (A) zu rechnen. Da die Berechnung von Lärmpegeln wie oben beschrieben logarithmisch erfolgt, ist bei einer Erhöhung des Lärmpegels um 3 dB mit einer Verdopplung der Gehörgefährdung zu rechnen. Durch akute oder über einen längeren Zeitraum erfolgte Lärmexposition können sowohl Gewebestrukturen als auch zelluläre Elemente der Cochlea, afferente Neurone des Hörnervs und die Spiralganglienzellen, sowie äußere Haarzellen geschädigt werden. (13)

Als Lärmursachen unterscheidet man Berufslärm, wobei in den letzten Jahrzehnten engmaschige Kontrollmaßnahmen seitens der Berufsgenossenschaften eingeführt wurden, um Berufsschäden zu reduzieren und Umweltlärm, der als zunehmendes Problem gilt, zu identifizieren. Zu dem Bereich des Umweltlärms zählt einerseits

Freizeitlärm, z.B. exzessives Hören lauter Musik und andere Geräuschquellen, aber auch alltäglicher Lärm, der mit einem modernen zivilisierten Lebensstil verbunden ist. Dazu zählt jegliche Art von Verkehrslärm, Bau- und Gewerbelärm, sowie Lärm aus dem Wohn- und Freizeitbereich, wie Rasenmäher, Sportstätten u.v.m.

Veränderungen der Hörfunktion durch solchen zivilisatorisch bedingten Lärmeinfluss werden mit dem Begriff der „Sozioakusis“ beschrieben. (12)

Dass Lärm direkt das Ohr als geräuschempfingendes Organ schädigt, liegt auf der Hand, doch welche Folgen ergeben sich für den Rest des Körpers?

2.1.1. Aktueller Stand der Lärmforschung

Neben der direkten Schädigung des Ohres und der unmittelbaren Störung des Schlafes, kennt vermutlich jeder die Auswirkungen von Lärm auf die Psyche. Die laute Musik oder das Rasenmähen des Nachbarn am Sonntag kann zunächst die Emotion Ärger, aber auch Stressreaktionen bis hin zu langfristigen Schlafstörungen auslösen. (12) Dies hat unmittelbar Auswirkungen auf das vegetative Nervensystem (Sympathikusaktivierung) und das endokrine Nervensystem, was in Folge Auswirkungen auf den Blutdruck, den Cholesterinspiegel, die Viskosität des Blutes, die Herzleistung, den Blutzucker und die Blutgerinnung hat. In letzter Konsequenz führen diese metabolischen Veränderungen zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen, wie Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Herzrhythmusstörungen und Schlaganfall. (14-16)

2.1.2. Koronare Herzerkrankung

In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2018 im Auftrag der WHO konnte gezeigt werden, dass sich das relative Risiko unter Fluglärm für die Inzidenz einer koronaren Herzerkrankung pro Lautstärkezunahme von 10dB L_{den} um 9% erhöht. (17). In einer Straßen- und Fluglärm zusammenfassenden Metaanalyse konnte zudem ab einer Lautstärke von 50dB eine Zunahme des Risikos einer koronaren Herzerkrankung gefunden werden. (18) Um den Londoner Flughafen Heathrow konnte ein erhöhtes Risiko für koronare Herzerkrankung, kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall in Zusammenhang mit hoher Fluglärmbelastung beobachtet werden. (19)

2.1.3. Herzrhythmusstörungen

Im Rahmen der Gutenberg Gesundheitsstudie wurde ein erhöhtes Vorkommen von Vorhofflimmern in Gegenden mit Fluglärm detektiert (20). Hahad et al. konnten mit ihrer Arbeit ebenfalls im Rahmen der oben genannten Studie zeigen, dass das aufgetretene Vorhofflimmern mit einem erhöhten MR-pro ANP -Serumspiegel (mittelregionale pro-atriale natriuretische Peptid) einherging. Das mittelregionale pro-atriale natriuretische Peptid ist ein Marker für vaskuläre (endotheliale) Aktivierung, korreliert beim Menschen mit endothelialer Dysfunktion, einschließlich FMD (flussvermittelter Vasodilatation) und PAT (periphere arteriell Tonometrie) (21). In einer weiteren Studie konnte ein direkter Zusammenhang zwischen Lärmbelastung und erhöhten MR-proANP – Spiegeln beschrieben werden, welches als Biomarker für ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse gilt. (22) Insbesondere zu nächtlichem Fluglärm gibt es einen signifikanten Zusammenhang zu ärztlich diagnostizierten Herzrhythmusstörungen (23)

2.1.4. Bluthochdruck

Bereits 1977 beschrieb Knipschild eine vermehrte Medikamentenverschreibung von Antihypertensiva und anderen kardiovaskulär wirksamen Medikamenten in Gegenden um den Flughafen Schiphol (24). Inzwischen gibt es durch unterschiedliche Studiendesigns zahlreiche Hinweise, dass Fluglärm mit der Entwicklung von Bluthochdruck (25-29) im engen Zusammenhang steht. Auch bei Kindern konnte ein Einfluss von Verkehrslärm auf den Blutdruck nachgewiesen werden. (30, 31) Dabei scheint es eine große Rolle zu spielen, zu welcher Tageszeit die Lärmbelastung stattfindet. Während im Rahmen der HYENA-Studie (Hypertension and Exposure to Noise Near Airports) über den Tag kein Zusammenhang (27) zwischen Lärmbelastung und Bluthochdruck gezeigt werden konnte, wurde jedoch in einer Studie in Griechenland ein signifikanter Zusammenhang zwischen nächtlichen Fluglärm und der Inzidenz von Hypertonie herausgefunden. (23) Ausgehend von den Daten der HYENA-Studie konnte der kurzfristige Effekt nächtlichen Fluglärms auf den Blutdruck gezeigt werden. Innerhalb der nächsten 15 Minuten nach einem Nachtflugereignis mit einem Schallpegel > 35 dB(A) kam es zu einem Anstieg des systolischen um 6mm/Hg und um einen Anstieg des diastolischen Blutdrucks von 7mmHg. (32)

2.1.5. Herzinfarkt und plötzliche Todesfälle

In unterschiedlichen europäischen Ländern wurden in Studien ein Einfluss von Lärmexposition auf das Mortalitätsrisiko aufgrund von Herzinfarkten gezeigt. (33) In Frankreich wurde im Rahmen der DEBATS - Studie (Discussion on the health effects of aircraft noise) eine Risikoerhöhung von 28% pro Zunahme von 10dB (A) beobachtet. (34)

In einer Studie um den Züricher Flughafen konnte gezeigt werden, dass die kardiovaskuläre Mortalität signifikant mit einem nächtlichen L_{Aeq} über 40dB anstieg. Bedingt war diese Sterblichkeit durch Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz und Rhythmusstörungen (35) Bereits 2010 war in der Schweiz ein Zusammenhang zwischen Fluglärm und Todesfällen durch Herzinfarkte verzeichnet worden, wobei eine Dosis-Wirkungsbeziehung in Bezug auf Schallpegel und Dauer der Lärmbelästigung beobachtet werden konnte (36). Auch in Frankreich konnte eine Assoziation zwischen Fluglärm und der Todesrate durch kardiovaskuläre Erkrankungen verzeichnet werden. (34) In Berlin konnten Babisch et al. ein signifikant erhöhtes Herzinfarkttrisiko bei Frauen, die nächtlicher Fluglärmelastigung ausgesetzt waren, beobachten. (37)

2.1.6. Schlaganfall

Es gibt Hinweise, dass mit Zunahme der Lärmexposition ein erhöhtes Risiko für Schlaganfälle besteht. (23) In der bereits oben erwähnten englischen Studie konnte für nächtliche Exposition von Fluglärm ein deutlich erhöhtes Hospitalisierungsrisiko und Sterblichkeit nach Schlaganfall beobachtet werden. (19, 38)

2.1.7. Auswirkungen auf den Schlaf

Neben körperlichen Beschwerden und der Unfähigkeit abends zur Ruhe zu kommen werden als dritthäufigste Ursache für Schlafstörungen äußere Lärmquellen benannt. (39)

Dabei werden als Lärmquellen insbesondere Fluglärm, Straßenlärm und Bahnlärm benannt. Die Wahrscheinlichkeit durch laute Fluggeräusche im Schlaf gestört zu werden ist dabei aktuell am höchsten. (40)

Das Institut für Luft- und Raumfahrtmedizin am Deutschen Zentrum für Luft- und Raumfahrt (DLR) untersuchte in umfangreichen Studien den Einfluss nächtlichen

Fluglärms auf den Schlaf. Dabei konnte festgestellt werden, dass umso länger eine Aufwachreaktion dauert, desto höher steigt das Risiko sich am folgenden Morgen daran zu erinnern. Sind Aufwachreaktionen erinnerlich, korreliert dies mit einer negativen subjektiven Bewertung von Schlafqualität und Schlafquantität. Es konnte zudem beobachtet werden, dass sich mit steigendem Maximalpegel sowohl die Aufwachwahrscheinlichkeit, als auch die Dauer von lärminduzierten Aufwachreaktionen verlängert und so die Wahrscheinlichkeit der Erinnerbarkeit am nächsten Morgen steigt. Dieses Risiko ist ab einem Maximalpegel > 65dB erheblich erhöht, denn unterhalb dieses Pegels schliefen die Versuchspersonen schnell wieder ein, sodass nach 1,5 Minuten kein Unterschied zwischen durch Lärm und spontan erweckten Personen zu erkennen war. (41) Wird der Schlaf durch Lärm gestört, hat dies Einfluss das Schlafmuster (Schlaflatenzzeit und Schlaf) und auf die Schlafphasen. (42)

Dabei scheint die Schlafdauer erheblichen Einfluss auf die kardiovaskuläre Gesundheit zu haben. (43) So steht die Schlafdauer im engen Zusammenhang mit der Entstehung von Bluthochdruck (44) und Koronarerterienverkalkung (45). Wenn die Schlafdauer vor allem durch Fluglärmereignisse reduziert wird, entsteht zusätzlicher Stress im Körpers, sodass noch vor einer Aufwachreaktion im EEG ein Anstieg der Herzfrequenz beobachtet werden kann (46).

Akuter oder chronischer Schlafmangel, aber auch die Fragmentierung von Schlaf, wie sie beispielsweise durch Lärmereignisse entstehen kann, führt zu einer unzureichenden Insulinsekretion, verminderten Insulinsensitivität, (47) erhöht sowohl den Sympathikotonus als auch den morgendlichen Cortisolspiegel (48-50).

Außerdem konnte ein Zusammenhang zwischen experimenteller Schlafrestriktion und endothelialer Dysfunktion beobachtet werden. (51)

Nächtlicher Fluglärm geht zudem mit einer Erhöhung der Tagesmüdigkeit einher, was in einer polysomnographischen Studie objektiv mittels Infrarot-Pupillographie nachgewiesen werden konnte. (52)

Eine verkürzte Schlafzeit korreliert laut Beobachtungen in den USA mit einer Gewichtszunahme. Aufgrund einer Verschiebung im hormonellen Gleichgewicht zwischen Leptin und Ghrelin kommt es zu einem vermehrten Hungergefühl und zur Vermehrten Bildung von Fettzellen. (47) Eine verkürzte Schlafdauer kann außerdem ein Risikofaktor für Hypercholesterinämie sein. (53)

2.1.8. psychische Gesundheit

Ausgeprägte Auswirkungen einer chronischen Belästigung durch Verkehrslärm werden vor allem auch im psychischen Bereich beobachtet. Die Intensität der Lärmbelästigung scheint dabei mit eng mit der Anzahl ärztlich diagnostizierter Depressionen zu korrelieren. Zudem konnte bei starker chronischer Lärmbelästigung ein erhöhtes Migränerisiko dokumentiert werden (54). Ebenfalls im Rahmen der bereits oben genannten Gutenberg Gesundheitsstudie konnte das Team um Beutel einen deutlichen Zusammenhang zwischen Lärmbelästigung und dem Auftreten von Depressionen und Angsterkrankungen verzeichnen (55). Auch in anderen Studien konnte eine auf Fluglärm zurückzuführende Risikoerhöhung für Depressionen nachgewiesen werden (54, 56).

Basierend auf den Daten der HYENA und DEBATS – Studie konnte zudem herausgefunden werden, dass in Gebieten mit nächtlicher Fluglärmbelastung neben Antihypertensiva, und Antiasthmatica vor allem die Einnahme von Anxiolytika, Hypnotika und Sedativa praktiziert wird (57), was die Beobachtungen in oben beschriebenen Studien bestätigt. Bei der Untersuchung weiterer Erkrankungen mit Bluthochdruck als bedeutendem Risikofaktor ermittelten Greisler und Glaeske einen starken Zusammenhang zwischen nächtlicher Fluglärmexposition und dem Auftreten von Demenz und Morbus Alzheimer (58).

2.1.9. Entwicklungsstörungen bei Kindern

Kinder sind von Lärm ebenso betroffen wie Erwachsene. Auch, wenn sie auf laute Schallpegel weniger stark reagieren als ihre Eltern, zeigt sich eine deutliche Belästigung. (59) In Tierexperimenten konnten nachgewiesen werden, dass Fluglärm binnen kurzer Zeit zur einer Herabregulation der neuronalen NO Synthase führt (60), ein Enzym, welches auch im Gehirn vorhanden ist (61) und eine wichtige Bedeutung für die Bereiche Lernen und Gedächtnis hat (62, 63). Es konnte ein Zusammenhang zwischen Fluglärmbelastung und einer verzögerten kognitiven Entwicklung bei Kindern insbesondere einer Beeinträchtigung des Leseverständnisses gezeigt werden. (64-66) Dies deckt sich mit den Beobachtungen der NORAH-Studie, die bei einer Zunahme des Dauerschallpegels um 10dB eine Verzögerung des Lesenlernens um einen Monat ermittelte. Dabei zeigte sich, je stärker die Belastung war, desto größer war die Beeinträchtigung. Auswirkungen auf Vorläuferfähigkeiten wie Lautverarbeitung oder Hörverstehen konnten nicht nachgewiesen werden. Kinder,

die chronisch mehr Lärm ausgesetzt waren, zeigten insgesamt größere Schwierigkeiten kognitiv komplexe Tests durchzuführen (67) und eine geringere Beharrlichkeit bei herausfordernden Aufgaben. (68)

Insgesamt war die Lebensqualität der Kinder in stark lärmbelasteten Gebieten beeinträchtigt (30), nach Angaben der Eltern nahmen dort Kinder häufiger ärztlich verordnete Medikamente ein; es wurden auch häufiger Sprach- oder Sprechstörungen diagnostiziert. Lehrer in Gebieten, die durch Fluglärm belastet sind, berichteten zudem von einer erheblichen Störung des Unterrichtes durch Fluglärm. (69)

2.1.10. Fluglärmbelästigung und Auswirkungen auf die Lebensqualität

Fluglärm ist eine besondere Form von Lärm. Dieser Lärm zeichnet sich meist durch Einzelereignisse mit hohen Pegeln und dazwischen liegenden Pausen aus, während beispielsweise Straßenlärm eher ein permanentes Geräusch ist. Zudem ist der Fluglärm am Himmel nicht gut ortbar oder ausgrenzbar. (70)

In den Studien wird meist in dem Zusammenhang von Annoyance gesprochen, was übersetzt „Ärgernis“, „Verärgerung“, „Verdruss“ und „Unmut“ bedeutet. Dies ist die häufigste Reaktion einer Bevölkerung, die Umgebungslärm ausgesetzt ist. (71) Nach Guski und Koautoren beinhaltet die Reaktion auf eine Lärmbelästigung drei Elemente: die wiederholte Störung durch Lärm und daraus resultierende Verhaltensänderung, um die Störung zu minimieren, eine affektive Reaktion mit kurzfristiger kognitiver negativer Bewertung (Ärger und Bewertung der Lärmquelle) und einer langfristigen kognitiven Reaktion aus Resignation darüber, keinen Einfluss nehmen zu können. (72) Aus den Daten der HYENA-Studie konnte herausgearbeitet werden, dass in den letzten Jahren die Belästigung durch Fluglärm angestiegen ist und nicht mehr der Vorhersagekurve der EU entspricht. (73) Auch die kürzlich erschienen Ergebnisse der LIFE-adult Studie zeigen, dass besonders Fluglärm eine hohe wahrgenommene Belästigung bei einem höheren Anteil der Bevölkerung darstellt, als in denen von der WHO angenommen Kurven (74). In dem Skript „Burden of Disease from Environmental Noise“ kalkulierten Fritschi und Mitautoren, dass der Bevölkerung europäischer Stadtgebiete ca. 654 000 DALYs (disease-adjusted life years) aufgrund lärminduzierter Annoyance verloren gehen. (75) An der Stelle bedeutsam ist eine Studie aus Harvard, die nachweisen konnte, dass eine

emotionale Stressreaktion auf Straßen- und Fluglärm zu einer systemischen Entzündungsreaktion mit arterieller Gefäßentzündung und daraus resultierend zu mehr Herz-Kreislauf-Ereignissen führen kann. (76)

2.1.11. Vaskuläre Funktion und oxidativer Stress

In einer Tierstudie konnten Münzel et.al zeigen, dass in Mäusen, die vier Tage Fluglärm ausgesetzt waren, die Blutplasmakonzentrationen von Katecholaminen, insbesondere Noradrenalin und Dopamin, Adrenalin nur tendenziell, sowie Angiotensin II deutlich anstiegen. Zudem konnte beobachtet werden, dass es unter Lärm zu einer signifikanten Abschwächung der Acetylcholin- induzierten Relaxation der Aorta kam. Im Gegenzug kam es zu einer Sensitivierung der Aorta gegenüber Noradrenalin und ET-1-vermittelter Vasokonstriktion. Zusätzlich kam es zu einem Rückgang der vaskulären NO-Produktion und damit einhergehend zu einer endothelialen Dysfunktion bereits nach einer Lärmexposition von 24 Stunden. (77) In einer Folgestudie konnte gezeigt werden, dass insbesondere simulierter nächtlicher Fluglärm mit oxidativem Stress sowie Neuroinflammation im Gehirn assoziiert war. Es kam damit einhergehend zu systemischen Entzündungsreaktionen, Bildung freier Radikale in den Gefäßen bis hin zur daraus resultierenden endothelialen Dysfunktion (78). Zusätzlich konnte in dieser Studie demonstriert werden, dass nächtlicher Lärm zu einer vermehrten endothelialen ROS-Produktion (reaktive Sauerstoffspezies) in der Aorta führte. Stark erhöhte oder verminderte ROS-Spiegel führen zu einer pathologischen Reaktion im Endothel bis hin zum Zelltod. (79, 80) Endotheliale Dysfunktion konnte im Tierversuch wie auch beim Menschen als Reaktion auf Umweltstress beobachtet und als wichtiger Baustein in der Entwicklung stressbedingter kardiovaskulärer Erkrankungen erkannt werden. (81) Die Steifigkeit der Gefäße erweist sich zudem als zuverlässiger Vorhersagewert für die Gesamtmortalität. (82) Die beobachtete Dysfunktion oder das Absterben von Endothelzellen kann eine Störung der Gefäßbarriere, eine Gefäßverengung und diastolische Dysfunktion verursachen; es kann zu Proliferation und Migration glatter Gefäßmuskelzellen, Entzündungsreaktionen und Thrombosen kommen, was eng mit dem Fortschreiten verschiedener Erkrankungen wie Atherosklerose, Bluthochdruck, koronare Herzkrankheit, ischämischer Schlaganfall, akutem Lungenversagen, akutem Nierenversagen, diabetischer Retinopathie und Alzheimer-Krankheit einhergeht. (80) In einer tierexperimentellen Studie konnte zuletzt die direkten

Auswirkungen von Fluglärm auf das Plasmaproteom, das Lipidom, die zerebrale mikrovaskuläre Funktion und Leukozyten-Rekrutierung in die Mikrogefäße nachgewiesen werden. Die Beobachtungen zeigten dabei, dass es aufgrund der Beeinträchtigung des NO-Signalwegs zu einer Adhäsion von Thrombozyten und Leukozyten am Endothel kommt, die Blutviskosität reduziert wird, was wiederum den Blutfluss reduziert und im Zusammenspiel mit dem über die Akut-Phase-Reaktion vermittelten verringerten Gefäßdurchmesser letztlich zu einer Stase und einem Gefäßverschluss führen kann. (83)

2.1.12. Sonstige Auswirkungen auf die körperliche Gesundheit.

Eine Belästigung durch Lärm führt bei chronisch starker Belästigung epidemiologisch zu einem erhöhten allgemeinen Gesundheitsrisiko (54), vermehrten Erkrankungen des Atemsystems (54), einer Zunahme arthritischer Beschwerden und begünstigt die Entwicklung von Diabetes Typ II (84) Es wurde nachgewiesen, dass insbesondere Fluglärm im engen Zusammenhang mit Übergewicht (6) und Vergrößerung des Taillenumfangs (85) steht.

2.2. Kardiovaskuläre Risikofaktoren

Das Vorhandensein bestimmter Risikofaktoren erhöht das Risiko, an kardiovaskulären Erkrankungen wie koronarer Herzerkrankung, Herzinfarkt, Schlaganfall oder pAVK zu erkranken. Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren zählen als nicht beeinflussbare Faktoren eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen, männliches Geschlecht (86) und das Alter. Hinzukommen beeinflussbare Faktoren wie arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Dyslipoproteinämie, Nikotinabusus, Bewegungsmangel und Übergewicht. (87) Die Entstehung von Atherosklerose, was als Hauptursache einer koronaren Herzerkrankung gesehen wird, begünstigen zudem eine Lipoprotein -(a)- Erhöhung, ein erniedrigtes HDL-Cholesterin, Hyperhomozysteinämie, Hypertriglyzeridämie und eine gestörte Schilddrüsenhomöostase. (88) Vor allem bei erwachsenen Frauen ist zudem ein Zusammenhang zwischen Hyperurikämie und dem Auftreten koronarer Erkrankungen beobachtet worden. (89) Auch die Zahnmedizin beschäftigt sich bisweilen mit kardialen Erkrankungen, sodass zahnärztliche Kollegen Parodontitis als Risikofaktor für KHK benannt. (90)

Bereits 1957 beschrieben E. Weiss und seine Kollegen einen Zusammenhang zwischen akuter psychischer Belastung und dem Auftreten von koronarer Verschlusskrankheit. (91) Inzwischen wurden in vielerlei Studien der Einfluss psychischer Erkrankungen als Risikofaktoren für koronare Erkrankungen gezeigt. Depressionen wurden in mehreren Studien als Risikofaktoren für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung, sowie Myokardinfarkte herausgearbeitet. (92-94) Personen mit Generalisierter Angststörung weisen nach Studienergebnissen ein 62% höheres Risiko auf, an einer solchen zu erkranken, als Gesunde. (95) Fang et al. konnte in der MEDEA-Studie (Multicenter Munich Examination of Delay in Patients Experiencing Acute Myocardial Infarction) ebenfalls einen Zusammenhang zwischen psychischen Erkrankungen, insbesondere Generalisierter Angststörung, und der Auftretenswahrscheinlichkeit eines Herzinfarktes beobachten. (96) Angst im Allgemeinen ist mit einer signifikant höheren kardiovaskulären Mortalität verknüpft. (97) Wie sehr Stress sich auf die kardiovaskuläre Gesundheit auswirkt, zeigt auch eine Studie von Virtanen und Kollegen, in der ein leichter Zusammenhang zwischen wahrgenommener Arbeitsplatzunsicherheit und dem Auftreten einer koronaren Herzerkrankung zu beobachten ist. (98) Einsamkeit und soziale Isolation erhöhen gleichermaßen das Risiko eine KHK zu entwickeln. (99)

2.3. Echokardiographie

Die Echokardiographie ist im Fachgebiet der Kardiologie die wichtigste nichtinvasive Diagnosemethode. Sie weist keine bekannten Nebenwirkungen auf, hat eine große Verfügbarkeit, ist dabei kostengünstig, hoch effizient und kann bei einer Vielzahl an Fragestellungen eingesetzt werden. (100)

Nach den Richtlinien zur Echokardiographie von 2011 gibt es gut erforschte Indikationsstellungen zur Anwendung dieser Technik. Diese umfassen u.a.:

- Symptome, bei denen eine kardiale Ursache vermutet wird
- die Beurteilung angeborener Herzfehler
- die Evaluation von Klappenstenosen oder – Insuffizienzen
- die Kontrollen von Klappenprothesen
- den Verdacht auf Endokarditis
- Untersuchungen nach einem Thoraxtrauma

- die Diagnosestellung einer Lungenarterienembolie und Überwachung der Therapie
- Dyspnoe oder Hypoxämie unklarer Genese
- Myokardischämie/-infarkt, sowie die Bewertung der ventrikulären Funktion nach Infarkt
- Hypotension oder hämodynamische Instabilität unklarer Genese
- pulmonale Hypertension
- Beurteilung der Ventrikelfunktion
- Untersuchung bei Arrhythmien
- unklare Benommenheit/Präsynkopen/Synkopen
- Verdacht auf Raumforderungen
- Evaluierung von Erkrankungen des Perikards
- Untersuchungen der aufsteigenden Aorta auf bspw. Aneurysmen, Dissektionen
- bei genetischen Erkrankungen mit einer Prädisposition für solche Erscheinungen (z.B. Marfan-Syndrom)
- bei Schrittmacher-, Defi-, und Resynchronisationsgeräten
- bei Herztransplantation
- bei Kardiomyopathien
- in bestimmten Situationen auch perioperativ. (101)

Dabei bietet diese Untersuchungsmethode auch die Auswahl zwischen einer Untersuchung in Ruhe oder unter Belastung (Stress-Echokardiographie), wofür es weitere zahlreiche Fragestellungen gibt.

Eine umfassende Echokardiographie besteht heutzutage neben der Quantifizierung der Kammergröße und -funktion auch aus einer genauen Untersuchung des linken Ventrikels inklusive dessen Füllungsdruck, einschließlich der diastolischen Funktion, des linken Atriums, dem geschätzten Füllungsdruck des linken Ventrikels, der Aortenwurzel, des rechten Ventrikels und des rechten Atriums, der Vena cava inferior, der vier Klappen inklusive Beschreibung des Erscheinungsbildes, sowie einer möglichen Stenose oder einer Insuffizienz. (102) Zur Beurteilung all dieser Punkte bedarfs es verschiedenster Techniken: zweidimensionalen Doppler, Farbflussbildgebung, M-Mode, myokardiale Bildgebung mittels gepulsten Doppler (pulsed-wave-Doppler), sowie kontinuierlichen Doppler (continuous-wave) und Gewebedoppler (tissue Doppler), der dazu dient, an bestimmten Regionen oder Strukturen die Myokardbewegung

und deren Geschwindigkeit zu bestimmen. (103) Mit Hilfe von Speckle-Tracking, das mit den im Ultraschall als gesprenkelten Strukturen (Speckles) arbeitet, womit schließlich die Dehnung und Dehnungsrate für die Bewegungen des Herzmuskels in alle Richtungen berechnet werden können, ist es möglich, globale und regionale Wandbewegungsstörungen zu detektieren. (104) Eine weitere Errungenschaft der letzten Jahre ist die Option der 3D-Rekonstruktion und daraus hergeleitet die Echtzeitwiedergabe (4D) des Herzens. Dadurch besteht die Möglichkeit, kardiale Strukturen aus jedem beliebigen räumlichen Blickwinkel darzustellen. Je nach klinischer Fragestellung kann die Verarbeitung der Daten durch spezielle Software auch im Nachgang der Untersuchung erfolgen. (105)

3. Material und Methoden

3.1. Studiendesign

Die vorliegende Ausarbeitung ist Bestandteil der doppel-blinden, randomisierten cross-over Studie „FluG-Prime-LEVEL“ (Kurztitel: Fluglärm und Gefäßfunktion bei unterschiedlichen Spitzenpegeln). Sie folgt im Aufbau den beiden Vorgängerstudien „FluG-Risiko-“ (8) und der „FluG-Studie“(7).

Die FluG-Risiko-Studie untersuchte vorrangig die Auswirkung von Fluglärm auf die Endothelfunktion, sowie den Blutdruck gesunder Probanden, während die Flug-Risiko-Studie (8) sich mit kardiovaskulären Risikopatienten beschäftigte.

Ziel der aktuellen Studie bestand darin, die unterschiedlichen Effekte einer Lärmexposition von gleichen mittlere Schalldruckpegel, aber unterschiedlicher Anzahl an Lärmereignissen und unterschiedlichen Spitzenschalldruckpegeln auf die vaskuläre und myokardiale Funktion, sowie die damit verbundenen Beeinträchtigungen zu untersuchen.

Eine Subpopulation der Studie von insgesamt sieben Personen erhielt nach durchlebter Versuchsnacht und abgeschlossenen Untersuchungen 2g Vitamin C oral. Anschließend fanden sich die Probanden zwei Stunden nach Einnahme zu einer erneuten FMD-Messung im Studienzentrum ein.

Die hier vorgestellte Arbeit wurde in der Zeit zwischen Juli 2016 und Januar 2018 an der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die Studie wurde größtenteils aus Eigenmitteln finanziert, unterstützt durch die Deutsche Herzstiftung und die Stiftung

Mainzer Herz, sowie die Robert-Müller-Stiftung. Zusätzliche Unterstützung erfuhr sie durch das Deutsche Zentrum für Herz-Kreislaufforschung (DZHK), die Kollegen der Gutenberg Gesundheitsstudie GHS), das Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik Mainz (IMBEI) sowie das Zentrum für translationale vaskuläre Biologie (CTVB).

Ein positives Votum der Ethik-Kommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz, sowie eine entsprechende Registrierung (DRKS00010670) lag vor Studienbeginn vor.

3.2. Studienpopulation

Die Teilnahme an der Studie erfolgte freiwillig nach einer ausführlichen persönlichen Aufklärung im Studienzentrum. Jeder Proband bekam bereits im Vorfeld eine detaillierte Studieninformation zugesandt, welche vor Ort intensiv besprochen wurde. Nach Einwilligung zur Teilnahme erhielt der Proband eine Kopie seiner unterschriebenen Einverständniserklärung. Ein Abbruch der Teilnahme seitens der Teilnehmer war jederzeit ohne Angabe von Gründen möglich.

Bei vollständiger Studienteilnahme erhielten die Probanden eine Aufwandsentschädigung von € 100. Wurde die Studie vorzeitig abgebrochen, so wurden für die Eingangsuntersuchung € 10 und für jede absolvierte Nacht € 30 ausgezahlt. Die Zahlung erfolgte nach Beendigung der Studienteilnahme.

3.2.1. Einschlusskriterien

Gesucht wurden Männer und Frauen, die zwischen 30 und 75 Jahren alt waren. Bei diesen Personen sollte eine manifeste kardiovaskuläre Erkrankung (KHK oder pAVK) vorliegen oder ein erhöhtes Risiko von > 10% nach Framingham (106) in den nächsten 10 Jahren an einer solchen zu erkranken. Grundvoraussetzung für eine Teilnahme war ein Wohnort ohne relevante nächtliche Lärmbelastung mit einem nächtlichen Schalldruckpegel < 45dB. Um dies sicherzustellen, wurde bereits beim ersten Telefonkontakt die Wohnungsadresse mit dem Geografischen Informationssystem der Stadt Mainz (107) und der Lärmkartierung Rheinland-Pfalz für Straßenlärm (108) sowie den Fluglärmkarten für die Umgebung des Frankfurter Flughafens abgeglichen. Diese Lärmkonturenkarten (siehe auch Abbildung 1)

zeigten eine Prognose der Betriebsrichtung Ost für den Zeitbereich Nacht (22-06Uhr) für das Jahr 2020 basierend auf der Anleitung zur Berechnung von Lärmschutzbereichen vom 19.11.2008 (AzB08). (109)

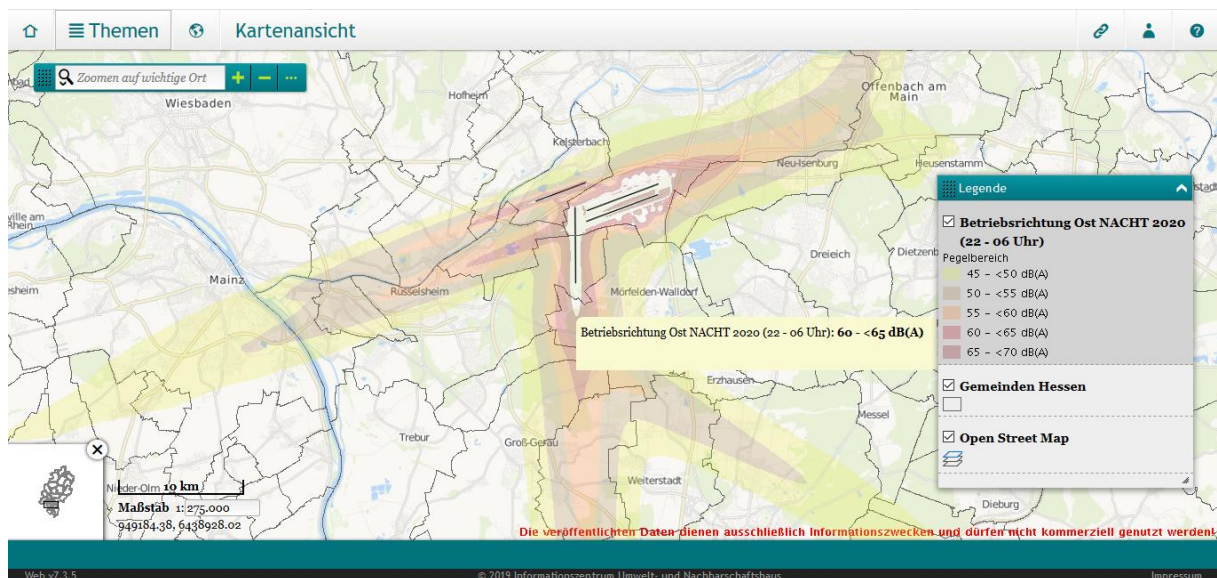


Abbildung 1: Fluglärmschutzbereichskarte für die Region um den Frankfurter Flughafen. Dargestellt ist ein Ausschnitt aus der Fluglärmschutzbereichskarte mit der Hochrechnung für die nächtliche Fluglärmbelastung im Jahr 2020 bei Betriebsrichtung Ost. Der Cursor ruht auf einem rot schraffierten Bereich, für den sich das Dialogfeld mit dem genauen Schallpegel von 60 - <65 dB(A) geöffnet hat.

3.2.2. Ausschlusskriterien

Die Kriterien sind so gewählt worden, dass die Sicherheit der Probanden zu jeder Zeit im Vordergrund stand. Weiterhin sollte ein Einfluss auf die Endothelfunktion möglichst nicht auf externe Faktoren, sondern auf die unterschiedlichen Fluglärm-Muster der Studie zurückzuführen sein. Auch körperliche Einflussfaktoren, sowie politische Motivation sollten durch die Kriterien vermieden werden.

Probanden, deren kardiovaskuläre Erkrankung so gravierend war, dass sie an einer instabilen KHK litten, sie einen Herzinfarkt oder Schlaganfall vor drei Monaten erlitten hatten, oder innerhalb der letzten vier Wochen stationär im Krankenhaus gewesen waren, wurden von der Teilnahme ausgeschlossen. Eine unbehandelte Hypertonie verhinderte ebenso die Teilnahme wie hypertensive Notfälle in der Vergangenheit. Zu einem Ausschluss führten ebenfalls myokardiale Besonderheiten wie schwere Klappenvitien, eine stark reduzierte Ejektionsfraktion, supraventrikuläre Tachykardien mit einer Frequenz > 120/min oder eine anhaltende ventrikuläre Tachykardie. Es konnten keine Probanden eingeschlossen werden, die an einem altersadjustierten Hörverlust von mehr als 30 Dezibel litten. Daher wurde bei jeder Eingangsuntersuchung ein Hörtest (110) mit den potenziellen Teilnehmern

durchgeführt.

Um teilnehmen zu können, durften die Probanden weder eine Veränderung ihres Medikamentenplanes innerhalb der letzten vier Wochen erfahren haben, noch durften sie Nitrate einnehmen. Calciumkanalantagonisten mussten 24 Stunden vor Studienteilnahme pausiert werden.

Immanent wichtig für die Untersuchung der FMD war die die Tatsache, dass die Teilnehmenden keine Gefäß-Anomalien, Shunts oder Lymphödeme aufwiesen. Schwangeren war die Teilnahme an der Studie verboten.

Selbstverständlich durften Fluglärmgegner, Airline-Mitarbeiter und Lobbyisten nicht teilnehmen. Die Einstellung zu Fluglärm wurde diesbezüglich in einem separaten Fragebogen eruiert. Damit die Beobachtung der Schlafqualität von anderen Faktoren ungetrübt blieb, wurden Probanden mit obstruktiven Schlafapnoe Syndrom (OSAS), Schichtarbeit, durchschnittlich weniger als sechs Stunden Schlaf, regelmäßiger Einnahme von Schlafmitteln, sowie bekannter Epilepsie oder anderen neurologischen bzw. psychischen Erkrankungen (z.B. Depression), die den Schlaf negativ beeinflussen, nicht zugelassen.

Die normale Schlafqualität wurde anhand des Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) (111) in dem Vorbereitungsgespräch ermittelt. Ein Ergebnis von > 10 Punkten schloss die Teilnahme aus. Mittels Berliner Fragebogen (112) wurden auch bisher nicht diagnostizierte OSAS versucht zu ermitteln. Mit Hilfe des Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) (113) wurden die Studieninteressenten auf eine mögliche psychische Erkrankung getestet. Zusätzlich wurden anhand des Fragebogens zum Chronotypus (MCTQ) (114) mögliche Besonderheiten im Schlafrhythmus erfragt und die Teilnahmebedingungen entsprechend angepasst. Ein Proband, der potenziell eher spät zu Bett geht, wurde beispielsweise entsprechend spät für die Untersuchung am Folgetag terminiert.

3.2.3. Fallzahl

Zur Berechnung der Stichprobengröße wurde ein ähnliches Wirkmuster wie in der „FluG“-Studie und eine Korrelation von 0,97 für individuelle Bedingungen angenommen. Bei einem Signifikanzniveau von 5% und einer statistischen Power von 80% errechnete sich daraus eine Gesamtstichprobe von 104 Probanden. Nach der Untersuchung von 70 Probanden war eine Zwischenauswertung vorgesehen. Bei dieser Interimsanalyse konnten bereits die primären Fragestellungen beantwortet

werden, sodass sie nicht weiter fortgeführt wurde. (Peto-Grenze $p < 0,001$)

Die Studie wäre zwischenzeitlich abgebrochen worden, wenn die Datenqualität für eine Analyse nicht ausgereicht hätte.

3.3. Rekrutierung

Die Rekrutierung erfolgte größtenteils über Poster und Handzettel an öffentlichen Orten mit einer erwarteten hohen Frequentierung des gewünschten Kollektivs, wie z.B. in Arztpraxen, Herzsportgruppen, der Stadtbibliothek etc. Potenzielle Teilnehmer wurden außerdem während ihres Besuchs in der Poliklinik und der in der Privatsprechstunde des Zentrums für Kardiologie der Universitätsmedizin Mainz nach ihrer ambulanten Behandlung von den betreuenden Ärzten direkt angesprochen und nach Einverständnis im Anschluss kontaktiert. Zudem wurde eine Anzeige in der Allgemeinen Zeitung, einer lokalen Tageszeitung, geschaltet. Ein Aufruf zur Studienteilnahme erfolgte ebenfalls über die Internet- und Facebookseite der Stiftung Mainzer Herz. Kurzzeitig lief eine Anzeige auf der Internetplattform ebay-Kleinanzeigen.

Im Anschluss an Patienteninformationsveranstaltungen des Zentrums für Kardiologie wurde stets an einem eigenen Informationstand über die Studie aufgeklärt und Interessenten konnten ihre persönlichen Daten hinterlassen, um im Verlauf telefonisch kontaktiert zu werden.

Teilnehmer aus der vorhergegangenen „Flug-Risiko“-Studie wurden schriftlich und telefonisch über die eine mögliche erneute Teilnahme an einer Fluglärm-Studie informiert.

Im Falle eines unvollständigen Datensatzes im Verlauf der Studie im Hinblick auf die primäre Fragestellung, sei es durch technische Probleme oder probandenbezogene Faktoren, wurde eine Wiederholung der entsprechenden Nacht zur Komplementierung der Daten angestrebt. War dieses Vorgehen nicht möglich, oder hätte es zu einem Verstoß gegen das Studiendesign geführt, wurden die Teilnehmer so lange ersetzt, bis die entsprechende Teilnehmeranzahl erreicht war.

3.4. Randomisierung und Verblindung

Mit Hilfe der Internetseite <http://randomization.com/> (115) erstellte der Studienleiter, der keinen Probandenkontakt hatte, eine randomisierte Liste. Basierend auf dieser

Liste wurden für jeden Probanden drei digitale Ordner mit der jeweiligen Datei für die entsprechende Untersuchungsnacht erstellt. Dabei enthielten zwei Dateien ein jeweils unterschiedliches Geräuschemuster, die dritte Datei diente als Kontrollnacht. Die Dateinamen enthielten dabei keine Information zum vorliegenden Geräuschemuster, sondern waren lediglich mit der Nummerierung Nacht 1 bis 3 versehen. Die Mitarbeiter der Studie, die im Kontakt zu den Teilnehmern standen, wählten am Computer chronologisch die Dateien nach den Versuchsnächten der Probanden aus und übertrugen diese auf einen beschrifteten USB-Stick. Dieser diente zum Abspielen der Datei auf einem tragbaren Abspielgerät. Die Geräuschemuster wiesen allesamt die gleiche Länge auf und starteten alle mit einem Eichton, gefolgt von 45 Minuten Stille, sodass selbst bei der Einweisung der Probanden auf die Geräte mit einem möglichen kurzen Anspielen der Datei das Geräuschemuster nicht aufgedeckt werden konnte. So war eine doppelte Verblindung gesichert.

Die Teilnehmer wurden angewiesen, bei Rückkehr in das Studienzentrum nach der Versuchsnacht keine Angaben bezüglich des Lärms zu geben, außer in Form des Fragebogens, der, wie auch die Aufzeichnungen der SOMNOWatch und des Schallpegelmessgerätes, erst nach Abschluss der Studienteilnahme des jeweiligen Probanden ausgewertet wurden. Auf diese Weise war eine unvoreingenommene Untersuchung der Teilnehmer nach den Versuchsnächten durch das Studienpersonal gewährleistet.

3.5. Dokumentation und Probenlagerung

Die erhobenen Daten wurden unter dem jeweiligen Studienpseudonym der Teilnehmer mithilfe einer Microsoft® Excel® - Tabelle erfasst. Die Kontaktdaten wurden in einer separaten Liste verwaltet. Die entsprechenden Dateien wurden auf sicheren Servern des Zentrums für Kardiologie gespeichert. Eine Sicherungskopie wurde auf einer Festplatte erstellt, die in einem abschließbaren Schrank im Studienzentrum aufbewahrt wurde. Zum Transport der Echokardiographie-Daten vom Untersuchungsort zum Studien-PC wurde ein USB-Stick verwendet, auf dem die Dateien nach vollzogener Übertragung direkt gelöscht wurden.

Die ausgefüllten Fragebögen, sowie die Ausdrucke der Untersuchungs Nächte wurden anonymisiert in Ordnern abgeheftet, die ebenfalls im Studienzentrum aufbewahrt wurden. Die Einwilligungserklärungen wurden ebenfalls in Ordner

einsortiert und im Studienzentrum verwahrt.

Die Teilnehmer willigten ein, dass ein Teil der Blutproben, mit dem jeweiligen Studienpseudonym gekennzeichnet, zwecks späterer Analysen in einem Tiefkühlschrank im Studienzentrum aufbewahrt werden durfte. Darüber hinaus umfasste die Einwilligung eine Weitergabe der pseudonymisierten Daten zur wissenschaftlichen Auswertung an Dritte.

Nach vollständiger Auswertung der Daten und Durchführung der ausstehenden Blutuntersuchungen werden alle Daten sowie Proben vernichtet.

3.6. Studiendurchführung

3.6.1. Ablauf

Die Studie war so konzipiert, dass der größte Anteil der Durchführung in den eigenen vier Wänden der Probanden stattfand. Mit den nötigen Geräten ausgestattet, schliefen die Probanden die insgesamt drei Versuchsnächte im eigenen Schlafzimmer. In zwei Nächten erfolgte eine Exposition von Fluggeräuschen mit jeweils unterschiedlicher Anzahl an Ereignissen und unterschiedlichen Spitzenpegeln. Die dritte Nacht diente als Kontrollnacht ohne Lärmexposition. Nach jeder Versuchsnacht stellten sich die Teilnehmer morgens zu den Untersuchungen im Studienzentrum vor.

Es wurde angestrebt die Versuchsnächte immer am gleichen Wochentag und die jeweilige Untersuchung immer um dieselbe Uhrzeit durchzuführen. Besonders bei Berufstätigen war diese Maßnahme wichtig, um zu verhindern, dass freie Tage oder Wochenenden den Tagesablauf und die Schlafgewohnheiten veränderten. War dies nicht möglich, sollten jedoch mindesten drei Nächte zwischen den einzelnen Versuchsnächten liegen, um sicherzugehen, dass mögliche Effekte der vorangegangenen Nacht die aktuellen Werte nicht verfälschten.

Eine Ausnahme bildeten prämenopausale Teilnehmerinnen. Hier wurden die Termine möglichst genau immer auf den gleichen Zyklustag gelegt, um zyklusbedingte hormonelle Einflussfaktoren so gering wie möglich zu halten.

Nach Einholen des Einverständnisses zur Kontaktaufnahme erfolgte zunächst ein Telefoninterview, bei dem mittels einer Checkliste der Ein- und Ausschlusskriterien eine Vorauswahl getroffen wurde, um den Probanden ggf. eine Anreise in das Studienzentrum zu ersparen. Erfüllte ein Proband die Einschlusskriterien, erhielt er

bereits am Telefon eine kurze Aufklärung über den Ablauf der Studie und anschließend auf Wunsch detaillierte Studieninformationen via E-Mail oder Post zugesandt. Bei Zustimmung zur Teilnahme erfolgte eine Terminvereinbarung möglichst im Vorfeld für alle Folgetermine, angepasst an die Wegstrecke und Schlafgewohnheiten der Probanden.

3.6.2. Studiensynopse

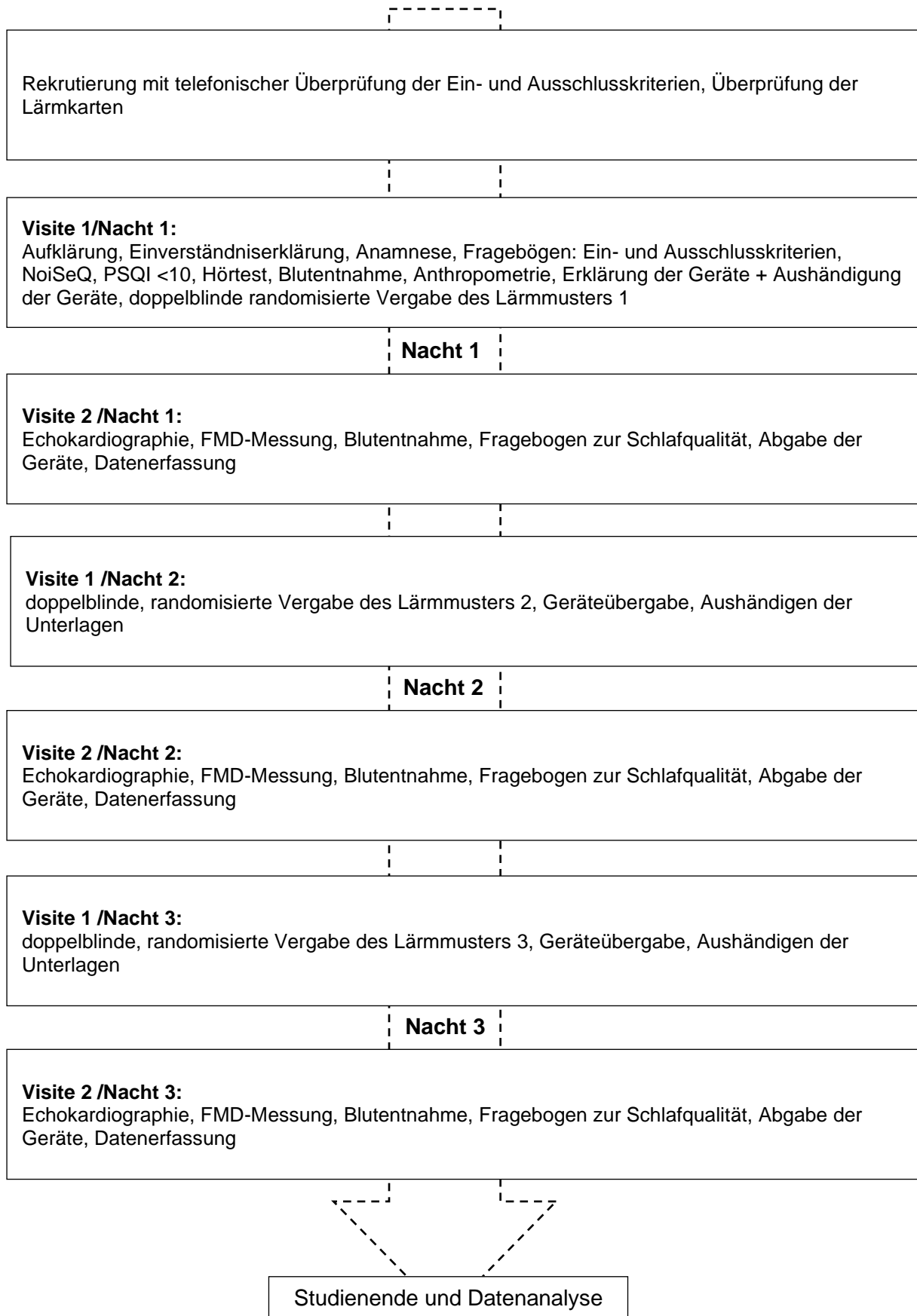


Abbildung 2: Studiensynopse

3.6.3. Eingangsuntersuchung: Visite 1/Nacht 1

Der erste Termin fand im Studienzentrum nach einem ausgiebigen Telefongespräch statt. An diesem Screeningtermin wurde der Studienablauf besprochen, offene Fragen seitens der Teilnehmer geklärt, sowie die Einverständniserklärung unterschrieben. Im Anschluss wurde das Gehör anhand halbautomatischer Audiometrie computerbasiert mittels der Internetseite http://lloydhearingaid.com/shopping/audiogram_steps.asp getestet.

Es erfolgte eine Anamnese, sowie eine orientierende körperliche Untersuchung mit Bestimmung des Ruheblutdrucks, Herzfrequenz, der Größe, des Gewichts, der Körpertemperatur und der ersten Blutentnahme.

Die Außentemperatur, sowie die Luftfeuchtigkeit wurden mittels der Online-Wetterdaten des Instituts für Physik der Atmosphäre der Johannes Gutenberg-Universität Mainz (116) ermittelt.

Anhand von Fragebögen wurden die Ein- und Ausschlusskriterien dokumentiert. Zu diesem Zweck wurden folgende Fragebögen verwendet:

- | | |
|---|-----------------------------------|
| • Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) | Schlafqualität |
| • Berliner Fragebogen | Hinweis auf OSAS |
| • M.I.N.I. | Hinweis auf psychische Erkrankung |
| • NoiSeQ | Geräuschempfindlichkeit |
| • „Erfahrungen mit Fluglärm“ | Einstellung zu Fluglärm |

Nach Überprüfung des Teilnehmerprofils mit den Studienanforderungen an die Probanden erfolgte die Berechnung des 10 Jahres-Risiko nach Framingham (117) mit einem Onlinerechner (118).

Sprachen alle Kriterien für eine Teilnahme, wurden nun dem Probanden die Geräte, die er in einem Koffer-Trolley verpackt mit nach Hause nehmen sollte, ausgehändigt. Dazu gehörten:

- ein Blutdruckmessgerät
- ein Schallpegelmessgerät
- eine SOMNOWatch plus™
- ein mobiles Abspielgerät
- ein zuvor vorbereiteter USB-Stick mit dem entsprechenden Geräuschemuster

Des Weiteren erhielt der Proband weitere Fragebögen zur Bearbeitung zu Hause:

- Abend- und Morgenprotokoll
- Fragebogen zur Schlafqualität
- Fragebogen zum Chronotypus der Berliner Charité, basierend auf dem Munich ChronoType Questionnaire (MCTQ) (114)

Jeder Teilnehmer erhielt eine genaue und auf ihn persönlich abgestimmte Einweisung auf die Geräte. Zudem wurden zu jeder Versuchsnacht eine Anleitung mit Erklärungen und Bildern zum Versuchsaufbau sowie einer Notfallnummer bei Unklarheiten ausgehändigt.

3.6.4. Versuchsnacht

Die Versuchsnächte 1-3 waren vom Ablauf identisch. Der Teilnehmer war angewiesen worden, in den Versuchsnächten nicht zu rauchen, weder Alkohol noch einschläffördernde Mittel einzunehmen und zur gewohnten Zeit in das Bett zu gehen. Türen und Fenster sollten nachts geschlossen bleiben, um möglichen Umgebungslärm zu verringern. Die Geräte wurden entsprechend der Anleitung aufgebaut und die SOMNOwatch plus™ angelegt. Vor dem Zubettgehen wurde das Abendprotokoll ausgefüllt, der Blutdruck gemessen und dokumentiert. Die Lärmsimulation wurde gestartet und der Proband begab sich in sein Bett.

Am darauffolgenden Morgen wurde erneut der Blutdruck gemessen und notiert. Darauf konnte die SOMNOwatch plus™ abgelegt und die Geräte abgebaut werden. Das Morgenprotokoll und der Fragebogen zur Schlafqualität wurden ausgefüllt. Morgens war der Proband angewiesen, nüchtern zu bleiben, keinen Kaffee zu trinken, nicht zu rauchen und keinen sportlichen Betätigungen durchzuführen. Es war auch nicht erlaubt, mit dem Fahrrad den Weg in das Studienzentrum zurückzulegen. Zur vereinbarten Uhrzeit kehrte der Proband mit den Geräten in das Studienzentrum zurück.

3.6.5. Der Folgemorgen: Visite 2

Im Studienzentrum lief die Reihenfolge der Untersuchungen bei jedem Probanden möglichst immer gleich ab. Zuerst wurde die Echokardiographie durchgeführt, im Anschluss die FMD-Messung und Blutentnahme. Die ausgefüllten Protokolle und der

Fragebogen zur Schlafqualität wurden mitsamt den Geräten abgegeben. Wie tags zuvor wurden die Wetterdaten erneut erhoben. Die Daten des Schallpegelmessgerätes und der SOMNOWatch plus™ wurden auf dem Computer gesichert, die Unterlagen einsortiert. Erst nach vollständiger Durchführung aller Nächte eines Probanden wurden die Daten ausgewertet.

3.6.6. Die Geräteübergabe: Visite 1/Nacht 2-3

Vor den Versuchsnächten 2 und 3 fanden sich die Teilnehmer zur erneuten Geräteübergabe im Studienzentrum ein. Es erfolgte die Vergabe des jeweiligen Lärmusters und das Aushändigen neuer Abend- und Morgenprotokolle, sowie des Fragebogens zur Schlafqualität. Dieser kurze Kontakt wurde genutzt, um eventuell entstandene Fragen seitens der Teilnehmer zu klären und nochmals an die Teilnahmebedingungen wie z.B. das Alkohol- und Rauchverbot, Nüchternheit am Morgen usw. hinzuweisen.

3.7. Lärmsimulation

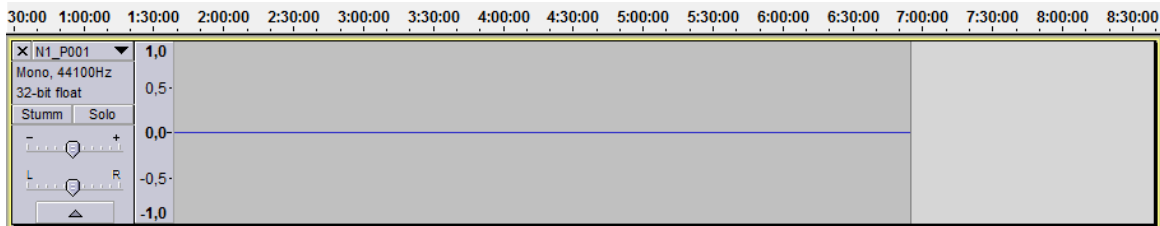
3.7.1. Lärmuster

Insgesamt waren zwei Geräuschmuster mit Fluglärm und ein Kontrollmuster erstellt worden. Jedes der drei Muster startete mit einem Eichton, woraufhin 39 Minuten Stille folgten, um es den Probanden zu ermöglichen einzuschlafen.

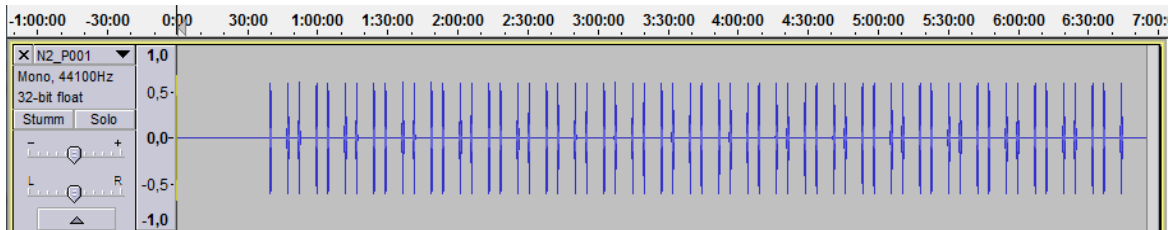
Das Lärmuster Noise 60 enthielt sich wiederholende Fluglärmgeräusche mit sich abwechselnd ca. 4 Minuten und fast 7 Minuten andauernden Ruhephasen. Der maximale Schallpegel während dieser Simulation betrug zwischen 60 und 65 dB(A). Insgesamt umfasste sie einen Zeitrahmen von 5 Stunden und 56 Minuten. Ein Lärmereignis dauerte 32 Sekunden.

Das Lärmuster Noise 120 beinhaltete entsprechend 120 Lärmereignisse auf sechs Stunden verteilt und einen maximalen Schallpegel von 50-55 dB(A). Die einzelnen Ereignisse wiesen eine Länge von 28 Sekunden auf. Die Ruhepause betrug 1,5 Minuten und 3 Minuten 38 Sekunden im Wechsel. Der durchschnittliche Schalldruckpegel bei beiden Geräuschmuster war annähernd gleich und betrug etwa 43,4 dB(A) bei einem Hintergrundrauschen von ca. 30 dB(A). Die Berechnung des energieäquivalenten Dauerschallpegels (Leq) erfolgte nach der DIN 45643:2011-02, einer Norm zur Messung und Beurteilung von Fluggeräuschen.

Kontrollnacht:



Lärmuster Noise 60:



Lärmuster Noise 120:

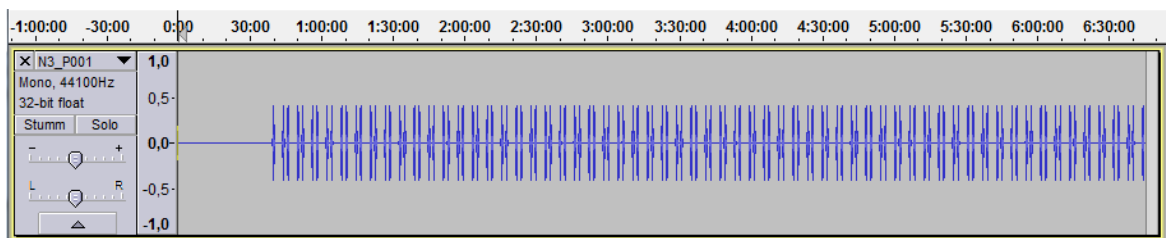


Abbildung 3: graphische Darstellung der Simulationsgeräusche

Hier werden die einzelnen Geräuschmuster schematisch mit dem Programm Audacity Version 2.1.0 dargestellt. Der Eichton befindet sich jeweils auf der 0:00 Linie.

3.7.2. Abspielgerät

Die einzelnen Lärmdateien wurden vor der jeweiligen Studiennacht verblindet und randomisiert auf einen USB-Stick transferiert. Die Wiedergabe im Schlafzimmer der Probanden erfolgte mit einem tragbaren Audioabspielgerät (Personal Audio System, Sony). Das Abspielgerät wurde am Fußende des Bettes in ca. einem Meter Höhe aufgestellt.

3.7.3. Tonaudiometrie

Um nachvollziehen zu können, welche Hintergrundgeräusche bei den Probanden vorlagen und um eine Kontrolle zu haben, ob die Lärmsimulation tatsächlich stattgefunden hat, wurden die Versuchsnächte mit dem Schallpegelmessgerät Integrierender Schallpegelmessgerät und Datenlogger von Extech oder dem CEL-200 Series Digital Sound Level Meters von Casella aufgezeichnet. Dabei wurde lediglich ein Schallpegel zu einem Zeitpunkt festgehalten, es erfolgte keine akustische

Überwachung der Probanden, sodass deren Privatsphäre gewahrt wurde. Das Schallpegelmessgerät wurde auf Höhe des Kopfes, im besten Falle auf einem Nachttisch, im Abstand von zwei Metern zum Abspielgerät platziert. Im Nachhinein wurden die Aufzeichnungen kontrolliert und der relevante Aufzeichnungszeitraum ab dem ersten bis zum letzten Fluglärmgeräusch ausgeschnitten, um den Dauerschallpegel beeinflussende Geräusche wie den Eichton, Zubettgeh- Aufsteh- und Abbaugeräusche zu eliminieren.

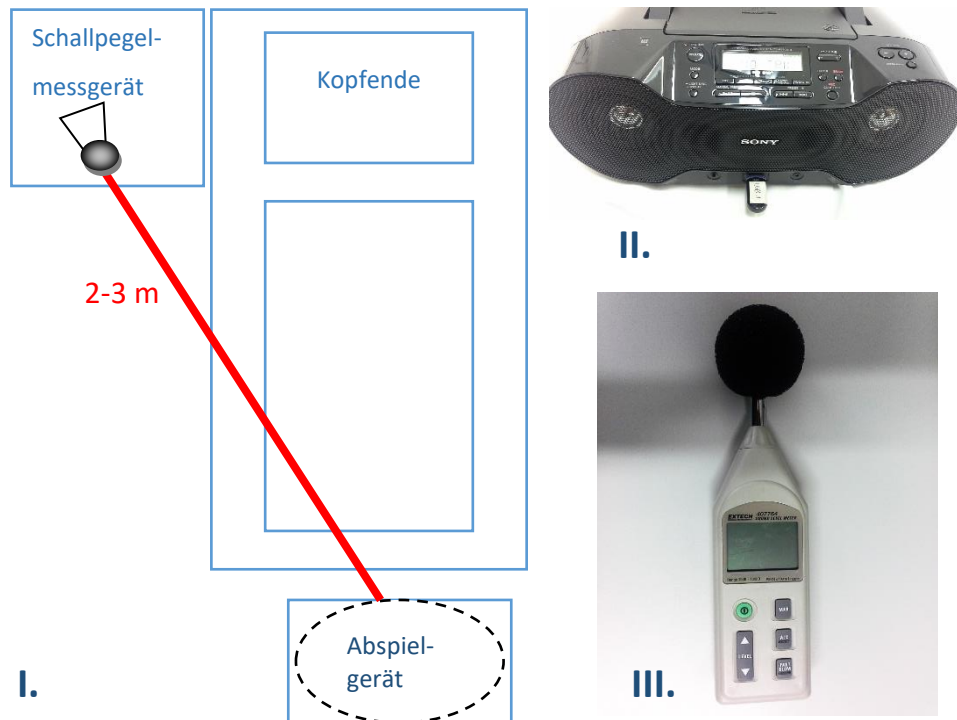


Abbildung 4: Lärmsimulation - Aufbau und Geräte

- I.: zeigt den Aufbau im Schlafzimmer des Probanden mit Position des Abspielgerätes, sowie Schallpegelmessgerätes zum Bett.
- II.: Abspielgerät mit eingestecktem USB-Stick
- III.: Schallpegelmessgerät der Marke Extech

3.8. Polysomnographie und Blutdruck

Die nächtliche Polysomnographie erfolgte mit einer SOMNOWatch plus™ (SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Deutschland). Dazu gehörten ein Fingersensor und ein Einkanal-EKG-Kabel. Das Gerät, im Größenformat einer Armbanduhr, wurde im Studienzentrum auf einen anamnestisch erhobenen Schlafzeitraum vorprogrammiert. So startete die Aufzeichnung zum gewünschten Zeitpunkt automatisch und speicherte die relevanten Parameter unter der jeweiligen Probanden-Kennung.

Vor dem Zubettgehen legte sich der Proband die SOMNOwatch plus™ mit Hilfe eines Klettgurtes um die Taille. Daraufhin klebte er sich Kendall™ EKG-Klebeelektroden (Covidien, Kanada) auf den entblößten Thorax und verband diese mit den entsprechend farbig markierten EKG-Kabeln des Gerätes. Der Fingersensor des Pulsoxymeters wurde dem Zeigefinger aufgesteckt und mit Leukofix® fixiert, um ein Verrutschen im Schlaf zu verhindern. Durch diese Geräteanordnung war es möglich, über Nacht kontinuierlich Rohdaten eines 3-Kanal-EKG, wie es zur Aufzeichnung von Herzfrequenzveränderungen empfohlen wird (119), sowie der SpO2-Sättigung, des peripheren Fingerpulses, der Körperposition, sowie der Aktivität des Probanden aufzuzeichnen.

Anschließend führte der Proband zweimalig mit einem oszillographischen Blutdruckgerät bosomedicus-uno (BOSCH + SOHN GmbH u. Co. KG, Jungingen) Messungen durch, setzte an der SOMNOwatch plus™ einen Marker und notierte Zeit und Werte in das dafür vorgesehene Formular, um eine Kalibrierung der permanenten Blutdruckmessung im Nachhinein zu ermöglichen. Dieser Ablauf wurde im Studienzentrum unter Anleitung mehrfach geübt, bis der Proband ihn sicher beherrschte. Morgens wiederholte der Proband die Blutdruckmessung.

Die Auswertung der Messwerte erfolgte mittels der DOMINOLight-Software (SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Deutschland) am Folgetag und mit Hilfe der vom Probanden ermittelten Werte, sodass sich ein kontinuierliches Blutdruckprofil erstellen ließ. Dazu nutzte das Programm die Pulse Transit Time (PTT), welches die Zeit zwischen einer R-Zacke im EKG und dem entsprechenden Fingerpulsschlag, der durch das Pulsoxymeter ermittelt wird, darstellt. (120) Nach der Kalibrierung konnte so ein vollständiges Blutdruckprotokoll der Nacht erstellt werden. Anders als bei einer herkömmlichen Blutdruckmanschette, die den Nachtschlaf durch wiederholtes Aufpumpen stört, kann auf diese Weise eine kontinuierliche Messung erfolgen.



Abbildung 5: Screenshot der Auswertungssoftware DOMINOlight (SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Deutschland) für den Probanden P027 Nacht 1 am 03.11.2016
 Hier rot hervorgehoben: Patientenmarker zur Kalibrierung des Blutdrucks.

Der Fokus bei den erhobenen Daten wurde insbesondere auf der Pulstransit-Zeit (Mittel-, Minimal-, Maximalwert, sowie Artefakte), dem mittleren Blutdruck in mmHg, der Blutdruckanstiege pro Stunde (Index), der mittleren und maximalen Herzfrequenz pro Minute, der Herzfrequenz- Akzelerationen pro Stunde (Index), Lageindex (Körperlageänderungen pro Stunde), der Pulswellengeschwindigkeit in m/s, sowie der Sympathovagale Balance, basierend auf der Herzfrequenzvariabilität (121), gelegt. Zusätzlich wurden die Total in Bedtime, die Total Sleep Time sowie der Quotient dessen festgehalten.

3.9. Echokardiografie

Nach dem Eintreffen des Probanden in der Klinik zwischen 8 und 10 Uhr am Folgemorgen der Versuchsnacht, wurde als erstes eine Echokardiographie in den dafür vorgesehenen Räumlichkeiten der Universitätsmedizin durchgeführt. Die Untersuchung erfolgte soweit es möglich war immer durch dieselbe Person

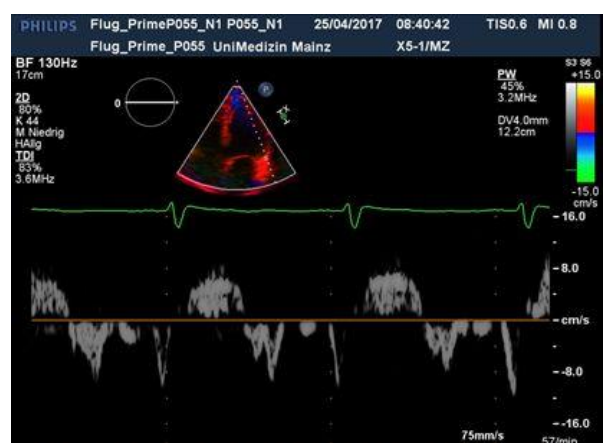
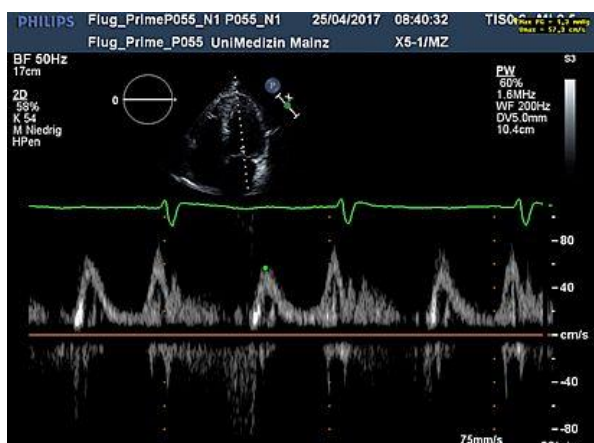
entsprechend dem Studienprotokoll. Falls diese einmal nicht zugegen war, gab es eine einzelne Vertretung, die ebenfalls mit dem Untersuchungsprotokoll vertraut war. Beide Untersucher waren im Bereich der Echokardiographie sehr erfahren und, was die Studienteilnehmer betraf, verblindet. Der Ablauf der Untersuchung lief entsprechend des Protokolls möglichst immer in der gleichen Reihenfolge ab: Der Proband wurde in Linksseitenlage auf der Untersuchungsliege positioniert und an das EKG angeschlossen.

Es erfolgte die Einstellung des apikalen Vier-Kammer-Blickes und die Aufzeichnung in 2D über drei Zyklen. Daraufhin wurde der Vier-Kammer-Blick mit TVI- (Tissue Velocity Imaging) Doppler aufgezeichnet. Die Ableitung des PW - (Pulsed waved) Dopplers erfolgte anschließend unterhalb der Mitralklappe. Danach wurde aus der lateralen basalen Wand der TVI-Doppler abgeleitet.

Abbildung 6: Echokardiografische Untersuchung für Nacht 1, Proband 55

6.1: Ableitung des PW – Dopplers unterhalb der Mitralklappe

6.2: Ableitung des TVI – Dopplers aus der lateralen basalen Wand des linken Ventrikels



Nun wurde der apikale Zwei-Kammer-Blick eingestellt und die Bildgröße entsprechend auf den linken Ventrikel optimiert. Hier wurde ebenfalls eine Aufzeichnung in 2D und eine mit dem TVI- Doppler über drei Zyklen vorgenommen. Eine Ableitung aus der Wand erfolgte hier nicht.

Oben genanntes Procedere wurde nun im apikalen Drei-Kammer-Blick wiederholt. Weiterhin wurden 3D- Aufnahmen vorgenommen.

Im Anschluss an diese Untersuchung wurde der Proband in das Studienzentrum begleitet, wo die restlichen Untersuchungen stattfanden. Die Bilder wurden pseudonymisiert gespeichert und die entsprechenden Messungen und Auswertungen erst bei der späteren Überprüfung der gespeicherten Datensätze

vorgenommen. Diese Datenanalyse erfolgte mit Philips QLAB 10.4 und den entsprechenden Modulen Herzbewegungsquantifizierung (CMQ), Herz-2D-Quantifizierung (2DQ), Tissue Motion Anular Displacement (TMAD), kardiale 3D-Quantifizierung (3DQ) und 3DQ Advanced. Die Untersucher blieben durchgehend verblindet; Messungen und Ergebnisse wurden erst nach der Zwischenauswertung mit der Lärmbelastung abgeglichen.

3.10. Bestimmung der FMD

Die Messung der flussabhängigen Dilatation der Arteria brachialis (FMD) war ein primärer Endpunkt der Studie. Sie erfolgte bei allen Probanden am rechten Oberarm durch die Studienassistentin mit einem Philips HDI 5000 Ultraschallgerät mit einem Linear-Array-L12-3 (38mm Breitband) Schallkopf nach dem in der entsprechenden Arbeitsanweisung (122) genannten Ablauf.

Die Untersuchung durfte unter keinen Umständen bei Durchblutungsstörungen, frischen Verletzungen, bekannten Sensibilitätsstörungen oder Paresen des rechten Armes durchgeführt werden. Auch eine bekannte Blutungsneigung (Thrombozyten $< 30/\text{nl}$ oder INR > 4) war eine Kontraindikation.

Der Untersuchungsraum wurde abgedunkelt und die Temperatur konstant auf 22-24°C gehalten, um die Umgebungsbedingungen möglichst identisch zu halten.

Zu Beginn der Untersuchung legte sich der Proband bequem auf die Liege, den rechten Arm, mit Handteller nach unten zeigend, leicht vom Oberkörper abgespreizt. Möglichst weit proximal am Oberarm wurde nun die SC 5 Blutdruckmanschette zur späteren Kompression der Arteria brachialis angelegt.

Um den linken Arm wurde die Blutdruckmanschette eines automatischen Blutdruckmessgerätes gelegt, um den systolischen und diastolischen Blutdruck zu erfassen und zu dokumentieren. Im Anschluss suchte die Studienassistentin mit dem Schallkopf ca. 3-5cm proximal der rechten Ellenbeuge die Arteria brachialis auf. Dabei lag das Augenmerk darauf, dass das Gefäß über die gesamte Länge horizontal in zentraler Anlotung zur Gefäßmitte, mit klarer Abbildung der Intima und Media zur Darstellung kam. Hier wurde ein Baseline-Loop zur Bestimmung des Baseline Diameters erfasst und im Folgenden der Ruhefluss mittels PW-Doppler bestimmt. Daraufhin wurde die SC 5 Blutdruckmanschette mit einem Druck von 50mmHg über dem systolischen oder mindestens 200mmHg aufgepumpt und die Stoppuhr am Ultraschallgerät gestartet. Der Proband wurde angewiesen möglichst

ruhig liegen zu bleiben, der Schallkopf wurde währenddessen in seiner Position belassen. Nach fünf Minuten Okklusion wurde der Druck aus der Manschette schnell abgelassen und sofort ein Flussprofil mittig der Arterie im PW-Doppler-Modus aufgezeichnet. 60 Sekunden nach Beendigung der Okklusion wurde im 2D Modus ein fünf Sekunden langer Loop an möglichst identischer Stelle wie zu Beginn der Untersuchung aufgezeichnet.

Die Auswertung der erfolgte im Anschluss mittels der Brachial Analyzer software (Medical Imaging Applications LLC, IA, USA) for FMD analysis.

3.11. Laborchemische Untersuchungen

Sowohl zur Eingangsuntersuchung (Visite 1/Nacht 1), wie auch zu den einzelnen Morgenuntersuchungen (Visite 2/Nacht 1-3) erfolgte eine Blutprobenentnahme und die Bestimmung entsprechend der in Tabelle 1 aufgeführten Parameter durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz. Die für die Bestimmung des Adrenalins verwendete NH₄-Heparin-Monovette wurde sofort nach der Blutentnahme in Eiswasser gekühlt und unter Kühlung zeitnah in das Labor gebracht. Leider bot das Zentrallabor ungefähr ab Proband 60 keine Routineuntersuchung auf Adrenalin an, sodass die Datensätze der Auswertung an dieser Stelle leider unvollständig sind. Bei der morgendlichen Blutentnahme von Visite 2/ Nacht 1-3 erfolgte zusätzlich die Entnahme eines Serum-, eines Lithium-, eines großen Citrat- und eines großen EDTA-Röhrchens. Diese wurden im Studienlabor 15 Minuten bei 4500U/min zentrifugiert, das Serum abpipettiert und bei -80°C pseudonymisiert für spätere Untersuchungen durch Speziallabore der Universitätsmedizin Mainz eingefroren.

Tabelle 1: Übersicht der laborchemischen Untersuchungen durch das Zentrallabor der Universitätsmedizin Mainz.

	Screening Visite 1	Visite 2 / Nacht 1-3
Klinische Chemie Li-Heparin-Plasma		
Kreatinin	x	
Troponin		x
CRP	x	x
Glucose		x
Klinische Chemie Serum		
TSH	x	
Triglyceride	x	
Cholesterin (gesamt)	x	
HDL-Cholesterin	x	

LDL-Cholesterin	x	
LDL/HDL-Quotient	x	
HBA1c	x	
Gerinnung (Citratplasma)		
Quick		x
INR		x
Fibrinogen (abgeleitet)		x
D-Dimer		x
Hämatologie (EDTA)		
Leukozyten	x	x
Erythrozyten	x	x
Hämoglobin	x	x
Hämatokrit	x	x
MCV	x	x
MCH	x	x
MCHC	x	x
EVB	x	x
Thrombozyten	x	x
MTV	x	x
Neutrophile Granulozyten		x
Lymphozyten		x
Monozyten		x
Eosinophile Granulozyten		x
Basophile Granulozyten		x
Gr. perox. - neg. Zellen (LUC)		x
Spez. Klin. Chemie Serum		
Interleukin 6		x
Hormone (Serum)		
Cortisol		x
Hormone (NH4-Heparin-Plasma)		
Adrenalin		x

Für die Blutentnahme und die Verarbeitung der Proben wurden folgende Geräte und Materialien verwendet:

S-Monovette® Serum 7,5 ml (braun)	Sarsted, Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® Lithium Heparin Gel 7,5ml (orange)	Sarsted, Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® K3 EDTA 2,7 ml (rot)	Sarsted, Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® K3 EDTA® 9ml (rot)	Sarsted, Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® Citrat 9NC 4,3ml (grün)	Sarsted, Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® Citrat 9NC 8,2ml (grün)	Sarsted, Nümbrecht, Deutschland
S-Monovette® NH4-Heparin 7,5ml (blau)	Sarsted, Nümbrecht, Deutschland
Adapter	Sarsted, Nümbrecht, Deutschland
Venofix® Safety, Sicherheitsvenenpunktionsbesteck	B/Braun, Deutschland
kodan® Tinktur forte, farblos	Schülke & Mayr GmbH, Norderstedt, Deutschland
Leukomed® Wundverband 5,0 x 7,2cm	BSNmedical GmbH, Deutschland

Research plus Micropipette 20 - 200 µl	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland, plus Pipettenspitzen
Reaktionsgefäßständer	Brand GmbH & Co. KG, Wertheim, Deutschland
Safe-Lock Tubes 1,5ml	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Lagerungsbox 8x8	Eppendorf AG, Hamburg, Deutschland
Lauris Client Version 13.03.22.6	Medizinisches Leistungsanforderungs- und Reportsystem
Zentrifuge EBA 200	Andreas Hettrich GmbH & Co. KG, Tuttlingen, Deutschland

3.12. Bestimmung der Schlafqualität

Zur Beurteilung des subjektiven Gemütszustandes am Abend und am Morgen erhielten die Probanden für jede Versuchsnacht einen Fragebogen. Dabei wurden die Gefühlslage, der Erschöpfungszustand, sowie die Anspannungslage abgefragt. Zusätzlich wurde ein Fragebogen zur Schlafqualität ausgehändigt, auf dem der Proband nach Vollendung der Versuchsnacht auf einer visuellen Analogskala markieren konnte, wie er geschlafen hatte. Die Skala zeigte außer der Skalierung „sehr gut“ und „sehr schlecht“ keine weiteren Werte, um ein möglichst intuitives Ergebnis zu erhalten. Die Linie, auf welcher der Proband sein Kreuz setzen konnte, maß exakt 10cm, sodass mithilfe eines Lineals ein exakter Wert bestimmt werden konnte. Je höher dieser Wert ausfiel, desto schlechter wurde der Schlaf bewertet. Beide Fragebögen finden sich im Anhang.

3.13. Statistische Analyse

Die statistische Analyse erfolgte in Zusammenarbeit mit dem Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik der Universitätsmedizin Mainz. Die statistischen Tests wurden mit der Software IBM SPSS 24 und einem Signifikanzniveau von $P = 0,05$ in einem geschlossenen Testverfahren durchgeführt. Dazu wurden zu jeder Auswertung vor dem Mittelwertvergleich die Stichprobenabhängigkeit, die Verteilung, sowie die Skalierung der abhängigen Variablen überprüft. Daraufhin wurden anschließend entweder mittels parametrischer oder nichtparametrischer Tests die Mittelwerte verglichen und die Signifikanz berechnet. Die Erfassung und erste Bearbeitung der Daten erfolgten mit Microsoft® Excel®.

4. Ergebnisse

In dieser Dissertation wird auf die Ergebnisse der Auswirkung der Lärmexposition auf die Endothelfunktion, sowie laborchemische Veränderungen nicht näher eingegangen, da diese Teil der Dissertationsschrift von Gianna Schäfers sein werden.

4.1. Deskriptive Statistik des Probandenkollektivs

4.1.1. Risikoprofil der Probanden

Insgesamt nahmen bis zur Zwischenauswertung 70 Personen im Alter von 56 bis 70 Jahren an der Studie teil. Der Anteil der männlichen Versuchspersonen war dabei viermal so groß wie der der weiblichen.

Tabelle 2: Risikoprofil der Studienpopulation (n=70).

Für Messwerte mit einem Verhältnisskalenniveau sind die Mittelwerte \pm SD angegeben. Für alle weiteren Merkmale sind absolute und relative Häufigkeiten angegeben.

Kenngroße	Total
Alter [Jahre]	62.80 \pm 7.06
Weiblich [n] (%)	14 (20%)
Männlich [n] (%)	56 (80%)
Größe [m]	1.77 \pm 0.07
Gewicht [kg]	86.66 \pm 13.54
BMI [kg/m ²]	26.49 \pm 6.74
Risikofaktoren	
Raucher [n] (%)	10 = 14.29%
Diabetes Mellitus [n] (%)	11 = 15.71%
KHK [n] (%)	42 = 60%
Antihypertensive Medikation [n] (%)	61 = 87.1%
Framingham Risc Score	24.33 \pm 12.63
Laborparameter	
LDL [mg/dl]	111.53 \pm 43.04
HDL [mg/dl]	50.19 \pm 10.85
Triglyceride [mg/dl]	177.44 \pm 83.72
Gesamtcholesterin [mg/dl]	197 \pm 46.85
HbA1c [%]	5.88 \pm 0.74
Kreatin [mg/dl]	0.94 \pm 0.19

4.1.2. Dauermedikation der Probanden

In dem Probandenkollektiv der 70 Teilnehmenden nahmen 66 Personen regelmäßig Medikamente für das Herz-Kreislaufsystem ein.

In der folgenden Tabelle sind die absoluten und relativen Häufigkeiten der kardiovaskulär relevanten Dauermedikation der Probanden (n = 66) aufgeführt.

Tabelle 3: Kardiovaskuläre Dauermedikation der Probanden (n=66) aufgeteilt nach Geschlecht in absoluten und relativen Zahlen, sowie der Medikamenteneinnahme in Prozent für die gesamte Gruppe.

Medikamenteneinnahme	Männlich n (%)	Weiblich n (%)	Gesamt in %
ASS	30 (57,7%)	5 (35,7%)	53
GP-IIb/IIIa- Inhibitoren	4 (7,7%)	0	6,1
Clopidogrel	13 (25%)	2 (14,3%)	22,7
AT-1-R-Blocker	13 (25%)	3 (21,4%)	24,2
ACE-Hemmer	27 (51,9%)	4 (28,6%)	47
Beta-Blocker	28 (53,8%)	7 (50%)	53
Ca ²⁺ -Antagonisten	9 (17,3%)	2 (14,3%)	16,7
Nitrate	4 (7,7%)	0	6,1
Cholesterinesterasehemmer	38 (73,1%)	6 (42,9%)	66,7

GP-IIa/IIIb = Glykoprotein-IIb/IIIa, ACE = Angiotensinconvertierungszym, AT₁R= Angiotensin - I – Rezeptor, Ca²⁺ = Calcium, n = Anzahl

4.1.3. Auswertung der Fragebögen

Mithilfe der Auswertung der Fragebögen konnten die Teilnehmer im Vorfeld näher beschrieben werden. Eine Auswertung mittels nicht-parametrischen Tests über die Geschlechterverteilung ergab keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 4: Auswertung der Fragebögen.

Die Ergebnisse zeigen die Mittelwerte \pm SD, sowie eine kurze Erläuterung zur Einschätzung des Ergebnisses.

Fragebogen	Ergebnis	Erläuterung des Ergebnisses
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	5.5 \pm 2.2 Median 6	Bis max. 21 Punkte gesunde Schläfer \leq 5 Punkte Schlechte Schläfer = 6-10 Punkte chronische Schlafstörungen \geq 10 Punkte
NoiSeQ_Global	1.54 \pm 0.41 Median 1,53	Durchschnitt von 35 Items; 0-3 Punkte; je höher der Wert, desto geräuschempfindlicher ist der Proband
NoiSeQ_Schlaf	1.56 \pm 0.63 Median 1,43	Durchschnitt von 7 Items; 0-3 Punkte; je höher der Wert desto geräuschempfindlicher im Schlaf ist der Proband
Einstellung zu Fluglärm	34.64 \pm 11.08 Median 35	0-64 Punkte, je höher der Wert desto negativer die Einstellung

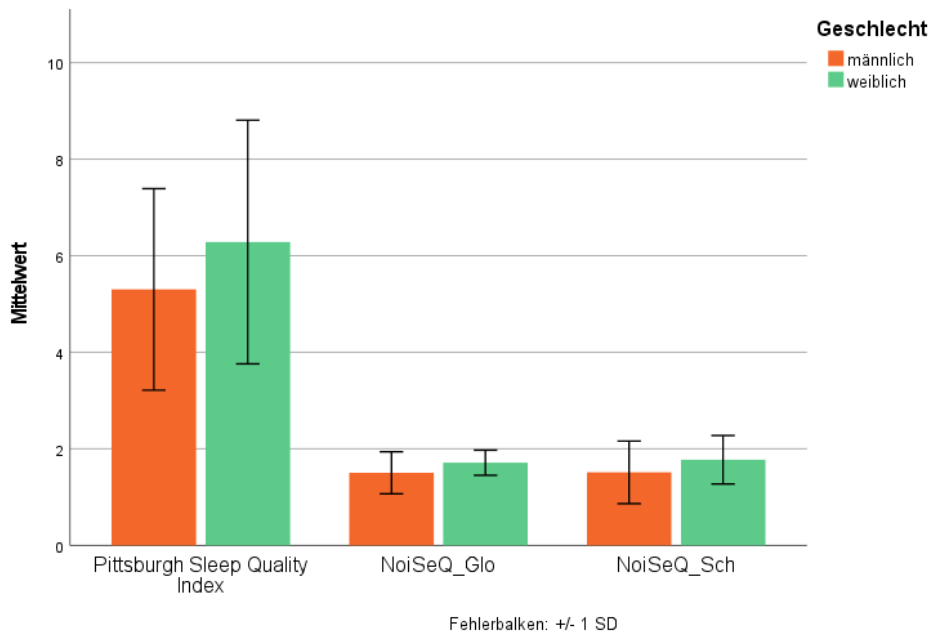


Abbildung 8: Gruppiertes Boxplot zum PSIQ und NoiSeQ. Sortiert nach Geschlecht.

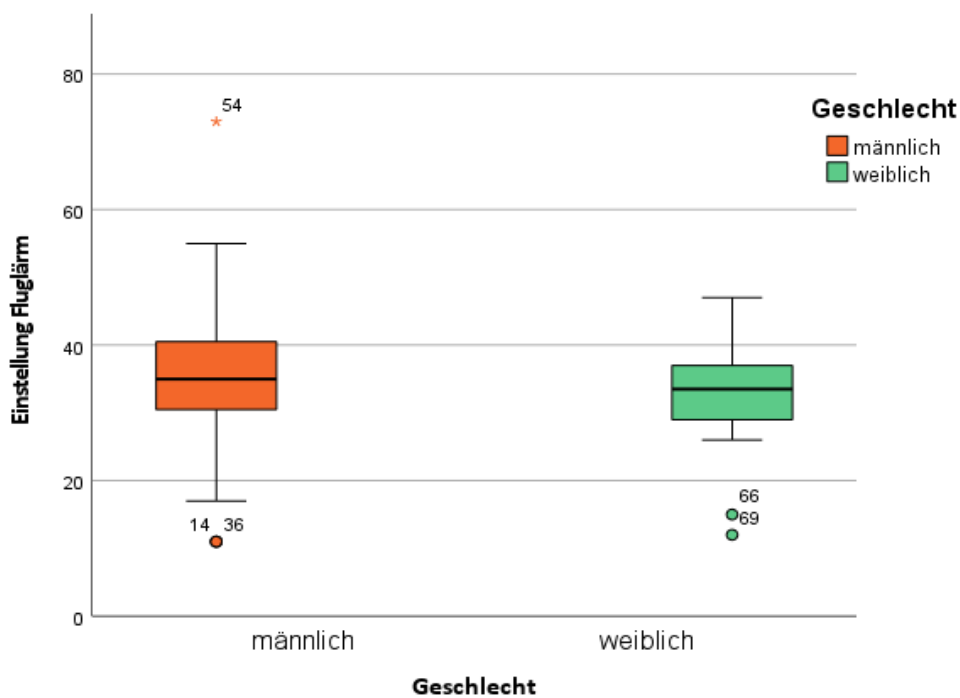


Abbildung 7: Gruppiertes Boxplot zur Einstellung zum Fluglärm. Sortiert nach Geschlecht.

4.1.4. Vorzeitige Studienausschlüsse

Insgesamt wurden zehn Probanden im Verlauf der Studie vorzeitig von der Studie ausgeschlossen. Fünf dieser Probanden erfüllten nach eingehender Untersuchung in

Visite 1 das für die Studie notwendige Risikoprofil nicht ausreichend. Drei weitere Teilnehmer hatten große Schwierigkeiten, den Versuchsaufbau gemäß des Studienprotokolls zu Hause umzusetzen, sodass nach gemeinsamem Entschluss die Studie an der Stelle beendet wurde. Zwei weitere Teilnehmer brachen die Studienteilnahme während einer Versuchsnacht aufgrund der subjektiv empfundenen massiven Lärmbelästigung ab. Die Teilnehmer wurden entsprechend ersetzt, bereits gesammelte Daten nicht in die Auswertung miteinbezogen.

4.1.5. Umgebungsbedingungen

Die folgende Tabelle enthält eine Übersicht über die erhobenen Umgebungsbedingungen der einzelnen Nächte. Zwischen den einzelnen Nächten eines Messwertes gab es mit Ausnahme des Leqs keine statistisch auffälligen Unterschiede. Es kann also davon ausgegangen werden, dass es aufgrund der Umgebungsbedingungen zu keiner Beeinflussung der erhobenen Ergebnisse kam.

Tabelle 5: Auswertung der Umgebungsbedingungen. Die Ergebnisse zeigen die Mittelwerte, sowie die Standardabweichung.

Messwert	Kontrollnacht	Noise 60	Noise 120
Körpertemperatur in °C	36,38 ± 0,37	36,44 ± 0,39	36,36 ± 0,35
Außentemperatur in °C	7,96 ± 6,59	9,77 ± 6,75	8,56 ± 7,73
Luftfeuchtigkeit in %	87,89 ± 16,30	87,22 ± 15,98	88,57 ± 14,76
Hintergrundgeräusche in dB	37,28 ± 8,33	36,89 ± 7,61	36,10 ± 7,53
LEQ	36,81 ± 8,34	44,94 ± 7,49	45,26 ± 2,78
Aufzeichnungsdauer in h	5,92 ± 0,93	5,97 ± 0,30	5,95 ± 0,30

4.1.6. Schlaf

Anhand ausgefüllter Fragebögen wurden die Daten zur Gefühlslage am Abend und am Morgen ermittelt. Dabei weist ein höherer Wert auf eine schlechtere Gemütsverfassung hin. Ein T-Test für gepaarte Stichproben konnte zeigen, dass die subjektive Gefühlslage am Morgen im Vergleich zum Abend zuvor bei jeder Nacht signifikant schlechter war. Bei normalverteilten, metrischen Werten wurde eine einfache ANOVA mit Messwiederholung durchgeführt. Demnach konnte am Abend vor der Kontrollnacht ein Mittelwert von $4,67 \pm 2,5$, sowie ein Wert am Morgen von $5,84 \pm 3,43$ ($p = 0,005$) ermittelt werden. Am Abend der Versuchsnacht Noise 60 wurde ein Wert der Gefühlslage von $4,94 \pm 2,55$ und morgens ein Wert von $6,13 \pm$

3,18 ($p = 0,005$) erhoben. Noch deutlicher zeigt sich der Vergleich in der Versuchsnacht Noise 120. Mit einem morgendlichen Wert von $5,84 \pm 3,40$ zu abends zuvor $4,43 \pm 2,81$ ($p = 0,000$) zeigt sich hier ein deutlich signifikanter Unterschied. In den Nächten untereinander zeigt sich die Gefühlslage am Morgen betreffend allerdings kein signifikanter Unterschied, ob Lärm vorherrschte oder nicht. ($p = 1,00$). In der folgenden Abbildung sind die Erläuterungen graphisch als Balkendiagramm dargestellt.

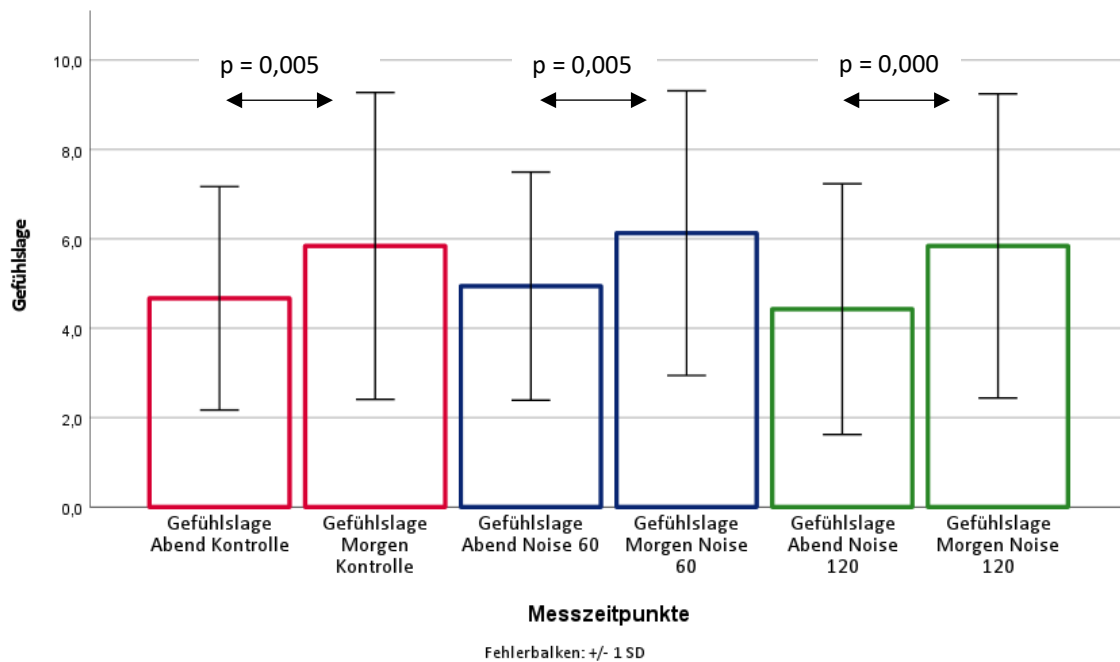


Abbildung 8: Darstellung der Vergleiche der Gefühlslage am Morgen und am Abend der einzelnen Versuchsnächte mittels Balkendiagramms. Die Fehlerbalken stellen die Standardabweichung dar

Mittels visueller Analogskala wurde zudem die Schlafqualität erfragt. Der Bewegungsindex, der die Lagewechsel des Körpers pro Stunde erfasst, sowie die Total Sleep Time, Total Time in Bed wurden von der SOMNOwatch plus™ erfasst. Aus dem Quotienten der Total Sleep Time und der Total Time in Bed wurde der Prozentuale Anteil der Schlafenszeit an der Liegezeit im Bett berechnet. Insgesamt zeigten sich bei den einzelnen Parametern keine statistisch signifikanten Unterschiede in den beobachteten Nächten. Die unten aufgeführte Tabelle zeigt die mittels Friedman-Test bei verteilungsfrei skalierten Daten ermittelten Werte in der Übersicht. Zur Überprüfung paarweiser Vergleiche der einzelnen Nächte wurde jeweils post-hoc ein Dunn- Bonferroni- Test durchgeführt. Hierbei ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

Tabelle 6: Auswertung des Schlafes. Aufgeführt sind die Mittelwerte, Standardabweichungen, die Anzahl (n), sowie die asymptotische Signifikanz (Sig.).

Parameter	Kontrolle	Noise 60	Noise 120	n	Sig.
Lageindex (Lageänderung/h)	7,31 ± 10,02	11,80 ± 26,07	7,90 ± 8,88	68	0,582
Erholbarkeit des Schlafes	2,59 ± 1,73	2,67 ± 1,35	2,53 ± 1,22	70	0,792
Schlafqualität (VAS)	5,93 ± 2,82	5,76 ± 2,49	5,67 ± 2,78	70	0,796
Total Sleep Time (h)	6,93 ± 1,99	7,51 ± 0,83	7,22 ± 1,53	64	0,825
Total Time in Bed (h)	8,56 ± 1,07	8,61 ± 0,89	8,66 ± 0,99	67	0,247
Quotient TST/ TTB	0,81 ± 0,21	0,87 ± 0,086	0,08 ± 0,18	65	0,521

4.1.7. Polygraphie (Herzfrequenz, Herzfrequenzbeschleunigungen, sympathovagale Balance, Blutdruck, Pulswellengeschwindigkeit)

Tabelle 7: Auswertung der Polygraphie. Darstellung der Mittelwerte ± Standardabweichung, Anzahl und asymptotischer Signifikanz.

	Kontrollnacht	Noise 60	Noise 120	n	Sig.
mittlere Pulstransitzeit	330,18 ± 19,84	331,25 ± 19,66	332,53 ± 20,07	68	0,340
SVB	18.465 ± 8.498	18.143 ± 7.560	18.459 ± 8.917	66	0,858
Mittlerer RR	128 ± 20	128 ± 18	12 ± 17	63	0,453
RR syst. vor FMD-Messung	137 ± 16	137 ± 15	136 ± 16	70	0,761
Mittlere HF	61 ± 8	61 ± 7	61 ± 8	68	0,729
Max. HF	96 ± 21	97 ± 19	96 ± 18	68	0,656
HF - Anstiege/h	9,27 ± 27,19	13,48 ± 31,59	14,38 ± 35,18	67	0,597
PWG	5,04 ± 0,79	4,94 ± 0,51	4,90 ± 0,53	67	0,859

*Herzfrequenz Anstiege pro Stunde (Index: Minimale Dauer 2 Sekunden, Maximale Dauer 300 Sekunden, Anstieg um mindestens 20 Schläge pro Minute (Quelle EKG 2))

Die polygraphischen Aufzeichnungen während der Studiennächte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Kontroll- und den Lärmnächten. Die Herzfrequenz, die Herzfrequenzbeschleunigungen, sowie die sympathovagale Balance, die aus den EKG-Aufzeichnungen abgeleitet wurden, unterschieden sich nicht zwischen den Studiennächten. Auch die Pulswellengeschwindigkeit, sowie die kontinuierlich aufgezeichnete systolische Blutdruck der nichtinvasiven Blutdruckmessung, als auch die manuelle Blutdruckmessung am Morgen zeigten keine signifikanten Unterschiede.

4.1.8. Echokardiographie

Tabelle 8: Auswertung der Echokardiographie. Aufgelistet sind die einzelnen Parameter, der Mittelwert \pm Standardabweichung, die Anzahl der Messungen (n), die Signifikanz (Sig)

A: A-Wellengeschwindigkeit; E: transmitrale E-Wellengeschwindigkeit; E': Gewebe-Doppler-Geschwindigkeit am Mitralring in der frühen Füllphase der Diastole; EDV: end-diastolisches Volumen; EF: Ejektionsfraktion; ESV: end-systolisches Volumen; GLS: global longitudinal strain (speckle tracking); LA Volumen: Volumen des linken Atriums; MAPSE: mitral annulus systolic excursion (systolische Exkursion des Mitralklappenrings); S' mitral: Systolische Spitzengeschwindigkeit des Mitralannulus; TAPSE: tricuspid annular plane systolic excursion (systolische Exkursion der Trikuspidal-Annularebene)

Parameter	Kontrollnacht	Noise60	Noise120	n	Sig.
EDV (ml)	132,45 \pm 37,32	130,02 \pm 35,21	132,8 \pm 36,25	66	0.62
ESV (ml)	60,26 \pm 24,03	59,33 \pm 22,02	61,98 \pm 25,85	65	0.511
EF (%)	55.67 \pm 7.16	55.44 \pm 7.36	55.69 \pm 7.03	65	0.932
GLS (%)	-18.97 \pm 5.68	-19.60 \pm 2.45	-19.62 \pm 2.55	63	0.623
MAPSE (mm)	11.96 \pm 3.32	12.73 \pm 2.85	12.29 \pm 2.89	61	0.110
S' mitral (cm/s)	9,14 \pm 2,07	7,99 \pm 4,09	8,38 \pm 1,96	59	0.025
TAPSE (mm)	21.0 \pm 5.09	21.25 \pm 4.90	21.56 \pm 3.68	41	0.702
E/E' Verhältnis	6.83 \pm 2.26	7.21 \pm 2.33	7.83 \pm 3.07	63	0.043
E' (cm/s)	10.40 \pm 2.58	9.88 \pm 2.75	9.86 \pm 2.73	63	0.115
E (cm/s)	67.03 \pm 13.71	67.03 \pm 16.89	71.56 \pm 17.84	65	0.005
A (cm/s)	68.48 \pm 16.21	70.35 \pm 17.15	68.95 \pm 17.91	65	0.556
LA Volumen (cm ³)	55.37 \pm 16.80	54.04 \pm 18.69	54.39 \pm 19.39	51	0.839

Die Auswertung der aufgezeichneten Echokardiographiewerte erfolgte mittels einfaktorieller Varianzanalyse nach allgemeinem linearem Modell für wiederholte Messungen (ANOVA). Signifikante Unterschiede in den einzelnen Werten lagen für S' mitral, E und das E/E' – Verhältnis vor, bei allen übrigen erhobenen und berechneten Werten zeigten sich keine auffälligen Unterschiede. Die Ergebnisse für die drei statistisch auffälligen Werte werden im Folgenden ausführlicher dargestellt:

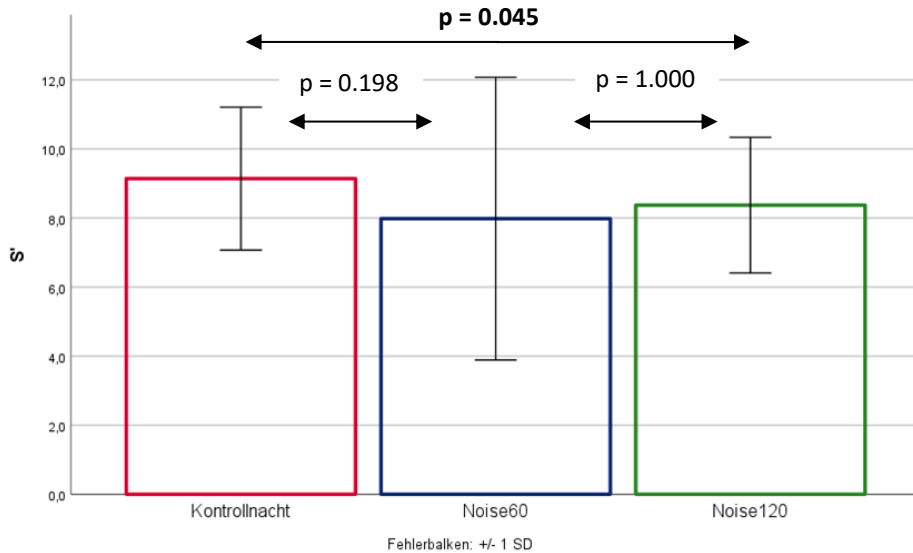


Abbildung 9: Darstellung von S' mitral in den einzelnen Versuchsnächten als Balkendiagramm mit der Standardabweichung in den Fehlerbalken

Ein paarweiser Vergleich der S'-Werte für die einzelnen Nächte ergab dabei insbesondere einen signifikanten Unterschied zwischen den Werten der Kontrollnacht und Noise120 mit einem $p = 0,045$. Die hierfür errechnete strake Effektstärke nach Cohen mit 0,9 bestärkte die Berechnung. 11 Messungen wurden dabei ausgeschlossen, da bei den jeweiligen Probanden nicht alle Messungen für die einzelnen Studiennächste vorhanden waren.

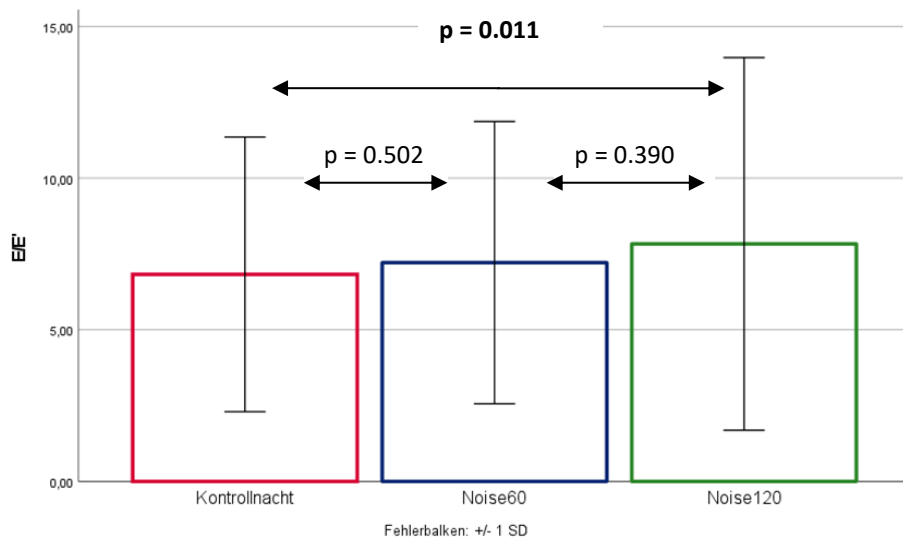


Abbildung 10: Darstellung des E/E'-Verhältnisses nach den einzelnen Versuchsnächten als Balkendiagramm mit der Standardabweichung als Fehlerbalken und der Signifikanz.

Das E/E'-Verhältnis wurde zusätzlich nach dem Friedmann-Test für Mehrfachtests berechnet, wobei sieben Messungen ausgeschlossen wurden, da bei den jeweiligen

Probanden nicht alle Messungen für die einzelnen Studiennächte vorhanden waren. Bereits an der Stelle konnte die Nullhypothese, dass die Verteilungen von E/E' in den einzelnen Versuchsnächten identisch waren, abgelehnt werden. Anschließend erfolgte ein post-hoc Test in Form des Dunn-Bonferroni-Tests, um herauszufinden, welche Stichproben sich signifikant voneinander unterschieden.

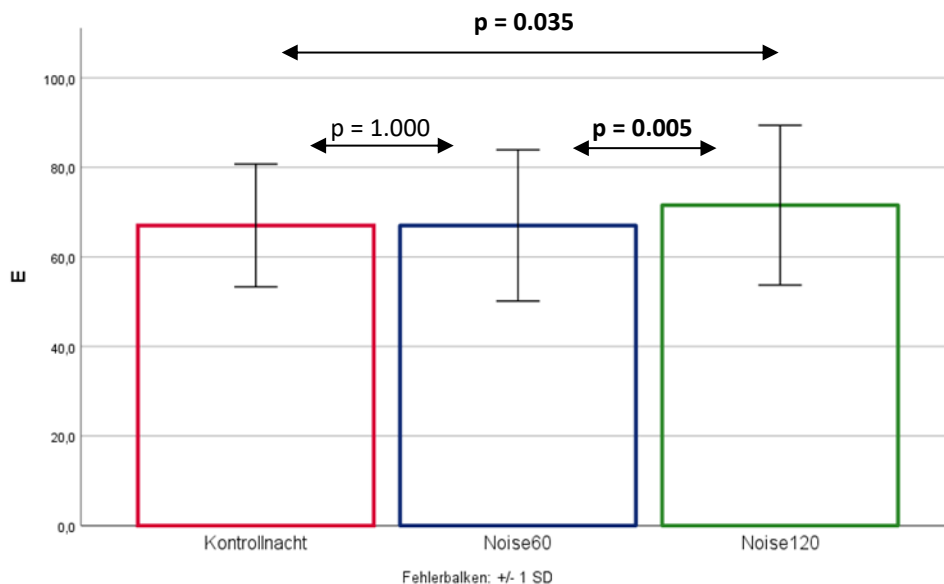


Abbildung 11: Abbildung von E in den einzelnen Versuchsnächten als Balkendiagramm mit der Standardabweichung in den Fehlerbalken.

Der paarweise Vergleichstest der E-Werte zeigte deutliche statistische Auffälligkeiten unter den einzelnen Nächten: Der p-Wert zwischen der Kontrollnacht und Noise 120 betrug 0.035 zwischen Noise 60 und Noise 120 0.005 mit einer Effektstärke nach Cohen von 1,43. Im Vorfeld waren fünf Messungen von der statistischen Auswertung ausgeschlossen worden, da bei den jeweiligen Probanden nicht alle Messungen für die einzelnen Studiennächte vorhanden waren.

5. Diskussion

5.1. Probandenkollektiv

Besonders auffällig ist die Tatsache, dass in unserer Studie prozentual der Anteil männlicher Studienteilnehmer sehr viel höher war, als der der weiblichen, sodass sich die Frage stellt, warum Frauen weniger an unserer Studie teilgenommen haben. Einerseits könnte ein Faktor sein, dass Männer insgesamt als risikobereiter gelten

als Frauen (123), und diese es als zu hohes Risiko ansehen, sich mit bereits vorhandenem Risikoprofil einem zusätzlichen Risiko auszusetzen. Andererseits konnte eine Studie aus Illinois und Wyoming zeigen, dass Frauen ein höheres Gesundheitsbewusstsein in Zusammenhang mit Hypertonie und kardiovaskulärer Gesundheit als Männer haben (124), sodass sie möglicherweise aus diesem Grund von einer Studienteilnahme absahen.

Bezüglich des kardialen Risikos ergab sich ein Median des Framingham risk score von 24.33 Punkten, was bedeutet, dass unsere Probanden im Mittel ein ca. 24%iges Risiko hatten, in den nächsten 10 Jahren einen Herzinfarkt, einen Schlaganfall oder andere Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu erleiden. 60% der Teilnehmer hatten bereits eine diagnostizierte koronare Herzerkrankung, 87,1% nahmen antihypertensive Medikation. Auffällig ist die in Anbetracht mit 67% niedrige Verschreibungsrate von Cholesterinesterasehemmern. Unsere Werte wurden vor der Veröffentlichung der neuesten Versorgungsleitlinie für chronische koronare Herzerkrankung gesammelt, in der ausdrücklich eine Einnahme von Lipidsenkern empfohlen wird. (125) Die US Preventive Services Task Force (USPSTF) geht mit ihren Aussagen inzwischen noch weiter und empfiehlt Erwachsenen im Alter zwischen 40-75 Jahren ein Statin, wenn das geschätzte 10-Jahres-Risiko an einer Herzerkrankung zu erkranken $\geq 10\%$ ist und einer oder mehrere Risikofaktoren wie Dyslipidämie, Diabetes, Hypertonie oder Rauchen vorliegen.(126) Mit diesem Wissen sähe die Medikation zum heutigen Zeitpunkt wahrscheinlich anders aus.

15,71% der Teilnehmer hatten einen diagnostizierten Diabetes mellitus, 14,29% konsumierten regelmäßig Nikotin, was beides nachgewiesenermaßen das Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis erhöht. (87) Die Auswertung des PSQI ergab bei einem Mittelwert von $5,5 \pm 2,2$ Punkten keine Auffälligkeiten. In der geschlechtsspezifischen Betrachtung zeigten Frauen einen leicht höheren Mittelwert als Männer, was bedeutet, dass insgesamt der Schlaf als schlechter bewertet wird. Diese Beobachtung deckt sich mit den Erkenntnissen, dass Schlafstörungen vor allem bei Frauen postmenopausal auftreten, was mit der Altersverteilung von 62.80 ± 7.06 Jahren in unserer Studie im Einklang steht. (127) In China konnten zudem mehrere Studien einen Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und Steigerung des kardiovaskulären Risikos bei Frauen in bzw. nach der Menopause zeigen. (128, 129) In der geschlechtsspezifischen Darstellung der Mittelwerte der NoiseSeQ Fragebögen zeigen Frauen dezent höhere Werte als Männer, was mit den

Beobachtungen einer Studie aus Texas in Einklang zu bringen ist, dass Männer und Frauen unterschiedlich auf plötzliche laute Geräusche reagieren und Frauen eine niedrigere Stresstoleranz bezüglich lauter Geräusche haben. (130) Insgesamt steht die Geräuschempfindlichkeit im direkten Zusammenhang mit der subjektiven Belästigung durch Lärm. (131-133)

In unserem Probandenkollektiv zeigen die männlichen Teilnehmer eine größere Streuung der Gesamtpunktzahlen des Fluglärmfragebogens, das heißt, dass die Erfahrungen und Einstellungen zu Fluglärm dort sehr divergieren. Eine italienische Studie hat gezeigt, dass männliche Jugendliche im Internet eher politisches Interesse zeigen als weibliche und dass die Entwicklung stark mit der Vorbildfunktion im Elternhaus zusammenhängt. (134) Bezogen auf unser Probandenkollektiv muss man sicherlich die historische Entwicklung der Gesellschaft mit in Betracht ziehen. Unsere Probanden waren im Mittel 63 Jahre alt, sodass sie eher von einer Generation geprägt wurden, die mit traditionellen Geschlechterrollen aufgewachsen ist, was sicherlich zur politischen Entwicklung mit beigetragen hat, sodass es insbesondere bei den männlichen Probanden stark unterschiedliche Meinungen gibt, während die weiblichen Probanden sich eher um ein mittleres Niveau bewegen.

5.2. Umgebungsbedingungen

Die Umgebungsbedingungen der Außentemperatur und Luftfeuchtigkeit zeigten trotz der jahreszeitenübergreifenden Dauer der Studie keine statistisch auffälligen Unterschiede, sodass davon auszugehen ist, dass diese sich nicht auf die Ergebnisse ausgewirkt haben. Auch die Körpertemperatur wurde jeweils überprüft, um mögliche Auswirkungen von erhöhter Temperatur auf den Organismus auszuschließen.

Bezüglich der Aufzeichnungen wurden die Hintergrundgeräusche besonders betrachtet, um störenden Umgebungslärm, der trotz vorheriger Überprüfung von Lärmkarten Straßen-, Bahn- und Fluglärm betreffend, zu detektieren. Beispielsweise hätten Klimaanlage, Ventilatoren, Fernseher, Radiogeräte oder schnarchende Angehörige diese Werte beeinflussen können. Auch hier zeigten sich keine statistisch auffälligen Unterschiede. Der Leq(A) zeigte, wie gewünscht, entsprechende Unterschiede dahingehend, dass die Kontrollnacht jeweils die mit dem niedrigsten mittleren Schalldruckpegel war.

5.3. Auswirkungen auf den Schlaf

Die subjektive Schlafqualität gemessen an der Gefühlslage am Morgen war vor allem nach der Versuchsnacht Noise 120 im Vergleich zum Vorabend signifikant schlechter. Nach unseren Daten scheint eine Lärmbelästigung mit in einer häufigeren Anzahl von Lärmereignissen mit geringeren Schalldruckpegel eine größere Auswirkung auf das Wohlbefinden zu haben, als seltenere Ereignisse mit höheren Pegeln.

Die Tatsache, dass auch nach der Kontrollnacht die Gefühlslage ebenfalls statistisch auffällig schlechter war als am Abend zuvor, könnte daran gelegen haben, dass Schlafqualität insgesamt möglicherweise durch Versuchsaufbau z.B. das Tragen der SOMNOWatch plus™ mit Tragen des Klettgurtes um den Oberkörper und des Sauerstoffsensors am Finger beeinträchtigt war. Möglicherweise waren die Probanden auch aufgrund der Teilnahme an der Studie insgesamt nervös und unruhig. So könnte es beispielsweise sein, dass sie aufgrund negativer Erwartungshaltung/Aufregung/Angst etwas falsch gemacht zu haben, auch in den Kontrollnächten schlechter schliefen als gewöhnlich. Da die Probanden sonst in einem ruhigen Umfeld schliefen, kann zudem die negative Attribution schlecht schlafen zu werden in Erwartung auf Lärmereignisse eine Auswirkung auf die Schlafqualität gehabt haben. Subjektive Messungen der Schlafqualität werden vor allem davon beeinflusst, wie Personen im Allgemeinen ihren Schlaf erleben, selbst Schlafhygiene praktizieren (135) und sind eng mit dem persönlichen Wohlbefinden verknüpft (136), sodass eine subjektive Schlafbewertung insgesamt vielschichtig zu betrachten ist.

5.4. Polygraphie

Obwohl in dieser Studie, wie auch in den Vorgängerstudien eine erhebliche Auswirkung auf die Schlafqualität und die morgendliche Stimmung sowie auf die FMD beobachtet werden konnten, zeigten sich keine signifikanten Unterschiede in den Aufzeichnungen der Polysomnographie. Trotz aller Bemühungen, qualitativ hochwertige Aufzeichnungen zu erhalten, ist es gerade in Feldstudien schwierig, eine vollständige und artefaktfreie Dokumentation zu erhalten. Es bestand keine Möglichkeit, während der Nacht Korrekturen am Signal vorzunehmen, dass durch Artefakte oder Signalverluste beeinträchtigt werden konnte. Möglicherweise sind zudem die gemittelten Werte über die gesamte Nacht gesehen nicht empfindlich

genug, um eine Auswirkung des Lärms zu detektieren, sodass eine zusätzliche Korrelation zwischen Lärm – Ereignis und Körperreaktion erforderlich sein könnte, um Unterschiede zu erkennen. (41) Die kontinuierliche Blutdruckmessung durch Errechnung aus der Pulsetransitzeit zeigt üblicherweise in ihren Werten eine hohe Korrelation mit herkömmlicher Blutdruckmessung mittels Blutdruckmanschette, wenn eine Kalibrierung vorgenommen wurde (137), was in unserem Studienablauf der Fall war. Die sympathovagale Balance berechnet aus der Differenz zwischen LF/HF (low frequency/high frequency), die sich aus der Spektralanalyse der Herzfrequenz ergibt, erwies sich lange als Marker für die aktuell vorherrschende Innervationslage im Körper mit Einfluss des Vagus- und Sympathikustonus, sodass Belastungszustände objektivierbar wurden. (138) Inzwischen geht man jedoch davon aus, dass dieser Quotient nicht adäquat die sympathovagale Balance widerspiegelt. (139, 140) So ist die Messung dieses Wertes inzwischen möglicherweise überholt und es bedarf anderer, genauerer Messwerte.

Zusammenfassend muss man, basierend auf den erhobenen Daten, sagen, dass die polygraphischen Daten zur Makrostruktur des Schlafes unempfindlich gegenüber Veränderungen in Zusammenhang mit Lärmereignissen waren. Auch andere Studien, die sich mit der Auswirkung von nächtlichen Transportlärm auf die kardiovaskuläre Funktion beschäftigten, konnten in Bezug auf Makrostruktur, Herzfrequenz und Blutdruck keinen Bezug zur Lärmexposition feststellen. (141, 142) Auch, wenn das Studiendesign der NORAH-Studie sich sehr von dem unseren unterschied, kamen die Forscher zu dem Ergebnis, dass es keinen signifikanten Zusammenhang zwischen der Höhe der Lärmbelastung, systolischen und diastolischen Blutdruck, der Blutdruckamplitude oder der Herzfrequenz gab. (143)

5.5. Einfluss auf die myokardiale Funktion

In unseren Untersuchungen zeigten sich statistische Auffälligkeiten bei den erhobenen Werten der Echokardiographie, die der diastolischen Funktion zugeschrieben werden. (144)

Die systolische Spitzengeschwindigkeit des Mitralannulus (S' mitral) wird mittels der Spektraldarstellung des Gewebedopplers (TDI) bestimmt. In unseren Beobachtungen zeigt sich vor allem ein statistisch auffälliger Unterschied zwischen der Kontrollnacht und Noise120.

Die E-Welle (E für „early fillig“) wird mittels PW-Doppler bestimmt, der auf

idealerweise am Übergang der Mitralsegel zu den Chordafäden auf der Ventrikelseite des Mitralanulus platziert wird. Die gemessene Spitzengeschwindigkeit des Blutflusses während der frühen passiven Füllung des linken Ventrikels ist die momentane relative Druckänderung zwischen dem linken Vorhof und der linken Herzkammer nach der Öffnung der Mitralklappe. Bei einer gesunden Person mittleren Alters ist die E-Welle etwas größer als die A-Welle (Geschwindigkeit während der Vorhofkontraktion) und die Verzögerungszeit beträgt $\sim 200 \pm 40$ ms. (145) Die max. E-Wellen – Geschwindigkeit liegt zwischen 60 und 80 cm/s und wird vor allem durch den Druckgradienten zwischen linken Vorhof und linken Ventrikel, sowie der linksventrikulären Compliance beeinflusst. In unserer Studie zeigt sich eine deutliche Veränderung der gemessenen Geschwindigkeiten, einerseits zwischen den Lärmnächten, als vor allem zwischen der Kontrollnacht und Noise120.

Die Nachteile der Bestimmung der E-Wellen Geschwindigkeit bestehen darin, dass bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung und bei Patienten mit hypertropher Kardiomyopathie, bei denen die LVEF $> 50\%$ ist, die Mitralgeschwindigkeiten schlecht mit dem linksventrikulären Füllungsdruck korrelieren. Zudem ist die Bestimmung bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen herausfordernd; die Werte sind unmittelbar von Veränderungen des linksventrikulären Volumens und des elastischen Rückstoßes betroffen. Weiterhin nehmen die Werte mit zunehmendem Alter ab. (146)

Nach der Exposition mit 120 Lärmereignissen kam es in unserer Studie zu einer Verschlechterung des E/E'-Verhältnisses, welches zu den wichtigen Parametern zur Beurteilung der diastolischen Funktion zählt. Das E/E'-Verhältnis ist ein Surrogatparameter, der den linkventrikulären enddiastolischen Druck schätzt. (147) Zur Bestimmung des Verhältnisses wird nach Ermittlung der E-Welle in einem Vierkammerblick anschließend ein Gewebe-Doppler-Spektrum der Geschwindigkeit des Myokards in der inferoseptalen und laterobasalen Region nahe des Mitralanulus abgeleitet. Während des frühen passiven Einstroms der Diastole zeigt die Aufzeichnung dann eine negative E'-Welle. Die jeweils maximalen Geschwindigkeiten der inferoseptalen und laterobasalen Myokardwand werden zu einem E'-Wert gemittelt. Durch die Bewegung des Mitralsrings kann die Fähigkeit des linken Ventrikels zur Relaxation ermittelt werden. (148) Der Quotient aus den gemessenen Geschwindigkeiten wird E/E'-Ratio genannt und liegt bei normalen linksventrikulären enddiastolischen Druck < 8 , bei hohen Werten > 15 . (147) Als nachteilig muss betrachtet werden, dass die Bestimmung des E/E'- Verhältnisses

bei Personen mit starker Verkalkung des Mitralklappens oder Perikardkrankungen ungenau ist. Zudem ist die Genauigkeit bei Patienten mit KHK und regionaler Dysfunktion in den untersuchten Regionen reduziert. Je nach Messort gibt es unterschiedliche Cutoff-Werte und Grauzonen, in denen die linksventrikulären Füllungsdrücke unbestimmt sind. (146) Der E/E'-Index ist weniger altersabhängig als die E-Wellengeschwindigkeit, wird nur wenig von Änderungen des Volumens, aber durch den Schweregrad einer linksventrikulären Hypertrophie beeinflusst. (149) Der Anstieg der E/E'-Verhältnisses kann in unserer Studie als Beeinträchtigung der diastolischen Funktion aufgrund der häufigen nächtlichen Lärmbelastigung interpretiert werden. Die Herzfunktion reagiert empfindlich auf äußere Stressoren und Lärm wirkt sich nicht nur auf die Gefäßfunktion, sondern auch auf die Herzfunktion aus (60). Die Mechanismen der Steuerung der Herz- und Gefäßfunktion sind häufig vegetativ und neurohormonell sehr ähnlich. Hinzukommend gehören Herz- und Gefäßsystem ein und demselben System an, sodass Veränderungen an einer Stelle auch an anderen Stellen des kardiovaskulären Systems Auswirkungen zeigen. Die diastolische Herzfunktion ist dabei besonders empfindlich und kann vor relevanten Beeinträchtigungen der systolischen Funktion beeinträchtigt werden. (150-152) Zusammenhänge zwischen der diastolischen Herzfunktion und der Endothelfunktion sind bereits im Vorfeld gezeigt worden (153), sodass unsere Ergebnisse zu den im Vorfeld bekannten Veränderungen der Endothelfunktion als Reaktion auf Lärm einen Einfluss auf die kardiale Funktion präsentieren.

Eine Einschränkung bei der Verwendung der E'-Geschwindigkeit ist die Tatsache, dass an einer einzigen Stelle, dem Mitralklappenring gemessen wird und die ermittelten Werte die globale linksventrikuläre Entspannung widerspiegeln sollen. Um verbesserte Testeigenschaften des E/E' – Verhältnisses zu erhalten, wäre eine Messung der durchschnittlichen E'-Geschwindigkeit an mehreren Stellen des Myokards eventuell vorteilhaft. (148) Andere Studien zeigen, dass eine septale Ableitung von E' genauer ist. (154) Unter Verwendung von zweidimensionaler Speckle-Tracking-Technologie können globale Parameter der Myokardbewegung charakterisiert werden. Ein Maß für die globale diastolische Dehnungsrate während der isovolumischen Entspannungsphase des Herzzyklus (SRiv) misst direkt einen globalen Relaxationsparameter, der weniger durch Klappenpathologien beeinflusst wird. Das Verhältnis zwischen der mitralen E-Wellen-Geschwindigkeit zu SRiv scheint eine verbesserte Trennschärfe zu bieten, mit der auch eine Erhöhung des mittleren Lungenkapillardrucks im Vergleich zum E/E'-Verhältnis ermittelt werden

kann. (148) Weiterhin ist zu bedenken, dass Veränderungen in der diastolischen Funktion nicht immer mit klinischen Veränderungen korrelieren (155).

Insgesamt ist vorstellbar, dass bei der echokardiographischen Untersuchung eine Variabilität der Ergebnisse bei unterschiedlichen Untersuchern entsteht, dem wir im Vorfeld damit begegnen wollten, dass lediglich zwei erfahrene Oberärzte die Untersuchung durchführen.

5.6. Limitation der Studie

Wie in den Vorgänger-Studien entschieden wir uns erneut bewusst für eine Studie in häuslichem Umfeld der Probanden. Aufgrund des Aufbaus der Studie war es nicht möglich zu überprüfen, ob die Studienteilnehmer sich exakt an das Studienprotokoll gehalten haben. Denkbar möglich wäre, dass trotz intensiver Aufklärung beispielsweise geraucht wurde, Alkohol konsumiert wurde, oder Ca²⁺-Blocker eingenommen wurden, was Einfluss auf die kardiovaskulären Funktionen gehabt haben könnte. (156-159)

Als weiterer Punkt muss bei verhältnismäßig lautem Hintergrundgeräusch auch ein geöffnetes Fenster, ein laufendes Radio oder Fernseher in Betracht gezogen werden. Zudem ist es potenziell möglich, dass Probanden den Lautsprecher und das Mikrophon in einem anderen Raum aufstellten, um trotz der Einwilligung zur Studienteilnahme einen möglichst ungestörten Nachtschlaf zu haben. Als einzige Kontrolle zur korrekten Durchführung bezüglich der Lärmexposition, diente lediglich das Schallpegelmessgerät. Trotz eingehender Schulung der Probanden im Umgang mit der Somnowatch™ plus wurden teilweise bedingt durch Kabelbruch, falsches Anlegen durch den Probanden oder Kabeldiskonnektion manche Kanäle nicht vollständig aufgezeichnet.

Im Versuchsaufbau war keine Probenacht vorgesehen, sodass davon auszugehen ist, dass in der ersten Studiennacht es allein durch die Tatsache der ersten Versuchsnacht zu vermehrten Weckreaktionen und Schlafphasenwechseln gekommen sein kann und die Versuchspersonen in einem erregteren aufmerksameren Zustand waren, (160) der Schlaf also insgesamt fragmentierter und flacher war. (161)

Auch ist denkbar, dass Probanden möglicherweise morgens etwas gegessen haben oder koffeinhaltige Getränke zu sich genommen haben, ohne dies in böser Absicht

zu tun, was ebenfalls Einfluss auf den Blutdruck (162) und die FMD gehabt haben könnte (163, 164). Als weiteren möglichen Störfaktor muss die Anreise am Morgen nach der Versuchsnacht durch den Berufsverkehr in Mainz gewertet werden. Möglicher Stau, Zeitdruck, Parkplatzsuche etc. könnten bereits kurz vor der Untersuchung im Studienzentrum zur einer Stressreaktion geführt haben und so die Blutwerte, den Blutdruck, die FMD-Messung und das Echo beeinflusst haben. Um diese Einflussfaktoren zu eliminieren wäre eine Durchführung der Studie in Überwachung notwendig, allerdings entstünde das Risiko eines Einflusses durch die unbekannte Umgebung.

6. Zusammenfassung und Ausblick

Zusammenfassend konnten wir mit unserer Studie bei kardialen Risikopatienten bei einer nächtlichen Fluglärmexposition mit ähnlichen L_{eq} , aber unterschiedlicher Anzahl von Lärmereignissen eine negative Auswirkung auf den Schlaf sowie erstmals eine Verschlechterung des E/E'-Verhältnisses aufzeigen, was auf eine diastolische Dysfunktion des Herzens hinweist. In der Entwicklung der Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion spielen Anomalien der Relaxation und der passiven Steifheit des linken Ventrikels eine entscheidende Rolle (145, 165), sodass die Hinweise aus unserer Studie einen möglichen Hinweis auf Zusammenhänge zwischen Lärmbelastung und Entwicklung einer Herzinsuffizienz aufzeigen. Die diastolische Herzinsuffizienz ist dabei die häufigste Form der Herzinsuffizienz mit normaler linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) (104).

Zusammenhänge zwischen Lärmexposition und Auswirkungen auf den Blutdruck konnten wir in unserer Studie direkt nicht beobachten. Auch Auswirkungen auf die polygraphischen Messwerte zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen Lärm- und Kontrollnächten. Wie in der Einleitung beschrieben, gibt es Studien, die andere Ergebnisse zeigen, aber auch solche, die unsere beobachteten bestätigen, so dass es langfristig in dem Gebiet der Lärmforschung weitere Studien zur Untersuchung der Auswirkung von Lärm auf unterschiedliche Risikogruppen braucht.

Zu diesen Risikogruppen zählen z.B. Kinder. Es bleibt zu überprüfen, welchen Einfluss nächtlicher Lärm auf die Entwicklung von Kindern hat. Auch wenn man bei Kleinkindern den Eindruck hat, dass sie eine geringere Aufwachwahrscheinlichkeit bei Geräuschen als Erwachsene aufweisen, registriert der Organismus

nichtsdestotrotz permanent Geräusche. Zudem gehen Kinder meist frühzeitig ins Bett, folglich deren Zubettgehzeit nicht in die Nachtruhe fällt, sodass sie im Schlaf potenziell mehr Lärm ausgesetzt sind.

Eine weitere Risikogruppe sind Schichtarbeiter. Dieses Kollektiv muss zu allgemeinen Geschäftszeiten seinen Erholungsschlaf halten und ist demnach einem höheren Lärmpegel ausgesetzt. (166) Weiterhin muss untersucht werden, ob Menschen mit fragmentierter Schlafstruktur, zu denen insbesondere ältere Menschen, Personen mit gesundheitlichen Problemen, aber auch Schwangere zählen, anfälliger für lärmbedingte Schlafstörungen sind und davon gesundheitlich beeinträchtigt werden. (167) Es bleibt zu überlegen, ob der nächtliche Lärm und die damit einhergehende Stressreaktion des Körpers auch Auswirkungen auf ungeborene Kinder haben können. In Tierstudien konnte bereits gezeigt werden, dass die Reproduktionseffizienz bei Mäusen, die Lärm ausgesetzt sind, durch Senkung der Lebendgeburten, geringer ist. (168)

Ebenfalls konnte bereits ein Zusammenhang zwischen Lärmbelastigung von Schwangeren und Präeklampsie gefunden werden. (169) Zudem scheinen Frauen, die größeren Umgebungslärm ausgesetzt sind, in fortgeschrittener Schwangerschaft eher an Depressionen und Angsterkrankungen zu erkranken. (170)

Zu einer weiteren Risikogruppe zählen ältere Menschen. Aus der Stressforschung geht hervor, dass mit zunehmendem Alter die Fähigkeit, Stress zu bewältigen, abnimmt. In der LARES-Studie konnte diesbezüglich kein erhöhtes Erkrankungsrisiko im Bereich des Herz-Kreislaufsystems beobachtet werden (54), allerdings stellt sich hier die Frage, ob die älteren Menschen bereits im Vorfeld erkrankt waren und sich die Erkrankung aufgrund der Lärmbelastigung anders entwickelte oder ob eine beständige Lärmexposition über Jahrzehnte letztlich zur Habituation führt?

Da beständiger Lärm zu einer chronischen Stressreaktion führt und chronischer Stress negative Auswirkungen auf das Immunsystem (171, 172) hat, bleibt ebenfalls zu überprüfen, ob Personen, die mehr Fluglärm ausgesetzt sind, insgesamt anfälliger für Infekte sind.

Die negativen Auswirkungen von Lärm auf die Psyche wurden bereits mehrfach belegt, eine Forschergruppe in der Schweiz konnte jetzt einen Zusammenhang zwischen einer erhöhten Lärmbelastigung durch Verkehrslärm und der Suizidrate ermitteln. Bezüglich des Fluglärms konnte kein linearer Zusammenhang festgestellt werden, allerdings lag in der Studie der mittlere Dauerschallpegel bei 34,5 (dB), was

im Vergleich zu den aktuellen Fluglärmkarten rund um Frankfurt ein sehr niedriger Wert ist. Wie sähe eine solche Studie bei stärkerer Lärmbelastung aus? Es gibt zaghafte Hinweise, dass es einen möglichen Zusammenhang zwischen Fluglärm und der Auftretenshäufigkeit von Brustkrebs gibt (173-175), allerdings bedarf es an der Stelle weiterer und belastbarer Forschung.

Seit Oktober 2011 bestehen Nachtflugeinschränkungen am Frankfurter Flughafen, was bedeutet, dass zwischen 23:00 und 5:00Uhr keine Flugbewegungen stattfinden dürfen. Nichtsdestotrotz gibt es Ausnahmeregelungen für verspätete Flüge und im begrenzten Umfang, z.B. für medizinische Hilfsflüge, sicherheitsrelevante Vermessungsflüge der Deutschen Fluggesellschaft oder Flüge von „öffentlichen Interesse“, wie beispielsweise Regierungsflüge. Zudem hat das Bundesverwaltungsgericht entschieden, dass im Jahresdurchschnitt in der Zeit von 22:00 bis 06:00 Uhr bis zu 133 planmäßige Flugbewegungen stattfinden dürfen. (176) Basierend auf Daten der Gutenberg Gesundheitsstudie konnte festgestellt werden, dass diese Einschränkung wahrscheinlich nicht ausreicht, um eine positive Wirkung auf nächtliche Belastungen zu erzielen. (20) Hinzu kommt, dass bei einem Nachtflugverbot ein höheres Verkehrsaufkommen in den Randstunden zu verzeichnen ist, was insbesondere in den Schlaf von Kindern und beispielsweise Schichtarbeitern fällt. (177) Insbesondere ungestörte erste Nachtstunden sind wichtig, um ein Herabsinken des Cortisolspiegels zu bewirken (50) und eine Aktivierung der Hypothalamus-Hypophysenachse mit den einhergehenden Stressreaktionen insbesondere Blutdrucksteigerung zu vermeiden.

Die im Rahmen der HYENA-Studie gemessene Lärmbelastung der Bevölkerung ist in den letzten Jahren stark angestiegen und entspricht nicht mehr den EU- Kurven. (73) Einerseits ist dabei denkbar, dass die Sensibilität für das Thema innerhalb der Bevölkerung zugenommen hat, andererseits werden die Flugbewegungen potenziell zahlreicher und die Schutzmaßnahmen für die Bevölkerung reichen nicht aus. Schutz innerhalb der eigenen vier Wände bieten schalldichte Fenster, sowie eine gute Dämmung, allerdings werden vor allem die tieffrequenten Anteile des Schalls durch Bauteile an Häusern nur schwach gedämmt. (70) Wirth und ihr Team konnten in ihrer Lärmstudie um den Flughafen Zürich zeigen, dass die Beeinträchtigung von Umgebungslärm vor allem bei geöffneten Fenstern oder draußen vor dem Haus

wahrgenommen wird. (178) Öhrström hat für Straßenlärm herausgearbeitet, dass eine gute Geräuschumgebung, die Gesundheit und Wohlbefinden fördert, in Wohngebieten liegt, deren $L_{Aeq, 24h} = 45\text{dB}$ beträgt. Dabei ist ein wichtiger Faktor der freie Zugang zu ruhigen Innen- und Außenbereichen der Wohnung um einen ungestörten Schlaf, Entspannung und daraus resultierendes physiologisches und psychologisches Wohlbefinden zu gewährleisten. (179) Bezogen auf Fluglärm ist jeder einzelne Bewohner machtlos, Schutzmaßnahmen zu ergreifen, da keine Schallschutzmauer oder Bepflanzung wirkt, um den Lärm von oben zu reduzieren.

Im Umkehrschluss bedeutet dies, dass insbesondere die Entwicklung leiserer Flugzeuge bezogen auf Triebwerk, Fahrwerk und Vorflügel- und Landeklappen, aber auch an den Tragflächen und am Rumpf vonnöten ist. Der europäische Forschungsbeirat hat daher eine Zielvorgabe für die Europäische Union aufgestellt: Flightpath 2050 mit dem Ziel die Lautstärke neuer Flugzeuge bis 2050 im Vergleich zu 2000 um 65% zu verringern. (180) Inwieweit alte Flugzeuge dann ausgetauscht werden und ob dies bei möglicherweise steigendem Verkehrsaufkommen als Maßnahme reicht, sollte im Vorfeld bedacht werden.

Ein 15-Jahres Follow-up der Studie in der Schweiz konnte zeigen, dass unabhängig von der Luftverschmutzung, die durch Verkehr entsteht, allein die Lärmbelastung mit einer kardiovaskulären Sterblichkeit zusammenhängt, wobei eine Risikoerhöhung durch Auswirkungen des Lärms bereits unterhalb der derzeitigen WHO-Lärmrichtwerte beginnen. (33) Die WHO empfiehlt derzeit einen mittleren Außenschallpegel von 40dB (A) über einen Zeitraum von 24 Stunden, um negative Effekte auf die Gesundheit zu verhindern. (181) Das bedeutet, dass wir spezifischere Studien brauchen um herauszufinden, unter welchen Bedingungen eine Risikoerhöhung einsetzt. Viele Studien untersuchen den Einfluss eines a-bewerteten energieäquivalenten Dauerschallpegels auf die Gesundheit, es stellt sich jedoch die Frage, ob dies die tatsächliche Realität abbildet, da Fluglärm hauptsächlich aus kurz anhaltenden Lärmereignissen mit hohen Schalldruckpegeln besteht. (182) Dadurch entsteht ein verzerrtes Bild der tatsächlichen Lärmarchitektur. Wichtige Faktoren sind die Lautstärke jedes einzelnen Geräuschs, sowie die Anzahl der Lärmereignisse, damit langfristig die Richtlinien zum Schutz der Bevölkerung überarbeitet werden können.

Mit Inbetriebnahme des neuen Terminals in Frankfurt werden mehr Flugbewegungen stattfinden und folglich die Belastung der Bevölkerung zunehmen. Wirth und

Coautoren konnten in ihrer bereits oben erwähnten Studie zudem beobachten, dass eine abrupte Zunahme der Schallpegel zu einer Überschussreaktion in der befragten Bevölkerung führte. Das bedeutet, dass die Belästigung im Durchschnitt insgesamt höher war, als sie aufgrund des Dauerschallpegels zu erwarten gewesen wäre.

Insgesamt sollte eine vollständig fluglärmfreie Nachtruhe geschaffen und die Anzahl der Flugbewegungen am Tag reduziert werden. Dabei sollte die Flugplanung über den Tag bedacht werden. Besonders die ersten Lärmereignisse am frühen Morgen rufen die stärksten Reaktionen akustischer Parameter hervor, ebenso wie ein steiler Anstieg der Schallpegel, wie sie z.B. in Landeanflugschneisen auftreten. (183)
Es braucht eine gute Zusammenarbeit zwischen Forschern und Flugbehörden, um diese wichtigen Aspekte zu vereinen, damit die Bevölkerung vor den Auswirkungen des Fluglärms auf die Gesundheit geschützt werden kann.

IV. Literaturverzeichnis

1. ARD.de. Tote singen nicht und Bei Mord sind alle Zellen grau. Krimi-Podcast mit Bastian Pastewka. 2023.
2. Main DRiFa. ARD Hörspieldatenbank: Deutsches Rundfunkarchiv in Frankfurt am Main, Bertramstraße 8, 60320 Frankfurt am Main; [cited 2024 25.01.2024]. Available from: <https://hoerspiele.dra.de/vollinfo.php?dukey=1432848&SID>.
3. Worldwide FAFAS. Fraport - Zahlen, Daten, Fakten: Fraport AG, Frankfurt Airport Services Worldwide, 60547 Frankfurt am Main; [27.04.2024]. Available from: <https://www.fraport.com/de/konzern/ueber-uns/zahlen--daten-und-fakten1.html>.
4. Dr. Stefan Schulte VF. FRAPORT AG - Bilanzpressekonferenz <https://www.fraport.com/de/newsroom/pressemitteilungen/2024/q1/geschaeftsjahr-2023-im-fraport-konzern--verkehrswachstum-bringt-.html>: Fraport AG Frankfurt Airport Services Worldwide 60547 Frankfurt am Main; 2024 [cited 2024 22.07.2024]. Available from: https://www.fraport.com/content/dam/fraport-company/documents/newsroom/medien/bpk/2024_03_19_Pr%C3%A4sentation%20Bilanzpressekonferenz%20GJ%202023.pdf/jcr_content/renditions/original.media.file.download.attachment.file/2024_03_19_Pr%C3%A4sentation%20Bilanzpressekonferenz%20GJ%202023.pdf.
5. Worldwide FAFAS. Terminal 3 in Zahlen: Fraport AG Frankfurt; [cited 2023 08.11.2023]. Available from: <https://www.fraport.com/de/geschaeftsfelder/bau/terminal-3.html>.
6. Pyko A, Eriksson C, Lind T, Mitkovskaya N, Wallas A, Ogren M, et al. Long-Term Exposure to Transportation Noise in Relation to Development of Obesity-a Cohort Study. Environmental health perspectives. 2017;125(11):117005.
7. 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.
8. Schmidt F, Kolle K, Kreuder K, Schnorbus B, Wild P, Gori T, et al. Nighttime aircraft noise impairs endothelial function and increases blood pressure in patients with or at high risk for coronary artery disease. Clinical Research in Cardiology. 2015;104(1):23-30.
9. Bundesministerium für Umwelt N, nukleare Sicherheit und Verbraucherschutz (BMUV). Was ist Lärm 2014 [cited 2023 08.11.2023]. Available from: <https://www.bmu.de/themen/laerm/laermschutz-im-ueberblick/was-ist-laerm>.
10. Umwelt BLf. Physik vom Schall - LfU Bayern: Bayerisches Landesamt für Umwelt; [cited 2023 08.11.2023]. Available from:

https://www.lfu.bayern.de/laerm/laerm_allgemein/physik_vom_schall/index.htm.

11. Baden-Württemberg LLfU. Formelsammlung Akustik, Mathematische Grundlagen 2020 [cited 2024 26.02.2024]:[8 p.]. Available from: pd.lubw.de/10108.
12. Berger R. Lärmschäden - Medizinische Aspekte zur Lärmbelastung. *Der Internist*. 2002;43(7):828-32.
13. Plontke S, Zenner H-P. Aktuelle Gesichtspunkte zu Hörschäden durch Berufs-und Freizeitlärm. *Laryngo-Rhino-Otologie*. 2004;83(S 1):122-64.
14. Münzel T, Gori T, Babisch W, Basner M. Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *European Heart Journal*. 2014;35(13):829-36.
15. Babisch W. The Noise/Stress Concept, Risk Assessment and Research Needs. *Noise & health*. 2002;4(16):1-11.
16. Münzel T, Sørensen M, Gori T, Schmidt FP, Rao X, Brook FR, et al. Environmental stressors and cardio-metabolic disease: part II—mechanistic insights. *European Heart Journal*. 2016;38(8):557-64.
17. 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. *International journal of environmental research and public health*. 2018;15(2).
18. Vienneau D, Schindler C, Perez L, Probst-Hensch N, Roosli M. The relationship between transportation noise exposure and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Environmental research*. 2015;138:372-80.
19. 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 (Clinical research ed)*. 2013;347:f5432.
20. Hahad O, Beutel M, Gori T, Schulz A, Blettner M, Pfeiffer N, et al. Annoyance to different noise sources is associated with atrial fibrillation in the Gutenberg Health Study. *International journal of cardiology*. 2018;264:79-84.
21. Schnabel RB, Wild PS, Schulz A, Zeller T, Sinning CR, Wilde S, et al. Multiple endothelial biomarkers and noninvasive vascular function in the general population: the Gutenberg Health Study. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2012;60(2):288-95.
22. Hahad O, Wild PS, Prochaska JH, Schulz A, Lackner KJ, Pfeiffer N, et al. Midregional pro atrial natriuretic peptide: a novel important biomarker for noise annoyance-induced cardiovascular morbidity and mortality? *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2021;110(1):29-39.
23. Dimakopoulou K, Koutentakis K, Papageorgiou I, Kasdagli MI, Haralabidis AS, Sourtzi P, et al. Is aircraft noise exposure associated with cardiovascular disease and hypertension? Results from a cohort study in Athens, Greece. *Occupational and environmental medicine*. 2017;74(11):830-7.

24. Knipschild P. V. Medical effects of aircraft noise: community cardiovascular survey. *International archives of occupational and environmental health*. 1977;40(3):185-90.
25. Eriksson C, Rosenlund M, Pershagen G, Hilding A, Ostenson CG, Bluhm G. Aircraft noise and incidence of hypertension. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2007;18(6):716-21.
26. Rosenlund M, Berglind N, Pershagen G, Järup L, Bluhm G. Increased prevalence of hypertension in a population exposed to aircraft noise. *Occupational environmental medicine*. 2001;58(12):769-73.
27. Jarup L, Babisch W, Houthuijs D, Pershagen G, Katsouyanni K, Cadum E, et al. Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environmental health perspectives*. 2008;116(3):329-33.
28. Babisch W, van Kamp I. Exposure-response relationship of the association between aircraft noise and the risk of hypertension. *Noise & health*. 2009;11(44):161-8.
29. Evrard A, Lefevre M, Champelovier P, Lambert J, Laumon B. Does aircraft noise exposure increase the risk of hypertension in the population living near airports in France? *Occupational and environmental medicine*. 2017;74(2):123-9.
30. Evans GW, Bullinger M, Hygge S. Chronic noise exposure and physiological response: A prospective study of children living under environmental stress. *Psychological science*. 1998;9(1):75-7.
31. Regecová V, Kellerová E. Effects of urban noise pollution on blood pressure and heart rate in preschool children. *Journal of hypertension*. 1995;13(4):405-12.
32. 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.
33. Vienneau D, Saucy A, Schäffer B, Flückiger B, Tangermann L, Stafoggia M, et al. Transportation noise exposure and cardiovascular mortality: 15-years of follow-up in a nationwide prospective cohort in Switzerland. *Environ Int*. 2022;158:106974.
34. Evrard AS, Bouaoun L, Champelovier P, Lambert J, Laumon B. Does exposure to aircraft noise increase the mortality from cardiovascular disease in the population living in the vicinity of airports? Results of an ecological study in France. *Noise & health*. 2015;17(78):328-36.
35. Saucy A, Schaffer B, Tangermann L, Vienneau D, Wunderli JM, Roosli M. Does night-time aircraft noise trigger mortality? A case-crossover study on 24 886 cardiovascular deaths. *Eur Heart J*. 2021;42(8):835-43.
36. Huss A, Spoerri A, Egger M, Roosli M. Aircraft noise, air pollution, and mortality from myocardial infarction. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2010;21(6):829-36.

37. Babisch W, Beule B, Schust M, Kersten N, Ising H. Traffic noise and risk of myocardial infarction. *Epidemiology (Cambridge, Mass)*. 2005;16(1):33-40.
38. 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. *Environmental health : a global access science source*. 2013;12:89.
39. Meier U. Das Schlafverhalten der deutschen Bevölkerung – eine repräsentative Studie. *Somnologie*. 2004;8(3):87-94.
40. Smith MG, Cordoza M, Basner M. Environmental Noise and Effects on Sleep: An Update to the WHO Systematic Review and Meta-Analysis. *Environmental health perspectives*. 2022;130(7):76001.
41. Basner M, Isermann U, Samel A. Die Umsetzung der DLR-Studie in einer lärmmedizinischen Beurteilung für ein Nachtschutzkonzept. *Zeitschrift für Lärmbekämpfung*. 2005;52(4).
42. Passchier-Vermeer W, Passchier WF. Noise exposure and public health. *Environmental health perspectives*. 2000;108 Suppl 1:123-31.
43. Cappuccio FP, Cooper D, D'Elia L, Strazzullo P, Miller MA. Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Eur Heart J*. 2011;32(12):1484-92.
44. Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, Baldwin CM, Newman AB, Resnick HE, et al. Association of usual sleep duration with hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2006;29(8):1009-14.
45. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *Jama*. 2008;300(24):2859-66.
46. Basner M, Muller U, Elmenhorst E, Kluge G, Griefahn B. Aircraft noise effects on sleep: a systematic comparison of EEG awakenings and automatically detected cardiac activations. *Physiological measurement*. 2008;29(9):1089-103.
47. Cappuccio FP, Miller MA. Sleep and Cardio-Metabolic Disease. *Curr Cardiol Rep*. 2017;19(11):110.
48. Balbo M, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep and its disturbances on hypothalamo-pituitary-adrenal axis activity. *International journal of endocrinology*. 2010;2010:759234.
49. Stamatakis KA, Punjabi NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. *Chest*. 2010;137(1):95-101.
50. von Treuer K, Norman TR, Armstrong SM. Overnight human plasma melatonin, cortisol, prolactin, TSH, under conditions of normal sleep, sleep deprivation, and sleep recovery. *Journal of pineal research*. 1996;20(1):7-14.
51. Foraster M, Eze IC, Schaffner E, Vienneau D, Héritier H, Endes S, et al. Exposure to Road, Railway, and Aircraft Noise and Arterial Stiffness in the SAPALDIA Study: Annual Average Noise Levels and Temporal Noise Characteristics. *Environmental health perspectives*. 2017;125(9):097004.

52. Basner M. Nocturnal aircraft noise exposure increases objectively assessed daytime sleepiness. *Somnologie*. 2008;12(2):110-7.
53. Gangwisch JE, Malaspina D, Babiss LA, Opler MG, Posner K, Shen S, et al. Short sleep duration as a risk factor for hypercholesterolemia: analyses of the National Longitudinal Study of Adolescent Health. *Sleep*. 2010;33(7):956-61.
54. Niemann H, Maschke C, Hecht K. Lärmbedingte Belästigung und Erkrankungsrisiko - Ergebnisse des paneuropäischen LARES-Survey. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2005;48(3):315-28.
55. Beutel ME, Junger C, Klein EM, Wild P, Lackner K, Blettner M, et al. Noise Annoyance Is Associated with Depression and Anxiety in the General Population- The Contribution of Aircraft Noise. *PloS one*. 2016;11(5):e0155357.
56. Greiser E. Risikofaktor nächtlicher Fluglärm: Abschlussbericht über eine Fall-Kontroll-Studie zu kardiovaskulären und psychischen Erkrankungen im Umfeld des Flughafens Köln-Bonn..... Abschlussbericht: Umweltbundesamt; 2010.
57. Baudin C, Lefèvre M, Babisch W, Cadum E, Champelovier P, Dimakopoulou K, et al. The role of aircraft noise annoyance and noise sensitivity in the association between aircraft noise levels and medication use: results of a pooled-analysis from seven European countries. *BMC public health*. 2021;21(1):300.
58. Greiser E, Glaeske G. Soziale und ökonomische Folgen nächtlichen Fluglärms im Umfeld des Flughafens Frankfurt/Main. *Gesundheitswesen (Bundesverband der Ärzte des Öffentlichen Gesundheitsdienstes (Germany))*. 2013;75(3):127-33.
59. van Kempen EE, van Kamp I, Stellato RK, Lopez-Barrio I, Haines MM, Nilsson ME, et al. Children's annoyance reactions to aircraft and road traffic noise. *J Acoust Soc Am*. 2009;125(2):895-904.
60. Münzel T, Sørensen M, Schmidt F, Schmidt E, Steven S, Kröller-Schön S, et al. The Adverse Effects of Environmental Noise Exposure on Oxidative Stress and Cardiovascular Risk. *Antioxidants & redox signaling*. 2018;28(9):873-908.
61. Hosseini N, Kourosh-Arami M, Nadjafi S, Ashtari B. Structure, Distribution, Regulation, and Function of Splice Variant Isoforms of Nitric Oxide Synthase Family in the Nervous System. *Current protein & peptide science*. 2022;23(8):510-34.
62. Zhu LJ, Li F, Zhu DY. nNOS and Neurological, Neuropsychiatric Disorders: A 20-Year Story. *Neuroscience bulletin*. 2023;39(9):1439-53.
63. O'Dell TJ, Huang PL, Dawson TM, Dinerman JL, Snyder SH, Kandel ER, et al. Endothelial NOS and the blockade of LTP by NOS inhibitors in mice lacking neuronal NOS. *Science (New York, NY)*. 1994;265(5171):542-6.

64. Stansfeld SA, Berglund B, Clark C, Lopez-Barrio I, Fischer P, Ohrström E, et al. Aircraft and road traffic noise and children's cognition and health: a cross-national study. *Lancet* (London, England). 2005;365(9475):1942-9.
65. Haines MM, Stansfeld SA, Job RF, Berglund B, Head J. Chronic aircraft noise exposure, stress responses, mental health and cognitive performance in school children. *Psychological medicine*. 2001;31(2):265-77.
66. Hygge S, Evans GW, Bullinger M. A prospective study of some effects of aircraft noise on cognitive performance in schoolchildren. *Psychol Sci*. 2002;13(5):469-74.
67. van Kempen E, van Kamp I, Lebrecht E, Lammers J, Emmen H, Stansfeld S. Neurobehavioral effects of transportation noise in primary schoolchildren: a cross-sectional study. *Environmental health : a global access science source*. 2010;9:25.
68. Evans GW, Hygge S, Bullinger M. Chronic noise and psychological stress. *Psychological Science*. 1995;6(6):333-8.
69. www.laermstudie.de. Lärmwirkungsstudie NORAH - Kinderstudie: Auswirkungen von Fluglärm auf Kinder. 2014;4.
70. Guski R, Basner M, Brink M. Gesundheitliche Auswirkungen nächtlichen Fluglärms: aktueller Wissensstand (Literatúrauswertung). In: Bochum FfPdR-U, editor.: Schlussbericht im Auftrag des Ministeriums für Klimaschutz, Umwelt, Landwirtschaft, Natur-und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen.; 2012.
71. Basner M, Babisch W, Davis A, Brink M, Clark C, Janssen S, et al. Auditory and non-auditory effects of noise on health. *The Lancet*. 2014;383(9925):1325-32.
72. Guski R, SchreckenberG D, Schuemer R. WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Annoyance. *International journal of environmental research and public health*. 2017;14(12).
73. Babisch W, Houthuijs D, Pershagen G, Cadum E, Katsouyanni K, Velonakis M, et al. Annoyance due to aircraft noise has increased over the years--results of the HYENA study. *Environ Int*. 2009;35(8):1169-76.
74. Romero Starke K, Schubert M, Kaboth P, Gerlach J, Hegewald J, Reusche M, et al. Traffic noise annoyance in the LIFE-adult study in Germany: Exposure-response relationships and a comparison to the WHO curves. *Environmental research*. 2023;228:115815.
75. Burden of disease from environmental noise: Quantification of healthy life years lost in Europe, (2011).
76. 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.

77. Munzel 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.
78. 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. *European Heart Journal*. 2018;39(39):3528-39.
79. Petry A, Görlach A. NADPH-Oxidasen und HIF: zentrale Elemente der Redoxhomöostase. *BIOspektrum*. 2021;27:142-5.
80. Zheng D, Liu J, Piao H, Zhu Z, Wei R, Liu K. ROS-triggered endothelial cell death mechanisms: Focus on pyroptosis, parthanatos, and ferroptosis. *Frontiers in immunology*. 2022;13:1039241.
81. Golbidi S, Frisbee JC, Laher I. Chronic stress impacts the cardiovascular system: animal models and clinical outcomes. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2015;308(12):H1476-98.
82. Sequí-Domínguez I, Cavero-Redondo I, Álvarez-Bueno C, Pozuelo-Carrascosa DP, Nuñez de Arenas-Arroyo S, Martínez-Vizcaíno V. Accuracy of Pulse Wave Velocity Predicting Cardiovascular and All-Cause Mortality. A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of clinical medicine*. 2020;9(7).
83. Eckrich J, Frenis K, Rodriguez-Blanco G, Ruan Y, Jiang S, Bayo Jimenez MT, et al. Aircraft noise exposure drives the activation of white blood cells and induces microvascular dysfunction in mice. *Redox biology*. 2021;46:102063.
84. Dzhambov AM. Long-term noise exposure and the risk for type 2 diabetes: a meta-analysis. *Noise & health*. 2015;17(74):23-33.
85. Eriksson C, Hilding A, Pyko A, Bluhm G, Pershagen G, Ostenson CG. Long-term aircraft noise exposure and body mass index, waist circumference, and type 2 diabetes: a prospective study. *Environmental health perspectives*. 2014;122(7):687-94.
86. Khamis RY, Ammari T, Mikhail GW. Gender differences in coronary heart disease. *Heart*. 2016;102(14):1142-9.
87. Ades PA, Savage PD. Obesity in coronary heart disease: An unaddressed behavioral risk factor. *Preventive medicine*. 2017;104:117-9.
88. Müller P, Leow MK, Dietrich JW. Minor perturbations of thyroid homeostasis and major cardiovascular endpoints-Physiological mechanisms and clinical evidence. *Frontiers in cardiovascular medicine*. 2022;9:942971.
89. Braga F, Pasqualetti S, Ferraro S, Panteghini M. Hyperuricemia as risk factor for coronary heart disease incidence and mortality in the general population: a systematic review and meta-analysis. *Clinical chemistry and laboratory medicine*. 2016;54(1):7-15.
90. Gao S, Tian J, Li Y, Liu T, Li R, Yang L, et al. Periodontitis and Number of Teeth in the Risk of Coronary Heart Disease: An Updated Meta-Analysis. *Medical*

science monitor : international medical journal of experimental and clinical research. 2021;27:e930112.

91. Weiss E, Dlin B, Rollin HR, Fischer HK, Bepler CR. Emotional Factors in Coronary Occlusion: 1. Introduction and General Summary. *AMA Archives of Internal Medicine*. 1957;99(4):628-41.
92. Gan Y, Gong Y, Tong X, Sun H, Cong Y, Dong X, et al. Depression and the risk of coronary heart disease: a meta-analysis of prospective cohort studies. *BMC psychiatry*. 2014;14:371.
93. Harshfield EL, Pennells L, Schwartz JE, Willeit P, Kaptoge S, Bell S, et al. Association Between Depressive Symptoms and Incident Cardiovascular Diseases. *Jama*. 2020;324(23):2396-405.
94. Fotopoulos A, Petrikis P, Sioka C. Depression and coronary artery disease. *Psychiatria Danubina*. 2021;33(1):73.
95. Martens EJ, de Jonge P, Na B, Cohen BE, Lett H, Whooley MA. Scared to death? Generalized anxiety disorder and cardiovascular events in patients with stable coronary heart disease: The Heart and Soul Study. *Archives of general psychiatry*. 2010;67(7):750-8.
96. Fang XY, Spieler D, Albarqouni L, Ronel J, Ladwig KH. Impact of generalized anxiety disorder (GAD) on prehospital delay of acute myocardial infarction patients. Findings from the multicenter MEDEA study. *Clinical research in cardiology : official journal of the German Cardiac Society*. 2018;107(6):471-8.
97. Emdin CA, Odutayo A, Wong CX, Tran J, Hsiao AJ, Hunn BH. Meta-Analysis of Anxiety as a Risk Factor for Cardiovascular Disease. *The American journal of cardiology*. 2016;118(4):511-9.
98. Virtanen M, Nyberg ST, Batty GD, Jokela M, Heikkilä K, Fransson EI, et al. Perceived job insecurity as a risk factor for incident coronary heart disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ (Clinical research ed)*. 2013;347:f4746.
99. Valtorta NK, Kanaan M, Gilbody S, Ronzi S, Hanratty B. Loneliness and social isolation as risk factors for coronary heart disease and stroke: systematic review and meta-analysis of longitudinal observational studies. *Heart*. 2016;102(13):1009-16.
100. Dr. med. Derliz Mereles M. echobasics - Echokardiographie 5 Minuten vor dem Start 2004 [cited 2024 17.05.2024]. Available from: echobasics.org.
101. Douglas PS, Garcia MJ, Haines DE, Lai WW, Manning WJ, Patel AR, et al. ACCF/AHA/ASA/ASNC/HFSA/HRS/SCAI/SCCM/SCCT/SCMR 2011 Appropriate Use Criteria for Echocardiography. A Report of the American College of Cardiology Foundation Appropriate Use Criteria Task Force, American Society of Echocardiography, American Heart Association, American Society of Nuclear Cardiology, Heart Failure Society of America, Heart Rhythm Society, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Critical Care Medicine, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular

- Magnetic Resonance American College of Chest Physicians. Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography. 2011;24(3):229-67.
102. Galderisi M, Cosyns B, Edvardsen T, Cardim N, Delgado V, Di Salvo G, et al. Standardization of adult transthoracic echocardiography reporting in agreement with recent chamber quantification, diastolic function, and heart valve disease recommendations: an expert consensus document of the European Association of Cardiovascular Imaging. European heart journal Cardiovascular Imaging. 2017;18(12):1301-10.
103. Steeds RP. Echocardiography: frontier imaging in cardiology. The British journal of radiology. 2011;84 Spec No 3(Spec Iss 3):S237-45.
104. Oh JK, Hatle L, Tajik AJ, Little WC. Diastolic heart failure can be diagnosed by comprehensive two-dimensional and Doppler echocardiography. Journal of the American College of Cardiology. 2006;47(3):500-6.
105. Lang RM, Badano LP, Tsang W, Adams DH, Agricola E, Buck T, et al. EAE/ASE recommendations for image acquisition and display using three-dimensional echocardiography. European heart journal Cardiovascular Imaging. 2012;13(1):1-46.
106. D'Agostino RB, Vasan RS, Pencina MJ, Wolf PA, Cobain M, Massaro JM, et al. General cardiovascular risk profile for use in primary care: The Framingham Heart Study. Circulation. 2008;117(6):743-53.
107. Mainz L. Geografisches Informationssystem der Landeshauptstadt Mainz / Stadtplan 2019 [26.04.2019]. Available from: <http://www.mainz.de/service/co-stadtplan.php>.
108. Lärmkartierung [Internet]. Landesamt für Umwelt Rheinland-Pfalz. [cited 07/2016 - 01/2018]. Available from: <https://umgebungslaerm.rlp.de/de/laermkartierung/>.
109. Nachbarschaftshaus U-u. Fluglärmmonitoring UNH: Gemeinnützige Umwelthaus GmbH; 2019 [cited 2019 26.04.2019]. Available from: <http://cadenza.umwelthaus.org/pages/map/default/index.xhtml>.
110. Lloyds Free Online Hearing Test [Internet]. Lloyds Hearing Aid. 2019 [cited 07/2016-01/2018]. Available from: https://lloydhearingaid.com/shopping/contactus_email.asp.
111. 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 research. 1989;28(2):193-213.
112. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Annals of internal medicine. 1999;131(7):485-91.
113. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development

- and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of clinical psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 4-57.
114. Roenneberg T, Keller LK, Fischer D, Matera JL, Vetter C, Winnebeck EC. Human activity and rest in situ. *Methods in enzymology*. 2015;552:257-83.
115. Dallal GE. <http://randomization.com/> 2007 [updated 07.10.2017, 12:50:5026.04.2019]. Available from: <http://www.randomization.com>.
116. IPA-Wetterstation [Internet]. Johannes Gutenberg-Universität Mainz. 2019 [cited 06/2016-01/2018]. Available from: <https://www.ipa.uni-mainz.de/wetter/>.
117. Game FL, Jones AF. Coronary heart disease risk assessment in diabetes mellitus--a comparison of PROCAM and Framingham risk assessment functions. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18(5):355-9.
118. Medscape tho. Framingham 10 Year Risk of General Cardiovascular Disease (2008 paper). 2019.
119. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
120. Bilo G, Zorzi C, Ochoa Munera JE, Torlasco C, Giuli V, Parati G. Validation of the Somnotouch-NIBP noninvasive continuous blood pressure monitor according to the European Society of Hypertension International Protocol revision 2010. *Blood pressure monitoring*. 2015;20(5):291-4.
121. Malliani A, Pagani M, Montano N, Mela GS. Sympathovagal balance: a reappraisal. *Circulation*. 1998;98(23):2640-3.
122. Boris Schnorbus RS, M A Ostad. Arbeitsanweisung (SOP) Endothelfunktionsmessung durch die Bestimmung der flussabhängigen Dilatation (FMD) der Arteria brachialis. In: Mainz U, editor. 2009. p. 17.
123. Khor LY, Sariyev O, Loos T. Gender differences in risk behavior and the link to household effects and individual wealth. *Journal of Economic Psychology*. 2020;80:102266.
124. Everett B, Zajacova A. Gender differences in hypertension and hypertension awareness among young adults. *Biodemography and social biology*. 2015;61(1):1-17.
125. Nationale VersorgungsLeitlinie (NVL) Chronische KHK, Version 6 [Internet]. BÄK, KBV und AWMF. 2022 [cited 11.07.2024]. Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/nvl-004l_S3_KHK_2022-09.pdf.
126. Mangione CM, Barry MJ, Nicholson WK, Cabana M, Chelmow D, Coker TR, et al. Statin Use for the Primary Prevention of Cardiovascular Disease in Adults: US Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Jama*. 2022;328(8):746-53.

127. Pengo MF, Won CH, Bourjeily G. Sleep in Women Across the Life Span. *Chest*. 2018;154(1):196-206.
128. Zhou Y, Yang R, Li C, Tao M. Sleep disorder, an independent risk associated with arterial stiffness in menopause. *Scientific reports*. 2017;7(1):1904.
129. Chair SY, Wang Q, Cheng HY, Lo SW, Li XM, Wong EM, et al. Relationship between sleep quality and cardiovascular disease risk in Chinese post-menopausal women. *BMC women's health*. 2017;17(1):79.
130. Rhudy JL, Meagher MW. Noise stress and human pain thresholds: divergent effects in men and women. *The journal of pain*. 2001;2(1):57-64.
131. van Kamp I, Job RF, Hatfield J, Haines M, Stellato RK, Stansfeld SA. The role of noise sensitivity in the noise-response relation: a comparison of three international airport studies. *J Acoust Soc Am*. 2004;116(6):3471-9.
132. Gille LA, Marquis-Favre C, Morel J. Testing of the European Union exposure-response relationships and annoyance equivalents model for annoyance due to transportation noises: The need of revised exposure-response relationships and annoyance equivalents model. *Environ Int*. 2016;94:83-94.
133. Miedema HM, Vos H. Noise sensitivity and reactions to noise and other environmental conditions. *J Acoust Soc Am*. 2003;113(3):1492-504.
134. Cicognani E, Zani B, Fournier B, Gavray C, Born M. Gender differences in youths' political engagement and participation. The role of parents and of adolescents' social and civic participation. *Journal of adolescence*. 2012;35(3):561-76.
135. Irish LA, Kline CE, Gunn HE, Buysse DJ, Hall MH. The role of sleep hygiene in promoting public health: A review of empirical evidence. *Sleep medicine reviews*. 2015;22:23-36.
136. Jean-Louis G, Kripke DF, Ancoli-Israel S. Sleep and quality of well-being. *Sleep*. 2000;23(8):1115-21.
137. Gesche H, Grosskurth D, Kuchler G, Patzak A. Continuous blood pressure measurement by using the pulse transit time: comparison to a cuff-based method. *European journal of applied physiology*. 2012;112(1):309-15.
138. Otzenberger H, Gronfier C, Simon C, Charloux A, Ehrhart J, Piquard F, et al. Dynamic heart rate variability: a tool for exploring sympathovagal balance continuously during sleep in men. *The American journal of physiology*. 1998;275(3):H946-50.
139. Billman GE. The LF/HF ratio does not accurately measure cardiac sympatho-vagal balance. *Frontiers in physiology*. 2013;4:26.
140. Reyes del Paso GA, Langewitz W, Mulder LJ, van Roon A, Duschek S. The utility of low frequency heart rate variability as an index of sympathetic cardiac tone: a review with emphasis on a reanalysis of previous studies. *Psychophysiology*. 2013;50(5):477-87.

141. Thiesse L, Rudzik F, Spiegel K, Leproult R, Pieren R, Wunderli JM, et al. Adverse impact of nocturnal transportation noise on glucose regulation in healthy young adults: Effect of different noise scenarios. *Environ Int.* 2018;121(Pt 1):1011-23.
142. Thiesse L, Rudzik F, Kraemer JF, Spiegel K, Leproult R, Wessel N, et al. Transportation noise impairs cardiovascular function without altering sleep: The importance of autonomic arousals. *Environmental research.* 2020;182:109086.
143. Bunz M, Wothge J. Fachliche Einschätzung der Lärmwirkungsstudie NORAH. Dessau: Umweltbundesamt. 2016.
144. Nishimura RA, Borlaug BA. Diastology for the clinician. *Journal of cardiology.* 2019;73(6):445-52.
145. Nishimura RA, Tajik AJ. Evaluation of diastolic filling of left ventricle in health and disease: Doppler echocardiography is the clinician's Rosetta Stone. *Journal of the American College of Cardiology.* 1997;30(1):8-18.
146. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd BF, 3rd, Dokainish H, Edvardsen T, et al. Recommendations for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: An Update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography.* 2016;29(4):277-314.
147. Hagendorff A, Stoebe S, Jurisch D, Tarr A, Pfeiffer D. Echokardiografische Parameter bei der diastolischen Herzinsuffizienz. *Kardiologie up2date.* 2015;11(03):133-8.
148. Lester SJ, Tajik AJ, Nishimura RA, Oh JK, Khandheria BK, Seward JB. Unlocking the mysteries of diastolic function: deciphering the Rosetta Stone 10 years later. *Journal of the American College of Cardiology.* 2008;51(7):679-89.
149. Pieske B, Tschöpe C, de Boer RA, Fraser AG, Anker SD, Donal E, et al. How to diagnose heart failure with preserved ejection fraction: the HFA-PEFF diagnostic algorithm: a consensus recommendation from the Heart Failure Association (HFA) of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2019;40(40):3297-317.
150. Tsougos E, Panou F, Paraskevaidis I, Dargès N, Karatzas D, Kremastinos DT. Exercise-induced changes in E/E' ratio in patients with suspected coronary artery disease. *Coronary artery disease.* 2008;19(6):405-11.
151. Nesto RW, Kowalchuk GJ. The ischemic cascade: temporal sequence of hemodynamic, electrocardiographic and symptomatic expressions of ischemia. *The American journal of cardiology.* 1987;59(7):23c-30c.
152. Labovitz AJ, Lewen MK, Kern M, Vandormael M, Deligon U, Kennedy HL. Evaluation of left ventricular systolic and diastolic dysfunction during transient myocardial ischemia produced by angioplasty. *Journal of the American College of Cardiology.* 1987;10(4):748-55.

153. Chin CW, Chin CY, Ng MX, Le TT, Huang FQ, Fong KY, et al. Endothelial function is associated with myocardial diastolic function in women with systemic lupus erythematosus. *Rheumatology international*. 2014;34(9):1281-5.
154. Ommen SR, Nishimura RA, Appleton CP, Miller FA, Oh JK, Redfield MM, et al. Clinical utility of Doppler echocardiography and tissue Doppler imaging in the estimation of left ventricular filling pressures: A comparative simultaneous Doppler-catheterization study. *Circulation*. 2000;102(15):1788-94.
155. Edelmann F, Wachter R, Schmidt AG, Kraigher-Krainer E, Colantonio C, Kamke W, et al. Effect of spironolactone on diastolic function and exercise capacity in patients with heart failure with preserved ejection fraction: the Aldo-DHF randomized controlled trial. *Jama*. 2013;309(8):781-91.
156. Maruhashi T, Kajikawa M, Kishimoto S, Matsui S, Hashimoto H, Takaeko Y, et al. Relationships Between Calcium Channel Blockers and Vascular Function Tests. *American journal of hypertension*. 2019;32(7):640-8.
157. Meng XC, Guo XX, Peng ZY, Wang C, Liu R. Acute effects of electronic cigarettes on vascular endothelial function: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *European journal of preventive cardiology*. 2023;30(5):425-35.
158. Puddey IB, Zilkens RR, Croft KD, Beilin LJ. Alcohol and endothelial function: a brief review. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 2001;28(12):1020-4.
159. Puddey IB, Beilin LJ, Vandongen R. Regular alcohol use raises blood pressure in treated hypertensive subjects. A randomised controlled trial. *Lancet (London, England)*. 1987;1(8534):647-51.
160. Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263-6.
161. Mayeli A, Janssen SA, Sharma K, Ferrarelli F. Examining First Night Effect on Sleep Parameters with hd-EEG in Healthy Individuals. *Brain sciences*. 2022;12(2).
162. Mesas AE, Leon-Muñoz LM, Rodriguez-Artalejo F, Lopez-Garcia E. The effect of coffee on blood pressure and cardiovascular disease in hypertensive individuals: a systematic review and meta-analysis. *The American journal of clinical nutrition*. 2011;94(4):1113-26.
163. Shechter M, Shalmon G, Scheinowitz M, Koren-Morag N, Feinberg MS, Harats D, et al. Impact of acute caffeine ingestion on endothelial function in subjects with and without coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2011;107(9):1255-61.
164. Buscemi S, Batsis JA, Arcoleo G, Verga S. Coffee and endothelial function: a battle between caffeine and antioxidants? *European journal of clinical nutrition*. 2010;64(10):1242-3.

165. Zile MR, Baicu CF, Gaasch WH. Diastolic heart failure--abnormalities in active relaxation and passive stiffness of the left ventricle. *The New England journal of medicine*. 2004;350(19):1953-9.
166. Carter N, Henderson R, Lal S, Hart M, Booth S, Hunyor S. Cardiovascular and autonomic response to environmental noise during sleep in night shift workers. *Sleep*. 2002;25(4):457-64.
167. Basner M, Griefahn B, Van den Berg M. Aircraft noise effects on sleep: Mechanisms, mitigation and research needs. *Noise & health*. 2010;12(47):95.
168. Rasmussen S, Glickman G, Norinsky R, Quimby FW, Tolwani RJ. Construction noise decreases reproductive efficiency in mice. *Journal of the American Association for Laboratory Animal Science : JAALAS*. 2009;48(4):363-70.
169. Bilenko N, Ashin M, Friger M, Fischer L, Sergienko R, Sheiner E. Traffic Noise and Ambient Air Pollution Are Risk Factors for Preeclampsia. *Journal of clinical medicine*. 2022;11(15).
170. Jigeer G, Tao W, Zhu Q, Xu X, Zhao Y, Kan H, et al. Association of residential noise exposure with maternal anxiety and depression in late pregnancy. *Environ Int*. 2022;168:107473.
171. Aich P, Potter AA, Griebel PJ. Modern approaches to understanding stress and disease susceptibility: A review with special emphasis on respiratory disease. *International journal of general medicine*. 2009;2:19-32.
172. Segerstrom SC, Miller GE. Psychological stress and the human immune system: a meta-analytic study of 30 years of inquiry. *Psychological bulletin*. 2004;130(4):601-30.
173. Thacher JD, Oudin A, Flanagan E, Mattisson K, Albin M, Roswall N, et al. Exposure to long-term source-specific transportation noise and incident breast cancer: A pooled study of eight Nordic cohorts. *Environ Int*. 2023;178:108108.
174. www.laermstudie.de. Lärmwirkungsstudie NORAH - Ergebnisse im Überblick. NORAH Wissen 2014;14.
175. Hegewald J, Schubert M, Wagner M, Dröge P, Prote U, Swart E, et al. Breast cancer and exposure to aircraft, road, and railway-noise: a case-control study based on health insurance records. *Scand J Work Environ Health*. 2017;43(6):509-18.
176. Hessisches Ministerium für Wirtschaft E, Verkehr und Landesentwicklung. Informationen rund um das Thema Nachtflüge in Frankfurt. In: Referat Presse Ö, editor. <https://wirtschaft.hessen.de/>: Hessisches Ministerium für Wirtschaft, Energie, Verkehr und Landesentwicklung; 2018. p. 8.
177. Basner M, Siebert U. Markov processes for the prediction of aircraft noise effects on sleep. *Medical Decision Making*. 2010;30(2):275-89.
178. . !!! INVALID CITATION !!! {}.

179. Öhrström E, Skånberg A, Svensson H, Gidlöf-Gunnarsson A. Effects of road traffic noise and the benefit of access to quietness. *Journal of sound and vibration*. 2006;295(1-2):40-59.
180. Kommission E, Verkehr GMu, Innovation GFu. Flightpath 2050 : Europe's vision for aviation : maintaining global leadership and serving society's needs: Publications Office; 2011.
181. Organization WH. Compendium of WHO and other UN guidance on health and environment: version with International Classification of Health Intervention (ICHI) codes: World Health Organization; 2024.
182. Muenzel T, Hahad, O. Lärmmedizinisches Gutachten Flughafen Leipzig/Halle Universitätsmedizin Mainz, Zentrum für Kardiologie der Johannes Gutenberg-Universität Mainz; 2021.
183. Brink M, Lercher P, Eisenmann A, Schierz C. Influence of slope of rise and event order of aircraft noise events on high resolution actimetry parameters. *Somnologie*. 2008;12(2):118-28.

V. Anhang

VI. Abend- / Morgenprotokolle

WICHTIG: UNBEDINGT VOR DER ERSTBEARBEITUNG LESEN

Wir möchten Sie bitten, diese Abend-/Morgenprotokolle regelmäßig, vollständig und sorgfältig zu bearbeiten.

Sie müssen sich unmittelbar vor dem abendlichen Lichtlöschen und unmittelbar nach dem morgendlichen Aufstehen jeweils etwa fünf Minuten Zeit nehmen, um das Protokoll zu bearbeiten. In jedem grauen Feld finden Sie eine Frage. Diese Frage beantworten Sie, indem Sie einerseits die erfragte Angabe machen, andererseits, indem Sie die für Sie passende Antwortvorgabe ankreuzen.

Abends:

Blutdruckmessung 1 + Uhrzeit	Blutdruckmessung 2 + Uhrzeit
Uhrzeit:	Uhrzeit:
Blutdruck:	Blutdruck:
Puls:	Puls:

Morgens:

Blutdruckmessung 1 + Uhrzeit	Blutdruckmessung 2 + Uhrzeit
Uhrzeit:	Uhrzeit:
Blutdruck:	Blutdruck:
Puls:	Puls:

I. ABENDPROTOKOLL

1. Wie fühlen Sie sich jetzt?	bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert
Wie fühlen Sie sich jetzt?	matt	ziemlich matt	eher matt	eher frisch	ziemlich frisch	frisch
Wie fühlen Sie sich jetzt?	an- gespannt	ziemlich angespannt	eher an- gespannt	eher entspannt	ziemlich entspannt	entspannt

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

3. Haben Sie sich heute müde oder erschöpft gefühlt?	<i>Wenn ja:</i>	ein wenig müde	ziemlich müde	sehr müde	ein wenig erschöpft	ziemlich erschöpft	sehr erschöpft
---	-----------------	----------------	---------------	-----------	---------------------	--------------------	----------------

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

5. Hat es für Sie heute besonders starke Belastungen gegeben?	<i>Wenn ja:</i>	körperlicher Natur	geistiger Natur	seelischer Natur
--	-----------------	--------------------	-----------------	------------------

6. Haben Sie in den letzten 4 Stunden Genussmittel zu sich genommen?				
<i>Wenn ja: Welche?</i>	Wieviel?	War dies für Sie vergleichsweise...		
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			
Spirituosen (2 cl)	___ Gläser			
Zigaretten	___ Stück	wenig	normal	viel
Zigarren oder Pfeifen	___ Stück			

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

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

II. MORGENPROTOKOLL

9. Wie fühlen Sie sich jetzt?	bedrückt	ziemlich bedrückt	eher bedrückt	eher unbeschwert	ziemlich unbeschwert	unbeschwert

Wie fühlen Sie sich jetzt?	matt	ziemlich matt	eher matt	eher frisch	ziemlich frisch	frisch
-----------------------------------	------	---------------	-----------	-------------	-----------------	--------

Wie fühlen Sie sich jetzt?	an- gespannt	ziemlich angespannt	eher an- gespannt	eher entspannt	ziemlich entspannt	entspannt
-----------------------------------	-----------------	------------------------	----------------------	-------------------	-----------------------	-----------

10. Wie erholsam war Ihr Schlaf?	sehr erholsam	ziemlich erholsam	mittelmäßig erholsam	kaum erholsam	gar nicht erholsam

11. Wie lange waren Sie abends im Bett, bevor Sie versuchten zu schlafen (Licht löschten)?	ca. Min.
---	----------

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

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

14. Sofern Sie schlecht geschlafen haben, woran hat es dann gelegen? (mehrfaches Ankreuzen möglich)			
persönliche Probleme	Schmerzen	Geräusche/Lärm	körperliche Missempfindungen
berufliche Probleme	Herzbeschwerden	fremde Schlafumgebung	konnte nicht aufhören zu denken
ich hatte geträumt	Atembeschwerden	Hunger oder Durst	Beschäftigung mit Banalitäten
innere Unruhe	starkes Schwitzen	ich musste zur Toilette	weiß ich nicht
Sonstiges:.....			

15. Haben Sie nachts geträumt?	Wenn ja:					
	viel	mittel	wenig	angenehm	neutral	unangenehm

16. Wann sind Sie endgültig aufgewacht?	____:____ Uhr	<input type="checkbox"/>	Wurden Sie zuletzt...		Empfanden Sie das als...		
			von alleine wach	geweckt	zu früh	genau richtig	zu spät

17. Wie lange haben Sie insgesamt geschlafen?	ca. Std. Min.					18. Wann sind Sie heute morgen endgültig aufgestanden?	____:____ Uhr	
	War dies für Sie vergleichsweise...							
	sehr lang	ziemlich lang	eher lang	eher kurz	ziemlich kurz			sehr kurz

18. Haben Sie, seit Sie gestern Morgen aufgestanden sind, bis jetzt (auch nachts) Medikamente genommen?						
Präparat.....
Dosis
Uhrzeit

VII. 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?) _____

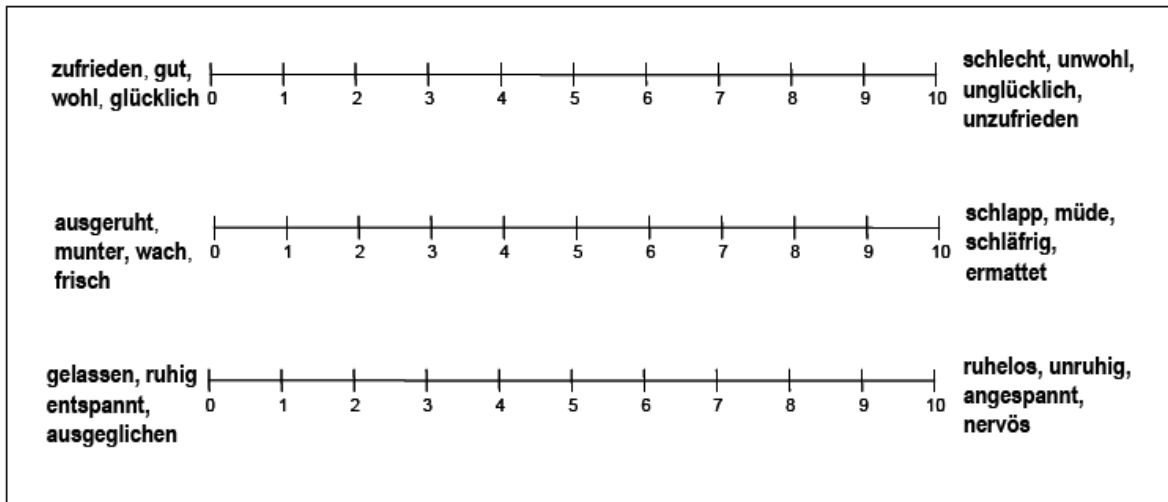
6. Sofern Sie schlecht geschlafen haben, woran lag das am ehesten?

persönliche Probleme Geräusche/Lärm von außen Fluglärm
 innere Unruhe körperliche Missempfindungen Grübeln
 ich hatte geträumt Messgeräte (Somnowatch™)
 weiß ich nicht

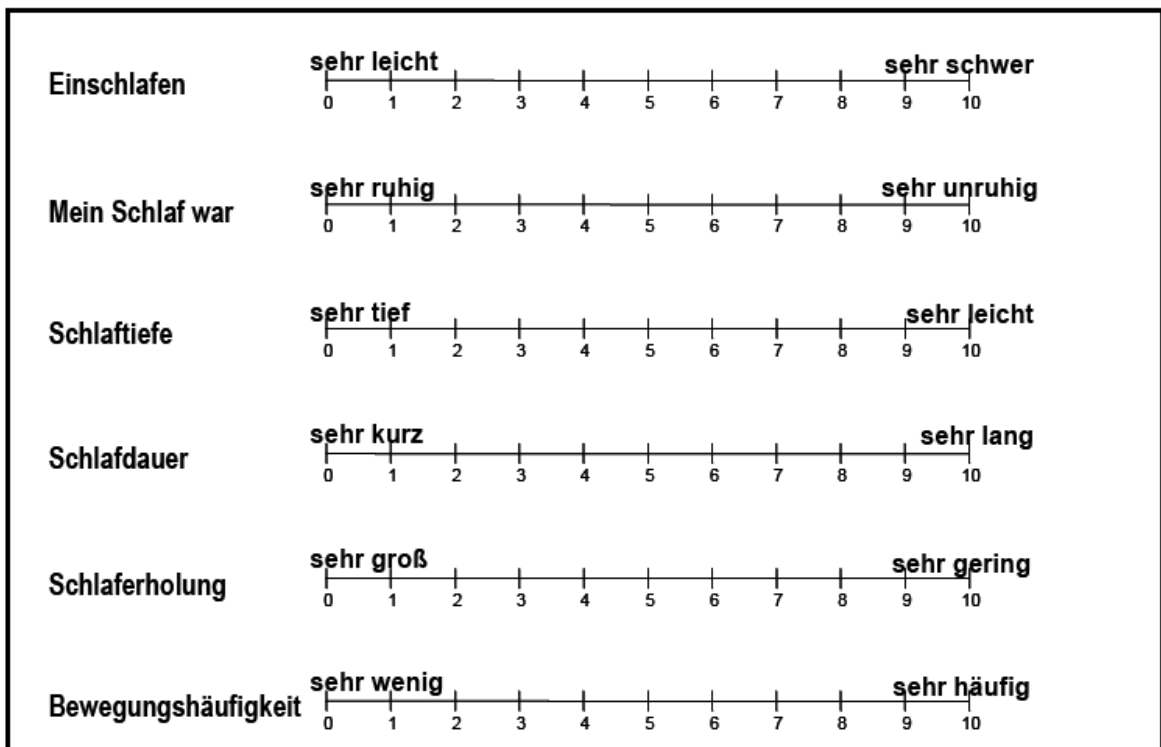
7. Wie war Ihr Tag vor der zurückliegenden Nacht?

normal körperlich anstrengend
 mental stressig entspannt

8. Wie fühlen sie sich aktuell?



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



VIII. Danksagung

Das erste große Dankeschön geht an Herrn Prof. Dr. [REDACTED] für die Überlassung dieses spannenden Themas, bei dessen Ausarbeitung er uns, wo es ihm möglich war, mit viel Herzblut unterstützte.

Vielen Dank an unseren Betreuer [REDACTED], der uns mit Rat und Tat zur Seite stand und uns gleichzeitig Freiraum gab, eigene Schwerpunkte zu legen. Ein großes Dankeschön gebührt auch [REDACTED], der für uns den Löwenanteil der Echokardiographien der Probanden durchführte und mit Ruhe und Gelassenheit die Untersuchungen in den stressigen Klinikalltag integrierte.

Ein besonders herzlicher Dank gilt meiner Mitstreiterin [REDACTED], die mir inzwischen eine liebe Freundin geworden ist. Ohne ihre Unterstützung, ihre Zuverlässigkeit, ihre Akribie, ihre Einwände an der richtigen Stelle und den Spaß, den wir gemeinsam hatten, wäre die Durchführung der Studie kaum vorstellbar gewesen.

Vielen Dank an unsere „gute Fee“ der Endothelfunktion [REDACTED], die uns mit ihrer Erfahrung und Tatkraft zur Seite stand und auch mal das ein oder andere Kochrezept mit uns austauschte.

Ein großer Dank geht an [REDACTED], die uns mit ihrer unkomplizierten Art und ihrem unfassbar großen Erfahrungsschatz im Bereich Kommunikation und Öffentlichkeitsarbeit unterstützt und beraten hat.

Danke an das Team der Ambulanzen sowie der Echokardiographie und [REDACTED], die uns bei der Probandenakquirierung und der Studiendurchführung inmitten des laufenden Klinikbetriebs unterstützt haben.

Ein liebes Dankeschön geht an [REDACTED], die meine Dissertation korrektur gelesen hat, und den Text mit ihren Vorschlägen bereichert hat.

Ich danke meinen Eltern für die Unterstützung, die sie mir während der gesamten Zeit meiner Ausbildung haben zuteilwerden lassen und dafür, dass sie immer an mich geglaubt haben. Ein besonderer Dank geht an meinen Vater [REDACTED], der sogar aktiv an der Studie als Proband teilgenommen hat und sich von uns für zumindest zwei Nächte den Schlaf hat rauben lassen.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie: [REDACTED], der mir im teils hektischen Alltag den Rücken freihält, damit ich mich beruflich weiterentwickeln kann und unserem wunderbaren Sohn [REDACTED], der mit seinen zwei Jahren schon Verständnis dafür hat, dass Mama manchmal lange arbeiten muss.