

Originalarbeit

Fluglärm und Schlaganfallrisiko

Systematisches Review und Metaanalyse

Verena Maria Weihofen, Janice Hegewald, Ulrike Euler, Peter Schlattmann, Hajo Zeeb, Andreas Seidler

Zusammenfassung

Hintergrund: Ob Fluglärm einen Risikofaktor für einen Schlaganfall darstellt, wurde in zahlreichen Einzelstudien untersucht. Bisher fehlte eine methodisch hochwertige Zusammenfassung der aktuellen Evidenzlage.

Methode: In einem systematischen Review mit Metaanalyse (PROSPERO Registernummer CRD42013006004) wurde der Zusammenhang zwischen der adressbezogenen Fluglärmexposition und dem Auftreten eines Schlaganfalls untersucht. Die Literatursuche erfolgte in den Datenbanken MEDLINE, EMBASE und BIOSIS bis August 2017. Zwei Autoren führten unabhängig voneinander ein Titel-Abstract-Screening, ein Volltext-Screening und eine Qualitätsbewertung der einbezogenen Studien auf einer dreistufigen Skala durch. Berechnet wurde die Risikoveränderung pro 10 dB Anstieg des gewichteten Fluglärm-Mittelungspegels L_{DEN} . L_{DEN} ist ein Lärmindikator, der Zuschläge für die Abend- und Nachtstunden vorsieht.

Ergebnisse: Neun Studien erfüllten die Einschlusskriterien, davon konnten sieben in die Metaanalyse einbezogen werden. Im Ergebnis fand sich pro 10 dB Zunahme des Lärmpegels L_{DEN} ein relatives Schlaganfallrisiko von 1,013 (95%-Konfidenzintervall: [0,998; 1,028]), entsprechend einer abgeschätzten Risikosteigerung von 1,3 % je zusätzlichen 10 dB Fluglärm. Die Studien waren von mittlerer bis geringer Qualität. In den Analysen der eingeschlossenen Studien wurde eine Adjustierung für verschiedene Kombinationen aus konfundierenden Faktoren (darunter Alter, Geschlecht, Ethnizität und sozioökonomischer Status) vorgenommen.

Schlussfolgerung: Die vorliegende Metaanalyse fand Hinweise auf ein erhöhtes Schlaganfallrisiko durch Fluglärm, auch wenn das Gesamtergebnis knapp unterhalb des Signifikanzniveaus lag. Insbesondere unterschiedliche Expositionsmaße der einbezogenen Studien, deren fehlende Differenzierung zwischen ischämischen und hämorrhagischen Schlaganfällen sowie die fehlende Berücksichtigung von Maximalpegeln könnten zu einer deutlichen Unterschätzung des Schlaganfallrisikos geführt haben.

Zitierweise

Weihofen VM, Hegewald J, Euler U, Schlattmann P, Zeeb H, Seidler A: Aircraft noise and the risk of stroke—a systematic review and meta-analysis. Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 237–44. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0237

Gesundheitliche Folgen von Lärm stellen ein hochrelevantes Problem für die Bevölkerung dar. Die Weltgesundheitsorganisation (WHO) schätzt die Zahl der verlorenen gesunden Lebensjahre durch Umweltlärm für die Europäische Union und Westeuropa auf über eine Million („disability-adjusted life years“, DALYs; nach Beeinträchtigung gewichtete Lebensjahre) (1). Dabei stellen lärmbedingte Schlafstörungen mit über 900 000 DALYs das mutmaßlich größte Problem dar, lärmbedingte ischämische Herzkrankheiten werden in dem Bericht der WHO auf 61 000 DALYs geschätzt. Für zerebrovaskuläre Ereignisse gibt es keine entsprechenden Zahlen der WHO. Außerdem werden die einzelnen Lärmquellen in dem WHO-Bericht nicht gesondert betrachtet.

Das Umweltbundesamt formuliert als mittleres Ziel, die Lärmbelastungen auf 55 dB tags beziehungsweise 45 dB nachts zur Vermeidung erheblicher Belästigungen zu senken (e1). Tatsächlich sind auf Grundlage der Lärmkartierung (e2) in Deutschland 8,7 Millionen Einwohner Straßenlärmpegeln mit einem L_{DEN} von mehr als 55 dB ausgesetzt. Für 6,4 Millionen Bürger wird ein L_{DEN} von 55 dB durch Schienenverkehr und für 0,8 Millionen durch Flugverkehr überschritten. Einer repräsentativen Umfrage aus dem Jahr 2016 zufolge (e3) fühlen sich 76 % der deutschen Bevölkerung von Geräuschen durch den Straßenverkehr gestört oder belästigt, bei 44 % und 34 % gilt das für den Flug- beziehungsweise Schienenverkehr.

Pathophysiologisch werden kardiovaskuläre Wirkungen von Lärm einer Aktivierung des autonomen Nervensystems mit konsekutiver Freisetzung von Stresshormonen (Noradrenalin, Adrenalin, Cortisol) zugeschrieben; die Daten hierzu stammen überwiegend aus experimentellen Studien. Solch neuroendokrinologische Mechanismen können pathologische Prozesse wie zum Beispiel eine Blutdrucksteigerung und Insulinresistenz anstoßen beziehungsweise begünstigen (e4). Die Störung des Nachtschlafs mit einer darauffolgenden Tagesmüdigkeit und beeinträchtigten Erholungsprozessen ist vermutlich von besonderer Bedeutung bei der chronischen Stressreaktion, die durch Lärm hervorgerufen wird (e5, e6). Ein kausaler Zusammenhang zwischen Lärm und kardiovaskulärer Morbidität ist daher durchaus biologisch plausibel – unklar ist hingegen, ob die postulierten Effekte eine messbare Steigerung der Schlaganfallhäufigkeit begründen, die sich gegebenenfalls auch auf Bevölkerungsebene nachweisen lässt.

Medizinische Fakultät Carl Gustav Carus der TU Dresden, Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin: Dr. rer. medic. Verena Maria Weihofen, MPH; Dr. rer. biol. hum. Janice Hegewald, M. Sc.; Dr. med. Ulrike Euler, M. Sc.; Prof. Dr. med. Andreas Seidler, M.P.H.

Universitätsklinikum Jena, Institut für Medizinische Statistik, Informatik und Datenwissenschaften: Prof. Dr. med. habil. Peter Schlattmann, M. Sc.

Leibniz-Institut für Präventionsforschung und Epidemiologie – BIPS GmbH, Bremen: Prof. Dr. med. Hajo Zeeb, M. Sc.

Universität Bremen, Health Sciences Bremen: Prof. Dr. med. Hajo Zeeb, M. Sc.

TABELLE 1

Ein- und Ausschlusskriterien		
Kategorie	Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Population	Allgemeinbevölkerung (Kinder und Erwachsene, männlich und weiblich)	beruflich Exponierte; selbst-selektierte Personen (die sich aus eigenem Antrieb zur Studienteilnahme melden, z. B. Freiwillige, Rekrutierung über Zeitungsannoncen oder Ähnliches)
Exposition	Umwelt-Fluglärm, Belästigung durch Umwelt-Fluglärm	Lärm durch Industrie, Straßen-, Schienenverkehr, Nachbarschaft; rein militärischer Fluglärm
Endpunkte	Gesamtprojekt*: <ul style="list-style-type: none"> nichtauditive Gesundheitsstörungen und Erkrankungen Auswirkungen auf die menschliche Gesundheit (Inzidenz/Prävalenz) gemischte und nichtdiagnosespezifische gesundheitliche Endpunkte (z. B. Gesundheitsprobleme allgemein) Stress (z. B. Lewis Child Stress Scale, Stresshormonmessungen) 	auditive Lärmwirkungen (z. B. Hörverlust, Tinnitus)
	Teilprojekt*: tödlicher und nichttödlicher zerebrovaskulärer Insult (Schlaganfall)	
Studiendesign/ Publikation	Kohorten-, Fallkontroll-, Querschnittsstudien, ökologische Studien	Reviews, Leitartikel, Leserbriefe

* Die Untersuchung ist Teil eines umfangreichen Review-Projektes, das Effekte von Fluglärm auf ein breiteres Spektrum nichtauditiver Endpunkte und Erkrankungen evaluiert. Die Ergebnisse zum Endpunkt „Schlaganfall“ sind Gegenstand des vorliegenden Artikels.

Zum Zusammenhang zwischen Fluglärm und dem Auftreten eines Schlaganfalls fehlt eine aktuelle systematische Aufarbeitung der Evidenz. Design und methodische Qualität vorhandener Einzelstudien sind ebenso heterogen wie ihre Ergebnisse. So finden sich sowohl Kohortenstudien (zum Beispiel [2]) als auch Querschnittsstudien (zum Beispiel [3]). In einigen Arbeiten wird die Lärmexposition als kontinuierliche Variable, in anderen als kategorisierte Variable mit unterschiedlichen Intervallen und Cut-offs untersucht. Die Endpunkte werden teilweise als ärztlich festgestellte ICD-codierte (ICD, International Classification of Diseases and Related Health Problems) Krankenhausdiagnosen oder Todesfälle (beispielsweise [4, 5]), teilweise aber auch nur auf der Grundlage von Selbstangaben der Erkrankten (zum Beispiel [3]) erfasst. Bei einer orientierenden Betrachtung der Einzelstudien finden sich überwiegend statistisch nichtsignifikante Risikoschätzer. Das Ziel dieses systematischen Reviews besteht darin, die derzeit verfügbare Evidenz zum fluglärm-bezogenen Schlaganfallrisiko abzubilden.

Methoden

Forschungsfrage und Einschlusskriterien

Das vorliegende systematische Review untersucht die Frage, ob Lärm durch zivilen Flugverkehr oder ein Belästigungsempfinden durch solchen das Risiko für einen tödlichen oder nichttödlichen Schlaganfall (zerebrovaskulärer Insult) beim Menschen beeinflusst. Die Forschungsfrage wurde mittels einer detaillierten A-priori-Spezifikation der Population, Exposition sowie der betrachteten Endpunkte operationalisiert. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind in *Tabelle 1* dargestellt.

Suchstrategie

Eine systematische elektronische Literaturrecherche wurde in den bibliografischen Datenbanken MEDLINE (Publikationen ab 1947), EMBASE (Publikationen ab 1974) und BIOSIS (Publikationen ab 1969) bis zum 31. 08. 2017 durchgeführt und durch eine Handsuche ergänzt. Einbezogen wurden nur Originalarbeiten mit vorhandenem Abstract. Auf Sprachbeschränkungen wurde verzichtet. Bezüglich des Studiendesigns wurde nach Kohorten-, Fallkontroll-, Querschnittsstudien und ökologischen Studien gesucht.

Für die Datenbankrecherche wurde die Suchstrategie auf die jeweilige Datenbank angepasst, sie ist im *eKasten 1* dargestellt. Ergänzend erfolgte eine Handsuche in Bibliografien eingeschlossener Publikationen, narrativen Reviews und Schlüsselpublikationen sowie eine Internetrecherche mittels der „citation tracking“-Funktion der Suchmaschine Google Scholar (6, 7).

Literaturscreening

Das Screening der Titel, Abstracts und Volltexte der identifizierten Publikationen erfolgte durch zwei Autoren unabhängig voneinander (VMW, AS), bei diskrepanten Beurteilungen wurde eine dritte Person (UE) hinzugezogen. Gründe für den Ausschluss von Volltexten wurden für jede nichtaufgenommene Publikation dokumentiert.

Datenextraktion

Die Daten der einbezogenen Studien wurden in eine a priori erstellte Extraktionstabelle übertragen. Die Autoren, die auch die Literatur gescreent hatten (VMW,

AS), extrahierten die Daten. Abweichungen wurden in Konsensuskonferenzen diskutiert. Im Fall unvollständiger Daten wurden die Autoren der entsprechenden Publikation kontaktiert und darum gebeten, zusätzliche Informationen bereitzustellen.

Qualitätsbewertung

Die Studienqualität wurde ebenfalls von zwei Autoren (VMW, AS) unabhängig voneinander mit einem Instrument bewertet, das auf der Grundlage von SIGN (Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2004) und CASP (Critical Appraisal Skills Programme 2004/2006) entwickelt und bereits in mehreren, vorherigen Reviews erfolgreich angewendet worden war (unter anderem in [8–13]). Das Instrument wurde auf das Thema Fluglärm adaptiert. Die Bewertung beinhaltete ein zusammenfassendes Qualitäts-Rating auf einer dreistufigen Skala (++ , + , -). In Fällen, in denen der potenzielle Einfluss methodischer Schwächen auf die Kerneergebnisse der Arbeit beträchtlich schien, wurden die jeweiligen Studien als von „geringer methodischer Qualität“ (-) klassifiziert.

Datensynthese und Statistik

Zur Vorbereitung der quantitativen Analyse erfolgte eine Datenaufbereitung und -konversion. Dies beinhaltete unter anderem eine Transformation der Lärmmetriken aller Studien, die in die Metaanalyse eingingen, auf den Mittelungspegel L_{DEN} . Dieser bezeichnet den gewichteten Tag-Abend-Nacht-Pegel, bei dem ein Zuschlag von 5 dB für die Abendstunden beziehungsweise 10 dB für die Nachtstunden addiert wird. Für die Transformation wurden die Umrechnungsregeln aus dem WHO-Arbeitspapier von Brink (14), die auf Fluglärmmessungen basieren, genutzt. Eine Übersicht über die Lärmmetriken und deren Definitionen findet sich in der *eTabelle 1*.

Für die statistische Auswertung der Studienergebnisse und die Ermittlung einer möglichen Dosis-Wirkungs-Beziehung wurde mit der Statistiksoftware Stata (Version 14.1) eine Metaanalyse unter Anwendung eines „random effects“-Modells durchgeführt (15).

Bei der Kernanalyse wurde die lineare Veränderung des Risikoschätzers pro Steigerung des Lärmpegels L_{DEN} um jeweils 10 dB betrachtet. Dazu konnten die Daten der Arbeiten mit kontinuierlichen Expositionsangaben – falls erforderlich nach Transformation auf L_{DEN} – direkt in das Modell einbezogen werden. Bei Studien mit kategorialen Lärmintervallen und jeweiligen zugeordneten Effektschätzern wurde zunächst die Risikoveränderung pro Anstieg des Fluglärmpegels um 10 dB mit der Stata-Funktion `gls` (Methode der „generalised least squares“ [16]) ermittelt. Dabei wurden die in den Studien berichteten Risikoschätzer dem dB-Mittelwert der jeweiligen Expositions-kategorie zugeordnet. Sofern die Kovarianzmatrix nicht spezifiziert werden konnte, wurde stattdessen das Verfahren `Stata wls` verwendet. Anschließend wurden die Studien mittels eines „random effects“-Modells gepoolt (Stata `metan` [15]).

Um den Einfluss einzelner Arbeiten auf den gepoolten Effektschätzer besser bewerten zu können, wurde im Zuge einer Sensitivitätsanalyse jeweils eine Studie aus der Metaanalyse ausgelassen („leave-one-out“-Verfahren) (17).

Ergänzungen zum methodischen Vorgehen sind im *eKasten 2* aufgeführt.

Ergebnisse

Studienauswahl

Das Flussdiagramm (*eGrafik*) zeigt den Literatursuchprozess. 22 Veröffentlichungen (2–5, 18–34, e14), die Daten aus insgesamt neun Studien enthielten, erfüllten die Einschlusskriterien. Die extrahierten Studiendaten mit den Charakteristika der einbezogenen Studien beziehungsweise Publikationen finden sich in *eTabelle 2*.

Ergebnisse der einzelnen eingeschlossenen Studien

In *Tabelle 2* sind die Ergebnisse der eingeschlossenen Einzelstudien zusammengefasst. Für Arbeiten, die den Fluglärm kategorial erfassen, sind die Risikoschätzer entsprechenden Intervallen zugeordnet; für Studien mit kontinuierlicher Expositionsangabe ist das Bezugsintervall in dB angegeben. Die dargestellten Lärmmetriken und Effektschätzer entsprechen den Originaldaten und wurden noch nicht umgerechnet.

Die einbezogenen Studien weisen einen Kohortenansatz (2, 4, 20, 23), einen Fallkontrollansatz (32), ein Querschnittstudien-design (3, 18, 34) beziehungsweise ein ökologisches Design mit Fallkontrollansatz (19) auf. Die meisten Untersuchungen stellen Sekundärdatenanalysen dar (2, 4, 18–20, 23, 32). Die betrachteten Zeiträume variieren zwischen zwei (20) und acht (2) Jahren. Mit Ausnahme der Studie von Wiens (34) werden in den Studien die Daten von Frauen und Männern betrachtet. Die eingeschlossenen Altersgruppen sind zwischen den einzelnen Studien sehr heterogen. Häufig wird die untere Grenze bei 30–45 Jahren (2, 3, 23, 32, 34) angesetzt, mutmaßlich weil der Endpunkt „Schlaganfall“ in jüngeren Altersgruppen nur sehr vereinzelt zu beobachten wäre.

Synthese der Ergebnisse

Sieben der neun eingeschlossenen Studien (mit 20 zugehörigen Publikationen) konnten in die Metaanalyse einbezogen werden. Die Metaanalyse ergab ein relatives Schlaganfallrisiko von 1,013 (95%-Konfidenzintervall [0,998; 1,028]) pro Anstieg des Lärmpegels L_{DEN} um 10 dB. Dies entspricht einer Risikosteigerung von 1,3 % pro Zunahme um 10 dB. Formal wird das Signifikanzniveau nicht erreicht. Das Ergebnis liegt jedoch nah an der Signifikanzgrenze, sodass ein tatsächlicher Effekt gut möglich erscheint. Die Ergebnisse der Kernanalyse werden in der *Grafik* dargestellt. Mit einem Heterogenitätsmaß I^2 von 0 % fand sich an dieser Stelle formal kein Hinweis auf eine Heterogenität der einbezogenen Einzelstudien.

Im Rahmen der „leave-one-out“-Sensitivitätsanalyse zeigten sich gepoolte Effektschätzer zwischen 1,010

und 1,016, entsprechend einer Risikoerhöhung von 1,0 bis 1,6 % pro 10 dB-Anstieg des Fluglärmpegels L_{DEN} (Tabelle 3). Lediglich bei einem Ausschluss der größten Untersuchung, der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken (35), ergab sich eine statistisch signifikante Risikosteigerung von 1,6 % pro Erhöhung von L_{DEN} um 10 dB (relatives Risiko [RR] = 1,016; [1,001; 1,032]). Dies gilt für Untersuchungen mit guter Qualitätsbewertung wie ebenso für jene, deren Qualität in der vorliegenden Arbeit als gering eingestuft wurde. Bei einer getrennten Auswertung der Kohortenstudien ergab sich ebenfalls kein substanziiell anderer Risikoschätzer. Die NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken berichtet keinen positiven Zusammenhang der Mittelungspegel mit der Diagnose eines Schlaganfalls; allerdings ist das Schlaganfallrisiko in dieser Studie bei nächtlichen Maximalpegeln über 50 dB und Mittelungspegeln unterhalb von 40 dB (NAT6) statistisch signifikant um 7 % erhöht (Odds Ratio [OR]: 1,07; [1,02; 1,13]).

Weitere Informationen zu den Ergebnissen sind im eKasten 3 beschrieben.

Diskussion

Das vorliegende systematische Review mit Metaanalyse fand einen statistisch nichtsignifikanten Anstieg des Schlaganfallrisikos um 1,3 % pro Zunahme des gewichteten Fluglärmpegels L_{DEN} um 10 dB. Bei Ausschluss der größten Studie (NORAH-Studie) zeigte sich eine statistisch signifikante Assoziation.

Stärken und Limitationen

Die vorliegende Untersuchung zeichnet sich insbesondere durch das a priori definierte und veröffentlichte Vorgehen und die umfassende systematische Literatursuche aus.

Ein für den Zeitraum von September 2017 bis November 2018 in PubMed durchgeführtes Literatur-Update ergab 35 Treffer. Diese wurden von zwei Autoren (VMW, AS) unabhängig voneinander gescreent. Bei dieser Durchsicht konnten keine neuen, die Einschlusskriterien erfüllenden Publikationen ermittelt werden.

Confounding und Temporalität könnten die Risikoabschätzung grundsätzlich verzerrt haben. Die drei einbezogenen, methodisch adäquaten Kohortenstudien (2, 4, 23) zeigten eine Risikoerhöhung zwischen 1,3 % (2) und 9,2 % (4) pro Fluglärm-Anstieg um 10 dB. Insofern erscheint es eher unwahrscheinlich, dass die genannten methodischen Aspekte zu einer Unterschätzung des Risikos geführt haben. Die – im Vergleich zu dem gepoolten Risikoschätzer bei Einbezug aller Studien – gleich hohen und höheren Risikoschätzer der methodisch angemessenen Kohortenstudien sprechen auch eher gegen einen relevanten Publikationsbias. Als weitere wichtige Limitation muss genannt werden, dass die tatsächliche Exposition der Studienteilnehmer von der in den Studien angenommenen Exposition abweichen kann, da letztere vom Wohnort abhängt, vermutlich aber viele Teilnehmer das Gros ihrer Zeit anderenorts verbringen.

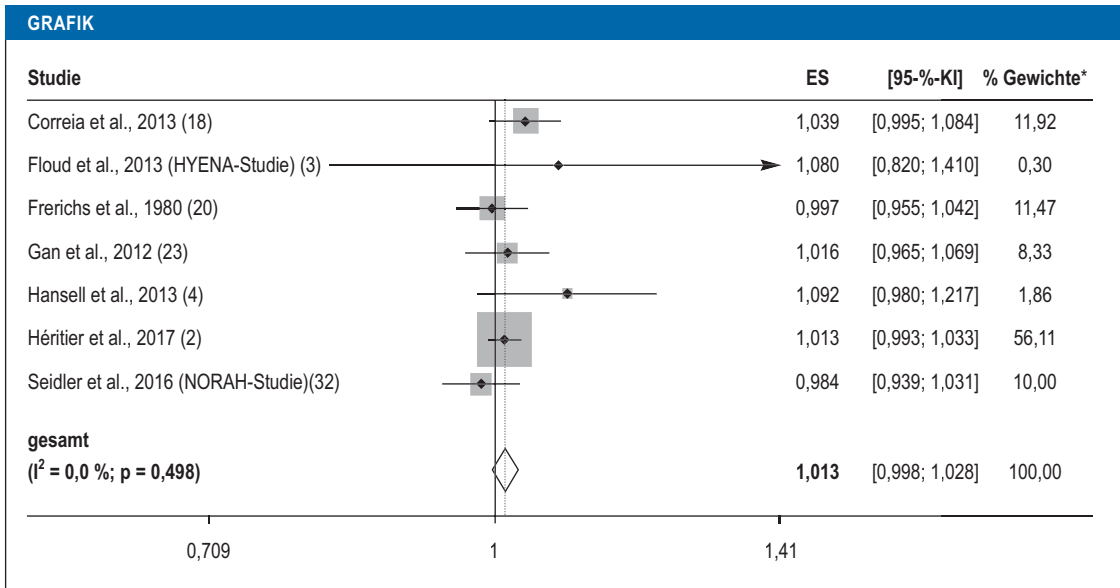
TABELLE 2

Expositionsparameter und Endpunkte eingeschlossener Studien

Erstautor, Publikationsjahr (zusätzlich assoziierte Veröffentlichungen)	Expositions-metrik	kategoriale oder kontinuierliche Expositionsangabe*1 (Spannweite)	Effektsschätzer, Endpunkterhebung	berücksichtigte Confounder	Wert	95%-Konfidenzintervall
Correia et al., 2013 (18)	L_{DN}^{*2}	per 10 dB (≥ 45–71,59 dB)	RR, ICD-codierte Krankenhausnahmen aufgrund von Schlaganfall	Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit	1,039 ^{*3}	[0,995; 1,084] ^{*3}
Evraud et al., 2015 (19)	$L_{DEN(AEI)}^{*2}$	per 10 dB (≥ 42,0–46,1 dB)	MRR, ICD-codierte Schlaganfallmortalitätsrate	adjustiert auf Gemeindeebene für Geschlecht, Alter, Bevölkerungsdichte, Lungenerkrankbarkeit und einen Deprivationindex ^{x4}	1,08 ^{*4}	[0,97; 1,21] ^{*4}
Freirichs et al., 1980 (20–22)	L_{Day} (17,5 Stunden) ^{*2}	45–50 dB	SMR, ICD-codierte zerebrovaskuläre Todesfälle	Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit	1,06 ^{*5}	[0,86; 1,29] ^{*5}
		90 dB			0,92 ^{*5}	[0,71; 1,17] ^{*5}
Gan et al., 2012 (23)	L_{DEN}^{*2}	nicht exponiert	RR, ICD-codierte Schlaganfallmortalität	Alter, Geschlecht, sozioökonomischer Status, Lage der Wohnung, Begleiterkrankungen (Diabetes, COPD, hypertensive Herzkrankheit)	1,00 ^{*3}	[1,00; 1,00] ^{*3}
		0,01–21,3 dB			1,30 ^{*3}	[1,11; 1,53] ^{*3}
		21,4–35,2 dB			1,29 ^{*3}	[1,10; 1,51] ^{*3}
		35,3–44,4 dB			1,07 ^{*3}	[0,90; 1,26] ^{*3}
		44,5–71,0 dB			1,16 ^{*3}	[0,98; 1,36] ^{*3}

Erstautor, Publikationsjahr (zusätzlich assoziierte Veröffentlichungen)	Expositionsmetrik	kategoriale oder kontinuierliche Expositionsangabe ^{*1} (Spannweite)	Effektschätzer, Endpunkterhebung	berücksichtigte Confounder	Wert	95%-Konfidenzintervall	
Hansell et al., 2013 (4)	L _{Day} (7–23 Uhr) ^{*2}	≤ 51 dB	RR, ICD-codierte Krankenhausnahmen aufgrund von Schlaganfall	Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Benachteiligung (Deprivation/Cars-tairs Index), Lungenkrebs (ökologische Variablen)	1,00	[1,00; 1,00]	
		> 51–54 dB			1,03	[0,98; 1,09]	
		> 54–57 dB			1,04	[0,98; 1,12]	
		> 57–60 dB			1,04	[0,95; 1,14]	
		> 60–63 dB			1,10	[0,96; 1,25]	
		> 63 dB			1,24	[1,08; 1,43]	
Héritier et al., 2017 (2, 5)	L _{Day} ^{*2}	≤ 50 dB	HR, ICD-codierte Schlaganfallmortalität	Geschlecht, Nachbarschaftsindex des sozioökonomischen Status, Familienstand, Bildungsstand, Muttersprache, Nationalität und NO ₂ -Exposition	1,00 ^{*4}	[1,00; 1,00] ^{*4}	
		> 50–55 dB			0,99 ^{*4}	[0,92; 1,07] ^{*4}	
		> 55 dB			1,29 ^{*4}	[1,14; 1,46] ^{*4}	
Floud et al., 2013 (HYENA-Studie: [3, 24–31, e14])	L _{Aeq} , 16 Stunden ^{*2}	per 10 dB (< 35–76 dB)	OR, von Teilnehmer/innen berichtete Schlaganfall-Diagnose	Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit, Bildungsstand, Body-Mass-Index; zusätzlich wurden geprüft, aber nicht in das finale Regressionsmodell übernommen (weniger als 10 % Veränderung des Expositionscoeffizienten): Alkoholkonsum, Bewegung, Raucherstatus	1,08	[0,82; 1,41]	
		per 10 dB (< 30–70 dB)			1,18	[0,89; 1,56]	
	L _{Night} ^{*2}	< 40 dB			OR, ICD-10-codierte Krankenhausdiagnose des Schlaganfalls	1,0 ^{*3}	[1,00; 1,00] ^{*3}
		≥ 40 bis < 45 dB				1,04 ^{*3}	[1,01; 1,08] ^{*3}
Seidler et al., 2016 (NORAH-Studie: [32, 33])	L _{Day} ^{*2}	≥ 45 bis < 50 dB	POR, von Teilnehmer/innen berichtete Schlaganfall-Diagnose	keine	0,99 ^{*3}	[0,96; 1,03] ^{*3}	
		≥ 50 bis < 55 dB			1,03 ^{*3}	[0,98; 1,08] ^{*3}	
		≥ 55 bis < 60 dB			0,99 ^{*3}	[0,93; 1,06] ^{*3}	
		≥ 60 dB			0,86 ^{*3}	[0,76; 0,97] ^{*3}	
Wiens, 1995 (34)	Annoyance	wenig, mittelmäßig gestört			0,94 ^{*4}	[0,44; 2,04] ^{*4}	
		ziemlich, sehr gestört			0,66 ^{*4}	[0,66; 1,49] ^{*4}	

^{*1} Alle Fluglärmangaben basieren auf kalkulierten Außenlärmpegeln, denen Lärmkarten zugrunde gelegt wurden. Personenbezogene Lärmmessungen im Innenraum wurden in keiner Studie vorgenommen.
^{*2} L_{Day}: A-bewerteter zeitlicher Mittelwert eines energieäquivalenten Dauerschallpegels (A-Bewertung; in der Lärmforschung findet meist der A-Filter Anwendung, der eine Korrektur für die tiefen und hohen Frequenzen vornimmt, da diese leiser wahrgenommen werden); L_{Day}: L_{Aeq} für den Tag (in der Regel von 7.00–19.00 Uhr) für alle Tageszeiträume eines Jahres; L_{Night}: L_{Aeq} für die Nachtzeit (in der Regel von 23.00–7.00 Uhr) für alle Nachtzeiten eines Jahres; L_{DN}: alle 24 h L_{Aeq}-Perioden eines Jahres mit einem Zuschlag von 10 dB für die nächtliche Lärmbelastung (in der Regel von 23.00–7.00 Uhr); L_{Den}: alle 24h L_{Aeq}-Perioden eines Jahres mit einem Zuschlag von 5 dB für die Abendstunden (8.00–22.00 oder 19.00–23.00 Uhr) und einem Zuschlag von 10 dB für die Nachtstunden (22.00–6.00 oder von 23.00–7.00 Uhr); L_{DenAEL}: siehe L_{Den}, aber zusätzlich gewichtete durchschnittliche Exposition auf Gemeindeebene
^{*3} zusätzliche Daten aus Korrespondenz mit Studienautorinnen/Studienautoren
^{*4} Datenextraktion von zerebrovaskulären Ereignissen, jedoch Daten nicht für die Metaanalyse verwendbar
^{*5} selbst berechnet nach Ujm, 1990 (e15)
 COPD: chronisch-obstruktive Lungenerkrankung; HR: Hazard Ratio; ICD: „International Classification of Diseases and Related Health Problems“; MRR: Mortality Rate Ratio; OR: Odds Ratio; POR: Prävalenz-Odds Ratio; RR: relatives Risiko; SMR: Standardisierte Mortalitätsrate



Forest Plot mit den einbezogenen Risikoschätzern der Einzelstudien pro Anstieg des Fluglärm-bezogenen L_{DEN} um 10 dB und dem gepoolten Risikoschätzer („overall“). Bei einer Berechnung des „fixed effects“-Modells anstelle eines „random effects“-Modells zeigen sich keine Änderungen in den Effektschätzern und auch keine nennenswerte Änderung in der Breite der Konfidenzintervalle.

* Die Gewichte stammen aus der „random effects“-Analyse

ES: Effektschätzer, KI: Konfidenzintervall, L_{DEN}: Lärmpegel, bei dem alle 24h L_{Aeq}-Perioden eines Jahres mit einem Zuschlag von 5 dB für die Abendstunden (8.00–22.00 oder 19.00–23.00 Uhr) und einem Zuschlag von 10 dB für die Nachtstunden (22.00–6.00 oder von 23.00–7.00 Uhr)

Ein großer Teil der Arbeiten basierte auf Erhebungen von Sekundärdaten, die ein größeres Risiko für systematische Verzerrungen bergen könnten, da die Daten nicht direkt bei den Studienteilnehmern gesammelt beziehungsweise nicht für die Studienzwecke generiert wurden. Allerdings können sekundärdatengestützte Analysen auch einer Reihe von Verzerrungen entgegenwirken: Selektionsmechanismen bei der Rekrutierung der Probanden (Selektions-Bias) sind meist zu vernachlässigen, ebenso kann ein Verzerren durch Erinnerung (Recall-Bias) vermieden werden.

Vergleich mit den Ergebnissen anderer Studien

Die Metaanalyse einer bulgarischen Arbeitsgruppe (e16) zum Zusammenhang von unterschiedlichen Verkehrslärmquellen und Schlaganfall weist mehrere Probleme bei der Studienauswahl auf. Unter anderem werden die Ergebnisse von Gan et al. (23) nur in einer Sammelkategorie „gemischter Lärm“ ausgewertet. Im Ergebnis kommt diese Arbeit je nach Modell auf einen Risikoschätzer von 1,04 beziehungsweise 1,05 pro Lärmpegelanstieg um 10 dB.

Die von Vienneau et al. (36) veröffentlichte Metaanalyse, die vier Fluglärmstudien zum Endpunkt „Schlaganfall“ einbezieht (4, 5, 18, 23), berichtet die fluglärmbezogenen Risikoschätzer nicht getrennt von den Risikoschätzern für andere Verkehrslärmarten. Die Schweizer Arbeitsgruppe findet einen gepoolten Gesamteffektschätzer von 1,014 ([0,96; 1,066]) pro Erhöhung des L_{DEN} um 10 dB. Dieses Resultat kommt dem Ergebnis unserer Metaanalyse sehr nahe.

Das 2018 publizierte WHO-Review zum Zusammenhang von Verkehrslärm und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (37, 38) gibt für das Schlaganfallrisiko durch Fluglärm einen gepoolten Risikoschätzer pro Anstieg des L_{DEN} um 10 dB an: für die

- Prävalenzstudien von 1,02 ([0,80; 1,28])
- Inzidenzstudien von 1,05 ([0,96; 1,15])
- Mortalitätsstudien von 1,07 ([0,98; 1,17]).

Allerdings beschränkt sich der Suchzeitraum auf Januar 2000 bis August 2015 und schließt damit ältere (zum Beispiel Frerichs et al. [20]) und insbesondere auch neuere Analysen (zum Beispiel die NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken [32]) nicht mit ein.

Das systematische Review von Vienneau et al. (36, e12) erlaubt ebenso wie das WHO-Review (37, 38) einen Vergleich der verkehrslärmbezogenen Risikoschätzer für den Endpunkt „Schlaganfall“ mit den entsprechenden Risikoschätzern für den Endpunkt „ischämische Herzkrankheit“. In beiden systematischen Reviews liegen die Risikoschätzer für den Schlaganfall deutlich niedriger als diejenigen für die ischämische Herzkrankheit. Dies könnte sich zumindest teilweise damit erklären lassen, dass die Diagnose „Schlaganfall“ den ischämischen ebenso wie den hämorrhagischen Insult umfasst. Diese beiden Schlaganfallformen können sich ätiologisch unterscheiden (e17, e18). Entsprechend konnten auch in der getrennten Auswertung der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken Hinweise auf mögliche Unterschiede der verkehrslärm-bezogenen Risiken für den hämorrhagischen und den ischämischen Schlaganfall gefunden werden (e19).

In der Gesamtschau ergaben sich aus dem vorliegenden systematischen Review mit Metaanalyse Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Fluglärm und dem Auftreten eines Schlaganfalls. Zwar erreicht die Risikoerhöhung bei gemeinsamer Betrachtung aller Studien keine statistische Signifikanz, allerdings weist gerade die NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken – mit dem niedrigsten Risikoschätzer aller einbezogenen Arbeiten – darauf hin, dass die Schlaganfallrisiken auf der alleinigen Grundlage von Mittelungspegeln möglicherweise nicht angemessen beschrieben sind. Entsprechend zeigt die Studie einen deutlichen Zusammenhang der Schlaganfalldiagnose mit den nächtlichen Fluglärm-Maximalpegeln. In den letzten Jahren beziehungsweise Jahrzehnten wurden an vielen Flughäfen Nachtflugbeschränkungen bis hin zu Nachtflugverboten eingeführt. Ein vergleichsweise geringerer Nachtfluganteil in der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken im Vergleich mit mehreren älteren Untersuchungen könnte eine mögliche Erklärung dafür sein, dass sich in dieser Studie die gefundenen erhöhten Schlaganfallrisiken bei nächtlichen Fluglärm-Maximalpegeln nicht im gewichteten Mittelungspegel abbilden. Künftige Studien zu den Schlaganfallrisiken durch Fluglärm sollten sich daher nicht auf Mittelungspegel beschränken, sondern immer auch die nächtlichen Maximalpegel berücksichtigen.

Auf Fluglärm sind auch bei Berücksichtigung aller Unsicherheiten deutlich weniger Schlaganfälle zurückzuführen als auf einen ungünstigen Lebensstil: Auf Grundlage der INTERSTROKE-Studie lassen sich O’Donnell und Mitarbeitern zufolge (39) in westlichen Ländern etwa 39 % der Schlaganfälle einer Hypertonie und 36 % dem Übergewicht zuschreiben. Selbst wenn alle Menschen einem sehr hohen Fluglärmpegel von 60 dB gegenüber ausgesetzt wären, ließen sich ausgehend von einer 1,3-prozentigen Risikosteigerung pro 10 dB Fluglärm weniger als 3 % der Schlaganfälle auf Fluglärm zurückführen (wobei die Lebenszeitprävalenz für Schlaganfall bei 2,9 % liegt [40]).

Trotz des vergleichsweise geringen Anteils an Schlaganfällen, die durch lärmmindernde Maßnahmen zu vermeiden wären, messen die Autoren des vorliegenden Artikels verkehrslärmbezogenen Krankheitsrisiken eine Bedeutung für die Gesundheit der Bevölkerung zu. Der Einzelne kann die Exposition gegenüber Verkehrslärm im Unterschied zu der Exposition gegenüber Lebensstileinflüssen kaum verändern. Eine wirksame Lärminderung stellt daher eine gesellschaftliche Aufgabe dar.

Resümee

Insgesamt liefert das vorliegende systematische Review mit Metaanalyse Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen Fluglärm und dem Auftreten eines Schlaganfalls. Insbesondere Unterschiede zwischen den Einzelstudien und teilweise auch Ungenauigkeiten in der Expositionsabschätzung, die fehlende Differenzierung zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall sowie die fehlende Berücksichtigung von Maximalpegeln könnten zu einer deutlichen Unter-

TABELLE 3

Ergebnisse der „leave-one-out“-Analyse

Ausgelassene Studie (Erstautor, Publikationsjahr)	RR	95%-Konfidenzintervall
Correia et al., 2013 (18)	1,0097	[0,9940; 1,0258]
Frerichs et al., 1980 (20–22)	1,0152	[0,9994; 1,0313]
Gan et al., 2012 (23)	1,0130	[0,9957; 1,0306]
Hansell et al., 2013 (4)	1,0118	[0,9968; 1,0270]
Héritier et al., 2017 (2, 5)	1,0137	[0,9901; 1,0378]
HYENA-Studie (3, 24–31, e14)	1,0130	[0,9975; 1,0288]
NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken (32, 33)	1,0165	[1,0007; 1,0324]

RR: relatives Risiko

schätzung der Schlaganfallrisiken geführt haben. Aufgrund der hohen Zahl von lärmexponierten Personen wie auch von Schlaganfällen in der Bevölkerung sollten weitere, methodisch verbesserte Studien durchgeführt werden. Damit lässt sich die wissenschaftliche Evidenz als Grundlage eines effektiven Lärmschutzes – und damit auch eines wirksamen Gesundheitsschutzes – der Bevölkerung weiter stärken.

Finanzierung

Dieses Review wurde vom Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Medizinische Fakultät, Technische Universität Dresden ohne zusätzliche externe Mittel finanziert.

Danksagung

Unser besonderer Dank gilt unserer Bibliothekarin Soja Nazarov für ihre kontinuierliche technische Unterstützung und ihre unermüdeten Bemühungen bei der Suche und Beschaffung von Dokumenten. Weiter bedanken wir uns bei Prof. Jochen Schmitt, einem der ursprünglichen Initiatoren dieses Reviews. Auch den Studienautoren, die uns auf unsere Nachfragen zu Ihren Veröffentlichungen geantwortet haben und uns damit unterstützt haben, möchten wir unseren herzlichen Dank aussprechen: Prof. Michael Brauer (23), Dr. Andrew Correia (18), Prof. Wenqi Gan (23), Dr. Rebecca Ghosh (4), Dr. Hind Sbihi (23), Prof. Martin Röösli (2) und dem Team der NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken (32).

Interessenkonflikt

Prof. Seidler erhielt Kongressgebühren- und Reisekostenerstattung für die „Internationale Konferenz Aktiver Schallschutz“ sowie Studienunterstützung (Drittmittel) vom Land Hessen (Umwelt- und Nachbarschaftsamt GmbH) und dem Umweltbundesamt. Er bekam Vortragshonorare von der Klinik Henningsdorf, der Universität Mainz (Robert-Müller-Lecture) und der Lärmkontor GmbH.

Die übrigen Autoren erklären, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Manuskriptdaten

eingereicht: 1. 10. 2018, revidierte Fassung angenommen: 6. 2. 2019

Literatur

- WHO: Burden of disease from environmental noise – quantification of healthy life years lost in Europe. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe 2011.
- Héritier H, Vienneau D, Foraster M, et al.: Transportation noise exposure and cardiovascular mortality: a nationwide cohort study from Switzerland. Eur J Epidemiol 2017; 32: 307–15.
- Floud S, Blangiardo M, Clark C, et al.: Exposure to aircraft and road traffic noise and associations with heart disease and stroke in six European countries: a cross-sectional study. Environ Health 2013; 12: 89.
- Hansell AL, Blangiardo M, Fortunato L, et al.: Aircraft noise and cardiovascular disease near Heathrow airport in London: small area study. BMJ 2013; 347: f5432.
- Huss A, Spoerri A, Egger M, et al.: Aircraft noise, air pollution, and mortality from myocardial infarction. Epidemiology 2010; 21: 829–36.

Kernaussagen

- Pro Anstieg des Lärmpegels L_{DEN} um 10 dB findet sich eine statistisch nichtsignifikante Steigerung des Schlaganfallrisikos um 1,3 %.
- Es bestehen Unsicherheitsfaktoren hinsichtlich der tatsächlichen Exposition der eingeschlossenen Studienteilnehmer, unter anderem da die Lärmpegel am Wohnort gemessen wurden, die Studienteilnehmer aber womöglich einen beträchtlichen Anteil ihrer Zeit anderorts verbringen.
- Es muss wissenschaftlich weiter evaluiert werden, ob lineare Modelle die Expositions-Risiko-Beziehung zwischen Fluglärm und dem Auftreten eines Schlaganfalls optimal abbilden können.
- Aufgrund der spezifischen Charakteristik von Fluglärm ist es sinnvoll, bei künftigen Studien zu den Schlaganfallrisiken durch Fluglärm auch Maximalpegel zu berücksichtigen.

- Giles J: Science in the web age: start your engines. *Nature* 2005; 438: 554–5.
- Bakkalbasi N, Bauer K, Glover J, Wang L: Three options for citation tracking: Google Scholar, Scopus and Web of Science. *Biomed Digit Libr* 2006; 3: 7.
- Seidler A, Euler U, Muller-Quernheim J, et al.: Systematic review: Progression of beryllium sensitization to chronic beryllium disease. *Occup Med (Lond)* 2012; 62: 506–13.
- Seidler A, Jähnichen S, Hegewald J, et al.: Systematic review and quantification of respiratory cancer risk for occupational exposure to hexavalent chromium. *Int Arch Occup Environ Health* 2013; 86: 943–55.
- Seidler A, Thinschmidt M, Deckert S, et al.: The role of psychosocial working conditions on burnout and its core component emotional exhaustion—a systematic review. *J Occup Med Toxicol* 2014; 9: 10.
- Wagner M, Bolm-Audorff U, Hegewald J, et al.: Occupational polycyclic aromatic hydrocarbon exposure and risk of larynx cancer: a systematic review and meta-analysis. *Occup Environ Med* 2015; 72: 226–33.
- Seidler A, Steputat A, Drössler S, et al.: Determinanten und Auswirkungen von Informationsüberflutung am Arbeitsplatz. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 2018; 68: 12–26.
- Thinschmidt M, Deckert S, Then F, et al.: Systematischer Review: Der Einfluss arbeitsbedingter psychosozialer Belastungsfaktoren auf die Entstehung psychischer Beeinträchtigungen und Erkrankungen. *Dortmund, Berlin, Dresden: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin* 2014; p. 189.
- Brink M: Conversion of transportation noise exposure metrics Leq_{24h} , L_{Day} , $L_{Evening}$, L_{Dn} , and L_{den} to L_{Night} . *WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region*. Bern: Federal Office for the Environment 2015; p. 9.
- Harris R, Bradburn M, Deeks J, Harbord R, Altman D, Sterne J: Meta-analysis: fixed- and random-effects meta-analysis. *Stata J* 2008; 8: 3–28.
- Orsini N, Bellocco R, Greenland S: Generalized least squares for trend estimation of summarized dose-response data. *Stata J* 2006; 6: 40–57.
- Higgins JP: Commentary: Heterogeneity in meta-analysis should be expected and appropriately quantified. *Int J Epidemiol* 2008; 37: 1158–60.
- Correia AW, Peters JL, Levy JI, Melly S, Dominici F: Residential exposure to aircraft noise and hospital admissions for cardiovascular diseases: multi-airport retrospective study. *BMJ* 2013; 347: f561.
- 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: 328–36.
- Frerichs RR, Beeman BL, Coulson AH: Los Angeles airport noise and mortality—faulty analysis and public policy. *Am J Public Health* 1980; 70: 357–62.
- Meecham WC, Shaw NA: Increase in mortality rates due to aircraft noise. *Schriftenreihe des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene* 1993; 88: 428–41.
- Meecham WC, Shaw N: Effects of jet noise on mortality rates. *Br J Audiol* 1979; 13: 77–80.
- Gan WQ, Davies HW, Koehoorn M, Brauer M: Association of long-term exposure to community noise and traffic-related air pollution with coronary heart disease mortality. *Am J Epidemiol* 2012; 175: 898–906.
- Floud S, Vigna-Taglianti F, Hansell A, et al.: Medication use in relation to noise from aircraft and road traffic in six European countries: results of the HYENA study. *Occup Environ Med* 2011; 68: 518–24.
- Jarup L, Babisch W, Houthuijs D, et al.: Hypertension and exposure to noise near airports: the HYENA study. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 329–33.
- Jarup L, Babisch W, Houthuijs D, et al.: Acute and long-term effect on blood pressure of exposure to noise near airports—The HYENA study. *INTER-NOISE and NOISE-CON Congress and Conference Proceedings: Institute of Noise Control Engineering* 2008; p. 562–78.
- Babisch W, Houthuijs D, Pershagen G, et al.: Association between noise annoyance and high blood pressure. Preliminary results from the HYENA study. *INTER-NOISE and NOISE-CON Congress and Conference Proceedings*. Istanbul, Turkey 2007.
- Babisch W, Swart W, Houthuijs D, et al.: Exposure modifiers of the relationships of transportation noise with high blood pressure and noise annoyance. *J Acoust Soc Am* 2012; 132: 3788–808.
- Babisch W, Pershagen G, Selander J, et al.: Noise annoyance—a modifier of the association between noise level and cardiovascular health? *Sci Total Environ* 2013; 452: 50–7.
- Dimakopoulou K, Koutentakis K, Papageorgiou I, et al.: Is aircraft noise exposure associated with cardiovascular disease and hypertension? Results from a cohort study in Athens, Greece. *Occup Environ Med* 2017.
- Jarup L, Dudley ML, Babisch W, et al.: Hypertension and Exposure to Noise near Airports (HYENA): study design and noise exposure assessment. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1473–8.
- Seidler A, Wagner M, Schubert M, Dröge P, Hegewald J: Band 6: Sekundärdatenbasierte Fallkontrollstudie mit vertiefender Befragung. *Verkehrslärmwirkungen im Flughafenumfeld*. Kelsterbach: Gemeinnützige Umwelthaus GmbH 2016.
- Seidler A, Hegewald J, Schubert M, et al.: The effect of aircraft, road, and railway traffic noise on stroke—results of a case-control study based on secondary data. *Noise Health* 2018; 20: 152–61.
- Wiens D: Verkehrslärm und kardiovaskuläres Risiko. Eine Fall-Kontrollstudie in Berlin (West). *Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes* 1995.
- Seidler A, Wagner M, Schuber M, et al.: Myocardial infarction risk due to aircraft, road and rail traffic noise—results of a case-control study based on secondary data. *Dtsch Arztl Int* 2016; 113: 407–14.
- Vienneau D, Perez L, Schindler C, et al.: Years of life lost and morbidity cases attributable to transportation noise and air pollution: A comparative health risk assessment for Switzerland in 2010. *Int J Hyg Environ Health* 2015; 218: 514–21.
- van Kempen E, Casas M, Pershagen G, Foraster M: WHO Environmental noise guidelines for the European region: a systematic review on environmental noise and cardiovascular and metabolic effects: a summary. *Int J Environ Res Public Health* 2018; 15.
- van Kempen E, Casas M, Pershagen G, Foraster M: Cardiovascular and metabolic effects of environmental noise: systematic evidence review in the framework of the development of the WHO environmental noise guidelines for the European region. *Bilthoven, The Netherlands: National Institute for Public Health and the Environment* 2017; p. 300.
- O'Donnell MJ, Chin SL, Rangarajan S, et al.: Global and regional effects of potentially modifiable risk factors associated with acute stroke in 32 countries (INTERSTROKE): a case-control study. *Lancet* 2016; 388: 761–75.
- Busch MA, Schienkiewitz A, Nowossadeck E, Gosswald A: [Prevalence of stroke in adults aged 40 to 79 years in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 656–60.

Anschrift für die Verfasser

Dr. rer. medic. Verena Weihofen, MPH
 Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin,
 Technische Universität Dresden, Medizinische Fakultät
 Fetscherstraße 74
 01307 Dresden
 Verena_Maria.Weihofen@tu-dresden.de

Zitierweise

Weihofen VM, Hegewald J, Euler U, Schlattmann P, Zeeb H, Seidler A: Aircraft noise and the risk of stroke—a systematic review and meta-analysis. *Dtsch Arztl Int* 2019; 116: 237–44. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0237

► Die englische Version des Artikels ist online abrufbar unter:
www.aerzteblatt-international.de

Zusatzmaterial

Mit „e“ gekennzeichnete Literatur:
www.aerzteblatt.de/lit1419 oder über QR-Code

eKästen, eTabellen, eGrafik:
www.aerzteblatt.de/19m0237 oder über QR-Code



Zusatzmaterial zu:

Fluglärm und Schlaganfallrisiko

Systematisches Review und Metaanalyse

Verena Maria Weihofen, Janice Hegewald, Ulrike Euler, Peter Schlattmann, Hajo Zeeb, Andreas Seidler

Dtsch Arztebl Int 2019; 116: 237–44. DOI: 10.3238/arztebl.2019.0237

eLiteratur

- e1. Umweltbundesamt: Belästigung durch Verkehrslärm: www.umweltbundesamt.de/themen/verkehr-laerm/verkehrslaerm#textpart-1 (last accessed on 18 December 2018).
- e2. Umweltbundesamt: Belastung der Bevölkerung durch Umgebungslärm: www.umweltbundesamt.de/daten/umwelt-gesundheit/belastung-der-bevoelkerung-durch-umgebungs-laerm (last accessed on 18 December 2018).
- e3. Umweltbundesamt: Umweltbewusstsein in Deutschland 2016 – Ergebnisse einer repräsentativen Bevölkerungsumfrage. Berlin/Dessau-Roßlau: Umweltbundesamt 2017; p. 88.
- e4. Münzel T, Gori T, Babisch W, Basner M: Cardiovascular effects of environmental noise exposure. *Eur Heart J* 2014; 35: 829–36.
- e5. Halonen JI, Vahtera J, Stansfeld S, et al.: Associations between nighttime traffic noise and sleep: the Finnish public sector study. *Environ Health Perspect* 2012; 120: 1391–6.
- e6. Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N: Epidemiology of sleep disturbances and cardiovascular consequences. *Can J Cardiol* 2015; 31: 873–9.
- e7. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG: Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA Statement. *Ann Intern Med* 2009; 151: 264–9.
- e8. Seidler A, Weihofen V, Wagner M, et al.: Systematic review: environmental aircraft noise and non-auditory health complaints and diseases. PROSPERO. University of York: International prospective register of systematic reviews 2013.
- e9. Roerecke M, Rehm J: Chronic heavy drinking and ischaemic heart disease: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart* 2014; 1: e000135.
- e10. Pearce N: Effect measures in prevalence studies. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1047–50.
- e11. Koo DL, Nam H, Thomas RJ, Yun CH: Sleep disturbances as a risk factor for stroke. *J Stroke* 2018; 20: 12–32.
- e12. Vienneau D, Schindler C, Perez L, Probst-Hensch N, Roosli M: The relationship between transportation noise exposure and ischemic heart disease: a meta-analysis. *Environ Res* 2015; 138: 372–80.
- e13. Seidler A, Wagner M, Schubert M, et al.: Aircraft, road and railway traffic noise as risk factors for heart failure and hypertensive heart disease—a case-control study based on secondary data. *Int J Hyg Environ Health* 2016; 219: 749–58.
- e14. Babisch W, Houthuijs D, Kwekkeboom J, et al.: HYENA-Hypertension and exposure to noise near airports. A European study on health effects of aircraft noise. INTER-NOISE and NOISE-CON Congress and Conference Proceedings: Institute of Noise Control Engineering 2005; p. 1376–85.
- e15. Ulm K: A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). *Am J Epidemiol* 1990; 131: 373–5.
- e16. Dzhambov AM, Dimitrova DD: Exposure-response relationship between traffic noise and the risk of stroke: a systematic review with meta-analysis. *Arh Hig Rada Toksikol* 2016; 67: 136–51.
- e17. O'Donnell MJ, Xavier D, Liu L, et al.: Risk factors for ischaemic and intracerebral haemorrhagic stroke in 22 countries (the INTERSTROKE study): a case-control study. *Lancet* 2010; 376: 112–23.
- e18. Blomstrand A, Blomstrand C, Ariai N, Bengtsson C, Bjorkelund C: Stroke incidence and association with risk factors in women: a 32-year follow-up of the Prospective Population Study of Women in Gothenburg. *BMJ Open* 2014; 4: e005173.
- e19. Seidler A, Steputat A, Drössler S, et al.: Determinanten und Auswirkungen von Informationsüberflutung am Arbeitsplatz. *Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie* 2018; 68: 12–26.

eKASTEN 1

Suchstrategie in MEDLINE (über PubMed)

((Noise[tw] OR noise[MH]) AND (aircraft OR jet OR flight OR "air traffic")) AND
(Epidemiologic Studies[MH] OR Odds Ratio [MH] OR
observational stud*[tw] OR cohort stud*[tw] OR cohort analy*[tw] OR
follow up stud*[tw] OR prospective stud* OR incidence stud*[tw] OR
Longitudinal[tw] OR Case control[tw] OR Case-control[tw] OR
Retrospective stud*[tw] OR cross-sectional stud*[tw] OR
prevalence stud*[tw] OR ecological stud*[tw] OR correlation analys*[tw] OR
incidence OR prevalence) NOT (letter[tw] OR editorial[tw] OR comment [tw])
NOT ((animals[Mesh:noexp]) NOT (humans[Mesh])) AND
(„1“[PDat] : „2017/08/31“[PDat])

eKASTEN 2

Ergänzung zur Methode● **Allgemein**

Das Review wurde nach den Empfehlungen des „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)“-Statements (e7) durchgeführt.

Das Studienprotokoll wurde vorab im International Prospective Register of Systematic Reviews (PROSPERO) unter der Registernummer CRD42013006004 veröffentlicht (e8).

● **Datensynthese und Statistik**

Analog zum Vorgehen anderer Metaanalysen (zum Beispiel [e9]) wurden die unterschiedlichen Effektmaße (relatives Risiko [RR], standardisierte Mortalitätsratio [SMR], Hazard Ratio [HR], Odds Ratio [OR]) der Einzelstudien allesamt als Schätzer des relativen Risikos aufgefasst. Sie wurden unverändert in die Bildung eines aggregierten Risikoschätzers einbezogen. Da der Schlaganfall auf Bevölkerungsebene ein relativ seltenes Ereignis darstellt (Inzidenz weit unter 10 %), konnten berichtete Odds Ratios als relative Risiken interpretiert werden (e10) und in die Metaanalyse einfließen.

Um eine quantitative Metaanalyse durchführen zu können, mussten die unterschiedlichen Expositionsmaße der einzelnen Studien zunächst mithilfe von Umrechnungsformeln auf das Expositionsmaß L_{DEN} transformiert werden – das heißt auf einen gewichteten Mittelungspegel, der den Abend- und insbesondere den Nachtstunden aufgrund der angenommenen besonderen Gefährdung einen „Zuschlag“ beimisst. Solche Zuschläge werden grundsätzlich durch Richtlinien vorgegeben. Die Richtlinie 2002/49/EG des Europäischen Parlamentes und des Europäischen Rates beispielsweise definiert das Lärmmaß L_{DEN} und schreibt für die Abendstunden einen Zuschlag von 5 dB und für die Nachtstunden einen Zuschlag von 10 dB vor. Damit verknüpft die Definition von L_{DEN} einerseits den objektiv gemessenen Fluglärm mit einer Komponente für das subjektive Belästigungsempfinden (Zuschläge für die Abend- und Nachtstunden). Pathophysiologisch lassen sich diese Zuschläge insbesondere auch durch eine Störung der Schlafarchitektur begründen, die ebenfalls als Risikofaktor für den Schlaganfall diskutiert wird (e11). Werden andererseits jedoch Daten aus Studien, die unterschiedliche Expositionsmaße verwenden, zwecks Zusammenfassung beziehungsweise Vergleichbarkeit, in L_{DEN} umgerechnet, so ist damit zwangsläufig ein Informationsverlust verbunden: Die Umrechnungsformeln können den jeweiligen besonderen Gegebenheiten eines fluglärmbelasteten Gebietes (zum Beispiel Vorliegen eines Nachtflugverbots, gegebenenfalls Anzahl der Flüge in den abendlichen und morgendlichen „Randstunden“) nicht gerecht werden.

Weiterhin variiert die Genauigkeit der Expositionsbestimmung in den einbezogenen Studien, je nachdem, wie genau die Auflösung der Lärmkarten ist (zum Beispiel 10×10 m Gitter bei Hansell et al. [4] vs. räumliche Auflösung von 250×250 m in der HYENA-Studie [3]) und auf welche Weise die Lärmkarten mit der Population verknüpft wurden (zum Beispiel sehr grobe und damit verzerrungsanfällige postleitzahlenbezogene Verknüpfung bei Correia et al. [18] oder Gan et al. [23]). Zudem besteht bei einer auf Wohnadressen basierenden Expositionszuschreibung ein beträchtlicher Unsicherheitsfaktor hinsichtlich der tatsächlichen Exposition, da sich insbesondere tagsüber ein großer Teil der Bevölkerung nicht in der Wohnung aufhält. Die vorgenannten expositionsbezogenen Unsicherheiten betreffen in der Regel Erkrankte und Nicht-Erkrankte gleichermaßen. Diese sogenannte nichtdifferenzielle Verzerrung führt tendenziell zu einer konservativen Verzerrung – das heißt zu einer Unterschätzung – der Fluglärm-bedingten Schlaganfallrisiken.

Die vorliegende Metaanalyse geht von einer linearen Veränderung des Erkrankungsrisikos mit steigendem Fluglärm aus. Diese Grundannahme basiert auf vorangegangenen Studien zu Herz-Kreislauf-bezogenen Fluglärmrisiken (zum Beispiel [e12, e13]). Allerdings ließ sich demgegenüber in der großen NORAH-Studie der Zusammenhang zwischen Fluglärm und dem Schlaganfallrisiko nicht adäquat mit einem linearen Modell anpassen (33, 35). Demnach kann derzeit noch nicht als wissenschaftlich gesichert gelten, dass ein lineares Modell die Expositions-Risiko-Beziehung zwischen Fluglärm und dem Auftreten eines Schlaganfalls optimal beschreibt.

Insbesondere wäre eine untere Pegelschwelle denkbar, die erst überschritten werden muss, bevor es zu einem Risikoanstieg kommt. Diesbezüglich ist darauf hinzuweisen, dass die meisten Einzelstudien mit dem „Startpunkt“ ihrer Risikoberechnungen faktisch eine solche untere Schwelle einführen; allerdings variiert der Startpunkt der einzelnen Studien zwischen 0 und 45 dB. Zum Vergleich entsprechen 40–65 dB den üblichen Geräuschen in einer Wohnung (zum Beispiel ein Kühlschrank: 40–43 dB) und einer normalen Konversation (circa 55–65 dB). So lässt sich die Frage einer unteren Pegelschwelle metaanalytisch bisher nicht beantworten. Auch ein zu hoch angesetzter Startpunkt in einer Einzelstudie kann eine Verzerrung der Risikoschätzer bedingen, wenn bereits unterhalb des Startpunktes einer Studie tatsächliche Erkrankungsrisiken bestehen sollten. Die unterschiedlichen Startpunkte der einzelnen Studien können somit tendenziell eher zu einer Unter- als zu einer Überschätzung des gepoolten Schlaganfallrisikos führen.

eKASTEN 3

Ergänzung zu den Ergebnissen● **Ergebnisse der einzelnen eingeschlossenen Studien:**

- Die Forschungsfrage umfasste neben den Auswirkungen der objektivierbaren Lärmexposition zusätzlich auch die Folgen der wahrgenommenen Lärmbelästigung (Annoyance). Diese Frage konnte im Rahmen des Reviews nicht beantwortet werden, da nur eine Studie (36) zu dieser Fragestellung verfügbar war.
- Die in den Einzelstudien verwendeten Expositionsdaten stellen überwiegend adressbezogene Mittelungspegel dar (teilweise mit Eingrenzung auf bestimmte Tages- beziehungsweise Nachtzeiten oder mit Angabe tageszeitgewichteter Lärmpegel). Eine Arbeit beschreibt die Exposition mit dem Maß $L_{DEN,AEI}$ ökologisch ($L_{DEN,AEI}$: gewichtete durchschnittliche Exposition auf Gemeindeebene) (19). Die NORAH-Studie zu Krankheitsrisiken weist in ihrer Kernanalyse die Risikoschätzer für nächtliche Maximalpegel oberhalb von 50 dB gesondert aus (bei 24-Stunden-Dauerschallpegeln unter 40 dB) (33). Nur die Untersuchung von Wiens (34) verwendet das Lärmbelästigungsempfinden als Exposition.
- Das Spektrum der Endpunkterhebung reicht von Selbstangaben der Teilnehmer (3,34) bis hin zu ICD-codierten ärztlichen oder Krankenhausdiagnosen (4, 18, 32) und Sterbediagnosen (2, 19, 20, 23).
- Alle Arbeiten beziehen Alter und Geschlecht als Confounder ein. Hinsichtlich der Zahl und Auswahl weiterer berücksichtigter Confounder unterscheiden sich die analysierten Studien.
- Drei Untersuchungen modellieren die Expositions-Wirkungs-Beziehung kontinuierlich (2, 3, 18) pro 10 dB, die übrigen Arbeiten geben die Effektschätzer jeweils bezogen auf unterschiedlich große Lärmintervalle an. Als Effektmaße werden relative Risiken (4, 18, 23), Hazard Ratios (2), Odds Ratios (3, 32, 34), das Mortalitätsratenverhältnis (19) und standardisierte Mortalitätsraten (20) angegeben.
- Die eingeschlossenen Studien wurden fast ausschließlich mit öffentlichen Mitteln finanziert, was einen daraus resultierenden Bias wenig wahrscheinlich macht. Lediglich in einem Fall (32) besteht eine indirekte Mischfinanzierung mit einem geringen Anteil von Mitteln aus der Luftfahrtindustrie (11,4 %) und überwiegend öffentlicher Förderung; bei einer zweiten Studie (20) ist die Finanzierung nicht eruierbar.

● **Qualität der eingeschlossenen Studien:**

- Vier Untersuchungen (2, 4, 23, 32) wiesen eine adäquate Qualität (Bewertung: +) auf. Die verbleibenden fünf Studien (3, 18–20, 34) waren von unzureichender methodischer Qualität (Bewertung: –). Die höchste der drei Qualitätsbewertungsstufen (Bewertung: ++) erreichte keine der einbezogenen Studien. Weitere Informationen zu den methodischen Stärken und Schwächen der einzelnen Studien finden sich in der Datenextraktionstabelle (*eTabelle 2*).

eTABELLE 1

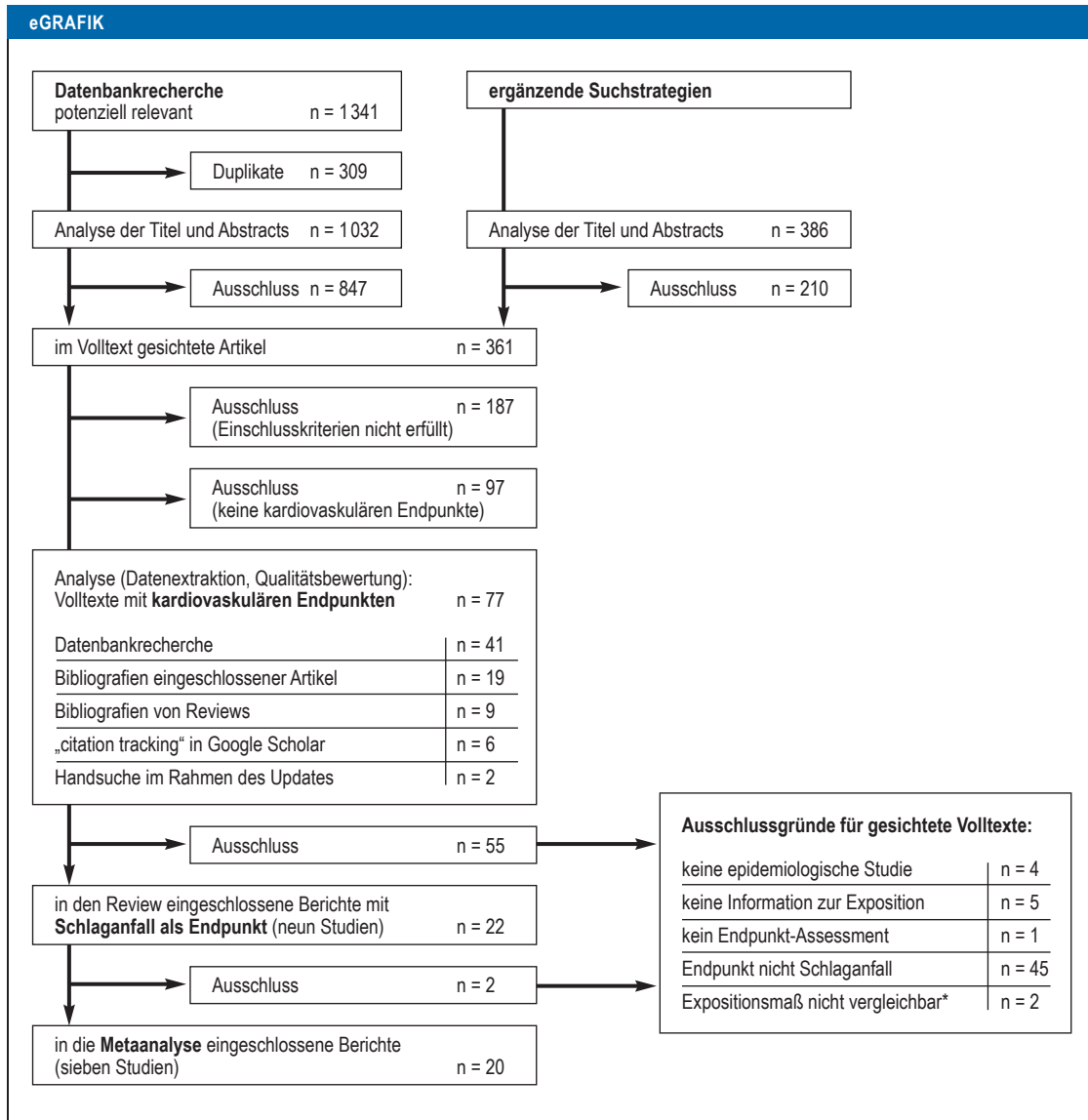
Lärmmetriken und deren Definitionen^{*1}

Abkürzung	Definition
dB	logarithmische Skala für die Angabe des Schalldruckpegels
L _{eq}	zeitlicher Mittelwert eines energieäquivalenten Dauerschallpegels
L _{Aeq}	A-bewerteter L _{eq}
L _{Day}	L _{Aeq} für den Tag (in der Regel von 7.00–19.00 Uhr) ^{*2} für alle Tageszeiträume eines Jahres
L _{Evening}	L _{Aeq} für die Abendstunden (in der Regel von 19.00–23.00 Uhr) ^{*2} für alle Abendstunden eines Jahres
L _{Night}	L _{Aeq} für die Nachtzeit (in der Regel von 23.00–7.00 Uhr) ^{*2} für alle Nachtzeiten eines Jahres
L _{DN}	alle 24 h L _{Aeq} -Perioden eines Jahres mit einem Zuschlag von 10 dB für die nächtliche Lärmbelastung (in der Regel von 23.00–7.00 Uhr) ^{*2}
L _{DEN}	alle 24 h L _{Aeq} -Perioden eines Jahres mit einem Zuschlag von 5 dB für die Abendstunden (8.00–22.00 oder 19.00–23.00 Uhr) ^{*2} und einem Zuschlag von 10 dB für die Nachtstunden (22.00–6.00 oder von 23.00–7.00 Uhr) ^{*2}
NAT6	Maximalpegel, der während der Nacht (von 22.00–6.00 Uhr) sechsmal über 50 dB ohne obere Begrenzung überschritten wird. Gleichzeitig liegt der 24 h-Dauerschallpegel unterhalb von 40 dB.

^{*1} adaptiert nach der Richtlinie 2002/49/EG

(Europäisches Parlament und Europäischer Rat, 2002)

^{*2} in Deutschland ist die Nachtruhe in den jeweiligen Landesimmissionsschutzgesetzen festgelegt und umfasst in der Regel den Zeitraum von 22.00–6.00 Uhr. Daher wird in deutschen Studien (z. B. NORAH-Studie) teilweise von den Zeiträumen für L_{Day}/L_{Evening}/L_{Night} aus eTabelle 1 abgewichen und der sich aus den gesetzlichen Vorgaben ableitende Zeitraum verwendet.



Ablaufschema für den Analyseprozess (orientiert am PRISMA Statement [e7])

* Die Expositionsangaben in den Studien von Wiens (27) und Evrard (19) unterschieden sich erheblich von den Expositionsangaben der übrigen Studien, sodass sie nicht in die Metaanalyse einbezogen werden konnten: Wiens (27) erhob lediglich das Belästigungsempfinden, nicht aber die Fluglärmpegel; Evrard (19) nahm keine individuelle, adressbezogene Abschätzung des Fluglärms vor.

PRISMA, „Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses“

e Tabelle 2: Datenextraktionstabelle eingeschlossener Studien/Publikationen
(n = 9 Studien beziehungsweise 22 Publikationen)

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population				Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])	
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment			exposure levels
Correia et al., 2013	cross-sectional									
Correia et al., 2013 USA ⁽⁸⁹⁾ <small>airports, not further specified</small>	cross-sectional	enrolled: M+F: 6,027,363 linkage of data: 90 th centile of noise exposure with population : M+F: 5,523,788	≥ 65 years thereof 42.7% > 75 years	hospital admission rates per 100,000 population : Stroke: 1,343	2009	Secondary data linkage of data: 90 th centile of noise exposure with population : 91.6%	L _{dn} for 2,218 zip codes close to 89 airports (Night = 10pm-7am, which adds a 10 dB "penalty")	Population weighted noise: ≥ 45 - 71.59 ¹ dB 90 th centile of noise exposure categorized 90 th centile of noise exposure ≤50 dB, 50-55 dB, >55 dB	POPULATION WEIGHTED NOISE: Stroke: Hospital admissions for primary diagnosis of stroke: relative rate (RR) per 10 dB increase (hierarchical Poisson regression model): 1.039 (95% CI 0.995-1.084) ¹ adj. for age, sex, race (model 1) "after controlling for SES, demographic and pollution variables (models 2 and 3) this association was no longer statistically significant" 90 th CENTILE OF NOISE EXPOSURE: Stroke: % CATEGORIZED 90 th CENTILE OF NOISE EXPOSURE: Stroke: %	study quality: (-) conflict of interest: stated (no support from any commercial entities, no financial relationships/other relationships or activities that might have influenced the work) funding: stated (financed from public funds [Federal Aviation Administration]) confounding (adjusted for): (see left column) strengths/ weaknesses: + low potential for differential (e.g. recall) bias + ICD-coded exposition data - cross-sectional design without chronological information - maybe overestimation of potential risk, because private health insurance not included - very rough exposure information (just

¹ see e-mail correspondence with one of the authors (Andrew Correia), January 19th 2016

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels		
Evraud et al., 2015 France (Paris-Charles de Gaulle, Lyon Saint-Exupéry, Toulouse-Blagnac)	ecological study design with case control approach	no statement can be made, because of ecological study design	not reported	Cerebrovascular deaths; ICD160-164, excluding I63.6). No. of cases not reported	2007-2010 mortality data	Sec. data No information on performance of linkage of data	L _{den} AEI aircraft noise data: 2008 for Paris-Charles de Gaulle, 2003 for Lyon Saint-Exupéry, 2004 for Toulouse-Blagnac	Average L _{den} AEI was estimate as 49.6 dB, range: ≥ 42.0 – 46.1 dB Average L _{den} AEI for Paris-Charles de Gaulle: 51.6 dB; for Lyon Saint-Exupéry: 45.3 dB and for Toulouse-Blagnac area: 45.7 dB	Stroke: ICD-coded stroke mortality rate ratio (MRR) per 10 dB increase: 1.08 (95% CI 0.97-1.21) adj. at the commune level for gender, age, log-population density, lung cancer mortality, and a deprivation index When NO ₂ concentration was taken into account in the models including L _{den} AEI, the results did not change: 1.06 (95% CI 0.93-1.21). Introducing PM ₁₀ concentration in the model instead of NO ₂ concentration did not change the results: 1.08 (95% CI 0.95-1.22).	for zip code - partly ecological confounders (e.g. SES)
									study quality: (-) conflict of interest: stated (no conflicts of interest) funding: financed from public funds confounding (adjusted for): extra column (see left). strengths/ weaknesses: + ICD-coded exposition data - ecological study design do not allow any conclusions to individual level - exclusively consideration of ecological confounder - data for additional adjusting for air pollution exposure were only available for Paris and Lyon area	

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels		
							and 45 dB for Lyon and Toulouse area			
							Noise levels were then weighted for a given commune (L_{den} by the number of inhabitants living within this noise level and the total number of inhabitants in the commune) = L_{den}^{NAEI}			
Frerichs et al., 1980										
Frerichs et al., 1980	cohort	M+F: 216,921	not reported	low-noise control area (n=)	1970-1971	Secondary data (1970)	Meecham and Smith,	low-noise control	Stroke: ICD-coded cerebrovascular deaths: SMR	study quality: (-)

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population				Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])	
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment			exposure levels
California, USA (Los Angeles International)	re-analysis of Meecham and Shaw, 1979	(population of extended boundaries)		92,101: Cerebrovascular deaths; ICDA-8 430-438: n=120 high-noise area (n=124,820): Cerebrovascular deaths; ICDA-8 430-438: n=220		census data) not reported	1977 are cited, the report suggests an exposure assessment of L _{day} (17,5hr)	area: 45-50 dB high-noise area: 90 dB noise contour	Observed deaths: 45-50dB: 1.06 (95% CI 0.86-1.29) ² 90dB: 0.92 (95% CI 0.71-1.17) ²	conflict of interest: not stated funding: not stated confounding (adjusted for): age, ethnicity, sex strengths/ weaknesses: + low potential for selection bias as census data were used + ICD-coded outcomes - unclear exposure assessment - unclear population characteristics - migration-related aspects not considered - very short "follow-up" - mortality study - SES not considered as potential confounder - no confidence intervals/p-values are given in publication, therefore self-calculation of SMR an confidence intervals was necessary
Meecham and Shaw, 1979 airport [see Frerichs et	cohort	M+F: 164,168 Large "overlaps"	not reported	test area (n=86,200): mortality due to	1970-1971	Secondary data (1970 census data)	not reported	test area: 90 dB noise contour	Stroke: ICD-coded cerebrovascular deaths ("crude" SMR ³): among exposed O/E= 98/92.4 = 1.06	study quality: (-) conflict of interest: not stated

² self-calculated according to UIm, 1990 (UIm K: A simple method to calculate the confidence interval of a standardized mortality ratio (SMR). Am J Epidemiol 1990; 131: 373-5.)

³ The "crude" SMR was determined by our calculations.

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population						Exposure		Outcome & Results	Comments
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels			
al., 1980]		with "re-analysis" of Frerichs et al., 1980		stroke n=98 control area (n=77,968); mortality due to stroke n=64		not reported		control area: 45-50 dB	among non-exposed O/E=64/69.6 = 0.92 % increase [=1-(1.06/0.92)]=15%	<p>funding: stated (financed from public funds: Academic Senate of the University of California Los Angeles)</p> <p>confounding (adjusted for): not adjusted</p> <p>strengths/ weaknesses: + low potential for selection bias as census data were used + ICD-coded outcomes</p> <ul style="list-style-type: none"> - unclear exposure assessment - unclear population characteristics - migration-related aspects not considered - very short "follow-up" - mortality study - no adjustment for potential confounders - no confidence intervals/p-values are given - data driven presentation of results - considerable "risk elevation" for cirrhosis of the liver points to differences in alcohol consumption (and therefore potentially in SES) among "exposed" and "non-exposed" - Frerichs et al., 1980 "could not determine how they [Meescham and Shaw, 1979] identified 887 deaths in the airport area". According to Frerichs et al., 1980 "the original findings ... were most likely based on faulty analysis" 	
Meecham and Shaw, 1993	cohort	M+F: 194,201	35-75+	test area: (n=102,742)	1970-1977	Secondary data (mean of	"use of a combination of	test area: > 90 dB	Stroke: %	study quality: (-)	

Reference	Study design	Population					Exposure			Outcome & Results	Comments
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels			
airport [see Frerichs et al., 1980]				control area: (n= 91,459)		1970 and 1980 census data)	technical reports and on site measurements", Lane, 1974 is cited	control area: not stated, probably 45-50 dB (see Meecham and Shaw, 1979; Frerichs et al., 1980)		<p>conflict of interest: not stated</p> <p>funding: not stated</p> <p>confounding (adjusted for): not adjusted</p> <p>strengths/ weaknesses: + SES considered: monthly income among exposed (\$ 262) and non-exposed (\$ 267) nearly identical + low potential for selection bias as census data were used + ICD-coded outcomes - very rough exposure information - unclear population characteristics - mortality study - no adjustment for potential confounders</p>	
Gan et al., 2012											
Gan et al., 2012 Canada (Vancouver International)	Cohort	study base: M+F: 466,727 ⁴ Analysed: M+F: 445,868 ⁴	45-85 years	Stroke: n=1,288 ⁶ n=1,309 ⁵	5-year exposure period (Jan. 1994-Dec. 1998), 4 year follow-up (Jan. 1999-Dec.	Secondary data	L _{den} calculate continuous noise levels for each area covered by a 6-	non-exposed ⁵ Quartile1: 0.01-21.3 dB ⁵ Quartile2: 21.4-35.2	Stroke: ICD-coded stroke mortality <i>non-exposed:</i> RR: reference category ⁵ persons: 165,959 ⁵ cases: 402 ⁵ Quartile 1: RR: 1.30 (95% CI 1.11-1.53) ⁵	<p>study quality: (+)</p> <p>conflict of interest: stated (no conflict of interest)</p> <p>funding: financed from public funds (inter alia: Health Canada via an agreement with the British Columbia Centre for Disease</p>	

⁴ reported in the publication

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population				Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])	
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment			exposure levels
		/// 471,626 ⁵ persons exposed to aircraft noise: 294,783 ⁴ /// 305,667 ⁵ (471,626 analysed- 165,959 non-exposed)			2002)		digit postal code obtained by Vancouver International Airport Authority	dB ⁵ Quartile3: 35.3-44.4 dB ⁵ Quartile4: 44.5-71.0 dB ⁵	persons: 76,348 ⁵ cases: 234 ⁵ Quartile 2: RR: 1.29 (95% CI 1.10-1.51) ⁵ persons: 76,321 ⁵ cases: 242 ⁵ Quartile 3: RR: 1.07 (95% CI 0.90-1.26) ⁵ persons: 76,598 ⁵ cases: 206 ⁵ Quartile 4: RR: 1.16 (95% CI 0.98-1.36) ⁵ persons: 76,400 ⁵ cases: 225 ⁵	Control to the Border Air Quality Study. Additional support was provided by the Centre for Health and Environment Research at The University of British Columbia, funded by the Michael Smith Foundation for Health Research, and the Canadian Institutes of Health Research) confounding (adjusted for): age, sex, neighborhood SES, and comorbidity (diabetes, COPD, or hypertensive heart disease) strengths/ weaknesses: + low potential for selection bias + ICD-coded outcomes + nine years observation period (five years exposure period plus additional four years follow-up) - mortality study - partly ecological confounders (neighbourhood SES) - adjustment for comorbidity (risk for overadjustment)
Hansell et al., 2013										
Hansell et al., 2013 UK (London Heathrow)	"cohort"	M+F: 3,591,719	unknown	Mortality (ICD-10 codes: I61, I63, I64); Stroke:	2001 census	Secondary data	$\frac{L_{Aeq,07-23h}}{L_{Aeq,23-07h}}$ 2002	$\frac{L_{Aeq,07-23h}}{L_{Aeq,23-07h}} \leq 51 \rightarrow 63$ dB $L_{Aeq,23-07h}$	$L_{Aeq,07-23h}$: Stroke ICD-10 coded (I61, I63, I64) RR for hospital admissions [Model 2]:	study quality: (+) conflict of interest: stated (all authors declare: financial

⁶ reported in web table 1 of the publication

⁵ see e-mail correspondence with second author, January 29th 2016

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population				Exposure		Outcome & Results	Comments
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment		
				9,803; Hospital admission codes: see above); Stroke: 16,983	2001-2005 health data		aircraft noise data on 10m x 10m grids using the UK Civil Aircraft Noise Contour Model ANCON	≤ 50->55 dB RR: 1.0 persons: 2,619,350 cases: 12,200 ⁷ >51-54 dB: RR: 1.03 (95% CI 0.98-1.09) persons: 436,790 cases: 2,121 ⁷ >54-57 dB: RR: 1.04 (95% CI 0.98-1.12) persons: 283,234 cases: 1,354 ⁷ >57-60 dB: RR: 1.04 (95% CI 0.95-1.14) persons: 131,956 cases: 670 ⁷ >60-63 dB: RR: 1.10 (95% CI 0.96-1.25) persons: 60,637 cases: 318 ⁷ >63 dB: RR: 1.24 (95% CI 1.08-1.43) persons: 59,752 cases: 320 ⁷	(study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects]) support for the submitted work through the funding of the UK Small Area Health Statistics Unit by Public Health England as part of the MRC-PHE Centre for Environment and Health, funded also by the UK Medical Research Council; financial support from the European Network for Noise and Health (ENNAH), EU FP7 grant No 226442; PE acknowledges support from the National Institute for Health Research (NIHR) Biomedical Research Centre based at Imperial College Healthcare NHS Trust and Imperial College London; PE is an NIHR Senior Investigator; ALH and HEL declare consultancy fees from AECOM as part of a Defra report on health effects of environmental noise; ALH declares a Greenpeace membership but has not received any money from the organisation nor been involved in campaigns; nor other relationships or activities that could appear to have influenced the submitted work.) funding: financed from public funds (inter alia: Public Health England, UK Medical Research Council, European Network for European Health) confounding (adjusted for): Model 2: age, sex, ethnicity, deprivation (carstairs index), lung cancer (ecological

⁷ see e-mail correspondence with one of the authors (Rebecca E. Ghosh), January 14th 2016

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])																														
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enrolment / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels																																
									<table border="1"> <thead> <tr> <th>dB</th> <th>RR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 50</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>>50-55</td> <td>1.04 (95% CI 0.99-1.08)</td> </tr> <tr> <td>>55</td> <td>1.08 (95% CI 1.02-1.14)</td> </tr> </tbody> </table> <p>ICD-10 coded (I61, I63, I64) RR for mortality [Model 2]:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>dB</th> <th>RR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 51</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>>51-54</td> <td>1.06 (95% CI 0.97-1.16)</td> </tr> <tr> <td>>54-57</td> <td>1.03 (95% CI 0.93-1.15)</td> </tr> <tr> <td>>57-60</td> <td>0.86 (95% CI 0.74-1.00)</td> </tr> <tr> <td>>60-63</td> <td>1.11 (95% CI 0.88-1.40)</td> </tr> <tr> <td>>63</td> <td>1.21 (95% CI 0.98-1.49)</td> </tr> </tbody> </table> <table border="1"> <thead> <tr> <th>dB</th> <th>RR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 50</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>>50-55</td> <td>1.10 (95% CI 1.02-1.17)</td> </tr> <tr> <td>>55</td> <td>1.02 (95% CI 0.93-1.12)</td> </tr> </tbody> </table>	dB	RR	≤ 50	1.0	>50-55	1.04 (95% CI 0.99-1.08)	>55	1.08 (95% CI 1.02-1.14)	dB	RR	≤ 51	1.0	>51-54	1.06 (95% CI 0.97-1.16)	>54-57	1.03 (95% CI 0.93-1.15)	>57-60	0.86 (95% CI 0.74-1.00)	>60-63	1.11 (95% CI 0.88-1.40)	>63	1.21 (95% CI 0.98-1.49)	dB	RR	≤ 50	1.0	>50-55	1.10 (95% CI 1.02-1.17)	>55	1.02 (95% CI 0.93-1.12)	<p>variables)</p> <p>strengths/ weaknesses:</p> <ul style="list-style-type: none"> + relatively large census "cohort" + incidence and mortality outcome data + adequate exposure assessment + ICD-coded outcome measurement - potential for unknown or residual confounding (as confounding was not considered on an individual level) - multiple disease outcomes per study subject possible in incidence study (therefore, the study does not only reflect "etiology", but the course of disease) - no sex-specific data
dB	RR																																							
≤ 50	1.0																																							
>50-55	1.04 (95% CI 0.99-1.08)																																							
>55	1.08 (95% CI 1.02-1.14)																																							
dB	RR																																							
≤ 51	1.0																																							
>51-54	1.06 (95% CI 0.97-1.16)																																							
>54-57	1.03 (95% CI 0.93-1.15)																																							
>57-60	0.86 (95% CI 0.74-1.00)																																							
>60-63	1.11 (95% CI 0.88-1.40)																																							
>63	1.21 (95% CI 0.98-1.49)																																							
dB	RR																																							
≤ 50	1.0																																							
>50-55	1.10 (95% CI 1.02-1.17)																																							
>55	1.02 (95% CI 0.93-1.12)																																							
								<p>L-Aeg,23-07h:</p> <p>Stroke</p> <p>ICD-10 coded (I61, I63, I64) RR for hospital admissions [Model 2]:</p> <p>≤ 50 dB: RR: 1.0 persons: 3,338,704 cases: 15,6917</p> <p>>50-55 dB: RR: 0.99 (95% CI 0.92-1.07) persons: 180,335</p>																																

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population				Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])								
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enrollment / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow- up)	exposure assessment			exposure levels							
								cases: 8777 >55 dB: RR: 1.29 (95% CI 1.14-1.46) persons: 72,680 cases: 4157 ICD-10 coded (I61, I63, I64) RR for mortality [Model 2]:									
								<table border="1"> <thead> <tr> <th>dB</th> <th>RR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>≤ 50</td> <td>1.0</td> </tr> <tr> <td>>50-55</td> <td>0.92 (95% CI 0.81-1.05)</td> </tr> <tr> <td>>55</td> <td>1.23 (95% CI 1.02-1.49)</td> </tr> </tbody> </table>	dB	RR	≤ 50	1.0	>50-55	0.92 (95% CI 0.81-1.05)	>55	1.23 (95% CI 1.02-1.49)	
dB	RR																
≤ 50	1.0																
>50-55	0.92 (95% CI 0.81-1.05)																
>55	1.23 (95% CI 1.02-1.49)																
Héritier et al., 2017																	
Huss et al., 2010 Switzerland (all airports)	cohort	M+F: 4,580,311	> 30 Mean: <45 dB: 50.7; 45-49 dB: 50.7; 50-54 dB: 50.2; 55-59 dB: 49.7; ≥ 60 dB: 49.1	cases total: study population: Stroke: 25,231 cases, subgroup (residence ≥ 15 years): Stroke: 12,102	Dec. 2000 – Dec. 2005	95%	L _{dn}	<45-≥60 dB	study quality: (+) conflict of interest: not stated funding: financed from public funds (Swiss National Science Foundation) confounding (adjusted for): sex, age, civil status, nationality, educational level, setting (urban/rural), language region, type of building, socioeconomic status of the municipality, type of building, distance to major road, air pollution strengths/ weaknesses: + low potential for selection bias + rather adequate consideration of potential confounding (but smoking, BMI not directly considered)								

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels		
Héritier, H. 2017 S/N 2503 Switzerland (all airports)	cohort	total cohort at baseline: M+F: 4.415.206 (males 47.9%)	> 30 yrs. mean 52.4 (SD 15.1) at baseline	See right column	Dec. 2000 – Dec. 2008	Sec. data	L _{den} generate Swiss-wide exposure models for 2001; noise from the most exposed façade was	≥ 30dB 67.1% censored observations (d.h. Werte kleiner 30 dB wurden auf den Default Wert 30dB	<p>≥ 60 dB: HR: 0.83 (95% CI 0.91-1.13) persons: 0.3% von 4,580,311 cases: 41</p> <p>subgroup (residence ≥ 15 years): Stroke: ICD-coded mortality from stroke (HR): <45dB: 1.0 45-49dB: 1.03 (95% CI 0.92-1.14) 50-54dB: 1.02 (95% CI 0.90-1.15) 55-59dB: 0.96 (95% CI 0.82-1.13) ≥ 60dB: 0.88 (95% CI 0.58-1.34)</p> <p>Stroke: ICD-coded mortality from stroke (HR): <45dB: 1.0 45-49dB: 1.03 (95% CI 0.92-1.14) 50-54dB: 1.02 (95% CI 0.90-1.15) 55-59dB: 0.96 (95% CI 0.82-1.13) ≥ 60dB: 0.88 (95% CI 0.58-1.34)</p>	- mortality study
								<p>Stroke: ICD-coded mortality from stroke (HR): <45dB: 1.0 45-49dB: 1.03 (95% CI 0.92-1.14) 50-54dB: 1.02 (95% CI 0.90-1.15) 55-59dB: 0.96 (95% CI 0.82-1.13) ≥ 60dB: 0.88 (95% CI 0.58-1.34)</p>	<p>study quality: (+) conflict of interest: stated funding: financed from public funds (Swiss National Science Foundation and the Federal Office for the Environment) confounding (adjusted for): sex, neighborhood index of socioeconomic position, civil status, education level, mother tongue, nationality and NO₂</p>	

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results	Comments												
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enrolment / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels														
							linked to geocodes at the residential floor height for each of the cohort participants	hoch gesetzt) ⁸	<table border="1"> <tr> <td>HR per 10 dB</td> <td>adjusted for</td> </tr> <tr> <td>0.990 (95% CI 0.955-1.026)</td> <td>crude</td> </tr> <tr> <td>0.991 (95% CI 0.951-1.032)</td> <td>adjusted</td> </tr> </table> <p>ICD-coded ischemic stroke (I63) HR (n=2,991 cases, n=4,415,206⁹):</p> <table border="1"> <tr> <td>HR per 10 dB</td> <td>adjusted for</td> </tr> <tr> <td>1.052 (95% CI 1.006-1.099)</td> <td>crude</td> </tr> <tr> <td>1.074 (95% CI 1.020-1.127)</td> <td>adjusted</td> </tr> </table>	HR per 10 dB	adjusted for	0.990 (95% CI 0.955-1.026)	crude	0.991 (95% CI 0.951-1.032)	adjusted	HR per 10 dB	adjusted for	1.052 (95% CI 1.006-1.099)	crude	1.074 (95% CI 1.020-1.127)	adjusted	<p>exposure</p> <p>strengths/ weaknesses:</p> <ul style="list-style-type: none"> + low potential for selection bias + rather adequate consideration of potential confounding (but smoking, BMI not directly considered) - mortality study <p>Comment:</p> <p>IR_{23-07h} does not differentiate between road, rail and air traffic noise and therefore could not be included in the meta-analysis</p>
HR per 10 dB	adjusted for																					
0.990 (95% CI 0.955-1.026)	crude																					
0.991 (95% CI 0.951-1.032)	adjusted																					
HR per 10 dB	adjusted for																					
1.052 (95% CI 1.006-1.099)	crude																					
1.074 (95% CI 1.020-1.127)	adjusted																					
HYENA-Study⁹																						
Floud et al., 2013 UK (London Heathrow), Germany (Berlin Tegel),	cross-sectional	Baseline: M+F: 4,861; M: 2,404; F: 2,457	45-70 years mean 58 (SD 7.0)	see right column see right column	2004-2006	after exclusions due to missing outcome and confounding	L _{Aeq, 07-23h} L _{night 23-07h}	<35-76 dB <30-70 dB	<p>L_{Aeq, 07-23h}:</p> <p>Stroke:</p> <p>self-reporting of an physicians diagnosis of stroke (persons:4,712, cases:63):</p> <table border="1"> <tr> <td>OR per 10</td> <td>adjusted for</td> </tr> </table>	OR per 10	adjusted for	<p>study quality:</p> <p>(-)</p> <p>conflict of interest:</p> <p>stated (AH consultancy for Defra)</p> <p>funding:</p>										
OR per 10	adjusted for																					

⁸ see e-mail correspondence with one of the authors (Prof. Martin Röösi), 27th March 2018

⁹ Publications concerning the methodology of the HYENA-study were included in the data extraction of the papers reporting the results, see Jarup et al., 2005 (Jarup L, Dudley ML, Babisch W, et al.: Hypertension and Exposure to Noise near Airports (HYENA): Study Design and Noise Exposure Assessment. Environmental health perspectives 2005; 113: 1473-8, 37.) as well as Babisch et al., 2005 (Babisch W, Houthuijs D, Kwakkeboom J, et al.: HYENA-Hypertension and exposure to noise near airports. A European study on health effects of aircraft noise. INTER-NOISE and NOISE-CON Congress and Conference Proceedings: Institute of Noise Control Engineering 2005; p. 1376-85.).

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])																			
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enrolment / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels																					
Netherlands (Amsterdam Schiphol), Sweden (Stockholm Arlanda & Bromma), Greece (Athens Eleftherios Venizelos), Italy (Milan Malpensa)						<p>ing data:</p> <p>M+F: 4,712; M: 2,337; F: 2,375</p> <p>39% response rate for aircraft noise <50 dB</p> <p>45% (50 to < 65 dB)</p> <p>45% (≥ 65 dB)</p> <p>large differences between countries</p>			<p>financed from public funds</p> <p>confounding (adjusted for): (see left column)</p> <p>additional information: alcohol intake, physical activity and smoking status proofed but not included in the final regression, because ≠ > 10% change in the coefficient of the exposure</p> <p>strengths/ weaknesses:</p> <ul style="list-style-type: none"> + adequate consideration of potential confounding + adequate exposure assessment - self-reported outcome measurement - low response rate - cross-sectional design, however restriction to diagnoses whilst living at current address 																				
				<table border="1"> <tr> <td>dB increase</td> <td></td> </tr> <tr> <td>1.07 (95% CI 0.82-1.39)</td> <td>crude</td> </tr> <tr> <td>1.08 (95% CI 0.82-1.41)</td> <td>age, sex, BMI, education, ethnicity</td> </tr> <tr> <td>1.08 (95% CI 0.82-1.41)</td> <td>age, sex, BMI, education, ethnicity and other noise exposures</td> </tr> </table> <p>heart disease and stroke (persons: 4,712; cases:276; subsample ≥ 20 years of residence):</p> <table border="1"> <tr> <td>OR per 10 dB increase</td> <td>adjusted for</td> </tr> <tr> <td>1.17 (95% CI 0.97-1.40)</td> <td>crude</td> </tr> <tr> <td>1.11 (95% CI 0.92-1.34)</td> <td>age, sex, BMI, education, ethnicity</td> </tr> <tr> <td>1.11 (0.92-1.34)</td> <td>age, sex, BMI, education, ethnicity and other noise exposures</td> </tr> </table>		dB increase		1.07 (95% CI 0.82-1.39)	crude	1.08 (95% CI 0.82-1.41)	age, sex, BMI, education, ethnicity	1.08 (95% CI 0.82-1.41)	age, sex, BMI, education, ethnicity and other noise exposures	OR per 10 dB increase	adjusted for	1.17 (95% CI 0.97-1.40)	crude	1.11 (95% CI 0.92-1.34)	age, sex, BMI, education, ethnicity	1.11 (0.92-1.34)	age, sex, BMI, education, ethnicity and other noise exposures	<p>self-reporting of an physicians diagnosis of stroke (persons: 4,712; cases: 63):</p> <table border="1"> <tr> <td>OR per 10 dB increase</td> <td>adjusted for</td> </tr> <tr> <td>1.17 (95% CI 0.89-1.55)</td> <td>crude</td> </tr> <tr> <td>1.18 (95% CI 0.89-1.56)</td> <td>age, sex, BMI, education, ethnicity</td> </tr> </table>		OR per 10 dB increase	adjusted for	1.17 (95% CI 0.89-1.55)	crude	1.18 (95% CI 0.89-1.56)	age, sex, BMI, education, ethnicity
dB increase																													
1.07 (95% CI 0.82-1.39)	crude																												
1.08 (95% CI 0.82-1.41)	age, sex, BMI, education, ethnicity																												
1.08 (95% CI 0.82-1.41)	age, sex, BMI, education, ethnicity and other noise exposures																												
OR per 10 dB increase	adjusted for																												
1.17 (95% CI 0.97-1.40)	crude																												
1.11 (95% CI 0.92-1.34)	age, sex, BMI, education, ethnicity																												
1.11 (0.92-1.34)	age, sex, BMI, education, ethnicity and other noise exposures																												
OR per 10 dB increase	adjusted for																												
1.17 (95% CI 0.89-1.55)	crude																												
1.18 (95% CI 0.89-1.56)	age, sex, BMI, education, ethnicity																												

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels		
Floud, et al., 2011 airports [see Floud et al., 2013]	cross-sectional	Baseline: M+F: 4,861; M: 2,404; F: 2,457 Residence ≥ 5 years (Greece sample ≥ 3 years)	45-70 years mean 57.7 (SD 7.1)	evaluated (n=4,642) prevalence cases; Stroke: %	2004-2006	39% response rate for aircraft noise <50 dB 45% (50 to < 65 dB) 45% (≥ 65 dB)	L _{Aeq,16h} = L _{Aeq,07-23h} or 06-22h L _{night} = L _{Aeq,23-07h} or 22-06h Annoyance ISO standard non-verbal 11 point scale (range: 0-10)	35-≥65 dB 30-≥60 dB ≥ 8 highly annoyed < 8 not highly annoyed	1.18 (95% CI 0.89-1.57) age, sex, BMI, education, ethnicity and other noise exposures heart disease and stroke (persons: 4,712; cases: 276; subsample ≥ 20 years of residence): OR per 10 dB increase adjusted for 1.36 (95% CI 1.10-1.59) crude 1.24 (95% CI 1.03-1.50) age, sex, BMI, education, ethnicity 1.25 (95% CI 1.03-1.51) age, sex, BMI, education, ethnicity and other noise exposures	
				large differences between			L _{Aeq,16h} : Stroke: % L _{night} : Stroke: % Annoyance due to aircraft noise in day: Stroke: % Annoyance due to aircraft noise at night: Stroke: %		study quality: (-) [see Floud et al., 2013] conflict of interest: stated (no competing interests) funding: financed from public funds confounding (adjusted for): L _{Aeq,16h} and L _{night} : age, sex, BMI, alcohol intake, education, exercise, smoking status, road traffic noise; Annoyance due to aircraft noise (day and night): age, sex, BMI, alcohol intake, education, exercise, smoking status strengths/ weaknesses:	

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population						Exposure		Outcome & Results	Comments
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels			
Jarup et al., 2008 ¹⁰ airports [see Floud et al., 2013]	cross-sectional	[see Floud et al., 2011]	[see Floud et al., 2011]	unknown	[see Floud et al., 2011]	[see Floud et al., 2011]	aircraft noise data [see Jarup et al., 2008]			+ adequate consideration of potential confounding + adequate exposure assessment - diagnoses defined by (self-reported) drug intake - low response rate - cross-sectional design, however restriction to diagnoses whilst living at current address - because of the high prevalence of outcomes, OR tend to considerably overestimate the "real risks" in antihypertensives	
		[see Floud et al., 2011]	[see Floud et al., 2011]	unknown	[see Floud et al., 2011]	[see Floud et al., 2011]	L _{Aeq, 16h} = L _{Aeq, 07-23h} or 06-22h L _{night} = L _{Aeq, 23-07h} or 22-06h 2002 aircraft noise data Integrated noise model (except UK)	L _{Aeq, 16h} : Stroke: % L _{Aeq, night} : Stroke: %		study quality: (-) [see Floud et al., 2013] conflict of interest: stated (no competing financial interests) funding: financed from public funds confounding (adjusted for): "All noise indicators were included in the model, which was adjusted for country, age, sex, BMI, alcohol intake, education, and exercise." strengths/ weaknesses: + adequate exposure assessment	

¹⁰ together with: Jarup et al, 2008 (Jarup L, Babisch W, Houthuys D, Pershagen G, Katsouyanni K, Velenakis M, Cadum E. 2008. Acute and long-term effect on blood pressure of exposure to noise near airports - The HYENA study. INTER-NOISE and NOISE-CON Congress and Conference Proceedings 2008:562-578.)

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population						Exposure		Outcome & Results	Comments
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels			
Babisch et al., 2007 airports [see Floud et al., 2013]	cross-sectional	[see Floud et al., 2011]	[see Floud et al., 2011]	prevalence of stroke: %	2003-2005	"Response rates differed between 30%-78% between the countries."	national aircraft noise contour model [ANCON v 2]) spatial resolution 250x250m 1dB-resolution, except for UK (5 dB-resolution)	no cutoffs, continuous scale	<p>Annoyance due to aircraft noise by day: Stroke: %</p> <hr/> <p>Annoyance due to aircraft noise at night: Stroke: %</p>	<p>(study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])</p> <p>+ hypertension diagnosis based on standardized measurements (mean of two BP measurements conducted by specially trained staff at home visits, validated and automated BP instruments) and self-reported diagnosis</p> <p>- low response rate - cross-sectional design, however restriction to diagnoses whilst living at current address - adjustment for L_{night} when analyzing L_{Aeq,16h} or vice versa leads to results that are difficult to interpret</p>	
									<p>study quality: (-) [see Floud et al., 2013] conflict of interest: stated (no competing financial interests) funding: financed from public funds confounding (adjusted for): country, age, education, alcohol intake, BMI, exercise, sex (if not stratified) strengths/ weaknesses: + adequate consideration of potential</p>		

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population						Exposure		Outcome & Results	Comments
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels			
Babisch et al., 2012 airports [see Floud et al., 2013]	cross-sectional	[see Floud et al., 2011]	[see Floud et al., 2011]	unknown	field work was carried out between 2003-2005	[see Floud et al., 2011]	L_{den} aircraft noise data [see Jarup et al., 2008]	> 40 dB	Stroke: %	<p>(study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])</p> <p>confounding + adequate exposure assessment + hypertension diagnosis based on standardized measurements (mean of two BP measurements conducted by specially trained staff at home visits, validated and automated BP instruments) or a self-reported doctor-diagnosed hypertension in conjunction with use of antihypertensive medication (ATC-coding)</p> <p>- low response rate, but: participation rates differed not much between noise exposure categories, non-responder analyses conducted - cross-sectional design, however restriction to diagnoses whilst living for at least 5 yrs. at current address</p> <p>study quality: (-) [see Floud et al., 2013] conflict of interest: not stated funding: financed from public funds confounding (adjusted for): Adjusted for: age, gender, alcohol consumption, BMI, physical activity at leisure, school education and country (airport) strengths/ weaknesses: [see Jarup, et al. 2008]</p>	

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population						Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])			
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels						
Babisch et al., 2013 airports [see Floud et al., 2013]	cross-sectional	Baseline: M+F: 4,861; M: 2,404; F: 2,457 Residence ≥ 5 years "Due to missing values the actual number of subjects varied slightly from analysis to analysis"	45-70 years	unknown	field work was carried out between 2003-2005	[see Jarup et al., 2008]	L_{den} Annoyance verbal 11 point "ICBEN scale" (range: 0-10) aircraft noise data [see Jarup et al., 2008]	> 40 dB	L_{den} Stroke: % Annoyance: Stroke: %	study quality: (-) [see Floud et al., 2013] conflict of interest: stated (no conflict of interest) funding: financed from public funds confounding (adjusted for): see left column strengths/ weaknesses: [see Jarup, et al. 2008]				
Dimakopoulou et al., 2017 Greece (Athen's Eleftherios Venizelos)	Cohort	Sample: 21,488 Baseline: 780 Follow-up: 420, M: 186, F: 234	Baseline: 58 yrs. Follow-up: 67 yrs.	Prevalent at baseline: 7 Incident during follow-up: 5	Cohort enumeration: 2004-2006 Follow-up: 2013	40%	$L_{Aeq, 07-23h}$ $L_{night 23-07h}$ INM model	<35-76 dB <30-70 dB	$L_{Aeq, 07-23h}$ Stroke: self-reporting of an physicians diagnosis of stroke: <table border="1"> <tr> <td>OR per 10 dB</td> <td>Model</td> </tr> <tr> <td>0.84 (95% CI 0.36-1.59)</td> <td>Including all subjects regardless of whether they were prevalent cases at baseline</td> </tr> </table>	OR per 10 dB	Model	0.84 (95% CI 0.36-1.59)	Including all subjects regardless of whether they were prevalent cases at baseline	study quality: (-) conflict of interest: stated (none declared) funding: financed from public funds confounding (adjusted for): age, sex, body mass index, alcohol intake, education, exercise, smoking habits and salt intake at baseline
OR per 10 dB	Model													
0.84 (95% CI 0.36-1.59)	Including all subjects regardless of whether they were prevalent cases at baseline													

Reference	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results	Comments												
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enrolment / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels														
(First author, publication year, country, airport)									<p>1.02 (95% CI 0.30-3.54)</p> <p>excluding the prevalent cases at baseline</p> <p>$L_{night, 23-07h}$: Stroke: self-reporting of an physicians diagnosis of stroke:</p> <table border="1"> <tr> <td>OR per 10 dB</td> <td>Model</td> </tr> <tr> <td>1.30 (95% CI 0.32-5.31)</td> <td>Including all subjects regardless of whether they were prevalent cases at baseline</td> </tr> <tr> <td>1.99 (95% CI 0.23-17.2)</td> <td>excluding the prevalent cases at baseline</td> </tr> </table>	OR per 10 dB	Model	1.30 (95% CI 0.32-5.31)	Including all subjects regardless of whether they were prevalent cases at baseline	1.99 (95% CI 0.23-17.2)	excluding the prevalent cases at baseline	(study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects]) strengths/ weaknesses: + adequate consideration of potential confounding + adequate exposure assessment + adequate follow-up period - self-reported outcome measurement - approximate 54% of subjects was available for follow-up						
OR per 10 dB	Model																					
1.30 (95% CI 0.32-5.31)	Including all subjects regardless of whether they were prevalent cases at baseline																					
1.99 (95% CI 0.23-17.2)	excluding the prevalent cases at baseline																					
NORAH-Study																						
Seidler et al., 2016 Germany (Frankfurt International Airport)	Case-control Secondary data of three health insurance funds from	included in the study: 1,026,670 (M+F) after linkage of traffic noise and address	≥ 40 years	no. of cases: 25,495 (M: 44.9%, F: 55.1%) no. of control subjects: 827,601 (M:	2006-2010	Secondary data	$L_{Aeq, 24h}$ $L_{night, 22-06h}$ NAT6 LDEN historical radar data from the German flight	$L_{Aeq, 24h}$ & $L_{night, 22-06h}$ & L_{DEN} : ≥40-≥70 dB, reference category <40 dB NAT6: continuous sound	<p>$L_{Aeq, 24h}$: Stroke: ICD-10 coded hospital diagnosis of stroke (ICD-10: I61, I63 and I64):</p> <table border="1"> <tr> <td>dB</td> <td>OR</td> <td>cases</td> <td>controls</td> </tr> <tr> <td><40</td> <td>1.0</td> <td>10,595</td> <td>325,613</td> </tr> <tr> <td>≥40- <45</td> <td>0.98 (95% CI 0.95-</td> <td>7,304</td> <td>247,877</td> </tr> </table>	dB	OR	cases	controls	<40	1.0	10,595	325,613	≥40- <45	0.98 (95% CI 0.95-	7,304	247,877	<p>study quality: (+)</p> <p>conflict of interest: stated</p> <p>funding: major part of funding by the state of hessen, 11.4% funding of industry (airline, airport operator)</p> <p>confounding (adjusted for):</p>
dB	OR	cases	controls																			
<40	1.0	10,595	325,613																			
≥40- <45	0.98 (95% CI 0.95-	7,304	247,877																			

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results					Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels						
al., 2018		data: 907,736 (M+F)		43.8%, 56.2%			safety operator (DFS), analysis according to guidelines for calculations of noise abatements zones (AzB)	levels <40 dB, but more than six single incidents of noise exposure ≥50 dB between 22h and 6h at night, reference category <40dB, Max. <50dB	1.01					age, sex, education, job title (when available), and local proportion of persons receiving unemployment benefits strengths/ weaknesses: + adequate definition of cases + adequate exposure assessment + consideration of maximum nightly aircraft levels (NAT6) + adequate definition of outcome disease (ICD classification) + high number of cases and controls - limited differentiation between incident and prevalent cases, therefore temporality cannot be totally established - lack of adjustment for air pollutants (particularly relevant for aircraft noise)
									≥45- <50	1.02 (95% CI 0.98-1.06)	3,973	133,244		
									≥50- <55	0.97 (95% CI 0.92-1.03)	1,470	52,507		
									≥55- <60	0.86 (95% CI 0.77-0.95)	413	15,792		
									≥60- <65	1.62 (95% CI 0.79-3.34)	8	195		
									per 10 dB	0.976 (95% CI 0.953- 1.000)				
									Results of sensitivity analyses analysing ischemic and haemorrhagic stroke separately are available.					
									L=night; 22-06h; ICD-10 coded hospital diagnosis of stroke (ICD-10: I61, I63 and I64):					
									dB	OR	cases	controls		
									<40	1.0	12,006	376,860		

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population						Exposure		Outcome & Results	Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])																												
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow-up)	exposure assessment	exposure levels																															
										<table border="1"> <thead> <tr> <th>dB</th> <th>OR</th> <th>cases</th> <th>controls</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><40, max. <50</td> <td>1.0</td> <td>12,006</td> <td>376,860</td> </tr> <tr> <td><40, max. ≥50</td> <td>1.01 (95% CI 0.98-1.04)</td> <td>6,707</td> <td>220,495</td> </tr> </tbody> </table> <p>Results of sensitivity analyses analysing ischemic and haemorrhagic stroke separately are available.</p> <p><u>LEADS</u>: ICD-10 coded hospital diagnosis of stroke (ICD-10: I61, I63 and I64, n=):</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>dB</th> <th>OR¹¹</th> <th>cases¹¹</th> <th>controls¹¹</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td><40</td> <td>1.0</td> <td>7,126</td> <td>220,667</td> </tr> <tr> <td>≥40- <45</td> <td>1.04 (95% CI 1.01-1.08)</td> <td>7,170</td> <td>222,033</td> </tr> <tr> <td>≥45- <50</td> <td>0.99 (95% CI 0.96-1.03)</td> <td>6,729</td> <td>229,302</td> </tr> </tbody> </table>	dB	OR	cases	controls	<40, max. <50	1.0	12,006	376,860	<40, max. ≥50	1.01 (95% CI 0.98-1.04)	6,707	220,495	dB	OR ¹¹	cases ¹¹	controls ¹¹	<40	1.0	7,126	220,667	≥40- <45	1.04 (95% CI 1.01-1.08)	7,170	222,033	≥45- <50	0.99 (95% CI 0.96-1.03)	6,729	229,302	
dB	OR	cases	controls																																				
<40, max. <50	1.0	12,006	376,860																																				
<40, max. ≥50	1.01 (95% CI 0.98-1.04)	6,707	220,495																																				
dB	OR ¹¹	cases ¹¹	controls ¹¹																																				
<40	1.0	7,126	220,667																																				
≥40- <45	1.04 (95% CI 1.01-1.08)	7,170	222,033																																				
≥45- <50	0.99 (95% CI 0.96-1.03)	6,729	229,302																																				

¹¹ see e-mail correspondence with one of the authors (Janice Hegewald), 27th March 2018

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results			Comments (study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects])													
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enrollment / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow- up)	exposure assessment	exposure levels																	
Wiens, 1995																									
Wiens, 1995 Germany (Berlin, all airports)	cross-sectional	random sample: 6,002 Baseline: M: 3,865 after linkage with noise data: M: 3,390 participants	31-70 years		1990	64%	Annoyance	category 1: not or little annoyed + category 2: moderate annoyed vs. category	Stroke: self-reporting of stroke: <table border="1"> <tr> <td>category</td> <td>POR¹²</td> </tr> <tr> <td>1+2</td> <td>0.94 (95% CI 0.44-2.04)</td> </tr> <tr> <td>3</td> <td>0.66 (95% CI 0.66-1.49)</td> </tr> </table>	category	POR ¹²	1+2	0.94 (95% CI 0.44-2.04)	3	0.66 (95% CI 0.66-1.49)										study quality: (-) conflict of interest: not stated funding: financed from public funds (in part Senate Administration for Health Berlin) confounding (adjusted for): no adjusting strengths/ weaknesses: + acceptable response rate + population-based study base - self-reported outcomes
category	POR ¹²																								
1+2	0.94 (95% CI 0.44-2.04)																								
3	0.66 (95% CI 0.66-1.49)																								

¹² POR calculated using logistic regression analysis, but no adjusting ("crude" data) – see e-mail correspondence with author, 3rd November 2015

Reference (First author, publication year, country, airport)	Study design	Population					Exposure		Outcome & Results	Comments
		no. of subjects (M, F, M+F)	age (mean, range)	no. of cases / no. of controls	time of cohort enumeration / follow-up (mean, range)	response rate (%) (baseline minus loss to follow- up)	exposure assessment	exposure levels		
		0.0; M: 2,193 (residence ≥15 years)						3; rather or very annoyed		(study quality [overall assessment according to SIGN/CASP], conflict of interest [stated vs. not stated], funding [financed from public funds vs. financed from industry], confounding, strengths / weaknesses [potential bias, over- or underestimation of potential effects]) - cross-sectional design - no adjusting („crude“ data)

Legend:

Grey coloured text: data extraction of cerebrovascular events without preference for the meta-analysis

In this table, we separated each study with a grey crossbar. This means: everything that stands between the grey bars (= sometimes several publications on a study) was evaluated together.