

Zusammenfassung

Seit Mitte der 90er-Jahre wurde vermutet, dass Partikel in der Außenluft nicht nur Gesundheitsauswirkungen auf die Atemwege, sondern auch auf das Herz-Kreislauf-System haben könnten. Ziel der hier beschriebenen Untersuchungen war es, die Auswirkungen der Smogepisode im Januar 1985 auf das Risikoprofil im Rahmen des MONICA-Surveys S1 (1984/85) zu untersuchen. Während einer 13-tägigen Periode Anfang Januar vervierfachten sich die Schwefeldioxidkonzentrationen und verdoppelten sich die Schwebstaubkonzentrationen. Die Auswirkungen dieses Zeitraumes auf die Plasmaviskosität, das C-reaktive Protein, die Herzrate und den Blutdruck wurden untersucht. In den Regressionsmodellen wurden individuelle Prädiktoren, zu denen Geschlecht, Alter, Bodymass-Index (definiert als Körpergewicht/Größe²), Serum-Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Werte, Rauchen, sportliche Aktivitäten und medikamentöse Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen gehörten, und die meteorologischen Bedingungen berücksichtigt. Während der Episode wurde ein Anstieg der Plasmaviskosität, des C-reaktiven Proteins im Plasma und der Herzrate festgestellt. Der Blutdruck stieg ebenfalls an, was anscheinend allerdings auf das Wetter zurückzuführen war. Alle untersuchten Faktoren zeigten eine Abhängigkeit von den Schwefeldioxidkonzentrationen und dem Schwebstaub. Damit weisen diese Ergebnisse daraufhin, dass die Partikel in der Lage sind, sowohl systemische Reaktionen auszulösen, als auch eine Modulation der autonomen Kontrolle

Abstract

Evidence accumulated during the mid-1990s that ambient particulate air pollution aerosol particles may not only exacerbate respiratory diseases but also be a risk factor for cardiovascular disease exacerbation. The aim of the studies described here was to assess the impact of the 1985 smog episode on the risk factor profile in the randomly selected population – based sample of the MONICA survey 1984/85 (S1). During a 13-day period in January 1985 sulphur dioxide concentrations increased four times and concentrations of total suspended atmospheric particles doubled. The impact of this time period on plasma viscosity, plasma C-reactive protein concentrations, heart rate and blood pressure was investigated. Regression models were used to assess these associations adjusting for individual risk factors such as gender, age, body mass index, serum total cholesterol and HDL-cholesterol, smoking, physical activity and medication for cardiovascular diseases and for weather conditions during the survey period. An increase in plasma viscosity, C-reactive protein and heart rate was estimated during the air pollution episode. There was also an increase in blood pressure, but this appeared to be attributable to the weather conditions during the air pollution episode. All the four outcomes were associated with the sulphur dioxide concentrations and the total suspended particle concentrations during the survey. These results indicate that ambient air pollution, particularly ambient particulate air pollution may induce systemic inflammation and modulate the autonomic

Anmerkung

*Die MONICA/KORA-Studiengruppe besteht aus: KORA: H.-E. Wichmann (Sprecher), H. Löwel, C. Meisinger, T. Illig, R. Holle, J. John und deren Mitarbeitern, die verantwortlich für das Design und die Durchführung der KORA-Studien sind; MONICA: U. Keil (Studienleiter), A. Döring, B. Filipiak, H. W. Hense, H. Löwel, J. Stieber und den Mitarbeitern, die verantwortlich für das Design und die Durchführung der MONICA-Studien waren.

Institutsangaben

GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Epidemiologie, Neuherberg

Korrespondenzadresse

PD Dr. Annette Peters · Institut für Epidemiologie, GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit · Ingolstädter Landstraße 1 · 85764 Neuherberg · E-mail: peters@gsf.de

Bibliografie

Gesundheitswesen 2005; 67 Sonderheft 1: S79–S85 © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York
DOI 10.1055/s-2005-858282
ISSN 0949-7013

des Herzens zu bewirken. Möglicherweise sind diese Pathomechanismen entscheidend für die beobachtete Assoziation zwischen Luftschadstoffen, insbesondere Partikeln in der Außenluft, und vermehrten Krankenhauseinweisungen und Sterbefällen aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen.

Schlüsselwörter

Luftschadstoffe · Herz-Kreislauf-Erkrankungen · Risikofaktoren · Smog · Staubpartikel

function of the heart. These pathomechanisms may contribute to the observed associations between ambient air pollution concentrations and cardiovascular disease exacerbation such as hospitalisation and mortality due to cardiovascular diseases.

Key words

Air pollution · cardiovascular disease · particulate matter · risk factors · smog episode

Einleitung

Seit Mitte der 90er-Jahre wurde der Beobachtung, dass die Partikel nicht nur einen negativen Effekt auf die Atemwege, sondern auch auf das Herz-Kreislauf-System haben könnten [1], mehr Aufmerksamkeit gewidmet. Es konnte ein Zusammenhang zwischen Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen und erhöhten Konzentrationen von Partikeln in der Außenluft nachgewiesen werden [2]. Seaton und Kollegen publizierten die Hypothese [3], dass ultrafeine Partikel zu Entzündungsreaktionen in der Lunge führen, die wiederum die Koagulation des Blutes fördern und somit akute Herzinfarkte oder plötzliche Todesfälle auslösen können. Des Weiteren stellten Godleski und Stone die Hypothese auf, dass die Partikel die autonome Kontrolle des Herzens modifizieren könnten [4].

Diese Hypothesen wurden systematisch anhand der Daten des MONICA-Surveys 1984/85 (S1), einer zufälligen Stichprobe der Augsburger Bevölkerung im Alter zwischen 25 und 64 Jahren, untersucht. Der erste MONICA-Survey koinzidierte während des Winters 1984/85 durch Zufall mit der letzten großen Smogepisode in Zentraleuropa. Daher gab es einen deutlichen Expositionsunterschied zwischen den Untersuchungen, die innerhalb und außerhalb der Schadstoffepisode durchgeführt worden waren. Konkret wurden folgende Fragestellungen untersucht:

1. Gibt es einen Anstieg der Koagulabilität des Blutes während der Schadstoffepisode, so wie von Seaton und Kollegen [3] vorhergesagt wurde?
2. Gibt es einen Anstieg von Akute-Phase-Proteinen, die sowohl auf eine Entzündungsreaktion in der Lunge als auch eine systemische Reaktion hindeuten würden?
3. Gibt es eine Veränderung der autonomen Kontrolle des Herzens, wie Stone und Godleski [4] basierend auf Experimenten an Hunden postulierten?
4. Gibt es einen Anstieg des Blutdrucks?

Methoden

Die Daten von S1 boten eine ideale Quelle, um die Auswirkungen der Schadstoffepisode 1985 auf Risikofaktoren von Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu untersuchen. Im Rahmen der MONICA-Studien wurde 1984/85 der erste bevölkerungsbezogene Survey durchgeführt [5]. Dabei wurden Personen im Alter zwischen 25 und 64 Jahren auf ihre Herz-Kreislauf-Risikofaktoren hin untersucht. Von zufällig ausgewählten Personen der Stadt Augsburg und der Landkreise Augsburg und Aichach-Friedberg nahmen 4022 Personen teil (Response 79%). Im Winter 1987/88 wurde

eine zweite Untersuchung mit den gleichen Methoden an dem Probandenkollektiv wiederholt.

Wichmann und Kollegen hatten gezeigt, dass es während dieser Episode zu einem Anstieg von Sterbefällen und von Krankenhauseinweisungen im Ruhrgebiet gekommen war [6]. Dabei waren insbesondere die Auswirkungen auf Herz-Kreislauf-Erkrankungen zum damaligen Zeitpunkt verwunderlich. In Augsburg stiegen die Schadstoffkonzentrationen während der Schadstoffepisode, die in Augsburg vom 7. Januar bis zum 19. Januar 1985 dauerte und während der Tagesmittelwerte der SO₂-Konzentrationen über 150 µg/m³ gemessen wurden [7]. Die mittlere SO₂-Konzentration lag bei 200 µg/m³ mit einem Maximum von 238 µg/m³ (Tab. 1).

Damit waren die Konzentrationen viermal so hoch wie an den anderen Tagen des MONICA-Surveys (Mittelwert: 48 µg/m³). Die Gesamtschwebstaub-Konzentrationen (total suspended particles [TSP]) stiegen im Laufe der Episode an. Der Mittelwert der Episode lag mit 98 µg/m³ doppelt so hoch wie an den anderen Tagen (Mittelwert: 48 µg/m³). Obwohl die Werte der Episode deutlich über den normalen Winterkonzentrationen lagen, waren sie nicht hoch genug, um einen Smogalarm auszulösen. Mitte der 80er-Jahre wurden keine Messungen von feinen oder ultrafeinen Partikeln durchgeführt. Man kann allerdings davon ausgehen, dass neben Partikeln aus lokalen Quellen auch feine Partikel von östlichen Winden nach Augsburg transportiert wurden [8].

Für die Untersuchungen des Einflusses der Schadstoffepisode wurden die folgenden Herz-Kreislauf-Risikofaktoren ausgewählt aufgrund der aktuell diskutierten pathophysiologischen Mechanismen: Plasmaviskosität, C-reaktives Protein, Herzrate und Blutdruck (Tab. 1). Ausgewertet wurden die Effekte der Schadstoffepisode mit Hilfe von Regressionsanalysen, die, basierend auf generalisierten linearen Modellen, sowohl für Herz-Kreislauf-Risikofaktoren als auch für meteorologische Einflüsse korrigierten. Zu den Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, die in allen Analysen berücksichtigt wurden, zählen Geschlecht, Alter, Bodymass-Index (definiert als Körpergewicht/Größe²), Serum-Cholesterin- und HDL-Cholesterin-Werte, Rauchen und medikamentöse Behandlung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Der Einfluss der Meteorologie wurde durch die Berücksichtigung der Außentemperatur, der relativen Luftfeuchtigkeit und des barometrischen Drucks am Tage der Untersuchung abgebildet. In den Fällen, in denen die wiederholten Messungen aus der Erstuntersuchung von S1 (1984/85) und der Zweituntersuchung (1987/88) zur Verfügung standen, wurde dies mit Hilfe von „Generalized Estimating Equations“ [9, 10] berücksichtigt.

Tab. 1 Luftschadstoffe¹, Temperatur¹ sowie Plasmaviskosität, CRP-Konzentrationen, Herzraten und systolischer Blutdruck im MONICA-Survey S1 (1984/85) und der Follow-up-Untersuchung 1987/88 [7, 16, 18, 19]

	Winter 84/85 ²			Schadstoffepisode ⁴			Winter 87/88 ³		
	n	außerhalb der Schadstoffepisode		n	Schadstoffepisode ⁴		n	außerhalb der Schadstoffepisode	
		Mittelwert (h ⁵)	Minimum – Maximum		Mittelwert (h)	Minimum – Maximum		Mittelwert (h)	Minimum – Maximum
Schwefeldioxid [$\mu\text{g m}^{-3}$]	116	48,1 (23,1)	13–103	10	200,3 (26,6)	160–238	158	23,6 (12,2)	6–71
TSP [$\mu\text{g/m}^3$]	112	47,4 (28,7)	7–135	11	97,7 (31,7)	62–176	142	48,3 (22,1)	12–134
Temperatur	133	3,4 (5,9)	–18,0–14,5	11	–15,5 (6,1)	–24,8–(–5,1)	153	6,0 (6,5)	–11,3–18,7
Plasmaviskosität									
Männer [mPa s]	1 235	1,257 (0,064)	1,09–1,53	148	1,267 (0,071)	1,11–1,46			
Frauen [mPa s]	1 180	1,244 (0,064)	1,10–1,53	118	1,258 (0,079)	1,12–1,53			
C-reaktives Protein									
Männer [mg/l]	576	2,84 (4,08)	0,05–56,4	55	4,64 (11,64)	0,27–80,2	631	2,88 (5,08)	0,02–83,2
Herzrate									
Männer [Schläge min ⁻¹]	1 235	66,0 (10,9)	40–111	148	66,8 (10,5)	46–101	1 383	64,9 (10,2)	40–107
Frauen [Schläge min ⁻¹]	1 180	66,9 (9,9)	42–115	118	69,4 (9,9)	46–106	1 298	65,8 (9,7)	42–108
systolischer Blutdruck									
Männer [mm Hg]	1 235	133 (16)	92–222	148	134 (14)	99–190	1 383	132 (16)	89–211
Frauen [mm Hg]	1 180	126 (18)	91–204	118	125 (18)	94–220	1 298	125 (18)	90–223

¹ 24-Stunden-Mittelwerte (Mitternacht – Mitternacht); ² Untersuchungen an 144 Tagen zwischen dem 9. Oktober 1984 und dem 24. Mai 1985; ³ Untersuchungen an 158 Tagen zwischen dem 12. Oktober 1987 und dem 24. Juni 1988; ⁴ 7. Januar bis 19. Januar 1985; ⁵ Standardabweichung

Ergebnisse

Anstieg der Plasmaviskosität

Wie bereits aufgeführt, hatten Seaton und Kollegen 1995 die Hypothese aufgestellt [3], dass Partikelexpositionen zu einem Anstieg der Koagulabilität des Blutes führen können und damit einen Pathomechanismus postulieren, der die Inhalation von Partikeln mit akuten Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems in Verbindung bringt. Ein Maß für die Koagulabilität des Blutes, das auf der Beschreibung der physikalischen Eigenschaften des Blutes beruht, ist die Messung der Viskosität des Plasmas [11, 12].

Im Rahmen von S1 wurde bei 3256 Personen der 4022 zufällig ausgewählten Personen im Alter von 25 bis 64 Jahren die Plasmaviskosität untersucht [7, 13]. Diese Personen hatten vollständige Informationen zu den klassischen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren, keine akuten Infektionen am Tag der Untersuchung im Rahmen des MONICA-Surveys und ihre Blutprobe wurde am Tag der Befragung abgenommen (Tab. 1). Anhand dieser Daten wurde untersucht, ob erhöhte Plasmaviskositätswerte während der Schadstoffepisode aufgetreten waren [7]. Vergleicht man die Verteilungen der Plasmaviskosität während der Episode mit der Verteilung der Plasmaviskosität außerhalb der Episode, so ist eine Häufung hoher Werte (oberhalb von 1,3 mPa s) während der Episode festzustellen. Dieses Ergebnis wird nicht nur durch die kumulativen Verteilungen bestätigt, sondern auch durch die Analyse der Plasmaviskositätswerte oberhalb der 80sten, der 90sten und der 95sten Perzentile mit Hilfe von logistischen Regressionsmodellen. Adjustiert man in diesen Analysen für die bekannten Einflussfaktoren auf die Plasmaviskosität, wie Alter, Bodymass-Index, diastolischen Blutdruck, die Einnahme von Herz-Kreislauf-Medikamenten, Rauchen, Gesamtcholesterinwerte und HDL-Cholesterinwerte im Blut, so sind die Schätzer etwas kleiner, bleiben aber nach wie vor statistisch signifikant. Weitere mögliche Störeinflüsse können die Wetterbedingungen

sein, da die Episode mit sehr kalten Temperaturen, im Mittel –15,5 °C, assoziiert war. Nach Adjustierung für Herz-Kreislauf-Risikofaktoren und meteorologische Parameter konnten Odds Ratios von 2 bis 3 für Plasmaviskositätswerte oberhalb der 95sten Perzentile beobachtet werden (Tab. 2). SO₂- und TSP-Konzentrationen waren ebenfalls assoziiert mit einem Anstieg der Plasmaviskosität. Diese Effekte waren aber deutlich reduziert, wenn gleichzeitig die Schadstoffepisode in dem Modell berücksichtigt wurde.

Auslösung einer Akute-Phase-Reaktion

Der Anstieg der Plasmaviskosität könnte so interpretiert werden, dass die Partikel nach Deposition in der Lunge Entzündungsreaktionen auslösen, die über eine Akute-Phase-Reaktion zum Anstieg der Plasmaviskosität führen [14]. Das C-reaktive Protein (CRP) ist ein sensibler Marker für Entzündungen, Gewebeschäden und Infektionen [15]. Es ergab sich die Möglichkeit, diese Hypothese in Daten der MONICA-Studie zu testen [16], da die CRP-Konzentrationen der 45- bis 64-jährigen Männer des MONICA-Surveys S1 (1984/85) bestimmt worden waren, um ihre Auswirkungen auf Herzinfarkte und plötzliche Todesfälle zu untersuchen [17]. Mit Hilfe des sehr sensitiven CRP-Assays konnte gezeigt werden, dass CRP-Konzentrationen der fünften Quintile (oberhalb von 4,6 mg/L) mit einem Anstieg der Risikorate um das 2,6fache assoziiert waren. Für die Analyse der Luftschadstoffeffekte standen zusätzlich wiederholte CRP-Messungen des Jahres 1987/88 für jeden der 631 Probanden zur Verfügung (Tab. 1). Logistische Regressionsmodelle basierend auf „Generalized Estimating Equations“ [9, 10] adjustierten für die klassischen Risikofaktoren Alter, Bodymass-Index, diastolischen Blutdruck, Gesamt- und HDL-Cholesterin, Herz-Kreislauf-Medikamente, Rauchen und meteorologische Parameter. Die Zielgröße waren CRP-Konzentrationen oberhalb von 8,7 mg/l, was der 95sten Perzentile der CRP-Verteilung entspricht. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang konnte zwischen den TSP- und SO₂-Konzentrationen

Tab. 2 Zusammenfassung der Änderungen der Risikofaktoren im Rahmen des MONICA-Surveys S1 (1984/85) und der Follow-up-Untersuchung 1987/88 in Abhängigkeit von den Luftschadstoffen, adjustiert für die klassischen Herz-Kreislauf-Risikofaktoren und meteorologischen Einflüssen [7, 16, 18, 19]

		Männer		Frauen	
		OR	95%-Konfidenzintervall	OR	95%-Konfidenzintervall
Plasmaviskosität über der 95sten Perzentile					
Episode		3,62	(1,61, 8,13)	2,26	(0,97, 5,26)
SO ₂	100 µg/m ³	1,54	(0,90, 2,61)	2,03	(1,17, 3,53)
TSP	100 µg/m ³	1,75	(0,79, 3,89)	2,30	(0,92, 5,79)
CRP über der 95sten Perzentile					
Episode		24,5	(2,48, 242,1)		
SO ₂	100 µg/m ³	2,93	(1,19, 7,20)		
TSP	100 µg/m ³	3,60	(1,46, 8,86)		
		mittlere Änderung	95%-Konfidenzintervall	mittlere Änderung	95%-Konfidenzintervall
Herzrate [Schläge pro min]					
Episode		1,38	(-0,08, 2,83)	2,29	(0,71, 3,88)
SO ₂	100 µg/m ³	1,28	(0,52, 2,04)	1,34	(0,51, 2,17)
TSP	100 µg/m ³	1,79	(0,42, 3,16)	1,66	(0,29, 3,03)
Systolischer Blutdruck [mm Hg]					
Episode		0,20	(-1,83, 2,24)	0,61	(-1,73, 2,96)
SO ₂	100 µg/m ³	1,20	(0,09, 2,31)	1,20	(-0,58, 2,98)
TSP	100 µg/m ³	1,37	(-0,34, 3,08)	2,48	(0,54, 4,41)

trationen in der Außenluft und erhöhten CRP-Konzentrationen ermittelt werden (Tab. 2). Ein Anstieg des Fünf-Tage-Mittelwertes des TSP um 100 µg/m³ war assoziiert mit einer 3,6fachen Odds Ratio. Der Effekt der Partikel war unabhängig von der Schadstoffepisode zu beobachten, während der sich die Häufigkeit erhöhter CRP-Konzentrationen mehr als verzwanzigfachte.

Anstieg der Herzrate

Während des ersten MONICA-Surveys war ein Ruhe-EKG abgeleitet worden, wodurch Herzratenmessungen gemittelt über 20 Sekunden zur Verfügung standen. In einer Untergruppe von 2681 Männern und Frauen wurde daher der Einfluss der Schadstoffepisode 1985 auf eine Erhöhung der Herzrate als Marker für eine modifizierte autonome Kontrolle untersucht [18]. Diese Untergruppe hatte an der Untersuchung 1984/85 sowie 1987/88 teilgenommen, hatte valide Plasmaviskositätswerte und zu beiden Zeitpunkten ein vollständiges EKG. Die Herzrate war während der Schadstoffepisode im Vergleich zu anderen, weniger durch Luftschadstoffe belasteten Zeiten erhöht (Tab. 1). Anders als bei der Plasmaviskosität [7] oder den CRP-Messungen [16] wurde in den Daten kein Hinweis auf eine Häufung von extrem erhöhten Herzraten während der Episode festgestellt, sondern alle grafischen wie statistischen Analysen deuteten auf eine Verschiebung des Mittelwertes hin. Daher wurden lineare Regressionsmodelle bei den endgültigen Analysen verwendet. Die Herzrate stieg während der Schadstoffepisode im Mittel um 1,8 Schläge pro Minute an, wenn man den Einfluss der Meteorologie sowie klassischer Herz-Kreislauf-Risikofaktoren berücksichtigt (Tab. 2). Analysen, die die gemessenen SO₂- und TSP-Konzentrationen berücksichtigten, bestätigten dies. Die Ergebnisse belegten sowohl eine Auswirkung der Episode auf die Herzrate als auch die Auswirkungen von Partikeln außerhalb der Episode in zusätzlichen Analysen.

Anstieg des Blutdrucks

Einen zusätzlichen Beleg dafür, dass in Abhängigkeit von der Partikelexposition eine Verschlechterung des kardiovaskulären Risikofaktorenprofils auftreten kann, lieferten die Analysen zur Auswirkung der Luftschadstoffe auf den Blutdruck [19]. In den Rohdaten wurde beobachtet, dass der systolische Blutdruck während der Schadstoffepisode erhöht war (Tab. 1). Anders jedoch als bei den vorherigen Analysen scheint dieser Anstieg auf die meteorologischen Bedingungen zurückzuführen zu sein. Denn nach Adjustierung für die Temperatur, die relative Luftfeuchte und den Luftdruck konnte kein Unterschied mehr zwischen den Blutdruckwerten bei Probanden, die während der Episode untersucht wurden, im Vergleich zu den Probanden, die außerhalb der Episode untersucht wurden, festgestellt werden (Tab. 2). Nichtsdestotrotz konnte eine statistisch signifikante Assoziation in Abhängigkeit von den TSP- und SO₂-Konzentrationen ermittelt werden. Diese Beziehungen waren robust gegenüber der Einbeziehung der meteorologischen Faktoren in die Modelle. Auch hier zeigte sich wieder, dass Probanden mit erhöhter Plasmaviskosität oder erhöhten Herzraten auch einen stärkeren Anstieg im systolischen Blutdruck in Abhängigkeit von der Partikelexposition hatten.

Diskussion

Die hier zusammengefassten Ergebnisse von S1 (1984/85) [7] und der zwei Jahre später durchgeführten Follow-up-Untersuchung [16, 18–20] weisen darauf hin, dass die Partikel in der Lage sind, sowohl eine systemische Reaktion auszulösen, als auch eine Modulation der autonomen Kontrolle des Herzens zu bewirken. Leider lagen keine Messwerte zu den Konzentrationen der feinen und ultrafeinen Partikel während der Schadstoffepiso-

de vor. Zwar legen Modellrechnungen eine starke Erhöhung feiner Partikel während der Schadstoffepisode nahe, aber ein formaler Nachweis lässt sich nicht führen.

Mit dieser Studie konnte erstmals gezeigt werden, dass Schadstoffe einen systemischen Effekt haben können. Erhöhte Plasmaviskositätswerte sind in prospektiven Kohortenstudien als Risikofaktoren für akute koronare Ereignisse identifiziert worden [21–24]. Die Plasmaviskosität wird von großen asymmetrischen Makromolekülen wie Fibrinogen und Immunglobulinen [11] bestimmt. Fibrinogen und Akute-Phase-Proteine sind selbst mit einem Anstieg von koronaren Herzerkrankungen assoziiert [25].

In der Untergruppe der Männer im Alter zwischen 45 und 64 Jahren, die an S1 teilgenommen hatten, konnten Koenig und Kollegen zeigen, dass Plasmaviskositätswerte oberhalb von 1,35 mPa s mit einem 2,6fachen Risiko assoziiert waren, während eines 8-Jahre-Follow-ups einen Herzinfarkt zu erleiden [24]. Das bedeutet, dass während der Episode die doppelte Anzahl der Probanden genau in diese Kategorie fiel. Die erhöhte Plasmaviskosität während der Schadstoffepisode könnte daher Teil der Kette von Pathomechanismen sein, die hohe Konzentrationen von Luftschadstoffen mit einem Anstieg der Krankenhauseinweisungen und der Sterblichkeit aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen verbindet [14, 26].

Die Arbeit zur Plasmaviskosität [7] repräsentiert bis heute die stärkste Evidenz für einen systemischen Effekt der Partikel in der Außenluft. Bestätigt werden konnten diese Ergebnisse von Pekkanen und Kollegen, die die Fibrinogenkonzentrationen von Probanden der Whitehall-Studie in London untersuchten und einen Anstieg des Fibrinogens in Abhängigkeit von NO₂ und PM₁₀ zeigen konnten [27]. Diese Daten deuten auf den Verkehr als mögliche Quelle für die Partikel, die für diese physiologischen Veränderungen verantwortlich waren, hin. Seaton und Kollegen konnten in einer Kohortenstudie mit Senioren keine Änderungen der Plasmaviskosität oder des Fibrinogens beobachten [28]. Analysen des „National Health and Nutrition Examination Survey“ (NHANES) bestätigen die Ergebnisse, da sie einen Anstieg des Fibrinogens in Assoziation mit PM₁₀ zeigen [29].

Die Effekte der Partikel und der Episode auf das CRP waren noch deutlicher ausgeprägt als auf die Plasmaviskosität [7, 16]. Diese Zusammenhänge wurden in einer zufälligen Stichprobe von gesunden Männern im Alter zwischen 45 und 64 Jahren gezeigt, die zu Beginn der Studie im Winter 1984/85 keine koronaren Herzerkrankungen hatten. Die Halbwertszeit des CRP beträgt 19 Stunden. Die Plasmakonzentrationen hängen von der Syntheserate der Leber, induziert durch Interleukin-1, Interleukin-6 und Tumor-Nekrose-Faktor alpha, ab [30]. Es wird postuliert, dass Partikel die Aktivierung von Alveolarmakrophagen [31], Epithelzellen [32] und die Rekrutierung von Leukozyten [33] induzieren, die daraufhin ihrerseits die oben genannten Zytokine freisetzen und damit die CRP-Synthese auslösen. Damit konnten im Rahmen dieser Untersuchung die Ergebnisse zur Plasmaviskosität bestätigt und der vermutete Pathomechanismus konnte weiter untermauert werden [14].

Die Versuche von Godleski und Kollegen an Hunden, die in Expositionskammern konzentrierten Partikeln der Bostoner Luft aus-

gesetzt waren, deuteten auf eine Veränderung der autonomen Kontrolle des Herzens in Abhängigkeit von den Partikeln hin [34]. Dieser Mechanismus wird von Godleski und Kollegen als unabhängig von einem systemischen Effekt der Partikel angenommen [4, 34]. Daher wurde die Herzrate in den MONICA-Daten als ein Marker für die autonome Kontrolle des Herzens untersucht. Die Ergebnisse der MONICA-Studie stimmen mit einer Studie von Pope und Kollegen überein, die einen Anstieg des Pulses in Abhängigkeit von PM₁₀-Konzentrationen bei gesunden Senioren beobachteten [35]. Inzwischen haben Pilotstudien zu Auswirkungen der Luftschadstoffe auf die Herzratenvariabilität einen möglichen Einfluss der Partikel auf die autonome Kontrolle des Herzens weiter untermauert [36–39]. Bei dem Anstieg des Blutdrucks im Rahmen der MONICA-Studie könnte es sich um einen indirekten Effekt handeln, der als Konsequenz des Anstiegs der Herzrate auftritt. Es ist aber auch möglich, dass die von den Partikeln ausgelösten Entzündungsreaktionen zur Freisetzung von Endothelin führen und damit eine Kontraktion der Arterien und einen Anstieg des Blutdrucks bewirken. In Instillationsversuchen konnten Bouthillier und Kollegen dies an Ratten belegen [40].

Momentan werden drei mögliche Wirkmechanismen der Partikel diskutiert [41, 42]. Abb. 1 fasst die postulierten pathophysiologischen Mechanismen schematisch nach Partikelexposition zusammen:

1. Die Deposition der Partikel in der Lunge führt zur Aktivierung des autonomen Nervensystems [34]. Dabei ist insbesondere eine Aktivierung von C-Fasern und juxtakapillaren Rezeptoren denkbar.
2. Partikel, insbesondere die ultrafeinen Partikel, passieren das Alveolarepithel und gelangen in die Blutbahn [43, 44]. Sie könnten damit direkte Effekte auf das Endothel der Arterien, die Leber und das Herz haben.
3. Partikel lösen Entzündungsreaktionen in der Lunge aus, die zur Freisetzung von Interleukinen führen und eine Akute-Phase-Reaktion zur Folge haben [3].

Alle drei Mechanismen bieten Erklärungsansätze dafür, dass die Deposition von Partikeln in der Lunge zu Effekten führen kann, die über eine Schädigung des Organs Lunge hinausgehen. Die Studie zum Anstieg der Plasmaviskosität [7] war die erste Studie, die systemische Effekte der Luftschadstoffe belegte. Die weitergehenden Analysen der CRP-Konzentrationen im Serum der gleichen Probanden [16] legten nahe, dass dies auf eine Akute-Phase-Reaktion zurückzuführen ist. Damit unterstützen die Daten den unter Punkt 3. beschriebenen Mechanismus. Zusätzlich wurden Hinweise auf einen Anstieg der Herzrate gefunden [18], der direkt durch eine Modulation der autonomen Kontrolle des Herzens ausgelöst werden könnte [34] und damit den unter Punkt 1. beschriebenen Mechanismus stützen könnte. Allerdings könnten der Anstieg der Herzrate wie auch der Anstieg des Blutdrucks [19] eine Konsequenz einer Akute-Phase-Reaktion sein und damit auf den unter Punkt 3. genannten Mechanismus zurückzuführen sein. Die gleichzeitige Betrachtung der Effekte der Episode auf die Herzrate und die Plasmaviskosität [20] deutete darauf hin, dass möglicherweise beide Mechanismen unabhängig voneinander existieren. Spekulationen über die Bedeutung des unter Punkt 2. beschriebenen Mechanismus scheinen, basierend auf den epidemiologischen Daten, verfrüht.

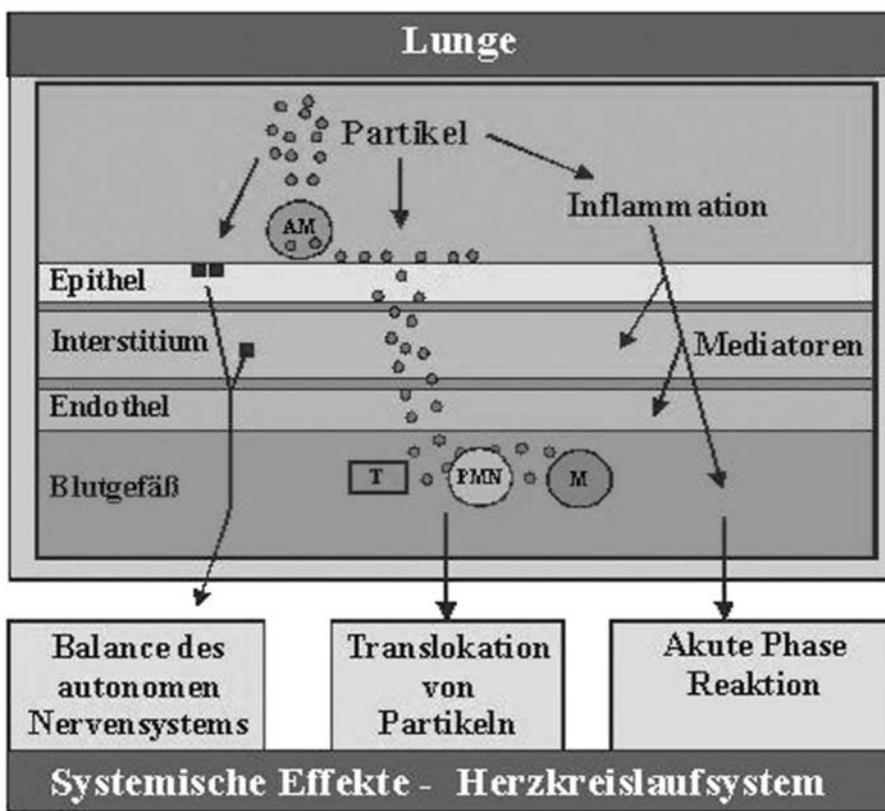


Abb. 1 Postulierte Wirkungen von Partikeln auf die Lunge und das Herz-Kreislauf-System (modifiziert nach [42]).

Die zeitliche Abfolge der hypothetischen Mechanismen ist bisher ungeklärt. Es wäre zu erwarten, dass entzündliche Prozesse sich erst mit einer Verzögerung bis zu mehreren Tagen manifestieren, während die Aktivierung des autonomen Nervensystems innerhalb von Minuten denkbar wäre. Im Rahmen der vorliegenden Analysen konnte nicht zwischen sofortigen und über fünf Tage kumulierten Effekten unterschieden werden, sondern es fanden sich Evidenzen sowohl für sofortige als auch für verzögerte Effekte. Epidemiologische Untersuchungen sind auch nur bedingt geeignet, Induktionszeiten zu bestimmen, da die Zeit der maximalen individuellen Exposition vor Bestimmung des Risikomarkers unbekannt ist. Es werden zukünftige toxikologische Untersuchungen und kontrollierte Expositionsexperimente an Probanden notwendig sein, um die zeitliche Abfolge der Ereignisse nach Partikelexposition als auch die relative Bedeutung der drei hypothetischen Mechanismen abzuklären.

Die während der Schadstoffepisode beobachteten Veränderungen des Herz-Kreislauf-Risikoprofils konnten mit einem Anstieg des Risikos sowohl für plötzliche Todesfälle als auch von Herzinfarkten (im Rahmen des Herzinfarktregisters Augsburg) in Verbindung gebracht werden [17, 24]. Entzündliche Reaktionen unterschiedlichster Provenienz werden momentan als Auslöser von Ischämien diskutiert [45]. Die im Rahmen von MONICA/KORA gezeigten Veränderungen der Herz-Kreislauf-Risikofaktoren in Abhängigkeit von den Luftschadstoffen bedeuten eine transiente Verschlechterung des kardiovaskulären Risikoprofils und könnten daher die Wahrscheinlichkeit eines akuten kardialen Ereignisses erhöhen [41, 46].

Ausblick

Möglicherweise stellen die Luftschadstoffe einen weiteren externen Einflussfaktor dar, der das Risiko eines akuten kardialen Ereignisses erhöht. Dieser Fragestellung wird seit 1999 verstärkt im Rahmen des KORA-Projektes nachgegangen. Dabei stützen sich Studien auf das Herzinfarktregister und es wurde eine Messstation im Garten des Benediktinerklosters St. Stefan zu Messung der feinen Staubpartikel ($PM_{2,5}$, Partikelmasse mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner als $2,5 \mu m$) und der Partikelanzahl aufgestellt. Diese Untersuchungen beschäftigen sich mit den Auswirkungen der stündlichen und der tageweisen Veränderungen der Partikelkonzentration auf die Auslösung von Herzinfarkten [47]. Eine Messstation des GSF-Forschungszentrums hat seit Herbst 2004 auf dem Gelände der Fachhochschule Augsburg in Kooperation mit der Universität Augsburg ihren Betrieb aufgenommen, die die Partikel detailliert physikalisch und chemisch charakterisiert. Zudem wurde die Veränderung der Risikoprofile in Abhängigkeit von Partikelkonzentrationen zum Thema einer laufenden europaweiten Studie (AIRGENE-Studie) gemacht, die basierend auf den oben dargestellten Ergebnissen nun die Rolle von Polymorphismen in der Entwicklung von Entzündungsreaktionen bei hohen Partikelkonzentrationen in Außenluft im Rahmen des KORA-Projektes untersucht.

Die Untersuchungen zu Umweltfragestellungen in MONICA/KO-RA wurden gefördert durch die GSF und die EU – Europäische Union (QLK4-CT2000–00 708, QLRT-2000–02 236), HEI – Health Effects Institute (98-1-2), UBA – Umweltbundesamt (299 61 296).

Literatur

- 1 Bascom R, Bromberg PA, Costa DA et al. Health effects of outdoor air pollution. *Amer J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 3–50
- 2 Morris RD. Airborne particulates and hospital admissions for cardiovascular disease: a quantitative review of the evidence. [Review] [22 refs]. *Environ* 2001; 109: 495–500
- 3 Seaton A, MacNee W, Donaldson K et al. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176–178
- 4 Stone PH, Godleski JJ. First steps toward understanding the pathophysiological link between air pollution and cardiac mortality [editorial; comment]. [Review] [28 refs]. *Am Heart J* 1999; 138: 804–807
- 5 Keil U, Stieber J, Döring A et al. The cardiovascular risk factor profile in the study area Augsburg. Results from the first MONICA survey 1984/85. *Acta Med Scand* 1988; S 728: 119–128
- 6 Wichmann HE, Mueller W, Allhoff P et al. Health effects during a smog episode in West Germany in 1985. *Environ Health Perspect* 1989; 79: 89–99
- 7 Peters A, Döring A, Wichmann HE et al. Increased plasma viscosity during air pollution episode: A link to mortality? *Lancet* 1997; 349: 1582–1587
- 8 de Leeuw FAAM, van Rheineck LeyssiusHJ. Long-range transport modeling of air pollution episodes. *Environ Health Perspect* 1989; 79: 53–59
- 9 Zeger SL, Liang KY. Longitudinal data analysis for discrete and continuous outcomes. *Biometrics* 1986; 42: 121–130
- 10 Liang KY, Zeger SL. Longitudinal data analysis using generalized linear models. *Biometrika* 1986; 73: 13–22
- 11 International Committee for Standardization in Haematology. Recommendation for a selected method for the measurement of plasma viscosity. *J Clin Pathol* 1984; 37: 1147–1152
- 12 Koenig W, Ernst E. The possible role of hemorheology in atherothrombogenesis. [Review] [160 refs]. *Atherosclerosis* 1992; 94: 93–107
- 13 Koenig W, Sund M, Lowe GD et al. Geographical variations in plasma viscosity and relation to coronary event rates. *Lancet* 1994; 344: 711–714
- 14 Peters A, Wichmann HE, Koenig W. Air pollution exposure influences cardiovascular risk factors: A link to mortality? In: Heinrich U, Mohr U (eds) (Hrsg). *Relationships between acute and chronic effects of air pollution*. Washington, DC: International Life Sciences Institute Press, 2000
- 15 Pepys MB. The acute phase response and C-reactive protein. In: Weatherall DJ, Ledingham JGG, Warrell DA (eds) (Hrsg). *Oxford Textbook of Medicine*. Oxford, UK: Oxford University Press, 1995: 1527–1533
- 16 Peters A, Fröhlich M, Döring A et al. Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men. *Eur Heart J* 2001; 22: 1198–1204
- 17 Koenig W, Sund M, Fröhlich M et al. C-Reactive protein, a sensitive marker of inflammation, predicts future risk of coronary heart disease in initially healthy middle-aged men: results from the MONICA (Monitoring Trends and Determinants in Cardiovascular Disease) Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992. *Circulation* 1999; 99: 237–242
- 18 Peters A, Perz S, Döring A et al. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 1999; 150: 1094–1098
- 19 Ibalid-Mulli A, Stieber J, Wichmann HE et al. Effects of air pollution on blood pressure: a population-based approach. *Am J Public Health* 2001; 91: 571–577
- 20 Peters A, Perz S, Döring A et al. Activation of the autonomic nervous system and blood coagulation in association with an air pollution episode. *Inhal Toxicol* 2000; 12: 51–61
- 21 Yarnell JW, Baker IA, Sweetnam PM et al. Fibrinogen, viscosity, and white blood cell count are major risk factors for ischemic heart disease. *Circulation* 1991; 83: 836–844
- 22 Sweetnam PM, Thomas HF, Yarnell JW et al. Fibrinogen, viscosity, and the 10-year incidence of ischaemic heart disease. *Eur Heart J* 1996; 17: 1814–1820
- 23 Lowe GD, Lee AJ, Rumley A et al. Blood viscosity and risk of cardiovascular events: the Edinburgh Artery Study. *Br J Haematol* 1997; 96: 168–173
- 24 Koenig W, Sund M, Filipiak B et al. Plasma viscosity and the risk of coronary heart disease: Results from the MONICA-Augsburg cohort study, 1984 to 1992. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 768–772
- 25 Danesh J, Collins R, Appleby P et al. Association of fibrinogen, C-reactive protein, albumin, or leukocyte count with coronary heart disease: meta-analyses of prospective studies. *JAMA* 1998; 279: 1477–1482
- 26 Pope CA III. Epidemiology of fine particulate air pollution and human health: biologic mechanisms and who's at risk? *Environ Health Perspect* 2000; 108: 713–723
- 27 Pekkanen J, Brunner E, Anderson HR et al. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000; 57 (12): 818–822
- 28 Seaton A, Soutar A, Crawford V et al. Particulate air pollution and the blood. *Thorax* 1999; 54: 1027–1032
- 29 Schwartz J. Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. *Environ* 2001; 109: 405–409
- 30 Gabay C, Kushner J. Acute phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med* 1999; 340: 448–454
- 31 Crystal RG. Alveolar Macrophages. In: Crystal RG, West JB (eds) (Hrsg). *The Lung*. New York: Raven Press, Ltd, 1991: 527–535
- 32 Finkelstein JN, Johnston CJ, Barrett T et al. Particulate-cell interactions and pulmonary cytokine expression. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1179–1182
- 33 Driscoll KE, Carter JM, Hassenbein DG et al. Cytokines and particle-induced inflammatory cell recruitment. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 1159–1164
- 34 Godleski JJ, Verrier RL, Koutrakis P et al. Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. *Research Report – Health Effects Institute* 2000; 91: 5–88
- 35 Pope CA3, Dockery DW, Kanner RE et al. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 365–372
- 36 Gold DR, Litonjua A, Schwartz J et al. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000; 101: 1267–1273
- 37 Liao D, Creason J, Shy C et al. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 1999; 107: 521–525
- 38 Magari SR, Hauser R, Schwartz J et al. Association of heart rate variability with occupational and environmental exposure to particulate air pollution. *Circulation* 2001; 104: 986–991
- 39 Pope CA3, Verrier RL, Lovett EG et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 1999; 138: 890–899
- 40 Bouthillier L, Vincent R, Goegan P et al. Acute effects of inhaled urban particles and ozone: lung morphology, macrophage activity, and plasma endothelin-1. *Am J Pathol* 1998; 153: 1873–1884
- 41 Brook RD, Franklin B, Cascio WE et al. Air Pollution and Cardiovascular Disease: A statement of the health care professionals from the expert panel on population and prevention science of the American Heart Association. *Circulation* 2004; 109: 2655–2671
- 42 Schulz H, Harder V, Ibalid-Mulli A et al. Cardiovascular effects of fine and ultrafine particles. *J Aerosol Med* 2005; 18: 1–22
- 43 Kreyling WG, Semmler M, Erbe F et al. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health A* 2002; 65: 1513–1530
- 44 Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health A* 2002; 65: 1531–1543
- 45 Ross R. Atherosclerosis – an inflammatory disease. *N Engl J Med* 1999; 340: 115–123
- 46 Dockery DW. Epidemiologic evidence of cardiovascular effects of particulate air pollution. *Environ* 2001; 109: 483–486
- 47 Peters A, von Klot S, Heier M et al. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med* 2004; 351: 1721–1730