

PRO-ACTIEF RAPPORT
DEELTJESVERVUILING

Door

De Bont, R., Van Larebeke, N.

2002

Luik 1: Beleidsondersteuning

Lange-termijn effecten van fijne deeltjesvervuiling (PM_{2,5})

1. Inleiding:

Reeds vaak werd er een verband gelegd tussen luchtpollutie door fijne partikels en een toegenomen risico op gezondheidseffecten. In het verleden werden ziekenhuisopnamen voor

hartziekten en ziekten van het ademhalingsstelsel vaak geassocieerd met toegenomen deeltjesvervuiling (Burnett, *et al.*, 1995). Ook werd er een relatie aangetoond tussen deeltjesvervuiling en mortaliteit als gevolg van ziekten van het ademhalingsstelsel en diabetes (Goldberg MS *et al.*, 2001). Nochtans zijn er nog niet veel studies gewijd aan het onderzoeken van deze gezondheidseffecten op lange termijn.

2. Fijne partikels luchtpolluenten (PM_{2,5}):

De pollutiepartikels worden geclassificeerd naargelang hun grootte. Fijne partikels hebben een diameter van 2,5 µm (PM_{2,5}) en worden door wetenschappers als gevaarlijker beschouwd dan groter materiaal (PM₁₀) omdat ze klein genoeg zijn om zich zeer diep in het longweefsel te nestelen (Schwartz J, *et al.*, 1996). Wanneer de partikels worden ingeademd kunnen ze de longen irriteren en schaden, waardoor ademhalingsproblemen ontstaan.

De fijne partikels bestaan voor de helft uit koolstof, met geadsorbeerde chemicaliën aan de oppervlakte, en voor de helft uit zouten, vooral ammoniumsulfaat en ammoniumnitraat. Ze ontstaan door de verbranding van fossiele brandstoffen (kolen, olie, diesel, benzine). De boosdoeners zijn hoofdzakelijk industriële boilers, diesel-en gasmotoren en houtkachels.

De fijne partikels worden in tegenstelling tot de grotere niet zo snel verwijderd door depositie of door regen. Ze blijven dus langer gesuspendeerd en kunnen wolken vormen die gaan drijven en zo vervuiling veroorzaken in andere gebieden. Bovendien kunnen deze fijne partikels gemakkelijker penetreren naar het indoor-milieu (Seaton A & MacNee W, 1995).

De EPA (Environmental Protection Agency) hanteert volgende PM_{2,5}-standaarden (National Ambient Air Quality Standards, NAAQS):
Een jaarlijks rekenkundig gemiddelde van 15 µg/m³ en een 24 uur-gemiddelde van 65 µg/m³ (EPA's Revised Particulate Matter Standards, 1997).

3. Hoe beschermen de longen zich tegen fijne partikels?

Alveolaire macrofagen zorgen voor bescherming tegen geïnhaleerde partikels en infectieuze agentia door ze te fagocyteren. Kleinere partikels en oplosbare materialen worden geëndocyteerd door zowel alveolaire macrofagen als door epitheelcellen. Blootstelling aan geïnhaleerde partikels resulteert in pulmonaire inflammatie, die gekarakteriseerd wordt door een influx van neutrofielen en macrofagen in de long. Deze cellen stellen, samen met de residente alveolaire macrofagen, mediators vrij die de geïnhaleerde materialen moeten vernietigen en de schade moeten herstellen. Tijdens deze reactie worden er ook zuurstofspecies vrijgesteld en samen met de inflammatoire mediators leiden deze tot pulmonaire en cardiovasculaire stress (Diociaiuti M *et al.*, 2001).

4. Hoe kunnen partikels schade veroorzaken?

Inflammatie:

Oplosbare partikels nemen toe in diameter door de absorptie van water wanneer ze door de luchtweg passeren. Als ze de alveoli bereiken, raken ze een water-afstotende oppervlakte en worden ze door het afweersysteem van de long behandeld als andere partikels van dezelfde grootte. Onoplosbare partikels, hoofdzakelijk koolstof, hebben een complexe vorm en een grote oppervlakte/volume- ratio en worden gelijkaardig behandeld. De longen zullen op

partikeltjes reageren met een inflammatoire respons. Deze inflammatie heeft een aantal gevolgen:

1. C-reefief proteïne is een proteïne dat wordt geproduceerd door de lever in antwoord op de meeste vormen van weefselbeschadiging, infectie en ontsteking en wordt gereguleerd door cytokines en tumor necrosis factor- α . Uit de resultaten van de zogenaamde MONICA studie, die uitgevoerd werd in Augsburg (Zuid-Duitsland) gedurende een periode van verhoogde luchtvervuiling (de winter van 1984-1995), werd besloten dat toegenomen concentraties van C-reefief proteïne zijn geassocieerd met deeltjesvervuiling (Peters A, *et al.*, 2001).

Mogelijke manieren waarop luchtvervuiling de synthese van C-reefief proteïne kan induceren:

- De depositie van partikels in de alveoli, wat kan leiden tot activatie van, en cytokineproductie door, alveolaire macrofagen en epitheelcellen (Crystal RG, 1991; Finkelstein JN, *et al.*, 1997).
- De recluitering van inflammatoire cellen (Driscoll KE, *et al.*, 1997).
- De mobilisatie van leukocyten van het beenmerg (Tan WC, *et al.*, 2000).

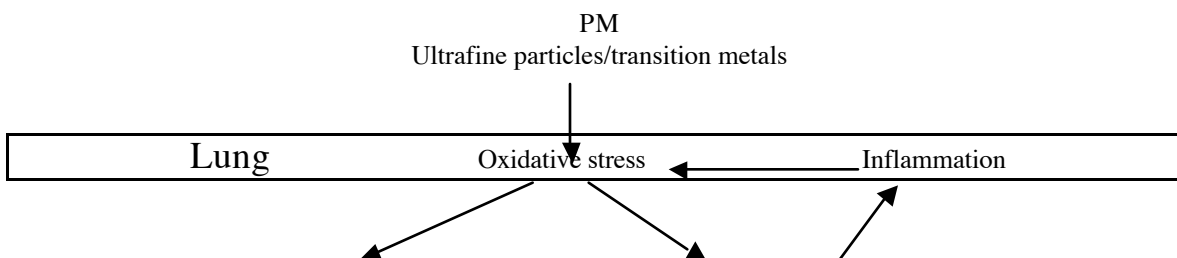
De MONICA studie toonde ook aan dat mannen met een hoge C-reefief proteïneconcentratie een grotere kans hebben op een harziekte (Koenig W, *et al.*, 1999). Met andere woorden indiceren deze resultaten een associatie tussen toegenomen kans op hartziekten en deeltjesvervuiling.

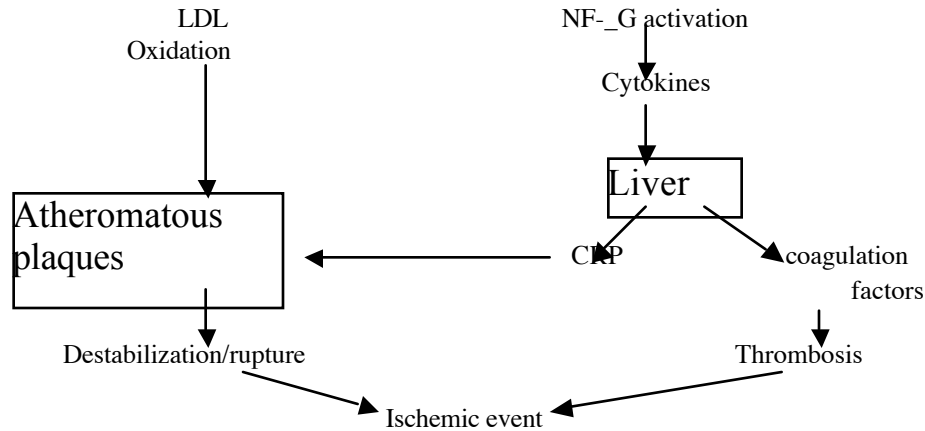
2. Inflammatie is sterk geassocieerd met coagulatie, trombose en fibrinolyse (Tracy RP, 1999): PM_{10} en $PM_{2.5}$ kunnen oxidatieve stress veroorzaken in cellen in vitro en in cellen van blootgestelde dieren (Donaldson *et al.*, 2001). Deze oxidatieve stress ontstaat waarschijnlijk eerst aan de oppervlakte van de partikels en wordt dan versterkt door oxidanten die gegenereerd worden door gerecluiteerde inflammatoire leukocyten. Deze oxidatieve stress doet de permeabiliteit van het longepitheel toenemen waardoor partikels en macrofagen met partikels kunnen passeren waardoor ze toegang krijgen tot de endotheelcellen, het bloed en zo mogelijk tot andere organen. Op het moment zijn er echter weinig bewijzen om deze stelling te ondersteunen. Toegenomen epitheliale permeabiliteit kan er ook toe leiden dat mediators die geproduceerd werden in de longen in antwoord op de partikels de bloedbaan bereiken. De aard van de mediators, hun oorsprong en het effect dat ze kunnen hebben worden getoond in tabel 1.

Mediator	Oorsprong (in de longen)	Effect
IL-1, IL-6, TNF- α	Macrofagen, epitheelcellen	APR
Fibrinogen	Epitheelcellen	Procoagulatie
Factor VII	Macrofagen	Procoagulatie
Geoxideerd LDL	Longvliesvocht	Atherogenese

Tabel 1. Mediators van longcellen die een systemisch effect kunnen hebben (Donaldson K *et al.*, 2001)

In figuur 1 wordt een diagram weergegeven van de hypothetische gebeurtenissen t.g.v. partikeldispositie in de longen die kunnen leiden tot ischemische gebeurtenissen (Donaldson K *et al.*, 2001).





Figuur 1: diagram van de hypothetische gebeurtenissen t.g.v. partikeldispositie in de longen die kunnen leiden tot ischemische gebeurtenissen (Donaldson K *et al.*, 2001). LDL=low density lipoprotein (cholesterol), NF- κ B=nuclear factor kappa B, CRP= C-reactive protein.

Invloed op de genexpressie:

Zeer recent toonde een studie aan dat ultrafijne partikeltjes luchtpolluenten een toename veroorzaken in protooncogene expressie en proliferatie in alveolaire epitheliale cellen (Timblin CR, *et al.*, 2002). Er werd aangetoond dat er bij verhoogde PM_{2,5}-concentraties expressie plaatsvindt van de jun- en fos-genfamilie (c-jun, junB, junD, c-fos, fra-1, fra-2 en fosB). Dit zijn transcriptiefactoren die epitheliale celproliferatie en apoptose veroorzaken en kunnen betrokken zijn bij het ontstaan van kanker. Eerder demonstreerde dit laboratorium al dat de blootstelling van pulmonaire epitheelcellen aan PM_{2,5} transcriptionele activatie van AP(activator proteïne)-1-afhankelijke gen-expressie induceert (in alveolaire type II epitheliale cellijnen van de rat)(Timblin *et al.*, 1995).

5. Onderzoek:

Er werd reeds onderzoek gedaan naar de invloed van luchtvervuiling op het ademhalingsstelsel en dit op lange termijn (Souza MB, *et al.*, 1998). Deze studie evalueerde de mogelijke associatie tussen lange-termijn blootstelling aan luchtpolluenten en histopathologisch bewijs van schade aan menselijke longen. Er werden longstalen genomen van relatief jonge individuen die op een geweldadige manier om het leven kwamen. Ze waren allen bewoners van een gebied met hoge concentraties partikels in de lucht. De grootste zwakte van de studie waren echter de limitaties van de enquête die door de nabestaanden moesten worden ingevuld. Bovendien waren er alleen metingen van partikels met een diameter <10 μ m (PM₁₀), SO₂ en black smoke aanwezig. Er werd aangetoond dat er voor individuen die leven in een vervuilde omgeving histopathologisch bewijs bestaat voor longschade. De resultaten suggereerden dat lange-termijn blootstelling aan luchtpolluenten contribueert tot de pathogenese van inflammatoire ziekten van de luchtwegen en dat stedelijke niveaus van luchtvervuiling negatieve consequenties hebben voor het ademhalingsstelsel.

De Six Cities Study (Dockery DW *et al.*, 1993) en de Kankerpreventiestudie II van the American Cancer Society (Pope CA *et al.*, 1995) schatten de lange-termijn associaties tussen luchtpollutie en overleving en ze rapporteerden een toename in het jaarlijks gemiddelde van totale mortaliteit geassocieerd met fijne partikels. Deeltjesvervuiling was

positief geassocieerd met mortaliteit als gevolg van longkanker en als gevolg van cardiopulmonaire aandoeningen.

Een studie door Burnett *et al.* (1999) tussen 1980 en 1994 toonde reeds positieve correlaties aan tussen fijne en groffe partikels luchtpolluenten en cardiorespiratoire hospitalisaties. Dagelijkse metingen van de concentraties van fijne (PM_{2,5}) en groffe (PM₁₀) partikels waren, zoals in veel landen, echter niet aanwezig. Deze waarden werden geschat op basis van dagelijkse waarden van totaal gesuspendeerde partikels gemeten t.h.v. een centrale monitoringssite.

Peters *et al.* (1997) onderzochten de plasmaviscositeit, die gedetermineerd wordt door plasma fibrinogeenconcentratie, in een populatie die een periode van ernstige pollutie meemaakte. De viscositeit bleek hoger te zijn gedurende de periode van vervuiling en er kon dus worden gesuggereerd dat de vervuiling hiervoor verantwoordelijk kon zijn. Ook toonden ze aan dat een toename in hartslag als gevolg van luchtvervuiling meer wordt waargenomen bij individuen met een hogere bloedviscositeit. Prescott *et al.* (2000) toonden aan dat mensen met hoge plasmafibrinogeenconcentraties vatbaarder zouden zijn voor de negatieve cardiovasculaire effecten van deeltjesvervuiling.

Een zeer recent onderzoek heeft uitgewezen dat lange-termijn blootstelling aan fijne partikels luchtpolluenten een belangrijk risico inhoudt voor mortaliteit t.g.v. cardiopulmonaire oorzaken en longkanker (Pope CA *et al.*, 2002). Dit is één van de weinige studies die de effecten van deeltjesvervuiling onderzoekt op lange termijn (een follow-up van 16 jaar). Een stijging van de gemiddelde lange-termijn PM_{2,5}-concentratie met 10 µg/m³ werd geassocieerd met een stijging van het risico op all-cause-, cardiopulmonaire- en longkanker-mortaliteit met respectievelijk 4%, 6% en 8%.

6. Effect van de partikels in associatie met andere bestanddelen:

Toxiciteit van fijne partikels kan te wijten zijn aan de directe invloed van de partikels op het longweefsel maar de samenstelling van de partikels varieert enorm en het is dus zeer goed mogelijk dat de toxicologische effecten ook kunnen gemedieerd worden door bestanddelen in de buurt van of in associatie met de partikels.

De biologische effecten van fijne partikels worden bijvoorbeeld versterkt door de aanwezigheid van H₂O₂ (Morio LA *et al.*, 2001). Waterstofperoxide induceert cel- en weefselschade. Het is zeer sterk wateroplosbaar en kan dus normaal gezien de diepe delen van de longen niet bereiken. Er werd door deze studie gesuggereerd dat hygroscopische componenten van luchtpartikels H₂O₂ kunnen transporteren en zo longschade veroorzaken. Dit werd onderzocht bij ratten en het bleek dat de inademing van H₂O₂ gecombineerd met de inademing van fijne partikels ((NH₄)₂SO₄) resulteerde in een toegenomen aantal neutrofielen in pulmonaire capillairen gehecht aan het vasculaire endothelium en in de productie van tumor necrosis factor- α door macrofagen. Deze twee gevolgen zijn de initiële stappen van de inflammatoire respons op weefselschade. ((NH₄)₂SO₄) werd hier beschouwd als non-toxisch d.w.z. dat er geen pulmonaire responsen aan dit partikel werden toegeschreven.

Transport van chemicaliën aan de oppervlakte van partikels blijkt ook belangrijke oorzaak te zijn van longinflammatie (Donaldson *et al.*, 1997).

7. Op wie heeft deeltjesvervuiling het meeste invloed:

Deeltjesvervuiling heeft het grootste effect op ouderen en mensen met bepaalde long- of hartziekten.

Door Goldberg MS *et al.* (2001) werden statistisch significante positieve associaties gevonden tussen mortaliteit en deeltjesvervuiling voor individuen die voor hun dood leden aan acute ziekten van het lager ademhalingsstelsel, congestieve falen van het hart en een groep van cardiovasculaire ziekten. Er werd ook aangetoond dat individuen met een chronische ziekte van de coronaire slagader (vooral bij ouderen) een hogere dagelijkse mortaliteit vertoonden wanneer luchtverontreiniging toenam. In de zomer bleken de effecten van luchtvervuiling bij deze subgroepen groter te zijn.

Bij individuen die stierven op een leeftijd ouder dan 65 jaar werd er een associatie gevonden tussen de concentratie fijne partikels en neoplasmen en ziekten van de hartslagader (Goldberg MS *et al.*, 2001).

8. Besluit:

Het is duidelijk dat deeltjesvervuiling veel negatieve effecten heeft. Maatregelen om de concentraties aan kleine deeltjes in binnen- en buitenmilieu te vermijden zijn dan ook dringend noodzakelijk. Dit kan onder meer door gebruik te maken van schonere en meer efficiënte energiebronnen om hun huis te verwarmen en af te koelen, door te recycleren en te isoleren en door de uitstoot van deeltjes door het verkeer op allerlei wijzen te beperken.

Bibliografie:

Burnet RT, Dales R, Krewski D, Vincent R, Dann T, Brook JR. 1995.
Associations between Ambient Particulate Sulfate and Admissions to Ontario Hospitals for Cardiac and Respiratory Diseases.
Am J Epidem, 142(1):15-22.

Burnett TB, Smith-Doiron M, Stieb D, Cakmak S. 1999.
Effects of Particulate and Gaseous Air Pollution on Cardiorespiratory Hospitalizations.
Arch Environ Health, 54(2):130-39.

Crystal RG, 1991.
Alveolar macrophages.
Crystal RG, West JB, eds. The Lung, New York: Raven Press Ltd, 527-35.

Diociaiuti M, Balduzzi M, De Berardis B, Cattani G, Stacchini G, Ziemacki G, Marconi A, Paoletti L. 2001.
The Two PM_{2,5} (Fine) and PM_{2,5-10} (Coarse) Fractions: Evidence of Different Biological Activity.
Environ. Res. Section A, 86:254-262.

Dockery DW, Pope CA III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE, 1993.
An association between air pollution and mortality in six US cities.
N Engl J Med, 329:1753-1759.

Donaldson K, Brown DM, Mitchell C, Dineva M, Beswick PH, Gilmour P MacNee W. 1997.
Free radical activity of PM₁₀: Iron-mediated generation of hydroxyl radicals.
Environ Health Perspect, 105:1285-1289.

Donaldson K, Stone V, Seaton A, MacNee W. 2001.
Ambient Particle Inhalation and the Cardiovascular System: Potential Mechanisms.
Environ Health Perspectives, 109(supp4):523-27.

Driscoll KE, Carter JM, Hassenbein DG, Howard BW. 1997.
Cytokines and particle-induced inflammatory cell recruitment.
Environ Health Perspect, 105(suppl 5): 1159-64.

EPA's Revised Particulate Matter Standards, 1997.
<http://www.epa.gov/ttn/oarpg/naaqsfm/pmfact.html>

Finkelstein JN, Johnston CJ, Barrett T, Oberdörster G. 1997.
Particulate-cell interactions and pulmonary cytokine expression.
Environ Health Perspect, 105(suppl 5):1179-82.

Goldberg MS, Burnett RT, Bailar JC, Brook J, Bonvalot Y, Tamblyn R, Singh R, Valois MF, Vincent R. 2001.
The Association between Daily Mortality and Ambient Air Particle Pollution in Montreal, Quebec.
Environ. Res. Section A, 86:26-36.

Goldberg MS, Burnett RT, Bailar JC, Tamblyn R, Ernst P, Flegel K, Brook J, Bonvalot Y, Singh R, Valois MF, Vincent R. 2001.

Identification of Persons with Cardiorespiratory Conditions Who Are at Risk of Dying from the Acute Effects of Ambient Air Particles.
Environ Health Perspect., 109(suppl4): 487-94.

Koenig W, Sund M, Fröhlich M, *et al.*, 1999.
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 Augsburg Cohort Study, 1984 to 1992.
Circulation: 99:237-42.

Morio LA, Hooper KA, Brittingham J, Li TH, Bordon RE, Turpin BJ, Laskin DL. 2001.
Tissue Injury Following Inhalation of Fine Particulate Matter and Hydrogen Peroxide Is Associated with Altered Production of Inflammatory Mediators and Antioxidants by Alveolar Macrophages.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 177:188-199.

Peters A, Döring A, Wichmann HE, Koenig W. 1997.
Increased plasma viscosity during an air pollution episode: a link to mortality?
Lancet, 349:1582-1587.

Peters A, Fröhlich M, Döring A, Immervoll T, Wichmann HE, Hutchinson, Pepys MB, Koenig W. 2001.
Particulate air pollution is associated with an acute phase response in men.
Eur Heart J, 22(14):1198-1204.

Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. 2002.
Lung Cancer, Cardiopulmonary Mortality, and Long-term Exposure to Fine Particulate Air Pollution.
JAMA, 287(9):1132-1141.

Pope CA III, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW Jr, 1995.
Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of US adults.
Am J Respir Crit Care Med, 151:669-674.

Prescott GJ, Lee RJ, Cohen GR, Elton RA, Lee AJ, Fowkes FG, Agius RM. 2000.
Investigation of factors which might indicate susceptibility to particulate air pollution.
Occup Environ Med, 57:53-57.

Schwartz J, Dockery DW, Neas LM. 1996.
Is daily mortality associated specifically with fine particles?
J Air Waste Manage Assoc, 46:927-39.

Seaton A, MacNee W. 1995
Particulate air pollution and acute health effects.
Lancet, 345(8943): 176-78.

Souza MB, Saldiva PHN, Pope CA, Capelozzi VL. 1998.
Respiratory Changes due to Long-term Exposure to Urban Levels of Air Pollution. A Histopathologic Study in Humans.
CHEST, 113(5):1312-18.

Tan WC, Qui D, Liam BL *et al.*, 2000.

The human bone marrow response to acute air pollution caused by forest fires.
Am J Respir Crit Care Med 2000, 161:1213-17.

Timblin CR, Janssen YMW, Mossman BT. 1995.
Transcriptional activation of the proto-oncogene c-jun by asbestos and H₂O₂ is directly related to increased proliferation and transformation of tracheal epithelial cells.
Cancer Res, 55:2726-2726.

Timblin CR, Shukla A, Berlinger I, Berube KA, Churg A, Mossman BT. 2002.
Ultrafine Airborne Particles Cause Increases in Protooncogene Expression and Proliferation in Alveolar Epithelial Cells.
Toxicol. Appl. Pharmacol., 179:98-104.

Tracy RP. 1999.
Epidemiological Evidence for Inflammation in Cardiovascular Disease.
Thromb Haemost, 82(2):826-31