

Aus Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
der Universität München

Vorstand: Prof. Dr. med. D. Nowak

**Der Einfluss von Feinstäuben auf die Lungenfunktion und
Herzfrequenzvariabilität von Senioren**

Dissertation
zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin
an der Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Anna-Alexandra Rüfer

aus
Erlangen
2005

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. Dr. P. Höppe

Mitberichterstatter: Prof. Dr. M. Griese
Prof. Dr. Dr. H.-E. Wichmann

Dekan: Prof. Dr. med. D. Reinhardt

Tag der mündlichen Prüfung: 15.12.2005

Meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	8
2	Methodik	10
2.1	Allgemeine Angaben zur Durchführung der Studie	10
2.2	Auswahl des Probandenkollektivs.....	11
2.3	Untersuchungen	12
2.3.1	<i>Eingangsuntersuchung</i>	12
2.3.2	<i>Routineuntersuchung</i>	12
2.4	Messungen.....	13
2.4.1	<i>EKG-Aufzeichnung</i>	13
2.4.2	<i>Lungenfunktionsmessung</i>	14
2.4.3	<i>Messung von Umweltdaten</i>	16
2.5	Methoden der statistischen Auswertung	16
3	Ergebnisse	19
3.1	Analyse des Probandenkollektivs.....	19
3.2	Analyse der Einflussgrößen	22
3.2.1	<i>Klimaparameter</i>	22
3.2.2	<i>Partikel</i>	23
3.3	Lungenfunktion.....	26
3.3.1	<i>Korrelation Lungenfunktionsparameter – Partikelkonzentration</i>	29
3.3.2	<i>Korrelation Lungenfunktion – PET</i>	38
3.4	Herzfrequenzvariabilität.....	39
3.4.1	<i>Korrelation Time domain Parameter der HRV – Partikelkonzentration</i>	39
3.4.2	<i>Korrelation Frequency-Domain Parameter – Partikelkonzentration</i>	47
3.4.3	<i>Korrelation HRV-Parameter - PET</i>	51
4	Diskussion	52
4.1	Hypothetische Wirkungswege von Feinstaub	52
4.2	Studienkonzeption.....	54

4.4	Probandenkollektiv	57
4.5	Lungenfunktion	58
4.6	Herzfrequenzanalyse	61
5	Zusammenfassung	63
6	Literatur	66

Abkürzungen

ACE-Hemmer	Hemmstoffe des Angiotensin converting enzyme, blutdrucksenkender Wirkstoff
ASS	Aspirin® (Wirkstoff: Acetylsalicylsäure)
CI	Konfidenzintervall
CorPuScula	Kurzbezeichnung der Studie
EKG	Elektrokardiogramm
FEV1	forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde (l)
FVC	forcierte Vitalkapazität (l)
HF	hohe Frequenzen der Herzfrequenzvariabilität (0,15-0,4 Hz)
indpm12	individuell errechneter Mittelwert von PM10 für die letzten 12 Stunden vor dem Messtermin
indpm24	individuell errechneter Mittelwert von PM10 für die letzten 24 Stunden vor dem Messtermin
indpm3	individuell errechneter Mittelwert von PM10 für die letzten 3 Stunden vor dem Messtermin
induf1	individuell errechneter Mittelwert von UF für die letzte Stunde vor dem Messtermin
induf12	individuell errechneter Mittelwert von UF für die letzten 12 Stunden vor dem Messtermin
induf24	individuell errechneter Mittelwert von UF für die letzten 24 Stunden vor dem Messtermin
induf3	individuell errechneter Mittelwert von UF für die letzten 3 Stunden vor dem Messtermin
ITGV	intrathorakales Gasvolumen (l)
lag1	Mittelwert der jeweiligen Partikelfraktion des Vortages
lag2	Mittelwert der jeweiligen Partikelfraktion zwei Tage vor der Messung
LF	Niedrige Frequenzen der Herzfrequenzvariabilität (0,04-0,15 Hz)
LF/HF	Quotient aus LF und HF
LMU	Ludwig-Maximilians-Universität München
MEF25	max. expiratorischer Atemfluss bei 25% der Vitalkapazität [l/s]
MEF50	max. expiratorischer Atemfluss bei 50% der Vitalkapazität [l/s]
MEF75	max. expiratorischer Atemfluss bei 75% der Vitalkapazität [l/s]
n	Anzahl der Fälle

p	Irrtumswahrscheinlichkeit
PEF	Atemspitzenfluss (l/s)
PET	Physiologisch äquivalente Temperatur
PM10	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von $<10 \mu\text{m}$
PM2.5	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von $<2.5 \mu\text{m}$
PM7.5	grober Anteil von PM10 (entsprechend der Differenz aus PM10 und PM2.5)
PNN50	Prozentanteil der RR-Intervalle, die sich um 50 ms vom vorangehenden Intervall unterscheiden
r	Korrelationskoeffizient
RMSSD	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen
R _{tot}	Atemwegswiderstand (kPa*s/l)
SDNN	Standardabweichung aller RR-Intervalle (RR = Abstand zweier Herzschläge)
sR _{tot}	spezifischer Atemwegswiderstand (kPa*s)
TNF	Tumornekrosefaktor
TUM	Technische Universität München
UF	Ultrafeinstäube
VC _{max}	maximale Vitalkapazität (l)

1 Einleitung

Die Industrialisierung und der weltweite Bevölkerungsanstieg der letzten zwei Jahrhunderte führten zu einer enormen Verbrauchsausweitung natürlicher Ressourcen. Damit einher gingen lokale und regionale Umweltauswirkungen bis hin zu massiven globalen Umweltproblemen.

Ab den 30-er Jahren des 20. Jahrhunderts ereigneten sich große Schadstoffbelastungsepisoden in Europa und den USA. Diese zogen drastische gesundheitliche Auswirkungen nach sich (Helfland et al., 2001; Logan 1953; Firket 1936) und waren der Ausgangspunkt für intensive Forschung zur Klärung potenzieller Ursachen. Erstmals wurde 1930 über einen „möglichen gesundheitlichen Beitrag sehr feiner Rußpartikel, die tief in den Respirationstrakt eindringen“, berichtet (Nemery et al., 2001).

Mittlerweile bestätigen die Ergebnisse zahlreicher wissenschaftlicher Untersuchungen aus den letzten Jahren diese These. Sie deuten darauf hin, dass es unter dem Einfluss erhöhter Partikelkonzentrationen in der Atemluft zu einer **Verschlechterung der Lungenfunktion** kommt (Sekine et al., 2004; van der Zee et al., 2000; Penttinen et al., 2001; Peters et al., 1997), die **Herzfrequenzvariabilität sinkt** (Pope et al., 2004; Devlin et al., 2003; Holguin et al., 2003) und sich die **Viskosität des Blutes erhöht** (Nemmar et al., 2004; Schwartz 2001; Pekkanen et al., 1999; Seaton et al., 1995;). Kardiale und respiratorische Probleme führen an Tagen mit erhöhter Luftverschmutzung, vor allem in den Wintermonaten, zu **vermehrten Konsultationen von Hausärzten** (Hajat et al., 1999) und zu einem **Anstieg der Krankenhausaufnahmen** (Tenias et al., 1998; Pantazopolou et al., 1995). Die Multi-Center Studien „APHEA“ (Katsouyanni et al., 1997) und „NMMAPS“ (Samet et al., 2000b) zeigten Hinweise auf eine **erhöhte Mortalitätsrate** an solchen Tagen.

Als eine besonders prädisponierte Gruppe gelten ältere Menschen mit Vorerkrankungen im respiratorischen und kardiovaskulären Bereich (Sandström et al., 2003; Devlin et al., 2003). Pathomechanismen werden zahlreich und hauptsächlich tierexperimentell erforscht (Elder et al., 2004; Oberdörster 2004;

Nemmar et al., 2004), die exakten Wirkungswege sind jedoch wissenschaftlich nicht gänzlich geklärt.

Aus Gründen der gesundheits- und umweltpolitischen Relevanz wurde im Jahr 2000 die vorliegende longitudinale Kohortenstudie „CorPuScula“ im Münchner Norden gestartet. Sie untersucht, inwieweit Feinstäube (particulate matter) unter realen Bedingungen kurzzeitige Effekte auf die Lungenfunktion, Herzfrequenzvariabilität und Blutviskosität bei der vermuteten Risikogruppe der Senioren auslösen und ob Unterschiede in der Pathogenität zwischen den einzelnen Partikelfractionen bestehen.

Entsprechend dieser Aufgabenstellung beinhaltet der Bezeichnung „CorPuScula“ die Abkürzungen Cor=Herz, Pulmo=Lunge und Sanguis=Blut. Als Kompositum entspricht sie dem lateinischen Wort „Partikel“.

Diese, auch Teilchen oder Schwebstäube genannt, werden als feste oder flüssige, in Gasen suspendierte Schwebstoffe definiert (Cyrus et al., 2002). Sie können organischer Genese sein (z.B. Viren, Bakterien, Sporen, Pilze) bzw. anorganischer (Rußpartikel aus Abgasen, schwermetallhaltige Partikel aus industriellen Prozessen, u.a.). Mit Gasen formieren sie sich zu kolloidalen Systemen, den Aerosolen (Cyrus et al., 2002). Entscheidend für die Lungengängigkeit ist ihre Form und Größe. Man unterteilt sie in vier Gruppen:

- 1) TSP steht für total suspended particles (Gesamtschwebstaub). Er stellt die grobe Fraktion aller Teilchen $>35 \mu\text{m}$ dar.
- 2) PM₁₀ sind Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von $<10 \mu\text{m}$. Die Teilchen werden bei normaler Mundatmung bis in die großen Bronchien inhaliert (Heyder et al., 1986).
- 3) PM_{2.5} sind kleinere Partikel mit einem Durchmesser von $<2.5 \mu\text{m}$; sie gelangen bis in die Lungenperipherie, d.h. in die kleinen Bronchien, Bronchiolen und Alveolen.
- 4) Ultrafeine Partikel (UF) besitzen einen Durchmesser von $<0,1 \mu\text{m}$ und werden sehr leicht bis in die tiefsten Lungenabschnitte inhaliert.

In Deutschland zählen Industrieprozesse mit 38% zu den Hauptemittenten von TSP (UBA, 2000). Der Emissionsanteil des Verkehrssektors nimmt in Bayern 47% ein, in München beträgt er sogar 52% (LfU, 2004).

Die weiträumige und grenzüberschreitende Minderung der Luftverschmutzung durch Feinstäube ist eine wichtige Aufgabe geworden. Die vorliegende Studie CorPuScula, gefördert vom Bayerischen Staatsministerium für Gesundheit, Umwelt und Verbraucherschutz, sollte dazu beitragen, die gesundheitliche Relevanz von Feinstäuben für die Bevölkerung zu erfassen.

Die vorliegende Arbeit behandelt die Analyse der Lungenfunktionsmessungen und der EKG-Ableitungen mit einem Probandenkollektiv von Senioren über den Messzeitraum von zwölf Monaten. Die hämatologischen Parameter, die Auswertung der Blutdruckmessungen und der Reizsymptome, sowie die Aufarbeitung der Ergebnisse der Partikelkonzentrationen wurden in den Dissertationen von Fabian Geiger und Jiří Faltis vorgelegt.

2 Methodik

2.1 Allgemeine Angaben zur Durchführung der Studie

Die Studie wurde am Wohnstift Augustinum, Weiltstr. 67, im Norden von München durchgeführt. Eine eigens für solche Zwecke konzipierte mobile Mess-Station, ausgestattet mit allen für die Untersuchungen notwendigen Geräten, war im Betriebshof des Stiftes dauerhaft aufgestellt. Beginn der Messungen war der 7. Juni 2000, das Ende der 4. Juli 2001.

An jedem Probanden wurden durchschnittlich 40 Befragungen, 40 Blutdruck- und Lungenfunktionsmessungen, sowie 20 EKG-Ableitungen und 20 Blutabnahmen vorgenommen. Das Studiendesign sah für jeden Probanden in der Regel einen Messtermin pro Woche vor, annähernd zur gleichen Tageszeit (mit maximal einer Stunde Zeitverschiebung) und am gleichen Wochentag. Messlücken entstanden durch Urlaubsreisen und Erkrankungen. Die Messung jedes Probanden dauerte durchschnittlich 30 Minuten.

Sie gliederte sich in:

- Befragung
- EKG über zehn Minuten mit Blutdruckmessung nach fünf Minuten
- Ganzkörperplethysmographie
- Atemstoßtest mit Messung der Fluss-Volumen Kurve

In 14-tägigem Wechsel:

- Befragung
- Blutdruckmessung nach einer fünfminütigen Ruhephase
- Ganzkörperplethysmographie
- Atemstoßtest mit Messung der Fluss-Volumen Kurve
- Venöse Blutabnahme

2.2 Auswahl des Probandenkollektivs

Zu Beginn der Messungen im Juni 2000 erhielten die Senioren, im Rahmen einer Veranstaltung vor Ort umfassende Informationen über Ablauf und Ziele der Studie. Nach einem persönlichen Gespräch mit dem Projektarzt konnte jeder einzelne potenzielle Proband über seine Teilnahme an den Messungen entscheiden.

Einschlusskriterien waren:

- freiwillige Teilnahme
- Verfügbarkeit über ein Jahr hinweg
- Alter über 55 Jahre
- wohnhaft im Stift Augustinum München-Nord oder in umliegenden Häusern

Ausschlusskriterien waren:

- aktiver Raucher
- ernsthafte akute oder chronische Erkrankungen, die eine aktive und valide Teilnahme an den Messungen (v.a. Lungenfunktion) über ein Jahr nicht erwarten ließen
- Herzschrittmacher
- Marcumartherapie

Als Anerkennung für die Teilnahme erhielten die Probanden am Ende der Messperiode einen kleinen Geldbetrag. Außerdem wurden über das Jahr verteilt mehrere gesellige Veranstaltungen organisiert, die ein Kennenlernen der Probanden förderten und die wöchentlichen Messungen zu einer Art sozialer Einrichtung werden ließen, was wiederum zu einer zuverlässigen Teilnahme über zwölf Monate beitrug. Die Ethikkommission der medizinischen Fakultät der LMU München hat das Studiendesign geprüft und keinerlei Einwände erhoben.

2.3 Untersuchungen

2.3.1 Eingangsuntersuchung

Bevor die Messreihen begonnen werden konnten, wurde jeder Proband einer Eingangsuntersuchung unterzogen. Ein standardisierter Fragebogen diente dazu, die anamnestischen Daten festzuhalten.

Er beinhaltet Fragen nach genauer Anschrift, Alter, Körpergröße und –gewicht, weiterhin Fragen nach chronischen Krankheiten, ärztlich diagnostizierten Allergien und Rauchgewohnheiten. Bei letzteren war wichtig zu erfahren, ob der Teilnehmer „schon immer“, oder „länger“ bzw. „kürzer als ein halbes Jahr“ Nichtraucher war. Um ein mögliches Confounding durch Medikamenteneinnahme zu erkennen und entsprechend in der statistischen Auswertung berücksichtigen zu können, war eine genaue Anamnese diesbezüglich notwendig und wurde nach den Kriterien „regelmäßige Medikamenteneinnahme“ und „Einnahme bei Bedarf“ aufgenommen. Änderungen der Therapie während des Messjahres wurden im Tagesuntersuchungsbogen bei jedem Messtermin aktuell abgefragt und vermerkt.

2.3.2 Routineuntersuchung

Die Befindlichkeit eines Probanden zum Zeitpunkt der Messung konnte anhand des Tagesuntersuchungsbogens „Tagesbefund“ dokumentiert werden. Dieser Bogen enthält Fragen nach aktuellen Beschwerden (Erkältung, Schmerzen unterschiedlicher Lokalisationen, Augen-, und Nasenreizung, Dyspnoe, allergische

Symptome, Herzrhythmusstörungen, Übelkeit, Schwindel, Schlafstörungen) und nach Medikamenteneinnahme mit Wahlmöglichkeit „keine“, „übliche“ und „neue“ Medikation, außerdem Fragen nach Tabakrauchexposition, Konsum koffeinhaltiger und alkoholischer Getränke (bis zu drei Stunden vor Messtermin), sowie nach außergewöhnlichen psychischen oder physischen Belastungen.

Es war wichtig, externe Einflüsse (Medikamente, Kaffee, Alkohol, zusätzlichen Staub) in Erfahrung zu bringen, die entscheidende Wirkung auf Herzfrequenz und Lungenfunktion hätten nehmen können. Die Studienteilnehmer sollten durch die Studie nicht eingeschränkt sein oder ihre Lebensgewohnheiten ändern. Sie sollten sich am Messtag möglichst normal verhalten, um reale Bedingungen in der Studie abzubilden.

2.4 Messungen

2.4.1 EKG-Aufzeichnung

Für die Aufzeichnung des Elektrokardiogramms wurde das Langzeit-EKG System der Firma Custo med (Aufnahme-Rekorder Custo Flash mit Software Custo tera 500) verwendet. Mittels Infrarot-Übertragung zwischen Computer und Aufnahmegerät war ein kontaktloses Einlesen der Daten auf die Festplatte direkt am Ende einer zehnminütigen EKG-Messung möglich.

Die EKG-Ableitung war immer die erste Messung. Zur Normalisierung der Herztätigkeit wurde der Proband bereits fünf Minuten vor Starten der Aufzeichnung auf der Liege platziert. Sowohl Probanden wie auch Messpersonal waren angewiesen, während der zehnminütigen Messdauer möglichst nicht zu sprechen. Der Proband sollte entspannt mit geschlossenen Augen liegen und durfte vom Messpersonal nicht abgelenkt werden.

Die Bearbeitung der erhobenen EKG-Werte wurde durch die kardiologische Abteilung der TU-München, Herrn Prof. Dr. med. G. Schmid, übernommen. Es konnten folgende Kenngrößen ermittelt werden:

Bezeichnung	Abkürzung	Erläuterung
Herzfrequenz	HF ¹	Anzahl der Schläge pro Minute
Standardabweichung	SDNN ¹	Standardabweichung aller RR-Intervalle (RR = Abstand zweier Herzschläge)
Standardabweichung des 5–Min-Mittelwerts	SDANN ¹	Standardabweichung des 5-Minuten-Mittelwerts ausgewählter Intervalle; stärkere Gewichtung auf langfristige Änderungen
Quadratwurzel	RMSSD ¹	Quadratwurzel des quadratischen Mittelwertes der Summe aller Differenzen zwischen benachbarten RR-Intervallen
Benachbarte RR-Intervalle	PNN50 ¹	Prozentanteil der RR-Intervalle, die sich um 50 ms vom vorangehenden Intervall unterscheiden
High frequency	HF ²	hohe Frequenzen (0,15 – 0,4 Hz) der Herzfrequenzvariabilität
Low frequency	LF ²	niedrige Frequenzen (0,04 – 0,15 Hz) der Herzfrequenzvariabilität
Frequenz-Quotient	LF/HF ²	Quotient aus LF und HF

Tabelle 1: Analyseparameter der Herzfrequenzvariabilität (¹ Time-domain, ² Frequency-domain)

2.4.2 Lungenfunktionsmessung

In dem speziellen Messcaravan war bereits für eine frühere Studie ein Master-Lab-Body (Ganzkörperplethysmograph) der Firma Jaeger installiert worden. Zusammen mit dem Computer und der Software Masterlab-Version 4.34 war eine komplette Lungenfunktionsmessung mit Bodyplethysmographie und Spirometrie möglich.

Im einzelnen liefert die Bodyplethysmographie folgende Werte:

- R_{tot}: totaler Atemwegswiderstand [kPa*s/l]
- sR_{tot}: spezifischer Atemwegswiderstand (errechnet aus R_{tot}*ITGV) [kPa*s]
- ITGV: intrathorakales Gasvolumen [l]

Die Spirometrie liefert folgende Werte:

- VC_{max}: maximale Vitalkapazität [l]
- FVC: forcierte Vitalkapazität [l]
- FEV₁: forciertes expiratorisches Volumen in einer Sekunde [l]

- PEF: Atemspitzenfluss [l/s]
- MEF75: max. expiratorischer Atemfluss bei 75% der Vitalkapazität [l/s]
- MEF50: max. expiratorischer Atemfluss bei 50% der Vitalkapazität [l/s]
- MEF25: max. expiratorischer Atemfluss bei 25% der Vitalkapazität [l/s]

Entscheidend für die Qualität der Lungenfunktionsmessung war die Mitarbeit der Probanden. Deshalb musste den eigentlichen Messungen, die in die Analyse einfließen sollten, eine Trainingsphase vorausgehen. In dieser konnten die Senioren den Umgang mit dem Mundstück und die Atemmanöver einüben. Zu allen Messungen war ein Verschließen der Nase mittels Nasenklemme notwendig.

Eine vollständige Lungenfunktionsmessung lief folgendermaßen ab:

Die Bodyplethysmographie erfolgte bei geschlossener Kabine: für die Resistancebestimmung (R_{tot}) war der Proband angewiesen, ruhig in der Atemmittellage zu respirieren, bis sich reproduzierbare Widerstandsschleifen zeigten. Am Ende einer normalen Expiration wurde dann das Mundstück kurzzeitig verschlossen und der Proband musste gegen den Widerstand einatmen (Messung des intrathorakalen Gasvolumens).

Dann folgte die Spirometrie bei offener Kabinentür: nach einer Phase der Normalatmung sollte der Proband maximal aus und langsam maximal wieder einatmen (Bestimmung des maximal mobilisierbaren Lungenvolumens, VC_{max}). Es folgte die Ermittlung der Einsekundenkapazität (FEV_1): nach langsamer tiefstmöglicher Einatmung musste versucht werden, mit maximaler Anstrengung schnellstmöglich eine große Luftmenge auszustoßen. Mindestens drei Versuche führten wir durch, in jedem Fall bis zwei reproduzierbare und fehlerfreie Kurven erzielt wurden. Die Maximalwerte gingen in die statistische Auswertung ein.

Da die Studie auch in den Wintermonaten stattfand, musste besonders die durch kalte Luft induzierte Obstruktion bei hyperreagiblem Bronchialsystem vermieden werden, da sie mit der Partikelwirkung nichts zu tun hat. Wir wiesen deswegen unsere Teilnehmer an, auf dem Weg zu unserem Messmobil einen Schal vor Mund und Nase zu halten und sorgten im Caravan selbst für möglichst gleichbleibend normale Zimmertemperaturen.

2.4.3 Messung von Umweltdaten

Im Park an der nördlichen Ostseite des Wohnstiftes waren Staubsammelgeräte aufgestellt, um täglich die Konzentration der Partikelfraktionen PM_{2.5} und PM₁₀ zu ermitteln. Dazu dienten zwei Kleinfiltergeräte LVS3 der Firma Leckel (Stahnsdorf), mit den jeweiligen Probenahmeköpfen (PM₁₀-Messung: CEN EN 12341; für die PM_{2.5}-Messung entsprechend kleinere Impaktordüsen). Die Geräte waren täglich von 9.30 bis 21.30 Uhr in Betrieb und arbeiteten mit einem geregelten Luftdurchsatz von 2,3 m³/h.

Die meteorologischen Parameter (Lufttemperatur, -feuchtigkeit, Windgeschwindigkeit) wurden uns vom Meteorologischen Institut der Universität München bereitgestellt. Die Werte der Ultrafeinstaubkonzentrationen (UF), gemessen auf dem ca. drei Kilometer vom Wohnstift entfernten Gelände der GSF, übermittelte das Institut für Strahlenschutz der GSF, Neuherberg.

Zusätzlich bezogen wir zwei weitere Größen in die Berechnungen mit ein: PM_{7.5}, entsprechend der Differenz aus PM₁₀ und PM_{2.5} (grober Anteil von PM₁₀) und PET, die „physiologisch äquivalente Temperatur“. PET ist ein Wert, der alle klimatischen Größen in physiologisch relevanter Weise vereint und somit eine Temperaturgröße liefert, die ein Mensch unter bestimmten Wetterbedingungen fühlt. So werden z. B. die reale Temperatur an heißen Sommertagen durch die Sonneneinstrahlung noch wärmer gefühlt und frostige Wintertage mit hohen Windgeschwindigkeiten beispielsweise als kälter empfunden.

2.5 Methoden der statistischen Auswertung

Zu Beginn der statistischen Auswertung mussten die Werte der Lungenfunktions- und Herzfrequenzvariabilitätsmessungen einer umfassenden Datenbereinigung unterzogen werden. Dies erfolgte mittels einfacher grafischer Darstellungen mit dem Computerprogramm Microsoft Excel.

Die Ausschlusskriterien für die Lungenfunktion waren:

- die nicht regelmäßige Einnahme von Medikamenten, die Einfluss auf die pulmonale Leistung haben, wie z.B. Muskelrelaxantien und antiobstruktive Therapeutika bei drei der Senioren.
- die Einnahme anderer Regelmedikamente als bisher, wenn diese vom Hausarzt unter der Messperiode geändert werden mussten.
- das Erkennen eines Trainingseffektes, insbesondere bei der Ermittlung des maximalen expiratorischen Flusses (PEF), bei dem körperliche Kraft, Motivation und exakte Kenntnis des Ablaufes der Untersuchung entscheidend für die Qualität der Ergebnisse waren. Zur Detektion dieses Effektes wurden die Messwerte der einzelnen Parameter für jeden Probanden im zeitlichen Jahresverlauf dargestellt und die entsprechenden initialen Messungen herausgenommen, wenn eine Steigerung der Messwerte im Verlauf zu erkennen war).

Die Ausschlusskriterien für die Herzfrequenzvariabilität waren:

- die Einnahme von Medikamenten, die die Herzfrequenz und -variabilität beeinflussen: Antiarrhythmika, Herzglykoside, Beta-Blocker, Calcium-Antagonisten, Psychopharmaka und Spasmolytika.
- die Einnahme anderer Regelmedikamente als bisher, wenn diese vom Hausarzt unter der Messperiode geändert werden mussten.

Die bereinigten Daten für die Erstellung der deskriptiven Statistik wurden dann mittels SPSS für Windows Version 11.5 bzw. 12.0 und Microsoft Excel bearbeitet.

Um nun das Ziel unserer Studie, inwieweit erhöhte Partikelkonzentrationen einen Einfluss auf gesundheitsrelevante Parameter der Lungenfunktion und Herzfrequenzvariabilität haben, statistisch erfassen zu können, wurden in mehreren Probeschritten multivariate Regressionsanalysen erstellt. Entsprechende ungewollte Einflüsse wurden in Teilberechnungen erörtert, um schließlich zum endgültigen Berechnungsmodell in optimierter Form zu gelangen:

Alle Parameter der Lungenfunktion und Herzfrequenzvariabilität wurden mittels Generalized Linear Models (GLM) in S-Plus 6.0 berechnet. Die meisten Parameter gingen in logarithmierter Form in die Gleichung ein, da sie dann normalverteilt waren.

Um das Modell richtig anzupassen, musste die Probandennummer (wiederholte Messungen), der Wochentag (Wochentageeffekt), der Messtag (Trainingseffekt) und PET (thermischer Effekt) mitberücksichtigt werden. Der Trendparameter „Messtag“, der auch die saisonalen Effekte berücksichtigen sollte, wurde mit sechs Freiheitsgraden festgesetzt, da in die Berechnung die Tatsache mit einbezogen werden musste, dass während der Messungen zweimal Sommer war. Dieses Modell wurde nun auf alle Partikelfraktionen, PM2.5, PM10, PM7.5 und UF, als unabhängige Variablen, angewendet.

Weiterhin wurden verschiedene potenzielle Verzögerungsaspekte berücksichtigt: lag1 und lag2, das heißt, das Inhalationsereignis lag einen bzw. zwei Tage zurück. Eine weitere Differenzierung zur Erfassung von Kurzzeiteffekten erfolgte durch die Berechnung der individuellen Mittelwerte von PM10 für die letzten 3h, 12h, und 24h vor der Messung eines jeden Probanden. Für UF wurden die individuellen Mittelwerte 1h, 3h, 12h und 24h-Werte vor der Messung bestimmt.

Um größtmögliche zu erwartende Effekte zu quantifizieren, musste für die unabhängigen Variablen ein Bereich gefunden werden, der als umweltrelevant einzustufen war. Dieser wurde bei jeder Staubfraktion vom 5. bis zum 95. Perzentil festgelegt. Aus den Steigungen der abhängigen Variablen konnten deren effektiv zu erwartende Änderungen erhalten werden.

Es ergaben sich für die einzelnen Staubfraktionen bzw. für PET folgende Spannen (Spanne 5. bis 95. Perzentil):

- PM2.5: 28,4 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- PM7.5: 11,5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- PM10: 32,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- UF: 45429 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- PET: 30,5 $^{\circ}\text{C}$

3 Ergebnisse

3.1 Analyse des Probandenkollektivs

Insgesamt konnten zu Beginn der Studie 54 Senioren rekrutiert werden, 43 weibliche und 11 männliche. Zwei weibliche Probandinnen schieden wegen gesundheitlicher Beschwerden in den ersten zwei Monaten aus. Dies entspricht einer drop-out-Rate von 3,7%. Während der laufenden Untersuchungen ergaben sich keine weiteren Probleme und die Studie konnte mit 52 Probanden (41 weibliche und 11 männliche) zu Ende geführt werden.

Die wichtigsten Kenndaten der Probanden sind in Tabelle 2 zusammengefasst:

	Alter (a)	Größe (cm)	Gewicht (kg)
Probanden (n=52)			
Mittelwert	77	164	68
min – max	58 – 94	145 – 179	45 – 105
Frauen (n=41)			
Mittelwert	77	162	66
min – max	58 – 94	145 – 173	45 – 105
Männer (n=11)			
Mittelwert	77	171	76
min – max	62 – 92	162 – 179	61 – 96

Tabelle 2: Kenndaten des Probandenkollektivs

Wie Abbildung 1 zu entnehmen ist, litten insgesamt 43 Probanden an einer oder mehreren chronischen Krankheiten, nur neun hatten keine. Arterielle Hypertonie wurde mit 26 Nennungen (50 %) am häufigsten angegeben. An zweiter Stelle mit 22 Nennungen (42%) lagen Arthropathien. 29% der Probanden nannten Erkrankungen, die in unserer vorgegebenen Liste nicht aufgeführt waren: diese waren u. a. Herzinsuffizienz unterschiedlicher Genese (zwei Nennungen), gastrointestinale Erkrankungen (6), Diabetes mellitus (1), Osteoporose (2), chronisch venöse

Insuffizienz (1) und Ein- bzw. Durchschlafstörungen (4). Der Anteil an Atemwegserkrankungen, wie chronische Bronchitis mit vier Nennungen (8%), sowie Asthma bronchiale und hämatologische Erkrankungen mit jeweils nur einer Nennung, waren unter unseren Teilnehmern eher gering.

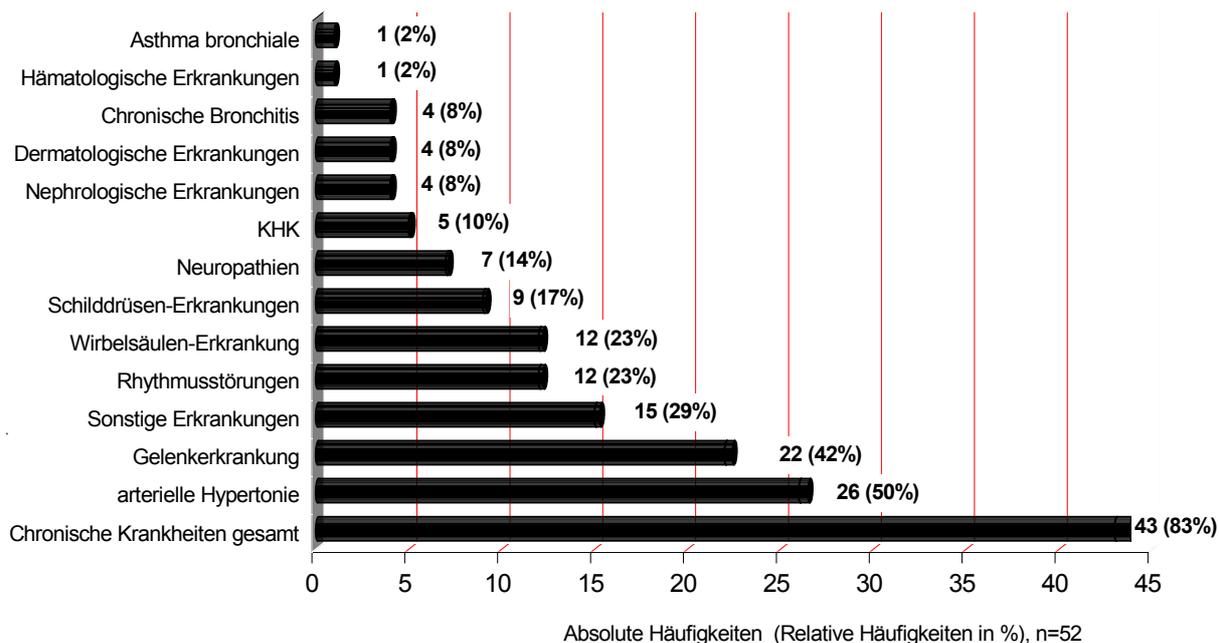


Abbildung 1: Absolute und relative Häufigkeiten (%) chronischer Krankheiten

Weiterhin wurde nach dem Allergiestatus gefragt. 34 Senioren (65%) gaben an, dass bei ihnen ärztlich diagnostizierte Allergien bekannt seien, insgesamt 18 (35%) verneinten dies. Unter den häufigsten Allergenen wurden Pollen, Medikamente, Lebensmittel, Hausstaub, Nickel und Hilfsstoffe in dermatologischen Externas angegeben.

Die absoluten und relativen Häufigkeiten des Fragenkomplexes „Medikamenteneinnahme“ sind in Abbildung 2 gezeigt. Auffallend war, dass sieben unserer Senioren (13%) keine Regelmedikation einnahmen. Diese Gruppe umfasste fünf männliche Teilnehmer, darunter den mit 92 Jahren ältesten Probanden, sowie zwei weibliche Teilnehmerinnen mit 80 und 59 Jahren.

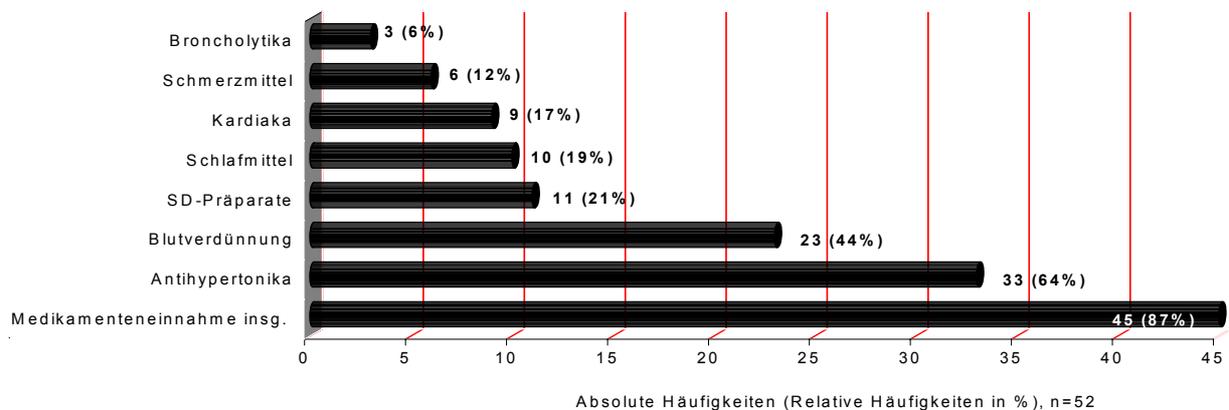


Abbildung 2: Absolute und relative Häufigkeiten (%) von „Medikamenteneinnahme“

45 Senioren (87%) mussten regelmäßig Medikamente einnehmen: mit 64% waren dies am häufigsten die Antihypertonika (ACE-Hemmer, Calciumantagonisten, Beta-Blocker und Diuretika), was auch der meist genannten chronischen Erkrankung „arterielle Hypertonie“ entsprach. An zweiter Stelle stehen die Antikoagulantien, ASS und Clopidogrel, die von 44% unserer Probanden eingenommen wurden. Broncholytika (Inhalation und antiobstruktive Sprays) wurden nur von drei Teilnehmern regelmäßig und mit guter Compliance während des Messjahres angewendet. Neben ihren täglichen Arzneimitteln berichteten insgesamt sieben der Senioren (13%) auch von Therapeutika bei Bedarf: hierunter waren Schmerzmittel mit vier Nennungen, Schlafmittel mit zwei, Magen-Darm Medikamente und Muskelrelaxantien mit jeweils einer Nennung.

Unter der Antwortmöglichkeit „Sonstige“ fanden sich Sexualhormone (6), Gichttherapeutika (5), Lipidsenker (3), Glucocorticosteroide (1), Antidiabetika (1), α -Sympathomimetika (1), sowie Mineralstoffpräparate/Vitamine (7) und pflanzliche Stoffe zur Verbesserung des Denkvermögens, der Merkfähigkeit und Durchblutung (13).

3.2 Analyse der Einflussgrößen

3.2.1 Klimaparameter

Als eine wichtige Einflussgröße neben den Partikeln selbst, wurde die physiologisch äquivalente Temperatur PET in die Berechnungen mit einbezogen (Höppe, 1999). Der jahreszeitliche Verlauf von PET ist in Abbildung 3 gezeigt (Messzeitraum 5.6.2000 bis 4.7.2001).

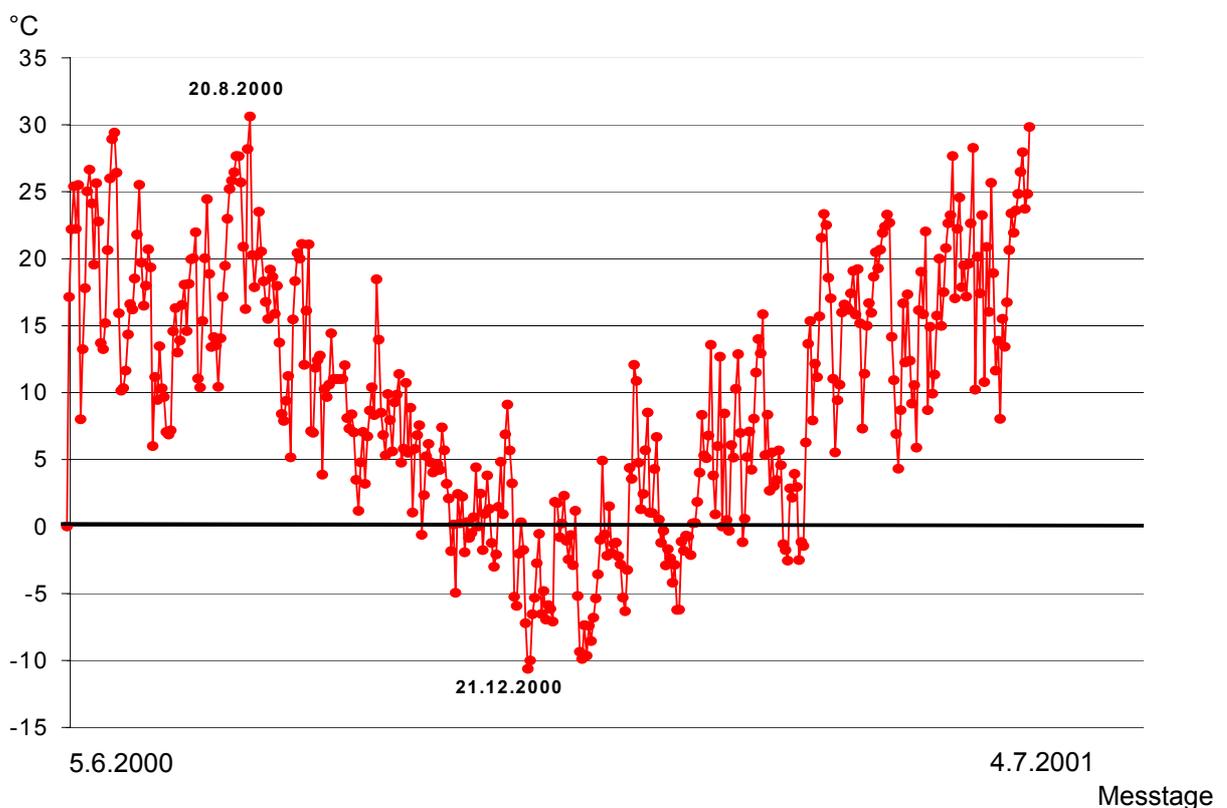


Abbildung 3: Jahreszeitlicher Verlauf von PET (15 Uhr) für den Zeitraum vom 5.6.2000 bis 4.7.2001

Im angegebenen Messzeitraum wurde am 20.8.2000 die höchste gefühlte Temperatur mit 30,6°C registriert, am 21.12.2000 war es mit –10,6°C subjektiv am kältesten. Der mittlere PET-Wert beläuft sich auf 9,8°C.

3.2.2 Partikel

Von Messbeginn am 5.6.2000 bis Messende am 4.7.2001 wurden insgesamt 395 gravimetrische Partikelmessungen durchgeführt. Im Zeitverlauf (Abb. 4) erkennt man einen Spitzenwert am 19.1.2001 mit Konzentrationen bei PM2.5 von 81,2 µg/m³ und bei PM10 von 92,4 µg/m³. Über das Jahr ergibt sich für PM2.5 ein Mittelwert von 14 µg/m³, für PM10 eine mittlere Konzentration von 19 µg/m³ und für die Ultrafeinstaubfraktion ein Mittelwert von 24523 Partikeln/cm³ (Tab. 3).

	PM2.5 (µg/m ³)	PM10 (µg/m ³)	UF (Partikel/cm ³)
Mittelwert	14	19	24523
min – max	1 - 81	1 - 92	1857 - 96344

Tabelle 3: Partikelkonzentrationen der Fraktionen PM2.5, PM10 und Ultrafeinstäube

Wie in Abbildung 4 zu sehen ist, liegen die Konzentrationen der beiden Fraktionen PM2.5 und PM10 im Zeitverlauf sehr nahe beieinander. Die Korrelation ist mit $r^2 = 0,87$ signifikant hoch. Es besteht hingegen nur eine schwache Korrelation zwischen UF und PM2.5 ($r^2 = 0,35$) bzw. PM10 ($r^2 = 0,29$). Das bedeutet, dass erhöhte Konzentrationen von PM2.5 bzw. PM10 nicht unbedingt mit erhöhten UF-Konzentrationen einhergehen, bzw. umgekehrt. Somit kann ein Vergleich zwischen dem Einfluss der PM2.5-/PM10-Fraktion und dem der UF-Fraktion auf die Lungenfunktion und Herzfrequenzvariabilität gezogen werden.

Eine deutliche saisonale Dynamik ist erkennbar, wenn man die einzelnen mittleren Konzentrationen in Bezug auf die Jahreszeiten, darstellt (Tab. 4): alle Feinstaubkonzentrationen weisen jeweils im Sommer (Juni, Juli, August) und Frühling (März, April, Mai) die niedrigsten mittleren Konzentrationen auf. Über den Herbst (September, Oktober, November) zeigt sich ein kontinuierlicher Anstieg bis zu den Wintermonaten (Dezember, Januar, Februar), in denen die höchsten mittleren Konzentrationen gemessen wurden.

Partikelkonzentrationen ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)

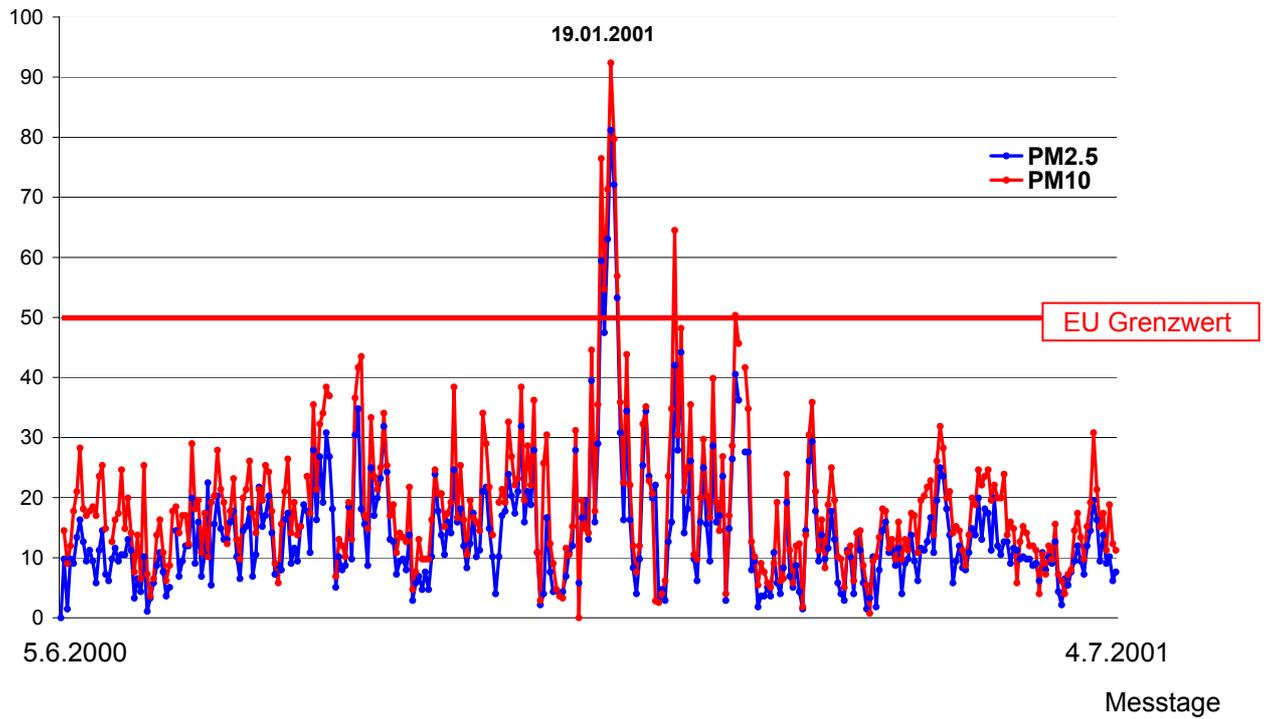


Abbildung 4: Jahreszeitlicher Verlauf der Partikelfraktionen PM10 (rot) und PM2.5 (blau) Messzeitraum 5.6.2000 bis 4.7.2001 inklusive EU Grenzwert für PM10-Tagesmittelwerte

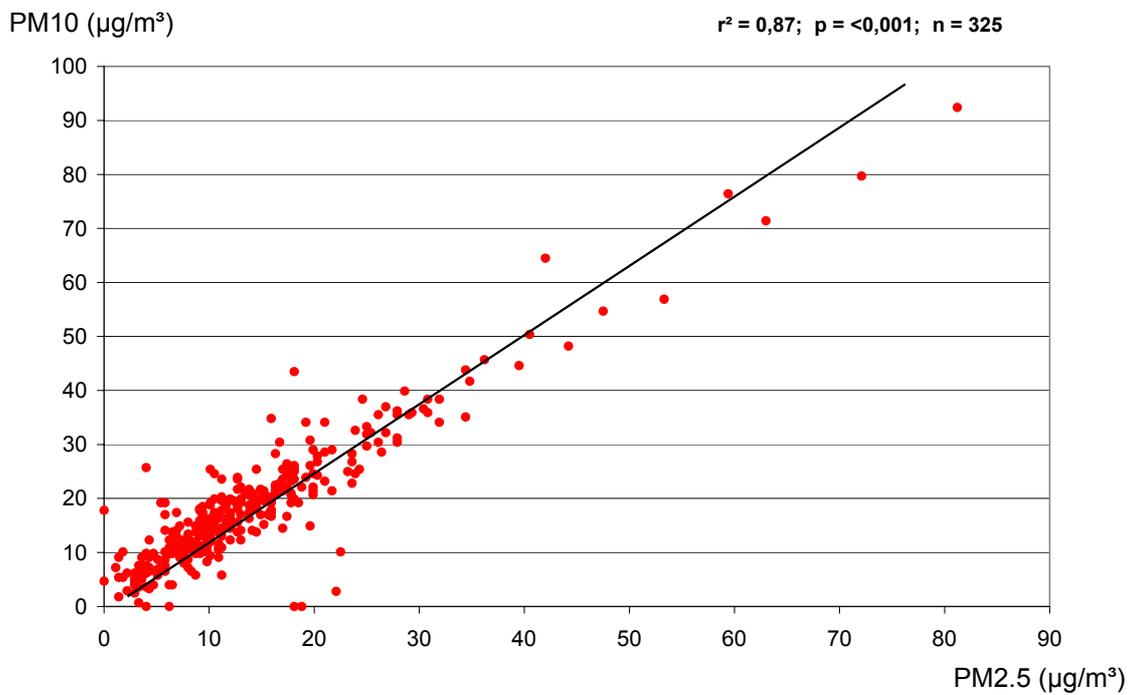


Abbildung 5: Korrelation zwischen den Partikelfraktionen PM2.5 und PM10

	Sommer	Herbst	Winter	Frühling
PM2.5 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)				
Mittelwert	10	15	21	11
min – max	1 – 23	3 – 35	2 – 81	1 – 40
PM10 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)				
Mittelwert	16	20	26	15
min – max	4 - 29	5 - 44	3 - 92	2 - 50
UF (Partikel/ cm^3)				
Mittelwert	13896	25735	35681	21467
min – max	1857 – 21478	6563 - 79468	9534 - 96344	2653 - 55897

Tabelle 4: Mittlere Partikelkonzentrationen von PM2.5, PM10 und UF bezogen auf die Jahreszeiten

Somit zeigt sich, dass die klimatischen Gegebenheiten einen entscheidenden Einfluss auf den Grad der Luftverunreinigung mit Feinstaubpartikeln haben. Für PM2.5 ($r^2 = -0,27$), PM10 ($r^2 = -0,16$) und UF ($r^2 = -0,42$) bestehen jeweils negative, signifikante Zusammenhänge zu PET. Das heißt, je kälter es ist, desto höher sind die Partikelkonzentrationen der jeweiligen Fraktionen in der Luft. In Abbildung 6 ist die Beziehung zu PET am Beispiel der UF-Fraktion grafisch dargestellt.

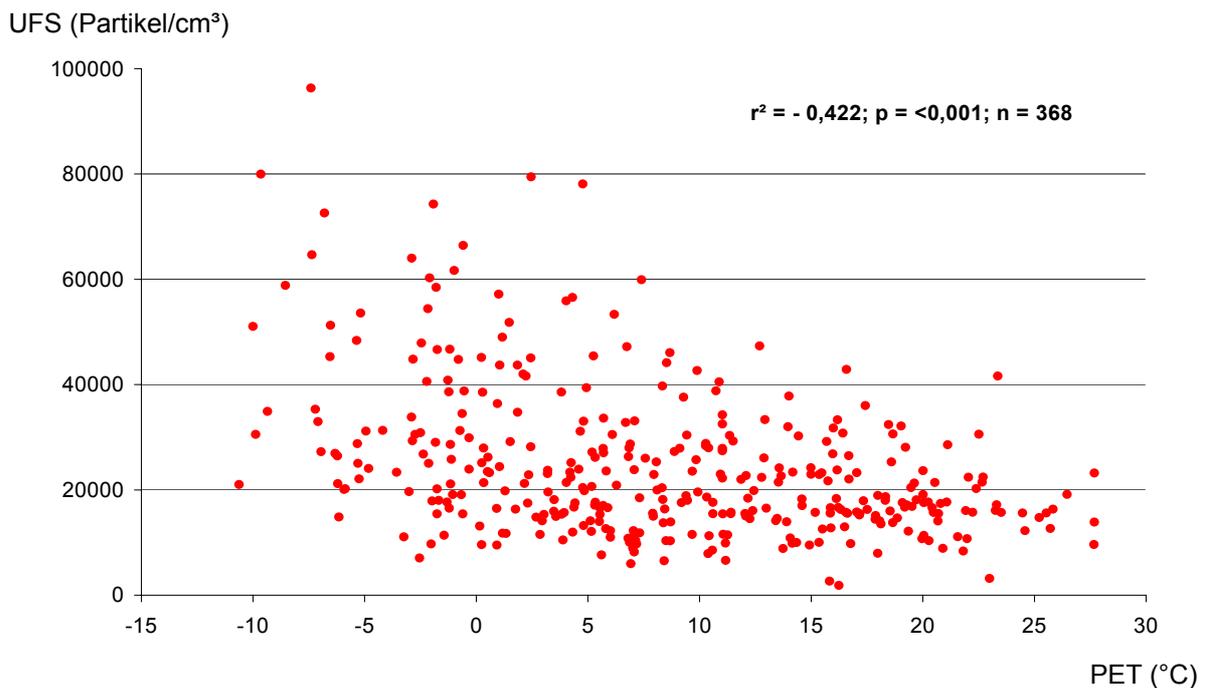


Abbildung 6: Korrelation zwischen PET und der Ultrafeinstaubfraktion

3.3 Lungenfunktion

Über das Jahr wurden insgesamt 1971 Lungenfunktionsmessungen durchgeführt. Dies entspricht durchschnittlich 38 Messungen pro Teilnehmer. Ein Proband kam mit 21 Untersuchungen bei weitem nicht auf die geplanten 40, drei Probanden konnten die Studie sogar mit 41 Messungen abschließen. 149 Werte mussten aus den Berechnungen eliminiert werden, so dass 1951 Untersuchungen in die Analysen eingingen.

Im folgenden wurden Boxplots für die Lungenfunktions-Parameter VCmax, FEV1, Rtot und PEF erstellt, um die Streuung der Werte innerhalb des Kollektivs und die Streuung für jeden einzelnen Probanden beurteilen zu können.

Als auffallend innerhalb des Kollektivs zeigte sich Proband 30, der mit einem mittleren PEF von 11,4 l/s ($n = 39$) mit Abstand den höchsten Wert erreichte (Abb. 8). Er hatte mit einer mittleren VCmax von 4,8 l die zweitgrößte Vitalkapazität (Abb. 7). Bezogen auf sein Alter (80 Jahre) und seine Körpergröße (174 cm) kann dies als ein überdurchschnittlich gutes Ergebnis (Soll 3,2 l) gewertet werden. Gleiches gilt für FEV1 (Abb. 9) mit einem Mittelwert von 3,5 l bei einem Soll von 2,2 l. Proband 30 hatte auch mit 0,08 kPa*s/l den niedrigsten Rtot (Abb. 10).

Im Vergleich hierzu fiel eine 83-jährige Probandin (Nr. 29) auf, die den niedrigsten mittleren PEF mit 4,2 l/s erreichte (Abb. 8), bei einem innerhalb des Kollektivs am höchsten gemessenen mittleren Atemwegswiderstand von 0,8 kPa*s/l (Abb. 10). Ihre mittlere Vitalkapazität (Abb. 7) mit 2,0 l (Soll 1,6 l) und ihre mittlere Einsekundenkapazität (Abb. 9) mit 1,2 l (Soll 1,1 l) waren ebenfalls am niedrigsten innerhalb der Gruppe. Bezüglich ihrer Mindestsollwerte weist die Probandin jedoch für ihre Verhältnisse eine gute, suffiziente Lungenfunktion auf.

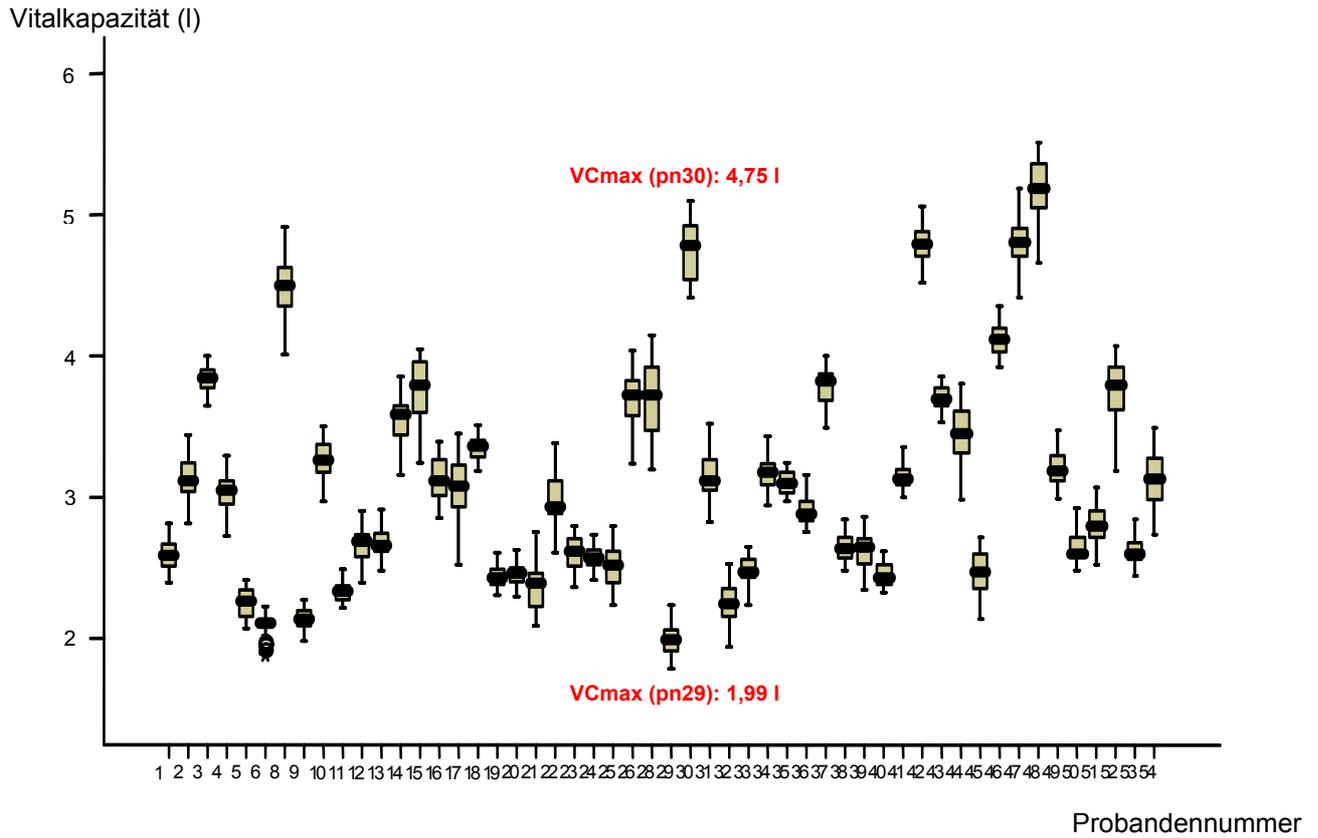


Abbildung 7: Streuung der Vitalkapazität innerhalb des Probandenkollektivs

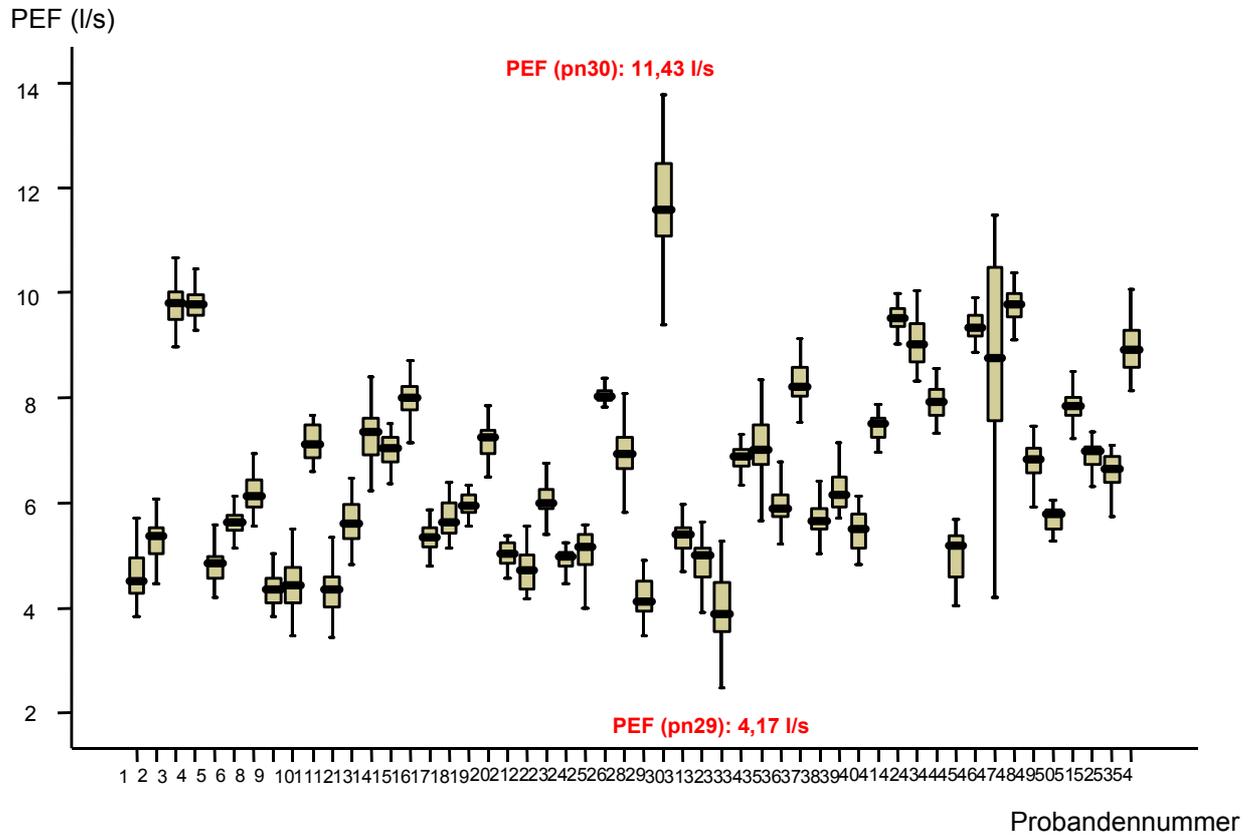


Abbildung 8: Streuung des expiratorischen Spitzenflusses innerhalb des Probandenkollektivs

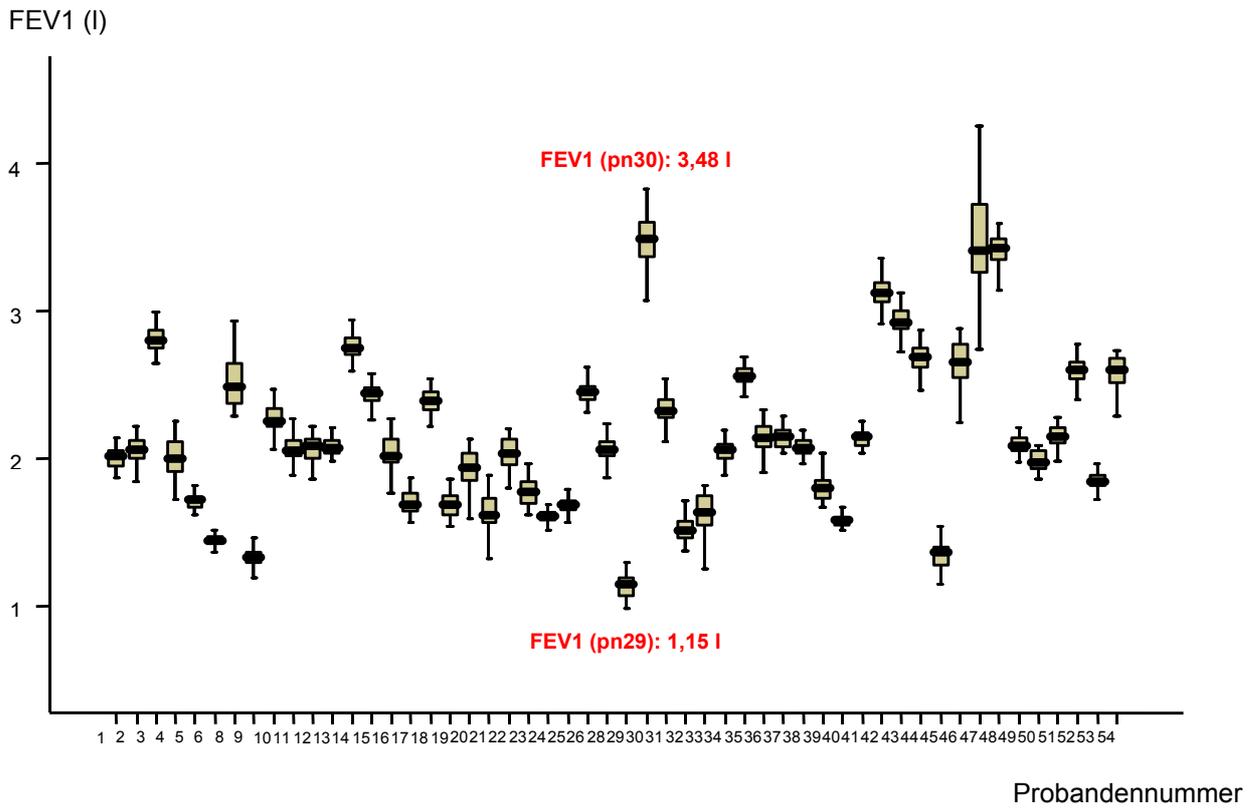


Abbildung 9: Streuung von FEV1 innerhalb des Probandenkollektivs

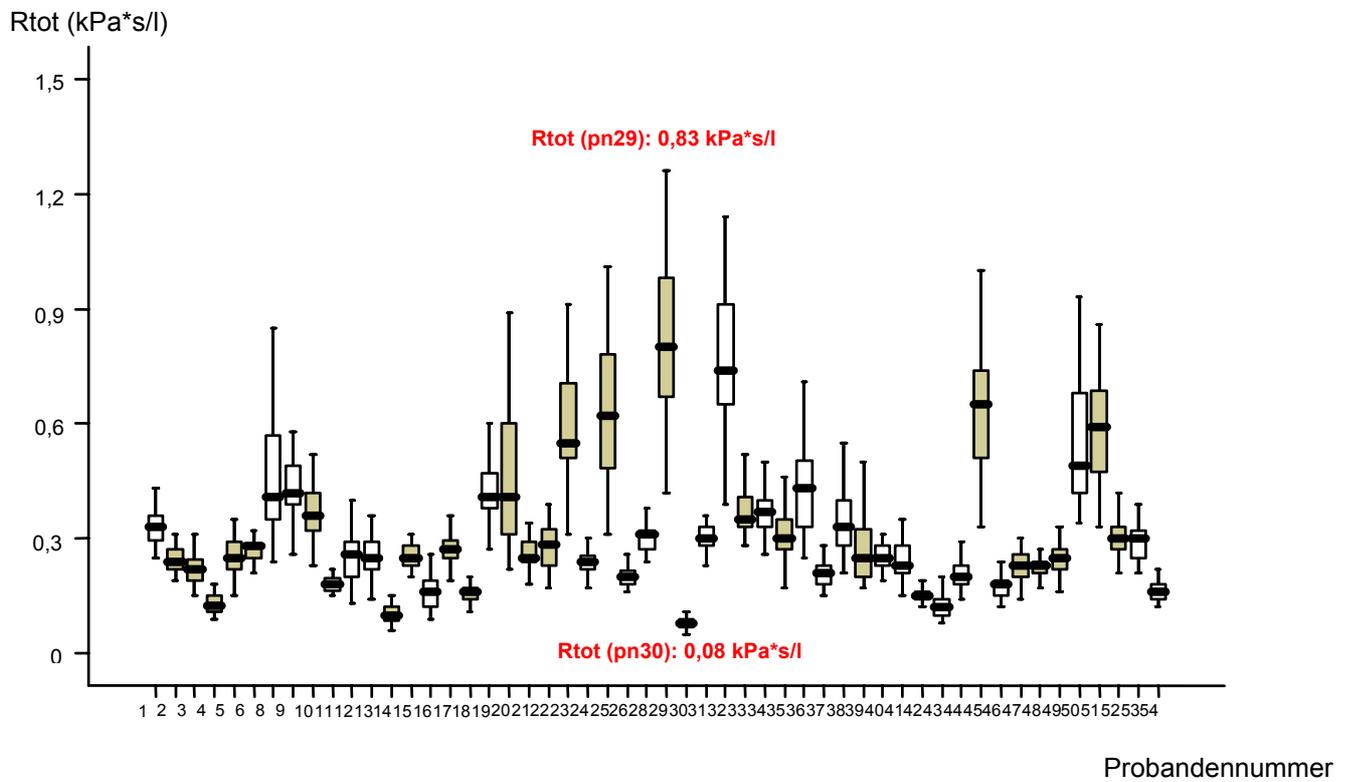


Abbildung 10: Streuung von Rtot innerhalb des Probandenkollektivs

3.3.1 Korrelation Lungenfunktionsparameter – Partikelkonzentration

Maximale Vitalkapazität (VCmax):

In Abbildung 11 sind die zu erwartenden prozentualen Veränderungen der Vitalkapazität bei erhöhten Partikelkonzentrationen dargestellt. Für die Partikelfraktion PM7.5 ergibt sich eine positiv signifikante Assoziation für die Staubexposition am selben Tag (0,7%, CI 0,002 / 1,5). Das heißt, bei Ansteigen der PM7.5-Konzentration vom 5. auf das 95. Perzentil zeigt sich eine leichte Verbesserung der Vitalkapazität.

Positive Signifikanz zeigt sich auch für induf1 (0,8%, CI 0,1 / 1,5) und für induf3 (0,9%, CI 0,2 / 1,6). Somit ist ein Ansteigen der individuell berechneten Mittelwerte der Ultrafeinstaubfraktion mit einer leichten Zunahme von VCmax assoziiert, wenn die individuelle Expositionszeit von einer bzw. drei Stunden vor der Messung berücksichtigt ist. Für indpm3 ergibt sich ein grenzwertig positiv signifikanter Zusammenhang (0,5%, CI -0,008 / 1,0). Bei den anderen Partikelfraktionen PM2.5, PM10 und Ultrafeinstäuben zeigten sich keine signifikanten Assoziationen zwischen ihrem Ansteigen und ihrer Wirkung auf VCmax.

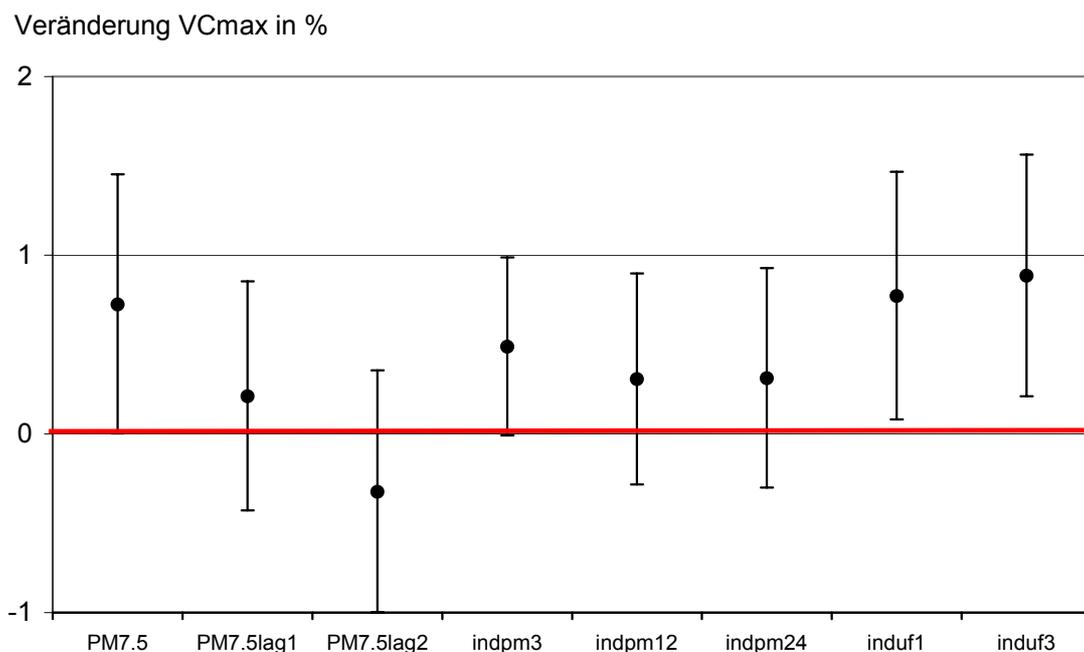


Abbildung 11: Prozentuale Veränderungen von VCmax und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

Atemwegswiderstand (Rtot und sRtot):

Aus Abbildung 12 kann man die Beziehung der prozentualen Veränderung der Mittelwerte des totalen Atemwegswiderstandes bei steigenden Konzentrationen der Fraktionen PM2.5, PM10 und Ultrafeinstäuben ablesen.

Es ergibt sich für PM2.5lag2 (-3,5%, CI -6,3 / -0,6) und PM10lag2 (-3,3%, CI -6,2 / -0,4) jeweils eine signifikante Korrelation. Die Assoziation ist allerdings negativ, was als eine Verbesserung der Lungenfunktion (durch erniedrigten Atemwegswiderstand) bei erhöhten Partikelkonzentrationen zwei Tage vor der Messung zu werten ist. Alle anderen Berechnungen haben keine signifikanten oder konsistenten Ergebnisse gebracht.

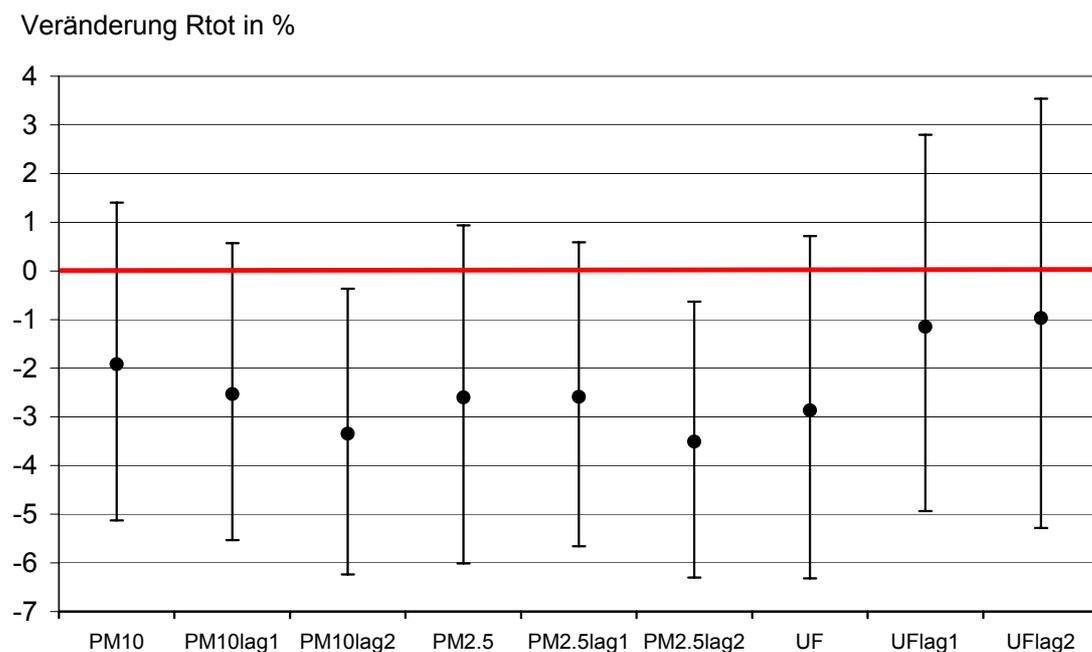


Abbildung 12: Prozentuale Veränderungen des Atemwegswiderstandes und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

Für sRtot ergeben sich ähnliche Zusammenhänge wie für Rtot (Abb. 13): PM2.5lag2 (-3,6%, CI -6,4 / -0,8) und PM10lag2 (-3,8%, CI -6,4 / -1,1) liefern jeweils signifikante Ergebnisse. Der Zusammenhang ist negativ, so dass auch hier ein Anstieg vom 5. auf das 95. Perzentil zwei Tage nach dem Inhalationsereignis mit einer Minderung des spezifischen Atemwegswiderstandes assoziiert ist.

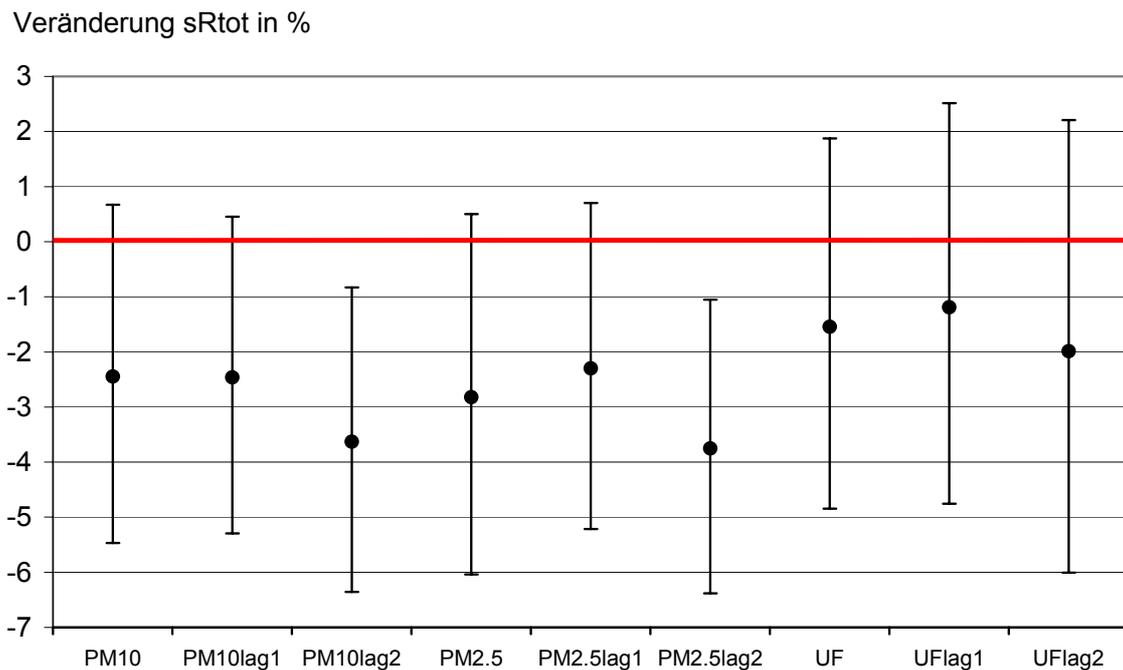


Abbildung 13: Prozentuale Veränderungen des spezifischen Atemwegswiderstandes und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil.

Intrathorakales Gasvolumen (ITGV):

Die Beziehung der prozentualen Veränderung des intrathorakalen Gasvolumens zu ansteigenden Ultrafeinstaubkonzentrationen, sowie zu den individuellen UF-Werten 1h, 3h, 12h und 24h vor den Messungen ist in Abbildung 14 aufgezeigt.

ITGV verändert sich positiv signifikant (1,5%, CI 0,1 / 3,0), wenn am selben Tag der Messung eine hohe UF-Exposition stattgefunden hat. Das bedeutet, ein Anstieg der Ultrafeinstäube im umweltrelevanten Bereich (5. auf 95. Perzentil) ist mit einer Vergrößerung des ITGV assoziiert. Zwei Tage nach der Exposition ist eine negative Assoziation zu verzeichnen, allerdings besteht hierfür keine Signifikanz.

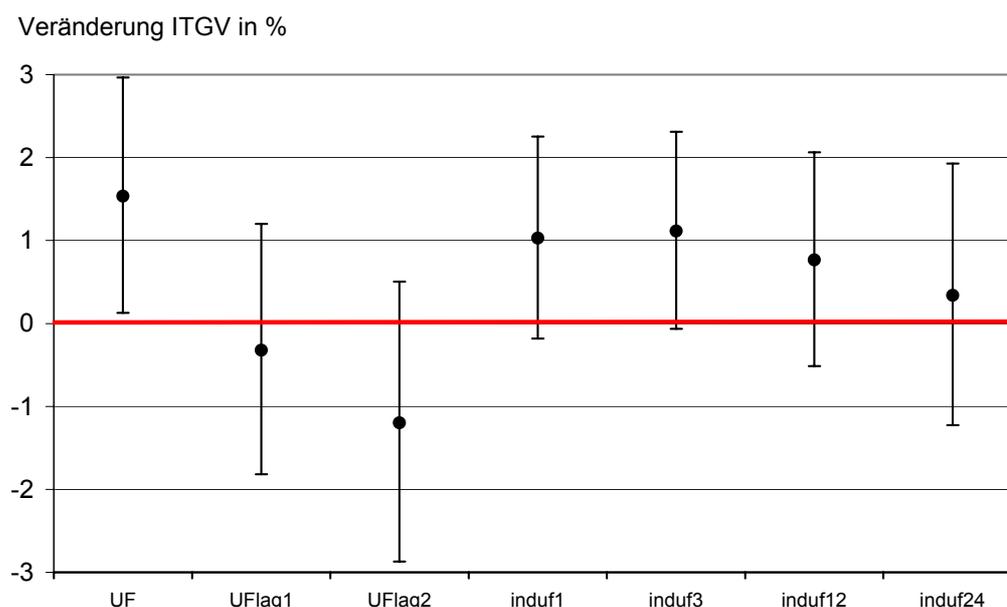


Abbildung 14: Prozentuale Veränderungen des intrathorakalen Gasvolumens ITGV und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil.

Für die anderen Feinstaubkonzentrationen PM2.5, PM7.5 und PM10 und ihre jeweiligen lag-Berechnungen ergeben sich keine signifikanten und schlüssigen Ergebnisse.

Expiratorischer Spitzenfluss (PEF):

In Abbildung 15 ist das Verhältnis der prozentualen Veränderung des expiratorischen Spitzenflusses PEF bei erhöhten Konzentrationen der Fraktionen PM2.5, PM7.5 und PM10 ersichtlich.

Hier ergeben sich insgesamt keine signifikanten Ergebnisse, es ist lediglich ein Trend erkennbar: alle drei Partikelgrößen sind mit einer leichten Verschlechterung des expiratorischen Atemspitzenflusses assoziiert, wenn zwei Tage zuvor eine hohe Partikelexposition stattgefunden hat. Für PM2.5 ergibt sich dann bei lag2 eine prozentuale Veränderung von -0,8%, für PM7.5 eine Veränderung von -0,4% und für PM10 -0,8%.

Veränderung PEF in %

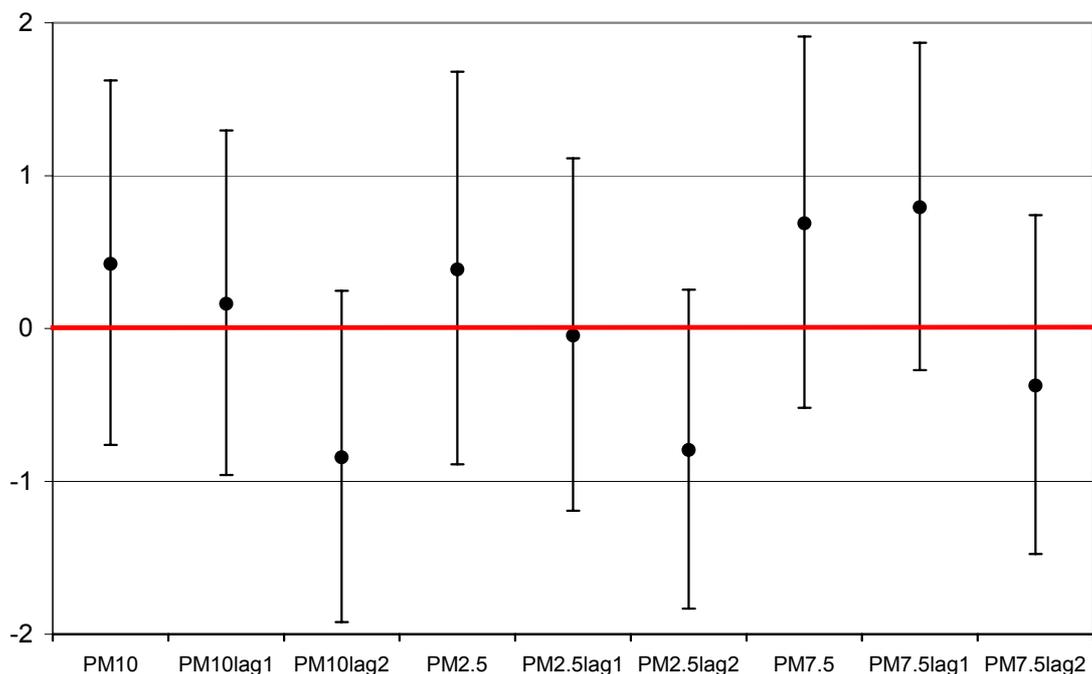


Abbildung 15: Prozentuale Veränderungen des expiratorischen Spitzenflusses PEF und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

Einsekundenkapazität (FEV1):

Die funktionelle Einsekundenkapazität FEV verändert sich insgesamt positiv, allerdings nicht signifikant, je länger die Exposition mit Ultrafeinstaubteilchen zurückliegt. Der größte Effekt ist bei UFlag2 zu verzeichnen: hier verbessert sich FEV1 um 0,9% bei einem Anstieg der Ultrafeinstaubkonzentration vom 5. auf das 95. Perzentil (Abb. 16).

Die prozentuale Veränderung von FEV1 in Abhängigkeit zu den individuell berechneten Mittelwerten von UF ergibt bei allen einen geringen negativen, nicht signifikanten Zusammenhang. Bei der Betrachtung der einzelnen Expositionszeitpunkte (1 h, 3 h, 12 h oder 24 h vor Messtermin), kann man kaum Unterschiede bei den prozentualen Veränderungen von FEV1 feststellen.

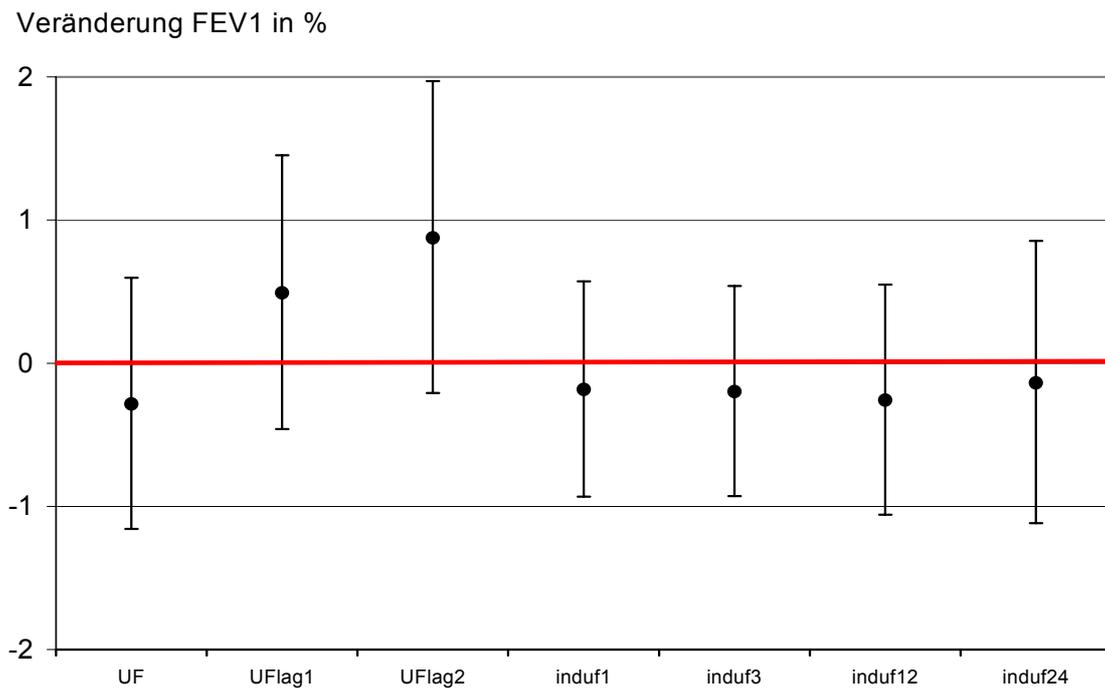


Abbildung 16: Prozentuale Veränderungen der Einsekundenkapazität FEV1 und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

Für die größeren Teilchen PM10 und PM2.5 (Abb. 17) ergibt sich jeweils ein positiver Zusammenhang in Bezug zur Inhalation der Partikel einen Tag vor der Lungenfunktionsmessung. Die prozentuale Veränderung von FEV1 in Bezug auf PM2.5lag1 beträgt 0,7% (CI $-0,1 / 1,5$), die in Bezug auf PM10lag1 beträgt 0,6% (CI $-0,2 / 1,4$). Die Ergebnisse sind für PM2.5lag1 mit $p=0,08$ und für PM10lag1 mit $p=0,12$ nicht signifikant.

Für die individuell berechneten Mittelwerte von PM10 ergibt sich insgesamt ein positiver, aber nicht signifikanter Zusammenhang.

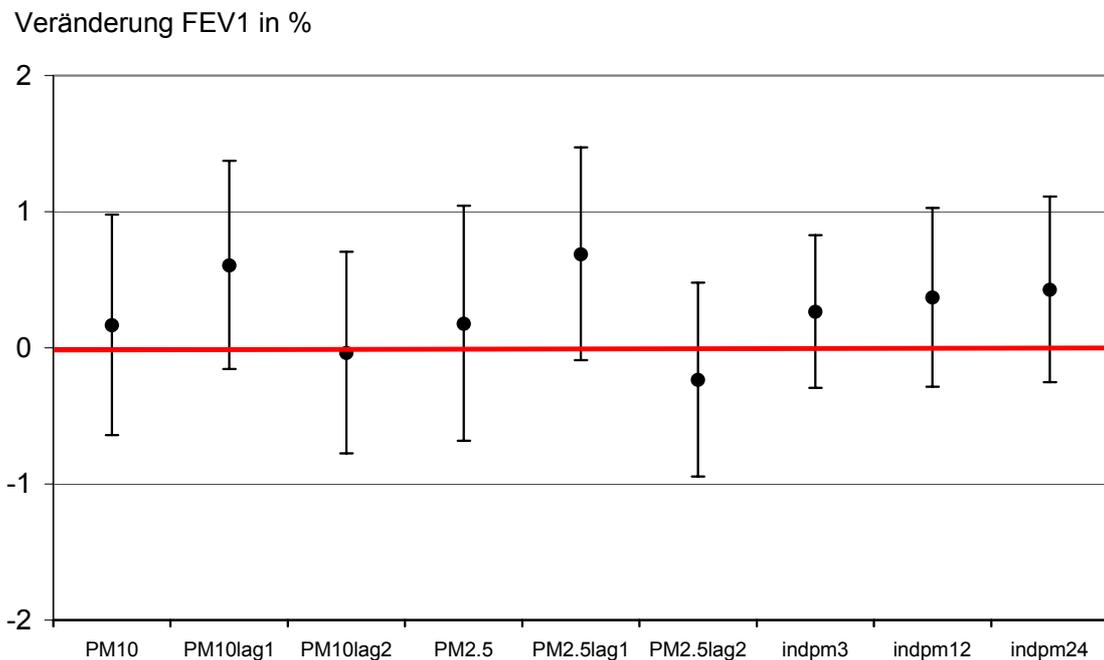


Abbildung 17: Prozentuale Veränderungen der Einsekundenkapazität FEV1 und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

Maximaler expiratorischer Fluss bei 25, 50 und 75 % der Vitalkapazität (MEF25, MEF50, MEF75):

Abbildung 18 belegt die prozentualen Veränderungen des maximalen expiratorischen Flusses bei 75% der funktionellen Vitalkapazität bei erhöhten Partikelkonzentrationen PM2.5, PM10 und Ultrafeinstäuben.

Positive Signifikanz besteht hier bei UFlag2 mit einer Veränderung von MEF75 von 2,7% (CI 0,1 / 5,3). Das heißt, wenn die Exposition zwei Tage zurückliegt, zeigt sich bei Ansteigen der Ultrafeinstaubteilchen vom 5. auf das 95. Perzentil eine Verbesserung des mittleren expiratorischen Flusses bei 75% der funktionellen Vitalkapazität. Bezüglich UFlag1 besteht ebenfalls ein positiver, allerdings nicht signifikanter Zusammenhang zu MEF75. Die prozentuale Veränderung beträgt hier 1,2% (CI - 1,1 / 3,5). Auch die Assoziationen PM2.5lag1 (1,2% CI -0,7 / 3,1) und PM10lag1 (1%, CI - 1,0 / 2,7) sind nicht signifikant.

Veränderung MEF75 in %

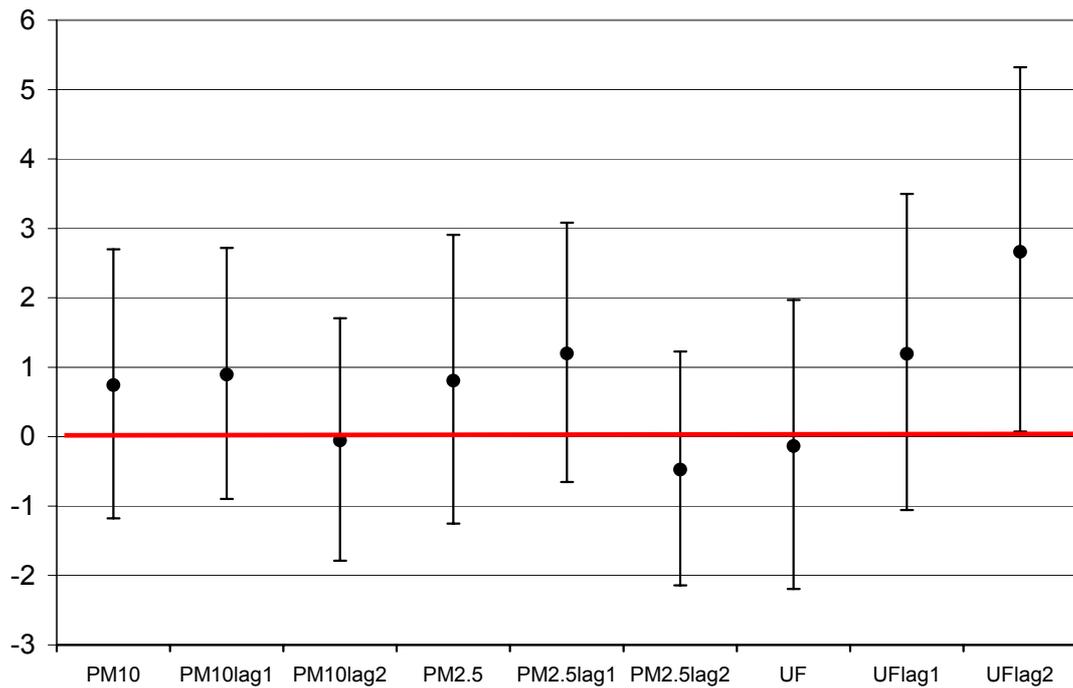


Abbildung 18: Prozentuale Veränderungen von MEF75 und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

Veränderung MEF50 in %

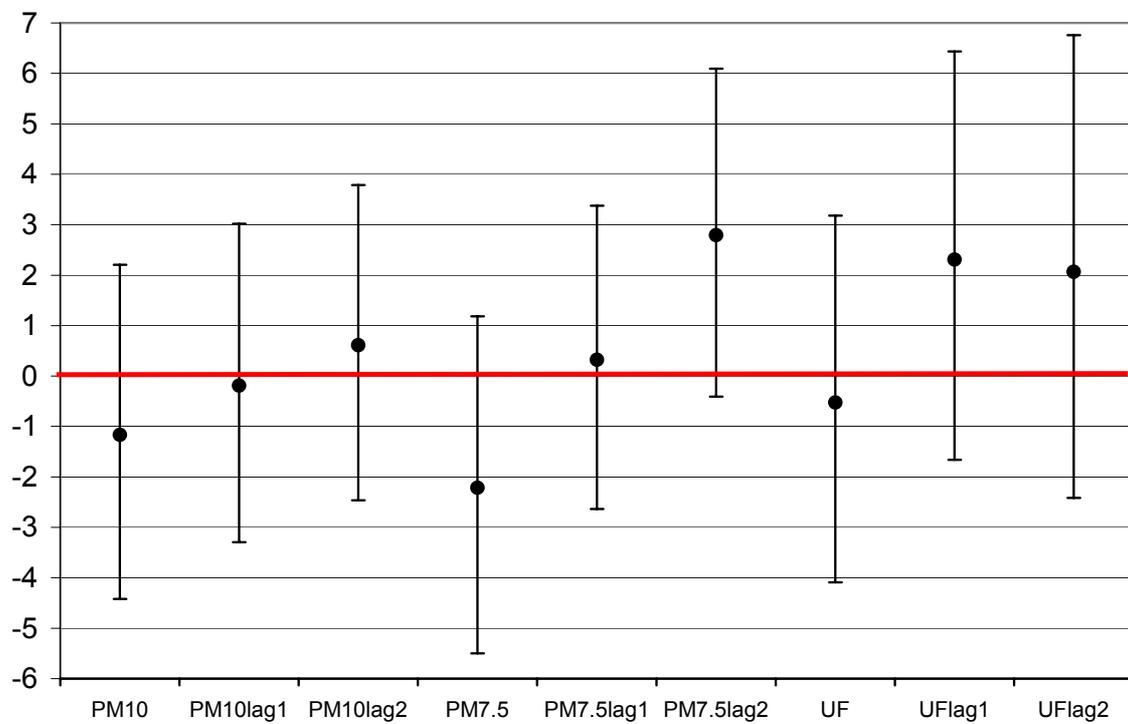


Abbildung 19: Prozentuale Veränderungen von MEF50 und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

In Abbildung 19 sind die prozentualen Veränderungen des mittleren expiratorischen Flusses bei 50 % der Vitalkapazität bei erhöhten Konzentrationen der Fraktionen PM10, PM7.5 und der Ultrafeinstäube dargestellt.

Es ergaben sich insgesamt keine signifikanten Ergebnisse. Bei einer Exposition mit ansteigenden PM7.5-Konzentrationen kann man lediglich trendmäßig erkennen, dass dies zu einer prozentualen Veränderung von -2,2% (CI -5,5 / 1,2) von MEF50 führt, wenn die Exposition am selben Tag stattgefunden hat. Einen Tag nach Exposition zeigt sich eine Veränderung von 0,3% (CI -2,6 / 3,4) und zwei Tage nach Exposition eine prozentuale Veränderung von 2,8% (CI -0,4 / 6,1).

Eine ähnliche Tendenz ergibt sich für PM10, auch hier sind die Ergebnisse nicht signifikant: eine Partikelinhalation am selben Tag der Messung führt zu einer prozentualen Veränderung von -1,2% (CI -4,4 / 2,2), ein und zwei Tage darauf führt dies jeweils kaum zu einer Veränderung (lag1: -0,2%, CI -3,3 / 3,0; lag2: -0,6%, CI -2,5 / 3,8). MEF50 verändert sich jeweils positiv nicht signifikant, wenn ein Tag nach der Messung (2,3%, CI -1,7 / 6,4) und zwei Tage nach der Messung (2,1%, CI -2,4 / 6,8) die Ultrafeinstaubexposition stattgefunden hat.

Abbildung 20 beschreibt die prozentuale Veränderung des mittleren expiratorischen Flusses bei 25% der Vitalkapazität bei erhöhten Partikelkonzentrationen der Fraktionen PM2.5, UF und der individuell berechneten Mittelwerte von UF.

Tendenziell erkennt man, dass die prozentuale Veränderung von MEF25 immer größer wird, je weiter die Staubexposition vom Messzeitpunkt entfernt liegt. Für PM2.5lag2 bedeutet dies eine Veränderung von 2,8% (CI -2,0 / 7,9), für UF_{lag2} eine Veränderung von 3% (CI -4,2 / 10,9). Auch bei PM10 (hier nicht abgebildet) kann man diesen Trend erkennen (3,1%, CI -1,9 / 8,4 bei PM10_{lag2}). Alle Ergebnisse waren allerdings nicht signifikant.

Für Ultrafeinstäube zeigt sich eine gegenläufige Tendenz: je weiter der Expositionszeitpunkt von der Lungenfunktionsmessung entfernt liegt, desto negativer verändert sich MEF25 bei erhöhten Partikelkonzentrationen. Auch hier sind die Ergebnisse aber nicht signifikant.

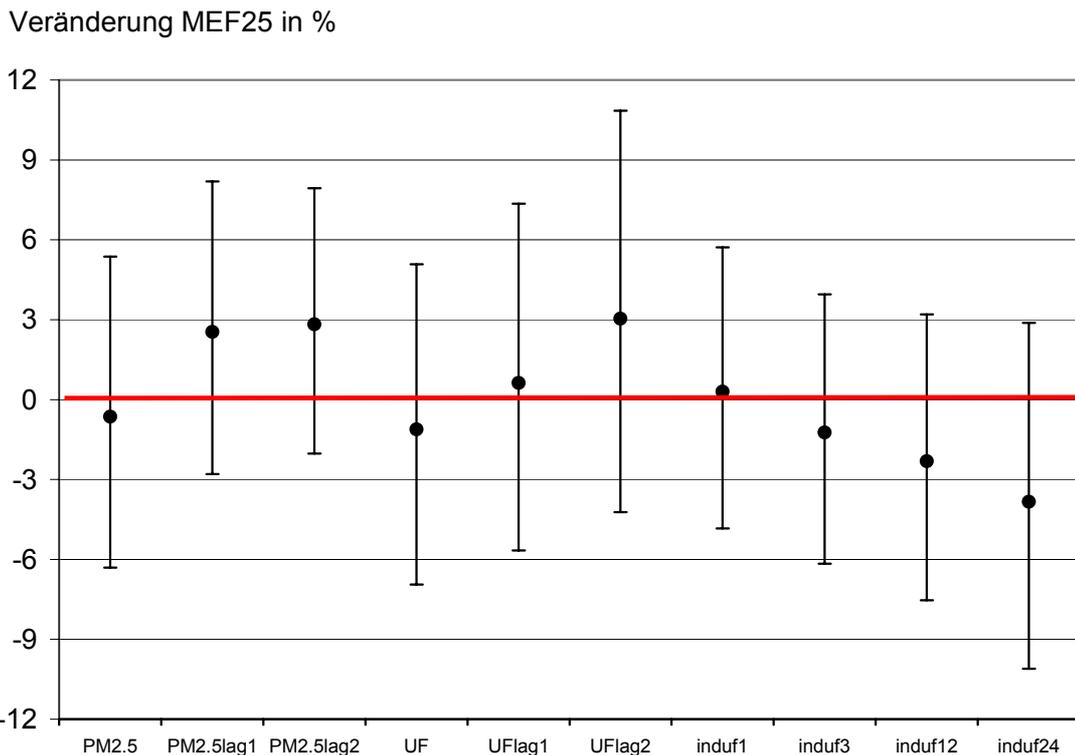


Abbildung 20: Prozentuale Veränderungen von MEF25 und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

3.3.2 Korrelation Lungenfunktion – PET

Abbildung 21 zeigt schließlich den Zusammenhang zwischen ansteigenden Werten der gefühlten Temperatur PET vom 5. auf das 95. Perzentil und den Lungenfunktionsparametern Vcmax, FEV1, PEF und sRtot.

Bei ansteigenden PET-Werten ergibt sich für die Vitalkapazität und das funktionelle expiratorische Volumen jeweils ein positiv signifikanter Zusammenhang. VCmax zeigt eine prozentuale Veränderung von 2,4% (CI 1,0 / 3,8), FEV1 eine Veränderung von 1,7% (CI 0,1 / 3,3), wenn PET um 30,5°C ansteigt. PEF erfährt hierbei eine nicht signifikante Abweichung von 0,9% (CI 1,5 / 3,2). Für sRtot ergibt sich eine deutlich negativ signifikante Assoziation: ein Steigen der gefühlten Temperatur verändert den spezifischen Atemwegswiderstand um -14,7% (CI 19,5 / -9,2). Dies bedeutet, je höher die Temperatur ist, desto besser wird die Lungenfunktion.

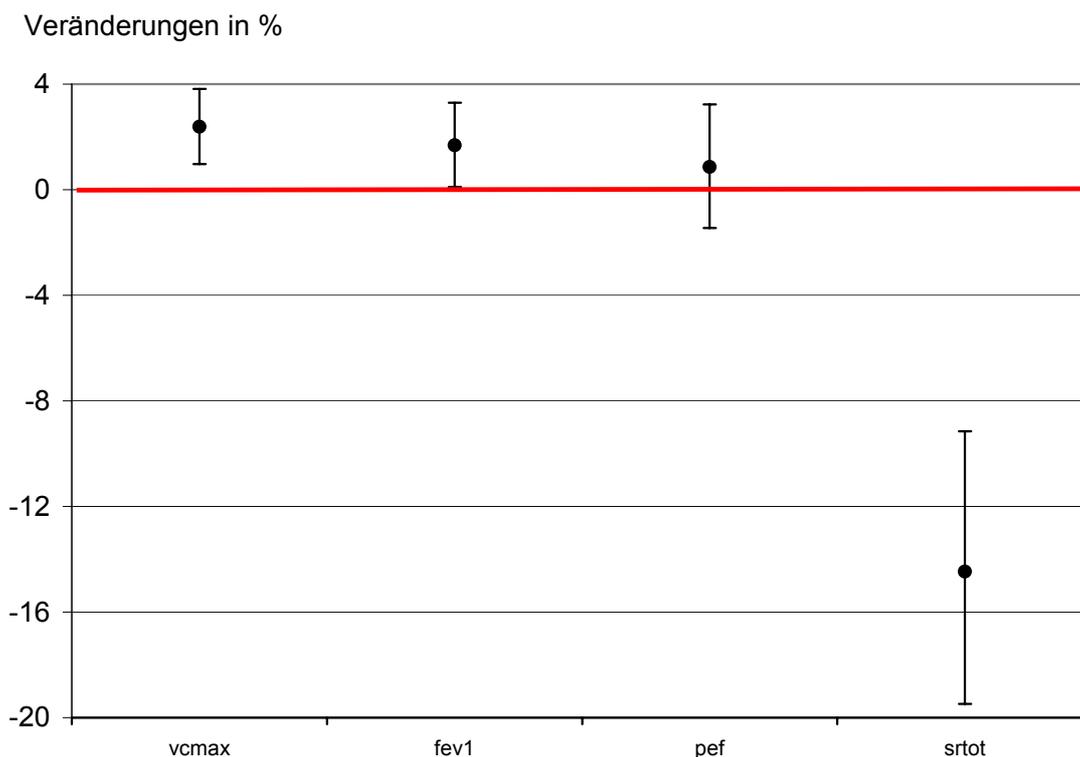


Abbildung 21: Prozentuale Veränderungen der Lungenfunktionsparameter VCmax, FEV1, PEF und sRtot und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der physiologisch äquivalenten Temperatur vom 5. auf das 95. Perzentil

3.4 Herzfrequenzvariabilität

Insgesamt wurden über den gesamten Messzeitraum 921 EKG-Ableitungen vorgenommen. 51 EKG Messungen mussten aus der Analyse eliminiert werden, da einige Probanden Medikamente einnahmen, die die Herzfrequenzvariabilität beeinflussen. Vier der Senioren konnten an den EKG-Messungen aufgrund von Marcumartherapie und Herzrhythmusstörungen nicht teilnehmen. Im Mittel wurden an den verbleibenden 48 Probanden je 18 EKG abgeleitet.

3.4.1 Korrelation Time domain Parameter der HRV – Partikelkonzentration

Eine Möglichkeit zur Quantifizierung der Herzfrequenzvariabilität ist die Bestimmung der Hilfsgrößen im Zeitbereich. Diese sind die Herzfrequenz, die

Standardabweichung (SDNN), die Standardabweichung der fünf-Minuten Mittelwerte (SDANN) und das quadratische Mittel aufeinanderfolgender Differenzen (RMSSD). Weiterhin PNN50, der den Prozentanteil der RR-Intervalle ermittelt, die sich um 50 ms vom vorangehenden Schlag unterscheiden.

Herzfrequenz:

In Abbildung 22 und 23 sind die prozentualen Veränderungen der Herzfrequenz bei steigenden Partikelkonzentrationen der Fraktionen PM10, PM7.5, PM2.5 und der Ultrafeinstäube mit ihren individuell berechneten Mittelwerten nach 1, 3, 12 und 24 Stunden dargestellt. Für die Herzfrequenz ergibt sich jeweils eine negative, nicht signifikante Assoziation, wenn die Staubexposition mit der Fraktion PM10, PM7.5 und PM2.5 jeweils zwei Tage vor der EKG-Messung stattgefunden hat. Bei PM10lag2 bedeutet dies eine Veränderung der Herzfrequenz von -1% (CI $-2,4 / 0,4$), bei PM7.5lag2 eine Veränderung von $-0,6\%$ (CI $-2,4 / 1,3$) und bei PM2.5lag2 eine Veränderung von -1% (CI $-2,4 / 0,4$).

Betrachtet man die Beziehung zwischen ansteigenden PM2.5- und PM7.5-Konzentrationen und der prozentualen Veränderung der Herzfrequenz mit der Partikelinhalation des jeweils selben Tages, so zeigt sich für PM2.5 ein Anstieg der Herzfrequenz um $0,8\%$ (CI $-1,7 / 3,3$), für PM7.5 ein Abfall um $-0,9\%$ (CI $-3,3 / 1,5$). Die Abweichungen sind sehr gering und nicht signifikant. Bei PM7.5lag1 ergibt sich eine positive, ebenfalls nicht signifikante Assoziation zur Herzfrequenz mit einer Veränderung von $0,8\%$ (CI $-0,8 / 2,4$).

Auch in Abbildung 23 ergeben sich lediglich geringe, trendmäßige Resultate, die insgesamt keine Signifikanz aufweisen: bei ansteigenden UF-Konzentrationen zeigt sich am selben Tag der Herzfrequenzableitung eine Veränderung von $0,4\%$ (CI $-0,8 / 2,4$), am nächsten Tag eine Veränderung (UFlag1) von $0,7\%$ (CI $-1,4 / 2,8$) und zwei Tage darauf (UFlag2) eine Veränderung von $-0,2\%$ (CI $-2,7 / 2,4$). Die Herzfrequenz erfährt in Abhängigkeit von ansteigenden individuell berechneten Mittelwerten der Ultrafeinstaubfraktion, eine stetige leichte Zunahme je

mehr Stunden die Exposition zurückliegt: nach drei Stunden $-0,5\%$, nach 12 Stunden $0,4\%$ und nach 24 Stunden $0,8\%$. Jedoch besteht auch hierfür keine Signifikanz.

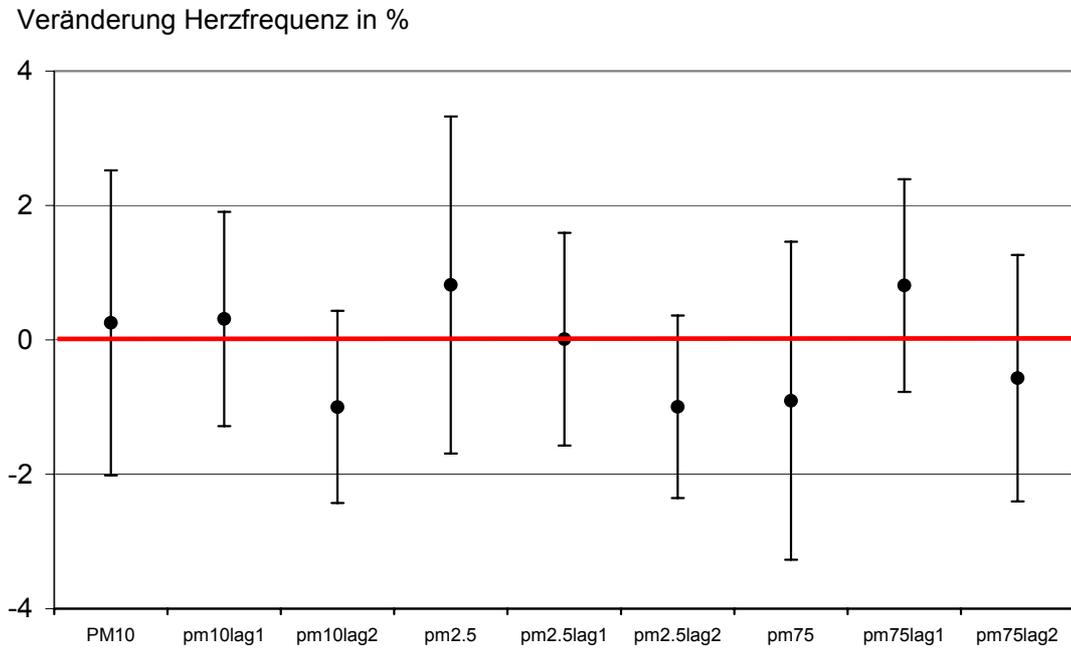


Abbildung 22: Prozentuale Veränderungen der Herzfrequenz und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der Stäube PM10, PM2.5 und PM7.5 vom 5. auf das 95. Perzentil

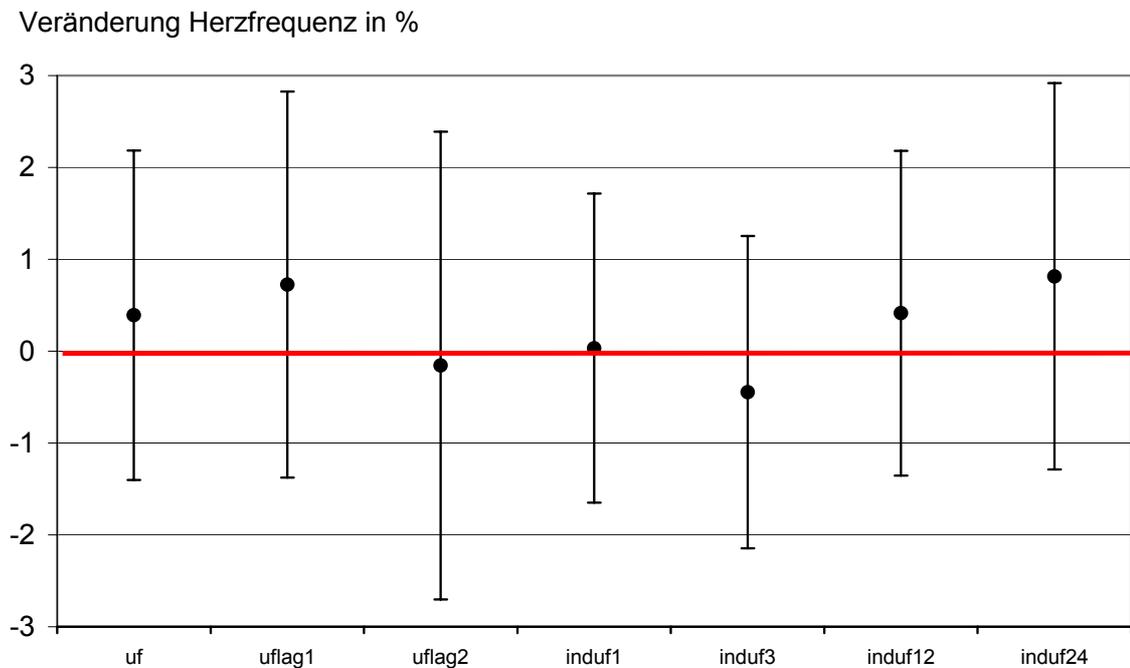


Abbildung 23: Prozentuale Veränderungen der Herzfrequenz und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der Ultrafeinstäube vom 5. auf das 95. Perzentil

Standardabweichung (SDNN):

Die Beziehung der prozentualen Veränderung der Mittelwerte der Standardabweichung der Herzfrequenz (SDNN) bei erhöhten Konzentrationen der Ultrafeinstaubpartikel ist aus Abbildung 24 zu ersehen.

Es ergibt sich für UFlag2 eine grenzwertig positiv signifikante Korrelation ($p=0,054$). Das bedeutet, dass sich SDNN bei ansteigenden Ultrafeinstaubkonzentrationen vom 5. auf das 95. Perzentil um 9,1% (CI 0,1 / 19,2) verändert, wenn die Partikelexposition zwei Tage vor der EKG-Ableitung stattgefunden hat. Die Messung am selben Tag der Exposition bringt eine prozentuale Veränderung von 1,9% (CI -4,4 / 8,7) mit sich, die Messung am Tag danach nur eine geringe Veränderung von 0,5% (CI -6,7 / 8,3). Die Ergebnisse sind nicht signifikant.

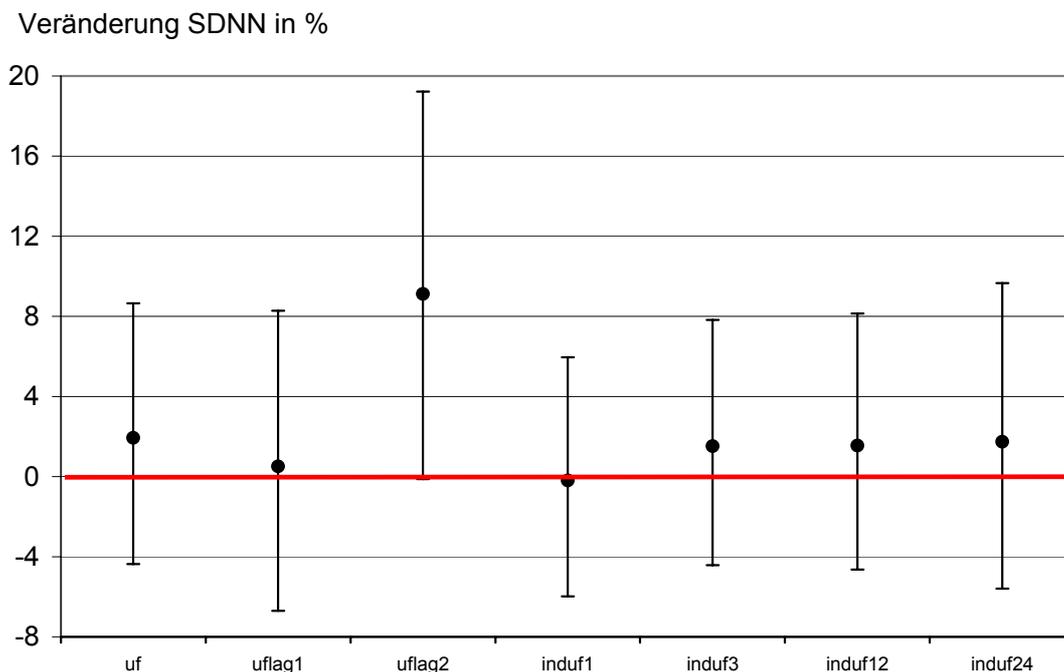


Abbildung 24: Prozentuale Veränderungen von SDNN und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der Ultrafeinstäube vom 5. auf das 95. Perzentil

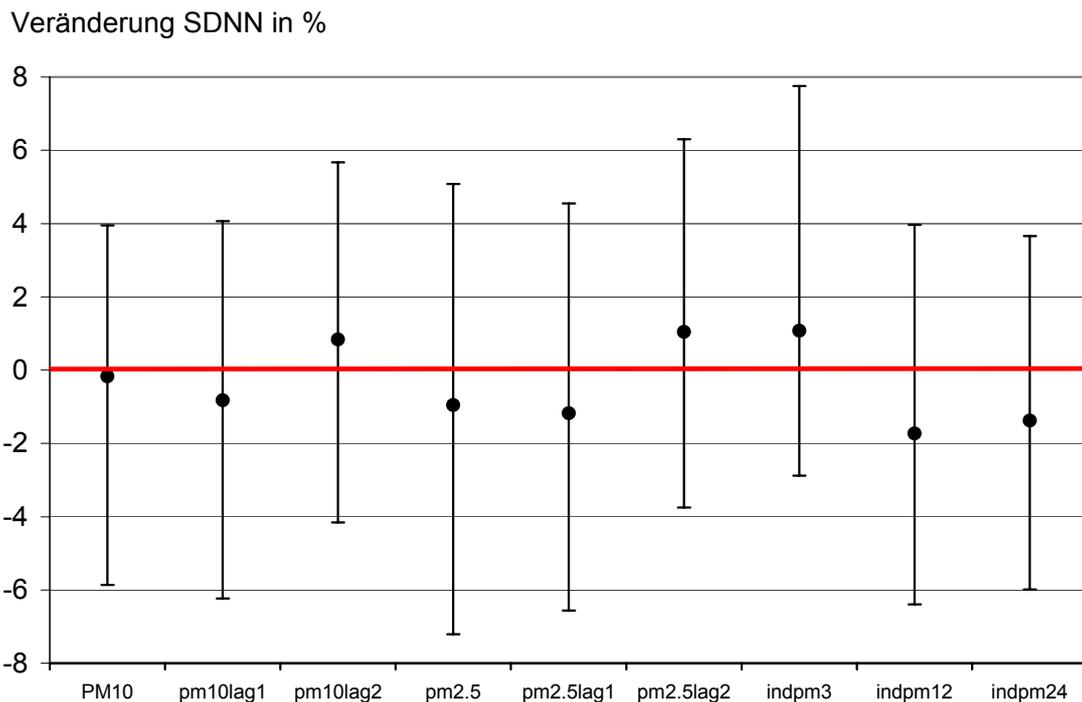


Abbildung 25: Prozentuale Veränderungen von SDNN und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der Partikelkonzentrationen PM10 und PM2.5 vom 5. auf das 95. Perzentil

Die prozentualen Veränderungen bei erhöhten individuell berechneten Mittelwerten der UF-Fraktion 1, 3, 12 und 24h vor der Messung zeigen keine relevanten und signifikanten Ergebnisse. Auch für die Gruppe PM10 und PM2.5 sowie und für die individuell errechneten Mittelwerte von PM10 (Abb. 25) ergeben sich jeweils keine signifikanten und kohärenten Resultate.

Standardabweichung der 5-Minuten Mittelwerte (SDANN):

Auch in den Zusammenhängen mit den prozentualen Veränderungen der Mittelwerte von SDANN bei erhöhten PM2.5-, PM10- und UF-Konzentrationen kann man lediglich Trends erkennen (Abb. 26 und 27). Die Ergebnisse sind insgesamt nicht signifikant.

Wenn die Exposition mit UF-Partikeln am selben Tag der EKG-Messung stattfindet, verändert sich SDANN um -3,2% (CI -25,5 / 25,7). Je länger die Exposition zurückliegt, desto positiver wird die prozentuale Veränderung von SDANN: bei

UFlag1 bedeutet dies, dass SDANN um 15% (CI -15,5 / 56,3) ansteigt; bei UFlag2 steigt SDANN um 39,7% (CI -3,7 / 102,7) an.

Auch für die individuell errechneten Mittelwerte von UF ergeben sich tendenziell zunehmend ansteigende positive Korrelationen, je mehr Stunden die Exposition zurückliegt (induf1: 1,6%; induf3: 3,7%; induf12: 11%; induf24: 18%). Bezüglich der größeren Partikel, PM10 und PM2.5 und ihrer individuell errechneten Mittelwerte kann man keine schlüssigen Zusammenhänge erkennen.

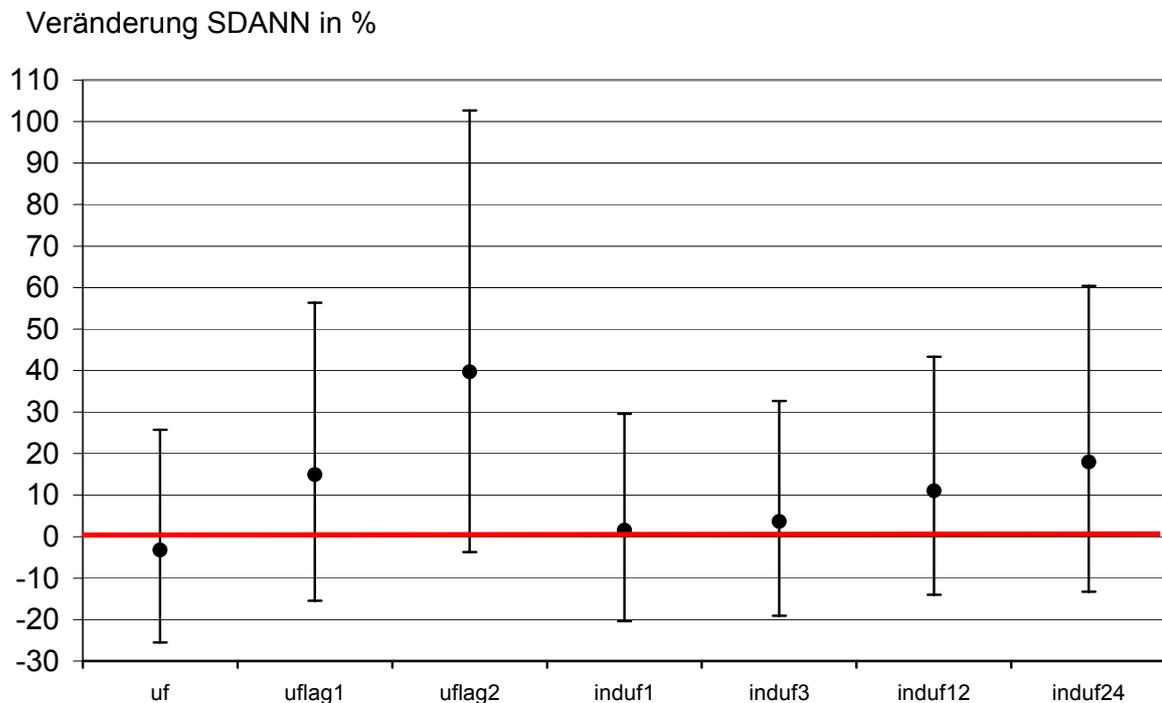


Abbildung 26: Prozentuale Veränderungen von SDANN und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der Ultrafeinstäube vom 5. auf das 95. Perzentil

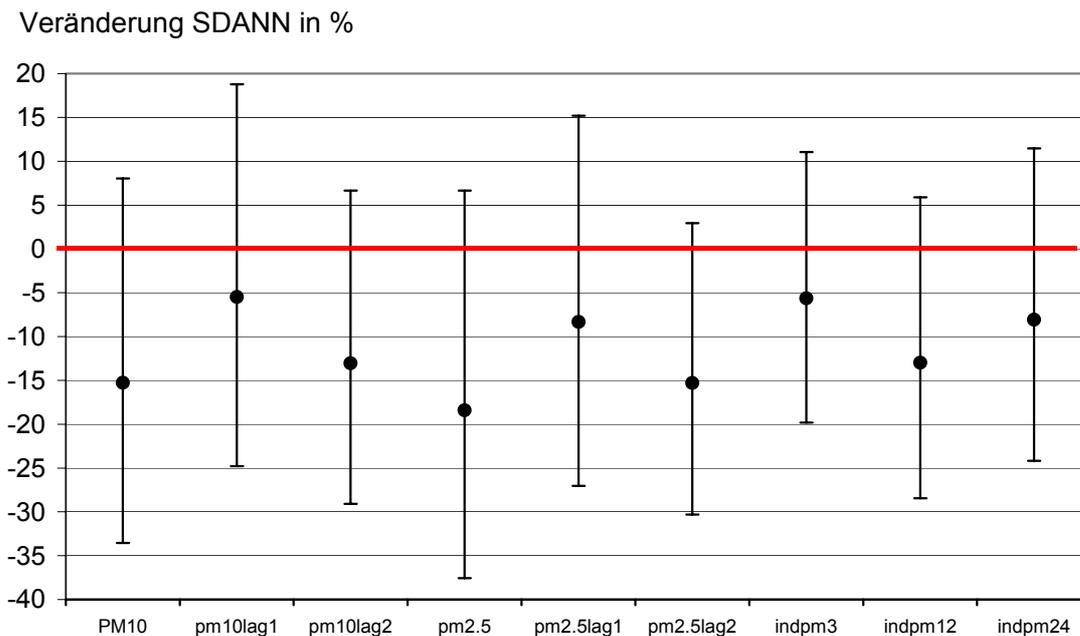


Abbildung 27: Prozentuale Veränderungen von SDANN und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der Stäube PM10 und PM2.5 vom 5. auf das 95. Perzentil

Quadratisches Mittel aufeinanderfolgender Differenzen (RMSSD):

Abbildung 28 zeigt ansteigende Ultrafeinstaubkonzentrationen und erhöhte individuell berechnete Mittelwerte von UF für die letzten 1, 3, 12 und 24 h in Korrelation zu RMSSD. Es erfährt eine negative, nicht signifikante prozentuale Veränderung von $-6,2\%$ (CI $-14,2 / 2,6$), wenn die Messung einen Tag nach der Exposition mit UF-Stäuben erfolgt ist. Die RMSSD-Ableitung am gleichen Tag und zwei Tage nach der UF-Inhalation ergeben jeweils keine nennenswerte Korrelation (UF: $1,1\%$; UF_{lag2}: $0,3\%$).

Betrachtet man die individuell berechneten Mittelwerte der Ultrafeinstäube, sieht man, dass sich auch hier eine negative, nicht signifikante prozentuale Abweichung von -4% ergibt, wenn die Exposition 24 Stunden vor der Messung stattgefunden hat. Innerhalb der ersten 12 Stunden nach Exposition ist zu erkennen, dass sich drei Stunden nach Staubinhalation eine positive, nicht signifikante Korrelation ergibt. RMSSD verändert sich hier um 3% (CI $-4,2 / 10,7$).

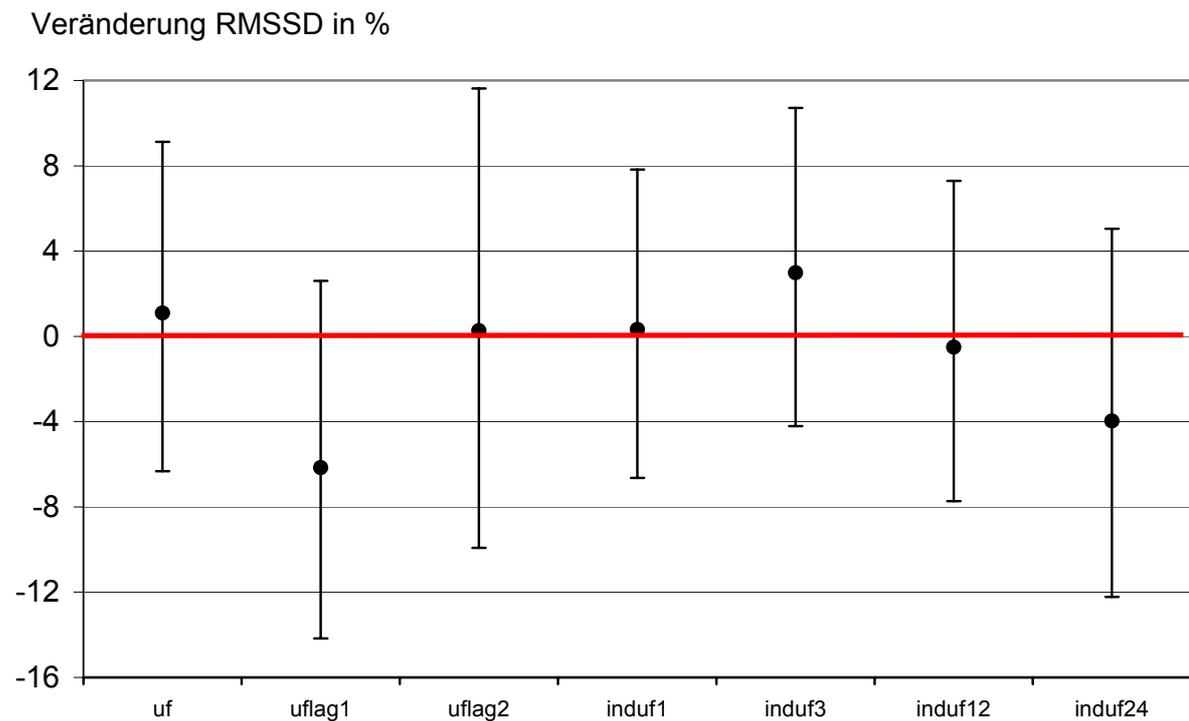


Abbildung 28: Prozentuale Veränderungen von RMSSD und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

Für die anderen Partikelfractionen PM_{2.5}, PM_{7.5}, PM₁₀ und ihre individuell errechneten Mittelwerte zeigten sich keine relevanten Assoziationen.

Intervallprozentsatz (PNN50):

Zusammenhänge zwischen der prozentualen Veränderung von PNN50 unter erhöhten Ultrafeinstaubkonzentrationen und erhöhten individuell berechneten Mittelwerten der UF-Fraktion für die letzten 1, 3, 12 und 24 Stunden vor dem Messtermin verdeutlicht Abbildung 29.

Hat das Inhalationsereignis zwei Tage vor der EKG-Ableitung stattgefunden (UFlag2), kommt es zu einer Veränderung von PNN50 um 42,6% (CI -19,7 / 153,1).

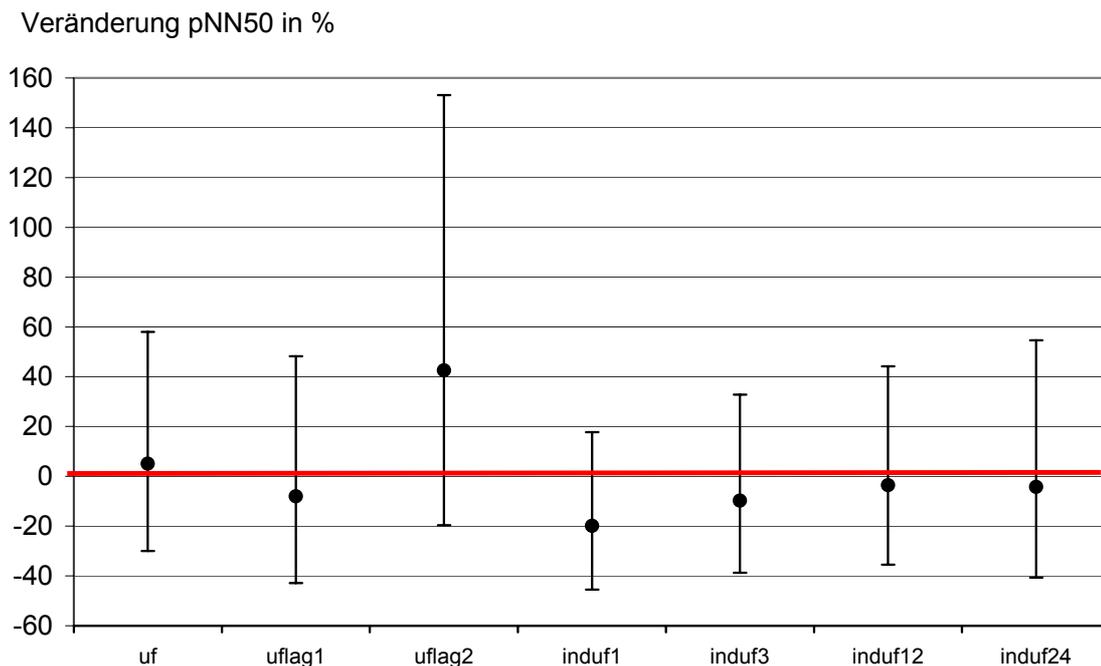


Abbildung 29: Prozentuale Veränderungen von PNN50 und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

Die individuell berechneten Mittelwerte von Ultrafeinstaub für die letzten Stunden vor dem Messtermin zeigen für PNN50 eine Stunde nach Partikeleinatmung eine Änderung von $-19,9\%$ (CI $-45,5 / 17,2$), drei Stunden danach eine Änderung von $-9,8\%$ (CI $-38,7 / 32,9$). 12 Stunden ($-3,4\%$ (CI $-35,5 / 44,2$) und 24 Stunden danach ($-4,2\%$; CI $40,7 / 54,6$) sieht man lediglich eine geringe Abweichung. Alle Ergebnisse weisen keine Signifikanz auf. Für die anderen Partikelfraktionen PM_{2.5}, PM_{7.5}, PM₁₀ und die individuell berechneten Mittelwerte von PM₁₀ ergeben sich ebenfalls keine relevanten Ergebnisse.

3.4.2 Korrelation Frequency-Domain Parameter – Partikelkonzentration

Für die Analyse im Frequenzbereich werden folgende, für die klinische Aussagekraft relevanteste Kenngrößen vorgestellt: Low frequency (LF), als Ausdruck für niederfrequente sympathische Einflüsse; High frequency (HF), als Ausdruck für hochfrequente vagale Einflüsse und der Quotient aus LF und HF (LF/HF), als

Ausdruck für den Tonus des vegetativen Nervensystems. Hat der Quotient einen kleinen Wert entspricht dies einem Überwiegen des Parasympathikus, ist der Quotient groß, ist dies Ausdruck von sympathischer Aktivität.

Die übrigen Parameter der frequency-domain (hrv.triangular, Total Power, Ultra-low Frequency, Very-low Frequency, Power.la, hrh.mdm) sind mit ausgewertet worden, zeigen aber in Abhängigkeit zu den jeweiligen Expositionsvariablen keine relevanten oder signifikanten Assoziationen.

Low Frequency (LF) und High Frequency (HF):

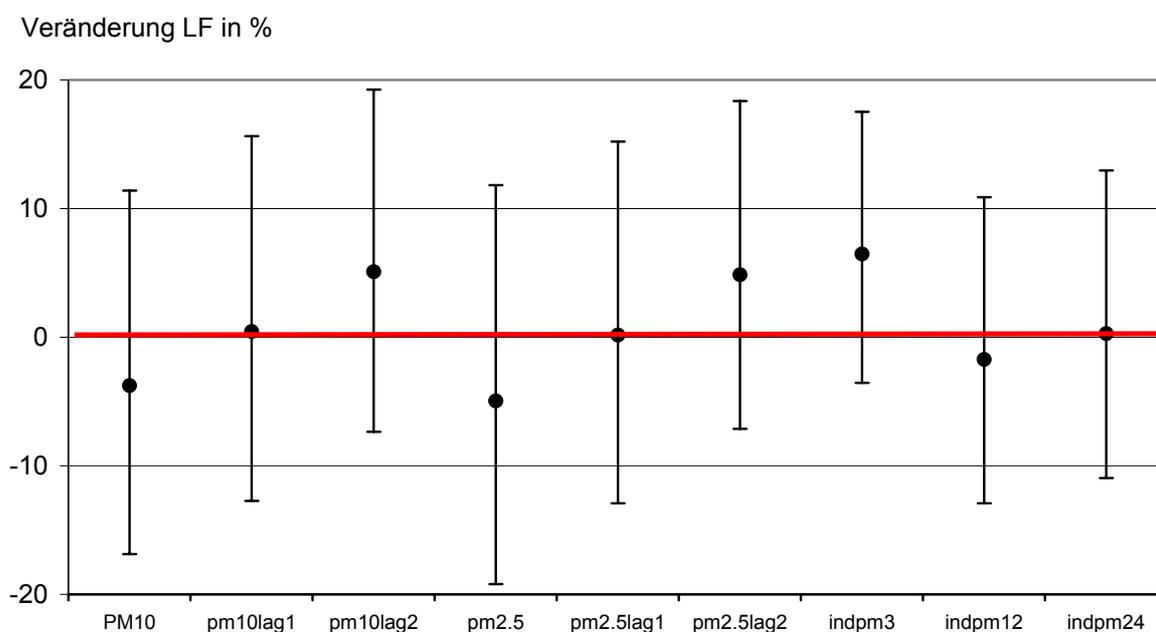


Abbildung 30: Prozentuale Veränderungen von LF und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der jeweiligen Staubfraktionen vom 5. auf das 95. Perzentil

Aus Abbildung 30 ist ersichtlich, dass eine aktuelle Inhalation sowohl von PM10-Partikeln (-3,8%, CI -16,9 / 11,4) als auch von PM2.5-Partikeln (-5%, CI -19,2 / 11,8) jeweils eine fast identische negative, nicht signifikante Assoziation zu LF aufweist. Zwei Tage nach dem Inhalationsereignis besteht bei beiden ein positiver, nicht signifikanter Zusammenhang: bei PM10lag2 steigt LF um 5,1% (CI -7,4 / 19,3), bei PM2.5lag2 um 4,8% (CI -7,1 / 18,4).

Ebenfalls keine signifikanten Assoziationen ergeben sich bei den übrigen Staubfraktionen PM7.5 und Ultrafeinstäuben. Auch lassen sich keine schlüssigen und signifikanten Effekte bei der Auswertung der Ergebnisse der High Frequency erkennen.

Quotient aus Low Frequency zu High Frequency (LF/HF):

Für alle in Abbildung 31 dargestellten Partikelfraktionen ergibt sich ein einheitlicher Zusammenhang: am selben Tag der Staubinhalation zeigt LF/HF eine negative Assoziation zu erhöhten Konzentrationen (PM10: -4,6% (CI -15,6 / 7,9); PM7.5: -3,6% (CI -15,2 / 9,5); PM2.5: -4,2% (CI -16,4 / 9,8)). Zwei Tage nach der Inhalation (lag2) zeigt der Quotient eine positive Assoziation (PM10: 4,2% (CI -6,2 / 15,7); PM7.5: 8,2% (CI -5,5 / 23,8); PM2.5: 2,1% (CI -7,8 / 13,1)). LF/HF ändert sich nur unwesentlich unter ansteigenden Partikelkonzentrationen bei der jeweiligen lag1-Berechnung.

Für die Ultrafeinstaubfraktion (Abb. 32), ist ein ähnlicher Trend wie bei den größeren Partikeln zu beobachten. Der Quotient zeigt bei UFlag1 die größte positive Assoziation mit 10,6% (CI 5,4 / 29,4). Ebenso verhält sich der Quotient bei Anstieg der individuell berechneten Mittelwerte von UF nach 24 Stunden mit einem Anstieg von 12,5% (CI -3,8 / 31,6). Jedoch weisen alle Ergebnisse keine statistische Signifikanz auf.

Veränderung von LF/HF in %

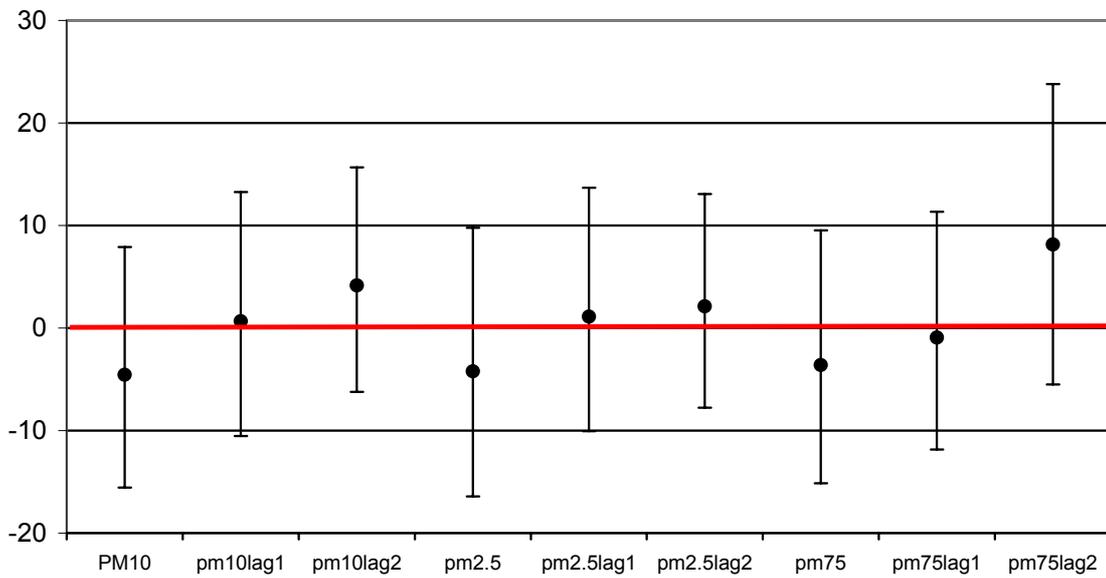


Abbildung 31: Prozentuale Veränderungen von LF/HF und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der Partikelkonzentrationen PM10, PM7.5 und PM2.5 vom 5. auf das 95. Perzentil

Veränderung von LF/HF in %

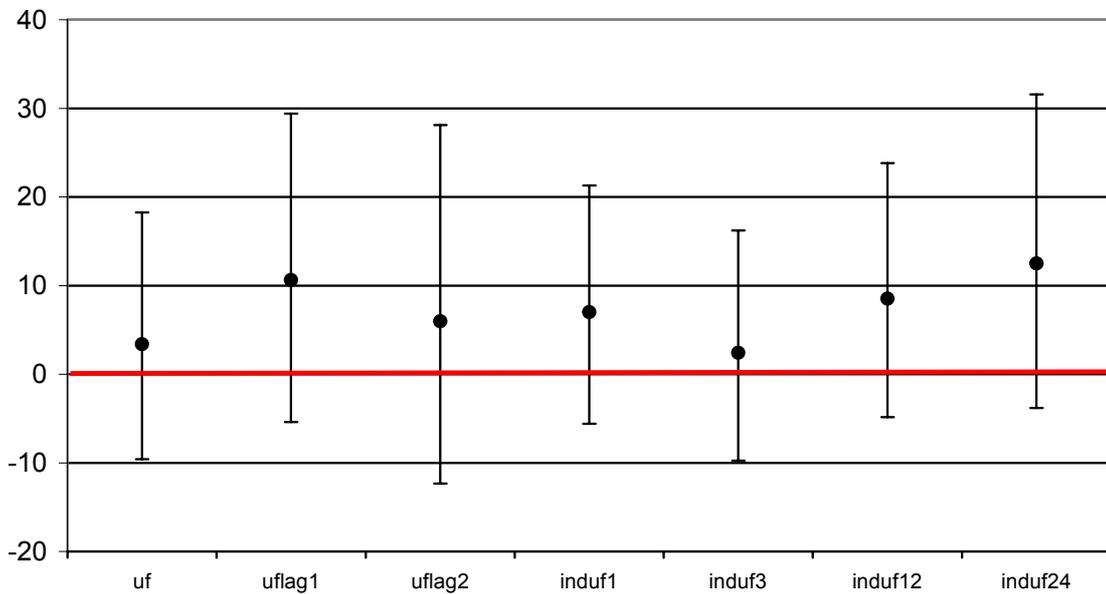


Abbildung 32: Prozentuale Veränderungen von LF/HF und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der Ultrafeinstaubkonzentrationen vom 5. auf das 95. Perzentil

3.4.3 Korrelation HRV-Parameter - PET

In Abbildung 33 sind alle HRV-Kenngrößen in Abhängigkeit von der gefühlten Temperatur PET aufgetragen. Im Gegensatz zu den Partikelvariablen ergeben sich hier nun deutlich klarere und vor allem signifikante Zusammenhänge.

Die mittlere Herzfrequenz ist positiv signifikant mit erhöhten PET-Werten assoziiert. Das heißt, mit Zunahme der gefühlten Temperatur, steigt auch die mittlere Herzfrequenz um 6,2% (CI 1,7 / 10,7). Für die Variablen SDNN (-12,2%; CI -22,0 / -1,2), RMSSD (-16,7%; CI -27,5 / -4,2), hrv.triangular (-12,4%; CI -21,1 / -2,8), total power (-25,6%; CI -42,2 / -4,1), VLF (-28,4%; CI -46,0 / -5,2) und HF (-33,3%; CI -50,3 / -10,5) ergeben sich jeweils negativ signifikante Zusammenhänge.

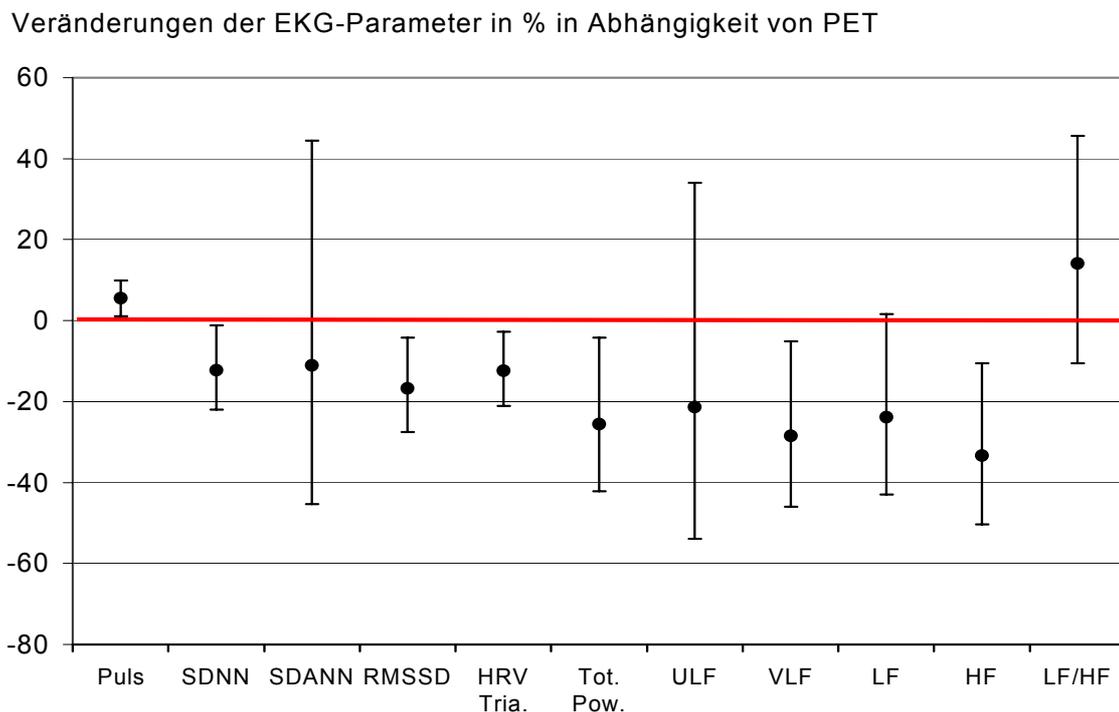


Abbildung 33: Prozentuale Veränderungen der EKG-Parameter und 95% Konfidenzintervalle bei einem Anstieg der physiologisch äquivalenten Temperatur vom 5. auf das 95. Perzentil

4 Diskussion

Seit vielen Jahren ist die zunehmende Luftverschmutzung, die nicht nur zu globalen Veränderungen unseres Lebensraumes führt, sondern auch einen bedeutenden Einfluss auf die Gesundheit des Menschen hat, ein brisantes umweltpolitisches Thema. Stäube stellen neben Schwefeldioxid und Ozon eine vermutete Risikokomponente in der Gruppe der luftverschmutzenden Stoffe dar.

Es existieren bereits zahlreiche Studien, die darauf hinweisen, dass ein Zusammenhang zwischen Perioden erhöhter Feinstaubkonzentrationen und kardiorespiratorischer und hämostaseologischer Komplikationen besteht, die zu vermehrtem Medikamentenkonsum, Krankenhausaufnahmen und Hausarzt-konsultationen führen. Neben erhöhter Morbidität nimmt auch die tägliche Mortalität zu. Sandström et al., 2003 sieht z. B. die chronisch obstruktive Bronchitis, die unter anderem durch langjährige Staubexposition verursacht sein kann (Herold et al., 2005), als das Krankheitsbild an, das bis zum Jahr 2020 zur fünfthäufigsten Erkrankung und zur dritthäufigsten Todesursache in der Bevölkerung zählen wird. Dai et al., 2004 fanden bei einem PM10- und PM2.5-Anstieg von jeweils $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ eine Zunahme der täglichen Sterblichkeit von 0,53% bzw. 0,85%.

4.1 Hypothetische Wirkungswege von Feinstaub

Neben anderen wichtigen Parametern, wie chemischen Oberflächeneigenschaften, Bioverfügbarkeit organischer Partikelkomponenten für die Interaktion mit Zellstrukturen, Wasser- oder Lipidlöslichkeit, ist es vor allem die Größe eines Partikels, die über Eliminierung oder schädliche Retention im Organismus entscheidet. Die zentrale Rolle spielt hierbei die Translokationsfähigkeit von Partikeln, die unter Umgehung der klassischen Clearance Prozesse auf unterschiedliche Arten inkorporiert werden (Oberdörster und Utell, 2002). Laut Oberdörster et al. (2004) sind UF-Partikel (1-100 nm) im gesamten Körper von Labortieren nachweisbar.

Weitgehend unbekannt sind jedoch die exakten Pathomechanismen, die zu einer Veränderung der kardiovaskulären und pulmonalen Endpunkte führen. Bisher basieren die Erkenntnisse größtenteils auf tierexperimentellen Untersuchungen (Elder et al., 2004). Folgende Möglichkeiten werden diskutiert:

Feinstäube, insbesondere Ultrafeinstäube werden bis tief in den Respirationstrakt inhaliert und befinden sich fein verteilt auf der Alveolarschleimhaut. Die Detektion der UF ist für Alveolarmakrophagen schwerer als für gröbere Partikel: laut Oberdörster 2004 zeigte sich in mehreren Studien an Ratten, denen man unterschiedlich große Stäube instilliert hat, dass nach 24 h 80% der groben Partikel (0,5-10 µm) und nur 20% der UF in der bronchoalveolären Lavage zu finden waren. Somit verweilen Stäube in der Lunge und können von hier ins Interstitium vordringen (Oberdörster et al., 2000). Das Lungenparenchym reagiert mit einer Entzündungsreaktion, die durch die Ausschüttung von Zytokinen aufrechterhalten wird (Gilmour et al., 2004). Dies kann insgesamt zu einer Verschlechterung der Lungenfunktion führen.

Eine kardiale Beeinflussung kann entweder über eine direkte Partikeldeposition im Herz erfolgen (Neas, 2001) oder indirekt über eine systemische Entzündungsreaktion, die durch ansteigende Fibrinkonzentrationen zu einer erhöhten Blutkoagulation und letztendlich zu kardialer Ischämie führt. (Seaton et al. 1995; Pekkanen et al. 1999, Schwartz 2001). Nemmar et al. (2004) berichten über ansteigende neutrophile Granulozyten, Histaminausschüttung und vermehrte Thrombozytenaggregation im Tierversuch nach endobronchialer Instillation von Diesel-Partikeln.

Indirekt kann die kardiale Beeinflussung auch über das autonome Nervensystem geschehen. Hierzu zeigten Stone und Godleski (1999) folgende denkbare Mechanismen: inhalierte Partikel erhöhen den Sympathikotonus, der zu einem Herzfrequenzanstieg führt. Die HRV sinkt und der Quotient aus Low frequency (= Sympathikus) zu High frequency (= Parasympathikus) nimmt zu Gunsten der Sympathikusaktivität zu. Diese Konstellation provoziert Arrhythmien, bis hin zu ventrikulären Tachykardien. Eine andere Hypothese basiert auf dem Gedanken, dass Lungenrezeptoren durch inhalierte Partikel stimuliert werden und es über eine

zentrale Reizantwort zur Bronchokonstriktion kommt mit konsekutiver Vagusstimulation. Es resultieren bradykarde Herzrhythmusstörungen.

Neueste Erkenntnisse zeigen, dass ein Einwandern von Ultrafeinstäuben über die Nn. olfactorii in das ZNS möglich ist (Oberdörster et al., 2004). Hier führen sie zur Ausschüttung von Zytokinen und TNF (Campbell et al., 2005), was sich klinisch in zunehmenden dementiellen, parkinsonoiden Symptomen manifestieren kann (Calderon et al., 2004).

Senioren sind eine vermutete Risikogruppe, die sensibler auf Feinstäube reagiert als andere Bevölkerungsgruppen. Gemäß Sandström et al. (2003) können folgende Faktoren für diesen Kausalzusammenhang verantwortlich sein: Senioren waren in der Vergangenheit bereits höheren Partikelkonzentrationen ausgesetzt, als die heutige Generation und sind damit eher vorgeschädigt. Das pulmonale und kardiovaskuläre System dieser Risikogruppe wurde durch Infektionskrankheiten, die damals in Ermangelung von Antibiotika insuffizient behandelt wurden, insgesamt geschwächt. Mit im Alter einsetzendem Nachlassen der Zellfunktionen, Reinigungs- und Regenerationsmechanismen, Minderung der Immunkompetenz durch Leukozytenfunktionsverlust und Produktionsverarmung zytotoxischer Zellen reagieren diese Personen sensibler gegenüber umweltbedingten adversen Einwirkungen. Aufgrund von zunehmender Immobilität im Alter fehlt häufig eine ausgewogene vitaminreiche Ernährung, die eine adäquate Aufnahme von Antioxidantien gewährleistet. Man konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen erhöhter Vitamin C und Beta-Karotin-Zufuhr und der Verbesserung der Lungenfunktion in einigen Studien nachweisen, sodass man diesen Vitaminen einen protektiven pulmonalen Effekt zuschreibt (Schwartz und Weiss, 1990; Grievink et al., 1998).

4.2 Studienkonzeption

CorPuScula wurde als longitudinale Kohortenstudie mit 52 Probanden für eine Zeitdauer von einem Jahr geplant und ist somit eine der bisher umfangreichsten experimentellen Partikelwirkungsstudien. Es wurden erstmalig all die Unter-

suchungen durchgeführt, die zur Erfassung der gesundheitlichen Auswirkungen von Feinstäuben auf Herz, Lunge und Blut notwendig waren und zum Zeitpunkt des Studienentwurfes 2000 Stand der Wissenschaft waren. Die Dauer eines Jahres wurde gewählt, um saisonal bedingte Konzentrationsänderungen von Stäuben zu erfassen und bei der Auswertung breite Vergleichsmöglichkeiten zu haben.

Mit dem Ziel aussagekräftige Ergebnisse zu erhalten, mussten mögliche Confounder weitgehend erkannt und bei der Planung berücksichtigt werden: zu Beginn der Studie wurde jedem Probanden ein fester Termin zur wöchentlichen Messung zugeteilt. Konnte dieser nicht wahrgenommen werden, durfte er lediglich mit maximal einer Stunde Zeitdifferenz zum ursprünglich vereinbarten Zeitpunkt verschoben werden. Hiermit konnte ein Confounding durch den Einfluss der zirkadianen Rhythmik bzw. eines wochenzyklischen Effektes, der Lungenfunktion und Herzfrequenzvariabilität unterliegen, vermieden werden (Löllgen, 1999).

Durch eine konstante Systematik und Messanordnung, gemeinsam mit exakter Kenntnis und Erfahrung in der Handhabung des Bodyplethysmographen beim Projektarzt, wurde gewährleistet, dass reproduzierbare und valide Ergebnisse bei der Lungenfunktionsmessung erhoben werden konnten. Bedienungsfehler konnten somit ausgeschlossen werden.

Um Fehler auf Seiten der Probanden zu vermeiden, wurden alle individuell vor Beginn der Studie genau über Ablauf der Untersuchungen und Umfang ihrer Mitarbeit unterrichtet. Eine Trainingsphase ging den eigentlichen Messungen voraus. Da die Teilnahme an der Studie freiwillig war, war mangelnde Motivation und Mitarbeit der Senioren unwahrscheinlich. Die Compliance der Probanden war stets optimal.

Einer kälteinduzierten Bronchokonstriktion während der Wintermonate wurde entgegengewirkt, indem die Probanden für den Weg vom Wohngebäude zum Messwagen einen Schal vor Nase und Mund halten mussten. Einfluss durch emotional- bzw. bewegungsinduzierte Tachykardie bei der EKG-Ableitung wurde durch fünf Minuten Liegen vor der Messung und einer insgesamt ruhigen

Atmosphäre auszuschließen versucht. Mögliches Confounding durch Medikamente, Kaffe- oder Alkoholkonsum bzw. eine unvorhergesehene Exposition gegenüber nicht natürlich bedingten hohen Partikelkonzentrationen wurde durch die Routinebefragung erfasst und bei der Datenbereinigung entsprechend berücksichtigt.

Einen gewissen Nachteil stellte der gewählte Standort des Messwagens im Innenhof des Augustinums mit benachbarten Parkplätzen und Anlieferungszone dar. Erschütterungen und Luftdruckschwankungen durch Anlassen und Bewegen der Fahrzeuge beeinflusste das empfindliche Messsystem. Diese Fehlerquelle konnte durch Pausieren der Messungen während dieser Phasen und durch Messwiederholungen vermieden werden.

4.3 Feinstaubkonzentrationen

Für den Messzeitraum Juni 2000 bis Juli 2001 wurde eine mittlere Konzentration von Ultrafeinstäuben von 24523 Partikel/cm³ (Min.: 1857 Partikel/cm³, Max. 96344 Partikel/cm³) gemessen. PM2.5-Partikel lagen im Mittel bei 14 µg/m³ (Min.: 1µg/m³, Max.: 81µg/m³) und PM10 bei 19µg/m³ (Min.: 1µg/m³, Max.: 92µg/m³).

Gesetzlich sind EU-weit strenge Grenzwerte für luftverunreinigende Stoffe festgelegt worden, die in der 1. Tochterrichtlinie (1999/30/EG) für PM10 Partikel geregelt sind (für PM2.5 und Ultrafeinstäube gibt es keine Immissionsgrenzwerte). Der Tagesmittelwert darf für PM10-Partikel höchstens 35 mal im Jahr über 50 µg/m³ betragen. Die am Augustinum gemessenen PM10-Konzentrationen überschritten im Messzeitraum die Grenze von 50 µg/m³ nur an acht Tagen.

Wie bereits oben erwähnt, war es beabsichtigt den Einfluss von möglichst unterschiedlichen Partikelkonzentrationen zu erfassen. Eine saisonale Dynamik war deutlich zu erkennen: im Winter (Dezember bis Februar) wurde im Mittel die höchste Konzentration bei allen Fraktionen gemessen (PM2.5: 21µg/m³; PM10: 26µg/m³; UF: 35681 Partikel/cm³). Im Sommer (Juni bis August: PM2.5: 10µg/m³; PM10: 16µg/m³; UF: 13896 Partikel/cm³) und im Frühling (März bis Mai:

PM2.5: 11 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; PM10: 15 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; UF: 21467 Partikel/ cm^3) wurden die jeweils niedrigsten Konzentrationen nachgewiesen. Die Gründe für die höheren Partikelwerte im Winter sind zum einen in vermehrter Heiztätigkeit während der kalten Jahreszeit zu sehen, zum anderen in der häufiger auftretenden Inversionswetterlage, die zu einer beträchtlichen Erhöhung der Partikel in bodennahen Schichten führt (Spallek und Sorsche, 2002).

Korreliert man die gefühlte Temperatur „PET“ mit den jeweiligen Staubfraktionen, findet sich bei allen ein hoch signifikanter negativer Zusammenhang. „PET“ steht für die physiologisch äquivalente Temperatur und berücksichtigt im Unterschied zur Lufttemperatur zusätzlich die Windgeschwindigkeit, Luftfeuchte und die Strahlungsgegebenheiten in der Umwelt (Höppe, 1999). Somit zeigt sich, je kälter es ist, desto höhere Partikelkonzentrationen wurden gemessen. Die Interpretation der Ergebnisse wird hierdurch erschwert, da nicht klar ist, ob sich die untersuchten Endpunkte aufgrund der klimatischen Gegebenheiten oder des Einflusses erhöhter Partikelkonzentrationen veränderten.

In CorPuScula werden die Partikelgrößen PM2.5, PM7.5, PM10 und Ultrafeinstäube als unabhängige Variablen verwendet. Betrachtet man die verschiedenen Mechanismen, die zu pathologischen Organreaktionen führen, so zeigen sich diese innerhalb weniger Stunden bzw. Tage nach Exposition. Somit war es wichtig, die jeweiligen 12h-Tagesmittelwerte mit 1-, bzw. 2-Tages-Lag zu errechnen. Bedingt durch die unterschiedlichen Messzeiten der Probanden, mussten zudem für jeden von ihnen die individuellen Expositionskonzentrationen 3, 12 und 24 Stunden (PM10, 1 Std.-Wert zusätzlich für UF) vor den Messungen errechnet werden, um eine noch exaktere Erfassung der Kurzzeiteffekte zu ermöglichen.

4.4 Probandenkollektiv

Alle 52 Senioren konnten an der Studie über die Dauer eines Jahres problemlos teilnehmen. Keiner der Probanden musste über einen längeren Zeitraum wegen ernsthafter gesundheitlicher Probleme aussetzen, was bei einem Altersdurchschnitt

von 77 Jahren (Min-Max: 58 – 94 Jahre) nicht selbstverständlich war. Zwei Probanden konnten wegen bereits bestehender gesundheitlicher Beschwerden eine Compliance für ein Jahr nicht garantieren und schieden gleich zu Beginn aus. Insgesamt rekrutierten sich aus dem Seniorenstift die aktiveren, mobilen Probanden, denen es möglich war, einmal wöchentlich selbständig zur Messung zu kommen. Durch freiwillige Teilnahme waren Kooperation und Motivation durchweg gewährleistet, was entscheidend zur Qualität der Messungen, insbesondere der Lungenfunktionstestung beitrug.

Dies spiegelt sich auch in den Angaben bei der Eingangsuntersuchung wieder: neun Senioren (18%) gaben an, an keiner chronischen Erkrankung zu leiden, sieben (15%) hatten keine Regelmedikation, darunter der älteste männliche Teilnehmer mit 92 Jahren. Unter den übrigen (83%), die an einer oder mehreren chronischen Krankheiten litten, wurde zu 50% arterielle Hypertonie genannt. Auch wenn Wirbelsäulenerkrankungen mit 23% und Arthropathien mit 42% relativ prävalente Erkrankungen im Kollektiv waren, erfuhren die Senioren hierdurch subjektiv wenig Einschränkung und waren bei der Durchführung z. B. der Lungenfunktion, bei der Kraftentwicklung und Körpereinsatz notwendig war, nicht wesentlich limitiert. Insgesamt fünf Senioren litten an einer lungenfunktionseinschränkenden Erkrankung: einer an Asthma bronchiale, vier an COPD. Alle nahmen regelmäßig ihre antiobstruktiven Sprays und waren hiermit gut eingestellt. Sind limitierende außergewöhnliche Beschwerden aufgetreten, wurden sie im Tagesbefundbogen entsprechend vermerkt und bei der Datenbereinigung berücksichtigt.

4.5 Lungenfunktion

Betrachtet man den Zusammenhang zwischen ansteigenden Partikelkonzentrationen und den jeweiligen Veränderungen der Lungenfunktion, findet man wenige signifikante Ergebnisse, die insgesamt auf eine Verbesserung der Lungenfunktion hindeuten.

Die **Vitalkapazität** erhöht sich um 0,7% signifikant noch am selben Tag der Exposition mit ansteigenden PM7.5-Partikeln. Eine Verbesserung um 0,8% bzw. 0,9% ist bei Inhalation von Ultrafeinstaubpartikeln zu verzeichnen, wenn man die individuell errechneten Konzentrationen eine bzw. drei Stunden vor Messung betrachtet. Der **Atemwegswiderstand** verringert sich signifikant um –3,5% bei PM2.5 und um –3,3% bei PM10 mit jeweils 2-Tages-Lag. **MEF75** erhöht sich signifikant um 2,6% in Abhängigkeit von Ultrafeinstaubexposition mit 2-Tages-Lag.

Diese Resultate erweisen sich als sehr diskrepant zu den erwarteten Veränderungen, im Sinne einer Einschränkung der Lungenfunktion unter dem Einfluss von Stäuben - insbesondere, da zahlreiche tierexperimentelle Studien, die vor allem zur Klärung der zugrundeliegenden Pathomechanismen beitragen, konsistente Ergebnisse liefern bezüglich zunehmender respiratorischer Insuffizienz bei Staub-, hauptsächlich Ultrafeinstaubexposition (Gilmour et al., 2004).

Ebenfalls nicht in Einklang zu bringen ist die Tatsache, dass die Inhalation von Ultrafeinstäuben am selben Tag zu einem signifikanten Anstieg des **intrathorakalen Gasvolumens** von 1,5% führt. Diese Tendenz ist mit ca. 1% Zunahme des ITGV auch bei den individuell errechneten Ultrafeinstaubkonzentrationen eine und drei Stunden vor den Messungen nachzuweisen. Erhöhte Werte des ITGV finden sich bei obstruktiven Ventilationsstörungen, somit müsste logischerweise auch eine Erhöhung des Atemwegswiderstands zu finden sein.

In der Zusammenschau der heterogenen Resultate bleibt abzuwägen, wie relevant der Einfluss von Feinstäuben auf die Lungenfunktion wirklich ist. Insbesondere, wenn man die geringen prozentualen Variationen (VCmax: 1%; Rtot: 4%; MEF75: 2,5%; ITGV: 1,5%) betrachtet, ist es fraglich wie viel Bedeutung man diesen beimessen darf und inwieweit diese subjektiv von der Bevölkerung überhaupt wahrgenommen werden.

Für die anderen untersuchten Variablen ergeben sich keine Signifikanzen, es sind allenfalls Trends zu erkennen: **PEF** erfährt eine Abnahme von -0,8% bei

PM2.5-Exposition und von -0,4% bei PM10-Exposition mit jeweils 2-Tages-Lag. Peters et al. (1997) fanden bei 27 nichtrauchenden Asthmatikern ebenfalls eine Abnahme von PEF bei PM2.5- und insbesondere UF-Exposition am gleichen Tag. Eine negative Assoziation zwischen PEF und PM10, PM2.5 und insbesondere UF fanden Penttinen et al. (2001), die 78 erwachsene Asthmatiker im Winter und Frühjahr 1996/1997 untersuchten. Auch bei Naeher et al. (1999), die 473 Nichtraucherinnen im Alter von 19-43 Jahren jeweils in den Sommermonaten 1995 / 1996 zweimal täglich untersuchten, konnten Hinweise auf einen PEF-Abfall von 0,7% beim Anstieg um 10 µg/m³ von PM2.5-Partikeln darlegen. Eine Verminderung von PEF wurde auch bei van der Zee et al., 2000 im Zusammenhang mit PM10-Partikeln bei 489 Niederländern (50-70-jährigen) während der Wintermonate 1992/1993 beobachtet.

FEV1 lässt allenfalls eine diskrete Zunahme bei PM2.5 und PM10 mit 1-Tages-Lag und bei Ultrafeinstaub mit 2-Tages-Lag erkennen. Insgesamt sind die Ergebnisse bezüglich der Kurzzeiteffekte jedoch inkonsistent. Die Multi-Center Studie (SALPADIA) wurde in acht schweizer Regionen an 3912 erwachsenen Nichtrauchern durchgeführt. Es zeigte sich bei einem Anstieg von TSP um 10 µg/m³ ein signifikanter Abfall von FEV1 um -0,5 % (Schindler et al., 2001). Im Vergleich hierzu, wurde in einer Langzeitstudie (1987-1994) in Japan an 733 erwachsenen Frauen (eingeteilt in drei Gruppen, je nach Partikelexposition) im Lauf der Jahre eine Abnahme von FEV1 gesehen: in Gruppe 1 (höchste Partikel-exposition) sank FEV1 im Mittel um -0,02 l/Jahr, in Gruppe 2 um -0,02 l/Jahr, in Gruppe 3 (niedrigste Partikelexposition) um -0,01 l/Jahr (Sekine et al., 2004).

Sehr viel eindrücklicher sind die Effekte von **PET** auf die Lungenfunktion. Sie weisen klare Konsistenz auf: die Vitalkapazität verbessert sich signifikant um 2,4%, die Einsekundenkapazität signifikant um 1,7%, je wärmer die gefühlte Temperatur wird. Der Atemwegswiderstand verringert sich bei ansteigenden Temperaturen um -14,7%. Dies entspricht insgesamt der physiologischen Reaktion einer Bronchodilatation bei warmer Witterung.

4.6 Herzfrequenzanalyse

Die Auswertung der Herzfrequenzparameter, sowohl der Time-, als auch der Frequency-Domain, ergaben insgesamt keine signifikanten Zusammenhänge mit erhöhten Partikelkonzentrationen. Die Ergebnisse lassen untereinander keine schlüssige Interpretation zu.

Im Vergleich dazu fanden andere Studien an Senioren Veränderungen der Herzfrequenzvariabilität unter dem Einfluss von Partikeln: Pope et al. (2004) zeigten in einer Studie an 88 Senioren, dass ein Anstieg von PM_{2.5}-Partikeln um 100 µg/m³, SDNN um 35 msec und RMSSD um 42 msec signifikant absinken ließ.

Zehn Senioren mit einem Durchschnittsalter von 67 Jahren (60 – 80 Jahre) wurden bei Devlin et al. (2003), jeweils zwei Stunden, einmal sauberer Luft und ein zweites Mal Luft, angereichert mit 0.1-2.5 µm großen Partikeln aus der Umwelt, sogenannten CAPS (concentrated ambient particles), ausgesetzt. Die durchschnittliche CAPS-Konzentration lag bei 41 µg/m³, im Vergleich zu unserer Studie um das dreifache höher (durchschnittliche PM_{2.5}-Konzentration: 14 µg/m³). Direkt nach Exposition zeigte sich ein signifikanter Abfall der High-frequency um 36%, PNN50 fiel signifikant um 60%. SDNN sank um 17% (keine Signifikanz). Die anderen Parameter der HRV blieben unverändert.

Holguin et al. (2003) fanden ebenfalls bei 34 Senioren eines Pflegeheimes in Mexico City einen starken Abfall der High-frequency unter dem Einfluss von PM_{2.5}-Partikeln. Messhäufigkeit (jeden zweiten Tag über drei Monate) und Partikelkonzentration (9-87 µg/m³) sind durchaus mit CorPuScula vergleichbar, der Effekt eines HF-Abfalls konnte jedoch bei uns nicht nachgewiesen werden.

Gold et al. (2000) zeigten in einer, bezüglich des Studienaufbaus ebenfalls mit CorPuScula vergleichbaren Konzeption, bei 21 Senioren (53-87 Jahre) eine signifikante Verminderung von SDNN und RMSSD bei ansteigenden PM_{2.5}-Konzentrationen (Anstieg von PM_{2.5} um 14,3 µg/m³ führte zu einem RMSSD-

Abfall von 6,1 ms). Der Messungen fanden während der Sommermonate statt (Juni-September 1997), die PM_{2.5}-Konzentrationen lagen fast gleich mit unseren Durchschnittswerten bei 15 µg/m³.

Zieht man den direkten Vergleich zwischen den oben genannten Studien und der vorliegenden, so bleibt zu vermuten, dass ein Schwellenwert für Partikelkonzentrationen existiert, der Auslöser für eine Veränderung der Herzfrequenzvariabilität sein kann. Nachgewiesen wurde dies z. B. von Godleski et al. (2000), im Versuch mit Hunden, die in einer Expositions-kammer konzentrierten Partikeln Bostoner Luft ausgesetzt wurden und hierauf mit einer Veränderung der autonomen Kontrolle des Herzens reagierten.

In unserer Modellberechnung ist eine Adjustierung für Temperatur erfolgt, da ein klarer Zusammenhang zwischen ansteigender PET und der Veränderung der autonomen Kontrolle besteht: heiße Temperaturen bedingen einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenz (6,2%) und jeweils einen signifikanten Abfall von SDNN (-12%), RMSSD (-17%), VLF (-28%) und HF (-33%). Inwieweit eine Anpassung für Klimaparameter in den anderen Studien erfolgt ist und somit ein Confounder nicht berücksichtigt wurde, ist unklar.

Die Ergebnisse dieser Studie erbrachten, dass erhöhte Feinstaubkonzentrationen keinen wesentlichen Einfluss auf Lungenfunktion und Herzfrequenzvariabilität haben. In Bezug auf die pulmonale Leistung zeigen sich lediglich geringe prozentuale Schwankungen, die eher auf eine Verbesserung dieser hindeuten. Fraglich ist jedoch, wie viel Relevanz man diesen doch sehr geringen Veränderung im klinischen Alltag beimessen sollte.

Insgesamt ergaben sich auch keine unterschiedlich spezifischen pathogenen Effekte innerhalb der von uns untersuchten Partikelgrößen (UF, PM_{2.5}, PM_{7.5}, PM₁₀). Auch bei den in der Literatur vermehrt diskutierten Ultrafeinstäuben konnte ein Kurzzeiteffekt auf die Lungenfunktion und Herzfrequenzvariabilität in CorPuScula nicht in höherem Maß festgestellt werden.

5 Zusammenfassung

Mit der Studie CorPuScula sollte wissenschaftlich untersucht werden, ob die im Münchner Raum in der Umwelt auftretenden Partikelkonzentrationen zu akuten Wirkungen bei der vermuteten Risikogruppe Senioren führen und ob dabei einzelne Größenfraktionen der Stäube von Bedeutung sind. Im Kontext der Gesamtstudie befasst sich die hier vorgelegte Arbeit mit dem Teilbereich der kardiopulmonalen Kurzzeiteffekte.

Die Durchführung der Studie erfolgte mit 52 Senioren eines Wohnstiftes im Münchner Norden über ein Jahr (1.6.2000 bis 4.7.2001). Das durchschnittliche Alter betrug 77 Jahre (min-max: 58-94 Jahre). Für jeden Probanden waren 40 Messtermine vorgesehen, durchgeführt an dem gleichen Wochentag und zur gleichen Uhrzeit (insgesamt 2892 Messungen). Nach einem festgelegten Ablauf wurde zuerst mittels Tagesbefundfragebogen die aktuelle Befindlichkeit erfasst, im folgenden im 14-tätigen Wechsel mit einer Blutentnahme, die EKG-Ableitung und zum Abschluss bei jedem Messtermin die Lungenfunktionstestung (Ganzkörperplethysmographie) durchgeführt.

Die Ergebnisse der Lungenfunktion und Herzfrequenzvariabilität wurden bei der statistischen Auswertung (Excel, SPSS und S-Plus) mit folgenden unabhängigen Variablen in Bezug gesetzt:

1. mit den Partikelfraktionen **PM10** ($\text{Ø} < 10 \mu\text{m}$), **PM2.5** ($\text{Ø} < 2,5 \mu\text{m}$), ultrafeine Partikel (**UF**; $\text{Ø} < 0,1 \mu\text{m}$) und **PM7.5** (Differenz aus PM10 und PM2.5, entspricht dem grobem Anteil von PM10)
2. mit **lag1** und **lag2**, definiert als potenzielle Verzögerungseffekte (ein bzw. zwei Tage zurückliegendes Inhalationsereignis)
3. mit den individuellen Mittelwerten von PM10 für die letzten 3, 12 und 24 Stunden (**indpm3**, **-12**, und **-24**) und von UF für die letzten 1, 3, 12 und 24 Stunden (**induf1**, **-3**, **-12** und **-24**) vor der Messung eines jeden Probanden
4. mit **PET**, der physiologisch äquivalenten Temperatur, die alle klimatischen Größen in physiologisch relevanter Weise vereint und die „gefühlte Temperatur“ repräsentiert.

Die Partikelgrößen PM2.5 und PM10 wurden direkt am Messort mittels gravimetrischer Staubfiltergeräte gemessen. Die Ultrafeinstaubkonzentrationen stellte uns das Institut für Strahlenschutz der GSF bereit. Erfasst wurden diese in ca. drei Kilometer Entfernung. Die meteorologischen Daten (Lufttemperatur, -feuchtigkeit, Windgeschwindigkeit) erhielten wir vom Meteorologischen Institut der Universität München.

Die Partikelkonzentrationen lagen für PM2.5 im Mittel bei $14 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ($1\text{-}81 \mu\text{g}/\text{m}^3$), für PM10 bei $19 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (min-max: $1\text{-}92 \mu\text{g}/\text{m}^3$) und für die Ultrafeinstaubfraktion bei $14523 \text{ Partikel}/\text{cm}^3$ (min-max: $1857\text{-}96344 \text{ Partikel}/\text{cm}^3$). Die gefühlte Temperatur PET betrug im Durchschnitt $9,8^\circ\text{C}$ (min-max: $-10,6$ bis $+30,6^\circ\text{C}$). Die Partikel zeigen eine deutliche saisonale Dynamik: in Sommer und Frühling wurden die niedrigsten Konzentrationen gemessen, im Winter die höchsten. Die Partikelgrößen PM10 und PM2.5 weisen eine sehr hohe Korrelation auf ($r^2 = 0,87$), die mit Ultrafeinstäuben war schwach (PM2.5: $r^2 = 0,35$; PM10: $r^2 = 0,29$). Dies gab uns die Möglichkeit, eine Analyse des Einflusses der unterschiedlichen Fraktionen auf die untersuchten Endpunkte, Lungenfunktion und Herzfrequenzvariabilität, durchzuführen.

Mittels multivariater Regressionsanalysen, adjustiert nach Wochentag, Probandennummer, Jahreszeit und Klimaparametern, konnten folgende signifikante Assoziationen zwischen erhöhten Partikelkonzentrationen innerhalb des umwelt-relevanten Bereichs (5. bis 95. Perzentil) und den kardiopulmonalen Endpunkten erhoben werden:

- Die Vitalkapazität steigt um 0,8% in Assoziation mit induf1 und induf3 .
- Der Atemwegswiderstand verringert sich um $-3,5\%$ in Assoziation mit PM2.5lag2 und um $-3,3\%$ in Assoziation mit PM10lag2 .
- Das intrathorakale Gasvolumen steigt um 1,5% in Assoziation mit einer UF-Exposition am gleichen Tag.
- MEF75 steigt um 2,6% in Assoziation mit UFlag2 .

Zwischen erhöhten PET-Werten und den einzelnen Lungenfunktions- und Herzfrequenzvariabilitätsparametern fanden sich folgende signifikante Zusammenhänge:

- Die Vitalkapazität steigt um 2,4%, die Einsekundenkapazität um 1,7%; der Atemwegwiderstand sinkt um -14,7%.
- Die Herzfrequenz steigt um 6,2%, SDNN, RMSSD, VLF und HF sinken jeweils um -12%, -17%, -28% und -33%.

Die übrigen Ergebnisse zeigten keine Signifikanz, lediglich Trends, die insgesamt keine validen Interpretationen zulassen.

Folgende Schlüsse können gezogen werden: für die Risikogruppe Senioren ist insgesamt festzustellen, dass sich unter dem Einfluss der vorherrschenden Partikelkonzentrationen im südbayerischen Raum, keine Verschlechterung der Lungenfunktion abzeichnet. Bezüglich der autonomen Kontrolle des Herzens ist kein wesentlicher Einfluss erkennbar. Inwieweit nun den Ultrafeinstäuben, oder eher den gröbereren Fraktionen (PM2.5, PM7.5, PM10) eine größere pathogene Wirkung zugeschrieben werden kann, ist aus den Ergebnissen von CorPuScula nicht klar abzuleiten, da sich bei beiden Fraktionen keine relevanten Assoziationen fanden. Klare physiologische Reaktionen des kardiopulmonalen Systems ergaben sich hingegen in Bezug auf die unterschiedlichen thermischen Gegebenheiten, die durch die physiologisch äquivalente Temperatur PET erfasst sind: Kälte induzierte eine Bronchokonstriktion, die mit einer pulmonalen Verschlechterung einherging, sowie eine periphere Vasokonstriktion, die durch den erhöhten Gefäßwiderstand mit einer Erhöhung der Herzfrequenz verbunden war; bei warmen Temperaturen war jeweils der gegenteilige Effekt erkennbar.

Alle weiteren Ergebnisse der in CorPuScula erhobenen Endpunkte liegen in den Dissertationen von Herrn Fabian Geiger (Entzündungsmarker und Gerinnungsfaktoren im Blut, Blutdruck und Reizsymptome) sowie von Herrn Jiří Faltis vor (gesamte Partikelfraktionen) bearbeitete.

6 Literatur

- Bayerisches Landesamt für Umweltschutz (LfU), 2004: Emissionen der Luftverunreinigungen.
- Calderón-Garcidueñas L, RR Maronpot, W Reed, C Henríquez-Roldán, R Fernando, R Torres-Jardón, JA Swenberg, 2004: Dogs exposed to air pollutants have evidence of oxidative DNA damage and chronic brain inflammation. In: Heinrich U (Editor): Effects of air contaminants on the respiratory tract - interpretations from molecular to meta analysis. 9th international inhalation symposium organized by Fraunhofer item. Fraunhofer IRB Verlag, ISBN 3-8167-6478-9: 159-180.
- Campbell A, M Oldham, A Becaria, SC Bondy, D Meacher, C Sioutas, C Misra, LB Mendez, M Kleinman, 2005: Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology*, 26: 133-140.
- Cyrus J, J Heinrich, A Peters, W Kreyling, HE Wichmann, 2002: Emission, Immission und Messung feiner und ultrafeiner Partikel. *Umweltmedizin in Forschung und Praxis*, 7: 67-77.
- Dai H, W Song, X Gao, Chen L, 2004: Study on relationship between ambient PM10, PM2.5 pollution and daily mortality in a district in Shanghai. *Wei Sheng Yan Jiu*, 33: 293-297.
- Devlin RB, AJ Ghio, H Kehrl, G Sanders, W Cascio, 2003: Elderly humans exposed to concentrated air pollution particles have decreased heart rate variability. *Eur Respir J*, 21: Suppl. 40: 76-80.
- EG-Richtlinie 1999/30/EG, Richtlinie des Rates über Grenzwerte für Schwefeldioxid, Stickstoffdioxide, Partikel und Blei in der Luft vom 22.4.1999.
- Elder AC, R Gelein, M Frampton, J Finkelstein, G Oberdörster, 2004: Systemic effects of inhaled ultrafine particles in two compromised, aged rat strains. *Inhal Toxicol*, 16: 461-471.
- Firket J, 1936: Fog along the Meuse Valley. *Trans Faraday Soc*, 32: 1192-1197.
- Gilmour PS, A Ziesenis, ER Morrison, MA Vickers, EM Drost, I Ford, E Karg, C Mossa, A Schroepel, GA Ferron, J Heyder, M Greaves, W MacNee, K Donaldson, 2004: Pulmonary and systemic effects of short-term inhalation exposure to ultrafine carbon particles. *Toxicol Appl Pharmacol*, 195: 35-44.
- Godleski JJ, RL Verrier, P KoutraCIs, P Catalano, B Coull, U Reinisch et al., 2000: Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. Research Report – Health Effects Institute: 5-88.

- Gold DR, A Litonjua, J Schwartz, E Lovett, A Larson, B Nearing, G Allen, M Verrier, R Cherry, R Verrier, 2000: Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation*, 101:1267-1273.
- Grievink L, HA Smit, MC Ocké, P Van't Veer, D Kromhout, 1998: Dietary intake of antioxidant (pro-)vitamins, respiratory symptoms and pulmonary function: The MORGEN study. *Thorax*, 53: 166-171.
- Hajat S, A Haines, SA Goubet, RW Atkinson, HR Anderson, 1999: Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. *Thorax*, 54: 597-605.
- Helfland WH, J Lazarus, P Theerman, 2001: Donora, Pennsylvania: an environmental disaster of the 20th century. *American Journal of Public Health*, 91: 553.
- Herold G und Mitarbeiter, 2005: *Innere Medizin, eine vorlesungsorientierte Darstellung*. Köln.
- Heyder J, J Gebhardt, G rudolf, CHF Schiller, W Stahlhofen, 1986: Deposition of particles in the human respiratory tract in the size range of 0,005-15 µm. *J Aerosol. Sci*, 17: 811-825.
- Höppe P, 1999: The physiological equivalent temperature – a universal index for the biometeorological assessment of the thermal environment. *Int J Biometeorol*, 43: 71-75.
- Holguin F, MM Tellez-Rojo, M Hernandez, M Cortez, JC Chow, JG Watson, D Mannino, I Romieu, 2003: Air pollution and heart rate variability among elderly in Mexico City. *Epidemiology*, 14: 521-527.
- Katsouyanni K, G Touloumi, C Spix, J Schwartz, F Balducci, S Medina, G Rossi, B Wojtyniak, J Sunyer, L Bacharova, JP Schouten, A Ponka, HR Anderson, 1997: Short term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *BMJ* 314: 1658-1663.
- Löllgen H, 1999: Herzfrequenzvariabilität. *Deutsches Ärzteblatt* 96, 31-32: 2029-2032.
- Logan WPD, 1953: Mortality in London fog incident, 1952. *Lancet*, 1: 336-338.
- Naeher LP, TR Holford, WS Beckett, K Belanger, EW Triche, MB Bracken, BP Leaderer, 1999: Healthy women's PEF variations with summer concentrations of PM₁₀, PM_{2.5}, SO₄, H and O₃. *Am J Respir Crit Care Med*, 160: 117-125.
- Neas L, 2001: mündliche Kommunikation, EPA.

- Nemery B, PHM Hoet, A Nemmar, 2001: The Meuse Valley fog of 1930: an air pollution disaster. *Lancet*, 357: 704-708.
- Nemmar A, MF Hylaerts, PH Hoet, B Nemery, 2004: Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicol Lett*, 149: 243-253.
- Oberdörster G, 2004: Kinetics of inhaled ultrafine particles in the organism. In: Heinrich U (Editor): Effects of air contaminants on the respiratory tract - interpretations from molecular to meta analysis. 9th international inhalation symposium organized by Fraunhofer item. Fraunhofer IRB Verlag, ISBN 3-8167-6478-9: 121-143.
- Oberdörster G, JN Finkelstein, C Johnston, R Gelein, C Cox, R Baggs, AC Elder, 2000: Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. *Res Rep Health Eff Inst*, 96: 5-74
- Oberdörster G, Z Sharp, V Atudorei, A Elder, R Gelein, W Kreyling, C Cox, 2004: Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol*, 16: 437-445.
- Oberdörster G, MJ Utell, 2002: Invites Editorial: Ultrafine particles in the urban air: to the respiratory tract – and beyond? *Environmental health perspectives* 110: 440-441.
- Pantazopoulou A, K Katsouyanni, J Kourea-Kremastinou, D Trichopoulos, 1995: Short term effects of air pollution on hospital emergency outpatient visits and admissions in the greater Athens, Greece area. *Environ Res*, 69: 31-36.
- Pekkanen J, E Brunner, HR Anderson, P Tittanen, RW Atkinson, 1999: Air pollution and plasma fibrinogen. *Am J Respir Crit Care Med*, 158, A19.
- Penttinen J, KL Timonen, A Mirme, J Ruuskanen, J Pekkanen, 2001: Ultrafine particles and the respiratory health among adult asthmatics. *Eur Resp J*, 17: 428-435.
- Peters A, HE Wichmann, T Tuch, J Heinrich, J Heyder, 1997: Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Respir Crit Care Med*, 155: 1376-1383.
- Pope CA 3rd, ML Hansen, RW Long, KR Nielsen, NL Eatough, WE Wilson, DJ Eatough, 2004: Ambient particulate air pollution, heart rate variability, and blood markers of inflammation in a panel of elderly subjects. *Environ Health perspect*, 112: 339-345.
- Sandström T, AJ Frew, M Svartengren, G Viegi, 2003: The need for a focus on air pollution research in the elderly. *Eur Respir J*, 21: Suppl. 40: 92-95.

- Samet JM, SL Zeger, F Dominici, F Curriero, I Coursac, DW Dockery et al, 2000: The National Morbidity, Mortality and Air pollution Study, Part II: Morbidity, Mortality and Air pollution in the United States. Health Effects Institute Cambridge MA. Nr 94, Part II: 1-81.
- Schindler C, N Künzli, JP Bongard, P Leuenberger, W Karrer, R Rapp, C Monn, U Ackermann-Lieblich, and the Swiss Study on Air Pollution and Lung diseases in Adults Investigators, 2001: Short-term variation in air pollution and in average lung function among never-smokers (SALPADIA). Am J Crit Care Med, 163: 356-361.
- Schwartz J, 2001: Air pollution and blood markers of cardiovascular risk. Environ Health Perspect, 109: Suppl. 3: 405-409.
- Schwartz J, ST Weiss, 1990: Dietary factors and their relation to respiratory symptoms. The second national health and Nutrition Examination Survey. Am J Epidemiol, 132: 67-76.
- Seaton A, W MacNee, K Donaldson, D Godden, 1995: Particulate air pollution and acute health effects. Lancet, 345: 176-178.
- Sekine K, M Shima, Y Nitta, M Adachi, 2004: Long term effects of exposure to automobile exhaust on the pulmonary function of female adults in Tokyo, Japan. Occup Environ Med, 61: 350-357.
- Spallek M, PA Sorsche, 2002: Anmerkungen zur Wirkungsdiskussion über Immission und Emission von Dieselpartikeln. Umweltmedizin in Forschung und Praxis, 7: 79-90.
- Stone PH, JJ Godleski, 1999: First step toward understanding the pathophysiologic link between air pollution and cardiac mortality. Am Heart J, 138: 804-807.
- Tenias JM, F Ballester, ML Rivera, 1998: Association between hospital emergency visits for asthma and air pollution in Valencia, Spain. Occup Environ Med 55/8: 541-547.
- UBA, Umweltbundesamt, Ed, 2000: Daten zur Umwelt. Erich-Schmidt Verlag, Berlin/Bielefeld/München.
- Van der Zee SC, G Hoek, MH Boezen, JP Schouten, JH van Wijnen, B Brunekreef, 2000: Acute effects of air pollution on respiratory health of 50-70 yr old adults. Eur Respir J, 15: 700-709.

Danksagung

Sehr herzlich danke ich dem Vorstand des Institutes für Arbeits- und Umweltmedizin der LMU-München, Herrn Prof. Dr. med. D. Nowak, für die Möglichkeit, die Doktorarbeit bei ihm anfertigen zu dürfen.

Ganz besonders herzlichen Dank möchte ich Herrn Prof. Dr. Dr. Dipl. Met. P. Höppe aussprechen, der diese Arbeit von der ersten Konzeption an bis zur Fertigstellung mit unermüdlicher Unterstützung, insbesondere bei der Statistik, begleitete. Ich danke ihm sehr für seine große Geduld und für ein jederzeit offenes Ohr zur Klärung meiner Fragen, während der gesamten Zeit der Arbeit.

Unserem Projektarzt von CorPuScula, Herrn Dr. med. W. Guth, möchte ich ganz herzlich danken, für die konstruktive Zusammenarbeit im Messwagen und für seine monatelange Beharrlichkeit, die Qualität unserer Messungen auf hohem Niveau zu gewährleisten.

Ein herzliches Dankeschön an Herrn Dipl. Chem. Dr. R. Schierl für die Aufarbeitung der Filter im Labor und an Herrn Dipl. Ing. Dr. G. Praml für die technische und praktische Unterstützung vor Ort im Messwagen.

Für die Bearbeitung der Daten der Herzfrequenzvariabilität möchte ich Herrn Prof. Dr. med. G. Schmid von der kardiologischen Abteilung der 1. Medizinischen Klinik und Poliklinik der TU-München danken.

Ich danke dem meteorologischen Institut der Universität München für die Überlassung der klimatischen Parameter, dem Institut für Strahlenschutz der GSF für die Werte der Ultrafeinstäube.

Großes Lob und vielen Dank an unsere Probanden aus dem Seniorenstift Augustinum Nord, die unermüdlich zu den Messungen angetreten sind und mir mit ihrer Lebensfreude und Erfahrung ein Stück Lebensweisheit mit auf den Weg gegeben haben.

Herrn S. Zerpies danke ich insbesondere für teilweise hochakute Einsätze und stets spontane Heilung, wenn mein Computer streikte.

Meinen Eltern und Arwed bin ich zu tiefem Dank verpflichtet. Ihr Verständnis und ihre Unterstützung in dieser Zeit waren essentiell.

Lebenslauf

Name: Rüfer
Vorname: Anna-Alexandra
Geburtsdatum/-ort: 28. Januar 1974, Erlangen
Eltern: Dr. phil. E. Rüfer
Dr. med. dent. A. Rüfer

Schulausbildung

1980 - 1984 Grundschole in Altdorf b. Nürnberg
1984 - 1991 Leibniz-Gymnasium, Altdorf
1991 - 1992 Schuljahr in Thomasville / Georgia, U.S.A.
1992 Graduation Diploma
1992 –1994 Leibniz-Gymnasium, Altdorf
1994 Abitur

Studium

Studium der Humanmedizin mit Hochschulabschluss
1994 - 1998 an der Friedrich-Alexander Universität Erlangen-Nürnberg
1998 - 2002 an der Ludwig-Maximilians-Universität München
2004 Approbation