

Ovzduší a zdraví

MUDr. Helena Kazmarová

Státní zdravotní ústav
h.kazmarova@szu.cz



Cesty vstupu do organismu

- Inhalací
 - Ingeací
 - Vstřebáním kůží a sliznicemi
-

Kontakt ovzduší s hranicemi organismu

- Kůže - povrch těla cca 1,7 m²
 - Oční spojivka
 - Plíce - plocha cca 80 - 200m²
-

Dýchací ústrojí

Ventilace

Nosní a ústní dutina
(+ vedlejší dutiny nosní)

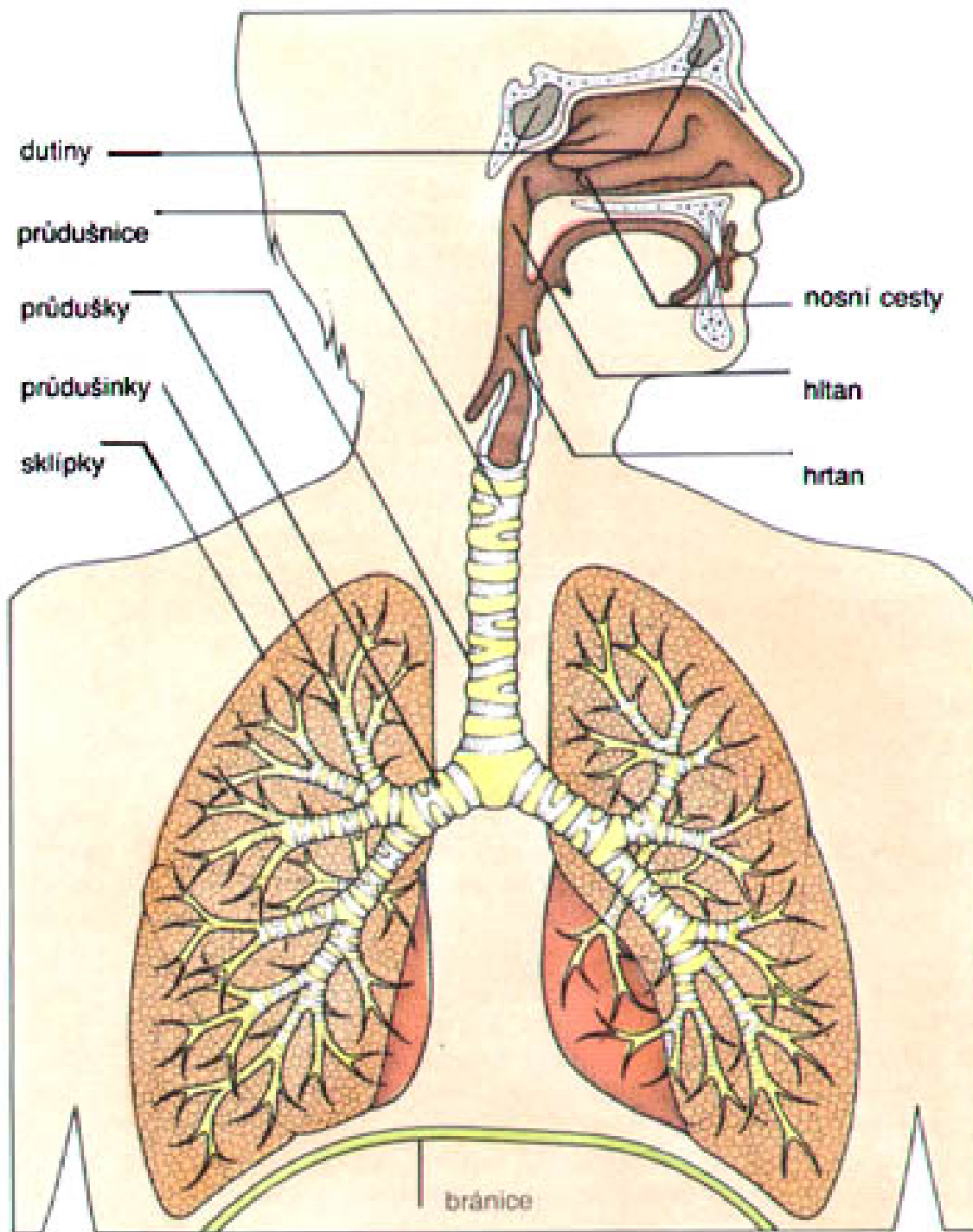
Hltan (farynx)
Hrtan (larynx)

Průdušky (bronchy)
Průdušinky (bronchioly)

...

Plicní sklípky (alveoly)

Difúze



Dýchání

- dechová frekvence
 - novorozenec 30-50/min
 - dospělý 10-18/min
 - dechový objem
 - minutový objem = dechový objem x dechová minutová frekvence
 - klidový
 - maximální
 - průměrné množství vzduchu vdechnuté za den 15 - 22 m³
-

Dechový objem

- ❑ dechový objem - vzduch, který se v plicích vymění jedním dechem, při klidném dýchání cca 0,5 l
 - ❑ mrtvý dýchací prostor - objem vzduchu obsažený v dýchacích cestách, který se na výměně plynů přímo nepodílí, je to součást dechového objemu, cca 150 - 200 ml u průměrného mladého muže
 - ❑ z každého vdechnutého 0,5 l vzduchu se jen 350 ml dostává do alveolů, zbytek zůstává v dýchacích cestách, u nemocných je to méně (neventilované části plic)
-

Dynamické plicní objemy

- ❑ minutová ventilace plic - množství vzduchu vydechnuté z plic za minutu, v klidu cca 8 l/min
 - ❑ maximální minutová ventilace - největší množství vzduchu, které může být z plic vydýcháno za 1 minutu, cca 125 - 170 l/min
 - ❑ jednovteřinová vitální kapacita (FEV_1) maximální množství vzduchu vydechnuté za 1 vteřinu, vyjádřené jako podíl vitální kapacity.
-

Účinky z hlediska časového

- Akutní
- Subchronické
- Chronické
- Pozdní

Účinky z hlediska principu působení

- Prahové
 - Bezprahové
-

Prahový účinek

Projeví se po vyčerpání obranných mechanismů

- Obranné mechanismy
 - biotransformace látky (detoxikace a usnadnění vylučování)
 - buněčná a orgánová reparace
 - funkční rezerva orgánů
-

Prahový účinek

- Podle rozsahu
 - lokální
 - systémový
 - Podle cílových systémů
 - Reprodukční a vývojová toxicita
 - Imunotoxicita
 - Neurotoxicita (a další specifické postižení jednotlivých systémů)
-

Prahový účinek

- S rostoucí expozicí roste závažnost poškození :
 - změny fyziologických funkcí a parametrů
 - změny funkce orgánů
 - onemocnění
 - poškození orgánů
 - smrt
 - Změny vratné - nevratné
-

Bezprahový (stochastický účinek)

- Počáteční iniciační mutace může nastat při jakémkoliv kontaktu DNA s mutagenem na molekulární úrovni - není bezpečná dávka
 - Předpokládá se u genotoxického mutagenního a karcinogenního účinku
 - Reparační mechanismy
 - S rostoucí expozicí roste pravděpodobnost poškození
-

Klasifikace karcinogenity IARC

1	Karcinogenní pro člověka
2A	Pravděpodobně karcinogenní pro člověka
2B	Možná karcinogenní pro člověka
3	Nelze klasifikovat
4	Pravděpodobně není karcinogenní pro člověka

Vývoj poznání o účincích látek

- Dokonalejší design epid. studií
- Vývoj statistických metod
- Vývoj metod měření koncentrací látek i odezvy organismu (rozvoj molekulární biologie - dříve nedetekovatelné změny)

vede k možnosti zjistit účinky stále nižších koncentrací látek, přesto zůstávají naše znalosti omezené

Působení vybraných látek na organismus

Vybrané látky

Působení venkovního ovzduší je působením směsi látek

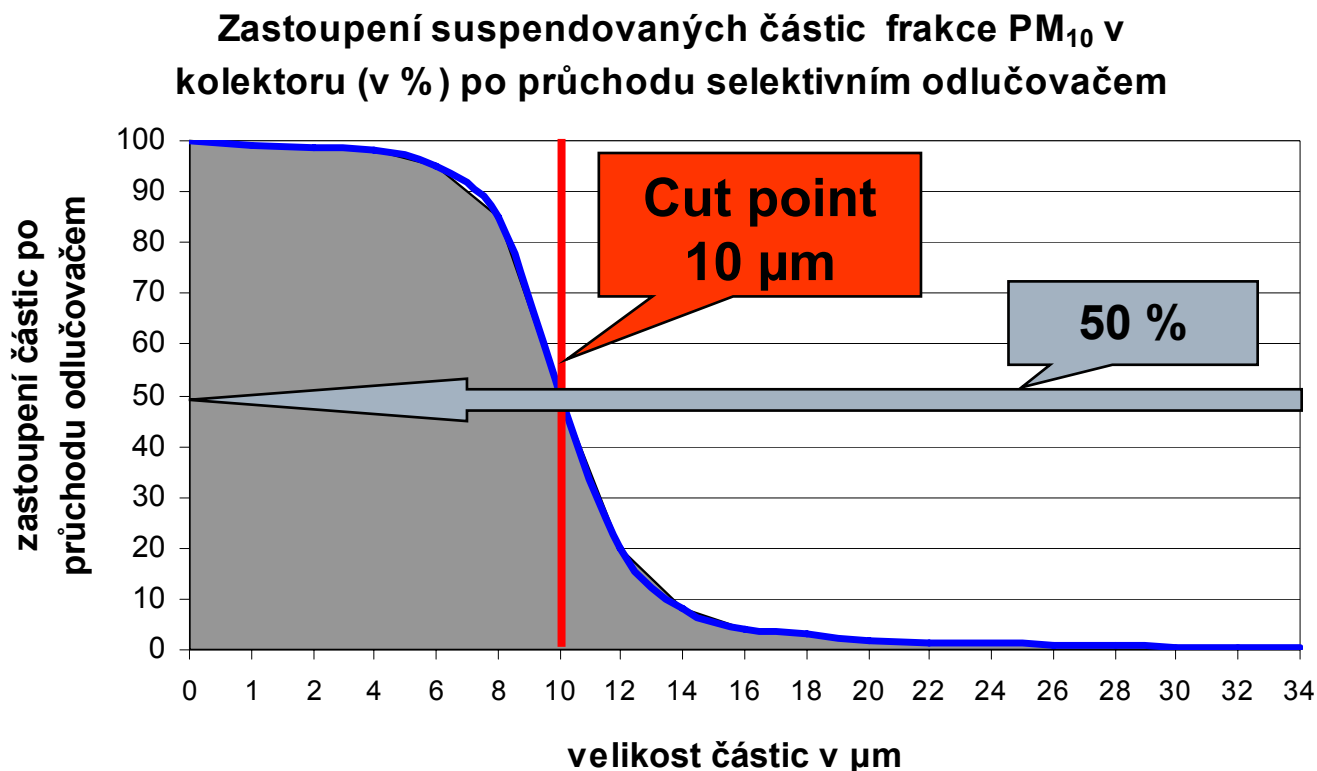
Potřeba hodnocení se nejčastěji týká měřených škodlivin - aerosol, oxid dusičitý, ozón, oxid siřičitý, benzen, PAU, ale může jít i o další látky jako je arsen, chróm, nikl a další specifické pro určité zdroje

Aerosol - 1

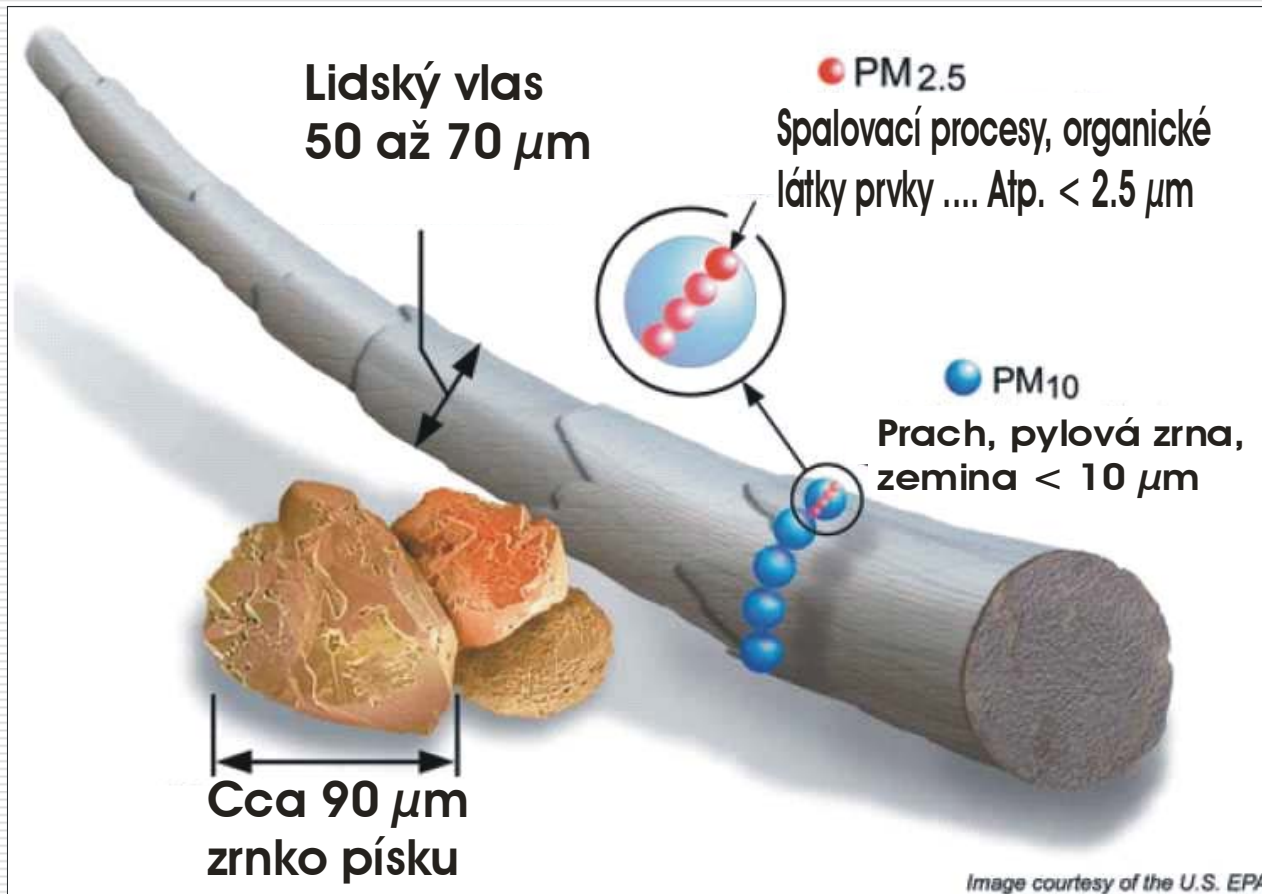
- vzdušný polydisperzní systém
 - chemicky heterogenní částice
 - různé velikosti částic
 - komplexní toxický a karcinogenní potenciál
 - biochemicky aktivní složky mohou být na povrchu částic stejně jako uvnitř částic
 - chemické složení je dáno zdrojem, ale současně je různé u různých velikých částic
-

Magický pojem PM₁₀ (PM_{2,5} PM_{1,0})

Částice, které projdou velikostně selektivním vstupním filtrem vykazujícím pro aerodynamický průměr 10 (nebo 2,5 respektive 1) μm odlučovací účinnost 50 %



Pro představu...



Co ovlivňuje zdravotní účinky aerosolu -2

- Vstup do organismu (velikost částic, způsob dýchání)
 - Tvar
 - chemické složení
 - rozpustnost
 - Aby částice mohla uplatnit svůj biologický účinek, musí v organismu zůstat
 - Hodnocení ve vztahu k hmotnostním koncentracím \times počtu částic \times velikosti povrchu částic
-

Průnik aerosolu do dýchacích cest -3

Hloubka a frekvence dýchání

Dýchání nosem

Nad $10\mu\text{m}$ supralaryngeálně

5 -10 μm velké bronchy

2,5 - 5 μm bronchioly

2,5 a méně μm alveoly

Dýchání ústy - posun podílu depozice do hlubších partií DC

Částice 20nm - depozice 50%

Účinky aerosolu - 4

- Dráždění
 - Snížení samočisticí funkce a obranyschopnosti dýchacích cest
 - Dobré podmínky pro respirační infekce
 - Makrofágy při fagocytóze uvolňují mediátory zánětu - zánětlivá reakce v plicní tkáni
 - Karcinogenní působení
 - Nebyla zjištěna neúčinná koncentrace, odhaduje se, že se blíží přírodnímu pozadí tj. asi $3-5 \mu\text{m}/\text{m}^3$ pro $\text{PM}_{2,5}$ a pro $10\mu\text{m}/\text{m}^3$ PM_{10}
-

Účinky aerosolu - 5

- zrychlení rozvoje chronické obstrukční plicní choroby
 - Ovlivnění srážlivosti krve - příspěvek k akutním trombotickým komplikacím
 - Oxidativní stres (cytokiny podporují tvorbu volných radikálů v leukocytech)
-

Hypotéza vlivu aerosolu na vznik trombózy - 6

Ovlivnění srážlivosti

- Zvýšením produkce prokoagulačních faktorů v plicích
 - Mediátory uvolněné v plicích ovlivní produkci prokoagulačních faktorů v játrech
-

Expozice PM a riziko úmrtí na KVO

Mechanismy:

- ❑ Akcelerace progresu COPD
 - ❑ Modulace imunity
 - ❑ Zánětlivá reakce v plicní tkáni
 - ❑ Příspěvek k akutním trombotickým komplikacím
 - ❑ Oxidativní stres (cytokiny podporují tvorbu volných radikálů v leukocytech)
-

Akutní účinky aerosolu - 8

Denní konc. PM_{10} ve vztahu k:

- Úmrtnosti (zvláště KVO)
 - Počtu hospitalizací pro respirační onemocnění
 - Výskytu příznaků (kašel,...)
 - Plicním funkcím
 - Spotřebě bronchodilatancí
-

Chronické účinky aerosolu - 9

- Úmrtnost
- Respirační nemocnost-bronchitida
- Očekávaná délka života
- Snížení plicních funkcí

$PM_{2,5}$ je lepším indikátorem účinků než PM_{10}

Zvýšení denní konc. PM_{10} o $10\mu\text{g}/\text{m}^3$ (podle WHO) -10

- vzestup celkové mortality o 0,5% (nad $50\mu\text{g}/\text{m}^3$)
 - Akutní hospitalizace na resp.onem. 0,8 %
 - Užití bronchodilatancií 3 %
 - Kašel 3,6%
 - Akutní symptomy DCD 3,2%
-

Zvýšení roční konc. $PM_{2,5}$ o $10\mu\text{g}/\text{m}^3$

- zvyšuje celkovou úmrtnost exponované populace o 6 % (2-11 %) a
- úmrtnost na kardiovaskulární onemocnění o 12 %

Přepočet na PM_{10}

Ozón -1

- ❑ Původní přírodní konc. 25-30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
 - ❑ Prekursory ozónu (Optimální VOC:NO_x 4:1 až 10:1)
 - ❑ Silné oxidační činidlo
 - ❑ Dráždění spojivek (200 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ citliví jedinci, 400 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 50% lidí)
 - ❑ až zúžení dýchacích cest
 - ❑ alteruje funkce makrofágů, vyvolává zánětlivou reakci
 - ❑ chronické účinky - nejednoznačné, u zvířat změny struktury plicní tkáně
-

Ozón-2

- riziko spojené s krátkodobou expozicí ozónu znamená vzestup celkové mortality o 0,3-0,5% při zvýšení 8mi hodinové koncentrace o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nad $70 \mu\text{g}/\text{m}^3$
 - Cíl (podle AQG WHO) $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ jako maximální 8mi hod. koncentrace
-

Oxid dusičitý-1

Mnoho významů, které je obtížné oddělit

- Účinky samotného NO_2
 - NO_2 jako zástupce směsi látek ze spalovacích procesů, efekty spojeny s dalšími látkami - PM, NO...
 - NO_2 je emitován jako NO a je prekursorem ozónu, PM a nitroPAU
-

Oxid dusičitý-2

- ❑ málo rozpustný ve vodě - dostane se až do plicní periferie, kde je více než 60% absorbováno.
 - ❑ nejcitlivější části populace - malé děti a osoby s astmatickými obtížemi - zvýšení reaktivity dých.cest
 - ❑ Ovlivnění dýchacích funkcí u nejcitlivějších astmatiků již kolem $400\mu\text{g}/\text{m}^3$
 - ❑ Snížení imunity - poškození funkce makrofágů, snížení účinnosti mukociliární bariéry
-

Oxid dusičitý-3

podklad pro stanovení limitů na základě přímého toxického účinku je jasný u krátkodobého působení není u roční koncentrace

- NO₂ slouží pro kontrolu nad celou směsí látek ze spalovacích procesů. Které nejsou běžně měřeny
 - Velká prostorová variabilita
-

Oxid siřičitý-1

Akutní působení

- Kontrolovaná studie ukázala, že změny plicních funkcí u astmatických dětí mohou nastat už po 10minutách expozice při zvýšené námaze
 - Nelze jednoduše přepočítat na 1 hod koncentraci (povaha zdroje, meteopodmínky)
AQG $500\mu\text{g}/\text{m}^3$ jako 10min.průměr
-

Oxid siřičitý-2

□ Studie z Hong Kongu

Razantní snížení síry v palivu - významné zlepšení zdrav. indikátorů (celková nemocnost, resp. onem u dětí)

□ Hong Kong a Londýn

Hospitalizace na KVO, SO_2 5-40 $\mu g/m^3$ 24 hod průměr, práh účinku nezjištěn

PAU - 1

Jednoduché sloučeniny uhlíku a vodíku, se dvěma či více aromatickými cykly - důsledkem je jejich stabilita.

- Více než 100 různých chemických sloučenin, z praktického hlediska se ale pozornost orientuje na méně než 20
 - Vznikají při nedokonalém spalování
 - V ovzduší v plynné formě a v kondenzované formě na tuhých částicích (v závislosti na velikosti molekuly)
-

PAU - 2 účinky na zdraví

- ❑ Mutagenita, karcinogenita
 - ❑ Nepřímo působící genotoxické karcinogeny
 - ❑ Biotransformací - elektrofilní metabolity - vazba na DNA
 - ❑ Endokrinní disruptory, ovlivnění plodnosti mužů
 - ❑ Ovlivnění vývoje plodu (délka, váha, poškození imunitních funkcí) a po té zvýšení resp. onemocnění v prvních letech života
-

PAU 3 - riziko karcinogenity

- ❑ založeno na předpokladu linearitě vztahu dávka - odezva
 - ❑ Jde o hodnocení směsi látek
 - ❑ benzo(a)pyren, UR(WHO) $8,7 \cdot 10^{-5} (\text{ng}/\text{m}^3)^{-1}$
 - ❑ relativní účinnost pro jednotlivé PAU (TEF)
 - ❑ TEF nejsou přesné, měly by se používat opatrně !
 - ❑ Problém srovnání různých výsledků měření
-

Benzen - 1 zdroje

- Outdoor:
 - spalování benzínu a odpařování při jeho skladování a přečerpávání,
 - spalování organické hmoty, dřeva, některé technologie, zejména petrochemický průmysl, koksovny.
 - Indoor
 - cigaretový kouř ($150 - 200 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
 - používání některých lepidel,
 - čisticí prostředky obsahující benzen,
 - venkovní prostředí
-

Benzen - 2 vliv na zdraví

Nejvýznamnějšími následky dlouhodobé expozice benzenu

- Hematotoxicita
 - Genotoxicita
 - Karcinogenita.
-

Benzen - 3

Karcinogenita

- potvrzena u zvířat i u člověka
 - (IARC "1", US EPA "A")
 - Zvýšená úmrtnost na leukemii u profesionálně exponovaných osob
 - U pokusných zvířat vznik nádorů nosní dutiny, jater, mléčné žlázy, lymfomy a leukemie méně než u lidí
-

Benzen - 4

Benzen je sice prokázaný karcinogen, ale...

- Epid.studie z pracovního prostředí (konc.benzenu do $3,2 \text{ mg/m}^3$) neprokázaly zvýšený výskyt leukémie ani hematotoxický účinek benzenu (který by se mohl podílet na negenotoxickém mechanismu vzniku leukémie)
 - Mutagenní metabolit benzenu nebyl detekován
 - Reparace DNA při působení nízkých koncentrací mohou být účinné
-

Benzen - 5 - souhrn hodnocení

- Bezprahový přístup a použití lineární extrapolace dat na nižší koncentrace může vést k nadhodnocení skutečného karcinogenního rizika benzenu
 - UR (WHO 6×10^{-6}) - horní mez odhadu rizika, dolní mez UCR odhadnuta na 5×10^{-8} (s použitím sublineární křivky extrapolace)
 - To znamená, že riziko leukémie 1×10^{-6} by se mělo pohybovat v rozmezí roční průměrné konc. benzenu v ovzduší cca 0,2 - 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
-

Formaldehyd - 1

Akutní účinky - dráždivé

Karcinogenita - přehodnocena 2004 na základě 3 kohortových studií a 3 studií případů a kontrol (od r.1995) - IARC "1"

- ❑ Dostatečné důkazy pro zvýšené riziko vzniku nasofaryngeálního ca
 - ❑ Omezené důkazy pro zvýšené riziko ca nosní dutiny a paranasálních dutin
 - ❑ Silné, ale ne dostatečné důkazy pro zvýšené riziko leukemie
-

Formaldehyd-2 mechanismus působení

- ❑ Genotoxicita (in vitro zvířecí i lidské modely, chromozomové aberace)
- ❑ Cytotoxický efekt (buněčné proliferace jako následek expozice vysokým koncentracím)

Závěr: v karcinogenitě formaldehydu hraje významnou roli genotoxický i cytotoxický účinek

Nikl

- Dráždí a poškozuje dýchací cesty
- Vyvolává různé imunologické odezvy (zvýšení alveolárních makrofágů)
- Kožní alergie a astma (profesionální expozice)
- Teratogenní, některé sloučeniny niklu jsou klasifikovány IARC jako prokázaný lidský karcinogen ve skupině 1, kovový nikl jako možný karcinogen ve skupině 2B. Jednotkové riziko inhalační expozice niklu je odhadováno na $3,8 \times 10^{-4}$ (na $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$) - WHO.

Arsen

- Kontaktní alergické dermatitidy a ekzémy
 - Vyšší koncentrace způsobují postižení nervového systému (degenerace optického nervu, poškození vestibulárního ústrojí), trávicího ústrojí, cévního systému i krevetvorby
 - Zvýšená úmrtnost na kardiovaskulární choroby
 - Anorganické sloučeniny arsenu jsou klasifikovány jako lidský karcinogen, jednotkové riziko je $1,50 \times 10^{-3}$ (na $1\mu\text{g}/\text{m}^3$) - WHO.
-

**Děkuji Vám za
pozornost**
