

Vetenskaplig rapport till EMFO

Projekt 310 10 1735

Hjärt-kärl och lungeffekter av dieselavgaser

Thomas Sandström

Lung & Allergikliniken Umeå

Inom det aktuella projektet har vi genomfört fördjupade studier på lung- och hjärtkärl effekter av dieselavgaser, samt studerat om ozon ger någon tilläggs effekt till dieselavgaserna. Därtill har vi studerat effekter av grova luftföroreningspartiklar och fina partiklar i lungorna för att studera hur potenta de är för att utlösa inflammationssvar.

Ett flertal exponeringsstudier har genomförts med undersökningar av lungeffekter hos såväl friska som personer med astma och KOL. Här har ett antal nya mekanismer påvisats hur dieselavgaserna reagerar med luftvägsslemhinnan och aktiverar en speciell receptor, epidermal growth factor receptor (EGFR) där fosforylering av C-terminala tyrosin 1173 tycks vara en initieringssignal. Detta leder sedan till nedströmsaktivering av MAP-kinaser och de mer klassiska transkriptionsfaktorerna NF κ -B och AP-1. Via uppreglering av att neutrofil kemotaktiska cytokiner och ICAM-1 får man en neutrofilaktivering cellinvandring i lungorna. Effekterna är något annorlunda hos astmatiker som får en lungfunktionsförsämring och blir mer lättretade i lungorna, mätt med metakolintest av bronkiell hyperreaktivitet. De utvecklar inte samma typ av akutinflammatorisk reaktion som hos friska och får inte ett neutrofil svar. Istället uppregleras inflammationskomponenter i luftvägsslemhinnan som kan vara kopplade till deras ökade luftrörskänslighet, såsom IL-10 som femdubblas, vilket tvärtom minskar hos friska personer. Astmatikernas slemhinna kan även bli mer permeabel efter dieselexponering med läckage av proteiner från blodbanan. Effekterna i astmatikernas slemhinna tycks inte vara drivna av ett Th:2-svar. Studier av akuta skador på cellerna i lungorna har inte visat någon ökad programmerad celledöd (apoptos). Effekterna hos äldre samt personer med kroniskt obstruktiv lungsjukdom (KOL) får liknande svar i luftvägarna som astmatiker. Ett problem uppfattas föreligga i bristande förmåga att uppreglera antioxidantsvaret. Oxidativa processer förefaller så långt vi och andra forskare kunnat komma, som den drivande huvudsakliga

mekanismen bakom partikeleffekterna. En separat forskningslinje vid vår enhet, vid sidan av EMFO-programmet, arbetar just med antioxidantfrågor och hur man skall skydda luftvägarna.

Angående frågan om huruvida ozon och dieslavgaser triggar och förstärker effekterna av varandra har detta undersökts i två studier. I den ena gavs ozon först och vi undersökte om dieseffekterna då stegrades. I den andra undersökningen studerades det motsatta, nämligen om ozoneffekter kunde stegras av diesel. I båda fallen genomfördes bronkoskopistudier med analyser av lungprover hos försökspersoner. I båda fallen sågs stegrad inflammatorisk reaktion i lungorna. Detta betyder att myndigheterna behöver ta hänsyn inte bara till en luftföroreningskomponent i taget utan att räkna med hur de påverkar varandra.

Hjärt-kärleffekter av dieslavgaser har studerats i ett flertal försöksserier på såväl friska försökspersoner som personer med hjärt-kärlsjukdom. Bakgrunden var undersökningar som påvisat att man mycket lättare får hjärtinfarkter om man vistas i trafiken vare sig man kör bil, åker buss, cyklar eller promenerar i trafikmiljö. Den stora undersökningen av Peters och company publicerad i New England Journal of Medicine 2004 indikerade att det fanns tidsmässigt flera toppar, i efterförloppet efter att man hade varit i trafiken då hjärtinfarkten mycket lättare dök upp, nämligen 1-2 tim, 6-8 tim samt 18-24 tim. Vid 2-timmars tidpunkten har trombocyter (blodplättar) fått en ökad klistringsförmåga till andra celler och när analyser görs på hur blodet lever sig i en skadad blodkärlsvägg så ökar blodproppsbildningen. Denna metod undersöker vad som skulle hända vid en blodkärlsskada som vid ett brustet arteriosclerosplack, och resultaten är mycket tydliga.

För att sammanfatta flera hjärt-kärlartiklar på området så ser vi att man omedelbart efter en timmes exponering för dieslavgaser, jämfört med filtrerad luft, får en uppstyvnad av blodkärlen som sitter i ett par timmar. Detta är uppmätt med en ny teknik som mäter "arterial stiffness". Vid 1,5 timme efter avgasexponeringen har blodkärlen en försämrad förmåga att kunna vidga sig om det finns krav på ökat blodflöde. Detta når max vid 6 tim och vid denna tidpunkt har man fått en 30 % nedsättning av blodkärlsväggen, frisättning av ett blodproppsförhindrande ämne (vävnadsplasminogen aktivator, tPA). Detta ämne är klart kopplat till risk för hjärtinfarkt. Så sent som i intervallet 18-24 tim kvarstår fortfarande en oförmåga för blodkärlen att kunna vidga sig normalt. Analyser av inflammationsmarkörer i blodet visar också på att en inflammationsprocess i kroppen uppkommit vid exponeringen.

I en artikel som publicerades i New England Journal of Medicine 2007 hade vi undersökt effekterna hos hjärtpatienter av dieselavgaser jämfört med filtrerad luft. Dessa personer hade en kranskärslsjukdom som skulle kunna leda till hjärtinfarkt, men de var behandlade med så kallad "ballongsprängning" och botade från den akuta risken. Däremot fanns givetvis sjukdomen kvar i blodkärlen. Alla var helt utan symtom och hade normal arbetsprov, dvs absolut inga tecken på risk att få syrebrist i hjärtat. De stod också alla på en fullständigt skyddande medicinering vilket innebär ett stort antal olika läkemedel. Detta var med andra ord "den säkraste" grupp av hjärtpatienter man kunde undersöka där det samtidigt fanns en bevisad hjärt-kärslsjukdom. Vi kunde hos dessa individer visa att just samband med att de arbetade lätt på en testcykel under dieselexponeringen så fick de EKG-effekter som signalerade syrebrist i hjärtat. Effekten var dock mycket mild i och med att vi hade ställt så stora säkerhetskrav för att inte få någon oönskad medicinsk händelse. Därtill så uppvisade man minskning av frisättning av tPA från blodkärlsväggen vilket kopplar till ökad risk för just proppbildning. Blodkärlen var stela hos dessa hjärtindivider redan i grunden.

Denna undersökning gav således tillsammans med ovan nämnda hjärt-kärlostudier evidens för att dieselavgaser kan ge upphov till en rad olika mekanismer som är då direkt kopplade till hjärtinfarkter. Dessa undersökningar har inte på samma sätt genomförts vid andra luftföroreningar och det går därför inte att utesluta att liknande skulle kunna uppkomma av avgaser från t ex bensinmotorer, alternativbränslen, vägdamm eller andra komponenter. Det är dock något som bör klarläggas.

I en nyligen genomförd undersökning har skyddseffekter av avgasfilter för dieselmotorer undersökts. Försökspersoner exponerades såväl för filtrerad luft som för dieselavgaser samt avgaser som filtrerats. Data har ännu inte publicerats mer än som abstrakt vid vetenskaplig konferens men indikerar klart gynnsam effekt av partikelfiltret. Detta presenteras mer i detalj vid EMFO:s slutmöte.

Relationen mellan hur grova och fina partiklar i utomhusluft bidrar till hälsoeffekter tilldrar sig mycket uppmärksamhet. Vi har i en bronkoskopistudie undersökt effekterna av grova och fina partiklar på försökspersoner och där vi kunnat visa att de grova partiklarna från framför allt vägdamm synes minst lika potenta, på massbasis, att ge proinflammatoriska effekter i luftvägarna som de fina partiklarna. De synes ge något olika effekter på olika celler.

Sammantaget så har de aktuella studierna givit starka indikationer på att dieselavgaser ger en hel del effekter på såväl lungor som blodkärl och hjärta vilket kan kopplas till hur bl a astmatiker, äldre, personer med KOL och hjärt-kärlsjukdom kan försämrats. Det är också påvisat att ozon och dieselpartiklar förstärker varandras effekter. Därtill har effekter av grova partiklar från vägdammet jämförts med fina partiklar av framför allt avgasursprung och de grova partiklarna synes minst lika potenta att ge inflammatoriska effekter. Detta indikerar att vi bör gå vidare och studera effekterna av de grova partiklarna ytterligare eftersom vägdammet kopplats till en rad olika betydelsefulla hälsoeffekter.