

# **FORSCHUNGS-BERICHTSBLATT**

Projekt Umwelt und Gesundheit (PUG), Förderkennzeichen PUG L 96010

## **Die Wirkung wiederholter Ozonexpositionen in umweltrelevanter Konzentration auf die Spätreaktion gegenüber Allergenen bei Patienten mit Asthma bronchiale oder allergischer Rhinitis**

Rudolf A. Jörres, Olaf Holz und Helgo Magnussen

Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie, LVA Freie und Hansestadt Hamburg, 22927 Großhansdorf

### **Kurzbeschreibung des Forschungsergebnisses**

Unsere Untersuchung sollte die Frage klären, ob Ozon die bronchiale Allergenempfindlichkeit am Tage nach der Exposition zu steigern vermag und ob eine wiederholte Exposition in umweltrelevanter Konzentration diesen Effekt weiter verstärkt.

11 Patienten mit allergischem Asthma bronchiale, 23 Patienten mit allergischer Rhinitis und 5 asymptotische, atopische Probanden nahmen an der Untersuchung teil. Sie wurden jeweils einmalig gegenüber gefilterter Luft, 125 ppb Ozon und 250 ppb Ozon sowie an vier aufeinanderfolgenden Tagen gegenüber 125 ppb Ozon exponiert. Die genannten Testungen fanden im Abstand von mindestens einem Monat statt. Am Morgen nach der jeweils letzten Exposition atmeten die Probanden ein Allergen ein, und am Nachmittag erfolgte eine Sputumtestung. Neben der Lungenfunktionsreaktion auf Ozon, der Atemwegempfindlichkeit auf Methacholin, der Sofort- und Spätreaktion auf Allergen, sowie zellulären und löslichen Komponenten des induzierten Sputums wurden die Konzentrationen von Stickstoffmonoxid und Wasserstoffperoxid in der Ausatemluft gemessen.

Sowohl die funktionelle als auch die entzündliche Reaktion auf die Einatmung von Ozon und Allergen zeigten starke interindividuelle Unterschiede. Zum Zeitpunkt der Sofortreaktion war der deutlichste Abfall des Atemstosses ( $FEV_1$ ) nach vorangegangener einmaliger, hoher (250 ppb) sowie wiederholter, niedriger (125 ppb) Ozonexposition zu beobachten. In geringem Ausmaß traten diese Effekte auch zum Zeitpunkt der Spätreaktion zutage. Analog fanden sich nach diesen Expositionen die höchsten Zahlen von Granulozyten und die höchsten Konzentrationen von LDH im induzierten Sputum. Erhöhte Werte von Stickstoffmonoxid traten nach Exposition gegenüber gefilterter Luft und 125 ppb Ozon auf, sowie zum Zeitpunkt der allergischen Spätreaktion. Am deutlichsten waren die beschriebenen Effekte bei den Patienten mit allergischer Rhinitis ausgeprägt. Darüber hinaus fand sich ein Zusammenhang zwischen der Konzentration des Gesamt-IgE und spezifischen IgE im Blut und dem Ausmaß der Verstärkung der Allergenantwort durch Ozon.

Unsere Daten zeigen, daß eine wiederholte Exposition gegenüber Ozon in umweltrelevanter Konzentration bei Patienten mit vorbestehender allergischer Atemwegsreaktion die Allergenantwort verstärken kann. Dies gilt sowohl für die Lungenfunktionsreaktion als auch für die entzündliche Reaktion nach Einatmung eines Allergens.

## Welche Fortschritte ergeben sich in Wissenschaft und/oder Technik durch die Forschungsergebnisse?

Aus vorangegangenen Untersuchungen ist bekannt, daß die Einatmung von Ozon eine Einschränkung der Lungenfunktion sowie eine Erhöhung der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit bewirkt. Die wiederholte Exposition gegenüber Ozon führt zu einer abgeschwächten Lungenfunktionsantwort, ein „Adaptation“ oder „Toleranzentwicklung“ genanntes Phänomen. Darüber hinaus wurde mehrfach gezeigt, daß Ozon eine Verstärkung der bronchialen Allergenempfindlichkeit hervorrufen kann. Neben diesen funktionellen Änderungen ist bekannt, daß die Einatmung von Ozon zu einer entzündlichen Atemwegsreaktion führt, die bei wiederholter Exposition nur teilweise abklingt und bezüglich der Indikatoren einer Schleimhautreizung sogar zunimmt.

Die pathophysiologischen Grundlagen sowohl der Toleranzentwicklung als auch der Steigerung der Atemwegsempfindlichkeit sind ungeklärt. Auch ist nicht bekannt, ob die wiederholte Einatmung von Ozon zu einer Potenzierung der Allergenantwort führen kann. Sollten diese Effekte experimentell bei umweltrelevanten Konzentrationen von Ozon auftreten und zumindest bei einzelnen Probanden ein gesundheitsrelevantes Ausmaß annehmen, wäre dies ein starker Hinweis darauf, daß auch unter Umweltbedingungen klinisch relevante Wirkungen bei Patienten mit einer allergischen Reaktionsbereitschaft der Atemwege ausgelöst werden können.

Unsere Untersuchung ergab,

- (1) daß die lungenfunktionsanalytisch gemessene allergische Sofortreaktion durch die Einatmung von 250 ppb Ozon über 3 Stunden gesteigert wurde, auch dann, wenn die Allergenbelastung erst 20 Stunden nach der Ozonbelastung erfolgte,
- (2) daß dieser Effekt auch nach viermaliger Exposition gegenüber einer Konzentration von 125 ppb Ozon eintrat,
- (3) daß ebenfalls die allergische Spätreaktion der Tendenz nach verstärkt wurde,
- (4) daß diese Effekte bei Patienten mit allergischer Rhinitis ausgeprägter waren als bei Patienten mit Asthma bronchiale,
- (5) daß die zelluläre, entzündliche Reaktion, welche durch ein Allergen ausgelöst wurde, durch die vorherige Einatmung von Ozon verstärkt wurde und daß die Konzentrationen löslicher Indikatoren der Entzündung erhöht waren, insbesondere nach wiederholter Einatmung von 125 ppb Ozon,
- (6) daß die Messung von Markern der Ausatemluft unter den gegebenen, experimentellen Bedingungen weniger aussagekräftig war als die des Sputums,
- (7) daß die Verstärkung der Allergenreaktion durch Ozon bei stärker ausgeprägter allergischer Disposition stärker ausfiel.

Die genannten Befunde sind neu und wurden in keiner vorangegangenen Untersuchung erhoben. Ergebnis (1) steht in Übereinstimmung mit den Daten eines früheren, vom PUG geförderten Projektes, in dem wir erstmalig zeigen konnten, daß die einmalige Einatmung einer hohen Konzentration von Ozon (250 ppb) zu einer Verstärkung der Allergenempfindlichkeit innerhalb von 3 Stunden nach Exposition führt.

## **Welche Empfehlung ergibt sich aus dem Forschungsergebnis für die Praxis?**

Die vorgelegten Daten belegen, daß Patienten mit einer allergischen Atemwegserkrankung eine signifikante Verstärkung ihrer Allergenantwort durch Ozon erleiden können. Neu ist das Ergebnis, daß dieser Effekt in verstärktem Maße nach wiederholter Exposition gegenüber Ozon auftrat. Dieser Befund war aufgrund der Abschwächung der funktionellen Antwort bei wiederholter Exposition und der gleichzeitigen Veränderung des Musters der Atemwegs-entzündung weder zu erwarten noch von vornherein auszuschließen. Die Verstärkung der Reaktion war in besonderem Maße für die zahlenmäßig große Gruppe der Patienten mit allergischer Rhinitis (Heuschnupfen) zu beobachten. Hierbei erscheint bemerkenswert, daß wir diesen Effekt bei einer, gemessen an Umweltbedingungen zwar immer noch hohen, jedoch tatsächlich vorkommenden Ozonkonzentration nachweisen konnten. Dies ist angesichts der Tatsache, daß die Untersuchung jedes Probanden einen Zeitraum von etwa einem Jahr in Anspruch nahm und daher vielfältigen, unkontrollierbaren äußeren Einflüssen und natürlichen Schwankungen des Krankheitszustandes unterworfen war, ein Hinweis auf einen realen Effekt. Die Bedeutung dieses Effektes beruht auf der Tatsache, daß eine klinisch relevante Reaktion unter experimentellen Bedingungen auftrat, die Umweltbedingungen so nahe kamen wie niemals zuvor. Es sei betont, daß die beobachteten Reaktionen, im Gegensatz zu vielen vorliegenden Daten, weder als unrealistisch, d.h. unter Umweltbedingungen unwahrscheinlich noch als zweitrangige Befindlichkeitsstörung interpretiert werden können.

Daher erscheint die Vermutung berechtigt, daß die beobachtete Wirkung in der Tat auch unter Umweltbedingungen auftreten kann. Leider erlauben die vorliegenden epidemiologischen Daten nicht, die Interaktion zwischen der Ozon- und der Allergenantwort unter Umweltbedingungen zu analysieren, da die Allergenexposition entweder gar nicht oder nicht in genügend hoher zeitlicher Auflösung erhoben wurde. In jedem Fall könnten die vorliegenden Befunde zumindestens teilweise die von verschiedenen Untersuchern beobachtete Assoziation zwischen erhöhten Ozonkonzentrationen in der Umwelt und der Häufigkeit von Krankenhauseinweisungen wegen Atemwegsbeschwerden erklären. Die Allergenantwort fungierte unter diesen Bedingungen als potenter Verstärker einer Ozonantwort, die für sich genommen wenig Anlaß zur Besorgnis gäbe. Auch sei erwähnt, daß – ungeachtet anderer bedeutsamer Luftschadstoffe wie beispielsweise Feinpartikel – die Untersuchung der Wirkung von Ozon auf die Allergenantwort auf großes Interesse stößt, das sich in einer deutlich zunehmenden Zahl der diesem Thema gewidmeten wissenschaftlichen Beiträge äußert.

Zusammenfassend interpretieren wir – bei aller gebotenen Vorsicht gegenüber der Übertragung experimenteller Befunde auf die Umweltsituation – die von uns erhobenen Daten als einen starken Hinweis darauf, daß die wiederholte Einatmung von Ozon im Bereich der in der Umwelt vorkommenden Spitzenkonzentrationen bei disponierten Probanden zu einer klinisch relevanten Verstärkung der bronchialen Allergenantwort führen kann.