

Luftverschmutzung und Fertilität

Welche Zusammenhänge gibt es?

Unsere reproduktive Gesundheit kann von verschiedenen Umwelteinflüssen beeinträchtigt werden, so auch von Luftschadstoffen. Bisherige Untersuchungen weisen auf eine erhöhte prä- und postnatale Mortalität, eine intrauterine Entwicklungsretardierung, eine verzögerte kognitive Entwicklung von Kindern und eine negative Veränderung des Spermioграмms junger Männer im Zusammenhang mit der Luftverschmutzung hin. Als besonders bedenklich gelten die polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK), die an Feinstäuben adsorbiert mit ihnen aufgenommen werden.

JAN-OLAF GEBBERS

Dass die allgemeine Luftverschmutzung unsere Gesundheit beeinträchtigen kann, ist hinlänglich bekannt. Dockerty et al. (1) und Schwartz (2) wiesen nach, dass mit zunehmenden Konzentrationen von Luftschadstoffen eine signifikante Steigerung der täglichen Mortalitätsraten einhergehen. Dieses ist wiederholt in den USA (1, 2), in Europa (3), Brasilien (4) und in China (5) gezeigt worden. Die Ergebnisse haben vor allem die Diskussion um die Grenzwerte für Feinstäube $< 10 \mu\text{m}$ (PM_{10}) wie auch für die separat gemessenen Ultrafeinstäube $< 2,5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2,5}$) entfacht.

Neonatale Mortalität

Ähnliche Befunde wurden zu den Auswirkungen der Luftverschmutzung auf die neonatale und postneonatale Mortalität

Merksätze

- Es gibt Hinweise darauf, dass Luftschadstoffe die weibliche wie männliche Fruchtbarkeit schädigen können; dies gilt vor allem für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe. Die biologischen Wirkmechanismen sind aber noch nicht aufgeklärt.
- Schwangere, Neugeborene und junge Männer scheinen gegenüber Luftschadstoffen am empfindlichsten zu sein.
- Eine generelle Abschätzung der Bedeutung der Luftverschmutzung auf die reproduktive Gesundheit unserer Bevölkerung ist noch nicht möglich.

erhoben (6, 7). Diese Daten führen zu den Fragen, ob Luftverschmutzungen das Geburtsgewicht oder die Schwangerschaft beeinflussen können.

Die Liste der Endpunkte in der Reproduktionstoxikologie ist in den letzten Jahren hinsichtlich funktioneller Geburtsdefekte erweitert worden. 1987 postulierten Generoso et al. (8), dass das Mutagen Ethylenoxid die Häufigkeit von Entwicklungsstörungen und die Mortalität von Mäusefeteten erhöhe, wenn das frühe Zygotenstadium dem Mutagen ausgesetzt sei. Rutledge (9) konnte auch fetale Anomalien mit anderen Mutagenen in diesem Entwicklungsstadium erzeugen. Diese Ergebnisse widersprechen der bisherigen Ansicht der experimentellen Teratologie, dass die meisten im Embryonalstadium induzierten Schäden mit ungünstigen Entwicklungsfolgen von Einflüssen während der Organogenese her stammen und dass frühere Expositionen des Keimes eher zum Tod als zu bleibenden Entwicklungsschäden führten.

Es finden sich aber nur wenige Mitteilungen über den Einfluss von Luftverschmutzung auf die Schwangerschaft. Bobak und Leon (6) haben von einer Assoziation von Luftpartikel-Belastung und SO_2 zu neonataler und postnataler Mortalität in Tschechien berichtet. Woodruff et al. (7) fanden, dass in den USA in bestimmten Fällen eine frühe postnatale Sterblichkeit mit hohen PM_{10} -Konzentrationen verknüpft war.

Intrauterine Wachstumsretardierung

Wang et al. (10) fanden eine deutliche Expositionsbeziehung der SO₂- und Feinstaubbelastungen zu niedrigen Geburtsgewichten (< 2500 g). Bobak und Leon (11) beobachteten zwischen 1986 und 1988 eine Assoziation von erhöhten Staub- und SO₂-Belastungen mit niedrigen Geburtsgewichten in Tschechien.

Perera et al. (12) entdeckten den Einfluss von Luftverschmutzung auf molekulare Biomarker in stark belasteten Regionen Polens. Diese neuen Möglichkeiten der molekularen Epidemiologie zeigten deutlich den schädigenden Einfluss pränataler Expositionen polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe (PAK) in der Umgebungsluft auf die fetale Entwicklung (13). Die Zunahme von PAK-DNA-Addukten in Leukozyten des Nabelschnurbluts korrelierte reziprok zu Geburtsgewicht und Kopfumfang. Die allgemeine Luftverschmutzung führte auch zu vermehrten Addukten in der Plazenta (14). Die Gesamtmenge der DNA-Addukte wurde vor allem von der Konzentration karzinogener PAK der Umgebungsluft im letzten Schwangerschaftsmonat und vom Gluthation-S-Transferase-M1-(GSTM1-) und N-Azetyltransferase-2-(NAT2-)Polymorphismus beeinflusst. Bei Neugeborenen mit intrauterinem Wachstumsrückstand wurden ebenfalls erhöhte Werte von DNA-Addukten im Blut gefunden (15).

Zudem ist der mütterliche Lebensstil ein wichtiger Faktor. Es fanden sich vor allem DNA-Addukte in Plazenten von Müttern, die rauchten oder Tabakrauch ausgesetzt waren, und DNA-Addukte waren reziprok zum Plasmaspiegel des Vitamin C korreliert (15). So waren auch intrauterine Gewichtsretardierungen und niedrige Geburtsgewichte häufiger bei rauchenden Müttern als bei Nichtraucherinnen (13–15).

Bei 362 Schwangeren wurde die mögliche Wirkung von PM_{2,5} in der Umgebungsluft auf die intrauterine Wachstumsretardierung untersucht (16). Es wurde ein durchschnittlicher Wachstumsrückstand von 140 g gefunden, wenn die PM_{2,5}-Konzentrationen während des zweiten Trimenons von Werten von 10 auf 50 mg/m³ (mittlerer Jahresgrenzwert in der Schweiz 50 mg/m³) zunahmen. Diese Beobachtung korrespondiert mit Experimenten mit Mäusen, bei denen sich die Phase kurz nach der Konzeption als besonders empfindlich für Entwicklungsstörungen infolge Luftschadstoffeinwirkungen herausstellte (8, 9).

Eine intrauterine Wachstumsretardierung ist die häufigste Folge von Mutagenexpositionen während der Implantation. Die fetale Wachstumsverzögerung ist ein wichtiger Prognosefaktor für die neonatale Morbidität und Mortalität. Barker (17) zeigte die Beziehung von einigen schwerwiegenden Risiken im Erwachsenenleben (wie Diabetes mellitus Typ 2, Bluthochdruck und koronare Herzkrankheit) zur pränatalen und postnatalen Wachstumsverzögerung. Vor allem höhere Schadstoffexpositionen während früher intrauteriner Lebensphasen können für Krankheiten im mittleren Erwachsenenalter verantwortlich sein (17). Diese Daten wiesen darauf hin, dass Staubexpositionen (oder assoziierte Luftschadstoffe) während der frühen Schwangerschaft zu Wachstumsverzögerungen des Feten führen können. Die biologischen Wirkmechanismen hierfür sind aber noch

unbekannt. Die aktive Komponente der komplexen Gemische der Stäube muss inhaliert und im Blut der Mutter gebunden werden. Hochgradig biologisch aktive Komponenten, wie PAK, können mit Prozessen während der Entwicklung oder Ernährung des Fetus interferieren. Bei der Analyse früherer Studien beobachtete Djemek (18) ein erhöhtes Risiko für die intrauterine Wachstumsretardierung nach der Exposition gegenüber karzinogenen PAK > 15 ng/m³ im ersten Schwangerschaftsmonat. Daraus lässt sich ableiten, dass die Exposition gegenüber karzinogenen PAK während der Frühschwangerschaft das fetale Wachstum beeinflusst. Die früher beobachtete Assoziation zwischen PM₁₀ und intrauteriner Wachstumsverzögerung könnte, wenigstens teilweise, mit den an Staubpartikeln adsorbierten PAK erklärt werden. Dieser Zusammenhang ist auch bei Untersuchungen in der Umgebung des World-Trade-Center-Kollapses gefunden worden (19, Übersicht 20).

Binkova et al. (21) analysierten die genotoxischen und embryotoxischen städtischen Luftstäube mit einem azellulären In-vitro-Essay, gekoppelt mit ³²P-Markierung der DNA-Addukte und mit einem Kükenembryonen-Screening-Test. Mit beiden Methoden wurde die höchste Aktivität in der Fraktion mit PAK gefunden. Diese Ergebnisse stimmen mit anderen Untersuchungen überein, die zeigten, dass PAK hauptsächlich für die mutagene Aktivität der Stadtluft verantwortlich sind (22). Nach diesen Untersuchungen sind PAK die Hauptquelle genotoxischer und embryotoxischer Aktivitäten der organischen Gemische, die mit dem Staub der Stadtluft assoziiert sind. Pränatale Expositionen gegenüber diesen Stäuben sind mit chromosomalen Aberrationen im Nabelschnurblut assoziiert, was auf deren zytogenetisches Schädigungspotenzial hinweist und das Karzinomrisiko erhöhen kann (23).

Die genannten Studien (10–23) zeigen, dass Luftverschmutzungen die fetale Entwicklung beeinflussen. Die ausgelösten Veränderungen können nicht nur als morphologische Defekte auftreten, sondern auch feine funktionelle Veränderungen bedingen, die während des ganzen Lebens wirken. Kinder sind an sich sehr empfindlich. Ihre Entwicklung ist komplex und von verschiedenen Umwelteinflüssen wie auch vom mütterlichen Lebensstil beeinflusst, wie Rauchen oder mangelhafte Ernährung. Kürzlich konnte gezeigt werden, dass die pränatale Einwirkung von PAK in der Luft von New York City die kognitive Entwicklung dreijähriger Kinder stark negativ beeinflusst (24). Die Empfindlichkeit der Bevölkerung gegenüber solchen Faktoren wird auch vom genetischen Polymorphismus mitbestimmt. Wir sind noch weit vom Verständnis des Zusammenspiels aller Gene entfernt, die für den endgültigen Effekt verantwortlich sind. Unsere Kenntnis des metabolischen Polymorphismus (GSTM1, NAT2, CYP1A1) scheint nur die Spitze des Eisbergs zu sein.

Samenqualität

Nur wenige Untersuchungen befassen sich mit der Wirkung von Luftverschmutzung auf die menschliche Spermio-genese. Verschiedene Chemikalien können die Anzahl, die Morphologie und die Beweglichkeit der Spermien beeinflussen (25). Die

Abnahme der männlichen Fruchtbarkeit wurde vor allem mit der Einwirkung von östrogen oder anderen hormonell wirksamen Umweltchemikalien während der fetalen und kindlichen Entwicklung in Zusammenhang gebracht (26).

Zwei Studien untersuchten, ob die Exposition gegenüber starken Luftverschmutzungen während der Spermatogenese mit abnormen Spermienparametern einhergeht (15, 27). Diesen Untersuchungen gingen Experimente an Mäusen voraus, in denen PAK die männliche Fertilität veränderten. Gleichartige Effekte konnten bei Männern gezeigt werden. Der Vergleich von Spermien junger Männer von exponierten und von Kontrollregionen in Tschechien im späten Winter (nach der Periode hoher Schadstoffbelastungen) zeigten eine signifikante Beziehung zwischen Luftverschmutzung und Samenqualität. Die Exposition gegenüber Luftverschmutzungen ging mit signifikanten Reduktionen der Fraktionen mobiler Spermien und morphologisch normaler Spermienköpfe sowie mit abnormen spermatischen Chromatinstrukturen einher.

Die Haupteffekte der Luftverschmutzung erscheinen postmeiotische Veränderungen der Spermienmotilität und -morphologie zu sein. Verschiedene Alterationen der Morphologie und Motilität gehen mit Unfruchtbarkeit einher. Generell lassen diese Ergebnisse vermuten, dass die Exposition gegenüber verschmutzter Luft während eines spermatogenen Zyklus das Risiko für eine veränderte Samenqualität erhöht. Jedoch ist dieses wohl reversibel, weil die untersuchten jungen Männer sechs Monate nach den Luftschadstoffbelastungen eine verbesserte Samenqualität aufwiesen.

Mit der Fluoreszenz-in-situ-Hybridisierung-(FISH-)Methode kann die Zytogenetik der Spermien direkt untersucht werden, wie Veränderungen der Chromosomenzahl in Gameten (Aneuploidie). Die Aneuploidie, eine der wichtigsten chromosomalen Veränderungen beim Menschen, geht mit Unfruchtbarkeit, Spontanaborten, perinataler Morbidität und mentaler Retardierung einher. Bei jungen Männern einer luftschadstoffbelasteten Region war die Y-Disomie um das Fünffache erhöht in Proben, die im späten Winter untersucht wurden, im Vergleich zu Untersuchungen am Ende des Sommers, was mit den Veränderungen der Luftbelastungen während des Jahres korrespondierte (28), für die in einer Untersuchung in Krakau hauptsächlich die allgemeinen Luftschadstoffbelastungen verantwortlich sein sollen (29). Die Häufigkeit der Y-Disomie war auch bei Rauchern im Vergleich zu Nichtrauchern stark erhöht (30). Beim Vergleich der Aneuploidie bei tschechischen und kalifornischen Nichtrauchern hatten die tschechischen Männer höhere Werte von X-, X-Y-Disomien (15). Diese Unterschiede könnten durchaus Folge unterschiedlicher Luftbelastungen sein. Mit zunehmender Häufigkeit von Y-Disomien in Spermien nimmt das Risiko für ein aneuploides Kind zu.

Insgesamt muss man feststellen, dass Untersuchungen zum Einfluss von Luftverschmutzung auf Schwangerschaft und Samenqualität beim Menschen bis anhin noch rar sind. Unser Verständnis für die verantwortlichen Faktoren für die beobachteten Störungen von fetaler Entwicklung und Fertilität muss noch wesentlich verbessert werden. ■

Prof. Dr. med. Jan-Olaf Gebbers

Institut für Umweltmedizin am Kantonsspital Luzern

6000 Luzern 16

E-Mail: janolaf.gebbers@ksl.ch

Interessenkonflikte: keine

Literatur:

1. Dockery DW, Pope CAIII, Xu X et al. An association between air pollution and mortality in six US cities. *New Engl J Med* 1993; 329: 1753-1759.
2. Schwartz J. Air pollution and daily mortality: a review and metaanalysis. *Environ Res* 1994; 64: 36-52.
3. Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J et al. 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. *Brit Med J* 1997; 314: 1658-1663.
4. Salvidia PHN, Pope CAIII, Schwartz J et al. Air pollution and mortality in elderly people: a time analysis in Sao Paolo, Brazil. *Arch Environ Health* 1995; 50: 159-163.
5. Xu X, Gao J, Dockery DW. Air pollution and daily mortality in residential areas of Beijing, China. *Arch Environ Health* 1994; 49: 216-222.
6. Bobak M, Leon DA. Air pollution and infant mortality in the Czech Republik, 1986-1988. *Lancet* 1992; 340: 1010-1014.
7. Woodruff TJ, Grillo J, Schoendorf KC. The relationship between selected causes of post-neonatal infant mortality and particulate air pollution in the United States. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 608-612.
8. Generoso WM, Rutledge JC, Hughes LA, Braden PW. Exposure of female mice to ethylene oxide within hours after mating leads to fetal malformation and death. *Mutat Res* 1987; 176: 269-274.
9. Rutledge JC. Developmental toxicity induced during early stages of mammalian embryogenesis. *Mutat Res* 1997; 396: 113-127.
10. Wang X, Ding H, Ryan L, Xu X. Association between air pollution and low birth weight; a community-based study. *Environ Health Perspect* 1997; 105: 514-520.
11. Bobak M, Leon DA. Pregnancy outcomes and outdoor air pollution: an ecological study in districts of the Czech Republic 1986-8. *Occup Environ Med* 1999; 56: 539-543.
12. Perera FP, Hemminki K, Grzybowska E et al. Molecular and genetic damage from environmental pollution in Poland. *Nature* 1992; 360: 256-258.
13. Perera FP, Jedrychowski W, Rauh V, Whyatt RM. Molecular epidemiologic research on the effects of environmental pollutants on the fetus. *Environ Health Perspect* 1999; (107 suppl) 3: 451-460.
14. Topinka J, Binkova B, Mrackova G et al. Influence of GSTM1 and NAT2 genotypes on placenta DNA adducts in an environmentally exposed population. *Environ Mol Mutagen* 1997; 30: 184-195.
15. Sram RJ, Binkova B, Rossner P et al. Adverse reproductive outcomes from exposure to environmental mutagens. *Mutat Res* 1999; 428: 203-215.
16. Jedrychowski W, Bendkowska I, Flak E et al. Estimated risk for altered growth resulting from exposure to fine particles during pregnancy: an epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 1398-1402.
17. Barker DJP. The fetal and infant origins of disease. *Eur J Clin Invest* 1995; 25: 457-463.
18. Dejmek J, Selevan SG, Solansky I et al. Exposure to carcinogenic PAHs in utero and fetal growth. *Epidemiology* 1999; 10: 126.
19. Perera FP, Tanq D, Rauh V et al. Relationship among polycyclic aromatic hydrocarbon-DNA adducts, proximity to the World Trade Center, and affects on fetal growth. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1062-1067.
20. Perera FP, Rauh V, Wyatt RM et al. A summary of recent findings on birth outcomes and developmental effects of prenatal ETS, PAH, and pesticide exposures. *Neurotoxicology* 2005; 26: 573-587.
21. Binkova B, Vesely D, Vesela D et al. Genotoxicity and embryotoxicity of urban air particulate matter collected during winter and summer period in two different districts of the Czech Republic. *Mutat Res* 1999; 440: 45-58.
22. DeMarini DM, Shelton ML, Bell DA. Mutation spectra in *Salmonella* of complex mixtures: comparison of urban air to benzo(a)pyrene. *Environ Mol Mutagen* 1994; 24: 262-275.
23. Bocksay KA, Tang D, Orjuela MA et al. Chromosomal aberrations in cord blood are associated with prenatal exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 506-511.
24. Perera FP, Rauh V, Whyatt RM et al. Effect of prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons on neurodevelopment in the first 3 years of life among inner-city children. *Environ Health Perspect* 2006; 114: 1287-1292.
25. Wyrobek AJ. Methods and concepts in detecting abnormal reproductive outcomes of paternal origin. In: *Male-Mediated Developmental Toxicity*. AF Olsen, DR Mattison, eds. New York: Plenum Press 1994: 1-21.
26. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P et al. Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996; 104 (suppl 4): 741-803.
27. Selevan SG, Borkovec L, Zudova Z et al. Semen quality in young men and air pollution in two Czech communities. *Epidemiology* 1995; 6 (suppl): 85.
28. Robbins WA, Rubes J, Selevan SG, Perrault SD. Air pollution and sperm aneuploidy in healthy young men. *Environ Epidemiol Toxicol* 1999; 1: 125-131.
29. Jedrychowski WA, Perera FP, Pac A et al. Variability of total exposure to PM(2.5) related to indoor and outdoor pollution sources Krakow study in pregnant women. *Sci Total Environ* 2006; 366: 47-54.
30. Rubes J, Lowe X, Moore D et al. Smoking cigarettes is associated with increased sperm disomy in teenage men. *Fertil Steril* 1998; 70: 715-723.