

Received: 2015.12.23
Accepted: 2016.06.13
Published: 2016.09.28

Krótkoterminowe narażenie na drobny pył zawieszony w powietrzu (PM_{2,5} i PM₁₀) a ryzyko zaburzeń rytmu serca i udarów mózgu

Short-term exposure to ambient fine particulate matter (PM_{2,5} and PM₁₀) and the risk of heart rhythm abnormalities and stroke

Małgorzata Kowalska¹, Krzysztof Kocot²

¹Katedra i Zakład Epidemiologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

²Koło Naukowe przy Katedrze i Zakładzie Epidemiologii, Wydział Lekarski w Katowicach, Śląski Uniwersytet Medyczny

Streszczenie

Wyniki badań epidemiologicznych przemawiają za istotnym wpływem zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego drobnym pyłem (PM₁₀ i PM_{2,5}) na zdrowie ludzi. Podwyższone stężenie zanieczyszczeń jest związane ze zwiększoną liczbą dobowych zgonów i hospitalizacji z powodu chorób sercowo-naczyniowych. Najczęściej występują arytmia serca i udary mózgowie. W pracy przedstawiono stan wiedzy na temat potencjalnego wpływu narażenia na drobny pył na występowanie arytmii i udarów.

Przegląd piśmiennictwa wskazuje, że istnieje związek między krótkotrwałym narażeniem na drobny pył a występowaniem arytmii. Wyniki dotychczasowych badań ujawniają, że ekspozycja może doprowadzić do istotnych zmian elektrofizjologicznych zachodzących w sercu i zwiększających podatność na zaburzenia rytmu. W przypadku udaru mózgu, większą zależność między liczbą hospitalizacji i zgonów a ekspozycją na drobny pył zaobserwowano w udarze niedokrwiennym niż krwotocznym. Potwierdzono istotny, bardziej szkodliwy wpływ narażenia na tzw. ultra cząstki (cząsteczki o średnicy aerodynamicznej poniżej 2,5 μm). Wśród istotnych mechanizmów odpowiedzialnych za działania zdrowotne pyłów zawieszonych znajdują się: indukcja i zaostrzenie stanu zapalnego, nasilony stres oksydacyjny, wzrost napięcia układu autonomicznego, wazokonstrykcja naczyń i zmiany reologiczne oraz dysfunkcja śródbłonna. Wśród osób o zwiększonej podatności na szkodliwe działanie pyłu znajdują się: osoby starsze (po 65 roku życia), chorzy z chorobami układu oddechowego i sercowo-naczyniowego, osoby otyłe i chorzy na cukrzycę, a także pacjenci z zaburzeniami krzepliwości. W celu poprawy stanu zdrowia ludności konieczne są działania ukierunkowane na redukcję zagrożenia związanego z drobnym pyłem, a jednocześnie na kontynuację badań mających na celu wyjaśnienie mechanizmów biologicznych tłumaczących wpływ tego narażenia na zdrowie.

Słowa kluczowe:

udary • arytmie serca • pył zawieszony • PM_{2,5} • PM₁₀

Summary

Results of epidemiological studies suggest a significant impact of ambient particulate matter air pollution (PM₁₀ and PM_{2,5}) on the health of the population. Increased level of these pollutants is connected with increased rate of daily mortality and hospitalizations due to cardiovascular

diseases. Among analyzed health effects, heart arrhythmias and stroke are mentioned most frequently. The aim of the study was to present the current knowledge of potential influence of the exposure to fine particulate matter on the presence of arrhythmias and strokes.

Subject literature review suggests, that there is a link between short-term exposure to fine dust and the occurrence of arrhythmias. Results of previous studies indicates that this exposure may lead to significant electrophysiological changes in heart, resulting in higher susceptibility to cardiac rhythm abnormalities. In case of stroke, a stronger correlation between number of hospitalizations and death cases and exposure to fine dust was seen for ischaemic stroke than for haemorrhagic stroke. In addition, a significantly more harmful impact of the exposure to ultra particles (particles of aerodynamic diameter below 2,5 μm) has been confirmed. Among important mechanisms responsible for observed health impact of particulate matter there are: induction and intensification of inflammation, increased oxidative stress, increased autonomic nervous system activity, vasoconstriction, rheological changes and endothelial dysfunction. Among people of higher susceptibility to fine dust negative health impact are: elderly (over 65 years old), obese people, patients with respiratory and cardiovascular diseases, patients with diabetes and those with coagulation disorders. For further improvement of general health status, actions aimed at reducing the risk associated with fine dust and at the same time at continuing studies to clarify the biological mechanisms explaining the influence of fine dust on human health are necessary.

Key words: stroke • heart arrhythmia • ambient air pollution • $\text{PM}_{2,5}$ • PM_{10}

Full-text PDF: <http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1220389>

Word count: 3675

Tables: 1

Figures: –

References: 34

Adres autorki: dr hab. n med. Małgorzata Kowalska, Katedra i Zakład Epidemiologii Śląski Uniwersytet Medyczny, ul. Medyków 18, 40-752 Katowice, e-mail: mkowalska@slam.katowice.pl

WSTĘP

Negatywny wpływ zanieczyszczenia powietrza pyłem zawieszonym na zdrowie jest dość dobrze rozpoznany i opisany, jednak w ostatnich latach obserwuje się stopniowy wzrost świadomości i zainteresowania tym problemem nie tylko w gremiach eksperckich [21]. Potwierdzono m.in., że długotrwała ekspozycja na zanieczyszczenie powietrza, w tym pyły zawieszane, zwiększa umieralność z przyczyn oddechowych i sercowo-naczyniowych [11]. Zgodnie z raportem Europejskiej Agencji Środowiska zanieczyszczenie powietrza było odpowiedzialne za około 430 000 przedwczesnych zgonów wśród mieszkańców Unii Europejskiej w 2011 r. Można więc uznać, że jest to istotny problem zdrowia publicznego, szczególnie w tych krajach, w których dopuszczalne normy jakości powietrza są systematycznie przekraczane. Średnie trzyletnie stężenie drobnego pyłu ($\text{PM}_{2,5}$) w Polsce w latach 2010-2012 wynosiło 27,7 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ i należało do najwyższych wśród państw członkowskich EU [8]. W Polsce, w sezonie jesienno-zimowym, rokrocznie dochodzi do przekroczeń stężeń uznawanych za bezpieczne dla zdrowia ludzi (dane z monitoringu jakości powietrza AQI).

Coraz więcej dowodów wskazuje, że ryzyko zdarzeń sercowo-naczyniowych wzrasta już po krótkotrwałej ekspozycji na pył zawieszony, zwłaszcza drobny, taki jak $\text{PM}_{2,5}$ [19]. Najczęściej wymienia się zaburzenia rytmu serca i udary mózgu. Ze względu na utrzymujący się dominujący udział tej przyczyny zgonów wśród wszystkich zgonów w naszym kraju oraz ze względu na jeden z najwyższych współczynników śmiertelności hospitalizowanej z powodu udarów mózgu w porównaniu do innych krajów EU [28] ważne jest poznanie uwarunkowań tego zróżnicowania, także tych związanych z jakością powietrza atmosferycznego. W pracy zebrano i rzetelnie przedstawiono wiadomości na temat zależności między krótkotrwałym narażeniem ludzi na drobny pył ($\text{PM}_{2,5}$ i PM_{10}) a występowaniem zaburzeń rytmu serca i udarów.

MATERIAŁ I METODY

W celu realizacji założeń badawczych zapoznano się z piśmiennictwem z lat 2006-2015, dostępnym w zbiorach baz danych „PubMed”, „Medline” oraz Polskiej Bibliografii Lekarskiej. Do wyszukania prac w bazach angielskich wykorzystano następujące słowa kluczowe:

particulate matter, short-term exposure, heart arrhythmia, atrial fibrillation, stroke oraz ich kombinacje.

WYNIKI

Większość publikacji poświęcona badanemu zagadnieniu jest poprzedzona wstępem, w którym autorzy zawierają podstawowe definicje i informacje o źródłach zanieczyszczeń powietrza. Pył zawieszony definiuje się w oparciu o rozmiar średnicy aerodynamicznej cząstek i wyodrębnia się zazwyczaj dwie frakcje: grubszy pył PM_{10} (średnica < 10 μm) i drobny pył $PM_{2,5}$ (poniżej 2,5 μm). Tworzą go cząsteczki pochodzenia naturalnego (pyłki traw, sól morską, pył wulkaniczny, etc.) lub antropogenicznego, będące głównie wynikiem procesu spalania. Cząsteczki stałe mogą być emitowane bezpośrednio do atmosfery, ale powstają również w atmosferze w wyniku reakcji gazów prekursorowych, takich jak tlenki azotu, siarki, czy amoniak. Wiadomo także, że w rejonach zurbanizowanych ważnym źródłem pyłu są spaliny samochodowe, których udział systematycznie rośnie. Jednocześnie poważnym problemem jest spalanie paliw kopalnych w domowych piecach grzewczych, odpowiedzialny za zjawisko tzw. niskiej emisji proces ten jest przedmiotem licznych działań naprawczych [12]. Uważa się, że niska emisja jest odpowiedzialna za pogarszanie jakości powietrza, szczególnie w sezonie jesienno-zimowym. Ma związek z emisją drobnych cząstek pyłu $PM_{2,5}$, które z powodu małego wymiaru i niekontrolowanego składu chemicznego wykazują toksyczne działanie na organizm. Istnieją dowody, że najdrobniejsze frakcje pyłu mogą przenikać do obwodowych części układu oddechowego, a jednocześnie mają możliwość bezpośredniego przedostawania się do krwiobiegu [25]. Patomechanizm szkodliwego oddziaływania cząstek $PM_{2,5}$ jest skomplikowany, warto podkreślić, iż nadal nie wyjaśniono dokładnie związku z krótkotrwałym narażeniem ludzi. Wielu autorów zwraca uwagę na działanie prozapalne, wzrost stresu oksydacyjnego, napięcia układu autonomicznego, układowego i płucnego ciśnienia krwi, a także dysfunkcję komórek śródbłonna, a przez to wzrost syntezy czynników prozapalnych, proagregacyjnych i wazokonstrykcyjnych [2,19,21]. Należy również zaznaczyć, że pył jako grupa heterogenna pod względem chemicznym, ze względu na zróżnicowany skład, może wykazywać różne działanie, np. większa zawartość metali przejściowych z potencjałem redoks może sprzyjać zwiększaniu stresu oksydacyjnego i efektowi genotoksycznemu [25].

ZABURZENIA RYTMU SERCA

Jednym z poważnych badań, w którym potwierdzono, że krótkotrwała ekspozycja na drobny pył $PM_{2,5}$ powoduje wzrost umieralności z przyczyn sercowo-naczyniowych było badanie przeprowadzone w oparciu o dane MINAMP (Myocardial Ischaemia National Audit Project) [19]. Wykorzystano model badania w układzie naprzemiennym (case-crossover study), który jest bardzo przydatny do oceny krótkotrwałych wpływów czynników

środowiskowych. Każdemu badanemu przypisuje się okres, w którym efekt wystąpił (case-window) oraz okres bez widocznego wpływu na zdrowie (control-window). Ryzyko zdrowotne jest oceniane przez porównanie narażenia na szkodliwy czynnik środowiskowy w obydwu wyodrębnionych okresach. Każdy przypadek jest więc własną kontrolą, co ogranicza wpływ zmiennych zakłócających. Analizie poddano 2 miliony nagłych przyjęć i 600 tysięcy zgonów z powodów sercowo-naczyniowych zarejestrowanych w latach 2003-2009 w Anglii i Walii. Każde zdarzenie zestawiano z średnio dobowym stężeniem $PM_{2,5}$ mierzonym w stacji pomiarowej najbliższej miejscu zamieszkania pacjenta. Jednocześnie podczas analizy uwzględniono znane czynniki zakłócające lub modyfikujące stan zdrowia, takie jak: płeć, wiek, palenie tytoniu, rozpoznane choroby, czy zażywane aktualnie leki. Stwierdzono, że znaczna część zaobserwowanych zgonów wiązała się bezpośrednio z zaburzeniami rytmu serca. W badaniu wykazano, że wzrost stężenia pyłu $PM_{2,5}$ w zakresie 10-90 centyla był odpowiedzialny za 21% wzrost umieralności związanej z arytmia (95% PU: 3,9-40,8%) oraz podobnie za 21% wzrost związany z migotaniem przedsionków (95% PU: 3,5-39,7%).

Wprowadzie związek z umieralnością był wyraźny i znamieny statystycznie, to jednocześnie nie wykazano istotnej statystycznie zależności między wzrostem stężenia pyłu $PM_{2,5}$ a wzrostem liczby hospitalizowanych pacjentów. Do podobnych wniosków doszli naukowcy ze Stanów Zjednoczonych, analizujący ponad 10 tysięcy przyjęć z powodu AF diagnozowanego po raz pierwszy [3]. Oszacowane ryzyko względne nie było istotne statystycznie zarówno dla narażenia w dniu przyjęcia do szpitala, ani dla dłuższego narażenia, uwzględniającego nawet 21 dni. Płeć i wiek także nie miały znaczenia dla wielkości obliczonego ryzyka. W opozycji do tych wyników są prace, w których wykazano istotny związek między krótkotrwałym narażeniem na pył zawieszony, a przyjęciami do szpitali w trybie nagłym z powodu zaburzeń rytmu serca [6,22]. Na przykład wyniki badania przeprowadzonego w bardzo zanieczyszczonym regionie Tajwanu ujawniły, że wzrost stężenia pyłu $PM_{2,5}$ o wartości w zakresie rozstępu międzykwartylowego (IQR-inter quartile range) wiązał się ze wzrostem liczby osób hospitalizowanych. Wzrost był zdecydowanie większy podczas ciepłych dni z temperaturą powietrza powyżej 23°C niż dni z niższymi temperaturami (<23°C) i wynosił odpowiednio 10 oraz 4% [6]. Podobne wyniki uzyskano w badaniu przeprowadzonym w Chinach, wykazano istotny związek między wzrostem stężenia pyłu PM_{10} a wizytami lekarskimi z powodu zaburzeń rytmu serca. Wzrost liczby chorych kształtował się na poziomie 0,56% (95% PU: 0,42-0,70%) na każdy wzrost stężenia pyłu o 10 $\mu g/m^3$ [34].

Nie wszystkie epizody migotania przedsionków (atrial fibrillation - AF) lub innych zaburzeń rytmu serca kończą się hospitalizacją lub zgonem, wiele z nich trwa bardzo krótko, nie wszystkie są rejestrowane. Okoliczności te sprawiają, że dane uzyskane z rejestru hospitalizacji lub

zgonów nie są wystarczające do jednoznacznego objaśnienia zależności przyczynowo-skutkowych. Istnieją opinie, iż dla wiarygodnej odpowiedzi na pytanie o związek między stężeniem pyłu a dolegliwościami lepsze jest wykorzystywanie informacji uzyskanych w czasie badań holterowskich lub z wszczepionych kardiowerterów-defibrylatorów. Taki sposób oceny zastosowano w badaniu kanadyjskim, podczas którego przeanalizowano informacje uzyskane z 8600 całodobowych zapisów holtera. Dane zestawiono z poziomem zanieczyszczenia powietrza w dniu pomiaru wyrażonym w postaci summarycznego indeksu jakości powietrza (Air Quality Health Index - AQHI). Indeks uwzględnia średniodobowe stężenia pyłu PM, ale także stężenia ozonu i dwutlenku azotu. Wyniki badania wykazały, że wzrost wartości maksymalnej średniodobowego wskaźnika AQHI w zakresie IQR wiązał się z 0,17% (95% PU: 1,07-1,29%) wzrostem częstości bloków serca oraz z 0,9% (95% PU: 0,3-1,5%) wzrostem maksymalnego rytmu serca [4]. Autorzy w dyskusji odnoszą się krytycznie do przyjętego sposobu prezentacji narażenia wskazując, iż uzyskane wyniki mogą być odmienne w przypadku stosowania wyłącznie stężenia pyłu.

Link i wsp. skupili się natomiast na związku między jakością powietrza, a wystąpieniem migotania przedsionków u pacjentów z wszczepionym kardiowerterem-defibrylatorem (implantable cardioverter defibrillator - ICD) [16]. Największy wpływ pyłu PM_{2,5} na wystąpienie AF zaobserwowano przy krótkotrwałym narażeniu poprzedzającym epizod migotania, nieprzekraczającym dwóch godzin. Szansa na wystąpienie AF wzrastała średnio o 26% (95% PU: 8-47%) przy każdym wzroście stężenia pyłu PM_{2,5} o 6 µg/m³. Jest to bardzo silny związek, do tego występujący już przy stosunkowo niewielkich stężeniach, mieszczących się w granicach norm przyjętych przez US EPA (Environmental Protection Agency). Jak już wspomiano mechanizm oddziaływania pyłu zawieszonego na pracę serca jest dość złożony, czego dowodem jest występowanie, oprócz bloków serca i nadkomorowych zaburzeń rytmu, także zaburzeń komorowych. W szwedzkim badaniu, przeprowadzonym w grupie 211 pacjentów z wszczepionym ICD, oszacowany iloraz ryzyka wystąpienia arytmii komorowej w odpowiedzi na wzrost stężenia pyłu PM₁₀ w okresie 2 godzin poprzedzających epizod wynosił 1,31 (95% PU: 1,00-1,72) na każdą zmianę stężenia pyłu w zakresie IQR [17]. Natomiast badania Metzger potwierdziły istotną statystycznie zależność między wzrostem stężenia a zaburzeniami rytmu serca u pacjentów z wszczepionym ICD jedynie dla drobniejszej frakcji pyłu o średnicy aerodynamicznej 2,5-10 µm [18]. Warto zaznaczyć, iż wyniki cytowanych badań dotyczą pacjentów już wyjściowo cierpiących na zaburzenia rytmu serca. Jest to dowód, że chorzy z chorobami sercowo-naczyniowymi są bardziej podatni na negatywny wpływ zanieczyszczeń powietrza niż osoby zdrowe [15]. Trudno zatem jednoznacznie wnioskować o ryzyku związanym z narażeniem w populacji ogólnej, jednak nie wolno go ignorować. Istnieją dowody, że w grupie osób wrażliwych na szkodliwe działanie pyłu znajdują się również

osoby starsze, pacjenci otyli, osoby z insulinoopornością, z wysokim stężeniem hemoglobiny glikowanej Hb_{A1c} oraz niskim stężeniem adiponektyny [19,23,34].

MECHANIZM PROARYTMICZNEGO DZIAŁANIA PYŁU

Niewiele dotychczas wiadomo o mechanizmie proarytmicznego wpływu narażenia na zanieczyszczenie powietrza, choć pojawiły się publikacje wskazujące na możliwość wystąpienia zmian elektrofizjologicznych w sercu. W czasie długotrwałej ekspozycji na drobny pył PM_{2,5} wykazano np. związek między jego stężeniem a zaburzeniami repolaryzacji komórek i opóźnieniem przewodzenia komorowego u osób dorosłych bez klinicznego rozpoznania chorób sercowo-naczyniowych, rekrutowanych z kohorty MESA [26]. Zaobserwowano, że przy wzroście stężenia pyłu PM_{2,5} o 10 µg/m³ istotnie wzrasta szansa wystąpienia wydłużonego odstępu QT (IS=1,6; 95% PU:1,2-2,2), a także opóźnienia przewodnictwa komorowego (IS=1,7; 95% PU:1,0-2,6). Wyniki innych badań wskazują, że zmiany czynności elektrycznej serca mogą się pojawiać także wskutek narażenia krótkoterminowego. Warto przytoczyć dane uzyskane w trakcie badania 106 niepalących osób dorosłych bez poważnych problemów sercowo-naczyniowych, u których prowadzono całodobowy pomiar z udziałem holtera-EKG [14]. Narażenie na pył PM_{2,5} oceniano bardzo dokładnie na podstawie indywidualnych pomiarów wykonanych dla każdego badanego. Wykazano znamienne statystycznie związki między wzrostem stężenia drobnego pyłu PM_{2,5} a wydłużoną repolaryzacją komórek, przy czym najściślejszą zależność zaobserwowano dla narażenia trwającego 3-4 godziny. Zbliżone wyniki uzyskano także w nadkomorowych zaburzeniach rytmu serca (takich jak migotanie przedsionków), wzrost stężenia pyłu PM_{2,5} prowadził do incydentów widocznych w obrazie EKG [13]. Największą zależność obserwowano przy dwugodzinym narażeniu poprzedzającym epizod. Zaobserwowano znamienne statystycznie wzrost złożoności załamka P oraz wydłużenie odstępu PR – cechy te wskazują na zaburzoną depolaryzację przedsionków i ich zwiększoną podatność na wystąpienie AF. Choć liczebność próby była stosunkowo mała, to uzyskane wyniki są na tyle interesujące, aby stać się podstawą do pogłębionych badań nad możliwością proarytmicznego działania pyłów zawieszonych. Ma to szczególne znaczenie u osób podatnych, u których może dojść do poważnych zaburzeń rytmu.

Inna grupa badań nad potencjalnym wpływem zanieczyszczeń powietrza na zaburzenia rytmu serca to badania prospektywne. Pierwsze z nich, prowadzone w grupie 57 mężczyzn ze stwierdzoną chorobą wieńcową serca potwierdziło istotny związek między wzrostem narażenia na drobny pył PM_{2,5} a występowaniem dodatkowych skurczy, tzw. ekstrasystolii nadkomorowych i komorowych, obserwowanych w czasie całodobowych pomiarów EKG, wykonywanych cyklicznie co 4 tygodnie w ciągu półrocznej obserwacji [1]. Badanie prowadzono również w grupie 22 pacjentów z cukrzycą [23]. Podczas czterodniowego eksperymentu oceniano

Tabela 1. Związek pomiędzy narażeniem na drobny pył PM_{2,5} a obserwowanymi w badaniach zmianami elektrofizjologicznymi widocznymi w zapisie EKG

Zaobserwowana zmiana w EKG	Miara ryzyka lub zakres zmian	Wzrost stężenia pyłu PM _{2,5}	Piśmiennictwo
Wydłużenie odstępu QT	IS=1,6 (95%PU:1,2-2,2)	o 10 µg/m ³ (długotrwanie)	[26]
Opóźnienie przewodnictwa komorowego	IS=1,7 (95%PU: 1,0-2,6)	o 10 µg/m ³ (długotrwanie)	[26]
Ekstrasystolie nadkomorowe	RW= 1,24 (95%PU: 1,05-1,46)	w zakresie IQR (średnia 5-dniowa)	[1]
Wydłużenie repolaryzacji komór: QTI, QTcB, QTcF	współczynniki regresji liniowej: 0,08; 0,22; 0,09	o 10 µg/m ³ (3,5 godz)	[14]
Wzrost złożoności załamka P	współczynnik regresji liniowej: 0,0004	o 10 µg/m ³ (1godz)	[13]
Wydłużenie odstępu PR	współczynnik regresji liniowej: 0,023	o 10 µg/m ³ (2 godz)	[13]
Nieprawidłowości odcinka ST	IS=1,04(95%PU: 1,0-1,09)	o 10 µg/m ³ (2 godz)	[33]
Ektopie komorowe (bigeminie, trigeminie, częstoskurcze komorowe)	IS=1,39 (95%PU: 1,12-1,71)	IQR:5,63 µg/m ³ (średnia 3-dniowa)	[32]

IS – iloraz szans, PU – przedział ufności, RW – ryzyko względne, IQR – rozstęp międzykwartyłowy, QTI – wskaźnik rozproszenia QT, QTcB – skorygowany odstęp QT wg wzoru Bazetta, QTcF – skorygowany odstęp QT wg wzoru Fridericia

zmiany wskazań holtera EKG oraz wyniki badań laboratoryjnych w odpowiedzi na wzrost stężenia drobnego pyłu PM_{2,5}. Uzyskane wyniki wskazują, iż wzrost stężenia pyłu istotnie zmniejszał skorygowany odstęp QTc widoczny w zapisie elektrokardiograficznym w ciągu pierwszych godzin, a następnie prowadził do zmniejszenia amplitudy załamka T w ciągu 2 następnego dni. Udokumentowane zmiany mogą doprowadzić do powstania arytmii komorowych. Zdaniem autorów za wczesne zmiany jest odpowiedzialne działanie pyłu PM_{2,5} na układ autonomiczny i dysfunkcję śródbłonna. Natomiast późnym zmianom towarzyszył istotny wzrost stężenia IL-6 i czynnika TNF-α w krwi (ponad 20% wzrost w odpowiedzi na wzrost stężenia pyłu PM_{2,5} o 10 µg/m³), które potwierdzają wpływ działania prozapalnego drobnego pyłu. Na znaczną rolę stresu oksydacyjnego wskazuje to, iż większy wpływ na repolaryzację komór wykazano u osób z delecją transferazy glutationowej M (GSTM1) – genotyp „null”. GST uczestniczy w procesach detoksykacji przez sprzężanie z glutationem ksenobiotyków i produktów stresu oksydacyjnego, zwiększając ich rozpuszczalność, a przez to ułatwiając ich usuwanie z komórek. Niedobór tego enzymu może się więc przyczynić do większej podatności na działanie toksyn egzo- i endogennych oraz do wzrostu poziomu stresu oksydacyjnego. Podobne obserwacje dotyczą dużej kohorty mężczyzn w wieku 57-100 lat [32]. W trakcie badania analizowano 5 min zapisy EKG, wśród których pojawiały się ektopie komorowe (bigeminia, trigeminia i częstoskurcze komo-

rowe). Badanie powtarzano w odstępie 3-5 lat uzyskując ostatecznie 2, 3 lub 4 zapisy EKG, jednocześnie u każdego badanego wykonano genotypowanie w celu identyfikacji delecji GSTM1. Związek między narażeniem na pył PM_{2,5} i występowaniem ektopii komorowych w zapisie EKG był znaczący, a szansa wystąpienia ektopii w odpowiedzi na wzrost stężenia pyłu w zakresie IQR (o 6,89 µg/m³) rosła w miarę trwania narażenia. Przy jednodniowym narażeniu (dzień badania) iloraz szans wynosił 1,26 (95% PU:1,05-1,52), a w trakcie 3 dni poprzedzających dzień badania wynosił już 1,39 (95% PU: 1,12-1,71).

Wśród potencjalnych mechanizmów odpowiadających za zaburzenia rytmu serca w wyniku narażenia na drobny pył wymienia się jego wpływ na niedokrwienie mięśnia sercowego. Badanie 55 529 kobiet po menopauzie w ramach projektu Woman's Health Initiative ujawniło wzrost ryzyka zaburzeń odcinka ST o 4% oraz zaburzeń amplitudy załamka T o 5% (wg kryteriów Minnesota Code) w odpowiedzi na wzrost stężenia pyłu PM_{2,5} o 10 µg/m³. Zaobserwowane zmiany były subkliniczne, jednak wiążą się z poważnym ryzykiem wystąpienia zaburzeń rytmu [33].

Omówione wyżej obserwacje dotyczą jedynie narażenia na drobny pył PM_{2,5}, a przecież w rzeczywistości mamy do czynienia z mieszaniną cząstek stałych oraz różnych gazów [11]. Pojawia się więc pytanie o wzajemne relacje między nimi, a także o ostateczny wpływ na zdrowie

osób narażonych. Niektórzy autorzy opublikowanych prac wskazują na możliwość synergistycznego działania drobnego pyłu $PM_{2,5}$ i dwutlenku azotu NO_2 . Podczas eksperymentu, w którym grupę młodych osób poddawano kontrolowanemu narażeniu na obydwa zanieczyszczenia, a następnie oceniono zapis EKG i wyniki wykonanych badań laboratoryjnych stwierdzono, że efekt był największy przy narażeniu łącznym na pył i NO_2 [10]. Zaobserwowano także wzrost stężenia $\alpha 1$ -antytrypsyny w płucach, wzrost średniej amplitudy załamka T, wolnej komponenty HRV (zmienności rytmu zatokowego) i wskaźnika LF/HF – ostatnie trzy zdają się potwierdzać zwiększoną podatność na wystąpienie arytmii serca. W tabeli 1 zestawiono dostępne dane literaturowe identyfikujące związek między narażeniem na drobny pył $PM_{2,5}$ zawieszony w powietrzu atmosferycznym a zaobserwowanymi zmianami elektrofizjologicznymi widocznymi w zapisach EKG.

UDARY MÓZGU

Wskazuje się, że coraz częściej wśród zaburzeń sercowo-naczyniowych powstałych wskutek przewlekłego narażenia na drobny pył ($PM_{2,5}$ i PM_{10}) zawarty w powietrzu znajdują się także udary mózgu [9]. Jak już wspomniano we wstępie śmiertelność hospitalizowana z powodu tej przyczyny nie należy w naszym kraju do najniższych. Udary dodatkowo są jedną z najczęstszych przyczyn zgonu i nabytej niepełnosprawności na całym świecie [29]. Istnieją także dowody, że nawet krótkotrwała ekspozycja może istotnie wpływać na zwiększenie ryzyka wystąpienia udaru. Takich argumentów dostarczają m.in. wyniki metaanalizy, przeprowadzonej dla badań typu analiza szeregów czasowych oraz badań realizowanych w układzie naprzemiennym. Uzyskane rezultaty potwierdzają istnienie związku między wzrostem stężenia pyłu, a mierzonym efektem zdrowotnym. Wielkość tego efektu jest zróżnicowana w zależności od średnicy cząstek, a zarazem jest inna dla różnych typów udarów (krwotoczny lub niedokrwienny). W podsumowaniu napisano, że każdy wzrost stężenia pyłu o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ prowadzi do wzrostu hospitalizacji lub umieralności o 1,20% (95% PU: 0,22-2,18%) dla $PM_{2,5}$ oraz 0,58% (95% PU: 0,31-0,86%) dla PM_{10} [29]. Podobnych wniosków dostarcza inna duża metaanaliza przeprowadzona przez naukowców z Uniwersytetu w Edynburgu [24]. Yu i wsp. wykazali, że skutek szkodliwego krótkoterminowego narażenia na drobny pył $PM_{2,5}$ jest widoczny jedynie w przypadku hospitalizacji i umieralności z powodu niedokrwiennego udaru mózgu [31]. Najsilniejszy związek zaobserwowano dla narażenia w dniu wystąpienia udaru niedokrwiennego, iloraz szans wynosił 1,025 (95% PU: 1,001-1,049) przy wzroście stężenia pyłu o $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. W przypadku udarów ogółem i udarów krwotocznych nie uzyskano istotnych wyników.

Należy zauważyć, iż nie wszystkie badania, które zakwalifikowano do metaanalizy potwierdziły związek między narażeniem na pył a występowaniem udarów.

Niespójność danych może być częściowo wytłumaczona heterogennością drobnego pyłu $PM_{2,5}$. Podjęto badania zmierzające do objaśnienia wpływu poszczególnych frakcji pyłu $PM_{2,5}$ na rejestrowaną częstość zgłoszeń na oddziałach ratunkowych z powodu udarów [5]. Poza oceną wpływu stężenia pyłu ogółem uwzględniono także stężenia czterech składowych stanowiących ponad połowę (52,4%) całkowitej masy pyłu: azotany, siarczany, węgiel organiczny (OC) i elementarny (EC). Wyniki nie potwierdziły związku między udarem krwotocznym a narażeniem wyrażonym przez ogólne stężenie pyłu, jednak zauważono istotny wzrost ryzyka w przypadku wzrostu stężenia azotanów $RW=1,19$ (95% IS: 1,07-1,32) lub węgla elementarnego $RW=1,08$ (95% IS: 1,02-1,15). Odnotowano również, że istotny statystycznie wzrost ryzyka udaru niedokrwiennego występuje jedynie podczas ciepłej pory roku (maj-październik). Ryzyko względne w odpowiedzi na wzrost stężenia OC wynosiło $RW=1,21$ (95% PU: 1,07-1,36), a dla EC wynosiło $RW=1,18$ (95% PU: 1,06-1,31). U osób starszych, po 65 r.ż. oraz u kobiet szkodliwy wpływ był widoczny niezależnie od pory roku. Duży udział węgla organicznego i elementarnego w drobnym pyłku wskazuje na antropogeniczne pochodzenie zanieczyszczenia, jego źródłem są głównie spaliny samochodowe. Azotany natomiast są wtórnym zanieczyszczeniem powstającym wskutek reakcji zachodzących w atmosferze z udziałem tlenków azotu, ich źródłem są także procesy spalania paliw samochodowych i przemysł. Zaobserwowane w cytowanych badaniach rozbieżności dotyczące wpływu stężenia $PM_{2,5}$ na ryzyko udarów są więc najprawdopodobniej skutkiem zróżnicowanego składu drobnego pyłu.

MECHANIZM NEGATYWNEGO WPLYWU PM NA KRĄŻENIE MÓZGOWE

Podobnie jak w opisanych wcześniej zaburzeniach rytmu serca, mechanizm patogenne wpływu drobnego pyłu na udary mózgu nie jest jednoznaczny. Najczęściej wskazuje się także na możliwość działania prozapalnego, prozakrzepowego oraz indukcję i nasilenie stresu oksydacyjnego [29]. Wyniki jednego z badań przeprowadzonego wśród prawie 500 osób po 65 r.ż. wykazały występowanie istotnych zmian oporu naczyń mózgowych, widocznych w obrazie przezczaszkowej ultrasonografii dopplerowskiej, w odpowiedzi na długotrwałe narażenie na drobny pył [27]. Wzrost stężenia pyłu $PM_{2,5}$ uśrednionego dla 28 dni poprzedzających pomiar skutku zdrowotnego w zakresie IQR wiązał się ze zwiększonym o 8,6% oporem naczyń mózgowych oraz zmniejszoną o 7,5% prędkością przepływu krwi. Autorzy tłumaczą zmiany możliwością występowania dysfunkcji śródbłonna naczyń mózgowych i wazokonstrykcji w odpowiedzi na wzrost stężenia $PM_{2,5}$. Biorąc także pod uwagę opisane wcześniej zależności między krótkoterminowym narażeniem na drobny pył, a występowaniem epizodów migotania przedsionków, nie można wykluczyć, iż znaczna część występujących udarów niedokrwiennych może mieć związek z proarytmicznym działaniem pyłu. Wiadomo, że migotanie przedsionków jest najważniejszym źródłem zatorów tętniczych pochodzenia

sercowego. Można by sądzić, że zanieczyszczenie powietrza pyłem jest wspólne zarówno dla występowania arytmii, jak i udarów niedokrwiennych. Należy jednak podkreślić, że niewiele badań koncentrowało się na analizowaniu tych zależności jednocześnie. Wyniki badania kohortowego uwzględniającego różne przyczyny udaru niedokrwiennego diagnozowanego w oparciu o TK i MR nie potwierdziły zależności między krótkotrwałą ekspozycją na $PM_{2,5}$ a wystąpieniem udaru spowodowanego zatorom sercowych [20]. Należy zauważyć natomiast, że ujawniono związek między ekspozycją, a udarem występującym w wyniku miażdżycy dużych tętnic oraz okluzji małych naczyń. Grupą szczególnie wrażliwą byli pacjenci z cukrzycą, wzrost stężenia drobnego pyłu $PM_{2,5}$ o $10 \mu g/m^3$ powodował wzrost ryzyka hospitalizacji z powodu udaru o 10,6%. Można zatem wnioskować o prawdopodobnym, istotnym znaczeniu prozapalnego wpływu $PM_{2,5}$ na zwiększenie niestabilności blaszki miażdżycowej. Autorzy podkreślają w dyskusji, że nie można było rozpoznać etiologii udaru, jeśli pacjent zmarł przed dokonaniem oceny klinicznej i badań obrazowych. Ponieważ udary sercowo-zatorowe charakteryzują się dużą śmiertelnością, może to istotnie zakłócić obserwację. Wśród innych argumentów autorzy wskazują, że skrzepina w lewym przedsionku może powstać i uwolnić się dopiero po dłuższym czasie trwania migotania przedsionków. Zatem krótkoterminowe narażenie na drobny pył $PM_{2,5}$, które wywołuje AF, może nie ujawniać się podczas oceny odłożonego w czasie wpływu na wystąpienie udaru. Niewątpliwie potrzebne są dalsze badania w celu dokładnego poznania i wyjaśnienia współzależności między narażeniem na pył $PM_{2,5}$ a migotaniem przedsionków i udarem.

Na prozapalny mechanizm patogenne wpływu drobnego pyłu na ryzyko udaru niedokrwiennego wskazują także wyniki innego badania, które w modelu badania case-crossover prowadzono w grupie po 55 r. ż. [30]. Ryzyko hospitalizacji w odpowiedzi na wzrost stężenia pyłu w zakresie IQR, wyrażone w postaci ilorazu szans, kształtowało się na poziomie: $IS=1,11$ (95% PU: 1,02-1,2) dla PM_{10} oraz $IS=1,10$ (1,00-1,21) dla $PM_{2,5}$.

PODSUMOWANIE

Na podstawie przeglądu aktualnego piśmiennictwa można wskazać na istotną rolę narażenia na drobne pyły dla zwiększonej częstości występowania arytmii serca oraz udarów mózgu. Wielkość (średnica) cząstek pyłu wydaje się mieć duże znaczenie w patomechanizmie działania. Wskazuje się na możliwość proarytmicznego wpływu frakcji $PM_{2,5}$ na zwiększenie podatności serca na wystąpienie komorowych i nadkomorowych zaburzeń rytmu, w tym migotania przedsionków. Jednocześnie narażenie może doprowadzić do zaburzeń przewodnictwa i depolaryzacji przedsionków oraz repolaryzacji komór, a prawdopodobnie także do powstawania subklinicznych zmian niedokrwiennych.

W udarach mózgu udokumentowano wzrost ryzyka udarów niedokrwiennych w odpowiedzi na wzrost stężenia $PM_{2,5}$, choć pojedyncze badania wskazują także na możliwość ryzyka udarów krwotocznych w wyniku narażenia na określone składowe chemiczne frakcje tego pyłu (azotany i węgiel elementarny).

Spośród wymienianych mechanizmów objaśniających szkodliwe działanie drobnego pyłu w zaburzeniach sercowo-naczyniowych największe znaczenie przypisuje się działaniu prozapalnemu, nasileniu zjawiska stresu oksydacyjnego i dysfunkcji komórek śródbłonna. Wśród osób szczególnie wrażliwych na wzrost narażenia znajdują się osoby starsze, chorzy z zaburzeniami układu krążenia i oddechowego, osoby otyłe i chorzy z zaburzeniami krzepności krwi, w tym chorzy na cukrzycę.

Warto zwrócić uwagę, że przedstawione badania prowadzono w wielu krajach o zróżnicowanym poziomie rejestrów medycznych, w warunkach zróżnicowanej jakości powietrza w zakresie stężeń pyłu $PM_{2,5}$ i PM_{10} , a dodatkowo stosowano różne modele badań i sposoby szacowania zależności dawka-skutek zdrowotny. Jednak w każdym z nich potwierdzono występowanie istotnych zależności między pogorszeniem stanu aerosanitarnego a arytmiami serca lub udarami, nawet wówczas gdy mierzone stężenia pyłu były wielokrotnie mniejsze od notowanych w Polsce. Można zatem wnioskować, iż nie ma poziomu bezpiecznego dla drobnego pyłu, poniżej którego nie obserwuje się negatywnego wpływu na zdrowie. Chociaż w cytowanych pracach zależności nie były zbyt duże, to biorąc pod uwagę powszechność narażenia na pył zawieszony w powietrzu oraz występowanie osób o zwiększonej podatności w populacji [12], nie wolno ich ignorować. Tym bardziej iż aktualne dane epidemiologiczne wskazują na utrzymywanie się współczynników umieralności przedwczesnej (głównie z przyczyn krążeniowych) w Polsce na poziomie wyższym niż w większości państw EU [7]. To istotne wyzwanie dla zdrowia publicznego, poprawa prewencji pierwotnej (np. poprawa jakości powietrza atmosferycznego) w naszym kraju jest niezbędna do redukcji liczby zachorowań oraz kosztów opieki kardiologicznej. Uznano, że brak aktywnej i skutecznej polityki zdrowotnej, może tylko pogorszyć funkcjonowanie systemu opieki zdrowotnej w Polsce.

WNIOSKI

Najnowsze dane z piśmiennictwa dostarczają dowodów, że narażenie ludzi na drobny pył zawieszony w powietrzu wiąże się ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia arytmii serca i niedokrwiennego udaru mózgu. Ważne i konieczne dla poprawy stanu zdrowia ludności są więc wszelkie działania zmierzające do poprawy jakości powietrza i redukcji narażenia. Niezbędne jest także kontynuowanie badań nad mechanizmem toksycznego działania pyłów na organizm.

PISMIENICTWO

- [1] Berger A., Zareba W., Schneider A., Rückerl R., Ibaldo-Mulli A., Cyrys J., Wichmann H.E., Peters A.: Runs of ventricular and supraventricular tachycardia triggered by air pollution in patients with coronary heart disease. *J. Occup. Environ. Med.*, 2006; 48: 1149-1158
- [2] Brook R.D., Rajagopalan S., Pope C.A. 3rd., Brook J.R., Bhatnagar A., Diez-Roux A.V., Holguin F., Hong Y., Luepker R.V., Mittleman M.A., Peters A., Siscovick D., Smith S.C. Jr., Whitsel L., Kaufman J.D.: Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*, 2010; 121: 2331-2378
- [3] Bunch T.J., Horne B.D., Asirvatham S.J., Day J.D., Crandall B.G., Weiss J.P., Osborn J.S., Anderson J.L., Muhlestein J.B., Lappe D.L., Pope C.A. 3rd.: Atrial fibrillation hospitalization is not increased with short-term elevations in exposure to fine particulate air pollution. *Pacing Clin. Electrophysiol.*, 2011; 34: 1475-1479
- [4] Cakmak S., Kauri L., Shutt R., Liu L., Green M.S., Mulholland M., Stieb D., Dales R.: The association between ambient air quality and cardiac rate and rhythm in ambulatory subjects. *Environ. Int.*, 2014; 73: 365-371
- [5] Chen S.Y., Lin Y.L., Chang W.T., Lee C.T., Chan C.C.: Increasing emergency room visits for stroke by elevated levels of fine particulate constituents. *Sci. Total Environ.*, 2014; 473-474: 446-450
- [6] Chiu H.F., Tsai S.S., Weng H.H., Yang C.Y.: Short-term effects of fine particulate air pollution on emergency room visits for cardiac arrhythmias: a case-crossover study in Taipei. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2013; 76: 614-623
- [7] Chlebus K., Gąsior M., Gierlotka M., Kalarus Z., Koziarkiewicz A., Opolski G., Poloński L., Rabczenko D., Stokwiszewski J., Wojtyniak B., Wysocki M., Zdrojewski T.: Raport: Występowanie, leczenie i prewencja wtórna zawałów serca w Polsce. Ocena na podstawie Narodowej Bazy Danych Zawałów Serca AMI-PL 2009-2012. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego – PZH. Warszawa, Zabrze, Gdańsk 2014
- [8] European Environment Agency.: Air quality In Europe – 2014 report. Luxembourg: Publications Office of the European Union; 2014: 8-13
- [9] Hoffman B., Weinmayr G., Hennig F., Fuks K., Moebus S., Weimar C., Dragano N., Hermann D.M., Kältsch H., Mahabadi A.A., Erbel R., Jöckel K.H.: Air quality, stroke, and coronary events: results of the Heinz Nixdorf Recall Study from the Ruhr Region. *Dtsch. Arztebl. Int.*, 2015; 112: 195-201
- [10] Huang Y.C., Rappold A.G., Graff D.W., Ghio A.J., Devlin R.B.: Synergistic effects of exposure to concentrated ambient fine pollution particles and nitrogen dioxide in humans. *Inhal. Toxicol.*, 2012; 24: 790-797
- [11] Kowalska M.: Wpływ krótkoterminowych zmian stężeń drobnego pyłu zawartego w powietrzu atmosferycznym na dobową umieralność i chorobowość z przyczyn krążeniowo-oddechowych w populacji mieszkańców aglomeracji miejsko-przemysłowej (aglomeracja katowicka): rozprawa habilitacyjna. ŚUM, Katowice 2011
- [12] Kowalska M., Kowalski M.: Wpływ zanieczyszczeń powietrza na zdrowie, Podręcznik nauczyciela tom II. Zespół Wydawnictw i Usług Poligraficznych Głównego Instytutu Górniczego. Katowice 2014
- [13] Liao D., Shaffer M.L., He F., Rodriguez-Colon S., Wu R., Whitsel E.A., Bixler E.O., Cascio W.E.: Fine particulate air pollution is associated with higher vulnerability to atrial fibrillation - the APACR study. *J. Toxicol. Environ. Health A*, 2011; 74: 693-705
- [14] Liao D., Shaffer M.L., Rodriguez-Colon S., He F., Li X., Wolbrette D.L., Yanosky J., Cascio W.E.: Acute adverse effects of fine particulate air pollution on ventricular repolarization. *Environ. Health Perspect.*, 2010; 118: 1010-1015
- [15] Link M.S., Dockery D.W.: Air pollution and the triggering of cardiac arrhythmias. *Curr. Opin. Cardiol.*, 2010; 25: 16-22
- [16] Link M.S., Luttmann-Gibson H., Schwartz J., Mittleman M.A., Wessler B., Gold D.R., Dockery D.W., Laden F.: Acute exposure to air pollution triggers atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol.*, 2013; 62: 816-825
- [17] Ljungman P.L., Berglund N., Holmgren C., Gadler F., Edvardsson N., Pershagen G., Rosenqvist M., Sjögren B., Bellander T.: Rapid effects of air pollution on ventricular arrhythmias. *Eur. Heart J.*, 2008; 29: 2894-2901
- [18] Metzger K.B., Klein M., Flanders W.D., Peel J.L., Mulholland J.A., Langberg J.J., Tolbert P.E.: Ambient air pollution and cardiac arrhythmias in patients with implantable defibrillators. *Epidemiology*, 2007; 18: 585-592
- [19] Milojevic A., Wilkinson P., Armstrong B., Bhaskaran K., Smeeth L., Hajat S.: Short-term effects of air pollution on a range of cardiovascular events in England and Wales: case-crossover analysis of the MINAP database, hospital admissions and mortality. *Heart*, 2014; 100: 1093-1098
- [20] O'Donnell M.J., Fang J., Mittleman M.A., Kapral M.K., Wellenius G.A.: Fine particulate air pollution (PM_{2.5}) and the risk of acute ischemic stroke. *Epidemiology*, 2011; 22: 422-431
- [21] Pope C.A. 3rd., Dockery D.W.: Health effects of fine particulate air pollution: lines that connect. *J. Air. Waste Manag. Assoc.*, 2006; 56: 709-742
- [22] Santos U.P., Terra-Filho M., Lin C.A., Pereira L.A., Vieira T.C., Saldiva P.H., Braga A.L.: Cardiac arrhythmia emergency room visits and environmental air pollution in Sao Paulo, Brazil. *J. Epidemiol. Community Health*, 2008; 62: 267-272
- [23] Schneider A., Neas L.M., Graff D.W., Herbst M.C., Cascio W.E., Schmitt M.T., Buse J.B., Peters A., Devlin R.B.: Association of cardiac and vascular changes with ambient PM_{2.5} in diabetic individuals. *Part. Fibre. Toxicol.*, 2010; 7: 14
- [24] Shah A.S., Lee K.K., McAllister D.A., Hunter A., Nair H., Whiteley W., Langrish J.P., Newby D.E., Mills N.L.: Short term exposure to air pollution and stroke: systematic review and meta-analysis. *BMJ*, 2015; 350: h1295
- [25] Valavanidis A., Fiotakis K., Vlachogianni T.: Airborne particulate matter and human health: toxicological assessment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. *J. Environ. Sci. Health C. Environ. Carcinog. Ecotoxicol. Rev.*, 2008; 26: 339-362
- [26] Van Hee V.C., Szpiro A.A., Prineas R., Neyer J., Watson K., Siscovick D., Kyun Park S., Kaufman J.D.: Association of long-term air pollution with ventricular conduction and repolarization abnormalities. *Epidemiology*, 2011; 22: 773-780
- [27] Wellenius G.A., Boyle L.D., Wilker E.H., Sorond F.A., Coull B.A., Koutrakis P., Mittleman M.A., Lipsitz L.A.: Ambient fine particulate matter alters cerebral hemodynamics in the elderly. *Stroke*, 2013; 44: 1532-1536
- [28] Wojtyniak B., Goryński P., Moskalewicz B.: Sytuacja zdrowotna ludności Polski i jej uwarunkowania. Raport Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – PZH. Warszawa 2012: 149-150
- [29] Yang W.S., Wang X., Deng Q., Fan W.Y., Wang W.Y.: An evidence-based appraisal of global association between air pollution and risk of stroke. *Int. J. Cardiol.*, 2014; 175: 307-313
- [30] Yitshak Sade M., Novack V., Ifergane G., Horev A., Kloog I.: Air pollution and ischemic stroke among young adults. *Stroke*,

2015; 46: 3348-3353

[31] Yu X.B., Su J.W., Li X.Y., Chen G.: Short-term effects of particulate matter on stroke attack: meta-regression and meta-analyses. *PLoS One*, 2014; 9: e95682

[32] Zanobetti A., Coull B.A., Gryparis A., Kloog I., Sparrow D., Vokonas P.S., Wright R.O., Gold D.R., Schwartz J.: Associations between arrhythmia episodes and temporally and spatially resolved black carbon and particulate matter in elderly patients. *Occup. Environ. Med.*, 2014; 71: 201-207

[33] Zhang Z.M., Whitsel E.A., Quibrera P.M., Smith R.L., Liao D.,

Anderson G.L., Prineas R.J.: Ambient fine particulate matter exposure and myocardial ischemia in the Environmental Epidemiology of Arrhythmogenesis in the Women's Health Initiative (EEAWHI) study. *Environ. Health Perspect.*, 2009; 117: 751-756

[34] Zhao A., Chen R., Kuang X., Kan H.: Ambient air pollution and daily outpatient visits for cardiac arrhythmia in Shanghai, China. *J. Epidemiol.*, 2014; 24: 321-326

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.