



Oddziaływanie zanieczyszczeń powietrza drobnym pyłem zawieszonym i wielopierścieniowymi węglowodorami aromatycznymi w okresie prenatalnym na zdrowie dziecka.

Badania w Krakowie

Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM oraz Fundacja Zdrowie i Środowisko

Wiesław Jędrychowski, Renata Majewska, Elżbieta Mróz,
Elżbieta Flak i Agnieszka Kiełtyka

Kraków od wielu dziesięcioleci należy do miast wyróżniających się nie tylko w Polsce ale w całej Europie bardzo wysokimi stężeniami zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego. Wynika to nie tylko z miejscowej emisji zanieczyszczeń, ale zależy także od niekorzystnego usytuowania miasta w inwersyjnej dolinie rzeki, gęstej zabudowie miasta, oraz dużym natężeniu ruchu samochodowego (spaliny samochodowe). Pewna część zanieczyszczeń powietrza jest też przenoszona wiatrem z ościennych rejonów Polski południowo zachodniej. Chociaż w okresie ostatnich dwudziestu lat obserwujemy zmniejszenie poziomu zanieczyszczeń, to daleko jest nam jeszcze do uzyskania bezpiecznych dla zdrowia wartości normatywnych zwłaszcza w sezonie jesienno-zimowym.

Zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego obejmują skażenia **gazowe** (tlenki azotu, siarki, węglowodory aromatyczne etc) i **pyłowe** (o różnym stopniu rozdrobnienia ziaren). Od wielu lat były prowadzone badania doświadczalne i obserwacyjne na zwierzętach i ludziach dla udokumentowania wpływu zanieczyszczonego powietrza na skutki zdrowotne.



W wyniku tych badań poznano zakres i mechanizm oddziaływania poszczególnych składników zanieczyszczonego powietrza i stwierdzono, że niektóre choroby u człowieka (choroby układu oddechowego, nowotwory płuc, choroby nienowotworowe płuc, choroby krążenia, reakcje alergiczne) mogą być związane istotnie z oddziaływaniem zanieczyszczeń pyłowych powietrza atmosferycznego w miejscu zamieszkania. Obecnie nie chodzi o już to czy skażenie powietrza szkodzi czy nie, ale jakie elementy tego skażenia oraz jakie stężenia poszczególnych składowych są najgroźniejsze dla zdrowia. Zadania te nie są łatwe, ponieważ musimy sobie zdawać sprawę, że zanieczyszczenia

powietrza w formie aerozoli (aerozol - rozproszenie ciał stałych lub cieczy w środowisku gazowym) pochodzą z różnych źródeł (przemysłowych i nieprzemysłowych) i stąd zawierają

bardzo różne rodzaje pyłów i gazów, które różnią się stanem rozdrobnienia i składem chemicznym.

Konsekwencje zdrowotne ekspozycji są wypadkową zarówno średnicy cząstek aerozolu, ich stężenia jak i składu chemicznego. Aerozole o średnicy ziaren poniżej 10 mikrometrów (tzw. pył zawieszony) przenikają wraz z wdychanym powietrzem do dróg oddechowych i tam głównie powodują zmiany patologiczne (reakcje zapalne, alergiczne). Cząsteczki drobniejsze o średnicy 2.5 mikrometrów i mniejsze (PM_{2.5}) są bardziej groźne dla zdrowia, ponieważ penetrując głębiej wnikają do pęcherzyków płucnych gdzie odbywa się wymiana gazowa. Stwierdzono, że pyły o średnicy 0.1 μm przenikają z pęcherzyków płucnych do naczyń krwionośnych i wraz z krwią dostają się to różnych narządów i tkanek; mogą też przenikać poprzez barierę łożyskowo-naczyniową do płodu.

Choć cząsteczki pyłu o większej średnicy w zasadzie nie są inhalowane do płuc z powietrzem, ale to wcale nie oznacza, że są obojętne dla zdrowia. Ich kontakt ze skórą, spojówkami, śluzówkami jamy nosowo-gardłowej niesie też ze sobą odpowiednie zagrożenia zdrowotne. Mechanizm szkodliwego działania pyłu wynika z ich właściwości **fizyko-chemicznych** (podrażnienia mechaniczne spojówek i śluzówek górnych oraz dolnych dróg oddechowych), **toksycznego uszkodzenia tkanek** (zawartość w pyłe siarczanów, węglowodorów, metali ciężkich itd.) oraz **działania alergizującego** niektórych składników ziaren pyłu.

Badania populacyjne nad skutkami zdrowotnymi zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego są bardzo trudne i złożone, ponieważ skutki zdrowotne zależą nie tylko od natężenia ekspozycji i czasu narażenia, ale także od wielu czynników osobniczych (wiek, indywidualna odporność organizmu, współistniejące choroby, styl życia itd.), nie wspominając już o warunkach klimatycznych. Szkody zdrowotne dla człowieka narażonego na działanie zanieczyszczeń powietrza mogą mieć charakter lokalny (układ oddechowy,



skóra, spojówki itd.), ale także mogą dotyczyć innych narządów (układ krążenia). Uogólnienie skutków zdrowotnych wynika z faktu, że niektóre nawet stałe składniki aerozolu są rozpuszczalne w płynach ustrojowych (np. śluz oskrzeli) i przenikają do krwiobiegu i tą drogą docierają do różnych narządów. Reakcje biologiczne na zanieczyszczenia powietrza atmosferycznego zależą nie tylko od toksyczności poszczególnych składników pyłowych i gazowych, ale także od ich łącznego oddziaływania. Poszczególne składniki często wchodzi z sobą w różne reakcje, które w konsekwencji mogą potęgować ich sumaryczną toksyczność. Reakcja biologiczna ustroju na te same zanieczyszczenia oddziaływujące w wysokiej temperaturze otoczenia (gorące lato) jest też inna niż w temperaturze niskiej i przy wysokiej wilgotności. Skutki zdrowotne skażenia środowiska zależą w dużej mierze od tego w jakim stopniu organizm jest w stanie bronić się przed skutkami biologicznymi zanieczyszczeń. Siły obronne ustroju na pewno są mniejsze w pewnych grupach populacyjnych (dzieci i osoby w starszym wieku).

Także ci, którzy cierpią na choroby przewlekłe zwłaszcza choroby serca i płuc (rozedma, astma) należą do grup zwiększonego ryzyka.

Zakład Epidemiologii naszej Katedry zajmuje się wpływem zanieczyszczeń pyłowych powietrza na zdrowie różnych grup mieszkańców Krakowa od ponad 40-tu lat. Kilkanaście

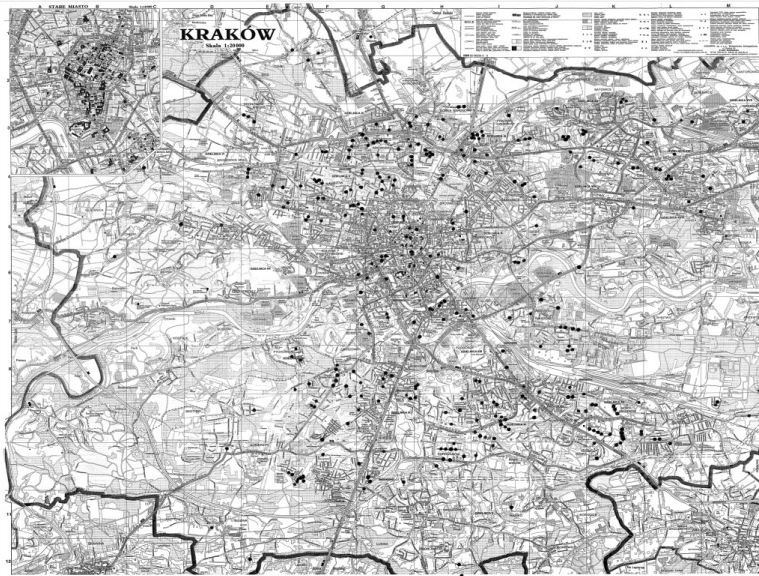


raportów z tych badań zostało opublikowanych w wielu czasopismach krajowych i zagranicznych i przedstawionych na posiedzeniach Polskiego Towarzystwa Epidemiologii Środowiskowej, Polskiej Akademii Umiejętności oraz licznych konferencjach międzynarodowych. W roku 2000 wspólnie z Uniwersytetem w Nowym Jorku (Prof. FP Perera, Columbia University New York) podjęto nową serię długoletnich badań w Krakowie dla określenia ujemnego wpływu zanieczyszczeń powietrza na zdrowie

noworodków i dzieci. Program badań jest finansowany przez Narodowy Instytut Zdrowia w Stanach Zjednoczonych, częściowo jest także dofinansowany przez Fundację Zdrowie i Środowisko działającą od ponad 10-ciu lat przy Katedrze Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM.

1. Materiał i Metody

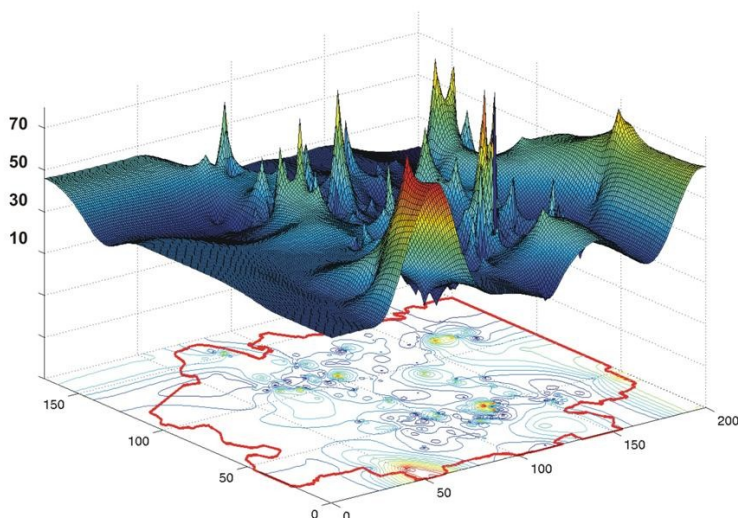
W latach 2000-2004 zrekrutowano do badań 505 kobiet ciężarnych w drugim lub trzecim trymestrze ciąży spośród pacjentek poradni położniczo-ginekologicznych. Wszystkim kobietom przed uzyskaniem zgody na udział w badaniu przedstawiono bardzo szczegółowy program badania i otrzymano ich pisemną zgodę na udział w badaniach. Plan badania został



uprzednio zatwierdzony przez Komisję Bioetyczną UJ Collegium Medicum. Badanie jest realizowane już 12-ty rok i obecnie badanie kohorty dzieci w wieku 8 lat jest na ukończeniu, ale planowana jest dalsza obserwacja, jeśli pozwolą na to fundusze. Opis szczegółowy metod postępowania zabrały zbyt dużo miejsca, trzeba jednak w skrócie podać, że do badania zostały zakwalifikowane tylko kobiety ciężarne w wieku 18-35 lat, które nie paliły

papierosów, nie chorowały na choroby przewlekłe (cukrzyca, nadciśnienie) i były stałymi mieszkankami Krakowa od przynajmniej roku. W okresie przed-porodowym wykonano pomiary indywidualnej ekspozycji na PM_{2.5} i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne (WWA) oraz przeprowadzono dwukrotnie wywiady epidemiologiczne ze wszystkimi badanymi na temat przebiegu ciąży, problemów zdrowotnych i potencjalnych szkodliwości środowiskowych w domu, w pracy i w miejscu zamieszkania. Przy porodzie pobierano krew

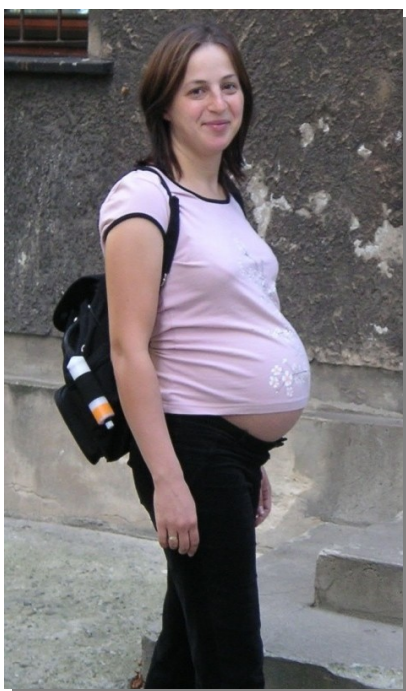
pepowinową i krew matki do analiz toksykologicznych (addukty WWA-DNA, kotinina, metale ciężkie). Dane o przebiegu porodu i stanie zdrowia noworodka były odnotowane z kart historii choroby. Po porodzie, rozwój noworodków i dzieci był monitorowany przy pomocy testów oceniających ich rozwój psychomotoryczny, występowanie chorób ostrych i przewlekłych, alergii, i pomiarów sprawności wentylacyjnej płuc. Na rycinach zamieszczonych przedstawiono lokalizację badanych według ich miejsca zamieszkania oraz fragment analizy rozkładu przestrzennego zanieczyszczeń w Krakowie modelowanych na podstawie indywidualnych pomiarów stężeń PM_{2.5} i WWA. Dodatkowe dane na temat analizowanych zanieczyszczeń w ramach przeprowadzonych badań zamieszczone zostały w aneksie.



Rozkład przestrzenny zanieczyszczeń w Krakowie na podstawie pomiarów indywidualnych

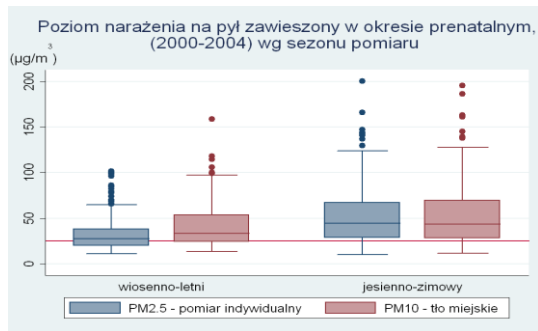
2. Pomiar ekspozycji na PM_{2.5} i WWA

Ekspozycja na PM_{2.5} i WWA w okresie prenatalnym dziecka była przeprowadzona u wszystkich kobiet ciężarnych w drugim trymestrze ciąży w sposób ciągły przez 48 godzin przy pomocy indywidualnych samplerów, które były specjalnie skonstruowane na potrzeby tych badań przez Prof. J.Spenglera z Harvard University. Sampler jest zminiaturyzowanym urządzeniem zasilanym akumulatorem. Ważną zaletą urządzenia jest cicha praca i prostota w jego obsłudze. Aparat zasysa powietrze z szybkością przepływu powietrza w drogach oddechowych i frakcji drobnego pyłu jest zatrzymywana na filtrze, natomiast gazowe zanieczyszczenia są absorbowane w dodatkowej głowicy. W okresie wykonywania pomiarów kobieta była zobowiązana do noszenia samplera w małym plecaku jeśli przebywała na zewnątrz np. w drodze (praca/zakupy); jeśli przebywała w pomieszczeniach zamkniętych umieszczała plecak



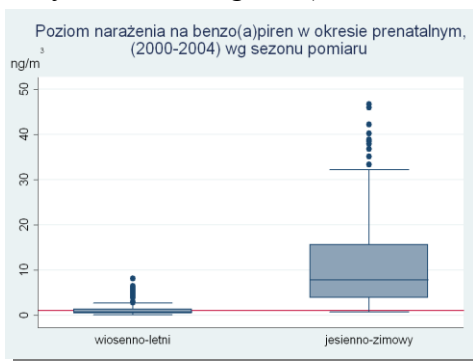
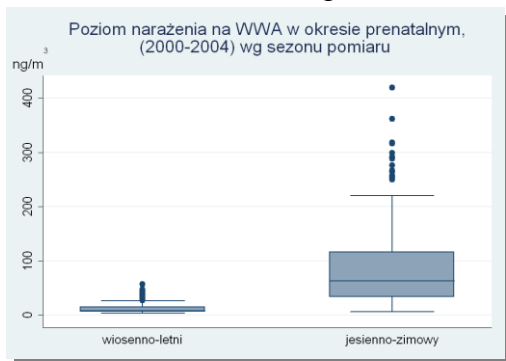
z samplermem w bliskim sąsiedztwie. W godzinach nocnych sampler był umieszczany przy łóżku badanej na poziomie głowy. Zastosowane metody pomiaru pozwoliły na określenie indywidualnej ekspozycji integrującej narażenie na czynniki pochodzące nie tylko z zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego, ale także wynikających z ekspozycji zawodowej i domowej.

3. Poziom ekspozycji w Krakowie na podstawie pomiarów indywidualnych



PM_{2.5} Średnie narażenie indywidualne na drobny pył (lata 2000-2004) w badanej grupie kobiet wynosiło 35.7 µg/m³ (95%PU: 34.0 - 38.0 µg/m³). Połowa osób była narażona na wartości poniżej 34.0 µg/m³. Średnia wartość pyłu zawieszzonego PM₁₀ mierzona w tym czasie na stacji monitoringu miejskiego w Krowdrzy (tło miejskie) wynosiła 41.0 µg/m³ (95%PU: 39.0 - 43.0 µg/m³). Stężenia pyłu PM_{2.5} były istotnie wyższe w sezonie grzewczym w porównaniu do okresu cieplejszego (43.3 vs 28.8 µg/m³); 70% pomiarów wykazywało wartości powyżej zalecanej normy dobowej dla PM_{2.5} (25 µg/m³) natomiast 39% pomiarów przekraczało normy dla PM₁₀ (50 µg/m³).

Wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne Pomiary WWA w powietrzu obejmowały 8 związków: benzo(a)anthracen, benzo(b)fluoranten, benzo(k)fluoranten, benzo(g,h,i)perylene, benzo(a)piren (BaP), chryzen, dibenzo(a,h)antracen, chryzene, dibenzo(a,h)antracen, indeno(1,2,3-cd)piren i piren. Całkowity poziom WWA oznacza sumę ww. związków. Średni poziom WWA wynosił 26.1 ng/m³ (95%PU: 23.3 - 29,1 ng/m³),



mediana 23.0 ng/m³. Średni poziom benzo(a)piren u wynosił 1.3 (95%PU: 2.4-3.1), mediana 2.7 ng/m³. Podobnie jak w przypadku

pyłu drobnego poziom WWA był znacznie wyższy w sezonie grzewczym (październik - marzec) w porównaniu z okresem ciepłym (średnia 60.0 vs 10.0 ng/m³) podobnie jak poziom BaP (7.4 vs 0.8 ng/m³).

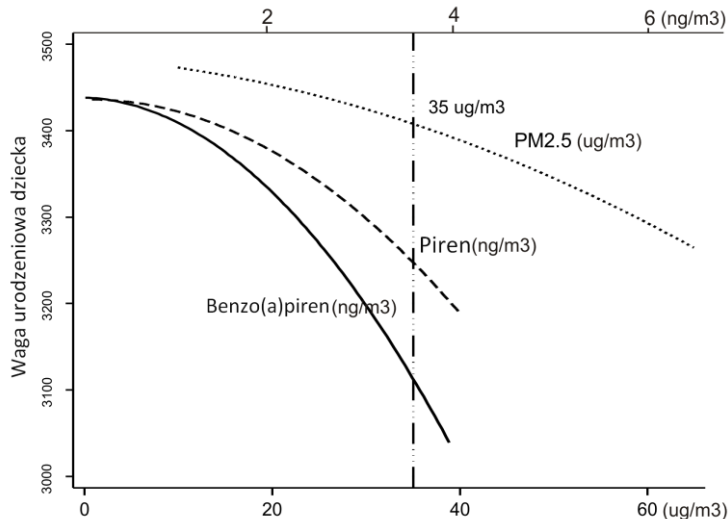
Addukty WWA-DNA. Absorbowane przez organizm związki WWA, a dokładnie benz[a]piren (BaP), tworzą z materiałem genetycznym (DNA) addukty i ich stężenie we krwi jest traktowane jako dozymetr dawki BaP pochłoniętej przez człowieka. Średni poziom adduktów mierzony we krwi pępowinowej był na podobnym poziomie jak u matek (0.27 vs 0.26 na 10⁸ nukleotydów). Stężenie adduktów powyżej poziomu detekcji (0.125 na 10⁸ nukleotydów) stwierdzono u 64% badanych i było ono zależne w dużej mierze od poziomu WWA w powietrzu atmosferycznym.

4. Zdrowie noworodka a ekspozycja matki w okresie ciąży

Jak wspomniano wcześniej ekspozycja na zagrożenia środowiskowe w okresie życia płodowego ma ważniejsze znaczenie w kategoriach potencjalnych szkód zdrowotnych niż podobna ekspozycja w innych okresach życia. Wynika to głównie z dużej dynamiki rozwoju

plodu i szybkiej proliferacji komórek przy braku wykształconej w pełni zdolności obronnej płodu przed szkodliwościami środowiskowymi. Wczesnymi oznakami nieprawidłowego rozwoju dziecka w okresie życia płodowego jest niższa masa urodzeniowa dziecka.

Kobiety w Krakowie które w okresie ciąży były ekspozowane na PM_{2.5} powyżej 35 µg/m³ rodziły dzieci z istotnie niższą masą urodzeniową (średnio o 128 g), mniejszym obwodem główki (średnio o 0.3 cm) i mniejszą długością ciała (średnio o 0.9 cm) [14].



Zależność masy urodzeniowej noworodka od wybranych zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego w Krakowie w okresie prenatalnym (dane standaryzowane na czas trwania ciąży, antropometrię matki, bierne palenie tytoniu, kolejność porodu i przyrost ciężaru matki w ciąży)

Wyniki badań w Krakowie zostały potwierdzone także w równoległe prowadzonych obserwacjach populacji nowojorskiej. Jest rzeczą zrozumiałą, że deficyt parametrów antropometrycznych noworodka idzie w parze ze słabiej wykształconą sprawnością i funkcją różnych układów jak np. układu immunologicznego. Zaobserwowaliśmy, że u dzieci o niższej masie urodzeniowej częściej występował tzw. świszczący oddech w późniejszym okresie życia, co zwykle poprzedza występowanie objawów astmatycznych [6].

5. Sprawność wentylacyjna płuc i alergia

Od czwartego roku życia regularnie w odstępach rocznych wykonywano pomiary antropometryczne oraz mierzono sprawność wentylacyjną płuc dzieci uczestniczących w badaniu. Badania spirometryczne wykonane u dzieci pięcioletnich wykazały istotnie niższe wartości całkowitej objętości wydechowej płuc o około 100 ml, jeśli były one narażone na wyższe stężenia pyłu w okresie prenatalnym. Może to świadczyć o gorszym wykształceniu płuc u dzieci ekspozowanych na wyższe stężenia pyłu w okresie życia płodowego. Odczyny alergiczne na wybrane alergeny środowiska domowego (roztocza, sierść kota i psa) były wykonywano u dzieci w wieku 5 i 8 lat w Miejskim Szpitalu Dziecięcym im św. Ludwika w Krakowie pod kierunkiem dr M. Klimaszewskiej-Rembiasz. Równocześnie z testami alergicznymi dzieci, w mieszkaniach badanych osób wykonywano pomiary alergenów w kurzu domowym pod kierunkiem prof. M. Zembali z Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii UJ CM. Dane z badań alergologicznych są aktualnie przedmiotem analizy.

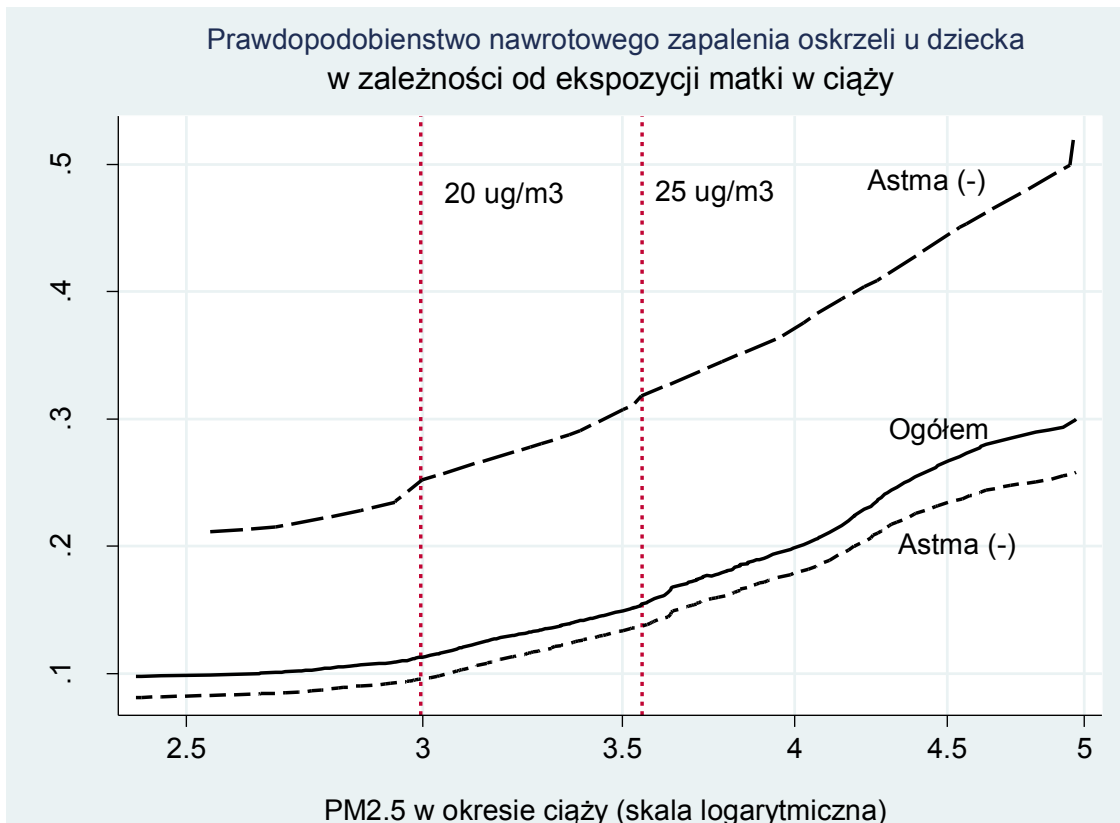


6. Podatność dzieci na infekcje oskrzeli i płuc

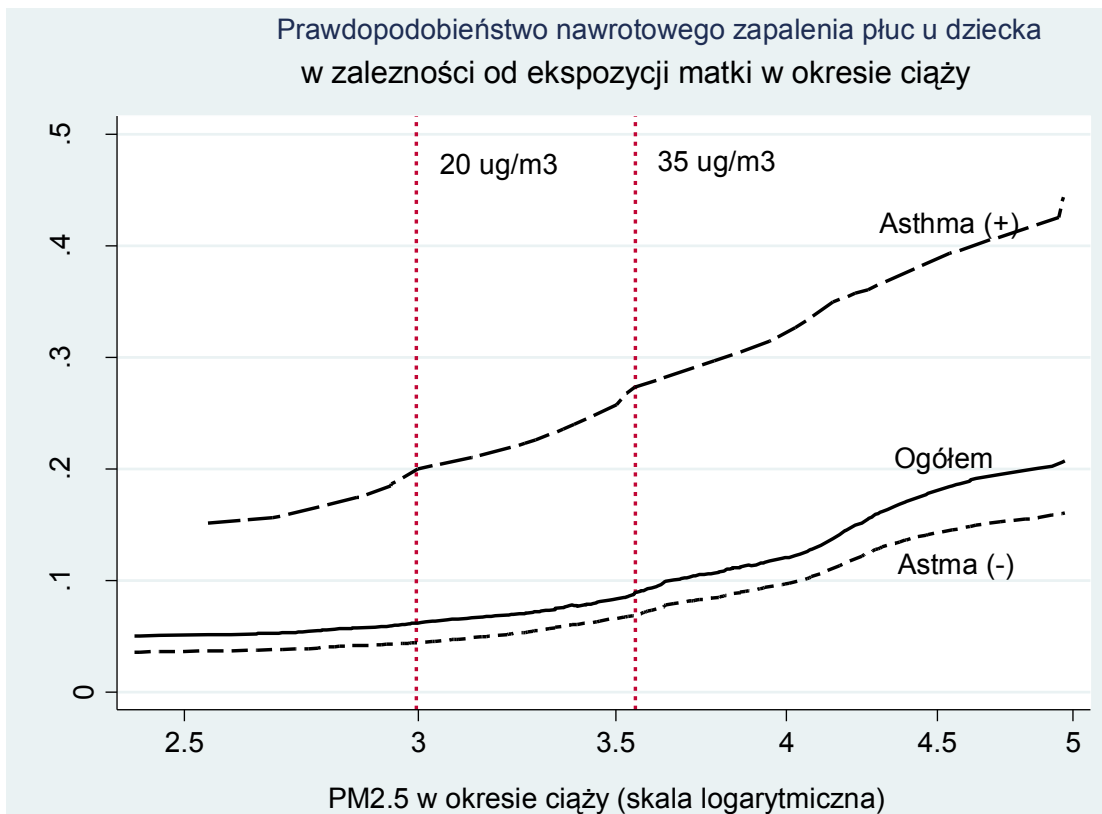


w zakresie zdolności obronnych.

Podatność dzieci na infekcje oskrzeli i zapalenie płuc zależy nie tylko od ekspozycji na czynniki chorobotwórcze (wirusy, bakterie), ale także w istotnej mierze od odporności ustroju, czyli zespołu reakcji obronnych, których celem jest unieszkodliwienie lub eliminowanie zagrożeń. W okresie prenatalnym w drugim miesiącu życia płodowego następuje rozwój funkcji immunologicznych (rozwój grasicy i śledziona oraz pojawienie się limfocytów we krwi płodu). Nieco później powstają immunokompetentne limfocyty T, limfocyty B oraz pojawiają się immunoglobuliny, ale odporność płodu nie jest jeszcze w pełni wykształcona. Dopiero w wieku 10 -12 lat układ odpornościowy dziecka osiąga pełną dojrzałość



Wyniki badań w Krakowie wykazały, że narażenia w okresie ciąży na wyższe poziomy WWA (powyżej 25 ng/m³) było związane z częstszym występowaniem u niemowląt objawów chorobowych świadczących o zapaleniu górnych i dolnych dróg oddechowych [4]. Podatność dzieci na choroby układu oddechowego, wyrażona nawrotowymi infekcjami rejestrowanymi przez okres 7-miu lat, była silnie związana z ekspozycją prenatalną. Okazało się, że nawet stosunkowo niskie stężenia PM_{2.5} powyżej 20 µg/m³ zwiększały podatność na nawracające zapalenie oskrzeli i zapalenie płuc zarówno u dzieci astmatycznych jak u tych, u których astmy nie stwierdzono.



O wadze zagadnienia świadczy fakt, że o ile w grupie dzieci z wysoką ekspozycją na PM_{2.5} prawdopodobieństwo nawracającego zapalenia płuc było średnio 3 razy większe niż w grupie dzieci z grupy kontrolnej (niska ekspozycja), to wśród dzieci astmatycznych prawdopodobieństwo nawrotowego zapalenia oskrzeli było pięciokrotnie wyższe niż w grupie dzieci nie-astmatycznych. Podobne różnice zaobserwowano w odniesieniu do nawrotowego zapalenia oskrzeli (vide ryciny). Należy pamiętać, że nawracające infekcje dróg oddechowych i zapalenie płuc przebyte w dzieciństwie mają istotny wpływ na sprawność wentylacyjną płuc w wieku dojrzałym.

7. Ocena rozwoju psychomotorycznego

Monitorowanie rozwoju psychomotorycznego dzieci rozpoczęto już w okresie noworodkowym (w wieku 6 i 12 miesięcy) przy zastosowaniu testów Fagana. Przez kolejne trzy lata stosowano testy Bayley'a, w wieku 5 lat i 8 lat test Ravena, natomiast w wieku 6 -7 oraz 9 lat wykonywano testy Wechslera. Badania psychomotoryczne były wykonane w Katarze Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej pod kierunkiem mgr M.Butscher z Polsko-Amerykańskiego Instytutu Pediatrii CM UJ.

Wczesnym bardzo czułym sygnałem uszkodzenia układu nerwowego u małych dzieci są zaburzenia rozwoju psychomotorycznego. Rozwój umysłowy i zdolności poznawcze dzieci w wieku 5 lat w powiązaniu z ekspozycją prenatalną były oceniane za pomocą Testu Matryc Kolorowych Ravena. Zastosowana wersja testu została wystandaryzowana w odpowiedniej populacji dzieci w naszym kraju. Zaletą tego badania jest to, że wyniki testu wykonane w wieku przedszkolnym korelują dobrze z późniejszymi osiągnięciami edukacyjnymi dziecka w szkole. Okazało się, że dzieci narażone na wyższe stężenia WWA (powyżej 18 ng/m³), uzyskiwały gorsze wyniki w porównaniu z rówieśnikami, którzy byli narażeni na niższe

stężenia. Różnica ta orientacyjnie jest porównywalna z deficytem 3,8 punktów na skali



ilorazu inteligencji. Trzeba podkreślić, że w analizie skutków oddziaływania węglowodorów aromatycznych na rozwój umysłowy dzieci uwzględniono także inne czynniki, które mogą mieć wpływ na rozwój dziecka, jak czas trwania i przebieg ciąży, ekspozycję na dym tytoniowy, związki ołowiu i rtęci. Również sytuacja społeczno-ekonomiczna rodziny, płeć dziecka, liczba starszego rodzeństwa, a także inteligencja matki zostały uwzględnione. Bardzo podobny efekt związany z ekspozycją na WWA obserwowano również w równoległe prowadzonych badaniach w populacji dzieci nowojorskich. Dalsze badania w krakowskiej grupie dzieci pozwolą wyjaśnić, czy zaobserwowana

różnica zdolności edukacyjnych w wieku 5 lat będzie się utrzymywała także w wieku szkolnym i warunkowała ich przyszłe osiągnięcia w nauce. W tym celu co roku wykonywane są testy rozwojowe stosowne do aktualnego wieku dziecka.

Znaczenie prowadzonych badań w Krakowie trudno przecenić, ponieważ szybko rozwijający się płód w łonie matki, jest bardzo wrażliwy na różne składniki zanieczyszczeń, tym bardziej, że bariera łożyskowa nie chroni płód w pełni przed kontaktem z czynnikami chemicznymi takimi jak węglowodory aromatyczne, które przekraczają względnie łatwo barierę łożyskową. Badania w tym zakresie dopiero zostały zapoczątkowane w Europie i



niewiele wiadomo o szkodach zdrowotnych dla młodego pokolenia, które z racji ekspozycji w życiu płodowym ponosi konsekwencje zdrowotne już u progu swego życia. Badania w Krakowie są unikatowe także pod tym względem, że jak nigdy przed tym, nie zostały przeanalizowane zagrożenia indywidualne mieszkańców Krakowa związane z zanieczyszczeniami powietrza atmosferycznego pyłem oraz związkami rakotwórczymi, do których należą wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne. Podsumowując trzeba stwierdzić, że badania w Krakowie nie pozostawiają żadnych wątpliwości, że ujemne skutki prenatalnej ekspozycji na zanieczyszczenia atmosferyczne w Krakowie są

wyraźnie widoczne. Chociaż jeszcze nie wiemy w jakiej mierze obserwowane zmiany determinują dalszy rozwój dzieci i będą związane z odległymi skutkami tej ekspozycji, mamy nadzieję, że kontynuowanie tych badań pozwoli na udzielenie odpowiedzi także na te pytania.

Piśmiennictwo (wybór)

[1] Jedrychowski W, Whyatt RM, Camann DE, Bawle UV, Peki K, Spengler JD, Dumyahn TS, Penar A, Perera FF. Effect of prenatal PAH exposure on birth outcomes and neurocognitive development in a cohort of newborns in Poland. Study design and preliminary ambient data. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2003;16:21–29

[2] Jedrychowski W, Bendkowska I, Flak E, Penar A, Jacek R, Kaim I, Spengler JD, Camann D, Perera FP. Estimated risk for altered fetal growth resulting from exposure to fine particles during

pregnancy: an epidemiologic prospective cohort study in Poland. *Environmental Health Perspectives* 2004;112:1398–1402

[3] Jędrychowski W, Maugeri U, Zembala M, Perzanowski MS, Hajto B, Flak E, Mróz E, Jacek R, Sowa A, Perera FP. Risk of wheezing associated with housedust mite allergens and indoor air quality among three-year-old children. Kraków inner city study. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2007;20(2):117 – 126

[4] Jedrychowski W, Galas A, Pac A, Flak E, Camman D, Rauh V, Perera F. Prenatal ambient air exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and the occurrence of respiratory symptoms over the first year of life. *European Journal of Epidemiology* 2005;20:775–782

[5] Jedrychowski W, Perera F, Maugeri U, Spengler JD, Mroz E, Rauh V. Effect of prenatal exposure to fine particles and postnatal indoor air quality on the occurrence of respiratory symptoms in the first two years of life. *International Journal of Environment and Health* 2008;2(3/4):314-329.

[6] Jędrychowski W, Perera FP, Maugeri U, Mróz E, Flak E, Mrozek-Budzyn D, Edwards S, Musiał A. Length at birth and effect of prenatal and postnatal factors on Early Wheezing phenotypes. Kraków epidemiologic cohort study. *International Journal of Occupational Medicine and Environmental Health* 2008;21(2):111 – 119.

[7] Jedrychowski W, Perera F, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Flak E, Spengler JD, Edwards S, Jacek R, Kaim I, Skolicki Z. Gender differences in fetal growth of newborns exposed prenatally to airborne fine particulate matter. *Environmental Research* 2009; 109:447–456.

[8] Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Mrozek-Budzyn D, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, Edwards S, Spengler J, Jacek R, Sowa A: Intrauterine exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, fine particulate matter and early wheeze. Prospective birth cohort study in 4-year olds. *Pediatric Allergy and Immunology* 2010;21:e723–e732.

[9] Jedrychowski WA, Perera FP, Maugeri U, Mroz E, Klimaszewska-Rembiasz M, Flak E, Edwards S, Spengler JD. Effect of prenatal exposure to fine particulate matter on ventilatory lung function of preschool children of non-smoking mothers. *Paediatric and Perinatal Epidemiology* 2010.

[10] Edwards SC, Jedrychowski W, Butscher M, Camann D, Kiełtyka A, Mroz E, Flak E, Li Z, Wang S, Rauh V, Perera F. Prenatal exposure to airborne polycyclic aromatic hydrocarbons and children's intelligence at 5 years of age in a prospective cohort study in Poland. *Environmental Health Perspectives* 2010; 118(9): 1326-31.

[11] Adibi JJ, Perera FP, Jedrychowski W, Camann DE, Barr D, Jacek R, Whyatt RM. Prenatal Exposures to Phthalates among Women in New York City and Krakow, Poland. *Environmental Health Perspectives* 2003;111(14):1719–1722.

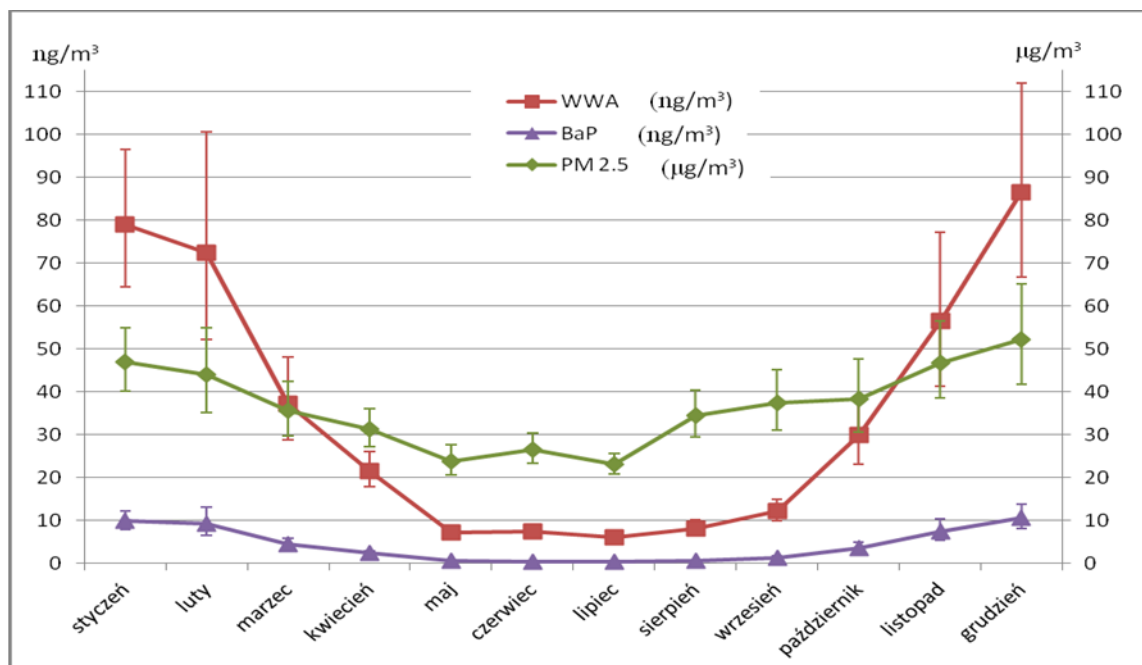
[12] Jedrychowski WA, Perera FP, Whyatt R, Mroz E, Flak E, Jacek R, Penar A, Spengler J, Camman D. Wheezing and lung function measured in subjects exposed to various levels of fine particles and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Central European Journal of Medicine* 2007; 2(1): 66–78.

[13] Perera FP, Tang D, Tu YH, Cruz LA, Borjas M, Bernert T, Whyatt RM. Biomarkers in maternal and newborn blood indicate heightened fetal susceptibility to procarcinogenic DNA damage. *Environmental Health Perspectives* 2004; 112(10): 1133-6

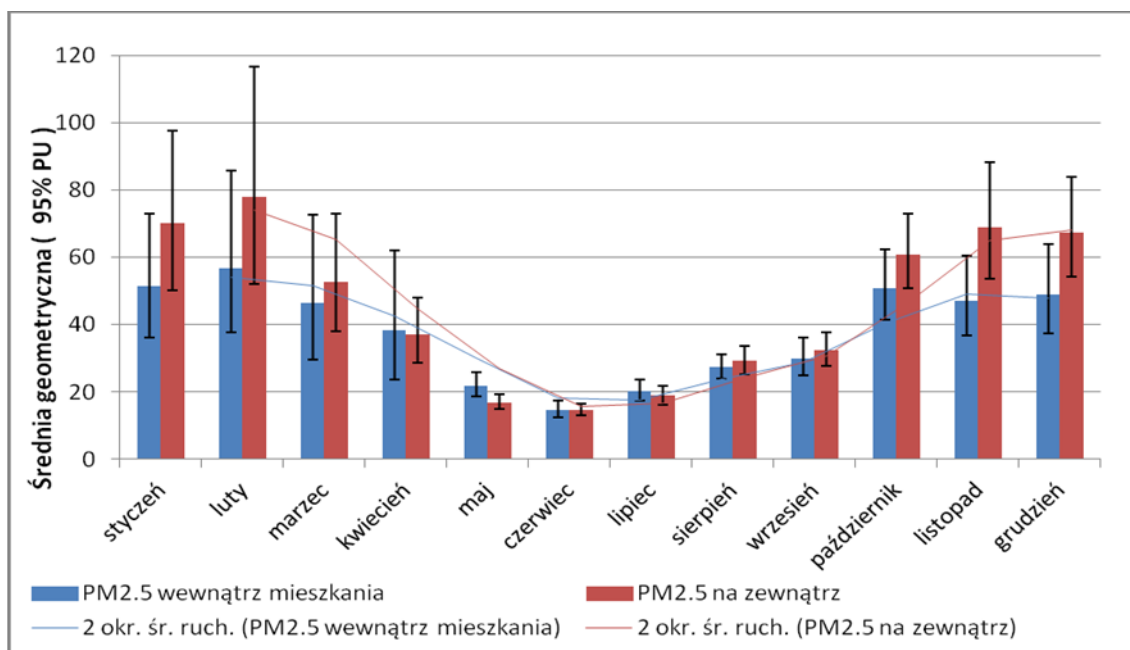
[14] Choi H, Jedrychowski W, Spengler J, Camann DE, Whyatt RM, Rauh V, DE, Whyatt RM, Tsai WY, Perera FP. International studies of prenatal exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and fetal growth. *Environmental Health Perspectives* 2006; 114(11): 1744–1750.

ANEKS 1

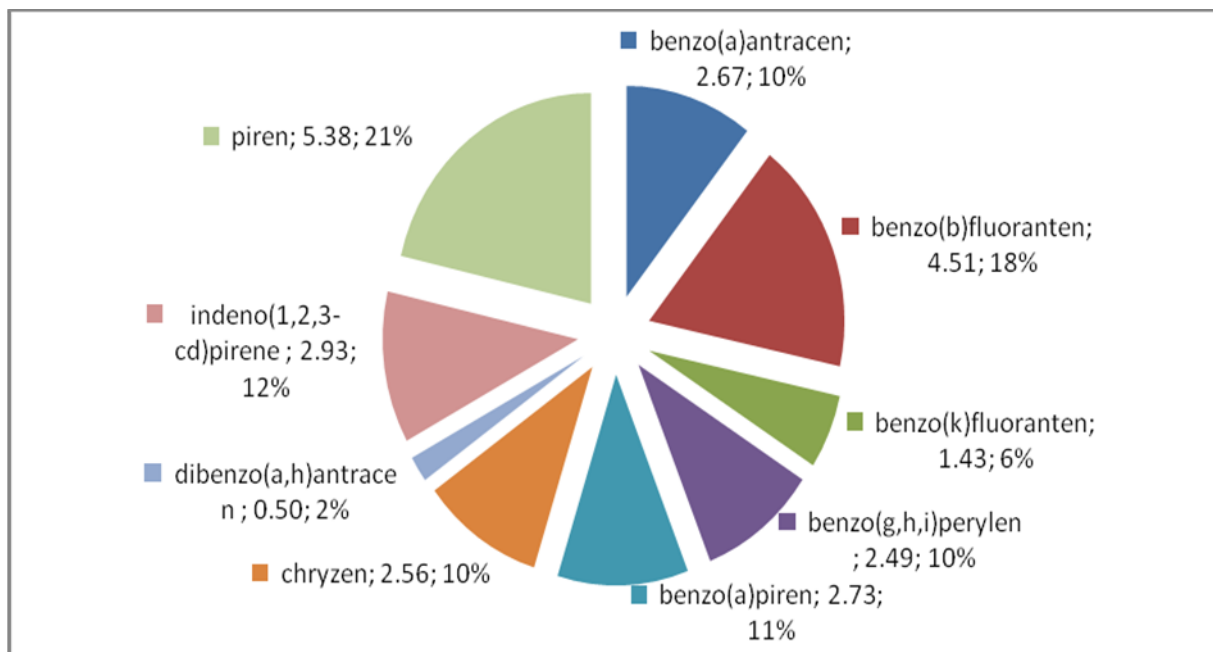
Informacja szczegółowa o skażeniu powietrza atmosferycznego w latach 2000-2004 na podstawie pomiarów indywidualnych PM_{2.5} i WWA.



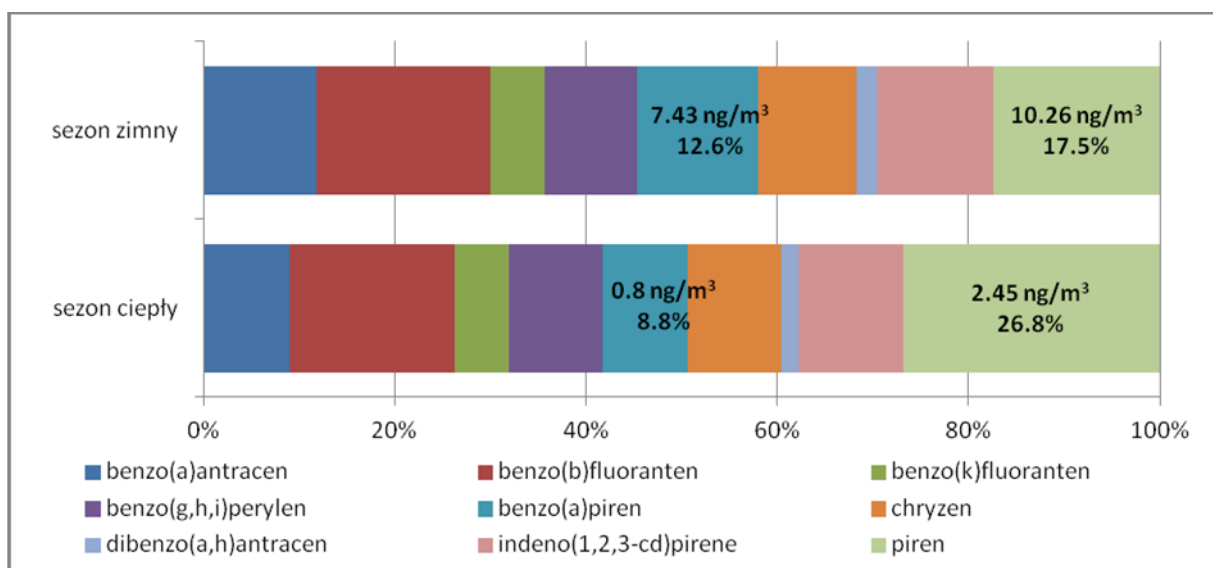
Rycina 1. Średni poziom zanieczyszczeń (wraz z przedziałem ufności) drobnym pyłem zawieszonym PM_{2.5}, wielopierścieniowymi węglowodorami aromatycznymi (WWA) oraz benzo(a)pirenem (BaP) w poszczególnych miesiącach.



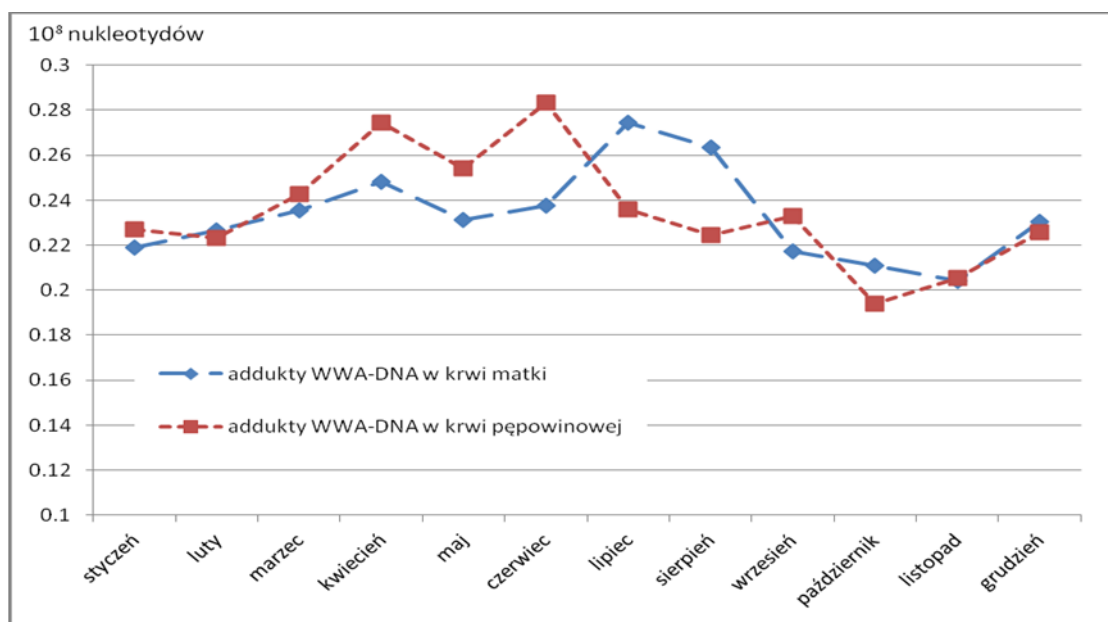
Rycina 2. Średni poziom zanieczyszczeń PM_{2.5} (wraz z przedziałem ufności) wewnątrz i na zewnątrz mieszkania w poszczególnych miesiącach



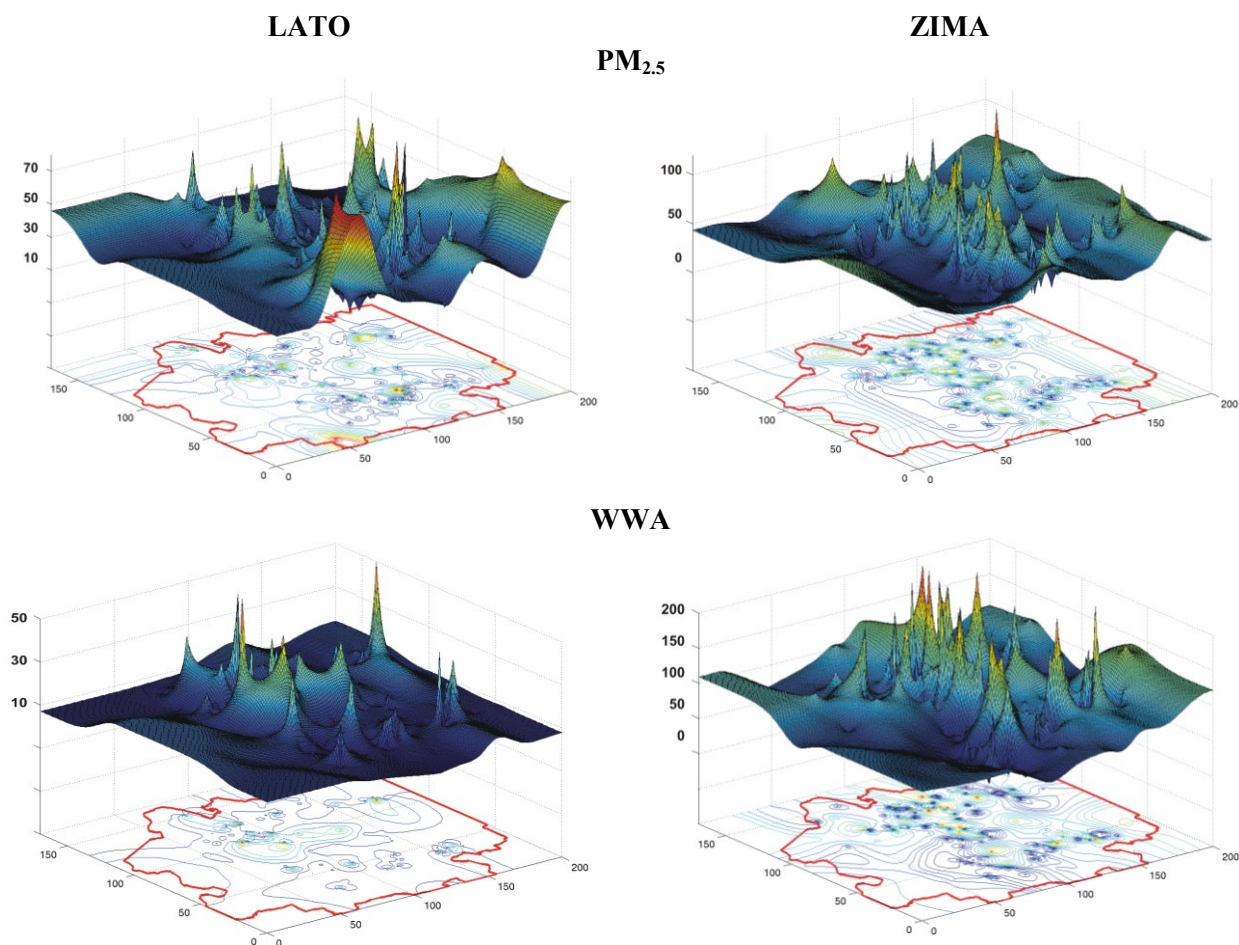
Rycina 3. Procentowy rozkład zanieczyszczeń gazowych wielopierścieniowymi węglowodorami aromatycznymi.



Rycina 4 Procentowy rozkład zanieczyszczeń gazowych wielopierścieniowymi węglowodorami aromatycznymi w sezonie ciepłym i zimnym



Rycina 5. . Średni poziom adduktów WWA-DNA mierzonych we krwi matki oraz we krwi pępowinowej w poszczególnych miesiącach



Rycina 6. Rozkład przestrzenny zanieczyszczeń PM_{2.5} i WWA w Krakowie modelowany na podstawie pomiarów indywidualnych.

ANEKS 2

Szczegółowy plan długofalowego badania nad wpływem zanieczyszczeń powietrza atmosferycznego na zdrowie dzieci w Krakowie

Okres ciąży (I,II,III trymestr)	Indywidualny pomiar zanieczyszczeń powietrza (PM _{2.5} , WWA) Kwestionariusz dla I, II, III trymestru Kwestionariusz Żywieniowy
Poród	Pobranie materiału biologicznego do analiz toksykologicznych (krew pępowinowa, tkanka łożyska, smółka, krew matki) Karta Noworodka
do 1-ego roku życia	Kwestionariusz zdrowotny „Środowisko a Rozwój Dziecka” w 3, 6, 9, 12 miesiącu życia dziecka Test rozwojowy Fagana w 6-7 miesiącu życia Test rozwojowy Bayley II w 1 roku życia
do 2-ego roku życia	Kwestionariusz zdrowotny „Środowisko a Rozwój Dziecka” w 15, 18, 21, 24 miesiącu życia dziecka Test rozwojowy Bayley II 2 rok życia
do 3-ego roku życia	Kwestionariusz zdrowotny „Środowisko a Rozwój Dziecka” 30 i 36 miesiąc życia dziecka, Kwestionariusz żywieniowy, 36 miesiąc życia dziecka, Test rozwojowy Bayley II, 3 rok życia Badanie pediatryczne (pomiar antropometryczne) Pobranie próbki moczu (1-hydroxypyren, kotynina) Pomiar zanieczyszczeń powietrza w mieszkaniu i na zewnątrz budynku (PM _{2.5} ; WWA) Pomiar alergenu w kurzu domowym
do 4 -ego roku życia	Kwestionariusz zdrowotny „Środowisko a Rozwój Dziecka” 42, 48 miesiąc życia dziecka Kwestionariusz żywieniowy w 42, 48 mies. życia dziecka, Badanie pediatryczne (pomiar antropometryczne) Tony-III (test inteligencji matki) Badanie spirometryczne

do 5-tego roku życia	<p>Kwestionariusz zdrowotny „Środowisko a Rozwój Dziecka” 54, 60 miesiąc życia dziecka</p> <p>Kwestionariusz żywieniowy 54, 60 mies. życia dziecka,</p> <p>Test rozwojowy Ravena, 5 rok życia</p> <p>Badanie pediatryczne (pomiar antropometryczne)</p> <p>Pobranie próbek moczu (1-hydroxypyren, kotynina)</p> <p>Alergiczne testy skórne</p> <p>Pobranie krwi kapilarnej (ołów, rtęć)</p> <p>Pobranie próbek moczu (1-hydroxypyren, kotynina)</p> <p>Badanie spirometryczne</p>
6 rok życia	<p>Kwestionariusz zdrowotny „Środowisko a Rozwój Dziecka”</p> <p>Kwestionariusz żywieniowy</p> <p>Test rozwojowy Wechslera</p> <p>CBCL (Child Behavior Checklist) - wypełniany przez rodziców</p> <p>Badanie pediatryczne (pomiar antropometryczne)</p> <p>Pobranie próbki moczu dziecka (1-hydroxypyren, kotynina)</p> <p>Pobranie próbek moczu od rodziców</p> <p>Pomiar zanieczyszczeń powietrza w mieszkaniu (PM_{2.5})</p> <p>Pomiar alergenów w kurzu domowym</p> <p>Badanie spirometryczne</p> <p>Pomiar CO w wydychanym powietrzu u dzieci</p>
7 rok życia	<p>Kwestionariusz zdrowotny „Środowisko a Rozwój Dziecka”</p> <p>Kwestionariusz żywieniowy</p> <p>Test rozwojowy Wechslera</p> <p>CBCL (Child Behavior Checklist) - wypełniany przez rodziców</p> <p>CBCL -TRF - wypełniany przez nauczyciela</p> <p>Badanie pediatryczne (pomiar antropometryczne)</p> <p>Pobranie próbek moczu dziecka (1-hydroxypyren, kotynina)</p> <p>Badanie spirometryczne</p> <p>Pomiar CO i NO w wydychanym powietrzu u dziecka i rodziców</p>

8 rok życia	<p>Kwestionariusz zdrowotny „Środowisko a Rozwój Dziecka”</p> <p>Kwestionariusz żywieniowy</p> <p>Test rozwojowy Ravena</p> <p>CBCL (Child Behavior Checklist) - wypełniany przez rodziców</p> <p>CBCL -TRF - wypełniany przez nauczyciela</p> <p>Badanie pediatryczne (pomiary antropometryczne)</p> <p>Pobranie próbek moczu dziecka (1-hydroxypyrene, kotynina)</p> <p>Alergiczne testy skórne (poszerzone)</p> <p>Badanie spirometryczne</p> <p>Pomiar CO i NO w wydychanym powietrzu u dziecka i rodziców</p>
9 rok życia	<p>Kwestionariusz zdrowotny „Środowisko a Rozwój Dziecka”</p> <p>Kwestionariusz żywieniowy</p> <p>Test rozwojowy Wechslera, Columbia</p> <p>CBCL (Child Behavior Checklist) - wypełniany przez rodziców</p> <p>CBCL -TRF - wypełniany przez nauczyciela</p> <p>Badanie pediatryczne (pomiary antropometryczne)</p> <p>Pobranie próbki moczu dziecka (1-hydroxypyrene, kotynina)</p> <p>Badanie spirometryczne</p> <p>Pomiar CO i NO w wydychanym powietrzu u dziecka i rodziców</p> <p>Monitorowanie aktywności fizycznej dziecka</p>

ANEKS 3

Liczba pracowników biorących udział w poszczególnych etapach badania

1. Rekrutacja- 22 osoby (przychodnie)
2. Pobieranie materiału biologicznego porodzie
 - a. Klinika Ginekologii i Położnictwa UJ CM- 17 położnych
 - b. Szpital Miejski Im. Narutowicza- 11 położnych
3. Przygotowanie materiału biologicznego- laboratorium Katedry Biochemii Klinicznej- 8 osób
4. Testy rozwojowe- 9 osób (Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM)
5. Przeprowadzanie wywiadów z matkami- 11 osób (Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM)
6. Pomiary zanieczyszczeń powietrza- 5 osób (Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM)
7. Pomiar alergenów w kurzu domowym- 3 osoby(Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM)
8. Oznaczanie alergenów w kurzu domowym– 1 osoba (Polsko-Amerykański Instytut Pediatrii)
9. Testy alergiczne u dzieci - 2 osoby (Szpital Dziecięcy im. Św. Ludwika)
10. Badanie spirometryczne - 2 osoby (Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM)
11. Badania pediatryczne i pomiary antropometryczne- 5osób (Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM)
12. Pomiar CO i NO w wydychanym powietrzu- 2 osoby (Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM)
13. Monitorowanie aktywności fizycznej dziecka- 1 osoba (Katedra Epidemiologii i Medycyny Zapobiegawczej UJ CM)