

Umweltepidemiologie und Toxikologie von Nanopartikeln (Ultrafeinstaub) und Feinstaub

M. Neuberger

Quellen, Pfade, Toxikokinetik und –dynamik von Umweltaerosolen hängen von ihrer Korngröße ab. Von ernsten Gesundheitsschäden durch kleine Partikel sind das Herz-Kreislauf-System und die Atmungsorgane betroffen. Da keine Wirkschwellen existieren, muss die bevölkerungsgewichtete Exposition überall reduziert werden, unabhängig von der Ausgangskonzentration. Gegenwärtig dominieren Verbrennungsprozesse die Exposition, vor allem KFZ-Verkehr und Tabakrauch. Zukünftige Expositionen durch neue Technologien könnten die bestehenden Risiken erhöhen.

Schlüsselworte: Nanopartikel, Feinstaub, Umwelt, Epidemiologie, Toxikologie

Environmental epidemiology and toxicology of nano- (ultrafine) and fine particles

Sources, pathways, toxicokinetics and toxicodynamics of environmental aerosols differ with size. Serious health effects of small particles have been found on the cardiovascular and respiratory system. Because thresholds for effects of fine particulate matter are missing, population weighted reductions are necessary everywhere, irrespective of initial concentrations. Current exposures are dominated by combustion sources, in particular motor traffic and tobacco smoke. Future exposures from new technologies could add to present risks.

Keywords: nanoparticle, fine particulate matter, environment, epidemiology, toxicology

1. Herkunft, Umwandlung und Aufnahme

Als Ultrafeinstaub (UF) wird ein Aerosol mit Korngrößen bis zu einem aerodynamischen Durchmesser von 100nm bezeichnet. UF ist im Feinstaub (bis 2,5µm), dieser ist im Thoraxstaub (lungengängiger Staub, bis 10µm) und dieser wiederum im Gesamtschwebstaub (TSP, inhalierbarer Staub, bis ca. 30µm) enthalten. In der Natur gibt es keine scharfen Abgrenzungen der Fraktionen. Denn aus den Nanopartikeln, die durch Nukleation und Kondensation aus der Gasphase oder bei Verbrennungsvorgängen und chemischen Reaktionen entstehen, koagulieren die Feinstäube. Grobstäube (>2,5µm) in unserer Atemluft entstehen eher durch mechanische Zerkleinerung, Erosion, Aufwirbelung und Windverfrachtung von Erdkrustenbestandteilen, Sedimentstaub, Seesalz, Pollen, Pilzsporen, etc.

Der Massenanteil des UF in unserer Atemluft beträgt nur etwa 0,7%, macht aber ca. 73% der Teilchenzahl aus. Die Lebenszeit der meisten UF-Teilchen beträgt nur Minuten, während sie nach ihrer Akkumulation zu Feinstaub eine Lebenszeit von Wochen haben. Etwa 61% der Partikelmasse und 27% der Partikelzahl findet sich im Bereich zwischen 100 und 500nm. Je kleiner ein Teilchen, desto größer ist der Anteil an Oberflächenmolekülen an seiner Gesamtanzahl. Diese Oberflächenmoleküle können am leichtesten mit Zellmembranen und anderen biologischen Strukturen in Kontakt treten.

Nanopartikel, gegen die schon unsere tierischen Vorfahren Abwehrmechanismen entwickeln mussten, sind die Viren. Abgesehen von Vulkanausbrüchen und Waldbränden bescherte uns aber erst die Zähmung des Feuers eine Belastung mit UF aus Verbrennungsprozessen, gegen die wir noch immer kein gutes Abwehrsystem entwickelt haben. Dagegen hat sich schon in vormenschlicher Zeit ein potentes Abwehrsystem gegen die weitverbreiteten Erosionsstäube

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

entwickelt. Diese Grobstäube sind nur kurz schwebefähig, dringen auch weniger tief in die Atemwege vor und werden nach ihrer Deposition auf der Schleimhaut innerhalb von 24 Stunden auf einem durch Flimmerhärchen bewegten Schleimteppich aus den Atemwegen entfernt. Dagegen dringt der lange schwebefähige UF (z.B. Dieselschmutz oder Tabakrauch) tiefer in die Atemwege und bis in die Lungenbläschen vor, die kein Flimmerepithel besitzen und nur langsam von Fresszellen gereinigt werden können. Während gröbere Stäube im Nasenrachenraum auf einer Oberfläche von 0,05m² und in Luftröhre und Bronchien auf 0,27m² abgeschieden werden, kommt UF in den Bronchiolen mit 7,5m² Schleimhaut in Kontakt und in den Lungenbläschen mit fast 100m² einer nur zweilagigen Zellschicht, die direkt ins Blut und von dort in alle Organe führt, ohne dass –wie bei Resorption im Darm- ein Leberfilter zur Entgiftung vorgeschaltet wäre.

Am Rezeptor ist beim Grobstaub die Masse für die Toxizität ausschlaggebend, bei unlöslichen Feinstäuben die Oberfläche und bei UF die Teilchenzahl. Bei Faserstäuben wie Asbest wird die Gefährlichkeit deshalb längst nicht mehr durch Wägung der Masse, sondern durch Zählung der Partikel bestimmt. Während das Depositionsmaximum im Alveolarbereich um 20nm und im Tracheobronchialbereich um 5nm liegt, werden im Nasenrachenraum und Kehlkopf die kleinsten und die größten Partikel am effizientesten abgeschieden (Depositionsminimum um 50nm).

Selbst im Nasenrachenraum können sehr kleine Partikel das Gewebe durchdringen und auf dem Blutweg in alle Organe oder direkt entlang der Riechnerven ins Gehirn gelangen. Partikel um 50nm werden nur gering im Nasenrachenraum abgeschieden, sind aber auf Grund ihrer Oberflächenreaktivität und Migrationsfähigkeit trotz ihrer geringen Masse besonders gefährlich. Feste Partikel werden in der Atemluft zwar meist als Agglomerate gefunden, die weniger gefährlich sind als die Einzelpartikel, diese werden aber nur durch van der Waal' Kräfte zusammengehalten und können im Organismus leichter dissoziieren als Aggregate durch chemische oder Sinterbindungen. In der Lunge sind vor allem durch unlöslichen UF Spätfolgen zu erwarten. So kommt es z.B. nach Asbeststaubinhalation zu Asbestose und Lungenkrebs und -nach jahrzehntelanger Latenz- zu Rippen- und Bauchfellkrebs, letzteres vor allem durch Amphibolasbeste (Krokydolith, Amosit), die säurebeständig und lungenpersistent sind (Neuberger 1989).

Am Arbeitsplatz entsteht UF durch hohe Temperaturen (z.B. Aluminiumschmelzer, Schweißer), wobei die Zeit von einer Schicht bis zur nächsten oft für die Koagulation von UF mit größeren Stäuben nicht ausreicht und die Gefahr kumulativer Anreicherung von UF in der Atemluft besteht. UF in der Umwelt hat mehr Zeit, mit Feinstaub und größeren Stäuben zu koagulieren, wird nur bei spezieller Produktionstechnik (wie am Arbeitsplatz) tagelang verweilen und wird daher meist nur quellnahe (z.B. an Straßen, neben Rauchern, etc.) als UF eingeatmet.

Bei der Staubbekämpfung in der Umwelt ist damit zu rechnen, dass die (technisch einfachere) Entfernung von Grobstäuben zunächst zu einer Zunahme der UF-Konzentration führt, weil Grobstaub als Adsorber von UF wegfällt. Im Gegensatz zu den bisher anthropogen verursachten polydispersen Nanopartikeln kommt es bei den monodispersen Produkten der modernen Nanotechnologie nicht schon bei der Produktion zur Aggregation, sondern die Agglomeration findet erst in der Atmosphäre statt. Besonders problematisch sind Nanotechnologien, die Agglomerationen durch Beschichtungen verhindern, aus Katalysatoren und Radikalbildnern bestehen (z.B. Übergangsmetalle) und die in Publikumsprodukten in die Atemluft gelangen (z.B. Autoreifenabrieb, Waschmaschinen mit Nanosilber¹, Sprays, etc.).

¹ <http://www.strategiy.com/printer.asp?cat=news&id=20051019075848>

2. Tierexperimentelle Befunde

Schon Timbrell et al. (1988) hatten die Oberfläche verschiedener Asbestfasern als die für chronische Entzündung und Fibrose entscheidende Eigenschaft bezeichnet. Erst in jüngster Zeit werden auch Oberflächenmessungen zur Beurteilung der Gefährlichkeit nicht-faserförmiger Stäube eingesetzt (Moshhammer et al. 2004). Tierversuche zeigten eine starke Zunahme der pulmonalen Entzündungsfolgen (Leukozytenvermehrung in der Lungenspülflüssigkeit) mit Abnahme der Partikelgröße von TiO₂ von 200 auf 20nm, aber gleichstarke Inflammation bei gleicher Partikeloberfläche (Oberdörster), wiesen aber auch auf zusätzliche Einflüsse der Kristallinität u.a. physikochemischer Eigenschaften hin (zum Beispiel die starke Bildung von O₂-Radikalen und die Makrophagenaktivität durch Cu-Nanopartikel). Fresszellen werden durch sehr kleine Partikel kaum chemotaktisch angezogen, sodass ihre Lungenclearance geringer ist und sie leichter ins Interstitium und Blut gelangen. Polystyrenpartikel werden z.B. erst nach Beschichtung mit Lecithin im Blutkreislauf auf Monozyten transloziert. Auch eine Translokation ins Gehirn kann durch Beschichtung ermöglicht werden. Selbst unbelebte Nanoteilchen können (wie Poliomyelitis- oder Herpesviren) entlang von Nervenscheiden wandern und in die Zellen und sogar bis in den Zellkern eindringen. Besonders die Wanderung von Nanoteilchen entlang der Riechnerven bis in den bulbus olfactorius des Gehirns wurde an Affen für Au und an Ratten für ¹³C und MnO₂ nachgewiesen. Beim Morbus Parkinson der Schweißer als Berufskrankheit dürfte zwar die pulmonale Mn-Aufnahme über das Blut ins Gehirn eine Rolle spielen, aber allgemein ist davon auszugehen, dass die Umgehung der Blut-Liquor- und Blut-Hirn-Schranke bei Aufnahme über die Riechnerven zu höheren Schadstoffbelastungen im Gehirn führt (Elder et al. 2006). Eine weitere, direkte Eintrittsstelle für Nanopartikel ins Gehirn ist das Auge. Ein Versuch mit ⁵⁵Au <39nm beweist das Eindringen in den Zellkern, wo sich 1,4nm Teilchen irreversibel in die Erbsubstanz einlagerten (Tsolis et al. 2006).

Tierexperimente mit konzentrierter Umgebungsluft, wiesen auf V und La als Indikatoren für biologisch aktive Komponenten anorganischer Stäube hin (Gordon) und ein hoher EC/OC-Quotient unter Einfluss von Dieselabgas wurde mit einer stärkeren Adjuvans-Wirkung und IgE-Vermehrung in einem Mausmodell in Zusammenhang gebracht (Gilmour). Chemisch gleichartige Stäube verhielten sich in bezug auf die Zytokinfreisetzung (IL-6) entsprechend ihren Oberflächen (Schwarze), allerdings nicht in ihrer Wirkung auf die Apoptose (z.B. stärkere Wirkung von nichtkristallinem Mikroquarz). Bei höheren Anteilen von Bremsabrieb (Ba, Cu) waren entzündliche Wirkungen des Feinstaubes und cytotoxische des Grobstaubs stärker (Casseo). Allerdings hing die Inflammation eher vom Gehalt an Übergangsmetallen ab. Die relativ hohe Zytotoxizität von Stäuben aus Prag wurde mit ihrem hohen Gehalt an UF sowie Indikatoren der Kohleverbrennung (As) und Ölverbrennung (Ni, V) in Zusammenhang gebracht, aber die inflammatorische Wirkung von Stäuben aus Barcelona und Athen war größer, wo aus EC und Zn auf hohen Verkehrsanteil geschlossen wurde und wo vielleicht Organica in Gegenwart katalytischer Metalle oxidiert werden (Salonen). Eine Hemmung der Acetylcholin-induzierten Relaxation der Aorta (bei Erhalt der NO-Wirkung), Abnahme der Blutungszeit, Thrombozytenvermehrung und sP-Selectin-Zunahme sowie Zunahme der Größe eines artifiziellen Infarktes (Cascio) wurde in Zusammenhang mit oxidativem Stress diskutiert, wobei jedenfalls Endotheldysfunktion und die Aktivierung von Gerinnungsfaktoren eine zentrale Rolle bei kardialen UF-Wirkungen zu spielen scheinen und auch chronische Wirkungen auf das Renin-Angiotensin-System nicht auszuschließen sind. McDonald fand tierexperimentell eine stärkere Inhalationstoxizität verdünnter KFZ-Abgase im Vergleich zu Holzrauch u.a. Stäuben. Besonders toxische Emissionen produzierte der Kaltstart. Beim Ottomotor verschwand die inflammatorische Wirkung durch Filterung nicht, war also durch die Gasphase verursacht. Dagegen ließ sich durch Filterung die Reduktion der Bakterien-clearance und die Leukozytose in der Lungenspülflüssigkeit z.T. aufheben und die

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

Eosinophilie verschwand völlig. Beim Diesel standen kardiovaskuläre und Gerinnungswirkungen der Partikelphase im Vordergrund. Kleinman untersuchte tierexperimentell je $400\mu\text{g}/\text{m}^3$ von PM_{2.5} und PM_{0.15} aus Los Angeles (konzentrierte Umgebungsluft, gesammelt nahe Stadtautobahnkleeblatt mit starkem LKW-Verkehr) und fand nur bei Sammlung in 50m (nicht aber 150m) Entfernung von der Straße in Windrichtung eine Erhöhung von IgG1, Granulozyten und IL-5, wobei (in 50m) IgG1 und IL-5 eine Dosis-Wirkungsbeziehung mit EC und OC zeigten. In 150m war das nicht der Fall, obwohl die OC-Konzentration dort höher war. (Möglicherweise hängt das auch mit dem exponentiellen Abfall von UF mit der Entfernung von der Straße zusammen, da keine Diffusionstrennung des UF von Feinstaub durchgeführt wurde. Kleinman führte die Unterschiede dagegen auf einen nicht massenabhängigen toxischen Faktor zurück, der sehr mobil ist und zwischen 50 und 150m verschwindet). 24-26 Monate alte Ratten zeigten zusätzlich Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, mehr freie Radikale in Makrophagen und mitogenaktivierte Proteinkinase im Lungenhomogenisat.

Bei Hunden mit artifizieller Koronarstenose kam es durch Atmung von konzentrierter Umgebungsluft zu ST-Strecken-Erhöhung im EKG (Wellenius et al. 2003).

Langzeitexperimente mit schlecht löslichen Stäuben hatten bei Ratten zu Lungentumoren geführt, wobei die Teilchengröße eine entscheidende Rolle spielte (Heinrich). So verursachten z.B. 20nm große TiO₂-Partikel viel mehr Tumore als 200nm große. Bei Tumoren im Tierversuch spielt die Inflammation eine zentrale Rolle. Amorphes SiO₂ (im Gegensatz zu kristallinem Quarz) führt deshalb nur in sehr hoher Dosis und nach langer Latenzzeit zu Tumoren. Während $0,4\text{ mg}/\text{m}^3$ von Dieselmuss, dessen C-Kerne für Sauerstoffradikalbildung, DNA-Oxidation und -nitrierung verantwortlich sind, bei der Ratte noch keine Metaplasie im Bronchialepithel auslöst (NOAEL), scheint die krebsauslösende bzw. -fördernde Dosis beim Menschen deutlich geringer zu sein, da bei seiner langen Lebenszeit viel mehr Zellen betroffen sind und die karzinogene Wirkung nicht –wie bei den hohen Dosen der Ratte- überwiegend auf chronisch entzündliche Vorgänge, sondern auch auf direkt in Epithelzellen aufgenommene Russeteilchen zurückführbar sein dürfte. Dabei scheint es zu überadditiven Kombinationswirkungen der Träger-Russkerne mit PAH (z.B. Dinitro-PAH und das dieselspezifische 3-Nitrobenzanthron) zu kommen. Noch ist unklar, ob die Katalysatoren die karzinogene Dieselmusswirkung vermindern (durch Reduktion der PAH) oder erhöhen (durch höheren UF-Anteil, der in Epithelzellen gelangt) und ob neben dem Russ auch NO₂ und die Kondensationsaerosole des Dieselabgases reduziert werden müssen, um krebsfördernde Wirkungen zu verhindern. Mutagene und Karzinogene wie das ubiquitäre Benzo(a)pyren sind in Nano-Dosen und das im Dieselabgas enthaltene 3-Nitrobenzanthron schon in Pico-Dosen pro m^3 Umgebungsluft wirksam.

Der Grenzwert der U.S. EPA für Dieselabgas von $5\mu\text{g}/\text{m}^3$ ist aus nichtkarzinogenen Wirkungen an der Ratte (Entzündung) abgeleitet und das Krebsrisiko des Menschen ist aus den Rattenversuchen nicht ableitbar. Ungelöst ist bisher die Frage, ob erst Tabakrauch und andere Begleitexpositionen des Menschen das Lungenkrebsrisiko durch Dieselabgas 7-Mal höher werden lassen als das der Ratte (nach der für sie höchsten Schätzung). PAH bzw. daraus im Stoffwechsel gebildete Epoxide scheinen jedenfalls essentiell zu sein, um Mutationen durch Russartikel auszulösen (Schins), die allerdings größtenteils wieder repariert werden. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass ein Teil der lungenunlöslichen Dieselmusspartikel –ähnlich wie z.B. Asbestpartikel- nicht nur zur Entzündung, sondern auch zu oxidativen DNA-Schäden führt, die nicht vollständig repariert werden. Kritisch könnten vor allem Partikel sein, die zu bleibenden Mutationen führen (z.B. Eisensulfatpartikel über OH-Radikale). Neben der DNA-Reparatur sind aber auch die Apoptose oder der Stillstand des Zellzyklus in der Lage, die Krebsentstehung nach DNA-Schäden zu verhindern. Sauerstoff- und Stickstoffradikale führen nicht nur zu DNA-Schäden, sondern auch zur Zellproliferation. Die besondere Wirkung von Tabakrauch dürfte nicht nur mit der Mischung von etwa 60

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

Karzinogenen zusammenhängen, sondern auch mit Nikotin, das die Apoptose hemmt und die Zellproliferation fördert (Parzefall et al. 2005).

Bei TiO₂, das in weißglänzenden Farbpigmenten, Kosmetika (UV-Lippenschutz), Kunststoffen, Papier, Lebensmitteln, etc. Verwendung findet, wird -wie bei anderen schlecht löslichen Partikeln mit geringer Toxizität- die Entzündungsreaktion und Tumorraten durch die Oberfläche bestimmt (Dankovic). Bei Ratten traten Lungentumore nach 10 mg UF/m³ auf (bzw. 250 mg Feinstaub/m³). Extrapoliert man die Entzündungsschwelle bei der Ratte, erhält man als äquivalente Lungendosis beim Menschen 1 bis 6 mg Feinstaub/m³ und 0.1 bis 0.6 mg UF/m³. Die Extrapolation der Tumordosis ergab im linearen Modell 15-30mg Feinstaub/m³ pro m²/g Lunge und eine Benchmark Dosis von 0.1-0.2 mg/m³; im Mehrstadienmodell 0.2 mg/m³ (mit einem unteren 95% Konfidenzintervall von 0.014) für Feinstaub und für UF 1/10 davon. Als Grenzwert hat NIOSH 1.5 ng Feinstaub/m³ in Aussicht gestellt (Entwurf). Die evt. stärkere Wirkung beschichteter TiO₂ Partikel ist dabei noch ebenso wenig berücksichtigt wie epidemiologische Befunde (Boffetta fand erhöhte Lungenkrebsraten beim Menschen: SMR 1.13, KI 1.10-1.38, aber ohne Dosisabhängigkeit). Von der Internationalen Krebsforschungsagentur (IARC) wurde TiO₂ in „2B“ (möglicherweise krebsfördernd für den Menschen) eingestuft, weil die Studien von Boffetta 2004 und Fryzek 2003 einander widersprachen und im Tierversuch nur Epitheliome, aber keine Malignome gefunden wurden (Baan). Auch durch faserförmiges p-Aramid (Kevlar®) entstanden im Tierversuch derartige Tumore, von denen noch nicht endgültig geklärt ist, ob sie sich bei der längeren Lebenszeit des Menschen in Plattenepithelkarzinome des Bronchus weiterentwickeln könnten. Andere organische Fasern wurden noch gar nicht in einem Langzeit-Inhalationsversuch getestet, obwohl sie bereits weitverbreitete Verwendung finden und in der Lunge ebenso persistent sind wie Asbest. Spezielle Glasfasern und keramische Fasern, für die noch keine ausreichenden Erfahrungen beim Menschen vorliegen und die im Tierversuch zu Krebs führten, sind unter „2B“ eingestuft; ebenso die (nicht-faserförmigen) Kohlenstoffpartikel, die in der Gummi- und Reifenindustrie Verwendung finden. Dagegen gibt es für lungengängige Kohlenstoff- und Graphitfasern², Fullerene und „Nanowires“ noch keine Bewertung der IARC.

3. Experimentelle Befunde am Menschen

Beim Menschen nimmt die Deposition von UF in den Atemwegen mit der Atemtiefe zu und mit der Atemfrequenz ab. Bei Arbeit nahm sie von 62 auf 82% zu (Utell). Kleinere Teilchen werden insgesamt stärker deponiert, besonders in zentralen Atemwegen. Patienten mit Asthma oder chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen (COPD) weisen eine höhere Depositionsraten auf.

Fraglich erscheint noch die nach Atmung von Tc-markiertem 5-20nm C-Teilchen (Technegas®) beschriebene extrapulmonale Passage (Nemmar et al. 2002) mit Anreicherung im Blut (Aktivität über Leber und Milz), da die Partikel überwiegend über Lunge und Blase detektiert wurden (Mills et al. 2006). (Nach Tierversuchen von Oberdörster, 2002, wird auch für inhalierte Kohlenstofffasern eine Translokation in die Leber vermutet).

UF enthält mehr polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAH), die zum Teil karzinogen sind und die durch Turbulenz und Impaktion besonders an den Verzweigungsstellen des Bronchialbaumes abgeschieden werden. UF schädigt Mitochondrien stärker als Feinstaub. UF hat akut keine Reizwirkung auf die Schleimhäute des Atemtraktes, die Lungenfunktionsstörungen sind gering und die Verminderung des Transferfaktors (21h

² <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc151.htm>

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

nach $50\mu\text{g C pro m}^3$) wird nicht auf eine Diffusionsstörung, sondern auf eine Verteilungsstörung durch die endotheliale Dysfunktion mit geringerer Perfusionssteigerung bei Belastung zurückgeführt (Utell). Ausschlaggebend ist die Verminderung der NO-Wirkung, die sich als Abnahme des venösen Nitrats 0-45 Std nach UF-Inhalation nachweisen lässt. Möglicherweise ist auch die Abnahme der ICAM-1-Expression der Monozyten darauf zurückzuführen, dass nach UF-Inhalation weniger Leukozyten die Lunge passieren, da sie schwerer durch die Kapillaren kommen (Utell).

Die Inhalation von UF führt akut beim Menschen nicht wie bei der Ratte zu einer Inflammation der Lunge, sondern hat primär extrapulmonale Folgen, besonders am Herzen (Abb. 1) sowie über Blut und Leber am Gerinnungssystem. Pekkanen wies z.B. bei Koronarpatienten EKG-Veränderungen (ST-Strecken-Senkung als Ischämiezeichen) bei körperlicher Belastung und UF-Inhalation nach. Atemschutzmasken können die garantierten Abscheideraten nur bei sehr gutem Maskensitz einhalten (z.B. nach Entfernung eines Bartes). Samet testete konzentrierte Umgebungsluft (20-fache Anreicherung von UF, Fein- und Grobstaub) an jungen Nichtrauchern. Nach Grobstaub blieb die Lungenfunktion (inkl. Transferfaktor) unverändert, aber in der Lungenspülflüssigkeit stiegen die Granulozyten und das Gesamtprotein fiel. Feinstaub führte zum Abfall von Atemspitzenfluss, Anstieg von Segmentkernigen und Monozyten in der Lungenspülflüssigkeit und Abfall von IL-8. Im Plasma stieg das Fibrinogen. UF führte zu keinen Veränderungen von Lungenfunktion und Lungenspülflüssigkeit, aber geringfügigen Kreislaufreaktionen. Kurze UF Expositionen ohne gasförmige Begleitschadstoffe an jungen, gesunden Probanden hatten also nur geringe Wirkungen ohne erkennbare Dosis-Wirkungs-Beziehung. Auch bei 2-stündiger Einatmung von $10\text{-}50\mu\text{g UF/m}^3$ unter Belastung und 21 Stunden nach UF-Belastung mit C wurden an gesunden Probanden keine Symptome, Lungenfunktionsstörungen, Entzündungszeichen oder EKG-Veränderungen nachgewiesen (Frampton), sondern nur eine Zunahme der Adhäsionsmoleküle auf Leukozyten (L-Selektin, P-Selektin). Die physiologische Zunahme von CD54 bei Arbeit wurde ab $10\mu\text{g UF/m}^3$ vermindert, was auf eine verlängerte Lungenpassage der Monozyten zurückzuführen sein dürfte. Nach $50\mu\text{g UF/m}^3$ und Okklusion der Arterterie kam es zu einer Verminderung der physiologischen Reaktion auf Arbeit bzw. NO. Diese Experimente an Gesunden mit artifiziellem UF können nicht ausschließen, dass es bei Asthmatikern (größere Deposition) bzw. Verwendung von Umweltstäuben zu stärkeren Reaktionen kommt. Mills fand bei 15 gesunden Nichtrauchern, dass verdünntes Dieselabgas ($300\mu\text{g/m}^3$) die Erweiterung der Arterterie durch Na-Nitroprussid und Bradykinin hemmt. Dagegen zeigten 12 Patienten mit ischämischen Herzkrankheiten im Vergleich zu 12 gesunden Nichtrauchern diesen Effekt nicht, nachdem sie konzentrierte Umgebungsluft ($190\mu\text{g PM}_{10}/\text{m}^3$) geatmet hatten. Allerdings wurde die 10-fach Konzentrierung in Edinburgh durchgeführt, wo das Aerosol einen relativ hohen NaCl-Gehalt hat, woraus nicht auf Reaktionen in Städten mit hohem Verkehrs- und Dieselanteil geschlossen werden kann. Als Pathomechanismus der beeinträchtigten Vasodilatation wurden Zunahme von O₂-Radikalen und NO-Verbrauch diskutiert. 6-24h nach Inhalation von Dieselabgas scheint es zur Entzündung (in der Lunge, aber nicht systemisch) zu kommen, wobei allerdings auch die endogene Fibrinolyse gestört sein könnte.

Diaz-Sanchez fand in Kammerexperimenten vergleichbare Veränderungen von IL-6, IL-8, GM-CSF, TNF-Alpha, Tryptase, Zellzahl in der Nasenspülflüssigkeit und Lungenfunktion (FEV1) nach Dieselabgas ($100\mu\text{g/m}^3$) und Passivrauchen (5 Zigaretten, 2 Std, $<5\text{ppm CO}$). Er weist darauf hin, dass individuell unterschiedliche IgE-Antworten auf Dieselabgas noch nach Jahren reproduzierbar sind. Nach Xiao et al. (2003) sind diese Wirkungen von Dieselabgas und Tabakrauch über oxidativen Stress erklärbar und die größere Empfindlichkeit durch die geringere Ausstattung mit Phase-2-Enzymen, die Chinone in weniger toxische Hydrochinone umwandeln. 30-50% der Menschen soll das protektive GSTM1 fehlen, was nach Kabesch et al. (2004) auch eine größere Empfindlichkeit beim Passivrauchen mit sich bringt. Weiters

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

wurde die größere Empfindlichkeit dieser Menschen gegenüber Katzenallergen nach Provokation mit Dieselabgas nachgewiesen. David et al. (2003) beschreiben eine Rolle beim Asthma von Kindern, die noch mit geringerer Abwehr durch Antioxidantien ausgestattet sind. Sobald diese Abwehr überwältigt ist, kommt es zur Inflammation. Als Gegenmittel nennt Diaz-Sanchez Sulforophan (Broccoli essen), das in Nasenschleimhautzellen die Expression von Phase-2-Enzymen steigert und die Dieselwirkung (Cytokin-Expression und IgE-Abfall) hemmt.

4. Epidemiologische Studien

Akute Auswirkungen der Feinstaubbelastung auf Morbidität und Mortalität von Großstädten und Industriegebieten wurden ursprünglich dem SO₂ zugeschrieben. Neuberger et al. (1987) unterschied in Wien schon Einflüsse der Luftverunreinigung von denen der Kälte und der Grippe, fand aber 1972-83 noch engere Beziehungen der täglichen Sterberate an Herzkreislauf- und Atemwegserkrankungen mit SO₂ als mit Schwebstaub. SO₂ war in den 70er Jahren noch ein Surrogat für Feinstaub, aber als Österreich in den 80er Jahren unter allen Signatarstaaten des Helsinki-Protokolls die höchste SO₂-Reduktion erzielte, verlor SO₂ hier seinen Indikatorwert. Dzt. werden die engsten Zusammenhänge zwischen PM_{2.5} und täglichen Spitalsaufnahmen bzw. vorzeitigen Sterbefällen gefunden (Neuberger et al. 2004, Neuberger & Rabczenko 2006), und das obwohl die Gesamtschwebstaubbelastung in den letzten Jahrzehnten stark abnahm. Welche Rolle dabei dem UF zukommt, ist dzt. noch nicht klar, weil meist nur PM₁₀, an wenigen Stationen PM_{2.5} und nur für Forschungsprojekte PM₁ bzw. UF gesondert überwacht wird. Neuberger et al. (2004) fanden Anstiege der täglichen Spitalsaufnahmen wegen Atemwegserkrankungen nach Zunahme von PM_{2.5} und bei Kindern auch nach Zunahme von PM₁, wobei allerdings PM_{2.5} und PM₁ hoch korreliert waren. Neben den Zusammenhängen mit Feinstaub (Dominici et al. 2006) zeigen aktuelle Zeitreihenstudien auch solche mit NO₂, was für die Bedeutung des KFZ-Verkehrs als Verursacher spricht (Neuberger & Rabczenko 2006). Interaktionen zwischen PM und NO₂ könnten in Städten wie Wien (mit sehr hohem Dieselanteil an der Fahrzeugflotte) von besonderer Bedeutung sein.

Peters et al. (2004) fanden in Augsburg akute Wirkungen der Verkehrsabgas-Exposition auf die Herzinfarktrate und Schulz et al. (2005) brachten Veränderungen der Herzrhythmussteuerung, Blutviskosität und –gerinnung auch mit UF in Zusammenhang. In europäischen Städten zeigten Nachuntersuchungen von rund 1000 Überlebenden nach Herzinfarkt auf Gerinnungs- und Entzündungsindikatoren (Fibrinogen, CRP, IL-6) und Single Nucleotide Polymorphismen in Genen, die der Regulation der Entzündung dienen, keine Wirkungsmodifikation durch die Teilchenzahl, wohl aber durch PM_{2.5} und am stärksten durch NO₂ (Peters).

Für die chronische Wirkung von PM_{2.5} spricht u.a. eine Studie von Künzli et al. (2005), die eine Verdickung der Hirnschlagader zeigte, besonders bei nichtrauchenden Frauen über 60 und bei Patienten mit blutfettsenkenden Medikamenten.

Pope leitete aus 12 Zeitreihenstudien eine akute Mortalitätszunahme von 0.4-1.5% pro 10 µg PM_{2.5} (bzw. pro 20 µg PM₁₀) im m³ ab. Dem steht eine 6-17% Mortalitätszunahme pro 10 µg PM_{2.5} in Kohortenstudien gegenüber, die chronische Wirkungen und Spätfolgen erfassen. Auch bei diesen dominieren die Herzkreislaufkrankungen. Zusätzlich zeigt sich eine Dosis-Wirkungsbeziehung für Lungenkrebs, die im niedrigen Konzentrationsbereich viel steiler ist als bei den hohen Feinstaubexpositionen am Arbeitsplatz und bis herunter auf etwa 7µg PM_{2.5}/m³ signifikant (Pope et al. 2002). Auch wenn man nur die Konzentrations-

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

Wirkungsbeziehung für den Bereich von 7 bis 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ berücksichtigt (und davor und danach keinen Anstieg annimmt), übertrifft PM_{2.5} die Wirkung aller anderen Außenluftkarzinogene. Ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko für Staubarbeiter der Metall-, Glas-, Keramik- und Steinindustrie (im Vergleich zu einer Kontrollkohorte mit gleichen Rauchgewohnheiten und ohne berufliche Staubexposition) wurde erstmals in Wien nachgewiesen (Neuberger 1979). Zu Dieselruß (als Bestandteil von PM_{2.5} und UF) ergab sich aus der Eisenbahner-Kohortenstudie von Garshick (2004) ein Relatives Risiko für Bronchuskarzinom von 1,4 (1,3-1,5). Ähnliche Risiken fanden Fall-Kontrollstudien (Bhatia 1998). Dieselruß ist für etwa 20% der PM_{2.5}-Belastung und auf Lebenszeit für etwa 50 Lungenkrebsfälle pro 100.000 Stadtbewohner verantwortlich (LAI 1992). Seine karzinogene Wirkung wird nur von Luftverunreinigungen übertroffen, denen wir in Innenräumen ausgesetzt sind: die Radontöchter in der Feinstaubfraktion und der Tabakrauch (Passivrauchen). Die lungenkrebsfördernde Wirkung des Feinstaubes wird durch seine Wirkung auf das Herzkreislaufsystem übertroffen, weshalb auf jeden Lungenkrebsfall durch Passivrauchen etwa 8 bis 10 Todesfälle durch Herz-Kreislauf-erkrankungen kommen. Auch bei diesen Feinstaubinhalationsfolgen ist anzunehmen, dass es keine Wirkungsschwelle gibt. Unklar ist noch, welche der in Abb.1 dargestellten Störungen eher durch UF und welche durch Partikel im Korngrößenbereich 0,1 – 2,5 μm ausgelöst werden. Insgesamt ist jedenfalls durch die gegenwärtige Außenluftbelastung mit Feinstaub in allen dichter besiedelten Gebieten Europas mit einem Lebenszeitverlust von etwa einem Jahr zu rechnen. Allein durch den großflächigen Einsatz von Partikelfiltern berechnete Wichmann (2004) eine durchschnittliche Verlängerung der Lebenserwartung von ein bis drei Monaten. Dazu käme die Abnahme von Krankheiten und die Zunahme der Lebensqualität.

Eine Studie an Linzer Schulkindern zeigte, dass sich das Wachstum der Lungenfunktion nur dort verbessert, wo neben Gesamtschwebstaub auch NO₂ reduziert wird (Neuberger et al. 2002), das mit Feinstäuben aus dem KFZ-Verkehr assoziiert ist. Mit Zunahme der aktiven Stauboberfläche (die durch Feinstaub dominiert wird) nahm bei gesunden Volksschülern die Lungenfunktion (FVC, FEV₁, MEF₅₀) auch akut ab und bei Kindern mit Asthma oder vorbestehenden Erkrankungen kleiner Atemwege kam es dadurch zu einer Zunahme ihrer Symptome (Neuberger et al. 2004).

Aus bisher zu Feinstaub und UF vorliegenden epidemiologischen Befunden leiten sich lineare Dosiswirkungsbeziehungen ohne Schwellenwert ab. Das daraus resultierende Minimierungsgebot für anthropogene Feinstäube sollte zu einer kontinuierlichen Absenkung der risikobevölkerungsgewichteten Exposition nach dem Stand der Technik führen. Dazu wird es nötig sein, den Hausbrand zu zentralisieren und den motorisierten Individualverkehr in Ballungszentren einzuschränken.

Die Luftqualität in Innenräumen, in denen sich der moderne Städter in 80% der Lebenszeit oder länger aufhält, wird nicht nur durch die von außen eindringenden Schadstoffe bestimmt. Feinstaubbelastungen entstehen hier durch eigene Quellen wie die Zigarette, Heiz- und Kochstellen und durch Wiederaufwirbelung bei mangelnder Hygiene. Ein Experiment in einem 60m³ großen Raum zeigte, dass 3 in einer halben Stunde verglimmende Zigaretten für über eine Stunde 10-fach höhere Feinstaubkonzentrationen verursachen als ein gleich lang laufender Dieselmotor (Invernizzi et al. 2005). An Arbeitsplätzen wie Gaststätten wird die Feinstauboberfläche durch Tabakrauch dominiert (Moshhammer et al. 2004). Beim Vergleich von 7 EU-Ländern fanden sich in österreichischen Diskotheken und Jugendlokalen die höchsten Tabakrauchbelastungen (Nebot et al. 2005). Patienten mit Erkrankungen der Herzkranzgefäße sind schon bei kurzem Aufenthalt in einem verrauchten Lokal gefährdet (Barnoya & Glantz 2005).

Kohortenstudien zeigten, dass chronische Auswirkungen der Feinstaubbelastung noch größer sind als akute und dass die Wirkungen des Aktivrauchen nicht so dominieren, dass sie Auswirkungen der allgemeinen Luftverunreinigung auf Raucher maskieren, sondern dass

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

überadditive Effekte von Rauchen und atmosphärischer Feinstaubbelastung vor allem das Herz schädigen (Pope et al. 2004). Aber auch die alleinige Feinstaubbelastung durch Passivrauchen führt zu Herzinfarkt, Schlaganfall und Lungenkrebs³.

5. Zusammenfassung

Physikalische Eigenschaften wie Größe und Oberflächeneigenschaften bestimmen die Lebenszeit von Nanopartikeln in der Atemluft und ihre Aufnahme in verschiedene Kompartimente des menschlichen Organismus. Nach der Aufnahme können lungenunlösliche Partikel lange persistieren, wobei Nanopartikel beim Menschen zwar weniger entzündliche Abwehrreaktionen auszulösen scheinen als größere Partikel, dafür aber biologische Membranen leichter überwinden. Besonders bedenklich ist ihre Aufnahme über die Lunge ins Blut sowie entlang von Nerven ins Gehirn. Ultrafeine Umweltpartikel könnten für das Herz gefährlicher sein als für die Lunge. Am Rezeptor ist bei unlöslichen Feinstäuben die Oberfläche und bei UF die Teilchenzahl für die Toxizität entscheidender als die Masse. Umweltepidemiologische Studien sollten der Stauboberfläche mehr Beachtung schenken. Zur Zeit können die Wirkungen von Feinstaub von dem in ihm enthaltenen Ultrafeinstaub noch nicht verlässlich unterschieden werden. Jedenfalls dominieren dzt. die Feinstaub-Schäden durch Passivrauchen in Innenräumen und durch allgemeine Verunreinigung der Atemluft in Städten mit Verbrennungsaerosolen, besonders aus dem Kraftfahrzeugverkehr.

Literatur

Barnoya J, Glantz SA 2005: Cardiovascular Effects of Secondhand Smoke: Nearly as Large as Smoking. *Circulation* 111:2684-2698. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/111/20/2684>

Bhatia R, Lopipero P, Smith AH 1998: Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 9:84–91. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9430274

Boffetta P, Soutar A, Cherrie JW, Granath F, Andersen A, Anttila A, Blettner M, Gaborieau V, Klug SJ, Langard S, Luce D, Merletti F, Miller B, Mirabelli D, Pukkala E, Adami HO, Weiderpass E 2004: Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control* 15:697-706.

Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC, Tager I 2004: Air pollution and cardiovascular disease: a statement for healthcare professionals from the Expert Panel on Population and Prevention Science of the American Heart Association. *Circulation* 109, 2655-2671. <http://circ.ahajournals.org/cgi/content/abstract/109/21/2655>

David GL, Romieu I, Sienna-Monge JJ, Collins WJ, Ramirez-Aguilar M, Rio-Navarro BE, Reyes-Ruiz NI, Morris RW, Marzec JM, London SJ 2003: Nicotinamide adenine dinucleotide (phosphate) reduced:quinone oxidoreductase and glutathione s-transferase m1 polymorphisms and childhood asthma. *Am J Respir Crit Care Med* 168:1199–1204. <http://ajrcm.atsjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=ajrcm&resid=168/10/1199>

Dominici F, Peng RD, Bell M, Pham L, McDermott D, Zeger J, Samet J 2006: Fine Particulate Air Pollution and Hospital Admission for Cardiovascular and Respiratory Diseases. *J Am Med Assoc* 295:1127-1134.

³ http://www.aerzteinitiative.at/_Nichtraucher_1.htm

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

Elder A, Gelein R, Silva V, Feikert T, Opanashuk L, Carter J, Potter R, Maynard A, Ito Y, Finkelstein J, Oberdörster G 2006: Translocation of Inhaled Ultrafine Manganese Oxide Particles to the Central Nervous System. *Environ Health Perspect* 114:1172–1178.
<http://www.ehponline.org/members/2006/9030/9030.pdf>

Fromme H, Bolte G, Roscher E 2005: *Materialien zur Umweltmedizin* Band 11 - Umweltmedizinische Bedeutung von Dieselruß und Feinstaub.
[http://www.umweltministerium.bayern.de/application/eshop000005?SID=1260650945&ACTIONxSESSxSHOWPIC\(BILDxKEY:stmugv-ges-00075,BILDxCLASS:Artikel,BILDxTYPE:PDF\)=X](http://www.umweltministerium.bayern.de/application/eshop000005?SID=1260650945&ACTIONxSESSxSHOWPIC(BILDxKEY:stmugv-ges-00075,BILDxCLASS:Artikel,BILDxTYPE:PDF)=X)

Fryzek JP, Chadda B, Marano D, White K, Schweitzer S, McLaughlin JK, Blot WJ 2003: A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J Occup Environ Med* 45:400-409.

Garshick E, Laden F, Hart JE, Rosner B, Smith TJ, Dockery DW, Speizer FE 2004: Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *Environ Health Perspect* 112: 1539-1543.
<http://www.pubmedcentral.gov/articlerender.fcgi?artid=1247618>

Invernizzi G, Ruprecht A, Mazza R, De Marco C, Boffi R 2004: Particulate matter from tobacco versus diesel car exhaust: an educational perspective. *Tobacco Control* 13: 219-221.
<http://tc.bmjournals.com/cgi/content/extract/13/3/319>

Kabesch M, Hoefler C, Carr D, Leupold W, Weiland SK, von Mutius E. 2004: Glutathione S transferase deficiency and passive smoking increase childhood asthma. *Thorax* 59:569–573.
<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/ijlink?linkType=ABST&journalCode=thoraxjnl&resid=59/7/569>

Künzli N, Jerrett M, Mack WJ, Beckerman B, LaBree L, Gilliland F, Thomas D, Peters J, Hodis HN 2005: Ambient Air Pollution and Atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Persp* 113:201-206.
<http://www.ehponline.org/members/2004/7523/7523.html>

LAI – Länderausschuss für Immissionsschutz 1992: *Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen*. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft NRW, Düsseldorf.

Mills NL, Amin N, Robinson SD, Anand A, Davies J, Patel D, de la Fuente JM, Cassee FR, Boon NA, MacNee W, Millar AM, Donaldson K, Newby DE 2006: Do Inhaled Carbon Nanoparticles Translocate Directly into the Circulation in Humans? *Am J Respir Crit Care Med* 173:426-431.
<http://ajrccm.atsjournals.org/cgi/content/short/173/4/426>

Moshhammer H, Neuberger M, Nebot M 2004: Nicotine and surface of particulates as indicators of exposure to environmental tobacco smoke in public places in Austria. *Int J Hyg Environ Health* 207, 4:337-343.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15471097

Nebot M, Lopez MJ, Gorini G, Neuberger M, Axelsson S, Pilali M, Fonseca C, Abdennbi K, Hackshaw A, Moshhammer H, Laurent AM, Salles J, Georgouli M, Fondelli MC, Serrahima E, Centrich F, Hammond SK (2005): Environmental tobacco smoke exposure in public places of European cities. *Tobacco Control* 14, 60-63. <http://tc.bmjournals.com/cgi/content/full/14/1/60>

Nemmar A, Hoet PHM, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B 2002: Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105: 411-414.
<http://circ.ahajournals.org/cgi/reprint/105/4/411?ijkey=b7a2a3b4c80c91c3550d31342bd0e2945b31dcea>

Neuberger M 1979: *Neue Wege zur Risikobewertung von Luftschadstoffen*. Facultas, Wien. ISBN 3-85076-079-0.

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

Neuberger M 1989: Cancer in men from fibrous and non-fibrous mineral particles. *J Aerosol Sci* 20:1349-1351.

Neuberger M, Moshhammer H, Hauch H, Kundi M, Rabczenko D, Schimek MG (2005): Zeitreihenstudie zur atmosphärischen Feinstaubbelastung und spezifischen Mortalität und Morbidität in Österreich. *Forum Arbeitsmedizin* 03/05, 5-7.

Neuberger M, Moshhammer H, Kundi M (2002): Declining ambient air pollution and lung function improvement in Austrian children. *Atmospheric Environment* 36, 11, 1733-1736.
<http://www.ingentaconnect.com/content/els/13522310/2002/00000036/00000011/art00179>

Neuberger M, Rabczenko D 2006: Fine particulates and cardiopulmonary incidents in Vienna. 10th International Inhalation Symposium, *Airborn particulate matter* 44, Hanover.

Neuberger M, Schimek MG, Horak FJr, Moshhammer H, Kundi M, Frischer T, Gomiscek B, Puxbaum H, Hauck H 2004: Acute effects of particulate matter on respiratory diseases, symptoms and functions. Epidemiological results of the Austrian Project on Health Effects of Particulate Matter (AUPHEP). *Atmospheric Environment* 38, 24, 3971-3981.
http://www.oeaw.ac.at/krl/projekte/aktuell/auphep/data/M10_acute_effects.pdf

Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, Kreyling WG Cox C 2002: Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Env Health A* 65:1531-1543. <http://epswww.unm.edu/facstaff/zsharp/rats.pdf>

Pekkanen J, Peters A, Hoek G, Tiittanen P, Brunekreef B, de Hartog J, Heinrich J, Ibaldo-Mulli A, Kreyling WG, Lanki T, Kirsi L, Timonen KL, Vanninen E 2002: Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated submaximal exercise tests among subjects with coronary heart disease. The Exposure and Risk Assessment for Fine and Ultrafine Particles in Ambient Air (ULTRA) study. *Circulation* 106:933–938. circ.ahajournals.org/cgi/content/full/106/8/933

Parzefall W, Schulte-Hermann R, Neuberger M 2005: Die Karzinogene des Tabakrauchs. *Krebs:hilfe!* 2:25-28. <http://www.aerzteinitiative.at/Karzinogene05.pdf>

Peters A, von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Hormann A, Wichmann HE, Löwel H 2004: Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med* 351:1721-1730.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15496621&query_hl=11

Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD 2002: Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *J Am Med Assoc* 287,1132–1141.

Pope AC, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD 2004: Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution. *Circulation* 109:71-7. <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/abstract/287/9/1132>

Schulz H, Harder V, Ibaldo-Mulli A, Khandoga A, Koenig W, Krombach F, Radykewicz R, Stampfl A, Thorand B, Peters A 2005: Cardiovascular effects of fine and ultrafine particles. *J Aerosol Med* 18:1-22. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15741770&query_hl=3

Timbrell V, Ashcroft T, Goldstein B, et al. 1988: Relationships between retained amphibole fibres and fibrosis in human lung tissue specimens. In: Inhaled Particles VI. *Ann Occup Hyg* 32(S1):323-340.

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

Tsoli M, Kuhn, H, Brandau, W, Esche, H, Schmid, G 2006: Cellular Uptake and Toxicity of Au55 Clusters. *Small* 1:841-844. <http://www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/abstract/110553308/ABSTRACT?CRETRY=1&SRETRY=0>

Wellenius GA, Coull BA, Godleski JJ, Koutrakis P, Okabe K, Savage ST, Lawrence JE, Murthy GK, Verrier RL 2003: Inhalation of Concentrated Ambient Air Particles Exacerbates Myocardial Ischemia in Conscious Dogs. *Environ Health Perspect* 111:402-408. <http://www.ehponline.org/members/2003/5775/5775.html>

Wichmann HE 2004: Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen - Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland. *Umweltmedizin in Forschung und Praxis* 9:85-99. <http://www.scientificjournals.com/sj/ufp/abstract/ArtikelId/6602>

Xiao GG, Wang M, Li N, Loo JA, Nel AE. 2003: Use of proteomics to demonstrate a hierarchical oxidative stress response to diesel exhaust particles in a macrophage cell line. *J Biol Chem* 278:50781-50790. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=14522998

Die im Text nicht mit einer Jahreszahl gekennzeichneten Literaturzitate zur gegenwärtigen (Ultra-) Feinstaubbelastung und seinen Wirkungen stammen alle aus dem 10. Internationalen Inhalationssymposium 2006 (INIS, Hannover). Die nachfolgend angegebene, **weiterführende Literatur** verdanke ich großteils Herrn Kaspar Schmid, Institut Universitaire Romand de Santé au Travail, Lausanne.

Aitken RJ. 2004; Nanoparticles: An occupational hygiene review.; <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr274.pdf>

Aitken RJ;Creely KS;Tran CL. 2004; Nanoparticles.; <http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr274.pdf>

Borm PJ;Kreyling W. 2004; Toxicological hazards of inhaled nanoparticles--potential implications for drug delivery.; *J Nanosci Nanotechnol*. <http://www.scopus.com/scopus/record/display.url?eid=2-s2.0-6344229772&view=basic&origin=inward&txGid=i4rml8k3TnGgGUozj9hdbL7%3a2>

Brouwer DH;Gijssbers JH;Lurvink MW. 2004; Personal exposure to ultrafine particles in the workplace: exploring sampling techniques and strategies.; *Ann Occup Hyg*. <http://annhyg.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/48/5/439>

Colvin VL. 2003; The potential environmental impact of engineered nanomaterials.; *Nat Biotechnol*. <http://www.nature.com/nbt/journal/v21/n10/abs/nbt875.html>

Donaldson K;Stone V;Tran CL;Kreyling W;Borm PJ. 2004; Nanotoxicology.; *Occup Environ Med*. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-8977-2-10>

Donaldson K;Tran L;Jimenez LA;Duffin R;Newby DE;Mills N;MacNee W;Stone V. 2005; Combustion-derived nanoparticles: a review of their toxicology following inhalation exposure; *Part Fibre Toxicol*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2005.01.008>

Dreher KL. 2004; Health and environmental impact of nanotechnology: toxicological assessment of manufactured nanoparticles; *Toxicol Sci*. <http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/reprint/77/1/3.pdf?ck=nck>

EPA. 2003; Impacts of Manufactured Nanomaterials on Human Health and the Environment; <http://dx.doi.org/10.1161/01.STR.0000189687.78760.47>

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

European Science Foundation. 2005; Nanomedicine.;
<http://www.esf.org/publication/214/Nanomedicine.pdf>

Geiser M;Rothen-Rutishauser B;Kapp N;Schurch S;Kreyling W;Schulz H;Semmler M;Im H;Heyder J;Gehr P. 2005; Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells.; *Environ Health Perspect.*
<http://www.scopus.com/scopus/inward/record.url?eid=2-s2.0-0242391060&partner=40&rel=R4.0.0>

Hampton T. 2005; Researchers size up nanotechnology risks.; *JAMA.* <http://jama.ama-assn.org/cgi/content/extract/294/15/1881>

Hardman R. 2006; A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors; *Environ Health Perspect.*
<http://www.ehponline.org/docs/2005/8284/abstract.html>

Hoet PH;Bruske-Hohlfeld I;Salata OV. 2004; Nanoparticles - known and unknown health risks.; *J Nanobiotechnology.* <http://www.jnanobiotechnology.com/content/pdf/1477-3155-2-12.pdf>

Hoet PH;Nemmar A;Nemery B. 2004; Health impact of nanomaterials?; *Nat Biotechnol.*
<http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfg243>

Hurt RH;Monthieux M;Kane A. 2006; Toxicology of carbon nanomaterials: Status, trends, and perspectives on the special issue.; *Carbon.* <http://www.brown.edu/Research/SBRP/publications.shtml>

Kappos A;Bruckmann P;Eikmann T;Englert N;Heinrich U;ppe P;Koch E;Metz N;Rauchfuss K;Rombout P;Schabronath J;Schulz-Klemp V;Spallek MF;Wichmann HE;Kreyling WG;Krause. 2003; Bewertung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes zur gesundheitlichen Wirkung von Partikeln in der Luft.
http://www.bmu.de/files/pdfs/allgemein/application/pdf/stellungnahmen_krdl_partikelluft.pdf

Kappos AD;Bruckmann P;Eikmann T;Englert N;Heinrich U;Hoppe P;Koch E;Krause GH;Kreyling WG;Rauchfuss K;Rombout P;Schulz-Klemp V;Thiel WR;Wichmann HE. 2004; Health effects of particles in ambient air; *Int J Hyg Environ Health.*
http://www.bmu.de/files/stellungnahmen_krdl_partikelluft.pdf

Kocbach A;Li Y;Yttri KE;Cassee FR;Schwarze PE;Namork E. 2006; Physicochemical characterisation of combustion particles from vehicle exhaust and residential wood smoke.; *Part Fibre Toxicol.* <http://dx.doi.org/10.1126/science.1114397>

Lam CW;James JT;McCluskey R;Hunter RL. 2004; Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation.; *Toxicol Sci.*
<http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/77/1/126>

Lin Y;Skaff H;Emrick T;Dinsmore AD;Russell TP. 2003; Nanoparticle assembly and transport at liquid-liquid interfaces; *Science.* <http://www.sciencemag.org/cgi/content/full/299/5604/226>

Luther W. 2004; Industrial application of nanomaterials - chances and risks;
<http://dx.doi.org/10.1165/rcmb.2004-0187OC>

MacNee W;Donaldson K. 2003; Mechanism of lung injury caused by PM10 and ultrafine particles with special reference to COPD; *Eur Respir J Suppl.*
<http://www.particleandfibretoxicology.com/content/2/1/8>

Mauderly JL. 2001; Diesel emissions: is more health research still needed? *Toxicol Sci.*
<http://toxsci.oxfordjournals.org/cgi/content/full/62/1/6>

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

Maynard AD;Baron PA;Foley M;Shvedova AA;Kisin ER;Castranova V. 2004; Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single-walled carbon nanotube material; *J Toxicol Environ Health*. www.particleandfibretoxicology.com/pubmed/14668113

Moller W;Brown DM;Kreyling WG;Stone V. 2005; Ultrafine particles cause cytoskeletal dysfunctions in macrophages: role of intracellular calcium.; *Part Fibre Toxicol*.
<http://dx.doi.org/10.1186/1743-8977-2-7>

Muller J;Huaux F;Moreau N;Misson P;Heilier JF;Delos M;Arras M;Fonseca A;Nagy JB;Lison D. 2005; Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol*.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=16129115&dopt=Abstract

Nel A;Xia T;Madler L;Li N. 2006; Toxic potential of materials at the nanolevel.; *Science*.
<http://www.sciencemag.org/cgi/content/abstract/311/5761/622>

Nemmar A;Hoet PH;Nemery B;Geiser M;Rothen-Rutishauser B;Kapp N;Gehr P;Schurch S;Kreyling W;Schulz H;Semmler M;Heyder J;Hof VI. 2006; Correspondence: Translocation of Ultrafine Particles and authors' response; *Environ Health Perspect*. <http://www.ehponline.org/docs/2006/8388/letter.html>

NIOSH. 2005; Approaches to Safe Nanotechnology;
http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/nano_exchange.html

Oberdorster E. 2004; Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass; *Environ Health Perspect*.
<http://www.ehponline.org/docs/2004/7021/abstract.html>

Oberdorster G;Maynard A;Donaldson K;Castranova V;Fitzpatrick J;Ausman K;Carter J;Karn B;Kreyling W;Lai D;Olin S;Monteiro-Riviere N;Warheit D;Yang H. 2005; Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy.; *Part Fibre Toxicol*. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-8977-2-8>

Oberdorster G;Oberdorster E;Oberdorster J. 2005; Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles.; *Environ Health Perspect*.
<http://www.ehponline.org/docs/2005/7339/abstract.html>

Puntoni R;Ceppi M;Reggiardo G;Merlo F. 2001; Occupational exposure to carbon black and risk of bladder cancer.; *Lancet*.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=11520532&dopt=Abstract

Renwick LC;Brown D;Clouter A;Donaldson K. 2004; Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types; *Occup Environ Med*.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=15090666&dopt=Abstract

Riediker M;Cascio WE;Griggs TR;Herbst MC;Bromberg PA;Neas L;Williams RW;Devlin RB. 2004; Particulate matter exposure in cars is associated with cardiovascular effects in healthy young men.; *Am J Respir Crit Care Med*. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.200310-1463OC>

Riediker M;Devlin RB;Griggs TR;Herbst MC;Bromberg PA;Williams RW;Cascio WE. 2004; Cardiovascular effects in patrol officers are associated with fine particulate matter from brake wear and engine emissions; *Part Fibre Toxicol*. <http://www.particleandfibretoxicology.com/content/1/1/2>

Riediker M;Williams R;Devlin R;Griggs T;Bromberg P. 2003; Exposure to particulate matter, volatile organic compounds, and other air pollutants inside patrol cars; *Environ Sci Technol*.
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=12785511&dopt=Abstract

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

Robichaud CO;Tanzil D;Weilenmann U;Wiesner MR. 2005; Relative risk analysis of several manufactured nanomaterials: an insurance industry context.; *Environ Sci Technol*.
http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/pdfs/Approaches_to_Safe_Nanotechnology.pdf

Rothen-Rutishauser BM;Kiama SG;Gehr P. 2005; A three-dimensional cellular model of the human respiratory tract to study the interaction with particles; *Am J Respir Cell Mol Biol*.
<http://dx.doi.org/10.1038/nbt875>

SCENIHR. 2005; Methodologies to assess risks of nanotechnologies.
http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihhr/docs/scenihhr_o_003b.pdf

SCENIHR. 2005; scientific committee on emerging and newly identified health risks.;
<http://files.nanobio-raise.org/Downloads/scenihhr.pdf>

Silva VM;Corson N;Elder A;Oberdorster G. 2005; The rat ear vein model for investigating in vivo thrombogenicity of ultrafine particles (UFP).; *Toxicol Sci*. <http://dx.doi.org/10.1136/oem.2004.013243>

Singh R;Pantarotto D;Lacerda L;Pastorin G;Klumpp C;Prato M;Bianco A;Kostarelos K. 2006; Tissue biodistribution and blood clearance rates of intravenously administered carbon nanotube radiotracers.; *Proc US Natl Acad Sci*. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.0509009103>

Sorahan T;Hamilton L;van Tongeren M;Gardiner K;Harrington JM. 2001; A cohort mortality study of U.K. carbon black workers, 1951-1996; *Am J Ind Med*. <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfi142>

The Royal Society & The Royal Academy of Engineering.; 2004; *Nanoscience and Nanotechnologies*.; <http://www.nanotec.org.uk/>

Tungittiplakorn W;Lion LW;Cohen C;Kim JY.; 2004; Engineered polymeric nanoparticles for soil remediation; *Environ Sci Technol*. <http://dx.doi.org/10.1186/1743-8977-1-2>

UK government in consultation with the devolved administrations.; 2005; response to the royal society and royal academy of engineering report 'Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties'; <http://www.defra.gov.uk/environment/nanotech/nrcg/pdf/hazarddata-scoping.pdf>

UK Government 2005. Characterising the potential risks posed by engineered nanoparticles;
<http://www.defra.gov.uk/environment/nanotech/nrcg/pdf/nanoparticles-riskreport.pdf>

Wellenius GA;Schwartz J;Mittleman MA.; 2005; Air pollution and hospital admissions for ischemic and hemorrhagic stroke among medicare beneficiaries; *Stroke*.
<http://stroke.ahajournals.org/cgi/content/abstract/36/12/2549>

Yang L;Watts DJ.; 2005; Particle surface characteristics may play an important role in phytotoxicity of alumina nanoparticles.; *Toxicol Lett*. <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.03.003>

André Gzásó, Sabine Greßler, Fritz Schiemer (Eds): Nano – Chancen und Risiken aktueller Technologien, p. 181-197. Springer, Wien - New York

Abb.1: Mögliche akute und chronische Mechanismen zwischen partikulärer Luftbelastung und kardiovaskulären Krankheiten (modifiziert nach Brook et al. 2004 und Fromme et al. 2005).