

Obwohl die schädlichen Auswirkungen inhalierbarer Partikel auf unseren Organismus bisher noch nicht vollständig geklärt sind, kann eine Gesundheitsgefährdung durch Feinstäube als erwiesen angesehen werden. Insbesondere pulmonale und kardiovaskuläre Erkrankungen werden durch Feinstaubexposition ausgelöst oder verschlimmert. Dieser Artikel stellt Aufnahme und Auswirkungen inhalierter Partikel im menschlichen Organismus dar und erörtert potenzielle Gefahren de novo synthetisierter Nanopartikel im Kontext der auch in der breiten Öffentlichkeit kontrovers geführten Feinstaubdiskussion.

Although not all hazardous effects on human health have been clearly defined so far, the health risks of particulate matter can be considered evident. Pulmonary and cardiovascular diseases, in particular, are caused or aggravated by inhaled particulate matter. The aim of this article is to describe the incorporation and the effects on organ function of inhaled particles. Furthermore, the potential risks of de novo synthesised nanoparticles are discussed in the context of the public controversy regarding environmental particulate matter pollution.

Thea Koch und Peter M. Spieth

Gesundheitsrisiken inhalierter Partikel

1 Einleitung

Nanopartikel bezeichnen einen Verbund von wenigen bis einigen tausend Atomen oder Molekülen. Der Name bezieht sich auf ihre Größe, die typischerweise im Nanometerbereich liegt. Nanopartikel können sowohl als anorganische als auch als organische Partikel vorliegen. Weit verbreitet sind Metalle und Kohlenstoff, aber auch organische Verbindungen wie Oxide oder Nitride sowie Nanokomposite, die aus verschiedenen Elementen beziehungsweise Verbindungen bestehen. Nanopartikel bieten vielversprechende Anwendungsmöglichkeiten in Wissenschaft und Technik. Zum Beispiel kann Nanotechnologie zukünftig einen entscheidenden Beitrag für die Gesundheit der Gesellschaft leisten. So wird es möglich sein, neue Diagnostika und Therapeutika zu entwickeln, Diagnostik und Therapie enger zu verzahnen oder auch die Verträglichkeit von Medikamenten und Medizinprodukten für den Patienten zu verbessern. Aufgrund ihrer geringen Größe besteht jedoch die Gefahr, dass Nanopartikel in den Körper gelangen, ohne dass die gesundheitlichen Folgen für den menschlichen Organismus bisher vollständig abgeschätzt werden können. Die Exposition des Menschen gegenüber Nanopartikeln ist allerdings nicht neu. Bei jedem Verbrennungsvorgang, vom großindustriellen Heizkraftwerk über den Kraftfahrzeugverkehr und das sommerliche Grillfeuer bis hin zum Tabakrauch, werden nanopartikelartige Feinstäube emittiert. Tabelle 1 illustriert die wichtigsten Quellen der Feinstaubbelastung, Bild 1 gibt deren Verteilung wieder. Eine Einteilung der Feinstäube (*particulate matter*/PM) wird gängigerweise anhand ihrer Partikelgröße vorgenommen. Hierbei unterscheidet man inhalierbaren Feinstaub (PM₁₀ – Durchmesser < 10 µm), lungengängigen Feinstaub (PM_{2,5} – Durch-

messer < 2,5 µm) und ultrafeine Partikel (UP – Durchmesser < 0,1 µm). Neben der Partikelgröße sind es insbesondere die inhalierte Menge, die chemische Zusammensetzung und die mechanischen Eigenschaften der Stäube, die für die Entstehung von Krankheiten relevant sind [1]. Die unterschiedliche Größe der Partikel bestimmt nicht nur ihre Aufnahme in den Organismus, sondern vielmehr auch ihre Verteilung in der Atmosphäre. Während ultrafeine Partikel stabile Aerosole bilden, die durch den Wind über große Entfernungen mobilisierbar sind, setzen sich größere Partikel durch Regen und Sedimentation unter natürlichen Bedingungen innerhalb von Stunden ab, was zu einer uneinheitlichen regionalen Verteilung der Stäube führt [2]. Bild 2 gibt eine Einteilung der Staubarten wieder.

2 Gesundheitliche Auswirkungen inhalierter Feinstaubpartikel

Einer 2004 publizierten Meta-Analyse der Weltgesundheitsorganisation (WHO) zufolge steigt die Mortalität bei einer Zunahme der Feinstaubbelastung um 10 µg/m³ Luft um 0,6%. Dies ist insbesondere auf eine Zunahme der Sterblichkeit bei pulmonalen Erkrankungen um 1,3% sowie bei Herz-Kreislaufkrankungen um 0,9% zurückzuführen. Dieser Studie zufolge wurde die durchschnittliche Lebenszeit aller Europäer im Jahre 2000 durch Feinstaubbelastung im Mittel um 8,6 Monate, in der Bundesrepublik Deutschland sogar um 10,2 Monate verkürzt [3]. Das von der Europäischen Kommission initiierte *Clean Air for Europe Programme* (CAFE) errechnete für die Jahre 2000 bis 2002 allein 65 000 vorzeitige Todesfälle in Verbindung mit der Feinstaubbelastung in Europa [4]. Die erhöhte Sterblichkeit wurde in dieser Studie in erster

Quelle		Partikelgröße [μm]
Natürliche Quellen	○ Bodenerosion	1 - 150
	○ Sandstürme	1 - 150
	○ Vulkane	0,005 - 150
	○ Maritimes Aerosol	1 - 20
	○ Waldbrände	0,005 - 30
	○ Biogene Stäube (Pilze, Milbenexkrementen, Pollen, Sporen)	2-50
Anthropogene Quellen	○ Heizung / Energieerzeugung	0,005 - 2,5
	○ Verkehr	0,005 - 2,5
	○ Verhüttung	0,1 - 30
	○ Industrie	0,005 - 2,5
	○ Schüttgutumschlag	10 - 150
	○ Zigarettenrauch	0,02 - 10

Tabelle 1
Hauptquellen der Feinstaubbelastung (modifiziert nach [11])

Linie auf Störungen des kardiopulmonalen Systems sowie auf Tumorerkrankungen der Lunge zurückgeführt.

3 Aufnahme von Partikeln in den Organismus

Mit etwa 480 Millionen Alveolen und einer Oberfläche von ca. 120 bis 140 m² – die durchschnittliche Hautoberfläche des Menschen beträgt zum Vergleich ca. 1,6 bis 1,8 m² – stellt die Lunge das größte direkt mit der Umwelt in Kontakt stehende Organ unseres Körpers dar. Während grobe Stäube (> 10 μm Durchmesser) bereits durch die Filterbarriere des Nasen-Rachenraums aufgehalten werden, dringen inhalierbare Stäube (PM₁₀) bis in das Bronchialsystem vor, aus dem sie jedoch bei intakter Zilienfunktion des Bronchialepithels wieder entfernt werden können. PM_{2,5}-Stäube durchbrechen diese letzte Verteidigungslinie des luftleitenden Systems und können so bis in die Lungenbläschen vordringen. Derzeit stehen verschiedene Hypothesen zur Aufnahme und Wirkungsvermittlung von Nanopartikeln im Organismus zur Diskussion. Ultrafeine Partikel sowie lösliche Anteile größerer Partikel, insbesondere Metallsalze und lösliche

Fractionen organischer Bestandteile, sollen nach Deposition der Partikel in der Lunge direkt ins Blut und damit über die systemische Zirkulation auch in andere Organe gelangen [5]. Der Anteil der systemisch verfügbaren Partikel ist zwar mit etwa 0,1 bis 1 % der im Atemtrakt vorhandenen Gesamtpartikelmenge eher gering, jedoch ist zu bedenken, dass der Organismus einer kontinuierlichen Feinstaubexposition ausgesetzt ist. Wie die Partikel zelluläre Grenzflächen überwinden, ist bislang unklar. Neben zellulären Transportmechanismen (Endozytose, Transzytose) konnten bereits „freie“, d. h. nicht membranumschlossene Partikel in der Zelle nachgewiesen werden [5]. Bild 3 illustriert potenzielle Inkorporationsmodelle.

4 Pulmonale Schädigungsmechanismen

In begrenztem Umfang können in den Alveolen deponierte Partikel noch durch Makrophagen (Fresszellen) eliminiert werden. Wird dieses unspezifische Verteidigungssystem jedoch überlastet, kommt es zu einer direkten Schädigung der Alveolen. Typischerweise verläuft diese Schädigung in

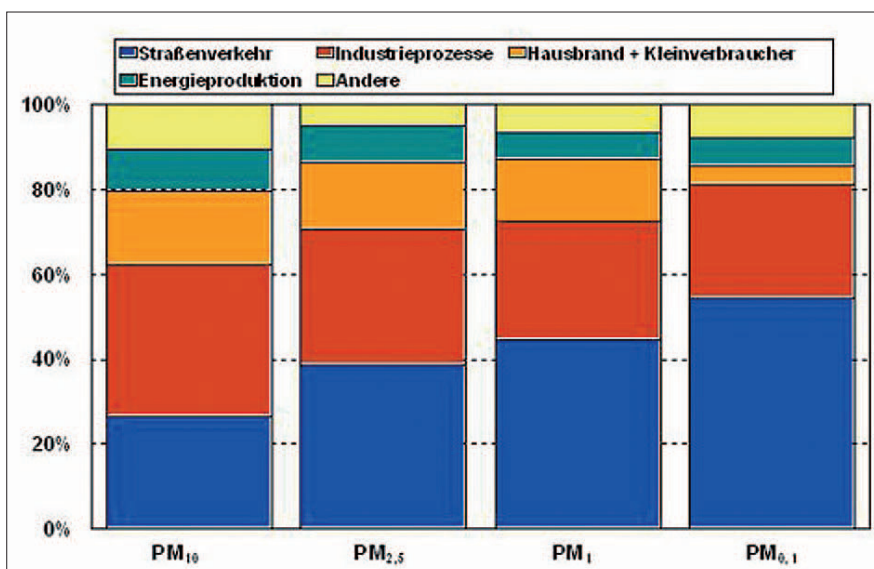


Bild 1. Feinstaubquellen. PM = Feinstaub (particulate matter) mit einem Partikeldurchmesser von 10 (PM₁₀), 2,5 (PM_{2,5}), 1 (PM₁) und 0,1 (PM_{0,1}) Mikrometer [μm]. (Quelle: Bayerisches Landesamt für Gesundheit; <http://www.lgl.bayern.de/gesundheit/umweltmedizin/feinstaub.htm>)

Tabelle 2
Möglichkeiten zur Reduktion der Feinstaubbelastung (modifiziert nach [1])

Ebene	Maßnahmen
Individuelle Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tabakabstinenz ○ Vermeidung von offenem Feuer ○ Vermeidung von Topfpflanzen in bewohnten Räumen ○ Tragen von Schutzmasken bei staubigen Tätigkeiten ○ Vermeidung unnötiger KFZ Nutzung
Gesellschaftliche Maßnahmen	<ul style="list-style-type: none"> ○ Einführung von Rußpartikelfiltern in KFZ ○ Filterung von Industrieemissionen ○ Be- und Entlüftungsmaßnahmen ○ Vorbeugung von Berufskrankheiten ○ Kurzfristige Maßnahmen z.B. Fahrverbote ○ Förderung öffentlicher Verkehrsmittel

zwei Phasen. Die initiale Stressphase wird durch eine verstärkte Expression von zellulären Stressmarkern charakterisiert, die ca. 4 Stunden, nachdem der Organismus den Partikeln ausgesetzt war, nachgewiesen werden können. Die eigentliche inflammatorische Antwort, welche durch die vermehrte Expression von Entzündungsmediatoren charakterisiert ist, beginnt erst ca. 24 Stunden später [6]. Zahlreiche Studien belegen die Gefahr der pulmonalen Schädigung insbesondere für Kinder, da sich deren Lungen noch im Wachstum befinden. Des Weiteren kann sich die pulmonale Symptomatik bei Patienten, die bereits an einer Lungenerkrankung wie Asthma bronchiale oder chronischer Bronchitis leiden, weiter verschlechtern. Das mit der Partikelkonzentration korrelierte erhöhte Lungenkrebsrisiko scheint in erster Linie mit der biologischen Wertigkeit bzw. Kanzerogenität spezifischer Partikel assoziiert zu sein.

5 Extrapulmonale Schädigungsmechanismen

Der Wirkmechanismus extrapulmonaler Manifestationen der Feinstaubexposition beruht in erster Linie direkt auf in die Blutbahn eingedrungene Partikel oder auf Substanzen, die aus Partikeln freigesetzt wurden, sowie indirekt auf der Freisetzung von Entzündungsmediatoren in die systemische Zirkulation bzw. der Aktivierung von Entzündungs-

Abwehrzellen. Insbesondere das kardiovaskuläre System und das zentrale Nervensystem scheinen von einer erhöhten Feinstaubexposition belastet zu werden. Am kardiovaskulären System lassen sich folgende feinstaubassoziierte Befunde erheben: vegetative Dysbalance (eingeschränkte Herzfrequenzvariabilität), Störungen der Gefäßmotorik (Vasokonstriktion), Herzrhythmusstörungen, systemische Entzündungsreaktion, Aktivierung des Blutgerinnungssystems sowie endotheliale Dysfunktion und Progression atherosklerotischer Prozesse. All diese Befunde können über eine ischämische Schädigung des Herzmuskels (Herzinfarkt) zu einem Herzversagen führen, welches mit einer hohen Mortalität behaftet ist [5]. In einer kürzlich publizierten Arbeit konnten ARDEN POPE und Mitarbeiter nachweisen, dass eine kurzfristige Zunahme der Feinstaubkonzentration (Erhöhung um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei $\text{PM}_{2,5}$) das Risiko eines akuten Koronarsyndroms bei kardial vorbelasteten Patienten um 4,5 % erhöht [7]. CALDERON-GARCIDUENAS und Mitarbeiter fanden tiereperimentell Anhaltspunkte, dass Feinstaubexposition bei Hunden neben entzündlichen auch zu neurodegenerativen Veränderungen, wie sie auch im Rahmen des Morbus Alzheimer nachweisbar sind, führen [8]. Diese Befunde konnten zum Teil auch an menschlichen Gehirnen verifiziert werden [9]. VERONESI und Mitarbeiter konnten experimentell unter Beweis stellen, dass Feinstaubbelastung, insbesondere bei bereits bestehenden Risikofak-

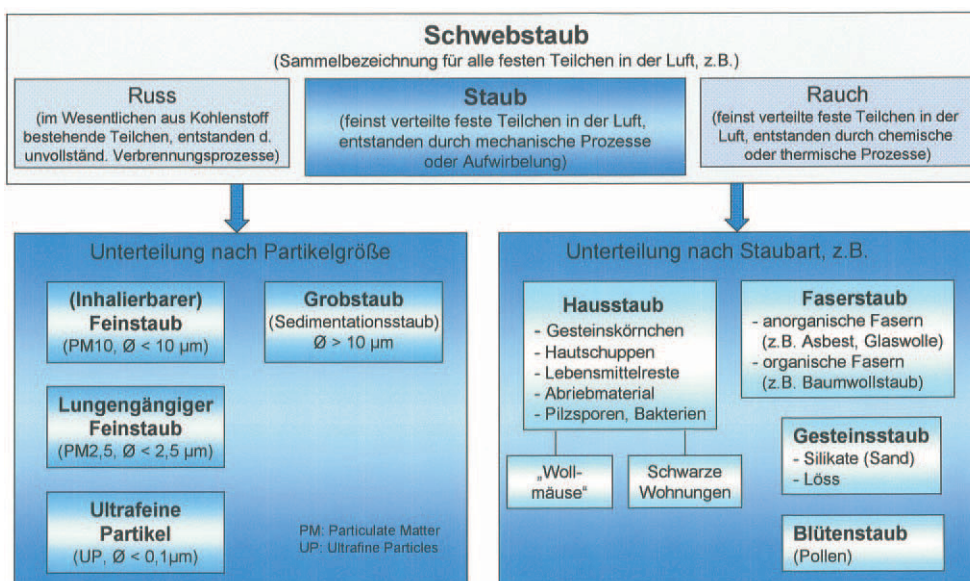


Bild 2. Einteilung der Staubarten (Quelle: Gillissen, A. 2006 [1])

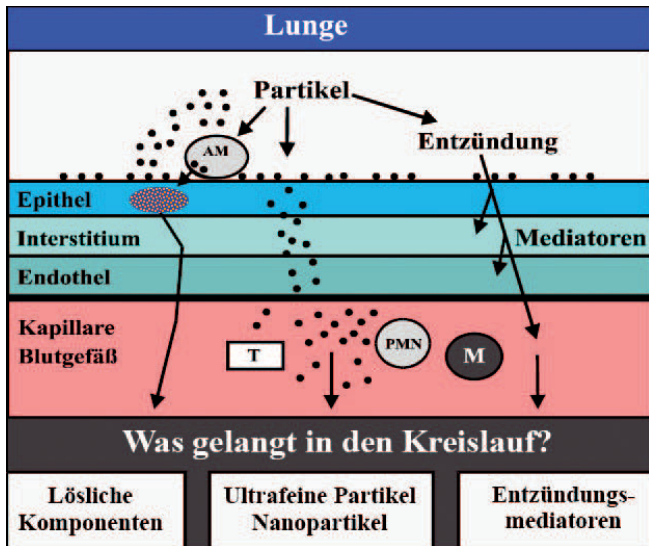


Bild 3. Inkorporation von Partikeln. AM = Alveolarmakrophage, PMN = Polymorphkerniger neutrophiler Granulozyt, M = Makrophage, T = T-Lymphozyt.
(Quelle: Lahl, U. 2005 [11])

toren, mit dem Auftreten neurodegenerativer Erkrankungen vom Typ des Morbus Parkinson assoziiert ist [10].

6 Diskussion

Obwohl durchaus davon ausgegangen werden kann, dass die gesundheitliche Gefährdung durch kleine Partikel (UP, $PM_{2,5}$) höher ist als durch größere Partikel (PM_{10} , Grobstäube), ist aus medizinischer Sicht die Definition der Feinstäube lediglich über ihre Partikelgröße zu kritisieren. Vor allem im Hinblick auf kanzerogene Wirkungen des Feinstaubes sollten biologische und physikochemische Eigenschaften der Partikel verstärkt in der Analyse und Interpretation experimenteller sowie epidemiologischer Daten berücksichtigt werden. Auch lässt sich eine verlässliche Schwellendosis, ab der die Feinstaubbelastung gesundheitlich relevant wird, aus den bisherigen Studien noch nicht sicher ableiten. Aktuelle Grenzwerte orientieren sich lediglich an der gemessenen Partikelmasse, doch dabei werden sowohl die Partikelgröße als auch die biologischen und physikochemischen Eigenschaften der Partikel nicht berücksichtigt. Direkte Korrelationen von Feinstaubmengen und gesundheitlichen Auswirkungen müssen folglich auf dem Boden dieser Tatsachen kritisch interpretiert werden. Die seit dem 1. Januar 2005 gültige Bundesimmissionschutzverordnung (BImSchV) schreibt PM_{10} -Grenzwerte von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$ im 24-Stundenmittel und $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ im Jahresmittel vor. Im innerstädtischen Bereich liegt die Belastung jedoch häufig weitaus höher. Da diese Grenzwerte lediglich für PM_{10} gelten ($PM_{2,5}$ und UP werden nicht flächendeckend gemessen), bisher keine Schwellenwerte für Feinstaubbelastung definiert werden konnten und biologische Aspekte der Feinstaubbelastung nicht in die Bewertung einfließen, findet zurzeit eine europaweite Überprüfung dieser Richtlinien statt. Positiv hervorzuheben ist jedoch, dass die PM_{10} -Belastung insgesamt seit den 80-er Jahren des letzten Jahrhunderts rückläufig ist. Im Rahmen des Clean-Air-for-Europe-Programms errechnete die Europäische Union, dass im Jahr 2020 bei Einhaltung der oben genannten

Schwellenwerte in ganz Europa eine Reduktion des Lebenszeitverlustes um 1,1 Millionen Jahre, eine Abnahme der Kindersterblichkeit von 600 auf 300 Fälle, eine Verringerung der Fälle von chronischer Bronchitis von 136 000 Fällen auf 98 000 Fälle sowie eine Reduktion von Krankenhauseinweisungen aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen von 32 000 Fällen auf 20 000 Fälle möglich sei [4].

Diesen Berechnungen zufolge werden durch die Einhaltung der Grenzwerte bis ins Jahr 2020 die mit Feinstaub verbundenen Krankheitseffekte insgesamt um etwa 25 bis 50 % reduziert. Zurzeit ist man allerdings auch in Deutschland weit davon entfernt, die geforderten Grenzwerte flächendeckend einzuhalten.

7 Zusammenfassung

Ein statistischer Zusammenhang zwischen dauerhafter Partikelexposition und der Gesamt mortalität, der kardiopulmonalen Mortalität sowie der Krebsmortalität kann aus heutiger Sicht als erwiesen angesehen werden. Personen, die bereits an pulmonalen oder kardiovaskulären Erkrankungen leiden, scheinen hierbei besonders gefährdet zu sein. Insbesondere aus experimentellen Arbeiten ergeben sich nachhaltige Hinweise auf eine systemische Translokation von Partikeln im Organismus mit chronisch-entzündlichen sowie neurodegenerativen Veränderungen vor allem im Bereich des zentralen Nervensystems. Neben der Partikelgröße, die maßgeblich die Aufnahme und Verteilung der Partikel im Körper bestimmt, sollten zukünftig auch verstärkt die biologischen und physikochemischen Eigenschaften der Partikel in Betracht gezogen werden, da diese letztlich entscheidend zu den medizinischen Auswirkungen der Feinstaubexposition beitragen. Nachdem auf nationaler und internationaler Ebene bereits Maßnahmen und Vorkehrungen zur Reduktion der Feinstaubemission beschlossen wurden, liegt es nun in der Verantwortung jedes Einzelnen, diese Regelungen und Empfehlungen auch im privaten Bereich umzusetzen. Hinsichtlich *de novo* synthetisierter Nanopartikel sollten sich Industrie und Wissenschaft der potenziellen Gefahren bewusst werden und den Einsatz dieser innovativen Anwendungen im Sinne einer Nutzen-Risiko-Kalkulation verantwortungsvoll abwägen. In Tabelle 2 sind einfache Möglichkeiten zur Reduktion der Feinstaubbelastung dargestellt.

Empfehlenswerte Übersichtsarbeiten zum Thema

- Voshhaar, T. H. et al.: Partikuläre Luftverunreinigung und ihre Folgen für die Menschliche Gesundheit – Stellungnahme der deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) zur aktuellen Feinstaub-Diskussion. In: *Pneumologie* **59** (2005), S. 470 – 476
- Gillissen, A. et al.: Gesundheitliche Bedeutung inhalierter Stäube. In: *Dtsch Med Wochenschr* **131** (2006), S. 639 – 644
- Lahl, U. et al.: Feinstaub – eine gesundheitspolitische Herausforderung. In: *Pneumologie* **59** 2005, S. 704 – 714

Internetressourcen zum Thema

- <http://www.bmu.de/luftreinhaltung/feinstaub/doc/35258.php> (Homepage des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit mit Informationen, Gesetzestexten und Verordnungen zum Thema Feinstaub)
- <http://www.euro.who.int/document/E82792.pdf> (Meta-Analyse der WHO zur Feinstaubbelastung in Europa)
- <http://www.nanopartikel.info> (NanoCare-Projekt, allgemeine Informationen zur Nanotechnologie, Anwendungen und Ziele)
- <http://ec.europa.eu/environment/air/index.htm> (Clean Air Programm der Europäischen Kommission)

Literatur

- [1] Gillissen, A.; Gessner, C.; Hammerschmidt, S.; Hoheisel, G.; Wirtz, H.: Gesundheitliche Bedeutung inhalierter Stäube. In: Dtsch Med Wochenschr **131** (2006), S. 639 – 644
- [2] Wiedensohler, A.; Wehner, B.; Birmili, W.: Aerosol number concentrations and size distributions at mountain-rural, urban-influenced rural, and urban-background sites in Germany. In: J Aerosol Med **15** (2002), S. 237 – 243
- [3] WHO task group: Meta-analysis of time-series studies and panel studies of Particulate Matter and Ozone. <http://www.euro.who.int/document/E82792.pdf>. (7.12.2006)
- [4] European Commission: CAFÉ CBA: Baseline Analysis 2000 to 2002. Service Contract for Carrying out Cost-Benefit Analysis for Air Quality Related Issues, in particular in the Clean Air for Europe (CAFÉ) Programme. <http://ec.europa.eu/environment/air/cafe/index.htm>. (7.12.2006)
- [5] Schulz, H.: Feinstaub: Gefahr für Lunge und Kreislauf? In: Pneumologie **60** (2006), S. 611 – 615
- [6] Andre, E.; Stoeger, T.; Takenaka, S. et al.: Inhalation of ultrafine carbon particles triggers biphasic pro-inflammatory response in the mouse lung. In: Eur Respir J **28** (2006), S. 275 – 285
- [7] Pope, C. A.; Muhlestein, J. B.; May, H. T.; Renslund, D. G.; Anderson, J. L.; Horne, B. D.: Ischemic heart disease events triggered by short-term exposure to fine particulate air pollution. In: Circulation **114** (2006), S. 2443 – 2448
- [8] Calderon-Garciduenas, L.; Maronpot, R. R.; Torres-Jardon, R. et al.: DNA damage in nasal and brain tissues of canines exposed to air pollutants is associated with evidence of chronic brain inflammation and neurodegeneration. In: Toxicol Pathol **31** (2003), S. 524 – 538
- [9] Calderon-Garciduenas, L.; Reed, W.; Maronpot, R. R. et al.: Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. In: Toxicol Pathol **32** (2004), S. 650 – 658
- [10] Veronesi, B.; Makwana, O.; Pooler, M.; Chen, L. C.: Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles. VII. Degeneration of dopaminergic neurons in Apo E-/- mice. In: Inhal Toxicol **17** (2005), S. 235 – 241
- [11] Lahl, U.; Steven, W.: Feinstaub – eine gesundheitspolitische Herausforderung. In: Pneumologie **59** (2005), S. 704 – 714

Manuskripteingang: 21.12.2006
Angenommen am: 22.1.2007



Koch, Thea

Prof. Dr. med. habil.

Studium Medizin von 1980 bis 1986 an der Philipps-Universität Marburg ♦ 1987 Promotion zur Dr. med. ♦ 1995 Habilitation zur Dr. med. habil. ♦ von 1996 bis 1998 Privatdozentin an der Universität Heidelberg ♦ seit 1998 Professorin für Anaesthesiologie und Intensivtherapie an der Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden ♦ von 2000 bis 2006 kommissarische Direktorin und seit 2006 Ärztliche Direktorin der Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie



Spieth, Peter

Arzt

Studium Medizin von 2000 bis 2006 an der Eberhard Karls Universität Tübingen und der TU Dresden ♦ 2006 Approbation als Arzt ♦ seit 2006 wissenschaftlicher Mitarbeiter an der Klinik und Poliklinik für Anaesthesiologie und Intensivtherapie, Universitätsklinikum Carl Gustav Carus der TU Dresden