

Auf dem Weg durch den Körper - Ausbreitung und Wirkungen von feinen und ultrafeinen Partikeln im menschlichen Organismus

Holger Schulz

GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

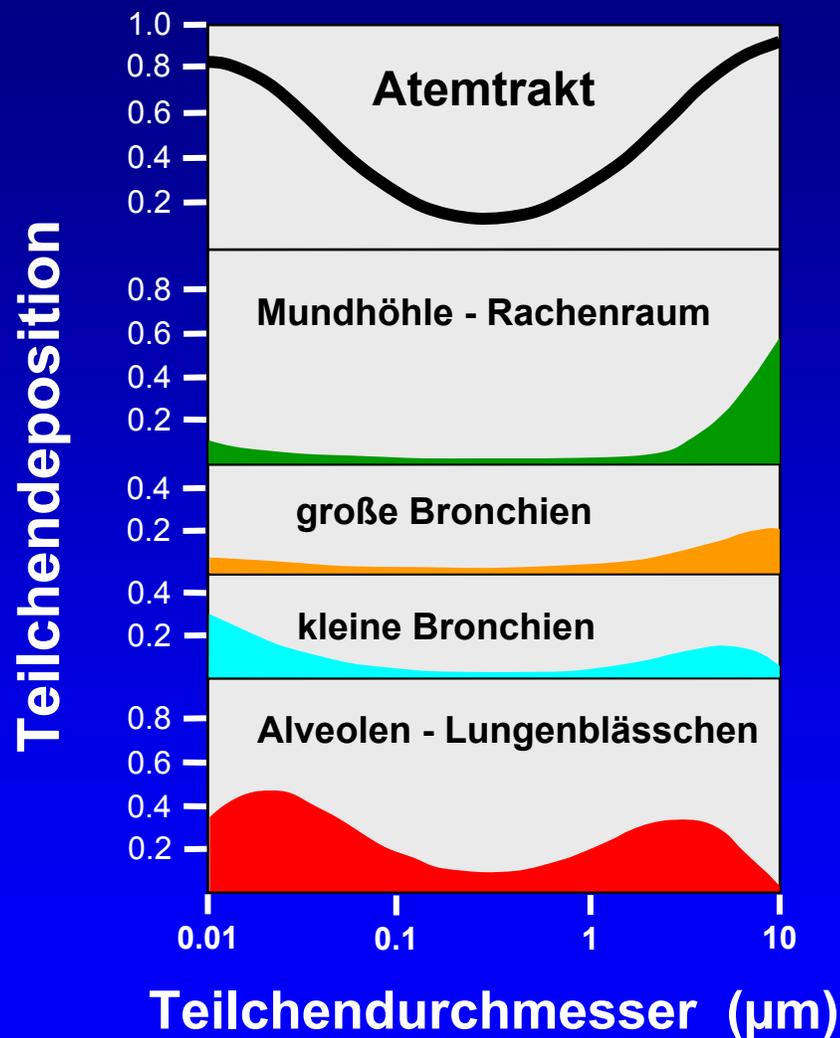
Institut für Inhalationsbiologie

Ingolstädter Landstraße 1

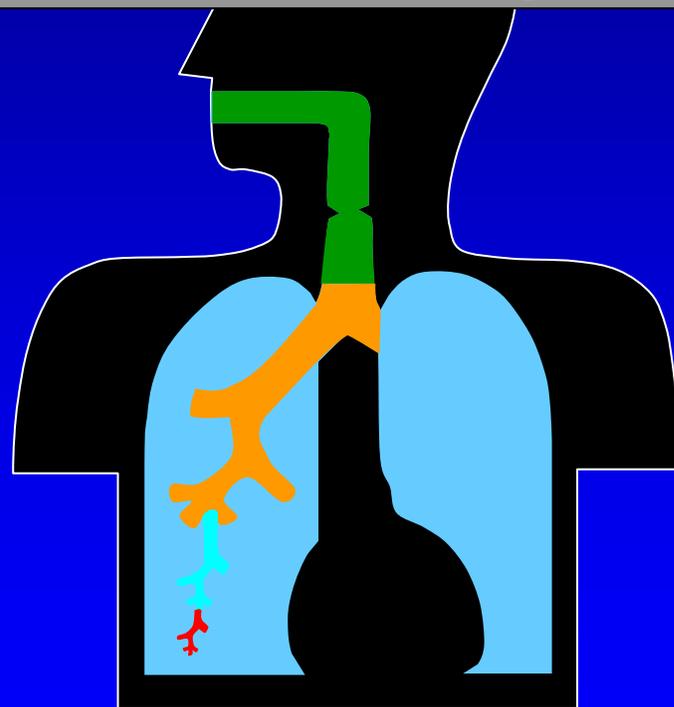
D-85758 Neuherberg/München



Teilchendeposition im Atemtrakt



Feine und ultrafeine Teilchen belasten die kleinen Bronchien und den gasaustauschenden Bereich der Lunge



Staubbelastung und spezifische Mortalität

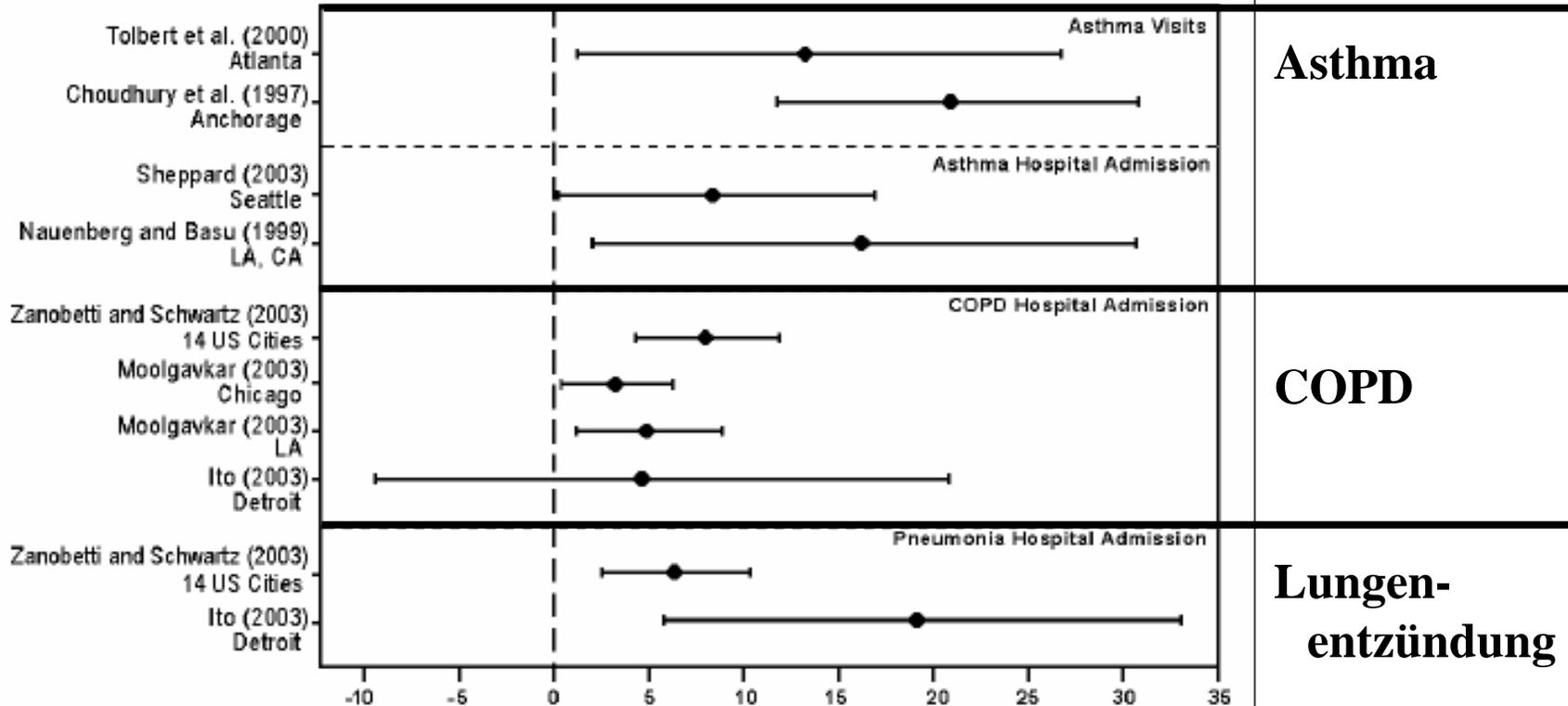
Atemwegs- und Lungenerkrankungen

Gesundheitliche Auswirkung	Geschätzte Risikozunahme (%) pro 10 µg/m³ PM10 (95% CI)	Anzahl der Studien für die Meta-Analyse
Mortalität insgesamt	0.6 % (0.4 - 0.8 %)	33
Atemwegs-erkrankungen	1.3 % (0.5 - 2.0 %)	18



Staubbelastung und Lungenerkrankungen - Morbidität

Krankenhauseinweisungen aufgrund von Lungenerkrankungen



Geschätzte Risikozunahme (%) pro **50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM10** (95% CI)



Exposition mit „Concentrated Ambient Particles - CAPs“

Gesunde Probanden -
2 Std. Exposition

mit „konzentrierter“ Umgebungsluft



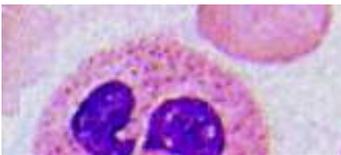
Entzündungszellen in die Lunge

Neutrophile

Alveoläre

Granulozyten

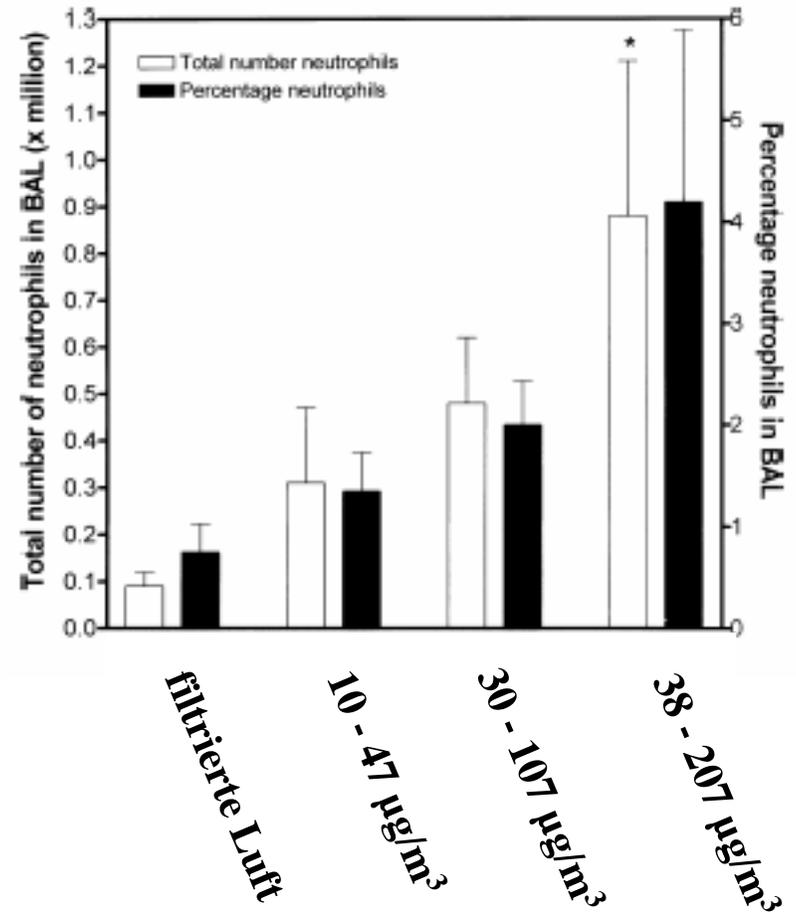
Makrophagen



18 Std. nach Exposition:
dosisabhängiger Einstrom von
Neutrophilen

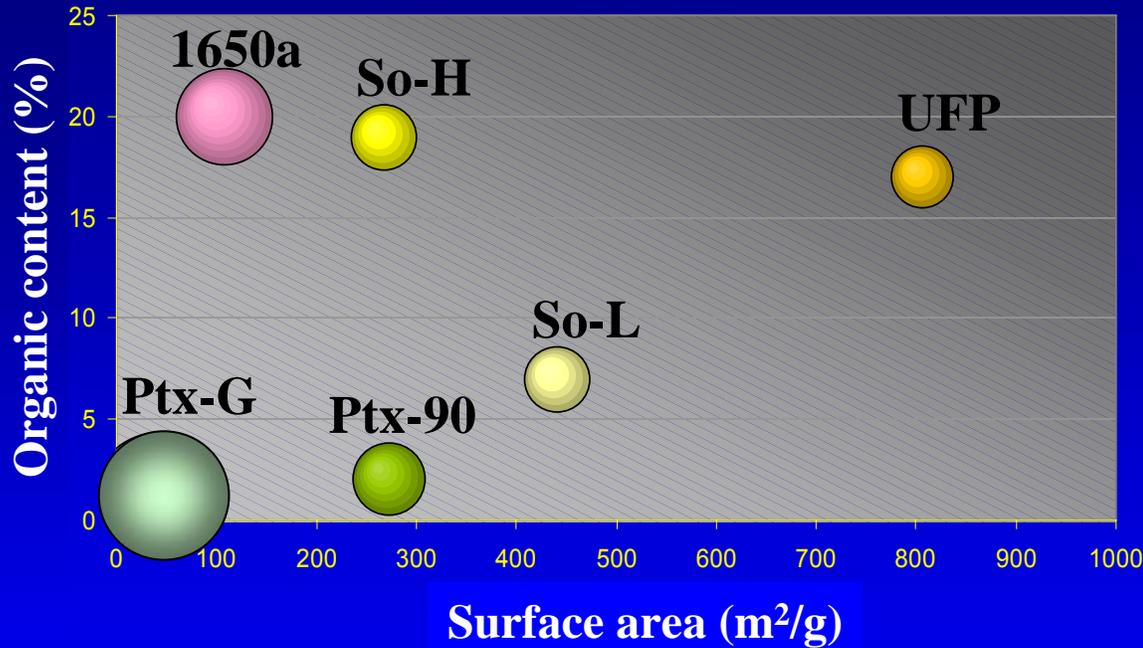
keine Symptome

Einstrom von Entzündungszellen
in die Lunge



Toxizität von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln - Studien an der Maus

Bedeutung von Größe - Oberfläche - Gehalt an Organika



Range of particle properties

Size: 10 - 47 nm

Surface: 30 - 800 m²/g

Organics: 0.1 - 20%

Diesel Exhaust Particles (NIST):

SRM-1650a

24 nm

Black (DEGUSSA):

Printex-G / Printex-90

47 / 14 nm

Flame Soot Particles (CAST, MP4-high/-low):

Soot-High / Soot low

12 / 11 nm

Spark Generated Soot (PALAS, EC90):

ufCP

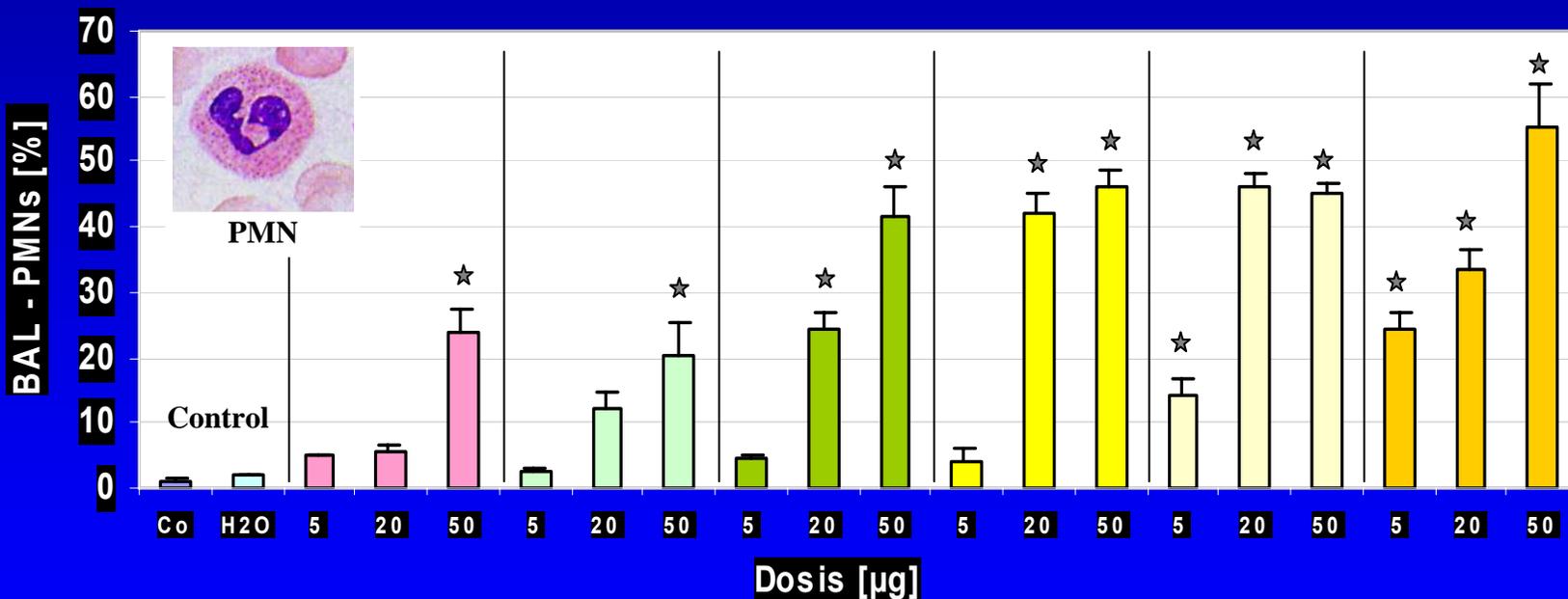
10 nm



Toxizität von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln

Instillation: 5 µg - 20 µg - 50 µg - Lavage nach 24 Stunden

Dosis-Wirkungsbeziehung der entzündlichen Reaktion in der Lunge Einstrom neutrophiler Granulozyten



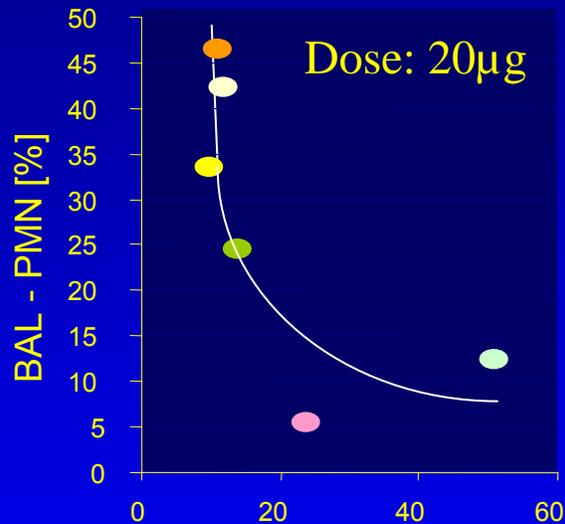
SRM1650a PrintexG Printex90 Soot-H Soot-L ufCP



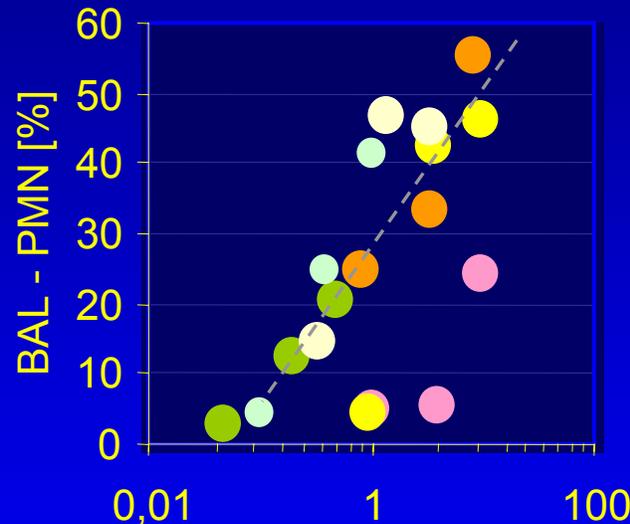
Toxizität von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln

Bedeutung von Größe - Oberfläche - Gehalt an Organika

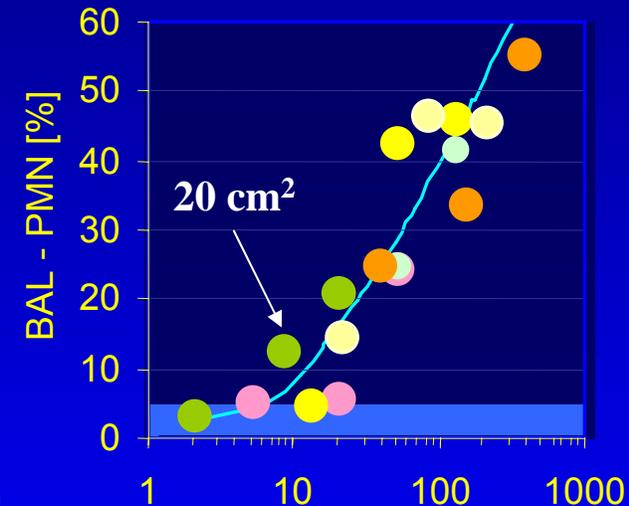
Größe?



Organika?



Oberfläche?



Die spezifische Partikeloberfläche charakterisiert das Ausmaß der Entzündung am besten - oxidatives Potential?

Die Dosis-Wirkungsbeziehung zeigt bei der Maus für den Einstrom von PMN-Zellen eine „Schwellendosis“ bei 20 cm³ - 2% der Lungenoberfläche.

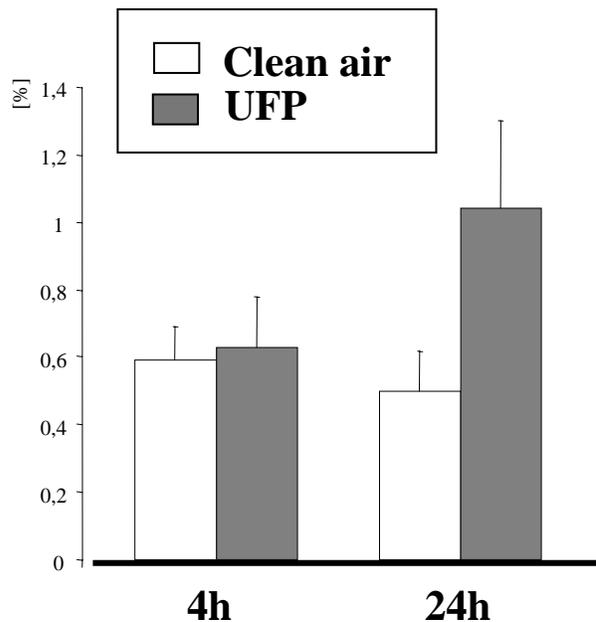


Toxizität: Reaktionen im Bereich der „Schwellendosis“?

Inhalative Exposition: CMD: 50 nm - VMD: 92 nm - $8 \times 10^6 \text{ cm}^{-3}$ - $382 \mu\text{g m}^{-3}$

Endpunkte: BAL, Genexpression in der Lunge (Affimetrix), ICH, ISH

BAL - PMN Cell counts



Stress Antwort nach 4-stündiger Exposition!

Gene:

- heat shock protein, 1A, *mouse homlog of hsp70*
- heat shock protein, 105 kDa
- stress-induced phosphoprotein 1
- suppression of tumorigenicity 13
- osmotic stress protein 94

➤ Stress Antwort nach 24 Stunden abgeklungen



Proinflammatorische Antwort nach 24-stündiger Exposition!

Inflammation:

osteopontin

Interleukin 1

Inhibin beta

Prostaglandin

Osteopontin

- chemokine / cytokine like properties

- abundantly expressed in lung diseases

Acute-phase response:

Serum amyloid

spi2 proteina

PK-120 prec

- secreted by activated macrophages, leukocytes, T lymphocytes

- pathogenesis of atherosclerosis

Extracellular matrix:

leucine-rich alpha-2-glycoprotein 1, *HEV* associated,

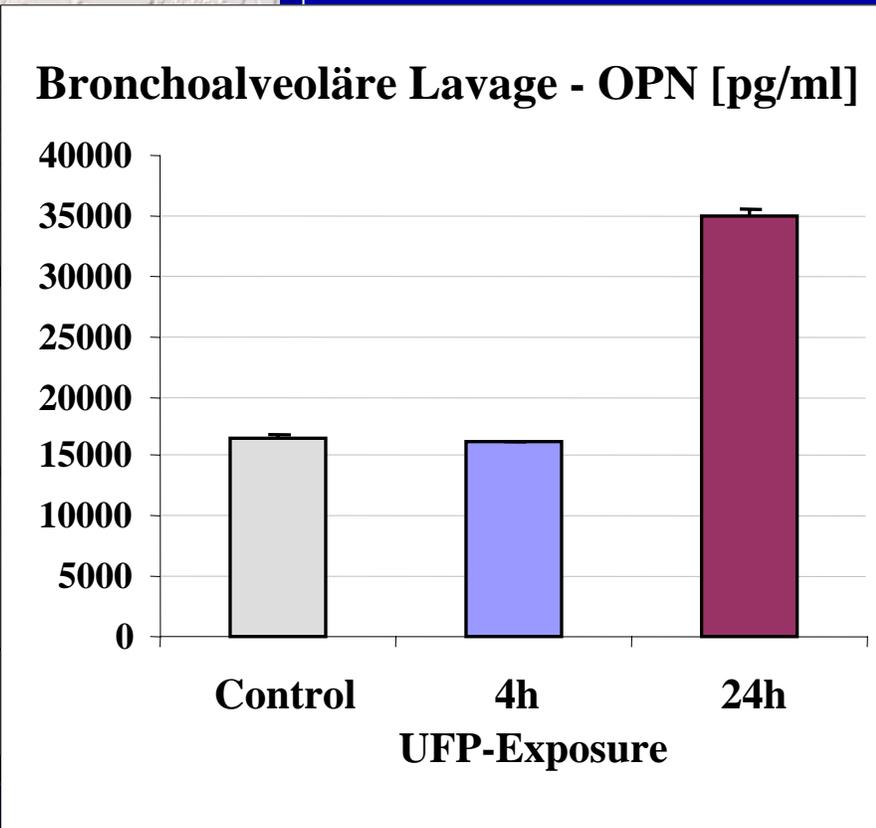
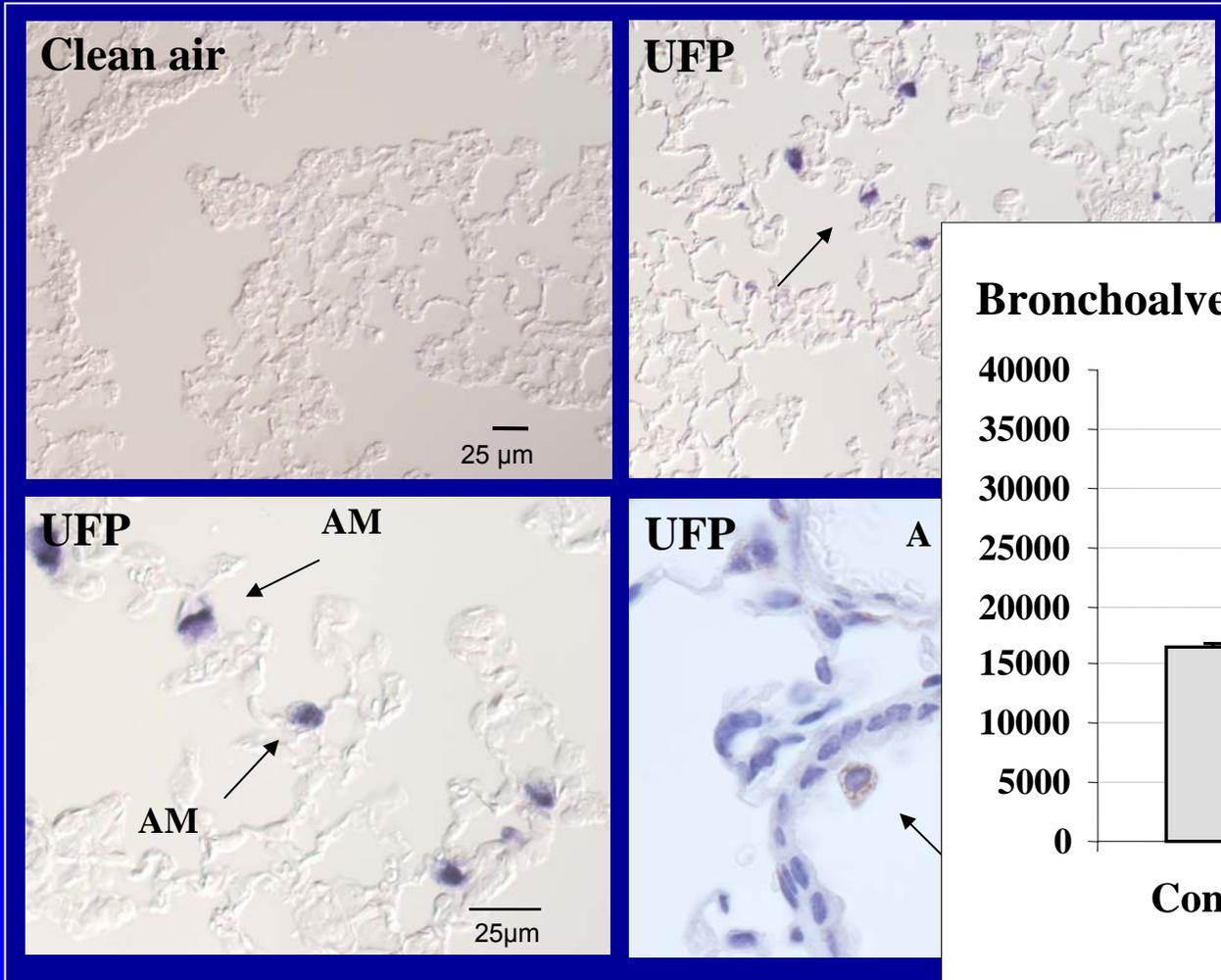
TIMP-1, *EM* remodelling

Thrombospondin 1

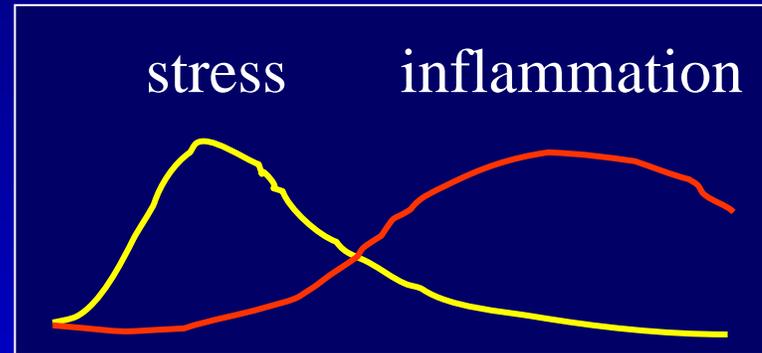


Proinflammatorische Antwort nach 24-stündiger Exposition!

Aktivierung von Alveolarmakrophagen - Osteopontinnachweis



Ultrafeine Kohlenstoffpartikel induzieren nach Inhalation eine biphasische, proinflammatorische Antwort in der Lunge



Stress Antwort nach 4-stündiger Inhalation

**Proinflammatorische Antwort
nach 24-stündiger Inhalation**

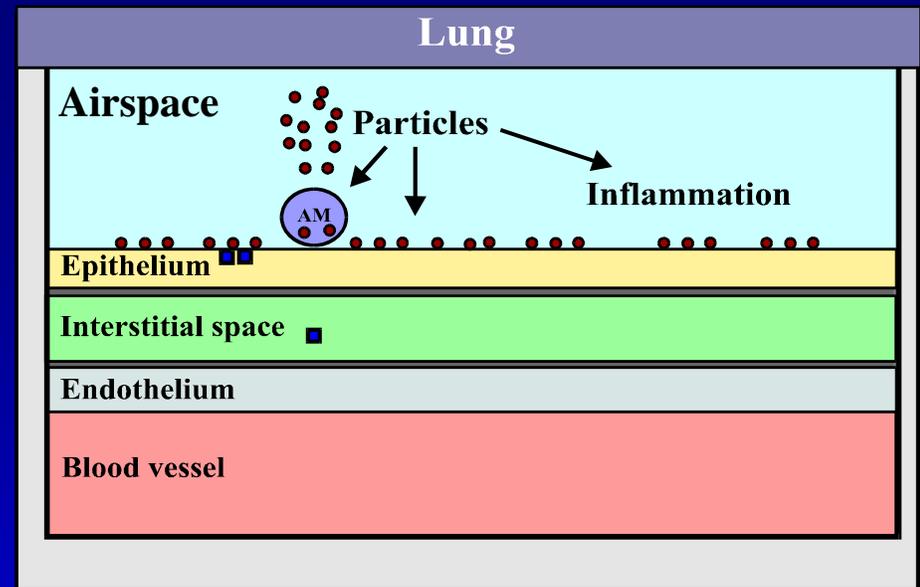
Implikationen?

→ **Zusammenwirken von Partikeln und Allergenen**

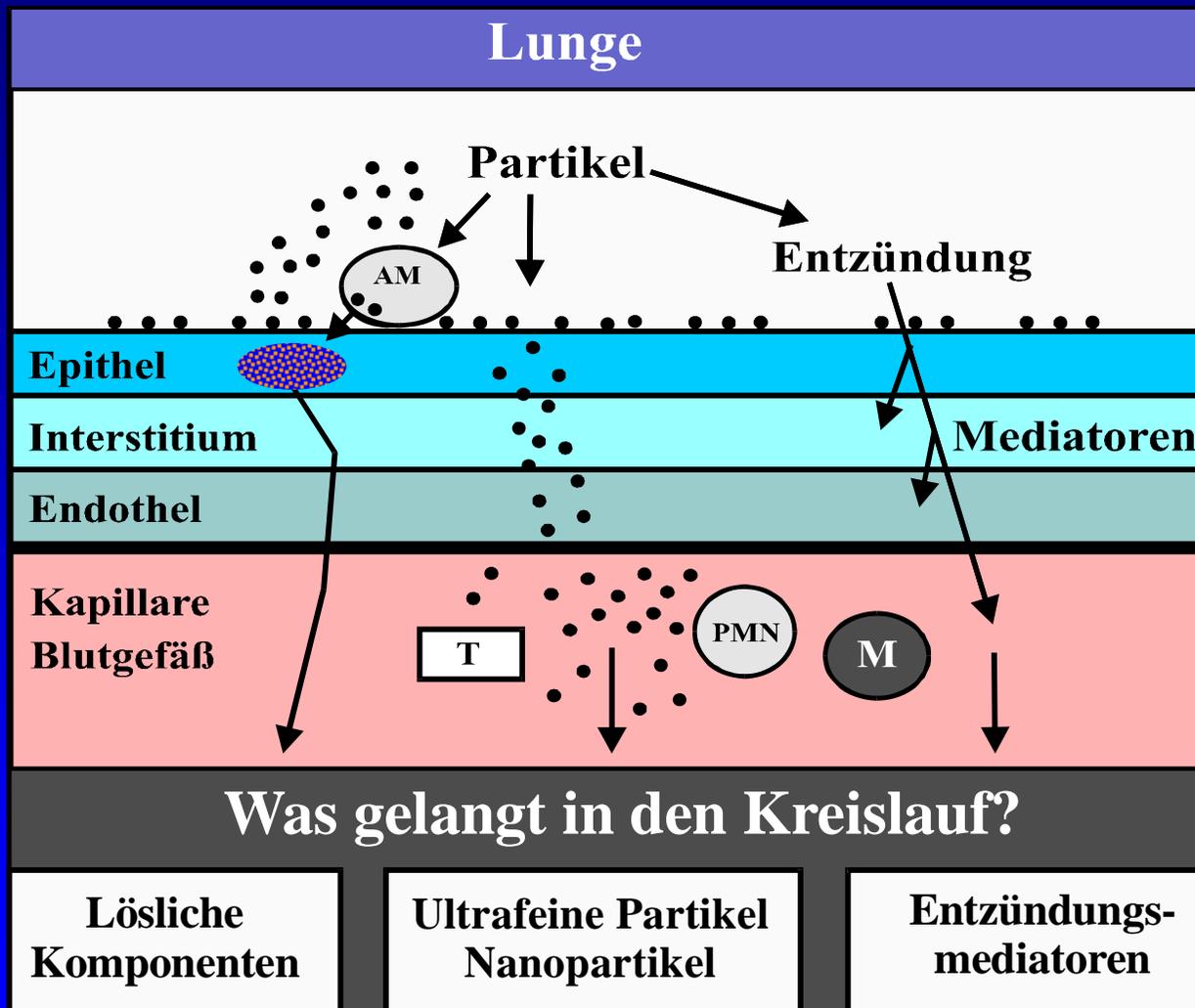
Wirkungsmechanismen

Lunge

- Unspezifische Stressreaktion
- Aktivierung der Makrophagen
- Entzündliche Reaktion mit Zelleinstrom
- Beeinflussung der angeborenen bzw. erworbenen Immunität



„Was“ gelangt in den Kreislauf?



Translokation von ultrafeinen Partikeln in den Organismus

Alveolarwand

Epithelzelle

Ultrafeine Partikel

Alveolarraum

Alveolarseptum

Blutkörperchen

rotes B

Kapillare

Kapillare

Partikel

Endothelzelle

Partikel

EP

LB

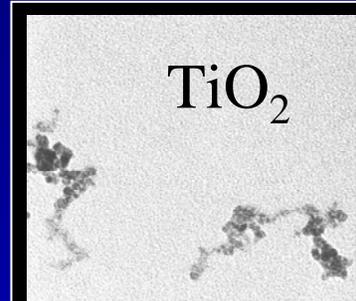
LB

D

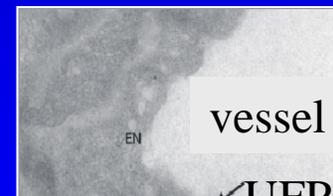
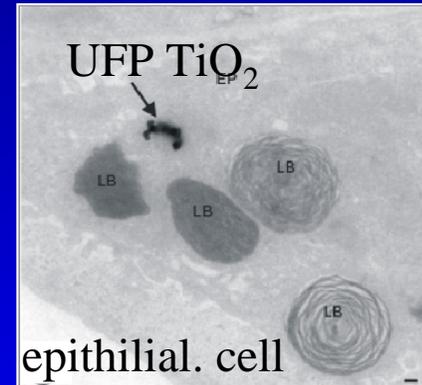
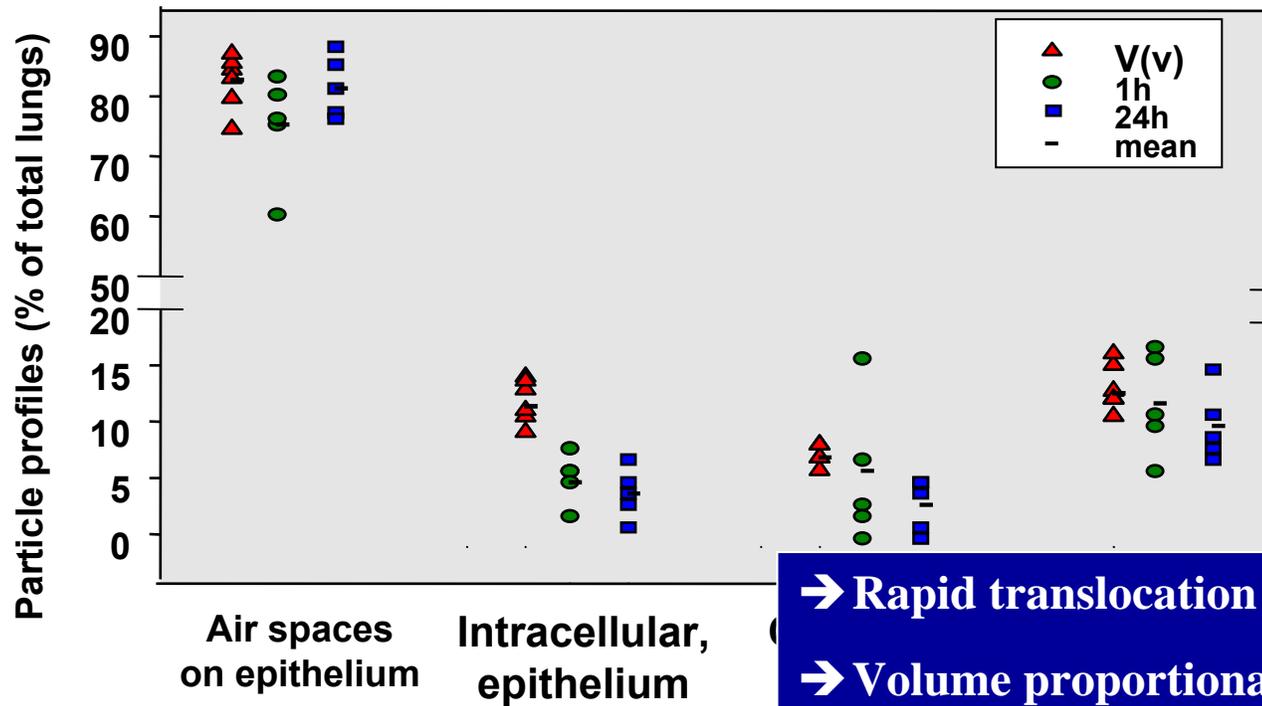


Dosimetrie: Nachweis von Nanopartikeln im Lungengewebe

Intubated ventilated WKY rat,
 TiO₂ NP, 1 hr exposure
 22 nm CMD, 10⁷ cm⁻³, 0.1 mg/m³
 morphometry 0 + 24 h after inhalation

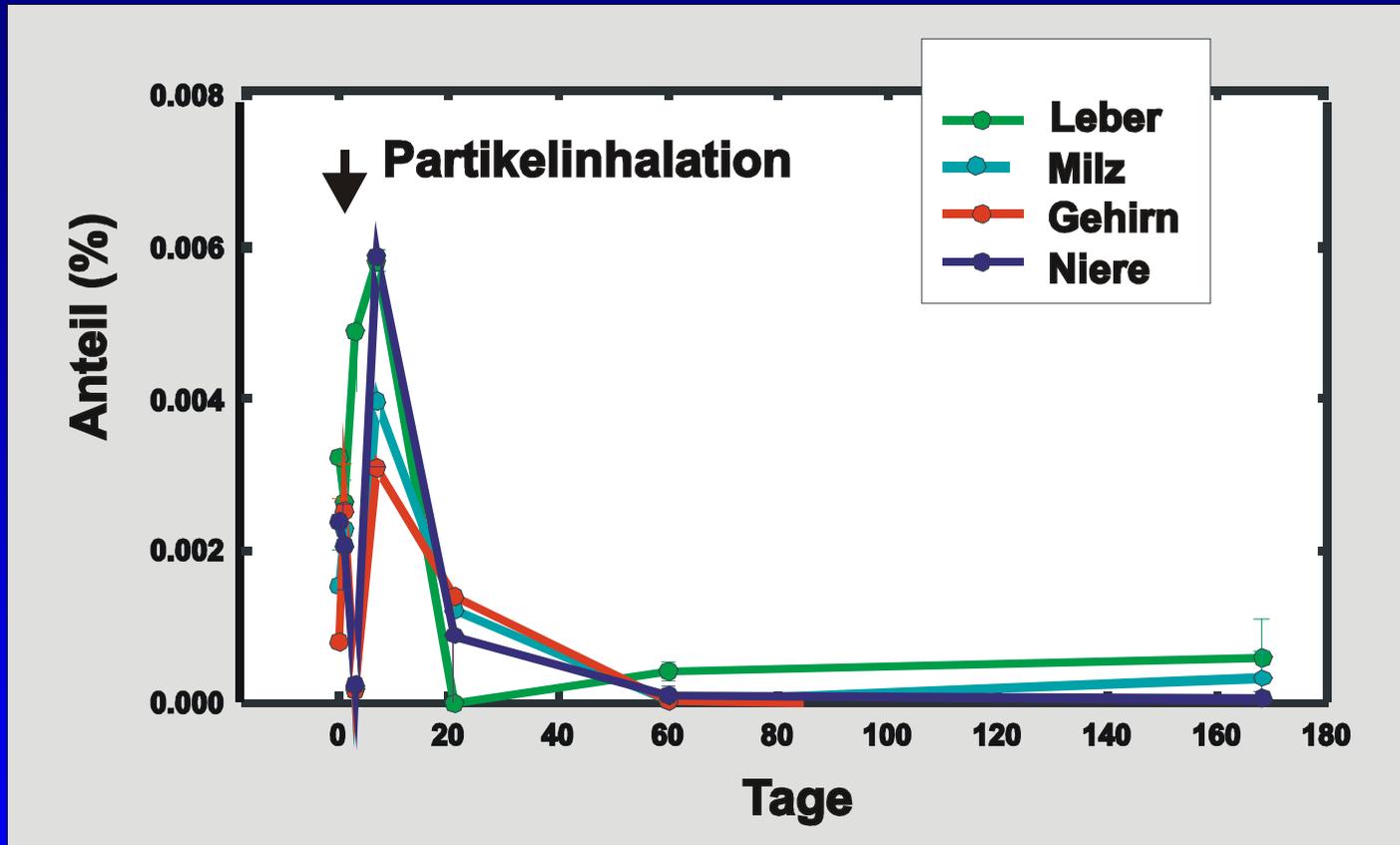


Volume density V(v) of lung compartment



→ Rapid translocation of ~ 20% NP fraction
 → Volume proportional: stochastic process (diffusion) or protein transport?

Nachweis von ultrafeinen Partikeln im Organismus



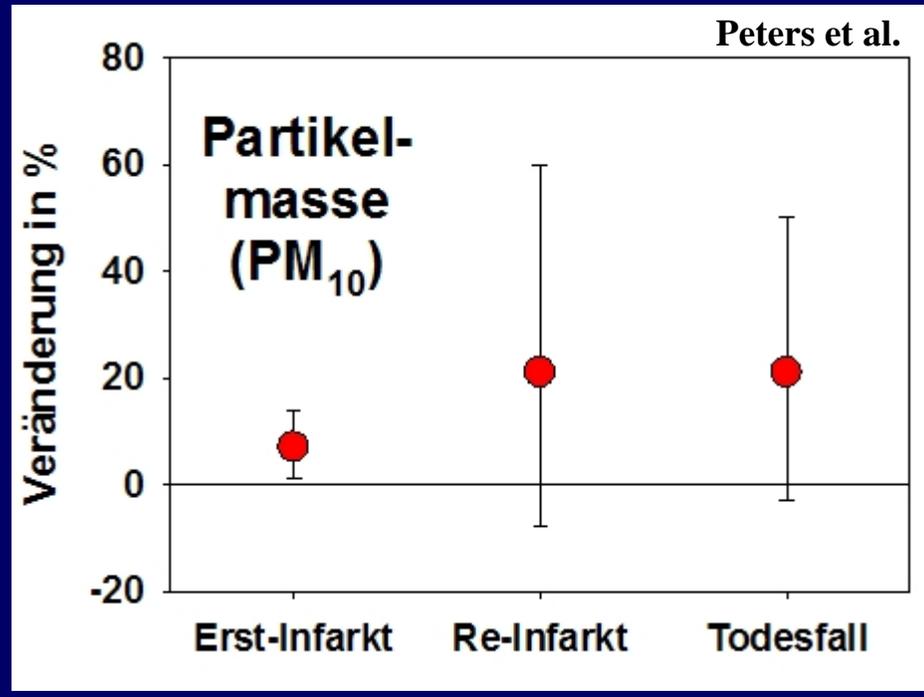
Ultrafeine Partikel gelangen in lebenswichtige Organe, wie Herz, Niere und Gehirn.



Welche Wirkung haben Partikel auf das Herzkreislaufsystem?

Gesundheitliche Auswirkung	Geschätzte Risikozunahme (%) pro 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ PM10 (95% CI)	Anzahl der Studien für die Meta-Analyse
Mortalität insgesamt	0.6 % (0	
Herz-Kreislauf-Erkrankungen	0.9 % (0	

Staubpartikel und Herzinfarkte in Augsburg 1995-2000



Welche Wirkung haben Partikel auf das Herzkreislaufsystem?

Kardiovaskuläres System

- ➔ - **Störung des vegetativen Gleichgewichtes - Stressantwort**
- **Störung der Gefäßmotorik - Vasokonstriktion**
- **Herzrhythmusstörungen**
- **Systemische Entzündungsreaktion**
- **Gerinnungsfördernder Status**
- **Endotheliale Dysfunktion**
- **Verstärkung atherosklerotischer Prozesse**
- => Herzinfarkt - Herzversagen**

Zentrales Nervensystem

- **Entzündung / Neurodegeneration**



Carbon Black Exposure - Effects on the Autonomic Nervous System

Exposure for 24h

Baseline	Exposure	Recovery
24 h	24 h	96 h

Carbon black (spark discharging)

38 nm

$180 \mu\text{g}\cdot\text{m}^{-3}$

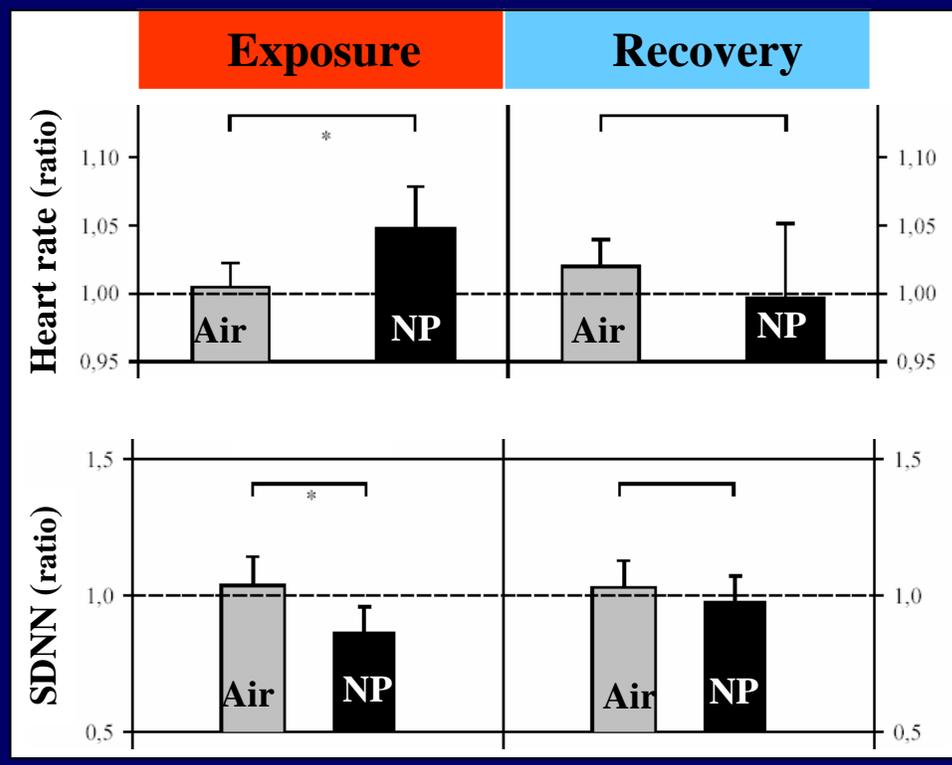
$1.6 \cdot 10^7 \text{ cm}^{-3}$



Heart rate: RR-Intervall

Increased heart rate and reduced heart rate variability during exposure suggest a sympathetic stress response.

Young & healthy rats



„Was macht es dort?“

Kardiovaskuläres System

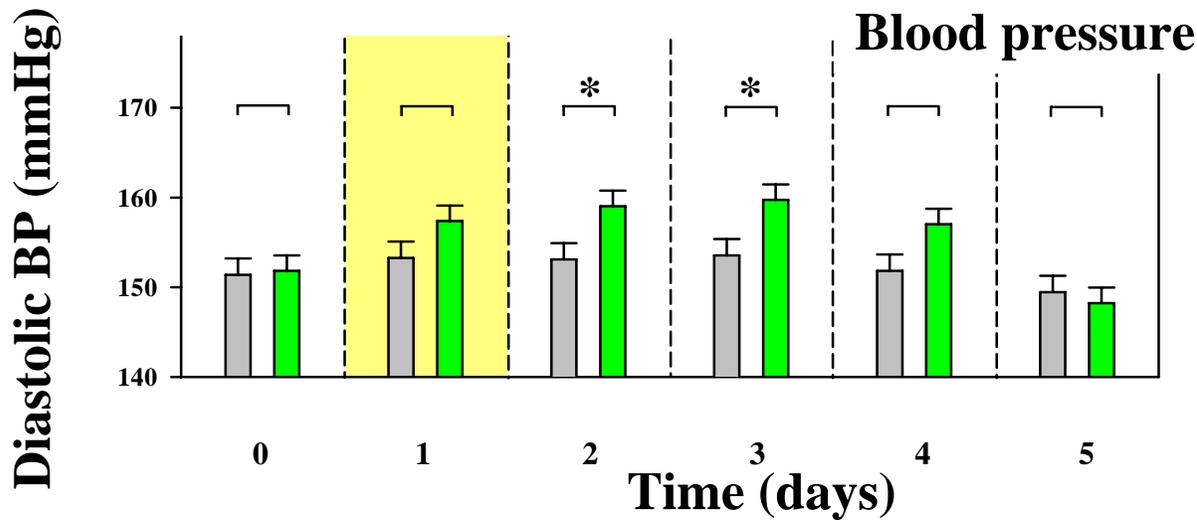
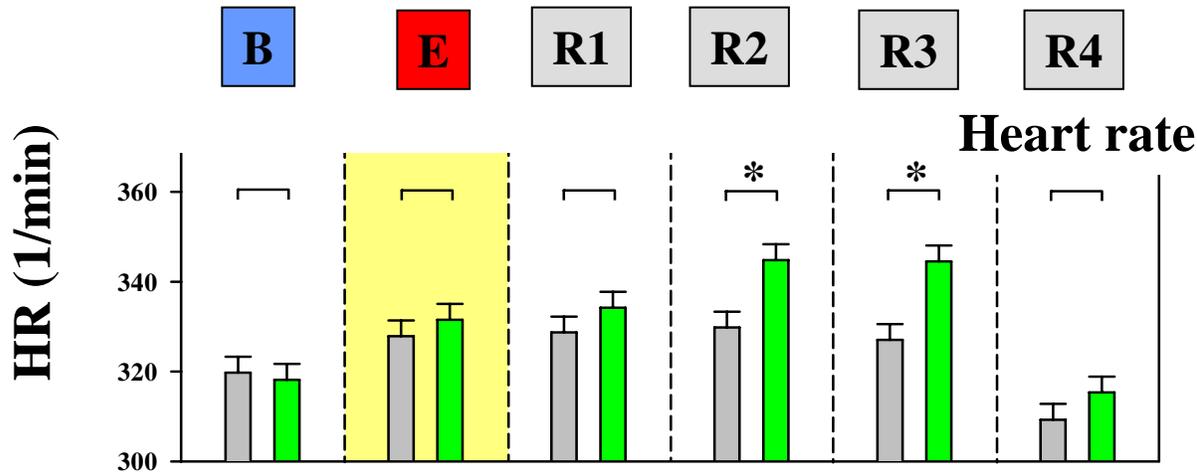
- Störung des vegetativen Gleichgewichtes - Stressantwort
- ➔ - Störung der Gefäßmotorik - Vasokonstriktion
- Herzrhythmusstörungen
- Systemische Entzündungsreaktion
- Gerinnungsfördernder Status
- Endotheliale Dysfunktion
- Verstärkung atherosklerotischer Prozesse
- => Herzinfarkt - Herzversagen

Zentrales Nervensystem

- Entzündung / Neurodegeneration



Carbon Black Exposure in Hypertensive Rats



Spontaneous Hypertensive Rats (SHR)

Adult: 6 months

□ **Control, n=7**

■ **SHR, n=7**

Parameters:

- heart rate
- diastolic blood pressure

***: p < 0.01**

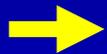


„Was macht es dort?“

Kardiovaskuläres System

- Störung des vegetativen Gleichgewichtes - Stressantwort

- Störung der Gefäßmotorik - Vasokonstriktion



- Herzrhythmusstörungen

- Systemische Entzündungsreaktion

- Gerinnungsfördernder Status

- Endotheliale Dysfunktion

- Verstärkung atherosklerotischer Prozesse

=> Herzinfarkt - Herzversagen

Zentrales Nervensystem

- Entzündung / Neurodegeneration

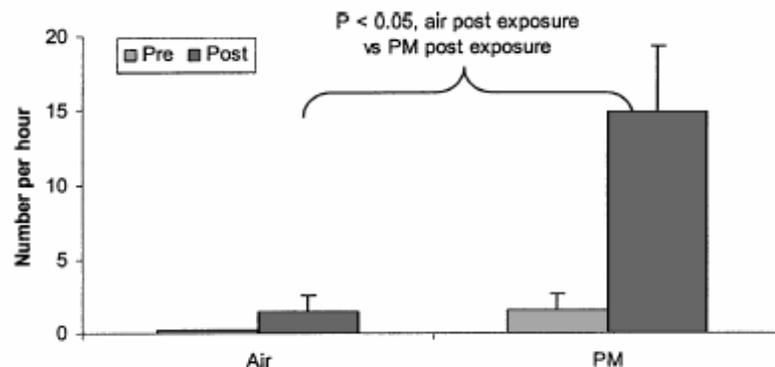


Effect of Particulate Pollutants on Spontaneous Arrhythmias in Aged Rats

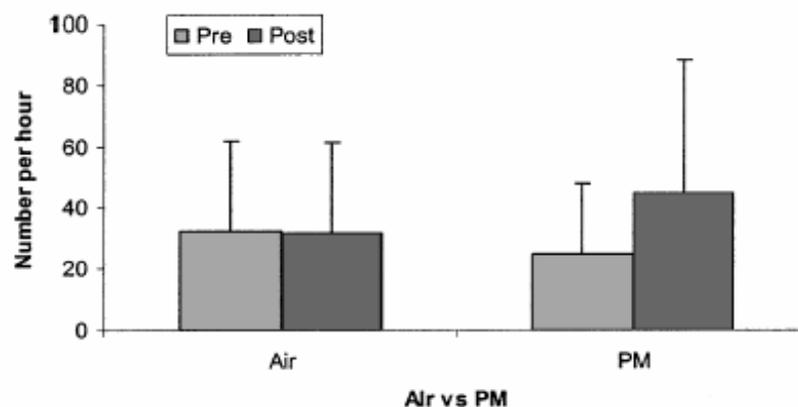
Exposure

- Fischer 344 rats, aged 18 month
- Concentrated Ambient Particles (CAPS)
- Tuxedo, NY, in August 2000 ($8 \mu\text{g}/\text{m}^3$)
- 4 h exposure: air vs. CAPS (cross-over design)
- Concentration: $160\text{-}200 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Delayed & irregular beats
- Premature beats

Delayed and irregular beats



Premature ventricular beats



„Was macht es dort?“

Kardiovaskuläres System

- Störung des vegetativen Gleichgewichtes - Stressantwort
- Störung der Gefäßmotorik - Vasokonstriktion
- Herzrhythmusstörungen
- Systemische Entzündungsreaktion
- ➔ - Gerinnungsfördernder Status
- Endotheliale Dysfunktion
- Verstärkung atherosklerotischer Prozesse
- => Herzinfarkt - Herzversagen

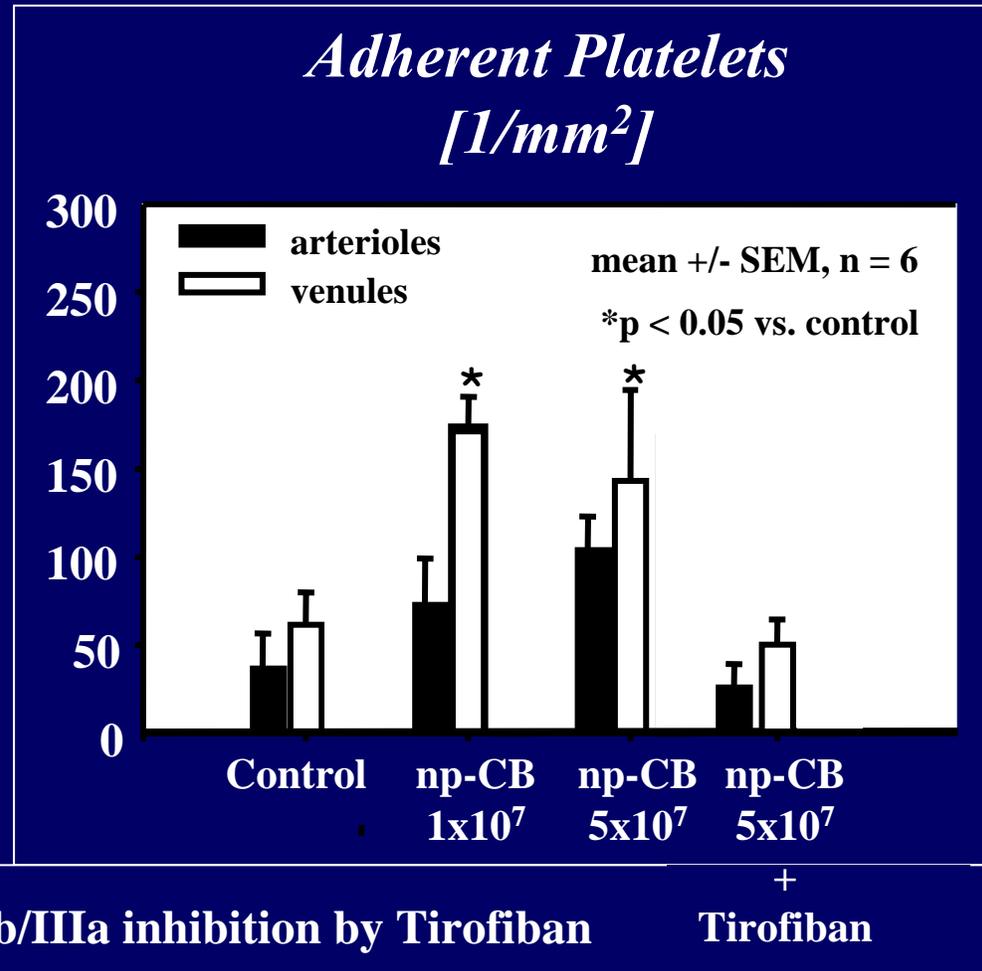
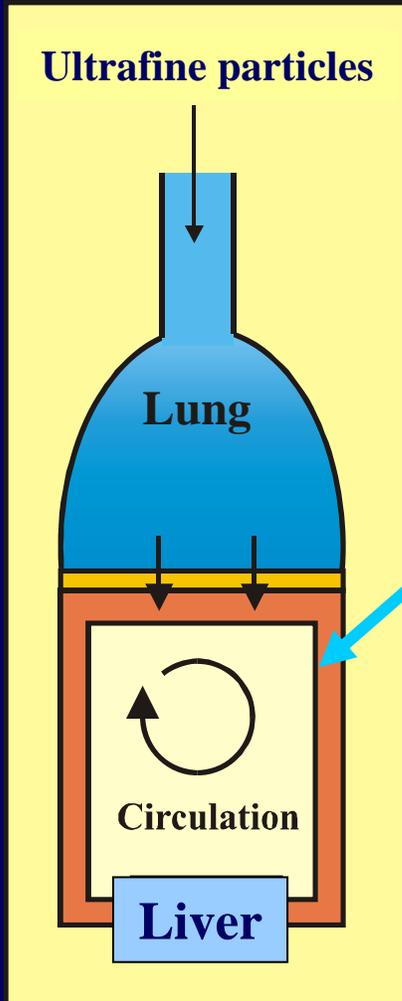
Zentrales Nervensystem

- Entzündung / Neurodegeneration



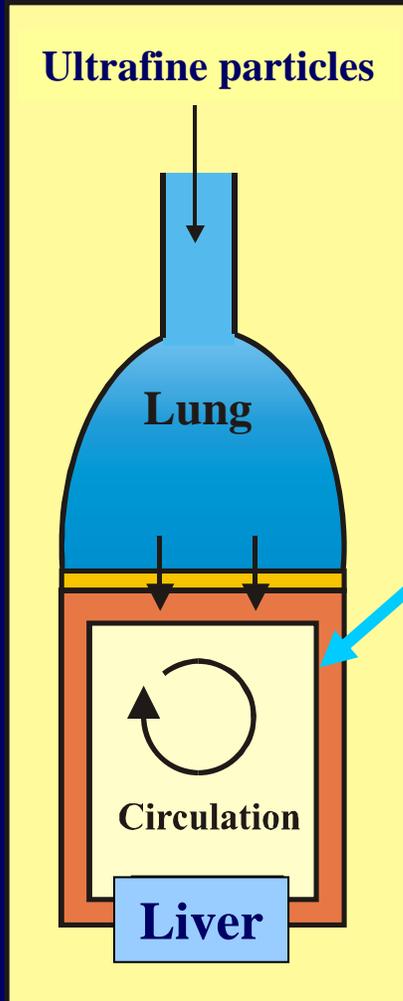
Thrombogenesis by Nanoparticles

Prothrombotic Effects on the Microcirculation in Mice In Vivo

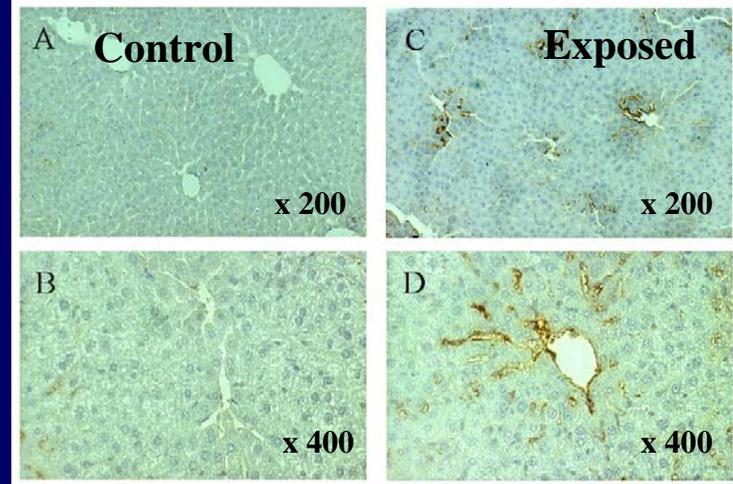


Thrombogenesis by Nanoparticles

Prothrombotic Effects on the Microcirculation in Mice In Vivo



Immunostaining for fibrin(ogen)



Plasma concentrations

Sham $746 \pm 219 \mu\text{g/ml}$

nP-CB $1493 \pm 256 \mu\text{g/ml}$,

$p = 0.093$



„Was macht es dort?“

Kardiovaskuläres System

- Störung des vegetativen Gleichgewichtes - Stressantwort
- Störung der Gefäßmotorik - Vasokonstriktion
- Herzrhythmusstörungen
- Systemische Entzündungsreaktion
- Gerinnungsfördernder Status
- Endotheliale Dysfunktion
- ➔ - Verstärkung atherosklerotischer Prozesse
- => Herzinfarkt - Herzversagen

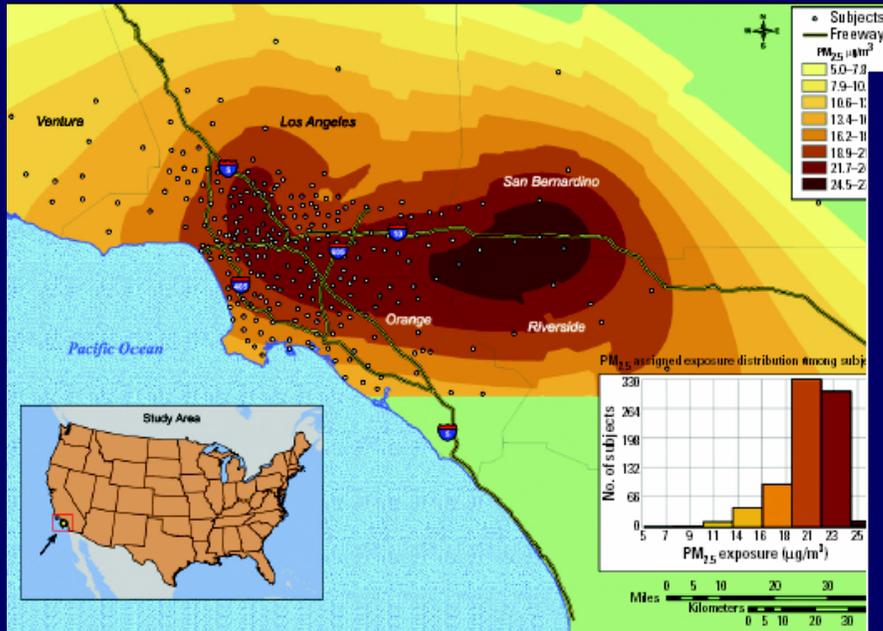
Zentrales Nervensystem

- Entzündung / Neurodegeneration



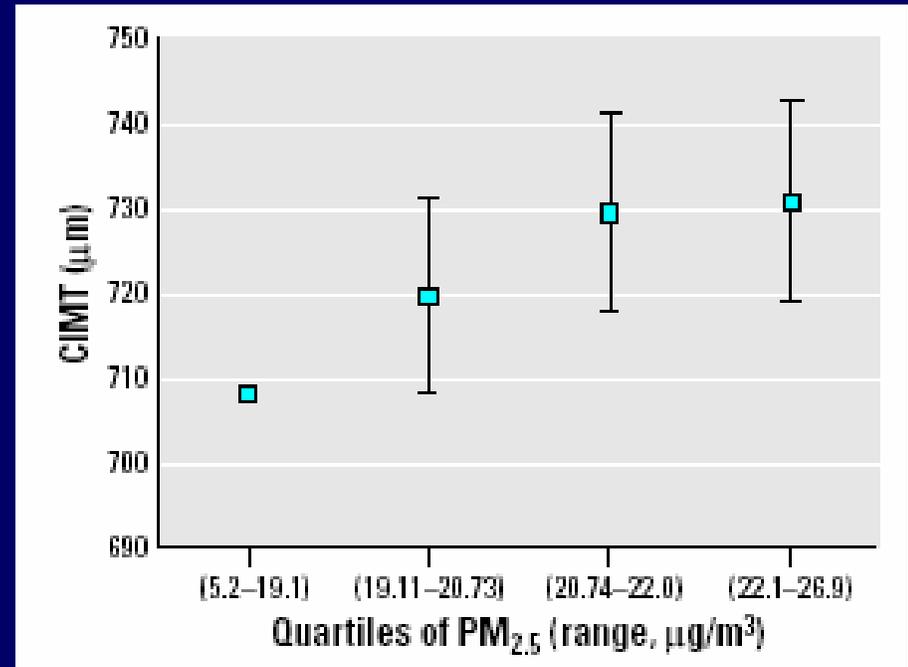
Ambient Air Pollution and Atherosclerosis in Los Angeles

Spatial distribution of PM_{2.5}



- 789 participants > 40 years, no clinical signs for CVD
- annual PM_{2.5}: 5.2 - 26.9 µg/m³
- carotid intima-media thickness → measure of subclinical atherosclerosis

PM - Carotid intima-media thickness



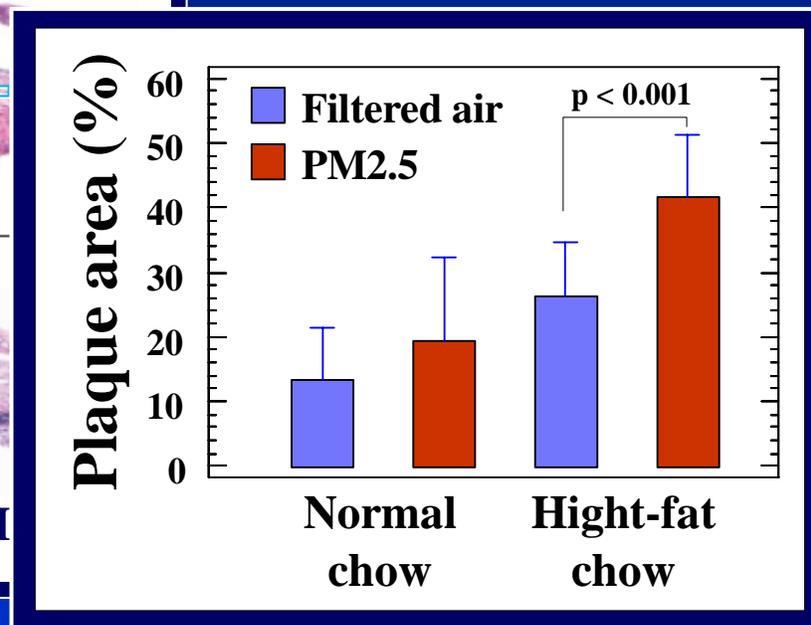
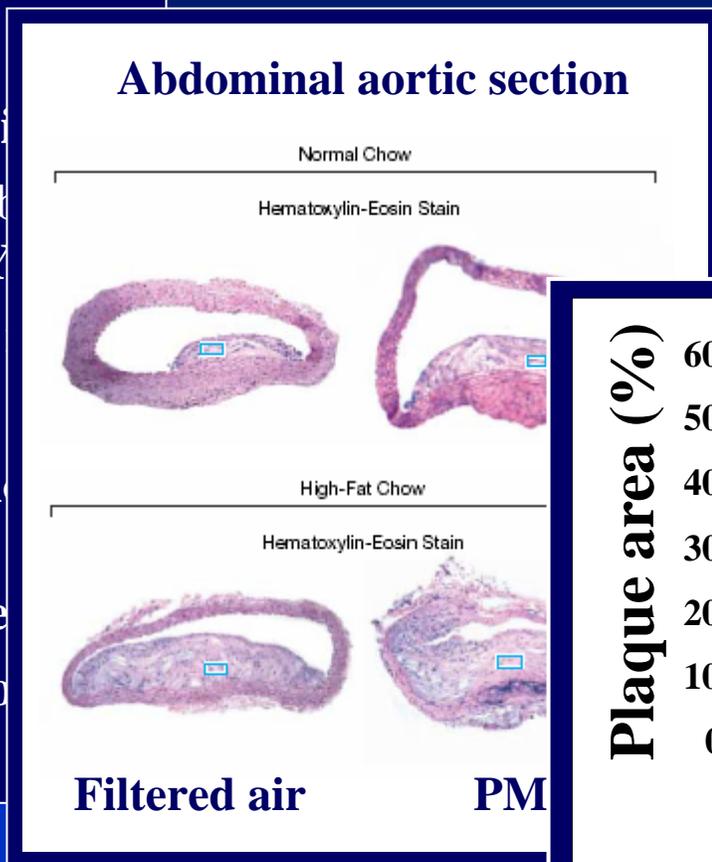
Subjects with lipid-lowering treatment may be at higher risk



Six Months Air Pollution Exposure caused Acceleration of Atherosclerosis and Vascular Inflammation

Exposure

- Apolipoprotein E^{-/-} mice
- concentrated fine ambient particles (Tuxedo, NY)
- 6h/day, 5 days/week, 6 weeks
- 85 $\mu\text{g}/\text{m}^3$
- normal or high-fat chow
- atherosclerotic plaque
- vascular inflammation
- vasomotor tone



In the ApoE^{-/-} mouse model, long-term exposure to low concentration of PM_{2.5} altered vasomotor tone, induced vascular inflammation, and potentiated atherosclerosis.



Wirkungsmechanismen

Lunge

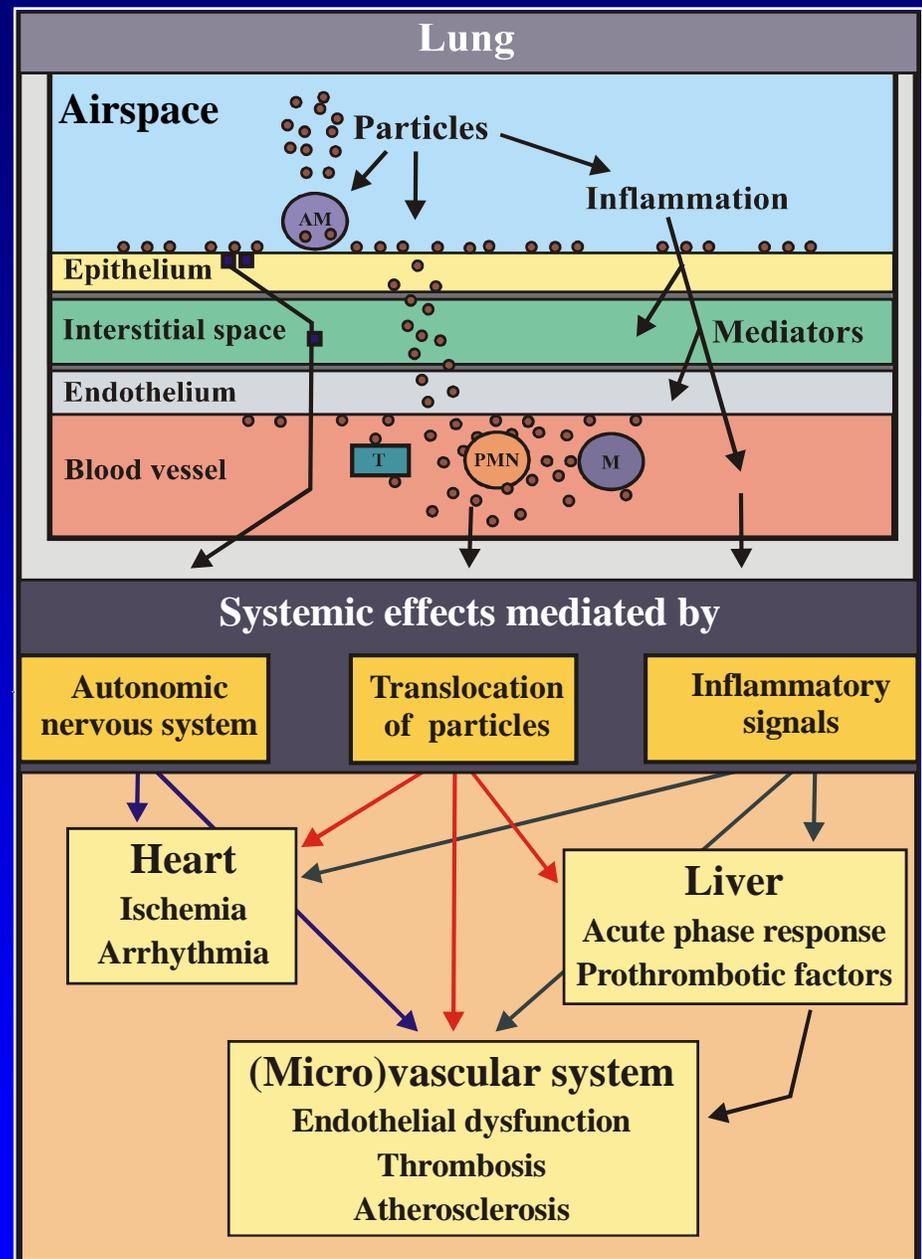
- Unspezifische Stressreaktion
- Aktivierung der Makrophagen
- Entzündliche Reaktion mit Zelleinstrom
- Beeinflussung der angeborenen bzw. erworbenen Immunität

Systemische Effekte

- Störung des vegetativen Gleichgewichtes



- Herzrhythmusstörungen
- Durchblutungsstörungen
- Herzinfarkt
- Herzversagen



„Was macht es dort?“

Kardiovaskuläres System

- Störung des vegetativen Gleichgewichtes - Stressantwort
 - Störung der Gefäßmotorik - Vasokonstriktion
 - Herzrhythmusstörungen
 - Systemische Entzündungsreaktion
 - Gerinnungsfördernder Status
 - Endotheliale Dysfunktion
 - Verstärkung atherosklerotischer Prozesse
- => Herzinfarkt - Herzversagen

Zentrales Nervensystem

- ➔ - Entzündung / Neurodegeneration

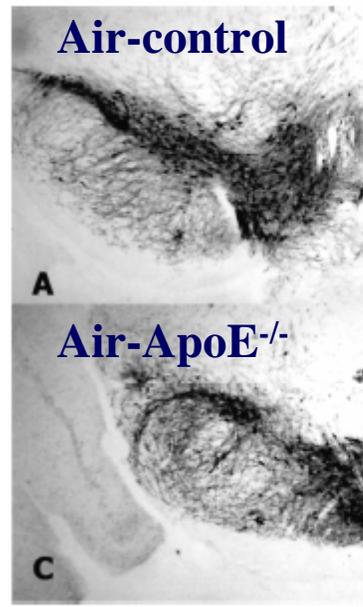


Six Months Exposure to Concentrated Ambient Particles - Degeneration of Dopaminergic Neurons in ApoE^{-/-} Mice

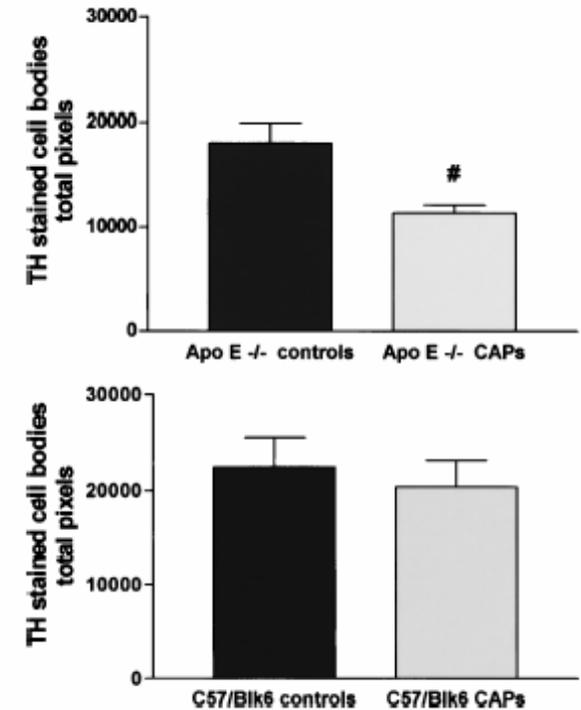
Exposure

- Apolipoprotein E^{-/-} mice
- concentrated fine ambient particles (Tuxedo, NY)
- 6h/day, 5 days/week, 6 month
- 85 µg/m³
- normal or high-fat chow
- dopaminergic neurons from substantial nigral nucleus compacta
- number of astrocytes

Midbrain
Tyrosine hydroxylase
of nucleus c



Area of dopaminergic neurons



In the ApoE^{-/-} mouse model, long-term exposure to low concentration of PM_{2.5} reduced dopaminergic neurons of the nucleus compacta - Parkinson disease?

Wirkungsmechanismen

Lunge

- Unspezifische Stressreaktion
- Aktivierung der Makrophagen
- Entzündliche Reaktion mit Zelleinstrom
- Beeinflussung der angeborenen bzw. erworbenen Immunität

Systemische Effekte

- Störung des vegetativen Gleichgewichtes



- Herzrhythmusstörungen
- Durchblutungsstörungen
- Herzinfarkt
- Herzversagen

