

Rasterelektronenmikroskopische Aufnahme des Alveolarraums der Lunge. Feine und ultrafeine Partikel können in die Lungenbläschen vordringen, wo sie länger verbleiben und damit auch länger wirken können als in den oberen Atemwegen.

Quelle: P. Gehr/Nachdruck mit freundl. Genehmigung des Elsevier Verlags

Zusammenspiel und Abwehr Partikel auf ihrem Weg durch den Körper

Ob Aerosolpartikel ein Gesundheitsrisiko darstellen, hängt vor allem davon ab, wo die Teilchen im Atemtrakt abgeschieden und wie lange sie dort festgehalten werden. Die Partikelgröße beeinflusst zusätzlich, wo die Teilchen abgeschieden werden. Um mögliche Gefahren einschätzen zu können, untersucht man am GSF-Institut für Inhalationsbiologie neben der Deposition auch, wie effektiv die Partikel aus der Lunge entfernt und ob sie in sekundäre Gewebe und Organe transportiert werden.

„Um schädigen zu können, müssen die Partikel aus der Luft erst einmal in den Atemtrakt gelangen“, sagt Wolfgang Kreyling vom GSF-Institut für Inhalationsbiologie. Schon ob man durch die Nase oder den Mund einatmet, beeinflusst, welche Partikel in die nachfolgenden Atemwege gelangen: Bei der Nasenatmung filtern die Schleimhäute der Nase vor allem grobe Partikel, die größer als 2,5 Mikrometer sind, effektiv aus der Atemluft. Die Trägheit ihrer Masse lässt

die Partikel in den kurvigen Atemwegen gegen die Wände prallen und die Schwerkraft bewirkt, dass sie sich auf dem Nasenschleim und den Epithelzellen ablagern. Nur wenige Partikel dieser Größe gelangen daher auf diesem Wege in die Lunge.

Ganz anders bei der Mundatmung: Atmet ein gesunder Erwachsener langsam durch den Mund, dringen Luft getragene Teilchen nahezu ungehindert in den Rachenraum und in die großen Bronchien ein. Partikel, die größer

Atmet ein Sportler während großer Anstrengung tief durch den Mund ein, gelangen wesentlich mehr Partikel in tiefe Lungenregionen als bei flachen Atemzügen durch die Nase.

Quelle: F1 Online

Bild siehe Druckausgabe

als fünf Mikrometer oder kleiner als zehn Nanometer sind, lagern sich bevorzugt hier ab. Die übrigen Teilchen strömen weiter bis in die Lungenperipherie, so dass sie sich sowohl auf den Wänden der kleinen Bronchien als auch auf den hauchdünnen Epithelwänden der für den Gasaustausch zuständigen Alveolen, den Lungenbläschen, festsetzen können.

Während Partikel größer als 500 Nanometer aufgrund ihrer Schwerkraft in den feinen Verästelungen im Lungenraum die Epithelwand

berühren. Sie diffundieren schneller und haben dadurch eine höhere Wahrscheinlichkeit als große Partikel, gegen Membranen in den Atemwegen zu stoßen, bevor sie der Luftstrom wieder aus der Lunge heraustransportiert.

Mit langsamen Zügen tief in die Lunge

Neben Größe und Form der Partikel bestimmt auch das Atemmuster, wo die Teilchen haften bleiben: Ein schneller Atemzug - und die Teilchen mit einer Größe über zwei Mikrometer werden wegen der Trägheit ihrer Masse schnell in Mund- und Rachenraum sowie den großen Bronchien abgeschieden.

Atmet man flach - und damit ein geringes Luftvolumen - ein, bleibt die Luft hauptsächlich im sogenannten anatomischen Totraum, also in der Mundhöhle oder der Nase, dem Rachenraum und dem Bronchialbereich - und nur wenig Luft erreicht die Lungenperipherie. Bei langsamen und tiefen Atemzügen gelangt dagegen eine große Menge des Aerosols in die Lunge zu den Alveolen. Ob sich ein Partikel schon im Rachenraum oder erst in der Lungenperipherie abgelagert, hängt zusätzlich von seinen Wasser aufnehmenden Komponenten ab, die die Teilchen im feuchten Atemtrakt rasch wachsen lassen.

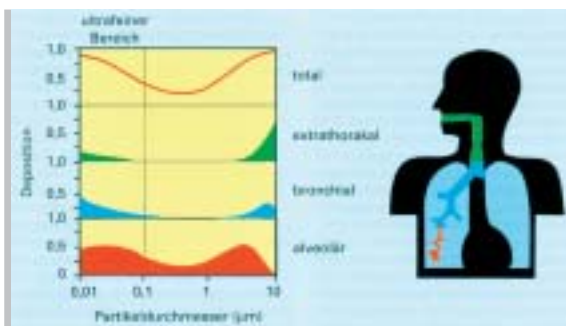
Auch die individuelle Anatomie des Atemorgans - vor allem die

Querschnitte der Atemwege, die sich mit dem Alter sowie durch Erkrankungen ändern, entscheidet über den Ort der Deposition. „Unsere Daten gelten nur für gesunde erwachsene Menschen, bei Alten und Kranken kann die Deposition anders sein“, erläutert Joachim Heyder, bis Ende 2004 Leiter des GSF-Instituts für Inhalationsbiologie.

Abwehrstrategien des Körpers

Die chemisch-physikalischen und biologischen Partikeleigenschaften bestimmen mögliche Wechselwirkungen mit Zellen und Geweben. „Wir müssen auch die Mechanismen kennen, mit denen sich unser Körper gegen die Eindringlinge wehrt, um beurteilen zu können, wie schädlich bestimmte Konzentrationen verschiedener Partikel sind“, ergänzt sein Kollege Wolfgang Kreyling. Neben der Deposition sind in diesem Zusammenhang die Elimination aus dem Körper oder auch Clearance genannt, der Verbleib und die Verlagerung der inhalierten Teilchen in Sekundärorgane wichtig.

„Wir kennen zwei prinzipiell unterschiedliche Abwehrmechanismen, die der Körper den Teilchen entgegensetzen kann: Transport und Abbau“, erklärt Kreyling. Je nachdem, wie groß ein Partikel ist und wo es haften bleibt, arbeitet der eine oder andere Mecha-

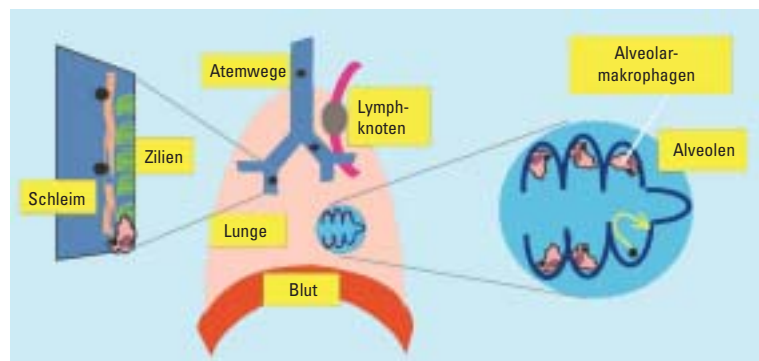


Depositionswahrscheinlichkeiten von Aerosolpartikeln in den verschiedenen Regionen des menschlichen Atemtraktes bei Mundatmung. Deutlich zu erkennen ist der entscheidende Einfluss der Partikelgröße. Ultrafeine Teilchen werden bevorzugt im Alveolarraum abgelagert. Quelle: GSF-IHB

berühren können, dominiert bei Partikeln kleiner als 500 nm die Diffusion aufgrund Brownscher Molekularbewegung deren Abscheidung. Lediglich Partikel um 500 Nanometer Größe werden kaum im Atemtrakt deponiert: Etwa 80 Prozent von ihnen werden wieder aus der Lunge ausgeatmet: Sie diffundieren und sinken im Schwerefeld zu langsam und bleiben im Luftstrom auf den Strömungslinien der ein- und ausgeatmeten Luft.

Mit weiter abnehmender Größe bis 20 Nanometer steigt der Anteil der abgelagerten Partikel in der Lungenperipherie kräftig an.

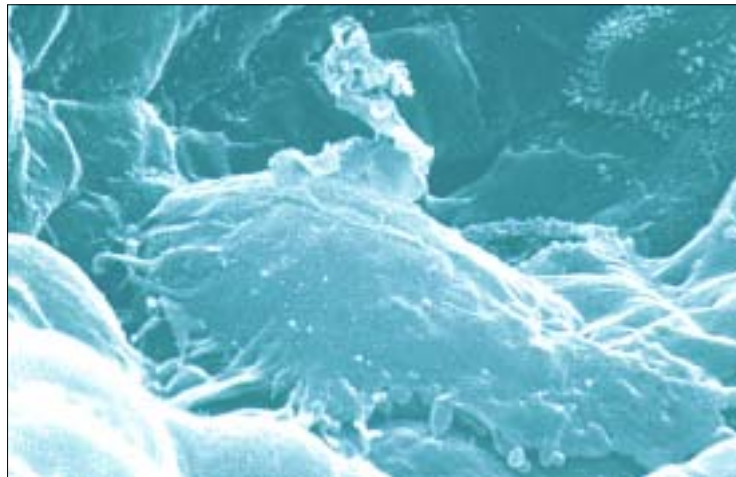
Generell gilt für Partikel mit einer Größe kleiner als 500 Nanometer: Je kleiner die eingeatmeten Teilchen sind, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit, dass sie mit dem Epithel zusammensto-



Mechanismen der Partikelreinigung: In den Atemwegen sorgt die Zilienbewegung für den Transport der Partikel zum Kehlkopf; in den Alveolen werden sie von Makrophagen aufgenommen und transportiert. Quelle: W. Kreyling

nismus schneller beziehungsweise effektiver. Sind Partikelbestandteile in der Schleimschicht löslich, werden sie aufgrund ihrer biochemischen Eigenschaften unabhängig vom verbleibenden Restpartikel verstoffwechselt. In der Luftröhre und in den Bronchien werden schwerlösliche Fremdkörper vor allem im Schleim festgehalten. Das darunter liegende Epithel enthält bewimperte Zellen, die den Schleim samt Partikel zum Kehlkopf transportieren. Husten unterstützt diesen Prozess vor allem im erkrankten Lungengewebe etwa von Rauchern. Innerhalb von ein bis drei Tagen werden die Partikel mit dem Schleim wieder aus den Atemwegen herausbefördert und im Magen-Darm-Trakt verdaut oder ausgeschieden. Allerdings versagt diese so genannte mukoziliäre Clearance bei den ultrafeinen Teilchen: „Wir haben in Versuchen mit radioaktiv markierten Kohlenstoffteilchen herausgefunden, dass ungefähr 80 Prozent dieser feinsten Partikel mehrere Wochen in den Bronchien verbleiben“, erläutert GSF-Wissenschaftler Winfried Möller, Inhalationsbiologe in der klinischen Kooperationsgruppe „Entzündliche Lungenerkrankungen“ der GSF in Gauting. Sie sind so winzig, dass sie an den Wimpern und Zellmembranen, den so genannten Zilien, hängen bleiben und in das Epithel eindringen können. Erst nach und nach werden auch sie – wahrscheinlich durch Atemwegsmakrophagen – langsam in Richtung Kehlkopf transportiert.

In den feinen Alveolen, wo keine Wimpernzellen das Epithel auskleiden, sorgen vor allem alveolare Makrophagen, die natürlichen Reinigungszellen des Immunsystems, für Sauberkeit: Sie nehmen partikelförmige Fremdstoffe auf, inaktivieren und zersetzen sie und geben schließlich die Stoffwechselpro-



Alveolar-makrophagen, die natürlichen Reinigungszellen des Immunsystems, fressen bevorzugt grobe und feine Partikel, die kleineren, ultrafeinen dagegen erkennen sie schlecht.

Quelle: P. Gehr/
Nachdruck mit
freundl. Genehmigung
des Elsevier Verlags

dukte ins Lungengewebe und ins Blut ab. Nur wenige Fresszellen wandern in der menschlichen Lunge mit ihrer Fracht zu den Bronchien, wo sie über den Mukoziliartransport nach oben transportiert und verschluckt werden.

Die Kleinsten überleben am längsten

Makrophagen fressen bevorzugt grobe und feine Partikel, die kleineren ultrafeinen dagegen erkennen sie schlecht. Daher bleiben die Winzlinge länger auf dem Epithel sitzen, können in dessen Zellen und das darunter liegende Gewebe eindringen und es schädigen. Der Körper reagiert darauf unter Umständen mit Entzündungsreaktionen, die das Immunsystem in Alarmbereitschaft versetzen. Welche Prozesse wann und wo genau ausgelöst werden, ist noch weitgehend unklar. Fest steht jedoch: Je mehr und je länger die Abwehr durch die Partikel beansprucht wird, desto schlechter kann sie im Zweifelsfall gegen Viren und Bakterien ankämpfen.

Auch chronische Lungenerkrankungen wie COPD, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, und die Entstehung von Krebs könnten dadurch gefördert werden. „Wir müssen deshalb besonders die ultrafeinen Teilchen unter die Lupe nehmen“, bestätigt auch

H.-Erich Wichmann, Leiter des GSF-Instituts für Epidemiologie. „Ihre Anzahl ist mit zehn- bis hunderttausend pro Kubikzentimeter Luft sehr groß. Außerdem haben sie im Verhältnis zu ihrem Volumen eine große Oberfläche. Wenn darauf reaktive Komponenten und Strukturen vorhanden sind, kann es zur Bildung von Sauerstoffradikalen in der biologischen Umgebung kommen, die wiederum oxidativen Stress und Entzündungsreaktionen bewirken.“ Ein Großteil ultrafeiner Teilchen verbleibt jahrelang in der Lunge, wie man seit langem aus der klinischen Pathologie weiß. Wie sie letztendlich entfernt werden, wollen die GSF-Wissenschaftler in Zukunft erforschen. Klar ist aber, dass Partikel aus der Lungenperipherie wesentlich langsamer aus der Lunge eliminiert werden als jene im oberen Atemtrakt durch die mukoziliäre Clearance.

Von den in den Alveolen deponierten ultrafeinen Partikeln weiß man, dass sie von den Epithelzellen aufgenommen werden und sogar bis ins Bindegewebe, in die Lymphknoten und in die Blutbahn vordringen können. Im Epithel und Bindegewebe treffen die Teilchen auf andere Zelltypen und können dort entzündliche Reaktionen auslösen. Außerdem haben die GSF-Wissenschaftler festge-

Mit Hilfe des Lungencounters ist es möglich, genaue Aussagen über die Clearance von Partikeln in der Lunge zu treffen. Bei dieser hochsensitiven Methode zur Messung von Radioaktivität werden zunächst Technetium-markierte Partikel in die Lunge inhaliert und die von ihnen erzeugte radioaktive Strahlung nachgewiesen.

Quelle: B. Müller / GSF



stellt, dass zunächst auf dem Epithel verschwundene, radioaktiv markierte Partikel Wochen und Monate später wieder dort auftaucht und über den Mukoziliarttransport und anschließende Passage durch den Magen-Darm-Trakt aus dem Körper eliminiert worden sind. „Wir können also davon ausgehen, dass ultrafeine Teilchen in Epithelzellen und Bindegewebe hinein und wieder auf die Lungenoberfläche zurück transportiert werden“, erklärt Kreyling. Ob Makrophagen diesen Prozess steuern, weiß man noch nicht genau. Sicher ist aber: Je mehr Zellen mit einem Partikel interagieren, desto mehr Schaden kann es anrichten.

Partikel auch in Leber, Herz und Gehirn?

Die GSF-Forscher fanden auch radioaktiv markierte ultrafeine Teilchen in der Leber, im Herzen und sogar im Gehirn von Ratten.

Die Partikel waren zunächst eingeatmet und dann durch die Blutzirkulation dorthin gebracht worden. Allem Anschein nach gelingt es manchen Partikeln, die Alveolarmembran zu durchdringen und über das Bindegewebe in die Blutgefäße zu gelangen. Hierzu muss man sich vergegenwärtigen, dass die Wand zwischen dem alveolaren Luftraum und den kapillaren Blutgefäßen nur ein bis zwei Mikrometer dick ist. Von der Blutzirkulation aus haben sie offensichtlich Zugang zu jedem Organ. „Man muss allerdings sehr sorgfältig prüfen, ob die beobachtete radioaktive Markierung in den Organen auch zu den Partikeln gehört. Lösen sich die radioaktiven Atome nämlich von den Teilchen, können sie im Blut verstoffwechselt werden und sich in den Organen anders als die Partikel anreichern. Aussagen über den Verbleib ultrafeiner Partikel kann man dann nur noch

machen, wenn man beide Kinetiken voneinander trennen kann“, gibt Kreyling zu bedenken.

Zurzeit finden die GSF-Forscher nur weniger als ein Prozent markierter Teilchen in sekundären Organen. „Wir müssen davon ausgehen, dass Partikel mit besonderen Molekülen und physikalischen Strukturen an ihrer Oberfläche unter Umständen bevorzugt durch Eiweiße in die Blutbahn transportiert werden. In der Umwelt sind Partikel mit verschiedenen chemischen Verbindungen assoziiert, so dass sie vermutlich leichter die Alveolarmembran durchdringen können als unsere Modellteilchen“, erläutert Kreyling. Sollte sich seine Vermutung bewahrheiten und ultrafeine Partikel tatsächlich in nennenswerten Konzentrationen auch in sekundäre Organe gelangen, stellt sich die brisante Frage, ob die Abwehr in der menschlichen Lunge überhaupt einen wirksamen Schutz gegenüber diesen winzigen Teilchen aus der Luft bieten kann. In jedem Falle wären dann aber auch Toxikologen alarmiert: Denn sekundäre Organe reagieren unter Umständen sehr viel stärker mit entzündlichen Reaktionen auf die Teilchen, so dass gravierende funktionelle Störungen die Folge sein könnten.

Alveolare Epitheloberfläche mit darunter liegenden kapillaren Blutgefäßen, in denen rote Blutkörperchen erkennbar sind. Die dazwischen liegende Wand ist nur ein bis zwei Mikrometer dick. Man weiß, dass es manchen Partikeln gelingt, diese dünne Alveolarmembran zu durchdringen und über das Bindegewebe in die Blutgefäße zu gelangen.

Quelle: P. Gehr / Nachdruck mit freundlicher Genehmigung des Elsevier Verlags

