

Forschungsberichtsblatt

Projektnummer/Förderkennzeichen: L 94006

Vorhaben: Aufklärung von Toxizitätsmechanismen partikulärer Emissionen mit Hilfe biochemischer Modellreaktionen

Projektleiter: Prof. Dr. Erich F. Elstner

Institution: Institut für Phytopathologie der TU München-Weihenstephan, Abteilung für angewandte Biochemie und Toxikologie

Förderzeitraum: 1. 1. 1995 – 31. 1. 1998

Fördervolumen: 148.932,56 DM

Was war Anlaß und Ziel für die Förderung

Die beobachtete und für die kommenden Jahre prognostizierte Zunahme von chronischen Atemwegserkrankungen macht es weiterhin dringend notwendig, die Auslöser und die zugrunde liegenden Mechanismen zu identifizieren und zu charakterisieren.

Unabdingbar sind hierfür mechanistische Untersuchungen.

Ein wichtiger Anteil der potentiellen krankheitsverursachenden "Luftverunreinigungen" sind die partikulären sphärischen und faserförmigen Luft-Bestandteile, deren Toxizitätsmechanismen in diesem Projekt anhand von Modellsubstanzen in vitro untersucht wurden.

Eingesetzt wurden in der Arbeitsgruppe entwickelte biochemische Untersuchungsmodelle.

Als partikuläres Untersuchungsmaterial wurden verwendet:

Rußproben (aus Verbrennungskraftmaschinen, aus Hausbrand- heizöl- und holzbeschickt), hochreine Kohlenstoffstäube, künstliche Mineralfasern und Krokydolith-Asbestfasern.

Es wurden einmal in vitro Tests mit humanen Immunzellen (neutrophilen Granulozyten) durchgeführt um den Einfluß auf Schutzmechanismen wie Phagozytose ("Aufressen" des Fremdkörpers) und Produktion von Schutzenzymen zu messen. Zum anderen wurde in zellfreien biochemischen Untersuchungsansätzen die Interaktion der Partikel mit Stoffwechselprodukten und Enzymen aus den Granulozyten gemessen, um vorläufige Rückschlüsse auf eine Beeinflussung von spezifischen Schutzreaktionen ziehen zu können.

Basierend auf Ergebnissen nationaler und internationaler Forschergruppen zu den Pathomechanismen partikulärer Luftschadstoffe sollten folgende Fragen bearbeitet werden: Spielt die chemische Zusammensetzung von Rußpartikeln bzw. Fasern eine Rolle hinsichtlich ihrer Reaktivität?

Welchen Einfluß hat das Ausmaß der spezifischen Oberfläche?

Können grundsätzliche Unterschiede in den Reaktionsmechanismen sphärischer bzw. faserförmiger Partikel gefunden werden?

Kurzbeschreibung der Forschungsergebnisse

Die Reaktivität der Rußproben in den verwendeten Testsystemen hängt eindeutig vom Ausmaß der spezifischen Oberfläche und von der Verfügbarkeit reaktiven Eisens ab. Die

Größe der spezifischen Oberfläche entscheidet dabei einmal über die Bindungseigenschaften von löslichen Proteinen. Rußpartikel, die eine spezifische Oberfläche unter $50\text{m}^2/\text{g}$ besitzen (Graphitstaub und Holzheizungsruß) aber auch die Asbest- und Steinwollefaser (spezifische Oberfläche $8\text{m}^2/\text{g}$ bzw. unter $1\text{m}^2/\text{g}$) zeigen keine Bindungseigenschaften- unabhängig von ihrer chemischen Zusammensetzung.

Rußpartikel mit einer spezifischen Oberfläche $>50\text{m}^2/\text{g}$ (Dieselruß, Ölheizungsruß und Rohruß) gehen dagegen ausgeprägte Interaktionen mit neutrophilen Granulozyten ein, wobei die Funktionen dieser Zellen je nach Ausgangssituation unterschiedlich beeinflusst werden können. Die in den Zellversuchen ermittelten Ergebnisse lassen, ohne direkten Beweis, den Schluß zu, daß nicht opsonisierte Rußpartikel mit einer entsprechend großen spezifischen Oberfläche an Komplementrezeptoren gebunden werden können, wie dies auch für andere sphärische Partikel beschrieben wurde. Eine Aufnahme von Fremdpartikeln über Komplementrezeptoren in die Zelle führt dann zu einer selektiven Downregulation des Respiratory burst (=intrazelluläre Wasserstoffsuperoxidbildung i. S. eines zellulären oxidativen Schutzmechanismus) und der Degranulation, d. h. die Zelle reagiert in Richtung Clearance: Aufnahme der Partikel aber keine entzündlichen Folgereaktionen.

LKW-Dieselruß, Öl- und Holzheizungsruß zeigen außerdem vom Ausmaß der spezifischen Oberfläche unabhängige Effekte, die auf ihre chemische Zusammensetzung zurückzuführen sind. Den hochreinen Kohlenstoffstäuben fehlen diese Eigenschaften. Es handelt sich um die beobachteten Interaktionen mit reaktiven Sauerstoffspezies und Intermediärprodukten der Lipidperoxidation. Eine Beteiligung von Eisen an diesen Reaktionen wurde nachgewiesen, wobei ein Teil des Eisens wässrig mobilisierbar war.

Auch Mineralfasern besitzen sauerstoffaktivierende Eigenschaften. Die Bioverfügbarkeit von Eisen ist bei den im Vorhaben untersuchten Mineralfasern jedoch in keinem zu den Rußproben vergleichbaren Ausmaß gegeben. Fasergebundenes Eisen konnte nicht wässrig mobilisiert werden, zeigte aber in gebundenem Zustand Aktivität. Die künstlichen Mineralfasern sind chemisch reaktiver als die untersuchten Rußproben. Rezeptor-blockierende oder Protein-bindende Eigenschaften werden bei den Fasern wohl aufgrund ihrer geringen spezifischen Oberfläche nicht beobachtet. Die direkten Effekte auf neutrophile Granulozyten sind im Vergleich zu den Rußpartikeln viel größer. Hierbei wird eine Aktivierung der Zelle z. B. durch mechanische Reizung der Zellmembran bewirkt.

Wissenschaftliche bzw. technologische Fortschritte durch das Vorhaben

In den in der Arbeitsgruppe entwickelten in vitro Testsystemen konnten eine Reihe von grundlegenden biochemischen Reaktionen zwischen inhalierbaren sphärischen und faserförmigen Partikeln unterschiedlicher Herkunft und humanen Immunzellen (neutrophilen Granulozyten) bzw. deren Enzymen ermittelt werden. Diese Erkenntnisse tragen zum Verständnis der Toxizitätsmechanismen der untersuchten Partikel bei.

Die Toxizitätsmechanismen sind für sphärische Partikel anders als für faserförmige Partikel. Das Ausmaß der spezifischen Oberfläche spielt eine bisher wohl weit unterschätzte Rolle im pathogenen Geschehen.

Bewertung

positiv

Empfehlung für die Umsetzung/Praxis

Aus den vorliegenden Ergebnissen ergeben sich eine Reihe von Fragen und damit weiterer Forschungsbedarf.

Z. B. :Eine große spezifische Oberfläche ist nicht nur Ausdruck einer großen Partikeldichte (hohe Teilchenzahl aber geringe Größe der Einzelteilchen) sondern sie besitzt darüber hinaus die Eigenschaft bestimmte Verbindungen zu adsorbieren, die dadurch inaktiv oder durch ungünstige Kompartimentierung dem Reaktionsgeschehen entzogen werden. Die Folge kann eine Störung fein ausbalancierter Stoffwechselvorgänge sein. Hierzu besteht weiterer Forschungsbedarf gerade auch für die in jüngster Vergangenheit viel diskutierten Ultrafeinpartikel (UFP).

Ist das Ergebnis für eine Veröffentlichung vorgesehen/geeignet?

Eine Veröffentlichung ist in der BWPLUS-Berichtsreihe vorgesehen.