

Ultrafeinstaub Expertenanhörung, Frankfurt, 22./23. August 2019

Gesundheitliche Wirkung von inhaliertem Feinstaub – Focus ultrafeine Partikel (UFP)

Prof. Dr. phil. nat. Marianne Geiser
Institut für Anatomie, Med. Fakultät, Universität Bern, CH

Inhalt

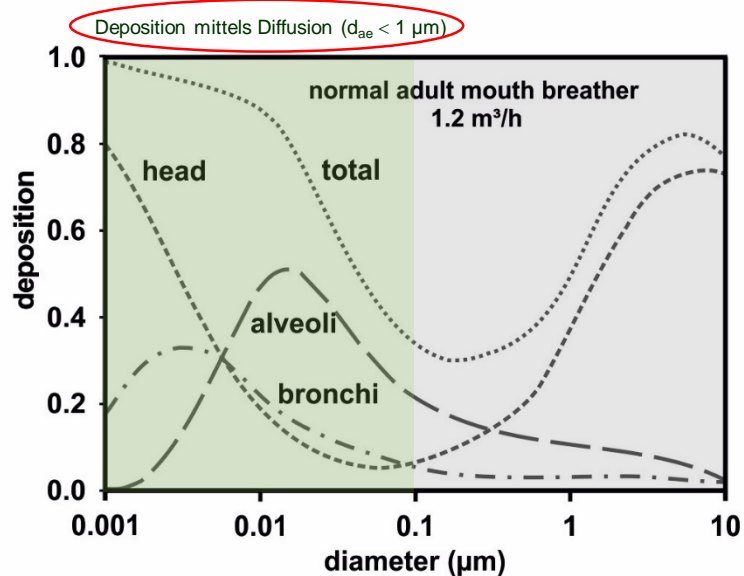
- > Ultrafeine Partikel (UFP)
 - Inhalation, Deposition

- > Wirkung inhalierter (anthropogener) UFP
 - Respirationstrakt (RT), primäres Zielgewebe
 - Interaktion UFP mit der inneren Lungenoberfläche
 - Oxidativer Stress, Folgen
 - Sekundäre Organe

- > Experimentelle (eigene) Studien zu Mechanismen und Wirkung inhalierter UFP
 - In-Vitro System für Inhalationstoxikologie
 - Toxizität von UFP aus Flugzeugturbinen

UFP – Inhalation und Deposition

> Mechanismen, Depositionsort, Depositionsrate



UFP ($d_{ae} \leq 100 \text{ nm}$)

- Deposition mittels **Diffusion**
- Zentrale **und** periphere Deposition
- Hohe Depositionsrate **im ganzen RT**
- ↑ zentrale Deposition bei ↓ Partikelgrösse

Wirkung inhalierter UFP – Respirationstrakt, primäres Zielgewebe

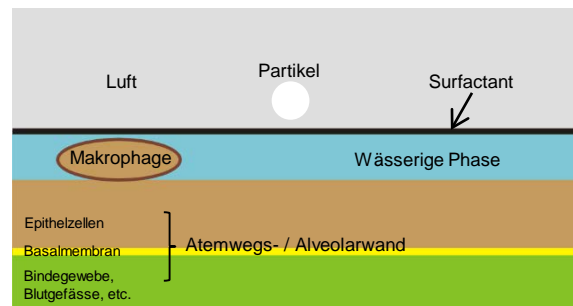
> Respirationstrakt (RT): Kompartimente – Funktion

- Nase, Rachen (*Prüfen, Erwärmen & Befeuchten der Atemluft*)
- Luftröhre, Hauptbronchien (*Transport der Atemluft zu den Lungen*)
- Lungen
 - Bronchien, Bronchiolen (*Atemluft Verteilung & Transport zu den Alveolen*)
 - Alveolen (**Austausch von O₂ und CO₂**)

➤ Reinigen der Atemluft durch Partikelabscheidung

> Primäres Zielgewebe, Innere Oberfläche des RT – Aufbau

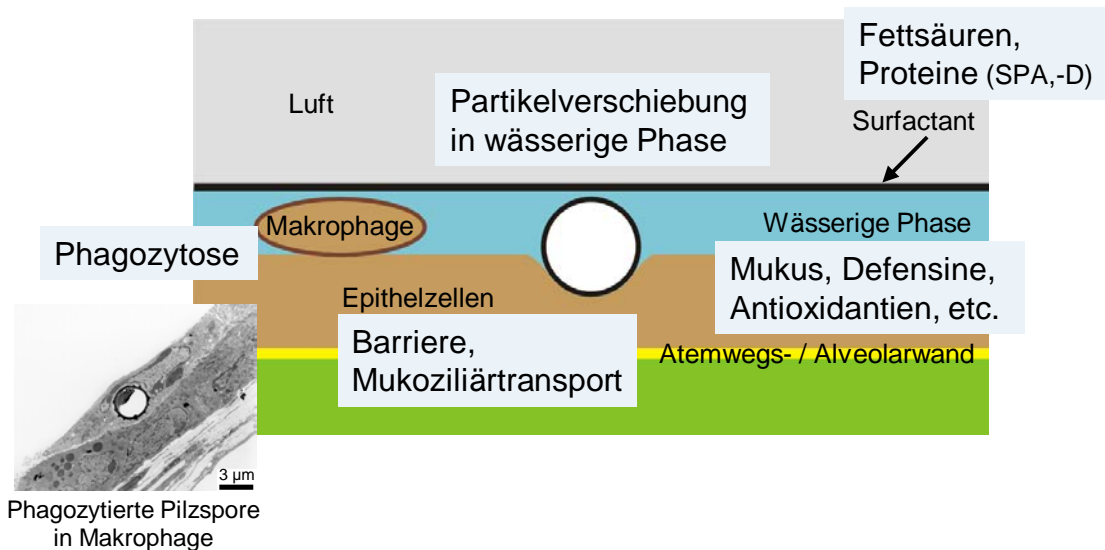
- **Flüssigkeitsschicht** an der Grenze zur Luft (*Feuchthalten der Zellen & Atemluft, Abwehr*)
- **Makrophagen** = mobile Fresszellen (*Reinigen der Oberfläche, Abwehr*)
- Multizelluläres, hochspezialisiertes **Epithel** (*Barriere, Abwehr*)
- **Basalmembran** (*Abschluss, Verankerung & Verbindung des Epithels zum Bindegewebe*)



Innere Oberfläche des RT – primäres Zielgewebe inhalierter UFP

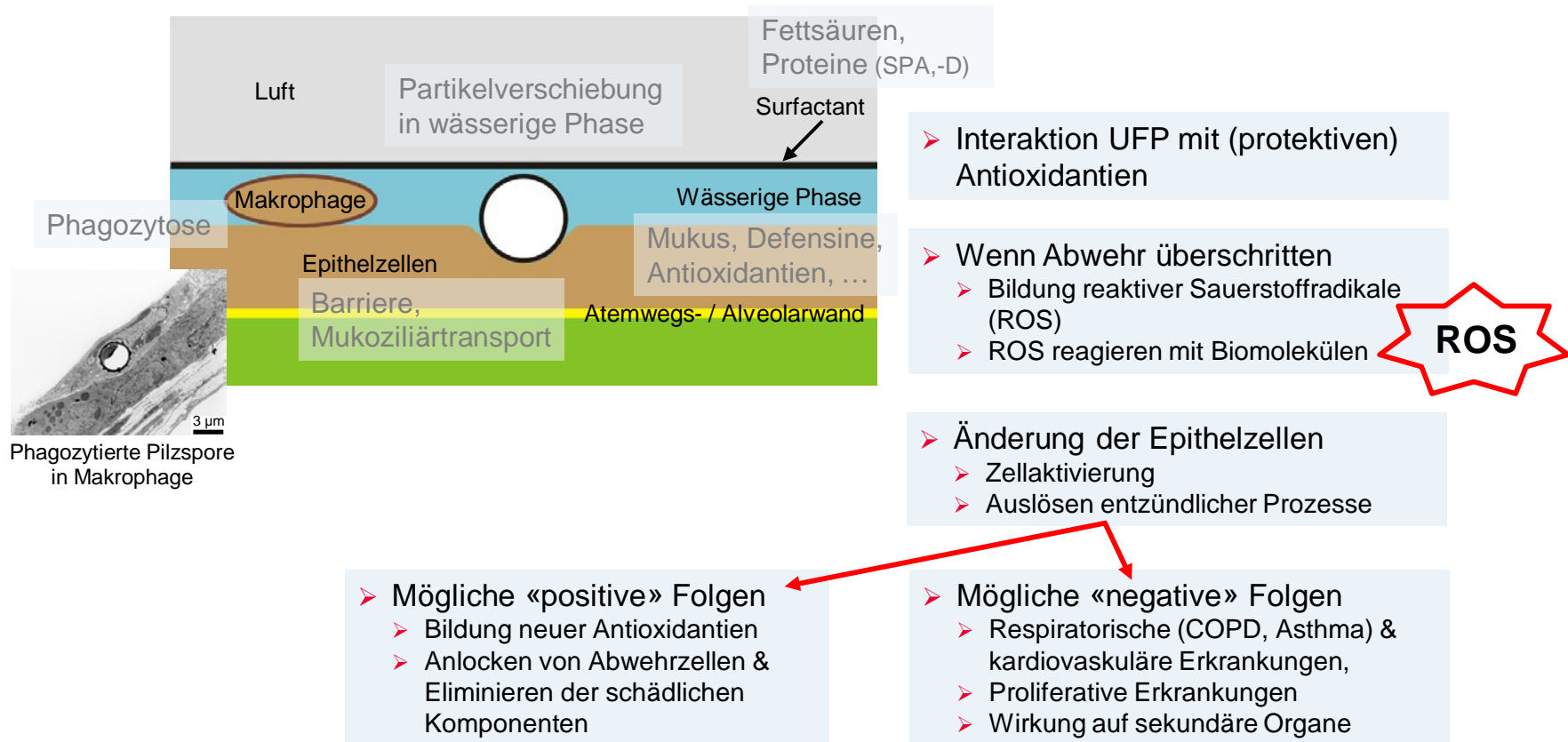
Wirkung inhalierter UFP – Interaktion UFP mit der inneren Lungenoberfläche

> Natürliche Abwehr, Clearance



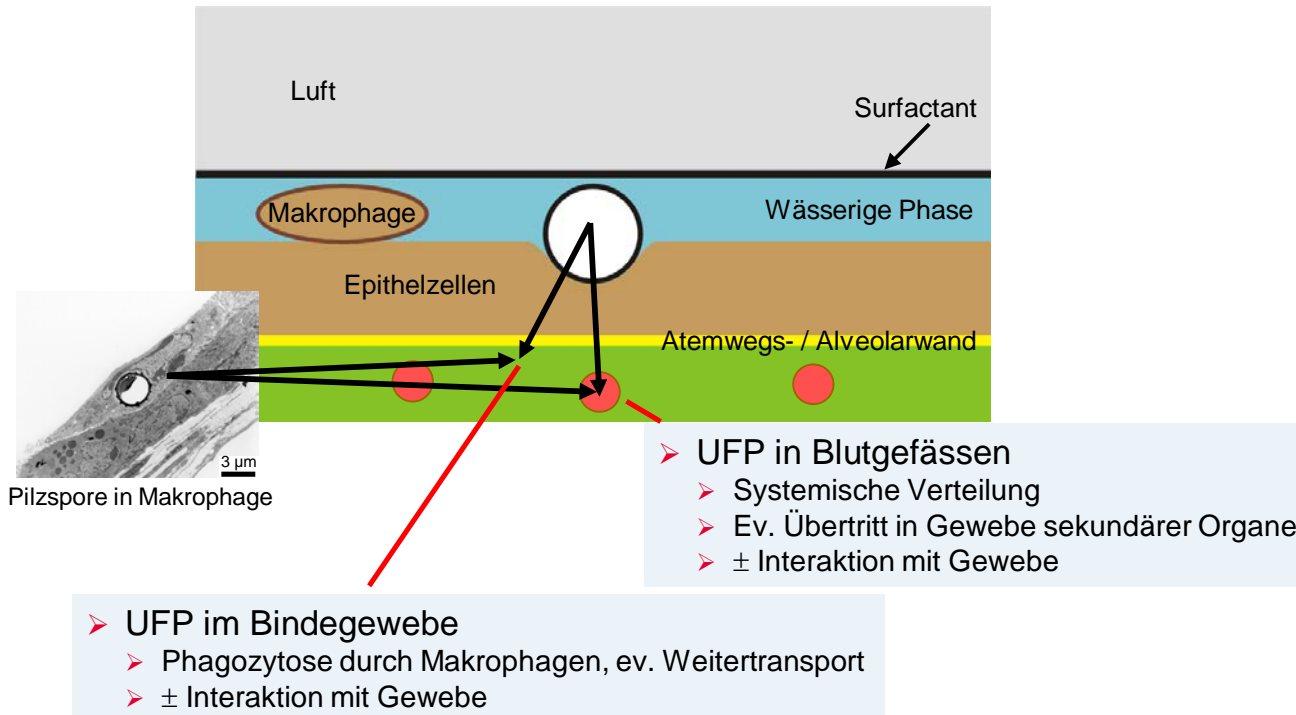
Wirkung inhalierter UFP – Oxidativer Stress, Folgen

> ROS, Zellaktivierung, Entzündung



Wirkung inhalierter UFP – Sekundäre Organe

> Partikeltranslokation



Anthropogene Partikel und Atemwegserkrankungen – Fakten und Wissenslücken

> Partikel in der Aussenluft – 20 Jahre (epidemiologische) Evidenz

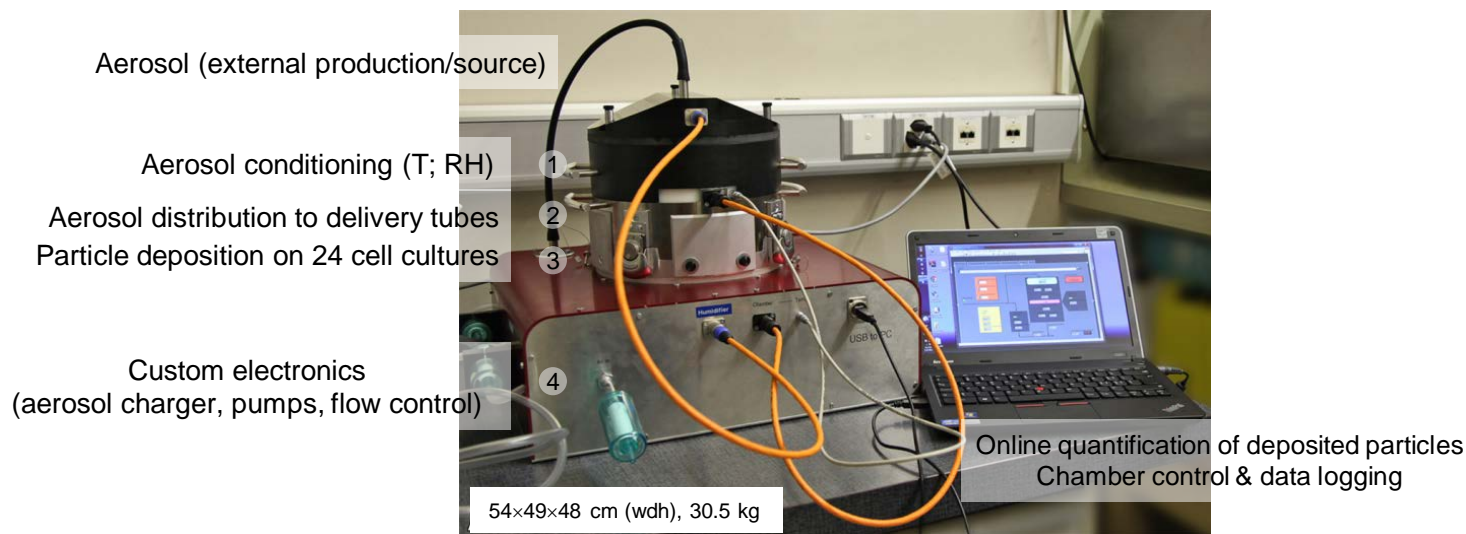
PM_{2.5} ($d_{ae} \leq 2.5 \mu\text{m}$)

- Positive Korrelation mit **täglicher Mortalität**^{1,2}, bis zu **geringen PM Konzentrationen**³
- Hauptbestandteile sind **Verbrennungspartikel** (Motorfahrzeuge, Verbrennung von Kohle, Treibstoff & Holz)
- Besonders schädlich bei **bestehender Lungenerkrankung**⁴

- Welche Partikeleigenschaften verursachen die beobachteten Effekte?
- Gibt es einen Schwellenwert?
- Wirkung primärer vs. sekundärer Aerosole?
- Wie erfolgt eine Wirkung in sekundären Organen?
(Partikeltranslokation oder/und Mediatoren des primären Zielgewebes?)
- Wie schützen wir die empfindlichen Menschen?

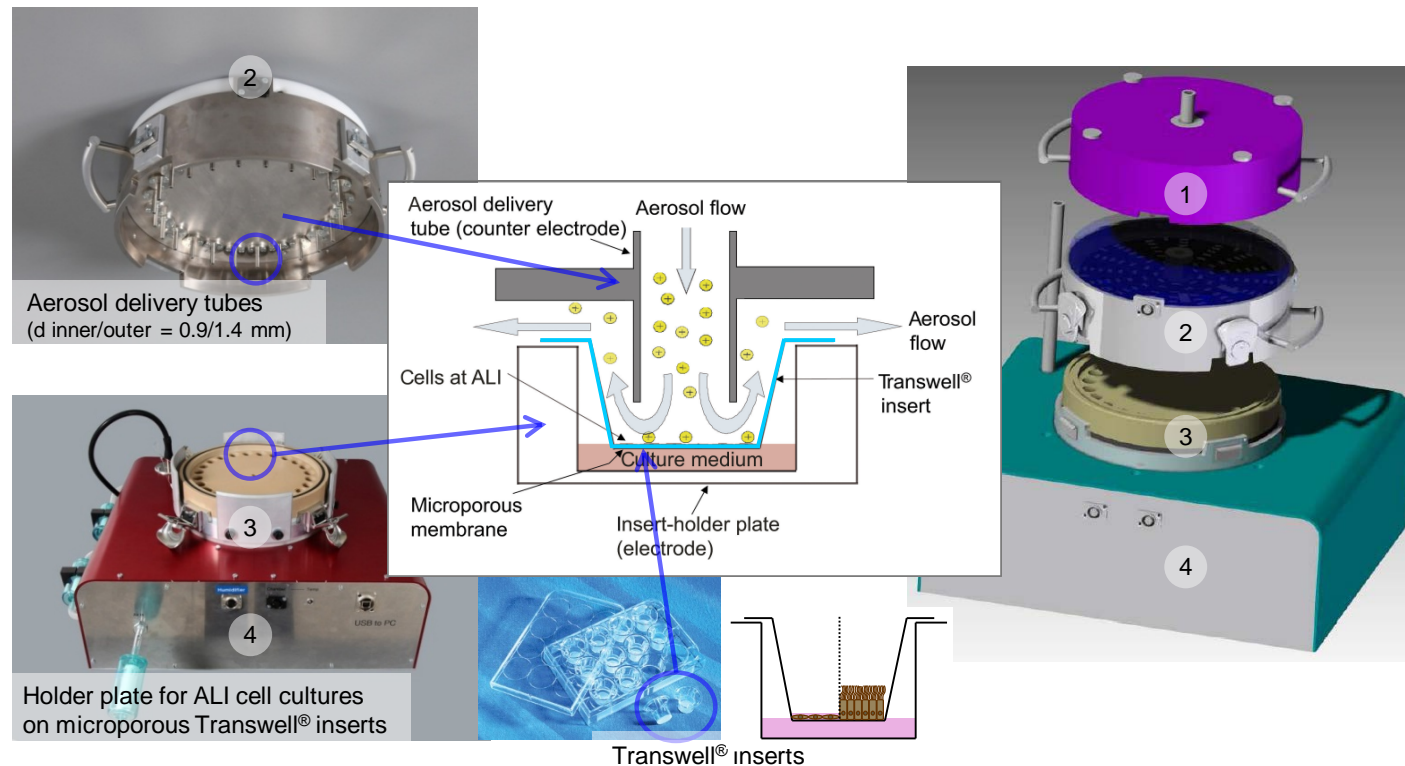
Experimentelle (eigene) Studien – In Vitro System für Inhalationstoxikologie I

> Nano Aerosol Chamber for In-Vitro Toxicity (NACIVT), <http://www.nacivt.ch>



- “All-in-one”, mobiles System für direkte Verwendung an jeder Partikelquelle
- Abbildung der Partikel-Deposition im RT (T, RH, Gas, Luftstrom, Partikelkonzentration, N_{Dep})
- Simultane Exposition von 24 Zellkulturen
- Kontrollierte & stabile Bedingungen erlauben Langzeit-Expositionen

Experimentelle (eigene) Studien – In Vitro System für Inhalationstoxikologie II



- Individuelle Aerosol Zuleitung für jede Air-Liquid Interface (ALI) Zellkultur
- Elektrostatische Abscheidung der Partikel → in-vivo Depositionseffizienz

Experimentelle (eigene) Studien – In Vitro System für Inhalationstoxikologie III

> Re-differenzierte humane Bronchialepithelien (HBE)

Aerosol (d innen)

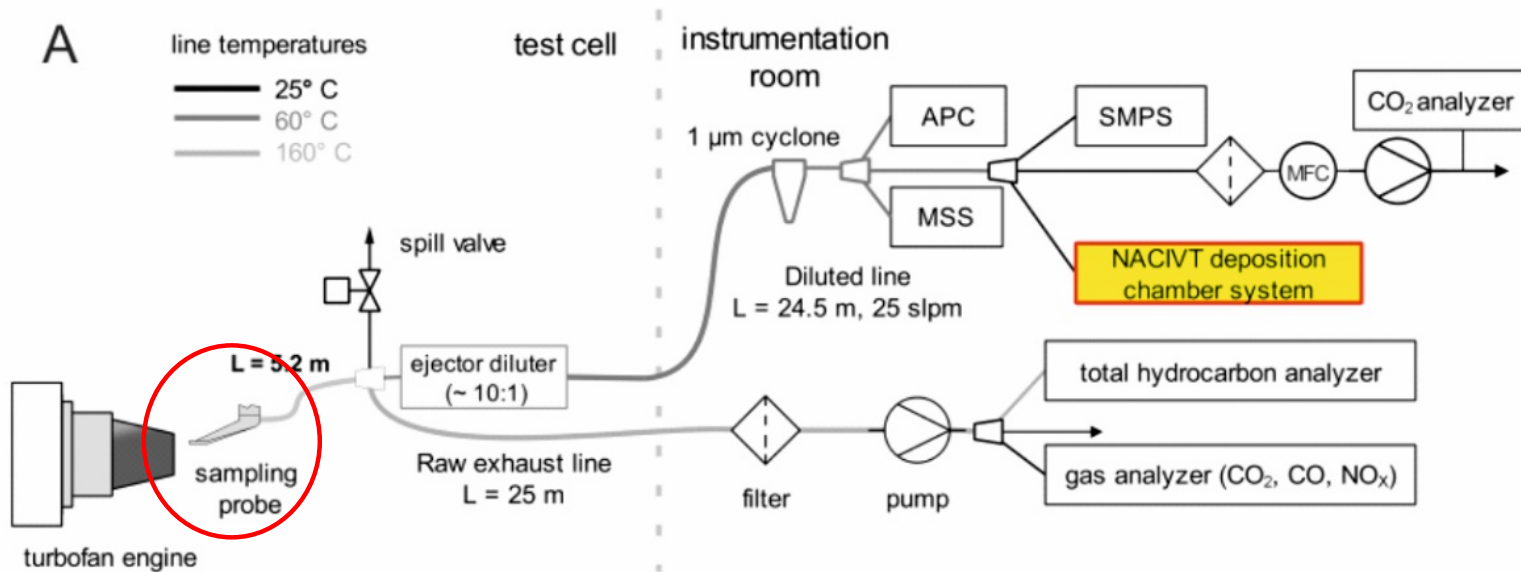
- Alle differenzierten Zelltypen, Basallamina, Verbindungskomplexe
- Permanente Air-Liquid Interface (ALI)
- Natürliche Abwehr, Reparatur, lange Lebenszeit (bis 1 Jahr)
- Normale und kranke (Asthma, COPD/Raucher, CF) HBE

Holder plate for ALI cell cultures on microporous Transwell® inserts

Transwell® inserts

- Individuelle Aerosol Zuleitung für jede Air-Liquid Interface (ALI) Zellkultur
- Elektrostatische Abscheidung der Partikel → in-vivo Depositionseffizienz

Experimentelle (eigene) Studien – Toxizität der nvPM von Flugzeugturbinen – *Experimenteller Aufbau*



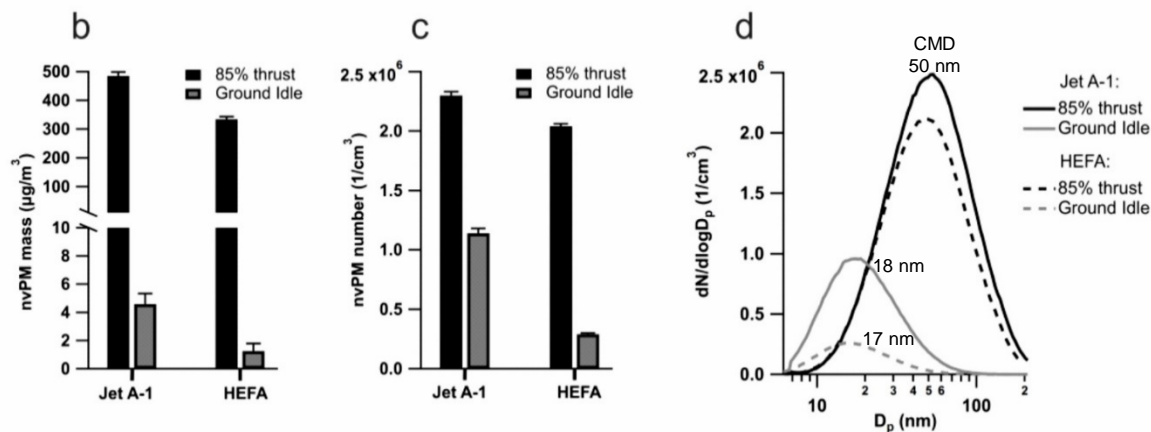
Engine thrust (%)	Targeted flight phase	Approx. fuel flow (kg/s)
85	Climb-out	1.02
Idle	*Tarmac Idle	0.09

Treibstoffe

- Jet A-1 (konventionell)
- HEFA («Biotreibstoff») 32% hydroprocessed esters & fatty acid/base fuel blend

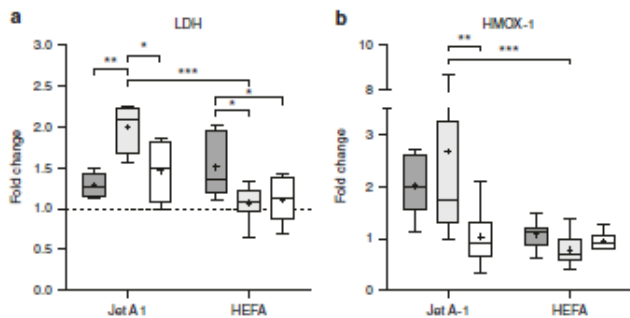
- ALI-Kulturen humaner Bronchial-Epithelzellen (Zelllinie BEAS-2B)
- Einmalige Aerosol-Exposition während 60 Min.
- Zellanalyse 24 h nach Aerosolexposition → akute Antwort

Toxizität von Flugzeugturbinen nvPM – Physikalische Partikelparameter & Zellschädigung

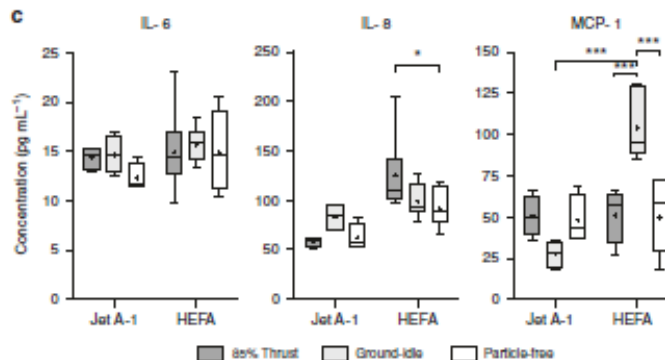


- Partikel-Masse (b), -Anzahl (c)
 - 85% thrust > GI
 - Jet A-1 > HEFA#
- Partikel-Grösse (d)
 - 85% thrust > GI

Lokale Effekte (Zytotoxizität, Oxidativer Stress)



Systemische Effekte (Entzündungsmediatoren)

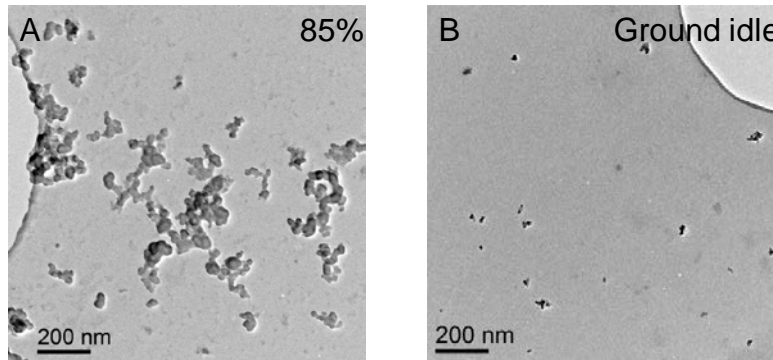


- Lokale Effekte (a,b)
 - Jet A-1 > HEFA
- Systemische Effekte (c)
 - HEFA > Jet A-1

nvPM = non-volatile particulate matter; # 32% v v⁻¹ HEFA (hydroprocessed esters and fatty acid)/base fuel blend; *statistically significant ($p < 0.05$)

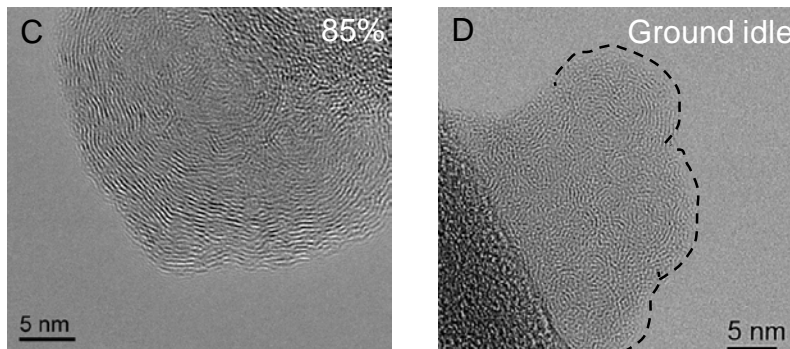
Toxizität von Flugzeugturbinen nvPM – *Struktur und Reaktivität der Partikel*

> nvPM



Low magnification TEM images of soot agglomerates

- Partikelgrösse und Anzahl
 - 85% thrust > Ground idle

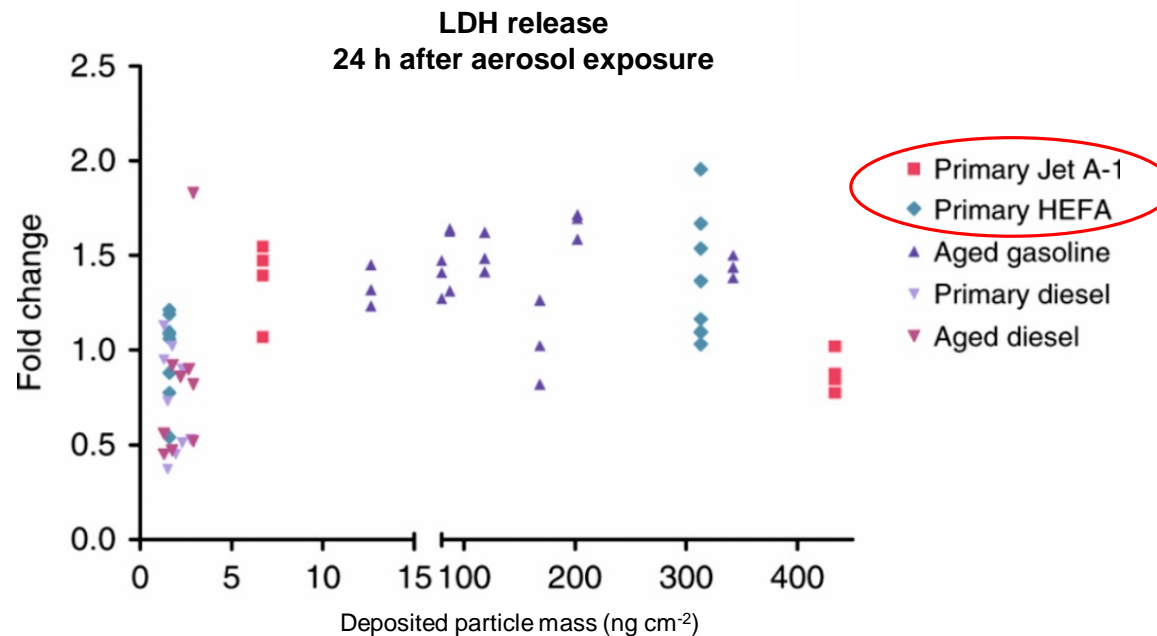


HRTEM images of soot particles

- Partikelränder
 - 85% thrust: lange, geordnete Strukturen
→ niedrige Reaktivität
 - Ground Idle: mehr kurze, ungeordnete
Strukturen → hohe Reaktivität

Toxizität von Flugzeugturbinen nvPM – Vergleich zur Toxizität von Benzin & Diesel PM

> BEAS-2B Zellen, 60-90 minütige Aerosol-Exposition in NACIVT



> nvPM: ähnliche Toxizität wie Benzin und Diesel PM bei gleicher Dosis

Toxizität von Flugzeugturbinen nvPM – Resultate aus experimenteller Studie und Wissenslücken

- > Resultate aus erster experimentellen Studie mit CFM56-7B Turbofan unter kontrollierten Steigflug- und Leerlaufbedingungen
 - Extrem kleine Partikel, CMD \leq 50 nm
 - Toxizität abhängig von Betriebszustand und Treibstoffart
 - Bedingte Korrelation zw. Partikeldosis (Masse, Anzahl) und Zellschädigung
 - Einfluss von Partikelgrösse und Struktur auf Zellschädigung
 - Ähnliche Toxizität wie Benzin und Diesel PM bei gleicher Dosis
-
- Welche Partikeleigenschaften verursachen die beobachteten Effekte?
 - Gibt es einen Schwellenwert?
 - Wirkung primärer vs. sekundärer Aerosole?
 - Gelten die Ergebnisse auch für andere Flugzeugturbinen-Typen?
 - Welche Wirkung haben repetitive Expositionen?
 - Wie reagieren die empfindlichen Menschen?

DANKE für Ihre Aufmerksamkeit

FRAGEN ???