

Feinstaub: Gefahr für Lunge und Kreislauf?

„Was gelangt in den Kreislauf und was macht es dort?“

Fine Particulate Matter – A Health Hazard for Lungs and Other Organs?

How do the Particles Get into the Blood, and
How do they Exert their Detrimental Effects?

Autor

H. Schulz

Institut

Institut für Inhalationsbiologie (Leitung: Prof. Dr. med. Holger Schulz), GSF-Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit

eingereicht 29. 5. 2006
akzeptiert nach Revision
17. 7. 2006

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-954969
Pneumologie 2006; 60; 611–615
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. med. Holger Schulz
Institut für Inhalationsbiologie ·
GSF-Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit
Ingolstädter Landstr. 1
85758 Neuherberg/München
schulz@gsf.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Epidemiologische Studien zeigen, dass durch Feinstaub nicht nur die pulmonale, sondern auch die kardiovaskuläre Mortalität erhöht wird. Die vorliegende Arbeit fasst den derzeitigen Kenntnisstand über den Weg inhalierter Partikel in die systemische Zirkulation und ihre kardiovaskulären Wirkmechanismen zusammen.

Partikelaufnahme: Nach Abscheidung in der Lunge können lösliche Bestandteile inhalierter Partikel direkt in die Blutbahn übertreten, jedoch überwinden auch ultrafeine Partikel die Luft-Blut-Schranke und werden zu 0,1–1% systemisch aufgenommen, offenbar spielen hierbei aktive wie auch passive Transportvorgänge eine Rolle.

Wirkungsmechanismen: Toxikologische Studien zeigen, dass kardiovaskulären Wirkungen direkt durch Partikel oder deren lösliche Bestandteile, aber auch durch eine pulmonale Entzündungsantwort bzw. eine systemische Akutphase-Reaktion des Körpers über (a) vegetative Störungen, (b) eine endotheliale Dysfunktion (c) eine Blutgerinnungsneigung und (d) möglicherweise Ionenkanalstörungen am Herzen vermittelt werden können.

Ausblick: Systemische Wirkungen von Feinstaub stellen einen wichtigen gesundheitspolitischen Aspekt dar, sind in Einzelheiten aber bislang nicht ausreichend geklärt.

Abstract

Background: Epidemiological studies provide evidence that particulate air pollution (PM10) increases pulmonary as well as cardiovascular mortality. This review summarises current hypotheses on the mechanisms of entry of inhaled fine particles into the systemic circulation and the mechanisms of action on the cardiovascular system.

Particle Entry: Following particle deposition in the lungs, soluble components like metal salts or soluble organics are taken up into the pulmonary capillary blood. Ultrafine particles can pass the lung-blood barrier by endocytosis, transcytosis, or stochastic transport, depending on their physicochemical properties, and a fraction (0.1–1%) is thus dislocated into the systemic circulation.

Mechanisms of Action: Direct actions of translocated particles, soluble compounds and/or inflammatory mediators have been shown to alter cardiovascular homeostasis. Effects associated with high PM10 are arrhythmias, myocardial infarction, and cardiac failure. Cardiovascular regulation may be impaired by autonomic imbalances such as those caused by inflammatory or stress-related processes. Local or systemic inflammatory responses may cause endothelial dysfunction, a procoagulatory state with the risk of enhanced atherosclerosis. Cardiac function may be impaired by alterations in ion channel functions leading to electrophysiological instability.

Outlook: Systemic actions of inhaled particles are an important issue in environmental health, and there is evidence that they are in no way limited to the cardiovascular system, but also affect other organs like the brain. Details on particle translocation mechanisms and pathophysiological pathways of action remain to be elucidated.

Einleitung

Zahlreiche epidemiologische und toxikologische Studien der vergangenen Jahre belegen den gesundheitsgefährdenden Effekt der Feinstaubbelastung [1]. Während sich die Forschung zunächst auf das primäre Zielorgan der Partikelbelastung, den Atemtrakt, konzentrierte, hat sich der Fokus der wissenschaftlichen Aktivitäten in den letzten Jahren zunehmend auf das Herz-Kreislauf-System als so genanntes sekundäres Zielorgan verschoben. Metaanalysen epidemiologischer Studien belegen, dass die Mortalität bei einem akuten Anstieg der Feinstaubmassenbelastung um $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ PM10 im Mittel um 0,6% (0,4–0,8%) ansteigt. Ursächlich hierfür ist ein Anstieg der Mortalität aufgrund von Lungenerkrankungen um 1,3% (0,5–2,0%) und aufgrund von Herz-Kreislauf-Erkrankungen um 0,9% (0,5–1,3%) [2]. Als Todesursache werden Rhythmusstörungen, Herzinfarkt und Herzversagen festgestellt. Der prozentuale Anstieg der Mortalität durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen ist zwar geringer als der durch Lungenerkrankungen, aber er ist für die Bevölkerung von größerer Bedeutung, da die kardiovaskuläre die pulmonale Morbidität und Mortalität deutlich übersteigt.

Gegenstand dieser kurzen Übersichtsarbeit ist es, den bisher gewonnenen Erkenntnisstand zu den Befunden und den pathophysiologischen Mechanismen der Feinstaub-assoziierten systemischen Effekte zu umreißen.

Entstehung der systemischen Effekte

In diesem Zusammenhang steht die plakative Frage im Vordergrund: „Was gelangt überhaupt in den Kreislauf“ und beeinträchtigt so die Gesundheit? Die derzeit diskutierten Arbeitshypothesen sind in **Abb. 1** dargestellt. Zum einen sind es lösliche Bestandteile der Partikel – insbesondere spielen Salze von Metallen und die lösliche Fraktion der Organika eine Rolle – die nach Deposition der Feinstaubpartikel im Atemtrakt in Lösung gehen, in das Kreislaufsystem gelangen und sich in niedrigsten Konzentrationen im Serum nachweisen lassen [3–5]. Etliche Studien belegen, dass insbesondere ultrafeine Partikel, die z.T. nur einen Durchmesser von wenigen Nanometern aufweisen, die Luft-Blut-Schranke überwinden können und mit dem Blut in die verschiedensten Organe, wie Leber, Milz, Herz und Gehirn, transportiert werden [6–15]. Zwar ist der Anteil der systemisch verfügbaren Partikel in der Regel gering – weniger als 0,1–1% der im Atemtrakt deponierten Menge – jedoch muss man diesen geringen Anteil in Relation zu der potenziell täglich im Atemtrakt deponierten Partikelanzahl sehen, die im hoch belasteten innerstädtischen Bereich durchaus 10^9 – 10^{10} Partikel/Tag betragen kann. Langzeitstudien über ein halbes Jahr an Ratten zeigten [12], dass der Organismus nach einmaliger Inhalation von radioaktiv markierten Iridium-Partikeln über Clearance-Mechanismen verfügt, die im Untersuchungszeitraum zu einer deutlichen Reduktion der Partikelanzahl in den verschiedenen Organen führten. Eine „Partikelfreiheit“ wird jedoch nicht erreicht (**Abb. 2**). Welche Mechanismen hierbei von Bedeutung sind, ob es organspezifische Unterschiede gibt, und welche Rolle die unterschiedlichen chemisch-physikalischen Partikeleigenschaften dabei spielen, ist noch weitestgehend unklar. Ähnlich offen ist die Frage, auf welche Weise die Partikel Grenzflächen überwinden. Endo- und Transzytose werden auf zellulärer Ebene als Transportmechanismen durch die alveoläre Membran diskutiert, da ultrafeine Partikel membranumschlossen in der Zelle

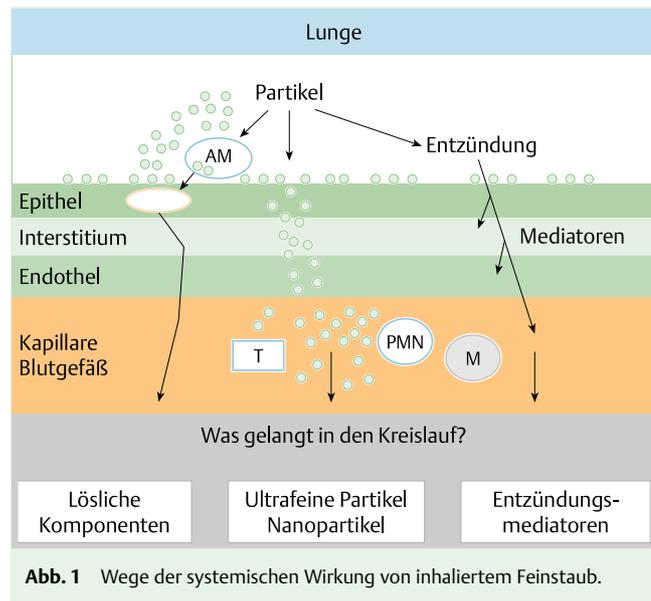


Abb. 1 Wege der systemischen Wirkung von inhaliertem Feinstaub.

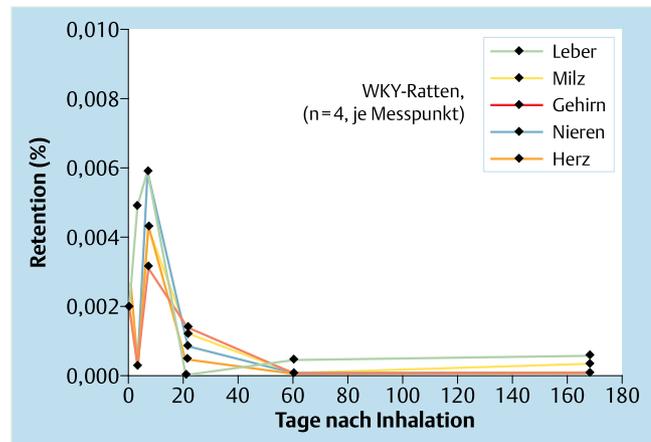


Abb. 2 Retention von Iridium-Partikeln. Relativer Anteil der translozierten ultrafeinen (15 nm) Iridium-Partikel nach einmaliger Inhalation zum Zeitpunkt null. Die relative Retention in den verschiedenen Organen von Ratten ist in Abhängigkeit von der Zeit dargestellt. Die Nutzung radioaktiver Partikel ($^{192}\text{Iridium}$) erlaubt auch in diesem Konzentrationsbereich eine exakte Quantifizierung (modifiziert nach Semmler u. Mitarb., 2004, 29).

nachgewiesen werden können [16]. Jedoch konnten Geiser und Mitarbeiter [17] andererseits bei Ratten zeigen, dass nach Inhalation von ultrafeinen Titandioxidpartikeln etwa 20% der deponierten Partikel im Lungenparenchym nachweisbar sind und dass diese Partikel überwiegend „frei“, d.h. nicht membranumschlossen, im Zytoplasma der Zellen vorliegen. Interessanterweise war die Partikelverteilung in den verschiedenen Lungenkompartimenten – Luftraum, Epithel, Interstitium und Endothel/kapillärer Raum – Volumen-proportional, was einen stochastischen Transportprozess nahe legt. Die Beobachtung, dass die Partikelverteilung am Ende der einstündigen Inhalation und nach 24 Stunden identisch war, zeigt, dass die Translokation der Partikel sehr schnell erfolgt.

Nicht nur partikuläre Bestandteile bzw. Partikel, sondern auch die bei einer lokal im Lungenparenchym induzierten entzündlichen Reaktion freigesetzten Mediatoren werden mit den syste-

Tab. 1 Mit erhöhter Feinstaubexposition assoziierte Befunde

Kardiovaskuläres System
Störung des vegetativen Gleichgewichtes – Stressantwort
Störung der Gefäßmotorik – Vasokonstriktion
Herzrhythmusstörungen
Systemische Entzündungsreaktion
Gerinnungsfördernder Status
Endotheliale Dysfunktion
Progression atherosklerotischer Prozesse
→ Herzinfarkt – Herzversagen
Zentrales Nervensystem
Entzündung/Neurodegeneration

mischen Effekten assoziiert. Neben der direkten Wirkung in der Lunge werden somit Wirkungen durch in die Blutbahn freigesetzte Entzündungsmediatoren sowie durch die in die Blutbahn eingedrungenen ultrafeinen Partikel oder aus Partikeln freigesetzte Substanzen diskutiert.

Kardiovaskuläre Wirkungen

Ein breites Spektrum an Effekten wird mit der Feinstaubexposition assoziiert (● **Tab. 1**). Die zugrunde liegenden pathophysiologischen Mechanismen werden zurzeit erst ansatzweise verstanden und in folgenden Hypothesen zusammengefasst [18–20]:

- Störung des vegetativen Gleichgewichtes durch entzündliche oder Stressreaktionen in der Lunge und/oder rezeptorvermittelte pulmonale Reflexe,
- lokale oder systemische Entzündungsreaktionen und erhöhter oxidativer Stress, die zu einem gerinnungsfördernden Status mit Akutphase-Reaktion, endothelialer Dysfunktion und Verstärkung atherosklerotischer Prozesse führen, sowie
- Beeinflussung der Herzfunktion durch Minderdurchblutung und/oder veränderte Ionenkanalfunktion der Herzzellen, die zur elektrophysiologischen Instabilität und verstärktem Auftreten von Herzrhythmusstörungen führt.

Trotz variabler und zum Teil widersprüchlicher Ergebnisse epidemiologischer und toxikologischer Studien – die vermutlich auf die jeweils unterschiedlichen physikochemischen Eigenschaften des untersuchten Feinstaubes zurückzuführen sind – ergibt sich ein komplexes pathophysiologisches Bild, das in ● **Abb. 3** zusammengefasst ist (modifiziert nach US-EPA 2004, 1). Zu den verschiedenen Aspekten möchte ich exemplarisch einzelne Studien vorstellen.

Störung der vegetativen Balance und der Gefäßmotorik

Die beobachteten Effekte auf die Parameter Herzfrequenz und Herzfrequenzvariabilität sowie Blutdruck sind sehr moderat [18,19,21,1], lassen sich tierexperimentell aber am gesunden wie am kardiovaskulär erkrankten Tier bei Staubkonzentrationen im Spitzenbereich (180 µg/m³ für 24 Std.) nachweisen [22,23]. Allerdings zeigen gesunde und vorgeschädigte Tiere auf den gleichen Expositionsmodus ein unterschiedliches Reaktionsmuster: Gesunde reagieren während der Exposition mit einem Herzfrequenzanstieg und zeigen keine Blutdruckveränderung, während bei kranken Tieren (in der Studie einjährige spontan hypertensive Ratten) eine Reaktionsverzögerung auf den 1.–3. Tag der Erholungsphase erfolgt und neben einem Herzfrequenzanstieg auch ein Blutdruckanstieg nachweisbar ist. Studien unterstützen die Hypothese, dass eine alterierte Endothelial-Gefäßmuskelzell-Interaktion für die gestörte Gefäßmotorik verantwortlich ist [24].

Herzrhythmusstörungen

Bei verschiedenen epidemiologischen Studien wurde eine Assoziation zwischen erhöhter Feinstaubexposition und dem Auftreten von Rhythmusstörungen beobachtet [25,19]. Nadziejko u. Mitarb. [26] führten eine kontrollierte Studie an 18 Monate alten Ratten mit von 8 µg/m³ auf 160–200 µg/m³ konzentriertem Umgebungstaub in Tuxedo, NY, durch. Eine 4-stündige Exposition führte zu einer deutlich erhöhten Inzidenz von Rhythmusstörungen, wobei eine weitere Differenzierung, z. B. auf ventrikuläre Extrasystolen hin, zwar entsprechende Tendenzen, jedoch keine signifikanten Änderungen erbrachte.

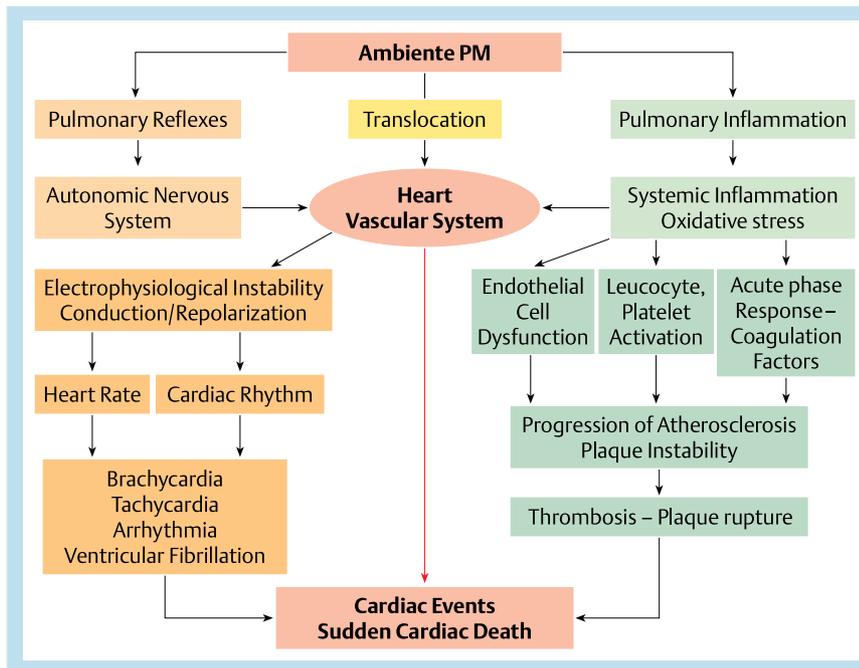


Abb. 3 Mechanismen der Feinstaub-assoziierten kardiovaskulären Wirkung (modifiziert nach US-EPA 2004). Fasst man das derzeitige Verständnis zusammen, so werden die kardiovaskulären Wirkungen nach Feinstaubexposition (i) durch Einfluss auf das autonome Nervensystem, (ii) durch direkte partikuläre Wirkung nach Translokation bzw. Lösung und (iii) durch die inflammatorische Antwort auf systemischer Ebene vermittelt. Elektrophysiologische Instabilität sowie multiple ineinandergreifende Prozesse der endothelialen Dysfunktion und eines entzündungs- und gerinnungsfördernden Status führen letztlich zu dem fatalen kardialen Ereignis.

Die zugrunde liegenden Mechanismen der elektrophysiologischen Instabilität sind sicherlich vielschichtig und wenig verstanden. Studien unterstützen die Annahme einer veränderten Ionenkanalfunktion der Herzzellen. So konnten Graff u. Mitarb. [27] nach 24-stündiger Exposition von Herzmuskelzellen mit Zink eine Abnahme der spontanen Schlagfrequenz sowie Veränderungen in der Genexpression von Gap-junction-, Kalium- und Calcium-Kanal-Proteinen nachweisen. Veränderungen der intrazellulären Calciumkonzentration und eine Abnahme der Kontraktilität wurden an isolierten Herzmuskelzellen nach Exposition mit ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln, Cadmium oder Nickel beobachtet [20]. Ob derartige Prozesse auch in vivo ablaufen, kann beim derzeitigen Wissenstand jedoch nicht beantwortet werden.

Systemische Entzündungsreaktion und gerinnungsfördernder Status

Eine systemische Akutphase-Reaktion (mit Anstieg des C-reaktiven Proteins, des Fibrinogens und u.U. der zirkulierenden Granulozyten) war sowohl in epidemiologischen als auch in toxikologischen Studien wiederholt nachweisbar. Die Hypothese eines Feinstaub-induzierten gerinnungs- und thrombosefördernden Status wird dagegen insbesondere durch toxikologische Untersuchungen gestützt. Bei diesen Untersuchungen lag der Schwerpunkt bisher auf der Wirkung ultrafeiner Partikel, und es konnte gezeigt werden, dass insbesondere positiv geladene Polystyren-Partikel eine thrombosefördernde Wirkung haben [28–33]. Um festzustellen, ob vaskuläre Effekte auch unabhängig von der entzündlichen Reaktion in der Lunge direkt durch ultrafeine Partikel induzierbar sind, untersuchten Khandoga u. Mitarb. [34] die Endothel-Leukozyten- bzw. -Thrombozyten-Interaktion im mikrovaskulären Gefäßbett der Leber nach direkter intraarterieller Applikation von ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln in der Maus. Es wurden prothrombotische Effekte im Sinne einer dosisabhängigen Adhäsion von Thrombozyten – nicht jedoch Leukozyten – auf dem Endothel nachgewiesen, die mit einer endothelialen Fibrindeposition und erhöhten Expression des vWF einhergingen. Verschiedene Marker für inflammatorische Veränderungen waren nicht verändert, jedoch wiesen weiterführende Untersuchungen auf eine Aktivierung von Thrombozyten und einen Anstieg der Fibrinogen-Affinität des Glykoprotein-IIb/IIIa-Rezeptorkomplexes hin. Trotz dieser ersten Einblicke in pathophysiologische Prozesse besteht hier noch erheblicher Forschungsbedarf.

Progression atherosklerotischer Prozess

Die bisher vorgestellten Studien fokussierten sich auf akute Effekte, die zwar die Beeinflussung chronischer Prozesse durch repetitive Expositionen und entsprechende Reaktionen implizieren, diese jedoch nicht nachweisen können. In diesem Zusammenhang sind zwei Studien hervorzuheben, die ihren Fokus auf die Wirkung von Feinstaub bei der Entstehung und Progression atherosklerotischer Prozesse gelegt haben. Der epidemiologische Ansatz von Künzli u. Mitarb. [35] stützt sich auf die Messung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis als Marker für subklinische arteriosklerotische Veränderungen und deren Assoziation zur PM_{2.5}-Belastung bei 800 Probanden aus Los Angeles. Die abgeschätzten Jahresmittelwerte der individuellen PM_{2.5}-Belastung lagen zwischen 5,2 und 26,9 µg/m³. Unter Berücksichtigung von verschiedenen Kovariablen wurde eine durchschnittliche Zunahme der Intima-Media-Dicke um 4% für eine Expositionsdifferenz von 10 µg/m³ PM_{2.5} abgeschätzt. Be-

sonders deutliche Effekte fanden sich bei Älteren, Nichtraucher und Patienten unter Lipid-senkender Medikation; für Frauen über 60 Jahre wurde die stärkste Assoziation gefunden (15,7%, 5,7–26,6%). Diese epidemiologische Studie zu atherosklerotischen Langzeiteffekten von Feinstaub wird durch eine zeitgleich publizierte, tierexperimentelle Studie von Sun u. Mitarb. [24] ergänzt. Diese Gruppe nutzte ein Atherosklerose-Tiermodell, Apolipoprotein-E-defiziente Mäuse, und exponierte die Tiere über ein halbes Jahr – 6 Std. täglich, für 5 Tage pro Woche – mit konzentrierter Umgebungsluft aus Tuxedo, NY. Die mittlere PM_{2.5}-Konzentration betrug 85 µg/m³. Bei normaler Diät wurde in der PM_{2.5}-Gruppe eine nicht-signifikante Zunahme der Fläche atherosklerotischer Plaques in der Aorta beobachtet (19,2% vs. 13,2% in der Kontrolle), bei gleichzeitiger Gabe einer fettreichen Diät wurde der Einfluss des Feinstaubes sehr deutlich und statistisch signifikant (41,6% vs. 26,2% in der Kontrolle). Weitere Untersuchungsendpunkte zeigten eine gestörte Gefäßregulation sowie eine verstärkte entzündliche Reaktion bei erhöhtem oxidativem Stress in den atherosklerotischen Plaques von Feinstaub-exponierten Tieren. Gerade diese Studie, in der die Wirkung der Feinstaubbelastung mit der Identifikation pathophysiologischer Prozesse zusammengebracht wird, zeigt den notwendigen Weg zukünftiger Forschung auf diesem Gebiet.

Wirkungen auf das zentrale Nervensystem

Erste Hinweise auf eine Schädigung des zentralen Nervensystems durch Feinstaub kamen von Calderon-Garciduenas u. Mitarb. [36], die vergleichende Untersuchungen an Gehirnen von Hunden aus Mexico City und weniger belasteten Regionen machten. Endpunkte ihrer Untersuchungen waren u.a. inflammatorische Marker, wie z.B. iNOS und COX2, sowie das Amyloid Precursor Protein und Beta-Amyloide. Bei Tieren aus hochbelasteten Gebieten stellten sie neben entzündlichen auch vermehrte neurodegenerative Veränderungen fest, wie sie bei einer Alzheimer-Erkrankung vorliegen. In einer zweiten Studie [37] wurden entsprechende Endpunkte an autopsisch gewonnenen Gehirnen von Einwohnern aus wenig und aus hochbelasteten Gebieten analysiert. Im Vergleich zum wenig belasteten waren im hoch belasteten Gebiet die COX2-Expression im frontalen Cortex sowie im Hippokampus erhöht und eine vermehrte neuronale und astrozytäre Akkumulation von Beta-Amyloid (Aβ₄₂) nachweisbar. Ähnliche, aber weniger ausgeprägte Veränderungen fanden sich auch im Bulbus olfactorius. Aufgrund ihrer Befunde kamen die Autoren zu dem Schluss, dass bei extremer Umweltbelastung histopathologische Veränderungen nachweisbar sind, wie sie dem Auftreten von senilen Plaques und Neurofibrillenbündeln beim Morbus Alzheimer vorausgehen. Ergänzend zu diesen explorativen Studien möchte ich eine Studie vorstellen, die unter kontrollierten experimentellen Bedingungen durchgeführt wurde. Bei der oben bereits erwähnten Studie zur Progression atherosklerotischer Prozesse in der ApoE-defizienten Maus (Sun 2005, 24) wurde das Gehirn der Tiere im Hinblick auf entzündliche und degenerative Veränderungen von Veronesi u. Mitarb. [38] untersucht. Aufgrund des genetischen Defekts sind bei diesen Tieren per se ein erhöhter oxidativer Stress im Gehirn sowie altersbedingte neuropathologische Veränderungen nachweisbar, so dass sie als Modell für eine besonders susceptible Population anzusehen sind. Die immunhistologische Untersuchung des Gehirns zeigte eine um 29% verminderte Anzahl dopaminergener Neurone in der Substantia nigra und parallel

hierzu eine Zunahme der Astrozyten. Die beobachteten Veränderungen entsprechen denen, die man bei klinischen bzw. experimentellen Modellen für Morbus Parkinson beobachtet, so dass die Autoren zu dem Schluss kommen, dass (i) als sekundäres Zielorgan der Feinstaubbelastung auch das ZNS berücksichtigt werden sollte und (ii) bei gegenüber oxidativem Stress empfindlichen Individuen die Feinstaubbelastung zu neurodegenerativen Prozessen beitragen kann.

Insgesamt gesehen, ist eine Gesundheitsgefährdung des zentralen Nervensystems durch Feinstaub in suszeptiblen Individuen sicherlich noch keineswegs nachgewiesen – neben umfassenden toxikologischen Untersuchungen fehlen epidemiologische Studien zur Unterstützung einer derartigen Hypothese noch vollkommen –, jedoch sind die bisher erhobenen Befunde Anlass genug, entsprechende Studien zu initiieren.

Anmerkung

Der Inhalt dieser Arbeit wurde auf dem 47. Kongress der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Nürnberg, 29. März bis 1. April 2006, im Rahmen des Symposiums „Feinstaub: Gefahr für Lunge und Kreislauf?“ vorgestellt.

Literatur

- 1 United States Environmental Protection Agency. Air quality criteria for particulate matter, Volume I and II. 2004 <http://cfpub.epa.gov/ncea/cfm/partmatt.cfm>
- 2 World Health Organization. Meta-analysis of time-series studies and panel studies of particulate matter (PM) and ozone (O₃). Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, 2004 (document EUR/04/5042688) <http://www.euro.who.int/document/E82792.pdf>
- 3 Campen MJ, Nolan JP, Schladweiler MC et al. Cardiac and thermoregulatory effects of instilled particulate matter-associated transition metals in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. *J Toxicol Environ Health* 2002; 65: 1615–1631
- 4 Gilmour PS, Nyska A, Schladweiler MC et al. Cardiovascular and blood coagulative effects of pulmonary zinc exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 2006; 211: 41–52
- 5 Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD et al. Pulmonary and systemic effects of zinc-containing emission particles in three rat strains: multiple exposure scenarios. *Toxicol Sci* 2002; 70: 73–85
- 6 Chen J, Tan M, Nemmar A et al. Quantification of extrapulmonary translocation of intratracheally-instilled particles in vivo in rats: effect of lipopolysaccharide. *Toxicology* 2006; 222: 195–201
- 7 Elder A, Gelein R, Finkelstein JN et al. Effects of subchronically inhaled carbon black in three species. I. Retention kinetics, lung inflammation, and histopathology. *Toxicol Sci* 2005; 88: 614–629
- 8 Kreyling WG, Semmler M, Erbe F et al. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health* 2002; 65: 1513–1530
- 9 Kreyling WG, Semmler M, Moller W. Dosimetry and toxicology of ultrafine particles. *J Aerosol Med* 2004; 17: 140–152
- 10 Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V et al. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health* 2002; 65: 1531–1543
- 11 Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V et al. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 2004; 16: 437–445
- 12 Semmler M, Seitz J, Erbe F et al. Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal Toxicol* 2004; 16: 453–459
- 13 Takenaka S, Karg E, Roth C et al. Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats. *Environ Health Perspect* 2001; 109: 547–551
- 14 Takenaka S, Karg E, Kreyling WG et al. Fate and toxic effects of inhaled ultrafine cadmium oxide particles in the rat lung. *Inhal Toxicol* 2004; 16: 83–92
- 15 Wiebert P, Sanchez-Crespo A, Falk R et al. No significant translocation of inhaled 35-nm carbon particles to the circulation in humans. *Inhal Toxicol* 2006; 18: 741–747
- 16 Takenaka S, Karg E, Kreyling WG et al. Distribution pattern of inhaled ultrafine gold particles in the rat lung. *Inhal Toxicol* 2006; 18: 733–740
- 17 Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N et al. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 1555–1560
- 18 Kunzli N, Tager IB. Air pollution: from lung to heart. *Swiss Med Wkly* 2005; 135: 697–702
- 19 Peters A. Particulate matter and heart disease: Evidence from epidemiological studies. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005; 207: 477–482
- 20 Schulz H, Harder V, Ibalid-Mulli A et al. Cardiovascular effects of fine and ultrafine particles. *J Aerosol Med* 2005; 18: 1–22
- 21 Schwartz J, Park SK, O'Neill MS et al. Glutathione-S-transferase M1, obesity, statins, and autonomic effects of particles: gene-by-drug-by-environment interaction. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 1529–1533
- 22 Harder V, Gilmour P, Lentner B et al. Cardiovascular responses in unrestrained WKY rats to inhaled ultrafine carbon particles. *Inhal Toxicol* 2005; 17: 29–42
- 23 Harder V, Schladweiler MC, Semmler M et al. Ultrafine carbon particle (UFCP) inhalation affects cardiovascular performance in hypertensive rats (SHR). *Eur Respir J* 2005; 49: 474S
- 24 Sun Q, Wang A, Jin X et al. Long-term air pollution exposure and acceleration of atherosclerosis and vascular inflammation in an animal model. *JAMA* 2005; 294: 303–310
- 25 Henneberger A, Zareba W, Ibalid-Mulli A et al. Repolarization changes induced by air pollution in ischemic heart disease patients. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 440–446
- 26 Nadziejko C, Fang K, Narciso S et al. Effect of particulate and gaseous pollutants on spontaneous arrhythmias in aged rats. *Inhal Toxicol* 2004; 16: 373–80
- 27 Graff DW, Cascio WE, Brackhan JA et al. Metal particulate matter components affect gene expression and beat frequency of neonatal rat ventricular myocytes. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 792–798
- 28 Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH et al. Ultrafine particles affect experimental thrombosis in an in vivo hamster model. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 998–1004
- 29 Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH et al. Size effect of intratracheally instilled particles on pulmonary inflammation and vascular thrombosis. *Toxicol Appl Pharmacol* 2003; 186: 38–45
- 30 Nemmar A, Hoet PH, Dinsdale D et al. Diesel exhaust particles in lung acutely enhance experimental peripheral thrombosis. *Circulation* 2003; 107: 1202–1208
- 31 Nemmar A, Nemery B, Hoet PH et al. Pulmonary inflammation and thrombogenicity caused by diesel particles in hamsters: role of histamine. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1366–1372
- 32 Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH et al. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicol Lett* 2004; 149: 243–253
- 33 Silva VM, Corson N, Elder A et al. The rat ear vein model for investigating in vivo thrombogenicity of ultrafine particles (UFP). *Toxicol Sci* 2005; 85: 983–989
- 34 Khandoga A, Stampfl A, Takenaka S et al. Ultrafine particles exert prothrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo. *Circulation* 2004; 109: 1320–1325
- 35 Kunzli N, Jerrett M, Mack WJ et al. Ambient air pollution and atherosclerosis in Los Angeles. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 201–206
- 36 Calderon-Garciduenas L, Maronpot RR, 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. *Toxicol Pathol* 2003; 31: 524–538
- 37 Calderon-Garciduenas L, Reed W, Maronpot RR et al. Brain inflammation and Alzheimer's-like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol Pathol* 2004; 32: 650–658
- 38 Veronesi B, Makwana O, Pooler M et al. Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles. VII. Degeneration of dopaminergic neurons in Apo E-/- mice. *Inhal Toxicol* 2005; 17: 235–241