

KOMMISSION DER
EUROPÄISCHEN GEMEINSCHAFTEN

COMMISSION DES
COMMUNAUTÉS EUROPÉENNES

UNITED STATES ENVIRONMENTAL
PROTECTION AGENCY

INTERNATIONAL SYMPOSIUM

Environmental health aspects of lead

Die gesundheitlichen Aspekte
der Umweltverschmutzung durch Blei

Les problèmes sanitaires posés par le plomb
présent dans l'environnement

DIE PULMONALE RESORPTION VON BLEISTAUB

SCHLIPKÖTER, H.-W., und POTT, F.

Institutes der Lufthygiene und Silikoseforsch.
an der Universität Düsseldorf
DUSSELDORF, BUNDESREPUBLIK DEUTSCHLAND

Amsterdam, October 2 - 6, 1972

Zusammenfassung:

Die pulmonale und enterale Resorptionsquote von Bleiverbindungen wurde an Ratten untersucht. Als Parameter diente die im Knochen abgelagerte Bleimenge und die Verminderung der ALA-Dehydratase-Aktivität durch Blei. In beiden Versuchsreihen führten die intratracheal mit Blei behandelten Ratten zu den gleichen Nebenergebnissen wie die mit der gleichen Bleidosis intravenös injizierten Tiere. Im Vergleich dazu hatte oral zugeführtes Blei nur eine Wirkung von 5 % bis maximal 10 %.

Aus den Befunden wird geschlossen, daß die Resorption von Bleiverbindungen in der Lunge sehr schnell und daher zu fast 100 % erfolgt, im Darm dagegen wegen der schlechten Löslichkeitsverhältnisse nur zu 5 bis 10 %.

Die Aufnahme von inhaliertem Bleistaub in den Organismus ist ein sehr komplexes Geschehen, das von mehreren Faktoren abhängig ist und vor allem durch folgende vier Vorgänge beeinflusst wird:

1. Invasion,
2. Deposition,
3. Retention,
4. Resorption.

Die Invasion des Bleistaubes der Atemluft in die Lungentiefe hängt von dem aerodynamischen Durchmesser der Staubteilchen ab. Die Wahrscheinlichkeit, daß Bleistaub mit der vielfach wechselnden Richtung des Luftstromes durch die Nase, Trachea und Bronchien in die Endverzweigungen der Luftröhre und in die Alveolen gelangt, ist umso größer je kleiner der aerodynamische Durchmesser der inhalierten Bleipartikel ist. Staubteilchen mit einer Korngröße kleiner als $5 \mu\text{m}$ können bis in die Lungentiefe gelangen. Da in der Atmosphäre fast nur Bleipartikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von kleiner als $1 \text{ bis } 2 \mu\text{m}$ nachweisbar sind (1, 2 und 3), ist der von Kraftfahrzeugen emittierte Bleistaub atembar.

Die Deposition des inhalierten Bleistaubes in den Endbronchien und Alveolen ist ebenfalls Korngrößenabhängig. Die alveoläre Deposition wird bei Teilchen mit einer Korngröße über $0,5 \mu\text{m}$ vorwiegend durch die Sedimentation bewirkt, bei Partikeln mit einem Durchmesser unter $0,5 \mu\text{m}$ ist sie durch die Brown'sche Bewegung bedingt. Die theoretischen Berechnungen und die experimentellen Ergebnisse (4, 5) stimmen in wesentlichen Überein und ergeben folgende Depositionskurve (Abb. 1). Die geringste Deposition erfolgt bei Teilchen um $0,5 \mu\text{m}$; kleinere und größere Partikel werden vermehrt in der Lungentiefe abgelagert. Untersuchungen über die Differenz

das Staubgehaltes zwischen Inspirations- und Expirationsluft an Versuchspersonen haben ergeben, daß die Deposition von Feinstauben in der Lunge durch Atemfrequenz und Atemvolumen beeinflusst wird. Es wurden zahlreiche Untersuchungen zur Bestimmung der Depositionsrates von Bleistaub durchgeführt (6 bis 11). Es ist nicht verwunderlich, daß die Versuchsergebnisse erheblich variieren, nämlich zwischen 27 und 99 % der inhalierten Bleimenge, denn die Korngröße der verwendeten Bleiaerosole war sehr verschieden und die Versuche sind deshalb nicht miteinander vergleichbar. Die alveoläre Deposition ist nur bei genauer Analyse der Korngrößenverteilung bestimmbar bzw. berechenbar. Eine exakte Korngrößenanalyse des Bleistaubes der Großstadtluft ist deshalb dringend erforderlich. Auf Grund der bisher vorliegenden Ergebnisse dürfte die Depositionsrates der Bleiaerosole der Atmosphäre zwischen 40 und 60 % liegen.

Der dritte Vorgang, der die aus den Atemwegen resorbierte Menge eines Staubes beeinflusst, ist die Retention. Als retinierte Menge wird der Staubanteil bezeichnet, der in den nicht mit flimmerepithel ausgekleideten Atemwegen verbleibt, oder der bereits im interstitiellen Gewebe der Lunge abgelagert wurde. Die Größe des retinierten Staubdepots wird durch den Lungenreinigungsmechanismus bestimmt. Die Lungenreinigung erfolgt relativ langsam. Die Halbwertszeit eines inerten Staubes beträgt etwa 30 Tage. Für Bleistaub ist die Retention unbedeutend wegen der raschen Löslichkeit der Bleiverbindungen in der Lunge. Untersuchungen an Ratten, die zusammen mit Brochhaus durchgeführt wurden, haben ergeben, daß der Bleigehalt der Lungen sogar nach intratrachealer Injektion des im Wasser schwerlöslichen Bleioxides schnell absinkt und nach 11 Wochen nur noch 2 % der applizierten Menge beträgt. Die inhalierten und deponierten Bleianteile werden also schneller gelöst als der retinierte Staub eliminiert werden kann.

Die Belastung des Menschen durch die tägliche Bleiinhalation ist aber letztlich von der Resorption der in der Lungentiefe deponierten und retinierten Bleimenge abhängig. In unseren experimentellen Untersuchungen wurde daher das Ausmaß von Bleiverbindungen in zwei verschiedenen Versuchsserien an Ratten bestimmt und mit der enteralen Bleiresorption verglichen. Auslaß war die immer wieder aufgeworfene Frage, inwieweit die mit Autoabgasen inhalierte Bleimenge im Verhältnis zum Bleigehalt der Nahrung von Bedeutung ist. Die Bleistaubexpositionen wurden intratracheal in die Lunge verabreicht; diese Applikationsart ist zwar unphysiologisch, aber es können hierdurch die Einflüsse anderer Vorgänge, besonders der Deposition und Elimination, vermindert und eine bessere Dosierung erreicht werden. Die Resorptionsquoten lassen sich entweder an Hand des Bleigehaltes des Blutes bzw. des Gewebes bestimmen oder durch den Nachweis eines spezifischen Bleieffektes, der dosisabhängig ist.

In einer ersten Versuchsserie haben wir zusammen mit Brochhaus Wistar-Ratten 12 mg Bleibromid oder Bleioxid intratracheal verabreicht. Zur Bestimmung der Bleiresorption wurde der Bleigehalt des Skeletts analysiert. Da sich bei den Bleianalysen der Gesamtskelette von 16 Tieren zeigte, daß die Femura ziemlich konstant 6,8 % Blei enthielten und ihr Bleigehalt somit als repräsentativ für das gesamte Knochengewebe war, wurde bei den weiteren Versuchen die Bleianalyse auf die Femura beschränkt. Die Tiere erhielten zunächst in der ersten Woche 8 x 0,5 mg der entsprechenden Bleiverbindung und nach Untersuchung einiger Tiere wurde den übrigen Ratten weitere 16 x 0,5 mg der Bleiverbindung injiziert und 1 1/2 Wochen nach Abschluß der Behandlung zur Untersuchung getötet. Um das Ausmaß der pulmonalen Bleiresorption bewerten zu können, mußte die 100 % Resorption bestimmt werden. Hierzu erhielten in einer 2. Versuchsgruppe Ratten Bleibromid und Bleioxid i.v. in gleichen Konzentrationen und in gleichen

Infektionsabständen. Schließlich wurde bei einer dritten Versuchsgruppe den Tieren die Bleiverbindung oral zugeführt, und zwar durch Injektion der entsprechenden Bleimengen in den Oesophagus.

Aus den Analyseergebnissen der einzelnen Gruppen geht hervor, daß die Knocheneinbauraten nach intratrachealer Applikation genau so hoch ist wie nach i.v.-Injektion. (Abb. 2). Es muß daraus geschlossen werden, daß die pulmonale Resorption von Bleioxid und Bleibromid nahezu 100 % beträgt. Nach oraler Gabe von Blei werden dagegen nur 2,3 bis 6,8 % der Bleimenge im Knochengewebe eingebaut, voraus sich eine enterale Resorptionsquote von etwa 5 % ergibt. Der geringe Abfall der Bleimenge im Knochengewebe von der 5. bis 6. Woche ist auf eine langsame Mobilisierung des schon deponierten Bleies zurückzuführen. Die in den Knochen deponierten Bleimengen nach Injektion von Bleioxid sind im Vergleich zu Bleibromid etwas geringer, da Bleioxid länger in den Lungen verbleibt.

Zur Ernährung und Bestätigung der gewonnenen Ergebnisse über die nahezu vollständige Bleiresorption in der Lunge wurde eine zweite Versuchsreihe durchgeführt, wobei zum Nachweis der Bleiaufnahme nicht der Bleigehalt des Skeletts verwendet wurde, sondern der Aktivitätsverlust der Delta-Aminolaservulinsäuredehydratase im Blut der Versuchstiere.

Es mußte jedoch zunächst geprüft werden, ob eine Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen der Bleibelastung und der ALA-Dehydratase besteht. Hierzu wurden ansteigende Dosen von Bleibromid Mäusen oral verabreicht. Die folgende Abbildung (Abb. 3) zeigt einen Versuch, bei dem Mäusen durch eine Schlundsonde 1 mg, 2,5 mg und 25 mg Bleibromid appliziert wurden. Jede Versuchsgruppe bestand aus 20 NMRI-Mäusen, denen mehrfach nach der einmaligen Bleiapplikation an verschiedenen Tagen

Blut aus der Schwanzvene zur Bestimmung der ALA-Dehydratase entnommen wurde. Die Ergebnisse lassen erkennen, daß die Aktivität dieses Enzyms mit Zunahme der applizierten Bleimenge abnimmt. Hierbei sind sowohl die Dauer als auch die Stärke des Aktivitätsverlustes umso ausgeprägter vorhanden, je größer die Bleibelastung war. Die ALA-Dehydratase-Aktivität läßt somit einen Rückschluß auf die resorbierte Bleimenge zu.

An einer weiteren Versuchsgruppe wurde die enterale Resorptionsquote an Mäusen bestimmt. Hierzu erhielten die Tiere unterschiedliche Mengen von Bleibromid - entweder oral oder intraperitoneal. Die mehrmalige Bestimmung der ALA-Dehydrataseaktivität nach der einmaligen Bleiexposition ergab, daß eine intraperitoneale Gabe von 250 µg Blei zu einem gleich starken Aktivitätsverlust der ALA-Dehydratase führt wie die orale Verabreichung von 2500 µg. Es kann daraus auf eine enterale Resorptionsquote von 10 % geschlossen werden. Dieser Effekt ist auch nach Verabreichung von geringeren Bleimengen zu erkennen. So entsprechen 100 µg Bleibromid - intraperitoneal injiziert - der Wirkung von 1000 µg Bleibromid oral verabreicht (Abb. 4).

Mit Hilfe dieser Versuchsanordnung wurde schließlich auch die pulmonale Resorptionsquote ermittelt. Wir verwendeten hierzu 105 Wistar-Ratten, von denen je einer Gruppe 1 x Bleibromid intratracheal, oral oder i.v. verabreicht wurde. Als Leerkontrolle diente eine Gruppe, die kein Blei erhielt. Bei dieser Versuchsreihe wurde den Tiergruppen, die Bleibromid oral erhielten, eine 10 x höhere Bleimenge verabreicht, als den Gruppen, denen die Bleiverbindung i.v. oder intratracheal injiziert wurde. So wurde eine orale Gabe von 2500 µg Bleibromid mit einer intratrachealen oder i.v. Bleisufuhr von 250 µg verglichen. Aus der Abbildung 5 ist zu erkennen, daß der Aktivitätsverlust der ALA-Dehydratase nach einer oralen Verabreichung von 2500 µg Bleibromid geringer ist

als nach i.v. Injektion des 10. Teils dieser Bleiverbindung. Wir schließen daraus auf eine enterale Bleiresorptionsquote von weniger als 10 % der oral angebotenen Bleimenge. Dieser Befund bestätigt somit die Ergebnisse der ersten Versuchsreihe, bei denen durch den Bleigehalt des Skeletts eine etwa 5 % enterale Resorption bestimmt wurde. Auffallend ist jedoch, daß der Einfluß von 250 µg Bleibromid auf die Aktivität der ALA-Dehydratase nach intratrachealer Applikation ausgeprägter ist als nach i.v. Verabreichung. Das Ansteigen der ALA-Dehydrataseaktivität zur Norm ist im Vergleich zu den i.v. und oral behandelten Versuchsgruppen deutlich verzögert. Die biologische Wirkung einer intratrachealen verabreichten Bleiverbindung ist noch ausgeprägter bei Verwendung einer höheren Bleibromidmenge (Abb. 6). Nach einer einmaligen i.v. Injektion von 500 µg ist der Aktivitätsverlust der ALA-Dehydratase signifikant geringer als nach intratrachealer Applikation der gleichen Bleibromidmenge. Der Unterschied ist besonders eindrucksvoll am 7. Tag nach der Bleiexposition. Dieser Versuch weist aber auch daraufhin, daß der Aktivitätsverlust nach oraler Gabe trotz einer 10fachen höheren Bleibromidmenge geringer ist als nach i.v. Verabreichung.

Diese an Mäusen und Ratten durchgeführte Versuchsreihe bestätigt die Ergebnisse der anfangs beschriebenen Versuche, bei denen die Bleiresorptionsquote durch Bestimmung der Bleimenge im Knochen erhoben worden ist. Die Bestimmungen der ALA-Dehydrataseaktivität, die einen wichtigen Indikator für die Bleiwirkung darstellt, führen zu dem Schluss, daß oral aufgenommenes Blei zu weniger als 10 % resorbiert wird. Vor allem aber zeigen die Ergebnisse besonders deutlich, daß die pulmonale Bleiresorption vollständig sein muß. Daraus läßt sich folgern, daß die Deposition einer bestimmten Bleimenge in der Lunge eine mindestens ebenso starke biologische Wirkung verursachen kann wie eine 10fach höhere orale Bleigabe. Diese Unterschiede erklären wir uns durch zwei Faktoren, nämlich 1. dadurch, daß die Löslichkeitsbedingungen im alkalischen Milieu für die verschiedenen Bleiverbindungen wesentlich ungünstiger sind als in dem Säuremilieu.

der die Atemwege bedeckt und 2. dadurch, daß die Resorption durch Fibrinose mit Diffusion bei der großen alveolären Oberfläche und intensiver Durchblutung sehr erleichtert wird. Auffällig ist weiterhin der Befund, daß das intratracheal zugeführte Blei in unserem Experiment länger wirkt als das i.v. injizierte, und zwar bei gleicher Dosierung. Zur Erklärung kann die Annahme dienen, daß es nach i.v. Injektion zu einer schnelleren Ausscheidung oder Ablagerung des Bleies in den Depots kommt, während Bleibromid, das intratracheal verabreicht wurde, leicht verzögert ins Blut übertritt und deshalb über einen längeren Zeitraum biologisch aktiv ist.

Die dargestellten Versuche über die enterale und pulmonale Resorption von Blei haben übereinstimmend gezeigt, daß die Aufnahme der in der Lunge deponierten bzw. retinierten Bleimenge vollständig erfolgt und daß die Belastung der Lunge durch inhaliertes Blei eine besonders große biologische Wirkung besitzt.

Literatur

- 1) ROBINSON, E. and F.L. LUDWIG: Particle size distribution of urban lead aerosols. J. Air Poll. Contr. Ass., 17 (1967), 664-669.
- 2) DAINES, R.H., H. NOTTO and D.M. CHILKO: Atmospheric lead: Its relationship to traffic volume and proximity to highways. Environ. Sci. Technol., 4 (1970), 318-323.
- 3) INFELD, E. et al.: Bericht der eidgenössischen Bleibenzinkommission an den Bundesrat über ihre Tätigkeit im Zeitraum 1947-1960. Mitt. Lebensmittelunters. u. Hyg., 52 (1960), 135-244.
- 4) FINDEISEN, W.: Über das Absetzen kleiner, in der Luft suspendierter Teilchen in der menschlichen Lunge bei der Atmung. Pflügers Arch. Physiol., 236 (1935), 367-379.
- 5) WALKENHORST, W.: Grundlagen der Deposition kleiner Teilchen im Bronchial- und Alveolarraum. Med. Klin., 66 (1971), 303-307.
- 6) KEHOE, R.A.: Metabolism of lead under abnormal conditions. Arch. Environ. Health, 8 (1964), 235-243.
- 7) INFELD, E. et al.: Bericht der eidgenössischen Bleibenzinkommission an den Bundesrat über ihre Tätigkeit im Zeitraum 1947-1960.
- 8) MEHANI, S.: Lead retention by the lungs of lead exposed workers. Ann. Occup. Hyg., 9 (1966), 165-171.
- 9) KURSH, J.B. and T.T. MERCER: Measurement of ^{212}Pb loss rate from human lungs. J. Appl. Physiol., 28 (1970), 268-274.
- 10) BOOKER, D.V., A.C. CHAMBERAIN and A.N.B. STOTT: Uptake of radioactive lead following inhalation and injection. Br. J. Radiol., 42 (1969), 457-466.
- 11) KOZAKI, E.: Method for studies on inhaled particles in human respiratory system and retention of lead fume. Ind. Health, 4 (1966), 118-128.
- 12) POTT, F. und A. BROCKHAUS: Vergleich der enteralen und pulmonalen Resorptionsquote von Bleiverbindungen. Zbl. Bakt. Abt. I, Orig., Reihe B, 155 (1971), 1-17.

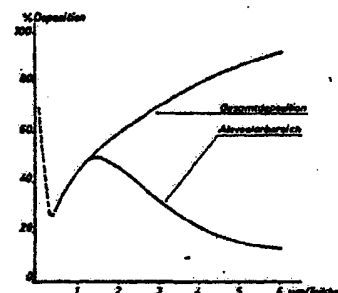
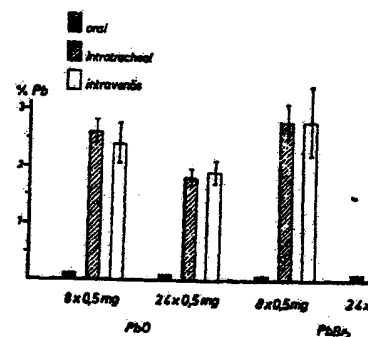


Abb. 1 Depositionskurve. Abhängigkeit der % Deposition vom aerodynamischen Durchmesser der Partikel.



Bleigehalt der Femura von Ratten von der Applikationsart (Angabe d. Dosis) in % der als PbO oder PbBr_2 gegeben.

ALA-D-Bestimmung nach
oralen Gabe von Bleibromid

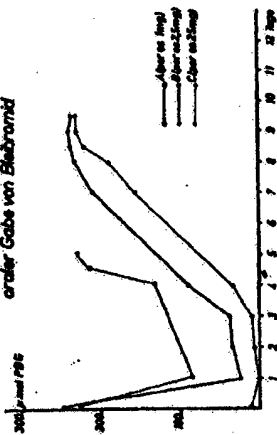


Abb. 3 ALA-Dehydrataseaktivität nach oraler Gabe von unterschiedlichen Bleibromiddosen (NMRI-Mäuse)

ALA-D-Bestimmung nach oraler Gabe
und i.p. Injektion von Bleibromid

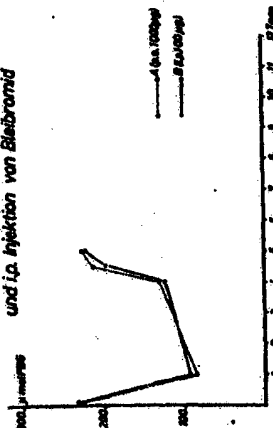


Abb. 4 ALA-Dehydrataseaktivität im Blut der Mäuse in Abhängigkeit von der Applikationsart

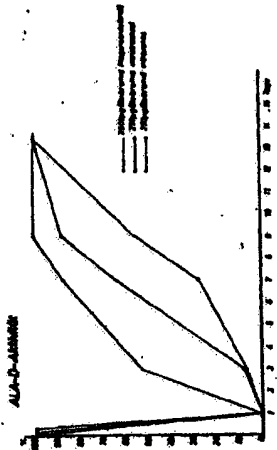


Abb. 5 Aktivitätsverlust der ALA-Dehydratase im Blut der Ratte nach intratrachealer, intravenöser und oraler Gabe von Bleibromid (Angabe des Aktivitätsverlustes in % der Normalwerte)

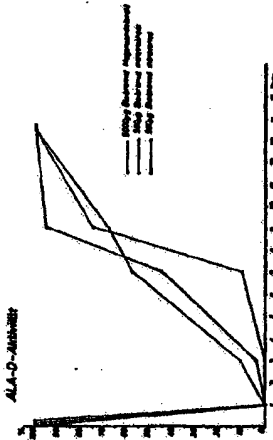


Abb. 6 Aktivitätsverlust der ALA-Dehydratase im Blut der Ratte in Abhängigkeit von der Applikationsart (Angabe des Aktivitätsverlustes in % der Normalwerte)