

Teil 2: Wirkung

Wirkung von Ozon auf den Menschen

H. Kappus
Virchow-Klinikum, Berlin

Einleitung

Ozon ist ein oxidatives Reizgas, das schon in niedrigen Konzentrationen auf Augen, Nase, Rachenraum und Lunge einwirkt. Aufgrund seiner relativ geringen Wasserlöslichkeit dringt es in tiefere Abschnitte der Lunge ein als andere Reizgase. Lange Zeit wurde Ozon nur aufgrund dieser Reizeffekte beurteilt, obwohl bereits 1973 die „MAK-Kommission“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft funktionelle und strukturelle Lungenveränderungen bei Tieren als Basis für die Begründung des MAK-Wertes herausgestellt hat [1]. Die Wirkungsschwelle für die Reizeffekte von Ozon liegt ungefähr bei 100 ppb (0,2 mg/m³), dem bisher gültigen MAK-Wert. Effekte auf die Lungenfunktion wurden früher erst bei höheren Konzentrationen beobachtet. Allerdings wurden bei diesen alten Untersuchungen nur relativ kurze Expositionszeiten gewählt (bis zu zwei Stunden). Im folgenden werden neuere Untersuchungen am Menschen dargestellt, bei denen zum Teil niedrigere Ozonkonzentrationen, dafür aber eine längere Expositionszeit, gewählt wurden. Außerdem wird auf die Toxikokinetik, die Gentoxizität und eine mögliche Kanzerogenität von Ozon eingegangen. Auch der Mechanismus der Ozonwirkung wird ausführlich dargestellt. Diese Zusammenfassung beschränkt sich im wesentlichen auf Untersuchungen am

Menschen bzw. auf solche Studien, die von unmittelbarer Relevanz für den Menschen sind. Für das Studium von weiteren Ozonwirkungen, vor allem Tierversuche dazu, sei auf die soeben veröffentlichte „MAK-Begründung“ verwiesen [2].

Toxikokinetik

Die Aufnahme von Ozon in die Lunge hängt von der angebotenen Konzentration ab. Bei normaler Atmung liegt die Absorption bei etwa 40 bis 50 % [3]. Wenn Ozon direkt am Ort der Wirkung (Übergang zwischen Bronchiolen und Alveolen) appliziert wird, werden bis über 90 % absorbiert [4, 5]. Die „effektive Dosis“ für diesen Lungenabschnitt ist sehr stark abhängig vom Atemvolumen [6]. Auch in der Nasenschleimhaut wird Ozon sehr stark absorbiert [7]. Im Gegensatz dazu wird Sauerstoff, der aus ¹⁸O₃ stammte, im Blut nur in äußerst geringen Konzentrationen gefunden. Dies beruht auf der hohen Reaktivität von Ozon mit dem Lungengewebe (siehe Wirkungsmechanismus). Sauerstoff, der aus ¹⁸O₃ stammte, akkumulierte in der Lunge und hatte dort eine Halbwertszeit von ungefähr sechs Stunden (Mäuse) [8]. Ratten, die in Ruhe ozon-exponiert waren, zeigten nur etwa 1/5 der ¹⁸O-Konzentration in der Lungenspül-

Wirkung von Ozon auf den Menschen

flüssigkeit im Vergleich zu körperlich aktiven männlichen Probanden [7]. Dies zeigt eindeutig, daß das Atemvolumen die „effektive Dosis“ in der Lunge bestimmt. Daneben sind für diese Unterschiede möglicherweise auch Unterschiede in der Atemphysiologie verantwortlich.

Die Toxizität von Ozon wurde bisher allgemein durch die Haber'sche Regel (Effekt = Konzentration · Zeit) ausreichend beschrieben. In letzter Zeit wurde dieser Zusammenhang jedoch in Frage gestellt [9 - 11]. Neben dem Atemvolumen (in vielen Versuchen konstant) hängt die Toxizität von Ozon auch ganz entscheidend von der Aufnahmeeffizienz des einzelnen Abschnittes im Atemtrakt ab [12 - 14]. Diese wird wiederum durch den toxischen Effekt selbst beeinflusst [15], der einer Adaptation unterliegt [16, 17]. Neuere mathematische Modelle versuchen, die bekannten Daten zu verarbeiten und die „effektive Dosis“ am Wirkort mit der tatsächlich beobachteten Wirkung zu korrelieren. Diese Modelle sind bisher aber nicht entsprechend validiert [18, 19].

Die Problematik von Dosis-Wirkungs-Beziehungen ist nicht nur dadurch erschwert, daß die „effektive Dosis“ nicht mit letzter Sicherheit kalkulierbar ist, sondern auch deshalb, weil die einzelnen beobachteten toxischen Effekte nicht alle

auf identischen Mechanismen beruhen. Es gibt z.B. Hinweise darauf, daß die akuten Effekte in der Lunge durch die direkte Reaktion von Ozon zustande kommen, während subakute, subchronische und chronische Effekte durch Sekundärreaktionen wie z.B. Entzündungsphänomene verursacht werden. Dies ist auch der Grund, warum bisher keine eindeutige Aussage bezüglich eines „no-effect-levels“ für Ozon möglich ist.

Wirkungen auf die Nase

Bei Exposition von gesunden Probanden gegenüber Ozonkonzentrationen im Bereich von 400 bis 500 ppb können in der Nasenspülflüssigkeit schon nach zwei Stunden Proteine, Entzündungszellen und Entzündungsmediatoren nachgewiesen werden. Auch 18 Stunden nach Exposition waren diese Effekte noch nicht auf die Ausgangswerte zurückgegangen [20, 21]. Die Zusammensetzung der Nasenspülflüssigkeit unterschied sich im Prinzip nicht von der der Lungenspülflüssigkeit (siehe Seite 47) [22, 23]. Im unteren Konzentrationsbereich von 120 bis 240 ppb waren solche Effekte nur noch bei Asthmapatienten zu beobachten [24]. Bei diesen Probanden zeigte sich jedoch kein Anstieg von Entzündungszellen bzw. -Mediatoren in der Lungenspülflüssigkeit.

Wirkungen auf die Lunge

Erst in den letzten Jahren wurden akute Expositionsstudien mit gesunden Probanden durchgeführt, bei denen die Expositionszeit länger als zwei Stunden dauerte. In Kammerversuchen, entweder mit oder ohne körperliche Aktivität, wurden konzentrationsabhängig Veränderungen der Atemfunktionen beobachtet, die bis herunter in einen Konzentrationsbereich von 80 ppb noch signifikant waren. Bei 6,6-Stunden-Exposition mit mäßiger körperlicher Aktivität waren noch bei 80 ppb das forcierte expiratorische Volumen, gemessen in einer Sekunde (FEV_1), die forcierte Vitalkapazität (FVC) und die expiratorische „flow rate“ (FEF) vermindert (siehe Tabelle 1 auf Seite 56).

Bis herunter auf 120 ppb war auch die sportliche Leistung verringert. Die Reaktivität gegenüber Substanzen mit bronchokonstriktorischer Wirkung nahm zu bis hinunter zu einer Konzentration von 80 ppb Ozon. Im Gegensatz dazu wurde ein Anstieg der Atemwegsp permeabilität erst bei höheren Konzentrationen beobachtet (siehe Tabelle 1). Die Freisetzung von Entzündungsmediatoren und Entzündungszellen in die bronchioalveoläre Flüssigkeit („Lavage“) konnte ebenfalls bis in einen Konzentrationsbereich von 80 ppb Ozon bei 6,6-Stunden-Exposition signifikant erhöht gemessen

werden (siehe Tabelle 1). Eine verstärkte tracheobronchiale Clearance von Partikeln aus der Lunge wurde bis hinunter auf 200 ppb Ozon gemessen. Niedrigere Konzentrationen wurden nicht eingesetzt (siehe Tabelle 1).

Es gibt praktisch keine Präferenz der Effekte auf die Lunge für Raucher, ältere Erwachsene, Asthmapatienten und Patienten mit Lungenerkrankungen. Die einzige Ausnahme sind Patienten mit allergischer Rhinitis, die eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Ozon bezüglich der Lungenfunktionsänderungen haben. Raucher, die sechs Monate das Rauchen eingestellt hatten, waren weniger empfindlich gegenüber den Lungenfunktionsänderungen von Ozon. Frauen scheinen etwas empfindlicher gegenüber den ozonbedingten Lungenfunktionsänderungen zu sein [25 - 28].

Die Lungenfunktionsänderungen werden allgemein als reversibel angesehen [25, 29].

Die in der Lungenspülflüssigkeit gemessenen Cyclooxygenase-Produkte stammen nicht aus Entzündungszellen (untersucht wurden Neutrophile), sondern wahrscheinlich aus den Lungenepithelzellen. Dies konnte in vitro an Epithelzellen aus Rindertrachea und humanen Epithelzellen aus der Lunge simuliert werden [25]. Ausgeschlossen werden konnte auch,

Wirkung von Ozon auf den Menschen

daß Thromboxan für die ozoninduzierten Lungenfunktionsänderungen verantwortlich ist, obwohl Thromboxan B₂ nach Ozonexposition in der Lungenspülflüssigkeit nachgewiesen werden konnte. Außerdem wurden noch Anstiege von Proteinen, z.B. Albumin, IgE, Fibronectin, Gerinnungsfaktoren, Plasminogenaktivator, Leukotriene, Interleukine, Substanz P und Complement, signifikant erhöht nachgewiesen, die z.T. auch noch 18 Stunden nach Exposition erhöht waren [25, 30, 31].

Der Mechanismus der Lungenfunktionsänderungen durch Ozon ist nicht geklärt. Es zeigte sich, daß kein Zusammenhang zwischen Bronchokonstriktion und Ozonwirkungen auf die Lunge besteht. Bestimmte Parameter, wie z.B. die Abnahme des Atemwegswiderstands, sprechen für einen parasympathomimetischen Mechanismus, während andere, wie z.B. die forcierte Vitalkapazität, nicht damit korrelieren. Ebenfalls besteht kein Zusammenhang zwischen der Veränderung der Lungenfunktionen und β -adrenergen Mechanismen. Andererseits konnten einige der Lungenfunktionsänderungen beim Menschen mit Indometacin gehemmt werden. Dies spricht für eine Beteiligung von Cyclooxygenase-Produkten. Ein Anstieg von Prostaglandin E₂, F_{2A}, 6-Keto-F_{1A} wurde nach Exposition von Probanden in der Lungenspülflüssigkeit gefunden. Von einigen dieser Cyclo-

oxygenase-Metaboliten ist bekannt, daß sie afferente Neuronen in der Lunge stimulieren [25, 31].

Über strukturelle und morphologische Veränderungen bei akuter Exposition gegenüber Ozon in der Lunge ist beim Menschen im Gegensatz zum Tier nichts bekannt.

Die Adaptation funktioneller Veränderungen ist gut belegt [25]. Bei wiederholter täglicher Exposition gegenüber niedrigen Ozonkonzentrationen ist die Wirkung am zweiten Tag am stärksten, nimmt dann ab bis zum fünften Tag, an dem praktisch keine Effekte mehr meßbar sind. Ob auch die anderen Veränderungen in der Lunge beim Menschen dieser Adaptation unterliegen, ist bisher nicht eindeutig geklärt.

Wirkungen auf andere Organe

Hierzu liegen keine Untersuchungen am Menschen vor. Lediglich Effekte auf das Immunsystem sind beim Menschen bekannt: Zum Beispiel war die Aktivität von T-Zellen *in vitro* nach *in-vivo*-Exposition gegenüber Ozon vermindert [32]. Nach Exposition von gesunden Probanden gegenüber 80 ppb Ozon über 6,6 Stunden war u.a. auch die Phagozytose-Aktivität der alveolären Makrophagen in der Lungenspülflüssigkeit bei *in-vitro*-Unter-

suchungen signifikant vermindert [33]. Bezüglich der Tierversuch- und der **In-vitro**-Ergebnisse zur Immuntoxizität siehe [2, 35, 36].

Tierversuche zeigten, daß erst bei relativ hohen Konzentrationen (> 500 ppb) Effekte auf andere Organe als Augen und Atemwege auftreten. Es wird allgemein angenommen, daß diese auf Sekundärreaktionen beruhen, z.B. durch Freisetzung von Mediatoren aus der Lunge in den Blutkreislauf [2]. Deshalb kann man davon ausgehen, daß bei den sehr viel niedrigeren Konzentrationen, denen Arbeiter ausgesetzt sind, Effekte auf andere Organe nicht auftreten. Dies kann auch aus den kinetischen Daten, die beim Menschen gewonnen wurden, abgeleitet werden (siehe „Toxikokinetik“ und „Wirkungsmechanismus“).

Gentoxizität

Ozon hat eindeutig ein gentoxisches Potential. Die Reaktion mit isolierter DNS und RNS ist lange bekannt. Angriffspunkte sind vor allem die Basen Thymin und Guanin. Sowohl Einzel- als auch Doppelstrangbrüche treten auf. Die entsprechenden Reaktionsprodukte sind bisher nicht identifiziert worden. Ozon ist in fast allen bekannten **in-vitro**-Testsystemen mutagen (siehe Tabelle 2 auf Seite 58 f.). Negative Ergebnisse beruhen

entweder auf der Verwendung eines unempfindlichen Stammes oder zu niedriger Ozonkonzentrationen bzw. Mißachtung der hohen Reaktivität von Ozon (z.B. Begasung von Puffer). Auch in Pflanzenzellen (nicht in Tabelle 2 aufgeführt) hat Ozon gentoxische Eigenschaften [37]. In verschiedenen Säugerzellsystemen, einschließlich menschlicher Zellen, zeigte Ozon gentoxische Eigenschaften, wenn die Exposition der Zellen **in vitro** stattfand (siehe Tabelle 2). Einzelne negative Ergebnisse sind nicht interpretierbar und beruhen wahrscheinlich auf experimentellen Unzulänglichkeiten und nicht auf einer besonderen Resistenz der untersuchten Zellen gegenüber Ozon.

Auch nach Exposition von Tieren **in vivo** ist ein gentoxisches Potential von Ozon nachweisbar (siehe Tabelle 3 auf Seite 60 f.). Allerdings überwiegen hier die negativen Befunde, obwohl zum Teil sehr hohe Konzentrationen eingesetzt wurden. Bemerkenswert ist vor allem der negative Befund bei Knochenmarkszellen. Die positiven Befunde bei Chromosomen- und Chromatid-Veränderungen in peripheren Lymphozyten und in Alveolar-Makrophagen müssen in Zukunft noch in Abhängigkeit von der Ozonkonzentration untersucht werden.

Die **in-vivo**-Befunde beim Menschen (Tabelle 3) sind bisher nicht zu inter-

Wirkung von Ozon auf den Menschen

pretieren, da nach Exposition gegenüber Ozon in Lymphozyten sowohl negative als auch positive Ergebnisse erhoben wurden.

Die *in-vitro*-Gentoxizität von Ozon läßt sich nicht ohne weiteres auf die *in-vivo*-Situation übertragen, da Ozon selbst die entsprechenden „Targets“ nicht erreicht. Vor allem fehlen *in-vivo*-Studien mit klarer Konzentrations-Wirkungs-Beziehung. Für die gentoxischen Wirkungen von Ozon kommen jedoch als auslösende Agentien auch seine Reaktionsprodukte mit Zellbestandteilen wie z.B. Aldehyde in Frage [37].

Kanzerogenität

Naturgemäß liegen hierzu nur Tierversuche vor.

Neben den gentoxischen Wirkungen (siehe oben) hat Ozon auch eindeutig transformierende Eigenschaften. Dies wurde *in vitro* sowohl in primären Hamsterembryozellen als auch in Mäusefibroblasten und in primären Epithelzellen aus Rattentrachea nachgewiesen [38 - 40]. Nach Inhalation von bis zu 1200 ppb, 6 h/d, 5 d/w, bis zu vier Wochen konnten die transformierenden Eigenschaften von Ozon *in vivo* an Epithelzellen der Rattentrachea aber nicht reproduziert werden [40].

Es liegen mehrere Studien zur Frage einer kanzerogenen Wirkung von Ozon vor [25, 37, 41, 42]. Die älteren Studien, die alle mit Ozonkonzentrationen über 1000 ppm durchgeführt wurden, sind nach Ansicht der Experten nicht „lege artis“ vorgenommen worden.

Bei sechsmonatiger Exposition gegenüber über 310 ppb bzw. 500 ppb Ozon von Mäusen (A/J-Stamm) wurden vermehrt Lungenadenome beobachtet [43]. Diese Untersuchungen wurden von Last et al. [44] bei Exposition gegenüber 800 ppb, aber nicht gegenüber 400 ppb, über 18 Wochen bestätigt. In dem Mäusestamm Swiss-Webster ergab sich keine erhöhte Inzidenz von Lungenadenomen.

Andererseits wurde gezeigt, daß Ozon eine co-kanzerogene Wirkung hat, die abhängig ist vom Dosierungsschema [42]: Die Tatsache, daß Ozon einmal die Tumorausbeute von bekannten Kanzerogenen steigert, ein anderes Mal senkt, wurde damit erklärt, daß Ozon u.a. proliferationsfördernde Eigenschaften hat, in höheren Konzentrationen aber zytotoxisch ist.

In einer neueren Studie an Ratten, die sechs Monate lang gegenüber 200 ppb Ozon exponiert waren (6h/d; 5d/w), wurde ein Anstieg der Tumorzinzidenz in der Lunge von 0,9 % (historische Kontrolle) auf 6 % beschrieben [45]. Diese

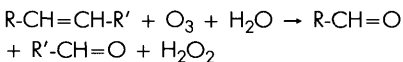
Studie ist jedoch nicht bewertbar, da keine Kontrollgruppe parallel mitgeführt wurde.

In der vor kurzem durchgeführten NTP-Studie ergaben sich bei Mäusen eindeutig erhöhte Zahlen von Adenomen und Karzinomen in der Lunge (Tabelle 4, siehe Seite 62). Bei Ratten war die Tumorzinzidenz nicht erhöht, es traten jedoch wie bei den Mäusen Metaplasien der Atemwege auf (Tabelle 4). Unter 500 ppb Ozon (120 ppb untersucht) war auch bei Mäusen die Tumorrage nicht erhöht (Tabelle 4).

Bei einem parallel laufenden Versuch auf co-karzerogene Effekte mit dem Lungenkanzerogen NNK zeigte sich bei Ratten keine Zunahme der NNK-induzierten Tumoren in der Lunge [46, 47].

Wirkungsmechanismus

Ozon ist ein sehr reaktionsfreudiges Molekül, das zahlreiche Biomoleküle oxidieren kann. Der Angriff an olefinischen Strukturen verläuft nach folgender Summenreaktion [48]:



Bei der Reaktion von Ozon mit Elektronen-Donatoren wie z.B. Gluta-

thion läuft folgende Summenreaktion ab:



Bei beiden Reaktionen entstehen also reaktive Sauerstoff- und Aldehyd-Verbindungen, die für eine Toxizität in Frage kommen. Das gebildete Wasserstoffperoxid wird für die Lipidperoxidation verantwortlich gemacht. Das Hydroxyl-Radikal könnte z.B. mit DNS reagieren, wobei Strangbrüche und Basen-Oxidationsprodukte auftreten [49]. In vitro wurden nach Ozon-Inkubation von DNS Thymin-Glykol, 8-Hydroxy-Desoxy-guanosin und Hydroxymethyluracil identifiziert [50]. Auch in vivo wurden Radikale nachgewiesen [51], die aber noch nicht identifiziert werden konnten. Welche der genannten reaktiven Spezies für die Proteinveränderungen verantwortlich ist, ist noch nicht ganz geklärt. In Lösungen reagieren vor allem die Aminosäuren Cystein, Methionin, Tyrosin, Tryptophan und Histidin mit Ozon [48, 52].

Daß Ozon in Zellen über einen „oxidativen Stress“ wirkt [53], kann aus der Tatsache abgeleitet werden, daß viele toxische Effekte von Ozon durch Antioxidantien wie z.B. Vitamin E und durch Desferal, ein Eisenchelator, der auch die Lipidperoxidation in vivo hemmt, aufgehoben werden können [54 - 56]. Darüber hinaus werden

Wirkung von Ozon auf den Menschen

in vitro und in vivo zahlreiche Enzyme durch Ozonexposition induziert, die zu den sogenannten Schutzmechanismen gegen „oxidativen Stress“ gehören wie z.B. Superoxid-Dismutase, Glutathionperoxidase, Glutathionreductase, Katalase sowie Glutathion [57, 58]. Daneben werden auch Phospholipasen und andere Faktoren, die bei einer Lipidperoxidation induziert werden, aktiviert [59]. Entscheidend für eine Enzyminduktion durch Ozon ist immer die eingesetzte Konzentration, da bei höheren Konzentrationen die Toxizität im Vordergrund steht.

Aufgrund der Vielzahl der Zwischenprodukte bei der Reaktion von Ozon mit Zellen ist es praktisch unmöglich, den jeweiligen toxischen Mechanismus einem bestimmten Reaktionsweg zuzuordnen. Man muß davon ausgehen, daß die einzelnen Reaktionswege sehr stark abhängig sind von der angebotenen Ozonkonzentration und von der Art der Exposition (kontinuierlich gegenüber intermittierend). Viele allgemein übliche Meßparameter für eine Ozontoxizität sind die Folge von Sekundärreaktionen wie z.B. der Übertritt von Plasmabestandteilen in die Lunge nach Zerstörung der entsprechenden Membranabschnitte. Man muß auch davon ausgehen, daß Ozon selbst die Zellmembran nicht passieren kann, sondern daß es bereits auf der Zelloberfläche abreagiert. Welches

der entstehenden Reaktionsprodukte in der Lage ist, in die Zelle einzudringen und eventuell bis zum Zellkern zu wandern, ist unklar.

Der stöchiometrische Anfall von Wasserstoffperoxid und die Bildung von reaktiven Aldehyden und Ketonen können jedoch verschiedene intrazelluläre Effekte, einschließlich der Gentoxizität, erklären.

Risikoabschätzung

Die Untersuchungen am Menschen alleine reichen für eine Risikoabschätzung nicht aus, da wie oben dargestellt, ausschließlich Expositionen mit kurzer Zeitdauer durchgeführt wurden. Obwohl einige Untersuchungen fast ideal den Bedingungen am Arbeitsplatz entsprechen, kann aufgrund des komplexen Wirkungsmechanismus von Ozon nicht unmittelbar auf Langzeitexposition extrapoliert werden. Zumindest zeigen die Kurzzeitversuche, daß eine Exposition gegenüber 80 ppb Ozon über 6,6 Stunden objektivierbare Effekte auf die Lunge hat. In der Regel werden Lungenfunktionsänderungen in der Größenordnung von 10 bis 15 Prozent als nicht gravierend angesehen, die Permeabilitätsänderung mit Freisetzung von Entzündungszellen und Entzündungsmediatoren können aber nicht nach diesem Prinzip be-

wertet werden. Dies gilt vor allem im Zusammenhang mit einer Langzeitexposition, wobei nicht klar ist, ob die Lunge sich mit der Zeit komplett adaptiert. Aufgrund des Wirkungsmechanismus und vieler Tierversuche kann man jedoch davon ausgehen, daß mit zunehmender Expositionszeit eine zunehmende Adaptation stattfindet, z.B. durch Induktion von Schutzmechanismen (siehe „Wirkungsmechanismus“ und [60]). Dies gilt allerdings nur im unteren Konzentrationsbereich.

Im Tierversuch werden bei Langzeitexposition bei höheren Konzentrationen im Atemtrakt Degeneration, Hyperplasie, Metaplasie, fibröse Veränderungen u.a. beobachtet [2, 61]. Bei diesen Effekten gibt es bisher auch im Tierversuch keinen vernünftig begründbaren „No-effect-level“ (NOEL). Neuere Untersuchungen haben sich bei der Ableitung eines NOEL auf einen sehr empfindlichen Parameter, den „cumulative labeling index“ konzentriert. Dieser Parameter wurde sowohl im Nasenepithel [62] als auch im Lungengewebe [63] eingesetzt. Nach Ozonexpositionen ergab sich, daß dieser Parameter sowohl von der Ozonkonzentration als auch von der Expositionszeit abhing. Für die Nase ergab sich ein NOEL von 1440 ppb · Stunde, während für einzelne Abschnitte der Lunge bei diesem Wert noch ein signifikanter Effekt zu beobachten war. Unter

der Voraussetzung, daß der Mensch ähnlich empfindlich ist wie die hier untersuchte Ratte, zeigen diese Versuche, daß bei acht Stunden Exposition bei 180 ppb noch mit Effekten auf die Lunge, aber nicht auf die Nase zu rechnen ist. Allerdings fehlen bisher Untersuchungen mit niedrigeren Konzentrationen. Außerdem sind alle diese Ergebnisse nur in Kurzzeitversuchen (bis zu 24 Stunden) gewonnen worden.

Aus den Kurzzeitversuchen am Menschen (siehe oben) ergibt sich auf der Basis einer kumulativen Dosis (Konzentration · Zeit), daß beim Menschen 80 ppb Ozon, über 6,6 Stunden inhaliert, noch zu unerwünschten Wirkungen führen können. Dies entspricht einer kumulativen Dosis von 528 ppb. Unter der Voraussetzung, daß niedrigere Konzentrationen keine Effekte mehr haben (diese wurden aber nicht untersucht), müßte die kumulative Dosis für einen Arbeitstag unter 528 ppb angesetzt werden. Bei einem Acht-Stunden-Tag würde diese Bedingung bei einer Ozonkonzentration von 50 ppb (kumulative Dosis = 400 ppb) erfüllt. Bei 100 ppb Ozon wäre die kumulative Dosis von 400 ppb schon bei einer Expositionszeit von vier Stunden erreicht. Wegen der Unsicherheit dieser Ableitung sei auf die eben erschienene „MAK-Begründung“ verwiesen [2]. Wenn es tatsächlich zu einer Adaptation im Verlauf von mehreren

Wirkung von Ozon auf den Menschen

Tagen kommt, könnte dieser Wert auch höher liegen. Man darf jedoch nicht davon ausgehen, daß bei kürzerer Expositionszeit (z.B. eine Stunde) diese kumulative Dosis voll „ausgeschöpft“ werden kann, da bei Ozonkonzentrationen von über 100 ppb Reizwirkungen im Vordergrund stehen. Bei einer Grenzwertfestlegung muß es deshalb einen sogenannten „Ceiling-Wert“ geben, der überhaupt nicht überschritten werden sollte.

Da Ozon bei der NTP-Studie *in vivo* die Tumorzinzidenz bei weiblichen Tieren signifikant erhöht hat [47], ist nicht auszuschließen, daß Ozon ein kanzerogenes Potential besitzt. Dieser Verdacht wird durch weitere Tierstudien gestützt. Deshalb wurde Ozon in Gruppe III B der MAK- und BAT-Werte-Liste eingestuft [34]. Die Tatsache, daß bei der NTP-Studie nur die beiden höheren Dosierungen zu diesem Effekt führten, spricht für eine Schwellenkonzentration. Die Tumoren könnten durch die anhaltenden Entzündungsreaktionen in der Lunge bei den sehr hohen Ozonkonzentrationen, die eingesetzt wurden, verursacht sein. Dieser Mechanismus würde auf jeden Fall einer Dosis-Wirkungs-Beziehung mit Schwellenkonzentrationen unterliegen. In gleicher Richtung könnten die negativen Tumor-Befunde bei den Ratten und die fraglichen bei

den männlichen Mäusen interpretiert werden.

Andererseits ist Ozon eindeutig genotoxisch. Aufgrund des wahrscheinlichen Wirkungsmechanismus für die Gentoxizität (entweder oxidative DNS-Schäden oder Bildung von genotoxischen Reaktionsprodukten bei oxidativem Stress) kann aber auch dafür ein Schwellenwert postuliert werden, da die Zellen mit entsprechenden Schutzmechanismen gut ausgestattet sind (siehe „Wirkungsmechanismus“). Die Überlastung dieser Mechanismen könnte auch für die erhöhte Tumorausbeute in der Lunge von Mäusen verantwortlich sein, die bei hohen, nicht aber bei niedrigen Ozonkonzentrationen auftraten. Eine unterschiedliche Ausstattung bzw. Induzierbarkeit dieser Schutzmechanismen könnte auch Speziesunterschiede erklären.

Alle Untersuchungen am Menschen mit Ozon, vor allem die beobachteten Adaptationsphänomene, sprechen dafür, daß diese Schutzmechanismen auch beim Menschen vorliegen und induzierbar sind. Deshalb ist davon auszugehen, daß auch beim Menschen für eine eventuelle Gentoxizität und/bzw. Kanzerogenität von Ozon eine Schwellenkonzentration abgeleitet werden kann. Wie hoch diese ist, kann aber bisher nicht beantwortet werden. Dies war auch der Grund dafür, daß die „MAK-Kommis-

sion“ den MAK-Wert für Ozon ausgesetzt hat [2, 34]. Erst wenn der Wirkungsmechanismus aufgeklärt ist und entsprechende Dosis-Wirkungs-Beziehungen im unteren Konzentrationsbereich für Ozon vorliegen, kann ein Grenzwert für den Arbeitsplatz wissenschaftlich begründet werden.

In der Diskussion wurden folgende Punkte angesprochen:

1. Bezüglich der Wirkung von Ozon als Reizgas ist es erforderlich, die aufgenommene Ozondosis (Konzentration · Zeit) zu begrenzen.

2. In die Beurteilung von Ozon durch die MAK-Kommission sind keine epidemiologischen Studien mit eingeflossen, da nur Studien mit Monoexposition verwendet werden können. Beispielsweise gibt es Hinweise auf Lungenschädigungen durch hohe Ozonkonzentrationen in Mexico-City, jedoch liegen auch hier keine Monoexpositionen vor. Langzeitstudien an Personen mit Monoexposition sind erforderlich.

3. Die Schutzmechanismen des menschlichen Körpers könnten bei der Grenzwertfestsetzung berücksichtigt werden, jedoch liegen hierzu nicht genügend Untersuchungen vor.

Wirkung von Ozon auf den Menschen

Tabelle 1:
Wirkungen von Einzelexpositionen auf die Lunge von Probanden (O₃ in gereinigter Luft)*)

Wirkungen	Probanden	Expositionsbedingungen	Literatur
5 bis 10 % mittlere Abnahme des FEV ₁	gesunde junge Männer	180 ppb; 2 h; intermittierend starke körperliche Aktivität	McDonnell et al., 1983 [26]
5 bis 10 % mittlere Abnahme des FEV ₁	gesunde junge Männer	120 ppb; 8 h; intermittierend 4 h körperliche Aktivität	Hazucha et al., 1992 [64]
5 bis 10 % mittlere Abnahme des FEV ₁	gesunde junge Männer	100 ppb; 6,6 h; intermittierend 5 h mäßige körperliche Aktivität	Horstman et al., 1990 [65]
5 bis 10 % mittlere Abnahme des FEV ₁	gesunde junge Männer	80 ppb; 6,6 h; intermittierend 5 h körperliche Aktivität	McDonnell et al., 1991 [66]
Abnahme des FVC und der mittleren FEF	gesunde junge Männer	80 ppb; 6,6 h; intermittierend 5 h körperliche Aktivität	McDonnell et al., 1991 [66]
Verstärkter Hustenreiz	gesunde junge Männer und Frauen	120 bis 130 ppb; 16 bis 28 min; starke körperliche Aktivität	Linder et al., 1988 [67]
Verstärkter Hustenreiz	gesunde junge Männer	120 ppb; 2 h; intermittierend starke körperliche Aktivität	McDonnell et al., 1983 [68]
Verstärkter Hustenreiz	Gesunde junge Männer und Frauen	80 ppb; 6,6 h; intermittierend 5 h mäßige körperliche Aktivität	Horstman et al., 1990 [65]
verminderte sportliche Leistung	gesunde junge Männer	180 ppb; körperliche Aktivität 30 min bei 54 l/min und 30 min bei 120 l/min Atemvolumen	Schelegle und Adams, 1986 [69]

Tabelle 1:
(Fortsetzung)

Wirkungen	Probanden	Expositionsbedingungen	Literatur
verminderte sportliche Leistung	gesunde junge Männer und Frauen	120 bis 130 ppb; 16 bis 28 min; körperliche Aktivität bei 30 bis 120 l/min Atemvolumen	Linder et al., 1988 [67]
Zunahme der Atemwegs-Reaktivität	junge Männer mit allergischer Rhinitis	180 ppb; 2 h; starke körperliche Aktivität	McDonnell et al., 1987 [70]
Zunahme der Atemwegs-Reaktivität	gesunde junge Männer	80 ppb; 6,6 h; intermittierend 5 h mäßige körperliche Aktivität	Horstman et al., 1990 [65], McDonnell et al., 1991 [66]
Zunahme der Atemwegs-Permeabilität	gesunde junge Männer	400 ppb; 2 h; intermittierend starke körperliche Aktivität	Kehrl et al., 1987 [71]
Zunahme des spezifischen Atemwegs-Widerstandes	gesunde junge Männer	80 ppb; 6,6 h; intermittierend 5 h körperliche Aktivität	McDonnell et al., 1991 [66]
Zunahme von Atemwegs-Entzündungen	gesunde junge Männer	80 ppb; 6,6 h; intermittierend 5 h körperliche Aktivität	Koren et al., 1989 [72]; Devlin et al., 1991 [33]
Partikel-Retention unverändert trotz Änderungen der Lungenfunktion	gesunde junge Männer	400 ppb; 1 h; kontinuierlich leichte körperliche Aktivität	Gerrity et al., 1993 [73]
verstärkte tracheo-bronchioläre Partikel-Clearance	gesunde junge Männer	330 ppb, 200 ppb; 2 h; intermittierend leichte körperliche Aktivität	Foster et al., 1987, 1993 [74, 75]

FEV₁: Forciertes expiratorisches Volumen (1 Sekunde)

FVC: Forcierte Vitalkapazität

FEF: Expiratorische „Flow Rate“

*) Modifiziert nach Lippmann [25] und ergänzt bzw. gekürzt

Wirkung von Ozon auf den Menschen

Tabelle 2 a:
Gentoxische Wirkungen *in vitro* (ohne humane Zellen)*)

Testsysteme	Ergebnisse	Literatur
E. coli K12 (verschiedene Stämme)	„Reverse“ and „forward“ Mutationen; DNS-Strangbrüche; Toxizität in DNS-Reparatur-defizienten Stämmen	Hamelin et al., 1984 [76]; L'Herault und Chung, 1984 [77, 78]; Hamelin, 1985 [79]; Nover und Botzenhart, 1985 [80]; Parduez und Chung, 1988 [81]; Hamelin und Chung, 1989 [82]
B. subtilis	Toxizität in DNS-Reparatur-defizienten Stämmen	Song und Chung, 1983 [83]
Salmonella TA98, TA 100, TA 104, TA 1535	mit und ohne metabolische Aktivierung negativ	Victorin und Stahlberg, 1988 [84]; Dillon et al., 1992 [85]
Salmonella TA102	„Reverse“ Mutation	Dillon et al., 1992 [85]
S. cerevisiae (verschiedene Stämme)	„Reverse“ und „forward“ Mutationen, Gen-Konversion, mitotisches „crossing-over“	Dubeau und Chung, 1979, 1982 [86, 87]
Chinesische Hamsterzellen (V79)	Hemmung der DNS-Synthese; Induktion von Schwesterchromatid-Austausch (SCE) schwach bzw. negativ	Rasmussen und Crocker, 1982 [88]; Rasmussen, 1986 [89]; Shiraishi und Bandow, 1985 [90]
Mäuse-Fibroblasten (L929)	DNS-Strangbrüche; DNS-„cross-links“	Van der Zee et al., 1987 [91]

*) Modifiziert nach Victorin, 1992 [37], und ergänzt bzw. gekürzt

Tabelle 2 b:
 Genotoxische Wirkungen *in vitro* (humane Zellen)*)

Testsysteme	Ergebnisse	Literatur
Periphere Lymphozyten in Kultur	Chromatiden-Deletionen; Schwesterchromatiden- Austausch (SCE); keine Chromosomentyp-Aberrationen	Gooch et al., 1976 [92]; Hsueh und Xiang, 1984 [93]
Fetale Lungenzellen (WI-38)	Chromatiden-Deletionen; Schwesterchromatiden- Austausch (SCE); keine Chromosomentyp-Aberrationen	Guerrero et al., 1979 [94]
Epidermis-Zellen (RHEK)	keine DNS-Strangbrüche	Borek et al., 1988 [95]
Lungen-Epithelzellen (A549)	keine DNS-Strangbrüche	Kozumbo und Agarwal, 1990 [96]
Lungen-Fibroblasten (CCD-18Lu)	keine DNS-Strangbrüche	Kozumbo und Agarwal, 1990 [96]

*) Modifiziert nach Victorin, 1992 [37], und ergänzt bzw. gekürzt

Wirkung von Ozon auf den Menschen

Tabelle 3 a:
Gentoxische Wirkungen in vivo (Tier)*

Spezies	Ergebnisse	Literatur
Chinesische Hamster	In peripheren Lymphozyten: Chromatiden-Deletionen: Chromosomentyp-Aberrationen widersprüchlich; Schwesterchromatiden-Austausch (SCE) negativ; in Knochenmarkszellen: Strukturelle Chromosomen-Aberrationen negativ	Zelac et al., 1971 [97, 98]; Tice et al., 1978 [99]
Mäuse	In peripheren Lymphozyten: Strukturelle Chromosomen-Aberrationen und Schwesterchromatiden-Austausch (SCE) negativ; in Knochenmarkszellen: dto.	Gooch et al., 1976 [92]; Tice et al., 1978 [99]
Ratten	In Lungen-Makrophagen: Chromatiden-Deletionen; keine Chromosomentyp-Aberrationen; in Knochenmarkszellen: Chromosomen-Aberrationen negativ	Zhurkov et al., 1979 [100]; Rithidech et al., 1990 [101]
Drosophila	Dominante Letalmutationen	Erdman und Hernandez, 1982 [102]

* Modifiziert nach Victorin, 1992 [37], und ergänzt bzw. gekürzt

Tabelle 3 b:
 Gentoxische Wirkungen *in vivo* (humane periphere Lymphozyten)*)

Exposition	Ergebnisse	Literatur
500 ppb, 6 h bzw. 10 h (sechs gesunde Probanden) (Geschlecht?)	Nur achromatische Läsionen (Gaps); strukturelle Chromo- somen-Aberrationen negativ	Merz et al., 1975 [103]
400 ppb, 4 h (30 gesunde Probanden) (männlich)	Strukturelle Chromosomen- Aberrationen negativ	McKenzie et al., 1977 [104]
500 ppb, 2 h (31 gesunde Probanden) (männlich und weiblich)	Schwesterchromatiden- Austausch (SCE) negativ	Guerrero et al., 1979 [94]

*) Modifiziert nach Victorin, 1992 [37], und ergänzt bzw. gekürzt

Wirkung von Ozon auf den Menschen

Tabelle 4:
Ergebnis des NTP-Reports zur kanzerogenen Wirkung an Ratten und Mäusen*)

Spezies	Exposition	Ergebnisse
Ratten F344/N (männlich und weiblich)	120 ppb, 500 ppb, 1000 ppb; 6 h/d, 5 d/w, 104 w	Metaplasien in Epiglottis, Nase und Lunge bei 500 ppb und 1000 ppb; keine Zunahme von alveolären/bronchiolären Adenomen und Karzinomen
Ratten F344/N (männlich und weiblich)	500 ppb, 1000 ppb; 6 h/d, 5 d/w, 124 w (Lebenszeit-Exposition)	Metaplasien in Nase, Kehlkopf und Lunge (u.a. auch Fibrosen); keine Zunahme von Tumoren
Mäuse B6C3F ₁ (männlich und weiblich)	120 ppb, 500 ppb, 1000 ppb, 6 h/d, 5 d/w, 105 w	Metaplasien in Nase und Lunge bei 500 ppb und 1000 ppb; Hyperplasien in Nase und Epiglottis; Zunahme der alveolären/bronchiolären Adenome und Karzinome bei 500 ppb und 1000 ppb (männliche Tiere: 18/50 bzw. 19/50, Kontrolle 14/50; weibliche Tiere: 9/49 bzw. 16/50, Kontrolle 6/50)
Mäuse B6C3F ₁	500 ppb, 1000 ppb; 6 h/d, 5 d/w, 130 w (Lebenszeit-Exposition)	Metaplasien in Nase, Kehlkopf und Lunge; Hyperplasien in Nase und Kehlkopf; Zunahme der alveolären/bronchiolären Adenome und Karzinome (männliche Tiere: 22/49 bzw. 21/50, Kontrolle 16/49; weibliche Tiere: 8/49 bzw. 12/50, Kontrolle 6/50)

*) Modifiziert nach NTP, 1994 [47] (Bewertung des „Scientific Committees“ bzgl. Kanzerogenität:
Ratten negativ, männliche Mäuse widersprüchlich, weibliche Mäuse signifikant bei 500 ppb und 1000 ppb)

Wirkung von Ozon auf den Menschen

Schrifttum

[1] DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): „Ozon“. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe — Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 2. Lieferung, VCH-Verlag, Weinheim, Ozon 1 — Ozon 9, 1973

[2] DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): „Ozon-Nachtrag 1995“. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe — Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 21. Lieferung, VCH-Verlag, Weinheim, Ozon 1 — Ozon 26, 1995b

[3] Wiester, M.J., Tepper, J.S., King, M.E., Ménache, M.G., and Costa, D.L.: Comparative study of ozone (O₃) uptake in three strains of rats and in the Guinea pig. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 96 (1988), S. 140 - 146

[4] Hu, S.C., Ben-Jebria, A., and Ultman, J.S.: Longitudinal distribution of ozone absorption in the lung: Quiet respiration in healthy subjects. *J. Appl. Physiol.* 73 (1992), S. 1655 - 1661

[5] Hu, S.-C., Ben-Jebria, A., and Ultman, J.S.: Longitudinal distribution of ozone absorption in the lung: Effects of respiratory flow. *J. Appl. Physiol.* 77 (2) (1994), S. 574 - 583

[6] Postlethwait, E.M., Langford, S.D., and Bidani, A.: Determinants of inhaled ozone absorption in isolated rat lungs. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 125 (1994), S. 77 - 89

[7] Hatch, G.E., Slade, R., Harris, L.P., McDonnell, W.F., Devlin, R.B., Koren, H.S., Costa, D.L., and McKee, J.: Ozone dose and effect in humans and rats. A comparison using oxygen-18 labeling and bronchoalveolar lavage. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 150 (1994), S. 676 - 683

[8] Santrock, J., Hatch, G.E., Slade, R., and Hayes, J.M.: Incorporation and disappearance of oxygen-18 in lung from mice exposed to 1 ppm ¹⁸O₃. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 98 (1989), S. 75 - 80

[9] Rajini, P., Gelzleichter, T.R., Last, J., and Witschi, H.: Alveolar and airway cell kinetics in the lungs of rats exposed to nitrogen dioxide, ozone, and a combination of the two gases. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 121 (1993), S. 186 - 192

[10] Rajini, P., Gelzleichter, T.R., Last, J.A., and Witschi, H.: Airway epithelial labeling index as an indicator of ozone induced lung injury. *Toxicology* 83 (1993), S. 159 - 168

Wirkung von Ozon auf den Menschen

- [11] Gelzleichter, T.R., Witschi, H., and Last, J.A.: Concentration-response relationships of rat lungs to exposure to oxidant air pollutants: A critical test of Haber's Law for ozone and nitrogen dioxide. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 112 (1992), S. 73 - 80
- [12] Pinkerton, K.E., Mercer, R.R., Plopper, C.G., and Crapo, J.D.: Distribution of injury and microdosimetry of ozone in the ventilatory unit of the rat. *J. Appl. Physiol.* 73 (1992), S. 817 - 824
- [13] Gerrity, T.R., McDonnell, W.F., and House, D.E.: The relationship between delivered ozone dose and functional responses in humans. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 124 (1994), S. 275 - 283
- [14] Kabel, J.R., Ben-Jebria, A., and Ultman, J.S.: Longitudinal distribution of ozone absorption in the lung: Comparison of nasal and oral quiet breathing. *J. Appl. Physiol.* 77 (6) (1994), S. 2584 - 2592
- [15] Chang, L., Miller, F.J., Ultman, J., Huang, Y., Stockstill, B.L., Grose, E., Graham, J.A., Ospital, J.J., and Crapo, J.D.: Alveolar epithelial cell injuries by subchronic exposure to low concentrations of ozone correlate with cumulative exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 109 (1991), S. 219 - 234
- [16] Oosting, R.S., van Golde, L.M.G., Verhef, J., and van Bree, L.: Species differences in impairment and recovery of alveolar macrophage functions following single and repeated ozone exposures. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 110 (1991), S. 170 - 178
- [17] Tepper, J.S., Costa, D.L., and Lehmann, J.R.: Extrapolation of animal data to humans: Homology of pulmonary physiological responses with ozone exposure. In: *Toxicology of the Lung*. S. 217 - 251, Hrsg.: D.E. Gardner et al., Raven Press Ltd., New York, 1993
- [18] Kriebel, D., and Smith, T.J.: A non-linear pharmacologic model of the acute effects of ozone on the human lungs. *Environ. Res.* 51 (1990), S. 120 - 146
- [19] McDonnell, W.F., and Smith, M.V.: Description of acute ozone response as a function of exposure rate and total inhaled dose. *J. Appl. Physiol.* 76 (1994), S. 2776 - 2784
- [20] Graham, D.E., Henderson, F., and House, D.: Neutrophil influx measured in nasal lavages of humans exposed to ozone. *Arch. Environ. Health* 43 (1988), S. 228 - 233
- [21] Koren, H.S., Hatch, G.E., and Graham, D.E.: Nasal lavage as a tool in assessing acute inflammation in response

to inhaled pollutants. *Toxicology* 60 (1990), S. 15 - 25

[22] *Graham, D.E., and Koren, H.S.*: Biomarkers of inflammation in ozone-exposed human. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142 (1990), S. 152 - 156

[23] *Bascom, R., Naclerio, R.M., Fitzgerald, T.K., Kagey-Sobotka, A., and Proud, D.*: Effect of ozone inhalation on the response to nasal challenge with antigen of allergic subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142 (1990), S. 594 - 601

[24] *McBride, D.E., Koenig, J.Q., Luchtel, D.L., Williams, P.V., and Henderson, W.R.*: Inflammatory effects of ozone in the upper airways of subjects with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149 (1994), S. 1192 - 1197

[25] *Lippmann, M.*: Human exposures and their health Effects. In: *Environmental Toxicants*. Hrsg.: Lippmann, M., Van Nostrand Reinhold, New York, 1992, S. 465 - 519

[26] *McDonnell, W.F., Muller, K.E., Bromberg, P.A., and Shy, C.M.*: Predictors of individual differences in acute response to ozone exposure. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147 (1993), S. 818 - 825

[27] *Seal, E., Jr., McDonnell, W.F., House, D.E., Salaam, S.A., Dewitt, P.J., Butler, S.O., Green, J., and Raggio, L.*: The pulmonary response of white and black adults to six concentrations of ozone. *Am. Rev. Respir. Dis.* 147 (1993), S. 804 - 810

[28] *Weymer, A.R., Gong, H., Jr., Lyness, A., and Linn, W.S.*: Pre-exposure to ozone does not enhance or produce exercise-induced asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149 (1994), S. 1413 - 1419

[29] *Folinsbee, L.J., Horstman, D.H., Kehrl, H.R., Harder, S., Abul-Salaam, S., and Ives, P.J.*: Respiratory responses to repeated prolonged exposure to 0.12 ppm ozone. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 149 (1994), S. 98 - 105

[30] *Aris, R.M., Christian, D., Hearne, P.Q., Kerr, K., Finkbeiner, W.E., and Balmes, J.R.*: Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am. Rev. Respir. Dis.* 148 (1993), S. 1363 - 1372

[31] *Hazbun, M.E., Hamilton, R., Holian, A., and Eschenbacher, W.L.*: Ozone-induced increases in substance P and 8-epi-prostaglandin F2A in the airways of human subjects. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 9 (1993), S. 568 - 572

Wirkung von Ozon auf den Menschen

[32] *Orlando, G.S., House, D., Daniel, E.G., Koren, H.S., and Becker, S.*: Effect of ozone on T-cell proliferation and serum levels of cortisol and beta-endorphin in exercising males. *Inhalat. Toxicol.* 1 (1988), S. 53 - 63

[33] *Devlin, R.B., McDonnell, W.F., Mann, R., Becker, S., House, D.E., Schreinemachers, D., and Koren, H.S.*: Exposure of human to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 4 (1991), S. 72 - 81

[34] DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): „MAK-und BAT-Werte-Liste 1995“ — Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 31, VCH-Verlag, Weinheim, 1995a

[35] *Wright, E.S., Dziedzic, D., and Wheeler, C.S.*: Cellular, biochemical and functional effects of ozone: New research and perspectives on ozone health effects. *Toxicol. Lett.* 51 (1990), S. 125 - 145

[36] *Selgrade, M.J., Cooper, K.D., Devlin, R.B., van Loveren, H., Biagini, R.E., and Luster, M.I.*: Immunotoxicity — bridging the gap between animal research and human health effects. *Fund. Appl. Toxicol.* 24 (1995), S. 13 - 21

[37] *Victorin, K.*: Review of the genotoxicity of ozone. *Mutat. Res.* 277 (1992), S. 221 - 238

[38] *Borek, C., Zaider, M., Augustinus, O., Mason, H., and Witz, G.*: Ozone acts alone and synergistically with ionizing radiation to induce in vitro neoplastic transformation. *Carcinogenesis* 7 (1986), S. 1611 - 1613

[39] *Borek, C., Ong, A., and Zaider, M.*: Ozone activates transforming genes in vitro and acts as a synergistic co-carcinogen with x-rays only if delivered after radiation. *Carcinogenesis* 10 (1989), S. 1549 - 1551

[40] *Thomassen, D.G., Harkema, J.R., Stephens, N.D., and Griffith, W.C.*: Preneoplastic transformation of rat tracheal epithelial cells by ozone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 109 (1991), S. 137 - 148

[41] *Witschi, H.*: Ozone, nitrogen dioxide and lung cancer: A review of some recent issues and problems. *Toxicology* 48 (1988), S. 1 - 20

[42] *Witschi, H.*: Effects of oxygen and ozone on mouse lung tumorigenesis. *Exptl. Lung Res.* 17 (1991), S. 473 - 483

[43] *Hassett, C., Mustafa, M.G., Coulson, W.F., and Elashoff, R.M.*: Murine lung carcinogenesis following exposure

to ambient ozone concentrations. *J. Natl. Cancer Inst.* 75 (1985), S. 771 - 777

[44] *Last, J.A., Warren, D.L., Pecquet-Goad, E., and Witschi, H.*: Modification by ozone of lung tumor development in mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 78 (1987), S. 149 - 154

[45] *Monchaux, G., Morlier, J.-P., Morin, M., Fritsch, P., Tredaniel, J., and Masse, R.*: Carcinogenic and cocarcinogenic effects of ozone in rats: Preliminary results. *Pollut. Atmos.* 142 (1994), S. 84-88

[46] *Boorman, G.A., Hailey, R., Grumbain, S., Chou, B.J., Herbert, R.A., Goehl, T., Mellick, P.W., Roycroft, J.H., Haseman, J.K., and Sils, R.*: Toxicology and carcinogenesis studies of ozone and ozone 4-(N-nitrosoethylamino)-1-(3-pyridyl)-1-butanone in Fischer-344/N rats. *Toxicol. Pathol.* 22 (1994), S. 545 - 554

[47] NTP (National Toxicology Program): Toxicology and Carcinogenesis — Studies of Ozone (CAS No. 10028-15-6) and Ozone/NNK (CAS No. 10028-15-6/64091-91-4) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, Technical Report Series 440, 1994

[48] *Pryor, W.A.*: Mechanisms of radical formation from reactions of ozone with target molecules in the lung. *Free Rad. Biol. Med.* 17 (1994), S. 451 - 465

[49] *Steinberg, J.J., Gleeson, J.L., and Gil, D.*: The pathobiology of ozone-induced damage. *Arch. Environ. Health* 45 (1990), S. 80 - 87

[50] *Cajigas, A., Gayer, M., Beam, C., and Steinberg, J.J.*: Ozonation of DNA forms adducts: A 32P-DNA labeling and thin-layer chromatography technique to measure DNA environmental biomarkers. *Arch. Environ. Health* 49 (1994), S. 25 - 36

[51] *Kennedy, C.H., Hatch, G., Slade, R., and Mason, R.P.*: Application of the EPR spin-trapping technique to the detection of radicals produced in vivo during inhalation exposure of rats to ozone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 114 (1992), S. 41 - 46

[52] *Pryor, W.A., Das, B., and Church, D.F.*: The ozonation of unsaturated fatty acids: Aldehydes and hydrogen as products and possible mediators of ozone toxicity. *Chem. Res. Toxicol.* 4 (1991), S. 341 - 348

[53] *Menzel, D.B.*: The toxicity of air pollution in experimental animals and humans: The role of oxidative stress. *Toxicol. Lett.* 72 (1994), S. 269 - 277

Wirkung von Ozon auf den Menschen

- [54] *Matsui, S., Jones, G.L., Woolley, M.J., Lane, C.G., Gontovnick, L.S., and O'Byrne, P.M.*: The effect of antioxidants on ozone-induced airway hyperresponsiveness in dogs. *Am. Rev. Respir. Dis.* 144 (1991), S. 1287 - 1290
- [55] *Louie, S., Arata, M.A., Offerdahl, S.D., and Halliwell, B.*: Effect of tracheal insufflation of deferoxamine on acute ozone toxicity in rats. *J. Lab. Clin. Med.* 121 (1993), S. 502 - 509
- [56] *Pryor, W.A.*: The role of vitamin E in the protection of in vitro systems and animals against the effects of ozone. In: *Vitamin E in Health and Disease*. Hrsg.: L. Packer und J. Fuchs, M. Dekker, New York (1993), S. 715 - 736
- [57] *Rahman, I.-U., Clerch, L.B., and Massaro, D.*: Rat lung antioxidant enzyme induction by ozone. *Am. J. Physiol.* 260, L412-L418, 1991
- [58] *Boehme, D.S., Hotchkiss, J.A., and Henderson, R.F.*: Glutathione and GSH-dependent enzymes in bronchoalveolar lavage fluid cells in response to ozone. *Exptl. Mol. Pathol.* 56 (1992), S. 37 - 48
- [59] *Wright, D.T., Adler, K.B., Akley, N.J., Dailey, L.A., and Friedman, M.*: Ozone stimulates release of platelet activating factor and activates phospholipases in Guinea pig tracheal epithelial cells in primary culture. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 127 (1994), S. 27 - 36
- [60] *Wiester, M.J., Tepper, J.S., Doerfler, D.L., and Costa, D.L.*: Ozone adaptation in rats after chronic exposure to a simulated urban profile of ozone. *Fund. Appl. Toxicol.* 24 (1995), S. 42 - 51
- [61] *Stockstill, B.L., Chang, L.Y., Menache, M.G., Mellick, P.W., Mercer, R.R., and Crapo, J.D.*: Bronchiolarized metaplasia and interstitial fibrosis in rat lungs chronically exposed to high ambient levels of ozone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 134 (1995), S. 251 - 263
- [62] *Henderson, R.F., Hotchkiss, J.A., Chang, I.Y., Scott, B.R., and Harrema, J.R.*: Effect of cumulative exposure on nasal response to ozone. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 119 (1993), S. 59 - 65
- [63] *Rajini, P., and Witschi, H.*: Cumulative labeling indices in epithelial cell populations of the respiratory tract after exposure to ozone at low concentrations. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 130 (1995), S. 32 - 40
- [64] *Hazucha, M.J., Folinsbee, J., and Seal, E., Jr.*: Effects of steady-state and variable ozone concentration profiles on pulmonary function. *Am. Rev. Respir. Dis.* 146 (1992), S. 1487 - 1493

- [65] Horstman, D.H., Folinsbee, L.J., Ives, P.J., Abdul-Salaam, S., and McDonnell, W.F.: Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6.6-hour exposures with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10, and 0.12 ppm. *Ann. Rev. Respir. Dis.* 142 (1990), S. 1158 - 1163
- [66] McDonnell, W.F., Kehrl, H.R., and Abdul-Salaam, S.: Respiratory response of humans exposed to low levels of ozone for 6.6 hours. *Arch. Environ. Health* 46 (1991), S. 145 - 150
- [67] Linder, J., Herren, D., Monn, C., and Wanner, H.U.: Die Wirkung von Ozon auf die körperliche Leistungsfähigkeit/The effect of ozone on physical activity. *Schweiz. Z. Sportmed.* 36 (1988), S. 5 - 10
- [68] McDonnell, W.F., Horstman, D.H., Hazucha, M.J., Seal, E., Haak, E.D., Abdul-Salaam, S., and House, D.E.: Pulmonary effects of ozone exposure during exercise: Dose-response characteristics. *J. Appl. Physiol.* 54 (1983), S. 1345 - 1352
- [69] Schelegle, E.S., and Adams, W.C.: Reduced exercise time in competitive simulations consequent to low level ozone exposure. *Med. Sci. Sports Exercise* 18 (1986), S. 408 - 414
- [70] McDonnell, W.F., Horstman, D.H., Abdul-Salaam, S., Raggio, L.J., and Green, J.A.: The respiratory responses of subjects with allergic rhinitis to ozone exposure and their relationship to nonspecific airway reactivity. *Toxicol. Indust. Health* 3 (1987), S. 507 - 517
- [71] Kehrl, H.R., Vincent, L.W., Kowalsky, R.J., Horstman, D.H., O'Neil, J.J., McCartney, W.H., and Bromberg, P.A.: Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135 (1987), S. 1174 - 1178
- [72] Koren, H.S., Devlin, R.B., Graham, D.E., Mann, R., McGee, M.P., Horstman, D.E., Kozumbo, W.J., Becker, S., House, D.E., McDonnell, W.F., and Bromberg, P.A.: Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am. Rev. Respir. Dis.* 139 (1989), S. 407 - 415
- [73] Gerrity, T.R., Bennett, W.D., Kehrl, H., and DeWitt, P.J.: Mucociliary clearance of inhaled particles measured at 2 h after ozone exposure in humans. *J. Appl. Physiol.* 74 (1993), S. 2984 - 2989
- [74] Foster, W.M., Costa, D.L., and Langenback, E.G.: Ozone exposure alters tracheobronchial mucociliary

Wirkung von Ozon auf den Menschen

functions in humans. *J. Appl. Physiol.* 63 (1987), S. 996 - 1002

[75] *Foster, W.M., Silver, J.A., and Groth, M.L.*: Exposure to ozone alters regional function and particle dosimetry in the human lung. *J. Appl. Physiol.* 75 (1993), S. 1938 - 1945

[76] *Hamelin, C., Poliquin, L., and Chung, Y.S.*: Mutagenicity of ozone relative to other chemical and physical agents in *Escherichia coli* K12. *Rev. Can. Biol.* 40 (1981), S. 305 - 307

[77] *L'Herault, P., and Chung, Y.S.*: Mutagenicity of ozone in different repair-deficient strains of *Escherichia coli*. *Mol. Gen. Genet.* 197 (1984a), S. 472 - 477

[78] *L'Herault, P., and Chung, Y.S.*: Effect of ozone on prophage induction in different strains of *Escherichia coli* K-12 lysogenic for lambda. *Can. J. Genet. Cytol.* 26 (1984b), S. 706 - 709

[79] *Hamelin, C.*: Production of single- and double-strand breaks in plasmid DNA by ozone. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 11 (1985), S. 253 - 257

[80] *Nover, H., and Botzenhart, K.*: Bactericidal effects of photochemical smog constituents produced by a flow reactor III. Communication: Determination of mutagenic effects of photochemi-

cal smog on *E. coli* K 12 343/113. *Zbl. Bakt. Hyg., I. Abt. Orig. B*, 181 (1985), S. 71 - 80

[81] *Parduez, S.N.-G., and Chung, Y.S.*: Sensitivity of *polA* mutants of *Escherichia coli* K-12 to ozone and radiations. *Mutagenesis* 3 (1988), S. 257 - 261

[82] *Hamelin, C., and Chung, Y.S.*: Repair of ozone-induced DNA lesions in *Escherichia coli* B cells. *Mutat. Res.* 214 (1989), S. 253 - 255

[83] *Song, J.M., and Chung, Y.S.*: Effect of ozone on DNA-repair deficient mutants of *Bacillus subtilis*. *Rev. Can. Exptl.* 42 (1983), S. 83 - 86

[84] *Victorin, K., and Stahlberg, M.*: A method for studying the mutagenicity of some gaseous compounds in *Salmonella typhimurium*. *Environ. Mol. Mutagen.* 11 (1988), S. 65 - 77

[85] *Dillon, D., Combes, R., McConville, M., and Zeiger, E.*: Ozone is mutagenic in salmonella. *Environ. Mol. Mutagen.* 19 (1992), S. 331 - 337

[86] *Dubeau, H., and Chung, Y.S.*: Ozone response in wild type and radiation-sensitive mutants of *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol. Gen. Genet.* 176 (1979), S. 393 - 398

- [87] *Dubeau, H., and Chung, Y.S.*: Genetic effects of ozone. Induction of point mutation and genetic recombination in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mutat. Res.* 102 (1982), S. 249 - 259
- [88] *Rasmussen, R.E., and Crocker, T.T.*: Lung cells grown on cellulose membrane filters as an in vitro model of the respiratory epithelium. *Environ. Sci. Res.* 25 (1982), S. 105 - 120
- [89] *Rasmussen R.E.*: Inhibition of DNA replication by ozone in Chinese hamster V79 cells. *J. Toxicol. Environ. Health* 17 (1986), S. 119 - 128
- [90] *Shiraishi, F., and Bandow, H.*: The genetic effects of the photochemical reaction products of propylene plus NO₂ on cultured Chinese hamster cells exposed in vitro. *J. Toxicol. Environ. Health* 15 (1985), S. 531 - 538
- [91] *Van der Zee, J., Van Beek, E., Dubbelman, T.M.A.R., and van Steveninck, J.*: Toxic effects of ozone on murine L929 fibroblasts. Damage to DNA. *Biochem. J.* 247 (1987), S. 69 - 72
- [92] *Gooch, P.C., Creasia, D.A., and Brewen, J.G.*: The cytogenetic effects of ozone: Inhalation and in vitro exposures. *Environ. Res.* 12 (1976), S. 188 - 195
- [93] *Hsueh, J.L., and Xiang, W.*: Environmental mutagenesis research at Fudan University. *Environ. Sci. Res.* 31 (1984), S. 755 - 769
- [94] *Guerrero, R.R., Rounds, D.E., Olson, R.S., and Hackney, J.D.*: Mutagenic effects of ozone on human cells exposed in vivo and in vitro based on sister chromatid exchange analysis. *Environ. Res.* 18 (1979), S. 336 - 346
- [95] *Borek, C., Ong, A., and Cleaver, J.E.*: DNA damage from ozone and radiation in human epithelial cells. *Toxicol. Indust. Health* 4 (1988), S. 547 - 553
- [96] *Kozumbo, W.J., and Agarwal, S.*: Induction of DNA damage in cultured human lung cells by tobacco smoke arylamines exposed to ambient level of ozone. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 3 (1990), S. 611 - 618
- [97] *Zelac, R.E., Cromroy, H.L., Bolch, W.E., Jr., Dunavant, B.G., and Bevis, H.A.*: Inhaled ozone as a mutagen. I. Chromosome aberrations induced in Chinese hamster lymphocytes. *Environ. Res.* 4 (1971a), S. 262 - 282
- [98] *Zelac, R.E., Cromroy, H.L., Bolch, W.E., Dunavant, B.G., and Bevis, H.A.*: Inhaled Ozone as a mutagen. II. Effect on the frequency of chromosome aberrations observed in irradiated Chinese hamsters. *Environ. Res.* 4 (1971b), S. 325 - 342

Wirkung von Ozon auf den Menschen

[99] Tice, R.R., Bender, M.A., Ivett, J.L., and Drew, R.T.: Cytogenetic effects of inhaled ozone. *Mutat. Res.* 58 (1978), S. 293 - 304

[100] Zhurkov, V.S., Pechennikova, E.V., Feldt, E.G., Garibian, L.K., and Tkhiem, T.K.: Analysis of chromosome aberrations in bone marrow cells of rats after inhalation exposure to ozone. *Gig. Sanit.* 9 (1979), S. 12 - 14

[101] Rithidech, K., Hotchkiss, J.A., Griffith, W.C., Henderson, R.F., and Brooks, A.L.: Chromosome damage in rat pulmonary alveolar macrophages following ozone inhalation. *Mutat. Res.* 241 (1990), S. 67 - 73

[102] Erdman, H.E., and Hernandez, T.: Adult toxicity and dominant lethals induced by ozone at specific stages in spermatogenesis in *Drosophila virilis*. *Environ. Mutagen.* 4 (1982), S. 657 - 666

[103] Merz, T., Bender, M.A., Kerr, H.D., and Kulle, T.J.: Observation of aberrations in chromosomes of lymphocytes from human subjects exposed to ozone at a concentration of 0.5 ppm for 6 and 10 hours. *Mutat. Res.* 31 (1975), S. 299 - 302

[104] McKenzie, W.H., Knelson, J.H., Rummo, N.J., and House, D.E.: Cytogenetic effects of inhaled ozone in man. *Mutat. Res.* 48 (1977), S. 95 - 102

Arbeitsmedizinische Aspekte bei der Exposition gegenüber Ozon

W.D. Schneider und G. Lotz
Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Berlin

Ozon, in der Öffentlichkeit bis vor gar nicht langer Zeit als gesundheitsfördernd gerühmt, ist der Arbeitsmedizin schon lange als Reizgas bekannt. In den 50er Jahren finden sich Veröffentlichungen über klinisch schwer verlaufende toxische Lungenödeme nach Ozonbelastung z.B. bei Schweißarbeiten [1]. Die Wirkungen von Ozon auf den Organismus sind in der Folge gut untersucht worden mit der Konsequenz, daß in der modernen Technologie Ozonquellen gut beherrscht werden und akut gefährliche Belastungen nicht mehr aufgetreten sind. Über die Lösungswege wird in weiteren Beiträgen, etwa zum Schweißen oder zum Drucken und Kopieren, noch berichtet werden.

Problematisch sind bis heute, und das insbesondere für Arbeitsplätze im Freien, die chronischen Wirkungen niedriger Konzentrationen bzw. die Wirkungen wiederholter kurzzeitiger Belastungen mittlerer Intensität. Bereits in der Begründung des bisherigen MAK-Wertes ist nachlesbar, daß der Kenntnisstand hierzu defizitär ist. Daran hat sich trotz einer Vielzahl von vorwiegend experimentellen Studien bis heute wenig geändert. Hauptursachen hierfür sind vermutlich zum einen die Einschätzung, daß diese chronischen irritativen Wirkungen vergleichsweise harmlos, also akzeptabel seien, zum anderen die Schwierigkeiten der Durchführung von Langzeitversuchen

bzw. von epidemiologischen Analysen im Falle von Langzeiteinwirkungen niedriger Konzentrationen.

Um welche Wirkungen handelt es sich konkret? Subjektiv werden die irritativ-toxischen Wirkungen von Ozon wahrgenommen in Form von:

1. Reizempfindungen an Augen, Schleimhäuten und im Nasen-Rachen-Raum
2. Heiserkeit
3. Husten
4. Beklemmungen hinter dem Brustbein
5. Verminderung der körperlichen Leistungsfähigkeit

Objektiv werden als Korrelate dieser irritativ-toxischen Effekte gefunden:

1. Membranschädigungen der die Atemwege auskleidenden Zellen (einschließlich konsekutiver Freisetzung von Mediatoren wie Leukotrienen und Prostaglandinen)
2. die entzündliche Infiltration der Nasen- und Bronchialschleimhäute sowie Alveolarwände
3. die Steigerung der bronchialen Reaktivität
4. die Erhöhung des bronchialen Widerstandes mit Senkung der Atem-

Arbeitsmedizinische Aspekte bei der Exposition gegenüber Ozon

flußgeschwindigkeiten und Atemvolumina

5. die in Form der Wattleistung meßbare Minderung der körperlichen Leistungsfähigkeit

6. Senkung der Schwelle für allergische Reaktionen

Die Betrachtung der einzelnen Positionen dieser Liste subjektiv bzw. objektiv feststellbarer irritativ-toxischer Wirkungen führt unmittelbar zu der Frage, welche dieser Effekte im Sinne der MAK-Wert-Definition zu vermeiden sind. Oder anders formuliert: Können einzelne dieser Wirkungen bis zu einem gewissen Grade hingenommen werden? In zweiter Linie ist dann zu beantworten, bei welchen Konzentrationen, bei welcher Expositionsdauer und bei welcher Gesamtdosis, die vom Atemminutenvolumen mitbestimmt wird, diese Effekte auftreten.

Zum ersten: Inwieweit reversible subjektive Mißempfindungen wie Tränenfluß und Hustenreiz hinnehmbar sind, ist keine Frage der medizinischen Kompetenz und Entscheidung. Unverzichtbar ist jedoch die ärztliche Erfahrung, wenn objektiv meßbare Veränderungen im Hinblick auf ihre langfristige Gesundheitsgefährdung debattiert werden.

Bei den Ozonwirkungen bietet sich mit der einfachen Lungenfunktionsprüfung ein

hervorragender Gradmesser an, wobei inzwischen auch jahrzehntelange Erfahrungen bezüglich der langfristigen gesundheitlichen Konsequenzen von Einschränkungen der Lungenfunktion vorliegen. So ist z.B. für die Lungenvolumina FEV₁ und FVC allgemein akzeptiert, daß bei einer intraindividuellen Variabilität von $\pm 3\%$ eine Verminderung um 10% als klinisch relevant anzusehen ist (siehe auch Stellungnahme der EPA, zit. nach Wagner [2]). Dies ist für den Betroffenen in der Regel noch nicht subjektiv merkbar. Die Schwelle der Empfindung von Atemnot liegt bei Minderung dieser Volumina um 15 bis 20% im akuten Versuch. Bei langsamer chronischer Einschränkung der Lungenfunktion wird selbst diese Minderung oft nicht wahrgenommen. Trotzdem besteht kein Zweifel, daß eine andauernde und zunehmende Verminderung der Volumina um diesen Betrag eine Behinderung des Gasaustausches, eine Belastung des rechten Herzens, der gesamten körperlichen Leistungsfähigkeit und bei jahrzehntelangem Verlauf auch eine Verkürzung der Lebenserwartung bedeutet. Umgekehrt ist erst kürzlich wieder belegt worden, daß die Verbesserung des FEV₁ um 9% bei Asthmapatienten eine „klinisch signifikante“ Verbesserung des Gesundheitszustandes darstellt [3, 4].

Kein Zweifel besteht auch daran, daß eine Minderung der Schwelle für die

Auslösung allergischer Reaktionen im Sinne von Asthmaanfällen für die Betroffenen eine erhebliche Beeinträchtigung des Befindens und der Leistungsfähigkeit darstellt. Die zuerst genannten Effekte wie Zellmembranschädigung, Freisetzung von Mediatoren und entzündliche Infiltrationen der Schleimhäute sind im arbeitsmedizinischen Alltag noch nicht meßbar (sie erfordern z.B. bronchoalveoläre Lavage oder ähnlich eingreifende Untersuchungsmethoden). Sollte dies irgendwann möglich sein, bliebe festzustellen, daß diese Prozesse die ersten Schritte für die mit physiologisch meßbaren Verfahren feststellbaren Funktionsminderungen darstellen und unseres Erachtens deshalb bereits unter die nicht akzeptablen Phänomene einzuordnen sind.

Unsere nächste Frage ist, bei welchen Konzentrationen diese nicht akzeptablen chronisch-irritativen Wirkungen von Ozon feststellbar sind. Epidemiologische Langzeitstudien aus der Arbeitsmedizin liegen dazu nicht vor. Sie scheinen auch unrealistisch, weil an derartigen Arbeitsplätzen meist Mischexpositionen mit anderen irritativ-toxisch wirkenden Stoffen wie Metalloxide, nitrose Gase oder Stäube unterschiedlicher Art vorliegen.

Diese Problematik der Mischexposition ist auch bei den Studien in der allgemeinen Epidemiologie zum Sommersmog

gegeben. Multivariate Auswertungen solcher Studien an Bewohnern von Regionen mit häufigen Sommersmog-situationen sprechen jedoch für eine Korrelation zwischen der Ozonbelastung und z.B. der allgemeinen Mortalität oder der Asthmaanfallshäufigkeit. So soll bei einer mittleren Ozonkonzentration um $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ der Anstieg der Ozonkonzentration um 1 % zu einem Anstieg der Mortalität um 0,02 % führen, was etwa 10 % der Variation der Gesamtmortalität dieser Bevölkerung erklären würde [5, 6]. Die Häufigkeit von Asthmaanfällen soll um etwa 5 % steigen, wenn die Ozonkonzentration um $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ansteigt [7]. Die Minderung der Lungenfunktion liegt wiederholt nachgewiesen bei etwa $100 \text{ ml}/100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Ozon [8, 9].

Neuere experimentelle Untersuchungen mit niedrigen Konzentrationen von Ozon über etwa eine Schichtdauer bei gleichzeitiger körperlicher Belastung stehen mit diesen epidemiologischen Daten in relativ guter Übereinstimmung. So wurden Minderungen des forcierten Expirationsvolumens um 7 % bei $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [10] und eine Minderung der Wattleistung in der Ergometrie bei $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [11] gefunden. Dabei scheinen in diesem Niedrigdosisbereich quasi lineare Beziehungen vorzuliegen. Ein sicherer No-effect-level ist aus dem vorhandenen Datenmaterial wegen des Fehlens von

Arbeitsmedizinische Aspekte bei der Exposition gegenüber Ozon

Langzeitversuchen mit sehr niedrigen Belastungen noch nicht ablesbar. Akzeptiert man das oben vorgeschlagene Kriterium von minus 10 % FEV₁ zur Ableitung eines vorzuschlagenden Grenzwertes, dann würden sich aus den Untersuchungen von McDonnell [12] z.B. 6,6 Stunden · 240 µg/m³ als die dieser Schwelle entsprechende Dosis ergeben, die unterschritten werden müßte. Da Acht-Stunden-Versuche fehlen, ist mit den Ergebnissen dieser Studie jedoch nicht auszuschließen, daß bei den niedrigeren Konzentrationen von 200 bzw. 160 µg/m³ nicht auch die Schwelle von minus 10 % FEV₁ erreicht würde.

Eine solche Ableitung wird außerdem dadurch kompliziert, daß es sich hier um Mittelwertsbetrachtungen handelt und wir andererseits wissen, daß eine erhebliche individuelle Varianz der Reaktion auf Ozon gegeben ist. So beschreibt McDonnell [13] bei Expositionsversuchen mit 360 µg/m³ Ozon, die zu einer mittleren FEV₁-Minderung von 10,3 % führten, im Einzelfall Reaktionen bis zu minus 50 %. Diese besondere Reaktionsfähigkeit gegenüber Ozon ist nicht durch Vorkrankheiten bestimmt, ohne Testung nicht vorhersagbar, aber gut reproduzierbar. Sie betrifft 10 bis maximal 20 % der Bevölkerung. Dabei ist bislang nicht geklärt, ob tatsächlich eine Zweiteilung der Bevölkerung in sogenannte Responder und Non-Responder vorliegt oder ob ein

breites Kontinuum unterschiedlicher Reaktionsbereitschaft dies nur vortäuscht. Hierzu sind noch vergleichsweise umfangreiche Studien notwendig [14].

Ein weiteres Problem sind im Mechanismus bisher ungeklärte Adaptationsphänomene. So kommt es in der Regel am dritten Tag zu einer Wirkungsschwächung der obstruktiven Veränderung der Lungenfunktion nach Ozonbelastung und zu einer völligen Aufhebung bei Fortsetzung der Belastung mit niedrigen Konzentrationen. Bei Karenz stellt sich aber die ursprüngliche Reaktionsfähigkeit innerhalb von 14 Tagen wieder her. Dies macht eine Festlegung auf einen bestimmten Grenzwert zur Auslösung von Maßnahmen oder Verhaltensweisen in Anbetracht der im Freien fehlenden Steuerbarkeit der wetterabhängigen Konzentrationsveränderungen sehr schwer. Außerdem bleiben entzündliche Reaktionen und die Steigerung der bronchialen Reaktivität offenbar auch nach Abschwächung der direkten obstruktiven Wirkung erhalten [15], so daß aus ärztlicher Sicht diese Anpassung an die Ozonbelastung als nur scheinbar günstig und über pathologische Vorgänge in der Schleimhaut hinwegtäuschend interpretiert werden muß und deshalb nicht im Sinne einer Entwarnung bezüglich möglicher Schädigung verstanden werden sollte.

Ein weiterer Aspekt ist mit dem Vorschlag der MAK-Kommission in die Diskussion gekommen, Ozon auf der Basis neuer Tierversuche als möglicherweise kanzerogen einzustufen. Dieser Vorschlag ist in dem vorangehenden Beitrag erläutert. Aus der Humanepidemiologie liegen dazu bisher keine Daten vor.

Für Schweißer ist in zahlreichen Untersuchungen ein leicht erhöhtes Lungenkrebsrisiko von 1 : 1,2 bis 1,4 nachgewiesen. Dieses wurde bislang vorwiegend auf kanzerogene Metalloxide (wie Chrom- und Nickeloxid) oder Nebenexpositionen gegenüber Asbest (z.B. im Schiffbau) bezogen. Allerdings konnte nicht nachgewiesen werden, daß Chrom-Nickelstahl-Schweißer ein höheres Lungenkrebsrisiko hätten als Schweißer auf Baustahl. Ein Zusammenhang mit der Ozonbelastung der Schweißer ist bislang aber auch nicht belegbar, so daß eine Verursachung der geringen Erhöhung der Risikorate durch Confounder nicht ausgeschlossen ist. Mortalitätsstudien in Relation zur Luftverunreinigung haben in den am meisten verschmutzten Gebieten ein minimal, nicht signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko von 1 : 1,37 (0,81 bis 2,31) bei signifikant erhöhtem Risiko für alle Todesursachen von 1 : 1,26 (1,08 bis 1,47) gezeigt [16]. Von den Teilkomponenten der Luftverunreinigungen erwiesen sich aber nicht Ozon, sondern die feinen Partikeln und

Sulfate am stärksten mit der Mortalität assoziiert. Der tierexperimentell begründete Verdacht einer kanzerogenen Ozonwirkung findet in den Trends der genannten humanepidemiologischen Studien zwar eine gewisse Entsprechung, aber noch keinen überzeugenden Beleg.

Wenngleich Risikorate von 1,2 bis 1,4 im Vergleich zu dem durch das Zigarettenrauchen verursachten Lungenkrebsrisiko verschwindend gering sind, ergibt sich hier doch weiterer Forschungsbedarf. Die Analyse arbeitsplatzbezogener Risikofaktoren für Krebserkrankungen im Krebsregister der neuen Bundesländer [17] bekräftigt zunächst den Verdacht nicht, wenn auch Metalloberflächenbehandler und Traktoristen als möglicherweise ozonbelastete Tätigkeitskohorten mit einer (allerdings nicht signifikanten) Risikorate von 1,2 aufgefallen sind. Erforderlich sind sicherlich gezielte Analysen, die eine Kohorte mit belegbarer und quantifizierbarer Ozonbelastung betrachten, was in dieser Auswertung wegen Fehlens dieser Angaben in den benutzten Dokumentationen nicht möglich war.

Abschließend sollen aus der Sicht der Arbeitsmedizin in dieser Situation mögliche Empfehlungen formuliert werden. Der bisher gültige Grenzwert von $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$ verhindert nicht alle relevanten klinischen Effekte im Hinblick auf

Arbeitsmedizinische Aspekte bei der Exposition gegenüber Ozon

chronische Wirkungen niedriger Konzentrationen über Schichtdauer und das gesamte Arbeitsleben. Unter Berücksichtigung neuer experimenteller und epidemiologischer Daten müßte ein solcher Grenzwert, der jegliche Gesundheitsbeeinträchtigung sicher verhütet, wahrscheinlich bei etwa $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als Acht-Stunden-Wert liegen.

Da derartige Konzentrationen in Deutschland an Arbeitsplätzen im Freien durchaus erreicht werden (über Häufigkeit und Höhe wird in anderen Beiträgen berichtet), sind Maßnahmen des Arbeitsschutzes erforderlich. Das Gesetz zur Änderung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes vom 19. Juli 1995 legt als Handlungsindikationen Ozonkonzentrationen von $240 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bzw. $180 \mu\text{g}/\text{m}^3$ als Mittelwert über eine Stunde fest. Da Messungen an sämtlichen Arbeitsplätzen im Freien im Hinblick auf eine sichere Einhaltung eines eventuellen Grenzwertes unrealistisch sind, bleibt zu fragen, ob diese Konzentrationsschwellen bezüglich Verkehrsverbote auch als Handlungsindikationen für Maßnahmen im Arbeitsschutz gelten können. Aus den Gesetzmäßigkeiten des Tagesverlaufes der Ozonkonzentration in Abhängigkeit von der Schadstoffbereitstellung und Sonneneinstrahlung ergibt sich, daß die Schichtmittelwerte bei Annahme dieser Einstunden-Werte noch deutlich darunter

liegen dürften. Für die Mehrheit der Bevölkerung resultiert daraus, daß bei Einhaltung dieser Grenzen auch bei körperlicher Arbeit kein klinisch relevantes Risiko besteht. Nach den Daten von McDonnell und Smith [12], die Ergebnisse verschiedener experimenteller Studien zusammenführen, ist bei $160 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach sechs bis sieben Stunden mit einem Lungenfunktionsverlust um 8 % zu rechnen. Da dies aber Mittelwerte sind, ist offensichtlich, daß für einzelne Arbeitnehmer die Schwelle des klinisch Relevanten überschritten wird. Für solche Menschen können zusätzliche Maßnahmen erforderlich werden.

Allgemein gilt, daß zur Konzentrationsminderung an smoggefährdeten Tagen alle Tätigkeiten zu vermeiden sind, die zusätzliche Quellen von Ozon mit sich bringen (z.B. Schweißen etc.), soweit dies arbeitsorganisatorisch möglich ist. Sinnvoll ist sicher auch die Verlagerung der Arbeitszeit in die frühen Tagesphasen, da die Ozonbildung erst mit einer Latenz von mehreren Stunden ihr Maximum erreicht. Kurzfristige Pausen scheinen dagegen, abgesehen von der dadurch erreichbaren Minderung der Gesamtdosis, unter Berücksichtigung des Mechanismus der akuten bis chronischen Entzündung in den Schleimhäuten wenig Schutzwirkung mit sich zu bringen. Atemmasken können zwar effektiv schützen, dürften aber sicherlich an warmen

Smogtagen nicht akzeptiert werden, so daß nach anderen Lösungen für persönliche Schutzmittel gesucht werden sollte.

Schrifttum

- [1] Kleinfeld, M., Giel, C., Tabershaw, I.R.: Health hazards associated with inert-gas-shielded metal arc welding. *Arch. Ind. Health* 15 (1957), S. 27 - 31
- [2] Wagner, H.M.: VI-1 Anorganische Gase/Ozon. In: *Handbuch der Umweltmedizin*. Hrsg.: Wichmann, H.-E., Schlipköter, H.-W., Füllgraff, G. Landsberg/Lech: ecomed, 3. Erg.lfg. 1994, S. 1 - 32
- [3] Rutten-van Mülken, M.P.M.H., Custers, F., Van Doorslaer, E.K.A., Jansen, C.C.M., Heurman, L., Mäesen, F.P.V., et al: Comparison of performance of four instruments in evaluating the effects of salmeterol on asthma quality of life. *Eur. Respir. J.* 8 (1995), S. 888 - 898
- [4] Jones, P.W.: Quality of life measurement in asthma. *Eur. Respir. J.* 8 (1995), S. 885 - 887
- [5] Kinney, P.L., Ozkaynak, H.: Associations of daily mortality and air pollution in Los Angeles County. *Environ. Res.* 54 (1991), S. 99 - 120
- [6] Kinney, P.L., Ozkaynak, H.: Associations between ozone and daily mortality in Los Angeles and New York City. *Am. Rev. Respir. Dis.* 145 (1992) (4:2), S. A95
- [7] Whittemore, A.S., Korn, E.L.: Asthma and air pollution in the Los Angeles area. *Am. J. Publ. Health* 70 (1980), S. 687 - 696 (Zit. nach: Wagner, H.M.: VI-1 Anorganische Gase/Ozon. In: *Handbuch der Umweltmedizin...*)
- [8] Spektor, D.M., Lippmann, M., Thurston, G.D., Liou, P.J., Stecko, J., O'Connor, G., Garshick, E., Speizer, F.E., Hayes, C.: Effects of ambient ozone on respiratory function in healthy adults exercising outdoors. *Am. Rev. Respir. Dis.* 138 (1988), S. 821 - 828
- [9] Höppe, P.: Der Einfluß erhöhter Ozonkonzentrationen auf die Lungenfunktion ausgewählter Bevölkerungsgruppen (Abschlußbericht). Hrsg.: Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen (StMLU), Rosenkavalierplatz 2, 81925 München, 1995
- [10] Horstman, D.H., Lawrence, J.F., Ives, P.J., Abdul-Salaam, S., McDonnell, W.F.: Ozone concentration and pulmonary response relationships for 6,6-hour exposures with five hours of

Arbeitsmedizinische Aspekte bei der Exposition gegenüber Ozon

moderate exercise to 0,08, 0,10, and 0,12 ppm¹⁻³. *Am. Rev. Respir. Dis.* 142 (1990), S. 1158 - 1163

[11] *Linder, J., Herren, D., Monn, C., Wanner, H.-U.*: Die Wirkung von Ozon auf die körperliche Leistungsfähigkeit. *Schweiz. Zschr. Sportmed.* 36 (1988), S. 5 - 10

[12] *McDonnell, W.F., Smith, M.V.*: Description of acute ozone response as a function of exposure rate and total inhaled dose. *J. Appl. Physiol.* 76 (1994) Nr. 6, S. 2776 - 1784

[13] *McDonnell, W.F.*: Individual variability in the magnitude of acute respiratory responses to ozone exposure. In: *Utell, M.J., and Frank, R.* (Hrsg.): Susceptibility to inhaled pollutants. Philadelphia: ASTM 1989, S. 75 - 88

[14] *Sandström, T.*: Respiratory effects of air pollutants: experimental studies in humans. *Eur. Respir. J.* 8 (1995), S. 976 - 995

[15] *Jörres, R., Gercken, G., Böttcher, M., Zachgo, W., Magnussen, H.*: Cellular events associated with tolerance after repeated exposures to ozone in human subjects. In: *ERS Annual Congress, Barcelona, September 16 - 20, 1995, Abstracts / European Respiratory Society, ERS.* Copenhagen, Munksgaard, 1995, S. 350s (*European respiratory journal: Suppl.*, 8, 19)

[16] *Dockery, D.W., Pope III, C.A., Xu, X., Spengler, J.D., Ware, J.H., Fay, M.E., Ferris, B.G., Speizer, F.E.*: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New Engl. J. Med.* 329 (1993), S. 1753 - 1759

[17] *Enderlein, G., Martin, K., Heuchert, G., Stark, H.*: Registerabgleich und Analyse arbeitsplatzbezogener Krebsrisiken mittels Kohortenstudien. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, FB 01 HK 520. Bremerhaven, Wirtschaftsverl. NW, 1995, S. 207

Der Einfluß erhöhter Ozonkonzentrationen auf die Lungenfunktion ausgewählter Bevölkerungsgruppen¹⁾

P. Höppe, J. Lindner, G. Rabe und G. Praml
Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München

Einleitung

Das Ziel der vorliegenden Studie war die wissenschaftliche Klärung der Frage, ob an Tagen mit erhöhten Ozonkonzentrationen in der Umwelt meßbare Veränderungen der Lungenfunktion oder der bronchialen Reagibilität sowie von allgemeinen Reizerscheinungen an Augen und Atemwegen auftreten. Daneben sollte geklärt werden, ob es besonders betroffene Bevölkerungsgruppen gibt. Um die umweltbedingte Exposition der Probanden gegenüber Ozon nicht durch Ortswechsel zu verändern und um zeitliche Verzögerungen zwischen der Umweltexposition und der Messung zu vermeiden, sollten die Lungenfunktionsprüfungen vor Ort erfolgen. Deshalb wurde ein mobiler Meßcaravan mit einem komplett ausgestatteten Lungenfunktionslabor (Bodyplethysmograph und Diffusionseinheit) konstruiert und eingesetzt.

Im Rahmen der Studie erfolgten Messungen der Lungenfunktion mit jeweils mehr als 20 relevanten Einzelwerten an Tagen mit im Vergleich zur Hintergrundbelastung erhöhten ($> 100 \mu\text{g}/\text{m}^3$) und an Tagen mit niedrigen Ozonkonzentrationen ($< 80 \mu\text{g}/\text{m}^3$), jeweils vormittags und nachmittags an insgesamt 206 Probanden mit durchschnittlich acht Meßtagen je Proband. Zu jedem Meßtermin gehörte eine Befragung mit einem standardisierten Fragebogen zu subjektivem Befinden, Reizerscheinungen an den Augen oder Atemwegen, Einnahme von Medikamenten und Konsum von Tabak, Kaffee oder Alkohol.

Mitarbeiter des Lehrstuhls für Bioklimatologie und Immissionsforschung der LMU (Prof. Fabian) nahmen vor Ort kontinuierliche Messungen von O_3 , Peroxyacetylnitrat, Kohlenwasserstoffen, NO_x und der wesentlichen Klimakenngrößen vor. In enger Zusammenarbeit mit dem Institut für Epidemiologie der GSF (Prof. Wichmann) und der Harvard School of Public Health (Boston) wurden die Konzentrationen von „Sauren Aerosolen“ bestimmt.

Als Probandenkollektive dienten vier vermutete Risikogruppen und eine Vergleichsgruppe mit jeweils mindestens 40 Probanden. Dies waren Senioren, jugendliche Asthmatiker, Waldarbeiter, Sportler und Büroangestellte. Wald-

¹⁾ Das Forschungsvorhaben „Der Einfluß erhöhter Ozonkonzentrationen auf die Lungenfunktion ausgewählter Bevölkerungsgruppen“ wurde vom Bayerischen Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen gefördert. Der Abschlußbericht von P. Höppe, J. Lindner, G. Rabe und G. Praml, Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität München, ist erschienen in „Umwelt & Entwicklung Bayern, Materialien 111“ (1995), Herausgeber: Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen. Vorliegende Ausführungen sind ein Auszug aus dem Abschlußbericht.

Der Einfluß erhöhter Ozonkonzentrationen auf die Lungenfunktion ausgewählter Bevölkerungsgruppen

arbeiter und Sportler sind aufgrund der körperlichen Belastung und der damit verbundenen hohen Atemminutenvolumina besonders stark exponiert.

Untersuchungsergebnisse

Senioren

Untersucht und befragt wurden 41 Bewohner des Wohnstifts „Augustinum München-Nord“ im Alter von 69 bis 95 Jahren (mittleres Alter 81 Jahre). Der Mittelwert der maximalen Ozonkonzentration (13 bis 16 Uhr) lag an den Ozontagen bei $140 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Maximum $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$), an den Kontrolltagen bei $62 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Lungenfunktionsprüfungen ergaben für das Gesamtkollektiv keine Verschlechterungen an den Ozontagen. Zehn der Senioren wiesen im Mittel an den Ozontagen um mindestens 20 % niedrigere spezifische Atemwegswiderstände im Vergleich zu den Kontrolltagen auf, während bei sieben eine Erhöhung um über 20 % auftrat. Bei der Messung der forcierten Vitalkapazität fanden sich bei sieben Probanden um mindestens 10 % höhere Werte, nur bei vier um mindestens 10 % geringere. Die mit dem reziproken Wert des Standardfehlers gewichteten mittleren Regressionskoeffizienten zwischen den Lungenfunktionsparametern und der Ozonkonzentration zeigten sowohl bei den Atem-

wegswiderständen als auch bei der Vitalkapazität, dem Atemspitzenfluß und der Ein-Sekunden-Kapazität Verbesserungen der Lungenfunktion mit steigenden Ozonkonzentrationen. Die Erfragung von Reizempfindungen an Augen und Atemwegen erbrachte keine relevanten Unterschiede zwischen den Ozon- und Kontrolltagen.

Jugendliche Asthmatiker

43 jugendliche Asthmatiker (mittleres Alter 15 Jahre) aus dem „Asthmazentrum Buchenhöhe“ bei Berchtesgaden (Ärztlicher Direktor Dr. Lecheler) nahmen an der Studie teil. Der Mittelwert der Ozonkonzentration an den Ozontagen betrug $147 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Maximum $182 \mu\text{g}/\text{m}^3$), an den Kontrolltagen $69 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Andeutungsweise fanden sich für das Gesamtkollektiv etwas höhere Atemwegswiderstände und geringfügig niedrigere Atemspitzenflüsse (statistisch nicht signifikant) an Ozontagen. Auch die Vitalkapazität war an den Ozontagen etwas geringer als an den Kontrolltagen. Sieben der jugendlichen Asthmatiker wiesen im Mittel um mindestens 20 % niedrigere spezifische Atemwegswiderstände an den Ozontagen im Vergleich zu den Kontrolltagen auf, während bei 16 eine Erhöhung um über 20 % auftrat. Bei der forcierten Vital-

kapazität ergaben sich bei drei Probanden um mindestens 10 % höhere Werte, bei zwölf dagegen um mindestens 10 % geringere. Die mit dem reziproken Wert des Standardfehlers gewichteten mittleren Regressionskoeffizienten zwischen den Lungenfunktionsparametern und der Ozonkonzentration zeigten sowohl bei den Atemwegswiderständen als auch bei der Vitalkapazität, dem Atemspitzenfluß und der Ein-Sekunden-Kapazität Verschlechterungen der Lungenfunktion mit steigenden Ozonkonzentrationen. Aus den Regressionskoeffizienten ergab sich die höchste relative Veränderung von + 10 % pro 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für den spezifischen Atemwegswiderstand. Eine Verschlechterung des körperlichen Wohlbefindens, insbesondere der asthmatischen Beschwerden, an Ozontagen war aus den Befragungsergebnissen nicht abzuleiten.

Waldarbeiter

An 41 Waldarbeitern (mittleres Alter 38 Jahre) im Ebersberger Forst wurden Messungen vorgenommen. Um spezielle Einflüsse der Waldarbeit berücksichtigen zu können, enthielt der Fragebogen zusätzlich Fragen u.a. zum Gebrauch von Motorsägen und zur Art der körperlichen Belastung. Die mittlere Ozonkonzentration lag an den Ozontagen bei

128 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Maximum 154 $\mu\text{g}/\text{m}^3$), an den Kontrolltagen bei 63 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Das Gesamtkollektiv zeigt signifikant höhere Atemwegswiderstände an den Nachmittagen der Ozontage im Vergleich zu den Kontrolltagen, die anderen Lungenfunktionsparameter unterschieden sich nicht relevant. Keiner der Waldarbeiter hatte an den Ozontagen im Vergleich zu den Kontrolltagen einen im Mittel um mindestens 20 % niedrigeren spezifischen Atemwegswiderstand, dagegen 20 eine Erhöhung um über 20 %.

Bei der Bestimmung der forcierten Vitalkapazität ergaben sich nur bei einem Waldarbeiter Unterschiede von über 10 % in Form einer Verminderung an den Ozontagen. Die mit dem reziproken Wert des Standardfehlers gewichteten mittleren Regressionskoeffizienten zwischen den Lungenfunktionsparametern und der Ozonkonzentration ergaben sowohl bei den Atemwegswiderständen als auch bei der Vitalkapazität, dem Atemspitzenfluß und der Ein-Sekunden-Kapazität Verschlechterungen der Lungenfunktion mit steigenden Ozonkonzentrationen. Die daraus resultierenden relativen Änderungen betragen beim spezifischen Atemwegswiderstand + 31 % pro 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, bei den Kenngrößen für die Atemflüsse und Volumina dagegen nur maximal - 2 % pro 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Verschlechterungen der Lungenfunktion an den Nachmittagen

Der Einfluß erhöhter Ozonkonzentrationen auf die Lungenfunktion ausgewählter Bevölkerungsgruppen

der Ozontage war besonders stark ausgeprägt nach Arbeiten mit Motorgeräten wie Sägen und Pflanzgeräten. Die Befragungsergebnisse zeigen, daß eine an Kontrolltagen bestehende Tendenz zum Rückgang von nicht ozonverursachten Reizempfindungen an den Augen oder Atemwegen im Tagesverlauf an den Ozontagen geringer war. Verschlechterungen der Reizempfindungen hingegen waren an den Ozontagen nicht häufiger als an den Kontrolltagen.

Sportler

43 Leistungssportler aus den Leistungszentren für Langläufer und Alpine Schifahrer in Berchtesgaden (Dürreck), für Eisschnellläufer in Inzell und Biathleten in Ruhpolding wurden untersucht (mittleres Alter 18 Jahre). Die mittlere Ozonkonzentration lag an den Ozontagen bei $142 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Maximum $172 \mu\text{g}/\text{m}^3$), an den Kontrolltagen bei $56 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Das Gesamtkollektiv weist einen Trend zu einer leichten Verbesserung der Lungenfunktion (niedrigere R_{tot}) an den Nachmittagen der Ozontage im Vergleich zu den Kontrolltagen auf, jedoch bei etwas angehobener bronchialer Reagibilität. Acht Sportler hatten nach dem Training an den Ozontagen im Vergleich zu den Kontrolltagen einen im Mittel um mindestens 20 % niedrigeren spezifischen

Atemwegswiderstand, vier eine Erhöhung um über 20 %. Bei der forcierten Vitalkapazität ergaben sich nur bei einem Sportler Unterschiede von über 10 % in Form einer Verminderung an den Ozontagen. Die mit dem reziproken Wert des Standardfehlers gewichteten mittleren Regressionskoeffizienten zwischen den Lungenfunktionsparametern und der Ozonkonzentration ergaben bei den Atemwegswiderständen leichte Verbesserungen, dagegen bei der Vitalkapazität, dem Atemspitzenfluß und der Ein-Sekunden-Kapazität leichte Verschlechterungen mit steigenden Ozonkonzentrationen. Die daraus resultierenden relativen Änderungen betragen beim Atemwegswiderstand -8% pro $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, bei den Kenngrößen für die Atemflüsse und Volumina dagegen nur bis zu -3% pro $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ bei PEF. Die Befragungsergebnisse zeigen keine wesentlichen Unterschiede zwischen den Ozontagen und den Kontrolltagen.

Büroangestellte

An 40 Angestellten des Umweltschutzreferates der Stadt München (mittleres Alter 36 Jahre) wurden Messungen vorgenommen. Die mittlere Ozonkonzentration in der Außenluft erreichte an den Ozontagen $136 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Maximum $224 \mu\text{g}/\text{m}^3$), an den Kontrolltagen

30 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Ozonkonzentration in den Büros der Probanden lag im Mittel um 50 bis 65 % niedriger als in der Außenluft. Das Gesamtkollektiv weist signifikant höhere spezifische Atemwegswiderstände an den Nachmittagen der Ozontage im Vergleich zu den Kontrolltagen auf. Auch die anderen Lungenfunktionsparameter zeigen im Mittel Verschlechterungen der Lungenfunktion an den Ozontagen. Nur drei Büroangestellte hatten an den Ozontagen im Vergleich zu den Kontrolltagen einen im Mittel um mindestens 20 % niedrigeren spezifischen Atemwegswiderstand, während 19 eine Erhöhung um über 20 % aufwiesen.

Bei der forcierten Vitalkapazität ergaben sich dagegen bei keinem Büroangestellten Veränderungen über 10 %. Die mit dem reziproken Wert des Standardfehlers gewichteten mittleren Regressionskoeffizienten zwischen den Lungenfunktionsparametern und der Ozonkonzentration weisen bei den Atemwegswiderständen, der Vitalkapazität, dem Atemspitzenfluß und der Ein-Sekunden-Kapazität Verschlechterungen der Lungenfunktion mit steigenden Ozonkonzentrationen auf. Die daraus resultierenden relativen Änderungen betragen beim spezifischen Atemwegswiderstand + 12 % pro 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, bei den Kenngrößen für die Atemflüsse und Volumina dagegen nur bis zu - 2 % pro 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Befragungsergebnisse zeigen etwas mehr

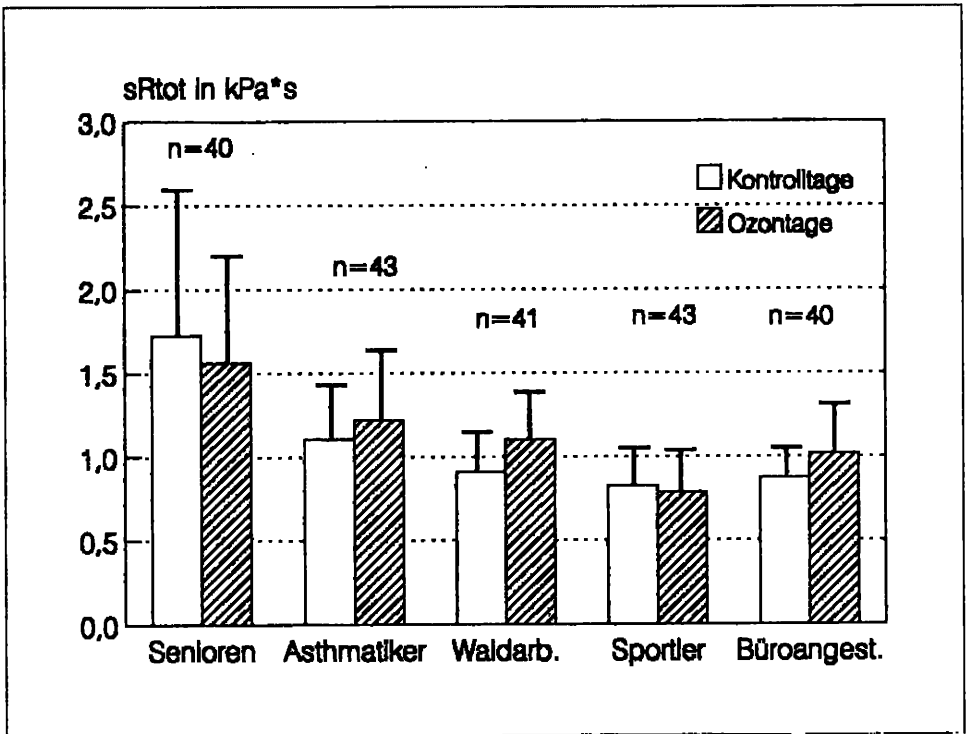
Veränderungen der Reizempfindungen im Tagesverlauf an den Ozontagen, wobei sich diese annähernd gleich auf Verbesserungen und Verschlechterungen aufteilen.

Im Vergleich der Kollektive lagen die Atemwegswiderstände im Mittel an den Ozontagen bei den Senioren deutlich und bei den Sportlern geringfügig niedriger, dagegen bei den Waldarbeitern, jugendlichen Asthmatikern und Büroangestellten deutlich höher (Abbildung 1, siehe Seite 86). Die bronchiale Reagibilität nahm an den Ozontagen bei den Waldarbeitern, Sportlern und Büroangestellten zu; bei den Asthmatikern und einem Großteil der Senioren war die bronchiale Provokation kontraindiziert, Aussagen zur Reagibilität sind daher nicht möglich. Die Atemvolumina und -flüsse unterschieden sich bei allen Kollektiven nur geringfügig zwischen den Ozon- und Kontrolltagen, wobei mit Ausnahme der Senioren ein Trend zu einer Abnahme bestand.

Bei der Betrachtung der individuellen Reaktionen in den unterschiedlichen Kollektiven zeigen bezüglich des Atemwegswiderstands etwa die Hälfte und bezüglich der Vitalkapazität mehr als drei Viertel der Probanden keine relevanten Verschlechterungen. Für den spezifischen Atemwegswiderstand ergaben sich die geringsten Fallzahlen von Ver-

Der Einfluß erhöhter Ozonkonzentrationen auf die Lungenfunktion ausgewählter Bevölkerungsgruppen

Abbildung 1:
Mittelwerte des spezifischen Atemwegswiderstand sR_{tot} der verschiedenen Probandenkollektive an Kontrolltagen und Ozontagen



schlechterungen an den Ozontagen bei den Sportlern, gefolgt von den Senioren und den jugendlichen Asthmatikern. Die Waldarbeiter und Büroangestellten wiesen fast zur Hälfte Verschlechterungen um mehr als 20 % im Vergleich zu den

Werten der Kontrolltage auf. Bei der Vitalkapazität waren Verminderungen bei den Asthmatikern am häufigsten, bei den anderen Kollektiven dagegen mit maximal vier Probanden (Senioren) selten.

Schlußfolgerungen

Die Ergebnisse deuten darauf hin, daß Senioren und gesunde Sportler bei den aufgetretenen Ozonkonzentrationen nicht als spezielle Risikogruppe bezüglich Lungenfunktionsverminderungen und ozonbedingter Reizerscheinungen anzusehen sind.

Die nahezu ausschließlich bronchial-obstruktiven Reaktionen der Waldarbeiter und Büroangestellten sprechen gegen einen reinen Ozoneffekt, da dieser, wie aus der Literatur bekannt ist, in der Regel auch zu einer restriktiven Ventilationsstörung führt. Ein weiteres Argument gegen eine reine Ozonwirkung ist die Tatsache, daß die Waldarbeiter und vor allem die Büroangestellten von allen Kollektiven den geringsten Ozonkonzentrationen ausgesetzt waren. Bei den Büroangestellten lag die Ozonexposition weit unterhalb der aus der Literatur bekannten Schwellen für Ozonwirkungen. Im Falle der Waldarbeiter könnten waldspezifische Reaktionen von Terpenen mit Ozon und anderen Luftschadstoffen

(auch Motorsägenabgase) zu den Reaktionen geführt haben. Bei den Büroangestellten könnten Ausgasungen von Einrichtungsgegenständen oder beim Ozonabbau in Innenräumen entstehende Reaktionsprodukte die Ursache für die obstruktiven Bronchialreaktionen sein.

Die Art der gemessenen Reaktionen der jugendlichen Asthmatiker, die sowohl in Richtung einer leichten restriktiven als auch obstruktiven Ventilationsstörung wiesen, entsprechen dem aus der Literatur bekannten Muster von Ozonwirkungen. Das Ausmaß der Reaktionen war jedoch sehr gering, so daß nicht von einer klinischen Relevanz gesprochen werden kann.

In allen Kollektiven, auch in jenen mit im Mittel stark reagierenden Personen, gab es Probanden, deren Lungenfunktion an den Ozontagen besser war als an den Kontrolltagen. Die Ozonproblematik ist daher nicht als Problematik von „betroffenen Bevölkerungsgruppen“, sondern, wenn überhaupt, von Individuen zu sehen.