

Gesundheitliche Wirkungen des Ozons aus pathophysiologischer Sicht

von Dr. med. habil. Arno Oddoy

Zusammenfassung

Bodennahes Ozon wird mit der Umgebungsluft eingeatmet und ruft Wirkungen am Respirationstrakt hervor. Bei Konzentrationen, wie sie an heißen Tagen im Freien beobachtet werden können, treten zunächst subjektive Symptome (z.B. Rachenreizung, Husten, Schmerzen bei tiefer Einatmung) und meßbare Lungenfunktionsänderungen auf. Mit einer geringen Verzögerung erhöht sich die Empfindlichkeit der Atemwege gegenüber unspezifischen Reizen (z.B. Staub) und Allergenen (z.B. Pollen beim Pollenasthmatiker). Hinzu kommt eine Verminderung der Abwehr gegen Infekte des Atemtraktes. Nur langanhaltende hochdosierte Ozonbelastungen können auch chronische Wirkungen zeitigen.

Die Basis für toxische Effekte bietet das oxidative Potential des Ozons. Die Oxidation von ungesättigten Fettsäuren sowie Sulfhydrylgruppen von Eiweißen - im Zusammenwirken mit Folge- und Nebenprodukten (insbesondere freien Radikalen) dieser Reaktionen - führt zur Reizung, Funktionsänderung oder Strukturverlust von verschiedenen Zelltypen. Die Reizung spezieller Nervenendigungen in der Schleimhaut der Atemwege ("Irritant-Rezeptoren") löst einen bronchokonstriktorischen Reflex aus. Die Verengung der Atemwege ist z.B. objektivierbar durch eine Verminderung der Einsekundenkapazität (Luftmenge, die in einer Sekunde maximal ausgestoßen werden kann) und einen Anstieg des Atemwegswiderstandes. Ein anderer Reflexmechanismus könnte für die Begrenzung tiefer Inspirationen verantwortlich sein (Abnahme der Vitalkapazität).

Die Erhöhung der Atemwegsempfindlichkeit dürfte eher auf der Basis entzündlicher Reaktionen im Grenzbereich von kleinsten Atemwegen und Lungenbläschen zustande kommen. Diese Reaktionen sind gekennzeichnet durch Permeabilitätserhöhung des Gewebes, Anreicherung von Entzündungszellen und Konzentrationsanstieg inflammatorischer Überträgerstoffe.

Die Ozonwirkung wird - oberhalb einer individuell sehr unterschiedlichen Schwelendosis - von der Ozonkonzentration, der Expositionsdauer und dem Ventilationsniveau (Luftmenge, die pro Zeiteinheit geatmet wird) bestimmt. Die Ventilation hängt unmittelbar von der körperlichen Belastung ab. Demzufolge ist an Tagen erhöhter Ozonkonzentration von extremen Belastungen im Freien abzuraten.

Asthmapatienten und Kinder sind nach vorherrschender Einschätzung gegenüber einer definierten Ozonbelastung nicht empfindlicher als gesunde Normalpersonen bzw. Erwachsene. Interindividuelle Unterschiede sind weitaus größer als mögliche gruppenspezifische Differenzen. Allerdings sind Kinder aufgrund gesteigerten Bewegungsdranges und erhöhten Basisstoffwechsels in der Praxis gehäuft erhöhten Ozondosen ausgesetzt. Eine Besonderheit des Kindesalters ist auch die fehlende subjektive Wahrnehmung der Ozonreizung.

Nach wiederholten stärkeren Ozonreizen tritt bei allen Gruppen Adaptation ein, d.h., subjektive Symptome und Lungenfunktionsänderungen beim Ozonkontakt bleiben aus. Bei fehlender Ozonreizung verliert sich das Adaptationsphänomen nach 1 - 3 Wochen.

Die Minderung der Infektabwehr durch Ozon beruht auf einer Beeinträchtigung der Funktion der Riesenfresszellen (Makrophagen), die eine wichtige Rolle bei der Entfernung infektiöser Erreger aus dem Atemtrakt spielen. Hierbei gibt es keine Adaptation.

Ozon zeigt bei allen seinen Wirkungen Kreuzreaktionen mit anderen Oxidanzien. Auch wenn bei den Ozonkonzentrationen, die bisher im Großraum Berlin gemessen wurden, mit erheblichen gesundheitlichen Beeinträchtigungen nicht zu rechnen ist, sollten im Sinne des vorbeugenden Gesundheitsschutzes Maßnahmen zur Minimierung der Vorläufersubstanzen des Ozons (Stickoxide, Kohlenwasserstoffe) verstärkt gefördert werden.

Einführung

Schwefeldioxid (SO_2) gilt als Leitsubstanz des Wintersmogs, Ozon (O_3) als Leitsubstanz des Sommersmogs.

Beim Sommersmog spielen neben dem Ozon noch andere Stoffe, wie Peroxyacetylnitrat (PAN), Peroxybenzoylnitrat, Acroleine, Formaldehyd, Stickoxide u.a. eine Rolle. Ozon ist jedoch vorrangig zu beachten, einmal weil es das stärkste Oxidanz ist, zum anderen wegen seiner relativ hohen Konzentration (Wagner 1994). Bei systematischen Messungen in München lagen z.B. die PAN-Werte im Verhältnis zu Ozon immer niedriger als 1:10 (Rappenglück et al. 1993).

Die Bedeutung des vor UV-Strahlen schützenden stratosphärischen Ozons soll hier nicht erörtert werden.

Beide Substanzen - Schwefeldioxid und Ozon - werden als Reizgase bezeichnet. Der Wirkungsmechanismus ist jedoch verschieden, wobei sich die unterschiedliche Wirkung aus den unterschiedlichen Eigenschaften von SO_2 und Ozon heraus erklären läßt. Während SO_2 eine gute Wasserlöslichkeit besitzt und auf den feuchten Schleimhäuten des Atemtraktes gelöst, verdünnt und neutralisiert wird, gelangt Ozon aufgrund geringer Wasserlöslichkeit auch in die Lungenperipherie. Die geringe Wasserlöslichkeit wird oft dahingehend interpretiert, daß Ozon in den oberen Atemwegen keine Wirkungen entfaltet; die Rachenreizung und Heiserkeit während einer Sommersmogepisode werden ausschließlich mit der Wirkung von PAN und anderen Photooxidanzien erklärt (Altshuller 1977). Wie Gerrity et al. (1988) zeigen konnten, halten jedoch allein die oberen Atemwege bei Nasenatmung ca. 36%, bei Mundatmung 40% des eingeatmeten Ozons zurück. Die Ozon-Absorption in den Atemwegen und in der Lunge beruht allerdings ganz überwiegend auf chemischen Reaktionen und ist nur zu einem vernachlässigbar kleinen Teil auf physikalische Lösung zurückzuführen. Während durch Temperaturerhöhung chemische Reaktionen beschleunigt werden, sinkt die physikalische Löslichkeit von Gasen in Flüssigkeiten. Experimentell konnte nachgewiesen werden, daß die O_3 -Absorption in der Lunge mit steigender Temperatur zunimmt und daß sie nicht von der Durchblutung abhängt (Postlethwait et al. 1994). Dies belegt, daß für die Ozon-Absorption in der Lunge nicht die physikalische Löslichkeit geschwindigkeitslimitierend ist, sondern die chemische Reaktionsgeschwindigkeit. Die chemischen Reaktionen laufen allerdings sehr schnell ab. Die "reaktive Absorption" von Ozon ist im Lungengewebe 15 000 mal größer als die von molekularem Sauerstoff (Santrock et al. 1989).

Experimentelle und mathematische Modelluntersuchungen ergaben, daß in der Longitudinalen des Atemtraktes die höchste lokale Ozondosis relativ weit peripher, in den terminalen Bronchiolen (Hu et al. 1992) oder sogar im Grenzbereich zwischen den luftführenden Atemwegen und der Gasaustauschregion, also in Höhe der respiratorischen Bronchiolen, einwirkt (Übers. b. Miller et al. 1985).

Seine primäre Wirkung entfaltet Ozon dabei fast ausschließlich an der oberflächenbenetzenden Schicht der Atemwege (epithelium lining fluid) bzw. Lungenbläschen (surfactant) und nicht direkt im Gewebe (Prior 1992). Der Hauptangriffspunkt sind ungesättigte Fettsäuren, die in hoher Konzentration in der oberflächenaktiven Schicht der Alveolen vorhanden sind. Durch Einbau von Ozon am Ort der Doppelbindung entstehen Ozonide (Criegee 1957) und als Neben- und Folgeprodukte eine Vielzahl polymerer Peroxide, Aldehyde, Ketone und Säuren. Hinzu kommt die Bildung freier Radikale, die äußerst reaktionsfreudig sind. Die Sekundärstoffe sind es vor allem, die nun auch die Membranen der obersten Zellschichten von Atemwegen und Alveolen angreifen und schädigen (Übers. b. Danuser 1988; Pryor & Church 1991). Neben ungesättigten Fettsäuren werden auch Sulfhydryl-Gruppen von Eiweißen oxidiert (Freeman & Mudd 1981; Menzel & Wash 1971; Mudd et al. 1969), was in den betroffenen Zellen Funktions- (Enzyme) und Strukturveränderungen bedingt.

Die geschädigten Zellen setzen Botenstoffe (Mediatoren) frei, welche z.T. direkt wirken (s.u.), die aber auch eine entzündliche Reaktion triggern. Die Entzündungsreaktion verstärkt und verlängert die Ozonwirkung über die eigentliche Expositionszeit hinaus. Für das Grundverständnis der Ozonwirkungen bleibt wichtig festzuhalten, daß Ozon als Molekül nicht im biologischen Gewebe akkumuliert, sondern "nur" mit diesem reagiert (Erhardt et al. 1995).

Subjektive Symptome

Die subjektiven Symptome bei akuter Ozonexposition umfassen u.a. Stechen in der Brust (insbesondere bei tiefer Inspiration), Engegefühl, Kurzatmigkeit, trockenen Hals, Husten, Heiserkeit, Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Ermüdung und verminderte Leistungsfähigkeit (Hazucha et al. 1992; Weymer et al. 1994). Die Schwelle für diese Symptome ist interindividuell sehr unterschiedlich. Extrem empfindliche Personen können schon ab Ozonkonzentrationen von $120 \mu\text{g}/\text{m}^3$ entsprechende Klagen äußern. Objektivierbar sind Ozonwirkungen auf diesem Konzentrationsniveau aber kaum.

Der Forscher S.S. Griswold (Griswold et al. 1957) hat sich im Selbstversuch einer 2stündigen Ozonkonzentration von 2 ppm (etwa $4000 \mu\text{g}/\text{m}^3$) ausgesetzt. Er berichtet zusätzlich zu den o.g. Symptomen von starken Konzentrationsschwierigkeiten während der Ozonexposition, Unruhe und Schlaflosigkeit in der ersten Nacht post expositionem und anschließender extremer Müdigkeit, die ca. zwei Wochen anhält.

Die subjektive Beobachtung der verminderten Konzentrationsfähigkeit unter Ozoneinfluß, konnte in einer kontrollierten Studie objektiviert werden. Bei optischen und akustischen Aufmerksamkeitstests kam es bei einer Ozonkonzentration von 0,75 ppm zu einer deutlichen Zunahme der Fehlerquote (Gliner et al. 1979).

Die Wirkungsschwelle des Ozons ist auch bei hochempfindlichen Personen nicht mit der Geruchsschwelle identisch. Letztere liegt zwischen 20 und $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$

(Dirnagel 1965). Allerdings adaptieren die Geruchsrezeptoren innerhalb einiger Minuten; der Ozongeruch wird dann nicht mehr wahrgenommen.

Konzept der effektiven Dosis

Bei gegebenem Individuum zu einem gegebenen Zeitpunkt hängt die akute Ozonwirkung - sowohl was die subjektiven Symptome als auch was die objektivierbaren Lungenfunktionsänderungen anlangt - nicht nur von der Ozonkonzentration, sondern auch von der Expositionsdauer sowie dem Ventilationsniveau ab. Grob überschlagsmäßig entscheidet die eingeatmete Ozonmenge, die Dosis, über die Wirkung. Silverman et al.(1976) entwickelten das Konzept der "effektiven Dosis". Diese ergibt sich als Produkt aus Konzentration, Zeit und Atemminutenvolumen (ppm x Liter). Man weiß inzwischen allerdings, daß die Konzentration - und insbesondere die Spitzenkonzentration - einen relativ stärkeren Einfluß in die Wirkung einbringt als die anderen beiden Faktoren (Hazucha et al. 1992; Horstman et al. 1990; Kulle et al. 1985). Dies wird in neueren Formeln z.T. schon berücksichtigt (s.a. Wagner 1994). Während man sich beim Aufenthalt im Freien gegen den Faktor Ozonkonzentration aber praktisch nicht schützen kann, ist das Atemminutenvolumen sehr bewußt über das körperliche Belastungsniveau zu steuern. Die Ruheventilation des Erwachsenen von 8-10 l/min kann bei größerer Anstrengung auf mehr als das 10fache steigen mit einer entsprechenden Vergrößerung der Ozonbelastung.

Eine weitere Einschränkung erfährt das einfache Konzept der effektiven Dosis dadurch, daß eine untere Schwellenkonzentration überschritten sein muß, ehe es (näherungsweise) anwendbar ist. Während bei sehr hoher Ozonkonzentration auch eine kurze Expositionszeit ohne jede körperliche Belastung zu meßbaren biologischen Konsequenzen führt, zeitigt bei niedrigen Ozonkonzentrationen die bloße Zeitverlängerung oder anhaltende Aktivität keine negativen Folgen. Eine solche Konstellation liegt letztlich fast immer in unserem Alltag vor.

An dieser Stelle sei auf die grundlegende Theorie von Gerschman (1959) über die Kontrolle zytotoxischer Radikale im Organismus verwiesen. Auch unter physiologischen Bedingungen fallen im Rahmen der oxidativen Energiegewinnung bei der Reduktion des Sauerstoffs zu Wasser als Zwischenprodukte der sequentiellen Ein-Elektron-Übertragung freie Radikale an (Superoxid-Anion, Wasserstoffperoxid, Hydroxylradikal), die äußerst reaktionsfreudig und aggressiv sind. Aufgrund sehr kurzer Halbwertszeiten - wobei kleine Mengen freier Radikale vom antioxidativen System abgefangen werden - gehen unter physiologischen Bedingungen keine nachteiligen Wirkungen von den freien Radikalen aus. Erst wenn aus endogenen (Aktivierung bestimmter Enzyme durch Hypoxie, Endotoxin, Infektion) oder exogenen (Strahlen, Oxidanzien, erhöhte Sauerstoffkonzentration) Quellen freie Radikale im Überschuß anfallen, so daß das protektive antioxidative System in seiner Kapazität überfordert ist, kommt es zu Funktionsverlusten und Strukturschäden. Zum protektiven antioxidativen System (**s. Abb.1**) gehören sowohl die Enzyme, welche die Umwandlung freier Radikale katalysieren (Superoxiddismutase, Katalase, Peroxidase) als auch sogenannte Radikalfänger (z.B. Vitamin E, Glutathion).

Lungenfunktionsänderungen

Die meisten Untersuchungen zur Ozonwirkung am Menschen beinhalten Lungenfunktionsmessungen bei akuter Ozonexposition. Einerseits stellen Atemwege und Lunge den unmittelbaren Kontakt zur Umwelt dar und sind damit Aufschlags- und Hauptangriffsort der meisten relevanten Luftschadstoffe (Ausnahme z.B. CO). Diese äußere Lage ermöglicht andererseits dem

Untersucher den einfachen meßtechnischen Zugang, so daß die meisten Lungenfunktionsmessungen nichtinvasiver Natur sind. Bevor auf die Veränderungen der Lungenfunktionswerte unter Ozoneinfluß eingegangen wird, sollen die am häufigsten eingesetzten Tests und die dabei gemessenen Parameter kurz erläutert werden.

Atemstoßtest, Spirometrie, Residualvolumen

Beim Atemstoßtest wird der in Ruhe atmende Proband aufgefordert, maximal zu inspirieren und dann mit maximaler Anstrengung so schnell und vollständig wie möglich auszuatmen. Da das Ergebnis stark von der Motivation und Mitarbeit des Probanden abhängt, wird der Test mehrfach wiederholt und dann der beste Versuch ausgewählt. Ausgewertet wird die Kurve der Ausatmung, die des "Atemstoßes". Diese Kurve wird bei modernen Spirometern einmal als Volumen-Zeit-Kurve, zum anderen als Fluß-Volumen-Kurve ausgegeben (**Abb. 2**). Die wichtigsten Größen der Volumen-Zeit-Kurve sind die forcierte Vitalkapazität (FVC) sowie das forcierte expiratorische Volumen, das in der ersten Sekunde ausgeatmet wird (FEV_1 , Einsekundenkapazität). Mittels dieser beiden Parameter kann man einen ersten Eindruck über mögliche restriktive (FVC vermindert, günstiger ist dafür allerdings die Wertung der inspiratorischen Vitalkapazität, s.u.) oder obstruktive (FEV_1 vermindert, günstiger ist die Messung der Resistance, s.u.) Ventilationsstörungen gewinnen. Da die Absolutgröße des FEV_1 u.a. von der FVC abhängt, bezieht man das FEV_1 häufig auf die FVC (FEV_1/FVC) und erhält so die relative Einsekundenkapazität.

Die wichtigsten Parameter der Fluß-Volumen-Kurve sind der expiratorische Spitzenfluß (peak expiratory flow, PEF) und der mittlere forcierte expiratorische Fluß (MEF_{25-75}). Letzterer Wert stellt den mittleren Fluß im Volumenbereich zwischen 75% und 25% der FVC dar, soll weniger störanfällig sein als der Spitzenfluß und eine größere Aussagekraft besitzen. Verminderungen der letztgenannten Parameter - ordentliche Mitarbeit des Probanden vorausgesetzt - deuten auf funktionelle (Spasmus, Schleim) oder strukturelle Verengungen der Atemwege hin.

Bei speziellen Fragestellungen kann es wichtig sein, die einzelnen "Portionen" der Lungenfüllung ohne Zeitbezug - bei langsamer Atmung - festzustellen. Die so gewonnenen Parameter nennt man in Abgrenzung zu den dynamischen Ventilationsgrößen (mit Zeitbezug) statische Lungenvolumina. Die Luftmenge, die nach maximaler Ausatmung maximal einatembar ist, ist die inspiratorische Vitalkapazität (VC_{IN}). Das Luftvolumen, das nach normaler Ausatmung in der Lunge verbleibt, wird als Thorakales Gasvolumen bezeichnet (TGV, entspricht in etwa der früher gemessenen Funktionellen Residualkapazität), während das aktiv nicht mobilisierbare Lungenvolumen Residualvolumen genannt wird. TGV und Residualvolumen sind mit der normalen Spirometrie nicht meßbar, sondern erfordern Spezialmethoden. Die Summe aus Residualvolumen und VC_{IN} ergibt die Totale Lungenvolumenkapazität (TLC).

Atemwegswiderstand

Zur Messung des Atemwegswiderstandes gibt es mehrere Verfahren (Bodyplethysmographie, Unterbrechermethode, Oszillometrie). Gemeinsames und wichtigstes Merkmal der Verfahren ist die Unabhängigkeit von der Mitarbeit des Probanden. Auch werden mögliche Verfälschungen der Meßwerte, wie sie beim forcierten und unnatürlichen Atemmanöver des Atemstoßtestes auch bei optimaler Mitarbeit des Probanden methodisch bedingt auftreten können, auf Grund der ruhigen Atmung bei der Messung, vermieden. Der Atemwegswiderstand, die Resistance, ergibt sich als Quotient aus treibender Kraft (Druckdifferenz zwischen Druck in den Lungenbläschen und Außenluft) und Fluß (Atemstromstärke). Die Resistance (R_{aw}) wird oft - um morphometrische Einflüsse zu berücksichtigen - auf das thorakale Gasvolumen (TGV, Volumen, das nach normaler Expiration in der Lunge verbleibt) bezogen und dann als spezifische Resistance (sR_{aw}) bezeichnet.

Unspezifische bronchiale Reagibilität

Die Atemwege stellen keine starren Röhren dar, ihr Lumen kann aktiv durch Kontraktion oder Relaxation glatter Muskeln in ihrer Wandung in weiten Grenzen variiert werden. Durch Reize verschiedener Art (chemische, pharmakologische, osmotische, thermische, mechanische) kommt es entweder direkt oder über einen Reflexmechanismus (über den zum parasympathischen System gehörenden Nervus vagus) zur Kontraktion der glatten Muskeln und damit zur Einengung der Atemwege. Diese Einengung kann durch Messung der Flußparameter des Atemstoßes oder der Resistance objektiviert werden. Da die Empfindlichkeit der Atemwege großen intra- und interindividuellen Schwankungen unterliegt, wurden standardisierte Tests entwickelt, mit deren Hilfe man die Atemwegsempfindlichkeit (bronchiale Reagibilität) mißt. Als Stimulanz werden "unspezifische" Reizstoffe eingesetzt, auf die prinzipiell jeder - bei gegebener Dosis allerdings unterschiedlich stark - reagiert. Wichtigste Stimulantien sind die körpereigenen Mediatoren Azetylcholin (bzw. dessen Abkömmlinge Metacholin und Carbachol) und Histamin. Nach Messung des Ausgangswertes z.B. von FEV_1 werden die genannten Stoffe als Aerosol in der Atemluft in steigender Dosierung angeboten. Die Dosis, die eine 20 prozentige Reduktion des FEV_1 -Ausgangswertes bewirkt, ist als PD_{20} ein Maß für die augenblickliche Reagibilität der Atemwege des Probanden. Je niedriger die PD_{20} ausfällt, desto so empfindlicher sind die Atemwege.

Diffusionskapazität

Die Diffusionskapazität ist eine Maßzahl, die ausdrückt, welche Menge Sauerstoff bei einer bestimmten Druckdifferenz pro Zeiteinheit aus der Luft in den Lungenbläschen ins Blut überwechseln kann. Die Diffusionskapazität ist z.B. vermindert bei einer Verkleinerung der Lungenoberfläche (z.B. Lungenemphysem) oder einer Vergrößerung der Diffusionsstrecke (z.B. Lungenödem). Als Testgas zur Messung der Diffusionskapazität wird meist Kohlenmonoxid verwendet.

Lungendehnbarkeit

Die Lungendehnbarkeit (Compliance) ergibt sich aus dem Quotienten von Volumenänderung und Druckänderung. Bei einer gesunden, gut dehnbaren Lunge ist ein geringerer Druckanstieg notwendig (und damit eine geringere Anstrengung), um eine bestimmte Luftmenge in die Lunge zu bringen, als etwa bei Einlagerung vermehrten Bindegewebes in das Lungengerüst (Fibrose).

Ergometrie

Die Ergometrie ist keine Lungenfunktionsprüfung, schließt aber die Bestimmung von Atmungsparametern ein. Ergometrie heißt Leistungsprüfung. Oft wird nicht die Leistung selbst gemessen, sondern eine definierte Leistung vorgegeben, und es wird die Veränderung der physiologischen Parameter im Bereich von Herz-Kreislauf, Atmung und Stoffwechsel gemessen. Die meisten Leistungsprüfungen finden am Laufband- oder Fahrradergometer statt. Häufig gemessene Parameter sind Herzfrequenz, Blutdruck, Ventilation, Sauerstoffaufnahme, CO₂-Abgabe und Milchsäurekonzentration.

Die Stärke der subjektiven Symptome bei Ozonexposition korreliert bei mittlerer "effektiver Ozondosis" mit der Einschränkung der Lungenfunktion (Hackney et al. 1977; Kerr et al. 1975; Schelegle et al. 1989). Von den meisten Untersuchern wurden statische und dynamische Ventilationsparameter (s.o.) bestimmt. Bei Ozonexposition wird in Abhängigkeit von der Ozondosis und bei großen interindividuellen Unterschieden ein Abfall der forcierten Vitalkapazität (FVC), der Einsekundenkapazität (FEV₁), des mittleren expiratorischen Flusses (MEF₂₅₋₇₅) und des expiratorischen Spitzenflusses (PEF) sowie ein Anstieg des Atemwegswiderstandes (Resistance) gemessen. Da bei einer wirksamen Ozonkonzentration die Einsekundenkapazität und die Vitalkapazität etwa den gleichen prozentualen Abfall aufweisen, bleibt die relative Einsekundenkapazität (FEV₁/FVC) nahezu konstant (Farrel et al. 1979).

Daraus könnte man schließen, die Ventilationsstörung unter Ozoneinfluß sei primär restriktiver (Lungendehnbarkeit eingeschränkt) und nicht obstruktiver (Atemwege eingengt) Natur. Dies läßt sich ausräumen durch den deutlichen Anstieg des Atemwegswiderstandes. Durch Parasympathikolyse mittels Atropin (pharmakologische zeitweilige Ausschaltung bestimmter vegetativer Reflexe) läßt sich der ozonbedingte Resistanceanstieg bzw. der FEV₁-Abfall verhindern; die ozonbedingte Abnahme der statischen Lungenvolumina (TLC, VC_N) bleibt jedoch erhalten (Beckett et al. 1985). An Patienten mit chronisch obstruktiven Lungenerkrankungen fanden Kehrl et al. (1985) nach 2 Stunden Ozonexposition (0,3 ppm) bei intermittierender Laufbandbelastung die Resistance um 25 % erhöht, die FVC und das FEV₁ jedoch unverändert. Hazucha & Folinsbee (1987) konstatierten, daß 18 Stunden nach akuter Ozonbelastung die Werte des expiratorischen Atemstoßes praktisch normalisiert, während der inspiratorische Spitzenfluß, der mittlere inspiratorische Fluß und die inspiratorische Vitalkapazität noch signifikant erniedrigt waren. Beides läßt auf mindestens zwei Angriffspunkte des Ozons schließen. Damit ließe sich auch der scheinbare Widerspruch auflösen, daß man einerseits annimmt, Ozon bewirke entzündliche Veränderungen vor allem an den *kleinen* Atemwegen (Koren et al. 1989), man andererseits jedoch weiß, daß der meßbare Atemwegswiderstand im wesentlichen durch die Weite der *großen* Atemwege nur bis etwa zur 8. bronchialen Teilungsgeneration festgelegt wird. Der ozonbedingte Resistanceanstieg könnte - wie beim SO₂ - über die Reizung von Irritant-Rezeptoren vermittelt werden, die Abnahme der statischen Lungenvolumina und ein Teil der subjektiven Symptome könnten aufgrund einer entzündlichen Reaktion in der Lungenperipherie zustande kommen.

Unter Ruhebedingungen führen Ozonkonzentrationen unter 200 µg/m³ erst bei einer Expositionsdauer ab etwa 5-6 Stunden zu meßbaren Veränderungen der spirometrischen Parameter und der Resistance, und auch dann fallen diese meist gering aus. Während körperlicher Belastung hingegen reichen 1-2 Stunden, um bei dieser Konzentration subtile Effekte nachzuweisen. Eine relevante FEV₁-Abnahme von im Mittel 10-20 % tritt bei 1-2stündiger Ozonexposition und schwerer körperlicher Belastung erst bei Ozonkonzentrationen ab etwa 500 µg/m³ auf (Übers. b. McDonnell et al 1983; Wegenke 1994).

Die Einbeziehung von Reflexmechanismen in die Ozonwirkung bedeutet nicht, daß die experimentelle Ausschaltung der Reflexe die Ozonwirkung vollständig eliminiert. Wie Pino et al. (1992) an isolierten Rattenlungen zeigen konnten, führt die künstliche Beatmung dieser Lungen mit ozonhaltigen Gasgemischen zeit- und dosisabhängig zur Zunahme des Atemwegswiderstandes und zur Abnahme der Lungendehnbarkeit (Compliance). Dies stützt die Annahme, daß die primäre Ozonwirkung vorrangig lokal - am Ort des Auftreffens der Ozonmoleküle auf dem Gewebe - stattfindet und deren Nachweis auch ohne Vermittlung durch nervale oder endokrine Mechanismen möglich ist. Die alleinige (begrenzte) Engerstellung der Atemwege auf reflektorischer Grundlage würde beim Gesunden keinen eigentlichen Krankheitswert ausmachen. Der dadurch bedingte Anstieg des Atemwegswiderstandes und die Zunahme von Inhomogenitäten innerhalb der Lunge sind innerhalb gewisser Grenzen voll kompensierbar (Übers. b. Oddoy 1993). Die Reaktionen der Atemwege sind über die Resistancemessung gut zu beobachten - und somit im Sinne von Informationsgewinn positiv nutzbar. Das eigentlich

Belastende der Ozonwirkung sind die Zellschädigung und eine entzündliche Reaktion mit Folgewirkungen. Während das Ausmaß der Zellschädigung und die Stärke der Entzündungsreaktion in etwa parallel gehen (Fabbri et al. 1984), gibt es offenbar keine Korrelation zwischen Intensität des Bronchospasmus einerseits und Zellschädigung sowie Entzündungsreaktion andererseits (Aris et al. 1993a).

Es wurde schon auf große Unterschiede von Mensch zu Mensch in der Reaktionsintensität auf akute Ozonreizung hingewiesen. Die Unterschiede sind derart markant, daß bei geringer bis mittlerer Ozondosis bei den meisten Menschen keinerlei Ozonreaktionen nachweisbar sind, während einige schon heftig reagieren (McDonnell et al. 1989). Obwohl hier im Grunde genommen nur quantitative und nicht qualitative Unterschiede vorliegen und auch die weniger ozonempfindlichen Personen bei höheren Ozondosen zumindest tendenziell gleiche Reaktionsmuster zeigen würden, spricht man pragmatisch von (Ozon-) "Respondern" und "Nonrespondern". Etwa 10 - 20 % der Bevölkerung werden den Respondern zugeordnet (Horstman et al. 1990). Oft beschrieben, aber nicht voll verstanden ist die Tatsache, daß Asthmatiker und chronische Bronchitiker nicht häufiger als Lungengesunde unter den Respondern auf akute Ozonbelastung anzutreffen sind (Übers. b. Balmes 1993; Übers. b. Barnes 1994; Boushey et al. 1989; Holtzman et al. 1979; Koenig et al. 1987; Kreit et al. 1987; Linn et al. 1980; Magnussen et al. 1994; Silverman 1979; Solic et al. 1982). Während Asthmatiker wesentlich stärker auf SO₂ (Koenig et al. 1987) und - im Inhalationstest - glattnuskuläre Kontraktiva (atemwegsverengende Stoffe) wie Histamin und Acetylcholinabkömmlinge reagieren (de Pee et al. 1991; Hargreave et al. 1881), verhalten sich Ozonresponder in derartigen Tests meist unauffällig. Auch bei Lungengesunden gibt es keine Korrelation zwischen den Ergebnissen im Histamintest und der Ozonempfindlichkeit (McDonnell et al. 1987). Allerdings schützt Ozonempfindlichkeit auch nicht vor Hyperreagibilität gegenüber unspezifischen Reizen. Ozonempfindlichkeit und bronchiale Hyperreagibilität können zufällig (entsprechend der statistischen Wahrscheinlichkeit von zwei unabhängigen Variablen) durchaus beim selben Menschen vorliegen.

Eine andere Gruppe, die besonderer Aufmerksamkeit bedarf, sind Kinder und heranwachsende Jugendliche. Da sich kontrollierte Laboruntersuchungen hier an "Freiwilligen" aus ethischen Gründen meist verbieten, muß man auf andere Untersuchungsansätze ausweichen. Die wesentlichen Erkenntnisse über die kindlichen Reaktionen auf Ozon wurden in sogenannten Sommer-Camp-Studien gewonnen. Der starke Bewegungsdrang der Kinder an schönen Sommertagen im Freien schafft ausreichendes Belastungspotential zum Studium der Ozonwirkungen, wobei die Bestimmung der Ozondosis eher einer Schätzung entspricht. Die Verminderung der spirometrischen Werte wird bei solchen Studien als "slope" einer Regressionslinie, d.h., als Abfall des Parameters (bei FVC und FEV₁ in ml) pro ppm Anstieg der Ozonkonzentration angegeben (Lippmann 1983; Avol et al. 1985; Liroy et al. 1985; Spector et al. 1988). Beim FVC wurden slopes zwischen -0,12 (Liroy et al. 1985) und -1,06 (Lippmann 1983) ermittelt, beim FEV₁ lagen die slopes zwischen -0,28 (Liroy et al. 1985) und -1,42 (Spektor et al. 1988).

Als Besonderheit des Kindesalters wird von einigen Autoren betont, daß bei umweltrelevanten Ozonexpositionen die spirometrischen Lungenfunktionswerte ähnlich wie im Erwachsenenalter geringfügig abnehmen, die subjektiven Symptome jedoch ausbleiben (Avol et al. 1985; 1987; Cuijpers et al. 1994). In diesem Zusammenhang verdienen die Studien von McDonnell et al. (1983 u. 1985a) besondere Beachtung. Hier wurden unter kontrollierten Laborbedingungen und bei vergleichbaren Ozonbelastungen Kinder und Erwachsene hinsichtlich ihrer

akuten Ozonempfindlichkeit verglichen. Entgegen der häufig geäußerten Vermutung einer gesteigerten Ozonempfindlichkeit bei Kindern, fanden diese Autoren bei der FVC, dem FEV₁ und dem Spitzenfluß vergleichbare Reaktionen bei Kindern und Erwachsenen (bei Kindern eher schwächere).

Kinder mit Atemwegserkrankungen reagieren auf akute Ozonbelastung nicht stärker als lungengesunde Kinder (Cuijpers et al. 1995; Kinney et al. 1989).

In einer von der Senatsverwaltung für Stadtentwicklung und Umweltschutz des Landes Berlin in Auftrag gegebenen Feldstudie (15. Juni 1994 bis 15. Juli 1994) an Berliner Kindern mit Atemwegssymptomen (Englert & Babisch 1994) ließ sich ein Zusammenhang zwischen Ozonkonzentration und expiratorischem Spitzenfluß (PEF) nicht erkennen (vorläufige Auswertung). Möglicherweise liegen die im Berliner Raum auftretenden Ozonkonzentrationen unterhalb einer Schwelle für das Ansprechen von Lungenfunktionsparametern bei Kindern.

Übereinstimmend werden Mädchen - zumindest tendenziell - als ozonempfindlicher als Jungen beschrieben (Lippmann 1983; Avol et al. 1985; Lioy et al. 1985; Spector et al. 1988).

Ob die stärkere Empfindlichkeit des weiblichen Geschlechts auch im Erwachsenenalter bestehen bleibt, ist umstritten. Während einige Untersucher Frauen als ozonempfindlicher als Männer beschreiben (De Lucia et al. 1983; Horvath et al. 1979; Lauritzen & Adams 1985), fanden andere keine geschlechtsspezifischen Unterschiede (Adams 1987; Gliner et al. 1983).

Ältere Menschen scheinen weniger ozonempfindlich zu sein als jüngere (Bedi et al. 1989; Drechsler-Parks et al. 1990; Reisenauer et al. 1988), wobei diese Tendenz sich schon ab etwa dem 30. Lebensjahr darstellt (Folinsbee et al. 1985; McDonnell et al. 1993). Hinzu kommt eine in der Regel verminderte körperliche Aktivität älterer Menschen insbesondere an heißen Tagen, so daß beides - geringere Ozonempfindlichkeit und geringere effektive Dosis - den Nettoeffekt kleinhalten. An gesunden Senioren mit einem mittleren Alter von 81 Jahren wurden unter Praxisbedingungen an Tagen mit erhöhter Ozonkonzentration sogar Verbesserungen der Lungenfunktion gefunden (Höppe 1995).

In **Abb. 3** sind die wichtigsten Einflußfaktoren der Ozonwirkung zusammengefaßt.

Einige Lungenfunktionsparameter, auf die im Zusammenhang mit Ozonwirkungen noch nicht eingegangen wurde, die aber typischerweise bei ausgeprägten chronischen Lungenkrankheiten verändert sind (z.B. Residualvolumenvergrößerung bei obstruktiven Lungenkrankheiten oder Verminderung von Diffusionskapazität und statischer Compliance bei restriktiven Lungenerkrankungen), werden durch geringe bis mittelgradige Ozonbelastungen nicht verändert. Kerr et al. (1975) fanden selbst bei 6stündiger Exposition gegenüber 0,5 ppm Ozon mit intermittierender körperlicher Belastung keine Veränderung dieser Werte. Eine 2stündige Ozonexposition gegenüber 0,75 ppm (Bates et al. 1972) brachte ebenfalls keine Änderung der Diffusionskapazität oder Compliance.

Körperliche Belastung und Ozon

Dieser Aspekt ist unter dreierlei Aspekten interessant. Zum ersten gibt es zahlreiche Untersuchungen zu den Ozonwirkungen am Menschen, bei denen die Probanden während der Ozonexposition einer kontinuierlichen oder

intermittierenden körperlichen Belastung unterzogen wurden. Die Belastung wurde dabei meist - um meßbare Auswirkungen des Ozons zu erzielen - als Mittel zur Erhöhung der "effektiven Dosis" eingesetzt. Dies hätte man ggf. auch durch Verlängerung der Expositionszeit oder Erhöhung der Ozonkonzentration in der Einatemluft erreichen können. Während jedoch Zeitverlängerung die Versuchsdurchführung aufwendiger gemacht hätte, scheuten die meisten Untersucher hohe Ozonkonzentrationen wohl eher aus Sicherheitsgründen.

Hu et al. (1992) vermuten, daß bei körperlicher Belastung nicht nur die absorbierte Ozondosis größer wird, sondern daß mehr Ozon in tiefere Lungenabschnitte gelangt.

Anders als bei der Atmung von SO₂- oder staubbelasteter Luft spielt die Atemroute (Nasen- oder Mundatmung) beim Ozon offenbar eine untergeordnete Rolle. Der erwachsene Mensch atmet in Ruhe üblicherweise vorrangig durch die Nase. Bei einem Belastungsgrad, der eine Ventilation von 30 - 35 l/min (Saibene et al. 1978), nach einer anderen Angabe etwa 40 l/min (Shephard 1972) erfordert, schaltet er auf Mundatmung (genauer: oronasale Atmung) um. Bei SO₂- oder Staubbelastung der Luft bedingt der Wegfall der Filterfunktion der Nase einen erheblichen Mehranfall der Schadstoffe in den unteren Atemwegen. Hinsichtlich der Ozonabsorption in den oberen Atemwegen sind Mund- und Nasenatmung jedoch nahezu gleichwertig (s.o.; Gerrity et al. 1988). Dementsprechend kommt es bei Nasenatmung zu den gleichen spirometrischen Funktionseinbußen wie bei Mundatmung (Hynes et al. 1988). Von der konkreten Atemroute - Nase oder Mund - einmal abgesehen, sind die oberen Atemwege an sich wichtige Schutz-zonen. Schon in einer der Pionierarbeiten zu den Wirkungen des Ozons wurde beschrieben, daß Tiere, wenn sie "ozonhaltige Luft" *über eine Trachealkanüle* atmen, 4 mal schneller am Lungenödem sterben *als bei natürlicher Atmung* (Jorden & Carlson 1913).

Zweitens kommt hinzu, daß ja gerade an "schönen" Tagen vermehrt ungewohnte Hobby- und Freizeitaktivitäten im Freien ausgeübt werden und man mit dem Modell körperlicher Belastung den praktischen Gegebenheiten recht nahe kommt. Straßen- und Bauarbeiter, ganz besonders aber Waldarbeiter (Höppe et al. 1994) mit oft schwerer körperlicher Arbeit im Freien könnten ebenfalls Risikogruppen darstellen. Noch stärker werden u.U. Leistungssportler belastet, die sich - weil hochmotiviert - auch einer extremen Ozonbelastung nicht entziehen. Der Einsatz von Ergometern im Labor erlaubt die Bewertung der Ozonwirkung auf der Basis standardisierter körperlicher Belastung, wobei entweder die Leistung - z.T. bezogen auf die Körpermasse - vorgegeben (in Joule oder Watt) oder die physikalisch zu erbringende Leistung auf ein bestimmtes Atemzeitvolumen (V_E) normiert wird. Letzteres Vorgehen ist bei Ozonstudien sehr gebräuchlich. Einige Autoren beziehen das Atemminutenvolumen zusätzlich auf die Körperoberfläche oder die Vitalkapazität (Hazucha et al. 1987). In Ruhe atmet der Erwachsene ca. 8 - 10 l/min. Von Hazucha (1987) wurden Belastungen mit Atemminutenvolumina von < 23 l/min als gering, von 24 - 43 l/min als mittelgradig, von 44 - 63 l/min als schwer und von > 64 l/min als sehr schwer eingestuft. Unter Sichtung der Literatur über 20 Jahre wählte dieser Autor 24 sehr gut standardisierte Studien unter Einschluß von 299 gesunden erwachsenen Testpersonen aus, und berechnete für unterschiedliche körperliche Belastungsniveaus die mittlere Lungenfunktionsänderung (FVC, FEV₁, FEV₂₅₋₇₅, Resistance) in Abhängigkeit von der Ozonkonzentration. Es resultierte eine nichtlineare Beziehung, die sich am besten mit der quadratischen Funktion $y = 100 - Ax^2$ beschreiben läßt. Dabei entspricht y der

pulmonalen Funktionsvariablen, x der Ozonkonzentration und A einem empirisch ermittelten Koeffizienten. Gemäß diesem Modell würde im Mittel eine körperliche Schwerstbelastung von zwei Stunden bei einer Ozonkonzentration von 0,12 ppm (Auslösewert für Verkehrsverbote in der Bundesrepublik Deutschland) zu einer Abnahme der Einsekundenkapazität von lediglich 1,7 % führen. Bei leichter Belastung würde das FEV₁ im Mittel nur um 0,54 % abnehmen. Im Einzelfall kann die Funktionseinbuße allerdings deutlich stärker ausfallen.

Die unterschiedlichen Bedingungen hinsichtlich der oxidativen Belastung im Labor mit Ozonzusatz zu sauberer Luft gegenüber der Umgebungsluft im Freien mit einem Schadstoffgemisch werden als Argument gegen Laborstudien gelegentlich kritisch ins Feld geführt. Nun sind allerdings die anderen Oxidanzien wesentlich weniger wirksam als Ozon (NO₂ nur etwa 1/20 bis 1/10 - Freeman et al. 1974; Goldstein et al. 1973 - NO noch geringer) und zudem oft in nur geringer Konzentration vorhanden. Avol et al. (1984) machten die Fragestellung zu einem Versuchsansatz. Bei gleicher Ozonkonzentration in verschmutzter Außenluft und reiner Laborluft wurden identische Resultate hinsichtlich des FVC- bzw. FEV₁-Abfalls gewonnen. Drinkwater et al. (1974) setzten bei 20 Männern mit extremer körperlicher Belastung die hohe PAN-Konzentration von 270 ppb ein (zum Vergleich betrug die PAN-Spitzenkonzentration 1989 in München 5,65 ppb) und fanden in den ergometrischen Werten keine Unterschiede zur Belastung in gereinigter Luft.

Es gibt aber auch Studien - und dies ist der dritte wichtige Aspekt im Kontext Ozon und körperliche Belastung -, welche die körperliche Leistung selbst als Zielparameter der Ozonwirkung im Auge haben. Schon im Katalog subjektiv geäußelter Beschwerden sind Ermüdung und Leistungsminderung unter Ozoneinfluß zu finden. Die Objektivierung einer Leistungsminderung erfordert die Prüfung der Leistungsgrenze, des Leistungsmaximums. Die ozonbedingte Leistungsminderung würde sich entweder in einer Senkung des Leistungsmaximums bzw. der maximalen Sauerstoffaufnahme ausdrücken, oder aber in einer Verkürzung der Zeitdauer, über welche die Maximalleistung erbracht werden kann. Folinsbee et al. (1977) fanden bei 2stündiger intermittierender Belastung und einer Ozonkonzentration von 0.75 ppm (~ 1500 µg/m³) eine Abnahme der maximalen Leistung sowie der maximalen Sauerstoffaufnahme um 10 %.

Eine weitere Erschwerung der Bedingungen ist durch zusätzliche Hitzebelastung zu erreichen (Folinsbee et al. 1977). 17 Radsportler der US-Spitzenklasse (darunter Olympiateilnehmer) wurden bei 31 °C und einer Ozonkonzentration von 0.2 ppm (~ 400 µg/m³) einer submaximalen Belastung ($V_E = 89$ l/min) mit anschließender maximaler Belastung bis zur Erschöpfung ausgesetzt (Gong et al. 1986). Unter Maximalbelastung konnten in sauberer Luft Leistungen von im Mittel 382 Watt erzielt werden. Unter Ozoneinfluß sank die Maximalbelastungszeit um 30 %, die maximale O₂-Aufnahme um 16 %, die Belastungsintensität um 8 %. Bei einer Ozonkonzentration von 0.12 ppm (240 µg/min) hingegen wurden keine Leistungseinschränkungen festgestellt. Die Autoren führen die Leistungseinschränkung der Sportler bei der höheren Ozonkonzentration auf subjektive Beschwerden (u.a. Stechen in der Brust), eventuell auch auf den Anstieg des Atemwegswiderstandes, zurück. Es gab keine Hinweise auf Diffusionsstörungen. Eine Einschränkung der auf das Alveolarvolumen normierten Diffusionskapazität lag nicht vor, auch der O₂-Puls (Sauerstoffaufnahme/Herzfrequenz) blieb unverändert.

Nach einer 2stündigen Exposition gegenüber 0.75 ppm Ozon fanden Bates et al. (1972) unter den gemessenen Parametern die stärkste Verminderung von P_{max} bei unveränderter Lungencompliance. P_{max} ist ein Ausdruck für das Bestreben der Lunge, sich aus der stärksten inspiratorischen Dehnung in den entspannten Zustand "zusammenzuziehen". Wenn die elastischen Eigenschaften der Lunge

sich nicht verändert haben, läßt sich die Verminderung von P_{max} nur über eine geringere Dehnung der Lunge infolge geringeren Einsatzes der inspiratorischen Atemmuskulatur erklären.

Dies wird auch durch eine Abnahme der inspiratorischen Vitalkapazität (Beckett et al. 1985) bzw. Kapazität (Folinsbee, Silverman & Shephard 1977; Horvath et al. 1979) belegt. Am wahrscheinlichsten ist, daß die Fähigkeit zu tiefen Inspirationen während stärkerer Ozonbelastung aufgrund eines Reflexmechanismus begrenzt wird (Folinsbee et al. 1978). Dafür spricht insbesondere die Verminderung des Atemgrenzwertes - das ist die maximal ventilierbare Luftmenge pro Minute (Folinsbee, Horvath et al. 1977; Folinsbee et al. 1984; Griswald et al. 1957). Wären nur subjektive Faktoren für die Einschränkung der Ventilation verantwortlich, würden zumindest gut motivierte Männer kurzzeitig über die Schmerzgrenze "hinwegatmen". Ein vegetativer Reflex hingegen läßt sich nicht willkürlich ausschalten.

Auch Tiere schränken während Ozonexposition von einem bestimmten Konzentrationsniveau an ihre körperliche Leistung ein. Freiwillig im Laufrad rennende Mäuse reduzieren ihre Leistung (individuell unterschiedlich) ab Konzentrationen zwischen 0.2 und 0.7 ppm (Murphy et al. 1964).

Die Leistungs- oder Ventilationsbegrenzung kann als "sinnvoller" Schutzmechanismus vor exzessiver O_3 -Belastung angesehen werden, ebenso wie ein anderes Phänomen, das bei körperlicher Belastung unter Ozoneinfluß zu beobachten ist. Gemeint ist ein über den Nervus vagus vermitteltes (Folinsbee et al. 1975; Schelegle et al. 1993) Ansteigen der Atemfrequenz bei gleichzeitiger Abnahme des Atemzugvolumens (der Atemtiefe). In der Konsequenz bedeutet dies eine vermehrte Totraumventilation, so daß - bei gegebenem Atemzeitvolumen - weniger ozonbelastete Luft die Lungenperipherie erreicht. Die meisten Untersucher fanden während submaximaler Belastung die Gesamtventilation unter Ozoneinfluß im Vergleich zur Atmung sauberer Luft nicht erhöht (z.B. Gong et al. 1988; Horvath et al. 1979). Da für das Erbringen einer definierten Leistung jedoch ein bestimmter Gaswechsel notwendig ist, muß bei relativ erhöhter Totraumventilation die Sauerstoffausschöpfung des Blutes zunehmen, was allerdings noch nicht überprüft wurde. Tierexperimentell konnte nachgewiesen werden, daß bei denjenigen Tieren, die nach Ozonexposition die stärksten pulmonalen Entzündungen entwickeln, während der Ozonexposition die typische frequente Flachatmung nur angedeutet war (Tankersley et al. 1994).

Schelegle et al. (1989) verglichen humane Responder mit Nonrespondern (differenziert nach dem Ausmaß des Abfalles spirometrischer Parameter) in Bezug auf die Ausprägung der schnellen Flachatmung während Ozonexposition. Nur die Responder entwickelten letzteres Phänomen, so daß die beiden Reaktionen - Bronchokonstriktion und Flachatmung - funktionell sehr nahe beieinander liegen dürften. In beiden Fällen laufen Afferenz und Efferenz über vagale Nervenfasern.

Einen künstlichen Schutz vor belastenden Ozonwirkungen bei Rennradfahrern versuchten Grievink et al. (1995) über diätetische Maßnahmen aufzubauen. Durch 3monatige tägliche Supplementierung von Antioxidanzien (Beta-Karotin, Vitamin E, Vitamin C) konnte die Verminderung spirometrischer Lungenfunktionswerte während harter sportlicher Belastung an ozonreichen Tagen signifikant abgeschwächt werden.

Adaptationsphänomen

Während sich die Reizsymptome (Husten, Auswurf, Atemnot) bei wiederholter Exposition gegenüber Schwefeldioxid in höherer Konzentration bei anfälligen - meist vorgeschädigten - Personen (z.B. Bronchitikern) von Mal zu Mal verstärken, tritt bei wiederholter Ozonexposition von Respondern ein Nachlassen, ja völliges Verschwinden der ozonbedingten Symptome ein. Analoges gilt für Veränderungen der Lungenfunktionsparameter.

Dieses Adaptationsphänomen läßt sich unter kontrollierten Laborbedingungen bei freiwilligen Versuchspersonen inclusive Asthmatikern (McManus et al. 1990), die eine ozonangereicherte Luft atmen, nachweisen (Farrel et al. 1979; Folinsbee et al. 1980; Folinsbee et al. 1994; **Abb. 4; Abb. 5**). Es gibt aber auch einen "natürlichen" Jahresgang, wonach im Frühling - nach der ozonarmen Jahreszeit - eine große Ozonempfindlichkeit vorliegt. Diese schwächt sich im Laufe des Sommers und Herbstes bis zur Norm ab, um im nächsten Frühjahr erneut aufzutreten (Hackney et al. 1989; **Abb. 6**). Auch sind Menschen, die in Südkalifornien mit häufig auftretenden höheren Ozonkonzentrationen leben, gegenüber Ozon im Testlabor unempfindlicher als Kanadier, die in ihrer natürlichen Umgebung nur geringen Ozonkonzentrationen ausgesetzt sind (Hackney et al. 1977). Ebenso werden Raucher (im Tabakrauch sind Oxidanzien in hoher Konzentration enthalten) als relativ ozonunempfindlich beschrieben (DeLucia et al. 1983; Emmons & Foster 1991; Keller et al. 1990; Kerr et al. 1975). Interessant ist, daß sich nach einem halben Jahr Raucherentwöhnung die Ozonempfindlichkeit bei den Flußparametern wieder einstellt, nicht aber bei der forcierten Vitalkapazität (Emmons & Foster 1991). Rauchen in einer Expositionskammer mit erhöhter Ozonkonzentration führt zu keiner stärkeren Funktionseinschränkung als bei alleiniger Ozoneinwirkung (Shephard et al. 1983).

Der geringen Ozonempfindlichkeit des Rauchers liegt offenbar die Tatsache zugrunde, daß Adaptation über Kreuzreaktionen erfolgt, d.h., daß Oxidanzien gegeneinander austauschbar sind. Entscheidend ist nicht die Substanz, sondern der von ihr ausgehende oxidative Reiz.

Man hat versucht, die Adaptation ausschließlich mit einer Kapazitätssteigerung des antioxidativen Systems zu erklären. Z.B. fanden Toth et al. (1986) in den roten Blutkörperchen gesunder Raucher deutlich erhöhte Glutathion- und Katalase-spiegel.

Unter den Radikalfängern dürfte Vitamin E besonders wichtig sein. Bei ozonexponierten Ratten reichert sich Vitamin E im Lungengewebe an, allerdings nur dann, wenn es ausreichend mit der Nahrung angeboten wird. Bei Vitamin-E-Mangelernährung sinkt bei oxidativem Stress der Gehalt im Lungengewebe, offenbar infolge erhöhten Verbrauchs durch freie Radikale (Elsayed et al. 1990).

Allerdings gibt es auch andere Hypothesen. So könnte es auch infolge Ozonbelastung zu einer Empfindlichkeitssenkung der Irritantrezeptoren kommen (Bromberg et al. 1982) oder aber aufgrund vermehrter Schleimsekretion oder größerer Schleimhautdicke (Philipps et al. 1986) wäre den Reizgasen der Zugang zu den Irritantrezeptoren erschwert. Auch eine beschleunigte mukoziliäre Clearance (Foster et al. 1987) würde in dieses Muster passen. Diesen Theorien, die in der Adaptation eine Art Gewöhnung im Sinne erworbenen Schutzes sehen, stehen Hypothesen gegenüber, die in der Adaptation eher eine Maskierung der fortdauernden Ozonschädigung vermuten (Übers. b. Bromberg et al. 1982). So konnten Tepper et al. (1989) am Rattenmodell zeigen, daß trotz eingetretener Adaptation die entzündlichen und biochemischen Änderungen im Bereich der Bronchioli terminales fortschreiten.

Zu schwache Reize sind nicht geeignet, den Adaptationsmechanismus auszulösen bzw. aufrechtzuerhalten (Gliner et al. 1983).

Eine einmal erreichte Adaptation verliert sich nach etwa 1 - 3 Wochen (Folinsbee et al. 1980; Hackney et al. 1977; Horvath et al. 1981), d.h., die Adaptation entsteht deutlich rascher (1 - 2 Tage) als sie verschwindet.

Bei Probanden mit hoher Ozonempfindlichkeit setzt im Vergleich zu durchschnittlichen Respondern die Adaptation später ein und verliert sich früher (Horvath et al. 1981).

Wenn man von Sondersituationen wie der Adaptation einmal absieht, bleibt bei gleicher oxidativer Grundbelastung die individuelle Reaktion auf Ozon über die Zeit recht stabil (McDonnell et al. 1985; **Abb. 7**).

Toleranz

Die Ausführungen im folgenden Abschnitt beziehen sich auf sehr hohe Ozonkonzentrationen, wie sie im Umweltbereich *nicht zu erwarten* sind. Die Ausführungen sind jedoch geeignet, zum besseren Gesamtverständnis der Ozonwirkungen und zur kritischen Einordnung entsprechender Fachliteratur beizutragen. Sie sind notwendig, weil Adaptation und Toleranz oft verwechselt werden.

Die Adaptation an niedrige Ozonkonzentrationen in dem Sinne, daß subjektive Symptome und die Einschränkung von Lungenfunktionsparametern bei täglicher Ozonexposition ab etwa dem dritten Expositionstag abgeschwächt werden, ist abzugrenzen von der Ozontoleranz - auch wenn potentiell gemeinsame Mechanismen eine Rolle spielen könnten (Tepper et al. 1989). Unter Ozontoleranz, die systematisch nur im Tierversuch nachgewiesen werden konnte, versteht man den Schutz gegenüber hohen letalen (oder zumindest ödemerzeugenden) Ozonkonzentrationen nach Präexposition gegenüber subletalen Konzentrationen (Matzen 1957; Murphy et al. 1964).

Als LC₅₀ (Konzentration, bei der 50% der Tiere sterben) wurde bei 3stündiger Ozonexposition für Mäuse ein Wert von 12,6 ppm, für Ratten von 13,1 ppm und für Meerschweinchen von 24,7 ppm ermittelt (Mittler et al. 1956). Nach Stokinger (1957) beträgt bei 4stündiger Exposition bei Mäusen die LC₅₀ 3,8 ppm, bei Ratten 4,8 ppm und bei Goldhamstern 10,5 ppm. Die Letalkonzentration beim Menschen wird auf 10 - 12 ppm geschätzt (Jaffe et al. 1968).

Gemeinsam ist beiden Phänomenen - Adaptation und Toleranz - daß es Kreuzreaktionen gibt, d.h., auch die Ausbildung der Ozontoleranz ist nicht unbedingt an die Vorbelastung mit Ozon gebunden. Auch andere Oxidanzien, wie NO₂, Wasserstoffperoxid, Phosgen oder Nitrosylchlorid (Übers. b. Fairchild 1967) können den Schutz vor letalen Ozonkonzentrationen vermitteln. Umgekehrt kann die Vorbelastung mit subletalen Ozonkonzentrationen vor letalen Konzentrationen anderer Oxidanzien, z.B. hyperoxischer Sauerstoffatmosphäre (Jackson et al. 1984), schützen.

Es gibt aber wichtige Unterschiede zwischen Adaptation und Toleranz. Neben der erwähnten Belastungsintensität (Adaptation bei relativ niedrigen, Toleranz bei sehr hohen Ozonkonzentrationen) ist der Angriffsort bei Adaptation und Toleranz verschieden. Während das Adaptationsphänomen sich vornehmlich an den Atemwegen manifestiert (z.B. meßbar an Atemflußparametern, Atemwegswiderstand und bronchialer Reagibilität) ist bei der Toleranzentwicklung die Lungenperipherie (Alveolen) Ort des Geschehens. Ohne - zuvor induzierte - Toleranz sterben die Versuchstiere bei entsprechender Exposition am Lungenö-

dem. Beim Lungenödem kommt es zu einer exzessiven Wassereinlagerung in die alveolo-kapilläre Lungenmembran. Damit verlängert sich der Diffusionsweg für die Atemgase Sauerstoff und Kohlendioxid, und es tritt letztlich Erstickung ein. Toleranzentwicklung ist gleichbedeutend mit Verhinderung des Lungenödems. Ein Frühindikator für die Entwicklung eines Lungenödems ist der Nachweis von Serumproteinen in der Lungenspülflüssigkeit (Hu et al. 1982; Pino et al. 1992b) als Folge einer Permeabilitäts-erhöhung des respiratorischen Epithels (Costa et al. 1985; Davis et al. 1980; Kehrl et al. 1987).

Ein weiterer Unterschied ist die Häufigkeit der notwendigen Exposition zum Aufbau von Adaptation oder Toleranz. Während bei der Adaptation die Wiederholung der Exposition geradezu Voraussetzung zur Erzeugung des Adaptationsmechanismus ist, scheint im Falle der Toleranz die Wiederholung der Exposition gegenüber subletalen Ozonkonzentrationen den Schutz vor letalen Konzentrationen abzuschwächen oder sogar auszulöschen (Übers. b. Fairchild 1967), ein Phänomen, das bis heute nicht voll verstanden wird, wie überhaupt der Mechanismus der Toleranz nur unzureichend geklärt ist.

Ein brauchbares Modell zum Studium der Toleranz ist die Technik der unilateralen Exposition, bei der rechte und linke Lunge unterschiedlich zusammengesetzte Gasgemische atmen (Alpert et al. 1971). Dabei kann z.B. einer Lunge zunächst Toleranz vermittelt, beide Lungen dann mit der Letaldosis belastet werden. Weil man über eine eigene Kontrolle verfügt, wird es möglich, auch feine morphologische, biochemische und funktionelle Unterschiede nachzuweisen. So konnten z.B. Coffin et al. (1972) an diesem Modell zeigen, daß zahlenmäßige Veränderungen der Abwehrzellen nach Einsatz der "letalen Ozondosis" (Abnahme der Alveolarmakrophagen, Zunahme der polymorphkernigen Granulozyten) auch in der toleranten Lunge auftreten, was ein Hinweis darauf sein könnte, daß der Toleranzmechanismus nicht mit der Entzündungsreaktion zusammenhängt.

Zahlreiche Autoren sehen in der Kapazitätssteigerung des antioxidativen Systems den entscheidenden Grund für Toleranzentwicklung und stellen insbesondere die Aktivierung antioxidativer Enzyme (Glutathionperoxidase, Glutathionreduktase, Superoxiddismutase, Katalase, Glukose-6-Phosphat-Dehydrogenase) heraus (Chow 1976; Coursin et al. 1987; Cross et al. 1976).

Auch die höhere Toleranz von neugeborener Ratten, Mäuse und Kaninchen gegenüber Oxidanzien - im Vergleich zu erwachsenen Tieren - wird mit der Fähigkeit zu einer raschen Aktivierung der antioxidativen Enzyme erklärt (Frank et al. 1978).

Hoffman et al. (1980) konnten zeigen, daß bei 10 Tage alten Ratten der Aufenthalt in reiner Sauerstoffatmosphäre zu einem steilen Anstieg der Superoxiddismutase-, Katalase- und Glutathion-Peroxidase-Aktivität führt. Bei 25 Tage alten Ratten fehlt der Anstieg der Superoxiddismutase-Aktivität gänzlich, und der Aktivitätsanstieg der anderen antioxidativen Enzyme tritt verzögert auf.

Die Toleranz im Neugeborenenalter ist allerdings speziesabhängig. Während Ratten, Mäuse und Kaninchen dieses Merkmal in hohem Maße besitzen, ist es bei Hamstern und Meerschweinchen kaum ausgeprägt (Übers. b. Frank 1982).

Namba und Yokoyama (1982) kamen zu einer anderen Hypothese, indem sie von der Frage ausgingen, wie sich Toleranz verhindern läßt. Durch 3stündige Exposition gegenüber 2 ppm Ozon wurde bei Ratten Toleranz induziert, die nach etwa 12 Stunden einsetzte. Mittels intraperitonealer Applikation von Aktinomycin D (hemmt die DNS- und RNS-Synthese) oder Colchizin (Mitosegift) ließ sich die Toleranzentwicklung verhindern - allerdings nur, wenn die Applikation der Hemmstoffe sehr bald nach der initialen Ozonbelastung erfolgte. War die Toleranz bereits etabliert, hatte die Gabe von Aktinomycin D bzw. Colchizin keinen Effekt. Ausgehend von diesen Befunden sehen die Autoren in der Zellproliferation und dem Ersatz geschädigter Zellen die Basis für Toleranz. Diese Annahme wird ge-

stützt durch die Beobachtung, daß nach ausreichend starkem oxidativen Reiz vermehrt Typ-II-Alveolarzellen und flimmerlose Schleimhautepithelien auftreten, welche die geschädigten Typ-I-Alveolarzellen und Flimmerzellen ersetzen (Stephens et al. 1973; 1978). Dabei werden Typ-II-Zellen und flimmerlose Schleimhautepithelien als wesentlich robustere Zelltypen beschrieben. Der Verlust der Toleranz nach einigen Tagen könnte mit der Umwandlung von Typ-II- in Typ-I-Zellen erklärt werden (Adamson & Bowden 1979; Plopper et al. 1978).

Reagibilitätssteigerung der Atemwege durch Ozon

Wenn im Abschnitt "Lungenfunktionsänderungen" betont wurde, daß Asthmatiker nicht häufiger unter den "Ozonrespondern" anzutreffen sind, als es dem Durchschnitt der Bevölkerung entspricht, dann bezog sich dies auf die Reaktion gegenüber Ozon bei akuter Exposition. Ozon wirkt aber nicht nur akut - während der Exposition -, sondern hinterläßt "Spuren". Dies sind die schon erwähnten Entzündungszeichen besonders im Bereich der terminalen Bronchiolen sowie der proximalen Alveolen (Permeabilitätserhöhung, Einstrom neutrophiler Granulozyten, Konzentrationsanstieg inflammatorischer Arachidonsäuremetabolite), die bei einer entsprechend hohen "effektiven Dosis" noch mehrere Tage histologisch an der Schleimhaut des Atemtraktes bzw. in der bronchoalveolären Spülflüssigkeit (BAL) auch gesunder Kontrollpersonen oder Versuchstiere nachweisbar sind (Aris et al. 1993a,b; Bhalla & Crocker 1986; Koren et al. 1989; Seltzer et al. 1986). Diese Zeichen sind gepaart mit einer erhöhten Empfindlichkeit der Atemwege gegenüber unspezifischen Reizen. Obwohl wir die Mechanismen, welche der bronchialen Hyperreagibilität zugrunde liegen, im einzelnen noch nicht exakt kennen, scheint dem Entzündungsmechanismus eine Schlüsselrolle zuzufallen (Tan et al 1992). Diese Hypothese wird durch einen etwa parallelen Zeitgang von bronchialer Reagibilität und Zahl von Entzündungszellen (insbesondere neutrophile Granulozyten) in der Schleimhaut der Atemwege (Holtzman et al. 1983) bzw. der bronchoalveolären Spülflüssigkeit (Fabbri et al. 1984) und - zu einem gegebenen Zeitpunkt - eine positive Korrelation zwischen bronchialer Reagibilität und Zahl der Entzündungszellen (Fabbri et al. 1984; Holtzman et al. 1983; Seltzer et al. 1986) gestützt.

Die wichtigsten Entzündungszellen sind neutrophile Granulozyten, deren Zahl und Adhäsivität an der Schleimhaut nach Ozonexposition im Bereich der Atemwege, insbesondere der terminalen Bronchiolen stark zunimmt. Holtzman et al. (1983) fanden in Hunderversuchen, daß nur diejenigen Tiere durch Ozonbelastung eine bronchiale Hyperreagibilität entwickeln, bei denen es zur Anreicherung neutrophiler Granulozyten kommt. Diese Zellen sind in der Lage, ihrerseits freie Radikale abzugeben und so die oxidative Schädigung zu verstärken. Durch Einsatz verschiedener Hemmstoffe konnte die ozoninduzierte Reagibilitätssteigerung der Atemwege verhindert werden, ohne daß die Zahl der Neutrophilen reduziert war. Zu diesen Stoffen zählen Antioxidanzien (Matsui et al. 1991), der Cyclooxygenasehemmer Indomethazin (O'Byrne et al. 1984), der Thromboxan A2-Inhibitor OKY-046 (Aizawa et al. 1985), sowie der Leukotrien-Rezeptorantagonist ONO-1078 (Okazawa et al. 1990). Dies sind Hinweise dafür, daß neben Oxidanzien Metabolite des Arachidonsäurestoffwechsels an der ozonbedingten Reagibilitätssteigerung beteiligt sein könnten. Diese werden allerdings nicht nur aus Entzündungszellen freigesetzt, sondern auch aus geschädigten ortsansässigen Zellen der Schleimhaut. Eine besondere Bedeutung bei der Mediation und/oder Modulation der Entzündungsreaktion kommt den Mastzellen zu (Kleeberger et al. 1993).

Da in der Schleimhaut der Nase ähnliche Reaktionen ablaufen wie in der des Bronchialsystems, wird zunehmend die Nasenspülflüssigkeit als leicht zu gewinnendes Material zur diagnostischen Beurteilung der Entzündungsreaktion genutzt (Frischer et al. 1993; Graham et al. 1988 u. 1990; Haschke et al. 1995; Koren et al. 1990).

Schließlich könnte auch die direkte Zellschädigung zur Entwicklung einer Hyperreagibilität beitragen. In vitro - an Bronchialstreifen aus humanen Lungen im Organbad - führte die Behandlung mit dem freien Radikal H₂O₂ zur Entwicklung von Hyperreagibilität gegen Metacholin und Histamin (Hulsmann et al. 1994).

Nicht nur das entzündungsfördernde Ozon steigert die Empfindlichkeit des Atemtraktes gegenüber unspezifischen Reizen; stärkere und wesentlich länger anhaltende Hyperreagibilität beobachtet man im Gefolge von Virusinfekten der Atemwege. Auch die bronchiale Hyperreagibilität des Asthmaticus würde in dieses Bild passen, denn Asthma gilt nach modernem Verständnis als chronische Entzündung der Atemwege. So findet man Berichte, daß nach dem Auftreten hoher Ozonkonzentrationen - mit zeitlicher Verzögerung - die Häufigkeit von Asthmaanfällen zunimmt (Greer et al. 1993; Whittemore et al. 1980). Dies spiegelt sich auch in der verstärkten Inanspruchnahme ambulanter und stationärer medizinischer Betreuung nach Episoden erhöhter Ozonkonzentration wider (Bates & Sizto 1987; Burnett et al. 1994; Cody et al. 1992; White et al. 1994). Dabei brauchte man nicht einmal die Anschauung aufzugeben, daß Asthmaticus gegen Ozon selbst nicht empfindlicher als Normalpersonen sind. Die Erhöhung der bronchialen Reagibilität durch Ozon bietet die Grundlage für ein stärkeres Ansprechen auf unspezifische und auch spezifische Reize (Allergene; Jörres et al. 1995). Molino et al. (1991) vermuten, daß aufgrund einer leichten ozonbedingten Entzündung und Permeabilitätserhöhung des Gewebes eine vermehrte Allergenaufnahme stattfindet. Dieser Mechanismus würde auch unspezifischen Reizen den Zugang zu den Irritantrezeptoren, die zwischen und unter den Schleimhautepithelien liegen, erleichtern. Erschwerend kommt hinzu, daß an heißen trockenen Tagen oft die Staub- und Pollenkonzentration erhöht ist. Daneben verdienen die sauren Aerosole Beachtung (Burnett et al. 1994).

Die gesteigerte Reagibilität nach Ozonbelastung läßt sich im Labor unter kontrollierten Bedingungen auch bei Lungengesunden nachweisen (Bates et al. 1972; Dimeo et al. 1981), diese dürfte jedoch kaum klinische Relevanz erlangen. Interessant - aber nach dem bisher Gesagten durchaus verständlich - ist eine fehlende Korrelation zwischen der Stärke der akuten Ozonantwort einerseits und dem Ausmaß der Reagibilitätssteigerung auf unspezifische Reize (Folinsbee et al. 1988) bzw. Allergene (Jörres et al. 1995) sowie der Anreicherung von Entzündungszellen (Aris et al. 1993a) andererseits. Während die akute Ozonantwort auf reflektorischer Basis abläuft, sind für die Reagibilitätssteigerung eher Vorgänge im Zusammenhang mit dem Entzündungsprozeß verantwortlich. Im Vergleich zur Auslösung einer akuten Ozonantwort (z.B. Abnahme des FEV₁), ist zur Erhöhung der Reagibilität eine höhere Ozondosis erforderlich (Gertner et al. 1983). Andererseits dauert der Rückbildungsprozeß länger. Während sich ab Ende des Ozonreizes die Werte des Atemstoßtestes innerhalb von 24 Stunden normalisieren (Schelegle 1991), kehrt die bronchiale Reagibilität erst nach mehreren Tagen in den Normbereich zurück (Fabri et al. 1984; Hazucha & Folinsbee 1987).

Ähnlich wie sich bei wiederholter Ozonexposition die bronchokonstriktive Antwort auf den Ozonreiz selber abschwächt, wird auch die Antwort auf bronchokonstruktive Stimuli nach wiederholter Ozonexposition immer geringer, d.h., auch hier gibt es das Adaptationsphänomen (Dimeo et al. 1981).

Schwächung der pulmonalen Infektabwehr

Während bei den Ozonwirkungen, die in den bisherigen Abschnitten abgehandelt wurden, vielfältige Wechselbeziehungen untereinander bestehen und auch der Angriffsort derselbe sein dürfte (Besonderheit bei der Toleranzentwicklung), scheint es sich im Falle der Schwächung der pulmonalen Infektabwehr um ein

eigenständiges und unabhängiges Geschehen zu handeln. Insbesondere fehlt hier das Adaptationsphänomen. Systematische Untersuchungen liegen bisher allerdings nur im Tierversuch vor. Wenn z.B. gesunde Mäuse aerogen mit aggressiven bakteriellen Erregern (verschiedene Stämme von *Streptococcus zooepidemicus*) infiziert werden, dann sterben in der Regel einige wenige Tiere in den darauffolgenden Wochen. Wenn die Tiere jedoch vor der Infektion für 3 Stunden einer ozonangereicherten Atmosphäre ausgesetzt waren, dann steigt die Absterberate dosisabhängig drastisch an. Bei einer Ozonkonzentration von 0,8 ppm ($\sim 1600\mu\text{g}/\text{m}^3$), überlebt bei einem bestimmten Erregerstamm nicht ein einziges Tier (Gilmour et al. 1993b).

Es werden aber nicht nur die Verteidiger schwächer, sondern auch die Angreifer stärker. Infiziert man Mäuse, die keinen Ozonkontakt hatten (und die normalerweise gute Überlebenschancen bei einer Infektion mit den Erregern hätten) mit Streptokokken aus den ozonbelasteten verstorbenen Tieren, dann sterben diese innerhalb kurzer Zeit. Die Virulenzsteigerung kommt dadurch zustande, daß die aus ozonexponierten Tieren gewonnenen Erreger sich bei dieser Keimart einkapseln und für das Abwehrsystem von Mäusen nahezu unangreifbar werden.

Jüngere Mäuse sind hinsichtlich der Schädigung der Infektabwehr empfindlicher als ältere (Gilmour et al. 1993a), auch dies ein Unterschied zur Toleranzproblematik. Jedoch gibt es auch hier Speziesunterschiede (Gilmour & Selgrade 1993).

Der Zeitpunkt der Ozonbelastung spielt ebenfalls eine Rolle. Bei erwachsenen Schafen wurde mittels Instillation eines Flüssigkeitsbolus in die Lunge, der eine definierte Menge an *Pasteurella haemolytica*-Keimen enthielt, eine Pneumonie induziert. Diese wurde durch Exposition gegenüber Ozon nach Setzen der Infektion wesentlich mehr verstärkt, als wenn die Ozonexposition vor Gabe des erregerhaltigen Bolus erfolgte (Abraham et al. 1982).

Die Erklärung für die Schwächung der Infektabwehr unter Ozoneinfluß liegt in einer Schädigung der Makrophagenfunktion. Die Makrophagen (Riesenzellen) finden sich direkt in den Lungenbläschen und nehmen als Abwehrkräfte "an vorderster Front" gegenüber biologischen Angreifern eine herausragende Stellung im pulmonalen Abwehrsystem ein. Ozonexposition führt nicht nur zur Abnahme der Zahl, sondern auch zu Strukturveränderungen und Funktionseinbuße der Makrophagen hinsichtlich ihrer phagozytären und bakteriziden Eigenschaften (Coffin & Gardner 1972; Dormans et al. 1990; Mochitate et al. 1992).

Die Funktionsschädigung der Makrophagen setzt bei einer relativ niedrigen Ozon-dosis ein, z.B. ist bei Mäusen schon nach einer 3stündigen Ozonexposition gegenüber 0,08 ppm die Resistenz gegen Infektionserreger reduziert (Coffin et al. 1968), dies ist eine Dosis, die relevante Lungenfunktionsänderungen noch nicht erwarten läßt.

Auch die Schwächung der Infektabwehr scheint allerdings kein spezifisches Ozonproblem zu sein. Auch andere Oxidanzien wirken entsprechend, dies wurde insbesondere für NO_2 nachgewiesen (Übers. b. Chitano et al. 1995; Ehrlich et al. 1977).

Chronische Ozonwirkungen

Auch für diesen Abschnitt müssen wieder Anleihen aus dem Tierversuch genommen werden. Die Ozondosierungen, die im Sinne des Erkenntnisgewinns bei den experimentellen Studien gewählt wurden (hohe Konzentrationen und oft Dauerbelastung), und bei denen meßbare Effekte erzielt wurden, liegen - auch unter Annahme des ungünstigsten Falles - weit oberhalb der im Umweltbereich auftretenden Belastungen.

Während die Effekte einer Ozonexposition von einigen Minuten bis Tagen als Akutwirkungen bezeichnet werden, werden Veränderungen, die nach Exposition von etwa einem Monat bis zu Jahren ausgehen, als chronische Wirkungen bezeichnet. Dazwischen findet sich ein Bereich subakuter bzw. subchronischer Wirkungen. Die Zeiten und Begriffe sind allerdings nicht sehr scharf definiert.

Als Ergebnis chronischer Ozoneinwirkungen im Tierversuch - dieses hängt stark vom Untersuchungsmodell und der Ozonkonzentration ab - werden chronisch entzündliche Veränderungen der Atemwege sowie strukturelle Veränderungen des Lungengerüsts, der Lungengefäße und des Lungenepithels angegeben (Übers. b. Chitano et al. 1995).

Die strukturellen Veränderungen nach chronischer und hochdosierter Ozonbelastung (keine "natürlichen" Umweltbedingungen) im Bereich der Alveolen sind charakterisiert durch Fibroblastenproliferation und Verdickung der alveolarkapillären Membran aufgrund erhöhten Kollagengehaltes (Last 1988; Barr et al. 1988; Hesterberg & Last 1981). Die funktionellen Veränderungen sind u.a. gekennzeichnet durch eine Abnahme der Lungendehnbarkeit (Tyler et al. 1982; Wegner et al. 1982), d.h., ebenfalls Zeichen einer Lungenfibrose. Dabei kann die Fibrose als eine Art narbige Ausheilung von geschädigtem Gewebe angesehen werden. Im Unterschied dazu führt die chronische Belastung mit NO₂ zum Lungenemphysem, was bei der Ozonbelastung nur vereinzelt auftritt (Freeman et al. 1974). Neben einer direkten Gewebsschädigung dürfte hier die Hemmung von Antiproteasen (z.B. Alpha-1-Antitrypsin) durch freie Radikale eine Rolle spielen (Übers. b. Oddoy 1983; Gillisen 1993). Die Hemmung von Proteasen wird allerdings auch als Ozonwirkung beschrieben (Hughson & Lonky 1982; Johnson et al. 1980).

Bei männlichen Ratten, die in den 60er Jahren in der extrem luftschadstoffbelasteten Stadt Los Angeles gehalten wurden, traten mehr Lungentumoren auf als bei Kontrolltieren, die gefilterte Luft atmeten (Wayne & Chambers 1968). Gardner et al. (1970) konnten dies bei Untersuchungen an 7000 Mäusen - ebenfalls in Los Angeles - nicht bestätigen. Bei einem ähnlichen Versuchsansatz (Vergleich Sao Paulo gegen Kleinstadt) kam es gehäuft zu dysplastischen Zellveränderungen (Saldiva et al. 1992). Bei der Vielzahl der Schadstoffe in der Luft der genannten Großstädte lassen sich kausale Zusammenhänge zum Ozon schwerlich beweisen. Werthamer et al. (1970) setzten Mäuse wiederholt subletalen Ozonkonzentrationen aus (4,5 ppm jeden 3. Tag für 2 Stunden über 75 Tage). Etwa jede 4. Maus entwickelte Zellatypien, Zellmetaplasien oder Lungentumoren. Bei täglicher 2stündiger Exposition von Mäusen gegenüber 2,5 ppm Ozon traten ab dem 45. Tag metaplastische Schleimhautveränderungen auf (Penha & Werthamer 1974). Bei Hamstern führte chronische Ozon- oder NO₂-Exposition nicht zur Erhöhung der Tumorraten (Witschi et al. 1993).

In vitro (Kulturen fetaler menschlicher Lungenzellen) löste Ozon dosisabhängig Chromosomenveränderungen aus, so daß eine gewisse mutagene Wirksamkeit des Ozons nicht auszuschließen ist (Guerrero et al. 1979).

In einer groß angelegten amerikanischen Studie (National Toxicology Program 1994) wurden Mäuse und Ratten mit hohen Dosierungen über 2 Jahre oder lebenslang ozonbelastet. Eine signifikante Zunahme von Lungentumoren, wobei Adenome und Karzinome nicht differenziert ausgewiesen wurden, gab es lediglich bei einer Gruppe weiblicher Mäuse, die der höchsten Ozonkonzentration (1 ppm) ausgesetzt waren. Hier sind weitere Untersuchungen dringend angezeigt.

Literatur

Abraham, W.M.; Lauredo, I.; Sielczak, M.; Yerger, L.; King, M.M.; Ratzan, K.:

Enhancement of bacterial pneumonia in sheep by ozone exposure
Am. Rev. Respir. Dis. 125, Suppl. (1982) 148.

- Adams, W.C.; Brookes, K.A.; Schelegle, E.S.:

Effects of NO₂ alone and in combination with O₃ on young men and women
J. Appl. Physiol. 62 (1987) 1698 - 1704

- Adams, W.C.; Savin, W.M.; Christo, A.E.:

Detection of ozone toxicity during continuous exercise via the effective dose concept
J. Appl. Physiol. 51 (1981) 415 - 422

- Adamson, I.Y.R.; Bowden, D.H.:

Bleomycin-induced injury and metaplasia of alveolar type 2 cells
Am. J. Pathol. 96 (1979) 531 - 544

- Aizawa, H.; Chung, K.F.; Leikauf, G.D.; Ueki, I.; Bethel, R.A.; O'Byrne, P.M.; Hirose, T.; Nadel, J.A.:

Significance of thromboxane generation in ozone-induced airway hyperresponsiveness in dogs
J. Appl. Physiol. 59 (1985) 1918 - 1923

Alpert, S.M.; Lewis, T.R.:

Unilateral pulmonary function study of ozone toxicity in rabbits
Arch. Environ. Health 23 (1971) 451 - 458

- Altshuler, A.P.:

Eye irritation as an effect of photochemical air pollution
J. Air Pollut. Control Assoc. 27 (1977) 1125 - 1126

- Aris, R.M.; Christian, D.; Hearne, P.Q.; Kerr, K.; Finkbeiner, W.E.; Balmes, J.R.:

Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy
Am. Rev. Respir. Dis. 148 (1993a) 1363 - 1372

- Aris, R.; Christian, D.; Tager, I.; Ngo, L.; Finkbeiner, W.E.; Balmes, J.R.:

Effects of nitric acid gas alone in combination with ozone on healthy volunteers
Am. Rev. Respir. Dis. 148 (1993) 965 - 973

- Avol, E.L.; Linn, W.S.; Shamoo, D.A.; Valencia, L.M.; Anzar, U.T.; Venet, T.G.; Hackney, J.D.:

Respiratory effects of photochemical oxidant air pollution in exercising adolescents
Am. Rev. Respir. Dis. 132 (1985) 619 - 622

- Balmes, J.R.:

The role of ozone exposure in the epidemiology of asthma
Environ. Health Perspect. 101, Suppl.4 (1993) 219 - 224

Barnes, P.J.:

Air pollution and asthma
Postgrad. Med. J. 70 (1994) 319 - 325

-

- Bates, D.V.; Bell, G.M.; Burnham, C.D.; Hazucha, M.; Mantha, J.; Pengelly, L.D.; Silverman, F.:
Short-term effects of ozone on the lung
J. Appl. Physiol. 32 (1972) 176 - 181
- Bates, D.V.; Sizto, R.:
Air pollution and hospital admissions in Southern Ontario: The acid summer haze effect
Environ. Res. 43 (1987) 317 - 331
- Bhalla, D.K.; Crocker, T.T.:
Tracheal permeability in rats exposed to ozone. An electron microscopic and autoradiographic analysis of the transport pathway
Am. Rev. Respir. Dis. 134 (1986) 572 - 579
- Boushey, H.A.:
Ozone and asthma. In: Susceptibility to inhaled pollutants, ASTM STP 1024, M.J. Utell and R. Frank (Eds.) Am. Soc. for Testing and Materials, Philadelphia 1989, pp. 214 - 217
Bromberg, P.A.; Hazucha, M.J.:
Is adaptation to ozone protective?
Am. Rev. Respir. Dis. 125 (1982) 489 - 490
- Burnett, R.T.; Dales, R.E.; Raizenne, M.E.; Krewski, D.; Summers, P.W.; Roberts, G.R.; Young, M.R.; Dann, T.; Brook, J.:
Effects of low ambient levels of ozone and sulfates on the frequency of respiratory admissions to Ontario hospitals
Environ. Res. 65 (1994) 172 - 194
- Chan, C.C.; Özkaynak, H.; Spengler, J.D.; Sheldon, L.:
Driver exposure to volatile organic compounds, CO, ozone, and NO₂ under different driving conditions
Environ. Sci. Technol. 25 (1991) 964 - 972
- Chitano, P.; Hosselet, J.J.; Mapp, C.E.; Fabbri, L.M.:
Effect of oxidant air pollutants on the respiratory system: insights from experimental animal research
Eur. Respir. J. 8 (1995) 1353 - 1371
- Cody, R.P.; Weisel, C.P.; Birnbaum, G.; Liroy, P.J.:
The effect of ozone associated with summertime photochemical smog on the frequency of asthma visits to hospital emergency departments
Environ. Res. 58 (1992) 184 - 194
- Coffin, D.L.; Gardner, D.E.:
Interaction of biological agents and chemical air pollutants
Ann. Occup. Hyg. 15 (1972) 219 - 234
- Coffin, D.L.; Gardner, D.E.; Holzman, R.S.; Wolock, F.J.:
Influence of ozone on pulmonary cells
Arch. Environ. Health 16 (1968) 633 - 636
- Costa, D.L.; Schafrank, S.N.; Wehner, R.W.; Jellett, E.:
Alveolar permeability to protein in rats differentially susceptible to ozone
J. Appl. Toxicol. 5 (1985) 182 - 186
- Coursin, D.B.; Cihla, H.P.; Will, J.A.; McCreary, J.L.:
Adaptation to chronic hyperoxia
Am. Rev. Respir. Dis. 135 (1987) 1002 - 1006
- Criegee, R.:
Course of ozonization of unsaturated compounds
Rec. Chem. Progr. 18 (1957) 111 - 120
- Cuijpers, C.E.J.; Swaen, G.M.H.; Wesseling, G.; Wouters, E.F.M.:
Acute respiratory effects of summer smog in primary school children
Toxicol. Lett. 72 (1994) 227 - 235
- Cuijpers, C.E.J.; Swaen, G.M.H.; Wesseling, G.; Hoek, G.; Sturmans, F.; Wouters, E.F.M.:
Acute respiratory effects of low level summer smog in primary school children
Eur. Respir. J. 8 (1995) 967 - 975
- Danuser, B.:
Die Wirkung von Ozon auf den Respirationstrakt
Zbl. Arbeitsmed 38 (1988) 62 - 73

Davis, J.D.; Gallo, J.; Hu, E.P.C.; Boucher, R.C.; Bromberg, P.A.:
The effects of ozone on respiratory epithelial permeability
Am. Rev. Respir. Dis. 121 (1980) A231

DeLucia, A.J.; Whitaker, J.A.; Bryant, L.R.:
Effects of combined exposure to ozone and carbon monoxide in humans. In: Mehlman, M.A.; Lee, S.D.; Mustafa, M.G. (Eds.), *International Symposium on the Biomedical Effects of Ozone and Related Photochemical Oxidants*, Princeton Scientific Publishers, Inc., Princeton, NJ, 1983, pp. 145 - 159

De Pee, S.; Timmers, M.C.; Hermans, J.; Duiverman, E.J.; Sterk, P.J.:
Comparison of maximal airway narrowing to methacholine between children and adults
Eur. Respir. J. 4 (1991) 421 - 428

Dimeo, M.J.; Glenn, M.J.; Holtzman, J.; Sheller, J.R.; Nadel, J.A.; Boushey, H.A.:
Threshold concentration of ozone causing an increase in bronchial hyperreactivity in humans and adaptation with repeated exposures
Am. Rev. Respir. Dis. 124 (1981) 245 - 248

Dirnagl, K.:
Gesundheitsschäden durch künstliche Raum-Ozonierung
Münch. Med. Wochenschr. 107 (1965) 1414 - 1419

Dormans, J.A.M.A.; Rombout, P.J.A.; van Loveren, H.:
Surface morphology and morphometry of rat alveolar macrophages after ozone exposure
J. Toxicol. Environ. Health 31 (1990) 53 - 70

Ehrlich, R.; Findlay, J.C.; Fenters, J.D.; Gardner, D.E.:
Health effects of shortterm inhalation of nitrogen dioxide and ozone mixtures
Environ. Res. 14 (1977) 223 - 231

Elsayed, N.M.; Mustafa, M.G.; Mead, J.F.:
Increased vitamin E content in the lung after ozone exposure: a possible mobilization in response to oxidative stress
Arch. Biochem. Biophys. 282 (1990) 263 - 269

Emmons, K.; Foster, W.M.:
Smoking cessation and acute airway response to ozone
Arch. Environ. Health 46 (1991) 288 - 295

Englert, N.; Babisch, W.:
Untersuchungen über die Wirkung von bodennahem Ozon auf Lungenfunktions-Meßwerte von Kindern und Erwachsenen
Studie im Auftrag der Senatsverwaltung für Stadtentwicklung und Umweltschutz des Landes Berlin, 1994

Fabbri, L.M.; Aizawa, H.; Alpert, S.E.; Walters, E.H.; O'Byrne, P.M.; Gold, B.D.; Nadel, J.A.; Holtzman, M.J.:
Airway hyperresponsiveness and changes in cell counts in bronchoalveolar lavage after ozone exposure in dogs
Am. Rev. Respir. Dis. 129 (1984) 288 - 291

Farrel, B.P.; Kerr, H.D.; Kulle, T.J.; Saunder, L.R.; Young, J.L.:
Adaptation in human subjects to the effects of inhaled ozone after repeated exposure
Am. Rev. Respir. Dis. 119 (1979) 725 - 730

Folinsbee, L.J.; Bedi, J.F.; Horvath, S.M.:
Respiratory responses in humans repeatedly exposed low concentrations of ozone
Am. Rev. Respir. Dis. 121 (1980) 431 - 439

Folinsbee, L.J.; Bedi, J.F.; Horvath, S.M.:
Pulmonary function changes after 1h continuous heavy exercise in 0.21 ppm ozone
J. Appl. Physiol. 57 (1984) 984 - 988

Folinsbee, L.J.; Bedi, J.F.; Horvath, S.M.:
Pulmonary response to threshold levels of sulfur dioxide (1.0 ppm) and ozone
J. Appl. Physiol. 58 (1985) 1783 - 1787

Folinsbee, L.J.; Drinkwater, B.L.; Bedi, J.F.; Horvath, S.M.:
The influence of exercise on the pulmonary changes due to exposure to lower concentrations of ozone. In: Folinsbee, L.J.; Wagner, J.A.; Borgia, J.F.; Drinkwater, B.L.; Gliner, J.A.; Bedi, J.F., eds., *Environmental Stress: Individual Human Adaptations*. New York, Academic Press, 1978, pp 125 - 145

- Folinsbee, L.J.; Horstman, D.H.; Kehrl, H.R.; Harder, S.; Abdul-Salaam, S.; Ives, P.J.:
Respiratory responses to repeated prolonged exposure to 0.12 ppm ozone
Am. J. Rev. Crit. Care Med. 149 (1994) 98 - 105
- Folinsbee, L.J.; McDonnell, W.F.; Horstman, D.H.:
Pulmonary function and symptom responses after 6.6 hour exposure to 0.12 ppm ozone with moderate exercise
JAPCA 38 (1988) 28 - 35
- Folinsbee, L.J.; Silverman, F.; Shephard, R.J.:
Exercise responses following ozone exposure
J. Appl. Physiol. 38 (1975) 996 - 1001
- Folinsbee, L.J.; Silverman, F.; Shephard, R.J.:
Decrease in maximum work performance following ozone exposure
J. Appl. Physiol. 42 (1977) 531 - 536
- Frank, L.:
Protection from O₂ toxicity by preexposure to hypoxia: lung antioxidant enzyme role
J. Appl. Physiol. 53 (1982) 475 - 482
- Frank, L.; Bucher, J.R.; Roberts, R.J.:
Oxygen toxicity in neonatal and adult animals of various species
J. Appl. Physiol. 45 (1978) 699 - 704
- Freeman, B.A.; Mudd, J.B.:
Reaction of ozone with sulfhydryls of human erythrocytes
Arch. Biochem. Biophys. 208 (1981) 212 - 220
- Freeman, G.; Juhos, L.T.; Furiosi, N.J.; Mussenden, R.; Stephens, R.J.; Evans, M.J.:
Pathology of pulmonary disease from exposure to interdependent ambient gases (nitrogen dioxide and ozone)
Arch. Environ. Health 28 (1974) 203 - 210
- Frischer, T.M.; Kuehr, J.; Pullwitt, A.; Meinert, R.; Forster, J.; Studnicka, M.; Koren, H.:
Ambient ozone causes upper airways inflammation in children
Am. Rev. Respir. Dis. 148 (1993) 961 - 964
- Gerrity, T.R.; Weaver, R.A.; Berntsen, J.; House, D.E.; O'Neil, J.J.:
Extrathoracic and intrathoracic removal of O₃ in tidal-breathing humans
J. Appl. Physiol. 65 (1988) 393 - 400
- Gerschman, R.:
Oxygen effects in biological systems
Proc. Int. Congr. Physiol. Sci. 21st, Buenos Aires 1959
- Gertner, A.; Bromberger-Barnea, B.; Traystman, R.; Menkes, H.:
Effects of ozone on peripheral lung reactivity
J. Appl. Physiol. 55 (1983) 777 - 784
- Gillisen, A.:
Oxidantien und der protektive Effekt von Glutathion in der Lunge
Atemw.-Lungenkrkh. 19 (1993) 225 - 231
- Gilmour, M.I.; Park, P.; Doerfler, D.; Selgrade, M.K.:
Factors that influence the suppression of pulmonary antibacterial defenses in mice exposed to ozone
Exp. Lung Res. 19 (1993) 299 - 314
- Gilmour, M.I.; Park, P.; Selgrade, M.K.:
Ozone-enhanced pulmonary infection with streptococcus zooepidemicus in mice
Am. Rev. Respir. Dis. 147 (1993) 753 - 760
- Gilmour, M.I.; Selgrade, M.K.:
A comparison of the pulmonary defenses against streptococcal infection in rats and mice following O₃ exposure: differences in disease susceptibility and neutrophil recruitment
Toxicol. Appl. Pharmacol. 123 (1993) 211 - 218
- Gliner, J.A.; Horvath, S.M.; Folinsbee, L.J.:
Preexposure to low ozone concentrations does not diminish the pulmonary function response on exposure to higher ozone concentrations
Am. Rev. Respir. Dis. 127 (1983) 51 - 55

- Gliner, J.A.; Matsen-Twisdale, J.A.; Horvath, S.M.:
Auditory and visual sustained attention during ozone exposure
Aviat. Space Environ. Med. 50 (1979) 906 - 910
- Gong, H., Jr., Bedi, J.F.; Horvath, S.M.:
Inhaled albuterol does not protect against ozone toxicity in nonasthmatic athletes
Arch. Environ. Health 43 (1988) 46 - 52
- Goldstein, E.; Eagle, M.C.; Hoepflich, P.D.:
Effect of nitrogen dioxide on pulmonary bacterial defense mechanisms
Arch. Environ. Health 26 (1973) 202 - 204
- Gong, H., Jr.; Bradley, P.W.; Simmons, M.S.; Tashkin, D.P.:
Impaired exercise performance and pulmonary function in elite cyclists during low-level ozone exposure in a hot environment
Am. Rev. Respir. Dis. 134 (1986) 726 - 733
- Graham, D.; Henderson, F.; House, D.:
Neutrophil influx measured in nasal lavages of humans exposed to ozone
Arch. Environ. Health 43 (1988) 228 - 233
- Graham, D.; Koren, H.S.:
Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage
Am. Rev. Respir. Dis. 142 (1990) 152 - 161
- Greer, J.R.; Abbey, D.E.; Burchette, R.J.:
Asthma related to occupational and ambient air pollutants in nonsmokers
J. Occup. Med. 35 (1993) 909 - 915
- Grievink, L.; Brunekreef, B.; Jansen S.; van't Veer, P.:
Acute effects of ozone on pulmonary function of antioxidant vitamin supplemented amateur cyclists: a pilot study
Eur. Respir. J. 8/ Suppl. 19 (1995) 143 s
- Griswold, S.S.; Chambers, L.A.; Motley, H.L.:
Report of a case of exposure to high ozone concentrations for two hours
A.M.A. Arch. Indust. Health 15 (1957) 108 - 110
- Hackney, J.D.; Linn, W.S.:
Evaluating relationships among personal risk factors, ambient oxidant exposure, and chronic respiratory illness. In: Susceptibility to inhaled pollutants, ASTM STP 1024, M.J.Utelle & R. Frank (Eds.) Am. Soc. for Testing and Materials, Philadelphia, 1989, pp. 174 - 181
- Hackney, J.D.; Linn, W.S.; Karuza, S.K.; Buckley, R.D.; Law, D.C.; Bates, D.V.; Hazucha, M.; Pengelly, L.D.; Silverman, F.:
Effects of ozone exposure in Canadians and Southern Californians: Evidence for adaptation?
Arch. Environ. Health 32 (1977) 110 - 116
- Hackney, J.D.; Linn, W.S.; Mohler, J.G.; Collier, C.R.:
Adaptation to short-term respiratory effects of ozone in men exposed repeatedly
J. Appl. Physiol. : Respir. Environment. Exercise Physiol. 43 (1977) 82 - 85
- Hargreave, F.E.; Ryan, G.; Thomson, N.C.; O'Byrne, P.M.; Latimer, K.; Junper, E.F.; Dolovich, J.:
Bronchial responsiveness to histamine or methacholine in asthma: measurement and clinical significance
J. Allergy Clin. Immunol. 68 (1981) 347 - 355
- Haschke, N.; Lubec, G.; Pullwitt, A.; Fangmayer, C.; Pischinger, J.; Kühr, J.; Frischer, T.:
Determination of oxygen radical attack in nasal lavage samples is a direct measure of ozone exposure
Eur. Respir. J. 8/ Suppl. 19 (1995) 143s
- Hazucha, M.J.:
The relationship between ozone exposure and pulmonary function changes
J. Appl. Physiol. 62 (1987) 1671 - 1680
- Hazucha, M.J.; Folinsbee, L.J.:
Persistence of the effects of ozone in man
Am. Rev. Respir. Dis. 135, Ann. Meeting Suppl. (1987) A59

- Hazucha, M. J.; Folinsbee, L.J.; Seal, E.Jr.:
Effects of steady-state and variable ozone concentration profiles on pulmonary function
Am. Rev. Respir. Dis. 146 (1992) 1487 - 1493
- Heffner, J.E.; Repine, J.E.:
Pulmonary strategies of oxidant defense
Am. Rev. Respir. Dis. 140 (1989) 531 - 554
- Hesterberg, T.W.; Last, J.A.:
Ozone-induced acute pulmonary fibrosis in rats. Prevention of increased rates of collagen synthesis by methylprednisolone
Am. Rev. Respir. Dis. 123 (1981) 47 - 52
- Höppe, P:
Der Einfluß erhöhter Ozonkonzentration auf die Lungenfunktion ausgewählter Bevölkerungsgruppen
Umwelt & Entwicklung 111, Bayerisches Staatsministerium für Landesentwicklung und Umweltfragen, 1995
- Höppe, P.; Lindner, J.; Praml, G.; Edrich, F.:
Vergleichende Untersuchungen der Lungenfunktion von Waldarbeitern an Tagen mit niedrigen und erhöhten Ozonkonzentrationen
Zbl. Arbeitsmed. 44 (1994) 236 - 242
- Hoffman, M.; Stevens, J.B.; Autor, A.P.:
Adaptation to hyperoxia in the neonatal rat: kinetic parameters of the oxygen-mediated induction of lung superoxide dismutases, catalase and glutathione peroxidase
Toxicology 16 (1980) 215 - 225
- Holtzman, M.J.; Cunningham, J.H.; Sheller, J.R.; Irsigler, G.B.; Nadel, J.A.; Boushey, H.A.:
Effects of ozone on bronchial reactivity in atopic and nonatopic subjects
Am. Rev. Respir. Dis. 120 (1979) 1059 - 1067
- Horstman, D.H.; Folinsbee, L.J.; Ives, P.J.; Abdul-Salaam, S.; McDonnell, W.:
Ozone concentrations and pulmonary response relation. Ships for 6.6 hour exposure with five hours of moderate exercise to 0.08, 0.10 and 0.12 ppm
Am. J. Respir. Dis. 142 (1990) 1158 - 1163
- Horvath, S.M.; Gliner, J.A.; Folinsbee, L.J.:
Adaptation to ozone: duration of effect
Am. Rev. Respir. Dis. 123 (1981) 496 - 499
- Horvath, S.M.; Gliner, J.A.; Matsen-Twisdale, J.A.:
Pulmonary function and maximum exercise responses following acute ozone exposure
Aviat. Space Environ. Med. 50 (1979) 901 - 905
- Hu, P.C.; Miller, F.J.; Daniels, M.J.; Hatch, G.E.; Graham, J.A.; Gardner, D.E.; Selgrade, M.K.:
Protein accumulation in lung lavage fluid following ozone exposure
Environ. Res. 29 (1982) 377 - 388
- Hu, S.C.; Ben-Jebria, A.; Ultman, J.S.:
Simulation of ozone uptake distribution in the human airways by orthogonal collocation on finite elements
Comput. Biomed. Res. 25 (1992) 264 - 278
- Hughson, W.G.; Lonky, S.A.:
The effect of exposure to ozone on the protease-antiprotease system of the dog
Am. Rev. Respir. Dis. 125, Ann. Meeting Suppl. (1982) 147
- Hulsmann, A.R.; Raatgeep, H.R.; Den Hollander, J.C.; Stijnen, T.; Saxena, P.R.; Kerrebijn, K.F.; De Jongste, J.C.:
Oxidative epithelial damage produces hyperresponsiveness of human peripheral airways
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 149 (1994) 519 - 525
- Jackson, R.M.; Frank, L.:
Ozone-induced tolerance to hyperoxia in rats
Am. Rev. Respir. Dis. 129 (1984) 425 - 429
- Jaffe, L.S.:
Photochemical air pollutants and their effects on men and animals
Arch. Environ. Health 16 (1968) 241 - 255

- Jörres, R.; Nowak, D.; Magnussen, H.:
Die Wirkung der Einatmung von Ozon auf die allergische Reaktion des Bronchialsystems
Projekt Umwelt und Gesundheit im Forschungszentrum Karlsruhe, ISSN 0948-5511, Karlsruhe 1995, S. 1 - 168
- Johnson, D.A.:
Ozone inactivation of human α_1 AT-proteinase inhibitor
Am. Rev. Respir. Dis. 121 (1980) 1031 - 1038
- Jorden, E.O.; Carlson, A.J.:
Ozone: Its bactericidal, physiologic, and deodorizing action
J. Am. Med. Assoc. 61 (1913) 1007 - 1012
- Kappos, A.-D.; Koss, G.:
Gesundheitliche Wirkungen des Ozons als Bestandteil des Sommersmogs
Öff. Gesundh.-Wes. 53 (1991) 16 - 22
- Keller, R.; Baltzer, P.; Keller-Wossidlo, H.; Gamp, R.; Ragaz, A.; Schaub, T.:
Akute Auswirkungen der natürlichen atmosphärischen Ozonbelastung auf die Lungenfunktion von klinisch gesunden Rauchern und Nichtraucher
Schweiz. med. Wschr. 120 (1990) 1724 - 1730
- Kehrl, H.R.; Hazucha, M.J.; Solic, J.J.; Bromberg, P.A.:
Responses of subjects with chronic obstructive pulmonary disease after exposures to 0.3 ppm ozone
Am. Rev. Respir. Dis. 131 (1985) 719 - 724
- Kehrl, H.R.; Vincent, L.M.; Kowalsky, R.J.; Horstman, D.H.; O'Neil, J.J.; McCartney, W.H.; Bromberg, P.A.:
Ozone exposure increases respiratory epithelial permeability in humans
Am. Rev. Respir. Dis. 135 (1987) 1124 - 1128
- Kerr, H.D.; Kulle, T.J.; McIlhany, M.L.; Swidersky, P.:
Effects of ozone on pulmonary function in normal subjects
Am. Rev. Respir. Dis. 111 (1975) 763 - 773
- Kinney, P.L.; Ware, J.H.; Spengler, J.D.; Dockery, D.W.; Speizer, F.E.; Ferris, B.G., Jr.:
Short-term pulmonary function change in association with ozone levels
Am. Rev. Respir. Dis. 139 (1989) 56 - 61
- Kleeberger, S.R.; Seiden, J.E.; Levitt, R.C.; Zhang, L.-Y.:
Mast cells modulate acute ozone-induced inflammation of the murine lung
Am. Rev. Respir. Dis. 148 (1993) 1284 - 1291
- Koenig, J.Q.; Covert, D.S.; Marshall, S.G.; Belle, G.V.; Pierson, W.E.:
The effects of ozone and nitrogen dioxide on pulmonary function in health and in asthmatic adolescents
Am. Rev. Respir. Dis. 136 (1987) 1152 - 1157
- König, G.; Römmelt, H.; Kienle, H.; Dirnagel, K.; Polke, H.; Fruhmann, G.:
Änderung der bronchomotorischen Reagibilität des Menschen durch Einwirkung von Ozon
Arbeitsmed., Sozialmed., Präventivmed. 15 (1980) 261 - 263
- Koren, H.S.; Devlin, R.B.; Graham, D.E.; Mann, R.; McGee, M.P.; Horstman, D.H.; Kozumbo, W.J.; Becker, S.; House, D.E.; McDonnell, W.F.; Bromberg, P.A.:
Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subject 1-3
Am. Rev. Respir. Dis. 139 (1989) 407 - 415
- Koren, H.S.; Hatch, G.E.; Graham, D.E.:
Nasal lavage as a tool in assessing acute inflammation in response to inhaled pollutant
Toxicology 60 (1990) 15 - 25
- Kreit, J.W.; Gross, K.B.; Moore, T.:
Changes in lung function and airway responsiveness for subjects with asthma after ozone exposure are not markedly different from changes in normal subjects
Am. Rev. Respir. Dis. 135 (1987) A59
- Kulle, T.J.; Saunder, L.R.; Hebel, J.R.; Chatham, M.D.:
Ozone response relationship in healthy nonsmokers
Am. Rev. Respir. Dis. 132 (1985) 36 - 41
- Last, J.A.:

Biochemical and cellular interrelationships in the development of ozone-induced pulmonary fibrosis. In: Watson, A.Y.; Bates, R.R.; Kennedy, D., eds., *Air Pollution, the Automobile, and Public Health* Washington, Dc, USA, National Academy Press, 1988, pp. 415 - 440

Lauritzen, S.K.; Adams, W.C.:

Ozone inhalation effects consequent to continuous exercise in females: comparison to males
J. Appl. Physiol. 59 (1985) 1601 - 1606

Linn, W.S.; Jones, M.P.; Bachmayer, E.A.; Spier, C.E.; Mazur, S.F.; Avol, E.L.; Hackney, J.D.:

Short-term respiratory effects of polluted ambient air: a laboratory study of volunteers in a high-oxidant community
Am. Rev. Respir. Dis. 121 (1980) 243 - 252

Lioy, P.J.; Vollmuth, T.A.; Lippmann, M.:

Persistence of peak flow decrement in children following ozone exposure exceeding the National Ambient Air Quality Standard
J. Air Pollut. Control Assoc. 35 (1985) 1068 - 1971

Lippmann, M.:

Effects of ozone on the pulmonary function of children
Adv. Environ. Toxicol. 5 (1983) 423 - 446

Magnussen, H.; Nowak, D.; Jörres, R.:

Experimentelle Schadstoffeffekte bei Gesunden und Asthmatikern
Pneumologie 48 (1994) 85 - 88

Matsui, S.; Jones, G.L.; Woolley, M.J.; Lane, C.G.; Gontovnick, L.S.; O'Byrne, P.M.:

The effect of antioxidants on ozone-induced airway hyperresponsiveness in dogs
Am. Rev. Respir. Dis. 144 (1991) 1287 - 1290

Matzen, R.N.:

Development of tolerance to ozone in reference to pulmonary edema
Am. J. Physiol. 190 (1957) 84 - 88

McDonnell, W.F.:

Individual variability in the magnitude of acute respiratory responses to ozone exposure. In: *Susceptibility to inhaled pollutants*, ASTM STP 1024, M.J. Utell and R. Frank (Eds.), Am. Soc. for Testing and Materials, Philadelphia, 1989, pp. 75 - 88

McDonnell, W.F.; Chapman, R.S.; Leigh, M.W.; Strobe, G.L.; Collier, A.M.:

Respiratory responses of vigorously exercising children to 0.12 ppm ozone exposure
Am. Rev. Respir. Dis. 132 (1985a) 875 - 879

McDonnell, W.F.; Horstman, D.H.; Abdul-Salaam, S.; Raggio, L.; 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) 507 - 517

McDonnell, W.F.; Horstman, D.H.; Abdul-Salaam, S.; House, D.E.:

Reproducibility of individual responses to ozone exposure
Am. Rev. Respir. Dis. 131 (1985b) 36 - 40

McDonnell, W.F.; Horstman, D.H.; Hazucha, M.J.; Seal, E., Jr.; Haak, E.D.; Salaam, D.A.; House, D.E.:

Pulmonary effects of ozone exposure during exercise: dose-response characteristics
J. Appl. Physiol. 54 (1983) 1345 - 1352

McDonnell, W.F.; Muller, K.E.; Bromberg, P.A.; Shy, C.M.:

Predictors of individual differences in acute response to ozone exposure
Am. Rev. Respir. Dis. 147 (1993) 818 - 825

McManus, M.S.; Gong, H.; Clark, J.J.:

Tolerance to repeated daily ozone exposures in asthmatic subjects
Am. Rev. Respir. Dis. 141 (1990) A70

Menzel, D.B.; Wash, R.:

Oxidation of biologically active reducing substances by ozone
Arch. Environ. Health 23 (1971) 149 - 153

Miller, F.J.; Overton, J.H., Jr.; Jaskot, R.H.; Menzel, D.B.:

A model of the regional uptake of gaseous pollutants in the lung
Toxicol. Appl. Pharmacol. 79 (1985) 11 - 29

- Mittler, S.; Hedrick, D.; King, M.; Gaynor, A.:
Toxicity of ozone: I. Acute toxicity
Indust. Med. 25 (1956) 301 - 306
- Mochitate, K.; Ishida, K.; Ohsumi, T.; Miura, T.:
Long-term effects of ozone and nitrogen dioxide on the metabolism and population of alveolar macrophages
J. Toxicol. Environ. Health 35 (1992) 247 - 260
- Molfino, N.A.; Wright, S.C.; Katz, I.; Tarlo, S.; Silverman, F.; McClean, P.A.; Szalai, J.P.; Raizenne, M.; Slutsky, A.S.; Zamel, N.:
Effect of low concentration of ozone on inhaled allergen responses in asthmatic subjects
Lancet 338 (1991) 199 - 203
- Mudd, J.B.; Leavitt, R.; Ongun, A.; McManus, T.T.:
Reaction of ozone with amino acids and proteins
Atmos. Environ. 3 (1969) 669 - 681
- Murakami, K.; Kondo, T.; Ohtsuka, Y.; Fujiwara, Y.; Shimada, M.; Kawakami, Y.:
Impairment of glutathione metabolism in erythrocytes from patients with diabetes mellitus
Metabolism 38 (1989) 753 - 758
- Murphy, S.D.; Ulrich, C.E.; Frankowitz, S.H.; Xintaras, C.:
Altered function in animals inhaling low concentrations of ozone and nitrogen dioxide
Am. Ind. Hyg. J. 25 (1964) 240 - 253
- Namba, Z.; Yokoyama, E.:
Experimental suppression of tolerance to ozone and of cross-tolerance (NO₂ - O₃) in rats by actinomycin D and colchicine
Environ. Res. 29 (1982) 62 - 69
- National Toxicology Program
NTP Technical Report: toxicology and carcinogenesis - studies of ozone (CAS No. 10028-15-6/64091-91-4), National Institutes of Health, Publication No. 95-3371, October 1994
- O'Byrne, P.M.; Walters, E.H.; Aizawa, H.; Fabbri, L.M.; Holtzman, M.J.; Nadel, J.A.:
Indomethacin inhibits the airway hyperresponsiveness but not the neutrophil influx induced by ozone in dogs
Am. Rev. Respir. Dis. 130 (1984) 220 - 224
- Oddoy, A.:
Distributionsstörungen; Gastransportfunktion des Blutes und Gewebeatmung; Respiratorische Insuffizienz; ARDS und Schocklunge. In: Allgemeine und klinische Pathophysiologie, Teil I/ hrsg. von Zwiener, U., Jena - Stuttgart 1993
- Oddoy, A.; Eckert, H.; Lachmann, B.; Lux, M.; Merker, G.; Vogel, J.:
Das experimentelle proteolytische Emphysem - Übersicht und eigene Ergebnisse
Z. Erkrank. Atm.-Org. 160 (1983) 3 - 17
- Okazawa, A.; Kobayashi, H.; Adach, M.; Takahashi, T.; Misawa, M.:
The effect of leukotriene C₄/D₄ receptor antagonist (ONO 1078) and thromboxane A₂ synthetase inhibitor (OKY-046) on airway hyperresponsiveness induced by ozone exposure in guinea pigs
Nippon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi 28 (1990) 293 - 299
- Penha, P.D.; Werthamer, S.:
Pulmonary lesions induced by long-term exposure to ozone
Arch. Environ. Health 28 (1974) 282 - 289
- Philipps, R.J.; Denas, S.M.; Sielczak, M.W.; Wanner, A.:
Effects of 0.5 ppm ozone on glycoprotein secretion, ion and water fluxes in sheep trachea
J. Appl. Physiol. 60 (1986) 918 - 927
- Pino, M.V.; McDonald, R.J.; Berry, J.D.; Joad, J.P.; Tarkington, B.K.; Hyde, D.M.:
Functional and morphologic changes caused by acute ozone exposure in the isolated and perfused rat lung
Am. Rev. Respir. Dis. 145 (1992) 882 - 889
- Pino, M.V.; Stovall, M.Y.; Levin, J.R.; Devlin, R.B.; Koren, H.S.; Hyde, D.M.:
Acute ozone-induced lung injury in neutrophil-depleted rats
Toxicol. Appl. Pharmacol. 114 (1992) 268 - 276
- Plopper, C.G.; Chow, C.-K.; Dungworth, D.L.; Brummer, M.; Nemeth, T.J.:

Effect of low level of ozone on rat lungs: II. Morphological responses during recovery and re-exposure
Exp. Mol. Pathol. 29 (1978) 400 - 411

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

Pryor, W.A.:
How far does ozone penetrate into the pulmonary air/tissue boundary before it reacts?
Free Rad. Biol. Med. 12 (1992) 83 - 88

Pryor, W.A.; Church, D.F.:
Aldehydes, hydrogen peroxide, and organic radicals as mediators of ozone toxicity
Free Rad. Biol. Med. 11 (1991) 41 - 46

Rappenglück, B.; Kourtidis, K.; Fabian, P.:
Measurements of ozone and peroxyacetyl nitrate (PAN) in Munich
Atmospheric Environment 27B (1993) 293 - 305

Raven, P.; Drinkwater, B.; Ruhling, R.; Bolduan, N.; Taguchi, S.; Gliner, J.; Horvath, S.:
Effect of carbon monoxide and peroxyacetyl nitrate on man's maximal aerobic capacity
J. Appl. Physiol. 36 (1974) 288 - 293

Reisenauer, C.S.; Koenig, J.Q.; McManus, M.S.; Smith, M.S.; Kusic, G.; Pierson, W.E.:
Pulmonary response to ozone exposures in healthy individuals aged 55 years or greater
JAPCA 38 (1988) 51 - 55

Saibene, F.; Mognoni, P.; Lafortuna, C.L.; Mostardi, R.:
Oronasal breathing during exercise
Pflügers Arch. 378 (1978) 65 - 69

Saldiva, P.H.N.; King, M.; Delmonte, V.L.C.; Macchione, M.; Parada, M.A.C.; Daliberto, M.L.; Sakae, R.S.; Criado, P.M.P.:
Respiratory alterations due to urban air pollution: An experimental study in rats
Environ. Res. 57 (1992) 19 - 33

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

Savin, W.M.; Adams, W.C.:
Effects of ozone inhalation on work performance and VO₂max
J. Appl. Physiol. 46 (1979) 309 - 314

Schelegle, E.S.; Adams, W.C.; Giri, S.N.; Siefkin, A.D.:
Acute ozone exposure increases plasma prostaglandin F₂
Am. Rev. Respir. Dis. 140 (1989) 211 - 216

Schelegle, E.S.; Carl, M.L.; Coleridge, H.M.; Coleridge, J.C.G.; Green, J.F.:
Contribution of vagal afferents to respiratory reflexes evoked by acute inhalation of ozone in dogs
J. Appl. Physiol. 74 (1993) 2338 - 2344

Schelegle, E.S.; Siefkin, A.D.; McDonald, R.J.:
Time course of ozone-induced neutrophilia in normal humans
Am. Rev. Respir. Dis. 143 (1991) 1353 - 1358

Seltzer, J.; Bigby, B.G.; Stulbarg, M.S.; Holtzman, M.J.; Nadel, J.A.; Ueki, J.F.; Leikant, G.D.; Goetzl, E.J.; Boushey, H.A.:
O₃-induced change in bronchial reactivity to methacholine and airway inflammation in humans
J. Appl. Physiol. 60 (1986) 1321 - 1326

Shephard, R.J.:
Alive Man. Springfield, Ill.: Thomas 1972

Shephard, R.J.; Urch, B.; Silverman, F.; Corey, P.M.:
Interaction of ozone and cigarette smoke exposure
Environ. Res. 31 (1983) 125 - 137

Silverman, F.:

Asthma and respiratory irritants

Environ. Health Perspect. 29 (1979) 131 - 136

Silverman, F.; Folinsbee, L.J.; Barnard, J.; Sheppard, R.J.:

Pulmonary function changes in ozone - interaction of concentration and ventilation

J. Appl. Physiol. 41 (1976) 859 - 864

Solic, J.J.; Hazucha, M.J.; Bromberg, P.A.:

The acute effects of 0,2 ppm ozone in patients with chronic obstructive pulmonary disease

Am. Rev. Respir. Dis. 125 (1982) 664 - 669

Spector, D.M.; Lippmann, M.; Liroy, P.J.; Thurston, G.D.; Citak, K.; James, D.J.; Bock, N.; Spizer, F.E.; Hayes, C.:

Effects of ambient ozone on respiratory function in active, normal children

Am. Rev. Respir. Dis. 137 (1988) 313 - 320

Stephens, R.J.; Sloan, M.F.; Evans, M.J.; Freeman, G.:

Early response of lung to low levels of ozone

Am. J. Pathol. 74 (1973) 31 - 58

Stephens, R.J.; Sloan, M.F.; Groth, D.G.; Negi, D.S.; Lunan, K.D.:

Cytologic response of postnatal rat lungs to O₃ or NO₂ exposure

Am. J. Pathol. 93 (1978) 183 - 200

Stephens, R.J.; Sloan, M.F.; Evans, M.J.; Freeman, G.:

Early response of lung to low levels of ozone

Am. J. Pathol. 74 (1973) 31 - 58

Stokinger, H.E.:

Evaluation of the hazards of ozone and oxides of nitrogen

Arch. Industr. Health 15 (1957) 181 - 190

Tan, W.C.; Bethel, R.A.:

The effect of platelet activating factor antagonist on ozone-induced airway inflammation and bronchial hyperresponsiveness in guinea pigs

Am. Rev. Respir. Dis. 146 (1992) 916 - 922

Tankersley, C.G.; Kleeberger, S.R.:

Ozone-induced inflammation and altered ventilation in genetically susceptible mice: a comparison of acute and subacute exposures

Toxicol. Lett. 72 (1994) 279 - 289

Tepper, J.S.; Costa, D.L.; Lehmann, J.R.; Weber, M.F.; Hatch, G.E.:

Unattenuated structural and biochemical alterations in the rat lung during functional adaptation to ozone

Am. Rev. Respir. Dis. 140 (1989) 493 - 501

Toth, K.M.; Berger, E.M.; Beehler, C.J.; Repine, J.:

Erythrocytes from cigarette smokers contain more glutathione and catalase and protect endothelial cells from hydrogen peroxide better than do erythrocytes from nonsmokers

Am. Rev. Respir. Dis. 134 (1986) 281 - 284

Wayne, L.G.; Chambers, L.A.:

Biological effects of urban air pollution

Arch Environ. Health 16 (1968) 871 - 885

Wagner, H.M.:

Anorganische Gase/Ozon VI-1. In: Handbuch der Umweltmedizin, hrsg von Wichmann, H.-E.; Schlipkötter, H.-W.; Füllgraff, G., ecomed-Verlag, Landsberg/Lech, 1992 - 3.Eränzungs.-Lieferung. 1/94, Band 2, VI, S.1 - 32

Wagner, H.M.:

Ozon - somatische und psychische Auswirkungen

Münch. med. Wschr. 135 (1993) 367 - 370

Wegenke, M.:
Wirkungen und Wirkungsschwellen von Ozon beim Menschen
Berichte aus dem Bayerischen Landesamt für Umweltschutz 6 (1994) 23 - 31

Werthamer, S.; Schwarz, L.H.; Carr, J.J.; Soskind, L.:
Ozone-induced pulmonary lesions
Arch. Environ. Health 20 (1970) 16 - 21

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

White, M.C.; Etzel, R.A.; Wilcox, W.D.; Lloyd, C.:
Exacerbations of childhood asthma and ozone pollution in Atlanta
Environ. Res. 65 (1994) 56 - 68

Whittemore, A.S.; Korn, E.L.:
Asthma and air pollution in the Los Angeles area
Am. J. Public Health 70 (1980) 687 - 696

Witschi, H.; Breider, M.A.; Schuller, H.M.:
Failure of ozone and nitrogen dioxide to enhance lung tumor development in hamsters
Res. Rep. Health Eff. Inst. (1993) 1 - 25,