

# Dieselmotor-Emissionen

## Nachtrag 2008

<b>MAK-Wert</b>	–
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung</b>	–
<b>Krebserzeugende Wirkung (1987)</b>	<b>Kategorie 2</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–

Seit der letzten Begründung von 1987 sind weitere tierexperimentelle und epidemiologische Studien sowie Daten zum Wirkungsmechanismus veröffentlicht worden. Eine Überprüfung des möglichen Lungenkrebsrisikos für den Menschen ist erforderlich. Hierzu wurden die epidemiologischen Originalstudien und Daten aus Tierversuchen ergänzt und Übersichtsartikel zu dieser Thematik berücksichtigt. Weiterhin wird in diesem Nachtrag die allergene Wirkung von Dieselmotor-Emissionen bewertet. Daten zur Reproduktionstoxizität und Genotoxizität, mit Ausnahme der an menschlichen Lymphozyten, enthält dieser Nachtrag nicht.

Die vorliegende Begründung basiert auf Daten, die noch unter Exposition der alten Dieselmotor-Emissionen erhoben wurden. Aufgrund der neuen Technologie der Dieselmotoren haben sich die Emissionen qualitativ und quantitativ erheblich geändert. Da man davon ausgehen muss, dass erst Ende der 90er Jahre diese neuen Dieselmotoren eingesetzt wurden, beruhen alle vorliegenden epidemiologischen Studien, die 2007 bewertet wurden, auf Expositionen gegen ältere Dieselmotor-Emissionen. Eine Bewertung der neuen Dieselmotor-Emissionen kann erst bei Vorliegen geeigneter Studien erfolgen.

## Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus der Toxizität von Dieselmotor-Emissionen ist trotz der Fülle der vorliegenden Daten nicht vollständig geklärt. Zur Erklärung der Entstehung von Lungentumoren bei Tieren nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen wurden zwei Hypothesen herangezogen.

Die eine Hypothese besagt, dass der Wirkungsmechanismus vor allem auf den entzündlich-proliferativen Effekten von Rußkernpartikeln auf die Lungenzellen beruht (Heinrich et al. 1986, 1995). Der Rußkern ist ein schwer löslicher, gering toxischer Partikel. Die für schwer lösliche Partikel charakteristische toxische Wirkung in der Lunge ist durch eine entzündlich-proliferative und nachfolgend fibrotische Wirkung gekennzeichnet. Auslöser dieses Geschehens sind Makrophagen, die nach Aufnahme der Partikel aktiviert werden und vermehrt verschiedene Zytokine und Chemokine

## **2 Dieselmotor-Emissionen**

absondern. Diese Signalproteine führen zur Einwanderung von Entzündungszellen, die ihrerseits reaktive Sauerstoff- und Stickstoffradikale produzieren. Die Radikale bewirken Schädigung und Proliferation des Lungenepithel- und Lungenparenchymgewebes. Die indirekt mutagenen und proliferativen Stimuli begünstigen die Entstehung von Lungentumoren (Details vgl. Begründung „Granuläre biobeständige Stäube“, in Vorbereitung). Die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies wurde in den entzündeten Lungen in verschiedenen Versuchsansätzen nachgewiesen.

Nach Instillation von nicht extrahierten Dieselrußpartikeln konnte eine gute Korrelation zwischen der Bildung von 8-Hydroxydesoxyguanosin und der erhöhten Lungentumorinzidenz nachgewiesen werden.

Die zweite Hypothese besagt, dass hauptsächlich die an den Rußkern angelagerten löslichen anorganischen und organischen Substanzen (Nitro-PAH- und PAH-Addukte) die Entstehung von Lungentumoren bedingen. Der Anteil an PAH macht nur einen kleinen Prozentsatz der Dieselrußmasse aus. Es wird angenommen, dass die Metabolisierung der am Dieselrußkern angelagerten und im Organismus freigesetzten Substanzen zu mutagenen Metaboliten führt. So wurden in mehreren Studien DNA-Addukte in Lungenzellen von Ratten und Affen nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen nachgewiesen.

## **Erfahrungen beim Menschen**

### **Wiederholte Exposition**

#### **Probandenstudien**

15 gesunde Nichtraucher wurden eine Stunde lang gegen 300 µg Dieselmotor-Emissionen/m<sup>3</sup>, aerodynamischer Durchmesser < 10 µm [PM<sub>10</sub>], exponiert. Sechs Stunden nach Expositionsende wurden den Probanden je drei endobronchiale Mukosa-Biopsien und durch Spülung mit 3×60 ml sterilen Puffers bronchiale Zellen entnommen. Mit dieser Lavageflüssigkeit wurden auch Proteine und biologische Effektoren ausgewaschen. Die Mukosa-Biopsien wurden mit monoklonalen Antikörpern auf Vorhandensein spezifischer Zellmarker geprüft, Marker für neutrophile Leukozyten, Lymphozyten, Mastzellen, Makrophagen und eosinophile Leukozyten. Darüber hinaus erfolgte der Nachweis verschiedener Adhäsionsmoleküle und ihrer Liganden. Weitere Analysen waren: differentielle Zählung der ausgewaschenen Zellen und Identifizierung der Lymphozyten-Subpopulationen. Im Zellüberstand wurden bestimmt: Adhäsionsmoleküle und Interleukin-8, Messung von Lactatdehydrogenase, Albumin und Protein mit konventionellen Methoden. Bei den Probanden trat eine ausgeprägte Entzündung der Lunge auf, die von neutrophilen Leukozyten, Mastzellen und Lymphozyten geprägt und von verstärkter Expression endothelialer Adhäsionsmoleküle sowie deren Liganden begleitet war. Gleichzeitig nahm die Zahl der Neutrophilen und Thrombozyten im peripheren Blut zu. In der Lavage-Flüssigkeit zeigte sich ein signifikanter Anstieg der Zahl der neutrophilen Leukozyten und der B-Lymphozyten. Auch Methylhistamin und Fibronectin waren erhöht. Im peripheren Blut stiegen sowohl die neutrophilen Leukozyten als auch die Thrombozyten signifikant an, dagegen war die Zahl der Lymphozyten reduziert. Grund für diese systemischen Effekte scheint der Übertritt der von interstitiellen Entzündungszellen ausgeschiedenen Zytokine ins Blut zu sein. Die Stan-

dard-Parameter der Lungenfunktion blieben bei den Probanden unverändert. Die immunhistochemische Färbung auf Proteine des Bronchialepithels zeigte eine verstärkte Expression von Interleukin-8 um 200 % und des Growth-regulated-oncogene- $\alpha$ -protein (GRO- $\alpha$ ) um 230 %. Aus ihren methodisch sehr aufwändigen Arbeiten ziehen die Autoren den Schluss, dass die einstündige Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen in einer Konzentration von  $300 \mu\text{g}/\text{m}^3$  bei gesunden Nichtrauchern eine definierte und ausgeprägte entzündliche Reaktion der Lunge hervorruft, die hauptsächlich von dem Chemokin Interleukin-8 und dem Zytokin GRO- $\alpha$  vermittelt werden. Belastungseffekte der Lunge waren mittels Standard-Lungenfunktionstests nicht zu erkennen (Pourazar et al. 2004; Salvi et al. 1999; Salvi et al. 2000).

10 gesunde Nichtraucher wurden zwei Stunden lang gegen  $200 \mu\text{g}$  Dieselmotor-Emissionen/ $\text{m}^3$ , aerodynamischer Durchmesser  $<10 \mu\text{m}$  [ $\text{PM}_{10}$ ], exponiert. Vier und 24 Stunden nach der Exposition wurde eine Spirometrie durchgeführt, der Puls, der Blutdruck, die Kohlenmonoxidkonzentration in der Ausatemluft, die Reaktivität auf Metacholin, das Sputum und das Blut untersucht. Die Lungenfunktion, der Puls, der Blutdruck und die bronchiale Reaktivität auf Metacholin waren unverändert. Die Konzentration an Kohlenmonoxid in der Ausatemluft stieg innerhalb der 24 Stunden an und war in der ersten Stunde mit einem Anstieg um 50% am höchsten. Im Sputum nahm die Zahl der neutrophilen Leukozyten und die Konzentration an Myeloperoxidase zu, gleichzeitig nahmen die Makrophagen ab. Die Autoren schließen aus diesen Ergebnissen einen beginnenden Entzündungsprozess der Atemwege bei einer Konzentration von  $200 \mu\text{g}$  Dieselmotor-Emissionen/ $\text{m}^3$  (Nightingale et al. 2000).

25 gesunde Nichtraucher und 15 Probanden mit leichtem Asthma (normale Lungenfunktion) wurden zwei Stunden lang gegen Dieselmotor-Emissionen, mit einer Partikelkonzentration von  $108 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , 50% aerodynamischer Durchmesser  $10 \mu\text{m}$  [ $\text{PM}_{10}$ ], exponiert. Sechs Stunden nach der Exposition erfolgten die Biopsieentnahme und die bronchioalveoläre Spülung. FEV<sub>1</sub> und FVC blieben in beiden Gruppen unverändert. Der spezifische Atemwegswiderstand war in beiden Gruppen erhöht, bei den Gesunden signifikant. Der Anteil der neutrophilen Leukozyten und der Lymphozyten – auch deren absoluter Anteil –, stiegen nach Exposition signifikant an. Die Ansammlung von neutrophilen Leukozyten und Lymphozyten in den Atemwegen war von einer signifikanten Zunahme der entzündungsfördernden Zytokine Interleukin-6 und Interleukin-8 begleitet. Entsprechend waren auch Interleukin-8-mRNA-Transkripte im Bronchialgewebe erhöht. Einen signifikanten Anstieg der Expression zeigten auch die Proteine P-Selectin (endotheliales Adhäsionsmolekül der Leukozyten) und ein weiteres Adhäsionsmolekül VCAM-1 (Vascular Cell Adhesion Molecule) in der Bronchialmukosa. Bereits bei Inhalation reiner Luft unterschieden sich die von Asthmatikern gewonnenen Lavage-Proben hinsichtlich mehrerer Parameter. Erhöht waren von vornherein: Eosinophile Leukozyten, Mastzellen, Methylhistamin und das „Eosinophil-Cationic-Protein“. Vermindert waren: Lymphozyten und eosinophile Leukozyten in geringem Maß. Die Biopsien zeigten vermehrt eosinophile Leukozyten, eine geringere Zahl von CD<sup>3+</sup>-Lymphozyten, verstärkte Expression von TNF- $\alpha$ , dagegen verminderte Expression von Interleukin-10. Nach Exposition stieg Interleukin-10 in den Biopsien der Asthmatiker signifikant an, während es in denen der gesunden Probanden abfiel. Andere Parameter änderten sich bei den Asthmatikern nicht. In dieser Studie wurde gezeigt, dass es bereits nach zwei-stündiger Exposition gegen  $100 \mu\text{g}$  Dieselmotor-Emissionen/ $\text{m}^3$  zu ersten Entzündungsreaktionen im Atemtrakt kommt (Stenfors et al. 2004).

## **4 Dieselmotor-Emissionen**

### **Epidemiologische Studien**

#### **Nicht neoplastische Erkrankungen**

Bei 38 Männern, die in der Türkei als Kassierer der Autobahngebühren tätig waren, wurden im Vergleich zu einer Kontrollgruppe aus der gleichen Firma keine Veränderungen bezüglich der Vitamin E-Konzentration im Serum und der Lungenfunktionsparameter FVC, FEV<sub>1</sub> und MEF<sub>25-75</sub> festgestellt. Der Spitzenfluss war im Vergleich zur Kontrollgruppe im Durchschnitt signifikant um 15% niedriger. Die Serumkonzentrationen von Malondialdehyd, Nitrit und Nitrat waren signifikant höher als in der Kontrollgruppe, hierbei wurde der Raucherstatus berücksichtigt. Die beobachteten klinischen Befunde, wie Husten, Auswurf, Atemnot, pfeifende Geräusche, Engegefühl in der Brust, korrelierten nicht mit den erhöhten Serumkonzentrationen von Malondialdehyd und von Nitrit und Nitrat. Die Studie wurde von September bis Dezember 2002 durchgeführt. Es werden keine Angaben zur Expositionshöhe oder Expositionsdauer gemacht (Arbak et al. 2004).

In einer Fall-Kontrollstudie ergab sich bei Eisenbahnmitarbeitern (Ingenieur, Zugführer) nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen ein erhöhtes Risiko an einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung zu versterben. Das relative Risiko nahm mit der Dauer der Exposition zu und war bei den am längsten Exponierten statistisch signifikant erhöht (0–10 Jahre, 48 Fälle: RR 0,75 KI: 0,51–1,1; 11–15 Jahre, 59 Fälle: 1,33 KI: 0,93–1,91; > 16 Jahre, 75 Fälle: 1,61 KI: 1,12–2,3). Adjustiert wurde nach Alter, Rasse, „Healthy Worker Effect“ und Raucherstatus (Hart et al. 2006).

#### **Lungenkrebs**

In Tabelle 1 und 2 sind die Ergebnisse bewertungsrelevanter Kohorten- und Fall-Kontrollstudien zum Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Lungenkrebs und Dieselmotor-Emissionen dargestellt. Die Tabellen beruhen im Wesentlichen auf einer Zusammenstellung der Daten des WHO-Berichts 1996 und aus der Metaanalyse von Bhatia et al. 1998, neuere Studien wurden ergänzt.

Bei der Durchsicht der einzelnen Studien wurden folgende Studien für nicht bewertungsrelevant erachtet: Edling et al. 1987 (zu kleine Fallzahl < 10), Lerchen et al. 1987 (zu kleine Fallzahl < 10), Howe et al. 1983 (Mischexposition mit Kohlengrubenstaub, nicht adjustiert nach Rauchen, Expositionsdauer unklar), Gustafsson et al. 1986 (unklar, ob Exposition bei Hafenarbeitern vorlag), Kaplan 1959 und Milne et al. 1983 (Expositionszeit zu kurz), Buiatti et al. 1985 (Expositionsangabe zu ungenau), Leupker und Smith 1978 und Waller 1981 (Untersuchung basiert jeweils nur auf aktiven Arbeitern, „Selection Bias“). Studien aus dem Bergbau wurden aufgrund von Mischexpositionen gegen Grubenstaub und Quarz nicht zur Bewertung herangezogen.

Ausreichende Angaben zur Expositionsermittlung liegen, wenn überhaupt, nur bezüglich der Expositionsdauer, nicht bezüglich der Expositionshöhe vor. Deshalb wird in den folgenden Ausführungen auf den Begriff der Dosis-Wirkungsbeziehung verzichtet und stattdessen von Expositions-Wirkungsbeziehung gesprochen.

#### **Kohortenstudien**

Die bewertungsrelevanten Kohortenstudien sind in Tabelle 1 dargestellt.

Tab. 1. Kohortenstudien zum relativen Risiko an Lungenkrebs zu erkranken

Studie	Fälle	Exposition/Beruf	Relatives Risiko (95%-KI)
Ahlberg et al. 1981 Schweden	161	LKW-Fahrer	1,3 (1,1–1,6)
Balarajan und McDowall 1988 England	280	LKW-Fahrer	1,59 (1,00–2,53)
Bender et al. 1989 USA	54	Straßenbauarbeiter	0,69 (0,52–0,9)
Boffetta et al. 1988 <sup>4)</sup> USA		(1982–1988)	
	18	LKW-Fahrer	1,22 (0,77–1,95)
	5	Baumaschinenfahrer	2,60 (1,12–6,06)
	14	Eisenbahnarbeiter	1,59 (0,94–2,69)
Boffetta et al. 2001 Schweden	Männer	verschiedene Berufe	
	3705	niedrig	0,95 (0,9–1,0)
	1181	mittel	1,1 (1,1–1,2)
	1058	hoch	1,3 (1,3–1,4)
	Frauen		
	38	niedrig	0,8 (0,58–1,1)
Garshick et al. 1988 USA	13	mittel-hoch	1,1 (0,62–1,84)
	1694	(1959–1980)	
		Zugpersonal/Beschäftigte in der Eisenbahnreparatur	
		1–330 µg/m <sup>3</sup>	
		40–44 Jahre alt in 1959	1,45 (1,11–1,89)
		60–64 Jahre alt in 1959	0,99 (0,74–1,33)
		(nicht DME-exponiert)	
		1–4 Jahre exponiert	1,20 (1,01–1,44)
		5–9 Jahre exponiert	1,24 (1,06–1,44)
		10–14 Jahre exponiert	1,32 (1,13–1,56)
Garshick et al. 2004 USA		≥ 15 Jahre exponiert	1,72 (1,27–2,33)
		(1959–1996)	
		Zugführer und Ingenieure	
	884	40–44 Jahre alt in 1959	1,49 (1,3–1,7)
	732	45–49 Jahre alt in 1959	1,37 (1,18–1,58)
	456	50–54 Jahre alt in 1959	1,39 (1,18–1,64)
	286	55–59 Jahre alt in 1959	1,34 (1,09–1,64)
Gustafsson et al. 1986 Schweden	121	60–64 Jahre alt in 1959	0,99 (0,75–1,3)
		(1961–1980)	
		Hafenarbeiter	
	86	Neuerkrankungen	1,68 (1,36–2,07)
	70	Verstorbene an Lungenkrebs	SMR: 1,32 (1,05–1,66)
Emmelin et al. 1993 Schweden (eingebettete Fall- Kontrollstudie)	50	Hafenarbeiter	
		Exposition:	
		niedrig mittel	1,0 2,7 (0,6–11,3)

## 6 Dieselmotor-Emissionen

Tab. 1. Fortsetzung

Studie	Fälle	Exposition/Beruf	Relatives Risiko (95%-KI)
		hoch	6,8 (1,3–4,9)
		Raucher:	
		niedrig (10 Fälle)	3,7 (0,9–14,6)
		mittel (17 Fälle)	10,7 (1,5–78,4)
		hoch (17 Fälle)	28,9 (3,5–240)
		Nichtraucher:	
		niedrig	1,0
		mittel (2 Fälle)	1,6 (0,2–12,5)
		hoch (2 Fälle)	2,9 (0,2–39)
Gubéran et al. 1992 Schweiz	77	Berufskraftfahrer (Diesel-Exposition unklar)	1,5 (1,23–1,81)
Gustavsson et al. 1990 <sup>5)</sup> Schweden	17	(1958–1970) Busfahrer/Beschäftigte in Buswerkstätten 0,3–1,4 mg/m <sup>3</sup> (Gesamtstaub)	SMR (gesamt) 1,22 (0,71–1,96)
		0–10 <sup>1)</sup>	1,0 <sup>2)</sup>
		10–20	1,27 (0,21–7,72)
		20–30	1,56 (0,34–7,16)
		>30	2,63 (0,74–9,42)
Hansen 1993 Dänemark	76	LKW-Fahrer	1,6 (1,26–2,0)
Howe et al. 1983 Kanada	933	Eisenbahner gesamt	1,06 (0,99–1,13)
	297	wahrscheinlich exponiert	1,35
Jakobsson et al. 1997 <sup>4)</sup> Schweden	144	LKW-Fahrer im Nahbereich	1,2 (1,0–1,4)
	304	LKW-Fahrer im Fernbereich	1,1 (0,9–1,2)
Magnani et al. 1988 England	379	Job-Exposure-Matrix	0,97 (0,94–0,99)
Menck und Henderson 1976 USA	109	LKW-Fahrer	1,65 (1,35–1,99)
Nokso-Koivisto und Pukkala 1994 Finnland	6	Eisenbahnarbeiter 0–14 Jahre exponiert	1,02 (0,37–2,22)
	43	15–29 Jahre exponiert	0,73 (0,53–0,97)
	187	>30 Jahre exponiert	0,89 (0,77–1,02)
Raffle 1957 England	30	Busfahrer	1,4 (0,94–2,02)
Rafnsson und Gunnarsdottir 1991 Island	24	(1951–1988) LKW-Fahrer <2 Jahre exponiert 2–10 Jahre exponiert 11–30 Jahre exponiert >30 Jahre exponiert	SMR: 2,7 (0,74–6,92) 2,46 (0,99–5,08) 0,68 (0,01–3,76) 2,32 (0,85–5,04)

Tab. 1. Fortsetzung

Studie	Fälle	Exposition/Beruf	Relatives Risiko (95%-KI)
Rushton et al. 1983 England	102	(1967–1975) Busmechaniker (gesamt) Hilfarbeiter	1,01 (0,82–1,22) 1,33 (0,98–1,76)
Säverin et al. 1999 <sup>4)</sup> Deutschland	38	(1970–1994) Bergleute aus dem Kalibergbau Konzentration des Gesamtkohlen- stoffs im Feinstaub 1992 0,12 mg/m <sup>3</sup> (Werkstatt) 0,23 mg/m <sup>3</sup> (Wartung), 0,39 mg/m <sup>3</sup> (Gewinnung) Bereich: 0,038–1,28 mg/m <sup>3</sup>	2,2 (0,8–6,0) <sup>3)</sup>
Wong et al. 1985 USA	309	(1967–1978) Baumaschinenfahrer gesamt < 5 Jahre exponiert 5–9 Jahre exponiert 10–14 Jahre exponiert 15–19 Jahre exponiert >20 Jahre exponiert	SMR: 0,99 (0,88–1,1) 0,45 <sup>6)</sup> (k. A.) 0,74 (k. A.) 1,08 (k. A.) 1,02 (k. A.) 1,07 (0,92–1,25)

<sup>1)</sup> Expositionsintensität von 1–6 multipliziert mit den Expositionsjahren

<sup>2)</sup> Kontrolle

<sup>3)</sup> 90%-Konfidenzintervall

<sup>4)</sup> adjustiert nach Rauchen

<sup>5)</sup> adjustiert nach Asbest Exposition

<sup>6)</sup> signifikant  $p < 0,01$

RR: relatives Risiko

SMR: Standardmortalitätsrate

In den Studien von Boffetta et al. 1988 und Rushton et al. 1983 wurde kein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko für die untersuchten Berufsgruppen Lkw-Fahrer, Baumaschinenfahrer, Straßenarbeiter und Busmechaniker beobachtet. Die Fallzahl bei Boffetta et al. 1988 ist klein (Aussagekraft eingeschränkt), jedoch wurde nach Rauchen adjustiert. Bei Boffetta et al. 1988 wird angegeben, dass ein Verdacht auf Assoziation zwischen Lungenkrebs und der Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen aufgrund des erhöhten relativen Risikos nicht ausgeschlossen werden kann.

In der Studie von Jakobsson et al. 1997 wurde für Lkw-Fahrer im Nah- und Fernbereich ein geringfügig erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko angegeben, das für Lkw-Fahrer im Nahbereich statistisch signifikant war.

Auch die eingebettete Fall-Kontrollstudie von Emmelin et al. 1993 ist trotz einer Expositionsabschätzung zur Bewertung ungeeignet, da die Fallzahlen in den unterschiedlichen Expositionsgruppen zu klein sind.

In anderen Studien wurde ein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko für Hafenarbeiter und LKW-Fahrer beobachtet (Ahlberg et al. 1981; Hansen 1993; Menck und Henderson 1976). In allen drei Studien wurde nicht nach Rauchen adjustiert, und eine Expositions-Wirkungsbeziehung wurde nicht untersucht.

## 8 Dieselmotor-Emissionen

### Expositions-Wirkungsbeziehung

Die Studie von Garshick et al. 1988 ist aufgrund ihrer Kohortengröße und Expositions-dauer für die Bewertung von Dieselmotor-Emissionen relevant und wird deshalb im Folgenden ausführlich beschrieben. Untersucht wurde das relative Lungenkrebsrisiko in einer Kohorte von 55 407 weißen, männlichen, gegen Dieselmotor-Emissionen exponierten Eisenbahnarbeitern, die 1959 40–64 Jahre alt waren und ihre Arbeit 10–20 Jahre vorher aufgenommen hatten. Die Kohorte wurde bis Ende 1980 begleitet und Todesursachenbescheinigungen konnten für 88% der 19 396 Todesfälle erhoben werden: Todesursache war für 1694 Personen Lungenkrebs. Durch die Altersversorgung der Eisenbahner (U. S. Railroad Retirement Board) standen Jobbezeichnungen auf Jahresbasis von 1959 bis zur Berentung oder zum Tod zur Verfügung. Diese Angaben wurden als Index für die Dieselmotor-Emissionen-Exposition genutzt. Direkt standardisierte Raten und das „Proportional Hazards Model“ wurden eingesetzt, um das relative Risiko für Lungenkrebs im Zusammenhang mit einer Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen am Arbeitsplatz beginnend im Jahr 1959 zu berechnen. Ein relatives Risiko für Lungenkrebs von 1,45 (95% KI: 1,11–1,89) bestand für Arbeiter, die 1959 40–44 Jahre alt waren und damit zur Gruppe mit der längstmöglichen Dauer für eine Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen gehörten. Detaillierte Angaben zum Rauchverhalten lagen nicht vor. Das untersuchte Rauchverhalten in den Jahren 1981/82 wurde für den gesamten Zeitraum der Studie angenommen. Bei der Zusammenstellung der Kohorte wurde auf eine möglichst niedrige Asbestexposition geachtet. Wurden Arbeiter mit möglicher Asbestexposition aus der Analyse ausgeschlossen, zeigte sich ein ähnlich erhöhtes Risiko. Das höchste relative Risiko hatten diejenigen Arbeiter der Kohorte, die 20 Jahre und mehr gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert waren. Innerhalb des Studienzeitraums wurden aber keine quantitativen Daten zur Exposition erhoben. Die individuelle Exposition vor 1959 ist nur durch spärliche qualitative Daten belegt, und es gibt keine Aussage zur Variation der Exposition nach Ort und Jahreszeit sowie über den gesamten zeitlichen Rahmen. Die Bedeutung gleichzeitiger Exposition (z. B. gegen Schmierstoffe, Staub, andere Dämpfe, Asbest und Zigarettenrauch) wurde nicht tiefergehend analysiert. Die Expositionsdaten zu Dieselmotor-Emissionen sind nur für eine grobe kategorielle Einteilung nach Berufsbezeichnung geeignet. Andere Maßzahlen wie Dauer der Beschäftigung mit einer bestimmten Berufsbezeichnung, Intensität der Exposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ] und Lebenszeitexposition ( $[\mu\text{g}/\text{m}^3] \cdot \text{Jahre}$ ) sind nicht ausreichend für eine quantitative Expositions-Wirkungs-Analyse. Die Evidenz für einen positiven Zusammenhang zwischen Lungenkrebs und kumulativer Dieselmotor-Emissionen-Exposition beruht ausschließlich auf den unterschiedlichen relativen Risiken für verschiedene Berufskategorien. Zugpersonal (mit höherer Exposition) hat ein erhöhtes relatives Risiko im Vergleich zu Büroangestellten (mit niedriger oder fehlender Exposition). Innerhalb einer Berufsbezeichnung ist der Zusammenhang zwischen dem relativen Lungenkrebsrisiko und der Dauer der Beschäftigung jedoch negativ. Auch wenn die geschätzten Expositionshöhen nicht korrekt sind, würde man für die exponierte Gruppe einen positiven Trend in Abhängigkeit von der Beschäftigungsdauer erwarten. Dies ist als ein starker Hinweis auf einen systematischen Fehler zu werten.

Folgende Faktoren können diesen negativen Zusammenhang zwischen der Dauer der Beschäftigung und der Lungenkrebsinzidenz möglicherweise erklären: ein Bias, der



durch differentielle Fehlklassifikation der Exposition innerhalb und zwischen den Berufsbezeichnungen eingeführt wurde, unvollständige Sicherung der Todesursache Lungenkrebs, Informationsmangel bezüglich anderer beruflicher Expositionen und Luftverschmutzung, ein „Healthy Worker Survivor Effect“, Confounding durch Rauchen, die Analyse des relativen statt des absoluten Risikos (HEI 1999).

In den Studien von Crump et al. 1991 und 1999 wurde eine Reanalyse der Daten von Garshick et al. 1988 durchgeführt. Dieser Reanalyse lagen Expositionsdaten der „Industrial Hygiene Studies“ (Hammond et al. 1988; Woskie et al. 1988 a, b) zugrunde. Unterschiedliche Analysen wurden aufgrund der Informationen zur Partikelkonzentration, unter Berücksichtigung der klimatischen Bedingungen, des Alters, des Kalenderjahres und der Berufskategorien bezüglich einer Expositions-Wirkungsbeziehung vorgenommen. Die Mehrzahl der Modelle ergab eine inverse Beziehung zwischen der Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen und dem relativen Risiko, an Lungenkrebs zu versterben. Weiterhin wurde darauf hingewiesen, dass die Nachbeobachtung in den Jahren von 1976 bis 1980 unvollständig sei, was von Garshick auch bestätigt wurde. In einer neuen Analyse wird von Garshick der Schluss gezogen, dass in allen vier Expositionsgruppen das relative Risiko erhöht war, jedoch eine Expositions-Wirkungsbeziehung nicht zu erkennen ist (HEI 1999).

In einer weiteren Reanalyse der Studie von Garshick et al. 1988 wurde indirekt retrospektiv nach Rauchen adjustiert. Hierzu wurden Exponierte und deren Angehörige befragt und berufsspezifische Informationen zum Zigarettenkonsum verwendet. Man ging davon aus, dass sich das Rauchverhalten in den einzelnen Berufsgruppen über die Jahre nicht geändert hat. Unter Berücksichtigung der Adjustierung nach Rauchen sank in jeder Berufsgruppe der am längsten Exponierten das relative Lungenkrebsrisiko um 4–12%. Eine Expositions-Wirkungsbeziehung ließ sich nach der Adjustierung nach Rauchen nicht mehr ableiten (Larkin et al. 2000).

Eine weitere Reanalyse der Studie von Garshick et al. 1988 verwendete eine verbesserte statistische Auswertung und ein 7-Stufenmodell zur besseren Expositionsabschätzung. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass sich eine positive Expositions-Wirkungsbeziehung aus den Daten der Studie von Garshick et al. 1988 ableiten lässt (Dawson und Alexeeff 2001). Dieses Ergebnis wurde von Crump (2001) in Frage gestellt, da ihm die Annahmen für dieses Modell so nicht plausibel erschienen. In einer weiteren Follow-up-Studie der Garshick-Studie bis 1996 von Garshick (2004) selbst wird festgestellt, dass zwar die am längsten exponierte Gruppe der Zugführer und Ingenieure ein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko hatten, eine Expositions-Wirkungsbeziehung sich jedoch nicht nachweisen ließ. Als Hauptgründe gibt der Autor dafür den „Healthy Worker Effect“, die fehlende Information bezüglich veränderter Expositionssituationen und bezüglich des Beitrags der Belastung aus der Kohleverbrennung, bevor Diesel als Kraftstoff eingesetzt wurde, an (Garshick et al. 2004). Auch eine weitere Reanalyse mit verbesserter Expositionsabschätzung und unter Berücksichtigung des Einstellungsjahres, vor oder nach 1945 (Umstellung von Dampf- auf Diesellokomotiven in den USA) bestätigte, dass sich keine Expositions-Wirkungsbeziehung nachweisen lässt (Laden et al. 2006). In einer weiteren Publikation wurde der Einfluss des Rauchverhaltens berücksichtigt (Garshick et al. 2006). Hierzu wurden aus einer unabhängigen Fall-Kontrollstudie, in der die Rauchgewohnheiten vorlagen, die Daten nach Alter und Geburt auf die Kohorte der Eisenbahnarbeiter übertragen. Es lagen Daten zum Rauchverhalten von 2470 Männern, und zwar ausschliesslich von Verstorbenen,

## 10 Dieselmotor-Emissionen

vor. Daher wurden aus der Kohortenstudie mit ca. 55 000 Beschäftigten lediglich die ca. 40 000 Verstorbenen berücksichtigt. Das relative Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen von 1,33 ohne Berücksichtigung des Rauchverhaltens verringerte sich auf einen Wert von 1,2 (95% KI: 1,11 – 1,3) bei zusätzlicher Verwendung der Angaben zum Rauchverhalten.

Die relativen Risiken konnten durch die Berücksichtigung des Rauchverhaltens reduziert werden. Sie sind aber weiterhin erhöht. Problematisch ist der fehlende Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Diese Analysen sind aufgrund fehlender Expositionsangaben der Lokomotivführer nicht möglich.

Die folgenden Studien wurden bei der Bewertung berücksichtigt, spielen jedoch aufgrund der wesentlich geringeren Fallzahlen nur eine untergeordnete Rolle.

In der Studie von Rafnsson und Gunnarsdottir (1991) wurden bei LKW-Fahrern deutlich erhöhte standardisierte Mortalitätsratios beobachtet, diese waren aber nicht signifikant. Keine Zunahme der standardisierten Mortalitätsratios wurde mit der Expositionsdauer beobachtet, deshalb wurde von den Autoren diese Studie als negativ bewertet. Die Studie von Wong et al. 1985 stützt dieses Ergebnis, es wurde ebenfalls keine signifikante Erhöhung der standardisierten Mortalitätsratio mit der Expositionsdauer beobachtet.

Dagegen wird in der Studie von Gustavsson et al. 1990 eine Zunahme der relativen Lungenkrebsrisiken bei Busfahrern und Beschäftigten in Buswerkstätten mit Zunahme der Exposition (Expositionsindex: angenommene Expositionshöhe multipliziert mit der Expositionsdauer) gegen Dieselmotor-Emissionen beobachtet, die aber nicht signifikant war. Die Autoren geben jedoch an, dass die erhöhten relativen Risiken von 1,56 (mittlere Expositionsgruppe) und 2,63 (höchste Expositionsgruppe) nicht durch das Rauchen allein erklärbar sind. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen in den einzelnen Expositionsgruppen mit zwei, drei und zehn Fällen ist ein signifikantes Ergebnis nicht zu erwarten, und es kann aus dieser Studie keine eindeutige Aussage zum relativen Lungenkrebsrisiko getroffen werden.

Eine in Deutschland durchgeführte Kohortenstudie umfasste 5536 Bergleute aus dem Kalibergbau, die ab 1970 unter Tage gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert waren. Die Daten der Kohorte stützten sich auf Akten der routinemäßig durchgeführten Vorsorgeuntersuchungen und auf Interviews. Zur Bewertung der Exposition wurden Messungen der Konzentration des Gesamtkohlenstoffs im Feinstaub der Atemluft genutzt, die nachträglich an Arbeitsplätzen mit vergleichbaren Expositionsbedingungen durchgeführt wurden. Insgesamt starben 424 Personen, davon 38 an Lungenkrebs. Aus der Berechnung der standardisierten Mortalitätsverhältnisse ergab sich, dass die Mortalität in der gesamten Kohorte nur etwa halb so groß war wie in der männlichen Bevölkerung. Das galt nicht nur für alle Todesursachen zusammen, sondern in eingeschränktem Maße auch für Krebs- und speziell für Lungenkrebs Erkrankungen. Um diesen ausgeprägten „Healthy Worker Effect“ zu begrenzen, wurde innerhalb der Kohorte ein Vergleich zwischen hoch-exponierten Gewinnungsarbeitern mit gering exponierten Wartungsarbeitern vorgenommen. Das relative Lungenkrebsrisiko betrug 2,2 (95% KI: 0,8–6,0) für die hoch-exponierten. Für eine 20-jährige Tätigkeit in der höchsten Expositions-kategorie ergab die Cox-Regression ein relatives Risiko von 1,2 (95% KI: 0,4–3,5). Wie die breiten Konfidenzintervalle zeigen, ist die Schätzung des Risikos aufgrund der geringen Zahl von 38 Lungenkrebsfällen mit recht großer Unsicherheit behaftet. Die Erfassung der Todesfälle soll daher fortgesetzt werden (Säverin et al. 1999).

### Fall-Kontrollstudien

In Tabelle 2 sind alle bewertungsrelevanten Fall-Kontrollstudien dargestellt. Die Studie von Coggon et al. 1984 ist nur eingeschränkt zur Bewertung heranzuziehen, da nur Exponierte herangezogen wurden, die im Alter von unter 40 Jahren verstorben waren. Folglich kann die Exposition höchstens 20 Jahre betragen haben. Eine Adjustierung nach dem Rauchverhalten erfolgte nicht. Insgesamt ergab sich ein gering signifikant erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko von 1,3, jedoch nahm in der am längsten exponierten Gruppe das relative Risiko ab und war auch nicht mehr signifikant. Die Studien von Benhamou et al. 1988 und Siemiatycki et al. 1988 belegen zwar einen signifikanten Anstieg des relativen Lungenkrebsrisikos, jedoch wurden in beiden Studien keine genauen Angaben über die Frage der Expositionsdauer und ob eine Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen überhaupt vorlag gemacht.

Tab. 2. Fall-Kontrollstudien zum relativen Risiko an Lungenkrebs zu erkranken

Studie	Fälle/ Kontrollen	Exposition/Beruf Expositionszeitraum	relatives Risiko (95%-KI)
Benhamou et al. 1988 <sup>2),4)</sup>	128/167	Berufskraftfahrer	1,42 (1,07 – 1,89)
	157/224	Baumaschinenführer	1,35 (1,05 – 1,75)
Frankreich 1976–1980	65/96	Mechaniker	1,06 (0,73 – 1,54)
Boffetta et al. 1990 <sup>2), 3)</sup>	210/324	wahrscheinliche Exposition im Beruf	0,95 (0,78 – 1,16)
USA 1977–1987	240/473	mögliche Exposition im Beruf	0,92 (0,76 – 1,1)
	114/176	LKW-Fahrer	0,88 (0,67 – 1,15)
Brüske-Hohlfeld et al. 1999 <sup>2), 3)</sup>	534/337	Berufskraftfahrer	1,25 (1,05 – 1,47)
	99/60	andere Verkehrsberufe	1,53 (1,04 – 2,24)
Deutschland	81/32	Maschinisten	2,31 (1,44 – 3,7)
	52/36	Traktoristen	1,29 (0,78 – 2,14)
Brüske-Hohlfeld et al. 2000 <sup>2), 3)</sup>		Berufskraftfahrer und Maschinisten nach geschätzter kumulativer Belastungshöhe:	
Deutschland	2816/3123	nicht exponiert	1
	208/158	1. Terzil	1,29 (1,01 – 1,65)
	229/138	2. Terzil	1,32 (1,03 – 1,70)
	245/122	3. Terzil	1,71 (1,33 – 2,22)
Coggon et al. 1984	172/281	Totenscheinauswertung	gesamt:
England	32/57	Exposition nicht genauer definiert	1,3 (1,0 – 1,6)
			hohe Exposition 1,1 (0,7 – 1,8)
Damber und Larsson 1985	63/95	Berufskraftfahrer	nicht adjustiert
		1 – 10 Jahre	1,36 (0,97 – 1,91)
Schweden	43/60	10 – 20 Jahre	1,47 (0,97 – 2,2)
	33/42	> 20 Jahre	1,61 (1,01 – 2,57)
		LKW-Fahrer	
	35/57	1 – 10 Jahre	1,26 (0,81 – 1,95)
	26/32	10 – 20 Jahre	0,98 (0,98 – 2,81)
	20/24	> 20 Jahre	0,94 (0,94 – 3,1)
Damber und Larsson 1987 <sup>2)</sup>	64/44	Berufskraftfahrer	
		> 1 Jahr	1,0 (0,7 – 1,6)
Schweden	33/20	> 20 Jahre	1,1 (0,6 – 2,2)

## 12 Dieselmotor-Emissionen

Tab. 2. Fortsetzung

Studie	Fälle/ Kontrollen	Exposition/Beruf Expositionszeitraum	relatives Risiko (95%-KI)
Garshick et al. 1987 <sup>2),3)</sup> USA 1959–1982	1256/ 2385	Eisenbahnarbeiter (87–322 µg/m <sup>3</sup> ) Arbeiter <65 Jahre alt: 0–4 Jahre 5–19 Jahre > 20 Jahre Arbeiter >65 Jahre alt: 5–19 Jahre > 20 Jahre	1,0 1,02 (0,72–1,45) 1,41 (1,06–1,88) 0,95 (0,79–1,13) 0,94 (0,56–1,59)
Gustavsson et al. 2000 <sup>2)</sup> Schweden	180–200/842	Busfahrer, LKW-Fahrer, Mechaniker, Baumaschinenarbeiter, Gabelstapler 0–9 Jahre 10–29 Jahre > 30 Jahre	0,76 (0,51–1,13) 1,21 (0,88–1,65) 1,38 (0,97–1,97)
Hall und Wynder 1984 <sup>2),5)</sup> USA	45/24	Busfahrer, LKW-Fahrer, Eisenbahnarbeiter, Mechaniker schwerer Maschinen	1,4 (0,8–2,4)
Hayes et al. 1989 <sup>2)</sup> USA	1444/1893	LKW-Fahrer (Exposition unklar) Mechaniker	1,5 (1,1–2,0) 2,1 (0,9–5,2)
Jöckel et al. 1998 <sup>2),3)</sup> Deutschland	72/44 18/16 21/14 33/14 396/292 94/87 99/78 203/127	Mechaniker < 3 Jahre 3–10 Jahre > 10 Jahre LKW-Fahrer < 3 Jahre 3–10 Jahre > 10 Jahre	1,27 (0,82–1,96) 0,94 (0,44–2,05) 0,83 (0,39–1,73) 2,32 <sup>6)</sup> (1,12–4,8) 1,48 <sup>6)</sup> (1,18–1,86) 1,23 (0,86–1,76) 1,37 (0,94–2,01) 1,72 <sup>6)</sup> (1,29–2,31)
Parent et al. 2006 Kanada	74/25	> 5 Jahre	1,6 (0,9–2,8) <sup>2),3),5)</sup>
Richiardi et al. 2006 <sup>2),5)</sup> Italien	159/196 47/67 59/66 53/63	< 6,5 Jahre 6,5–19 Jahre > 20 Jahre	0,95 (0,72–1,26) 0,83 (0,53–1,29) 1,02 (0,67–1,54) 1,01 (0,65–1,57)
Siemiatycki et al. 1988 <sup>2),5)</sup> Kanada	81/k. A.	Expositionsdauer und -höhe unklar (Plattenepithel- karzinome)	1,2 (0,9–1,6) <sup>1)</sup>
Steenland et al. 1990 <sup>2),3)</sup> USA	996/1085	LKW-Fahrer: Langstreckentransport Kurzstreckentransport 1–24 Jahre 25–34 Jahre > 35 Jahre Mechaniker (gesamt) 1–24 Jahre 25–34 Jahre > 35 Jahre	1,27 (0,83–1,93) 1,31 (0,81–2,11) 1,27 (0,72–2,27) 1,26 (0,74–2,16) 1,89 (1,04–3,42) 1,69 (0,92–3,09) 1,69 (0,61–4,67) 1,39 (0,63–3,07) 1,09 (0,44–2,66)

Tab. 2. Fortsetzung

Studie	Fälle/ Kontrollen	Exposition/Beruf Expositionszeitraum	relatives Risiko (95%-KI)
Steenland et al. 1998	Siehe Steenland et al. 1990	Beschäftigte im LKW-Transport Kumulative Exposition [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pro Jahr elementarer Kohlenstoff] 0–174 174–268 268–360 >360	1,2 (0,79–1,81) 1,16 (0,77–1,75) 1,39 (0,91–2,11) 1,72 (1,11–2,64)
Swanson et al. 1993 <sup>2)</sup>	121/31	LKW-Fahrer	2,5 (1,1–4,4)
Burns und Swanson 1991 USA	40/15	Eisenbahnarbeiter	2,4 (1,1–5,1)

<sup>1)</sup> 90% Konfidenzintervall

<sup>2)</sup> adjustiert nach Rauchen

<sup>3)</sup> adjustiert nach Asbestexposition

<sup>4)</sup> adjustiert nach Alkoholkonsum

<sup>5)</sup> adjustiert nach Sozialstatus

<sup>6)</sup>  $p < 0,05$ , zweiseitiger Test

Kein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko wurde für Berufsgruppen wie LKW- und Berufskraftfahrer nach Adjustierung für Rauchen (Damberg und Larsson 1985) und für Bus- oder Baumaschinenfahrer nach Adjustierung für Rauchen, Asbestexposition und schulische Ausbildung gefunden (Boffetta et al. 1990). Mit zunehmender Expositionsdauer wurde das relative Risiko sogar geringer (Damberg und Larsson 1985).

Ebenso konnte in einer populationsbezogenen Studie von Richiardi et al. 2006 kein eindeutiger Zusammenhang zwischen Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen und einem erhöhten relativen Lungenkrebsrisiko sowie eine Expositions-Wirkungsbeziehung nachgewiesen werden. Auch nach Unterteilung in 9 verschiedene Berufsgruppen mit unterschiedlicher Expositionshöhe wurde kein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko festgestellt. Es wurde in der Studie nach Alter, Zigarettenkonsum und Bildungsstand adjustiert (Richiardi et al. 2006).

Ein nicht signifikant erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko von 1,4 für Busfahrer, LKW-Fahrer, Eisenbahnarbeiter und Mechaniker an schweren Maschinen wurde von Hall und Wynder (1984) beobachtet. Die Autoren bewerten jedoch die Studie als nicht ausreichend, um ein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen nachzuweisen, da die Angaben zur Expositionsdauer und zur Expositionshöhe unzureichend sind.

Bei LKW-Fahrern, die mehr als 10 Jahre exponiert waren, war das relative Lungenkrebsrisiko signifikant erhöht. Nach Rauchen wurde adjustiert, und die Autoren erläutern, dass das erhöhte Risiko sich nicht auf das Rauchen zurückführen lässt (Hayes et al. 1989).

Swanson et al. 1993 fanden für die Berufsgruppen LKW-Fahrer und Eisenbahnarbeiter ein signifikant erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko. Die Studie ist in ihrer Aussagekraft limitiert, da keine Angaben zur Exposition vorliegen.

## 14 Dieselmotor-Emissionen

In der gepoolten Analyse zweier Fall-Kontrollstudien zum Lungenkrebsrisiko in West- und Ostdeutschland wurden 3498 männliche Patienten mit Lungenkrebs und 3541 männliche Populationskontrollen aufgenommen. Für die Gesamtgruppe der Berufe mit Dieselmotor-Emissionen-Exposition zeigte sich ein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko mit einem hohen Odds Ratio von 1,91, welches nach Adjustierung für Rauchen und Asbestexposition auf 1,43 (95%-KI: 1,23–1,67) zurückging. Die größte Einzelgruppe stellten die Berufskraftfahrer (u. a. LKW-Fahrer, Busfahrer, Taxifahrer) dar mit einem OR von 1,25 (95%-KI 1,05–1,47). Exponierte gegen Dieselmotor-Emissionen in anderen Verkehrsberufen (u. a. Diesellokführer, Rangierer, Gabelstaplerfahrer) wiesen ein erhöhtes OR von 1,53 (95%-KI: 1,04–2,24) auf. Die am deutlichsten ausgeprägten relativen Risiken wurden für Maschinisten (u. a. Fahrer von Planiertrappen, Baggern, Walzen und anderen Erdbewegungsmaschinen, Baumaschinenführer, Maschinenwärter) beobachtet (OR: 2,31; 95%-KI: 1,44–3,70). Bei Traktorfahrern war mit zunehmender Dauer der Tätigkeit ein Anstieg des relativen Risikos zu verzeichnen, das bei einer Exposition von länger als 30 Jahren bei einem OR von 6,81 lag (95%-CI: 1,17–39,51). Alle angegebenen relativen Risiken waren für Rauchen und Asbest adjustiert (Brüske-Hohlfeld et al. 1999).

### Expositions-Wirkungsbeziehung

Für Eisenbahnarbeiter, die unter 65 Jahre alt und über 20 Jahre exponiert waren, wurde ein signifikant erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko gefunden, für die Expositionsdauer von 5–19 Jahren oder für Arbeiter über 65 Jahre in beiden Expositionskategorien dagegen nicht (Garshick et al. 1987). Die Autoren weisen darauf hin, dass nur 3% der über 65 Jahre alten Arbeiter 20 Jahre oder länger gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert waren, bedingt dadurch, dass Dieselloks in Amerika erst Ende der 50er Jahre flächendeckend eingeführt wurden.

Hinweise auf eine Expositions-Wirkungsbeziehung gibt auch die Studie von Gustavsson et al. 2000. Nach Auswertung der Ergebnisse nach Dauer der Exposition nahm das relative Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, zu, allerdings statistisch nicht signifikant. Erfolgte eine Auswertung nach  $\mu\text{g}$  Stickstoffdioxid/ $\text{m}^3$  oder  $\text{mg-Jahre}/\text{m}^3$  (kumulative Exposition: Produkt aus der Intensität, der Wahrscheinlichkeit und der Dauer der Exposition) waren die relativen Risiken nicht erhöht.

Aufbauend auf den Daten der oben zitierten Studie (Brüske-Hohlfeld et al. 1999) war das Ziel einer weiteren Untersuchung (Brüske-Hohlfeld et al. 2000) die retrospektive quantitative Abschätzung der Expositionshöhe gegen Dieselmotor-Emissionen für verschiedene Berufsgruppen mit Hilfe einer berufsübergreifenden Job-Exposure-Matrix (JEM) und eine erneute Risikoberechnung unter Verwendung der JEM. Bezogen auf die kumulative Exposition stieg das relative Risiko einer Lungenkrebserkrankung pro geschätztem Dieselrußjahr um 13% (95% KI: 4%–23%) für alle Dieselmotor-Emissionen-exponierten Berufe zusammengefasst, bzw. um 53% (95% KI: 13%–106%) für Berufskraftfahrer und 11% (95% KI: 1%–21%) für andere Dieselmotor-Emissionen-exponierte Berufe. Ein Dieselrußjahr entspricht dabei der Exposition gegen eine geschätzte Gesamtkohlenstoffkonzentration von  $1 \text{ mg}/\text{m}^3 \cdot \text{Jahr}$ . Diese Risikokoeffizienten sollten mit aller Vorsicht interpretiert werden. Da Messwerte von Gesamtkohlenstoff und elementarem Kohlenstoff für die meisten Arbeitsbereiche fehlen, beruhen die zugrundeliegenden Annahmen der Job-Exposure-Matrix auf Abschätzungen und

konnten nicht anhand spezifischer Arbeitsplatzmessungen validiert werden (Brüske-Hohlfeld et al. 2000).

Die Fall-Kontrollstudie von Jöckel et al. 1998 enthält zusätzliche Informationen zur Möglichkeit der Stundenermittlung bei beruflicher Kraftfahrzeugbenutzung und Angaben zur Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen in Lagerhallen. Für LKW-Fahrer insgesamt war das relative Lungenkrebsrisiko statistisch signifikant erhöht, für Mechaniker zwar erhöht, aber nicht statistisch signifikant. Erfolgte die Auswertung nach Expositionstunden, so war das Lungenkrebsrisiko für LKW-Fahrer, die <10000 Stunden exponiert waren, nicht signifikant mit 1,31 und für >10000 Stunden signifikant mit 1,88 (1,27–2,8) erhöht. Bei LKW-Fahrern ergab sich eine Zunahme des relativen Lungenkrebsrisikos mit der Dauer der Exposition in Jahren (siehe Tabelle 2). In der am längsten exponierten Gruppe war es statistisch signifikant, was auf eine Expositions-Wirkungsbeziehung hinweist. Die Autoren geben an, dass auch nach Adjustierung für Rauchen und Asbestexposition ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen vorlag, das nicht durch andere Störgrößen erklärt werden kann (Jöckel et al. 1998).

Von besonderem Gewicht ist die Fall-Kontroll-Studie von Steenland et al. 1990. Fälle und Kontrollen wurden aus den 10699 Männern gewählt, die, nachdem sie einen Rentenantrag bei der Teamsters Union gestellt hatten, zwischen 1982 und 1983 verstorben waren. Für 98% der Personen konnte eine Todesbescheinigung eingeholt werden. Insgesamt wurden 1288 Lungenkarzinomfälle identifiziert. Als Kontrolle wurde jeder 6. Todesfall genommen, mit Ausnahme der Diagnosen: Lungenkarzinom, Blasenkarzinom und Verkehrsunfall. Der nächste Verwandte des Falles bzw. der Kontrollperson erhielt einen detaillierten Fragebogen zur Berufsanamnese, Asbestexposition, Rauchen und Ernährung. Die Antwortrate betrug 81%. Fehlende Antworten waren im Wesentlichen darauf zurückzuführen, dass der nächste Verwandte nicht ausfindig gemacht werden konnte. Für die Analyse verblieben 994 Lungenkarzinomfälle und 1085 Kontrollen. Eine statistisch signifikante Risikoerhöhung ergab sich für Langzeitfahrer von Diesel-LKW (OR: 1,89; 95%KI: 1,04–3,42), die länger als 35 Jahre exponiert waren. Für die anderen Berufskategorien war das Risiko, an Lungenkrebs zu erkranken, erhöht, aber nicht statistisch signifikant. Auffällig ist, dass für Mechaniker, die länger als 35 Jahre exponiert waren, das relative Risiko deutlich geringer war, als für Mechaniker die weniger als 35 Jahre in diesem Beruf beschäftigt waren, obwohl man davon ausgeht, dass Mechaniker höheren Konzentrationen an Dieselmotor-Emissionen ausgesetzt sind als LKW-Fahrer. Eine eindeutige Expositions-Wirkungsbeziehung lässt sich aus dieser Studie für keine Jobkategorie ableiten.

Aufbauend auf dieser Fall-Kontroll-Studie wurde von Steenland et al. (1998) eine Analyse zur Expositions-Wirkungsbeziehung vorgenommen. Als Marker für die Dieselmotor-Emissionen-Exposition wurde elementarer Kohlenstoff mit einem aerodynamischen Durchmesser <1µm [EC<sub>1</sub>] ausgewählt. Dieser Marker ist sensitiver und spezifischer als „Respirable-Sized-Particles (RSP)“. Trotzdem sind einige Beschränkungen zu berücksichtigen, zum Beispiel, dass der Beitrag von Dieselmotor-Emissionen zum EC<sub>1</sub> über die Zeit nicht konstant war.

Die Industrial-Hygiene-Studie (Zaebst et al. 1991), die auf der Fall-Kontrollstudie von Steenland et al. (1990) basiert, konnte einen Expositionsbereich für verschiedene Berufsbezeichnungen definieren, aber einige Faktoren wurden nicht berücksichtigt:

## 16 Dieselmotor-Emissionen

Variationen von Ort zu Ort, jahreszeitliche Schwankungen, gleichzeitige Exposition gegen andere Stoffe, historische Partikelkonzentrationen in der Umgebungsluft, intra- und interindividuelle Unterschiede. Die Abschätzung der historischen Exposition muss die Messwerte von Dieselfahrzeugen, die gegenwärtig im Gebrauch sind, berücksichtigen und den Zeitpunkt der Umstellung auf Dieselfahrzeuge erfassen. Alternativen zu den gefahrenen Meilen pro Fahrzeug und regionale historische Messwerte zur Umweltverschmutzung werden benötigt. Unter Berücksichtigung der Exposition in der Vergangenheit wurde bei allen Analysen ein signifikant positiver Trend zwischen dem relativen Lungenkrebsrisiko und der kumulativen Exposition festgestellt (Steenland et al. 1998).

In einer schwedischen Registerstudie wurde der Zusammenhang zwischen beruflicher Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen und der Krebsinzidenz verschiedener Organe untersucht. 1960 und 1970 wurden Informationen über den Beschäftigungsstatus der Bevölkerung Schwedens erhoben. Die Beobachtung bezüglich Mortalität erfolgte von 1971–1989. Für die im Jahr 1960 gegen Dieselmotor-Emissionen exponierten Männer ergab sich ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko von 1,1 (1,08–1,21) in der mittleren und von 1,3 (1,26–1,42) in der hohen Expositionsgruppe. Bei den exponierten Frauen wurde kein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko beobachtet. Das Hauptproblem dieser Studie liegt in der Expositionserfassung, die auf eigenen Aussagen der Beschäftigten in den Jahren 1960 und 1970 beruht. Angaben zur Expositionsdauer, zu Rauchgewohnheiten und zur Ernährung fehlen. Deshalb ist die Studie für die Bewertung des Lungenkrebsrisikos nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen ungeeignet (Boffetta et al. 2001).

Es liegt eine weitere Fall-Kontroll-Studie aus Kanada vor (Parent et al. 2006). Es wurden 857 männliche Patienten mit Lungenkrebs mit 533 Kontrollen aus der Bevölkerung und 1349 Patienten mit anderen Tumorlokalisationen verglichen. Alle Personen wurden nach ihrer Arbeitsanamnese und den möglichen Störgrößen befragt. In Ergänzung zu bereits vorliegenden Daten aus ähnlichen Untersuchungen dieser Arbeitsgruppe wurde zum einen die Arbeitsanamnese detaillierter erfasst und zum anderen die Rauchgewohnheiten mit mehreren Faktoren beschrieben. In den Patienten mit anderen Tumorlokalisationen zeigte sich kein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko (OR: 1,0). Im Vergleich zu den Populationskontrollen wurde für die Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen insgesamt ein OR von 1,2 (95% KI: 0,8–1,8) beobachtet. Bei Begrenzung auf alle Fälle und Kontrollen mit einer „substantiellen“ Exposition erhöhte sich das OR auf 1,6 (95% KI: 0,9–2,8). Bei einer Unterteilung der Exposition nach Häufigkeit, Konzentration und Dauer ergaben sich keine Hinweise auf eine Expositions-Wirkungsbeziehung. Nach Meinung der Autoren unterstützen die Ergebnisse in begrenzter Weise die Hypothese eines Zusammenhangs zwischen Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen und Lungenkrebs.

### Metaanalysen

In einer Metaanalyse wurden 30 Studien zum relativen Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen bewertet. Studien aus dem Bergbau wurden aufgrund von möglichen Störgrößen wie Radon, Arsen und Quarz nicht in die Metaanalyse mit einbezogen. Die Studien mussten folgende Kriterien erfüllen: 1. Aus den vorliegenden Informationen musste ein relatives Risiko mit Standardabweichung vorliegen



oder ableitbar sein; 2. Die Latenzzeit musste wenigstens 10 Jahre betragen; 3. Es sollte kein systematischer Fehler bei der Erhebung der Fälle vorliegen; 4. Die Studien sollten unabhängig von einander sein. Aus den Studien wurden jeweils die relativen Risiken der höchsten Expositionsgruppe und der am längsten Exponierten verwendet. Wichtige Aspekte bezüglich der Heterogenität der Studien wurden in bestimmten Analyse-Methoden („Subset Analysis“) und linearer Metaregression berücksichtigt. Indikator-Variablen wurden zur Charakterisierung der Studien, für berufliche Kategorien, Referenzpopulation, Latenzzeit (10 Jahre oder nicht definiert), Expositionsdauer, Methode zur Fallerkennung, Jahr der Publikation, Ort und „Healthy Worker Effect“ aufgestellt. Die Metaanalyse der Kohortenstudien ergab ein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko von 1,29 (95%-KI: 1,14–1,47), die der Fall-Kontrollstudien von 1,44 (1,33–1,56). Es ergab sich nach Berücksichtigung aller Studien ein nach dem Rauchen adjustiertes relatives Lungenkrebsrisiko von 1,47 (95%-KI: 1,29–1,67) (Lipsett und Campleman 1999).

In der Metaanalyse von Bhatia et al. 1998 wurden 29 Studien zum relativen Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen bewertet. Nach Auswertung der jeweils höchsten Expositionsgruppe in den jeweiligen Studien ergab sich ein signifikant erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko von 1,33 (1,27–1,4). Auch für 16 Studien, in denen nach Rauchen adjustiert wurde, ergab sich ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko von 1,35 (1,22–1,49). Es konnte kein wesentlicher Unterschied zum relativen Lungenkrebsrisiko (1,33 KI: 1,25–1,41) in 13 Studien festgestellt werden, die nicht nach Rauchen adjustiert wurden. Bei der Bewertung dieser Metaanalyse ist jedoch zu beachten, dass die reevaluierten Daten der Studie von Garshick (2004, 2006) noch nicht berücksichtigt sind.

Weiterhin wurde bei der Analyse von 15 Kohortenstudien festgestellt, dass die Verwendung von einer internen im Vergleich zu einer externen Kontrollgruppe keinen Einfluss auf das erhöhte relative Lungenkrebsrisiko hatte. Die Autoren schließen aus dem Ergebnis der Metaanalyse, dass ein eindeutiger Zusammenhang zwischen dem erhöhten relativen Lungenkrebsrisiko und der Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen besteht.

Die Erfahrung zeigt, dass das Rauchverhalten bei nicht, schwach oder stark exponierten Arbeitern sehr ähnlich ist, das heißt, dass das Rauchen und die Höhe der beruflichen Exposition weitgehend voneinander unabhängig sind. Relative Risiken im Bereich von 1,5 oder 2 lassen sich nicht alleine durch Rauchen erklären. Dieses Ergebnis ergibt sich daraus, dass das Rauchverhalten nicht sehr stark innerhalb von Geschlechts-, Alters- und Zeitkategorien schwankt (Hertz-Picciotto 1995). In der Publikation von Bathia et al. 1998 werden drei Gründe angeführt, weshalb das erhöhte relative Risiko nicht durch das Rauchen bedingt ist: 1. Die gepoolten relativen Risiken für Studien, die für das Rauchen adjustiert sind, sind dieselben wie für Studien, die nicht für das Rauchen adjustiert sind. 2. In den Studien mit Informationen zum Rauchen verändert sich das relative Risiko nur wenig, wenn man die Auswertung ohne Berücksichtigung des Rauchens durchführt. 3. In Studien mit internen Vergleichspopulationen (wie bei den Kohortenstudien) ist Confounding durch Rauchen unwahrscheinlich (Tabelle 3) (Bhatia et al. 1998).

Die in Tabelle 1 und 2 angegebenen Studien wurden auch von Cohen und Higgins (1995) bewertet. Für die Autoren ergibt sich aus der Bewertung der Studien bis 1995 eine Zunahme des relativen Lungenkrebsrisikos um 20% bis 40%, das sich nicht auf

## 18 Dieselmotor-Emissionen

Tab. 3. Zusammenfassende Darstellung zum relativen Lungenkrebsrisiko (Bhatia et al. 1998)

	Anzahl der Studien	RR <sup>1)</sup>	95% KI <sup>2)</sup>	Heterogenität	adjustiertes RR
alle Studien	29	1,33	1,27–1,40	58,0	1,24–1,44
Fall-Kontroll-Studien	14	1,33	1,21–1,47	20,5	1,18–1,51
Kohortenstudien	15	1,33	1,26–1,42	37,5	1,21–1,47
interne Vergleichsgruppe	8	1,43	1,32–1,55	11,0	1,29–1,58
externe Vergleichsgruppe	7	1,22	1,12–1,34	20,0	1,04–1,44
adjustiert nach Rauchen	16	1,35	1,22–1,49	23,4	1,20–1,52
nicht adjustiert nach Rauchen	13	1,33	1,25–1,41	34,5	1,20–1,47
Analyse nach Berufsgruppen	24	1,37	1,30–1,46	48,4	1,27–1,49
Eisenbahnarbeiter	6	1,44	1,30–1,59	5,6	1,30–1,60
Maschinenarbeiter	3	1,11	0,95–1,29	4,3	0,89–1,38
LKW-Fahrer	10	1,49	1,36–1,64	9,8	1,36–1,65
Busfahrer	5	1,24	1,07–1,43	14,8	0,93–1,64

<sup>1)</sup> relatives Risiko

<sup>2)</sup> Konfidenzintervall

die Störgröße Rauchen oder irgendeinen anderen systematischen Fehler zurückführen lässt. Die Berechnung einer Metaanalyse erfolgte nicht.

Verschiedene internationale Organisationen bewerteten das Lungenkrebsrisiko nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen. Ältere Bewertungen kamen zu dem Ergebnis, dass die epidemiologischen Studien auf ein kanzerogenes Risiko hinweisen, die Evidenz aber begrenzt ist („human evidence limited“) (IARC 1989; NIOSH 1988). Neuere Bewertungen gaben der Epidemiologie ein deutlich stärkeres Gewicht und halten die kanzerogene Wirkung von Dieselmotor-Emissionen beim Menschen für sehr wahrscheinlich, die vorliegenden Studien eignen sich aber nicht für eine quantitative Risikoabschätzung (HEI 1999; WHO 1996). Die USEPA kam ebenfalls zu dem Ergebnis, dass sich keine Expositions-Wirkungsbeziehung zwischen der Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen und Lungenkrebs ableiten lässt (USEPA 1999).

### Blasenkrebs

In Tabelle 4 und 5 sind die Ergebnisse von Kohorten- und Fall-Kontrollstudien zum Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Blasenkrebs und Dieselmotor-Emissionen dargestellt.

Die Kohortenstudien geben insgesamt keinen Hinweis auf ein signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen. Ein nicht statistisch signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko wurde in drei Studien festgestellt, wobei bei der einen Studie die Fallzahl sehr gering war (Rushton et al. 1983) und bei der Studie von Wong et al. (1985) die Exposition sehr unklar ist. Bei der Studie von Soll-Johanning et al. 2001 bemerkten die Autoren, dass das erhöhte relative Risiko auch durch andere Faktoren bedingt sein kann, z. B. Rauchen.

In einigen Fall-Kontroll-Studien zeigte sich für die Berufsgruppe der LKW-Fahrer ein nicht statistisch signifikant erhöhtes Blasenkrebsrisiko. In Abhängigkeit von der Expositions-dauer ließ sich aus einigen Studien ein Trend für die Zunahme des relativen Bla-

Tab. 4. Kohortenstudien zum relativen Risiko an Blasenkrebs zu erkranken oder zu versterben (Boffetta und Silverman 2001)<sup>1)</sup>

Studie	Fälle	Exposition/Beruf	RR (95%-KI)
Boffetta et al. 2001	Männer		
	2453	niedrig	0,91 (0,87–0,95)
	725	mittel	1,0 (0,95–1,11)
	491	hoch	0,91 (0,83–1,00)
	Frauen		
	27	niedrig	0,82 (0,56–1,2)
	6	mittel-hoch	0,84 (0,38–1,87)
Boffetta et al. 1988	13	JEM <sup>2)</sup>	1,04 (0,55–1,78) <sup>3)</sup>
		> 16 Jahre	0,94 (0,32–2,51)
Gustavsson et al. 1990	4	Mechaniker in Busreparaturwerkstätten	0,66 (0,18–1,68)
Howe et al. 1983	175	Eisenbahnarbeiter	1,03 (0,88–1,2) <sup>4)</sup>
Rushton et al. 1983	12	Mechaniker in	1,39 (0,72–2,43)
		Busreparaturwerkstätten	
Schenker et al. 1984	30	Eisenbahnarbeiter	0,76 (0,15–2,21)
Soll-Johanning et al. 1998		Bus-Fahrer	
	177	Männer	1,4 (1,2–1,6)
	2	Frauen	1,3 (0,2–4,7)
Wong et al. 1985	27	Mechaniker an schweren Maschinen	1,18 (0,78–1,72)
		> 20 Jahre	1,15 (0,63–1,92)

<sup>1)</sup> Alle aufgeführten Kohortenstudien sind in der Metaanalyse von Boffetta und Silverman 2001 berücksichtigt

<sup>2)</sup> JEM: Job-Exposure-Matrix: Berufe mit Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen

<sup>3)</sup> adjustiert nach Rauchern

<sup>4)</sup> Studie wird aufgrund von Mischexposition gegen Kohlengrubenstaub nicht zur Bewertung herangezogen

senkrebsrisikos feststellen (Hoar und Hoover 1985; Jensen et al. 1987; Kunze et al. 1992; Silverman et al. 1986; Steineck et al. 1990), wobei nicht immer in der Gruppe der am längsten Exponierten das höchste relative Risiko beobachtet wurde. Aufgrund der niedrigen Fallzahlen ist eine Bewertung der Ergebnisse schwierig. In den meisten Studien fehlen notwendige Informationen über Dauer und Höhe der Exposition und mögliche Störgrößen, wie Rauchen und Exposition gegen aromatische Amine, die bekanntermaßen ein Risiko für die Entstehung von Blasenkrebs darstellen. Die Zuordnung zu den einzelnen Berufsgruppen und zu der damit verbundenen Höhe der Exposition ist in den meisten Studien unklar. Aufgrund der Ergebnisse haben LKW-Fahrer offenbar ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko, ob sich dies aber auf die Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen zurückführen lässt, ist bisher nicht nachzuweisen (WHO 1996; USEPA 1999).

Es wurden Metaanalysen zum erhöhten Blasenkrebsrisiko nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen bei verschiedenen Berufsgruppen durchgeführt (Boffetta und Silverman 2001). 35 relevante Studien wurden für diese Metaanalysen insgesamt iden-

## 20 Dieselmotor-Emissionen

Tab. 5. Fall-Kontroll-Studien zum relativen Risiko an Blasenkrebs zu erkranken

Studie	Fälle	Exposition/Beruf	RR (95%-KI)
Bonassi et al. 1989 <sup>1)</sup>	3	LKW-Fahrer	1,88 (0,44–8,00)
Cordier et al. 1993 <sup>1), 2)</sup>	33	Eisenbahnarbeiter	0,8 (0,49–1,3)
NIOSH 1977 <sup>1)</sup>	keine genaue Angabe möglich	LKW-Fahrer	1,67 (0,94–2,98)
		Bus-Fahrer	2,89 (0,86–9,73)
		Eisenbahnarbeiter	1,63 (0,66–4,04)
Hoar und Hoover 1985 <sup>1), 2)</sup>	32	LKW-Fahrer	
	9	1–4 Jahre	1,4 (0,6–3,3)
	12	5–9 Jahre	2,9 (1,2–6,7)
	11	> 10 Jahre	1,8 (0,8–4,1)
	23	JEM <sup>3)</sup>	1,5 (0,9–2,6)
	5	1–19 Jahre	0,9 (0,3–2,8)
	5	20–29 Jahre	2,1 (0,5–8,6)
	6	30–39 Jahre	3,2 (0,8–13,7)
Howe et al. 1980 <sup>1)</sup>	7	>40 Jahre	1,7 (0,5–5,0)
	9	Eisenbahnarbeiter	9,0 (1,2–395)
	11	JEM <sup>3)</sup>	2,8 (0,8–11,8)
Iscovich et al. 1987 <sup>1), 2)</sup>	20	Eisenbahnarbeiter, Fahrer	4,16 (1,82–9,53) <sup>4)</sup>
Iyer et al. 1990 <sup>2)</sup>	41	unterschiedliche Berufe, die gegen Dieselmotoremissionen exponiert waren	1,24 (0,77–2,0)
Jensen et al. 1987 <sup>1), 2)</sup>		LKW-/Bus-/Taxi-Fahrer	1,29 (1,05–1,59)
	11	1–9 Jahre	0,7 (0,4–1,5)
	13	10–19 Jahre	1,6 (0,8–3,4)
	9	20–29 Jahre	3,5 (1,1–11,6)
	9	> 30 Jahre	2,4 (0,9–6,6)
Kunze et al. 1992 <sup>1), 2)</sup>	51	LKW-Fahrer	1,8 (1,1–2,8)
	14	1–9 Jahre	2,1 (k. A.)
	14	10–19 Jahre	1,5 (k. A.)
	10	20–29 Jahre	1,7 (k. A.)
	13	> 30 Jahre	3,0 (k. A.)
	12	Lok-Führer	3,0 (1,0–8,8)
Porru et al. 1996 <sup>1)</sup>		LKW-Fahrer, Van-Fahrer	
	7	kurze Distanzen	0,5 (0,2–1,6)
	23	lange Distanzen	1,1 (0,5–2,2)
Risch et al. 1988 <sup>1)</sup>	113	Eisenbahnarbeiter	1,07 (0,71–1,61)
	309	Männer (beruflich exponiert)	1,53 (1,17–2,00)
	19	Frauen (beruflich exponiert)	0,62 (0,23–1,57)
Schoenberg et al. 1984 <sup>1)</sup>	70	LKW-Fahrer	1,06 (0,76–1,48)
	20	Bus-Fahrer	1,17 (0,63–2,17)
Siemiatycki et al. 1994 <sup>1)</sup>		LKW-Fahrer	
	22	1–10 Jahre	1,2 (0,7–1,9)
	56	> 11 Jahre	1,3 (0,8–1,5)
Silverman et al. 1983 <sup>1), 2)</sup>	42	LKW-Fahrer	2,1 (1,4–4,4)
	23	< 10 Jahre	1,4 (k. A.)
	16	> 10 Jahre	5,5 (k. A.)
	6	Bus-Fahrer	1,5 (0,4–5,3)

Tab. 5. Fortsetzung

Studie	Fälle	Exposition/Beruf	RR (95%-KI)
Silverman et al. 1986 <sup>1),2)</sup>	488	LKW-Fahrer (jemals exponiert; k. w. A.)	1,3 (1,1–1,4)
	74	<5 Jahre	1,2 (k. A.)
	32	5–9 Jahre	1,4 (k. A.)
	33	10–24 Jahre	2,1 (k. A.)
	22	> 25 Jahre	2,2 (1,1–4,2)
	49	Bus-Fahrer	1,3 (0,9–1,9)
Steenland et al. 1987	6	LKW-Fahrer > 20 Jahre	12 (2,3–62,9)
	22	Eisenbahnarbeiter > 20 Jahre	2,2 (1,2–4,0)
Steineck et al. 1990 <sup>2)</sup>	25	niedrige Exposition	1,3 (0,6–3,1)
		mittlere Exposition	2,2 (0,7–6,6)
		hohe Exposition	2,9 (0,3–30)
Vineis und Magnani 1985 <sup>1), 2)</sup>	16	LKW-Fahrer	1,2 (0,6–2,5)
	7	Eisenbahnarbeiter	0,5 (0,2–1,4)
Wynder et al. 1985 <sup>1)</sup>		beruflich exponiert	0,87 (0,47–1,58)
	10	LKW-/Bus-Fahrer	0,9 (0,4–1,9)
	2	Eisenbahnarbeiter	2,0 (0,3–11,6)
	2	Mechaniker an schweren Maschinen	0,7 (0,2–3,5)

<sup>1)</sup> in der Metaanalyse von Boffetta und Silverman 2001

<sup>2)</sup> adjustiert nach Rauchern

<sup>3)</sup> JEM: Job-Exposure-Matrix: Berufe mit Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen

<sup>4)</sup> berechnet nach Boffetta und Silverman 2001

tifiziert. Es wurden dabei nur Studien berücksichtigt, bei denen zwischen der ersten Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen und dem Auftreten von Blasenkrebs fünf Jahre lagen. Die genannten Studien (Andersen et al. 1999; Claude et al. 1988; Malke et al. 1987; Schuhmacher et al. 1989; Silverman et al. 1989; Steenland et al. 1987) wurden aus folgenden Gründen nicht zur Bewertung herangezogen: Die Ergebnisse wurden bereits in größeren Studien erwähnt, und es erfolgte keine Spezifizierung einer bestimmten Berufsgruppe. Für LKW-Fahrer wurde ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Blasenkrebsrisiko von 1,17 (KI: 1,06–1,29) und für Bus-Fahrer von 1,33 (1,22–1,45) angegeben. Weiterhin wurde eine Metaanalyse der Ergebnisse für die jeweils am längsten exponierten Berufsgruppen durchgeführt. Für diese ergab sich ein statistisch signifikant erhöhtes relatives Blasenkrebsrisiko von 1,44 (1,18–1,76). Die Studien, auf der die Metaanalysen beruhen, sind in Tabelle 4 und 5 dargestellt.

### Biomonitoring

Bei zehn Arbeitern (Nichtraucher), die als Mechaniker in Reparaturwerkstätten für Busse arbeiteten, wurden in Lymphozyten DNA-Addukte, Hämoglobin-Addukte (Hydroxyethylvalin) und im Urin 1-Hydroxypyren-Ausscheidung gemessen. Personen der Kontrollgruppe waren in der Administration beschäftigt, die fünf bis zehn Kilome-

## 22 Dieselmotor-Emissionen

Tab. 6. DNA-Addukte, Hämoglobin-Addukte in Lymphozyten und 1-Hydroxypyren-Ausscheidung im Urin (Medianwerte, Bereich) (Nielsen und Autrup 1994; Nielsen et al. 1996)

	DNA-Addukte (Butanol) [fmol/μg DNA]	DNA-Addukte (P1-Nuclease) [fmol/μg DNA]	Hämoglobin- Addukte [pmol/g Hämoglobin]	1-Hydroxypyren im Urin [μmol/mol Kreatinin]
Exponierte	0,84 (0,3–1,88)	0,65 (0,15–3,33)	33,3 (25,4–58,8)	0,11 (0,05–0,16)
Kontrollgruppe	0,26 (0,13–1,4)	0,08 (0,03–0,29)	22,1 (8,0–37,0)	0,05 (0–0,11)

ter von den Reparaturwerkstätten entfernt lag. Die Beschäftigungsdauer für beide Gruppen betrug 9–31 Jahre. Die Werkhallen waren gut belüftet. Angaben zur Exposition liegen nicht vor. Berücksichtigt wurde Alter, Passivrauchen, Wohnbereich, Verwendung von Medikamenten, Teersalbe, Ernährung und frühere Beschäftigungen.

Für alle drei Endpunkte waren die Ergebnisse bei den exponierten Beschäftigten signifikant höher als bei den Kontrollpersonen (Tabelle 6). Die Ergebnisse der DNA-Addukt-Bildung korrelierten nicht mit den Ergebnissen der Hämoglobin-Addukt-Bildung. Die Autoren schliessen aus den Ergebnissen, dass eine erhöhte Exposition gegen genotoxische Verbindungen vorlag, die Herkunft dieser ist jedoch unklar. Als hauptverantwortlich für die Erhöhung der Addukte sehen sie PAH aus Dieselmotor-Emissionen und aus Schmierölen an (Nielsen und Autrup 1994; Nielsen et al. 1996).

Bei 29 Mechanikern (Nichtraucher), die in Bus-Reparaturwerkstätten arbeiteten, wurde das Blut auf Hämoglobin-Addukte von Nitro-PAH untersucht. Als Kontrollgruppen dienten 20 Beschäftigte in städtischen Krankenhäusern und 14 Landarbeiter. In der Hämoglobin-Addukt-Konzentration war kein Unterschied zwischen den Mechanikern, die als hoch exponiert gegen Dieselmotor-Emissionen eingruppiert wurden, und den Beschäftigten in der Stadt (mittel exponiert) zu beobachten. Signifikant erhöht war jedoch die Hämoglobin-Addukt-Konzentration bei den Beschäftigten in der Stadt im Vergleich zu den Beschäftigten auf dem Land (niedrig exponiert) (Zwirner-Baier und Neumann 1999).

Bei drei Mechanikern (Nichtraucher), die Lokomotivenmotoren reparierten, war die Ausscheidung von 1-Aminopyren, einem Metaboliten von 1-Nitropyren und Marker für Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen, im 24-Stunden-Urin signifikant im Vergleich zu zwei Kontrollpersonen erhöht. Die Messwerte wurden mittels eines ELISA-Tests erhoben. Die Gesamtpartikelkonzentration betrug 0,18–1,01 mg/m<sup>3</sup>, die Konzentration von 1-Nitropyren wird mit 3,6–15,0 μg/g Staub bzw. 0,5–5,6 ng/m<sup>3</sup> angegeben (Scheepers et al. 1994).

Bei insgesamt 48 Mechanikern in drei Reparaturwerkstätten für Busse und Vans wurden DNA-Addukte in Lymphozyten (<sup>32</sup>P-Postlabelling) bzw. 1-Hydroxypyren im Urin im Vergleich zu zwei Kontrollgruppen gemessen und Mikronukleustests durchgeführt. Es wurden PAH-Profile in den drei Garagen und an zwei verschiedenen Standorten mit viel und wenig Verkehr in Budapest gemessen. Die Konzentrationen von Pyren betrugen 250–2600 ng/m<sup>3</sup>, von Benzo[a]pyren 51–184 ng/m<sup>3</sup> in den Reparaturwerkstätten und 0,3–1,1 ng/m<sup>3</sup> und 0,62–0,85 ng/m<sup>3</sup> an den o. g. Standorten. Daraus ergibt sich für die Mechaniker eine deutlich höhere Exposition gegen diese beiden PAH als für die Kontrollgruppe. Es wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich der

DNA-Addukt-Bildung und der Mikronukleusbildung nach Adjustierung nach Rauchen zwischen den Mechanikern und der Kontrollgruppe, sowie zwischen den Mechanikern der drei verschiedenen Reparaturwerkstätten beobachtet. Im Gegensatz dazu war die 1-Hydroxypyren-Ausscheidung bei den Mechanikern statistisch signifikant gegenüber der Kontrollgruppe auch nach Adjustierung nach Rauchen erhöht (Schoket et al. 1999). Bei 15 Mechanikern wurden zusätzlich noch die B[a]P-7,8-diol-9,10-epoxid-Globulin- und -Albumin-Addukte gemessen. Die Globulin-Addukt-Rate war bei den Mechanikern um das 2,4-fache gegenüber der Kontrollgruppe erhöht. Angaben zur Adjustierung nach Rauchen wurden nicht gemacht (Melikian et al. 1999).

45 Mechaniker in Busreparaturwerkstätten, die mehr als fünf Jahre dort arbeiteten und alle Nichtraucher waren, waren gegen Partikelkonzentrationen von 0,22–0,91 mg/m<sup>3</sup> exponiert. Die Konzentration von Benzol in der Partikelfraktion betrug 0,11–0,27 mg/g. Die 5-Aminolävulinsäure-Synthase-Aktivität und -Konzentration nahm in den Lymphozyten der Mechaniker im Vergleich zur Kontrollgruppe zu, die Hämoglobininbildung und die Ferrochelatase-Aktivität nahm ab. Es wurde kein signifikanter Unterschied im Protoporphyrin-Gehalt zwischen Exponierten und Nicht-Exponierten gefunden. Eine signifikante Zunahme wurde an Porphyrin-DNA-Addukten gefunden. Die Autoren geben an, dass diese Ergebnisse ein Hinweis darauf sind, dass die Mechaniker ein höheres relatives Krebsrisiko haben (Muzyka et al. 1998).

Bei 26 Busfahrern (Stadtzentrum), 23 Busfahrern (Umgebung), 19 Taxifahrern und 22 Kontrollpersonen wurden DNA-Addukte, 1-Hydroxypyren-Ausscheidung im Urin, PAH-Plasma-Proteinaddukte und Hämoglobinaddukte gemessen. Bezüglich der 1-Hydroxypyren-Ausscheidung und der Hämoglobinaddukte konnten keine Unterschiede zwischen den Gruppen gemessen werden. Der DNA-Addukt-Level war in den Gruppen der Taxi-Fahrer und der Busfahrer (Umgebung) statistisch signifikant erhöht gegenüber den Kontrollpersonen. Der Anstieg an PAH-Plasma-Proteinaddukten war bei den Taxifahrern im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (Hemminki et al. 1994 a).

Es wurden von Mechanikern in Bus- und LKW-Reparatur-Werkstätten die DNA-Addukt-Level (<sup>32</sup>P-Postlabelling) gemessen. Angaben zur Expositionshöhe lagen nicht vor. 1981 wurden Benzo[a]pyren-Konzentrationen von 30–40 ng/m<sup>3</sup> gemessen, die im Jahr 1989 auf 15 ng/m<sup>3</sup> abnahmen. Die höchste Zahl an DNA-Addukten (3,73 Addukte/10<sup>8</sup> Nucleotide), auch signifikant erhöht gegenüber der Kontrollgruppe, hatten diejenigen Angestellten, die die Busse wuschen und warteten (Hemminki et al. 1994 b).

Von 18 Salzbergwerkarbeitern, die unter Tage gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert waren, wurde während und nach einer Schicht die Menge an 1-Hydroxypyren, hydroxylierten Metaboliten von Phenanthren, aromatischen Aminen wie 1-Nitropyren und 3-Nitrobenzanthron im Urin untersucht. Die Hälfte der Arbeiter war Raucher. Die Nichtraucher schieden Phenanthren-Metaboliten im Bereich von 4 µg/l, die Raucher um den Faktor drei mehr mit dem Urin aus. Zusammenfassend läßt sich feststellen, dass es bei den Arbeitern zu einer Steigerung des PAH-Metabolismus, wahrscheinlich aufgrund einer Induktion von Cytochrom-P450, kam. Die Raucher ließen sich auch dadurch identifizieren, dass sie größere Mengen an Phenanthren-Metaboliten und 1-Naphthylamin ausschieden. Die Menge an ausgeschiedenen aromatischen Aminen war 5–10-fach höher als erwartet (Seidel et al. 2002).

Von 40 Untertagearbeitern im Alter von 23–54 Jahren, die zwei Jahre und mehr in einem Abbaubetrieb für Ölschiefer gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert waren,

## 24 Dieselmotor-Emissionen

wurde über eine Arbeitswoche der Urin untersucht. Adjustiert wurde nach Rauchern, Essgewohnheiten, Exposition gegen Schmieröl und Verwendung von offenen Öfen. Die Kontrollgruppe bestand aus 38 Übertagearbeitern. Die Konzentration an 1-Nitropyren in der Luft war untertage um das achtfache höher als übertage; gemessen wurde personenbezogen. Die Ausscheidung von S-Phenyl-mercaptursäure und trans, trans-Muconsäure stieg während der Arbeitswoche bei den Untertagearbeitern signifikant an. Ebenso wurde eine höhere O<sup>6</sup>-Alkylguanin-DNA-Adduktrate in den Leukozyten der Untertagearbeiter im Vergleich zu denen der Übertagearbeiter gemessen. Bei der Messung anderer DNA-Addukte wurden keine Unterschiede festgestellt (Scheepers et al. 2002). Weiterhin wurde eine Akkumulation von 5-Aminolävulinsäure, ein signifikant erhöhter Anstieg der 5-Aminolävulinsäure-Aktivität und eine signifikante Zunahme von Protoporphyrin in den Lymphozyten der Untertagearbeiter beobachtet. Die Ferrochelatase-Aktivität in den Lymphozyten war bei den Untertagearbeitern signifikant verringert. Ein Vergleich zwischen Rauchern und Nichtrauchern beider Gruppen (Übertagearbeiter und Untertagearbeiter) zeigte für alle gemessenen Parameter einen signifikanten Unterschied. Bezüglich der gemessenen Parameter innerhalb der Gruppe der Untertagearbeiter bzw. der Übertagearbeiter war kein Unterschied in Abhängigkeit von der Expositionsdauer (mehr als 10 Jahre oder weniger) zu beobachten, jedoch lag zwischen den Gruppen ein signifikanter Unterschied vor (Muzyka et al. 2004).

Die Daten zum Biomonitoring sind nur sehr eingeschränkt bewertbar, da der Anstieg der DNA-Addukt-Rate aufgrund von PAH-Exposition bei Berücksichtigung der unterschiedlichen Confounder erst bei viel höheren Konzentrationen signifikant ist.

## Genotoxizität

Bei insgesamt 87 Bahnarbeitern und Beschäftigten bei der Bahn, die nach ihrem Arbeitsplatz kategorisiert wurden, wurde der Urin auf Mutagenität untersucht. Als Nachweismethode wurde ein modifizierter Salmonella-Mutagenitätstest verwendet. Am Tag der Probennahme wurden die Anzahl der gerauchten Zigaretten und die Ernährung berücksichtigt. Befragt wurden die Arbeiter nach Medikamentengebrauch, Expositionen außerhalb des Arbeitsplatzes, Ernährung, Zigarettenkonsum und Lebensweise. Die Mutagenität des Urins war bei den Exponierten gegenüber den Nicht-Exponierten nicht erhöht (Schenker et al. 1992).

Bei insgesamt 89 Arbeitern in Busreparaturwerkstätten, auf Autofahren und Fährschiffen wurde keine signifikante Erhöhung der Thioether-Konzentration im Urin oder der Mutagenität des Urins gemessen. Bei sechs Arbeitern, die gegen Dieselmotor-Emissionen drei Stunden und 40 Minuten exponiert waren, wurde direkt, vier und acht Stunden und am nächsten Morgen nach der Exposition keine Erhöhung der Thioether-Konzentration im Urin oder der Mutagenität des Urins festgestellt (Ulfvarson et al. 1987).

Von acht Automechanikern, die während ihrer Arbeit gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert waren, wurden der 24-Stunden-Urin und die Feces auf Mutagenität untersucht. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe von Büroangestellten wurde keine erhöhte Mutagenität beobachtet, die Mutagenität der Feces war im Gegenteil bei den Büroangestellten höher. Die Autoren erklären dies mit der unterschiedlichen Ernährung (Willems et al. 1989).



Bei insgesamt 57 Busfahrern (alle Nichtraucher; 43 Männer/14 Frauen; 30 im Stadtzentrum/27 in der Umgebung) wurden die Ausscheidung von 8-Oxo-2-desoxyguanosin im Urin untersucht und ein UDS-Test in Lymphozyten durchgeführt. Es wurde eine signifikant erhöhte Ausscheidung von 8-Oxo-2-desoxyguanosin bei den Busfahrern im Stadtzentrum im Vergleich zu den Busfahrern in der Umgebung festgestellt. Der UDS-Test war negativ (Loft et al. 1999).

## **Allergene Wirkung**

Epidemiologische Studien zu Asthma und Dieselmotor-Emissionen zeigen, dass insbesondere Kinder, die an vielbefahrenen Straßen wohnen, ein erhöhtes Risiko für Asthma und Asthma-ähnliche Symptome haben (Brunekreef et al. 1997; Ciccone et al. 1998; Duhme et al. 1996). Hierbei ist zu berücksichtigen, dass Dieselmotor-Emissionen ein komplexes Gemisch von Substanzen darstellen, wovon einige dieser Einzelsubstanzen bekannte Irritantien sind (z. B. SO<sub>2</sub>, NO<sub>2</sub>, PM<sub>10</sub>). Die Frage, ob die Zunahme von allergischen Krankheiten in Industrienationen, insbesondere Asthma, durch Dieselmotor-Emissionen verursacht wird, ist bislang unklar (Parnia und Frew 2001). In drei Kasuistiken wurde die Einwirkung von beruflicher Dieselmotor-Emissionen-Exposition mit Asthma assoziiert (Wade und Newman 1993). Im Kurzzeithumanversuch zeigten Asthmatiker nach Inhalation von Dieselmotor-Emissionen eine vermehrte bronchiale Hyperreaktivität und einen Anstieg von IL-6 im Sputum (Nordenhäll et al. 2001), ein allergischer Mechanismus wird hierbei nicht angenommen. Es existiert eine Fülle von Studien zu den Wirkungsmechanismen von Dieselmotor-Emissionen auf das respiratorische Immunsystem. Dieselmotor-Emissionen können die Bildung von TH2-Lymphozyten (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) und die IgE-Produktion stimulieren, besitzen eine Eosinophile-stimulierende Wirkung, und es wird die Expression von Chemokinen und die Bildung von Oxidantien durch Dieselmotor-Emissionen gesteigert. Weiterhin ist ein adjuvanter Effekt von Dieselmotor-Emissionen bei Sensibilisierungsversuchen in verschiedenen Tiermodellen und beim Menschen belegt (Übersicht bei Pandya et al. 2002).

Trotz dieser Assoziationen von Dieselmotor-Emissionen und Asthma wird von einer Markierung mit „Sa“ abgesehen, da Dieselmotor-Emissionen selbst kein Allergen darstellen.

## **Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen**

### **Subakute, subchronische und chronische Toxizität**

#### **Inhalative Aufnahme**

Im Folgenden werden nur Studien mit mehreren Konzentrationen beschrieben. Studien mit nur einer Konzentration sind in Tabelle 7 dargestellt.

Je 62 männliche und weibliche F344-Ratten wurden gegen Dieselmotor-Emissionen eines 1,8-Liter-Light-Duty (LD)-Motors mit Partikelkonzentrationen von 0,1; 0,4; 1,1 oder 2,3 mg Ruß/m<sup>3</sup> oder gegen Dieselmotor-Emissionen eines 11-Liter-Heavy-Duty (HD)-Motors mit 0,5; 1,0; 1,8 oder 3,7 mg Ruß/m<sup>3</sup> exponiert. Die Motoren wurden zur

Tab. 7. Wirkung von Dieselmotoremissionen nach wiederholter inhalativer Exposition

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte, F344,</b> k. A. zur Tierzahl ♂	<b>24 Mo,</b> 2 mg Ruß/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/w	geringe Auswirkungen auf Lebensfähigkeit, mittlere Zellzahl, Sauerstoffverbrauch, Membranintegrität, lysosomale Enzymaktivität und Proteingehalt von Makrophagen, dosisabhängige Abnahme der Phagozytoseaktivität der Alveolarmakrophagen	Castranova et al. 1985
<b>Ratte, F344,</b> je 24 ♀	<b>24 Mo,</b> Gesamtabgas: 4,9 mg Ruß/m <sup>3</sup> , Gasphase 8 h/d, 7 d/w 6 Mo nachbeobachtet	<b>Gesamtabgas</b> <b>6 Mo:</b> Körpergewichtsentwicklung ↓, Typ-II-Zell-Proliferation mit adenomatöser Metaplasie <b>12 Mo:</b> rel. Lungengewicht verdoppelt, vermehrte Foci-Bildung, deponierte Partikelmasse ↑, degenerative Alveolarmakrophagen ↑ <b>24 Mo:</b> rel. Lungengewicht verdreifacht, fibröse Verdickung der Alveolarwände, Infiltration von Mastzellen, epitheliale Hyperplasie <b>Gasphase</b> <b>24 Mo:</b> rel. Lungengewicht ↑, keine histologischen Effekte	Iwai et al. 1986
<b>Ratte, Wistar,</b> je 92–96 ♀	<b>lebenslang,</b> 4,2 mg Gesamt- abgas/m <sup>3</sup> , Gasphase 19 h/d, 5 d/w	<b>Gesamtabgas:</b> Körpergewichtsentwicklung ↓, Mortalität nicht beeinflusst, 94/95 bronchiolo-alveoläre Hyperplasien, 62/95 Metaplasie des bronchio-alveolären Epithels <b>3 Mo:</b> Lungenclearance bereits signifikant ↓ <b>12 Mo:</b> rel. Lungengewicht ↑, entzündliche, hyper- und metaplastische Veränderungen, Septenverdickung, Atemwegwiderstand ↑, dynamische Lungencompliance ↑ <b>21 Mo:</b> Lungenspülflüssigkeit (Lavage): LDH ↑, alkalische Phosphatase ↑, saure Phosphatase ↑, G6P-DH ↑, Gesamtprotein ↑, Protease pH 5,1 ↑; Collagen ↑, Leukozyten ↑, Granulozyten ↑, Anzahl der Makrophagen ↓ <b>Gasphase:</b> keine Effekte	Heinrich et al. 1986
<b>Ratte, F344,</b> 221–230 ♂, ♀ (k. A. wieviel ♂, ♀ pro Gruppe)	<b>30 Mo,</b> 0,35; 3,5; 7,1 mg Ruß/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/w	keine Effekte auf Körpergewicht und Lebenszeit <b>ab 0,35 mg/m<sup>3</sup></b> konzentrationsabhängig: Akkumulation von Ruß in der Lunge, chronische Entzündung, epitheliale Hyperplasie, Plattenepithelmetaplasie angrenzend an fibrotische Areale, fokal fibrotische und proliferative Veränderungen der Lunge, überwiegender Teil des Lungenparenchyms normal	Mauderly et al. 1987

Tab. 7. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Ratte, F344, 144 ♂ + ♀</b>	<b>24 Mo,</b> 2 mg/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/w	Alveoläre Typ-II-Zell-Hyperplasie, Hemmung der Langzeitclearance, zeitabhängige Zunahme von Ansammlungen schwarzer Makrophagen in den Alveolargängen, pulmonäre Lipidose, Anstieg gebänderter Zellen, keine Effekte auf Körpergewicht und Mortalität immunologische Parameter: Aggregationen partikelbeladener Makrophagen vor allem in Alveoli, wenig in Interstitium, Entzündungsreaktion, septale Fibrose (vergl. Affe, s.u.)	Lewis et al. 1986, 1989  Nikula et al. 1997 (Bewertung des Materials der Studie Lewis et al.)
<b>Ratte, F344, 34–80 ♂</b>	<b>24 Mo,</b> 3,5 mg/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/w	Vergleich normaler und emphysematöser Ratten: emphysematöse Tiere reagierten nicht empfindlicher, da weniger Ruß akkumulierte	Mauderly et al. 1990
<b>Ratte, F344, je 48–168 ♀</b>	<b>6, 12 Mo,</b> 9,4 mg Ruß/m <sup>3</sup> , 9,4 mg/m <sup>3</sup> gefiltertes Abgas, 8 h/d, 7 d/w, 3–6 Mo nach- beobachtet	<b>Ruß: 6 Mo:</b> Hyperplasie der terminalen bronchialen Epithelien, mit Ausweitung in die Alveolargänge, verbunden mit Bronchiolisation; kuboide Hyperplasien mit Partikelakkumulationen im alveolären Bereich, Fibrose der Alveolarwände mit Mastzell-Infiltration <b>12 Mo:</b> in den Alveolarwänden proliferative Areale, wahrscheinlich frühe Stadien neoplastischer Veränderungen, erste neoplastische Veränderungen (Adenom) nach 15 Monaten <b>gefiltertes Abgas:</b> keine Effekte	Iwai et al. 1997
<b>Ratte, F344, je 48–50 ♀</b>	<b>1–12 Mo,</b> 3,5 mg Ruß/m <sup>3</sup> , 17 h/d, 3 d/w, 18 Mo nach- beobachtet	<b>1 Mo:</b> wenige partikelbeladene Makrophagen, maximale DNA-Adduktbildung, danach abfallend <b>3 Mo:</b> viele partikelbeladene Makrophagen, Hypertrophie des alveolären Epithels <b>6 Mo:</b> weiterer Anstieg der Partikelretention, Bronchiolisation der Alveolargänge, Hyperplasie des kuboidealen alveolären Epithels, leichte fibrotische Verdickung der Alveolarwände, präneoplastische Veränderungen <b>12 Mo:</b> Makrophagen hochgradig partikelbeladen, hyperplastische, leicht atypische alveoläre Epithelien, z. T. adenomatös, verbunden mit interstitieller Fibrose, noch ca. 60% der DNA-Addukte ein Monat nach Exposition, nach 30 Mo Beobachtung Fibrose der Alveolarwände, neoplastische Veränderungen <b>30 Mo:</b> Partikelbelastung 58–78% der jeweiligen Werte zu Expositionsende	Iwai et al. 2000

Tab. 7. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Maus,</b> <b>NMRI,</b> 96 ♀	<b>Lebenslang,</b> Gesamtabgas: 4,2 mg Ruß/m <sup>3</sup> , Gasphase 19 h/d, 5 d/w	<b>Gesamtabgas:</b> Körpergewichtsentwicklung ↓, Mortalität nicht beeinflusst, rel. Lungen- gewicht ↑, 64% bronchiolo-alveoläre Hyperplasien, 71% multifokale alveoläre Lipoproteinose, 43% multifokale interstitielle Fibrose <b>Gasphase:</b> keine Effekte	Heinrich et al. 1986
<b>Maus,</b> k. w. A.	<b>34 w,</b> 0,3; 1,0; 3,0 mg/m <sup>3</sup> , 12 h/d, 7 d/w	dosisabhängiger Anstieg der Zellproliferation nicht-zilientragender Zellen und Hyperthrophie epithelialer Zellen in den Atemwegen, in BALF: Gesamtzellzahl ↑, Makrophagen ↑, Neutrophilen ↑	Ichinose et al. 1998
<b>Syrischer</b> <b>Goldhamster,</b> 48 ♀	<b>Lebenslang,</b> Gesamtabgas: 3,9 mg Ruß/m <sup>3</sup> , Gasphase 7 h/d, 5 d/w	<b>Gesamtabgas:</b> proliferative Veränderungen in der Lunge, 60% adenomatös <b>Gasphase:</b> keine Effekte	Heinrich et al. 1982
<b>Syrischer</b> <b>Goldhamster,</b> 96 ♀	<b>Lebenslang,</b> Gesamtabgas: 4,2 mg Ruß/m <sup>3</sup> , Gasphase 19 h/d, 5 d/w	<b>Gesamtabgas:</b> Mortalität nicht beeinflusst; rel. Lungengewichtszunahme, <b>24 Mo:</b> Lungenspülflüssigkeit (Lavage): LDH ↑, alkalische Phosphatase ↑, saure Phosphatase ↑, G6P-DH ↑, Gesamtprotein ↑, Protease pH 5,1 ↑; Collagen ↑, Leukozyten ↑, Granulozyten ↑, Lymphozyten ↑, bronchioalveoläre Hyperplasie, emphysematöse Läsionen, Alveolarseptenverdickung; Anstieg des Atemwegwiderstandes, leichter Reduktion der Lungencompliance <b>Gasphase:</b> keine Effekte	Heinrich et al. 1986

Tab. 7. Fortsetzung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
<b>Affe, Cynomolgus, 15 ♂</b>	<b>24 Mo,</b> 2,0 mg/m <sup>3</sup> , 7 h/d, 5 d/w	perivaskuläre, peribronchiale und alveoläre Partikelakkumulation, leichte Atemwegs- obstruktion  multifokale Partikelverteilung, mehr im Interstitium als in Alveoli, keine hyperplastischen, entzündlichen oder fibrotischen Reaktionen	Lewis et al. 1989  Nikula et al. 1997 (Bewertung des Materials der Studie Lewis et al.)
<b>Katze, k.A., 25 ♂</b>	<b>24 Mo,</b> 6,0–12 mg/m <sup>3</sup> , 8 h/d, 7 d/w	nach 123 Wochen Anzeichen restriktiver Lungenveränderungen: Inspirationskapazität ↓, Vitalkapazität ↓, gesamte Lungenkapazität ↓, Diffusionskapazität ↓, Atemmechanik unbeeinflusst, reversible bronchioläre epitheliale Metaplasie, Fibrose	Moormann et al. 1985

### 30 Dieselmotor-Emissionen

Abgaserzeugung mit konstanten Drehzahl- und Lastwerten betrieben. Weiterhin wurden jeweils 64 männliche Ratten gegen 0,4 oder 4 mg Ruß/m<sup>3</sup> bzw. gegen 0,4 oder 4 mg/m<sup>3</sup> partikelfreie Dieselmotor-Emissionen des HD-Motors exponiert. Die Expositionsdauer betrug einheitlich 16 Stunden/Tag, 6 Tage/Woche, 6 bis 30 Monate lang. Die Inhalation der HD-Dieselmotor-Emissionen führte bei beiden Geschlechtern zu konzentrationsabhängig verminderter Körpergewichtsentwicklung, bei den hohen Konzentrationsgruppen lag das Körpergewicht 10% bis 20% unter dem der Kontrollen. Auch der Futter- und Wasserverbrauch war geringer. Die Mortalität war in allen Gruppen nicht beeinflusst.

Folgende Effekte wurden dosisabhängig ab 0,4 mg/m<sup>3</sup>-LD-Motor und 0,5 mg/m<sup>3</sup>-HD-Motor beobachtet: Unter den zahlreichen gemessenen hämatologischen und klinisch-chemischen Parametern fielen nur eine Aktivitätsabnahme der Cholinesterase sowie, im Serum, die Absenkung des freien Cholesterins und des Phospholipids auf. Anthrakose trat zunächst nach 6 Monaten als schwarzes Pigment in den Alveolarräumen, mit der Zeit, als schwarze Verfärbung der Lungenoberfläche auf. Diesel-Partikel waren im interstitiellen Gewebe deponiert, durchdrangen die Alveolarwände und lagerten sich in regionalen und mediastinalen Lymphknoten ab. Die stärkste Verfärbung wurde bei den Tieren der 1,8-mg/m<sup>3</sup>-HD-Gruppe beobachtet. Partikel-beladene Makrophagen bedeckten proliferierende Typ-II-Epithelzellen der Alveolenwände; letztere entwickelten sich zu „glandulären“ metaplastischen Herden. Die Alveolarwände waren von infiltrierenden Makrophagen, Plasmazellen sowie von lokal vermehrten Kollagenfasern verdickt. Wo sich keine Alveolarmakrophagen angesammelt hatten, waren die genannten Veränderungen nur in geringem Maß ausgebildet. Hier indes phagozytierten Typ-I-Epithelzellen die Partikel und nahmen sie ins Zytoplasma auf. Typ-II-Epithelzellen zeigten auch Hypertrophie mit vermehrten Mikrovilli und aufgetriebenen lamellenartigen Einschlusskörpern. Gelegentlich lagen Kohlenstoff-beladene Makrophagen im Interstitium der Alveolarwände vor, begleitet von ödematöser Schwellung und leichter Zunahme von Kollagenfasern. Hyperplasie der Typ-II-Epithelzellen und des Bronchialepithels trat in den ersten 12 Monaten, zusammen mit Anthrakose, fokal auf, hatte sich jedoch nach 18 Monaten auf die Alveolarräume ausgedehnt und war mit anderen fokalen Bezirken zu einem diffusen Muster zusammengefloßen. In Bereichen der diffusen Hyperplasie kam es zu teils papillären, teils flächigen epithelialen Proliferationen, die von Adenomen schwer abzugrenzen waren. In hyperplastischen Bereichen der subpleuralen Zone kam es zu epithelialer Metaplasie mit fokaler interstitieller Fibrose. In der Trachea und den Hauptbronchien zeigten die normalerweise mit Zilien versehenen Epithelzellen Verkürzung und Verlust ihrer Zilien. Clara-Zellen der distalen Bereiche der Atemwege wiesen unregelmäßige Vorwölbungen oder hypertrophische Herde inmitten von Arealen Zilien-freier Epithelien auf. Diese Schädigungen der Atemwegsepithelien traten sowohl in den Tiergruppen auf, die gegen Gesamt-Dieselmotor-Emissionen exponiert waren, als auch in den Gruppen, die nur gegen die gasförmigen Komponenten der Dieselmotor-Emissionen exponiert waren. Daraus schließen die Autoren, dass die beschriebenen pathologischen Veränderungen hauptsächlich durch die Gaskomponenten hervorgerufen wurden.

Wichtig für die Festlegung eines NOAEL ist die im Diskussionsteil der Publikation gegebene Erläuterung, dass in den LD-Gruppen die epitheliale Grad-II-Hyperplasie nach 30-monatiger Inhalation bei 70% der Tiere der 2,3-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe, bei 9,8% der 1,1-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe und bei weniger als 5% der Tiere der 0,4-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe und der

0,1-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe sowie der Kontrollgruppe gesehen wurde. Die entsprechenden Werte für die HD-Gruppen lauten: 20,2% in der 3,7-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe, 11,4% in der 1,8-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe und weniger als 6% in den 1,0-mg/m<sup>3</sup>- und 0,5-mg/m<sup>3</sup>-Gruppen sowie der Kontrollgruppe.

Die nach 30 Monaten beobachteten Häufigkeiten der epithelialen Grad-II-Hyperplasie lagen weitaus höher als die entsprechenden Werte, die nach 24 Monaten gemessen wurden, was die Bedeutung dieser Hyperplasie unterstreicht. Die Autoren machen keine Angaben, wie sich die – wahrscheinlich bei geringerer Expositionskonzentration einsetzende - Grad-I-Hyperplasie, die ja ebenfalls als adverser Effekt anzusehen ist, auf die einzelnen Gruppen verteilt. Insbesondere bleibt offen, ob die 0,1-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe auch von der Grad-I-Hyperplasie frei geblieben war (Ishinishi et al. 1986, 1988). Je 60 männliche Wistar-Ratten wurden an 16 Stunden/Tag, 6 Tage/Woche, 24 Monate lang gegen Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von 0,2; 1,2 oder 3,0 mg/m<sup>3</sup> bzw. gegen die Gasphase der Dieselmotor-Emissionen mit 1,1 ml NO<sub>2</sub>/m<sup>3</sup> exponiert. Ab 0,2 mg/m<sup>3</sup> traten histologisch nach 12, 18 und 24 Monaten in den Bronchiolen Anthrakose, mit dem Ausprägungsgrad „slight“ auf. Die Anthrakose wurde durch Infiltrationen einer großen Anzahl von Makrophagen gebildet, die Diesel-Partikel phagozytiert hatten. Goblet-Zellen mit vermehrter Mukusbildung wurden, allerdings waren es nur wenige Zellen dieser Art, nach 12 und 18 Monaten beobachtet. Im Alveolarbereich nahmen die Typ-II-Epithelzellen sowie die Typ-II-Zell-Hyperplasie mit dem Ausprägungsgrad „slight“ nach 6, 12 und 18 Monaten zu; mit dem nächst-höheren Ausprägungsgrad „mild“ nach 24 Monaten. Die Hyperplasie bedeckte die Wände der Alveolen in den Bezirken, wo sich Alveolarmakrophagen angesammelt hatten. Anthrakose mit dem Grad „slight“ wurde nach 6, 12 und 18 Monaten, mit dem nächst-stärkeren Grad „mild“ nach 24 Monaten beobachtet. Nach 24 Monaten trat konzentrations- und zeitabhängig mit dem Grad „slight“ Bronchiolisierung auf. Die Veränderung war nicht bei den Kontrolltieren und auch nicht bei den Tieren, die nur gegen die Gasphase exponiert waren, zu beobachten. Nach 18 Monaten infiltrierten Entzündungszellen, z. B. Partikel-beladene Alveolarmakrophagen, Mastzellen und Lymphozyten, in das Interstitium der Alveolarwände. Die genannten Zellen bildeten Kontakte zueinander aus, was die Autoren als ungewöhnlich werteten. Weiterhin zeigten sich „Löcher“ in den Alveolenwänden, Zeichen von Lungendestruktion.

Bei den Ratten, die nur gegen die Gasphase exponiert waren, traten keine Veränderungen in den Alveolen auf. In der Trachea, den Bronchiolen sowie den terminalen Bronchiolen waren Verkürzung der Zilien (mit dem 6. Monat beginnend), Hyperplasie der Clara-Zellen (nach 18 und 24 Monaten) und Abflachung der Epithelien (nach 18 und 24 Monaten) zu beobachten. Weiterhin zeigten die Ratten dieser Gruppe auch keinerlei Effekte im Bronchus-assoziierten lymphoiden Gewebe, ein Hinweis, dass es entweder die Partikel selbst oder Partikel-beladene Makrophagen waren, welche die Infiltration von Entzündungszellen induzierten (Kato et al. 2000). Auch aus dieser Studie lässt sich kein NOAEL ableiten.

Gruppen von je 24–30 männlichen Wistar-Ratten wurden 16 Stunden/Tag, 6 Tage pro Woche, bis zu 24 Monate lang gegen Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von 0,2; 1,1 oder 2,8 mg/m<sup>3</sup> exponiert. Die Dieselmotor-Emissionen wurde mittels zweier Motoren produziert, die unter Standardbedingungen liefen. Eine Verdünnung der Emissionen war erforderlich. Der massenmediane Durchmesser für 50% der Partikel lag zwischen 0,3 und 0,5 µm. Eine weitere Tiergruppe wurde der partikelfreien

## 32 Dieselmotor-Emissionen

Gasphase ausgesetzt, die der mittleren Partikelkonzentration von  $1,1 \text{ mg/m}^3$  entsprach. In der  $2,8\text{-mg/m}^3$ -Gruppe lagen die Konzentrationen dieser Gase doppelt bis dreimal höher. Dennoch erreichten sie nicht die Konzentrationsbereiche, die Reizwirkungen verursachten, ausgenommen  $\text{NO}_2$  ( $3,2 \text{ ml/m}^3$ ). Nach 6, 12, 18 und 24 Monaten wurden jeweils einige Tiere getötet und die broncheoalveoläre Flüssigkeit der Lunge sowie das Blut auf verschiedene Biomarker für Entzündung untersucht. Tiere der  $0,2\text{-mg/m}^3$ -Gruppe zeigten zu keinem Beobachtungszeitpunkt hinsichtlich folgender Parameter eine Abweichung im Vergleich zu den Kontrolltieren: Gesamtzellzahl, Zahl der Makrophagen, Leukozyten, Lymphozyten, Gesamtprotein, Prostaglandin  $\text{E}_2$ , Fucose, Sialinsäure und Phospholipid.

In der  $1,1\text{-mg/m}^3$ -Gruppe stieg die Gesamtzellzahl ab dem 12. Monat an, die Zahl der Makrophagen und Leukozyten bereits ab dem 6. Monat; Lymphozyten waren im 6., 12. und 24. Monat, nicht aber im 18. Monat erhöht. Ein Anstieg von Fucose wurde ab dem 12. Monat registriert; der Anstieg nahm jedoch mit der Beobachtungszeit nicht weiter zu. Phospholipid war im 12. und 18. Monat erhöht, im 6. und 24. jedoch nicht. Die  $2,8\text{-mg/m}^3$ -Gruppe zeigte zu allen Beobachtungszeitpunkten Anstiege der Gesamtzellzahl sowie der Zahl der Makrophagen und Leukozyten, wobei die Intensität der Steigerung mit der Zeit zunahm. Die Zahl der Lymphozyten war einzig nach 12 Monaten leicht erhöht; Gesamtprotein zeigte ab dem 12. Monat einen Anstieg, Fucose dagegen nahm ab dem 6. Monat zeitabhängig zu. Phospholipid und Sialinsäure stiegen ab dem 12. Monat an.

In der Tiergruppe, die partikelfreie Dieselmotor-Emissionen einatmete, wurde nach 24 Monaten nur eine geringe Erhöhung der Zahl der Leukozyten beobachtet. Dieser Befund macht nach Ansicht der Autoren deutlich, dass es im Wesentlichen die Partikel und nicht die Begleitgase sind, die den Entzündungsprozess auslösen. Entscheidend ist die Wechselwirkung der Partikel mit den Alveolen, wie überhaupt die toxischen Effekte im Alveolarbereich früher auftreten als im Tracheobronchialbaum. Ausdruck dieser Wechselwirkung ist auch die Zunahme von Phospholipiden in der Lavage-Flüssigkeit. Phospholipide werden von Alveolarepithelzellen abgesondert. Bezeichnenderweise führte die Exposition gegen den Gasanteil der Dieselmotor-Emissionen nicht zur Erhöhung von Phospholipiden. Weder für die Marker Histamin noch für Arachidonsäure waren in irgendeiner der exponierten Tiergruppen oder zu irgendeinem Beobachtungszeitpunkt Abweichungen von den Kontrollwerten festzustellen. Die Autoren sehen den NOAEL in der Rattenlunge zwischen  $0,2 \text{ mg/m}^3$  und  $1,0 \text{ mg/m}^3$  Partikelkonzentration an Dieselmotor-Emissionen (Ishihara und Kagawa 2003).

F344-Ratten und CD-1-Mäuse beiderlei Geschlechts wurden an 7 Stunden/Tag, 5 Tagen/Woche, 24 Monate lang gegen Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von 0; 0,35; 3,5 oder  $7,0 \text{ mg/m}^3$  exponiert. Es wurde leider keine Kontrollgruppe mitgeführt, die die Wirkung der partikelfreien Gasphase der Dieselmotor-Emissionen hätte anzeigen können. In Abständen von sechs Monaten wurden Lavage-Parameter geprüft sowie die Lunge histologisch untersucht. Bei der niedrigen Rußkonzentration konnten nach Meinung der Autoren bei beiden Spezies keinerlei signifikante biochemische oder zytoplasmatische Veränderungen festgestellt werden. Die beiden höheren Expositionskonzentrationen,  $3,5 \text{ mg/m}^3$  und  $7,0 \text{ mg/m}^3$ , bewirkten eine chronische Entzündung der Lunge bei Ratten und Mäusen. Zeichen dieser Entzündung in der Lavage-Flüssigkeit waren: Zunahme von Entzündungszellen, wobei die Zahl der neutrophilen Leukozyten weitaus stärker anstieg als die der Makrophagen; Zunahme des Gesamtproteins;



Aktivitätsanstieg zytoplasmatischer Enzyme, wie Lactatdehydrogenase und Glutathion-reduktase; Aktivitätsanstieg lysosomaler Enzyme, wie  $\beta$ -Glucuronidase. Eine Zunahme des Hydroxyprolins wurde bei Mäusen der 3,5-mg/m<sup>3</sup>- und 7,0-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe zu allen Untersuchungszeitpunkten beobachtet; eine Zunahme wurde auch bei Ratten der 7,0-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe nach 12, 18 und 24 Monaten gemessen, und in der 3,5-mg/m<sup>3</sup>-Gruppe nach 16 und 24 Monaten. Die Zunahme von Hydroxyprolin in der Lavage-Flüssigkeit ist Ausdruck des Abbaus und Umbaus der extrazellulären Kollagenmatrix der Lunge. Die niedrige Expositionskonzentration rief Abweichungen nur einzelner Parameter der Lavage-Flüssigkeit von den Normwerten hervor. Diese Parameter gelten als empfindliche Marker.

Bei **Mäusen** traten ab der niedrigsten Expositionskonzentration von 0,35 mg/m<sup>3</sup> dosisabhängig größere Mengen von Dieselruß in den Lungen, erhöhte Werte der  $\beta$ -Glucuronidase, allerdings nur nach 12 Monaten, und ein signifikanter Anstieg des Glutathion-Gehalts auf. Bei 0,35 mg/m<sup>3</sup> trat bei den Ratten und Mäusen eine gelegentliche Anhäufung großer Ruß-beladener Makrophagen auf, die die Alveolen z. T. ausfüllten. Bei der nächst-höheren Konzentration, 3,5 mg/m<sup>3</sup>, trat dieser Effekt häufiger auf. Bei **Ratten** waren erhöhte Werte der  $\beta$ -Glucuronidase und der sauren Phosphatase zu beobachten, allerdings nur nach 18 Monaten. Unter den untersuchten Lavage-Parametern zeigte  $\beta$ -Glucuronidase auch bei Ratten die stärksten Veränderungen und korrelierte mit dem Grad der Lungenfibrose. Die Autoren ordnen die beobachteten Veränderungen in eine zeitliche Reihenfolge und geben folgende mechanistische Erklärung für ihr Auftreten: In dem Maße, wie sich Ruß in der Lunge ansammelt, werden Makrophagen aktiviert. Diese setzen chemotaktische Faktoren frei, die neutrophile Leukozyten anlocken. Sodann produzieren Leukozyten wie auch Makrophagen Mediatoren der Entzündung sowie Sauerstoffradikale. Bei Exposition gegen 0,35 mg/m<sup>3</sup> waren noch grenzwertige Anzeichen der Entzündung nachweisbar. Die Autoren leiten aus der Studie für die Ratte und für die Maus ein NOAEL von 0,35 mg/m<sup>3</sup> ab (Henderson et al. 1988).

In einer weiteren Inhalationsstudie wurden weibliche Wistar-Ratten (24–200 pro Gruppe), NMRI- und C57BL-Mäuse (40–120 pro Gruppe) gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert. Die Ratten inhalierten Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von 0,8; 2,5 oder 7,0 mg/m<sup>3</sup> an 18 Stunden/Tag, 5 Tagen/Woche, 24 Monate lang und wurden für weitere maximal 6 Monate in Reinluft nachbeobachtet. NMRI- und C57BL-Mäuse inhalierten Dieselmotor-Emissionen mit 4,5; 7,0 mg Ruß/m<sup>3</sup> oder der Gasphase in entsprechender Verdünnung; gleich große Kontrollgruppen wurden in Reinluft gehalten. Die NMRI-Mäuse der hohen Konzentrationsgruppe wurden über 13,5 Monate exponiert und für weitere 9,5 Monate in Reinluft gehalten; die NMRI-Mäuse der niedrigen Konzentrationsgruppe wurden über 23 Monate exponiert. Die C57Bl-Mäuse wurden 24 Monate exponiert und noch für weitere 6 Monate in Reinluft nachbeobachtet.

Bei den **Ratten** war die Körpergewichtsentwicklung der mittleren und der hohen Konzentrationsgruppe ab dem 440. bzw. 200. Tag vermindert. Die Lungengewichte der hohen Konzentrationsgruppe waren ab dem 3. Versuchsmonat erhöht, bei der mittleren Konzentration nur nach 22 bis 24 Monaten Exposition. Nach 24 Monaten war die Partikelbeladung der Lungen der drei Expositionsgruppen 6,3; 23,7 bzw. 63,9 mg/Lunge. Die Halbwertszeit der Lungen-Clearance war bei allen drei Gruppen ab dem 3. Expositionsmonat zeit- und konzentrationsabhängig verlängert, bei der hohen Konzentrationsgruppe nach 18 Monaten um den Faktor sieben gegenüber den Kontrollen;

### 34 Dieselmotor-Emissionen

3 Monate Recovery brachten keinen Erholungseffekt. Untersuchungen der Lungenspülflüssigkeit nach 24 Monaten Exposition zeigten bei der mittleren und der hohen Konzentrationsgruppe deutliche expositionsbedingte Effekte auf die Parameter Differential-Zellzahl, Lactatdehydrogenase, Glucuronidase, Hydroxyprolin und Gesamtprotein. Genauere Daten wurden nicht mitgeteilt. Histologisch wurden als nicht neoplastische Veränderungen konzentrationsabhängige Inzidenzen bronchiolo-alveolärer Hyperplasien und interstitieller Fibrose beobachtet, bei der hohen Konzentration bereits ab dem 6. Expositionsmonat.

Bei den **NMRI-Mäusen**, die für 13,5 Monate Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von  $7,0 \text{ mg/m}^3$  inhaliert hatten, ergab sich eine verminderte Körpergewichtsentwicklung im Zeitraum vom 6. bis zum 17. Monat, danach war kein signifikanter Unterschied zu den Kontrollen mehr erkennbar. 50% der Mäuse, die nur gegen die Gasphase exponiert waren, starben nach 19 Monaten, bei den Kontrolltieren war dies nach 20 Monaten der Fall. Die Partikelbelastung der Lungen war nach 3, 6 und 12 Monaten 1,7; 4,1 und  $7,0 \text{ mg/Lunge}$ , die Lungengewichte waren nach 3 und 12 Monaten Exposition erhöht. **NMRI-Mäuse**, die Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von  $4,5 \text{ mg/m}^3$  oder die partikelfreie Gasphase in gleicher Verdünnung inhaliert hatten, zeigten nach 12 Monaten Exposition eine gegenüber den Kontrollen verringerte Körpergewichtsentwicklung. Die Mortalität war bei der Gruppe, die gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert war, leicht erhöht; 50% wurden nach 19 Monaten, gegenüber 20 Monaten bei Gasphase und Kontrolle erreicht. Die Lungengewichte waren nach 6 Monaten gegenüber den Kontrollen verdoppelt, nach 18 Monaten um den Faktor 3,5 erhöht. Die Partikelbelastung der Lungen dieser Gruppe betrug nach 3, 6, 12 bzw. 18 Monaten 0,9; 2,4; 4,0 bzw.  $5,9 \text{ mg/Lunge}$ . **C57BL-Mäuse**, die Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von  $4,5 \text{ mg/m}^3$  oder die partikelfreie Gasphase in gleicher Verdünnung inhaliert hatten, zeigten ab dem 400. Tag ein gegenüber den Kontrollen leicht verringertes Körpergewicht. Die 50%-Mortalität war bei der Dieselmotor-Emissionen-Gruppe nach 25 Monaten erreicht, bei den beiden anderen Gruppen nach 27 Monaten. Die Partikelbelastung der Lungen war bei diesen Mäusen nach 3, 6, 12, 18 bzw. 21 Monaten 0,8; 2,3; 3,5; 4,3 bzw.  $5,5 \text{ mg/Lunge}$  (Heinrich et al. 1995).

ICR-Mäuse wurden gegen Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von 0,3; 1,0 oder  $3,0 \text{ mg/m}^3$  über 34 Wochen exponiert. Es ergab sich histologisch ein konzentrationsabhängiger Anstieg von Lymphozyten, Proliferation nicht zilientrager Zellen sowie epitheliale Zellhypertrophie in den Luftwegen ab  $1,0 \text{ mg Ruß/m}^3$ . In der Lungenspülflüssigkeit fanden sich nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen konzentrationsabhängig erhöhte Gesamtzellzahlen, Makrophagen und Neutrophile (Ichinose et al. 1998).

In einer weiteren Studie wurden die Effekte nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen an je 72 weiblichen und männlichen F344-Ratten und Syrischen Goldhamstern unter Verwendung eines 1,5-Liter-VW-Motors untersucht. Die Exposition wurde an 16 Stunden/Tag, 5 Tagen/Woche, maximal 24 Monate lang durchgeführt. Ein Teil der Ratten wurde für weitere 6 Monate in Reinluft nachbeobachtet. Kontrollen wurden in Reinluft gehalten. Die Expositionskonzentrationen betrugen 0,7; 2,2 bzw.  $6,6 \text{ mg Ruß/m}^3$ . Bei weiteren Gruppen, die gegen die Gasphase exponiert wurden, fanden sich keinerlei Effekte. Die **Ratten** der mittleren und der hohen Konzentrationsgruppe zeigten im Versuchsablauf eine zeit- und konzentrationsabhängige Reduktion der Körpergewichtsentwicklung, bei den weiblichen Tieren stärker als bei den männlichen. Bei

der Sektion wurde bei Ratten wie Hamstern ein Anstieg der Lungengewichte festgestellt. Bei den Ratten war dieser Effekt stärker ausgebildet und zeit- und konzentrationsabhängig. Urinuntersuchungen bei beiden Spezies ergaben keinerlei nachweisbare Effekte. Nach 6, 12, 18 und 24 Monaten wurden bei je 8 Ratten beiderlei Geschlechts klinisch-chemische und hämatologische Untersuchungen durchgeführt. Nach 24 Monaten waren in der hohen Konzentrationsgruppe die Blutwerte für Glucose und Cholesterin bei beiden Geschlechtern, die für Gesamtprotein und Triglyzeride bei den weiblichen und für Cholinesterase bei den männlichen Tieren erniedrigt. Erhöht waren bei beiden Geschlechtern die Blutwerte für Harnstickstoff und alkalische Phosphatase und nur bei den weiblichen Tieren für die Alanin- und die Aspartat-Aminotransferase. Bei den hämatologischen Untersuchungen der hohen Konzentrationsgruppe waren nach 18 Monaten Exposition zumeist bei beiden Geschlechtern die Zahl der Erythrozyten und Leukozyten, der Hämoglobingehalt, der Hämatokritwert, die Prothrombinzeit und die Zahl der segmentierten Neutrophilen erhöht, die Zahl der Lymphozyten erniedrigt. Die beobachteten Effekte waren bei den weiblichen Tieren ausgeprägter und wurden auch nach 24 Monaten festgestellt, während bei den männlichen Tieren nach 24 Monaten kaum noch Effekte nachweisbar waren. Kardiovaskuläre Untersuchungen an männlichen Ratten ergaben nach 24 Monaten Inhalation signifikant eine erhöhte Körpergewichts-/Herzgewichts-Relation, eine erhöhte Gewichtsrelation des rechten Ventrikels zum Gesamtherzgewicht und eine verminderte Kontraktionsfähigkeit des linken Ventrikels.

Bei den **Hamstern** wurden klinisch-chemische und hämatologische Untersuchungen nach 6 und 16 Monaten durchgeführt. In der hohen Konzentrationsgruppe fanden sich nach 16 Monaten Exposition bei beiden Geschlechtern erhöhte Blutwerte für die  $\gamma$ -Glutamyl-Transpeptidase. Nur bei den weiblichen Tieren waren die Werte für Albumin erhöht und für Kalium, Lactat- und  $\alpha$ -Hydroxybutyl-Dehydrogenase sowie Aspartat-Aminotransferase erniedrigt. Hämatologisch fanden sich nur bei den weiblichen Tieren erhöhte Hämoglobinwerte und ein erhöhter Hämatokritwert (Brightwell et al. 1986, 1989).

Je 24 männliche **Meerschweinchen** wurden gegen Dieselmotor-Emissionen mit Partikelkonzentrationen von 0,25; 0,75; 1,5 oder 6,0 mg/m<sup>3</sup> an 5,5 Tagen/Woche, 20 Stunden bis zu 24 Monate lang exponiert. Kontrolltiere inhalierten Reinluft. Zur Abgas erzeugung diente ein 5,7-L-Motor, der mit konstanter Drehzahl und Last betrieben wurde. Ab 0,75 mg/m<sup>3</sup> wurden folgende Effekte beobachtet: Die lichtmikroskopischen Untersuchungen zeigten, dass pigmentierte Makrophagen in der Lunge verstreut lagen und sich gelegentlich am Ende der terminalen Bronchiolen zusammenballten. Pigmentierung, hervorgerufen durch Partikel, war auch im lymphatischen Gewebe nahe des Übergangs der Bronchiolen in Alveolen zu erkennen. Nach 6-monatiger Expositionszeit kam es zu ausgeprägter Proliferation von Typ-II-Epithelzellen. Bei Makrophagen und Typ-I-Epithelzellen lagen die phagozytierten Partikel nicht frei im Zytoplasma, sondern waren in Lysosomen verpackt. Zeichen von Zytotoxizität, wie Zellzerfall, waren nicht erkennbar. Die Wandstruktur der Alveolen war nach Exposition nur wenig verändert. Nach zweiwöchiger Exposition gegen 0,75 mg/m<sup>3</sup> nahmen in mehreren Alveolen Typ-II-Epithelzellen an Zahl (Hyperplasie) und Größe (Hypertrophie) zu. Bereits zwei Wochen nach Exposition gegen 0,75 mg/m<sup>3</sup> waren in Alveolarmakrophagen Partikel-haltige Phagosomen erkennbar. Auch die Vorläuferzellen der Makrophagen, reaktive Monozyten, enthielten Dieselrußpartikel, wenngleich in geringerer Zahl

als Makrophagen. Für beide Zellarten waren die Partikel nicht zytotoxisch. Typ-I-Epithelzellen enthielten Partikel schon zwei Wochen nach Expositionsbeginn gegen  $0,75 \text{ mg/m}^3$ , wobei die Zahl der Partikel-haltigen Typ-I-Zellen mit Expositionskonzentration und -dauer anstieg. Das Schicksal der Typ-I-Zellen mit phagozytischen Vesikeln ist nicht bekannt. Es gibt jedoch Hinweise, dass die Partikel wieder ausgestoßen werden, u. a. ins Interstitium, wo sie, von Makrophagen aufgenommen, ihren Weg ins peribronchiale und perivaskuläre lymphatische Gewebe finden. Bei den Meerschweinchen war die Entzündungsreaktion nicht von neutrophilen Leukozyten geprägt wie bei den Ratten, sondern von eosinophilen Leukozyten. Sowohl bei Exposition gegen  $1,5 \text{ mg/m}^3$  als auch  $0,75 \text{ mg/m}^3$  stieg die Zahl der Zellen im Interstitium der Alveolenwände an. Im Einzelnen handelte es sich um Fibroblasten, Monozyten, eosinophile Leukozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Im perivaskulären und peribronchiolären Raum des Interstitiums sammelte sich eine größere Zahl von Zellen als im Interstitium der Alveolarwände. Diese Veränderung wurde in der  $0,25 \text{ mg/m}^3$ -Gruppe nicht beobachtet.

Die ausgeprägtesten Lungenveränderungen drückten sich in der Zunahme des Gewebevolumens aus. In der  $0,75 \text{ mg/m}^3$ -Gruppe wurden nach zwei Wochen der Inhalation Zunahmen um 56%, nach drei Monaten um 41% und nach sechs Monaten um 39% gemessen. Auf dieser Höhe blieb die Zunahme während der einjährigen Expositionszeit. In der  $1,5 \text{ mg/m}^3$ -Gruppe bewegte sich der Anstieg innerhalb von sechs Monaten auf 112 % und pendelte sich nach 18-monatiger Exposition auf ca. 80 % ein. Für die  $0,25 \text{ mg/m}^3$ -Gruppe war kein Anstieg zu verzeichnen, weder nach 9 noch nach 24 Monaten. Starke Zunahmen ergaben sich auch für die Oberflächendichten der Alveolarepithelien sowie deren Zellzahl. Dies gilt besonders für Typ-II-Epithelzellen, deren Zahl sich in der  $0,75 \text{ mg/m}^3$ -Gruppe verdoppelte und verdreifachte. Die Gewebisdicke der Alveolen-Kapillaren-Schranke, die den Gasaustausch bestimmt, nahm bei den exponierten Tieren ebenfalls zu: in der  $0,75 \text{ mg/m}^3$ -Gruppe nach zwei Wochen um 41%, nach drei Monaten um 46% und nach sechs Monaten um 77%. Der Wert für die  $1,5 \text{ mg/m}^3$ -Gruppe nach sechs Monaten betrug 130%. Die Exposition gegen  $0,25 \text{ mg/m}^3$  rief relativ geringe Gewebsveränderungen hervor, mit Ausnahme einer signifikanten 30%igen Erhöhung der Zahl und des Volumens der Alveolarmakrophagen, der Typ-I- und Typ-II-Epithelzellen und der Endothelzellen nach 9 Monaten. Bis zum 24. Monat bestanden diese Erhöhungen zwar noch, lagen aber nur noch für die Typ-I-Epithelzellen und die Zahl der Alveolarmakrophagen auf signifikantem Niveau. Die Autoren führen die beobachteten Lungenveränderungen auf den Rußanteil der Dieselmotor-Emissionen und nicht auf den Gasanteil zurück. Sie begründen dies damit, dass in anderen Publikationen beschriebene Lungeneffekte (z. B. Proliferation von Typ-II-Epithelzellen) mit  $\text{NO}_2$ -Konzentrationen erzielt wurden, die 33- bis 83-mal höher lagen als die in ihrer eigenen Arbeit verwendeten (Barnhart et al. 1981, 1982).

Gruppen von je 8–10 **Meerschweinchen** wurden 24 Monate lang, 16 Stunden pro Tag, 6 Tage pro Woche gegen 0,2; 1,09 oder  $2,82 \text{ mg/m}^3$  Dieselmotor-Emissionen exponiert. Eine separate Gruppe wurde nur der Gasphase der Emissionen ausgesetzt. Die Dieselmotor-Emissionen wurden mit zwei Motoren (Hubraum: 7,4 l) produziert, die entsprechend einer genormten Belastung ohne Unterbrechung liefen. Der Median der Partikeldurchmesser lag zwischen  $0,3 \mu\text{m}$  und  $0,5 \mu\text{m}$ . Nach 6, 12, 18 und 24 Monaten wurde die Lavage-Flüssigkeit bezüglich des Zellgehalts und weiterer Marker der Entzündung untersucht. Dabei zeigte sich, dass die Langzeitexposition gegen Dieselmot-

tor-Emissionen in der Lunge der Meerschweinchen chronische Entzündung hervorrief, Mucus- und Phospholipid-Überproduktion induzierte sowie eine Zunahme des Bronchokonstriktors Leukotrien C<sub>4</sub> bewirkte. Letzterer war auch im Blut erhöht. Signifikante Veränderungen stellten sich insgesamt nur in den mittleren und hohen Konzentrationsgruppen ein, und dies frühestens nach einem Jahr. Die Gasphase ohne Partikel bewirkte außer einer Steigerung von Leukotrien C<sub>4</sub> im Blut keine signifikanten Befunde. Dies sind Hinweise dafür, dass nahezu ausschließlich die Partikel den toxischen Reiz verursachten. Die Zahl der eosinophilen Leukozyten – nicht jedoch die der Alveolarmakrophagen und neutrophilen Leukozyten – stieg in den mittleren und hohen Konzentrationsgruppen ab dem 12. Expositionsmonat an. Dasselbe trifft für Lactatdehydrogenase zu, den Marker der Zellschädigung. Gesamtprotein reagierte weniger empfindlich, denn seine Konzentration nahm ab dem 12. Expositionsmonat nur in der höchsten Konzentrationsgruppe zu, in der mittleren Konzentrationsgruppe erst am Ende der Expositionszeit. Fucose, Sialinsäure und Phospholipid zeigten Steigerungen in der höchsten Konzentrationsgruppe vom 12. Expositionsmonat an, Fucose und Phospholipid ab dem 18. Monat auch in der mittleren Konzentrationsgruppe. Die Sialinsäureproduktion dagegen war in der mittleren Konzentrationsgruppe erst nach zwei Jahren erhöht. Unter den verschiedenen Leukotrienen und Prostaglandinen, die untersucht wurden, zeigte nur Leukotrien C<sub>4</sub> signifikante Veränderungen: In den hohen und mittleren Expositionsgruppen war es nach zwei Jahren sowohl im Blut als auch der Lavage-Flüssigkeit angestiegen, im Blut der Tiere der hohen Expositionsgruppe bereits nach 18 Monaten. Die Autoren sehen den NOAEL in der Meerschweinchenlunge bei 1,0 mg Dieselpartikel/m<sup>3</sup> der Dieselmotor-Emissionen (Ishihara und Kagawa 2002).

### **Zusammenfassung der tierexperimentellen Befunde:**

Bei der Ratte wurden als häufigste Veränderungen entzündliche, hyper- und metaplastische Veränderungen sowie Fibrosen festgestellt (Heinrich et al. 1986; Ishinishi et al. 1986, 1988; Lewis et al. 1986, 1989; Mauderly et al. 1987). Weitere häufigere Befunde waren Körpergewichtsverluste bei hohen Konzentrationen (Ishinishi et al. 1986, 1988; Iwai et al. 1986; Brightwell et al. 1986, 1989), Anstieg der Lungengewichte (Brightwell et al. 1986, 1989; Heinrich et al. 1986; Henderson et al. 1988; Iwai et al. 1986) und proliferative Veränderungen (Iwai et al. 1986; Ishinishi et al. 1986, 1988; Mauderly et al. 1987). In weiteren Studien wurden Veränderungen von Parametern der mechanischen Lungenfunktion (Heinrich et al. 1986a), der Lungenspülflüssigkeit (Henderson et al. 1988), Hemmung der Langzeitclearance (Lewis et al. 1989), Verminderung der Phagozytoseaktivität der Alveolarmakrophagen (Castranova et al. 1985) und ödematöse Effekte beschrieben (Ishinishi et al. 1986, 1988). Emphysematös vorgeschädigte Ratten reagierten nicht empfindlicher als nicht vorgeschädigte Tiere, da sie weniger Ruß akkumulierten (Mauderly et al. 1990).

### **Genotoxizität**

Menschliche Lymphozyten wurden 18 Stunden mit 1 µg Diesel-Partikel-Extraktion/ml inkubiert. Es wurden verschiedene DNA-Addukte nachgewiesen ohne diese genauer zu spezifizieren. Ein Addukt konnte aufgrund der Wanderungsgeschwindigkeit im Autoradiogramm als Benzo[a]pyren-DNA-Addukt im Vergleich mit den nach Inkuba-

## 38 Dieselmotor-Emissionen

tion der DNA von menschlicher Lymphozyten mit Benzo[*a*]pyren erhaltenen Addukte identifiziert werden (Gallagher et al. 1993).

Lymphozytenkulturen von 4 Probanden (Nichtraucher) wurden 16, 48 und 160 Minuten lang gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert. In den Lymphozyten von zwei Probanden war nach 160 Minuten die SCE-Rate signifikant erhöht (Tucker et al. 1986)

## Kanzerogenität

### Inhalationsversuche mit der Ratte

Seit 1986 erschienen die Ergebnisse einer Reihe von Inhalationsstudien mit Ratten, Mäusen, Hamstern und Affen. Eine kanzerogene Wirkung von Dieselmotor-Emissionen konnte aber bislang nur bei Ratten nachgewiesen werden. Tabelle 8 zeigt eine Übersicht über die Expositionsbedingungen und Ergebnisse der Studien mit Ratten. Bei dieser Spezies trat bei Expositionszeiten von mindestens 24 Monaten ab einer Partikelkonzentration von ca. 2 mg/m<sup>3</sup> eine signifikant erhöhte Inzidenz an Lungentumoren auf. Als häufigste Tumortypen wurden Adenome, Plattenepitheltumoren und Adenokarzinome genannt (Brightwell et al. 1986, 1989; Heinrich et al. 1986, 1995; Ishinishi et al. 1986, 1988), als weitere Tumorform traten Plattenepithelkarzinome (Mauderly et al. 1987; Nikula et al. 1994, 1995) auf.

In mehreren Studien konnte eine Konzentrationsabhängigkeit der Tumorzinidenzen mit der Lungenbelastung mit Dieselruß nachgewiesen werden (Brightwell et al. 1986, 1989; Heinrich et al. 1995; Mauderly et al. 1986, 1987; Nikula et al. 1994, 1995). Nur diese Studien werden im Folgenden ausführlicher berichtet.

Je 72 weibliche und männliche F344-Ratten wurden gegen 0; 0,7; 2,2 und 6,6 mg Dieselmotor-Emissionen (Ruß)/m<sup>3</sup> unter Verwendung eines 1,5-Liter-VW-Motors exponiert. Je 16 Tiere wurden über 6, 12, 18 und 24 Monate exponiert und dann getötet, die übrigen Tiere starben entweder während des Versuchs oder wurden nach der sechsmonatigen Nachbeobachtungszeit getötet. Für beide Geschlechter zusammen ergaben sich Inzidenzen primärer Lungentumoren von 1,4; 0,7; 9,9 bzw. 38,5%. Die Tumorzinidenzen der weiblichen Ratten waren konzentrationsabhängig höher als die bei den männlichen Ratten. Sie betrugen 1, 0, 15 und 54% bzw. 2, 1, 4, und 23%. Die Tumordaten schließen Tiere mit ein, die nach 6, 12, 18 oder 24 Monaten getötet wurden. Sie geben daher die Inzidenzen, die beim Überleben aller Tiere bis zum natürlichen Tod aufgetreten wären, nicht korrekt wieder. Wenn man nur die Tiere des letzten Intervalls auswertet, ergeben sich für die weiblichen Tiere der höchsten Konzentrationsgruppe Tumorzinidenzen von 96% (24/25), von denen 76% (19/25) als maligne eingestuft wurden, und für die männlichen derselben Gruppe insgesamt 44% (12/27), von denen 37% (10/27) maligne waren. Dabei traten auch in dieser Studie bei mehreren Tieren Tumoren unterschiedlicher Arten auf. Als nachgewiesene Tumorarten wurden 40 Adenome, 35 Plattenepithelkarzinome, 19 Adenokarzinome, 9 Adenome bzw. Adenokarzinome (keine eindeutige Zuordnung möglich) und ein Mesotheliom genannt (Brightwell et al. 1986, 1989).

Weibliche Wistar-Ratten wurden gegen Dieselmotor-Emissionen in der Verdünnung von ca. 1 : 17 (4,2 mg Ruß/m<sup>3</sup>) oder gegen die partikelfreie Gasphase in gleicher Verdünnung exponiert. Zur Abgaserzeugung wurde ein 1,6-Liter-Motor eingesetzt. Weder bei den Tieren der Kontrollgruppe, noch bei denen, die gegen die Gasphase exponiert

Tab. 8. Kanzerogenitätsstudien mit Dieselmotoremissionen an der Ratte

Autor:	Brightwell et al. 1986, 1989			
Stoff:	Dieselmotoremissionen			
Spezies:	männliche und weibliche F344 Ratten			
Applikation:	inhalativ			
Konzentration:	je 140–142 ♂, ♀: Reinluft; je 72 ♂, ♀: 0,7; 2,2; 6,6 mg Ruß /m <sup>3</sup>			
Dauer:	16 h/d, 5 d/w, 24 Mo, 6 Mo Nachbeobachtungszeit, Kontrollen 30 Mo			
Toxizität:	siehe Text, k. A. zu überlebenden Tieren			
Tumoren:				
	Expositionskonzentration (mg/m <sup>3</sup> )			
	0	0,7	2,2	6,6
primäre Lungentumoren	♂ 3/140 (2%)	1/72 (1%)	3/72 (4%)	16/71 (23%) <sup>1)</sup>
	♀ 1/142 (1%)	0/72	11/72 (15%) <sup>1)</sup>	39/72 (54%) <sup>1)</sup>
Autor:	Heinrich et al. 1986			
Stoff:	Dieselmotoremissionen			
Spezies:	weibliche Wistar-Ratten			
Applikation:	inhalativ			
Konzentration:	96 ♀: Reinluft; 92 ♀: Gasphase; 95 ♀: 4,2 mg/m <sup>3</sup> (Partikelkonzentration des Gesamtabgases)			
Dauer:	19 h/d, 5 d/w, 35 Mo			
Toxizität:	siehe Tab. 7			
Tumoren:				
	Expositionskonzentration (mg/m <sup>3</sup> )			
	0	Gasphase	4,2	
überlebende Tiere (24 Mo)	54%	58%	60%	
bronchio-alveoläre Adenome	0/96 (0%)	0/92 (0%)	8/95 (8%) <sup>1)</sup>	
Plattenepitheltumoren	0/96 (0%)	0/92 (0%)	9/95 (9%) <sup>1)</sup>	
Autor:	Heinrich et al. 1995			
Stoff:	Dieselmotoremissionen			
Spezies:	weibliche Wistar-Ratten			
Applikation:	inhalativ			
Konzentration:	220 Tiere: Reinluft; 198 Tiere: 0,8 mg/m <sup>3</sup> ; 200 Tiere: 2,5 mg/m <sup>3</sup> ; 100 Tiere: 7,0 mg/m <sup>3</sup> (Partikelkonzentration des Gesamtabgases)			
Dauer:	18 h/d, 5 d/w, 24 Mo, 6 Mo nachbeobachtet			
Toxizität:	siehe Text			

## 40 Dieselmotor-Emissionen

Tab. 8. Fortsetzung

Tumoren:					
	Expositions-konzentration (mg/m <sup>3</sup> )				
	0	0,8	2,5	7,0	
überlebende Tiere (24 Mo)	42%	45%	52%	47%	
primäre Lungentumoren	1/220 (0,5%)	0/198 (0%)	11/200 (5,5%) <sup>1)</sup>	22/100 (22%) <sup>1)</sup>	
Autor:	Ishinishi et al. 1986				
Stoff:	Dieselmotoremissionen				
Spezies:	je 64 männliche und 59 weibliche Wistar-Ratten				
Applikation:	inhalativ				
Konzentration:	<b>1,8-l-Motor:</b> Reinluft; 0,1; 0,4; 1,0 oder 2,0 mg/m <sup>3</sup> <b>11-l-Motor:</b> Reinluft; 0,4; 1,0; 2,0 oder 4,0 mg/m <sup>3</sup>				
Dauer:	16 h/d, 6 d/w, 30 Mo				
Toxizität:	siehe Text				
Tumoren:					
	Expositions-konzentration (mg/m <sup>3</sup> )				
DME eines 1,8-l-Motor	0	0,1	0,4	1,0	2,0
überlebende Tiere (24 Mo)	♂	80%	91%	77%	88%
	♀	76%	86%	76%	76%
Lungenadenome	♂	0/64	0/64	1/64 (2%)	0/64
	♀	1/59 (2%)	1/59 (2%)	0/61	0/59
Lungenkarzinome	♂	2/64 (3%)	1/64 (2%)	0/64	3/64 (5%)
	♀	1/59 (2%)	1/59 (2%)	0/61	2/59 (3%)
	Expositions-konzentration (mg/m <sup>3</sup> )				
DME eines 11-l-Motor	0,4	1	2	4	
überlebende Tiere (24 Mo)	♂	80%	81%	81%	84%
	♀	76%	76%	85%	80%
Lungenadenome	♂	0/64	0/64	0/64	0/64
	♀	0/59	0/59	0/61	0/59
Lungenkarzinome	♂	0/64	1/64 (2%)	0/64	3/64 (5%)
	♀	1/59 (2%)	0/59	0/61	1/59 (2%)
Autor:	Mauderly et al. 1986				
Stoff:	Dieselmotoremissionen				
Spezies:	männliche und weibliche F344-Ratten				
Applikation:	inhalativ				
Konzentration:	141: Reinluft; 138: 0,35 mg/m <sup>3</sup> ; 131: 3,5 mg/m <sup>3</sup> ; 143: 7,0 mg/m <sup>3</sup>				
Dauer:	7 h/d, 5 d/w, 30 Mo				
Toxizität:	Überlebensdauer unbeeinflusst, siehe Text				



Tab. 8. Fortsetzung

Tumoren:	Expositionskonzentration (mg/m <sup>3</sup> )			
	0	0,35	3,5	7
epitheliale Zysten	0%	0%	0%	5,6% <sup>1)</sup>
Lungenadenome	0%	0%	3,8% <sup>1)</sup>	0,7%
Adenokarzinome	1,4%	0,7%	0,8%	9,8% <sup>1)</sup>
alle Tumoren	1,4%	0,7%	4,6%	16,1% <sup>1)</sup>
Autor:	Mauderly et al. 1987			
Stoff:	Dieselmotoremissionen			
Spezies:	männliche und weibliche F344-Ratten			
Applikation:	inhalativ			
Konzentration:	230: Reinluft; 223: 0,35 mg/m <sup>3</sup> ; 221: 3,5 mg/m <sup>3</sup> ; 227: 7,0 mg/m <sup>3</sup>			
Dauer:	7 h/d, 5 d/w, 30 Mo			
Toxizität:	siehe Text, keine signifikante Änderung der Überlebensdauer			
Tumoren:	Expositionskonzentration (mg/m <sup>3</sup> )			
	0	0,35	3,5	7,0
epitheliale Zysten	0%	0%	2/221 (0,9%)	11/227 (4,9%) <sup>1)</sup>
Lungenadenome	0%	0%	5/221 (2,3%) <sup>1)</sup>	1/227 (0,4%)
Adenokarzinome + Plattenepithelkarzinome	2/230 (0,9%)	3/223 (1,3%)	1/221 (0,5%)	17/227 (7,5%) <sup>1)</sup>
alle Tumoren	0,9%	1,3%	3,6% <sup>1)</sup>	12,8% <sup>1)</sup>
Autor:	Kawabata et al. 1993			
Stoff:	Dieselmotoremissionen			
Spezies:	42–49 weibliche F344-Ratten			
Applikation:	inhalativ			
Konzentration:	4,7 mg/m <sup>3</sup>			
Dauer:	15 h/d, 3 d/w, 6, 12 oder 24 Mo, 6 Mo nachbeobachtet			
Toxizität:	k. A. zur Überlebensdauer			
Tumoren:	Expositionskonzentration (mg/m <sup>3</sup> )			
	0	4,7 (6 Mo)	4,7 (12 Mo)	4,7 (24 Mo)
Lungenadenome + Adenokarzinome	5/48 (10%)	1/45 (2%)	8/42 (19%)	6/49 (12%)

## 42 Dieselmotor-Emissionen

Tab. 8. Fortsetzung

Autor:	Nikula et al. 1994, 1995			
Stoff:	Dieselmotoremissionen			
Spezies:	je 105–109; männliche und weibliche F344-Ratten			
Applikation:	inhalativ			
Konzentration:	0; 2,5 oder 6,5 mg/m <sup>3</sup>			
Dauer:	16 h/d, 5 d/w, 24 Mo			
Toxizität:	siehe Tab.7			
Tumoren:				
		Expositions-konzentration (mg/m <sup>3</sup> )		
		0	2,5	6,5
überlebende Tiere (23 Mo)	♂	13,8%	14,4%	5,8%
	♀	35,6%	30,9%	26,7%
Lungenadenome	♂	1/109	2/105	47/106 <sup>1)</sup>
	♀	0/105	5/105	19/106 <sup>1)</sup>
Adenokarzinome	♂	1/109	1/105	3/106
	♀	0/105	3/105	19/106 <sup>1)</sup>
Plattenepithel- Karzinome	♂	1/109	2/105	2/106
	♀	0/105	1/105	1/106
Autor:	Iwai et al. 1986			
Stoff:	Dieselmotoremissionen			
Spezies:	je 16–22; weibliche F344-Ratten			
Applikation:	inhalativ			
Konzentration:	0, Gasphase, 4,9 mg/m <sup>3</sup>			
Dauer:	8 h/d, 7 d/w, 24 Mo			
Toxizität:	siehe Tab. 7, k. A. zur Überlebensdauer			
Tumoren:				
		Expositions-konzentration (mg/m <sup>3</sup> )		
		0	Gasphase	4,9
Lungentumoren (Adenome und Adenokarzinome)		1/22 (4,5%)	0/16	8/19 (42%) <sup>1)</sup>
Lymphome der Milz		2/22 (9%)	4/16 (25%)	4/19 (21%)

Tab. 8. Fortsetzung

Autor:	Iwai et al. 1997				
Stoff:	Dieselmotoremissionen				
Spezies:	je 19–168 weibliche F344-Ratten				
Applikation:	inhalativ				
Konzentration:	1. Studie: 9,4 mg/m <sup>3</sup> , 2. Studie: 3,2 mg/m <sup>3</sup> , 3. Studie: 5,1 mg/m <sup>3</sup>				
Dauer:	1. Studie: 8 h/d, 7 d/w, 24 Mo, nachbeobachtet bis 30. Mo 2. Studie: 8 h/d, 6 d/w, 24 Mo, nachbeobachtet bis 30. Mo 3. Studie: 18 h/d, 3 d/w, 24 Mo, nachbeobachtet bis 30. Mo				
Toxizität:	siehe Tab. 7, k. A. zur Überlebensdauer				
Tumoren:					
	Expositionskonzentration (mg/m <sup>3</sup> )				
	0	9,4	3,2	5,1	Gasphase
Lungentumoren	5/121 (4%)	8/19 (42%) <sup>1)</sup>	5/43 (12%)	40/96 (42%) <sup>1)</sup>	4/108 (4%)
Autor:	Iwai et al. 2000				
Stoff:	Dieselmotoremissionen				
Spezies:	je 48–50; weibliche F344-Ratten				
Applikation:	inhalativ				
Konzentration:	0; 3,5 mg/m <sup>3</sup>				
Dauer:	17 h/d, 3 d/w; 3, 6, 9 oder 12 Mo; nachbeobachtet bis 30. Mo				
Toxizität:	siehe Tab. 7				
Tumoren:					
	Expositionsdauer (Monate)				
	0	3	6	9	12
überlebende Tiere (> 18 Mo.)	48/50	48/48	43/48	47/48	44/48
Lungentumoren	1/48 (2%)	0/48 (0%)	6/43 (14%) <sup>1)</sup>	19/47 (40%) <sup>1)</sup>	10/44 (23%) <sup>1)</sup>

<sup>1)</sup> p<0,05

waren, traten Lungentumoren auf. Von den gegen Gesamtabgas exponierten Ratten entwickelten 17/95 Tieren Lungentumoren, von denen acht als bronchio-alveoläre Adenome und neun als Plattenepitheltumoren klassifiziert wurden; von letzteren wurden acht als gutartige keratinisierende Zysten eingestuft und einer als Plattenepithelkarzinom (Heinrich et al. 1986).

In einer weiteren Studie mit vergleichbarer Abgaserzeugung wie in der Studie von Heinrich et al. 1986 traten bei weiblichen Wistar-Ratten in der niedrigen Konzentrationsgruppe von 0,8 mg/m<sup>3</sup> keine Lungentumoren auf. Bei den Tieren der mittleren Konzentrationsgruppe (2,5 mg/m<sup>3</sup>) wurden ein bronchio-alveoläres Papillom, zwei Adenome, ein Adenokarzinom und sieben gutartige Plattenepitheltumoren gefunden.

#### 44 Dieselmotor-Emissionen

In der höchsten Konzentrationsgruppe entwickelten 22 Tiere Lungentumoren, wobei bei einigen Tieren verschiedene Tumorarten auftraten: Es wurden vier Adenome, fünf Adenokarzinome, zwei Plattenepithelkarzinome und 14 zystisch keratinisierende Plattenepitheltumore nachgewiesen (Heinrich et al. 1995).

Männliche und weibliche Wistar-Ratten wurden gegen Dieselmotor-Emissionen eines 1,8-Liter-Light-Duty(LD)-Motors mit Partikelkonzentrationen von 0,1; 0,4; 1,0 oder 2,0 mg/m<sup>3</sup> oder gegen Dieselmotor-Emissionen eines 11-Liter-Heavy-Duty(HD)-Motors mit 0,4; 1,0; 2,0 oder 4,0 mg Ruß/m<sup>3</sup> exponiert. Die Tumorzinidenzen waren bei den Tieren in den LD-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht signifikant erhöht. Bei den Tieren der HD-Gruppen traten keine Lungenadenome auf, jedoch waren die Inzidenzen für Lungenkarzinome bei 4 mg/m<sup>3</sup> bei den weiblichen Tieren erhöht, bei den männlichen Tieren signifikant. Als Tumortypen wurden Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome entsprechend japanischer Definitionen bestimmt. Der Publikation sind nur Angaben zu der Zahl der Adenome und Karzinome tragenden Tieren zu entnehmen (Ishinishi et al. 1986, 1988).

Die kanzerogene Wirkung von Dieselmotor-Emissionen bei männlichen und weiblichen F344-Ratten, die gegen Dieselmotor-Emissionen exponiert waren, wurde in zwei weiteren Studien bestätigt. Zur Abgaserzeugung diente ein 5,7-Liter-V-8-Motor. Die Gesamtumorzinidenz war bei der mittleren und der hohen Konzentrationsgruppe gegenüber den Werten der Kontrollen und der niedrigen Konzentrationsgruppe signifikant erhöht. Als Tumortypen wurden in der Kontrollgruppe bei zwei Tieren (0,9%) und bei 0,35 mg/m<sup>3</sup> bei drei Tieren (1,3 %) Adenokarzinome und Plattenepithelkarzinome gefunden. In der mittleren Konzentrationsgruppe (3,5 mg/m<sup>3</sup>) wurden bei fünf Ratten (2,3%) Adenome, bei einer Ratte (0,5%) ein Adenokarzinom und ein Plattenepithelkarzinom und bei zwei Tieren (0,9%) epitheliale Zysten gefunden. In der hohen Konzentrationsgruppe (7 mg/m<sup>3</sup>) traten ein Adenom (0,4%), 17 Adenokarzinome und ein Plattenepithelkarzinom (7,5%) sowie 11 epitheliale Zysten (4,9%) auf. Eine Metastasierung in die Lymphknoten oder in andere Organe erfolgte nicht (Mauderly et al. 1987). Bei männlichen und bei weiblichen F344-Ratten wurde nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von 0; 2,5 oder 6,5 mg/m<sup>3</sup> eine konzentrationsabhängige Zunahme an Lungenadenomen und Adenokarzinomen beobachtet. Die erhöhten Inzidenzen für Lungenadenome waren bei der hohen Konzentration bei beiden Geschlechtern signifikant erhöht, für Adenokarzinome nur bei den weiblichen Tieren. Eine Zunahme an Plattenepithelkarzinomen trat nicht auf. Am Ende der Expositionsperiode betrug die Lungenbelastung der weiblichen Tiere ca. 37 bzw. 81 mg Ruß, die der männlichen Tiere ca. 45 bzw. 90 mg in den jeweiligen Konzentrationsgruppen (Nikula et al. 1994, 1995).

Im Februar 1995 diskutierten 11 internationale Lungenpathologen in einem von der DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) veranstalteten Workshop die Beschaffenheit und Klassifizierung von zystisch keratinisierenden Läsionen anhand von Proben aus 13 verschiedenen Studien mit 11 verschiedenen Komponenten (Boorman et al. 1996). Gemeinsam untersucht und bewertet wurden 61 Präparate von 56 Ratten, die ca. 100 keratinisierende Läsionen aufwiesen. Man war sich überwiegend einig, dass das Spektrum der zystisch keratinisierende Läsionen eine Familie von Veränderungen repräsentiert, die viele morphologische Ähnlichkeiten aufweist. Diese Veränderungen treten generell mit geringer Inzidenz (max. 20%), erst nach einer Expositionsdauer von mehr als 20 Monaten, in den höchsten Expositionskonzentrationen und meistens

bei den weiblichen Tieren auf. Im Verlauf der gemeinsamen Beurteilung zeigte sich, dass es sich um verwandte morphologische Veränderungen handelte, die von einer Plattenepithelmetaplasie bis zu einem invasiven Plattenepithelkarzinom variierten. Das gemeinsame Merkmal war die Neigung, große Keratin enthaltende Zysten zu bilden. Für die folgenden Varianten wurden die diagnostischen Kriterien beschrieben und eine einheitliche Terminologie vorgeschlagen: pulmonale Plattenepithelmetaplasie, pulmonale Keratinzysten, pulmonale zystisch keratinisierende Epitheliome, pulmonale Plattenepithelkarzinome (Boorman et al. 1996). Trotz dieser gemeinsamen Definitionen bestehen nach wie vor Unsicherheit und große individuelle Unterschiede vor allem bei der Einstufung von Veränderungen, die als pulmonale Keratinzysten (gutartig) oder pulmonale zystisch keratinisierende Epitheliome (maligne) beschrieben werden. Entsprechend vorsichtig müssen jene Veränderungen beurteilt werden, die vor dem Erscheinen dieser einvernehmlichen Klassifizierung beschrieben worden sind.

### Intratracheale Instillation

Nach intratrachealer Instillation von Dieselruß wurden bei weiblichen Ratten in mehreren Studien signifikant erhöhte Lungentumorinzidenzen nachgewiesen (Dasenbrock et al. 1996; Iwai et al. 1997; Pott et al. 1994). Aufgrund der unphysiologischen Applikationsform werden diese Studien nicht ausführlicher beschrieben, bestätigen aber zusätzlich die kanzerogene Wirkung von Dieselmotor-Emissionen bei der Ratte.

### Inhalationsversuche mit anderen Spezies

Eine Elterngeneration männlicher und weiblicher **Sencar-Mäuse** wurde an acht Stunden pro Tag und sieben Tagen pro Woche gegen Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von  $6 \text{ mg/m}^3$  bis zur Verpaarung (5–10 Wochen), Geburt der Jungen und Entwöhnung exponiert. Bei den Jungen wurde von der 12. Lebenswoche an die Konzentration auf  $12 \text{ mg Ruß/m}^3$  erhöht und die Exposition bis zum Alter von 15 Monaten fortgeführt. Durch die Exposition erhöhte sich die Lungenadenominzidenz bei den weiblichen Tieren von 7,2% auf 16,3%, bei den männlichen von 3,8% auf 5,9%. Der summarische Anstieg bei beiden Geschlechtern zusammen war signifikant. Die Inzidenz der Karzinome in der Lunge war durch die Exposition nicht verändert. Unter ähnlichen Bedingungen ( $6$  bzw.  $12 \text{ mg Ruß/m}^3$ ) entwickelten 24 Monate lang exponierte **Katzen** keine Lungentumoren (Pepelko und Peirano 1983).

In einer Studie wurden neben Ratten auch 69–102 neugeborene männliche und weibliche **ICR- und C57Bl-Mäuse** exponiert (Takemoto et al. 1986). Die Expositionsbedingungen entsprachen denen der Ratten (siehe Tabelle 8), jedoch wurde bei den Mäusen innerhalb von 24 Stunden nach der Geburt mit der Exposition begonnen und diese bis zu 28 Monate lang durchgeführt. Als Kontrolle dienten in Reinluft gehaltene Tiere. Histologisch untersucht wurden die in den Zeitabschnitten von 3–6, 7–12, 13–18 und 19–28 Monaten gestorbenen bzw. getöteten Tiere. Bei den ICR-Mäusen wurden die ersten Tumoren in beiden Gruppen nach Ablauf von 12 Monaten gefunden. Am Versuchsende hatten 8/102 (7,8 %) der exponierten männlichen und 6/72 (8,3%) der exponierten weiblichen Tiere Lungentumoren gegenüber 3/72 (4,2%) bzw. 4/69 (5,8%) der Kontrollen. Bei den Kontrollen traten insgesamt nur sechs Adenome und ein Adenokarzinom auf, bei den exponierten Tieren zehn Adenome und vier Adenokarzinome. Signifikante Unterschiede der Tumorinzidenzen zwischen den exponierten Tieren und

den Kontrolltieren oder zwischen den Geschlechtern konnten nicht nachgewiesen werden. Bei den C57Bl-Mäusen hatte nach dem Versuchsende nur ein männliches Tier von 34 Kontrolltieren ein Adenom entwickelt, bei den exponierten Tieren waren die Tumorzinzenzen (9/126 männliche Tiere bzw. 8/100 weiblichen Tiere) erhöht, aber nicht signifikant. Es wurden 12 Adenome und fünf Adenokarzinome nachgewiesen.

Je 96 weibliche **NMRI-Mäuse** und weibliche Syrische **Goldhamster** wurden lebenslang an 19 Stunden pro Tag, 5 Tagen pro Woche gegen  $4,2 \text{ mg/m}^3$  Dieselmotor-Emissionen von einem 1,6-Liter-Motor und gegen die partikelfreie Gasphase der Emissionen exponiert. Nach 24 Monate langer Exposition lag die Mortalitätsrate der Mäuse bei 63–95% und die der Hamster bei 67–100% (weitere Daten zur Toxizität siehe Tabelle 7). Nach Versuchsende lag die Tumorzinzenzen bei den unbehandelten Mäusen bei 13%, die der exponierten Tiere bei 31% (Gasphase) bzw. 32% (Dieselmotor-Emissionen). Differenziert betrachtet war die Inzidenz der Adenome gegenüber den Kontrolltieren unverändert, während die Inzidenz der Adenokarzinome sowohl durch Dieselmotor-Emissionen als auch durch die Gasphase allein signifikant erhöht wurde. Die Spontaninzidenzen der Adenokarzinome bei den Kontrolltieren war 2,4%. Bei den exponierten Tieren betrug die Tumorzinzenzen 19% bei der Gasphase und 17% bei Dieselmotor-Emissionen. Bei den Hamstern traten keine Lungentumoren auf (Heinrich et al. 1986). In einer früheren Studie mit **Syrischen Goldhamstern** (Heinrich et al. 1982) waren bei dieser Spezies ebenfalls keine Lungentumoren aufgetreten.

In einer weiteren Studie wurden weibliche **NMRI-** und **C57BL-Mäuse** (40–120 pro Gruppe) gegen Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von  $7,5 \text{ mg/m}^3$ ,  $4,5 \text{ mg/m}^3$  oder Gasphase in entsprechender Verdünnung exponiert. Gleich große Kontrollgruppen wurden in Reinluft gehalten (weitere Details siehe Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“). Die C57Bl-Mäuse wurden 24 Monate lang exponiert und noch weitere sechs Monate lang in Reinluft nachbeobachtet. Die Lungentumorzinzenzen der NMRI-Mäuse, die gegen  $7,5 \text{ mg Ruß/m}^3$  exponiert waren, unterschied sich mit 32,1% nicht von der der Kontrolltiere mit 30,0%. Als Tumorzinzenzen wurden Adenome (Dieselmotor-Emissionen: 21,8%, Kontrolltiere: 25%) und Adenokarzinome identifiziert (Dieselmotor-Emissionen: 15,4%, Kontrolltiere: 15,4%). Die Lungentumorzinzenzen der gegen  $4,5 \text{ mg Ruß/m}^3$  oder Gasphase exponierten NMRI-Mäuse waren mit 23% bzw. 46,7% gegenüber 30,0% bei den Kontrolltieren nicht statistisch signifikant erhöht. Die Anteile an Adenomen/Karzinomen lagen bei 18,3%/5% (Gesamtabgas), 31,7%/15% (Gasphase) bzw. 25,0%/8,0% (Reinluft). Auch bei den C57BL-Mäusen konnte kein expositionsbedingter Anstieg der Lungentumorzinzenzen nachgewiesen werden. Die Tumorzinzenzen waren 8,5% (Gesamtabgas), 3,5% (Gasphase) bzw. 5,1% (Reinluft) (Heinrich et al. 1995).

Auch in einer weiteren Studie konnte keine kanzerogene Wirkung bei Mäusen nachgewiesen werden. Neben den o. a. Ratten (Mauderly et al. 1986, 1987) wurden auch männliche und weibliche **CD-1-Mäuse** an sieben Stunden pro Tag, sieben Tagen pro Woche, bis zu 24 Monate lang exponiert. Eine expositionsbedingte Erhöhung der Lungentumorzinzenzen trat dabei nicht auf (Mauderly et al. 1996).

Die Effekte von inhalierten Dieselmotor-Emissionen auf männliche und weibliche **Syrische Goldhamster** wurden mit den gleichen Expositionsbedingungen wie bei Ratten (s. o.; 0,7; 2,2 oder  $6,6 \text{ mg/m}^3$ , 16 Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, 24 Monate lang) untersucht. Auch in dieser Studie traten beim Hamster keine erhöhten Lungentumorzinzenzen auf (Brightwell et al. 1986, 1989).

15 **Cynomolgus-Affen** wurden gegen Dieselmotor-Emissionen mit einem Rußgehalt von  $2 \text{ mg/m}^3$  an sieben Stunden pro Tag, fünf Tagen pro Woche, 24 Monate lang exponiert. Kontrolltiere wurden in Reinluft gehalten. Keiner der Affen entwickelte präneoplastische oder neoplastische Veränderungen in der Lunge (Lewis et al. 1986).

### Zusammenfassung

Eine kanzerogene Wirkung von Dieselmotor-Emissionen konnte bisher nur bei Ratten nachgewiesen werden. In einer Studie mit Dieselmotor-Emissionen, bei der ein sehr hoher Rußgehalt verwendet wurde, reagierten Sencar-Mäuse mit leicht erhöhter Tumorzinzidenz, allerdings nur die weiblichen Tiere (Pepelko und Peirano 1983). Keine erhöhten Tumorzinzidenzen wurden bei neugeborenen ICR- und C57Bl/N-Mäusen nach Inhalation von Dieselmotor-Emissionen mit  $2\text{--}4 \text{ mg/m}^3$  Rußgehalt gefunden (Takemoto et al. 1986). Bei der NMRI-Maus konnte ein signifikanter Anstieg der Lungentumorzinzidenzen nach Inhalation von Dieselmotor-Emissionen mit  $4 \text{ mg/m}^3$  Rußgehalt nachgewiesen werden (Heinrich et al. 1986). Dieses Ergebnis konnte aber in einer Nachfolgestudie mit ähnlichen Expositionsbedingungen weder für die NMRI- noch die C57Bl/6N-Maus bestätigt werden (Heinrich et al. 1995). Auch bei der CD-1-Maus wurden nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen keine erhöhten Lungentumorzinzidenzen gefunden (Mauderly et al. 1996). Bei Syrischen Goldhamstern (Brightwell et al. 1986, 1989; Heinrich et al. 1982, 1986), Katzen (Pepelko und Peirano 1983) und Affen (Lewis et al. 1986) traten ebenfalls keine Lungentumoren auf.

### Bewertung

Die seit der Begründung „Dieselmotor-Emissionen“ (1987) veröffentlichten tierexperimentellen Studien bestätigen die kanzerogene Wirkung bei der Ratte nach Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen. Bei Maus, Hamster, Katze und Affe konnte kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko festgestellt werden.

Die epidemiologischen Studien zeigen mehrheitlich ein erhöhtes relatives Lungenkrebsrisiko bei Berufen mit einer Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen. Das Problem liegt im fehlenden Nachweis einer Dosis-Wirkungsbeziehung. In den meisten Studien liegen keine Angaben zur Höhe der Exposition vor. So können in der umfangreichen Studie von Garshick et al. (2006) von einem Großteil der Exponierten keine Expositionsdaten bestimmt werden. Als Surrogat wird häufig die Expositionsdauer verwendet. Erschwerend kommt hinzu, dass der Begriff „Dieselmotor-Emission“ nicht eindeutig ist. Die Emission ist von der Technologie des Dieselmotors abhängig. Die alten Dieselmotoren werden sukzessiv durch Motoren der neuen Technologie ersetzt. Es liegt zu Zeit eine Mischung von beiden Technologien vor. Das Verhältnis wird sich im Laufe der Jahre verändern. Die epidemiologischen Studien stammen aus der Zeit vor der Änderung der Technologie. Zu den Auswirkungen der neuen Motoren liegen auf Grund der kurzen Latenzzeit noch keine Daten vor. Eine eindeutige Expositions-Wirkungsbeziehung konnte selbst in einigen gut dokumentierten Fall-Kontrollstudien nicht nachgewiesen werden. Statistisch signifikant war die Zunahme des relativen Lungenkrebsrisikos jeweils nur in der Berufsgruppe, die am längsten exponiert war (Gustavsson et al. 2000; Jöckel et al. 1998; Steenland et al. 1990, 1998). Aus den Kohortenstudien ist eine Aussage zur Expositions-Wirkungsbeziehung nicht möglich.

## 48 Dieselmotor-Emissionen

Die Datenlage reicht daher nicht aus, Dieselmotor-Emissionen in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1 einzustufen, sie verbleiben in Kanzerogenitäts-Kategorie 2.

Aus epidemiologischen Studien liegen Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen der Exposition gegen Dieselmotor-Emissionen und Asthma vor. Weiterhin ist ein adjuvanter Effekt von Dieselmotor-Emissionen bei Sensibilisierungsversuchen in verschiedenen Tiermodellen und beim Menschen belegt. Trotz dieser Assoziationen von Dieselmotor-Emissionen und Asthma wird von einer Markierung mit „Sa“ abgesehen, da Dieselmotor-Emissionen selbst kein Allergen darstellen.

## Literatur

- Ahlberg J, Ahlbom A, Lipping H, Norell S, Osterblom L (1981) Cancer in professional drivers. Problem-orientated-registry study. *Lakartidningen* 78: 1545–1546
- Andersen A, Barlow L, Engeland A, Kjaerheim K, Lynge E, Pukkala E (1999) Work-related cancer in the nordic countries. *Scand J Work Environ Health* 25, Suppl 2: 1–116
- Arbak P, Yavuz O, Bukan N, Balbay O, Ulger F, Annakkaya AN (2004) Serum oxidant and antioxidant levels in diesel exposed toll collectors. *J Occup Health* 46: 281–288
- Balarjan R, McDowall ME (1988) Professional drivers in London: a mortality study. *Br J Ind Med* 45: 483–486
- Barnhart MI, Chen S-T, Salley SO, Puro H (1981) Ultrastructure and morphometry of the alveolar lung of guinea pigs chronically exposed to diesel engine exhaust: six months' experience. *J Appl Toxicol* 1: 88–103
- Barnhart MI, Salley SO, Chen S-T, Puro H (1982) Morphometric ultrastructural analysis of alveolar lungs of guinea pigs chronically exposed by inhalation to diesel exhaust (DE). In: Lewtas J (Hrsg) *Toxicological effects of emissions from diesel engines*. Elsevier, New York, 183–200
- Bender AP, Parker DL, Johnson RA, Scharber WK, Williams AN, Marbury MC, Mandel JS (1989) Minnesota highway maintenance worker study: cancer mortality. *Am J Ind Med* 15: 545–556
- Benhamou S, Benhamou E, Flamant R (1988) Occupational risk factors of lung cancer in a French case-control study. *Br J Ind Med* 45: 231–233
- Bhatia R, Lopipero P, Smith AH (1998) Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 9: 84–91
- Boffetta P, Silverman DT (2001) A meta-analysis of bladder cancer and diesel exhaust exposure. *Epidemiology* 12: 125–130
- Boffetta P, Stellman SD, Garfinkel L (1988) Diesel exhaust exposure and mortality among males in the American Cancer Society prospective study. *Am J Ind Med* 14: 403–415
- Boffetta P, Harris RE, Wynder EL (1990) Case-control study on occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer risk. *Am J Ind Med* 17: 577–591
- Boffetta P, Dosemeci M, Gridley G, Bath H, Moradi T, Silverman D (2001) Occupational exposure to diesel engine emissions and risk of cancer in swedish men and women. *Cancer Causes Control* 12: 365–374
- Bonassi S, Merlo F, Pearce N, Puntoni R (1989) Bladder cancer and occupational exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons. *Int J Cancer* 44: 648–651
- Boorman GA, Brockmann M, Carlton WW, Davis JMG, Dungworth DL, Hahn FF, Mohr U, Richter-Reichhelm H-B, Turusov VS, Wagner BM (1996) Classification of cystic keratinizing squamous lesions of the rat lung: report of a workshop. *Toxicol Pathol* 24: 564–572
- Brightwell J, Fouillet X, Cassano-Zoppi A-L, Gatz R, Duchosal F (1986) Neoplastic and functional changes in rodents after chronic inhalation of engine exhaust emissions. In: Ishinishi N, Koizumi A, McClellan RO, Stöber W (Hrsg) *Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust*. Elsevier, Amsterdam, 471–485
- Brightwell J, Fouillet X, Cassano-Zoppi AL, Bernstein D, Crawley F, Duchosal F, Gatz R, Perczel S, Pfeifer H (1989) Tumours of the respiratory tract in rats and hamsters following chronic inhalation of engine exhaust emissions. *J Appl Toxicol* 9: 23–31



- Brüske-Hohlfeld I, Möhner M, Ahrens W, Pohlabein H, Heinrich J, Kreuzer M, Jöckel K-H, Wichmann HE (1999) Lung cancer risk in male workers occupationally exposed to diesel motor emissions in Germany. *Am J Ind Med* 36: 405–414
- Brüske-Hohlfeld I, Schaffrath RA, Wichmann HE (2000) Lungenkrebsrisiko durch berufliche Dieselsrußexposition – Ergebnisse einer verbesserten Expositionsquantifizierung. Abschlußbericht für die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Neuherberg, 1–27
- Brunekreef B, Janssen NA, de Hartog J, Harssema H, Knape M, van Vliet P (1997) Air pollution from truck traffic and lung function in children living near motorways. *Epidemiology* 8: 298–303
- Buiatti E, Kriebel D, Geddes M, Santucci M, Pucci N (1985) A case control study of lung cancer in Florence, Italy. Occupational risk factors. *J Epidemiol Comm Health* 39: 244–250
- Burns PB, Swanson GM (1991) The Occupational Cancer Incidence Surveillance Study (OCISS): risk of lung cancer by usual occupation and industry in the Detroit metropolitan area. *Am J Ind Med* 19: 655–671
- Castranova V, Bowman L, Reasor MJ, Lewis T, Tucker J, Miles PR (1985) The response of rat alveolar macrophages to chronic inhalation of coal dust and/or diesel exhaust. *Environ Res* 36: 405–419
- Ciccone G, Forastiere F, Agabiti N, Biggeri A, Bisanti L, Chellini E, Corbo G, Dell’Orco V, Dalmaso P, Volante TF, Galassi C, Piffer S, Renzoni E, Rusconi F, Sestini P, Viegi G (1998) Road traffic and adverse respiratory effects in children. SIDRIA Collaborative Group. *Occup Environ Med* 55: 771–778
- Claude JC, Frentzel-Beyme RR, Kunze E (1988) Occupation and risks of cancer of the lower urinary tract among men: a case-control study. *Int J Cancer* 41: 371–379
- Cordier S, Clavel J, Limasset JC, Boccon-Gibod L, Le Moual N, Mandereau L, Hemon D (1993) Occupational risks of bladder cancer in France: a multicentre case-control study. *Int J Epidemiol* 22: 403–411
- Coggon D, Pannett B, Acheson ED (1984) Use of job-exposure matrix in an occupational analysis of lung and bladder cancers on the basis of death certificates. *J Natl Cancer Inst* 72: 61–65
- Cohen AJ, Higgins MWP (1995) Health effects of diesel exhaust: epidemiology. In: Health Effects Institute (Hrsg) Diesel exhaust: a critical analysis of emissions, exposure, and health effects. A special report of the institute’s Diesel Working Group, Health Effects Institute, Cambridge, MA, USA
- Crump (2001) Modeling lung cancer risk from diesel exhaust: suitability of the railroad worker cohort for quantitative risk assessment. *Risk Anal* 21: 19–23
- Crump KS, Lambert T, Chen C (1991) Assessment of risk from exposure to diesel engine emissions. Report to U. S. Environmental Protection Agency. Contract 68-02-4601. Office of Health Assessment, US Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA
- Damber LA, Larsson LG (1985) Professional driving, smoking, and lung cancer: a case referent study. *Br J Ind Med* 42: 246–252
- Damber LA, Larsson LG (1987) Occupation and male lung cancer: a case control study in northern Sweden. *Br J Ind Med* 44: 446–453
- Dasenbrock C, Peters L, Creutzenberg O, Heinrich U (1996) The carcinogenic potency of carbon particles with and without PAH after repeated intratracheal administration in the rat. *Toxicol Lett* 88: 15–21
- Dawson S, Alexeeff (2001) Multi-stage model estimates of lung cancer risk from exposure to diesel exhaust, based on a U. S. railroad worker cohort. *Risk Anal* 21: 1–18
- Duhme H, Weiland SK, Keil U, Krämer B, Schmid M, Stender M, Chambless L (1996) The association between self-reported symptoms of asthma and allergic rhinitis and self-reported traffic density on street of residence in adolescents. *Epidemiology* 7: 578–582
- Edling C, Anjou CG, Axelson O, Kling H (1987) Mortality among personnel exposed to diesel exhaust. *Int Arch Occup Environ Health* 59: 559–565
- Emmelin A, Nystrom L, Wall S (1993) Diesel exhaust exposure and smoking: a case-referent study of lung cancer among Swedish dock workers. *Epidemiology* 4: 237–244
- Gallagher J, George M, Kohan M, Thompson C, Shank T, Lewtas J (1993) Detection and comparison of DNA adducts after in vitro and in vivo diesel emission exposures. *Environ Health Perspect* 99: 225–228
- Garshick E, Schenker MB, Munoz A, Segal M, Smith TJ, Woskie SR, Hammond SK, Speizer FE (1987) A case-control study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 135: 1242–1248

## 50 Dieselmotor-Emissionen

- Garshick E, Schenker MB, Munoz A, Segal M, Smith TJ, Woskie SR, Hammond SK, Speizer FE (1988) A retrospective cohort study of lung cancer and diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am Rev Respir Dis* 137: 820–825
- Garshick E, Laden F, Hart JE, Rosner B, Smith TJ, Dockery DW, Speizer FE (2004) Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *Environ Health Perspect* 112: 1539–1543
- Garshick E, Laden F, Hart JE, Smith TJ, Rosner B (2006) Smoking imputation and lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *Am J Ind Med* 49: 709–718
- Gubéran E, Usel M, Raymond I, Bolay J, Fioretta G, Puissant J (1992) Increased risk for lung cancer and for cancer of the gastrointestinal tract among Geneva professional drivers. *Br J Ind Med* 49: 337–344
- Gustafsson L, Wall S, Larsson LG, Skog B (1986) Mortality and cancer incidence among Swedish dock workers: a retrospective cohort study. *Scand J Work Environ Health* 12: 22–26
- Gustavsson P, Plato N, Lidstrom EB, Hogstedt C (1990) Lung cancer and exposure to diesel exhaust among bus garage workers. *Scand J Work Environ Health* 16: 348–354
- Gustavsson P, Jakobsson R, Nyberg F, Persgagen G, Järup L, Scheele P (2000) Occupational exposure and lung cancer risk: a population-based case referent study in Sweden. *Am J Epidemiol* 152: 32–40
- Hall NE, Wynder EL (1984) Diesel exhaust exposure and lung cancer: a case control study. *Environ Res* 34: 77–86
- Hammond SK, Smith TJ, Woskie SR, Leaderer BP, Bettinger N (1988) Markers of exposure to diesel exhaust and cigarette smoke in railroad workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 49: 516–522
- Hansen ES (1993) A follow-up study on the mortality of truck drivers. *Am J Ind Med* 23: 811–821
- Hart JE, Laden F, Schenker MB, Garshick E (2006) Chronic obstructive pulmonary disease mortality in diesel-exposed railroad workers. *Environ Health Perspect* 114: 1013–1017
- Hayes RB, Thomas T, Silverman DT, Vineis P, Blot WJ, Mason TJ, Pickle LW, Correa P, Fontham ET, Schoenberg JB (1989) Lung cancer in motor exhaust-related occupations. *Am J Ind Med* 16: 685–695
- HEI (Health Effects Institute) (1999) Diesel emissions and lung cancer: epidemiology and quantitative risk assessment. A special report of the institute's Diesel Epidemiology Expert Panel, Boston, MA, USA
- Heinrich U, Peters L, Funcke W, Pott F, Mohr U, Stöber W (1982) Investigation of toxic and carcinogenic effects of diesel exhaust in long-term inhalation exposure of rodents. In: Lewtas S (Hrsg) *Toxicological effects of emissions from diesel engines*. Elsevier, Amsterdam, 225–242
- Heinrich U, Muhle H, Takenaka S, Ernst H, Fuhst R, Mohr U, Pott F, Stöber W (1986) Chronic effects on the respiratory tract of hamsters, mice and rats after long-term inhalation of high concentrations of filtered and unfiltered diesel engine emissions. *J Appl Toxicol* 6: 383–395
- Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, Levsen K (1995) Chronic inhalation exposure of Wistar rats, and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black and titanium dioxide. *Inhalat Toxicol* 7: 533–556
- Hemminki K, Zhang LF, Krüger J, Autrup H, Törnqvist M, Norbeck H-E (1994 a) Exposure of bus and taxi drivers to urban air pollutants as measured by DNA and protein adducts. *Toxicol Lett* 72: 171–174
- Hemminki K, Söderling J, Ericson P, Norbeck H-E, Segerbäck D (1994 b) DNA adducts among personnel servicing and loading diesel vehicles. *Carcinogenesis* 15: 767–769
- Henderson RF, Pickrell JA, Jones RK (1988) Response of rodents to inhaled diluted diesel exhaust: biochemical and cytological changes in bronchoalveolar lavage fluid and in lung tissue. *Fundam Appl Toxicol* 11: 456–567
- Henderson RF, Driscoll KE, Harkema JR, Lindenschmidt RC, Chang I-Y, Maples KR, Barr EB (1995) A comparison of the inflammatory response of the lung to inhaled versus instilled particles in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 24: 183–197
- Hertz-Picciotto I (1995) Epidemiology and quantitative risk assessment: a bridge from science to policy. *Am J Public Health* 85: 484–491
- Hoar SK, Hoover R (1985) Truck driving and bladder cancer mortality in rural New England. *J Natl Cancer Inst* 74: 771–774

- Howe GR, Burch JD, Miller AB, Cook GM, Esteve J, Morrison B, Gordon P, Chambers LW, Fodor G, Winsor GM (1980) Tobacco use, occupation, coffee, various nutrients, and bladder cancer. *J Natl Cancer Inst* 64: 701–713
- Howe GR, Fraser D, Lindsay J, Presnal B, Yu SZ (1983) Cancer mortality (1965–77) in relation to diesel fume and coal exposure in a cohort of retired railway workers. *J Natl Cancer Inst* 70: 1015–1019
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1989) Diesel and gasoline engine exhaust and some nitroarenes. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 46, IARC, Lyon, FR, 1–458
- Ichinose T, Yajima M, Nagashima S, Takenoshita Y, Nagamachi M, Sagai (1997) Lung carcinogenesis and formation of 8-hydroxy-deoxyguanosine in mice by diesel exhaust particles. *Carcinogenesis* 18: 185–192
- Ichinose T, Takano H, Miyabara Y, Sagai M (1998) Long-term exposure to diesel exhaust enhances antigen-induced eosinophilic inflammation and epithelial damage in the murine airway. *Toxicol Sci* 44: 70–79
- Iscovich J, Castelletto R, Esteve J, Munoz N, Colanzi R, Coronel A, Deamezola I, Tassi V, Arslan A (1987) Tobacco smoking, occupational exposure and bladder cancer in Argentina. *Int J Cancer* 40: 734–740
- Ishihara Y, Kagawa J (2002) Dose-response assessment and effect of particles in guinea pigs exposed chronically to diesel exhaust: analysis of various biological markers in pulmonary alveolar lavage fluid and circulation blood. *Inhalat Toxicol* 14: 1049–1067
- Ishihara Y, Kagawa J (2003) Chronic diesel exhaust exposures of rats demonstrate concentration and time-dependent effects on pulmonary inflammation. *Inhalat Toxicol* 15: 473–492
- Ishinishi N, Kuwabara N, Nagase S, Suzuki T, Ishiwata S, Kohno T (1986) Long-term inhalation studies on effects of exhaust from heavy and light duty diesel engines on F344 rats. In: Ishinishi N, Koizumi A, McClellan RO, Stöber W (Hrsg) *Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust*. Elsevier, Amsterdam, 329–348
- Ishinishi N, Kuwabara N, Takaki Y, Nagase S, Suzuki T, Nakajima T, Maejima K, Kato A, Nakamura M (1988) Long-term inhalation experiments on diesel exhaust. In: Ishihara T (Hrsg) *Diesel exhaust and health risks. Final report of HERP studies*. Health Effects Research Program, Tsukuba, Japan, 15–84
- Iwai K, Udagawa T, Yamagishi M, Yamada H (1986) Long-term inhalation studies of diesel exhaust on F344 SFP rats. Incidence of lung cancer and lymphoma. In: Ishinishi N, Koizumi A, McClellan RO, Stöber W (Hrsg) *Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust*. Elsevier, Amsterdam, 349–360
- Iwai K, Higuchi K, Udagawa T, Ohtomo K, Kawabata Y (1997) Lung tumor induced by long-term inhalation or intratracheal instillation of diesel exhaust particles. *Exp Toxicol Pathol* 49: 393–401
- Iwai K, Shuichi A, Takahashi M, Möller L, Udagawa T, Mizuno S, Sugawara I (2000) Early oxidative DNA damages and late development of lung cancer in diesel exhaust-exposed rats. *Environ Res Sec A* 84: 255–264
- Iyer V, Harris RE, Wynder EL (1990) Diesel exhaust exposure and bladder cancer risk. *Eur J Epidemiol* 6: 49–54
- Jakobsson R, Gustavsson P, Lundberg I (1997) Increased risk of lung cancer among male professional drivers in urban but not rural areas of Sweden. *Occup Environ Med* 54: 189–193
- Jensen OM, Wahrendorf J, Knudsen JB, Sorensen BL (1987) The Copenhagen case-referent study on bladder cancer. Risks among drivers, painters and certain other occupations. *Scand J Work Environ Health* 13: 129–134
- Jöckel KH, Ahrens W, Jahn I, Pohlabeln H, Bolm-Audorff U (1998) Occupational risk factors for lung cancer: a case-control study in West-Germany. *Int J Epidemiol* 27: 549–560
- Kaplan I (1959) Relationship of noxious gases to carcinoma of the lung in railroadworkers. *J Am Med Assoc* 171: 2039–2043
- Kato A, Nagai A, Kagawa J (2000) Morphological changes in rat lung after long-term exposure to diesel emissions. *Inhalat Toxicol* 12: 469–490
- Kawabata Y, Iwai K, Udagawa T, Tukagoshi K, Higuchi K (1986) Effects of diesel soot on unscheduled DNA synthesis of tracheal epithelium and lung tumor formation. In: Ishinishi N, Koizumi A, McClellan RO, Stöber W (Hrsg) *Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust*. Elsevier, Amsterdam, 213–222

## 52 Dieselmotor-Emissionen

- Kawabata Y, Udagawa T, Higuchi K, Yamada H, Iwai K (1993) Early one year exposure to diesel engine exhaust causes lung cancer in rats. In: Mohr U, Dungworth DL, Mauderly JL, Oberdörster G (Hrsg) Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract. International Life Sciences Institutes Press, Washington, DC, USA, 429–431
- Kunitake EK, Shimamura H, Katayama K, Takemoto A, Yamamoto A, Hisanaga S, Ohyama S, Ishinishi N (1986) Studies concerning carcinogenesis of diesel particulate extracts following intratracheal instillation, subcutaneous injection, or skin application. In: Ishinishi N, Koizumi A, McClellan RO, Stöber W (Hrsg) Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust. Elsevier, Amsterdam, 235–252
- Kunze E, Chang-Claude J, Frentzel-Beyme R (1992) Life style and occupational risk factors for bladder cancer in Germany. A case-control study. *Cancer* 69: 1776–90
- Laden F, Hart JE, Eschenroeder A, Smith TJ, Garshick E (2006) Historical estimation of diesel exhaust exposure in a cohort study of U. S. railroad workers and lung cancer. *Cancer Causes Control* 17: 911–919
- Larkin EK, Smith TJ, Stayner L, Rosner B, Speizer FE, Garshick E (2000) Diesel exhaust exposure and lung cancer: adjustment for the effect of smoking in a retrospective cohort study. *Am J Ind Med* 38: 399–409
- Lerchen ML, Wiggins CL, Samet JM (1987) Lung cancer and occupation in New Mexico. *J Natl Cancer Inst* 79: 639–645
- Lewis TR, Green FHY, Moorman WJ, Burg JAR, Lynch DW (1986) A chronic inhalation toxicity study of diesel engine emissions and coal dust, alone and combined. In: Ishinishi N, Koizumi A, McClellan RO, Stöber W (Hrsg) Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust. Elsevier, Amsterdam, 361–380
- Lewis TR, Green FHY, Moorman WJ, Burg JAR, Lynch DW (1989) A chronic inhalation toxicity study of diesel engine emissions and coal dust, alone and combined. *J Am Coll Toxicol* 8: 345–375
- Lipsett M, Campleman S (1999) Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am J Public Health* 80: 1009–1017
- Loft S, Enghusen PH, Vistisen K, Knudsen LE (1999) Increased urinary excretion of 8-oxo-2'-desoxyguanosine, a biomarker of oxidative DNA damage, in urban bus drivers. *Mutat Res* 441: 11–19
- Magnani C, Pannet B, Winter PD, Coggon D (1988) Application of a job-exposure matrix to national mortality statistics for lung cancer. *Br J Ind Med* 45: 70–72
- Malker HSR, McLaughlin JK, Silverman DT, Ericsson JLE, Stone BJ, Weiner JA, Malker BK, Blot WJ (1987) Occupational risks for bladder cancer among men in Sweden. *Cancer Res* 47: 6763–6766
- Mauderly JL, Jones RK, McClellan RO, Henderson RF, Griffith WC (1986) Carcinogenicity of diesel exhaust inhaled chronically by rats. In: Ishinishi N, Koizumi A, McClellan RO, Stöber W (Hrsg) Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust. Elsevier, Amsterdam, 397–409
- Mauderly JL, Jones RK, Griffith WC, Henderson RF, McClellan RO (1987) Diesel exhaust is a pulmonary carcinogen in rats exposed chronically by inhalation. *Fundam Appl Toxicol* 9: 208–221
- Mauderly JL, Bice DE, Cheng YS, Gillett NA, Griffith WC, Henderson RF, Pickrell JA, Wolff RK (1990) Influence of preexisting pulmonary emphysema on susceptibility of rats to inhaled diesel exhaust. *Am Rev Respir Dis* 141: 1333–1341
- Mauderly JL, Banas DA, Griffith WC, Hahn FF, Henderson RF, McClellan RO (1996) Diesel exhaust is not a pulmonary carcinogen in CD-1 mice exposed under conditions carcinogenic to F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 30: 233–242
- Melikian AA, Malpure S, John A, Meng M, Schoket B, Mayer G, Vincze I, Kolozsi-Ringelmann A, Hecht SS (1999) Determination of hemoglobin and serum albumin adducts of benzo[a]pyrene by gas chromatography-mass spectrometry in humans and their relation to exposure and to other biological markers. *Polycyclic Aromat Compd* 17: 125–134
- Menck HR, Henderson BE (1976) Occupational differences in rates of lung cancer. *J Occup Med* 18: 797–801
- Milne KL, Sander DP, Everso RB, Brown SM (1983) Lung cancer and occupation in Alameda County: a death certificate case-control study. *Am J Ind Med* 4: 565–575
- Moorman WJ, Clark JC, Pepelko WE, Mattox J (1985) Pulmonary function responses in cats following long-term exposure to diesel exhaust. *J Appl Toxicol* 5: 301–305

- Muzyka V, Veimer S, Schmidt N (1998) On the carcinogenic risk evaluation of diesel exhaust: benzene in airborne particles and alterations of heme metabolism in lymphocytes as markers of exposure. *Sci Total Environ* 217: 103–111
- Muzyka V, Scheepers PTJ, Bogovski S, Lang I, Schmidt N, Ryazanov V, Veidebaum T (2004) Porphyrin metabolism in lymphocytes of miners exposed to diesel exhaust at oil shale mine. *Sci Total Environ* 322: 41–50
- Nielsen PS, Autrup H (1994) Diesel exhaust-related DNA adducts in garage workers. *Clin Chem* 40: 1456–1458
- Nielsen PS, Andreassen A, Farmer PB, Ovrebo S, Autrup H (1996) Biomonitoring of diesel exhaust-exposed workers. DNA and hemoglobin adducts and urinary 1-hydroxypyrene as markers of exposure. *Toxicol Lett* 86: 27–37
- Nightingale JA, Maggs R, Cullinan P, Donnelly LE, Rogers DF, Kinnersley R, Chung KF, Barnes PJ, Ashmore M, Newman-Taylor A (2000) Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates. *Am J Respir Crit Care Med* 162: 161–166
- Nikula KJ, Snipes MB, Barr EB, Griffith WC, Henderson RF, Mauderly JL (1994) Influence of particle-associated organic compounds on the carcinogenicity of diesel exhaust. In: Mohr U, Dungworth DL, Mauderly JL, Oberdörster G (Hrsg) *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*. International Life Science Institute Press, Washington, DC, USA, 565–568
- Nikula KJ, Snipes MB, Barr EB (1995) Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundam Appl Toxicol* 25: 80–94
- Nikula KJ, Avila KJ, Griffith WC, Mauderly JL (1997) Sites of particle retention and lung tissue responses to chronically inhaled diesel exhaust and coal dust in rats and cynomolgus monkeys. *Environ Health Perspect* 105, Suppl 5: 1231–1234
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1977) A retrospective survey of cancer in relation to occupation. Publication No. 77–178, NIOSH, Cincinnati, OH, USA
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1988) Carcinogenic effects of exposure to diesel exhaust. NIOSH Current Intelligence Bulletin 50. DHHS (NIOSH) Publication No. 88–116. Centers for Disease Control and Prevention, Atlanta, GA, USA
- Nokso-Koivisto P, Pukkala E (1994) Past exposure to asbestos and combustion products and incidence of cancer among Finnish locomotive drivers. *Occup Environ Med* 51: 330–334
- Nordenhäll C, Pourazar J, Ledin MC, Levin JO, Sandstrom T, Adelroth E (2001) Diesel exhaust enhances airway responsiveness in asthmatic subjects. *Eur Respir J* 17: 909–915
- Parnia S, Frew J (2001) Is diesel the cause for the increase in allergic disease? *Ann Allergy Asthma Immunol* 87, Suppl 3: 18–23
- Pandya RJ, Solomon G, Kinner A, Balmes JR (2002) Diesel exhaust and asthma: hypotheses and molecular mechanisms of action. *Environ Health Perspect* 110, Suppl 1: 103–112
- Parent ME, Rousseau MC, Boffetta P, Cohen A, Siemiatycki J (2006) Exposure to diesel and gasoline engine emissions and risk of lung cancer. *Am J Epidemiol* 165: 53–62
- Pepelko WE, Peirano WB (1983) Health effects of exposure to diesel engine emissions. A summary of animal studies conducted by the US Environmental Protection Agency's Health Effects Research Laboratories at Cincinnati, Ohio. *J Am Coll Toxicol* 2: 253–306
- Porru S, Aulenti V, Donato F, Boffetta P, Fazioli R, Cosciani SC, Alessio L (1996) Bladder cancer and occupation: a case-control study in northern Italy. *Occup Environ Med* 53: 6–10
- Pourazar J, Frew AJ, Blomberg A, Helleday R, Kelly FJ, Wilson S, Sandström T (2004) Diesel exhaust exposure enhances the expression of IL-13 in the bronchial epithelium of healthy subjects. *Respir Med* 98: 821–825
- Pott F, Dungworth DL, Heinrich U, Muhle H, Kamino K, Germann PG, Roller M, Rippe RM, Mohr U (1994) Lung tumours in rats after intratracheal instillation of dusts. *Ann Occup Hyg* 38, Suppl 1: 357–363
- Raffle PAB (1957) The health of the worker. *Br J Ind Med* 14: 73–80
- Rafnsson V, Gunnarsdottir H (1991) Mortality among professional drivers. *Scand J Work Environ Health* 17: 312–317
- Richiardi L, Mirabelli D, Calisti R, Ottino A, Ferrando A, Boffetta P, Merletti F (2006) Occupational exposure to diesel exhausts and risk for lung cancer in a population-based case-control study in Italy. *Ann Oncol* 17: 1842–1847

## 54 Dieselmotor-Emissionen

- Risch HA, Burch JD, Miller AB, Hill GB, Steele R, Howe GR (1988) Occupational factors and the incidence of cancer of the bladder in Canada. *Br J Ind Med* 45: 361–367
- Rushton L, Alderson MR, Nagarajah CR (1983) Epidemiological survey of maintenance workers in London transport executive bus garages and chiswick works. *Br J Ind Med* 40: 340–345
- Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandström T, Holgate ST, Frew A (1999) Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 702–709
- Salvi S, Nordenhall C, Blomberg A, Rudell B, Pourazar J, Kely FJ, Wilson S, Sandström T, Holgate ST, Frew AJ (2000) Acute exposure to diesel exhaust increases IL-8 and GRO- $\alpha$  production in healthy human airways. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 550–557
- Säverin R, Bräunlich A, Enderlein G, Heuchert G (1999) Diesel exhaust and lung cancer mortality in potash mining. *Am J Ind Med* 36: 415–422
- Scheepers PTJ, Thuis HJTM, Martens MHJ, Bos RP (1994) Assessment of occupational exposure to diesel exhaust. The use of an immunoassay for the determination of urinary metabolites of nitroarenes and polycyclic aromatic hydrocarbons. *Toxicol Lett* 72: 191–198
- Scheepers PT, Coggon D, Knudsen LE, Anzon R, Autrup H, Bogovski S, Bos RP, Dahmann D, Farmer P, Martin EA, Micka V, Muzyka V, Neumann HG, Poole J, Schmidz-Ott A, Seiler F, Volf J, Zwirner-Baier I (2002) Biomarkers for occupational diesel exhaust exposure monitoring (BIOMODEM) – a study in underground mining. *Toxicol Lett* 134: 305–317
- Seidel A, Dahmann D, Krekeler H, Jacob J (2002) Biomonitoring of polycyclic aromatic compounds in the urine of mining workers occupationally exposed to diesel exhaust. *Int J Hyg Environ Health* 204: 333–338
- Schenker MB, Smith T, Munoz A, Woskie S, Speizer FE (1984) Diesel exposure and mortality among railway workers: results of a pilot study. *Br J Ind Med* 41: 320–327
- Schenker MB, Kado NY, Hammond SK, Samuels S, Woskie SR, Smith TJ (1992) Urinary mutagenic activity in workers exposed to diesel exhaust. *Environ Res* 57: 133–148
- Schoenberg JB, Stemhagen A, Mogielnicki AP, Altman R, Abe T, Mason TJ (1984) Case-control study of bladder cancer in New Jersey. I. Occupational exposures in white males. *J Natl Cancer Inst* 72: 973–981
- Schoke B, Poirier MC, Mayer G, Török G, Kolozsi-Ringelhann A, Bognár G, Bigbee WL, Vincze I (1999) Biomonitoring of human genotoxicity induced by complex occupational exposures. *Mutat Res* 445: 193–203
- Schuhmacher MC, Slattery ML, West DW (1989) Occupation and bladder cancer in Utah. *Am J Ind Med* 16: 89–102
- Shefner AM, Collins BR, Dooley L, Fiks A, Graf JL, Preache MM (1982) Respiratory carcinogenicity of diesel fuel emissions. Interim results. In: Lewtas J (Hsg) *Toxicological effects of emissions from diesel engines*. Elsevier, Amsterdam, 329–350
- Siemiatycki J, Gerin M, Stewart P, Nadon L, Dewar R, Richardson L (1988) Associations between several sites of cancer and ten types of exhaust and combustion products. Results from a case-referent study in Montreal. *Scand J Work Environ Health* 14: 79–90
- Siemiatycki J, Dewar R, Nadon L, Gerin M (1994) Occupational risk factors for bladder cancer: results from a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Am J Epidemiol* 140: 1061–80
- Silverman DT, Hoover RN, Albert S, Graff KM (1983) Occupation and cancer of the lower urinary tract in Detroit. *J Natl Cancer Inst* 70: 237–245
- Silverman DT, Hoover RN, Mason TJ, Swanson GM (1986) Motor exhaust-related occupations and bladder cancer. *Cancer Res* 46: 2113–2116
- Silverman DT, Levin LI, Hoover RN, Hartge P (1989) Occupational risks of bladder cancer in the United States: I. White men. *J Natl Cancer Inst* 81: 1472–1480
- Soll-Johanning H, Bach E, Olsen JH, Tüchsen F (1998) Cancer incidence in urban bus drivers and tramway employees: a retrospective cohort study. *Occup Environ Med* 55: 594–598
- Steenland K, Burnett C, Osorio AM (1987) A case-control study of bladder cancer using city directories as a source of occupational data. *Am J Epidemiol* 126: 247–57
- Steenland NK, Silverman DT, Hornung RW (1990) Case-control study of lung cancer and truck driving in the Teamsters Union. *Am J Public Health* 80: 670–674
- Steenland K, Deddens J, Stayner L (1998) Diesel exhaust and lung cancer in the trucking industry: Exposure-response analyses and risk assessment. *Am J Ind Med* 34: 220–228

- Steineck G, Plato N, Gerhardsson M, Norell SE, Hogstedt C (1990) Increased risk of urothelial cancer in Stockholm during 1985–87 after exposure to benzene and exhausts. *Int J Cancer* 45: 1012–7
- Stenfors N, Nordenhäll C, Salvi SS, Mudway I, Söderberg M, Blomberg A, Helleday R, Levin JO, Holgate ST, Kelly FJ, Frew AJ, Sandström T (2004) Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur Respir J* 23: 82–86
- Swanson GM, Lin CS, Burns PB (1993) Diversity in the association between occupation and lung cancer among black and white man. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2: 313–320
- Takaki Y, Kitamura S, Kuwabara N, Fukuda Y (1989) Long-term inhalation studies of exhaust from the diesel engine in F344 rats: The quantitative relationship between pulmonary hyperplasia and anthracosis. *Exp Pathol* 37: 56–61
- Takemoto K, Yoshimura H, Katayama H (1986) Effects of chronic inhalation exposure to diesel exhaust on the development of lung tumors in di-isopropanol-nitrosamine-treated F344 rats and newborn C57BL and ICR mice. In: Ishinishi N, Koizumi A, McClellan RO, Stöber W (Hrsg) *Carcinogenic and mutagenic effects of diesel engine exhaust*. Elsevier, Amsterdam, 311–327
- Tucker JD, Xu J, Stewart J, Baciuc PC, Ong T (1986) Detection of sister chromatid exchanges induced by volatile genotoxicants. *Teratog Carcinog Mutagen* 6: 15–21
- Ulfvarson U, Alexandersson R, Aringer L, Svensson E, Hedenstierna G, Hogstedt C, Holmberg B, Rosen G, Sorsa M (1987) Effects of exposure to vehicle exhaust on health. *Scand J Work Environ Health* 13: 505–512
- USEPA (United States Environmental Protection Agency) (1999) Health assessment document for diesel emissions. EPA/600/8-90/057D, US EPA, Office of Research and Development, November 1999, Washington DC, USA
- Vineis P, Magnani C (1985) Occupation and bladder cancer in males: a case-control study. *Int J Cancer* 35: 599–606
- Wade JF, Newman LS (1993) Diesel asthma. Reactive airways disease following overexposure to locomotive exhaust. *J Occup Med* 35: 149–154
- Waller RE (1981) Trends in lung cancer in London in relation to exposure to diesel. *Environ Int* 5: 479–483
- WHO (World Health Organization) (1996) Diesel fuel and exhaust emissions. IPCS – Environmental health criteria Nr 171, WHO, Genf
- Willems MI, de Raat WK, Wesstra JA, Bakker GL, Dubois G, van Dokkum W (1989) Urinary and faecal mutagenicity in car mechanics exposed to diesel exhaust and in unexposed office workers. *Mutat Res* 222: 375–391
- Wong O, Morgan RW, Kheifets L, Larson SR, Whorton MD (1985) Mortality among members of a heavy construction equipment operators union with potential exposure to diesel exhaust emissions. *Br J Ind Med* 42: 435–448
- Wong O, Musselman RP (1994) An epidemiological and toxicological evaluation of the carcinogenicity of man-made vitreous fiber, with a consideration of coexposures. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 13: 169–180
- Woskie SR, Smith TJ, Hammond SK, Schenker MB, Garshick E, Speizer FE (1988 a) Estimation of the diesel exhaust exposures of railroad workers: I. Current exposures. *Am J Ind Med* 13: 381–494
- Woskie SR, Smith TJ, Hammond SK, Schenker MB, Garshick E, Speizer FE (1988 b) Estimation of the diesel exhaust exposures of railroad workers: II. National and historical exposures. *Am J Ind Med* 13: 395–494
- Wynder EL, Dieck GS, Hall NE, Lahti H (1985) A case-control study of diesel exhaust exposure and bladder cancer. *Environ Res* 37: 475–89
- Zaebst DD, Clapp DE, Blade LM, Marlow DA, Steenland K, Hornung RW, Scheutle D, Butler J (1991) Quantitative determination of trucking industry workers' exposures to diesel exhaust particles. *Am Ind Hyg Assoc J* 52: 529–541
- Zwirner-Baier I, Neumann H-G (1999) Polycyclic nitroarenes (nitro-PAHs) as biomarkers of exposure to diesel exhaust. *Mutat Res* 441: 135–144

abgeschlossen am 28.03.2007