



Bundesanstalt für Arbeitsschutz
und Arbeitsmedizin

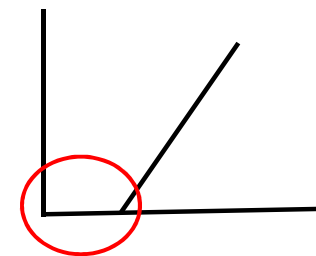
Design und Struktur des Projektes NanoInVivo

T. Gebel
BAuA Dortmund

Die offenen Fragen, die zur Studie führten

Fokus: Inhalation

- Langzeitbelastung: wie verteilen sich Nanopartikel im Körper?
- Führt Verteilung zu Toxizität in Organen außer der Lunge?
- Feinstaub führt experimentell zu Lungenkrebs:
wie ist das Risiko im Niedrigdosisbereich?
Gibt es eine Wirkschwelle oder nicht?

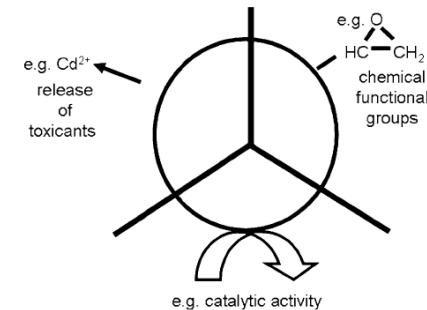


Nanomaterialien: Toxikologische Gruppierung

Belastungssituation: Einatmen von Feinstäuben

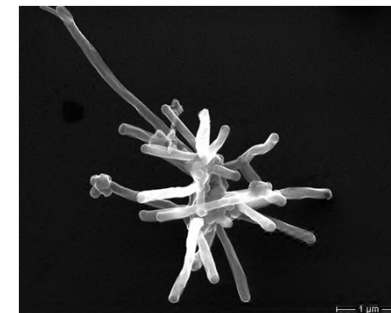
Feinstäube kategorisiert nach Wirkprinzip:

a) spezifisch ‚chemische‘ Toxizität



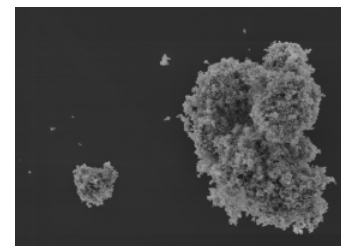
b) Wirkung starrer faseriger Partikel

(Wirkprinzip: Asbest)



mehrwandige Kohlenstoffnanoröhren

c) Wirkung ‚inert‘er‘ granulärer Partikel



Titandioxid

Granuläre ‚inerte‘ Nanopartikel

GBS: alveolengängige granuläre biounlösliche Stäube
ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität

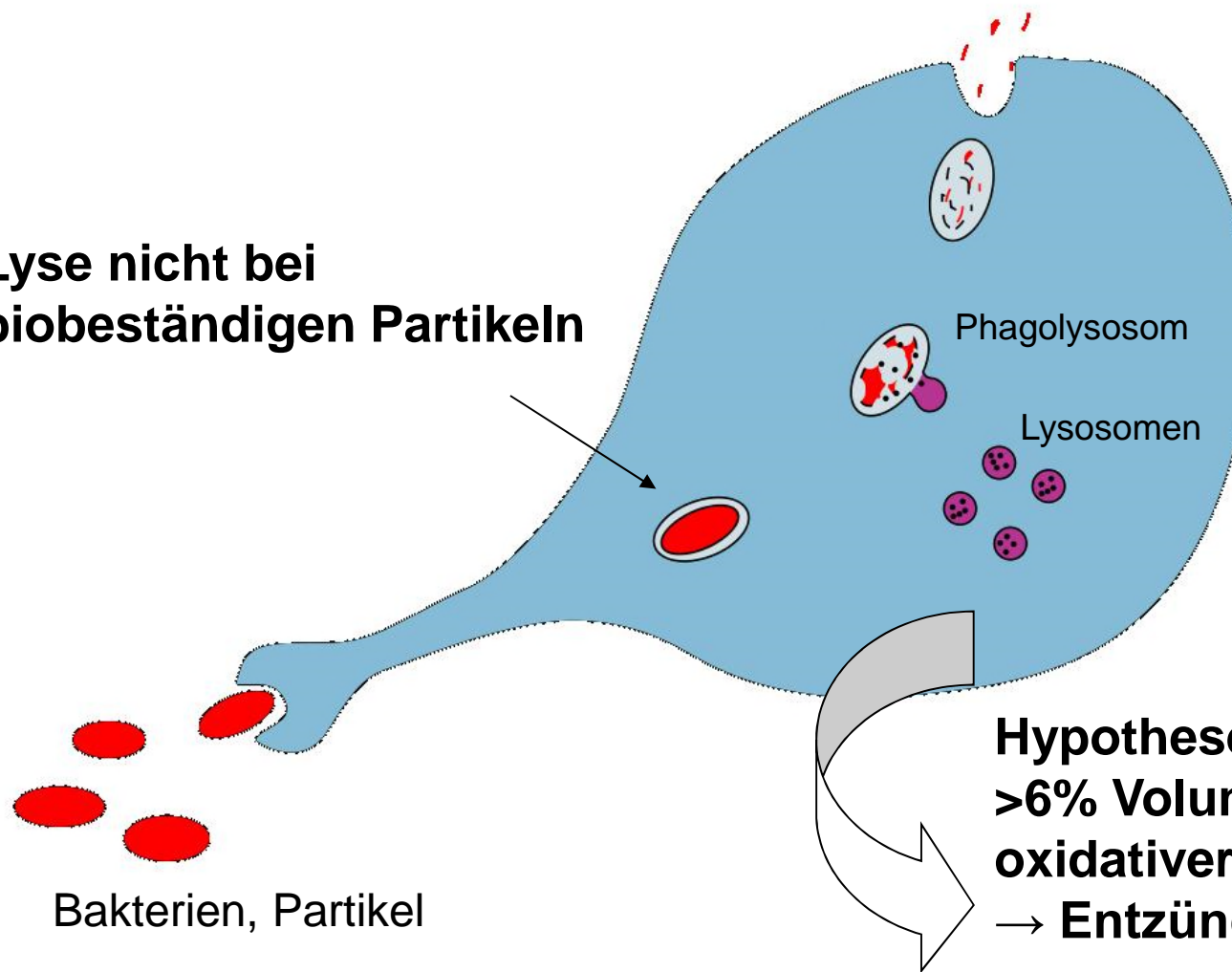
relevante Gruppe von Nanomaterialien:
z.B.: Titandioxid, Industrieruß

→ gemeinsames Wirkprinzip

→ Gruppenbewertung

Alveoläre Makrophagen und ihr Job

**Lyse nicht bei
biobeständigen Partikeln**



**Hypothese:
>6% Volumenbeladung:
oxidativer Stress
→ Entzündung**

Quelle: Wikipedia, verändert

Untersuchungsmaterialien

nanoskaliges Cerdioxid und nanoskaliges Bariumsulfat

Warum?

- Für nanoskaliges Titandioxid und nanoskaligen Industrierauflagen lagen schon Daten zu Lungenkrebs in Ratten (wenn auch nur Hochdosisbereich) vor.
- Cerdioxid als mutmaßlich klassisches GBS-Partikel
- Bariumsulfat als ‚Negativkontrolle‘ (nur eine Hochdosisgruppe)

Beantwortung offener Fragen extrem aufwändig

- Langzeitstudie
- Inhalation
- Krebs im Niedrigdosisbereich (falls keine Schwelle):
Krebs seltenes Ereignis → von den Lungen wurden
~35000 mikroskopische Präparate untersucht

...und daher Studie extrem kostenintensiv: einige Millionen €

Erhöhung der Nachweisstärke, Lungentumoren zu finden

im Vergleich zum Standardprotokoll

Faktor Erhöhung

späte terminale Sektion (50 % der Tiere 30 Monate anstatt 24)	4
nur Untersuchung weibliche Ratten (empfindlicher)	2-4
erweiterte Lungenhistopathologie (60 anstatt of 6 Schnitte)	5
Mehr Tiere pro Dosisgruppe (100 anstatt 50)	2

Alle anderen Organe wurden im Standardverfahren untersucht.

Beantwortung offener Fragen im Verbundprojekt



Experimentelle Durchführung und Auswertung: Hauptpartner

- BASF: Durchführung der tierexperimentellen Studie
- BfR: Untersuchung der Verteilung des Materials in Gewebe
- FhG ITEM: Auswertung der histopathologischen Präparate (alle Organe)

Qualitätssicherung

- wissenschaftlicher Beirat international renommierte Experten
- Studiendurchführung nach OECD-Richtlinie
- Studiendurchführung nach Guter Laborpraxis
- Prüfung der Befunde durch international renommierte unabhängige Experten (pathology working group)