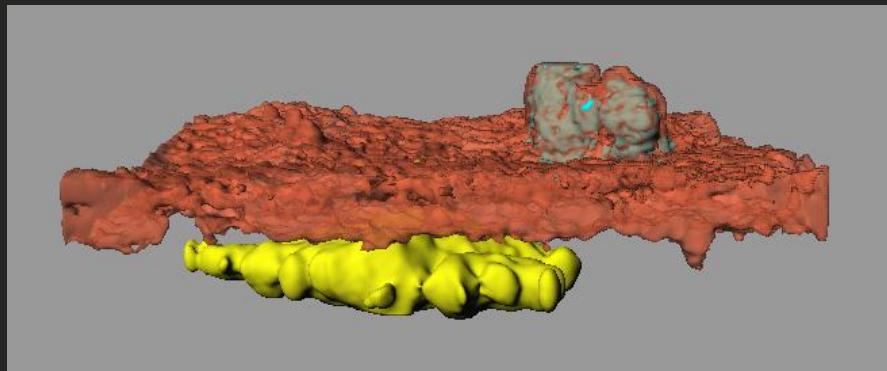




Luft ohne Schadstoffe! Klinische Folgen - Biologische Mechanismen



Barbara Rothen-Rutishauser

Chair Bio-Nanomaterials
Adolphe Merkle Institut
Universität Fribourg



Definition Nanopartikel

- Ein Objekt mit allen drei Dimensionen zwischen **1-100 nm**

ISO TS 27687:2008

Expositionen:

- Umweltbedingt



- Arbeitsplatz



- Konsumgüter



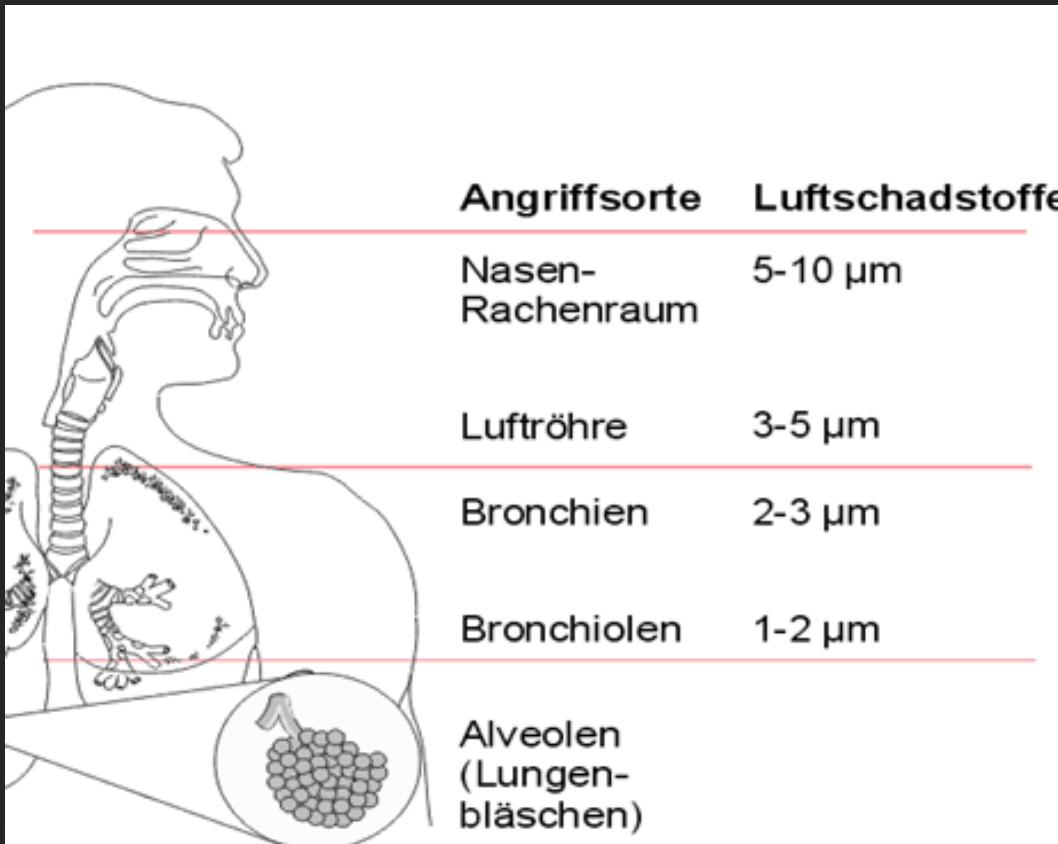
- Medizinische Anwendung



Oberdörster et al., Environ Health Perspect (2005) and Nanotoxicology (2007)

Nanopartikel – Interaktion mit der Lunge

Je kleiner Partikel sind, umso tiefer dringen sie in die

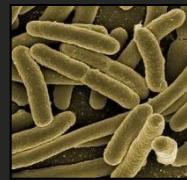


P. Straehl, BAFU, Abt. Luftreinhaltung und NIS



<http://www.rudolf-jetter.de>

<http://specialcomment.wordpress.com/>



<http://www.g-o.de/>



<http://www.heise.de>



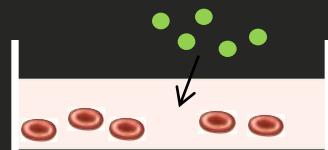
<http://www.spiegel.de>



<http://www.d-u-t.com>



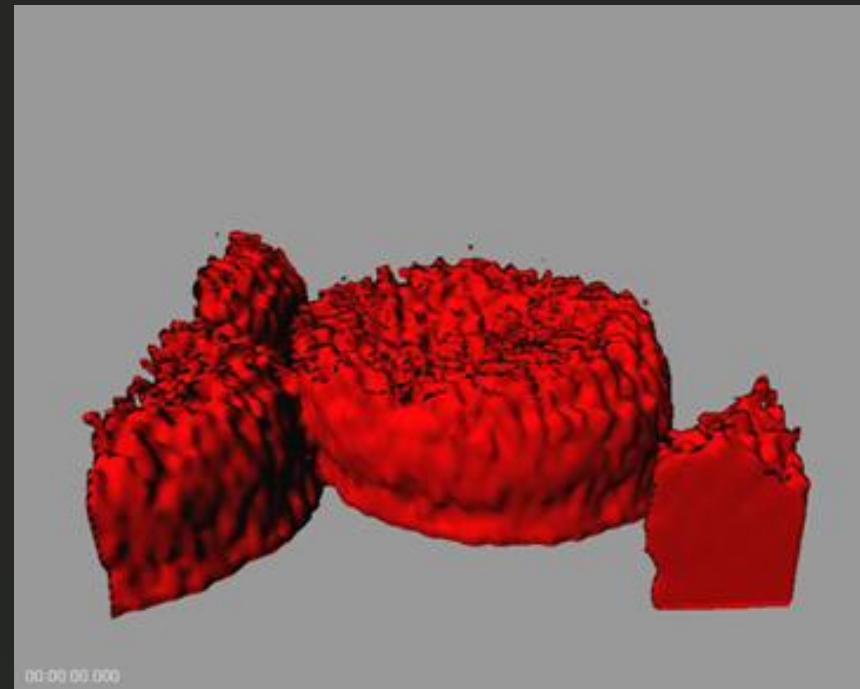
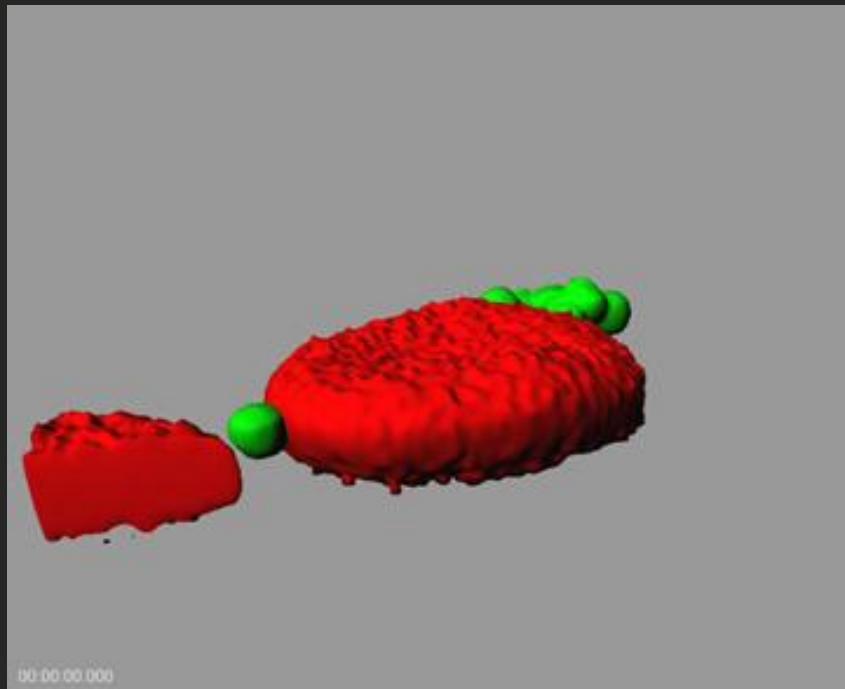
Nanopartikel – Interaktion mit Zellen



1μm

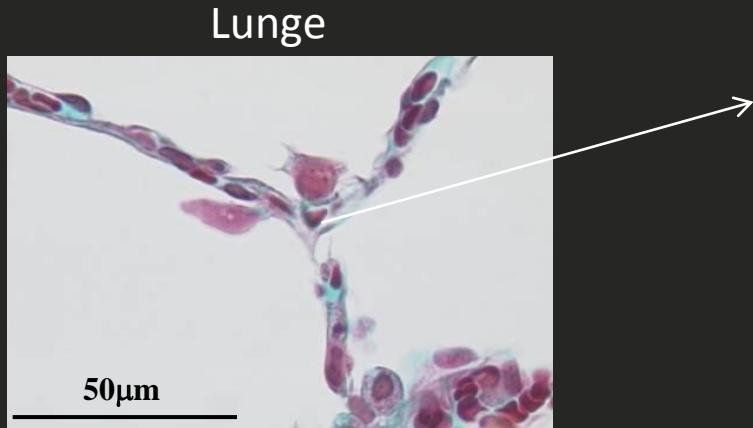
■ Rote Blutzellen
■ Künstliche Partikel

50 nm



Rothen-Rutishauser et al. Environ Sci Technol 2005

Lungenbarriere



Nanopartikel können die Lungenbarriere durchtreten und via Blutkreislauf in andere Organe gelangen
⇒ Leber
⇒ Niere
⇒ Herz
⇒ Gehirn

Mills et al. 2009 Nat Clin Pract Cardiovasc Med
Muehlfeld et al. 2008 Swiss Med Wkly
Semmler-Behnke et al. 2007 Environ Health Perspect
Peters et al. 2006 Part Fibre Toxicol
Ryman-Rasmussen et al. 2009 Nat Nanotech
Wick et al. 2010 Environ Health Perspect

Translokation von Nanopartikel

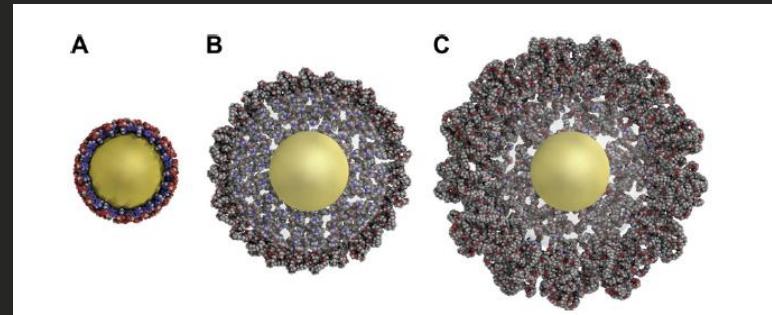
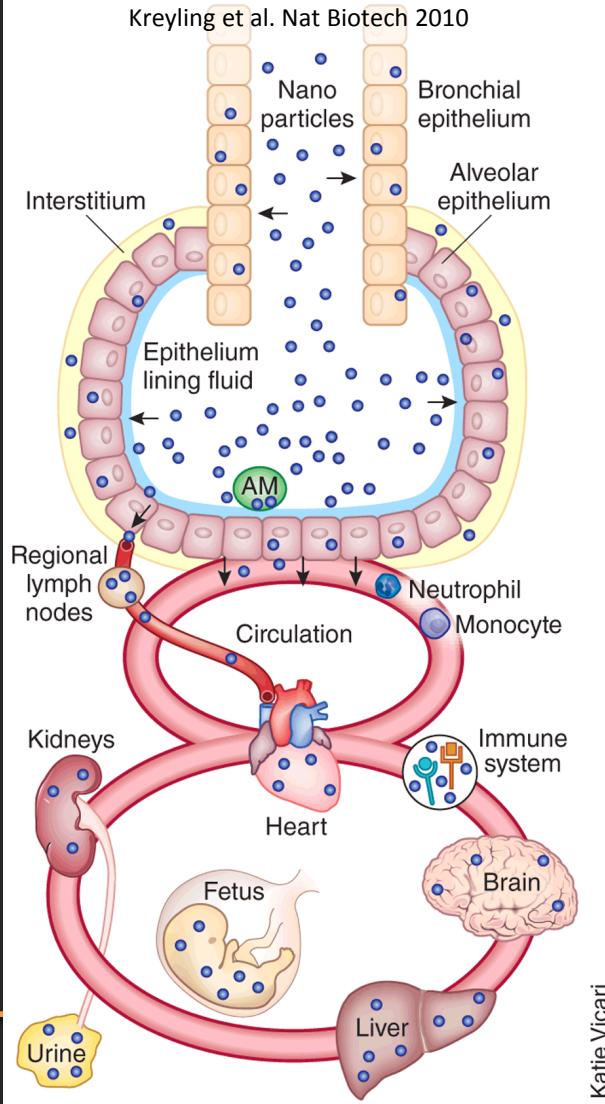


Table 5
NP content in organs and tissues after i.t. application in % of administered mass (mcc corrected).

Total translocation after i.t. application [%]	¹⁹⁸ Au-Phos NPs	¹⁹⁸ Au-PEG750 NPs	¹⁹⁸ Au-PEG10k NPs
1 h	2.60 ± 0.88	0.70 ± 0.16	0.92 ± 0.23
24 h	0.44 ± 0.20	0.40 ± 0.10	0.52 ± 0.17
Lungs	$9.7 \times 10^1 \pm 8.75 \times 10^{-1}$	$9.9 \times 10^1 \pm 1.59 \times 10^{-1}$	$9.9 \times 10^1 \pm 2.29 \times 10^{-1}$
24 h	$10.0 \times 10^1 \pm 1.85 \times 10^{-1}$	$10.0 \times 10^1 \pm 1.05 \times 10^{-1}$	$9.9 \times 10^1 \pm 1.71 \times 10^{-1}$
Liver + Spleen	$7.8 \times 10^{-3} \pm 3.06 \times 10^{-3}$ ^a	$3.7 \times 10^{-2} \pm 1.12 \times 10^{-2}$	$2.1 \times 10^{-2} \pm 1.24 \times 10^{-2}$
24 h	$6.6 \times 10^{-2} \pm 4.70 \times 10^{-2}$	$4.8 \times 10^{-2} \pm 7.96 \times 10^{-3}$	$1.6 \times 10^{-1} \pm 3.38 \times 10^{-2}$
Kidneys	$4.1 \times 10^{-4} \pm 1.30 \times 10^{-4}$	$4.0 \times 10^{-4} \pm 2.46 \times 10^{-4}$	$1.3 \times 10^{-3} \pm 9.35 \times 10^{-4}$
24 h	$9.1 \times 10^{-3} \pm 8.89 \times 10^{-4}$	$2.8 \times 10^{-3} \pm 3.44 \times 10^{-4}$	$1.3 \times 10^{-3} \pm 1.87 \times 10^{-4}$
Heart	< dl	$2.6 \times 10^{-3} \pm 2.59 \times 10^{-3}$	$3.1 \times 10^{-3} \pm 1.56 \times 10^{-3}$
24 h	$3.5 \times 10^{-4} \pm 9.73 \times 10^{-5}$	$1.6 \times 10^{-4} \pm 5.63 \times 10^{-5}$	$4.1 \times 10^{-2} \pm 3.84 \times 10^{-2}$
Brain	< dl	< dl	< dl
24 h	< dl	< dl	< dl
Carcass	$2.6 \times 10^{-2} \pm 8.78 \times 10^{-3}$	$6.5 \times 10^{-3} \pm 1.63 \times 10^{-3}$	$8.2 \times 10^{-3} \pm 1.96 \times 10^{-3}$
24 h	$3.5 \times 10^{-3} \pm 2.12 \times 10^{-3}$	$3.5 \times 10^{-3} \pm 1.12 \times 10^{-3}$	$2.5 \times 10^{-3} \pm 1.62 \times 10^{-3}$
Blood	< dl	$6.0 \times 10^{-5} \pm 1.67 \times 10^{-5}$	$6.4 \times 10^{-4} \pm 2.72 \times 10^{-4}$
24 h	$8.2 \times 10^{-5} \pm 2.64 \times 10^{-5}$ ^b	$3.8 \times 10^{-5} \pm 7.30 \times 10^{-6}$ ^b	$5.7 \times 10^{-4} \pm 1.37 \times 10^{-4}$

Detection limit (dl).

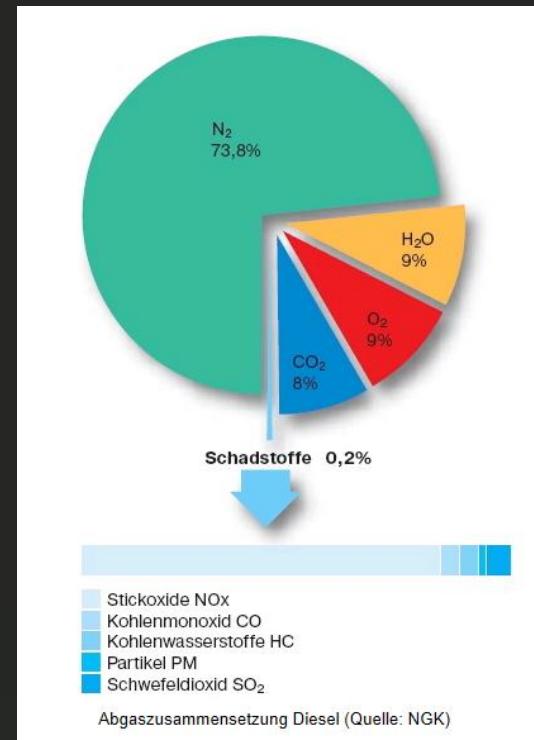
^a Significant different to ¹⁹⁸Au-PEG750 NPs ($p < 0.05$).

^b Significant different to ¹⁹⁸Au-PEG10k NPs ($p < 0.05$).

Lipka et al. Biomaterials 2010

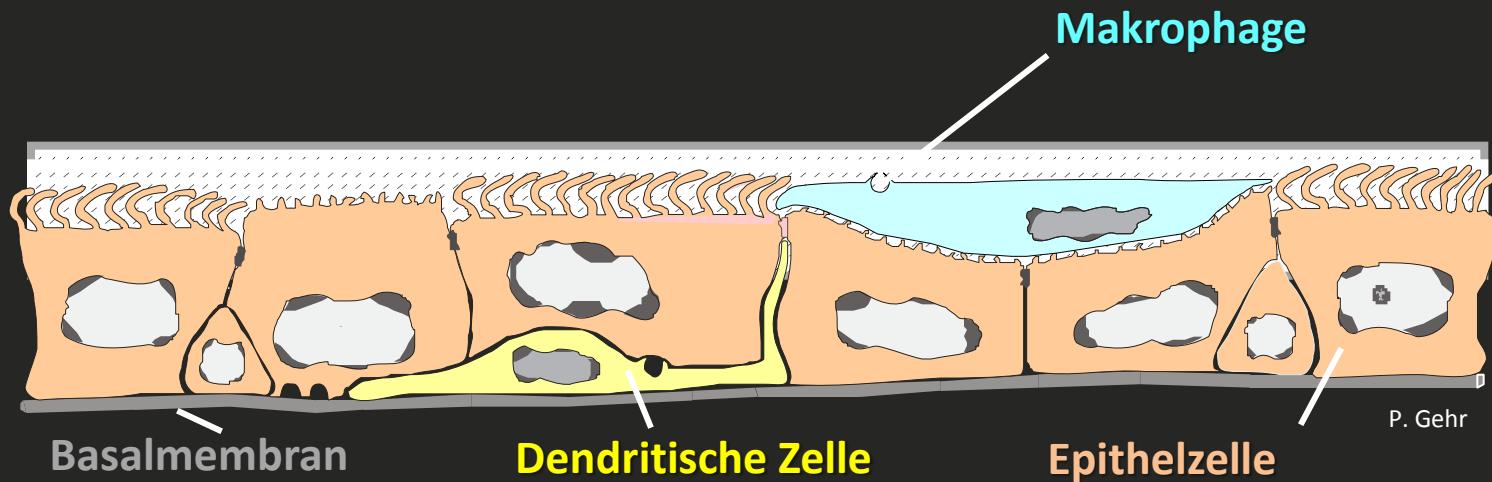
Forschungsziele

- Realistische Expositionsmodelle um biologische Mechanismen von Abgasen in Lungenzellen zu studieren
Zellkulturmodel
Exposition an Luft-Flüssigkeitsgrenze
- Unterscheidung der Effekte von den Diesel-Abgaskomponenten
- Reduzierung der Diesel-Abgase



<http://www.kfztech.de/kfztechnik/motor/diesel/DieselAbgas.htm>

Interaktion Abgas - Luftwegsepithelwand



Rothen-Rutishauser et al. In: The Toxicology of Particles. CRC Press LCC (2009)

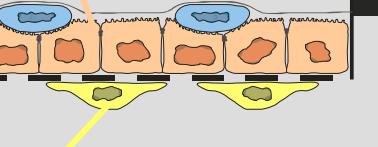


3D Lungenzellkulturmodell



Epithelzellen
(A549/16HBE14o-)

Makrophage



Dendritische Zelle

Epithelzellen

Makrophage

Dendritische Zelle

10mm

Rothen-Rutishauser et al., Am J Respir Cell Mol Biol (2005); Blank et al., Am J Respir Cell Mol Biol (2007)
Rothen-Rutishauser et al., Invited Review, Exp Opin Drug Metab Toxicol (2008)



Realistische Expositionen

- **Feinstaub (PM10)**

20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Jahresmittelwert

50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ 24h Grenzwert, höchstens 1x pro Jahr höher

- **Umgebungsluft und berufsbedingte Exposition**

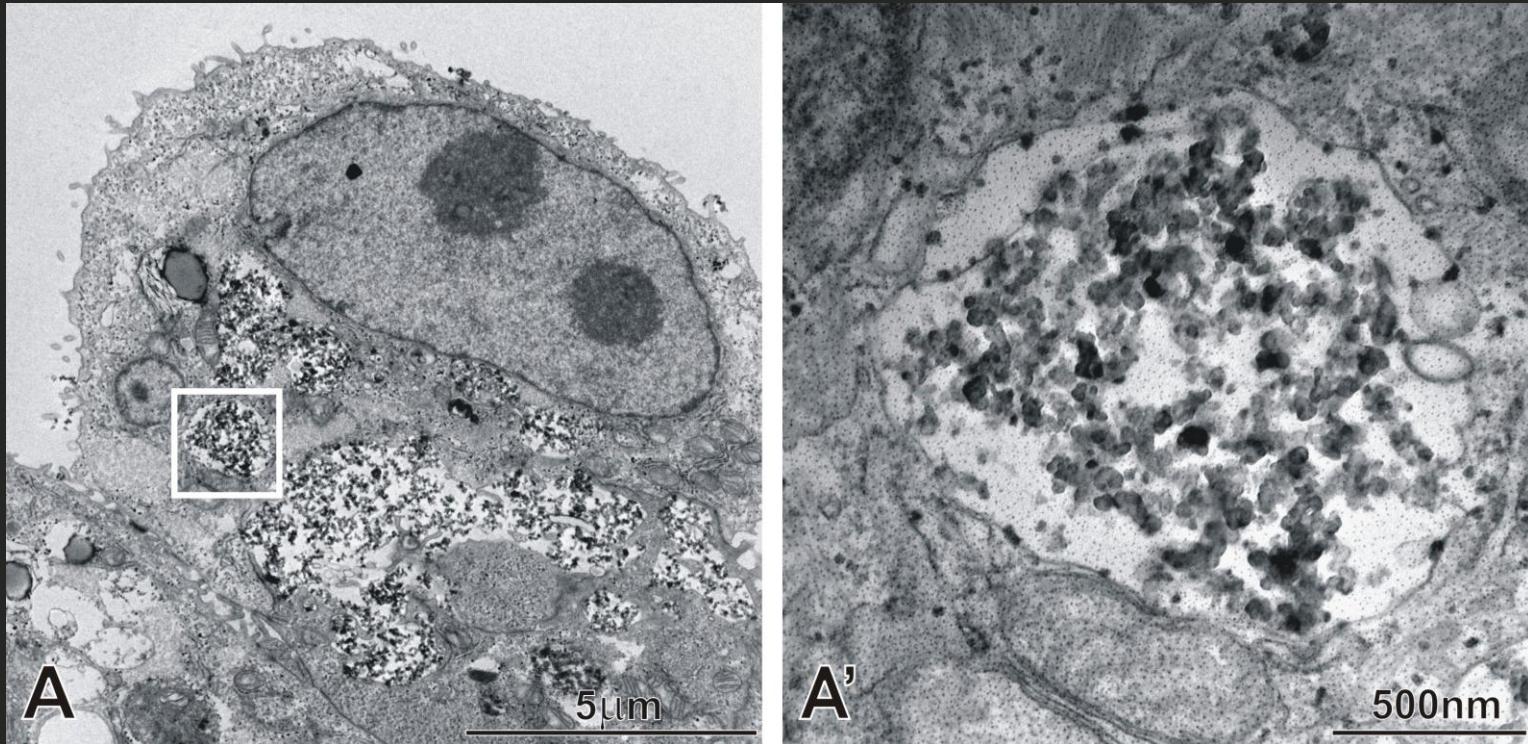
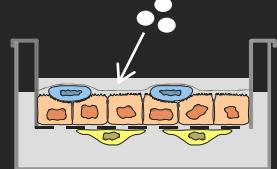
5 mg/m³ (maximum level allowed by Occupational Safety and Health Administration (OSHA))

3x10⁻⁵-5x10⁻³ μg pro h pro cm² Lungengewebe

2-300 Partikel pro h pro (Epithel-) Zellen

Paur et al. J Aerosol Sci 2011

Dieselexpositionen in Suspensionskultur



Lehmann et al. Part Fibre Toxicol 2005

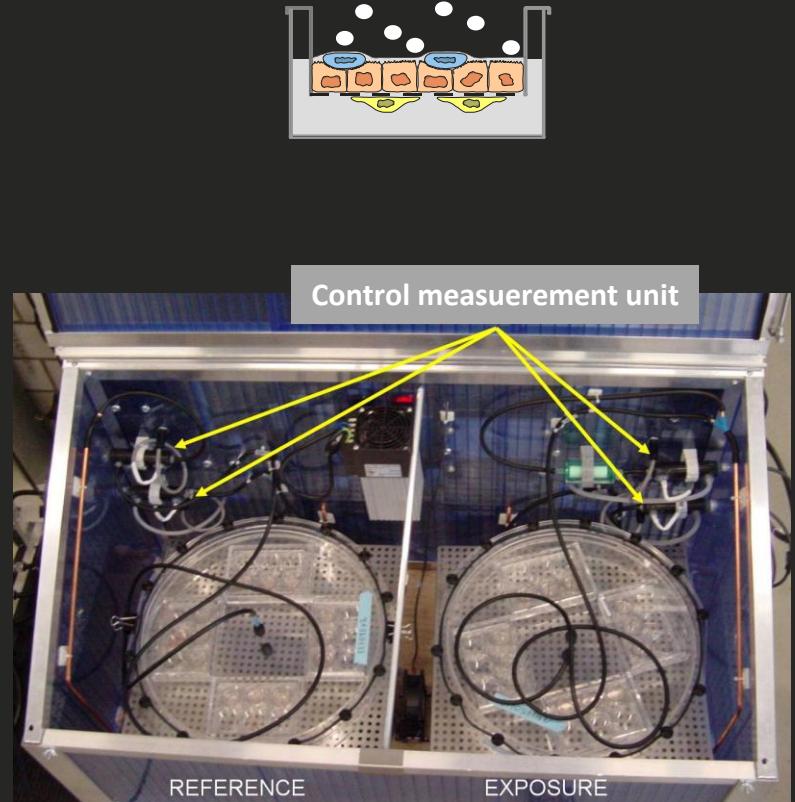


Dieselexpositionen an der Luft-Flüssigkeitsgrenze



S. Steiner

Collaborators: Prof. Dr. Jan Czerwinski & Pierre Comte, Laboratory for Exhaust Emission Control, Bern University of Applied Sciences, Biel; Dr. Markus Kasper, Matter Engineering AG, Wohlen; Dr. h.c. Andreas C.R. Mayer, Technik Thermische Maschinen (TTM), Niederrohrdorf; Prof. Dr. Heinz Burtscher & Peter Steigmeier, Institute of Aerosol and Sensor Technology, University of Applied Sciences Northwestern Switzerland, Windisch; Prof. Dr. Jean-Paul Morin, INSERM, Université de Rouen, France; Prof. Dr. Athanasios Konstandopoulos, APTL, CPERI/CERTH & Aristotle University, Thessaloniki, Greece



Müller et al. Environ Sci Technol 2009

Müller et al. Tox Env Chem 2012

Dieselexpositionen an der Luft-Flüssigkeitsgrenze

Präsentation von neuen Resultaten!

Ausblick

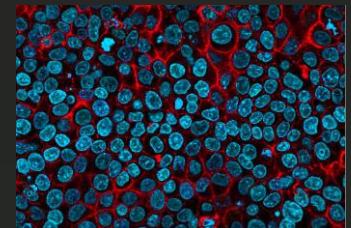


<http://www.hyundai.de/pages/kundenservice/umwelt/prosaubereluft.html>

- Testen von weiteren (neuen) Abgasreinigungs-Technologien
- Biodiesel / Schmieröl
- Einfluss von Gasen wie NOx
- Optimiertes Lungenmodell
- Chronische Expositionen



<http://greenbigtruck.com/2010/03/biodiesel-what-it-is-and-isnt/>





Danke!

Adolphe Merkle Institut, Universität

Fribourg

Alke Fink

Sandro Steiner

Martin Clift

Anatomisches Institut, Universität Bern

Peter Gehr

Loretta Müller

Abgasprüfstelle und Motorenlabor

Nidau, Biel

Jan Czerwinski

Pierre Comte

TTM Technik Thermische Maschinen

Andreas Mayer

EMPA Dübendorf

Norbert Heeb



Adolphe Merkle Foundation



EV|UP ERDÖL-VEREINIGUNG
UNION PÉTROLIÈRE



FNSNF
SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG