

# Informationspapier zur NanoInVivo Studie

## Die Schlussfolgerungen aus einer bisher einzigartigen Langzeitstudie zu zwei partikulären Nanomaterialien, die NanoInVivo Studie

Im Rahmen eines gemeinsamen Großprojektes des Bundesumweltministeriums, des Umweltbundesamtes, des Bundesinstitutes für Risikobewertung, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, der BASF SE sowie dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin wurden mögliche Langzeitwirkungen von Nanopartikeln tierexperimentell untersucht. Weiter wurde auch deren Verteilung im Organismus analysiert. Das Ziel dieser Studie war es, wesentliche Erkenntnislücken für eine marktrelevante Gruppe von Nanopartikeln zu schließen. Das Projekt wurde 2011 initiiert, der 4342 Seiten umfassende Abschlussbericht wurde nun abgeschlossen und vorgelegt. Mehrere Publikationen in wissenschaftlichen Zeitschriften zu dieser Studie sind in Vorbereitung.

Mit dieser Studie wurde zum einen gezielt der Bereich von niedrigen Belastungen untersucht, weil diese für die reale Belastungssituation von Verbrauchern und am Arbeitsplatz von besonderer Bedeutung sind. Als ein Beispielstoff wurde Cerdioxid untersucht. Zum anderen wurde Bariumsulfat als Kontrolle in einer hohen Belastung untersucht. Solche Daten lagen bisher nicht vor, sind aber für die Risikobewertung hoch relevant.

Die Langzeitstudie richtete sich nach den Regeln Guter Laborpraxis und den Prüfvorgaben der OECD. Zusätzlich zur OECD-Standardprüfvorschrift wurde die Studie im Untersuchungsumfang erheblich erweitert, um vertiefte Erkenntnisse gewinnen zu können.

Bisher war bekannt, dass bestimmte Stoffe, die in Form granulärer (d. h. nicht faseriger) Feinstäube vorkommen, dabei keine stoffeigene toxische Wirkung besitzen und sich im Körper nicht auflösen, experimentell Lungenkrebs in Ratten verursachen können. Es wird vermutet, dass eine durch diese Stäube verursachte andauernde Entzündung in den tiefen Atemwegen Ursache für diese Wirkung ist. Allerdings war strittig, ab welcher Staubbelastung eine solche Entzündung auftritt. In anderen Worten, es bestanden Unsicherheiten über die Risikobewertung im Bereich niedriger Belastungen, was sowohl den Arbeitsplatz als auch mögliche Umweltbelastungen betrifft. Da Nanopartikeln eine stärkere Entzündungswirkung als herkömmlichen Partikeln zugeordnet wurde, war hier die Besorgnis besonders groß.

Zur Bearbeitung der Thematik wurden daher gezielt niedrige Konzentrationen untersucht. Die niedrigste im Langzeitversuch eingesetzte Konzentration von Cerdioxid betrug  $0,1 \text{ mg/m}^3$ , die etwas oberhalb der Feinstaubgrenzwerte für die Umwelt liegt, aber unterhalb der entsprechenden Luftgrenzwerte für Stäube am Arbeitsplatz. Als weitere Konzentrationen wurden  $0,3$ ;  $1$  und  $3 \text{ mg/m}^3$  untersucht. Bariumsulfat hingegen wurde nur in einer sehr hohen Konzentration von  $50 \text{ mg/m}^3$  untersucht. Dies lag daran, dass dieser Nanopartikel als eine Art Negativkontrolle angesehen wurde. Es war bekannt, dass Bariumsulfat in Wasser unlöslich ist und nach Einatmen zu nur sehr geringer Entzündung in der Lunge führt. Der Grund dafür war nicht klar.

Um Entzündung und auch mögliche Lungentumoren mit hoher Empfindlichkeit nachweisen zu können, wurden verschiedene Erweiterungen des Standardstudienprotokolls für Langzeitstudien vorgenommen. So wurden 100 statt 50 Ratten pro Dosisgruppe untersucht. Die Hälfte der Tiere wurde untersucht, nachdem sie den Nanopartikeln 24 Monate ausgesetzt waren, die anderen Tiere wurden erst nach weiteren 6 Monaten Nachbeobachtungszeit, also insgesamt nach 30 Monaten untersucht. Eine längere Versuchszeit erhöht die Wahrscheinlichkeit Lungentumoren zu finden. Die Lungen der Versuchstiere wurden über je etwa 60 Dünnschnitte untersucht. Dies erhöhte die Wahrscheinlichkeit, auch sehr kleine Tumoren finden zu können, erheblich. Im Standardprotokoll werden nur etwa fünf Schnitte pro Lunge untersucht.

In allen Expositionsgruppen lag eine chronische Entzündung in der Lunge vor. Diese war umso stärker ausgeprägt, je höher die Belastung war. Die Partikelbelastung in der Lunge war bei Bariumsulfat höher als bei der höchsten Belastung mit Cerdioxid. Das Erscheinungsbild der entzündlichen Gewebeveränderungen war bei beiden Nanomaterialien von etwas anderer Ausprägung.

Bei Cerdioxid überraschte ein chronischer Entzündungseffekt bereits bei der niedrigsten Belastung, was für ein unlösliches Nanopartikel ohne stoffspezifische Toxizität nicht erwartet worden wäre. Vermutlich kam hier zusätzlich zur reinen Partikelwirkung noch eine für Cerdioxid bisher unbekannt stoffspezifische Wirkung zum Tragen. Insgesamt wurden in der Studie etwa 35.000 Lungenpräparate untersucht. Trotz der chronischen Entzündung bei allen untersuchten Belastungen wurden insgesamt keine Lungentumoren gefunden, die auf Cerdioxid oder Bariumsulfat zurückzuführen gewesen wären. Dies kann dahin gedeutet werden, dass eine chronische partikelbedingte Entzündung von geringerem Ausmaß nicht ausreicht, um zur Tumorbildung zu führen.

Eine weitere offene Frage war, in welchem Ausmaß sich als unlöslich angesehene Nanopartikel nach chronischer Belastung im Körper verteilen und über die Zeit in Organen anreichern können. Damit verbunden war die Frage, ob eine Anreicherung zu so hohen Belastungen in bestimmten Organen führen kann, dass dadurch schädigende Wirkungen auftreten.

Es konnte gezeigt werden, dass die Organbelastungen gemessen als Cer mit steigender Expositionshöhe und mit der Zeit zunahm. Die Anreicherung fand allerdings in nur sehr geringem Ausmaß, d.h. auf sehr niedrigem Niveau statt. In der Lunge und den die Lunge reinigenden assoziierten Lymphknoten fanden sich naturgemäß die höchsten Gehalte an Cer. Generell zeigten sich in Leber und Milz etwas höhere Cergehalte als in anderen Organen, wie dies auch für andere unlösliche Nanopartikel wie zum Beispiel Titandioxid oder Industrieruß dokumentiert ist. Interessant war, dass sich im Knochen ähnliche Spiegel wie in Leber und Milz fanden. Die Gehalte an Cer im Gehirn lagen an der Bestimmungsgrenze. In allen zusätzlich zur Lunge untersuchten Organen fanden sich keine krankhaften Veränderungen.

Zusammenfassend ergab sich aus dieser Studie, dass

- die in partikulärer Form inhalierten Stoffe bei lebenslanger Belastung zwar in verschiedenen Organen angereichert wurden, dies allerdings generell auf sehr niedrigem Niveau
- diese geringfügige Anreicherung außerhalb der Lunge nicht zu krankhaften Veränderungen führte
- Cerdioxid schon bei der niedrigsten Belastung eine Entzündung in der Lunge verursachte, die mit der Expositionshöhe zunahm. Dies könnte durch eine zusätzlich zur reinen Partikelwirkung bisher unbekannt stoffspezifische Wirkung von Cerdioxid zu erklären sein.
- es im Bereich der niedrigen untersuchten Cerdioxid-Belastungen zwar zu chronischer Entzündung in der Lunge kam, aber
- bei dieser Entzündung trotz extrem erweiterten Studienprotokolls keine behandlungsbedingten Lungentumoren nachgewiesen werden konnten. Damit kann geschlussfolgert werden, dass das Tumorrisiko der Versuchstiere bei den untersuchten Belastungen, trotz chronischer Entzündung, allenfalls extrem gering war.
- für die Nanopartikel Cerdioxid und Bariumsulfat keine weiteren als die für granuläre Partikel bereits bekannten Gesundheitsgefahren nachgewiesen wurden.

Insgesamt hat die in einem großen Verbundprojekt durchgeführte vom Umfang her einzigartige Studie wichtige Ergebnisse für die toxikologische Bewertung von granulären Nanopartikeln im Niedrigdosisbereich geliefert. Danach kann davon ausgegangen werden, dass eingeatmeten granulären Nanopartikeln, die keine ausgeprägte stoffspezifische Toxizität besitzen, keine besondere oder besonders hohe Gesundheitsgefahr im Vergleich zu entsprechenden mikroskaligen Partikeln zugewiesen werden muss.

Stand: Februar 2022