

beziehungsweise 10 000 auf insgesamt vier Filtersegmenten abgeschieden werden. Somit lassen sich auch die Filterbelegungen der Auswertungsmethode anpassen. Dies ist besonders wichtig, wenn man die Nanopartikel im Elektronenmikroskop betrachten möchte: Man kann stets das optimal belegte Filtersegment auswählen.

Wegen seines geringen Druckabfalls kann das Gerät mit allen handelsüblichen Probenahmepumpen im Batteriebetrieb problemlos über die Dauer einer gesamten Arbeitsschicht betrieben werden.

Bei der Konzeption und Konstruktion des Gerätes wurde auf einfache und schnelle Bedienbarkeit Wert gelegt. Der Zusammenbau und die Bestückung mit Filtermaterialien dauern nur eine Minute. Bei der Fertigung wurden moderne Fertigungsmethoden eingesetzt, wie zum Beispiel das im Fraunhofer ILT verfügbare Wendellaserbohren.

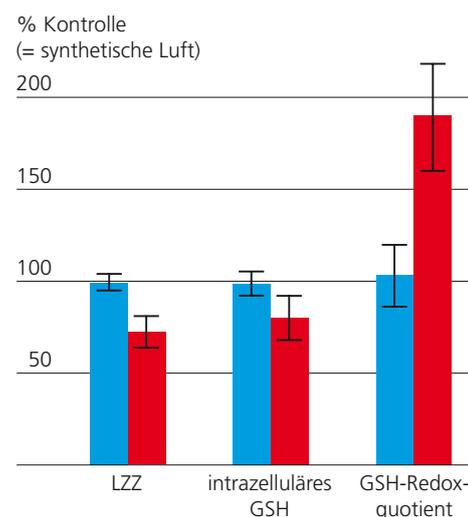
Entwicklung und Validierung eines In-vitro-Modells zur zulassungsrelevanten Prüfung von inhalierbaren Gasen auf Gentoxizität

Die Applikation von Pharmaka über die Atemwege rückt zunehmend in den Fokus des Interesses. Eine wichtige Voraussetzung ist dabei die Nutzung von toxikologisch unbedenklichen Treibgasen in medizinischen Sprays.

Ein wesentlicher Baustein für die Untersuchung der Unbedenklichkeit von Treibgasen sind Untersuchungen zu deren Gentoxizität. Da bestehende In-vitro-Methoden oft falsch positive Befunde lieferten, wurde am Fraunhofer ITEM in einem abteilungsübergreifenden Vorlaufforschungsprojekt ein neues Testdesign für einen In-vitro-Chromosomenaberrationstest mit Gasen entwickelt.

Zur Etablierung der Methodik wurde mit n-Butan zunächst ein potenziell nicht gentoxisches Gas gewählt. Als Testsystem dienten an der Luft-Flüssigkeitsgrenze kultivierte V79-Zellen, die in An- oder Abwesenheit eines metabolisierenden Systems (S9-Mix) direkt gegenüber n-Butan exponiert wurden. Die Expositionsatmosphäre enthielt dabei eine der Atemluft entsprechende Sauerstoffkonzentration, da die bisher beobachteten falsch-positiven Effekte möglicherweise auf Hypoxie beruhten. Im neuen Testsystem bewirkten die verwendeten Positivkontrollen eine signifikante Erhöhung der Aberrationsrate; n-Butan jedoch führte zu keiner Induktion von Chromosomenaberrationen. Mit S9-Mix zeigte sich unter n-Butan aber eine Abnahme der Lebendzellzahl (LZZ) und der antioxidativen Kapazität der Zellen (GSH) sowie eine Zunahme des intrazellulären Anteils an oxidiertem Glutathion (GSH-Redoxquotient), was darauf schließen ließ, dass Gas und S9-Mix in Kontakt getreten waren (siehe Abb. 1).

Abb. 1: Ergebnisse nach einer 3-stündigen Exposition von V79-Zellen an der Luft-Flüssigkeitsgrenze gegenüber n-Butan (30 %). Die Exposition erfolgte mit (blaue Säulen) oder ohne (rote Säulen) S9-Mix (LZZ = Lebendzellzahl, intrazelluläres GSH = intrazelluläres Glutathion, GSH-Redoxquotient = intrazelluläres Verhältnis von oxidiertem zu reduziertem GSH).



Das Ergebnis konnte in einem Mikrokernstest in vivo nach Ganzkörperexposition von Mäusen bestätigt werden. Durch Nachweis von n-Butan und dessen Metaboliten Butanol und Butanon im Blut wurde die systemische Verfügbarkeit des Testgases gezeigt.

Die Ergebnisse bestätigen, dass das entwickelte In-vitro-Testsystem, bei dem Zellen an der Luft-Flüssigkeitsgrenze exponiert werden, zur gentoxikologischen Untersuchung von Gasen geeignet zu sein scheint.