

Die Bedeutung der Lungenclearance für die Partikeltoxikologie

H. Muhle

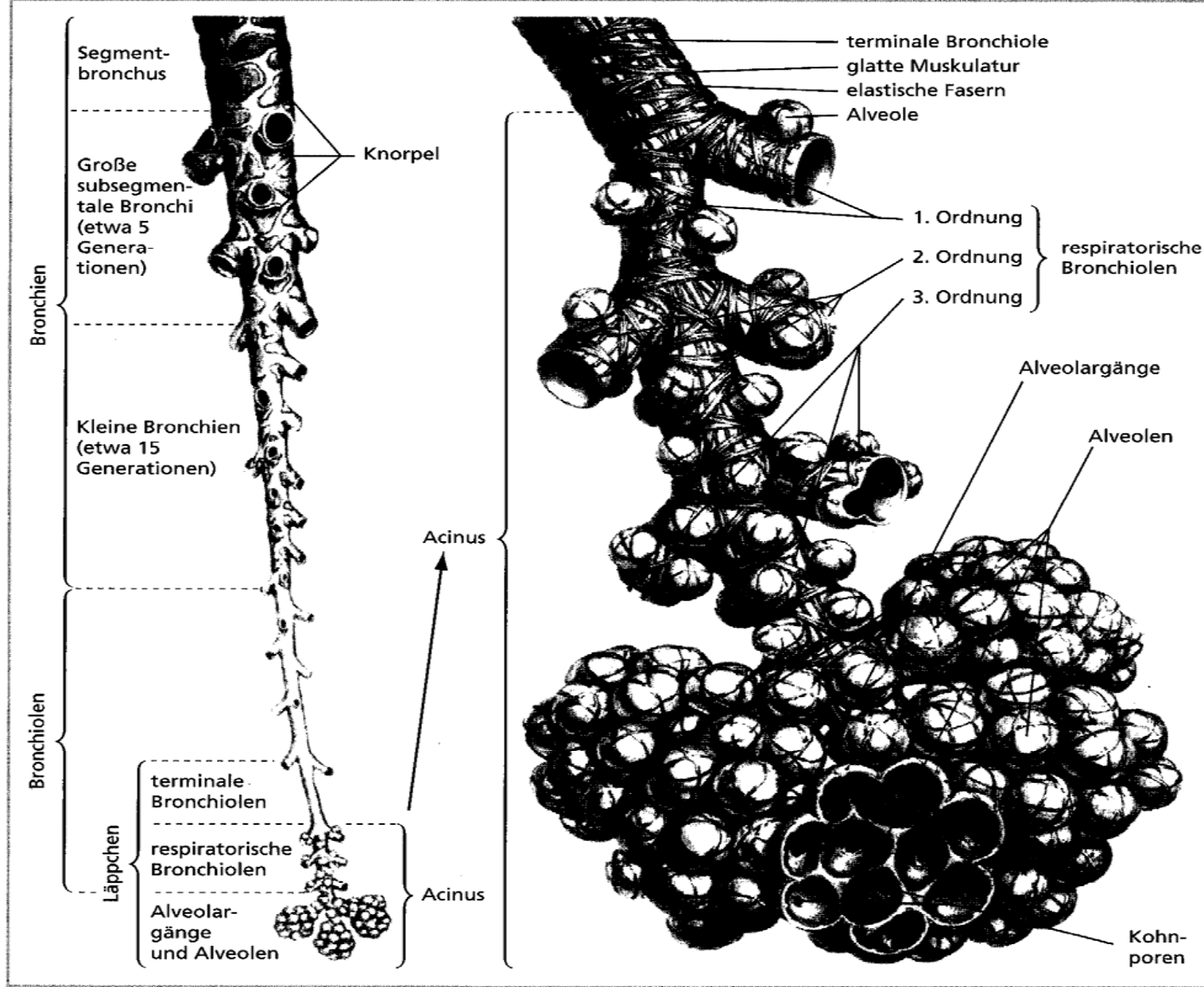
**Fraunhofer-Institut für Toxikologie und
Experimentelle Medizin**

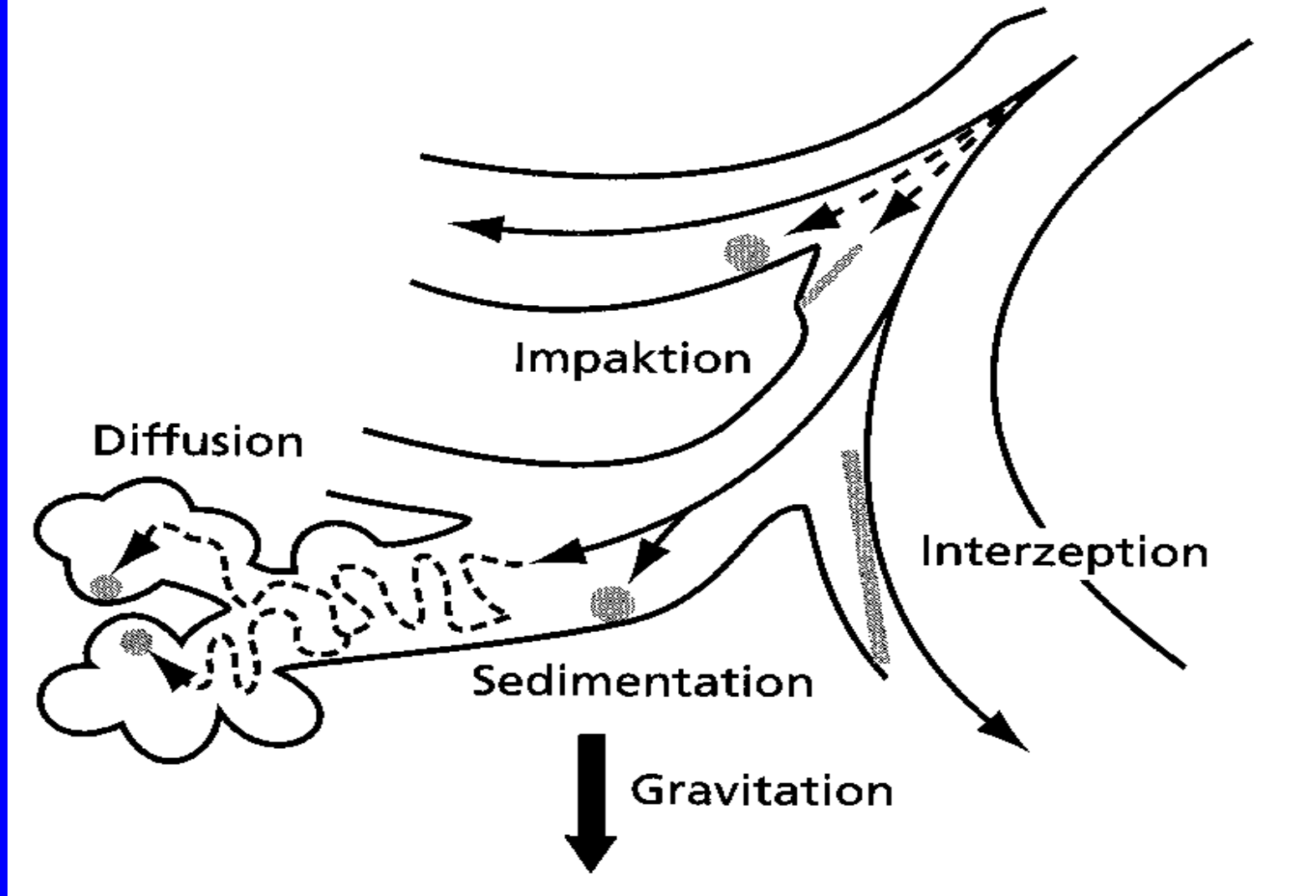
Hannover

Die Bedeutung der Lungenclearance für die Partikeltoxikologie

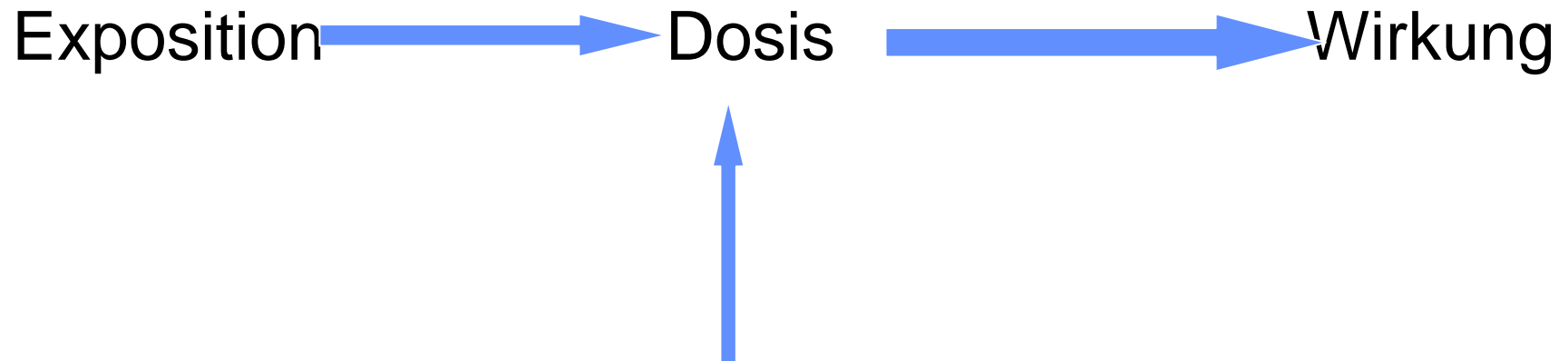
Gliederung

- Clearance von Partikeln
- Definition der Dosis in der Inhalationstoxikologie
- „Dust Overload“ der Lunge
- Allgemeiner Staubgrenzwert





Depositionsmechanismen inhalierter Partikel im Respirationstrakt



Retention = Deposition – Clearance

Retinierte Dosis = deponierter Dosis – eliminiertes Dosis

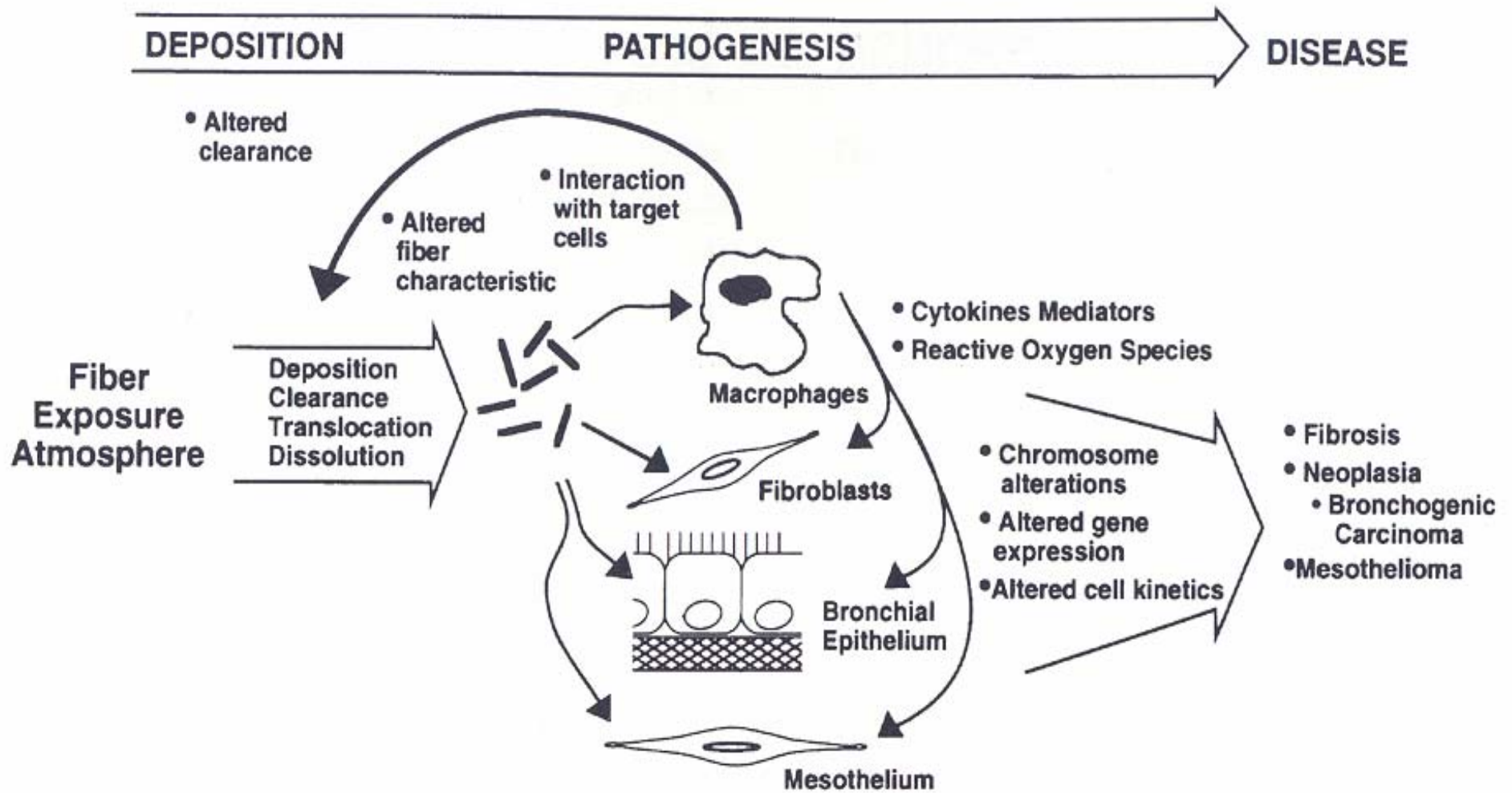
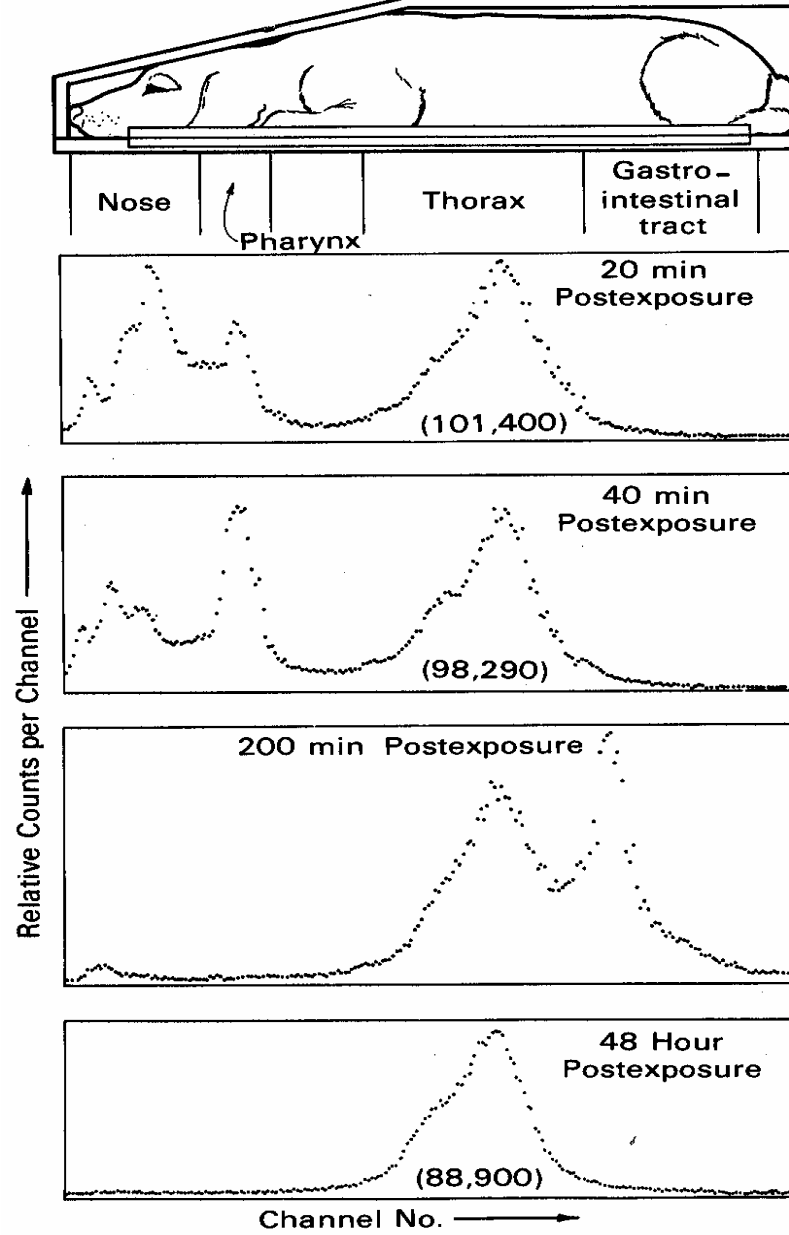
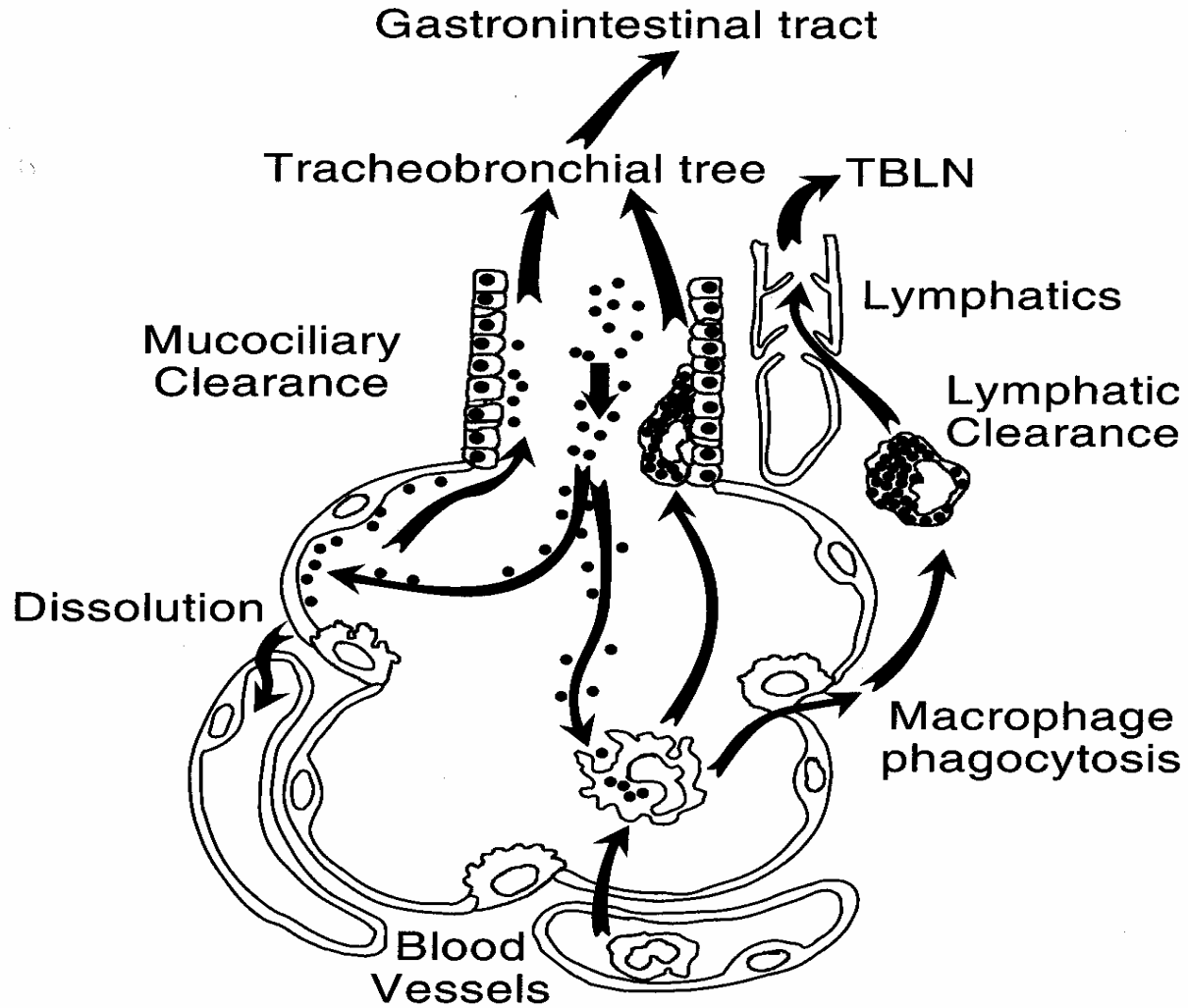


Figure 1. Schematic representation of mechanisms of fiber-induced disease.

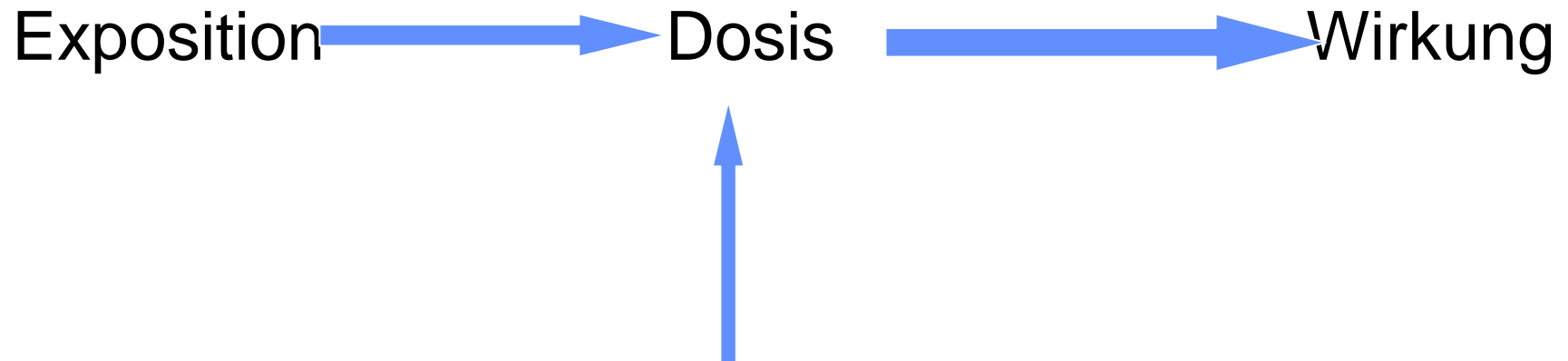




Schematische Darstellung der Partikelclearance aus der Lunge

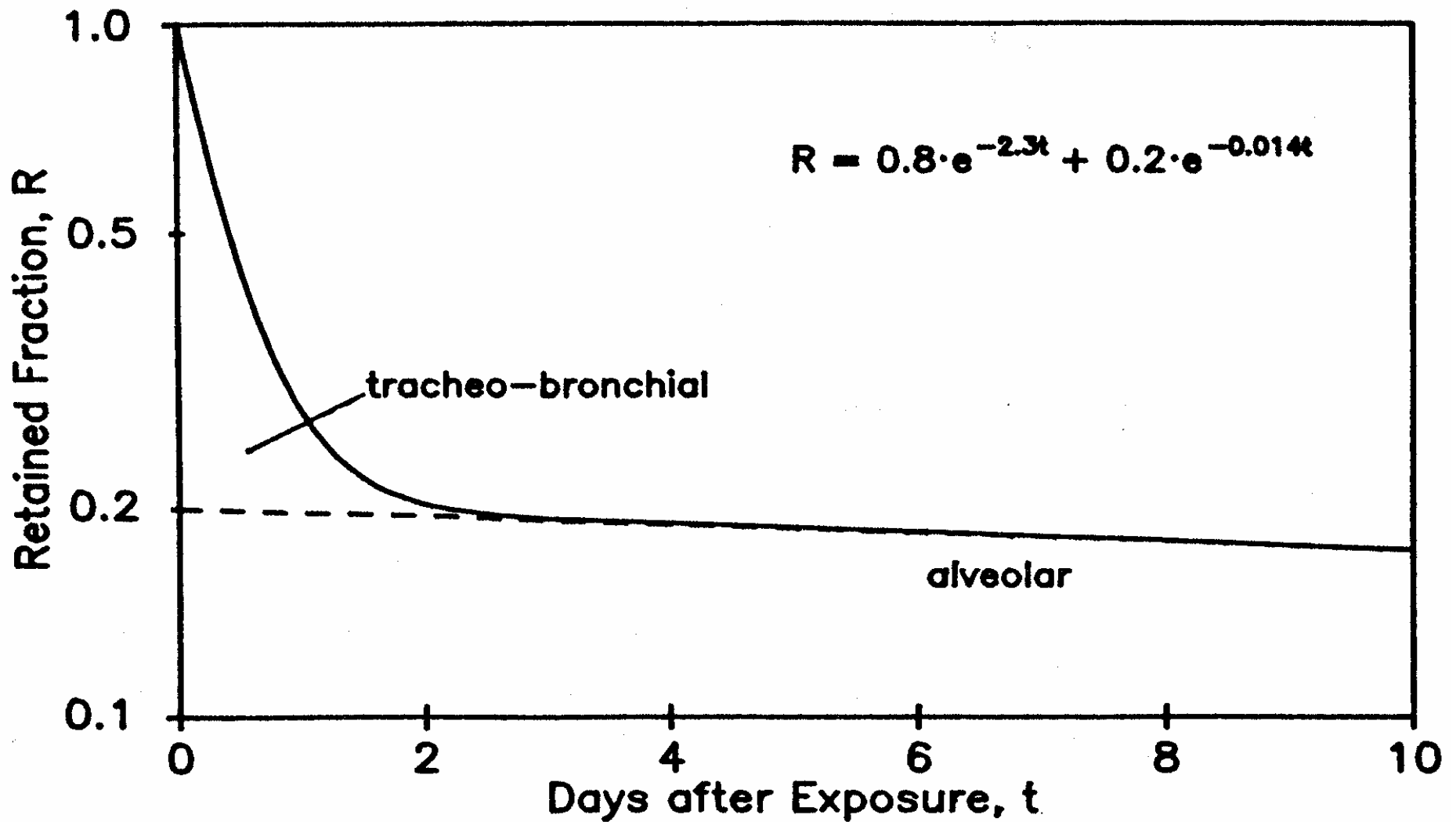
| | | | Insoluble | Soluble |
|------------------------------------|-------------------------|----|---|---|
| Conducting zone | Trachea | 0 | mucociliary escalator endocytosis (macroph.; epith. c.) --- cough | diffusion; pinocytosis (inter-, transcellular) --- cough; mucocil. esc. chem. binding (epith., subepith.) |
| | Bronchi | 1 | | |
| | | 2 | | |
| | | 3 | | |
| | | 4 | | |
| | Bronchioles | 5 | | |
| Terminal bronchioles | 16 | | | |
| Transitional and respiratory zones | Respiratory bronchioles | 17 | phagocytosis (AM) endocytosis (type I cells) fluid flux (?) | diffusion; pinocytosis (inter-, transcellular) endocytosis (AM; type II) |
| | | 18 | | |
| | | 19 | | |
| | | 20 | | |
| | Alveolar ducts | 21 | | |
| | Alveolar sacs | 22 | | |
| | | 23 | | |

Elimination inhalierter Partikel: Clearance Mechanismen

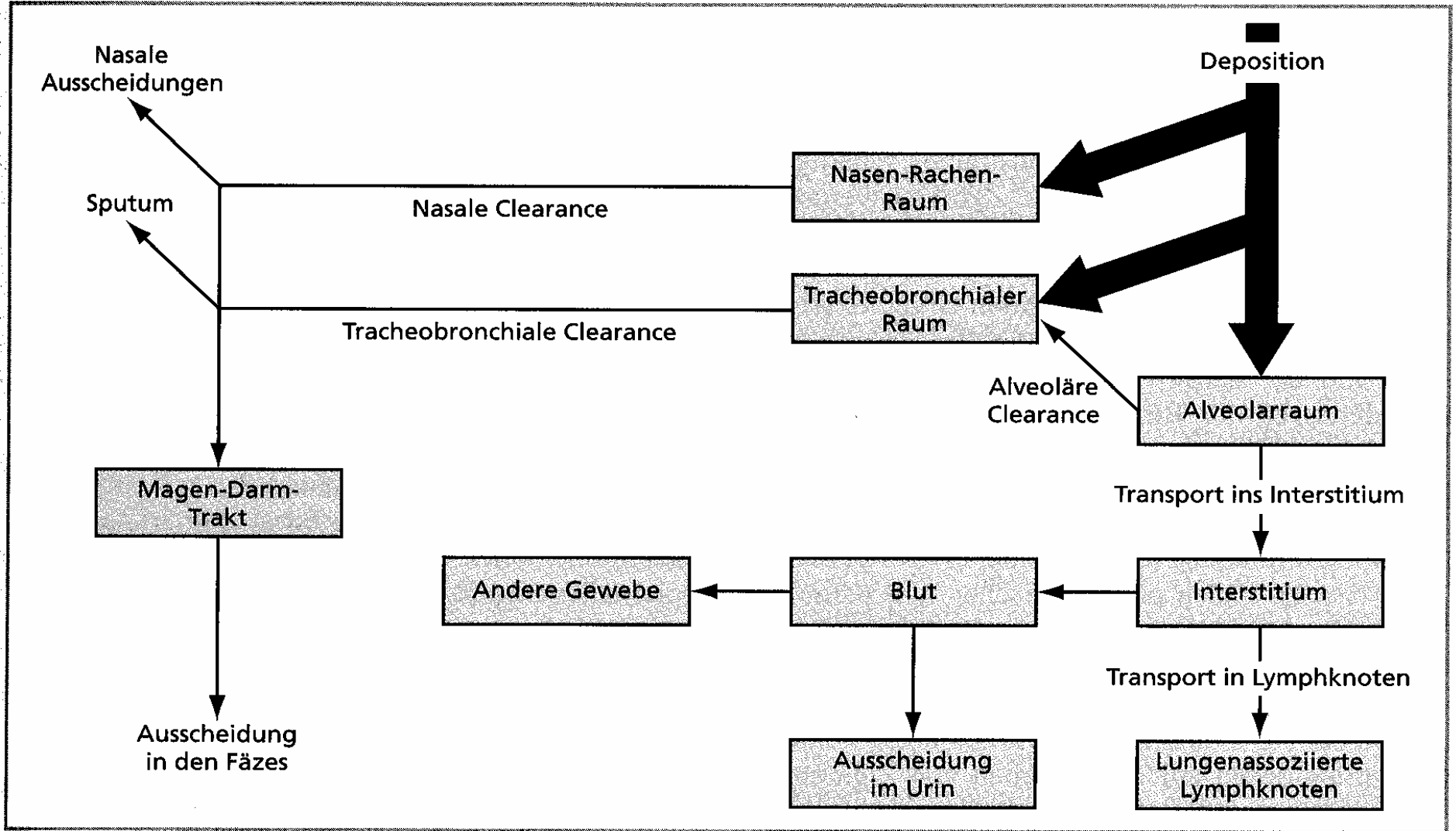


Retention = Deposition – Clearance

Retinierte Dosis = deponierter Dosis – eliminiertes Dosis

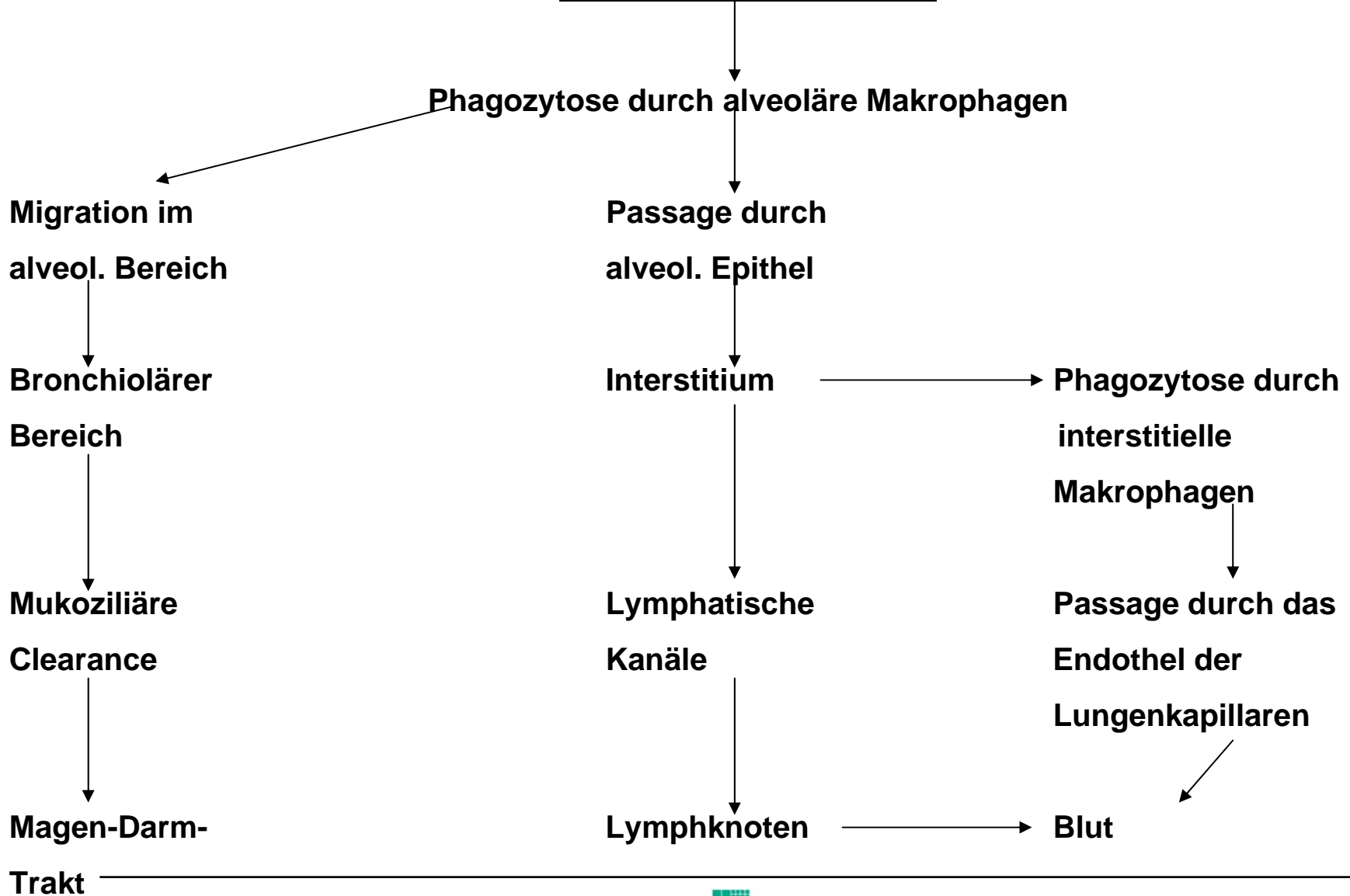


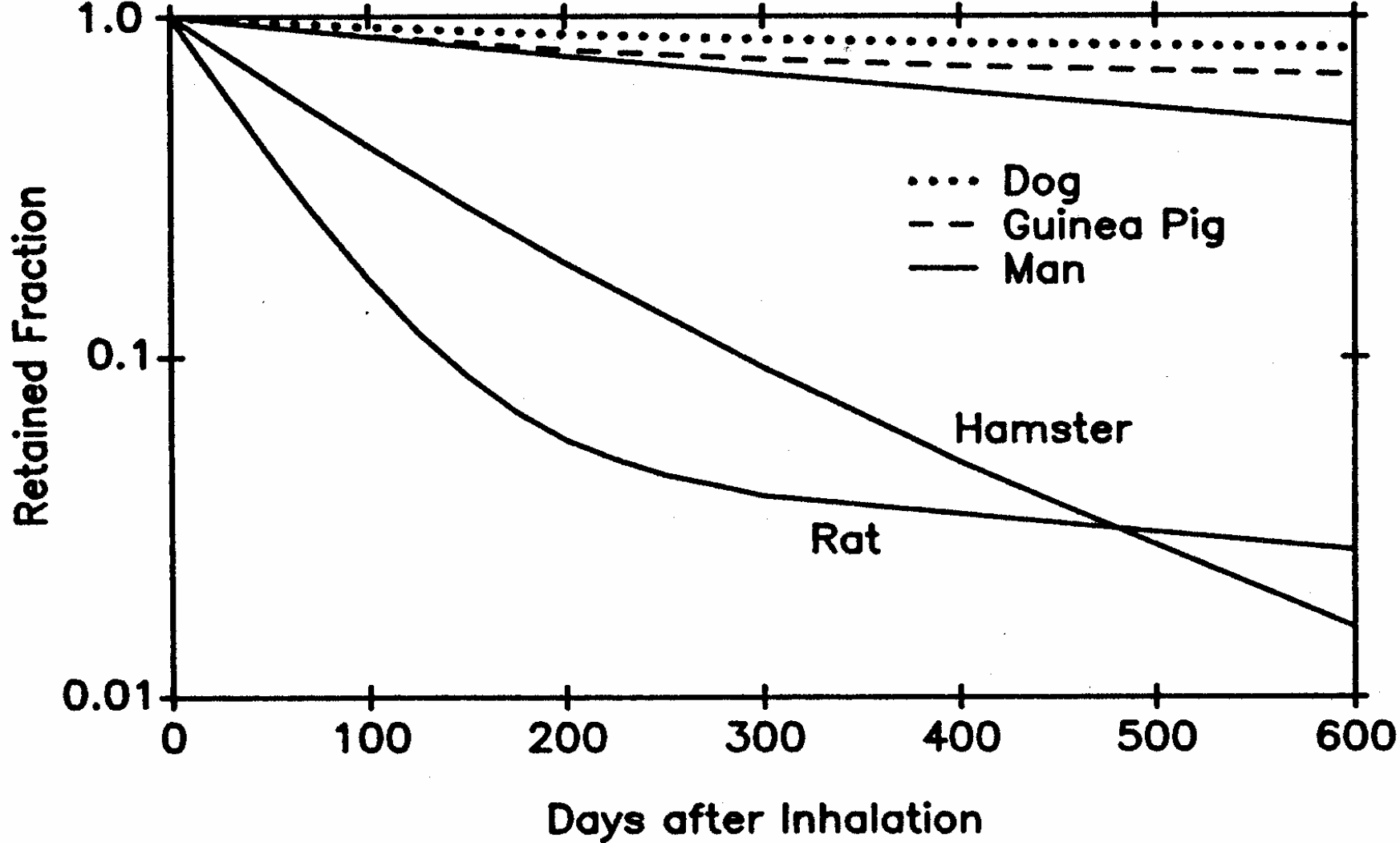
**Beispiel für Partikelclearance aus der Lunge: 80% TB, 20 %
alveolär**



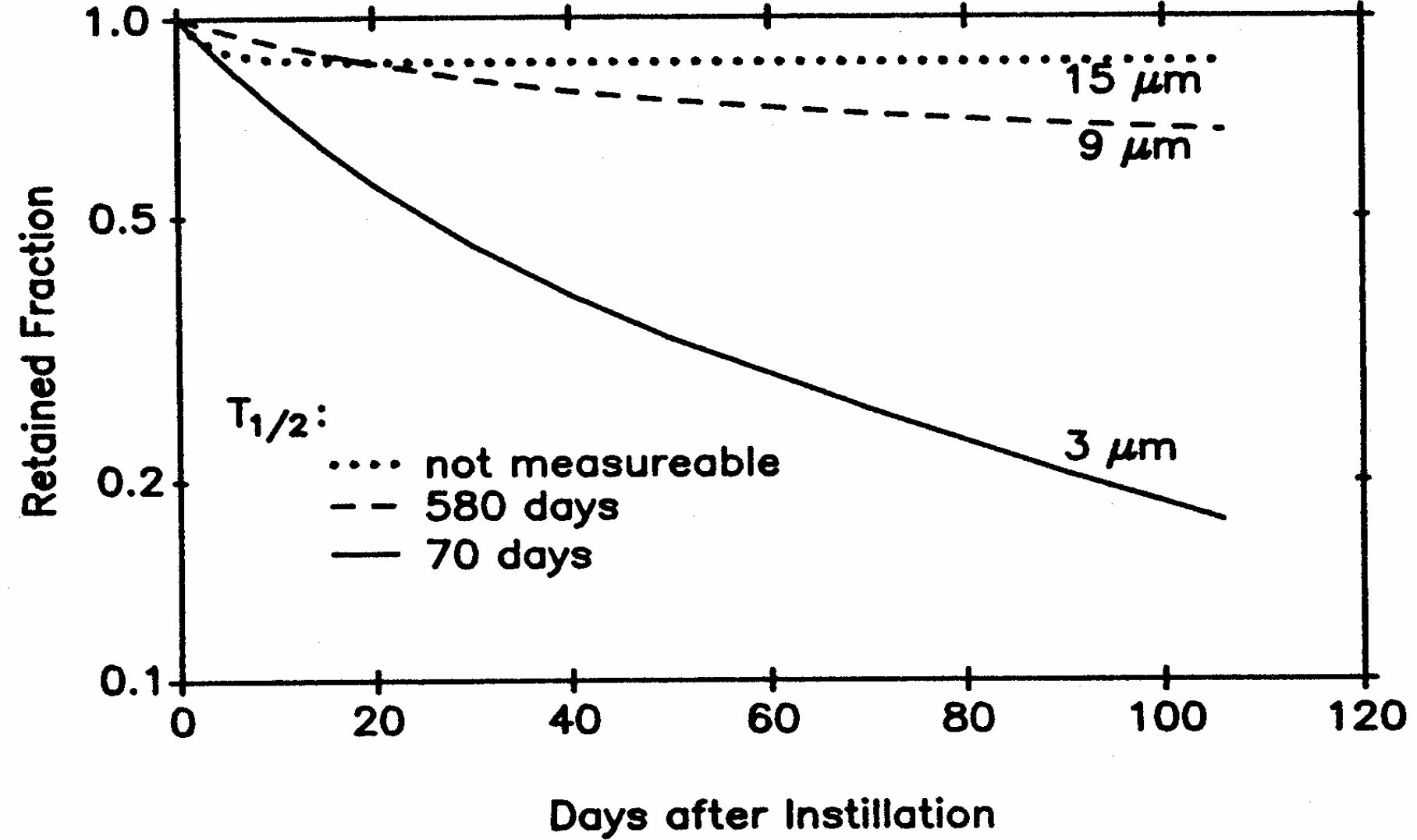
Schema für die Deposition (dicke Pfeile) und Clearance inhalierter unlöslicher Partikel. Dünne Pfeile: Transport im Körper

Deponierte Partikel

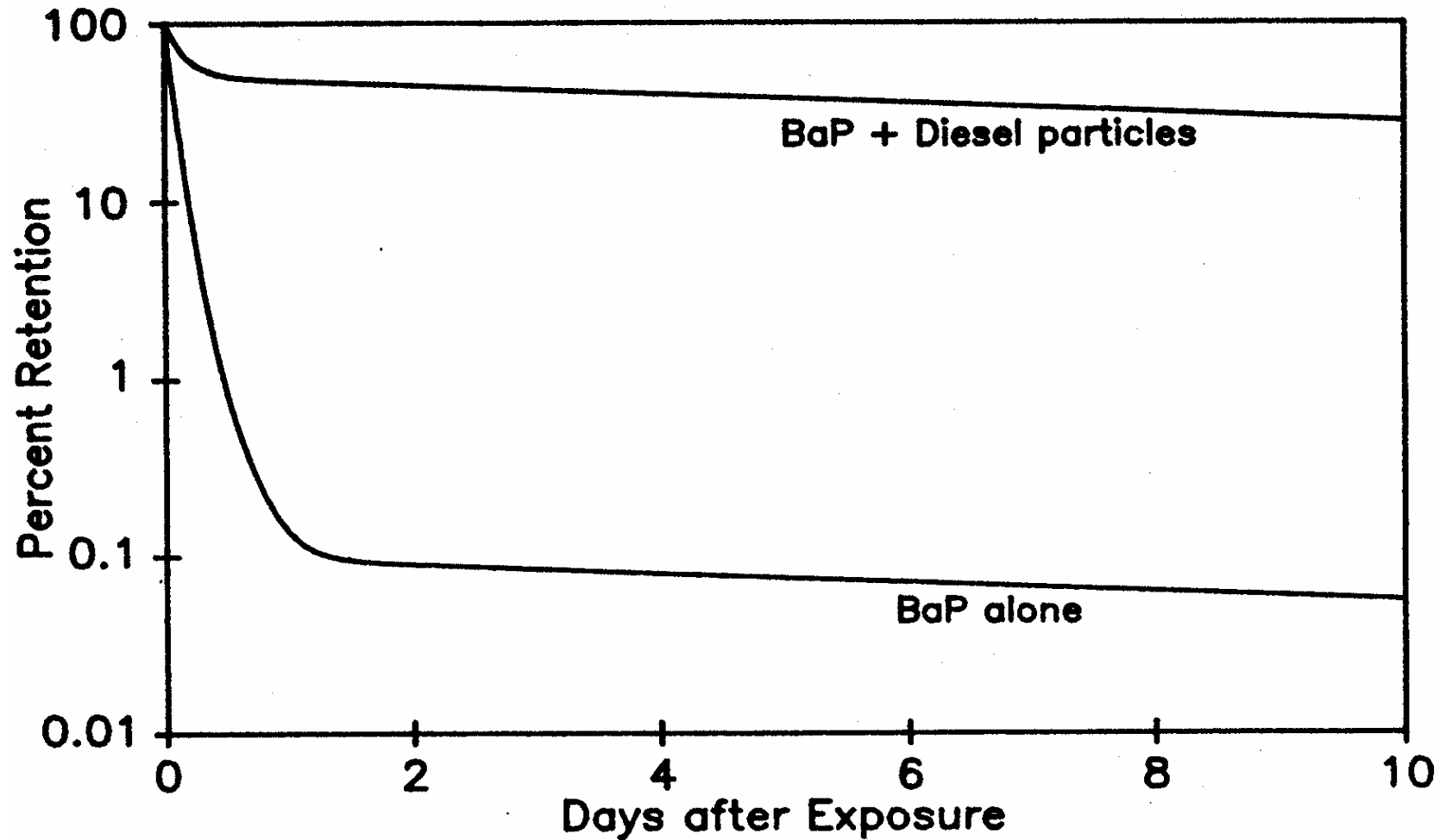




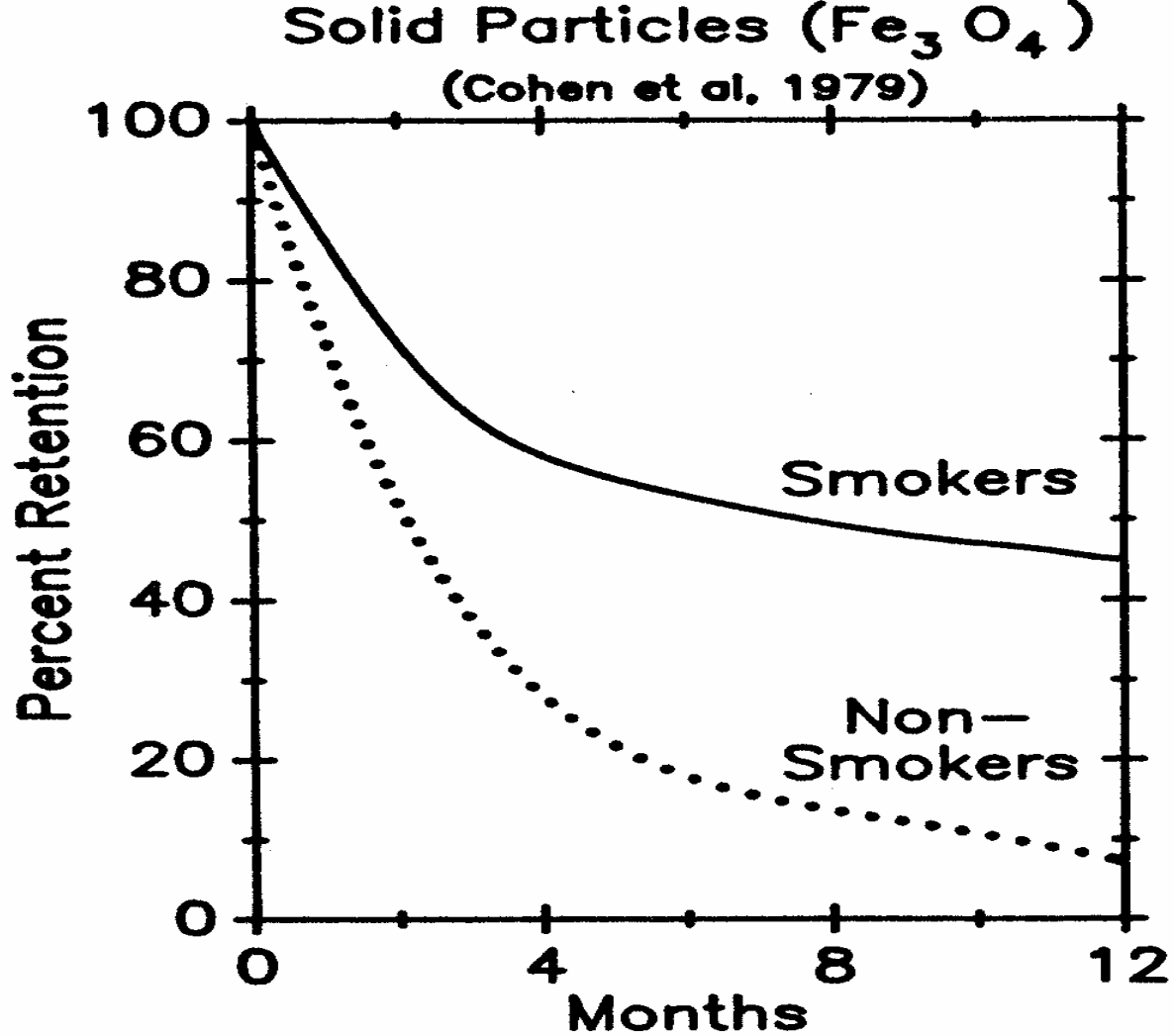
Speziesunterschiede bei der Lungenclearance unlöslicher Partikeln



Lungenclearance von monodispersen Polystyrolpartikeln verschiedener Größen



Einfluss von Dieselrußpartikeln auf die die Lungenretention von Benzo(a)pyren



Verlangsamung der Lungenclearance schwer löslicher Partikeln bei Rauchern

Definition „Dosis“

„Unter Dosis versteht man diejenige Menge eines Stoffes, die innerhalb einer bestimmten Zeit zur Exposition kommt“ (Greim, Toxikologie, VCH, 1996)

**Dosis = Konzentration (c) x Dauer der
Exposition (t)**

$$D = c \cdot t$$

Nominaldosis d

$$d = c \times t \times MV \frac{[\text{mg} \cdot \text{min} \cdot \text{l}]}{[\text{l} \cdot \text{min}]}$$

MV = Minutenvolumen

Absorbierte (retinierte) Dosis

$$\text{Dosis} = \alpha \cdot c \cdot t \cdot MV$$

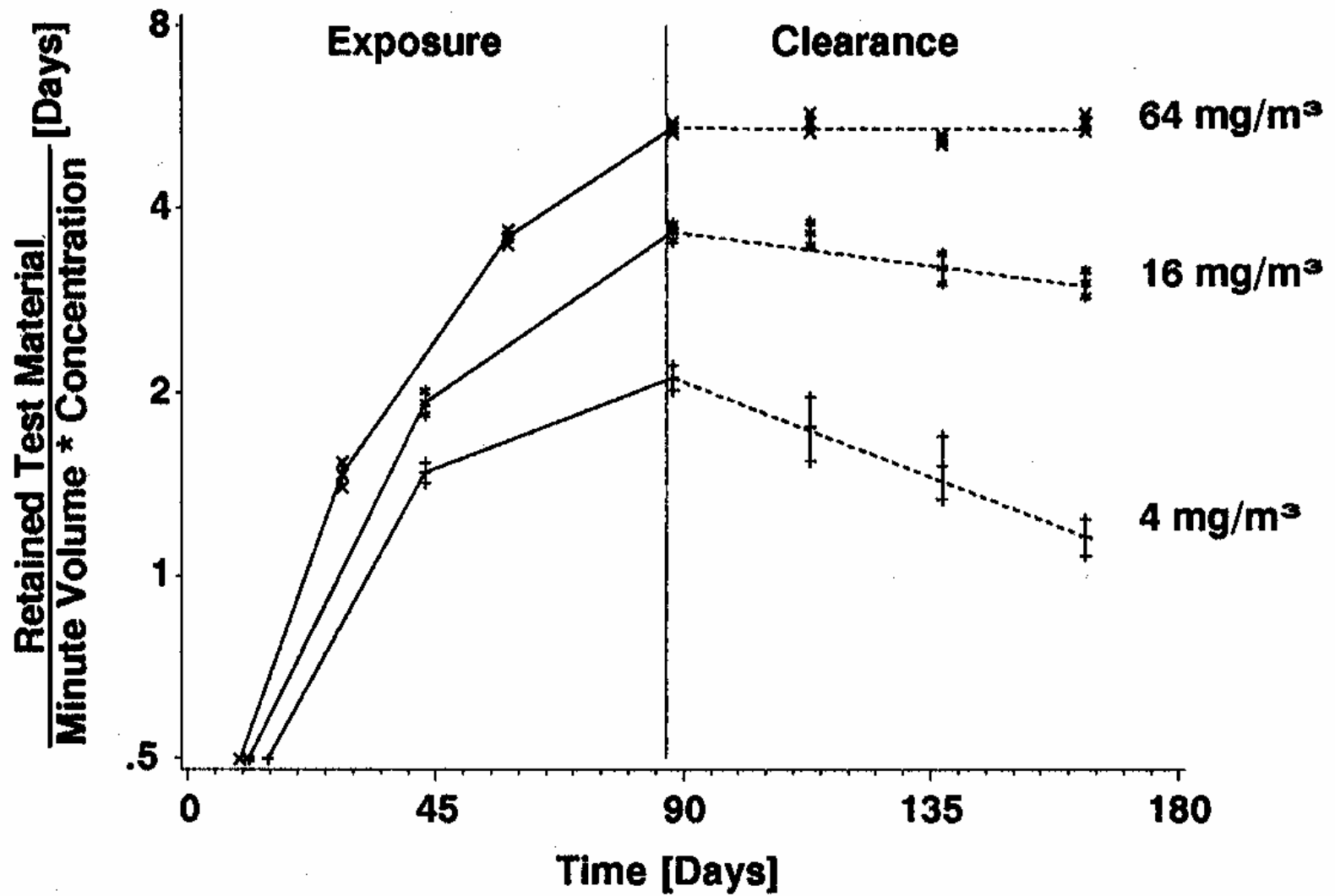
α = Retentionsfaktor

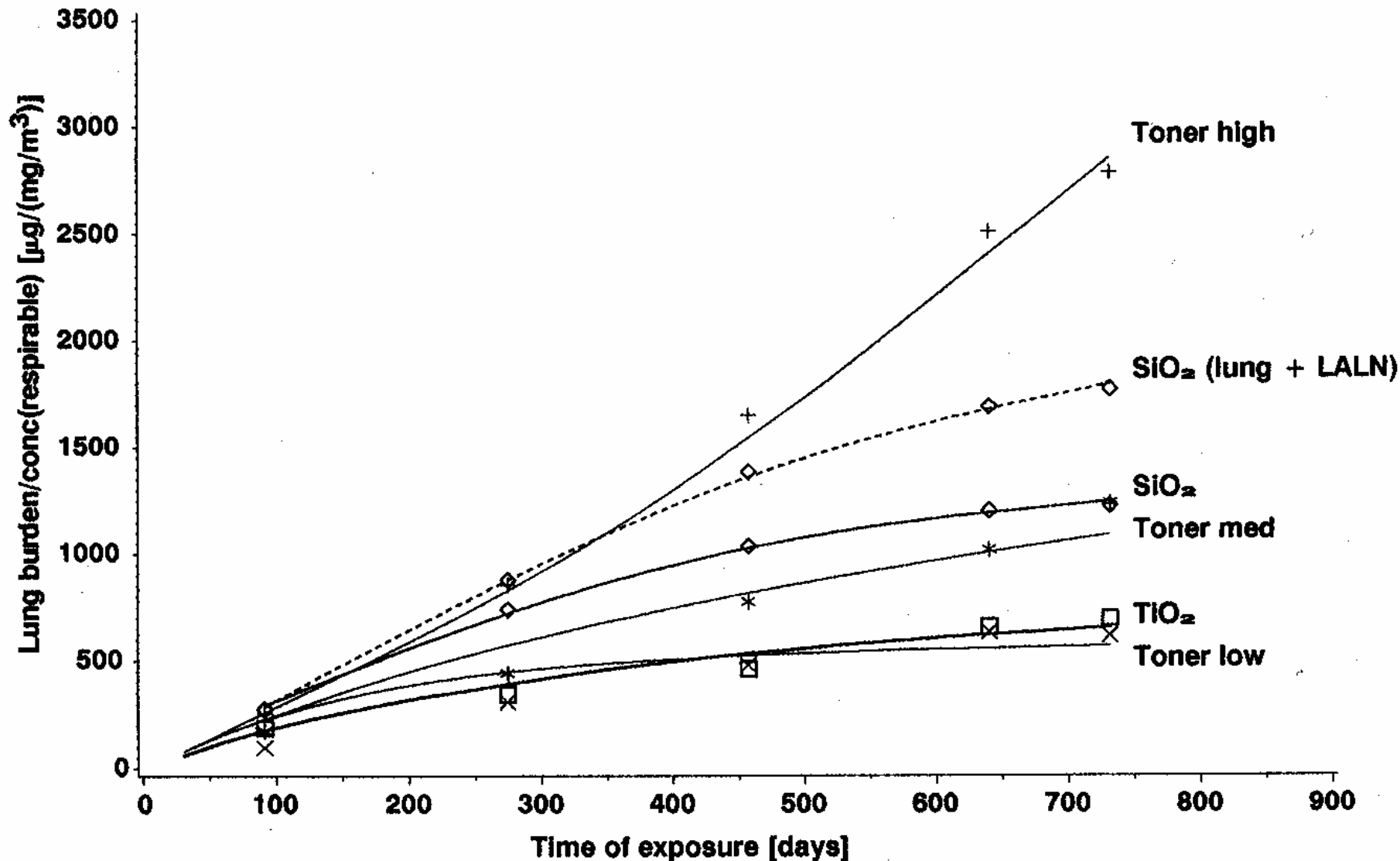
Effektive Gewebsdosis der Nase

$$\text{Dosis} = \frac{\text{Konzentration } (\mu\text{g/l}) \times \text{MV (l(min))} \times t}{\text{Oberfläche der Nasenhöhle (cm}^2\text{)}}$$

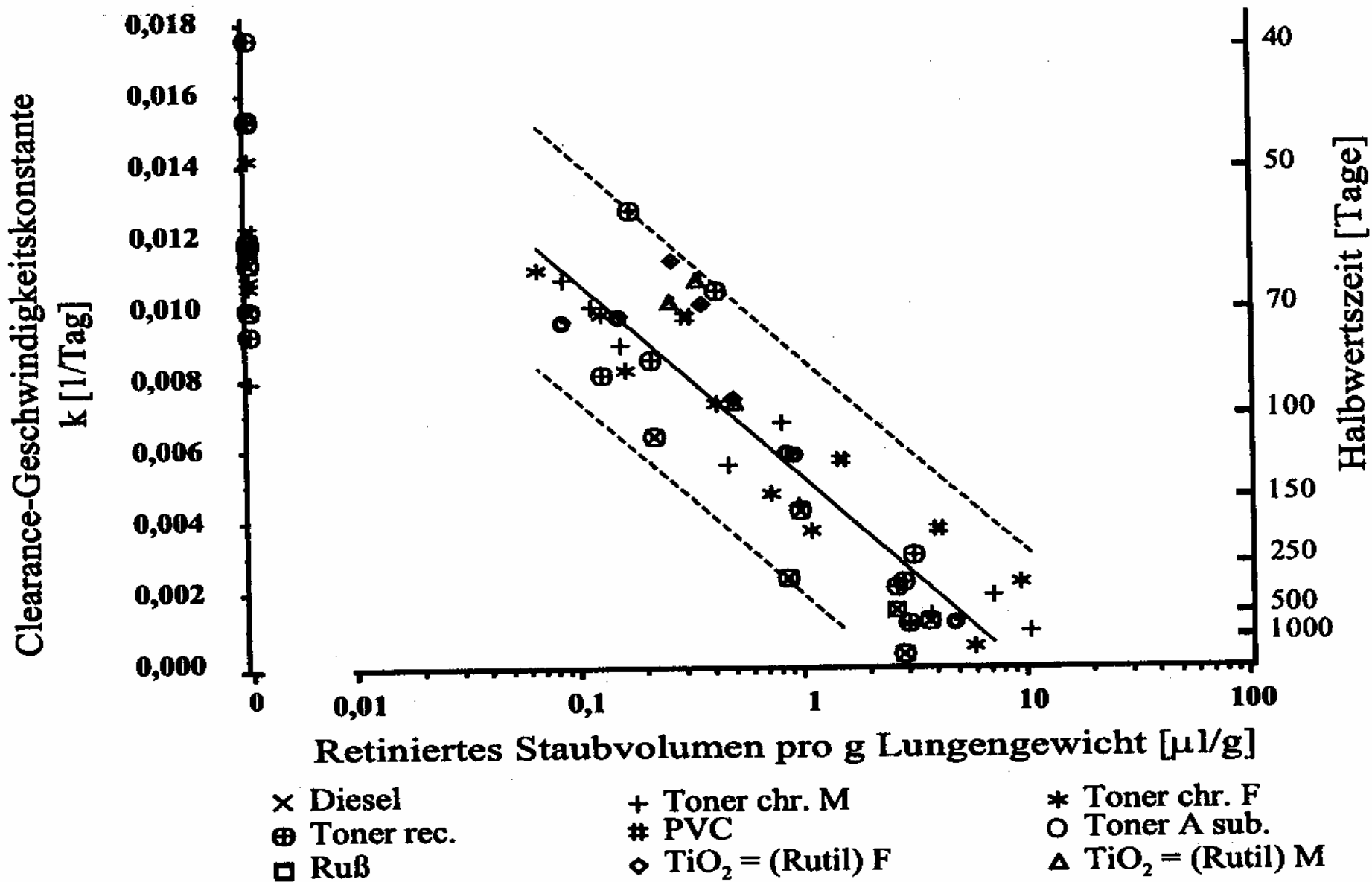
Definition der Dosis von schwer löslichen Partikeln

Die Dosis ist das Zeitintegral der effektiven Konzentration in einem Zielorgan oder an Zielzellen





**Retinierte Masse inhalierter Partikeln in der Lunge,
dividiert durch die Aerosolkonzentration**



Clearance-Faktor als Funktion des retinierten Volumens unterschiedlicher Testmaterialien

Umsetzung der Ergebnisse in der MAK-Kommission und beim Ausschuss für Gefahrstoffe

MAK: Die alveolengängige Fraktion des Staubes liegt bei 1,5 mg/m³

AGS: Festlegung auf 3 mg/m³ (Schichtmittelwert)

Früherer Wert lag bei 6 mg/m³

Es gibt erhebliche Schwierigkeiten, den Wert im Arbeitsleben einzuhalten, besonders in der Bauindustrie

DFG 1997:

Allgemeiner Staubgrenzwert (ASGW)

- Das **retinierte Staubvolumen in der Lunge** ist als der kritische Parameter für die Verlangsamung der alveolaren Clearance anzusehen.

Kriterium für die Festlegung des ASGW:

- Bei der Ratte darf das retinierte Volumen **feiner GBS (GBS-F)** im Mittel **1 µl Staub je g Lungenfrischgewicht** der Kontroll-Lungen nicht überschreiten.
- Der **ASGW** gilt nicht für **ultrafeine GBS (GBS-UF)**.

Schlussfolgerung:

- Für die Beantwortung der Frage, ob eine kanzerogene Wirkung der GBS bei der Ratte bereits beim **ASGW** besteht, ist das **retinierte Staubvolumen pro Gramm Lunge** als Maßstab zu verwenden.