

## Inhalt

1	Inhalt .....	I
2	Zusammenfassung .....	1
2.1	Summary .....	3
3	Einleitung .....	5
3.1	Aluminium .....	5
3.2	Nanopartikel .....	7
3.3	Der Verdauungstrakt .....	9
3.4	Die Leber .....	12
3.5	Toxikologische Endpunkte .....	14
3.6	Zielsetzung .....	17
4	Material und Methoden .....	18
4.1	Material .....	18
4.1.1	Nanopartikel .....	18
4.1.2	Chemikalien .....	18
4.1.3	Geräte .....	20
4.1.4	Verbrauchsmaterialien und Kits .....	21
4.1.5	Zelllinien .....	21
4.1.6	Zellkulturmedien .....	22
4.1.7	Primer .....	22
4.1.8	Software .....	23
4.2	Methoden .....	24
4.2.1	Auswahl und Charakterisierung der Aluminiumspezies .....	24
4.2.2	SAXS-Messungen .....	26
4.2.3	Mikrowellenaufschluss .....	26
4.2.4	Atomabsorptionsspektrometrie .....	26
4.2.5	Ultrazentrifugation und Bestimmung der Ionenfreisetzung .....	27
4.2.6	Artificialer Verdau von Nanopartikeln .....	27
4.2.7	Zellkultivierung und Inkubation .....	29
4.2.8	Aufnahme- und Transportexperimente im Transwellsystem .....	31
4.2.9	Zellviabilitätstests .....	32
4.2.10	Messung der zellulären Impedanz .....	34
4.2.11	High-Content-Analyse .....	35
4.2.12	Durchflusszytometrische Bestimmungen .....	35
4.2.13	RNA-Isolation und Transkriptomanalyse .....	40
4.2.14	Polymerase-Kettenreaktion (PCR) .....	40
4.2.15	Isolation der Proteincorona .....	41
4.2.16	2D-SDS-PAGE und Proteomanalyse .....	41
4.2.17	Statistische Methoden .....	42

4.2.18	Kooperationen und Projektpartner .....	43
5	Ergebnisse .....	44
5.1	Charakterisierung der Aluminiumspezies .....	44
5.2	Bestimmung der Ionenfreisetzung Al-haltiger Nanopartikel .....	47
5.3	Charakterisierung der spezifischen Proteincorona .....	49
5.4	Zellviabilitätsbestimmungen .....	51
5.4.1	Zytotoxizitätstests.....	51
5.4.2	Messung der zellulären Impedanz.....	53
5.5	Artifizieller Verdau Aluminium-haltiger Verbindungen .....	55
5.5.1	Analytische Ergebnisse des artifiziellen Verdaus.....	55
5.5.2	Toxikologische Wirkung artifiziell verdauter Aluminiumspezies .....	57
5.6	Aufnahme- und Transportstudien .....	60
5.6.1	Aufnahme und Transport im Transwellsystem.....	60
5.6.2	Granularitätsanalyse .....	61
5.7	Transkriptomanalyse .....	64
5.7.1	Vergleichende Auswertung der Microarrayergebnisse.....	64
5.7.2	Verifizierung der Transkriptomanalyse .....	66
5.7.3	Datenauswertung der Transkriptomanalyse .....	68
5.8	Messung zellulärer Effekte .....	71
5.8.1	Fluorometrische Testverfahren zur Bestimmung weiterer toxikologischer Endpunkte .....	71
5.8.2	Apoptose- / Nekrosemessungen .....	74
5.8.3	Analyse von Gentoxizität, veränderter Proliferation und DNA-Schädigung .....	77
5.9	Einfluss verschiedener Gegenionenspezies auf die Toxizität von Aluminium .....	80
5.9.1	Zytotoxizität verschiedener Aluminiumspezies .....	80
5.9.2	Apoptose- / Nekrosemessungen nach Inkubation mit Aluminiumacetylacetonat 82	82
5.9.3	Kombinationsexperimente verschiedener Aluminiumspezies .....	84
6	Diskussion.....	87
6.1	Exposition, intestinale Aufnahme und systemische Verteilung von Aluminium .....	87
6.1.1	Äußere Exposition und systemische Verteilung von Aluminium.....	87
6.1.2	Aufnahme- und Transportstudien von Aluminiumspezies .....	90
6.2	Charakterisierung der Aluminiumspezies .....	94
6.2.1	Analytische Experimente zur Charakterisierung von Aluminiumspezies .....	94
6.2.2	Ionenfreisetzung von Aluminiumspezies.....	96
6.2.3	Artifizieller Verdau von Aluminiumspezies .....	97
6.2.4	Untersuchung der Proteincorona.....	98
6.3	Toxikologische Wirkmechanismen verschiedener Aluminium-spezies auf Intestinal- und Leberzellen .....	99
6.3.1	Toxikologische Wirkung von Aluminiumspezies .....	99

6.3.2	Toxikologische Wirkmechanismen .....	101
6.3.3	Einfluss von Gegenionen auf die Toxizität von Aluminium.....	106
6.4	Toxikologisches Potenzial von oral aufgenommenem Aluminium für die menschliche Gesundheit und die Risikobewertung .....	108
7	Literaturverzeichnis .....	IV
8	Abkürzungsverzeichnis.....	XIX
9	Abbildungsverzeichnis.....	XXI
10	Tabellenverzeichnis.....	XXIV
11	Anhang.....	XXV
12	Erklärung der Eigenständigkeit.....	XXXVI
13	Danksagung .....	XXXVII
14	Lebenslauf.....	XXXIX
15	Veröffentlichungen, Vorträge, Konferenzen .....	XLI
16	Notizen.....	XLII