



Myrtill Simkó

Gibt es neurologische Effekte und Risiken durch synthetische Nanopartikel?

Zusammenfassung

Bei Verwendung synthetischer Nanopartikel (engineered nanoparticles, ENPs) außerhalb der Medizin kann es zur unbeabsichtigten Exposition durch ENPs kommen. Dies gibt Anlass zur Sorge hinsichtlich der Sicherheit für Umwelt und der menschlichen Gesundheit. Experimente haben gezeigt, dass durch unterschiedliche Eintrittspfade (Haut, Blut, Atemwege) die untersuchten ENPs (metallische Nanopartikel, Quantum Dots, Kohlenstoff-Nanoröhren) in das Gehirn übertreten können. Nach Einatmen bzw. nach direkter Gabe in die Lungen können ENPs zu einem sehr geringen Teil in das Blut und anschließend mit einem sehr kleinen Übertragungsrate in die sekundären Organe, einschließlich des Gehirns übertreten. Experimentelle in vivo und in vitro-Studien haben gezeigt, dass verschiedene Arten von ENPs unterschiedliche biologische Wirkungen im Nervensystem auslösen können. Die Relevanz dieser Daten für die Risikobewertung ist keineswegs klar. Es ist jedoch unwahrscheinlich, dass eine Exposition mit einer akuten hohen Dosis von ENPs auftritt. Aufgrund der derzeit herrschenden geringen umweltbedingten Exposition ist davon auszugehen, dass nur ein geringes gesundheitliches Risiko besteht, daher ist das Risiko von Schädigungen des Zentralnervensystems aufgrund solcher Expositionen sehr gering. In diesem Dossier werden mögliche Effekte einer unbeabsichtigten Exposition auf Funktionen und Prozesse im menschlichen Gehirn diskutiert sowie ein Versuch unternommen, mögliche Risiken abzuschätzen. Für eine verlässliche Risikoabschätzung ist die Datenlage allerdings ungenügend.

Einleitung

Dieses Dossier gibt einen Überblick über mögliche Mechanismen, wie synthetische Nanopartikel (engineered nanoparticles, ENPs) nach unbeabsichtigter Exposition durch den Atmungstrakt in den Blutkreislauf gelangen, die Blut-Hirn-Schranke (BHS) überwinden und das Gehirn bzw. zentrale Nervensystems (ZNS) beeinflussen können. In der Folge werden mögliche Mechanismen für negative gesundheitliche Effekte und ihre Relevanz diskutiert. Für eine realistische Risikoabschätzung sind allerdings grundlegende Fragen noch zu klären und es besteht daher Bedarf für fokussierte Forschung, die auf standardisierten Methoden und Versuchsanordnungen beruht. Insbesondere die Auswahl geeigneter in vitro- und/oder in vivo-Modelle, Kontrollen, ENP-Charakteristika, Dosierungen etc. sollten im Mittelpunkt stehen¹.

Nanopartikel können sowohl natürlich (z. B. als Nebenprodukte von Verbrennungsprozessen, Vulkanausbrüchen etc.) als auch durch synthetische Prozesse entstehen. Prinzipiell haben sich die WissenschaftlerInnen darauf geeinigt, die Begriffe „Nanomaterial“ oder „Nanopartikel“ für ein Material zu verwenden, das zumindest in einer Dimension kleiner als 100 nm und damit „nanoskalig“ ist. Allerdings werden in der Literatur auch andere Begriffe, wie etwa „nanoskalige Materialien“, „ultrafeine Partikel“ (UFP), „synthetische Nanomaterialien“, „künstlich hergestellte Nanopartikel“ u. a. verwendet. Das zeigt, dass der Ausdruck „Nanomaterial“ nur Bezug auf die Größendimension, nicht aber auf das Material selbst nimmt, das aus jeglicher Substanz bestehen kann. Deshalb ist fraglich, ob der Begriff „Nanomaterial“ immer diejenigen Sachverhalte reflektiert, die je nach Blickwinkel (z. B. in politischen Diskussionen oder für die Aspekte der Dosimetrie) im Mittelpunkt stehen.

Für die Dosimetrie etwa sind die Charakterisierung des Nanomaterials, aber auch die Definition von Konzentrationen und die Feststellung der Dosiswirkung etc. wichtig. Die Dosimetrie ist wiederum für die Risikobewertung und die Festlegung von Schwellen- und/oder Grenzwerten notwendig. Da der Begriff „Nanomaterial“ nichts über die chemische Beschaffenheit aussagt, müssen für die Ermittlung der Exposition und damit für die Risikobewertung zunächst die physikalisch-chemischen Eigenschaften einschließlich Größe, Form und Zusammensetzung des Materials bekannt sein.

Wirkstofftransport-Systeme („Drug delivery“) und die Blut-Hirn-Schranke

ENPs wird das Potenzial zugeschrieben, die Medizin zu revolutionieren, da sie auch verborgene Zielorgane und -gewebe wie etwa Hirntumore erreichen und auf molekularer und zellulärer Ebene Einfluss nehmen können. Die medizinische und pharmakologische Forschung untersucht entsprechende Anwendungen von nanoskaligen Materialien, wobei aber Nebeneffekte gewöhnlich wenig Berücksichtigung finden. Tatsächlich ist das Wissen über die potenzielle Toxizität von ENPs bei weitem nicht umfassend^{2; 3}.

Wirkstofftransport-Systeme auf der Basis von ENPs, sogenannte „drug delivery“-Systeme oder Nanocarrier⁴, sollen und sollten mögliche Probleme mit der Löslichkeit und Stabilität von Arzneimitteln lösen und deren Nebenwirkungen minimieren. Allerdings kann auch das Nanomaterial selbst erhebliche toxische Effekte verursachen⁵. Neben den chemischen kann dies auch auf elektrische, optische und magnetische Eigenschaften zurückzuführen sein, die in Zu-

sammenhang mit der geringen physikalischen Größe der Partikel stehen. Auch die Oberfläche des Materials kann durch katalytische und oxidative Reaktionen Zellen schädigen, also zytotoxisch sein, wobei die Toxizität von Nanomaterialien höher als die größerer Teilchen desselben Materials sein kann, da das Oberflächen-Volumen-Verhältnis viel größer ist. Zudem enthalten manche Nanomaterialien Metalle oder Komponenten mit bekannter Toxizität, sodass die Aufspaltung dieser Materialien bekannte toxische Reaktionen hervorrufen könnte.

Es gibt offensichtlich eine Reihe offener Fragen bezüglich der Sicherheit von Nanomaterialien. Wie verhalten sich „drug delivery“-Systeme bzw. Nanocarrier und ihre Bestandteile im Körper und wo verbleiben sie? Was passiert mit jenen, die nicht biologisch abbaubar, funktionalisiert (wie etwa Kohlenstoff-Nanoröhrchen) oder mit verschiedenen Substanzen beschichtet sind? Was sind schließlich die Konsequenzen einer Langzeitexposition?

Die Blut-Hirn-Schranke⁴ (BHS) trennt den für das Blut zugänglichen Raum im Körper von dem nur für die Hirnflüssigkeit zugänglichen und schützt so das Zentralnervensystem vor potenziell gefährlichen körperfremden (xenobiotischen) und körpereigenen (endogenen) Molekülen. Sie wird von sogenannten Endothelzellen gebildet, die die feinsten Blutgefäße (Kapillaren) auskleiden und durch feste Zell-Zell-Verbindungen (Tight Junctions) miteinander verknüpft sind. Zusammen mit einer anschließenden Lage spezialisierter Zellen (Astrozyten) beschränkt die BHS den Transfer der meisten Substanzen aus dem Blutkreislauf in das Gehirn. Substanzen erhalten Zugang zum Zentralnervensystem entweder über freie Diffusion durch die Lipidanteile der Zellmembran oder möglicherweise über spezielle Rezeptoren in der Zellmembran, die eine selektive Aufnahme (Endozytose) erlauben. Da die festen Zell-Zell-Verbindungen in der BHS einen Zwischenraum von nur 4-6 nm aufweisen, können Nanopartikel eher die Membranen der Endothelzellen passieren als die Verbindungen dazwischen.

Es konnte allerdings gezeigt werden, dass Nanopartikel aus dem Blutkreislauf die Integrität der Membran von Endothelzellen beeinflussen und/oder die Blut-Hirn-Schranke stören können; sie können auch bestimmte Transportmechanismen innerhalb der Zelle induzieren (vesikulären Transport) und so Zugang zum ZNS erhalten. Als gesichert gilt, dass Nanopartikel sogenannten oxidativen Stress⁶ verursachen können, der zur Bildung von freien Radikalen führt, welche die BHS

schädigen und verschiedene Fehlfunktionen auslösen können. Die gesundheitliche Relevanz dieser Effekte ist jedoch unklar.

Andererseits ist auch bekannt, dass viele ENPs von körpereigenen Fresszellen (Phagozyten) aufgenommen werden und deshalb das Gehirn nicht in gewünschten Mengen erreichen können. Deshalb und wegen der Blut-Hirn-Schranke kann fast kein Arzneimittel in das Gehirngewebe gelangen (siehe Abb. 1 für die Beschreibung, wie ENPs in eine Zelle eindringen und ihre Wirkung entfalten können). Um Arzneimittel zum Zentralnervensystem zu bringen, brauchen Nanocarrier daher Oberflächenmodifikationen oder andere Formen funktionaler Veränderungen für den rezeptorvermittelten Transport durch das kapillare Gehirndothel. Solche Oberflächenmodifikationen werden derzeit intensiv für nanomedizinische Anwendungen in Diagnose und Therapie erforscht, um ein zielorientiertes pharmakologisches Verhalten zu erreichen^{7; 8; 9; 10; 11; 12; 13}.

Wie bereits angedeutet, werden intravenös verabreichte Nanopartikel durch Blutzellen (mononukleares Phagozytensystem) rasch aus dem Blutkreislauf entfernt; sie reichern sich großteils in Leber und Milz an¹⁴. Hingegen scheinen besonders aufbereitete ENPs mit Oberflächenmodifikationen biokompatibler zu sein und ein besseres Sicherheitsprofil zu bieten; außerdem können sie die BHS überwinden, ohne substanzielle Toxizität auszulösen, selbst bei sehr hohen Dosierungen (440 mg/kg bei Mäusen)^{7; 15}. Daraus lässt sich schließen, dass die Aufnahme von ENPs in das Zentralnervensystem,

so sie stattfindet, sehr komplex ist. Deshalb ist es unwahrscheinlich, dass zufällig eingeatmete oder oral aufgenommene ENPs das Zentralnervensystem in signifikanten Mengen erreichen. Zudem liegen viele ENPs als Agglomerate vor oder sind mit Proteinen (der sogenannten Corona) beschichtet, werden rasch abgebaut und/oder ausgeschieden. Es ist bekannt, dass ENPs von Phagozyten aufgenommen werden, was wiederum oxidativen Stress durch die Bildung von freien Radikalen verursacht. Wie lange der oxidative Stress im ZNS anhält, ob dieser zu Fehlfunktionen führt und welche diese wären ist nicht bekannt. Effekte (chronisch oder akut) sind sehr wahrscheinlich dosisabhängig, deshalb wird eine Dosisbestimmung für die Risikoabschätzung dringend benötigt.

Translokation von Nanopartikeln vom Atmungstrakt in das ZNS

Da Einatmen (Inhalation) einer der Haupteintrittspforten von ENPs in den Körper ist und der Großteil der Untersuchungen hierüber durchgeführt wurde, konzentriert sich dieses Dossier auf die Aufnahme von ENPs durch die Lunge (durch Inhalation oder direkte Gabe, Instillation), der Verweildauer (Retention) und der Verteilung (Distribution) zu den Sekundärorganen¹⁶. Inhalierete Partikel werden größenabhängig in drei verschiedenen Regionen der Lunge deponiert, und zwar im Nasenbereich (nasopharynge-

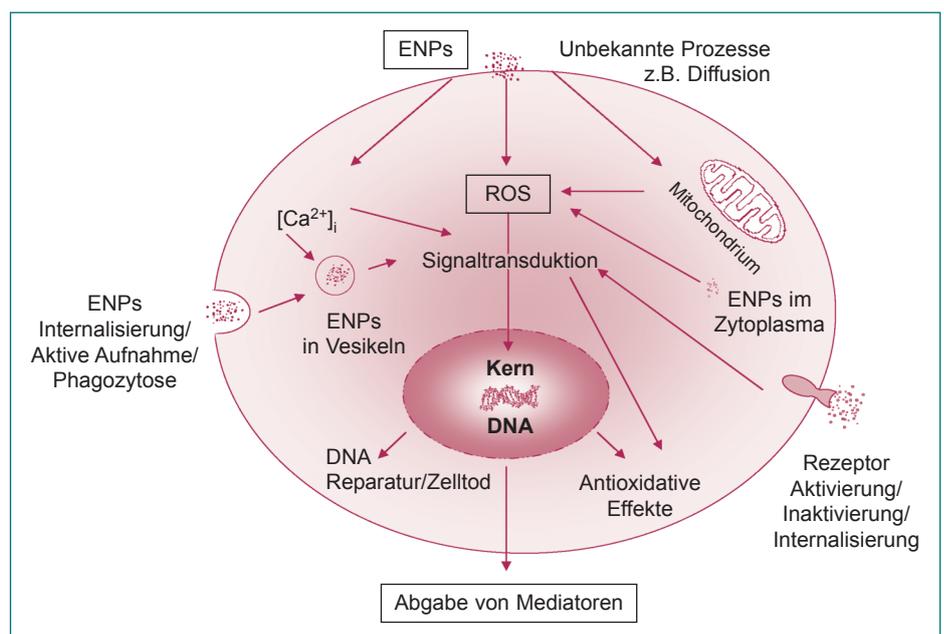


Abbildung 1: Verschiedene Aufnahmewege von ENPs in Säugetierzellen sowie Effekte, die ENPs auf intrazelluläre Prozesse haben können. ROS = Reaktive Sauerstoffspezies¹.

al), im Bereich von Hals und Bronchien (tracheobronchial) und in dem der Lungenbläschen (Alveolen)¹⁶. Verschiedene Studien haben gezeigt, dass 90 % der kleineren Partikel (1 nm) in der nasopharyngealen und der Rest in der tracheobronchialen Region verbleiben¹⁷. Partikel in der Größenordnung von 1-5 nm werden in der nasopharyngealen, tracheobronchialen und in der alveolaren Region abgelagert, während 20 nm ENPs zu ca. 50 % in der alveolaren Region deponiert werden. Größere Partikel (0,5-10 μm) verbleiben an der Oberfläche der Epithelien in den Luftwegen und Alveolen¹⁸. Die Verweildauer der ENPs scheint vom Ort der Ablagerung abhängig zu sein. Für Mikropartikel (0,5-10 μm) beträgt die Verweildauer in den Luftwegen von Nagetieren 24-48 Stunden¹⁹ und es ist sehr wahrscheinlich, dass diese aufgrund der Länge der Luftwege beim Menschen länger ist.

Der Gasaustausch zwischen Blut und Luft findet in der alveolaren Region der Lunge statt, die auch die durchlässigste ist. Die Luft-Blut-Schranke in dieser Region ist etwa 2 μm dick²⁰. Wenn Partikel in einem bestimmten Bereich abgelagert werden, werden sie entweder gelöst und/oder verdaut oder unlösliche Partikel werden in bestimmten Regionen oder sogar in einzelnen Zellen der Lunge angereichert, wo sie biologische oder toxikologische Effekte verursachen können^{18; 19}. ENPs können die Zellzwischenräume (das Interstitium) passieren und von Epithelzellen aufgenommen werden. Die Partikelabscheidung (Clearance) in den Luftwegen erfolgt für jede Art von Partikel hauptsächlich in Richtung Kehlkopf, wobei sogar Partikel, die in das tiefer liegende Interstitium verlagert wurden, wieder an der Oberfläche des Lungenepithels erscheinen und auf diesem Wege ausgeschieden werden¹⁸.

Clearance-Mechanismen in den Atemwegen und Alveolen verkürzen die Verweildauer von ENPs in der Lunge, deshalb werden nur wenige nanoskalige Partikel zu anderen (Sekundär-) Organen verlagert. Es konnte gezeigt werden, dass in die Luftröhre eingebrachte Polystyrenpartikel (mit unterschiedlichen Durchmessern von 56 oder 202 nm) zwar in den Blutkreislauf gelangen können, die Verlagerungsrate (Translokation, zwischen 1-2,5 %) aber unabhängig von der Partikelgröße ist²¹. In einer anderen Studie an Mäusen wurde die allgemeine Toxizität von über die Nase aufgenommenen nanoskaligen Kupferpartikeln (23,5 nm) im Vergleich mit mikroskaligen Kupferpartikeln (17 μm) untersucht, wobei nur bei hoher Dosierung (40 mg/kg, dreimal pro Woche) signifikante pathologische Veränderungen gefunden wurden²². Mehreren Studien untersuchten

die Translokation zu Sekundärorganen mit unterschiedlichen Nanomaterialien in verschiedenen Größen und Konzentrationen. Der aus der Lunge verlagerte Anteil der ENPs betrug nicht mehr als 5 %.

Die Verlagerungsrate vom Atmungstrakt in das Zentralnervensystem ist also sehr niedrig¹. Es ist daher fraglich, ob die Menge an Nanomaterialien, die das Gehirn erreicht, überhaupt gefährliche Effekte erzeugen kann. Allerdings wurde berichtet²², dass durch Instillation verursachte Entzündungen in der Lunge eine wichtige Rolle bei der Erhöhung der Verlagerungsrate (extrapulmonale Translokation) von Partikeln spielen. Nanomaterialien könnten also entzündliche Effekte auslösen, die wiederum die Mikroumwelt verändern und zu einer höheren Translokationsrate zu den Sekundärorganen führen²³.

Wenn ENPs in den Blutkreislauf injiziert oder verlagert werden, binden sich Proteine aus dem Blut an die Nanopartikel. Eine sogenannte Korona entsteht, was je nach Zusammensetzung der Proteine zu unterschiedlichen Reaktionen führen kann²⁴. Deshalb ist die Kinetik der ENPs auch abhängig von der jeweiligen Zusammensetzung der Mikroumwelt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Verlagerungsrate der deponierten ENPs aus der Lunge in den Blutkreislauf und von dort zu den Sekundärorganen 5 % nicht zu übersteigen scheint. Zudem ist laut derzeit verfügbarer Studien die Translokation vom Blut in das ZNS kleiner als 1 %. Die Bildung einer Korona kann die Translokationsrate verändern und möglicherweise das Auftreten unerwünschter Effekte beeinflussen.

Axonaler Transport von ENPs in das Gehirn

Ein wichtiger Mechanismus bei der Aufnahme von Partikeln (Endozytose) ist die Aufnahme über die Enden von Nervenzellen, die in das Epithel der Atemwege eingebettet sind. In der nasalen Region sind dies Zellen des Riech- und des Trigeminusnervensystems und in der tracheobronchialen Region ein ausgedehntes Netzwerk spezieller Sinneszellen. Eine Translokation in das ZNS kann anschließend mittels axonalem Transport⁴ (d. h. über den Nervenkanal) erfolgen. Der Weg über die Riechnerven scheint ein besonders wichtiger Eintrittspfad von ENPs in das Zentralnervensystem zu sein, insbesondere bei hohen Umweltbelastungen oder durch berufliche Exposition.

Mehrere AutorInnen haben gezeigt, dass in die Nase inhalierte ENPs in den Axonen (Ausläufer der Nervenzellen) der Riechnerven zum Riechkolben hin verlagert werden²⁵⁻²⁷. Jüngste Studien deuten darauf hin, dass neuronale Translokationspfade auch für andere inhalierte ENPs von Bedeutung sind. Inhalation von elementaren Kohlenstoff-Partikeln ¹³C (36 nm, 160 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) resultierte am ersten Tag in einer signifikanten Anreicherung der Partikel im Riechkolben von Ratten, die bis zum siebenten Tag nach der ersten sechsständigen Exposition konstant weiter anstieg¹⁷. (Als Vergleich: Der Grenzwert für Feinpartikel in der Luft ist 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ und gilt für den „Durchschnittsmenschen“ von ca. 70 kg.) Die Resultate einer anderen Inhalationsstudie an Ratten mit Manganoxid (30 nm, 500 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) ergaben ebenfalls einen Anstieg der Partikelanzahl im Riechkolben. Wenn ein Nasenloch während der sechsständigen Exposition verschlossen wurde, konnte die Akkumulation von Mn nur im Riechkolben des offenen Nasenlochs festgestellt werden^{25; 28}. Eine andere Untersuchung zeigte, dass inhalierte Nanogold-Partikel (20 nm, 2×10^6 Partikel/ cm^3) im Riechkolben von Ratten akkumulieren können²⁹. Eine fünftägige Exposition resultierte in einem signifikanten Anstieg von Gold-ENPs im Riechkolben (8 ng Au/g Körpergewicht). Nach fünfzehntägiger Exposition wurde die signifikante Akkumulation von Goldpartikeln in bestimmten Regionen des Gehirns (Cortex) festgestellt. Diese Beobachtungen lassen darauf schließen, dass hohe Konzentration von Nanopartikel in der Luft nach einer zufälligen oder länger andauernden Exposition über den Riechnerv auch in das ZNS des Menschen gelangen können, zum Beispiel durch Umweltbelastungen oder berufliche Exposition.

Nach einer nasalen Instillation (sehr hohen Dosis von TiO_2 -NP jeden zweiten Tag für eine Dauer von 30 Tagen) die Mikroverteilung unterschiedlich großer TiO_2 -NP (80 nm) und feiner TiO_2 -Partikel (155 nm) im Riechkolben von Mäusen untersucht wurde³⁰. Es konnte gezeigt werden, dass beide Arten der untersuchten Partikeln nicht nur vom Riechkolben über die primären Riech-Neuronen aufgenommen, sondern auch anschließend in einer bestimmten Riechnervenschicht angereichert wurden. Der Gehalt an TiO_2 war in allen untersuchten Gehirnregionen erhöht. Das Vorhandensein von TiO_2 im Gehirn war außerdem von Veränderungen in der Morphologie der Neurone begleitet, und Zeichen von oxidativem Stress wurden in allen Regionen des Gehirns festgestellt. Interessanterweise zeigte Anatase- TiO_2 ³¹ stärkere Effekte als die rutile Form. Eine derart extrem

hohe Dosierung wie in diesem Versuch ist allerdings als mögliche Exposition des Menschen äußerst unwahrscheinlich.

Zusammengefasst scheint es gesichert, dass Nanopartikel über die Sinnesnerven in das Nervensystem gelangen können. Obwohl die Riechschleimhaut der menschlichen Nase nur etwa 5 % der gesamten Oberfläche der Nasenschleimhaut ausmacht, ist die Translokation von 20 nm großen Partikeln im menschlichen Riechkolben 2- bis 10-fach höher als in jenem der Ratte². Deshalb könnten translozierte Nanopartikel beim Menschen während einer kurzen Expositionszeit möglicherweise in tiefere Gehirnstrukturen vordringen. Da nur wenige gesicherte Daten zur Verfügung stehen, ist es derzeit schwierig abzuschätzen, in welchem Ausmaß die Akkumulation im Gehirn durch axonalen Transport eine realistische Möglichkeit darstellt (siehe auch Abb. 2). Allerdings aufgrund der derzeit herrschenden sehr geringen umweltbedingten Exposition kann man jedoch davon ausgehen, dass dieses Szenario ein geringes Risiko darstellt.

Neurobiologische Effekte von ENPs – Biologische Studien

Aufgrund der zunehmenden Produktion und Verwendung von nanoskaligen TiO₂-Partikeln in Konsumprodukten und Anwendungen besteht zunehmend Interesse an Informationen über mögliche Effekte auf die menschliche Gesundheit. Einige kürzlich erschienene Artikel ergaben relevante in vivo-Daten zu Auswirkungen auf das Nervensystem. Demnach wurden Mäusen TiO₂-ENPs nasal instilliert (80 nm Rutil und 155 nm Anatase; 500 µg jeden zweiten Tag für eine Dauer von 30 Tagen)³⁰. Titan-Partikel wurden großteils in speziellen Regionen des Gehirns akkumuliert, wo sie eine verstreute Anordnung von Neuronen sowie Zellverlust (30 % bzw. 25 %) verursachten. Alle Marker für oxidativen Stress traten im gesamten Gehirn der exponierten Mäuse auf³⁰.

Abbildung 2: Translokationspfade, über die ENPs nach Inhalation durch Nase oder Lunge ins Gehirn gelangen können. Inhalation über die Nase erhöht die Wahrscheinlichkeit akuter Expositionseffekte, der Inhalationspfad über die Lunge (mit Translokation zu Sekundärorganen und möglichem Wiedereintritt ins Blut) die einer chronischen Exposition¹.

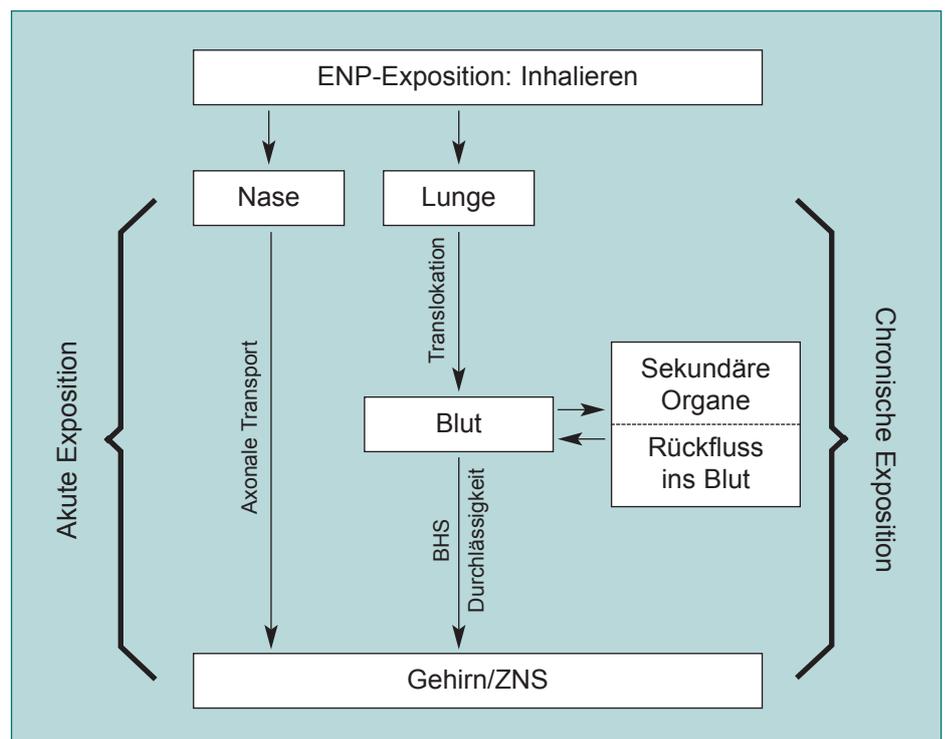
In einer anderen Studie wurden die Effekte von subkutan (unter die Haut) in trächtige Mäuse injiziertem Anatase-TiO₂ (die Partikelgröße wurde in diesem Artikel nicht angegeben) hinsichtlich der Aktivitätsmuster bestimmter Gene (Genexpression) bei männlichen Embryos und Jungtieren untersucht³². Gene, die in Verbindung mit Gehirnentwicklung, motorischer Aktivität, oxidativem Stress und programmiertem Zelltod (Apoptose) stehen, änderten ihre Aktivität verglichen mit den Kontrolltieren während der Untersuchungszeiträume (16 bis 21 Tage der Embryonalentwicklung). Eine andere Forschergruppe injizierte TiO₂ (Anatase, 25-70 nm) subkutan in trächtige Mäuse³³ und fanden ENPs im Gehirn (Cortex, Riechkolben) der Jungtiere. In einer jüngeren Studie wurde Anatase-TiO₂ (5 nm; 5-150 mg/g) täglich über 14 Tage Mäusen in das Abdomen injiziert³⁴. Der Gehalt an TiO₂ im Gehirn stieg mit den Injektionsdosen. Dosisabhängig konnten auch Veränderungen in der Form der Nervenzellen, in der Menge der Überträger-substanzen der Nervenzellen (Transmitter) sowie oxidativer Stress beobachtet werden.

Zusammenfassend weisen die zitierten Studien darauf hin, dass die untersuchten ENPs vom Ort der Applikation zum Gehirn der Tiere vordringen können. Unklar ist allerdings, unter welchen spezifischen Bedingungen dies eintritt, da in den meisten Studien die Dosis-Wirkungs-Beziehung, die Eigenschaften der betreffenden ENPs etc. nicht untersucht wurden. Eine einzige Studie zeigte, dass TiO₂ die Plazenta passieren und in das

Gehirn von Embryonen aufgenommen werden kann. Hinsichtlich der physiologischen Effekte dieser Expositionen ist unklar, in welchem Ausmaß und bei welcher Expositionshöhe Funktionen des Nervensystems durch ENPs beeinflusst werden können. Allerdings lassen die verfügbaren Daten auf Effekte der Reizweiterleitung (Neurotransmission) und möglicherweise auf das Verhalten schließen. Weiterhin gibt es mehrere Hinweise auf Veränderungen im Gleichgewicht bestimmter sehr reaktionsfähiger Moleküle wie Sauerstoffradikalen. Die Folge dieser Effekte bei einer Langzeitexposition könnte zu einem ständigen Entzündungszustand führen, der bei der Entstehung bestimmter neurodegenerativer Erkrankungen eine Rolle spielen könnte. Welcher Zusammenhang zwischen derartigen Effekten und der Menge der aufgenommenen Partikel besteht ist allerdings unbekannt.

Risikoabschätzung und Forschungsbedarf

Die Abschätzung von Gesundheitsrisiken muss Hinweise aus verschiedenen Quellen berücksichtigen (z. B. epidemiologische und klinische Studien am Menschen, experimentelle Tier- und Zellkultur-Studien, in-silico-Studien) und diese in einer zusammenfassenden Bewertung integrieren. Weiterhin ist die Kenntnis der Expositionshöhe notwendig.



Das Risiko kann dann aus den Expositionsdaten und den Daten der Gefahrenabschätzung bestimmt werden. Es muss nicht besonders betont werden, dass eine Abschätzung umso verlässlicher ist, je mehr relevante Informationen vorhanden sind (siehe auch Abb. 3).

Daten zur Exposition des Menschen durch ENPs liegen kaum vor. Derzeit gibt es jedoch wenig Anhaltspunkte dafür, dass die Bevölkerung signifikanten Mengen von in der Luft befindlichen ENPs ausgesetzt ist, obwohl ENPs in bestimmten Konsumprodukten verwendet werden. Es ist wahrscheinlicher, dass die berufliche Exposition eher relevant ist – zumindest in bestimmten Situationen.

Abgesehen von der geringen Datenlage zur Exposition macht auch das Fehlen eines relevanten Dosis-Konzepts eine Risikoabschätzung von ENPs schwierig. Dieses Defizit ist derzeit eines der größten Probleme. Kenntnisse über die Lebenszeit eines Nanomaterials (Verweildauer) ist jedoch unabdingbar, um sowohl die Dosisabhängigkeit als auch unbeabsichtigte Reaktionen in vivo zu verstehen. Außerdem ist der zeitliche Verlauf der Aufnahme von ENPs für die Dosierung und Exposition (akute hochdosierte Exposition versus chronische Exposition mit niedrigen Dosen) ein wichtiger Aspekt, ebenso die physiko-chemische Struktur der ENPs.

Auch bei klinischen Anwendungen (Wirkstofftransport), für die spezielle Nanopartikel hergestellt werden, ist die Translokation in das ZNS schwierig. Wie gezeigt wurde, sind spezielle Beschichtungen und funktionelle Modifikationen der Oberfläche der ENPs notwendig, damit diese das Zielorgan – in diesem Fall das ZNS – erreichen.

Experimentelle Untersuchungen an Tieren lassen auch darauf schließen, dass eine Translokation nach Instillation oder Inhalation von größeren Partikelmengen zwar auftreten kann, aber sehr gering ist (siehe auch Abb. 2 für einen Überblick über die Translokationswege). Das Wissen über die für eine Translokation wichtigen physiko-chemischen Eigenschaften ist spärlich. Eine Translokation im Menschen ist, zumindest in einem gewissen Umfang, als Folge von Umweltbelastung oder beruflicher Exposition möglich. Es muss aber betont werden, dass keine Langzeitdaten zu chronischen Expositionsszenarien verfügbar sind. Hervorzuheben ist, dass die Frage einer chronischen Exposition für jene ENPs besonders relevant ist, die biologisch nicht abbaubar sind oder nicht ausgeschieden werden. Diese könnten im Laufe der Zeit innerhalb des Gehirns akkumuliert werden und (toxische) Langzeiteffekte auslösen. Zusätzlich kann eine Langzeitexposi-

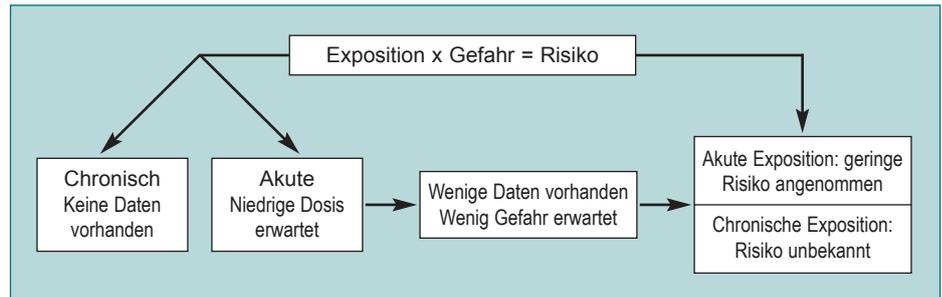


Abbildung 3: Risikoabschätzungen von ENPs auf das Gehirn müssen sowohl akute als auch chronische Expositionen berücksichtigen. Das Risiko einer akuten Exposition gilt nach derzeitigem Kenntnisstand als niedrig, wegen des Fehlens geeigneter Studien zu chronischer Exposition ist hingegen eine diesbezügliche Risikoabschätzung derzeit nicht möglich. Eine detaillierte Diskussion findet sich im Text¹.

tion mit niedrigen „Dosen“ von biologisch abbaubaren ENPs chronische, entzündungsähnliche Zustände durch oxidativen Stress hervorrufen. Solche Zustände können zu pathologischen Prozessen im ZNS führen. Eine chronische Exposition mit ENPs innerhalb des ZNS könnte möglicherweise bestehende pathologische Prozesse verschlimmern. Bedauerlicherweise fehlt derzeit das Wissen über die Folgen einer chronischen Langzeitbelastung mit niedrigen Dosen völlig, jede Aussage darüber ist also Spekulation.

Wenn ENPs nach Inhalation das ZNS über den Riechnerv erreichen, kann die Anzahl der Partikel (Dosis) höher sein (akute Exposition) als bei einer Translokation über die Lunge. Dieser Umstand kann für eine Belastung am Arbeitsplatz von Bedeutung sein.

Würde das ZNS allerdings stark exponiert, so würden andere Teile des Körpers noch stärker belastet und möglicherweise von stärkeren toxischen Effekten betroffen sein.

Für eine adäquate Abschätzung des Risikos einer chronischen Exposition wären Informationen zur Abbau (Metabolismus) von ENPs innerhalb des ZNS, zur Akkumulation, zur Dosisdefinition etc. notwendig. Beim derzeitigen Wissensstand muss eine Risikoabschätzung offensichtlich immer auf den Einzelfall („case by case“) bezogen bleiben.

Fazit

Ziel dieses Dossiers ist es, die Möglichkeiten für eine Abschätzung des Risikos für das ZNS nach einer unbeabsichtigten Exposition mit inhalierten ENPs auszuleuchten. Ein mögliches Risiko hat zwei Komponenten: Exposition und Gefährdung. Bezüglich der Exposition gibt es derzeit sehr wenige Daten zur akuten Belastung der Bevölkerung mit hohen Dosen wie auch zu einer chronischen Exposition mit geringen Mengen aus der Luft. Mit Ausnahme einiger weniger Arbeitsplatzsituationen ist allerdings eine akute Belastung mit hohen Dosen unwahrscheinlich. Ungeachtet der unterschiedlichen biologischen Effekte, die ENPs verursachen können, ist das Risiko durch solche Expositionen für eine Schädigung des ZNS sehr niedrig.

Für eine chronische Exposition mit niedrigen Dosen ist die Situation komplizierter. Es gibt keine Expositionsdaten für die Bevölkerung. Wir wissen, dass die Translokation in das Gehirn über die Atmungsorgane und den Blutkreislauf sehr gering ist, sogar in solchen Fällen, in denen ENPs absichtlich Oberflächenmodifikationen aufweisen, die ihnen das Überwinden der Blut-Hirn-Schranke ermöglichen. In höheren Konzentrationen können ENPs möglicherweise über den Riechnerv in den Riechkolben eindringen und von dort in andere Teile des Gehirns gelangen. Sowohl in vivo- als auch in vitro-Studien haben gezeigt, dass verschiedene Arten von ENPs unterschiedliche biologische Effekte auslösen können. Die Bedeutung dieser Daten ist allerdings unklar. Es besteht jedoch die Möglichkeit, dass eine chronische Exposition und/oder nicht abbaubare ENPs Prozesse im Gehirn beeinflussen und pathologische Prozesse auslösen oder verschlimmern können.

Generell ist der derzeitige Wissensstand für eine umfassende Risikoabschätzung auf diesem Gebiet ungenügend. Eine Qualitätsverbesserung der Studien sowie mehr relevante Untersuchungen wären sehr zu empfehlen.

Anmerkungen und Literaturhinweise

1 Simkó, M. und Mattsson, M. O., 2010, Risks from accidental exposures to engineered nanoparticles and neurological health effects: a critical review, *Part Fibre Toxicol* 7, 42, www.particleandfibretoxicology.com/content/pdf/1743-8977-7-42.pdf.

2 Oberdorster, G., Oberdorster, E. und Oberdorster, J., 2005, Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, *Environ Health Perspect* 113(7), 823-39.

3 Thomas, K. und Sayre, P., 2005, Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, Part I: evaluating the human health implications of exposure to nanoscale materials, *Toxicol Sci* 87(2), 316-21.

4 NanoTrust Dossier 014, epub.oew.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier014.pdf.

5 De Jong, W. H. und Borm, P. J., 2008, Drug delivery and nanoparticles: applications and hazards, *Int J Nanomedicine* 3(2), 133-49.

6 NanoTrust-Dossier 012, epub.oew.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier012.pdf.

7 Olivier, J. C., 2005, Drug transport to brain with targeted nanoparticles, *NeuroRx* 2(1), 108-19.

8 Kreuter, J., Shamenkov, D., Petrov, V., Ramge, P., Cychutek, K., Koch-Brandt, C. und Alyautdin, R., 2002, Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier, *J Drug Target* 10(4), 317-25.

9 Tiwari, S. B. und Amiji, M. M., 2006, A review of nanocarrier-based CNS delivery systems, *Curr Drug Deliv* 3(2), 219-32.

10 Calvo, P., Gouritin, B., Chacun, H., Desmæle, D., D'Angelo, J., Noel, J. P., Georgin, D., Fattal, E., Andreux, J. P. und Couvreur, P., 2001, Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery, *Pharm Res* 18(8), 1157-66.

11 Zensi, A., Begley, D., Pontikis, C., Legros, C., Mihoreanu, L., Wagner, S., Buchel, C., von Briesen, H. und Kreuter, J., 2009, Albumin nanoparticles targeted with Apo E enter the CNS by transcytosis and are delivered to neurons, *J Control Release* 137(1), 78-86.

12 Kreuter, J., 2004, Influence of the surface properties on nanoparticle-mediated transport of drugs to the brain, *J Nanosci Nanotechnol* 4(5), 484-8.

13 Zheng, G., Chen, J., Li, H. und Glickson, J. D., 2005, Rerouting lipoprotein nanoparticles to selected alternate receptors for the targeted delivery of cancer diagnostic and therapeutic agents, *Proc Natl Acad Sci U S A* 102(49), 17757-62.

14 Kreuter, J., 1994, Drug targeting with nanoparticles, *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 19(3), 253-6.

15 Plard, J. P. und Didier, B., 1999, Comparison of the safety profiles of PLA50 and Me.PEG-PLA50 nanoparticles after single dose intravenous administration to rat., *Colloids Surfaces B: Biointerfaces* 16, 173-183.

16 NanoTrust Dossier 003, epub.oew.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier003.pdf.

17 Oberdorster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W. und Cox, C., 2004, Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain, *Inhal Toxicol* 16(6-7), 437-45.

18 Geiser, M. und Kreyling, W. G., 2010, Deposition and biokinetics of inhaled nanoparticles, *Part Fibre Toxicol* 7, 2.

19 Kreyling, W. G., Blanchard, J. D., Godleski, J. J., Haeussermann, S., Heyder, J., Hutzler, P., Schulz, H., Sweeney, T. D., Takenaka, S. und Ziesenis, A., 1999, Anatomic localization of 24- and 96-h particle retention in canine airways, *J Appl Physiol* 87(1), 269-84.

20 Schmid, O., Moller, W., Semmler-Behnke, M., Ferron, G. A., Karg, E., Lipka, J., Schulz, H., Kreyling, W. G. und Stoeger, T., 2009, Dosimetry and toxicology of inhaled ultrafine particles, *Biomarkers* 14 Suppl 1, 67-73.

21 Chen, J., Tan, M., Nemmar, A., Song, W., Dong, M., Zhang, G. und Li, Y., 2006, Quantification of extrapulmonary translocation of intratracheally instilled particles in vivo in rats: effect of lipopolysaccharide, *Toxicology* 222(3), 195-201.

22 Liu, Y., Gao, Y., Zhang, L., Wang, T., Wang, J., Jiao, F., Li, W., Liu, Y., Li, Y., Li, B., Chai, Z., Wu, G. und Chen, C., 2009, Potential health impact on mice after nasal instillation of nano-sized copper particles and their translocation in mice, *J Nanosci Nanotechnol* 9(11), 6335-43.

23 Shin, J. A., Lee, E. J., Seo, S. M., Kim, H. S., Kang, J. L. und Park, E. M., 2010, Nanosized titanium dioxide enhanced inflammatory responses in the septic brain of mouse, *Neuroscience* 165(2), 445-54.

24 Cedervall, T., Lynch, I., Lindman, S., Berggard, T., Thulin, E., Nilsson, H., Dawson, K. A. und Linse, S., 2007, Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles, *Proc Natl Acad Sci U S A* 104(7), 2050-5.

25 Elder, A., Gelein, R., Silva, V., Feikert, T., Opanashuk, L., Carter, J., Potter, R., Maynard, A., Ito, Y., Finkelstein, J. und Oberdorster, G., 2006, Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system, *Environ Health Perspect* 114(8), 1172-8.

26 Hunter, D. D. und Dey, R. D., 1998, Identification and neuropeptide content of trigeminal neurons innervating the rat nasal epithelium, *Neuroscience* 83(2), 591-9.

27 Hunter, D. D. und Udem, B. J., 1999, Identification and substance P content of vagal afferent neurons innervating the epithelium of the guinea pig trachea, *Am J Respir Crit Care Med* 159(6), 1943-8.

28 Elder, A. und Oberdorster, G., 2006, Translocation and effects of ultrafine particles outside of the lung, *Clin Occup Environ Med* 5(4), 785-96.

29 Yu, L. E., Lanry Yung, L.-Y., Ong, C.-N., Tan, Y.-L., Suresh Balasubramaniam, K., Hartono, D., Shui, G., Wenk, M. R. und Ong, W.-Y., 2007, Translocation and effects of gold nanoparticles after inhalation exposure in rats informahealthcare.com/doi/abs/10.1080/17435390701763108.

30 Wang, J., Liu, Y., Jiao, F., Lao, F., Li, W., Gu, Y., Li, Y., Ge, C., Zhou, G., Li, B., Zhao, Y., Chai, Z. und Chen, C., 2008, Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles, *Toxicology* 254(1-2), 82-90.

31 NanoTrust Dossier 002, epub.oew.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier002.pdf.

32 Shimizu, M., Tainaka, H., Oba, T., Mizuo, K., Umezawa, M. und Takeda, K., 2009, Maternal exposure to nanoparticulate titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression related to brain development in the mouse, *Part Fibre Toxicol* 6, 20.

33 Takeda, K., Suzuki, K., Ishihara, A., Kubo-Irie, M., Fujimoto, R., Tabata, M., Oshio, S., Nihei, Y., Ihara, T. und Sugamata, M., 2009, Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems, *J Health Sci* 55, 95-102.

34 Ma, L., Liu, J., Li, N., Wang, J., Duan, Y., Yan, J., Liu, H., Wang, H. und Hong, F., 2010, Oxidative stress in the brain of mice caused by translocated nanoparticulate TiO₂ delivered to the abdominal cavity, *Biomaterials* 31(1), 99-105.

IMPRESSUM:

Medieninhaber: Österreichische Akademie der Wissenschaften; Juristische Person öffentlichen Rechts (BGBl 569/1921 idF BGBl I 130/2003); Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien

Herausgeber: Institut für Technikfolgen-Abschätzung (ITA); Strohgasse 45/5, A-1030 Wien; www.oew.ac.at/ita

Erscheinungsweise: Die NanoTrust-Dossiers erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Instituts für Technikfolgen-Abschätzung im Rahmen des Projekts NanoTrust. Die Berichte werden ausschließlich über das Internetportal „epub.oew.ac.at“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt: epub.oew.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/

NanoTrust-Dossier Nr. 021, Februar 2011: epub.oew.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier021.pdf

ISSN: 1998-7293



Dieses Dossier steht unter der Creative Commons (Namensnennung-NichtKommerziell-KeineBearbeitung 2.0 Österreich) Lizenz: creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/at/deed.de