

Nanopartikel – eine Zusammenfassung

21. Oktober 2009

Definition:

Partikel zwischen 1 und 100 nm, also 0,001 und 0,1µm, nennt man Nanopartikel, die bei derselben molekularen Beschaffenheit wie die groben Strukturen völlig andere physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen.

Nicht nur die Partikelgröße, sondern neuerdings die größenabhängigen Oberflächeneigenschaften (Kristallisation) spielen dabei eine Rolle bei Beurteilung der Auswirkungen auf Umwelt und Gesundheit.

Offenbar haben inorganische Partikel erst bei einer Größe von 20-30 nm relevante Eigenschaften, bei manchen (TiO₂ und Gold) sogar erst bei 2 nm.

Dabei erhöht sich der Energieüberschuß der Oberfläche (erhöhte Anzahl der Atome bei Verringerung der Partikelgröße), so dass sie thermodynamisch instabiler werden.

Optische und elektronische Eigenschaften ändern sich abrupt bei 6-8 nm, die bei größeren Partikeln völlig verschwunden sind.

Auch die thermischen Eigenschaften von Nanopartikel ändern sich gravierend , wobei der Schmelzpunkt im Falle von Indium (Zahnmaterial) und Zinn (Kochgeschirr) um 120 und 80 Grad fällt, wenn die Partikeldurchmesser von 100 nm auf 10 nm reduziert werden. Selbst bei Raumtemperatur kann ZrO₂ bei einer Größe von 10nm von einer Kristallisationsstufe (monoclinic) in die nächste (tetragonal) umgewandelt werden, was bei grober Struktur nur bei 1100 Grad geschieht.

Die Oberflächenspannung von sehr kleinen Nanopartikeln ist also abhängig von der Größe, Löslichkeit der Kristalle und deren Quotient bei thermodynamischen Prozessen (Laplace-Gleichung).

Die Oberflächenstruktur und deren Reaktivität verstärken die Löslichkeit, die Redoxreaktion oder die Bildung von reactive oxygen species (ROS), was wiederum die Toxizität und das Verhalten in der Umwelt bestimmt.

Daraus folgt, dass die ROS-Bildung verschiedenste Wirkungen hat, die je nach Größe, Oberflächenstruktur und Kristallisation an verschiedenen Bereichen der Zelle ansetzt.

Allgemein können biologische Effekte oxidative DNS-Schäden, Rezeptorschäden, Membranschäden, Zellnekrosen bis zur Apoptose sein.

Selbst der gewünschte bakterizide Effekt von Nanosilber ist abhängig von der größenabhängigen Oberflächenstruktur, wobei 1-10 nm Partikel höchste Reaktivität besitzen im Gegensatz zu 30-100 nm. Dabei penetrieren sie die Bakterienwände und interagieren mit Schwefel- und Phosphorverbindungen.

In physiologischen Lösungen können durch Aggregation und Oberflächenbenetzung die Eigenschaften von Nanopartikel verändert und damit auch abgeschwächt werden.

The weight of evidence from the literature suggests that engineered nanoparticulates are likely to be of concern owing to unique properties when they have diameters of 30 nm or less. In this size range, many particles undergo dramatic changes in crystalline structure that enhance their interfacial reactivity.

M. Auffan et al, Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective, Review article, *nnano* Vol 4 : 634-641, 2009

Medizinische Aspekte:

1. Nanoparticle drug delivery Systeme für geringeren **Medikamentenverbrauch** und bessere Kontrolle der Therapie, B.Irving, Nanoparticle drug delivery systems, *Innov.Pharm.Techn.Vol.24*; p. 58-60+62, 2007
2. PM 10 Exposition führt zu einer erhöhten Cytokinproduktion (IL-1 beta, IL-6, IL-8, GM-CSF und TNF-alpha) in HBECs und alveolaren Makrophagen. **Atorvastatin** konnte die Entzündungsreaktion in den Makrophagen modulieren. N.Sakamoto et al; Effect of Atorvastatin on PM10-induced Cytokine Production by Human Alveolar Macrophages and Bronchial Epithelial Cells, *Int.J.Toxic*; Vol: 28 (N1); p. 17-23, 2009

3. **Multiple Sklerose** ist mit genetischen - und Umweltfaktoren assoziiert. PM10 Exposition und Pro-Kopf Einkommen beeinflussen die Prävalenz bei Frauen, wobei das Einkommen nur bei Männern eine Rolle spielt. AC Gregory, Multiple Sclerosis disease distribution and potential impact of environmental air pollutants in Georgia, Sci.of the Total Environ; Vol: 396 (N1); p. 42-51, 2009
4. Bei Patienten mit Asthma, Diabetes und COPD sind die schädigenden Wirkungen von PM10 stärker ausgeprägt, die grundsätzlich sowohl mit Plötzlichem Herztod und Kardiovaskulären Erkrankungen, als auch mit pulmonalen Krankheiten assoziiert sind. In Tiermodellen konnten neuro-chemischen und neuropathologischen **Veränderungen in Tiergehirnen** nach PM10 Exposition nachgewiesen werden. SMJ MohanKumar, Neurotoxicology; Vol: 29 (N3,SI); p. 479-488, 2008
5. Die Langzeitexposition mit PM10 führte zu einer Verschlechterung des **Metabolischen Syndroms** und Erhöhung der Leukozyten, so dass die Entzündungshypothese gestützt wurde. JC Chen et al, Metabolic syndrome and inflammatory responses to long-term particulate air pollutants. Env.health perspectives; Vol: 116 (5); p. 612-7, 2008
6. Das Risiko für **kardiovaskuläre Erkrankungen** kann durch Reduktion der Innenraummasse der PM 2,5, weniger durch die Anzahl der Teilchen mittels Luftfilter nach 2 Tagen erreicht werden. Dies konnte durch Messung der Gerinnungs- und Entzündungsparameter gezeigt werden. EV Bräuner et al; Indoor particles affect vascular function in the aged: an air filtration-based intervention study. Am.J.resp.and critical care medicine; Vol: 177 (4); p. 419-25, 2008
7. Nichtraucher **U-Bahn-Angestellte** wurden auf entzündliche Veränderungen bei Langzeitexposition durch Stäube untersucht. Nur die hochbelastete Gruppe zeigte ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen. C Bigert et al; Bloodmarkers of inflammation and coagulation and exposure to airborne particles in employees in the Stockholm underground. Occup.Environ.Med.; Vol: 65 (10); p.655-8, 2008

8. Orthopädische **Implantatlockerungen** sind Folge einer aseptischen Osteolysis bei lokalen Entzündungsprozessen, wobei die Osteoblastenaktivität auf Kosten der Klasten verringert ist. Dabei konnte gezeigt werden, dass längliche Partikel stärker entzündungsfördernd sind als runde und dass metallische Partikel stärker wirken als Polymere. NJ Hallab, Biologic effects of implant debris; Bull.of the NYU Hosp.of Joint Disease; Vol: 67 (2); p. 182-188, 2009
9. Nanopartikel können eine milde entzündliche und prothrombotische Wirkung haben. Außerdem ist anzunehmen, dass **vegetative Störungen des Herzens** ausgelöst werden. IL-8 lag in der BAL- (Bronchoalveolare Lavage) Flüssigkeit erhöht vor, wie auch das Fibrindegredations-Produkt D-dimer im Blut. JM Samet et al, Concentrated ambient ultrafine particle exposure induces cardiac changes in young healthy volunteers. Am.J.Resp.and Critical Care Medicine; Vol: 179 (11); p. 1034-1042, 2009
- 10.**Homocystein** wird durch Exposition mit Verkehrsabgasen signifikant erhöht, wobei unterschieden werden konnte, dass es nicht die Rußpartikel (coal combustion particle), sondern black carbon und organic carbon particle sind, vor allem bei Personen mit niedrigem Vit B12 und Folsäurestatus. SK Park et al, Traffic-related particles are associated with elevated homocysteine: The VA normative aging study; Am.J.Resp.and CCM; Vol: 178 (3); p. 283-289, 2008
- 11.**Gesunde Kinder aus Mexico City** zeigten bei deutlicher Luftbelastung Veränderungen der Immunregulation und Entzündungsreaktion, was durch PM 2,5 über 24- und 48 Stunden Belastungen ausgelöst wurde. Selbst kognitive Defizite können angenommen werden. NK und GM-CSF verringerten sich. L Calderon-Garciduenas et al, Immunotoxicity and environment: immunodysregulation and systemic inflammation in children. Tox.pathology; Vol: 37 (2); p. 161-9, 2009
- 12.**Asphaltarbeiter** in hohem Maße von Ultrafeinen Partikeln (Nanoteilchen) belastet, was möglicherweise zu Gesundheitsstörungen durch entzündliche Reaktionen führen kann. Untersucht wurden neben diesen Partikeln, NO₂, PAHs und der

Gesamtstaub. K Elihn et al, Exposure to ultrafine particles in asphalt work. J.Occup.Environ.Hygiene; Vol: 5 (12); p. 771-9, 2008

13. **Oxidativer Stress** und Entzündungsreaktionen können die Folge einer PM-2,5-Belastung sein. Diese kann durch **Omega 3** in Fischöl moduliert werden, was zu einem verbesserten GSH-Plasmaspiegel und erhöhter SOD Aktivität führt. I Romieu et al, The effect of supplementation with omega-3 polyunsaturated fatty acids on markers of oxidative stress in elderly exposed to PM (2,5). Environmental health perspectives; Vol: 116 (9); p. 1237-42, 2008
14. **Kindliche Lungenfunktion** und Wachstum wird durch PM10 beeinträchtigt, was durch den Nachweis von schwarzen Bereichen in Bronchialmakrophagen (im Sputum gewonnen) im Verhältnis zur Lungenfunktion belegt wurde. Bronchodilatation konnte dieses Beobachtung nicht verbessern. J Grigg et al, Black-pigmented material in airway macrophages from healthy children: association with lung function and modeled PM10. Research report (Health Effects Institute) (134); p.1-23; discussion 25-33, 2008
15. Es gibt keine Assoziation zwischen **schlechter Luftqualität** und Plasmawerten für Entzündung, oxidativen Stress und Insulinresistenz, wobei aber die Belastung mit Feinstäuben eine signifikante Verbindung zeigte. R Kelishadi et al, Lifestyle and environmental factors associated with inflammation, oxidative stress and insulin resistance in children. Atherosclerosis; Vol: 203 (1); p. 311-9, 2009
16. PM 2,5 kann eine **nicht-alkoholische Fettlebererkrankung** deutlich verschlechtern, die durch Adipositas entstanden ist. Dabei erhöht sich die IL-6 Produktion in Kupfferzellen, wodurch die Entzündung gefördert wird. HH Tan et al. Kupffercell activation by ambient air particulate matter exposure may exacerbate non-alcoholic fatty liver disease. J.of Immunotoxicology, print – electronic, 2009

Toxikologische Aspekte:

1. **CNTs** stellen einen arbeitsmedizinischen Inhalationshazard dar, indem Entzündung, epitheloide Granulome, Fibrose und biochemische Lungenveränderungen eintreten. Dabei können

SWCNTs andere Veränderungen erzeugen als MWCNTs. Dazu gehören die Abschwächung der Lungenfunktion, Reduktion der bakteriellen Clearance der Bronchien, DNA Schäden der Aorta, Erhöhung der aortalen Plaques (CW Lam et al, A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risks, Critical reviews in toxicology; Vol:36(3); p.189-217, 2006

2. **Fullerene und seine Derivate**, die seit 1985 bekannt sind, haben unterschiedliche Eigenschaften, HWZ (Wochen bis Monate) und somit Bioakkumulationen. Sie schädigen die DNA und können durch ROS Entzündungen und genetische Schäden verursachen. Dies erreichen sie durch Enzymhemmungen und phototoxische Reaktionen. GD Nielsen, In vivo biology and toxicology of fuellerenes and their derivatives, Basic and Clinical Pharm.and Toxicol. Vol: 103 (3); p.197-208, 2008
3. **Dermale Exposition** scheint die häufigste Exposition zu sein, ist aber deutlich geringer untersucht worden als inhalative Exposition. Die Effekte auf fetale Entwicklung und auf die Umwelt ist kaum untersucht worden. J.Curtis, Nanotechnology and nanotoxicology: a primer for clinicians. Tox.reviews; Vol:25 (4); p. 245-260, 2006
4. Durch die **intranasale Applikation** von Nanopartikel können Medikamente die **Blut-Hirn-Schranke** umgehen und somit ZNS-Krankheiten behandelt werden. H.Wu et al. From nose tob rain: Understanding transport capacity and transport rate of drugs, Expert Opinion on Drug Delivery; Vol: 5 (10); p.1159-1168, 2008
5. **Nanopartikel** haben entscheidenden Einfluss auf die Lungenstruktur und Lungenfunktion durch Inhalation von Gas, Aerosole, Partikel und schließlich durch Medikamente, Chemikalien und andere Verbindungen, die systemisch verabreicht wurden und über die Pulmonalarterien in die Lunge gelangen. JW Card et al, Pulmonary applications and toxicity of engineered nanoparticles, Am.J.Physiology, Vol: 295 (3); p.L400-L411, 2008
6. Das Enzym **Nitrooxide Synthase** spielt eine Rolle in der vaskulären Toxizität bei Luftverschmutzung, MJ Campen, Nitric oxide synthase:”Enzyme Zero” in air-pollution-induced vascular toxicity, Tox.Sci; Vol:110 (1); p.1-3, 2009

7. Sogar eine innerhalb einer Stunde nach **Dieselabgas-Exposition** kommt es zu einem Anstieg der schnellen beta 2 Aktivität, was darauf hindeutet, dass es zu einer generellen **corticalen Stressantwort** kommt. B.Cruts, Exposure to diesel exhaust induces changes in EEG in human volunteers; Particle and Fibre Tox.; Vol: 5 Art. 4; 2008
8. Es ist nicht möglich, die Toxizität der **Nanopartikel** oder Ultrafeinstäuben generell abzuschätzen, da die Effekte sowohl von der Oberfläche, als auch von der Anzahl der Partikel abhängt. J. Jovic-Stosic et al, Potential pathophysiological mechanisms of ultrafine particle toxic effects in humans, Chem.Indust.&Chem. Engin.Quarterly; Vol: 14 (N1); p.47-49, 2008
9. **PM und Nanopartikel** Effekte wurden in nicht-zytotoxischer Konzentration über 24h an HBECs untersucht und die pro-inflammatorische GM-CSF Bildung gemessen. Dabei konnte eine dosisabhängige Erhöhung beider Partikelgrößen gefunden werden. K. Ramgolam et al; Proinflammatory effect of fine and ultrafine particulate matter using size-resolved urban aerosols from Paris. Chemosphere; Vol: 72 (9); p. 1340-6, 2008
10. Es werden **qualitative und quantitative Messverfahren** vorgestellt, die die pulmonale und oxidative Wirkung von Nanopartikel nachweisen sollen. E.Demou, Exposure to manufactured **nanostuctured particles** in an industrial pilot plant. Ann.Occup.Hygiene; Vol: 52 (8); p. 695-706, 2008
11. Auch bei einer 2 stündigen **Heuernte mit PM10 Belastung** erhöhten sich die entzündlichen Reaktionen (Leukos, CRP), die endotheliale Aktivität (Faktor VIII, Willebrand-Faktor) und Blutplättchen-aggregation (Fibrinogen). B Schicker et al, Particulate matter inhalation during hay storing activity induces systemic inflammation and platelet aggregation. Eur.J.Applied Phys.; Vol:105 (5); p. 771-778, 2009
12. Epidemiologische Studien der letzten 30 Jahre haben eine enge Expositions-Antwort-Beziehung zwischen PM und Erkrankungen der Lunge und des Herzens gefunden, die sowohl kurzzeitig, als auch langfristig zu erkennen waren. Diese biologischen Effekte kommen durch Größe und Oberfläche der Partikel zustande. Die

Forschungsergebnisse zeigten, dass es **unterschiedliche Mechanismen** für die zellulären Nebenwirkungen wie Zytotoxizität durch oxidativen Stress, sauerstofffreie Radikal-bildung, oxidative DANN-Schäden, Membranlipid-Peroxidation, Mutagenität und Stimulation proinflammatorischer Faktoren. A Valavanidis et al, Airborne particulate matter and human health: toxicological assesment and importance of size and composition of particles for oxidative damage and carcinogenic mechanisms. J.Environ.Sci.Health. Part C, Environ.Carcinogenesis & ecotoxicology reviews; Vol: 26 (4); p. 339-62, 2008

13. Proinflammatorische Signalwege werden durch die phosphorylierungsabhängigen Enzyme unterstützt, die wiederum durch die Aktivität von Protein Tyrosin Phosphatase (**PTPase**) gehemmt werden. PM in Form von **Dieselabgasen**, sogar ohne den organischen Anteil, können diese PTPase schwächen, so dass es zu einem Anstieg der EGFR-Kinase-Phosphorylierung kommt. Dies wurde in humanen Bronchialepithelien untersucht. TL Tal et al, Epidermal growth factor receptor activation by diesel particles is mediated by tyrosine phosphatase inhibition. Toxicology and applied pharmacology; Vol: 233 (3); p. 382-8, 2008
14. Organischer Anteil von PM bei der Luftverschmutzung sollen für die Entzündungsreaktion verantwortlich sein: PAHs wie Benzpyren, Benzofluoranthen und Pyren sind anteilmäßig am Wichtigsten. Diese wurden alleine, oder an Carbon black unterschiedlichster Größe gebunden, an Makrophagen getestet. PAH erhöhte die Konz. von IL-1beta, IL-8 und IL-12 nach 24 oder 48 Stunden, was durch Lipidperoxide verstärkt wurde. Auch CB Partikel mit 260 nm induzierten den Effekt. Allerdings wurde bei CB von 14nm eine Verringerung der **Zytokinsekretion** beobachtet. Insgesamt konnte geschlossen werden, dass die Absorption von PAH an CBs zu einer verringerten Bioverfügbarkeit führt und damit die Zytokinreaktion modifiziert. S Goulaouic et al. Effect of polycyclic aromatic hydrocarbons and carbon black particles on pro-inflammatory cytokine secretion: impact of PAH coating onto particles. J.of Immunotoxicology; Vol: 5 (3); p. 337-45, 2008
15. **Bi- und Trizellkulturen** zeigten eine stärkere Erhöhung von G-CSF, Makrophagenprotein MIP-1beta, IL-1beta, IL-8, IL-6, TNF-

alpha und MIP-1beta als die Summe der einzelnen Kulturen nach Belastung mit PM10. Dies ist Ausdruck einer lokalen und systemischen Entzündung mit endothelialer Dysfunktion und Knochenmarkzell-Mobilisation. E Alfaro-Moreno et al, Co-cultures of multiple cell types mimic pulmonary cell communication in response to urban PM10. The European resp.journal; Vol: 32 (5); p.1184-94, 2008

Dr. Peter Germann, Köhlerstr.14, 67549 Worms, Tel. 06241-58437,
dr.peter.germann@web.de

