

# Toxikologie und Bewertung der Gesundheitsrisiken

**(Dr. Maren Beth-Hübner)**

Dieselben Gründe, die Nanopartikel technologisch interessant machen, führen dazu, dass sie eine neue Kategorie von potenziell toxischen Substanzen darstellen. Das macht es notwendig, sich mit Fragen möglicher Gesundheitsrisiken zu beschäftigen. Bei der Bewertung von Nanopartikeln kommen zusätzliche Parameter ins Spiel, die bei toxikologischen Untersuchungen bisher nicht routinemäßig berücksichtigt wurden. Sie bestimmen die biologische Aktivität und beeinflussen so die mögliche Toxizität. Nanotechnologie bedeutet das Arbeiten auf der Größenebene von Viren (25 nm), DNA-Molekülen (2 nm) und Atomen (0,2 nm). Gegenüber größeren Partikeln der gleichen chemischen und oberflächenchemischen Zusammensetzung sind bei Nanopartikeln vor allem die hohe Teilchenzahl pro Masseneinheit und die vergrößerte Oberfläche pro Masseneinheit toxikologisch relevant. Die Oberfläche macht die Wirkung – durch die damit verbundene hohe Reaktivität und die angelagerten schädlichen Stoffe. Diese erhöhte biologische Aktivität kann entweder positiv und erwünscht (zum Beispiel antioxidative Wirkung, Trägerfunktion für therapeutische Wirkstoffe, Überwindung zellulärer Schranken zur Beförderung von Arzneimitteln an ihren Wirkort), negativ und unerwünscht (zum Beispiel Toxizität, Erzeugung von oxidativem Stress oder zellulärer Dysfunktion) oder eine Mischung aus beidem sein.

Haupteintrittspforten bei Exposition gegenüber ungebundenen, technisch hergestellten Nanopartikeln sind Lunge, Haut (und Auge) und Darm oder auch die direkte Injektion bei medizinischen Anwendungen. Auf Grund der dünnen Luft-/Blut-Barriere in den Lungenbläschen, bestehend aus nur einer und mit ca. 1 µm auch nur sehr dünnen Zelllage mit einer Oberfläche von ca. 140 m<sup>2</sup>, wird angenommen, dass die größten Risiken aus einer Inhalation von Nanopartikeln resultieren. Wichtig für die Beurteilung der systemischen Toxizität ist die Translokation eingeatmeter unlöslicher Nanopartikel über Membranen, wie zum Beispiel die Luft-/Blut-Barriere, hinweg in sekundäre Zielorgane hinein. Basierend auf den Ergebnissen von Tierstudien scheinen Nanopartikel von der Lunge direkt in den Blutkreislauf und von dort auch in andere Organe zu gelangen. So können Nanopartikel nach inhalativer Aufnahme durch neuronalen Transport über periphere Nerven ins Gehirn gelangen. In Studien mit Probanden, die eine niedrige Konzentration von Kohlenstoffnanopartikeln inhalierten, konnten Herz-/Kreislauffeffekte, wie zum Beispiel die Beeinflussung von Markern der Blutgerinnung und von Entzündungsreaktionen im Körper, beobachtet werden. Die eigentliche Frage ist aber damit noch nicht beantwortet: Verursachen diese in den Körper aufgenommenen Nanopartikel dort auch Schäden?

Die leidvollen Erfahrungen mit Asbest sind uns allen gegenwärtig. Noch lange wird die gesetzliche Unfallversicherung mit asbestbedingten Berufskrebsen aufgrund jahrzehntelang zurückliegender Expositionen beschäftigt sein. Die Furcht, dass Nanofasern, wie zum Beispiel die Kohlenstoffnanoröhrchen, ähnliche Probleme verursachen könnten, ist somit verständlich. Diese Carbon Nanotubes stellen nicht nur aufgrund ihrer asbestähnlichen Form und Abmessungen ein Problem dar, sondern auch dadurch, dass Eisen oder andere Metalle angelagert sind. Sind sie in der Lage, dieselben irreparablen und fatalen Effekte zu verursachen, die durch eine Asbestexposition hervorgerufen werden? Diese Frage wurde in mehreren Studien an Nagern untersucht, bei denen Nanofasern künstlich in die Lunge oder in den Bauchraum verbracht wurden. Dabei zeigte sich, dass Dosishöhe, Größenähnlichkeit zu Asbestfasern und Biobeständigkeit die entscheidenden Faktoren für die Toxizität und Kanzerogenität sind. Dies wurde von *Oberdörster* zum Paradigma der 3D's zur Identifizierung von krebserzeugenden Fasern erhoben: Dosis, Dimension und Durabilität. Auch für die Pathogenität von Nanofasern in der Lunge lässt sich die WHO-Definition bestätigen: Sie müssen dünn genug sein, um überhaupt in die Alveolen gelangen zu können (< 3 µm), lang genug, um die Phagozyten zu frustrieren, d.h. nicht von ihnen in Gänze aufgenommen werden zu können (ca. ab > 5 µm), und biopersistent. Kurze, verknäuelte Carbon Nanotubes verhalten sich nicht wie Asbest. Die Frage ist: Wird es auch nach Inhalation zu asbestähnlichen Wirkungen kommen? In ersten Tierversuchen waren zwar Entzündungsreaktionen und Zeichen von Schädigungen des Lungengewebes sowie Granulombildung zu beobachten, es fehlen aber noch belastbare Aussagen zu Progredienz und Reversibilität. Um hier zu einer Bewertung zu kommen, bedarf es längerfristiger Inhalationsstudien.

*Oberdörster* interpretierte diese Befunde in einem größeren Kontext: „Für andere Nanopartikel werden die Ergebnisse wieder ganz anders aussehen. Ich glaube, dass für die meisten gar kein Risiko besteht oder dass es längst nicht so hoch ist, wie die meisten denken, vorausgesetzt, dass keine oder nur eine sehr geringe Exposition besteht. Es ist wichtig, die Exposition als ein Schlüsselement bei der Risikobewertung zu berücksichtigen.“