

Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes und Präventivmedizinisches Zentrum für arbeits- und umweltbedingte Erkrankungen

Nanotoxikologie

Marc Müller, Matthias Fritz, Axel Buchter

M. Müller, M. Fritz, A. Buchter: Nanotoxikologie. Zbl Arbeitsmed 58 (2008) 238–252

Schlüsselwort:

Nanotoxikologie

Zusammenfassung:

Nanotechnologie gilt als Schlüsseltechnologie der kommenden Jahrzehnte. Durch die Miniaturisierung zeigen Nanoobjekte teilweise veränderte physikalische und chemische Eigenschaften gegenüber ihrem Ausgangsmaterial. Je kleiner der Partikel, desto toxischer.

Nanopartikel können bronchiale und pulmonale Entzündungsreaktionen verursachen, des Weiteren sind vereinzelt Lungenfibrosen beschrieben. Bereits bestehende Erkrankungen, wie ein Asthma bronchiale, können aggraviert werden und zumindest promovierende Wirkungen im Hinblick auf Typ I Allergien sind beschrieben.

Wesentlich ist die Frage, ob Nanoobjekte ein generelles karzinogenes Potential, unabhängig von der chemischen Konfiguration, besitzen. In Anbetracht der offensichtlichen geometrischen Gemeinsamkeiten von Nanoröhren mit Asbestfasern muss auch deren kanzerogenes Potenzial untersucht werden.

Darüber hinaus sind adverse Wirkungen auf Herz, Gefäße und andere Organsysteme beschrieben.

Der vorliegende Übersichtsartikel fasst den aktuellen nanotoxikologischen Wissensstand zusammen.

Nanotoxicology

M. Müller, M. Fritz, A. Buchter: Nanotoxicology. Zbl Arbeitsmed 58 (2008) 238–252

Key word:

Nanotoxicology

Summary:

Nanotechnology is the key technology of the next decades. Because of miniaturization nanoobjects show partially altered physical and chemical properties than the bulk material. The smaller a particle the greater its toxicity.

Nanoparticles are capable of causing a bronchial and pulmonary inflammatory reaction. In addition, occasional cases of pulmonary fibrosis are documented. Preexisting conditions like bronchial asthma, could be worsened. Moreover, a promoting effect in regard to type I allergies have been described.

The main issue is whether or not nanoparticles possess a general carcinogenic potential, regardless of the chemical configuration.

In regard to the obvious geometrical similarities of nanotubes and asbestos fibres the carcinogenic potential must be examined.

Moreover, adverse effects in regard to the cardiovascular system and other organ systems have been observed.

The present article summarizes the actual understanding of nanotoxicology.

Die Autoren:

Dr. med. Marc Müller ■ cand. med. Matthias Fritz ■ Univ.-Prof. Dr. med. Axel Buchter
Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes und Präventivmedizinisches Zentrum für arbeits- und umweltbedingte Erkrankungen, Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Axel Buchter
Universitätsklinikum ■ Gebäude 80.2 ■ 66421 Homburg/Saar

1. Einleitung

„Nano“ ist das Schlagwort des 21. Jahrhunderts und in aller Munde. „Nano“ verspricht neue Produkteigenschaften und neue technologische Chancen. „Nano“ gibt einem Produkt „das gewisse Etwas“, impliziert „Nano“ doch innovative und bessere Eigenschaften. „Nanospray“, „Nanolack“, „Nanoversiegelung“, „Nanotextilien“, sogar „Nanofood“ sind Beispiele dieses „Nanohypes“. Aber was ist wirklich dran, am „goldenen Nanozeitalter“? Gehen mit dieser neuen Technologie auch Gefahren einher?

Allein in der historischen Rückblende muss man erkennen, dass technologische Innovationen in den meisten Fällen auch neue Gefährdungen für Mensch und Umwelt – quasi systemimmanent – mit sich brachten. Trauriges Beispiel ist der „Wunderstoff“ Asbest, dessen technologische Eigenschaften bis heute unübertroffen sind, leider aber auch sein gesundheitsgefährdendes Potenzial.

Vor diesem Hintergrund wäre es sicherlich mehr als fahrlässig, eine Technologie, die dermaßen große Potenziale verspricht, nicht auch kritisch im Hinblick auf die möglichen Gefahren zu begleiten. Ein aktuelles Beispiel verdeutlicht dabei die Problematik, der sich Industrie und Wissenschaft mit Blick auf den „Nanohype“ stellen müssen:

Im Jahr 2006 werden dem Bundesinstitut für Risikobewertung in kurzer Zeit mehr als 70 Fälle von Gesundheitsstörungen nach akzidenteller Inhalation eines „Nanosprays“ berichtet. Sogar Lungenödeme wurden in Einzelfällen beobachtet. Schnell wurde der Ruf laut, dass die „Nano“-Eigenschaften des Sprays diese ungeahnte Toxizität bedingen. Tatsächlich enthielt das Spray jedoch gar keine Bestandteile im Nanoformat, die letztendliche Ursache ist bislang unbekannt (BfR 2006). Es ergeben sich im Hinblick auf die notwendige Risikobewertung von Nanostrukturen daher zwei Kardinalfragen:

1. Wo sind Expositionen? Wie hoch sind diese? Bedeutet „Nano“ immer, dass tatsächlich nanoskalierte Bestandteile Verwendung finden?

2. Wie wirken Nanostrukturen im menschlichen Körper? Ändert sich mit der geringeren Größe auch das toxikologische Verhalten? Müssen wir neue, bislang nicht bekannte Wirkungen in Betracht ziehen?

Nanotechnologie und Nanoindustrie boomen; zwischen 2006 und 2011 werden jährliche Wachstumsraten von ca. 19% antizipiert (BCC 2006), so dass der weltweite nanoindustrielle Materialumsatz in 2015 auf 10.000 Milliarden Dollar geschätzt wird (Borm et al. 2006). Vor dem Hintergrund der offenen Fragen, aber auch im Hinblick auf diese gewaltigen finanziellen Ressourcen, ist eine begleitende, suffiziente Risikoforschung unbedingt notwendig und in der Tat auch möglich.

Wir benötigen Daten über Exposition und Wirkung bei Herstellung, Weiterverarbeitung und Endverbraucher, über Wirkungen und Ökotoxikologie (Böcher et al. 2005; Müller & Buchter 2007).

2. Definitionen

Die *Nanotoxikologie* befasst sich mit den Wirkungen von Nanopartikeln einschließlich der Nanomaterialien auf lebende Organismen (Oberdörster 2005). „Nano“ bezieht sich dabei auf die Größe des einzelnen Objekts, wobei der Nanometer (ein Milliardstel Meter, 10^{-9} m = 0,001 μ m = 1 nm) die Bezugsgröße darstellt.

Es gelten aktuell folgende Definitionen (Borm et al. 2006; BAuA 2006):

- *Nanoskala* umfasst in diesem Kontext definitionsgemäß den Bereich von 1 bis 100 nm (obwohl formal der Bereich von 1 bis 999 nm abgedeckt ist)
- *Nanoobjekt* ein Material, dessen Ausdehnung sich in mindestens einer Dimension auf die Nanoskala beschränkt (z.B. Nanopartikel, Nanoröhren, Nanofäden, Nanoplatten)
- *Nanopartikel, Nanoröhre, Nanofaser* beabsichtigt hergestellte granuläre, röhrenförmige oder faserartige Partikel mit einem Durchmesser von unter 100 nm in mindestens einer Dimension

– *Nanomaterial*

Oberbegriff für nanostrukturierte Objekte, deren Agglomerate und Aggregate, gegebenenfalls im Verbund mit konventionellen Materialien

– *Nanotechnologie*

Herstellung, Untersuchung und Anwendung von Strukturen, molekularen Materialien und inneren Grenzflächen mit mindestens einer kritischen Dimension unterhalb 100 nm

Als Querschnittstechnologie integriert sie Physik, Chemie und Biologie (Lehn 2002).

Mit Blick auf ihre Entstehungsweise werden unterschieden (Oberdörster et al. 2005):

- *absichtlich hergestellte (manufactured) Nanoobjekte* beispielsweise TiO₂ Partikel zur Verwendung in Sonnencrèmes
- *unbeabsichtigt produzierte Nanoobjekte* beispielsweise Dieselmotoremissionen oder Ultrafeinstäube (UFP's, Definition s.u.), die bei der Industriefeuerung und Bränden, beim Grillen oder in Flugzeugmotoren entstehen
- *natürlich vorkommende Nanoobjekte* beispielsweise Viren, Ferritin (12,5 nm), Bestandteile von Vulkanasche, UFP's aus Waldbränden

In der Umweltforschung werden nanopartikuläre Luftverunreinigungen, die nicht kontrolliert, bewusst und technologisch hergestellt wurden, in ihrer Gesamtheit unter dem Begriff *Ultrafeinstaub* (UFP's = ultrafeine Partikel) zusammengefasst (Oberdörster et al. 2005).

3. Physik und Chemie von Nanoobjekten

Die klassische Physik ist auf nanoskalige Objekte nur noch bedingt anwendbar, vielmehr gelten die Gesetze der Quantenphysik (Welle-Teilchendualismus etc.) (Borm et al. 2006). In diesen Größenbereichen wird die Oberfläche



eines Teilchens im Vergleich zu seinem Volumen und der Masse riesig groß. So befinden sich ca. 20% der Gesamtatome eines Nanopartikels an dessen Oberfläche. Hieraus ergibt sich bereits ein wesentliches Merkmal von nanoskalierten Objekten:

Extrem große Oberfläche bei nur geringer Masse.

Miniaturisiert man ein gegebenes Material in den Nanogrößenbereich, so verändern sich erstaunlicherweise wesentliche Stoffcharakteristika. Löslichkeit, Transparenz, Farbe, Schmelzpunkt, Leitfähigkeit, katalytische Potenz und andere können allein durch Größenreduktion beeinflusst werden. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von

größeninduzierter Funktionalität,

als ein weiteres, wesentliches Merkmal nanoskaliger Objekte (wikipedia 2007).

Die große Oberfläche nanoskaliger Objekte bedingt extreme Adhäsionskräfte, so dass die Partikel untereinander agglomerieren, sich an die nächst erreichbare Oberfläche anheften oder von anderen Strukturen (z.B. Proteinen) umhüllt werden (Coating). Damit einher gehen Volumenvermehrung und infolge der dann geringeren Gesamtoberfläche ein Verlust spezifischer „Nano“-Eigenschaften. Bei der Synthese von Nanoobjekten wird daher beispielsweise mittels spezieller Coatings versucht, die Agglomeration zu verhindern (Borm et al. 2006).

4. Herstellung, Anwendung und Expositionen

Herstellung und Anwendung von Produkten im Nanogrößenbereich sind nicht so neu, wie es im Hinblick auf den aktuellen „Nanohype“ vielleicht anmuten

mag. In der Gummiindustrie wird Carbon black (industriell gefertigter Ruß) seit über 100 Jahren verwendet, seit mehr als 50 Jahren bereits kommen nanoskaliges Siliziumdioxid, Titanoxid, Aluminiumoxid und Zirkoniumoxid als Pigmente in Kosmetika und Polierpasten zum Einsatz (Borm et al. 2006).

Es werden grundsätzlich zwei Ansätze zur Herstellung von Nanoobjekten unterschieden (BAFU 2007). Beim *top-down-Ansatz* wird das Ursprungsmaterial (bulk Material) durch Mahlen, Ätzen oder anderweitige Mechanismen hin zum Nanogrößenbereich zerkleinert. Dagegen werden bei der *bottom-up-Technik* Nanoobjekte gezielt aus Atomen oder Molekülen aufgebaut, quasi „designed“.

Hinsichtlich ihrer *Produktionsvolumina* waren in den vergangenen Jahren nanopartikuläre Silikate, Titan-, Aluminium- und andere Metalloxide sowie Kohlenstoffverbindungen führend. Es ist indes abzusehen, dass die Produktionsanteile besonderer Nanoobjekte wie Tubes (= Röhren) oder Fullerene (= sphärische Moleküle aus Kohlenstoffatomen) in den kommenden Jahren deutlich steigen werden (Borm et al. 2006).

Die besonderen Eigenschaften von Nanomaterialien machen sie für sehr viele unterschiedliche *Anwendungen* interessant. Ihre große Oberfläche mit dem damit verbundenen Reaktionspotenzial macht sie in der Katalysortechnik mittlerweile unverzichtbar, ihre magnetischen Eigenschaften macht man sich in Motoren zunutze, durch die veränderten optischen Eigenschaften lassen sich transparente und wirksamere Kosmetika (z.B. Sonnencremes) herstellen, die hohe Festigkeit bei geringem Gewicht ist beispielsweise in Kompositen im Fahrzeugbau interessant, die spezifischen Oberflächeneigenschaften können genutzt werden, um wasser- oder schmutzabweisende Textilien, Anstriche, Fenstergläser oder Lacke zu entwickeln. Auch die pharmazeutische Industrie testet Nanomaterialien beispielsweise als Arzneimitteltransportsysteme oder im diagnostischen Bereich (z.B. Kontrastmittel im Rahmen der Kernspintomographie). Denkbar ist auch die Verwendung nanoskalierter Stoffe in

Lebensmitteln als Geschmacksverstärker, zur Verbesserung von Haltbarkeit, Mundgefühl, Fließfähigkeit oder Bioverfügbarkeit. Lebensmittelverpackungen können (bakterizide) Nanobeschichtungen aufweisen.

Tabelle 1 gibt beispielhaft einen Überblick über die wesentlichen Nanoobjekte und ihre aktuelle Verwendung.

Über die tatsächlichen *Expositionen der Endverbraucher* gibt es bislang nur rudimentäre Erkenntnisse. Grundsätzlich sollten Nanoobjekte, die in Matrices verankert sind, keine akute Gefahr darstellen. Dennoch muss, am ehesten im Rahmen von Lebenszyklusanalysen, eine eventuelle Herauslösung aus der Matrix über die Zeit und damit ein Eintrag in die Umwelt weiter untersucht werden.

Mehr Erkenntnisse existieren aus dem *Arbeitsschutz*. Eine Exposition gegenüber Nanopartikeln ist insbesondere in Gießereien, Hüttenbetrieben, der Carbon black Industrie, bei Kontakt gegenüber Dieselmotoremissionen und insbesondere Schweißarbeiten zu erwarten.

Die beim *Schweißen und Löten* entstehenden Teilchen haben eine durchschnittliche Größe von 50 bis 170 nm, in Messungen wurden bis zu 10^6 Teilchen pro cm^3 Luft gefunden. Zum Vergleich wurden in Außenluft und Büros „nur“ bis zu 10.000 Partikel/ cm^3 gezählt. Zwischen diesen beiden Extremen liegen Tätigkeiten wie Plasmaschneiden ($500.000/\text{cm}^3$), Metall schleifen (bis zu $130.000/\text{cm}^3$), Brennschneiden, Polieren, Kunststoffspritzgießen und andere (Möhlmann 2005; Oberdörster 2002; Riediger & Möhlmann 2002; Wichman 2002).

Es fehlen bis heute breit angelegte Studien, die die Expositionen in der *eigentlichen Nanoindustrie* quantifizieren. Zudem sind die Zusammensetzungen der nanoskaligen Stäube, die an Arbeitsplätzen entstehen, vielfach noch unbekannt.

Eine der zuvor aufgeworfenen Kardinalfragen nach der tatsächlichen Exposition kann somit bislang nicht suffizient und für alle Bereiche (Arbeitsschutz, Endverbraucher Umweltbereich) beantwortet werden. Hier besteht dringender Forschungs-



Tabelle 1: Nanoobjekte, Eigenschaften und Verwendung (BAFU; Luther 2004)

Table 1: Nano-objects, properties and use (BAFU; Luther 2004)

Nanoobjekt	spezifische Eigenschaften	Anwendungsbeispiele
Silber-Nanopartikel	<i>antimikrobielle Wirkung Hemmung der Geruchsentwicklung</i>	Crèmes, Geschirr und Besteck, Klimaanlage-Filter, Kühlschränke, Lotion-Zusätze, Luftreinigungssprays, Staubsauger, Textilien, Waschmaschinen, Wundpflaster, Zahnpasten und -bürsten
Kohlenstoff-Nanoobjekte	<i>Struktur-verstärkende Wirkung</i>	Carbon Black in Autoreifen Nanotubes in Skiern, Tennisrackets und -bällen, Golfschlägern und -bällen, Bowlingkugeln
	<i>Quanteneffekte</i>	Prozessoren, Speichereinheiten, Bildschirme
	<i>Antioxidanzien</i>	Fullerene in Gesichtscrèmes
Siliziumdioxid-Nanopartikel	<i>verbesserte Rieselfähigkeit, Sämigkeit, verringerte Haftfähigkeit</i>	Lebensmittel (Salz, Käsereiprodukte, Ketchup)
	<i>geringe Abnutzung beim Waschen</i>	Textilien
	<i>Stabilität und Altersbeständigkeit, Feuerfestigkeit, Isolation, hohe Dichte, geringes Gewicht</i>	Baumaterialien, Füllmaterialien
	<i>Selbstreinigung, Öl- und Wasserabweisende Beschichtungen</i>	Glasfenster, Anti-Graffiti-Anstrich, hydrophobe Versiegelungen, Reinigungsmittelzusätze, Imprägnierungen
Titandioxid-Nanopartikel	<i>schmutzabweisend, selbstreinigend, wasserabweisend, UV-Schutz</i>	Baumaterial, Holzfarben und Lacke, Reinigungsmittel
	<i>geringe Hautirritation UV-Schutz</i>	Kosmetika, transparente Sonnencremes, Textilien
	<i>Farbstoff</i>	Zuckerguss, Bonbons, Kaugummi
Zinkoxid-Nanopartikel	<i>UV-Schutz</i>	Sonnencremes
Ceroxid-Nanopartikel	<i>Senkung der Verbrennungstemperatur von Kohlenstoff, Einfluss auf Verbrennungseffizienz und Schadstoffbildung</i>	Dieselmotoren, Katalysatoren
Aluminium-Nanopartikel	<i>Träger für Edelmetalle</i>	Abgaskatalysatoren
	<i>Stabilisator</i>	Haarpflegemittel
	<i>Oberflächenversiegelung</i>	Putzmittel
	<i>Oberflächenveredelung</i>	Sanitärkeramik
Keramik-Nanomaterial	<i>Kratzfestigkeit, Glanzeffekt, Stabilität</i>	Autolackierungen, Baumaterial, Sanitärbereich
Ton-Nanopartikel	<i>hohe Dichte Stabilitäts- und Geschmacks-Erhaltung</i>	gas- und feuchtigkeitsdichte Folien Bierfässer
nanoskalige Mizellen	<i>erleichterte Resorption</i>	Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmittel
Gold-Nanopartikel	<i>Farbreaktion</i>	Schwangerschaftstest

bedarf, um die Risiken der Nanotechnologie abschätzen zu können.

5. Woher stammt die Besorgnis?

Die Frage nach den potenziellen Risiken der Nanotechnologie fußt auf vier wesentlichen Fakten:

Nanoobjekte sind mit bloßem Auge nicht erkennbar. Mit dem *prima vista* Unsichtbaren assoziiert der Mensch häufig eine nicht einzuschätzende Gefahr.

Die miniaturisierten Partikel haben andere (ggf. auch noch nicht bekannte) Eigenschaften als das nicht im Nanomaßstab vorliegende Material (= bulk Material).

In Instillationsversuchen an Ratten hat sich gezeigt, dass zuvor als *inert und damit harmlos eingestufte Stäube* (wie Carbon black, Titandioxid, Eisenoxid, amorphes Silikat et al.) in nanopartikulärer Dimension *Entzündungen der Bronchien und Bronchialkarzinome* auslösen können. Diese wesentliche – wenn auch nicht unumstrittene (s.u.) – Beobachtung wirft generell die Frage auf, ob die physikalischen Eigenschaften eines Stoffes (z.B. allein seine Größe) und weniger seine chemischen Eigenarten die Toxizität determinieren. *Die Erkenntnis, dass die Staubkonzentration in der Umwelt mit der Mortalitäts- und Morbiditätsrate korreliert*, ist zwar nicht gänzlich neu, jedoch wird aktuell der Anteil an Ultrafeinstäuben (= Nanostäuben) darin für die zu beobachtenden Effekte verantwortlich gemacht (s.u.).

6. Toxikologie ultrafeiner Stäube

Nanopartikuläre Luftbestandteile (-verunreinigungen) werden in der Umweltmedizin in ihrer Gesamtheit Ultrafeinstaub (UFP's = ultrafeine Partikel) bezeichnet (Oberdörster et al. 2005).

Ultrafeinstäube stammen insbesondere aus Verbrennungsprozessen (Autoabgase, Haus- und Industrie ...). Sie können auch in Wohnräumen detektiert werden, wobei ein gewisser Eintrag aus der Außenluft sicherlich gegeben ist.

Zudem treten Konzentrationsspitzen in Innenräumen beim Kochen, Staubsaugen oder beim Einschalten von Druckern und Kopiergeräten auf (Borm et al. 2006; BfR 2007).

Beobachtungen aus unterschiedlichen Ländern und Regionen beweisen übereinstimmend, dass die Menge des gesamten Umweltfeinstaubes (P_{10} = particulate matter <10 μm) mit der Mortalitätsrate in der Bevölkerung generell, insbesondere Anzahl der Krankenhausaufnahmen und Tod infolge respiratorischer sowie kardiovaskulärer Erkrankungen korreliert (Donaldson et al. 2005; Groß 2003; Krämer et al. 2003; Oberdörster et al. 2005; Pope & Dockery 1999; Samet et al. 2000; von Klot et al. 2002).

Aktuell wird gemutmaßt, dass *UFP's die wesentlichen toxikologisch relevanten Bestandteile von PM_{10}* sind,

- da viele bulk Materialien in PM_{10} nur gering oder nicht toxisch sind,
- da UFP's in PM_{10} in sehr großer Zahl und in ihrer Gesamtheit mit extrem großer, reaktionsfreudiger Oberfläche auftreten, und
- da die Zunahme der kardiovaskulären Symptome und Erkrankungen ggf. auf die Eigenschaft der UFP's zurückgeführt werden kann, die Lungen Grenzen zu überwinden und extrapulmonale Organe – so auch das Herz und die Gefäße – zu erreichen (Nemmar et al. 2001).

Aus der Umwelttoxikologie ist u.a. bekannt, dass

- UFP's post mortem in Lungen gefunden wurden, was auf *Akkumulation und Biopersistenz* hindeutet (Hunt et al. 2003).
- UFP's aus Dieselmotorverbrennungsprozessen *pulmonale Entzündungsreaktionen* auslösen können (Salvi et al. 1999).
- erhöhte UFP-Konzentrationen mit einem *verminderten Spitzenfluss* bei Asthmatikern einhergehen (Peters et al. 1997).
- UFP's die *Blutgerinnung* beeinflussen können (Nemmar et al. 2004).
- die UFP-Konzentration mit der *Myo-*

kardinfarkthäufigkeit und der *koronaren Herzkrankheit* generell assoziiert ist (Peters et al. 2001).

- durch UFP's die *Stabilität arteriosklerotischer Plaques* negativ beeinflusst wird (Suwa et al. 2002).
- UFP's im *Myokard oxidativen Stress, Entzündungsreaktionen, Apoptosen und Nekrosen* auslösen können (BAFU 2007).

Ist die Einflussnahme von UFP's auf das respiratorische System noch zwanglos über lokale Effekte erklärbar, so stellt sich die berechtigte Frage, wie inhalierte UFP's auf Herz und Kreislauf wirken. Hierzu existieren drei Hypothesen (BAFU 2007):

1. Es kann als erwiesen gelten, dass nanostrukturierte Objekte nach Inhalation *aus den Alveolen ins Blut* gelangen. Somit könnten sie direkten Einfluss auf das Endothel, auf Gefäßplaques, die Thrombogenese und das Herz in toto ausüben.
2. UFP's, die ins Lungeninterstitium aufgenommen werden, können dort *autonome Nervenendigungen* „reizen“ und so beispielsweise Herzrhythmusstörungen auslösen.
3. Möglich ist auch eine indirekte Beeinflussung durch UFP-induzierte *pulmonale Entzündungsreaktionen*, die konsekutiv die Endothelfunktion, die Thrombogenese, die Fibrinolyse und arteriosklerotische Plaques alterieren. Wie zu ersehen, sind die aus der UFP Toxikologie zu ziehenden Schlüsse auch im Hinblick auf die Nanotoxikologie relevant, zumindest weisen sie auf ein Gefahrenpotenzial nanostrukturierter Objekte hin. Das Diktum „Nanotoxikologie fußt auf UFP-Toxikologie“ (Oberdörster et al. 2005) ist sicher nicht von der Hand zu weisen, dennoch gibt es wesentliche Unterschiede zwischen beiden: Unter anderem handelt es sich bei UFP's um Stoffgemische, deren faktische Zusammensetzung je nach Entstehung und Umgebungsbedingungen variiert, wohingegen beabsichtigt und kontrolliert hergestellte Nanoobjekte zumeist als Reinsubstanz mit definierter Größe vorliegen.

7. Allgemeine Nanotoxikologie

Für die meisten Nanoobjekte existieren bislang keine wesentlichen toxikologischen Daten (Borm et al. 2006). Grundsätzlich determinieren die aufgenommene *Dosis* und insbesondere die *Biopersistenz* die *Toxizität eines Stoffes*, dies gilt auch für nanoskalierte Objekte. Darüber hinaus wurde ein für die Nanotoxikologie wesentliches Charakteristikum beschrieben:

Je kleiner der Partikel, desto toxischer ist er (Oberdörster et al. 2005).

Dies impliziert, dass die Größe als physikalische Eigenschaft die Toxizität bestimmt, wogegen bis dahin allein die spezifischen chemischen Element-(Stoff-)Eigenschaften als ausschlaggebend erachtet wurden.

So konnte gezeigt werden, dass früher als weitgehend inert und damit atoxisch erachtetes Titandioxid bei Ratten und Mäusen intratracheal instilliert im 20 nm Maßstab mehr Entzündungsreaktionen verursacht als 250 nm große Partikel (Oberdörster et al. 1999). Auch für Nickel und Vanadiumoxid existieren diese Befunde (Krug 2005).

Die Oberflächengröße ist für die Toxizität ein besserer Prädiktor als die Masse (Oberdörster et al. 2005). Gestützt wird diese Erkenntnis u.a. durch die Beobachtung, dass die Partikel der bekannt hochtoxischen Rauche des Polytetrafluoroethylen (PTFE), die in Nanogröße (18 nm) vorliegen, beim Menschen das sog. Polymerdampffieber verursachen. Gealterte Rauche sind indes weniger toxisch, da die Partikel nach kurzer Zeit agglomerieren und somit die Oberflächengröße drastisch abnimmt (Johnston et al. 2000).

Andere Daten deuten indes auch darauf hin, dass neben der rein physikalischen Oberflächendimension auch die Oberflächeneigenschaften (z.B. Vorkommen reaktiver Gruppen) die Toxizität determinieren – ein Umstand, der wiederum die spezifische Stoffchemie als Prädiktor betont (Borm et al. 2006).

Auch zur *Kinetik* von Nanoobjekten ist nur wenig bekannt. Es gibt Hinweise, dass u.a. nach Inhalation eine Inkorporation erfolgen kann (mehr dazu in den

einzelnen Kapiteln zu Organwirkungen).

Ob die systemisch aufgenommenen Nanoobjekte im Körper akkumulieren ist unklar. Wenn überhaupt, dann sollte die *Leber bevorzugtes Zielorgan* sein, wobei die Nanoobjekte dann wahrscheinlich nicht frei, sondern mit Proteinen ge-coated vorliegen dürften (Borm et al. 2006). Es wurde überdies gezeigt, dass sich per inhalationem inkorporierte Nanopartikel nach 7 Tagen neben der Leber auch in Milz, Gehirn, Nieren, Herz und Knochenmark befinden (Oberdörster et al. 2005; Semmler et al. 2004).

Eine *Metabolisierung* inkorporierter anorganischer Nanopartikel (z.B. Titandioxid) ist eher unwahrscheinlich, dagegen können organische Nanoobjekte (z.B. Fullerene) durchaus metabolisch alteriert werden (Sayes et al. 2004).

Systemisch aufgenommene Nanostrukturen werden wahrscheinlich zumindest teilweise *über die Nieren* eliminiert. Dies konnte beispielsweise für 5 nm messende Polyamidoamine gezeigt werden (Nigavekar et al. 2004). Daneben werden beispielsweise Nanopartikel des Polymethylmethacrylat auch über die Galle ausgeschieden (Nefzger et al. 1984).

Zusammenfassend können bislang noch keine allgemeingültigen Gesetzmäßigkeiten mit Blick auf eine vermutete spezifische Nanotoxikologie aufgestellt werden. Dessen ungeachtet ist das Diktum „je kleiner, desto toxischer“ durchaus als Charakteristikum anzuerkennen.

8. Wirkungen auf das Bronchialsystem und die Lungen

Inhalierte Nanopartikel werden entlang der Bronchien abgelagert, wobei hier ein Teil mithilfe der *mukoziliären Clearance* wieder eliminiert wird, wobei mit abnehmender Partikelgröße die Effektivität dieses Mechanismus abnimmt (Borm et al. 2006).

Ein wesentlicher Teil dringt jedoch bis in die Alveolen vor (Kreyling 2002). In den Alveolen sinken die mit Surfactant benetzte Nanopartikel rasch auf das Epithel ab (= Displacement) (Schürch et al. 1990). Hier existiert kein mukoziliärer Clearancemechanismus, so dass nach Ablagerung *primär eine Interaktion mit*

den Aveolarepithelien stattfinden kann (Groß 2003). Dagegen übernehmen nun *Makrophagen die Fremdkörperclearance*, wobei auch in diesem Zusammenhang die Kleinheit der Partikel eine wirksame Erkennung und Phagozytose behindert. Dass die üblichen Reinigungsmechanismen versagen können, belegt unter anderem die Tatsache, dass unlösliche Nanopartikel in Tierversuchen über Monate bis Jahre in Bronchien und Alveolen deponiert werden (Borm et al. 2006).

Je kleiner die Partikel, desto höher ist die Depositionsrate, zudem wurden höhere Depositionsraten bei Patienten mit chronischer Bronchitis und Asthma bronchiale gesehen (Borm et al. 2006; Frampton et al. 2004). Verantwortlich hierfür sind wahrscheinlich die bei diesen Patienten verminderte Clearance und die erhöhte Atemfrequenz.

Durch Nanopartikel verursachte *Entzündungsreaktionen der Bronchien und Alveolen* sind wohlbeschriebene Effekte. So erzeugen nanoskalierte Kohlenstoff-, Polystyrol-, Eisen-, Titandioxid- und Iridiumpartikel analog zu UFP's und größeren Partikeln aus dem Umwelt-aerosol im Tierversuch schwache bis deutliche Inflammationen (Elder et al. 2000; Ferin et al. 1991; Nemmar et al. 1999; Semmler et al. 2004).

Darüber hinaus induzieren Langzeitexpositionen der Ratte gegenüber Carbon black und Titandioxid neben Entzündungen auch *Lungenfibrosen* (Oberdörster et al. 1999). Beim Menschen wurden solche Entitäten in Einzelfällen beispielsweise nach Exposition gegenüber nanoskalierten Indium-Zink-Oxiden (Hommar et al. 2005) und Zirkonium Partikeln aus Schweißrauch (Kotter & Zieger 1992, Schneider et al. 1994) beschrieben.

Bereits *bestehende Erkrankungen*, wie ein Asthma bronchiale oder eine chronische Bronchitis können nach Exposition gegenüber Nanopartikeln *aggravieren* (Borm et al. 2006), dies insbesondere vor dem Hintergrund der bei diesen Patienten erhöhten Depositionsraten (s.o.).

Schließlich ist für spezifische Partikel auch eine – zumindest promovierende – Wirkung auf bronchiale *Typ 1 Allergien* anzunehmen (Krämer et al. 2003).

Von wesentlichem Interesse ist die Frage nach einer möglichen *Karzinogenität* von inhalierten Nanoobjekten. Pott und Roller zeigten bei Ratten unter anderem, dass die Instillation granulärer, nanoskalierter, biobeständiger Stäube, die als bulk Material inert eingestuft werden, mit einer erhöhten Tumorzinzidenz verbunden war (Pott & Roller 2003). Ob es sich hierbei um einen primär genotoxischen Effekt der Nanopartikel handelt oder um sekundäre Folgen einer chronischen Entzündung mit Release freier Radikale, ist unklar. So beunruhigend diese Ergebnisse auch scheinen, gibt es doch einen wesentlichen Kritikpunkt an der besagten Studie: Die verwendeten Dosen waren sehr hoch und sind nicht ohne weiteres auf

wurde u.a. für nanoskaliertes Titanoxid, Gold, Polystyrol und Zirkonium eine Aufnahme in die Epithelzelle (*Internalisierung*) beschrieben (Geiser et al. 2005; Kotter & Zieger 1992; Schneider et al. 1994). Die Folgen dieser Internalisierung sind weitgehend unklar, möglicherweise wird so intrazellulär oxidativer Stress ausgelöst, die Zelle irreparabel geschädigt (Zytotoxizität), ggf. kann auch nach Aufnahme in den Zellkern mit Anlagerung der Nanostrukturen an die DNA Genotoxizität resultieren (BAFU 2007).

Ein weiteres Charakteristikum der bronchopulmonalen Nanotoxikologie ist die Beobachtung, dass Nanopartikel aus den Alveolen ins Lungeninterstitium gelangen können (*Translokation*) (Borm

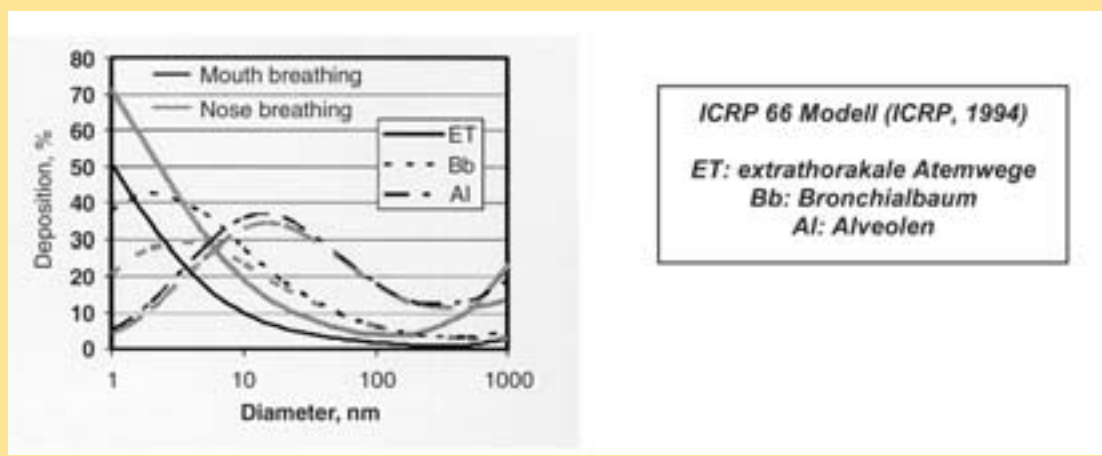
daher gemutmaßt, dass die Translokation neben der Größe auch von der Oberflächenbeschaffenheit (u.a. Coating und Ladungsverhalten) abhängt (Borm et al. 2006; Oberdörster et al. 2005).

Wie die Partikel aus den Alveolen ins Blut gelangen, ist weitgehend unklar. Vermutet werden trans- und parazelluläre Transportvorgänge, Endozytosen, rezeptorvermittelte Transzytosen sowie die Aufnahme und der Transport über sensorische Nervenendigungen (Oberdörster et al. 2005).

Zusammenfassend bleiben noch viele Fragen im Hinblick auf die Wirkungen im bronchopulmonalen System ungeklärt. Insbesondere Forschungen zur Entzündungsinduktion und Tumorigenese sind unabdingbar.

Abbildung 1:
ICRP 66 Modell
(ICRP, 1994)

Figure 1:
ICRP 66 Model
(ICRP, 1994)



die realen und zu vermutenden Expositionen beim Menschen extrapolierbar. Es muss davon ausgegangen werden, dass diese hohen Instillationsmengen die Reinigungsmechanismen des bronchopulmonalen Systems der Ratten beeinträchtigen und so Overload-Phänomene zum Tragen kommen (Borm et al. 2006; BAFU 2007).

Die Frage einer generellen Karzinogenität von Nanopartikeln beim Menschen kann bislang nicht abschließend geklärt werden.

Neben den beschriebenen lokalen (Oberflächen)Effekten im Bereich der Bronchial- und Alveolarepithelien, gibt es interessante, durchaus nanospezifische Besonderheiten. Beispielsweise

et al. 2006; Geiser et al. 2005; Koch et al. 2005, Oberdörster et al. 2005). Auch hier ist die pathophysiologische Bedeutung noch weitgehend unklar.

Wesentlich im Hinblick auf die Kinetik von Nanopartikeln und ein Punkt, der ein weiteres Spezifikum dieser Objekte darstellt, ist die Tatsache, dass neben der Translokation ins Interstitium auch eine *systemische Aufnahme aus den Lungen ins Blut* erfolgen kann. So wurde gezeigt, dass nanoskalierte Kohlenstoffpartikel beim Menschen und im Tierversuch ins Blut translozieren (Nemmar et al. 2004; Nemmar et al. 2001; Nemmar 2002; Oberdörster et al. 2002). Jedoch sind diese Ergebnisse je nach verwendeter Substanz und Versuchsaufbau teilweise inkonsistent (Brown et al. 2002; Kreyling et al. 2002). Es wird

9. Wirkungen auf den oberen Aerodigestivtrakt

Noch bevor inhalierte Nanoobjekte die Lungen erreichen sind Nase, Mund und Rachen exponiert. Dabei werden in der Nase eher sehr kleine Partikel abgelagert (s.a. Abbildung 1) (Borm et al. 2006).

Entzündungsreaktionen in der Nase müssen angenommen werden; dies zeigen u.a. Expositionsstudien mit Dieselmotoremissionen (DME), die zum einem wesentlichen Teil aus UFP's bestehen. In vitro zeigen nasale Epithelzellen nach Inkubation mit DME erhöhte Interleukin 8 und Amphiregulin Expressionen, auch werden reaktive Sauerstoffspezies generiert. UFP's, die weniger als 40 nm maßen, werden – analog zu den Befunden in der Lunge – internalisiert gefun-

den (Auger et al. 2006). In vivo werden in der Nase nach DME Exposition u.a. vermehrt Lymphozyten, Makrophagen, Neutrophile u.a. Surrogate einer Entzündungsreaktion beobachtet (Diaz-Sanchez et al. 2000). Daneben erhöht eine DME Exposition die IgE Produktion nach 4 Tagen, ein Hinweis darauf, dass DME zur Manifestation *allergischer Erkrankungen* beitragen können (Diaz-Sanchez et al. 1994).

Ob und inwiefern Nanopartikel im Gegensatz zu bulk Material zyto- und genotoxisch auf Nasenepithelien wirken, ist bislang unklar.

10. Wirkungen auf Herz, Gefäße und Blut

Wie bereits beschrieben, nährt die Assoziation zwischen Umweltstaubbelaugung und Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse die Vermutung, dass Ultrafeinstäube und Nanoobjekte auch extrapulmonale Wirkungen – insbesondere auf das Herz-Kreislauf-System, entfalten können.

Der Mechanismus, wie inhalierte Nanoobjekte auf Herz und Gefäße wirken, ist indes noch nicht vollends bekannt. Es existieren drei wesentliche Hypothesen zur Pathophysiologie:

1. Inhalierte Nanoobjekte *translozieren aus der Lunge ins Blut* und gelangen so unmittelbar zu Gefäßwänden, Herz und anderen Organen. Dort können Sie an Zelloberflächen oder ebenfalls durch Internalisierung (adverse) Wirkungen *direkt* hervorrufen.
2. Inhalierte Nanoobjekte induzieren eine *lokale pulmonale Entzündung*. Diese wiederum kann Auswirkungen wie Hyperkoagulabilität und systemische Entzündungsreaktionen mit Affektionen von Herz und Gefäßen nach sich ziehen (*indirekte Wirkung*).
3. Inhalierte Nanoobjekte beeinflussen bronchopulmonale *autonome Nervenendigungen*, was z.B. über sympathische Aktivierung kardiale Rhythmusstörungen bedingen kann (*indirekte Wirkung*).

Für jede dieser drei Hypothesen gibt es Evidenzen aus Tierversuchen und beim Menschen.

So *destabilisieren* beispielsweise ultrafeine Partikel *arteriosklerotische Plaques* bei Hasen (Suwa et al. 2002), nanoska-

lige Dieselmotoremissionen führen bei Ratten unter high-exposure Bedingungen zu Affektionen des Herzschriftmachersentrums mit *alterierten Herzfrequenzen* (Campen et al. 2003), und es konnte gezeigt werden, dass Nanopartikel *in die Aortenwand* eindringen können (Westedt et al. 2002).

Nach Inhalation kohlenstoffhaltiger Nanopartikel wurden auch beim *Menschen kardiovaskuläre Effekte, systemische Entzündungszeichen und Alterationen von Koagulationsmarkern* beschrieben (BAFU 2007). Nach Inhalation von nanopartikulären Dieselmotoremissionen wurden zudem Surrogate einer *endothelialen Dysfunktionen* mit verminderter Ausschüttung von t-PA beobachtet (Borm et al. 2006).

Gold und Polystyrol-Partikel können zur *Hämolyse* führen (Borm et al. 2006), ultrafeine Partikel aus Verbrennungsprozessen und Polystyrol steigern die *Thrombogenität* des Blutes (Borm et al. 2006; Oberdörster 2005), Carbon black führt zur *Plättchenaggregation* und hat darüber hinaus prothrombotische Effekte (Khandoga et al. 2004).

Zusammenfassend gibt es experimentelle und epidemiologische Hinweise auf direkte und indirekte Beeinflussungen von Herz, Gefäßen und Blut durch (inhalierte) Nanopartikel. Weitere Forschung ist nötig, insbesondere um unser Wissen über die wahre Pathophysiologie zu erweitern.

11. Wirkungen im Gastrointestinaltrakt

Nanoskalige Strukturen werden – bewusst oder unbewusst – Nahrungsmitteln zugemischt, können im Rahmen von Unfällen oral aufgenommen werden und eine geringe Menge wird auch nach Inhalation und mukoziliärem Rücktransport aus den Bronchien unbewusst verschluckt. Es wird geschätzt, dass eine Person täglich durchschnittlich 10^{12} bis 10^{14} Nano- und Mikropartikel oral aufnimmt (Lomer et al. 2002), wobei es sich größtenteils um Nahrungsbestandteile handelt.

Mit der Nahrung zugeführtes Titanoxid lässt sich bei Mensch und Tier nach einiger Zeit in Blut, Leber und Milz nachweisen, was auf *Resorption bzw.*

Translokation schließen lässt (Jani et al. 1994; Volkheimer 1974). Jedoch sind auch hier – analog zur Lunge – die Ergebnisse je nach Element inkonsistent. So passieren 50 bis 100 nm messende Polystyrolpartikel im Tierversuch die Darmwand und gelangen ins Lymphsystem, wogegen Fullerene nur gering resorbiert werden.

Insgesamt wird angenommen, dass nanopartikuläre Strukturen besser als bulk Materialien des gleichen Stoffes resorbiert werden (BAFU 2007).

Es existieren bislang keine wesentlichen Studien, die sich mit der *lokalen Toxizität* von Nanoobjekten im Gastrointestinaltrakt beschäftigen.

12. Wirkungen auf das Nervensystem

Ein weiteres Charakteristikum nanoskaliger Objekte ist deren Vermögen, via Nervenfasern inkorporiert zu werden.

Bereits 1941 konnte dies für 30 nm messende Polioviren gezeigt werden, heute ist der sogenannte *transsynaptische Transport* bewiesen für nanoskalige Kohlenstoffpartikel, Goldpartikel, Manganoxid und andere (Borm et al. 2006, Oberdörster 2005, Oberdörster et al. 2004).

Insbesondere über das olfaktorische Epithel und den Nervus olfactorius können Nanopartikel ins Gehirn gelangen (Oberdörster et al. 2004). Daneben sind systemische Aufnahmen via Nervus trigeminus und sensorische Nervenfasern im Tracheobronchialtrakt denkbar (Oberdörster et al. 2005).

Ein Übertritt von im Blut kreisenden Nanopartikeln über die Blut-Hirnschranke findet – wenn überhaupt – nur



in geringer Menge statt. Dagegen kann dieser Weg durch bestimmte Coatings der Partikel oder bei vorbestehenden Alterationen der Blut-Hirn-Schranke (z.B. bei Enzephalomyelitis) quantitativ wesentlich werden (Borm et al. 2006).

Bei Mäusen wurden unter (Ultra)Feinstaub Exposition beispielsweise erhöhte TNF- α Konzentrationen und eine verringerte Anzahl dopaminerger Neurone im Gehirn gesehen (Campbell et al. 2005).

Eine eindeutige Assoziation zwischen UFP- resp. Nanopartikel-Exposition und degenerativen zerebralen Erkrankungen wie Demenzen vom Alzheimer-Typ oder Morbus Parkinson ist bislang nicht bewiesen (Borm et al. 2006).

13. Wirkungen auf die Haut

Da Nanopartikel aktuell bereits in großem Umfang diversen Pflegeprodukten zugemischt werden, insbesondere Sonnencrèmes, ist die Beobachtung, dass Titandioxid und Zinkoxid die Haut nicht oder nur in sehr geringem Umfang penetrieren, sicherlich zu begrüßen (Borm et al. 2006). Titandioxid wurde dabei nur in der obersten Epidermisschicht angetroffen, nur wenige Partikel wandern bis zur gut durchbluteten Dermis, dies am ehesten über die Haarfollikel.

Keine Studie konnte bisher suffizient nachweisen, dass Nanopartikel beim Menschen über die gesunde Haut ins Blut translozieren (BAFU 2007).

Ungeachtet dieser Befunde, muss in Zukunft auch die Kinetik von Nanoobjekten auf vorgeschädigter Haut (insbesondere bei atopischer Dermatitis) mit dadurch bedingtem Barrierschaden untersucht werden (Borm et al. 2006).

14. Sonderfall Nanoröhren

Nanoröhren (Nanotubes) haben strukturelle Ähnlichkeiten mit Asbestfasern und künstlichen Mineralfasern, ein Umstand der zu besonderer Wachsamkeit rät, um nicht die Fehler zu wiederholen, die bei Asbest und den Nachfolgeprodukten begangen wurden.

Mit einem Durchmesser von 0,6 bis 1,8 nm, einer Länge von bis zu 5 μ m und damit einem Dicke : Länge-Verhältnis von mehr als 1:100 sind Nanoröhren als WHO-Faser mit allen Implikationen (ggf. Fibrogenität, Karzinogenität) einzuordnen (Oberdörster et al. 2005). Verwendung finden vor allen Dingen Kohlenstoffröhren (= Graphitzylinder, = Carbon Nanotubes, = CNT), auch wurden mittlerweile Vanadium-Tubes entwickelt. Grundsätzlich werden single-walled (SWNT) und multi-walled (MWNT) unterschieden. CNT werden im bottom up Ansatz über self-assembly generiert (BAFU 2007).

CNT sind äußerst druck- und temperaturbeständig, zudem zeigen sie u.a. neuartige (opto)elektronische Eigenschaften. Maßgebliches Anwendungsgebiet von CNT ist daher die Optoelektronik. Darüber hinaus werden sie in Polymerkompositen zur Steigerung der Festigkeit eingesetzt (z.B. Karosseriebau, Propellerbau, Skier, Tennisrackets, Fahrradrahmen u.v.m.). Schließlich sind CNT auch in Personalcomputern, Batterien, Brennstoffzellen und der genetischen Forschung etabliert (Oberdörster et al. 2005). Die jährliche Produktionsmenge von SWNT ist momentan noch relativ gering, auch, da sich die Herstellung noch sehr aufwendig und kostenintensiv gestaltet.

Bislang existieren keine belastbaren Daten zur Exposition bei Herstellung, Verwendung und in der Umwelt (Oberdörster et al. 2005).

Wie bereits erwähnt, ergibt sich allein aus der Fasergeometrie mit Analogien zu Asbest und anderen Fasern die Befürchtung, dass Nanoröhren ebenfalls fibrogen und karzinogen (Larynxkarzinome? Bronchialkarzinome? Mesotheliome?) wirken. Welche Determinanten aber tatsächlich für die (zu beobachtende) Toxizität von Tubes verantwortlich sind, ist bislang nicht in allen Einzelheiten ge-

klärt. Insbesondere, ob es sich tatsächlich um ein rein physikalisches Phänomen handelt (Fasergeometrie bestimmt Toxizität?), oder ob die den Tubes regelmäßig angelagerten Verunreinigungen, insbesondere Metalle, für Toxizität verantwortlich sind, ist unklar (BAFU 2007; Oberdörster et al. 2005).

In Analogie zu den Asbestfasern geht man davon aus, dass insbesondere die aufgenommene Dosis, die Dimension und vor allem die Biopersistenz (Oberdörster et al. 2005) die Wirkungen determinieren. Zur Biopersistenz existieren noch keine wesentlichen Daten. Bei Ratten und Mäusen wurde gezeigt, dass lange Röhren (ca. 5,9 μ m Länge bei 5 nm Durchmesser) längere Zeit in der Lunge verbleiben als kürzere Tubes (ca. 0,7 μ m Länge bei 5 nm Durchmesser). Ein Phänomen, das dadurch erklärt wird, dass längere Röhren Bündel und Geflechte bilden, so dass die Phagozytose erschwert ist (BAFU 2007).

Intraperitoneal instillierte Nanoröhren werden von Makrophagen phagozytiert, teilweise gelangen sie aber über noch unbekannte Wege in unterschiedliche Körperbereiche (außer dem Gehirn), werden in Knochen abgelagert und mit dem Urin ausgeschieden (Oberdörster et al. 2005).

Nach intratrachealer Instillation wurden im Tierversuch bronchiale Entzündungsreaktionen, Granulombildungen und auch Lungenfibrosen beobachtet (BAFU 2007; Lam et al. 2006; Lam et al. 2004; Oberdörster et al. 2005). Nach Inkubation mit Nanotubes produzieren Keratinozyten, Bronchialepithelien, Alveolarzellen und Makrophagen reaktive Sauerstoffspezies, ebenfalls ein Hinweis auf das inflammatorische Potenzial der Röhren (Lam et al. 2004; Monteiro-Riviere et al. 2005; Oberdörster et al. 2005). Auch konnten an humanen Alveolarzellen und Makrophagen der Ratte zytotoxische Reaktionen gezeigt werden (Oberdörster et al. 2005). Nach Inhalation wird bei Mäusen eine reduzierte Lungenfunktion beschrieben, die bronchiale Bakterien Clearance ist verzögert, die mitochondriale DNA in der Aortenwand wird alteriert und andere kardiovaskuläre Folgen sind beschrieben (BAFU 2007; Lam et al. 2006).



Bislang gibt es keine größeren Untersuchungen, die sich mit der in Analogie zur Asbestwirkung befürchteten Mesotheliom-Induktion durch Nanoröhren beschäftigen.

15. Zusammenfassung und Ausblick

Die Nanotechnologie gilt als Schlüsseltechnologie der kommenden Jahrzehnte. Mit ihr eröffnen sich neue, gar nie geahnte Chancen in Wissenschaft und Technik. Da die miniaturisierten Stoffe teilweise jedoch andere physikalische, chemische (und biologische) Eigenschaften als ihr Ausgangsmaterial zeigen, sollten die für das bulk Material etablierten toxikologischen Erkenntnisse nur bedingt und mit Vorsicht auf Nanoobjekte übertragen werden.

Aus der Umwelttoxikologie sind Wirkungsmechanismen und klinische Endpunkte nach Ultrafeinstaubinhalation bekannt. Da diese im Umweltaerosol vorkommenden Teilchen nanoskaliert auftreten, bestehen hier ggf. Parallelen zu den Wirkungen absichtlich hergestellter Nanopartikel. Insofern fußt die Nanotoxikologie zumindest in Teilbereichen auf der UFP-Toxikologie. So ist beispielsweise bekannt, dass Ultrafeinstäube in der menschlichen Lunge akkumulieren, dort auch Entzündungsreaktionen auslösen können. Weiterhin wird die Exposition gegenüber UFP's mit der Myokardinfarkthäufigkeit und der koronaren Herzkrankheit generell in Verbindung gebracht.

Für Nanopartikel selbst gilt das Diktum: Je kleiner der Partikel, desto toxischer.

Nanopartikel können bronchiale und pulmonale Entzündungsreaktionen verursachen, des weiteren sind vereinzelt Lungenfibrosen beschrieben. Bereits bestehende Erkrankungen, wie ein Asthma bronchiale, können durch Inhalation nanoskalierter Objekte aggraviert werden und zumindest promovierende Wirkungen im Hinblick auf Typ I Allergien sind beschrieben.

Wesentlich ist die Frage, ob Nanoobjekte – allein aufgrund ihrer Kleinheit mit den damit einhergehenden Implikationen (z.B. erhöhte Toxizität generell, Induktion von oxidativem Stress, Zell-

internalisierung etc.) – ein generelles karzinogenes Potential, unabhängig von der chemischen Konfiguration, besitzen. Diese Frage kann bislang nicht abschließend beantwortet werden. Zudem muss in Anbetracht der augenfälligen geometrischen Gemeinsamkeiten von Nanoröhren mit Asbestfasern deren präsumptives kanzerogenes Potenzial, analog der Bewertungen künstlicher Mineralfasern, untersucht werden. Schließlich ist mit Blick auf die sich ausweitende Anwendung von Nanoobjekten als (Tumor)Therapeutika, eine mögliche kanzerogene Wirkung mit zu bedenken.

Mit Blick auf die Wirkungen an Herz und Gefäßen konnte u.a. gezeigt werden, dass UFP's und Nanopartikel in Gefäßwände eindringen, arteriosklerotische Plaques destabilisieren, endotheliale Dysfunktionen hervorrufen und die Herzfrequenz alterieren. Zudem können sie Thrombogenität und Plättchenaggregation im Blut beeinflussen.

Zu den Wirkungen im Gastrointestinaltrakt und Nervensystem existieren bislang keine wesentlichen und validen Daten. Eine Aufnahme von Nanoobjekten über die Haut ins Blut in wesentlichem Umfang konnte bislang nicht nachgewiesen werden. Im Bereich der Nase können inhalierte Nanopartikel und UFP's Entzündungsreaktionen hervorrufen.

Um das mit der sich ausweitenden Verbreitung von Nanoobjekten und -produkten einhergehend Risiko sufficient abschätzen zu können, bedarf es unbedingt weiterer Forschung. Insbesondere die Themen tatsächliche Exposition bei Herstellung, Anwendung und in der Umwelt, Kinetik und Wirkung sind dringliche Forschungssphären. Parallel hierzu ist die Entwicklung von (Arbeits)Schutzmaßnahmen angeraten.

16. Literatur

Auger F, Gendron MC, Chamot C, Marano F, Dazy AC (2006) Responses of well-differentiated nasal epithelial cells exposed to particles: role of the epithelium in airway inflammation. *Toxicol Appl Pharmacol* 215:285–294

BCC (Hrsg. 2006) Nanotechnology: A realistic market assessment. unter www.bccresearch.com/nanotechnology

Böcher A, Müller M, Buchter A (2005) Nanopartikel in der Arbeitsmedizin – gesundheitliche

Risiken und Präventionsbedarf. *Saarländisches Ärzteblatt* 8:17–24

Borm PJA, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins R, Stone V, Kreyling W, Lademann J, Krutmann J, Warheit D, Oberdörster E (2006) The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECE-TOC. *Part Fibre Toxicol* 3:1–35

Brown JS, Zeman KL, Bennett WD (2002) Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med* 166:1240–1247

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Bundesinstitut für Risikobewertung, Umweltbundesamt (Hrsg. 2006) Nanotechnologie: Gesundheits- und Umweltrisiken von Nanomaterialien. unter www.baua.de

Bundesamt für Umwelt (BAFU), Bundesamt für Gesundheit (BAG) der Schweiz (Hrsg. 2007) Synthetische Nanomaterialien: Risikobeurteilung und Risikomanagement. unter www.umwelt-schweiz.ch

Bundesinstitut für Risikobewertung (Hrsg. 2006) Nanopartikel waren nicht die Ursache für Gesundheitsprobleme durch Versiegelungsprays! Produkte enthielten keine ultrafeinen Partikel. unter www.bfr.bund.de/cd/7839

Bundesinstitut für Risikobewertung (Hrsg. 2007) Ultrafeinstäube aus Laserdruckern und Fotokopierern enthalten offenbar keine Tonerpartikel. unter <http://www.bfr.bund.de/cd/10150>

Campbell A, Oldham M, Becaria A, Bondy SC, Meacher D, Sioutas C, Misra C, Mendez LB, Kleinman M (2005) Particulate matter in polluted air may increase biomarkers of inflammation in mouse brain. *Neurotoxicology* 26:133–140

Campan J, McDonald JD, Gigliotti AP, Seilkop SK, Reed MD, Benson JM (2003) Cardiovascular effects of inhaled diesel exhaust in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc Toxicol* 3:353–361

Diaz-Sanchez D, Dotson AR, Takenaka H, Saxon A (1994) Diesel exhaust particles induce local IgE production in vivo and alter the pattern of IgE messenger RNA isoforms. *J Clin Invest* 94:1417–1425

Diaz-Sanchez D, Jyrala M, Ng D, Nel A, Saxon A (2000) In vivo nasal challenge with diesel exhaust particles enhances expression of the CC chemokines rantes, MIP1- α , and MCP-3 in humans. *Clin Immunol* 97:140–145

Donaldson K, Tran L, Jimenez L, Duffin R, Newby DE, Mills N, MacNee W, Stone V (2005) Combustion-derived nanoparticles: A review of their toxicology following inhalation exposure. *Part Fibre Toxicol* 2: 10

Elder ACP, Gelein R, Finkelstein JN, Cox C, Oberdörster G (2000) Pulmonary inflammatory response to inhaled ultrafine particles is modified by age, ozone exposure, and bacteria toxin. *Inhal Toxicol* 12:227–246

Ferin J, Oberdörster G, Soderholm SC, Gelein R (1991) Pulmonary tissue access of ultrafine particles. *J Aerosol Med* 4:57–68

Frampton MW, Utell MJ, Zarebra W, Oberdörster G, Cox C, Huang LS, Morrow PE, Lee FE, Chalupa D, Frasier LM, Speers DM, Stewart J (2004) Effects of exposure to ultrafine carbon particles in healthy subjects and subjects with asthma. *Res Rep Health Eff Inst* 126:1–4

Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Knapp N, Schürch S, Kreyling W, Schulz H, Semmler M, Im Hof V, Heyder J, Gehr P (2005) Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphago-

- cytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Persp* 113:1555–1560
- Groß J (2003): Luftverschmutzung durch Partikel. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 16:241–244
- Homma S, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Motoi N, Yoshimura K (2005) Pulmonary fibrosis in an individual occupationally exposed to inhaled indium-tin-oxide. *Eur Resp J* 25:200–204
- Hunt A, Abraham JL, Judson B, Berry CL (2003) Toxicologic and epidemiologic clues from the characterization of the 1952 London smog fine particulate matter in archival autopsy lung tissues. *Environ Health Perspect* 111:1209–1214
- Jani PU, McCarthy DE, Florence AT (1994) Titanium dioxide (rutile) particles uptake from the rat GI tract and translocation to the systemic organs after oral administration. *J Pharm* 105:157–168
- Johnston CJ, Finkelstein JN, Mercer P, Corson N, Gelein R, Oberdörster G (2000) Pulmonary effects induced by ultrafine PTFE particles. *Toxicol Appl Pharmacol* 168:208–215
- Khandoga A, Stampfl A, Takenaka S, Schulz H, Radykewicz R, Kreyling W, Krombach F (2004) Ultrafine particles exert prothrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo. *Circulation* 109:1320–1325
- Koch AM, Reynolds FM, Merkle HP, Weissleder R, Josephson L (2005) Transport of surface-modified nanoparticles through cell monolayers. *ChemBiochem* 6:337–345
- Kotter JM, Zieger G (1992) Sarkoidale Granulomatose nach mehrjähriger Zirkoniumexposition, eine Zirkoniumlunge. *Pathologie* 13:104–109
- Krämer U, Ranft U, Seitner-Sorge G, Behrendt H, Ring J (2003) Einfluss von Luftverunreinigungen auf die Atemwegsgesundheit von Kindern. *Umwelt-Medizin-Gesellschaft* 16:245–249
- Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H, Oberdörster G, Ziesenis A (2002) Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health* 65:1513–1530
- Kreyling WG (2002) Deposition, Retention und Clearance von ultrafeinen Partikeln. BIA-Workshop „Ultrafeine Aerosole an Arbeitsplätzen“, Sankt Augustin
- Krug HF (2005) Wirkung von synthetischen Nanopartikeln in Arbeits- und Umweltbereichen. unter <http://dialog-nanopartikel.de/06%20Krug.pdf>
- Lam CW, James JT, McCluskey R, Hunter RL (2004) Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. *Toxicol Sci* 77:126–134
- Lam CW, James JT, McCluskey R, Arepalli S, Hunter RL (2006): A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risks. *Crit Rev Toxicol* 36:189–217
- Lehn JM (2002) Toward self-organization and complex matter. *Science* 295:2400–2403
- Lomer MC, Thompson RP, Powell JJ (2002) Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. *Proc Nutr Soc* 61:123–130
- Luther W (Hrsg. 2004) Industrial application of nanomaterials – chances and risks. unter http://www.nanotruck.de/pdf/industrial_applications_of_nanomaterials.pdf
- Möhlmann C (2005) Exposition gegenüber ultrafeinen Partikeln an Arbeitsplätzen. unter <http://dialog-nanopartikel.de/09%20Moehlmann.pdf>
- Monteiro-Riviere NA, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY, Riviere JE (2005) Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicol Lett* 155:377–384
- Müller M, Buchter A (2007) Nanopartikel in der Arbeitsmedizin: Wo stehen wir? Wo wollen wir hin?. In: NanoBioNet (Hrsg.) Sicherheit der Nanotechnologie.
- Nefzger M, Kreuter J, Voges R, Liehl E, Czok R (1984) Distribution and elimination of polymethyl methacrylat nanoparticles after peroral administration to rats. *J Pharm Sci* 73:1309–1311
- Nemmar A, Delaunois A, Nemery B, Dessy-Doizé C, Beckers JF, Sulon J, Gustin P (1999) Inflammatory effect of intratracheal instillation of ultrafine particles in the rabbit: role of C-fibers and mast cells. *Toxicol Appl Pharmacol* 160:250–261
- Nemmar A, Vanbilloen H, Hoylaerts MF, Hoet PH, Verbruggen A, Nemery B (2001) Passage of intratracheally instilled ultrafine particles from the lung into the systemic circulation in hamster. *Am J Respir Crit Care Med* 164:1665–1668
- Nemmar A (2002) Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105:411–414
- Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, Nemery B (2004) Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicol Lett* 149:243–253
- Nigavekar SS, Sung LY, Ilanes M, El Jawahri A, Lawrence TS, Becker CW, Balogh L, Kahn MK (2004) 3H dendrimer nanoparticle organ/tumor distribution. *Pharm Res* 21:476–483
- Oberdörster G, Ferin J, Soderholm S, Gelein R, Baggs R, Morrow PE (1999) Increased pulmonary toxicity of inhaled ultrafine particles: due to overload alone? *Inhal Toxicol* 38:295–302
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, Kreyling W, Cox C (2002) Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health* 65:1531–1543
- Oberdörster G (2002) Verteilung ultrafeiner Aerosole im Organismus. BIA-Workshop „Ultrafeine Aerosole an Arbeitsplätzen“, Sankt Augustin
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C (2004) Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 16: 437–445
- Oberdörster G (2005) Biokinetik von Nanopartikeln: Grund zur Besorgnis? Vortrag am 11. Oktober 2005 im BUM Bonn unter <http://dialog-nanopartikel.de/05%20Oberdoerster.pdf>
- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J (2005) Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives* 7:823–839
- Peters A, Wichmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J (1997) Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Respir Crit Care Med* 155:1376–1383
- Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA (2001) Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 103:2810–2815
- Pope CA III, Dockery DW (1999) Epidemiology of particle effects. In: Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard RL (Hrsg.) Air pollution and health. San Diego, Academic Press
- Pott F, Roller M (2003) Untersuchung zur Kanzerogenität granulärer Stäube an Ratten. unter www.baua.de/fors/fl1843htm
- Riediger G, Möhlmann C (2003) Ultrafeine Aerosole an Arbeitsplätzen. *Gefahrstoffe – Reinhalt Luft* 61:429–434
- Salvi S, Blomberg A, Rudell B, Kelly F, Sandstrom T, Holgate ST, Frew A (1999) Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 159:702–709
- Samet JM, Dominici F, Cuuriero FC, Coursac I, Zeger SL (2003) Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities. *N Eng J Med* 343:1742–1749
- Sayes CM, Fortner JD, Guo W, Lyon D, Colvin VL (2004) The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes. *Nano Letters* 4:1881–1887
- Schneider J, Freitag F, Rödelsperger K (1994) Durch Zirkonium-Einwirkung am Arbeitsplatz verursachte exogen-allergische Alveolitis. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 29:382–385
- Schürch S, Gehr P, Im Hof V, Geiser M, Green F (1990) Surfactant displaces particles toward the epithelium in airways and alveoli. *Respir Physiol* 80:17–32
- Semmler M, Seitz J, Erbe F, Mayer P, Heyder J, Oberdörster G, Kreyling WG (2004) Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal Toxicol* 16:453–459
- Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, van Eeden SF (2002) Particulate air pollution indices progression of atherosclerosis. *J M Coll Cardiol* 39:935–942
- Volkheimer G (1974) Passage of particles through the wall of the gastrointestinal tract. *Environ Health Perspect* 9:215–225
- von Klot S, Wolke G, Tuch T, Heinrich J, Dockery DW, Schwartz J, Kreyling WG, Wichmann HE, Peters A (2002) Increased asthma medication use in association with ambient fine and ultrafine particles. *Eur Respir J* 20:691–702
- Westedt U, Barbu-Tudoran L, Schaper AK, Kalinowski M, Alfke H, Kissel T (2002) Deposition of nanoparticles in the arterial vessel by porous balloon catheters: localization by confocal laser scanning microscopy and transmission electron microscopy. *AAPS Pharm Sci* 4:E41
- Wichman HE (2002) Epidemiologie ultrafeiner Partikel, BIA-Workshop „Ultrafeine Aerosole an Arbeitsplätzen“, Sankt Augustin
- Wikipedia (Hrsg. 2007): Nanotechnologie. unter <http://de.wikipedia.org/wiki/Nanotechnologie>

CME-Fragen: Nanotoxikologie



1. Ein wesentliches Merkmal von Nanoobjekten ist:

- A Große Masse bei kleiner Oberfläche
- B Große Masse bei großer Oberfläche
- C Geringe Masse bei großer Oberfläche
- D Geringe Masse bei kleiner Oberfläche
- E Kleine Masse bei hohem spezifischem Gewicht

2. Welche Aussage ist falsch?

- A Fest in eine Matrix eingebundene Nanopartikel haben ein hohes toxisches Potenzial.
- B Beim Schweißen und Löten entstehen unter anderem Nanopartikel.
- C Nanopartikeläre Titandioxidpartikel werden u.a. in Sonnencrèmes verwendet.
- D Carbon black liegt teilweise im Nanoformat vor.
- E Nanopartikel aus Silber können antimikrobiell wirken.

3. Welche Aussage trifft zu?

- A Ultrafeinstäube haben definitionsgemäß um 10er Potenzen größere Radien als Nanoobjekte.
- B Die Expositionen in den Nano-herstellenden und –verarbeitenden Industrien sind wohldefiniert.
- C Nanopartikel, die fest in Matrizen eingebunden sind, sind in keinem Falle herauslösbar und werden damit nicht freigesetzt.
- D Nanoobjekte haben infolge ihrer geringen Größe möglicherweise andere Eigenschaften als das sogenannte bulk material.
- E Größeninduzierte Funktionalität ist kein Charakteristikum von Nanoobjekten.

4. Welche Aussage zur Toxikologie ultrafeiner Stäube (UFP's) trifft nicht zu?

- A Die Menge des gesamten Ultrafeinstaubes in der Umwelt korreliert positiv mit der Mortalitätsrate in einer Bevölkerung.
- B Die Menge des gesamten Ultrafeinstaubes in der Umwelt korreliert positiv mit der Anzahl an Krankenhausaufnahmen in einer Bevölkerung.
- C UFP's können im Lungengewebe akkumulieren.
- D UFP's können pulmonale Entzündungsreaktionen auslösen und die Lungenfunktion beeinträchtigen.
- E Inhalierter UFP's haben neben der Wirkung auf die Lungen wahrscheinlich keine systemische Wirkung.

5. Welche Aussage ist richtig?

- A Eine lebenslange Exposition gegenüber ultrafeinen Stäuben (UFP) ist der Hauptrisikofaktor für die Entwicklung eines Parkinsonsyndroms.
- B M. Alzheimer kann Folge einer exzessiven oralen Aufnahme Nanoobjekt-enthaltender Nahrungsmittel sein.
- C Alle Nanopartikel außer Titandioxid penetrieren die Haut.
- D Titandioxid in Sonnencrèmes penetriert nach den aktuell vorliegenden Daten die Haut nicht in wesentlichem Umfang.
- E Die Blut-Hirn-Schranke ist in jedem Fall unpassierbar für Nanopartikel.

CME-Fragen: Nanotoxikologie

6.	Welche Aussage über Wirkungen inhalierter Nanopartikel trifft zu?
A	Je kleiner die Partikelgröße, desto höher die Depositionsrates in den Alveolen.
B	Die Effektivität der mukoziliären Clearance nimmt mit abnehmender Partikelgröße zu.
C	Inhalierter Nanopartikel dringen nur in einem geringen Prozentsatz bis in die Alveolen vor.
D	In Alveolen deponierte Nanopartikel werden mittels Flimmerepithelien oralwärts transportiert.
E	Makrophagen erkennen zuverlässig in den Alveolen deponierte Nanopartikel.
7.	Welche Aussage trifft nicht zu?
A	Es gibt Hinweise, dass inhalierter Nanopartikel bei Mensch und Tier Entzündungen der Alveolen hervorrufen können.
B	Nanopartikel sind ungeachtet ihrer Chemie in jedem Falle – allein aufgrund ihrer Größe – als karzinogen für den Menschen anzusehen.
C	Über eine generelle Karzinogenität inhalierter nanopartikulärer Substanzen gibt es widersprüchliche Aussagen.
D	Einige Nanopartikel werden von Epithelzellen des bronchoalveolären Systems aufgenommen (internalisiert).
E	Der Übertritt von Nanopartikeln aus den Alveolen ins Lungeninterstitium wird mit dem Begriff Translokation belegt.
8.	Welche Aussage ist falsch? U.a. aus Tierversuchen gibt es Hinweise, dass
A	inhalierter Nanopartikel mit autonomen Nervenendigungen im Bronchialsystem interagieren.
B	inhalierter Nanopartikel über lokale pulmonale Entzündungsreaktionen auch systemische Effekte verursachen können.
C	inhalierter Nanopartikel nur über direkte (unmittelbare) Interaktion das kardiovaskuläre System beeinflussen.
D	Nanopartikel arteriosklerotische Plaques destabilisieren können.
E	inhalierter Nanopartikel die Herzfrequenz beeinflussen können.
9.	Welches ist kein beschriebener Aufnahmemechanismus nanoskaliger Objekte in den Gastrointestinaltrakt?
A	Akzidentell, im Rahmen von Unfällen
B	Unbewusstes Verschlucken inhalierter und nach oral zurück transportierter Partikel
C	Inkorporation von Nanoobjekten in Nahrungsmitteln
D	Transdermale Aufnahme mit anschließender Translokation ins Pfortadersystem
E	Trinken von Nanoobjekt-enthaltenden Flüssigkeiten
10.	Welche Aussage zur Translokation von Nanoobjekten über Nervenfasern trifft nicht zu?
A	Dieses Phänomen ist vollends neu und wurde erstmals 2004 von Oberdörster et al. für Prionen beschrieben.
B	Inkorporation nanoskaliger Objekte über Nervenfasern ist ein beschriebenes Charakteristikum der Nanotoxikologie.
C	Über den N. olfaktorius können Nanopartikel ins Gehirn gelangen.
D	Über den N. trigeminus können Nanopartikel ins Gehirn gelangen.
E	Gezeigt wurde dieser Inkorporationsweg u.a. für Manganoxid.

CME-Fragen zu Nanotoxikologie: Antwortbogen Seite 1

A	Angaben zur Person													
		Name, Vorname, Titel:												
		Straße, Hausnummer:					PLZ/Ort:							
		Anschrift: <input type="checkbox"/> privat <input type="checkbox"/> dienstlich												
		EFN-Nummer:												
		Ich bin Mitglied der Ärztekammer (bitte Namen der Kammer eintragen):												
		Jahr meiner Approbation:												
		Ich befinde mich in der Weiterbildung zum:												
		Ich habe eine abgeschlossene Weiterbildung in (bitte Fach eintragen):												
		Ich bin tätig als: <input type="checkbox"/> Assistenzarzt <input type="checkbox"/> Oberarzt <input type="checkbox"/> Chefarzt <input type="checkbox"/> niedergelassener Arzt <input type="checkbox"/> Sonstiges:												
B	Lernerfolgskontrolle													
Bitte nur eine Antwort pro Frage ankreuzen		1	A	B	C	D	E		6	A	B	C	D	E
		2	A	B	C	D	E		7	A	B	C	D	E
		3	A	B	C	D	E		8	A	B	C	D	E
		4	A	B	C	D	E		9	A	B	C	D	E
		5	A	B	C	D	E		10	A	B	C	D	E
				Ich versichere, dass ich die Beantwortung der Fragen selbst und ohne Hilfe durchgeführt habe										
C	Erklärung	Ort/Datum					Unterschrift							
D	Feld für CME-Wertmarke	E	Zertifizierungsfeld (wird durch den Verlag ausgefüllt)											
Bitte in dieses Feld die CME-Wertmarke kleben oder Ihre Abonnement-Nummer eintragen: (siehe Adressaufkleber)		Ihr Ergebnis												
		Sie haben <input type="checkbox"/> von 10 Fragen richtig beantwortet.												
		Sie haben <input type="checkbox"/> bestanden und 1 CME-Punkt erworben.												
		<input type="checkbox"/> nicht bestanden												
		Heidelberg, den												
		Datum												
		Stempel/Unterschrift												

CME-Fragen zu Nanotoxikologie: Antwortbogen Seite 2

F	Fragen zur Zertifizierung	Didaktisch-methodische Evaluation
	Eine Antwort pro Frage. Bitte unbedingt ausfüllen bzw. ankreuzen, da die Evaluation sonst unvollständig ist!	1 Das Fortbildungsthema kommt in meiner Tätigkeit als Ärztin/Arzt
		<input type="checkbox"/> häufig vor <input type="checkbox"/> selten vor <input type="checkbox"/> regelmäßig vor <input type="checkbox"/> gar nicht vor
		2 Durch die Fortbildung habe ich im Umgang mit der Thematik
		<input type="checkbox"/> eine feste Strategie entwickeln können
		<input type="checkbox"/> Ansätze einer Strategie entwickeln können
		<input type="checkbox"/> keine Strategie entwickeln können
		3 Hinsichtlich der Inhalte der Fortbildung
		<input type="checkbox"/> habe ich wesentliche neue Kenntnisse geboten bekommen
		<input type="checkbox"/> habe ich keine wesentlichen neue Kenntnisse geboten bekommen
		4 Wurden aus der Sicht Ihrer täglichen Praxis heraus wichtige Aspekte des Themas
	nicht erwähnt?	<input type="checkbox"/> ja welche: <input type="checkbox"/> nein
	zu knapp behandelt?	<input type="checkbox"/> ja welche: <input type="checkbox"/> nein
	überbewertet	<input type="checkbox"/> ja welche: <input type="checkbox"/> nein
		5 Verständlichkeit des Beitrags
		<input type="checkbox"/> Der Beitrag ist nur für Spezialisten verständlich
		<input type="checkbox"/> Der Beitrag ist auch für Nicht-Spezialisten verständlich
		6 Beantwortung der Fragen
		<input type="checkbox"/> Die Fragen lassen sich aus dem Studium des Beitrags allein beantworten
		<input type="checkbox"/> Die Fragen lassen sich nur unter Zuhilfenahme zusätzlicher Literatur beantworten
		7 Die Aussagen des Beitrags benötigen eine ausführlichere Darstellung
		<input type="checkbox"/> zusätzlicher Daten
		<input type="checkbox"/> von Befunden bildgebender Verfahren
		<input type="checkbox"/> die Darstellung ist ausreichend
		8 Wieviel Zeit haben Sie für das Lesen des Beitrages und die Bearbeitung des Quiz benötigt?

	► Einsendeschluss ist der 30.11.2008	Bitte senden Sie den vollständigen Antwortbogen zusammen mit einem an Sie selbst adressierten und ausreichend frankierten Rückumschlag an den Dr. Curt Haefner-Verlag ■ Stichwort: CME-Zentralblatt ■ Dischingerstr. 8 ■ 69123 Heidelberg