

## Wie inhaled Nanopartikel zu Gefäßerkrankungen beitragen

Bezug Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, et al. Inhaled Nanopartikel reichern sich an Stellen von Gefäßerkrankungen an. ACS-Nano. 2017;11(5):4542-4552. Zielsetzung Um festzustellen, ob inhaled Nanopartikel direkt eine Herz-Kreislauf-Erkrankung (CVD) verursachen, indem sie sich über die Lunge bewegen, oder einfach systemische Entzündungsreaktionen auslösen. Entwurf Dieses Papier berichtet über die Ergebnisse einer Reihe von klinischen und Tierversuchen, die jeweils darauf ausgerichtet sind, eine spezifische Frage zu beantworten, wie Nanopartikel zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen. In jeder Studie wurden die Teilnehmer Goldnanopartikeln entweder durch Inhalation (Menschen) oder direkte Instillation durch die Luftröhre (Mäuse) ausgesetzt, gefolgt von Blut-, Urin- oder Gewebeproben. Teilnehmer An der ersten &hellip;



### Bezug

Miller MR, Raftis JB, Langrish JP, et al. Inhaled Nanopartikel

reichern sich an Stellen von Gefäßerkrankungen an. *ACS-Nano*. 2017;11(5):4542-4552.

## **Zielsetzung**

Um festzustellen, ob eingeatmete Nanopartikel direkt eine Herz-Kreislauf-Erkrankung (CVD) verursachen, indem sie sich über die Lunge bewegen, oder einfach systemische Entzündungsreaktionen auslösen.

## **Entwurf**

Dieses Papier berichtet über die Ergebnisse einer Reihe von klinischen und Tierversuchen, die jeweils darauf ausgerichtet sind, eine spezifische Frage zu beantworten, wie Nanopartikel zu Herz-Kreislauf-Erkrankungen beitragen. In jeder Studie wurden die Teilnehmer Goldnanopartikeln entweder durch Inhalation (Menschen) oder direkte Instillation durch die Luftröhre (Mäuse) ausgesetzt, gefolgt von Blut-, Urin- oder Gewebeproben.

## **Teilnehmer**

An der ersten (N=14 Männer) und zweiten (N=19) Studie nahmen gesunde menschliche Freiwillige teil; Teilnehmer der dritten Humanstudie waren Patienten, die kürzlich einen kardiovaskulären Unfall erlitten hatten und für die eine Halsschlagader-Endarteriektomie geplant war (N=12). Das erste Experiment mit Nagetieren umfasste normale Mäuse; die zweite betraf Apolipoprotein-E-Knockout-Mäuse (ApoE<sup>-/-</sup>), die mit einer fettreichen Diät gefüttert worden waren, um die Entwicklung atherosklerotischer Läsionen zu beschleunigen.

## **Eingriffe**

In allen Experimenten wurden die Teilnehmer Gold-Nanopartikeln ausgesetzt, aber Partikelgröße und Expositionsdauer variierten. Die Teilnehmer des ersten Versuchs am Menschen wurden 2 Stunden lang durchschnittlich 3,8 nm

großen Partikeln ausgesetzt; In der zweiten Studie am Menschen wurden 10 kleinen (~4 nm) Partikeln und 9 großen (34 nm) Partikeln ausgesetzt. Im ersten Tierversuch wurden Mäuse verschiedenen Größen von 2 bis 200 nm ausgesetzt; Im zweiten Tierversuch wurden Mäuse über 5 Wochen 5-nm-Partikeln ausgesetzt. In der dritten Humanstudie wurden 3 der 12 Patienten vor der Operation 4 Stunden lang inhalierten Goldnanopartikeln (5 nm) ausgesetzt.

Das Wissen aus dieser Studie kann uns dabei helfen, einen Anstieg der Morbidität abzuwenden, indem wir die Umsetzung sicherer Herstellungs- und Handhabungspraktiken fördern, um versehentliche Expositionen zu reduzieren.

Gold-Nanopartikel wurden verwendet, weil sie eine ähnliche Größe wie durch Verbrennung gewonnene Nanopartikel aufweisen, aber eine geringe biologische Aktivität aufweisen; sie sind auch einfacher zu messen. Da die endogenen Goldwerte im Blut niedrig sind, konnten die Ermittler davon ausgehen, dass jegliches nachgewiesene Material experimentell gewonnen wurde.

## **Zielparameter**

Konzentrationen von Gold-Nanopartikeln in Blut, Urin und Carotis-Plaques-Gewebe (Tierversuch 2 und Menschenversuch 3). Die Goldgehalte wurden mittels hochauflösender induktiv gekoppelter Plasma-Massenspektroskopie (HR-ICPMS) und Raman-Mikroskopie bestimmt.

## **Ergebnisse**

Gold wurde im Blut gesunder Probanden nachgewiesen, die innerhalb von 15 Minuten inhalierten Nanopartikeln ausgesetzt

waren, und war noch 3 Monate nach der Exposition vorhanden. Die Konzentrationen waren nach Inhalation kleinerer (4–5 nm) Partikel im Vergleich zu größeren (30+ nm) Partikeln signifikant höher. Bei Mäusen war die Akkumulation in den kleineren (

Sowohl in Human- als auch in Tierversuchen reicherten sich Gold-Nanopartikel vorzugsweise in Bereichen mit stärkerer Entzündung an, insbesondere in Gefäßläsionen. Die Autoren schlussfolgern, dass eingeatmete Gold-Nanopartikel schnell in den systemischen Kreislauf übergehen und sich an Stellen vaskulärer Entzündungen anreichern. Dies liefert einen direkten Mechanismus, der den Zusammenhang zwischen umweltbedingten Nanopartikeln und Herz-Kreislauf-Erkrankungen erklärt.

## **Klinische Implikationen**

In den letzten Jahren haben verschiedene Studien signifikante Zusammenhänge zwischen der inhalativen Exposition gegenüber Nanopartikeln aus Fahrzeugabgasen und dem Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko berichtet. Wir haben jetzt eine anständige Erklärung dafür, warum und wie dies geschieht. Darüber hinaus hat das schnelle Wachstum der Herstellung und Verwendung von Nanomaterialien das Potenzial, die Exposition des Menschen stark zu erhöhen. Das Wissen aus dieser Studie kann uns dabei helfen, einen Anstieg der Morbidität abzuwenden, indem wir die Umsetzung sicherer Herstellungs- und Handhabungspraktiken fördern, um versehentliche Expositionen zu reduzieren. Bisher war unser Verständnis eines Wirkmechanismus, der die Assoziation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen erklären würde, rudimentär. Dieses Papier fördert unser Verständnis und mahnt sicherlich zur Vorsicht.

Die Autoren zeigten, dass eingeatmete Nanopartikel beim Menschen aus der Lunge in den Kreislauf übergehen und sich die Partikel an Stellen vaskulärer Entzündungen anreichern. Die Partikeltranslokation scheint größenabhängig zu sein, mit größerer Translokation und Akkumulation kleinerer Nanopartikel.

Frühere Untersuchungen zeigen, dass eine akute Exposition gegenüber Dieselabgasen bei gesunden Personen und bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit vaskuläre Dysfunktion, Thrombose und myokardiale Ischämie verursacht.<sup>1</sup> Die chronische Exposition gegenüber partikelförmiger Luftverschmutzung wird sowohl bei Tieren als auch bei Menschen mit der Entwicklung und dem Fortschreiten von Atherosklerose in Verbindung gebracht.<sup>2</sup>

Aber es war nicht klar, wie dies geschieht. Es ist bekannt, dass sich eingeatmete Partikel tief in der Lunge ablagern und oxidativen Stress und Entzündungen auslösen.<sup>3</sup> Eine Theorie besagt, dass die durch diese Partikel ausgelösten Entzündungsmediatoren in den allgemeinen Kreislauf gelangen und das Krankheitsrisiko beeinflussen. Andere glauben, dass die Nanopartikel selbst in das Alveolarepithel eindringen und in den Kreislauf gelangen und direkt zu Krankheiten beitragen.<sup>4</sup> Dieses Papier legt stark nahe, dass der letztere Mechanismus wahrscheinlicher ist. Es ist wahrscheinlich keine so einfache Wahl. Am Ende werden wir wahrscheinlich verstehen, dass die Nanopartikel Gewebeentzündungen auslösen, die die Translokation von Partikeln erhöhen.<sup>5</sup>

Während die Ergebnisse dieser vorliegenden Studie eine überzeugende Erklärung dafür liefern, wie das CVD-Risiko mit der Exposition gegenüber Nanopartikeln in der Umwelt zusammenhängen kann, deutet sie nur auf eine mögliche Erklärung für die von Bakian et al Seestadt,<sup>6</sup> oder die Ergebnisse einer Beobachtungsstudie von Power et al., die einen Zusammenhang zwischen Luftverschmutzung und Angst fanden.<sup>7</sup> Diese 2 Veröffentlichungen deuten darauf hin, dass Nanopartikel nicht nur in den allgemeinen Kreislauf gelangen, sondern auch die Blut-Hirn-Schranke passieren und auch psychische Erkrankungen auslösen.

Diese Studie beweist keinen ursächlichen Zusammenhang. Die Daten zeigen nur, dass sich Nanopartikel an Orten von Gefäßerkrankungen ansammeln; sie beweisen nicht, dass

Nanopartikel CVD verursachen oder verschlimmern.

Die Ergebnisse dieses Papiers und ähnlicher Studien sollten unsere Patienten, die an CVD leiden oder für die ein Risiko besteht, beunruhigen. Die Begrenzung der Exposition gegenüber offensichtlichen Quellen eingeatmeter Nanopartikel, insbesondere Dieselaabgase, kann dazu beitragen, das Fortschreiten der Krankheit zu begrenzen. Allerdings bergen auch weniger offensichtliche Quellen der Exposition gegenüber Nanopartikeln Risiken. Die Zahl der Nanopartikel in unserer alltäglichen Umgebung steigt weiter an. Beispielsweise würden nur wenige Tonertinten, die beim Drucken zu Hause und im Büro verwendet werden, als Gefahren für CVD erkennen, aber sie setzen Nanomaterialien frei (die zur Verbesserung der Tonerleistung verwendet werden) und wurden mit Atemwegsproblemen in Verbindung gebracht.<sup>8</sup> Auch Lebensmittelfarbstoffe enthalten Titandioxid-Nanopartikel, die in den Körper gelangen und oxidativen Stress verursachen können.<sup>9</sup>

Dieses Papier erweitert unser Verständnis der Probleme, die durch Diesel und andere Nebenprodukte der Verbrennung fossiler Brennstoffe entstehen. Die Größe und Anzahl der in der Luft befindlichen Partikel kann letztendlich von größerer Bedeutung sein als die absolute Masse, da kleinere Partikel eine größere Bedrohung darstellen können. Dieses Papier macht uns auch auf die potenzielle Gefahr aufmerksam, die von einer Vielzahl von Nanosubstanzen ausgeht, die als gutartig gelten, nicht wegen ihrer chemischen Bestandteile, sondern wegen ihrer Größe und Fähigkeit, sich zu bewegen und sich dann an Entzündungsstellen anzusammeln.

1. Lucking AJ, Lundback M, Mills NL, et al. Das Einatmen von Dieselaabgasen erhöht die Thrombusbildung beim

- Menschen. *Eur Herz J.* 2008;29(24):3043-3051.
2. Bach RD. Kardiovaskuläre Auswirkungen der Luftverschmutzung. *Klinikum Sci (Lond)*. 2008;115(6):175-187.
  3. Miller MR, Shaw CA, Langrish JP. Vom Partikel zum Patienten: Oxidativer Stress und kardiovaskuläre Auswirkungen der Luftverschmutzung. *Zukunft Cardiol.* 2012;8(4):577-602.
  4. Hussain M., Wu D., Sabre AT, et al. Intratracheal instillierte Titandioxid-Nanopartikel wandern zu Herz und Leber und aktivieren die Komplementkaskade im Herzen von C57BL/6-Mäusen. *Nanotoxikologie.* 2015;9(8):1013-1022.
  5. Meiring JJ, Borm PJ, Bagatelle K, et al. Der Einfluss von Wasserstoffperoxid und Histamin auf die Lungenpermeabilität und Translokation von Iridium-Nanopartikeln in der isolierten Rattenlunge. *Teil Faser Toxicol.* 2005;2:3.
  6. Bakian AV, Huber RS, Coon H, et al. Akute Exposition gegenüber Luftverschmutzung und Suizidrisiko. *Am J Epidemiol.* 2015;181(5):295-303.
  7. Power MC, Kioumourtoglou MA, Hart JE, Okereke OI, Laden F, Weisskopf MG. Die Beziehung zwischen früherer Exposition gegenüber Feinstaub-Luftverschmutzung und vorherrschender Angst: beobachtende Kohortenstudie. *BMJ.* 2015;350:h1111.
  8. Pirela SV, Martin J, Bello D, Demokritou P. Nanopartikelbelastung durch nanofähige tonerbasierte Druckgeräte und menschliche Gesundheit: Stand der Wissenschaft und zukünftiger Forschungsbedarf [published online ahead of print May 19, 2017]. *Crit Rev. Toxicol.*
  9. Jayaram DT, Runa S, Kemp ML, Payne CK. Nanopartikel-induzierte Oxidation von Corona-Proteinen initiiert eine oxidative Stressreaktion in Zellen. *Nanomaßstab.* 2017;9(22):7595-7601.

**Besuchen Sie uns auf: [natur.wiki](http://natur.wiki)**