

M. Simkó, U. Fiedeler,
A. Gzásó, M. Nentwich

Einfluss von Nanopartikeln auf zelluläre Funktionen

Zusammenfassung

Nanopartikel können aktiv oder passiv in Zellen eintreten und unterschiedliche Effekte auslösen. Meist sind diese Effekte mit der Bildung von freien Radikalen gekoppelt, welche in der Zelle selbst aber auch auf der Oberfläche der Partikel entstehen können. Die durch die freien Radikale ausgelösten Reaktionen können zu mannigfaltigen Effekten wie Entzündungsreaktionen, Zelltod aber auch DNA-Schädigung führen, die gesundheitliche Beeinträchtigungen auslösen können. Der Schwellenwert, d. h. die Menge der aufgenommenen Nanomaterialien welche einen Effekt gerade auslösen kann, ist allerdings nicht bekannt. Nach heutigem Kenntnisstand gibt es jedoch keinen spezifischen, durch Nanopartikel ausgelösten zellulären Reaktionen. Erst die Kenntnis natürlicher zellulärer Prozesse erlaubt das Verständnis des Ausmaßes eines ausgelösten Prozesses, aber auch eines gezielten Einsatzes von Wirkstoffen und Medikamenten. Daher ist das Ziel dieses Dossiers, Einblicke in die Zelle zu geben, einige ihrer Funktionen und Regelkreise zu erläutern und durch Nanopartikel ausgelöste Schädigungsmöglichkeiten aufzuzeigen.

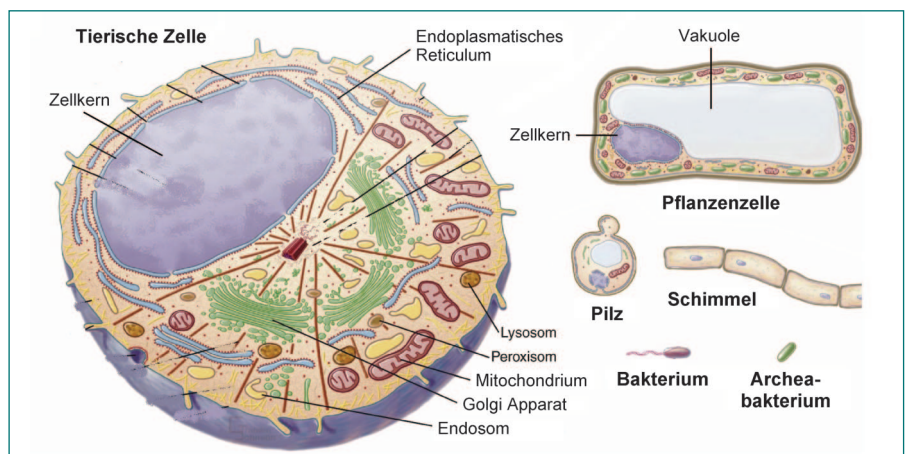
Einleitung

Die Nanotoxikologie befasst sich mit den Wirkungen von Nanomaterialien auf Zellen und auf lebende Organismen. Für die meisten Nanoobjekte gibt es jedoch nur wenige toxikologische Daten. Es gilt als gesichert, dass die Beschaffenheit der Oberfläche der Nanopartikel eine wesentliche Rolle in der Wechselwirkung mit Zellen spielt und daher viel stärker berücksichtigt werden muss. Um Aussagen über mögliche Folgen oder Risiken zu treffen, sind Kenntnisse über das toxikologische Verhalten eines Stoffes notwendig. Nicht zuletzt benötigt man Kenntnisse über die zellulären Mechanismen und Regelkreise, um einen auftretenden Effekt beurteilen oder gar zielgerichtet einsetzen zu können. Viele Untersuchungsergebnisse werden durch standardisierte Techniken und Methoden aus der Umwelttoxikologie erzielt, z. B. mit ultrafeinen Rußpartikeln oder Dieselabgasprodukten, da gewisse Parallelen zu den Wirkungen künstlich hergestellter Nanopartikel bestehen. Diese Techniken haben sich zunächst bewährt, sie müssen jedoch verbessert und in Forschungsprojekten bearbeitet werden. Im Folgenden werden einige Ergebnisse der Grundlagenforschung über den zellulären Aufbau, die Wirkmechanismen und der Schädigungsmöglichkeiten durch Nanopartikel zusammengefasst.

Die Zelle

Lebewesen bestehen mindestens aus einer Zelle, die gleichzeitig auch die kleinste lebensfähige Einheit des Lebens ist. Es gibt Einzeller und Vielzeller. Eine Zelle ist wie ein kleiner Organismus, ausgestattet mit allen lebenswichtigen Funktionen für Wachstum und Vermehrung. Grundsätzlich gibt es zwei Arten von Zellen: Zellen ohne Kern wie die Bakterien und die Archaeobakterien werden als „Prokaryonten“ bezeichnet. Pflanzen, Pilze und tierische Zellen besitzen einen Kern und werden als „Eukaryonten“ bezeichnet. Während Pflanzenzellen eine aus Zellulose bestehende Zellwand besitzen, haben tierische Zellen keine Zellwand, dafür aber eine Zellmembran. Bakterien besitzen ebenfalls eine Zellwand, die jedoch anders aufgebaut ist als die der Pflanzen. Die Zellmembran ist mit Poren versehen, um der Zelle die Kontaktaufnahme mit der Umwelt zu ermöglichen. Sie umschließt das Zellinnere, das Zytoplasma. Im Innern einer eukaryotischen Zelle befinden sich alle zellulären Bausteine, wie der Zellkern mit der DNA (Träger der Erbsubstanz) und alle anderen Organellen, z. B. die Mitochondrien (Energie lieferanten mit eigener DNA), das Endo-

Abbildung 1:
Aufbau einer Zelle, siehe Text
(nach Pollard/Earnshaw, Cell Biology ©)¹



plasmatische Retikulum (Transportkanal), Ribosomen (Proteinproduktion), der Golgi-Apparat (Bildung sekretorischer Proteine) und die Lysosomen (Proteinabbau). Pflanzenzellen besitzen zusätzlich Chloroplasten, wo die Photosynthese stattfindet (die Umwandlung der Sonnenenergie in chemische Energie) und eine Vakuole als Lager für Stoffwechselrückstände (Abbildung 1). Es gibt mehrere hundert verschiedene Zellarten im Körper, wobei Form und Größe von den Aufgaben der Zellen abhängen. Sie werden durch das Blut mit Sauerstoff und Nährstoffen versorgt.

Makrophagen/ Phagozytose – Die professionelle Partikelaufnahme

Eine Schlüsselrolle in der zellulären Abwehr und Vernichtung von körperfremden, pathogenen Eindringlingen wie beispielsweise Bakterien, Parasiten, Protozoen, Pilzen sowie in der Bekämpfung entarteter körpereigener Zellen besonders bei metastasierenden Tumoren, kommt den Makrophagen (Fresszellen) zu. Vorläufer dieser Makrophagen sind die Monozyten, die sich aus den Blutstammzellen (Monoblasten dann zu Promonozyten) entwickeln. Die Monozyten-Entwicklung beginnt also im Knochenmark unter Einfluss von Wachstumsfaktoren. Einige der Monozyten verbleiben und andere wandern aus dem Knochenmark ins periphere Blut aus. Manche der Monozyten bleiben im

Körper universell einsetzbar, andere treten nach einer Verweildauer von bis zu 40 Stunden in verschiedene Gewebe über und sie deln sich als Gewebsmakrophagen an. Je nach Gewebetyp können sie verschiedene Funktionen wahrnehmen. So sind sie beispielsweise an Entzündungsprozessen beteiligt, sie tragen zur Wundheilung bei und gehen gegen pathogene Erreger vor. Eine der wichtigsten Funktionen von Makrophagen und Monozyten ist die Phagozytose (zelluläre Aufnahme von Partikeln, Bakterien etc.). Die so genannten „professionellen“ Phagozyten sind in der Lage, Fremdkörper wie Bakterien oder Partikel zu zerstören, indem sie diese ins Zellinnere aufnehmen und dort speziellen zelleigenen Abwehrmechanismen, wie der freien Radikalbildung, aussetzen. Die Fremderkennung erfolgt dabei anhand spezifischer Rezeptoren an der Membranoberfläche der phagozytierenden Zellen.

Die Oberflächenrezeptoren erkennen unspezifisch verschiedene Liganden (Bindungsstellen) wie Glykoproteine, Oligosaccharide und Lektine (zuckerbindende Proteine) auf der Zelloberfläche der Bakterien. Körperfremde Partikel dagegen müssen erst vermittelt durch Immunglobuline (Ig) und Komponenten des Komplementsystems (Teil des Immunsystems) opsoniert (mit Protein bedeckt) werden. Derart markierte Partikel docken an den spezifischen Rezeptoren und Komplementrezeptoren der Monozyten und Makrophagen an. Die eigentliche Aktivierung und Stimulierung der Phagozyten wird durch die Rezeptor-Ligandenbindung ausgelöst (Abbildung 2). Prinzipiell sind die meisten Zellen in der Lage zu phagozytieren, allerdings erfolgt die „nicht professionelle“ Phagozytose ohne Rezeptoren.

Nanopartikel können auf unterschiedliche Weise in die Zellen aufgenommen werden. Neueren Studien zu Folge⁴ spielt die elektrische Ladung bei der Aktivierung von bestimmten Rezeptoren eine wichtige Rolle, besonders bei der Aufnahme von Titandioxid-, Eisenoxid- und quarzhaltigen Nanopartikeln. Nicht-geladene Partikel, wie kohlenstoffhaltige Nanopartikel oder Dieselabgaspartikel, aktivieren die gleichen Rezeptoren wie Bakterien, Viren oder Pilze⁵. Die in die Phagosomen (Fressorganellen in Makrophagen) aufgenommenen Partikel fusionieren mit den Lysosomen, welche Enzyme und freie Radikale freisetzen, um das Pathogen (z. B. Bakterium) zu verdauen⁶. Je nach dem, welcher Rezeptor aktiviert wird, werden entsprechende Signalkaskaden in der Zelle ausgelöst, um z. B. das Immunsystem zu aktivieren. Können die Partikel nicht verdaut werden, können diese bis zu 700 Tage in den Zellen verbleiben⁷ und somit Zellschädigungen auslösen. Dies kann dann zum Zelltod führen, was den Verbleib der Partikel im entsprechenden Organ bedeutet⁸. Der Kreislauf startet von vorne, die Partikel werden aufgenommen und lösen die kontinuierliche Bildung von z. B. freien Radikalen aus. Dieser Vorgang wird als oxidativer Stress bezeichnet. Dies wiederum kann zu chronischen Entzündungsreaktionen führen. Oxidativer Stress wird häufig mit verschiedenen Krankheiten wie Krebs, neurodegenerativen Erkrankungen und Herz-Kreislauf-Erkrankungen in Zusammenhang gebracht.

Die Aufnahme der Partikel ist von ihrer Größe und Konzentration abhängig. Menschliche Makrophagen in den Luftbläschen der Lunge sind etwa 14 bis 21 µm groß⁹. Diese Zellen können effektiv Partikel aufnehmen, wenn die Partikel etwa gleich groß wie die Zellen sind. Die Phagozytose wird weniger effektiv, wenn die Partikel kleiner oder größer als die Zellen selbst sind. Untersuchungen haben gezeigt, dass Nanopartikel um 100–200 nm eher nicht phagozytiert werden, sie treten vielmehr in den interstitiellen Raum (Raum, zwischen den Zellen) und erreichen somit die Epithelzellen und das Lymph- und Blutgefäßsystem (Translokation)^{7; 10}. Kleinere Partikel verbleiben somit länger im Organismus, da sie in das Lymph- und Blutgefäßsystem translozieren (übertreten). Liegen die Partikel in höherer Konzentration vor, bilden sie häufig Aggregate, die dann größer als 100 nm werden. In dieser Größenordnung können sie phagozytiert werden und werden somit nicht transloziert. Es wurde gezeigt, dass hohe Konzentrationen von Silber-, Eisen- oder Titandioxid-Nanopartikeln (> 100 nm) von Makrophagen phagozytiert wurden und so-

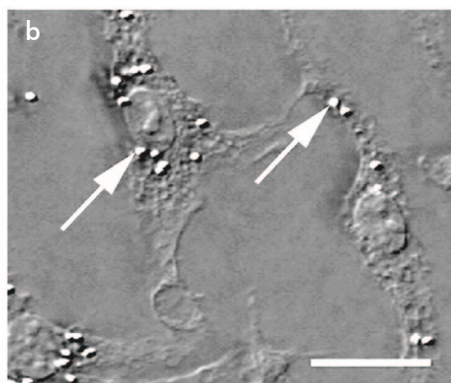
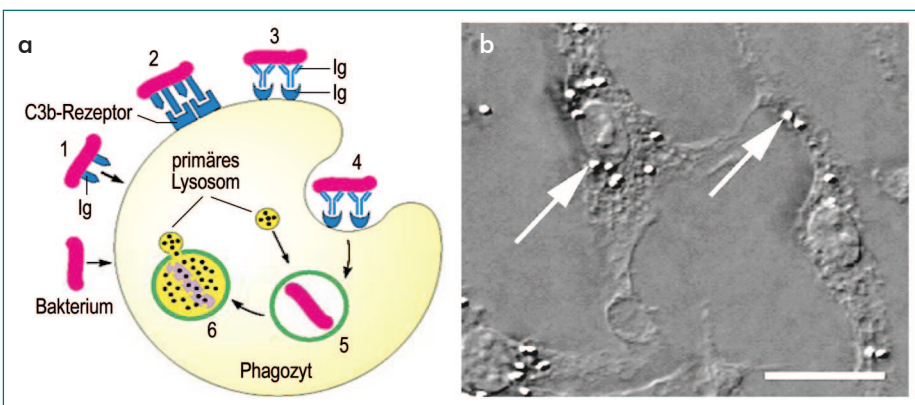


Abbildung 2a: Verlauf der Phagozytose am Beispiel der Aufnahme eines Bakteriums, 1: Opsonierung der Bakterienzelle mit Ig, 2: Weitere Opsonierung des Bakteriums und Bindung an spezifischen Rezeptoren, 3: Bindung eines mit Ig markierten Bakteriums am spezifischen Rezeptor, 4 und 5 Aufnahme des Bakteriums in die Zelle, 6: Fusion von Lysosomen mit dem Phagosom und Verdau des Bakteriums durch lysosomale Enzyme aus den Lysosomen (nach Klein, modifiziert²). Abbildung 2b: Phagozytierende Makrophagen, der Pfeil zeigt die aufgenommenen Mikropartikel (nach Simkó et al.)³

mit nicht in die Organe übertreten. Eine andere Studie zeigt, dass eine geringe Konzentration von 15 nm großen, eingeatmeten Silbernanopartikeln in Ratten bereits nach 30 Minuten ins Blut, Gehirn und andere Organe wie Herz und Nieren übertreten, während die Lunge relativ frei von Partikeln war¹⁰. Das bedeutet, dass kleinere Nanopartikel in geringen Konzentrationen eine höhere Chance haben, im Körper zu verbleiben und zu den Organen zu gelangen als größere Partikel in höheren Konzentrationen, da es sich dabei um unterschiedliche zelluläre Mechanismen handelt.

Zelluläre Aufnahme – Die nicht-professionelle Partikel Aufnahme

Nanopartikel können, wie Viren auch, in nicht-phagozytierende Zellen eintreten und mit subzellulären Strukturen wechselwirken. Was dann in der Zelle passiert, wo die Partikel verbleiben und ob die Partikel chemische Reaktionen auslösen oder katalysieren können, hängt von der chemischen Zusammensetzung und Größe der Partikel ab¹¹. Wie schon erwähnt, erfolgt die Aufnahme in die Zellen ohne spezifische Membranrezeptoren. Vielmehr handelt es sich um eine passive Aufnahme oder eine adhäsive Interaktion (Anhaftung), welche auf physikalische Kräfte (van der Waalsche Kräfte, elektrostatische Ladungen, sterische Interaktionen und/oder Oberflächenspannungen) beruhen kann^{12; 13}. In diesem Fall kommt es nicht unbedingt zur Vesikel(Phagosomen)bildung. Die Partikel befinden sich frei in der Zelle und so sind die Zellorganellen nicht vor den Partikeln geschützt. Es wurde gezeigt, dass C₆₀-Moleküle in die Zellen aufgenommen wurden und sich dort überall bis in den Kern verteilten¹⁴. Diese Art von Aufnahme kann die Zelle und ihre Organellen sehr gefährden, da ein direkter Kontakt und eine Interaktion mit dem Zytoplasma und den darin befindlichen Proteinen hervorgerufen werden kann. Experimentell wurden Nanopartikel außen auf der Zellmembran, im Zytoplasma^{15; 16}, in den Mitochondrien^{11; 17}, in Lipidvesikeln,^{16; 18} an der Kernmembran¹⁵ und sogar innerhalb des Zellkerns^{11; 16} aufgespürt. Je nach Lokalisation des Partikels, können unterschiedliche zelluläre Effekte ausgelöst werden. Wird die DNA durch die Partikel geschädigt, kann der unmittelbare Zelltod eintreten. Wo die Partikel intrazellulär lokalisiert werden, ist ebenfalls abhängig von ihrer Größe. Größere Partikel (2,5

bis 10 µm) wurden im Zytoplasma (in Vakuolen), kleinere Partikel (> 100 nm) in den Mitochondrien nachgewiesen¹⁷. C₆₀-Moleküle sind etwa 0,7 nm groß und treten mit unterschiedlichen Wirkmechanismen in die Zellen ein, wie z. B. durch die Kanäle (Ionenkanäle) oder Poren der Zellmembran¹⁴. Es gibt zahlreiche Formen der zellulären Partikel Aufnahme, deren Aufklärung Inhalt der aktuellen Forschung ist.

Zelluläre Auswirkungen

Wenn bestimmte Stoffe oder Kräfte von außen auf Zellen einwirken, dann können diese zellphysiologische Prozesse in Gang setzen, die einerseits vom Verursacher selbst und andererseits vom Zelltyp abhängig sein können. Die Regulation der Zellaktivität unterliegt einem äußerst dynamischen Prozess und ist zelltypspezifisch. Das heißt, dass die Zellaktivität von der morphologischen und der funktionellen Differenzierung der Zelle abhängt. Sie kann auch regulatorspezifisch sein, d. h. unterschiedliche Reize wirken unterschiedlich auf die Zellen ein und lösen so bestimmte biologische Regelkreise aus. Veränderungen oder Störungen in diesem sehr fein abgestimmten und gerichteten Prozess können zu Funktionsstörungen, aber auch zu bösartigen Entartungen führen.

Die geregelte und dynamische Wechselwirkung von Proteinen und Proteinkaskaden ist für den spezifischen und effizienten Ablauf der meisten zellulären Reaktionen essentiell. Das Verständnis der Mechanismen der Aktivierung von Primärprozessen (Auslöseprozesse) durch ein extrazelluläres Signal kann dazu führen, dass spezielle Stoffe gezielt eingesetzt werden können, um eine gewünschte Zellreaktion auszulösen. Hierbei spielen Genaktivierungen und Proteinproduktion (Proteinexpression) und ggf. Veränderung von Proteinen (translationale Modifikationen, z. B. Phosphorylierung) von Proteinen die entscheidende Rolle. Es wird angenommen, dass bestimmte Reize (Stimuli) bestimmte intrazelluläre Proteine regulatorisch aktivieren, die ihrerseits eine oder mehrere zelluläre Signalkaskaden in Gang setzen können. Durch die Aktivierung einer Signalkaskade können spezifische Zellaktivierungsprozesse ausgelöst werden, welche zu zelltypabhängigen biologischen Wirkungen führen. Positiveffekte, aber auch pathophysiologische Zustände können resultieren. Die Bildung freier Radikale innerhalb einer Zelle ermöglicht auch die Aktivierung von bestimmten Signalkaskaden.

Der genaue Mechanismus, wie die zelluläre Partikel Aufnahme entzündungsfördernde (proinflammatorische) Effekte auslöst, ist nicht bekannt. Dennoch weisen Studien auf die Bildung freier Radikale hin, was mit der Veränderung der intrazellulären Kalziumkonzentration einhergeht. Außerdem wird auf die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (spezifische Proteine für die Genaktivierung) und die Produktion von Zytokinen hingewiesen¹⁹. Die Aktivierung dieser komplexen Mechanismen zeigt, dass die Partikel Aufnahme zelluläre Effekte auslöst.

Weitere Studien haben gezeigt, dass die Bildung freier Radikale durch Nanopartikel wie Fullerene, Kohlenstoff-Nanoröhrchen, Quantum dots, aber auch durch Abgaspartikel ausgelöst werden kann⁷. Die dadurch ausgelöste Überproduktion oder die chronische Produktion so genannter „reactive oxygen species“ (ROS, reaktive Sauerstoffspezies) kann die DNA, aber auch Proteine und Lipide beschädigen, die dann zelluläre Prozesse beeinflussen¹⁹. Diese so genannte oxidative Stressreaktion kann ein Zeichen für Zellschädigung sein, tritt aber auch bei der Zellatmung in Stoffwechselprozessen und auch bei der Aktivierung von Entzündungsreaktionen auf²⁰.

Nanopartikel können die ROS-Bildung auf unterschiedliche Art auslösen. ROS kann z. B. direkt auf der Oberfläche der Partikel entstehen. Metallische Partikel können beispielsweise als Katalysatoren fungieren und so die ROS-Bildung auslösen²⁰. Nanopartikel können auch mechanische Schädigungen z. B. in den Mitochondrien bewirken und so den oxidativen Stress verursachen, welcher auch zum Zelltod führen kann^{11; 17; 21}. Wie schon erwähnt, können Nanopartikel aktiv, durch Phagozytose aufgenommen werden und so die Bildung von ROS initiieren^{22; 23}. Dabei ist ihre Oberfläche entscheidend. Auf Grund der größeren Oberfläche kleinerer Partikel bezüglich auf die Masse, wird mehr ROS gebildet als bei größeren Partikeln^{21; 24; 25}. Diese kann zu Entzündungsreaktionen führen und zur Aktivierung des Immunsystems, ähnlich wie etwa im Falle von bakteriellen Entzündungen^{8; 23}.

Zelluläre Antioxidantien können bis zu einem gewissen Grad die gebildeten freien Radikale abfangen und so eine ausbalancierte „Redox-Homöostase“ aufrechterhalten. Wird mehr ROS erzeugt als abgefangen wird, kann dieses System kippen und bestimmte Biomoleküle wie DNA oder Proteine können oxidiert und/oder gebrochen werden. Solche Veränderungen können dann zu Mutationen in der DNA, aber auch zu epigenetischen Schädigungen führen^{12; 22}.

Untersuchungen haben gezeigt, dass Nanopartikel aus verschiedenen Materialien (Dieselabgaspartikel, Carbon black, metallische Partikel) gentoxisch auf Menschen wirken¹².

Nanopartikel können auch fundamentale Zellfunktionen und zellphysiologische Prozesse wie die Zellproliferation (Zellvermehrung), den Zellstoffwechsel, aber auch den Zelltodprozess beeinflussen. Viele Erkrankungen entstehen durch unkontrollierte Zellvermehrung (z. B. bei der Krebsentstehung), aber auch durch zu frühes Absterben von Zellen, wie es bei neurodegenerativen Erkrankungen der Fall ist. Es wurde gezeigt²⁶, dass Kohlenstoff-Nanoröhrchen die Zellproliferation, den programmierten Zelltod (Apoptose) und bestimmte Zellparameter verändern. Interessanterweise sind die Veränderungen nicht nur konzentrationsabhängig, sie sind auch abhängig von der Reinheit des verwendeten Nanomaterials sowie vom Zelltyp. Das bedeutet, dass die Toxizität der Nanopartikel von mannigfaltigen Faktoren abhängig ist, wie Zelltyp, Partikelkonzentration, Partikel-Beschaffenheit wie Form, Material, Oberfläche, Partikelgröße, ihrer Reinheit, u.v.m..

Fazit

Es ist bekannt, dass aktiv oder passiv aufgenommene Nanopartikel zelluläre Effekte auslösen. Nur in einigen Fällen ist die biologische Relevanz dieser Effekte abschätzbar. Leider gibt es zurzeit noch keine eindeutigen Kenntnisse über die Dosis-Wirkung von Nanopartikel und der Schwellendosis ist ebenfalls nicht bekannt. Deshalb müssen im Rahmen der Nanotoxikologie neue Techniken und Geräte zur Messung und zum Aufspüren von künstlichen Nanopartikeln entwickelt werden, um das mögliche Auftreten von gesundheitsschädigenden Wirkungen durch Nanopartikel beurteilen zu können. Zurzeit scheint es jedoch, dass die ermittelten Resultate und Effekte bereits bekannten Mechanismen unterliegen. Das heißt aus heutiger Sicht, dass keine spezifischen, ausschließlich durch Nanopartikel hervorgerufenen zellulären Effekte zu verzeichnen sind. Daher ist es notwendig die Grundlagen der zellulären Abläufe zu verstehen, um Risiken zu vermeiden, aber auch um Chancen der Nanotechnologie wie zum Beispiel in der Medizin zu nutzen.

Anmerkungen und Literaturhinweise

- 1 Pollard, T. D., Earnshaw, William C., 2007, *Cell Biology*; in Reihe, Bd. XX, Springer, 2. Aufl.: Original American edition published by Saunders.
- 2 Klein, J., 1991, *Klein, J., Immunologie*; in Reihe: Immunologie, hg. v. Schmidt, R. E., Weinheim, New York, Basel: VCH Verlagsgesellschaft mbH.
- 3 Simkó, M., Droste, S., Kriehuber, R. und Weiss, D. G., 2001, Stimulation of phagocytosis and free radical production in murine macrophages by 50 Hz electromagnetic fields, *Eur J Cell Biol* 80(8), 562-6
- 4 Kobzik, L., 1995, Lung macrophage uptake of unopsonized environmental particulates. Role of scavenger-type receptors, *J Immunol* 155(1), 367-76.
- 5 Inoue, K., Takano, H., Yanagisawa, R., Hirano, S., Ichinose, T., Shimada, A. und Yoshikawa, T., 2006, The role of toll-like receptor 4 in airway inflammation induced by diesel exhaust particles, *Arch Toxicol* 80(5), 275-9.
- 6 Park, J. B., 2003, Phagocytosis induces superoxide formation and apoptosis in macrophages, *Exp Mol Med* 35(5), 325-35.
- 7 Oberdorster, G., Oberdorster, E. und Oberdorster, J., 2005, Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, *Environ Health Perspect* 113(7), 823-39.
- 8 Brown, D. M., Donaldson, K. und Stone, V., 2004, Effects of PM10 in human peripheral blood monocytes and J774 macrophages, *Respir Res* 5, 29.
- 9 Oberdorster, G., 2002, Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles, *Inhal Toxicol* 14(1), 29-56.
- 10 Takenaka, S., Karg, E., Roth, C., Schulz, H., Ziesenis, A., Heinzmann, U., Schramel, P. und Heyder, J., 2001, Pulmonary and systemic distribution of inhaled ultrafine silver particles in rats, *Environ Health Perspect* 109 Suppl 4, 547-51.
- 11 Xia, T., Kovochich, M., Brant, J., Hotze, M., Sempf, J., Oberley, T., Sioutas, C., Yeh, J. I., Wiesner, M. R. und Nel, A. E., 2006, Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm, *Nano Lett* 6(8), 1794-807.
- 12 Peters, A., Veronesi, B., Calderon-Garciduenas, L., Gehr, P., Chen, L. C., Geiser, M., Reed, W., Rothen-Rutishauser, B., Schurch, S. und Schulz, H., 2006, Translocation and potential neurological effects of fine and ultrafine particles a critical update, *Part Fibre Toxicol* 3, 13.
- 13 Geiser, M., Rothen-Rutishauser, B., Kapp, N., Schurch, S., Kreyling, W., Schulz, H., Semmler, M., Im Hof, V., Heyder, J. und Gehr, P., 2005, Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells, *Environ Health Perspect* 113(11), 1.555-60.
- 14 Porter, A. E., Muller, K., Skepper, J., Midgley, P. und Welland, M., 2006, Uptake of C60 by human monocyte macrophages, its localization and implications for toxicity: studied by high resolution electron microscopy and electron tomography, *Acta Biomater* 2(4), 409-19.
- 15 Stefani, D., Wardman, D. und Lambert, T., 2005, The implosion of the Calgary General Hospital: ambient air quality issues, *J Air Waste Manag Assoc* 55(1), 52-9.
- 16 Garcia-Garcia, E., Andrieux, K., Gil, S., Kim, H. R., Le Doan, T., Desmaele, D., d'Angelo, J., Taran, F., Georgin, D. und Couvreur, P., 2005, A methodology to study intracellular distribution of nanoparticles in brain endothelial cells, *Int J Pharm* 298(2), 310-4.
- 17 Li, N., Sioutas, C., Cho, A., Schmitz, D., Misra, C., Sempf, J., Wang, M., Oberley, T., Froines, J. und Nel, A., 2003, Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage, *Environ Health Perspect* 111(4), 455-60.
- 18 Penn, A., Murphy, G., Barker, S., Henk, W. und Penn, L., 2005, Combustion-derived ultrafine particles transport organic toxicants to target respiratory cells, *Environ Health Perspect* 113(8), 956-63.
- 19 Brown, D. M., Donaldson, K., Borm, P. J., Schins, R. P., Dehnhardt, M., Gilmour, P., Jimenez, L. A. und Stone, V., 2004, Calcium and ROS-mediated activation of transcription factors and TNF-alpha cytokine gene expression in macrophages exposed to ultrafine particles, *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 286(2), L344-53.
- 20 Risom, L., Lundby, C., Thomsen, J. J., Mikkelsen, L., Loft, S., Friis, G. und Moller, P., 2007, Acute hypoxia and reoxygenation-induced DNA oxidation in human mononuclear blood cells, *Mutat Res* 625(1-2), 125-33.
- 21 Sioutas, C., Delfino, R. J. und Singh, M., 2005, Exposure assessment for atmospheric ultrafine particles (UFPs) and implications in epidemiologic research, *Environ Health Perspect* 113(8), 947-55.
- 22 Risom, L., Moller, P. und Loft, S., 2005, Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution, *Mutat Res* 592(1-2), 119-37.
- 23 Long, H., Shi, T., Borm, P. J., Maatta, J., Husgafvel-Pursiainen, K., Savolainen, K. und Krombach, F., 2004, ROS-mediated TNF-alpha and MIP-2 gene expression in alveolar macrophages exposed to pine dust, *Part Fibre Toxicol* 1(1), 3.
- 24 Stone, V., Tuinman, M., Vamvakopoulos, J. E., Shaw, J., Brown, D., Petterson, S., Faux, S. P., Borm, P., MacNee, W., Michaelangeli, F. und Donaldson, K., 2000, Increased calcium influx in a monocytic cell line on exposure to ultrafine carbon black, *Eur Respir J* 15(2), 297-303.
- 25 Wilson, M. R., Lightbody, J. H., Donaldson, K., Sales, J. und Stone, V., 2002, Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro, *Toxicol Appl Pharmacol* 184(3), 172-9.
- 26 Kaiser, J. P., Wick, P., Manser, P., Spohn, P. und Bruinink, A., 2008, Single walled carbon nanotubes (SWCNT) affect cell physiology and cell architecture, *J Mater Sci Mater Med* 19(4), 1.523-7.

IMPRESSUM:

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

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

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

NanoTrust-Dossier Nr. 007 November 2008: epub.oeaw.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier007.pdf

ISSN: 1998-7293



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