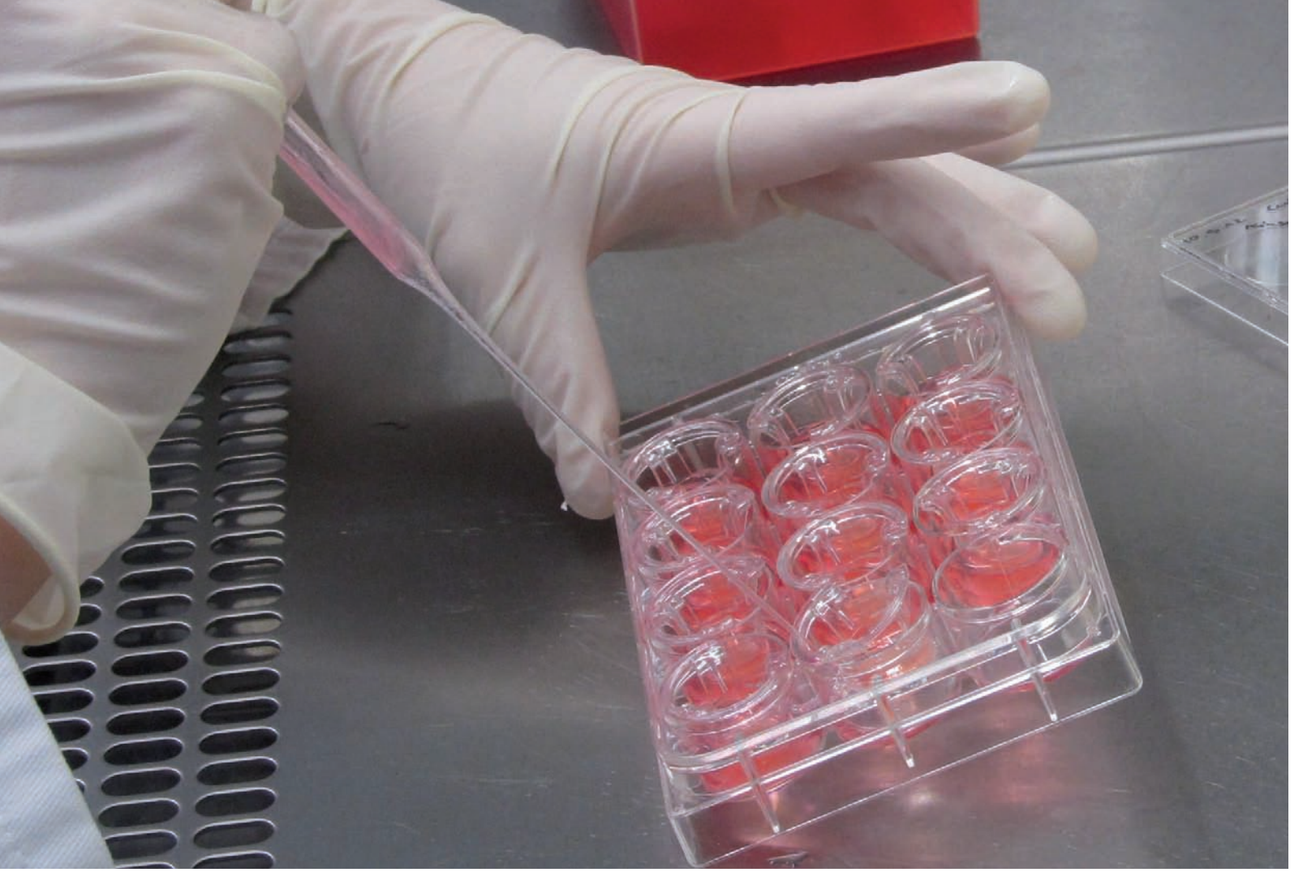


Was passiert bei der Aufnahme von Nanopartikeln im Körper?

Ein künstliches Verdauungssystem gibt Aufschluss

Nanopartikel können aufgrund ihrer geringen Größe andere physikalische und chemische Eigenschaften aufweisen als ihre größerskaligen Pendants. Daher sind in einigen Ländern bereits Produkte auf dem Markt zu finden, in denen Nanopartikel angewendet werden. Auch im Lebensmittelbereich werden aktuell schon Nanopartikel in Lebensmitteln eingesetzt. Außerdem ist bei einer steigenden Zahl der Anwendungen davon auszugehen, dass Kontaminationen von Lebensmitteln vorkommen werden. Es bestehen aber noch große Wissenslücken hinsichtlich der oralen Aufnahme von Nanopartikeln mit der Nahrung. So ist beispielsweise nicht geklärt, welchen Einfluss das Verdauungssystem auf die physikalischen und biochemischen Eigenschaften der Nanopartikel hat. Um diese Lücken zu schließen, untersucht die Abteilung Lebensmittelsicherheit des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR) in Kooperation mit der Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM) den Einfluss der Verdauung auf die Eigenschaften, Aufnahme und Toxizität von Nanopartikeln. Für diese Versuche werden weder Tiere noch Menschen herangezogen, sondern ein künstliches Verdauungssystem etabliert.

Nanopartikel

Nanopartikel sind Partikel, deren räumliche Ausdehnung im Bereich von 1 bis 100 Nanometer liegt. Ein Nanometer ist der milliardste Teil eines Meters. Durch diese geringe Größe, und dadurch vergrößertes Oberfläche-zu-Volumen-Verhältnis, können Nanopartikel andere Eigenschaften als ihre größerskaligen Pendants haben. Darunter fallen physikalische, mechanische, elektrische, magnetische und optische Eigenschaften, aber auch die Toxizität und Aufnahme in Zellen und den Körper. Diese Eigenschaften werden jedoch nicht nur von der Größe der Partikel bestimmt und beeinflusst, sondern hängen auch sehr stark von der Umgebung, in der sie sich befinden, ab. Häufig liegen sie in wässrigen Systemen vor, in denen auch andere Stoffe wie Proteine, Salze, Fette usw. enthalten sind. Die Zusammensetzungen der verschiedenen Umgebungsstrukturen (Matrices), in denen sich Nanopartikel befinden können, zum Beispiel in Lebensmitteln, in Nahrungsergänzungsmitteln, in Getränken, im Speichel im Mund oder im Magen, haben teilweise deutlich unterschiedliche Zusammensetzungen. Änderungen in der Zusammensetzung der Umgebung können wiederum die Eigenschaften der Nanopartikel beeinflussen. Um Verhalten, Aufnahme und Toxizität besser zu verstehen, muss herausgefunden werden, welche Umgebungsbedingungen einen Einfluss auf die Nanopartikel haben. Dabei können die Nanopartikel aneinander haften und so zu größeren Gebilden wie Aggregaten und Agglomeraten werden, denen die typischen Nanopartikeleigenschaften verloren gehen können. Sie können Ionen des Materials freisetzen, aus dem sie bestehen oder sich ganz auflösen. Außerdem können sich auf ihrer Oberfläche Stoffe aus der Umgebung anhaften. Dies können zum Beispiel Proteine sein, die dem Partikel dann ein äußerlich anderes Erscheinungsbild verleihen. Diese Möglichkeiten und Faktoren können wiederum die Wechselwirkung der Nanopartikel mit den Zellen unseres Körpers beeinflussen.

Der Weg von der Hand in den Bauch

Wenn wir Lebensmittel und andere Stoffe wie Nanopartikel zu uns nehmen, gelangen diese in unseren Magen-Darm-Trakt. Sie werden im Mund durch Kauen zerkleinert und eingespeichelt und in schluckbaren Einheiten weitergegeben. Im Magen tötet ein saurer pH-Wert einen Teil der Bakterien und im Darm werden die Nahrungsbestandteile resorbiert. Dies ist möglich, da in den verschiedenen Stationen die Nahrung mechanisch und enzymatisch in ihre Bestandteile zerlegt wird. Aufgrund seiner Hauptfunktion, der Aufnahme von Nährstoffen aus der Nahrung, ist vor allem der Dünndarm von Inte-

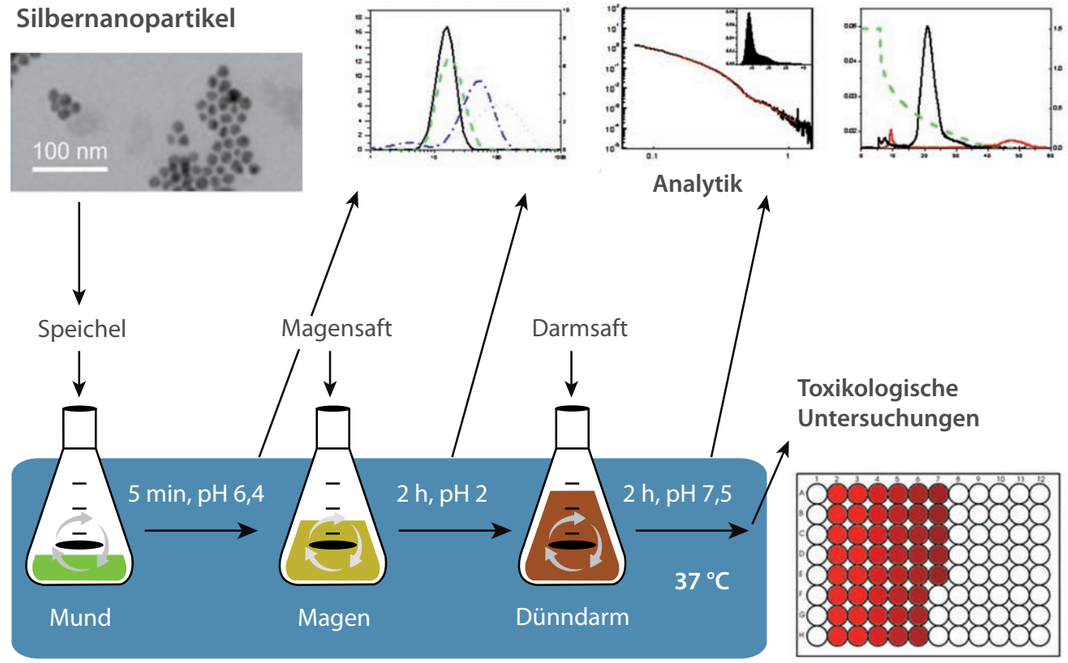
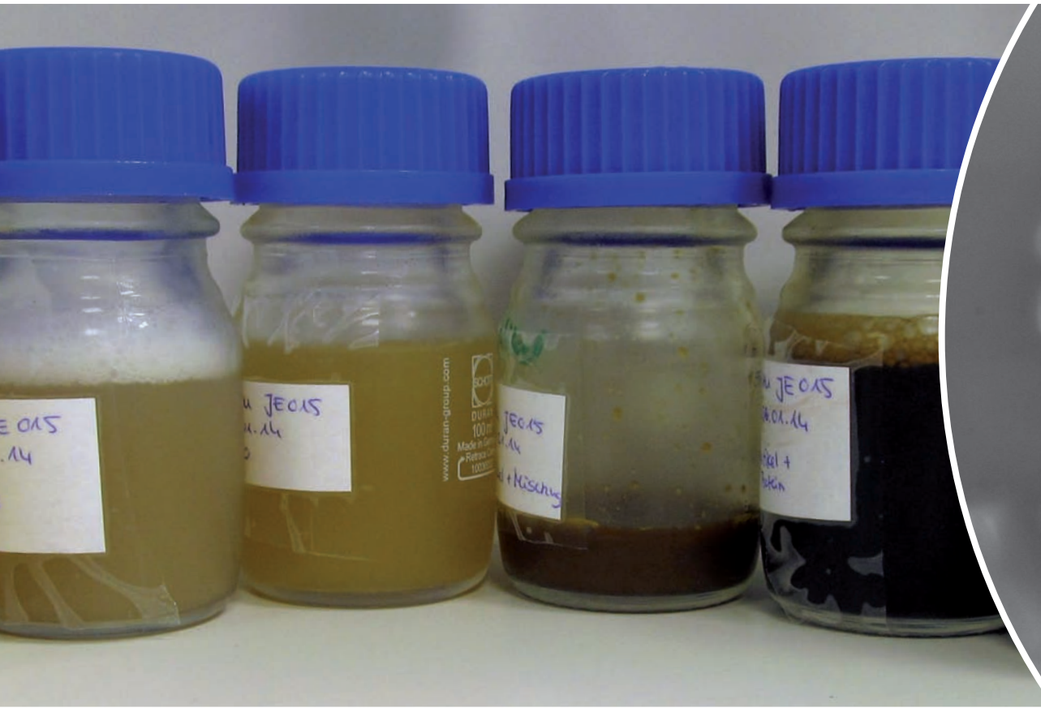


Abbildung 1: Schematischer Aufbau der künstlichen Verdauung von Nanopartikeln mit anschließenden analytischen und toxikologischen Untersuchungen



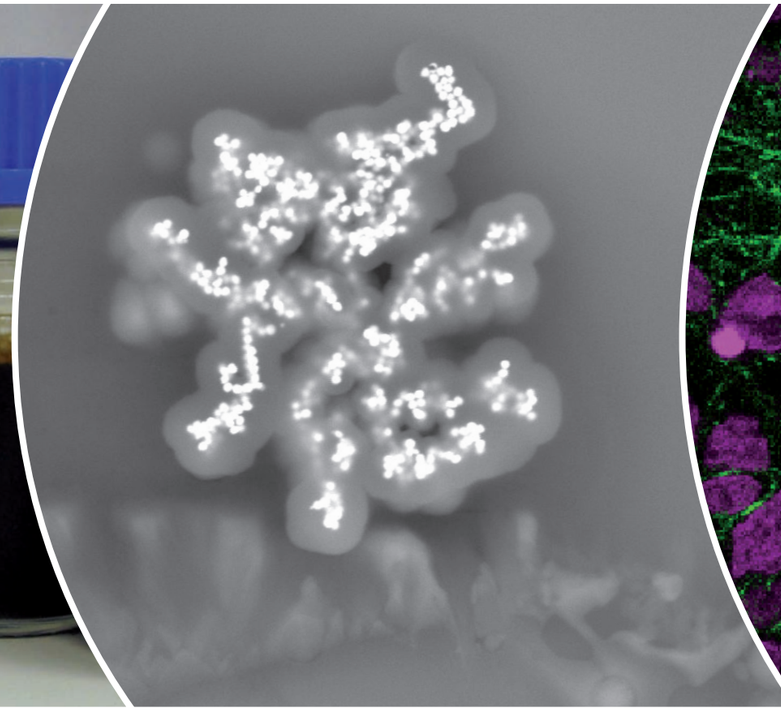


Abbildung 2: Künstliches Verdauungssystem mit Verdauungssäften; mitte: Silbernanopartikel

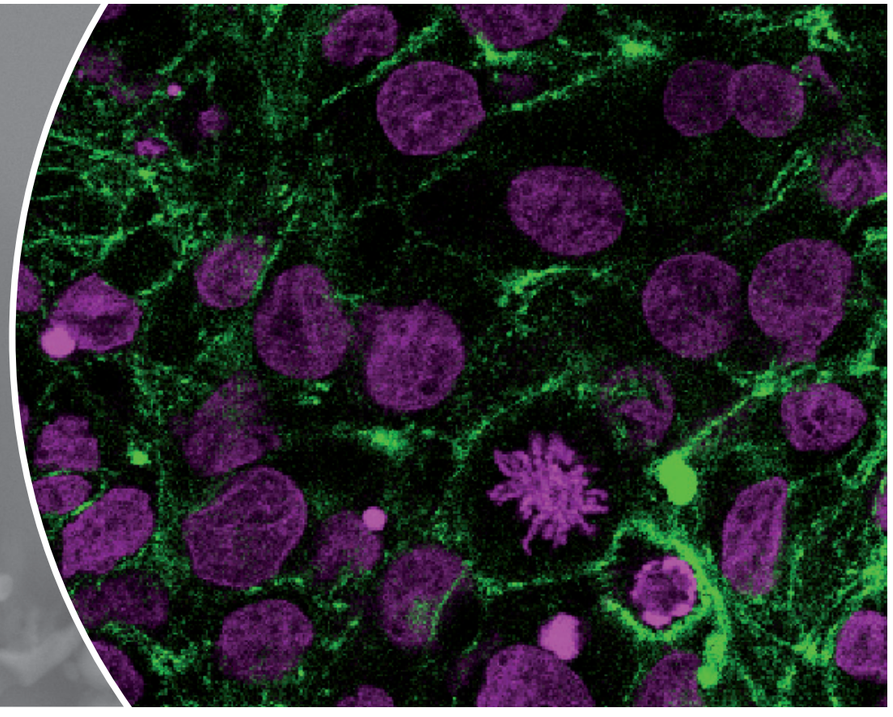


Abbildung 3: Mikroskopische Aufnahme von Caco-2 Zellen. Das Zytoskelett ist grün gefärbt und die Zellkerne lila.

resse bei der Untersuchung der Aufnahme von Nanopartikeln. Die Dünndarminnenwand ist durch vielfache Faltung stark vergrößert, um eine optimale Aufnahme der Nährstoffe zu ermöglichen. Diese Wand ist mit einer Schicht aus Zellen, den Enterozyten, ausgekleidet. Die zum Inneren des Darms zeigende Mukosa-Seite der Enterozyten ist durch die vielfache fingerförmige Ausstülpung der Membran (Mikrovilli) noch einmal erheblich vergrößert und besitzt viele verschiedene Proteine, die für den Transport von Nahrungsbestandteilen in den Körper verantwortlich sind. Der nicht resorbierte Anteil der Nahrung gelangt weiter in den Dickdarm, der vor allem der Rückgewinnung von Wasser und Salzen dient.

Die menschliche Verdauung im Reagenzglas

Für verschiedene Anwendungen und Fragestellungen wurde bereits versucht, möglichst naturgetreue Modelle des Magen-Darm-Traktes zu erstellen. Die Modelle dienten dem Verständnis der im Magen-Darm-Trakt ablaufenden Prozesse und der Untersuchung des Einflusses auf die Bioverfügbarkeit von Stoffen, wie zum Beispiel Schimmelpilzgifte (Mykotoxine). Die Verwendung von Modellen vereinfacht unter anderem die Probenahme während des Verdauungsprozesses. Zudem kann man bei der Untersuchung von Stoffen und Konzentrationen mit möglicherweise nachteiligen Wirkungen auf orale Aufnahmestudien an Menschen verzichten. Die Verwendung von Versuchstieren bedingt immer das Töten der Tiere zu umfangreicheren Untersuchungen der genauen Wirkung. Es ist somit naheliegend ein in vitro-Modell zu verwenden, das ohne Tierversuche auskommt, um die menschliche Verdauung nachzustellen und anhand dessen die Auswirkungen auf Nanopartikel zu studieren.

Der apparative Aufbau (Abb. 1) besteht im Wesentlichen aus einem Wasserbad, das mit Hilfe eines Thermostaten konstant auf einer Temperatur von 37 Grad Celsius gehalten wird. In darin befindlichen Gefäßen werden Silbernanopartikel nacheinander synthetischem Speichel, Magen- und Darmsaft ausgesetzt. Dabei wird jeweils der organspezifische pH-Wert eingestellt und für einen definierten Zeitraum gerührt. Die Aufenthaltszeiten in den entsprechenden Verdauungssäften, die Temperatur sowie die Zusammensetzung dieser Säfte sind dabei natürlichen Verdauungsprozessen nachempfunden. So sind anorganische Bestandteile wie Salze in Mengen enthalten, die dem Salzgehalt natürlicher Verdauungssäfte entsprechen. Auch sind Schleimstoffe (Mucine) und typische Enzyme, wie die im Speichel enthaltene α-Amylase, im Magen das Pepsin und im Darm das Trypsin, enthalten. Dem Darmsaft wird zusätzlich noch Gallenextrakt zugesetzt. Während der einzelnen Schritte können Proben genommen werden und analytische oder biologische Experimente erfolgen. So werden zum Beispiel die verdauten Nanopartikel (Abb. 2) auf ein in vitro-Zellmodell der Darmbarriere (Abb. 3) gegeben, um darin die Aufnahme der Partikel und deren mögliche Toxizität zu untersuchen. Dafür werden die verdauten Partikel und zum Vergleich auch die Verdauungssäfte ohne Partikel in Zellkulturmedium verdünnt und in dieser Form den Zellen zugeführt. Auf diese Weise kann den Fragen nachgegangen werden, in welcher Form Silbernanopartikel im Darm ankommen (ob als Nanopartikel, größere Aggregate oder aufgelöst in Ionen) und wie sich die Verdauung auf die Aufnahme der Nanopartikel im Darm und deren Wirkung auf Darmzellen auswirkt.

Auswirkungen auf die Nanopartikel

Es zeigt sich, dass die Verdauung einen Einfluss auf die Nanopartikel hat. Es lagern sich Stoffe aus den Verdauungsflüssigkeiten an die Nanopartikel an und bilden eine Schicht auf der Oberfläche (Corona). Eine Aggregation der Partikel wird nur zum Teil beobachtet. Somit konnte gezeigt werden, dass Silbernanopartikel bis in den Darm gelangen können und dort mit den Darmzellen in Kontakt kommen. Die toxische Wirkung der Silbernanopartikel auf die Zellen unterscheidet sich nach der Verdauung im Vergleich zu unverdauten Partikeln nur in geringem Maße.

Künstliches Verdauungssystem gut geeignet

Nach ersten eigenen Untersuchungen erscheinen uns Modelle des Verdauungstraktes gut geeignet, um diese auf Nanopartikel anzuwenden. Derzeit wird an der Optimierung dieser Modelle gearbeitet, um sie noch besser den natürlichen Gegebenheiten anzupassen. Nanopartikel werden meist in Verbindung mit Lebensmitteln verzehrt, daher wird das in vitro Verdauungsmodell um ausgewählte Lebensmittelbestandteile ergänzt.

Bundesinstitut für Risikobewertung

Dr. Linda Böhmert, Holger Sieg, Dajana Lichtenstein, Sabine Horzowski, Prof. Dr. Dr. Alfonso Lampen
Bundesinstitut für Risikobewertung, Berlin

E-Mail: Alfonso.Lampen@bfr.bund.de