



Nanomaterialien: Toxikologie/Ökotoxikologie



Nanomaterialien: Toxikologie/Ökotoxikologie

HERAUSGEBER	LUBW Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg Postfach 10 01 63, 76231 Karlsruhe www.lubw.baden-wuerttemberg.de
BEARBEITUNG	LUBW Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg Dr. Irene Tesseraux Dr. Gabriele Wehrle Dr. K. Theo von der Trenk
REDAKTION	LUBW Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg Arbeitsgemeinschaft „Nanomaterialien“ (ARGE Nano), Leitung: Ulrich Würster
BEZUG	Download unter www.lubw.baden-wuerttemberg.de
STAND	Januar 2010
TITELBILD	Nano-Zinkoxid (Quelle: BASF)

Nachdruck – auch auszugsweise – ist nur mit Zustimmung des Herausgebers unter Quellangabe und Überlassung von Belegexemplaren gestattet.

1	ZUSAMMENFASSUNG	5
2	EINLEITUNG	7
3	MATERIALIEN UND ANWENDUNGSBEREICHE IN DER NANOTECHNOLOGIE	9
4	EXPOSITION	11
5	DER WEG DURCH DEN KÖRPER	14
5.1	AUFNAHME ÜBER DEN ATEMTRAKT	14
5.2	AUFNAHME ÜBER DEN MAGEN-DARM-TRAKT	15
5.3	AUFNAHME ÜBER DIE HAUT	16
5.4	ÜBERWINDUNG DER BLUT-HIRN-SCHRANKE	17
6	WIRKUNGEN	18
6.1	WIRKUNGEN VON NANOFASERN	19
6.2	WIRKUNGSMECHANISMEN	20
6.3	WELCHE EIGENSCHAFTEN BESTIMMEN DIE WIRKUNG?	21
7	ÖKOTOXIKOLOGIE	23
7.1	EINTRAG IN DIE UMWELT	23
7.2	VERÄNDERTES TRANSPORTVERHALTEN VON SCHADSTOFFEN	23
7.3	UNTERSUCHUNGEN ZUR ÖKOTOXIZITÄT	23
7.4	CHANCEN UND RISIKEN FÜR DIE UMWELT	24
8	SCHLUSSFOLGERUNGEN	26
	GLOSSAR	27
	QUELLENANGABEN	28
	INTERNETADRESSEN RUND UM DAS THEMA NANOTOXIKOLOGIE	34

1 Zusammenfassung

Der Begriff „Nanomaterialien“ bezeichnet Teilchen im Größenbereich zwischen 1 und 100 nm (griechisch: nanos = Zwerg). Dieser Bereich liegt jeweils eine Größenordnung über dem der Atome bzw. unter dem der Bakterien. Stoffeigenschaften wie elektrische Leitfähigkeit, Magnetismus oder Lichtabsorption können in diesem Größenbereich sprunghafte Änderungen erfahren. Die neuen Eigenschaften, die bei nanoskaligen Materialien entstehen, resultieren aus dem Verhältnis von Oberflächenatomen zu Volumenatomen eines Teilchens und dem quantenmechanischen Verhalten. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von „größeninduzierter Funktionalität“. Hinzu kommt die Fähigkeit von Nanomaterialien, sich unter bestimmten Umgebungsvoraussetzungen zu neuen Strukturen zusammenzufügen. Diese Selbstorganisation nanoskaliger Materialien ermöglicht neuartige Herstellungsmöglichkeiten, die man sich ebenso wie die veränderten Eigenschaften von Nanomaterialien im Rahmen der derzeit stark expandierenden Nanotechnologie zunutze zu machen sucht. Die Formenvielfalt nanoskaliger Teilchen wird allgemein als Nanomaterialien bezeichnet, häufig wird jedoch auch der Oberbegriff „Nanopartikel“ synonym für Objekte unterschiedlichster Form verwendet.

Mit der Expansion der Nanotechnologie ist auch eine vermehrte Emission und Immission von Nanoobjekten in die Umwelt und damit die Exposition von Lebewesen einschließlich des Menschen gegenüber diesen Teilchen zu erwarten. Die Exposition gegenüber den verschiedensten Nanoobjekten und das Ausmaß einer möglichen Belastung der Umwelt und des Menschen sind derzeit weitgehend unbekannt (nicht zuletzt wegen fehlender Messverfahren) - damit fehlt ein wichtiger Baustein der Toxikologie. Denn nur aus der Gegenüberstellung der Wirkungsschwelle im Organismus mit der Konzentration in der Umwelt kann eine Aussage über ein mögliches Risiko abgeleitet werden. Auch experimentell macht die Exposition von Organismen oder Zellen noch große Schwierigkeiten. Eine frühzeitige Prüfung möglicher Risiken, die mit der nanoska-

ligen Erscheinungsform von Stoffen verbunden sind, ist aber geboten. Daraus resultiert als neues Arbeitsgebiet die „Nanotoxikologie“. Die Nanotoxikologie hat mit der Größe der Partikel, den Eigenschaften und der Stabilität ihrer Oberfläche neue Variablen zu berücksichtigen, die bisher bei toxikologischen Untersuchungen, bei der Registrierung und Regulierung von chemischen Stoffen keine Rolle spielten.

Eintrittspforten für Nanoobjekte in den Körper bestehen über den Atemtrakt, den Magen-Darm-Trakt und die Haut. Die Aufnahme über die Lunge steht dabei klar im Vordergrund. Eingeatmete Nanopartikel können die Epithelschicht der Lungenbläschen durchdringen, über den Blutkreislauf im ganzen Körper verteilt werden und so z.B. auch auf das Herz wirken. Auch die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch Nanopartikel wurde schon beschrieben und kann evtl. zukünftig bei der Bekämpfung von Hirntumoren zur Einschleusung von Medikamenten in das Gehirn therapeutisch genutzt werden. Außerdem können eingeatmete Nanopartikel (ähnlich wie Viren) unter Umgehung der Lunge und des Blutkreislaufs über Riechnerven direkt von der Nase ins Gehirn transportiert werden.

Über den Magen-Darm-Trakt werden Nanoobjekte sehr unterschiedlich aufgenommen. Während Polystyrolpartikel im Tierversuch die Darmwand passieren konnten, wurden Fullerene nur wenig resorbiert. Auch wenn eine Aufnahme in den Körper über den Magen-Darm-Trakt gezeigt werden konnte, liegen bisher keine aussagekräftigen Studien vor, die eine lokale Toxizität von Nanopartikeln im Magen-Darm-Trakt belegen.

Es konnte bislang nicht nachgewiesen werden, dass Nanopartikel beim Menschen durch die intakte Haut ins Blut gelangen können. Im Gegenteil, die Arbeiten zeigen einvernehmlich, dass die Haut eine gute Barriere darstellt, solange sie nicht vorgeschädigt ist.

Im Mittelpunkt der Diskussion um Wirkungen von Nanomaterialien auf die Gesundheit stehen Wirkungen im Atemtrakt, Herz-Kreislauf-Effekte, Kanzerogenität und seit kurzem auch die Neurotoxizität. Hinweise auf die Wirkungsweise von Nanopartikeln liefern Studien zur Auswirkung ultrafeiner Stäube. Diese zeigen einen Zusammenhang zwischen Partikelkonzentrationen in der Luft und vermehrt auftretenden Atemwegs- und Herz-Kreislauf-Erkrankungen auf. Experimentelle Untersuchungen deuten auf oxidativen Stress als plausiblen Mechanismus zur Erklärung dieses Zusammenhanges hin. Solche Effekte wurden experimentell z.B. auch für Titandioxid-Partikel gezeigt. Allerdings gibt es bislang nur für wenige synthetische Nanomaterialien gezielte Prüfungen der Toxizität.

Ein Sonderfall sind faserförmige und biobeständige synthetische Nanomaterialien wegen ihrer morphologischen Ähnlichkeit mit Asbest. Eingeatmete Asbestfasern können nach 20- bis 40-jähriger Latenzzeit bösartige Tumoren wie das Mesotheliom verursachen. Vor kurzem wurde auch für Nanofasern (Carbon-Nanotubes) gezeigt, dass sie in Analogie zu Asbest bei Versuchstieren zur Induktion von Entzündungen und Tumoren des Bauchfells führen können. Daher sollten Nanofasern hinsichtlich ihrer Biopersistenz und möglicher krebserzeugender Wirkungen geprüft werden – insbesondere, wenn bei ihrer Herstellung oder Anwendung eine Exposition möglich ist.

Vieles deutet darauf hin, dass bei Nanopartikeln eher die Anzahl und die Oberfläche als die Partikelmasse für die Wirkung entscheidend sind und dass bei Nanofasern die Biopersistenz Anlass zur Besorgnis gibt.

Für die Bewertung ökotoxikologischer Risiken sind die Gehalte an Nanomaterialien in Gewässern und Böden mit den entsprechenden ökotoxikologischen Wirkungsschwellen zu vergleichen. Untersuchungen zu den Risiken für die Umwelt liegen bisher nur von wenigen Nanomaterialien vor. Es fehlen sowohl die Expositionsdaten als auch Verfahren zur routinemäßigen Messung. Klar ist: Sowohl das Verhalten in der Umwelt als auch die Ökotoxizität verschiedener synthetischer Nanomaterialien wird von

einer Vielzahl von physiko-chemischen Eigenschaften wie z. B. der Größe und Form der Partikel, sowie den Oberflächeneigenschaften wie Ladung, Reaktivität und Fläche bestimmt. Damit können die möglichen Wirkungen von Stoffen in nanoskaliger Form nicht einfach aus den Kenntnissen zu Wirkungen des Stoffes in gröberer Form abgeleitet werden. Es dürfte daher notwendig sein, altbekannte und umfassend getestete Stoffe erneut zu prüfen, wenn sie in nanoskaliger Form vorliegen. Die vorhandenen Testsysteme müssten auf ihre Aussagekraft und Anwendbarkeit auf Nanopartikel überprüft werden - ggf. sind spezifische Tests für Nanopartikel zu entwerfen. Die bisher vorliegenden Untersuchungen zeigen, dass auch für die Wirkung von Nanomaterialien auf Organismen in der Umwelt die Teilchengröße eine wichtige Rolle spielt.

Zwar existieren schon vereinzelte Untersuchungsergebnisse über schädliche Wirkungen von Nanopartikeln in Zelltests sowie an Mensch, Tier und Pflanze, aber das systematische Wissen um das Verhalten von Nanomaterialien in der Umwelt ist ungenügend und die daraus resultierende Debatte um mögliche Risiken noch nicht fachlich fundiert. Wichtige Aspekte bei der Beurteilung sind Wirkungsschwellen definierter Materialien bei akuter und chronischer Einwirkung, mögliche Quellen und Pfade der Exposition des Menschen, die Expositionshöhe, die Effektivität von Kontrollmaßnahmen, Trends im Gebrauch von Nanomaterialien und der Wechsel zum industriellen Herstellungsmaßstab.

Für die Zukunft werden von der Nanotechnologie zahlreiche innovative Entwicklungen in verschiedenen Anwendungsfeldern erwartet. Dazu zählen auch Umweltentlastungspotenziale und Verminderung gesundheitlicher Belastungen. Um die Chancen der Nanotechnologie zukunfts-fähig nutzen zu können, ist eine frühzeitige Identifizierung und Minimierung möglicher Risiken für Umwelt und Gesundheit unerlässlich.

2 Einleitung

Der Begriff Nanomaterialien (bzw. Nanopartikel) umfasst ultrafeine Teilchen im Größenbereich zwischen 1 und 100 nm (griechisch: nanos = Zwerg, zwergenhaft). Dieser Größenbereich liegt jeweils eine Größenordnung über dem der Atome (ca. 0,1 nm) bzw. unter dem der Bakterien (ca. 1 µm) [ROYAL COMMISSION, 2008a].

Nanoskalige Teilchen in verschiedensten geometrischen Formen kommen natürlicherweise in der Umwelt vor (Beispiele: bei Vulkanausbrüchen oder in Böden und Sedimenten). Nanopartikel können auch bei der Verbrennung, insbesondere von Kraftstoffen in Dieselmotoren entstehen. Im vorliegenden Bericht sollen jedoch in erster Linie synthetische Nanomaterialien – insbesondere Nanopartikel und Nanofasern behandelt werden, die gezielt

hergestellt und eingesetzt werden, z.B. als Zusatzstoffe in Druckertonern, Lacken, Klebern, Medikamenten, Kosmetika, Lebensmitteln [BMU, 2005]. Auch im Bereich des Umweltschutzes (Beispiel: Autoabgaskatalysatoren) finden Nanomaterialien zunehmend Anwendung.

Die Bezeichnungen und Definitionen verschiedener Nanoobjekte werden noch sehr variabel gebraucht. Angesichts der Vielzahl neu synthetisierter Nanomaterialien und unterschiedlicher Bezeichnungen gibt es jedoch Bemühungen zur Normung bzw. Begriffsvereinheitlichung. Wesentliche nanotechnologische Begriffe und ihre hierarchische Zuordnung sind in Abb. 1 dargestellt (siehe auch die Definition von Partikelgrößen in [LUBW, 2009]).

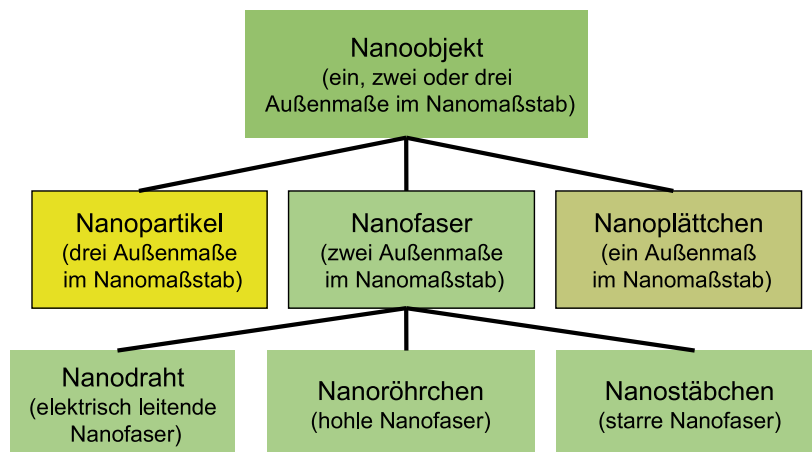


Abb. 1: Nanotechnologische Begriffe und ihre hierarchische Zuordnung (nach ISO/TS 27687, 2008)

Der geringen Partikelgröße entspricht eine große spezifische Oberfläche der Teilchen. Dadurch erhöhen sich ganz allgemein die chemische Reaktivität und die Effizienz von möglichen katalytischen Eigenschaften (ein Beispiel aus dem Umweltbereich ist Nano-Eisen, das zur Reduktion von Verunreinigungen des Grundwassers mit Chlorkohlenwasserstoffen eingesetzt wird [MÜLLER ET AL., 2006]). Stoffeigenschaften wie Festigkeit, elektrische Leitfähigkeit, Magnetismus oder Lichtabsorption können unterhalb

bestimmter Teilchengrößen un stetige Änderungen erfahren [SALOMON, 2009].

Die neuen Eigenschaften (Beispiel in Abb. 2) nanoskaliger Materialien resultieren aus dem Verhältnis von Oberflächenatomen zu Volumenatomen eines Teilchens und dem quantenmechanischen Verhalten. Man spricht in diesem Zusammenhang auch von größeninduzierter Funktionalität [MÜLLER ET AL., 2008]. Hinzu kommt die Fähigkeit von

Nanopartikeln, sich unter bestimmten Umgebungsvoraussetzungen zu neuen Strukturen zusammenzufügen. Aus dieser Selbstorganisation nanoskaliger Materialien ergeben sich neuartige Herstellungsmöglichkeiten. Diese sucht man sich im Rahmen der derzeit stark expandierenden Nanotechnologie zunutze zu machen (siehe Zusammenstellung in Kapitel 3). In naher Zukunft muss sehr wahrscheinlich mit einer erheblichen Steigerung der Produktion von Nanomaterialien und damit verbunden auch ihrer möglichen Freisetzung in Luft, Wasser und Boden gerechnet werden [KRUG, 2005].



Abb. 2: Beispiel für Veränderung von Eigenschaften (hier Farbe) bei Verringerung der Korngröße. Blattgold und Goldpurpur. Mit Gold dekorierte Venezianische Trinkgläser: außen Blattgold, innen im Glas Goldpurpur (kolloidales Gold mit 12 - 18 nm Partikel-Durchmesser).

Mit den physikalischen/chemischen Eigenschaften kann auch die biologische Aktivität von Stoffen verändert werden [OBERDÖRSTER ET AL., 2005]. Diese neuen biologischen Aktivitäten machen neue nanotechnologische Ent-

wicklungen in der Medizin sowie in der Nahrungsmittel- und Kosmetikindustrie möglich. Gleichzeitig können diese veränderten biologischen Aktivitäten aber auch Risiken für die menschliche Gesundheit und für die Umwelt bedeuten.

Aus der größeninduzierten Funktionalität von Stoffen, insbesondere den Veränderungen in der biologischen Aktivität, resultieren neue Fragestellungen, auch im analytischen und experimentellen Bereich. Daraus hat sich als neues Arbeitsgebiet die Nanotoxikologie entwickelt, deren Ziel es ist, die Sicherheit synthetischer nanoskaliger Strukturen, Materialien und Vorrichtungen zu beurteilen [OBERDÖRSTER ET AL., 2005].

Der Wissensstand zu toxikologischen und ökotoxikologischen Risiken von synthetischen Nanomaterialien soll in dieser Broschüre für die interessierte Öffentlichkeit dargestellt werden (ein ausführlicher Fachbericht zur Nanotoxikologie erscheint demnächst)¹. Bei der Humantoxikologie werden die mögliche Exposition des Menschen, die Aufnahmepfade und die Verteilung im Körper sowie die Art der Wirkungen betrachtet. Für die ökotoxikologische Bewertung von synthetischen Nanomaterialien sind entsprechend Kenntnisse über den gewollten oder ungewollten Eintrag in die Umwelt, die Verteilung in den Umweltmedien und die Wirkungen auf die belebte Umwelt zusammengestellt.

In einer Schlussfolgerung werden Erkenntnisse und Wissenslücken für eine Risikobewertung von Nanomaterialien aufgezeigt. Es werden Hinweise auf notwendige weitere Informationen gegeben und Ansätze zu einer prioritären Betrachtung von Nanomaterialien und der Einschätzung ihrer toxikologischen und ökotoxikologischen Risiken genannt.

¹ „Nanotoxikologie – Wirkungen von Nanomaterialien auf Umwelt und Gesundheit“. Internetseite der LUBW unter Fachdokumente

3 Materialien und Anwendungsbereiche in der Nanotechnologie

Die Eigenschaften und Anwendungsbereiche von Nanomaterialien sind ebenso vielfältig wie ihre Geometrie. Die folgende Tabelle 1 gibt einen auszugsweisen Einblick in die Vielfalt von nanoskaligen Materialien, die derzeit im

Gebrauch sind, mit Hinweisen auf einige ihrer Anwendungsbereiche [KRUG, 2005; LUBW, 2009]. In Abbildung 3 werden molekulare Strukturen von einigen charakteristischen Nanoobjekten dargestellt.

Nanomaterialien	Eigenschaften	Anwendungsbereiche
Metalle	- Silber (Ag) antibakterielle Wirkung - Gold (Au) metallisch leitend, katalytisch - Eisen (Fe) Reduktionsmittel, Aggregatbildung	Kosmetik, pharmazeutische Produkte, Kleidung, Stoffbeschichtung Wasseraufbereitung
Metalloxide	- Siliziumoxid (SiO ₂), Titandioxid (TiO ₂), Aluminiumoxid (Al ₂ O ₃), Eisenoxide (Fe ₃ O ₄ , Fe ₂ O ₃) - Zirkoniumdioxid (ZrO ₂), Zinndioxid (ZnO ₂)	Additive in Polymerkompositen, UV-A-Schutz, Solarzellen, Datenspeicher, Pharmazie, Medizin Additive zu kratzresistenten Oberflächen
Metalloide	- Quantenpunkte (quantum dots): 5 nm hohe und 100 nm große pyramidenförmige Halbleiter-Nanokristalle aus einigen tausend Atomen. Quantenpunkte (Abb. 3) bestehen typischerweise aus einem metalloiden Kern (z.B. Cadmiumselenid = CdSe, Cadmiumtelurid = CdTe, Indiumphosphid = InP, Indiumarsenid = InAs, Galliumarsenid = GaAs, Galliumnitrid = GaN oder Zinksulfid = ZnS). Eine Hülle aus Peptiden oder anderen funktionellen Gruppen verleiht ihnen physiologisch compatible Eigenschaften.	Miniaturisierte Lichtquellen zur Markierung und Visualisierung von Vorgängen auf zellulärer und subzellulärer Ebene; Erkennung und Behandlung von Tumoren in der Medizin [SALOMON, 2009]. Grundlage für neue Lasersysteme [BMBF, 2002]. Lichtemittierende Dioden (LED) für Flachbildschirme und ultradichte Datenspeicher. Quantenpunkte können für viele Zwecke „maßgeschneidert“ werden [HARDMAN, 2006]. Weitere Anwendungsgebiete: elektronische Feldemission, Batterien, Brennstoffzellen.
Kohlenstoffmodifikationen	- Industrieruß (carbon black, black smoke) chemisch inert - Fullerene (z.B. C ₆₀ - oder C ₈₄ -Buckminsterfulleren, Abb. 3); Wirkung als Antioxidantien, Radikalfänger [SALOMON, 2009]. - Kohlenstoffnanoröhrchen [single-walled (SW), multi-walled carbon nanotubes (MWCNT), Abb. 3] Durchmesser ein bis mehrere Nanometer, mechanische Festigkeit, Leitfähigkeit - Kohlenstoffnanodrähte (verschiedene Konformationen) hohe Leitfähigkeit	In Autoreifen, Druckern, Kopierern, mechanischen und tribologischen Anwendungen, Trägermaterial für Katalysatoren Kosmetika, Datenspeicherung, Photonik, Pharmazie CNT (carbon nanotubes) können sowohl Halbleiter als auch Leiter sein, gehören zu den Materialien mit der höchsten Wärmeleitfähigkeit überhaupt und sind fester als Stahl [SÖNTGEN, 2005]. Verstärkendes Element in kompositen Fasern

Tabelle 1: Materialien und Anwendungsbereiche

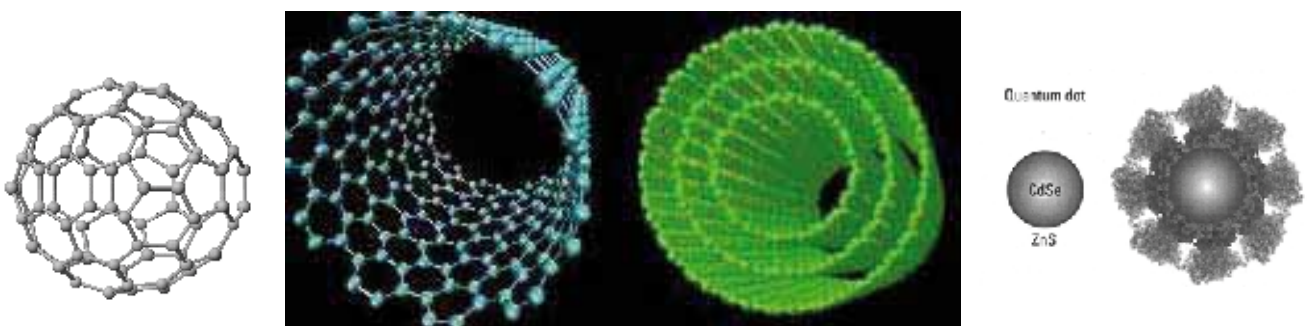


Abb. 3: Nanoobjekte

Links: C₆₀-Fulleren (oder Buckminsterfulleren), Durchmesser ca. 1 nm [ROYAL COMMISSION, 2008a; UNWIN, 2008]

Mitte: Schematische Darstellung von Kohlenstoffnanoröhrchen: links single-walled und rechts multi-walled aus [LUBW 2009]

Rechts: Quantenpunkt bestehend aus einem metalloiden Kern (z.B. 5 nm Durchmesser) und einer organischen Hülle, die den

Quantenpunkt bioverfügbar macht. Weitere funktionelle Gruppen können dem Partikel eine gewünschte biologische Aktivität verleihen [HARDMAN, 2006]

Eine aktuelle Übersicht über Produkte der Nanotechnologie sowie deren Markt- und Anwendungspotenzialen ist in einem Bericht zum Status Quo der Nanotechnologie in Deutschland im „nano.DE-Report 2009“ des Bundesministeriums für Bildung und Forschung zusammengestellt

[BMBF, 2009]. Anwendungsbeispiele für Titandioxid und Nanosilber zeigt Abb. 4. Derzeit wird die weltweite jährliche Produktion von Nano-Titandioxid auf 5000 Tonnen, die von Nano-Silber auf 500 Tonnen geschätzt [SCHERINGER, 2008].



*Titandioxid in Sonnenschutzmitteln
(Quelle: Wirtschaft und Umwelt)*



*Titandioxid in Wandfarben
(Quelle: ZDF)*



*Silberpartikel in Sportsocken
(Quelle: Stuttgarter Zeitung)*

Abb. 4: Beispiele für Anwendungen von Nanomaterialien in Produkten

4 Exposition

Zur Dauer und Höhe der Exposition des Menschen gegenüber Nanomaterialien sind kaum Erkenntnisse vorhanden. Es existieren weder für Ultrafeinstaub noch für synthetische Nanopartikel genormte Messverfahren. Somit fehlen konkrete Daten zur Beurteilung der Exposition. Dennoch ist der gegenwärtig aus der Produktion von Nanomaterialien geleistete Beitrag zur Partikelanzahl in der Außenluft im Verhältnis zu anderen Quellen für Ultrafeinstaub eher gering einzuschätzen. In Abb. 5 sind die möglichen Eintragungspfade aus der Produktion von Nanomaterialien in die Umwelt und die Expositionspfade für den Menschen dargestellt.

Die Exposition gegenüber Nanopartikeln über die Luft betrifft alle Organismen in der Umwelt. Bei der Herstellung und Verwendung von synthetischen Nanopartikeln oder -fasern können diese in die Luft freigesetzt und direkt inhaliert werden. Dies ist der vorherrschende Expositionspfad am Arbeitsplatz. Die inhalative Exposition ist somit für ein mögliches Risiko des Menschen von vorrangiger Bedeutung. Daten, die eine Einschätzung dieser Exposition erlauben, liegen weder für ultrafeine Staubpartikel noch für synthetische Nanomaterialien vor.

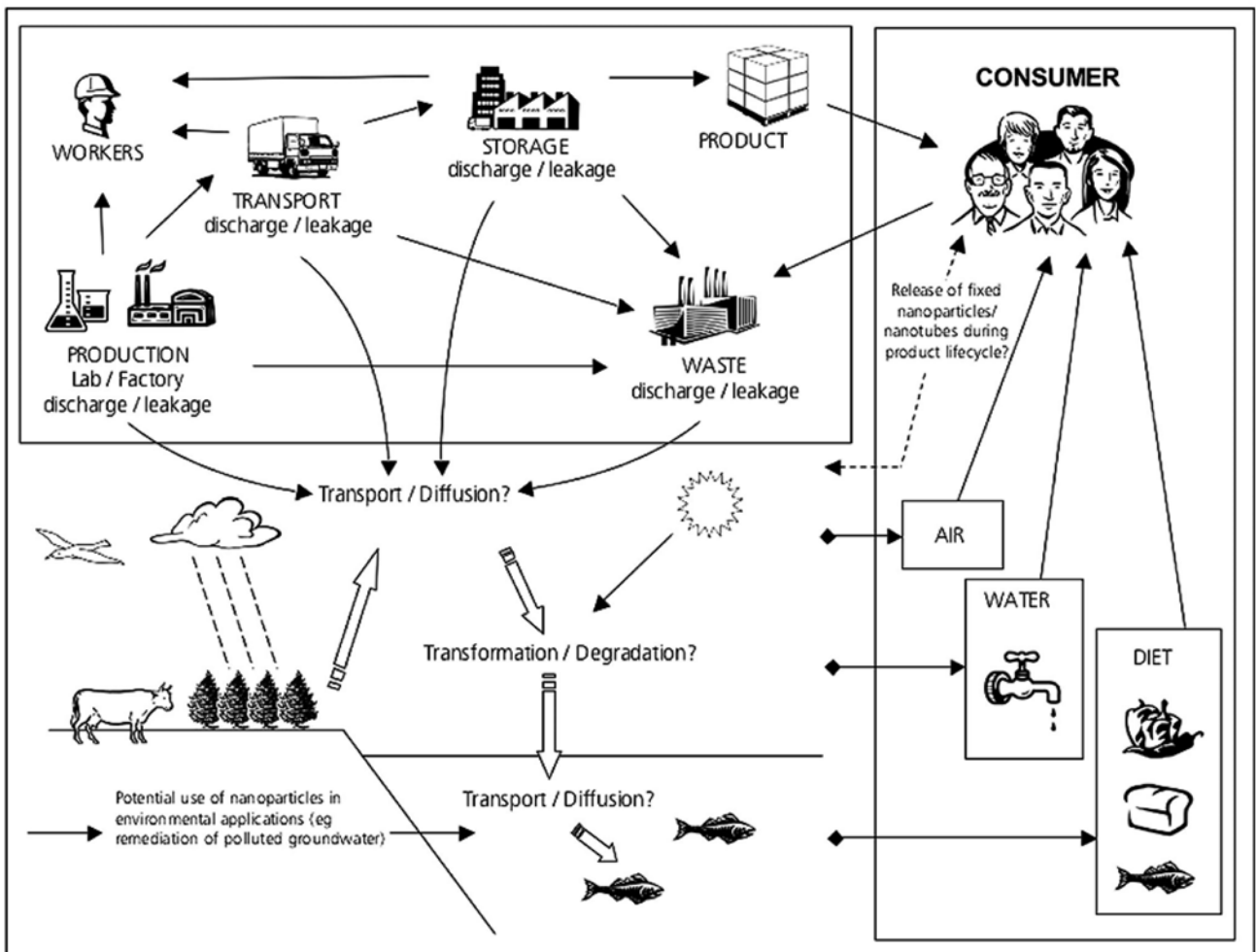


Abb. 5: Eintragungspfade in die Umwelt und Expositionspfade für den Menschen [ROYAL SOCIETY, 2003]

Auch die Freisetzung synthetischer Nanoobjekte aus nanotechnologischen Produkten ist so gut wie nicht untersucht. Zu erwarten ist jedoch zukünftig ein erhöhter Eintrag in einzelne Umweltkompartimente wie Luft und Gewässer. Ebenso sind das Verhalten und die Veränderungen ultrafeiner Nanoobjekte in der Atmosphäre und in anderen Umweltmedien („atmosphärisches bzw. aquatisches Schicksal“) unklar. Vielfältige Faktoren haben zur Folge, dass sich die Abschätzung von Konzentrationen in den Umweltmedien (Abb. 5) sehr komplex gestalten kann. Dazu gehören [KRUG, 2005]:

- die Art der Partikel (oxidische oder Kohlenstoffpartikel)
- eine eventuelle Oberflächenbeschichtung, die das Agglomerationsverhalten beeinflusst,
- die Veränderung der Oberflächeneigenschaften durch Reaktion mit organischen Verbindungen,
- die Adsorption an größere Sedimentpartikel mit oder ohne anschließender Deposition,
- die Agglomeration ultrafeiner Partikel untereinander,
- die Desorption von größeren Agglomeraten,
- die Bioakkumulation und
- der Abbau oder Zerfall der ultrafeinen Teilchen in der Umwelt.

Der Mangel an verlässlichen Daten über die Konzentrationen ultrafeiner Objekte in Umweltmedien ist im Wesentlichen dem Fehlen standardisierter Messverfahren zuzuschreiben. Auch die Ergebnisse vorhandener Partikelzählverfahren [LUBW, 2009] sind nur mit Einschränkungen vergleichbar. Komplizierend kommt hinzu, dass die Messmethoden selbst das Größenspektrum des Messgutes verändern können.

Nicht nur die Erfassung von ultrafeinen Teilchen in der Luft am Arbeitsplatz und in der Umwelt stellt ein Problem dar, sondern ebenso die Exposition in toxikologischen Wirkungsuntersuchungen. Es gibt verschiedene Forschungsansätze, eine realitätsnahe Exposition gegenüber luftgetragenen Partikeln zu simulieren. Hier soll beispielhaft ein im Land Baden-Württemberg angesiedeltes – und durch das Umweltforschungsprogramm des Landes (BWPLUS)

gefördertes – Forschungsprojekt herausgegriffen werden: Um eine inhalative Exposition des Menschen durch Verbrennungsabgase oder andere Partikelemissionen in Toxizitätstests realistisch nachzustellen wurde im Karlsruhe Institute of Technology (KIT - vormals Forschungszentrum Karlsruhe) eine Expositionsapparatur entwickelt, in der Zellkulturen einer partikelbeladenen Testatmosphäre ausgesetzt werden [KRUG ET AL., 2007; PAUR ET AL., 2008]. Die Testatmosphäre wird temperiert und angefeuchtet wie in der Lunge - die Größenverteilung der Partikel im Testaerosol wird gemessen. Als Maß für die Toxizität werden in den Zellkulturen Parameter wie oxidativer Stress, Entzündungsmediatoren und Zelltod bestimmt.

Da auch über die Nahrung Nanopartikel aufgenommen werden können, gibt die sog. Nanofood-Studie des BUND zu bedenken, dass weltweit bisher keinerlei verbindliche Sicherheitsstandards und -tests für Nanoprodukte existieren, auch nicht für deren Einsatz im Lebensmittelbereich [BUND, 2008]. Diese Tatsache wird ebenso von einer Studie des Schweizer Zentrums für Technikfolgen-Abschätzung (TA-Swiss) moniert [MÖLLER ET AL., 2009]. Obwohl nach Angaben der Lebensmittelbranche derzeit in Deutschland der Einsatz von nanostrukturierten Zusatzstoffen keine Bedeutung hat, sind sich die meisten Kenner der Materie darin einig, dass nanoskalige Produkte in Zukunft eine wichtige Rolle als Lebensmittel-Zusatzstoffe und in Verpackungen spielen könnten [KNEBEL, WIDMER, 2009]. Nanotechnologische Zusatzstoffe können die Haltbarkeit, die Textur, den Geschmack, die Nährstoffzusammensetzung oder die Empfindlichkeit der Lebensmittel gegenüber Keimbelastungen beeinflussen oder als Indikator für die Qualität bzw. den Verderb von Lebensmitteln dienen. Als Bestandteil von Lebensmittel-Verpackungen können nanoskalige Produkte die Haltbarkeit erhöhen oder die Qualität der verpackten Produkte verbessern. In der Schweiz dürfen nur getestete Lebensmittelzusätze eingesetzt werden, die entsprechend auf einer Positivliste aufgeführt und mit einer E-Nummer versehen sind, so z.B. Siliziumdioxid (E 551) und Silber (E 174). Die Partikelgröße ist jedoch bisher kein relevantes Unterscheidungskriterium, so dass die in makroskaliger Form getesteten und zugelassenen Zusatzstoffe automatisch auch in nanoskaligen Formen

erlaubt sind. Diese Problematik besteht bisher auch in der Chemikaliengesetzgebung (REACH-Verordnung) [KNEBEL, WIDMER, 2009; LUBW, 2009].

In einem aktuellen Report hat das nationale Institut für Gesundheit und Umwelt der Niederlande den Sachstand zur Exposition gegenüber Nanomaterialien in Verbraucherprodukten zusammengestellt [RIVM, 2009]. Darin wird deutlich auf die derzeit unmögliche quantitative Expositionsabschätzung auch durch Verbraucherprodukte hingewiesen, bedingt durch das völlige Fehlen von Messverfahren und damit Messdaten. Die derzeit einzige Möglichkeit die Bedeutung einer Exposition gegenüber unterschiedlichen Nanomaterialien zu gewichten, besteht in der Analyse der Marktverbreitung der jeweiligen Nanoprodukte. Danach sollten Sonnenschutzmittel, Klebstoffe sowie Pflege- und Reinigungsprodukte vorrangig in zukünftigen Expositionsstudien betrachtet werden.

Im Hinblick auf die Anwendung nanotechnologischer Produkte auf der Haut ist der Gesetzgeber bereits aktiv geworden. Am 24. März 2009 hat das Europäische Parlament eine neue Kosmetikverordnung verabschiedet [EU, 2009]. Darin werden erstmals Regelungen des Einsatzes von Nanomaterialien eingeführt. Vorgeschrieben wird nicht nur die Kennzeichnung von Nanobestandteilen auf dem Etikett,

sondern auch ein Verfahren zur Bewertung der Risiken schon vor der Zulassung. Hersteller müssen künftig die Brüsseler EU-Behörde darüber informieren, dass sie ein Produkt mit Nanopartikeln auf den Markt bringen wollen.

FAZIT

Die Exposition gegenüber Nanomaterialien kann über Umweltmedien (Luft, Wasser, Boden) aber auch über Produkte und Lebensmittel erfolgen. Bei der Herstellung und Verwendung von synthetischen Nanomaterialien können diese in die Luft freigesetzt und direkt inhaliert werden. Dies ist am Arbeitsplatz und möglicherweise auch in der Umwelt der vorrangige Expositionspfad. Da bislang standardisierte Messverfahren - nicht nur für die Konzentrationsbestimmung in der Luft - fehlen, gibt es derzeit keine verlässlichen Daten über die Konzentration von Nanoobjekten in Umweltmedien. Die Exposition gegenüber luftgetragenen Partikeln in experimentellen toxikologischen Wirkungsuntersuchungen stellt ebenfalls ein Problem dar.

Für den Einsatz von Nanoprodukten im Lebensmittelbereich gibt es weltweit bisher keinerlei verbindliche Sicherheitsstandards. Neu eingeführt wurden dagegen in der EU Regelungen für die Kennzeichnung und Risikobewertung von Nanomaterialien in Kosmetika.

5 Der Weg durch den Körper

Als mögliche Eintrittspfade von Nanopartikeln in den Körper kommen der Atemtrakt, der Verdauungstrakt und die Haut in Betracht. Aufnahme in den Körper bedeutet den Durchtritt durch eine Zellmembran oder Zellschicht, die reine Darmpassage und Ausscheidung mit dem Stuhl zählt noch nicht als Aufnahme. Nach der Aufnahme werden Nanopartikel über Blut und Lymphe auf die einzelnen Organsysteme verteilt. Dies ist in Abb. 6 schematisch dar-

gestellt. Es gibt zumindest Hinweise, dass diese Pfade auch alle von Nanopartikeln beschriftet werden können.

Die möglichen Eintrittsporten (Lunge, Magen-Darm-Trakt, Haut) werden nachfolgend betrachtet. Es wird erörtert, unter welchen Bedingungen nanoskalige Partikel diese Barrieren überwinden können.

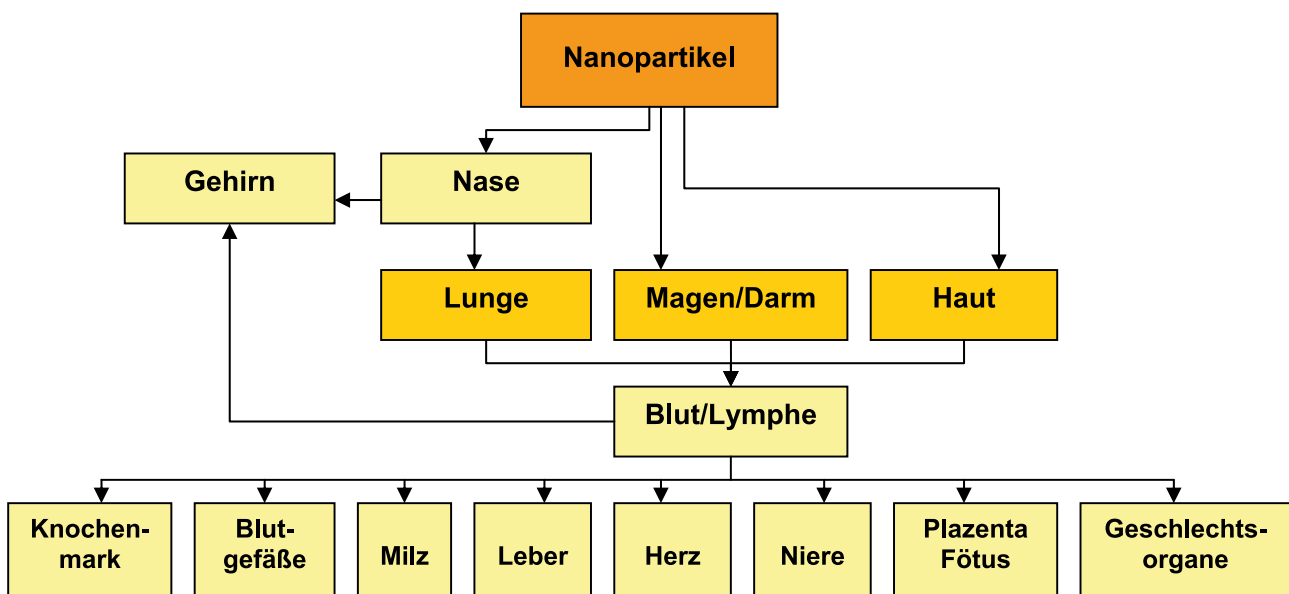


Abb. 6: Wege von Nanopartikeln in den Körper
Dunkelgelb: Eintrittsporten, hellgelb: Zielgewebe (verändert nach [MEILI ET AL., 2007])

5.1 AUFNAHME ÜBER DEN ATEMTRAKT

Die Lunge gilt als das für die Aufnahme von Nanopartikeln kritischste Organ. Sie bietet eine enorme Expositionsfläche von ca. 140 m². Über die Alveolarmembran, die in der Gasaustauschregion nur einige hundert Nanometer dünn ist, können inhalede Nanopartikel ins Blut gelangen. Einzelne Nanopartikel sind in der Lage, Lipid-Doppelmembranen zu durchdringen und so in Zellorganellen wie die Mitochondrien oder in den Zellkern einzudringen.

Die Deposition von luftgetragenen Nanopartikeln ist im Wesentlichen diffusionsgesteuert. Trägheit und Gravi-

tation liefern erst bei größeren Partikeln einen Beitrag und elektrostatische Kräfte spielen nur bei der Abscheidung geladener Partikel eine Rolle. Aus Modellrechnungen lässt sich ableiten, dass Nanopartikel unterschiedlicher Größe sich in verschiedenen Abschnitten des menschlichen Atemtraktes abscheiden. So werden z.B. 1 nm große Partikel zu 90 % im Bereich des Nasen-Rachenraumes, zu 10 % in der Luftröhre und den Bronchien und fast überhaupt nicht in den Lungenbläschen abgeschieden (Abb. 7).

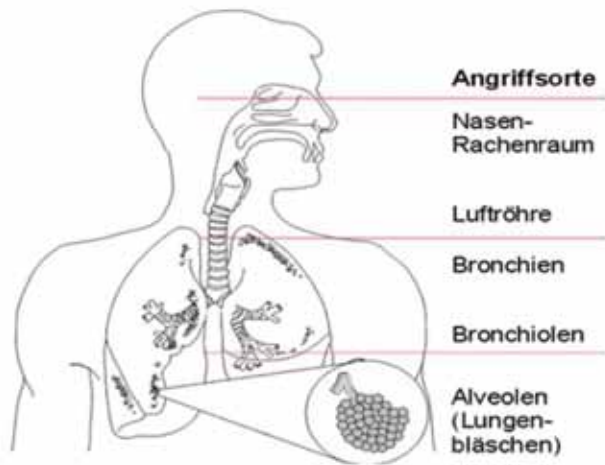


Abb. 7: Der Atemtrakt des Menschen (verändert nach [MEILI ET AL., 2007])

Dagegen finden sich Partikel der Größe 5 nm zu jeweils etwa 30 % in allen drei Bereichen. 20 nm große Partikel scheiden sich bevorzugt (zu ca. 50 %) im Alveolarbereich ab und zu 15 % im Abschnitt von der Nase bis zum Kehlkopf bzw. zu 20 % im Bereich der Bronchien und der Luftröhre [OBERDÖRSTER ET AL., 2005]. Zusammenfassend lässt sich sagen, dass Nanopartikel effektiv (bis zu 70 %) in der Lunge deponiert werden. Nur ein geringer Teil wird von Fresszellen aufgenommen und kann so ausgeschieden werden [STÖGER ET AL., 2006]. Diese Elimination über Makrophagen steht dagegen für gröbere Partikel im Größenbereich zwischen 300 nm und 5 µm im Vordergrund [PETERS ET AL., 1998].

Nanopartikel durchdringen die Epithelschicht des Atemtraktes schnell, erreichen den Interstitialraum (siehe Glossar) und können dann sogar entweder direkt oder auf dem Umweg über die Lymphe in den Blutkreislauf vordringen. Sie können so ins Blut und in andere Organe gelangen und z.B. auf das Herz einwirken [SALOMON, 2006]. Eine Reihe von Studien bestätigt den Transport ultrafeiner Teilchen durch das Lungenepithel und macht deutlich, dass sowohl die Größe als auch die Oberflächenchemie der Partikel (z.B. Lecithinbeschichtung [OBERDÖRSTER ET AL., 2005]) ihren Durchtritt durch die Schichten der Epithel- und Endothelzellen bestimmen.

Ein weiterer Transportweg für eingeatmete nanoskalige Partikel verläuft über die direkte Aufnahme in die Endigungen von Hirnnerven in der Nase unter Umgehung des Blutkreislaufes (Abb. 6). Es folgt ein Transport über die

Nervenbahnen bis ins zentrale Nervensystem. Aus der Virologie ist bekannt, dass Herpes-, Polio- und Meningitis-Viren durch Sinnesnerven des Nasen-Rachenraumes wandern können. Auch für größere Moleküle wie Proteine, Lipide und Zellorganellen ist der Transport entlang der Nervenbahnen ein bekanntes Phänomen. Insbesondere die Schwebstaubpartikel der Größenordnung 10 nm bestehen in hohem Maße aus organischen Verbindungen, die in ihren chemischen Eigenschaften den Biomolekülen ähneln, so dass ein Transportmechanismus ähnlich dem der Zellbestandteile nahe liegt. Aber auch für einige synthetische Nanomaterialien – z.B. für silberbeschichtete Goldpartikel und Manganoxidpartikel [ELDER ET AL., 2006] – konnte experimentell ein neuronaler Transport nachgewiesen werden.

5.2 AUFNAHME ÜBER DEN MAGEN-DARM-TRAKT

Unterschiede in der Aufnahme und der anschließenden Verteilung der Partikel im Körper ergeben sich wahrscheinlich sowohl aus der Partikelgröße als auch aus den unterschiedlichen chemischen Eigenschaften ihrer Oberfläche. So fanden Jani et al. [JANI ET AL., 1990] eine mit zunehmender Teilchengröße abnehmende Aufnahme von Polystyrol über den Darm (Tabelle 2) und eine anschließende Verteilung über die Lymphe und den Blutkreislauf:

Teilchengröße	Aufnahmerate
50 nm	6,6 %
100 nm	5,8 %
1000 nm	0,8 %
3000 nm	0,0 %

Tabelle 2: Aufnahme von Polystyrol-Partikeln in die Darmschleimhaut von Ratten [JANI ET AL., 1990]

Mit der Nahrung zugeführtes Titandioxid lässt sich bei Mensch und Tier nach einiger Zeit in Blut, Leber und Milz nachweisen. Jedoch sind diese Ergebnisse nicht ohne Weiteres zu verallgemeinern. Es konnte gezeigt werden, dass die Aufnahme über den Verdauungstrakt der Ratte bei 100 nm-Partikeln 15 – 250 mal höher ist als bei größeren Partikeln [MÜLLER ET AL., 2008; DESAI ET AL., 1996]. Ferner war die Effizienz der Partikelaufnahme gewebeabhängig, wobei die Aufnahme in das Lymphsystem des Darms 2 – 200 mal höher war als im übrigen Gewebe. Die 100 nm-Partikel diffundierten durch alle Schichten des

Submucosa-Gewebes, während größere Partikel vor allem im Epithel gefunden wurden.

Nur wenige Studien haben die Verteilung und Ausscheidung von nanoskaligen Materialien über den Magen-Darm-Trakt untersucht. Die meisten kommen zu dem Ergebnis, dass Nanopartikel im Wesentlichen ohne langen Aufenthalt über den Stuhl aus dem Körper ausgeschieden werden. Prinzipiell können nanoskalige Teilchen mit Nahrungsmitteln, Wasser oder Medikamenten oder aus verschlucktem Schleim aufgenommen werden. Es wird geschätzt, dass eine Person täglich etwa 10^{13} Nano- und Mikropartikel über den Mund aufnimmt [LOMER ET AL., 2002], wobei es sich größtenteils um Nahrungsbestandteile handelt. Die schnelle Ausscheidung über den Stuhl wurde z.B. auch für synthetische Nanomaterialien gezeigt. So fand sich nach oraler Gabe von radioaktiv markiertem C_{60} -Fulleren an Ratten, dieses nach 48 Stunden zu 98 % im Kot wieder, während nur 2 % über den Urin eliminiert wurden [OBERDÖRSTER ET AL., 2005].

5.3 AUFNAHME ÜBER DIE HAUT

Die beiden Aufnahmewege am Arbeitsplatz und für Konsumenten sind aller Wahrscheinlichkeit nach die Inhalation und der Hautkontakt [SALOMON, 2005]. Eine mögliche Aufnahme von Nanopartikeln über die Haut muss betrachtet werden, da Kosmetika, Shampoos, Sonnencremes etc. zunehmend synthetische Nanopartikel enthalten. Zudem können sich auch am Arbeitsplatz luftgetragene Nanopartikel auf der Haut ablagern [MEILI ET AL., 2007]. Der Hautkontakt als Aufnahmepfad erhält jedoch nur dann eine wesentliche Bedeutung, wenn die Haut, die normalerweise eine gute Barriere darstellt, durchdrungen wird. Die Oberhaut bildet mit der Hornhaut, der verhornenden Schicht und der Schicht der lebenden Epithelzellen eine vier Zell-Lagen starke Schutzschicht für die darunter liegende gefäßreiche Lederhaut, die mit Nervenendigungen fünf verschiedener Typen von Sinneszellen durchsetzt ist. Auch bietet die Haut mit ca. 2 m^2 im Vergleich zur Lunge (ca. 140 m^2) oder zum Verdauungssystem eine relativ kleine Expositionsfläche [MEILI ET AL., 2007].

Bei „in-vitro-Penetrationsuntersuchungen“ kosmetischer Mittel, welche nanopartikuläres ZnO oder TiO_2 enthielten, konnte festgestellt werden, dass diese die Haut nicht durchdringen. Der größte Anteil der Partikel wurde noch in der Oberhaut gefunden. Daneben wurden kleinere Anteile in der Lederhaut festgestellt, welche sehr wahrscheinlich durch Haarfollikel dorthin gelangten. In der Studie wurden keine unterschiedlichen Beschichtungen der Partikel oder unterschiedliche Trägerflüssigkeiten (auf Wasser, Öl oder Fett basierend) berücksichtigt. So kommt die Kommission für kosmetische Mittel am Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) zu dem Ergebnis: „Verschiedene Untersuchungen zur Hautpenetration konnten zeigen, dass weder Titan oder ultrafeine TiO_2 -Partikel, noch Zink oder ultrafeine ZnO -Partikel in Sonnenschutzmitteln die Hornschicht der Haut zu durchdringen vermögen.“ Nanopartikel sind zu groß für einen passiven Transport durch die Haut und damit wird eine dermale Absorption unwahrscheinlich - ultrafeine Partikel bzw. synthetisch hergestellte Nanopartikel verbleiben in den oberen Schichten der Haut [GAMER ET AL., 2006; SCHULZ, 2006].

Durch Hautverletzungen (z.B. bei Barfußläufern) können allerdings größere Partikel ($0,5 - 7 \mu\text{m}$) diese Barriere überwinden und bis in nahe gelegene Lymphknoten vordringen [OBERDÖRSTER ET AL., 2005].

Tinkle et al. zeigten, dass auch die unverletzte Epidermis an Gelenken durch Beugung so durchlässig wird, dass fluoreszierende Partikel bis zu einer Größe von $1 \mu\text{m}$ zur Lederhaut vordringen können. Als wahrscheinliche Vehikel für den anschließenden Transport in Lymphknoten werden z.B. Hautmakrophagen diskutiert. Möglich ist auch ein neuronaler Transport in sensorischen Nerven der Haut, wie er z.B. für Herpes-Viren gut belegt ist. So wurden mit intramuskulär injiziertem nanoskaligem Ferritin bzw. eisenhaltigem Dextran die Aufnahme in den Zellkörper von Nervenzellen und der Transport über Nervenbahnen demonstriert [TINKLE ET AL., 2003].

Eine neuere Studie mit Schweinen [RYMAN-RASMUSSEN ET AL., 2006] ergab, dass Quantenpunkte ($\varnothing 4,5 \text{ nm} - 12 \text{ nm}$) bis in die Lederhaut vordringen kön-

nen. Die Lederhaut ist reich an Blut und Lymphgefäßen, an Makrophagen und sensorischen Nervenendigungen. Damit ist ein Transport von Nanopartikeln in die lymphatischen Organe möglich. So wurden intradermal (in die Haut von Schweinen) injizierte Quantenpunkte in lokalen Lymphknoten gefunden [KIM ET AL., 2004]. Es ist sehr wahrscheinlich, dass die Partikel durch Transport mit Hautmakrophagen oder spezifischen Abwehrzellen der Haut dorthin gelangt sind [OHL ET AL., 2004; SATO ET AL., 1998].

5.4 ÜBERWINDUNG DER BLUT-HIRN-SCHRANKE

Ein Sonderfall der Verteilung im Körper ist die Fähigkeit von Stoffen oder Partikeln die Barriere der Blut-Hirn-Schranke zu passieren. Im Tierversuch (Ratte) überwinden intravenös verabreichte Medikamente, die an beschichtete Nanopartikel gekoppelt sind, die Blut-Hirn-Schranke. Zum Mechanismus dieser Durchdringung gibt es mehrere Theorien, die aber noch nicht eindeutig geklärt sind [KREUTER, GELPERINA, 2008]. Die gezielte Einschleusung von Medikamenten durch die Blut-Hirn-Schranke mittels Nanopartikel wirft aber auch wieder Fragen nach der Persistenz und dem Effekt solcher Partikel im Gehirn nach Verabreichung von Medikamenten auf.

FAZIT

Mit einer Depositionsrate von bis zu 70 % ist die Lunge das kritischste Organ im Hinblick auf die Aufnahme von Nanopartikeln. Diese werden kaum von Fresszellen aufgenommen und auf diesem Wege ausgeschieden, sondern durchdringen schnell die Epithelschicht und können über den Blutkreislauf im ganzen Körper verteilt werden und

damit auch in anderen Organen wirken. Der Übertritt in den Blutkreislauf ist abhängig von der Größe und den Oberflächeneigenschaften der Partikel.

Es liegen nur wenige Untersuchungen über die Aufnahme über den Magen-Darm-Trakt vor. Diese besagen, dass Größe und chemische Beschaffenheit der Partikel für die Aufnahme maßgeblich sind. Auch die Verteilung im Gewebe wird von den Partikel- und von den Gewebeeigenschaften bestimmt.

Über Ausscheidungswege nach oraler Aufnahme ist nur wenig bekannt. Insbesondere erforderlich wären Untersuchungen über Aufnahme, Verteilung und Elimination von Nanomaterialien die in Lebensmitteln enthalten sein können.

Trotz mancherlei Anhaltspunkten belegt derzeit keine Studie, dass Nanopartikel beim Menschen durch die intakte Haut ins Blut gelangen können. Im Gegenteil, die Arbeiten zeigen einvernehmlich, dass die Haut eine gute Barriere darstellt. Auf vorgeschädigter Haut könnte dies anders sein. Die Wirkung von Nanoobjekten sollte daher aus Vorsorgegründen auf vorgeschädigter Haut untersucht werden [BORM ET AL., 2006].

Auch die Überwindung der Blut-Hirn-Schranke durch Nanopartikel wurde schon beschrieben und soll in Zukunft sogar bei der Bekämpfung von Hirntumoren zur Einschleusung von Medikamenten in das Gehirn therapeutisch genutzt werden. Außerdem werden einzelne Nanopartikel ebenso wie Viren unter Umgehung der Lunge und des Blutkreislaufs über Riechnerven direkt von der Nase ins Gehirn transportiert.

6 Wirkungen

Als Ausgangspunkt für die Betrachtungen der Wirkungen von synthetischen Nanopartikeln können die Erkenntnisse aus den Studien zur Auswirkung ultrafeiner Stäube auf den Atemtrakt dienen [KRUG, 2005; OBERDÖRSTER ET AL., 2005]. So kommen zahlreiche epidemiologische Studien übereinstimmend zu dem Ergebnis einer erhöhten Herz-Kreislauf-bedingten Erkrankungs- und Todesfallrate im Zusammenhang mit kurzzeitigen Erhöhungen der Partikelkonzentration in der Luft [BRÜSKE-HOHLFELD ET AL., 2005; DELFINO ET AL., 2005]. Metaanalysen dieser Studien bestätigen mit hoher Wahrscheinlichkeit, dass es sich dabei in der Tat um einen ursächlichen Zusammenhang handelt, der nicht durch Störvariable erklärbar ist. Für die Partikelfraktion $PM_{2,5}$ ist dieser Effekt deutlicher als für PM_{10} . Des Weiteren sind diese Effekte (Häufigkeit von Erkrankungen der Atemwege und des Herz-Kreislauf-Systems) stärker mit der Anzahl an ultrafeinen Partikeln als mit der Massenkonzentration an PM_{10} assoziiert [PETERS ET AL., 1998].

Epidemiologische Studien lassen eine höhere Korrelation von Herz-Kreislauf-Erkrankungen mit Ultrafeinstaub ableiten als mit der gröberen PM_{10} -Fraktion [PETERS ET AL., 1998]. Diese Korrelation findet sich auch im Tierversuch mit synthetischen Nanopartikeln in anderen Zielorganen wieder. In der Ratte zeigen ultrafeine TiO_2 -Partikel (20 nm) deutlichere Entzündungsreaktionen als größere Partikel (250 nm) dieses eigentlich als inert geltenden Stoffes (Tab. 3).

TiO_2-Partikel Durchmesser	Entzündungsreaktion
20 nm Ø	+++
250 nm Ø	+

Tabelle 3: Größenspezifische Wirkung von TiO_2 -Partikeln in der Rattenlunge [PETERS ET AL., 1998]

Die bisher vorhandenen Hinweise aus der Feinstaubforschung lassen auf jeden Fall eine Verstärkung der toxischen Wirkung bei kleineren Korngrößen und größerer Partikeloberfläche erwarten. Die Verstärkung der Wirkung zeigt

sich auch bei synthetischen Nanopartikeln unterschiedlichster Materialien, neben Titandioxid auch bei verschiedenen Metallen oder Polystyrol. Die insgesamt größere Oberfläche bei kleineren Partikeln scheint dabei maßgeblich die verstärkten entzündlichen Reaktionen zu bedingen [DUFFIN ET AL., 2002].

In einer Reihe von experimentellen Untersuchungen mit synthetischen Nanopartikeln z.B. mit Metalloxiden wie Eisenoxiden, Zinkoxid und Yttriumoxiden wurden Entzündungsreaktionen in menschlichen Gewebeproben festgestellt [GOYOVA ET AL., 2007]. Während Eisenoxid-Nanopartikel bei in vitro Untersuchungen kaum toxisch waren, riefen Zink- und Yttrium-Partikel in ähnlich niedrigen Konzentrationen Entzündungsreaktionen und in höheren Konzentrationen zytotoxische Effekte hervor. Dies zeigt, dass entzündliche Reaktionen nicht von allen Nanopartikeln hervorgerufen werden und dass es auf die chemische Zusammensetzung ankommt.

Bisher existierten keine Studien, welche die Toxizität von synthetischen Nanopartikeln am lebenden Menschen behandelten. Die erste derartige Veröffentlichung erschien im September 2009 [SONG ET AL., 2009]. Sie beschreibt die Krankheitsverläufe von 7 chinesischen Arbeiterinnen, die über Monate hinweg hohen Konzentrationen von Nanopartikeln (als Zusatz zu einer Polyacrylat-Farbe) ausgesetzt waren. Die Autoren gehen von einer hohen Belastung der Arbeiterinnen durch Nanopartikel aus, da in dem Herstellerbetrieb die Absaugung defekt war, und die Arbeiten in einem Raum ohne Fenster und bei geschlossenen Türen stattfanden. Ein Arbeitsplatzmonitoring liegt allerdings weder für die Höhe der Exposition, noch für die exakte chemische Zusammensetzung der Partikel vor. Zwei der sieben Arbeiterinnen verstarben innerhalb von zwei Jahren nach Expositionsende. Die übrigen fünf litten unter anderem an einer zunehmenden Lungenfibrose mit begleitender Atemnot, die lediglich symptomatisch therapiert werden konnte.

Bei der klinischen Untersuchung fanden sich sowohl im Pleurapunktat, als auch in Lungenzellen 30 Nanometer große Partikel. Die Autoren kamen nach dem Ausschluss anderer (insbesondere infektiöser Krankheitsursachen) zu dem Schluss, dass die Erkrankung von den eingeatmeten Nanopartikeln herrühren müsste. Wegen der unsicheren Bewertung der Situation am Arbeitsplatz ist dieser Schluss jedoch möglicherweise verfrüht, da aufgrund der oben geschilderten Arbeitsbedingungen noch weitere Gefahrstoffe in hohen Konzentrationen in der Luft vorhanden waren, die eventuell auch eine toxische Wirkung entfalten konnten bzw. eine Kombinationswirkung dieser Stoffe mit Nanopartikeln vorlag. Dem Plädoyer der Autoren für effektive Arbeitsschutzmaßnahmen beim Umgang mit synthetischen Nanopartikeln kann jedoch - angesichts der lediglich symptomatischen Therapierbarkeit der vorliegenden Erkrankungen - uneingeschränkt zugestimmt werden.

6.1 WIRKUNGEN VON NANOFASERN

Synthetische Nanoröhrchen (Abb. 3) und ihre möglichen Risiken für die menschliche Gesundheit nehmen wegen ihrer geometrischen Ähnlichkeit zu Asbestfasern eine Sonderrolle unter den Nanomaterialien ein. Mit einer Länge von größer als 5 μm und einem Durchmesser von 0,6 bis 1,8 nm, und damit einem Länge/Durchmesser-Verhältnis von mehr als 100:1 können Nanoröhrchen bezüglich ihrer Maße als „WHO-Fasern“ eingeordnet werden. WHO-Fasern sind definiert als Fasern mit einer Länge von größer als 5 μm , einem Durchmesser kleiner als 3 μm und einem Länge/Durchmesser-Verhältnis von größer als 3:1. Diese Fasern haben krebserzeugende Eigenschaften, sofern sie ausreichend biobeständig sind. Zur Biopersistenz von Nanoröhrchen, d.h. der Verweildauer im Gewebe nach Aufnahme über die Atemwege in den Körper liegen jedoch bisher keine aussagekräftigen Daten vor.

Die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies als Hinweis auf Entzündungsreaktionen sowie zellschädigende Reaktionen konnte für unterschiedliche Nanoröhrchen in verschiedenen Zelltypen *in vitro* nachgewiesen werden [OBERDÖRSTER ET AL., 2005]. Je nach physikalischer Struk-

tur (Festigkeit, Aggregation) wurde eine unterschiedliche Wirksamkeit von Nanoröhrchen auf Zellen festgestellt [BROWN ET AL., 2007]. Kurze, faserförmige bzw. lange, knäuelartig aufgerollte „multi walled carbonanotubes“ (MWCNT) waren nicht oder kaum wirksam im Gegensatz zu langen, starren Nanoröhrchen (Phagozytose-Hemmung). Auch der Eisengehalt von synthetischen Nanoröhrchen scheint die Toxizität zu beeinflussen. Vergleiche von „single walled carbonanotubes“ (SWCNT) mit unterschiedlichem Eisengehalt zeigten, dass die Fähigkeit oxidativen Stress auszulösen, bei eisenreichen Materialien größer war als bei eisenärmeren [IOM, 2008].

In Tierversuchen (subchronische Studien bis 90 Tage) wurden nach direktem Einbringen in die Luftröhre (intra-tracheale Instillation) von Kohlenstoff-Nanoröhrchen (SWCNT und MWCNT) bei Mäusen und Ratten Entzündungsreaktionen in der Lunge, Granulombildung und Lungenfibrosen beobachtet [LAM ET AL., 2004; MULLER ET AL., 2005; SHVEDOVA ET AL., 2005]. Vergleichende Untersuchungen zur Erzeugung entzündlicher Reaktionen und Fibrosen in der Lunge von Ratten mit MWCNT und Carbon-Black-Nanopartikeln (Industrieruß) zeigten, dass MWCNT toxischere Effekte aufwiesen. In einer anderen Untersuchung erwiesen sich SWCNT bezüglich der Fibroseerzeugung wirksamer als Quarz [LAM ET AL., 2004]. Langzeit-Tierversuche zur krebserzeugenden Wirkung von synthetischen Nanoröhrchen liegen bislang nicht vor.

Eingeatmete Asbestfasern können das Rippenfell (Pleura) erreichen und dort Tumoren wie das Mesotheliom hervorrufen. Von Untersuchungen an Asbest-Arbeitsplätzen ist bekannt, dass sich diese Tumoren erst 20 bis 40 Jahre nach Beginn der Exposition ausbilden. Diese Krebsart gilt als nahezu Asbest-spezifisch und wird mit der hohen Biobeständigkeit sowie dem kleinen Durchmesser der Fasern im Verhältnis zur Länge in Verbindung gebracht. Untersuchungen zum Vergleich der akuten Wirkung von verschiedenen Kohlenstoff-Nanoröhrchen und Asbest auf das Mesothel der Bauchhöhle von Ratten zeigten, dass lange Nanoröhrchen – ebenso wie Asbest – Gewebeschädigungen und Entzündungseffekte hervorriefen, kurze dagegen keine Wirkung hatten [POLAND ET AL., 2008; IOM, 2008].

Die Induktion von Mesotheliomen der Bauchhöhle durch Kohlenstoff-Nanoröhrchen konnte auch bei Mäusen bestätigt werden [TAKAGI ET AL., 2008].

Die bislang vorliegenden Untersuchungen zu lungentoxischen oder krebserzeugenden Wirkungen von faserförmigen synthetischen Nanomaterialien (Nanoröhrchen, -stäbchen, -drähte) zeigen, dass solche Materialien nicht einheitlich zu beurteilen sind. Derartige Nanomaterialien sollten daher vor allem hinsichtlich ihrer Biopersistenz und der toxischen bis hin zu möglichen krebserzeugenden Wirkungen geprüft werden, sofern bei ihrer Herstellung oder Anwendung eine Exposition gegeben sein kann.

6.2 WIRKUNGSMECHANISMEN

Zum Mechanismus der beobachteten gesundheitlichen Effekte bei Exposition gegenüber erhöhten Partikelkonzentrationen in der Außenluft liegt eine Reihe von Untersuchungen vor. So wurden dabei im Blutplasma gesunder Erwachsener erhöhte Konzentrationen an Entzündungsmarkern (u.a. Fibrinogen, C-reaktives Protein) sowie eine erhöhte Viskosität festgestellt. Außerdem können in den Alveolen abgelagerte Partikel die Cytokin-Produktion von Makrophagen und Epithelzellen anregen, was zur Neubildung weiterer Entzündungszellen führen kann [BRÜSKE-HOHLFELD ET AL., 2005]. Zur Erklärung des Mechanismus der Wirkung von eingeatmeten und in die Lungenbläschen gelangten Partikeln auf die Herz-Kreislauf-Funktion wurden bisher drei Hypothesen formuliert [NURKIEWICZ ET AL., 2006]:

1. Die erste dieser Erklärungsmöglichkeiten geht von einem Angriff der Partikel über Nervenendigungen in der Lunge auf das zentrale Nervensystem und auf die autonome Steuerung des Herzens aus.
2. Die zweite Hypothese postuliert einen Übertritt von Partikeln aus der Lunge in den Kreislauf, eine systemische Verteilung über Blut und Lymphe und einen direkten Angriff auf periphere Organe.
3. Nach der dritten Theorie verursachen in der Lunge deponierte Partikel dort eine lokale Entzündung, die sich dann systemisch ausbreitet.

Alle diese Effekte konnten in Studien mit Menschen und Tieren bei Feinstaubexposition nachgewiesen werden. In Studien mit Ratten verursachten Partikel Entzündungen, gelangten in das Zwischengewebe und auch ins Blut. Einmal im Blutkreislauf können Nanopartikel mit dem Gefäßendothel interagieren und Auswirkungen auf Gerinnungsfaktoren aus dem Endothel haben.

Eine Reihe von Studien mit verschiedensten in die Lunge applizierten ultrafeinen Partikeln (u.a. Dieselrußpartikel) und auch synthetischen Nanopartikeln (Polystyrol) zeigten, dass der Mechanismus Entzündungsreaktionen auszulösen oder zu verschlimmern der Schlüsselmechanismus der Wirkung von nanoskaligen Partikeln ist [SEATON ET AL., 2009].

Experimentelle Untersuchungen deuten auf oxidativen Stress im gesamten Körper und insbesondere in der Lunge als plausiblen Mechanismus zur Erklärung dieses Zusammenhanges hin. Eingeatmete oder verschluckte Nanopartikel können biologische Barrieren überwinden und z.B. mit dem Blutstrom verschiedene Organe erreichen (Abb. 7). Dort werden sie von Makrophagen oder ähnlichen Abwehrzellen phagozytiert. Diese Zellen schütten daraufhin reaktiven Sauerstoff aus, der das inkorporierte Fremdmaterial zerstört. So konnte für 30 nm große TiO_2 -Teilchen in Abwehrzell-Kulturen aus Mäusehirn die Bildung großer Mengen von Sauerstoffradikalen gezeigt werden [LONG ET AL., 2006, 2007; PHENRAT ET AL., 2009].

Oxidativer Stress durch Sauerstoffradikale löst mehrere physiologische Reaktionen aus:

- Entzündungen
- Verringerung der Viskosität des Blutes – Begünstigung der Thrombose-Bildung
- Herzrhythmusstörungen
- Beeinträchtigungen der Gefäßfunktion (akut)
- Atherosklerose (langfristig).

Es gibt Hinweise, dass ultrafeine SiO_2 -Partikel in den Zellkern eindringen und dort funktionelle Störungen hervorrufen können [BMU, 2005; IUF, 2005]. Im Zellkern verursachen die Nanopartikel abnormale Eiweißansammlungen.

Neben den strukturellen Veränderungen blockierten diese Nanopartikel auch wichtige Zellkernfunktionen wie das Kopieren (Replikation) und Ablesen (Transkription) des Erbmaterials.

6.3 WELCHE EIGENSCHAFTEN BESTIMMEN DIE WIRKUNG?

Partikel werden in der Außenluft und am Arbeitsplatz bislang zumeist als Masse erfasst. In experimentellen Untersuchungen zur Toxizität von Nanomaterialien spielen jedoch neben der Masse andere physikalisch-chemische Eigenschaften der Materialien eine große Rolle. Aus der Tatsache, dass sich die Wirkungen eines Stoffes ändern können, wenn er in nanoskaliger Form vorliegt, ergibt sich die Frage welche physikalische Charakteristik am besten mit der Wirkung korreliert und welches Kriterium demnach auch als Messgröße zu verwenden ist.

■ Durchmesser, Masse

Die Agglomerationstendenz von Nanopartikeln führt oft zum Vorliegen eines Kontinuums von Partikelgrößen vom Nanometer- bis in den Mikrometerbereich. Dabei kommt es darauf an, ob diese polydispersen Mikropartikel (aus nanoskaligen Substrukturen zusammengesetzt) im biologischen System zerfallen oder nicht. Wegen des hohen Aufwandes und der Schwierigkeiten bei der Herstellung und Applikation eines definierten nanopartikulären Aerosols wurden bisher nur wenige Inhalationsstudien mit Nanopartikeln durchgeführt. Durch intratracheale Instillation ist dagegen die Frage nach dem Wirkungsmechanismus kaum zu beantworten, denn agglomerierte, unlösliche Partikel lassen sich nur schwierig ohne experimentelle Artefakte homogen verteilen.

In experimentellen Inhalations-Studien an Ratten mit polydispersen, agglomerierten Mikropartikeln (Durchmesser 1,7 und 0,6 μm) bestehend aus primären Nanopartikeln (10 - 40 nm Aluminiumoxyhydroxid oder Eisenoxid) korrelierte die Auslösung entzündlicher Reaktionen in der Lunge besser mit der Massenkonzentration der agglomerierten als mit der Anzahl der Primärpartikel. Die Ausscheidungsgeschwindigkeit stieg an mit Verringerung der Größe der Primärpartikel [PAULUHN, 2009]. Hiernach werden die

toxischen Effekte eher durch die größeren agglomerierten Partikel und weniger durch die primären Nanopartikel bestimmt.

■ Oberfläche

Mit dem Kleinerwerden von Partikeln vergrößert sich im Verhältnis zur Masse die Gesamt-Oberfläche und damit die reaktive Fläche. In Untersuchungen an Mäusen wurden Dosis-Wirkungskurven zur Erzeugung von akuten Lungenentzündungen an sechs verschiedenen Arten von Kohlenstoff-Nanopartikeln (Partikelgröße: 10 - 50 nm, organische Komponenten: 1 - 20 %, Oberfläche: 30 - 800 m^2/g) erstellt [STÖGER ET AL., 2007]. Dabei stellte sich die Partikeloberfläche als das beste Dosismaß heraus. Die Erkenntnis, dass die Oberflächengröße ein geeigneter Parameter für Vorhersagen zur Toxizität von Nanopartikeln ist (im Vergleich zur Partikelmasse), wird auch dadurch gestützt, dass Nanopartikel der hochtoxischen Rauche des Polytetrafluorethylen (18 nm), beim Menschen das sogenannte Polymerdampffieber verursachen. Gealterte Rauche sind indes weniger toxisch, da die Partikel nach kurzer Zeit agglomerieren und somit die Größe der Oberflächen drastisch abnimmt [MÜLLER ET AL., 2008]. Auch die Oberflächenchemie, wie beispielsweise der Gehalt an Metallen, die freie Radikale erzeugen können, hat einen Einfluss auf die Zelltoxizität von Nanoobjekten [DONALDSON ET AL., 1996].

■ Anzahl

In vergleichenden Untersuchungen zur Eignung der Masse, Oberfläche und Anzahl von Nanopartikeln mit unbekannter Zusammensetzung erwies sich die Anzahl-Konzentration als das ungeeignetste Maß zur Charakterisierung der Wirkung im Lungengewebe [OBERDÖRSTER ET AL., 2007]. Demgegenüber spielt die Bestimmung der Anzahl-Konzentration von Nanoobjekten mit bekannter Zusammensetzung insbesondere an Arbeitsplätzen eine wichtige Rolle bei der Expositions- und Gefährdungsbeurteilung.

■ Volumen

In einem Forschungsprojekt der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin [ROLLER, 2008] wurde die krebserzeugende Wirkung von 19 unterschiedlichen granulären Stäuben an Ratten (nach intratrachealer Instillation)

untersucht. Ziel der Untersuchung war es, einen Dosismaßstab für die Wirkungsstärke im Hinblick auf Arbeitsplatzexpositionen zu ermitteln. Unter den untersuchten Stäuben waren vier Ultrafeinstäube (Titandioxid, Aluminiumsilikat, Aluminiumoxid, Ruß Printex 90), die den Nanopartikeln zuzurechnen sind. Alle untersuchten Stäube erzeugten Lungentumoren in den Versuchstieren. Die Wirksamkeit der Nanostäube war deutlich stärker als die der größeren Stäube. Als Dosismaß für die krebserzeugende Potenz ist nach diesen Untersuchungen das Volumen (in nm^3) in Verbindung mit der Partikelgröße (Durchmesser in nm) maßgeblich, nicht dagegen die Partikeloberfläche oder die Partikelzahl.

Die Frage nach einem für Nanoobjekte geeigneten Maß für die Wirkung und damit einem Dosismaß und einer geeigneten Messgröße ist noch nicht abschließend geklärt. Die aktuelle Diskussion [OBERDÖRSTER ET AL., 2007; WITTMAACK, 2007] verdeutlicht die Komplexität der Frage nach dem angemessenen Dosisparameter, in den neben Partikeloberfläche, -anzahl und -masse auch die Oberflächenchemie, -ladung, -beschichtung, -kristallinität, -porosität und -reaktivität der Partikel bzw. bei Nanofasern das Länge/Durchmesser-Verhältnis eingehen.

FAZIT

Nanopartikel können in der Lunge entzündliche Reaktionen auslösen und möglicherweise auch beim Menschen zu schweren Erkrankungen führen. Dabei wirken jedoch

nicht alle Nanoobjekte gleichermaßen toxisch. Für einige faser- und röhrenförmige Nanomaterialien gibt es Hinweise auf eine tumorinduzierende Wirkung.

Schwierigkeiten bereiten die experimentelle Applikation von Nanomaterialien und die Überprüfung der Exposition. Ferner ist nicht geklärt, welche physikalisch-chemischen Eigenschaften von Nanoobjekten für die Wirkung maßgeblich sind.

Auf einem Workshop des toxikologischen Zentrums der europäischen chemischen Industrie wurden die Fakten zum Maß für die Wirkung von Nanoobjekten zusammengetragen und die Schlussfolgerung [ECETOC, 2005] gezogen, dass als geeignetes Maß für die Wirkung die Partikeloberfläche, -anzahl oder -masse als Bezugsgrößen für toxikologische Tests im Vordergrund stehen. Dringend erforderlich ist die Entwicklung und Dokumentation von Methoden der Exposition gegenüber Nanoobjekten im Experiment.

Die möglichen Wirkungen von Stoffen in nanoskaliger Form können i.d.R. nicht einfach aus den Kenntnissen zu Wirkungen des Stoffes in größerer Erscheinungsform abgeleitet werden. Es dürfte daher notwendig sein, altbekannte und umfassend getestete Stoffe erneut zu überprüfen, wenn sie in nanoskaliger Form vorliegen. Darüber hinaus sollten die vorhandenen Testsysteme auf ihre Aussagekraft und Anwendbarkeit auf Nanoobjekte überprüft und ggf. spezifische Tests entwickelt werden.

7 Ökotoxikologie

7.1 EINTRAG IN DIE UMWELT

Grundsätzlich besteht für alle synthetischen Nanomaterialien die Möglichkeit, in die Umwelt zu gelangen, verbreitet zu werden und damit auf aquatische und terrestrische Ökosysteme sowie deren Organismen einzuwirken. Über den Eintrag von Nanomaterialien in die Umwelt ist noch wenig bekannt. Als Beispiel für den ungewollten Eintrag in die Umwelt kann Silber genannt werden. Silber, zur antibakteriellen Wirkung in Socken eingesetzt (solche Produkte sind bereits im Handel), gelangt beim Waschvorgang ins Abwasser und damit in Kläranlagen [BENN, WETTERHOFF, 2008]. Für die Ermittlung der Konzentrationen von Nanomaterialien in der Umwelt fehlen bislang noch routinemäßig einsetzbare Messverfahren. Erste Ansätze zur Entwicklung von Messverfahren für Partikel im wässrigen Medium wurden vom Wasserforschungsinstitut der ETH Zürich beschrieben [EAWAG, 2009].

Prognostizierte Gehalte verschiedener Nanomaterialien (C_{60} -Fulleren und nanoskaliges TiO_2) in Klärschlamm, Gewässern und im Boden wurden auf der Basis von Marktanalysen und mit Hilfe von Modellrechnungen der Entsorgungswege (Abfall, Kläranlage) ermittelt, und diese Konzentrationen mit ökotoxikologischen Wirkkonzentrationen verglichen [BOXALL ET AL., 2008]. Danach liegt im Fall des Nano- TiO_2 die für Gewässer abgeschätzte Konzentration lediglich 3-fach niedriger als die Wirkschwelle in aquatischen Organismen. In einer Schweizer Studie [MÜLLER, NOWACK, 2008] wurden mittels Lebenszyklusbetrachtungen die in die Umwelt gelangten Mengen von drei Typen synthetischer Nanomaterialien (Nano-Ag, Nano- TiO_2 , CNT) modelliert. Die so prognostizierten Umweltkonzentrationen wurden wiederum mit Wirkdaten aus der Literatur verglichen. Die zu erwartenden Konzentrationen für die drei betrachteten Nanomaterialien waren aufgrund der unterschiedlichen Lebenszyklen der entsprechenden „Nano-Produkte“ nach diesen Abschätzungen sehr unterschiedlich. Auch nach dieser Studie erwiesen sich TiO_2 -Nanomaterialien nicht nur bezüglich des Eintrags in die Umwelt, sondern auch mit der Nähe der

geschätzten Umweltkonzentration zur Wirkkonzentration am bedeutsamsten. Diese Abschätzungen werden jedoch als sehr vorläufig charakterisiert, da derzeit wenig über die mögliche Freisetzung und den Verbleib von Nanopartikeln aus „Nano-Produkten“ (u.a. in Ermangelung von geeigneten Messverfahren in Umweltmatrices) bekannt ist [SCHERINGER, 2008].

7.2 VERÄNDERTES TRANSPORTVERHALTEN VON SCHADSTOFFEN

Neben ihrer eigenen Toxizität können Nanopartikel auch durch Bindung von anderen toxischen Substanzen für deren Verbreitung in der Umwelt sorgen. Dieser „Huckepack-Effekt“ wurde z.B. für die Bindung und Mobilisierung toxischer Dioxine beschrieben. Diese als polychlorierte Dibenzodioxine und -furane (PCDD/F) bekannten Substanzen sind so gut wie unlöslich in Wasser und gelangen daher mit versickerndem Regenwasser höchstens bis in 10 cm Bodentiefe. Mittels Nanopartikel können Dioxine auch bis 20 m tiefe, Grundwasser führende Schichten erreichen [BBU, 2008]. Ebenso kann Blei durch natürlich vorkommende Nanopartikel aus Eisenoxid mobilisiert werden [HASSELLÖV, v.d. KAMMER, 2009]. Kohlenstoff-Nanoröhren - mit gezielt oder durch natürliche Prozesse veränderter Oberflächenstruktur - können Schwermetalle, insbesondere Uran, in hoher Konzentration anlagern. In Form kolloidaler Lösungen sind die Nanofasern in der Umwelt sehr mobil. Sie können sogar Zellwände durchdringen und damit gewollt oder ungewollt als Vehikel für den Transport von Uran dienen [FZD, 2009].

7.3 UNTERSUCHUNGEN ZUR ÖKOTOXIZITÄT

Während für den Menschen die Wirkungen von Nanoobjekten nach inhalativer Aufnahme im Vordergrund stehen, betrifft die Ökotoxizität vorrangig aquatische Organismen. Zur Ökotoxizität liegen eine Reihe von Untersuchungen mit verschiedenen synthetischen Nanomaterialien sowie einige Übersichtsarbeiten vor [OBERDÖRSTER ET AL.,

2006; EPA, 2007; ROYAL COMMISSION, 2008a]. Als besonders bedeutsame Einzelergebnisse sind daraus zu nennen:

- An Fischen konnte gezeigt werden, dass Nanopartikel (darunter auch C₆₀-Fullerene) über die Kiemen oder den Verdauungstrakt aufgenommen werden. Eine wichtige Rolle dabei spielen das Molekulargewicht und der Durchmesser der Partikel. C₆₀-Fullerene können in Fischen nach Aufnahme über die Kiemen neuronal in das Gehirn transportiert werden und dort Schädigungen hervorrufen [OBERDÖRSTER, 2004]. Kohlenstoff-Nanoröhrchen (SWCNT) beeinflussen die Fortpflanzung bei Zebrafischen (verminderte Nachkommenzahl).
- Zur Wirkung auf Bodenorganismen kann bisher nur aufgeführt werden, dass Nano-TiO₂ und Fulleren-C₆₀ das mikrobielle Wachstum reduzieren und damit generell ein Einfluss biozider Nanopartikel auf die mikrobielle Zusammensetzung im Boden zu erwarten ist.
- Für ein- und mehrwandige Nanoröhrchen wurde im Vergleich zu dem chemisch verwandten Pyren die Akkumulation in Regenwürmern untersucht: Nanoröhrchen wurden im Gegensatz zu Pyren kaum in das Gewebe der Organismen aufgenommen.
- Bei Nutzpflanzen wurde eine Verminderung des Wurzelwachstums durch 13 nm große Aluminiumoxid (Al₂O₃)-Partikel nachgewiesen, bei größeren Al₂O₃-Partikeln trat dieser Effekt nicht auf. Unklar bleibt, welche physiko-chemischen Veränderungen (z.B. beeinflusst die Löslichkeit die Phytotoxizität von Aluminium) eine Phytotoxizität verursachen [YANG, WATTS, 2005].

Diese Untersuchungen zeigen, dass auch für die Wirkung von Nanomaterialien auf Organismen in der Umwelt die Teilchengröße eine wichtige Rolle spielt. Es kann festgehalten werden, dass die Toxizität meist größer ist, je kleiner und freier die Partikel sind.

Jedoch wurden – wie bei der Humantoxizität – durch die veränderten Eigenschaften von nanoskaligen Stoffen auch Fragen zur Eignung der standardisierten Verfahren aufgeworfen. Eine Analyse dieser Fragestellung kommt zu dem Schluss, dass wohl die meisten Standardtests grundsätzlich auch für die Bestimmung der ökotoxikologischen Risiken geeignet sind. Beträchtliche Unsicherheiten bestehen allerdings bei der Charakterisierung der Exposition und dabei insbesondere beim Einfluss abiotischer Faktoren [CRANE ET AL., 2008].

7.4 CHANCEN UND RISIKEN FÜR DIE UMWELT

Im Vordergrund dieser Betrachtung stehen die Nanomaterialien, die für den Umweltschutz gezielt entwickelt wurden und damit auch beabsichtigt in die Umwelt eingebracht werden. Die größten Schnittmengen zwischen Nanotechnologien und Umwelt liegen danach im Wasserbereich (und in Verbindung damit im Energiebereich), z.B. bei der Abwasserreinigung, der mobilen Trinkwasserreinigung oder der Meerwasserentsalzung. Umfassende Ökobilanzen sind jedoch wegen der geringen Datenmenge zu Umweltauswirkungen derzeit noch nicht möglich. Die Frage nach den Umweltentlastungspotenzialen von Nanotechnologien wurde für den Umwelt- und Energiebereich analysiert [STEINFELD, PETSCHOW, 2009]. So liegen in der Nanotechnologie große Chancen zur Ressourcenschonung.

In den Umweltmedien Wasser und Boden werden bereits Nanomembran-Technologien mit selektiven Katalysatoren, Ionenaustauschern z.B. zur Filtration, zum sensitiven Schadstoffnachweis und zur Schadstoffelimination eingesetzt. Ein Beispiel im Bereich Grundwasser ist die Altlastensanierung durch Anwendung nanoskaliger Eisen-Kolloide [MÜLLER ET AL., 2006].

Chancen	Nanomaterial	Eigenschaft	Risiken
Grundwassersanierung	Eisen	Reduktion	Ökotoxizität
Wasserentkeimung	Silber	antimikrobielle Wirkung	Ökotoxizität, Veränderung der Mikrofauna in Boden und Wasser
Abbau von organischen Stoffen (Wasser), Kläranlage	Zinkoxid, Titandioxid	Katalytische Aktivität, Reaktivität	Bildung neuer evtl. toxischer Stoffe, Ökotoxizität

Tabelle 4: Chancen und Risiken für die Umwelt

Die Chancen und Risiken von nanotechnologischen Anwendungen zum Schutz und zur Entlastung der Umwelt sind beispielhaft in der Tabelle 4 zusammengestellt.

Ein weiteres Beispiel für den Einsatz von Nanotechnologie mit positiven Begleiteffekten für die Umwelt sind funktionalisierte Oberflächen (kratzfest, Anti-Fingerprint, anti-statisch, antimikrobiell, photokatalytisch, selbstreinigend). Inwieweit diese beabsichtigten „positiven“ Effekte auch Risiken für die Umwelt bedeuten können, ist bisher so gut wie nicht untersucht. Auch eine Anwendung von Kohlenstoff-Nanoröhrchen zum schnelleren Keimen und Wachsen von Nutzpflanzen wurde untersucht. Dabei durchdringen die Nanoröhrchen die Schale von Tomatensaatgut und fördern dann die Wasseraufnahme und beschleunigen so das Wachstum. Über mögliche negative Auswirkungen solcher Anwendungen auf die Umwelt ist bisher nichts bekannt [KHODAKOVSKAYA ET AL., 2009]

Zum Umweltverhalten von synthetischen Nanomaterialien gibt es einige Untersuchungen, aus denen sich die folgenden Erkenntnisse ergeben [LEUSCHNER, RAPPOLDER, 2008]:

- Oberflächenbeschichtung beeinflusst das Agglomerationsverhalten
- Natürliche Substanzen beeinflussen Aggregations- und Deaggregationsverhalten
- NaCl (bzw. MgCl₂) können die Aggregation in Anwesenheit von organischem Kohlenstoff verhindern

Zur Beurteilung der Risiken von Nanomaterialien sind nachstehend aufgeführte Untersuchungen zum Verhalten in der Umwelt (1) bzw. zu Wirkungen auf die Umwelt (2, 3) notwendig:

1. Persistenz, Abbaubarkeit, Agglomeration, Sorption, Stabilität, katalytische Eigenschaften, Mobilität, Ferntransport, Wechselwirkungen, Carrier-Funktion, chemische Veränderung, Anreicherung in der Nahrungskette, Hintergrundbelastung,
2. Aufnahme, Dosis, Dauer, Verbleib in aquatischen und terrestrischen Organismen,
3. Ökotoxizität, Dosis-Wirkungs-Beziehungen.

FAZIT

Über den Eintrag von synthetischen Nanomaterialien in die Umwelt liegen kaum Daten vor. Abschätzungen nach Marktanalysen für einige bereits länger eingeführte Stoffe weisen jedoch darauf hin, dass Nano-TiO₂ aufgrund der eingetragenen Mengen in Gewässer und der ökotoxikologischen Wirkschwellen vorrangig zu betrachten ist. Die Wechselwirkungen von Nanomaterialien mit Stoffen in der Umwelt können darüber hinaus zu verändertem Transport und damit der Verteilung von Schadstoffen führen.

Die Ökotoxizität verschiedener synthetischer Nanomaterialien wird von einer Vielzahl von physiko-chemischen Eigenschaften wie z.B. der Größe und Form der Partikel, sowie den Oberflächeneigenschaften wie Ladung, Reaktivität und Fläche bestimmt. Es fehlt - wie auch in der Humantoxikologie - an der Anpassung bestehender bzw. Entwicklung neuer validierter Testsysteme für die ökotoxikologische Prüfung von Nanomaterialien, die den veränderten physiko-chemischen Eigenschaften von nanoskaligen Stoffen Rechnung tragen.

Nanomaterialien werden bereits gezielt im Bereich des Umweltschutzes eingesetzt. Bezüglich der Umweltentlastungspotenziale, aber auch zu den Risiken für die Umwelt, gibt es bislang noch wenige Erkenntnisse.

8 Schlussfolgerungen

Die chemische Identität eines Stoffes ist nicht mehr hinreichend für die Festlegung seiner Eigenschaften. Kohlenstoff (Graphit) ist nicht gleich Kohlenstoff (Fulleren, Nanoröhrchen) und mikroskaliges Titandioxid ist nicht gleich Titandioxid in nanoskaligem Format. Die Größe und die daraus resultierenden Eigenschaften der Nanoobjekte sind neue Variable, die für die toxikologische Testung von Stoffen neue Ansätze erfordern. Daneben spielen weitere Eigenschaften wie Form, Stabilität, chemische Beschaffenheit und Reaktivität der Oberfläche eine Rolle. Sie bestimmen die Durchdringung von Zellschichten und biologischen Membranen, die Verteilung im Körper und die Bindung an Rezeptoren und schließlich die Störung physiologischer Abläufe und damit die toxische Wirkung.

Insbesondere müssen die den Nanomaterialien mitgegebenen Eigenschaften (größeninduzierte Funktionalität) bei der toxikologischen Prüfung ihren Niederschlag finden („Nanotoxikologie“). Es fehlt jedoch (sowohl in der Human- wie auch in der Ökotoxikologie) an der Anpassung bestehender bzw. der Entwicklung neuer validierter Testsysteme für die Prüfung von Nanomaterialien, die den veränderten physiko-chemischen Eigenschaften der Stoffe im nanoskaligen Format Rechnung tragen. Größe, Form, chemische Beschaffenheit und Reaktivität sowie die Stabilität von Nanoobjekten sind entscheidend für ihr Verhalten in der Umwelt. Zusammen mit dem Produktionsvolumen bestimmen sie die Exposition von Menschen und anderen Organismen. Auch die Exposition im experimentellen toxikologischen Test und deren Überprüfung werden erschwert durch die Aggregationsneigung von Nanopartikeln (s. Titelbild) sowie durch das Fehlen standardisierter Messverfahren – hier ist noch viel Entwicklungsarbeit zu leisten.

Die Exposition gegenüber verschiedensten Nanoobjekten und damit das Ausmaß einer möglichen Belastung der Umwelt und des Menschen sind derzeit weitgehend unbekannt und können bestenfalls für einige Teilfragestellungen abgeschätzt werden. Damit fehlt ein wichtiger Baustein der Toxikologie, denn nur aus der Gegenüberstellung der

Wirkschwelle im Organismus mit der zu erwartenden Konzentration in der Umwelt kann eine Aussage über ein mögliches Risiko abgeleitet werden. Aus Marktanalysen ergeben sich Hinweise auf Materialien und Anwendungen, die aufgrund ihrer Produktionsmengen hinsichtlich ihrer möglichen Risiken für die Umwelt näher zu untersuchen sind. Prioritär zu benennen sind danach Titandioxid-Nanopartikel, aber auch Nano-Silber oder Anwendungen im Umweltschutz mit einer Gegenüberstellung der Umweltentlastungspotenziale und Risiken.

Des Weiteren gilt es, den umfassenden Denkansatz der Risikobetrachtung über den gesamten Lebenszyklus eines Produktes (Ökobilanz - wie schon für konventionelle Produkte praktiziert) auch auf Nanomaterialien (bzw. Nano-Produkte) zu übertragen [EPA, 2007]. So hat sich ein Projekt im Rahmen des Förderprogramms „Betriebliche Umwelttechnik“ des Umweltministeriums die Identifikation vollständiger Nano-Wertschöpfungsketten in Baden-Württemberg (Herstellung, Verwendung, Entsorgung) zum Ziel gesetzt [HEUBACH & HUSSELS, 2009]. Zur vollständigen Ermittlung der Exposition von Mensch und Umwelt ist es notwendig, die einschlägigen Akteure nanotechnologischer Wertschöpfungsketten zu erfassen. Ein Ansatz auf freiwilliger Basis stellt das VDI-Technologiezentrum Düsseldorf zur Verfügung, wo eine Kartendarstellung zu Akteuren, Anwendungsfeldern und Nanotechnologie-Bereichen entwickelt wurde (www.nano-map.de). Da es bisher keine Informationen über mögliche Expositionen gegenüber Nanomaterialien gibt, die mit der Verwendung entsprechender Produkte zusammenhängen, ist es erforderlich, in Kooperation mit den Herstellern und Entwicklern entsprechende Expositionsszenarien zu erarbeiten [ECETOC, 2005; SALOMON, 2009].

Auf regulativer Basis gibt es derzeit Recherchen zur Machbarkeit eines „Nano-Produkte-Registers“ [BMU, 2009]. Nur durch Transparenz und Dialog sowie unter Beachtung möglicher „Nano-Risiken“ lässt sich die gesellschaftliche Akzeptanz der vielfältigen Chancen der Nanotechnologie und ihre Anwendungen auch in Zukunft zu sichern.

Glossar

Alveole:	Lungenbläschen
Axon:	Reizleitender Fortsatz einer Nervenzelle. Die Axone bilden die eigentlichen Nervenbahnen.
BWPLUS:	Baden-Württemberg Programm Lebensgrundlage Umwelt und ihre Sicherung des Umweltministeriums Baden-Württemberg
Clearance:	Ausscheidung aus einem Organ
Cytokine:	Entzündungsmediatoren, z.B. die Interleukine
Endothel:	Epithel, das die Innenwand von Blutgefäßen auskleidet
Epithel:	Deckzellschicht, die Organe ummantelt
Fibrose:	Verhärtung von Organen und Geweben infolge einer krankhaften Vermehrung von Bindegewebsfasern. Die Gewebsschädigung tritt als Folge von chronischen Entzündungen, Durchblutungsstörungen oder degenerativen Prozessen auf.
Haarfollikel:	Haarwurzelscheide
Interstitium/Interstitialraum:	Zwischengewebe, Raum zwischen zwei Zellschichten
Intratracheale Instillation:	Einbringung in die Luftröhre durch Einträufeln
Makrophage:	Fresszelle
Mesothel, Mesotheliom:	Das Mesothel ist die oberste Zellschicht der die Bauch- und Brusthöhle auskleidenden Haut; Tumoren, die von dieser Zellschicht ausgehen, nennt man Mesotheliome.
MWCNT (multi walled carbon nanotubes):	mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhrchen
Oxidativer Stress:	Es werden mehr reaktive Sauerstoffverbindungen gebildet als gleichzeitig neutralisiert werden können. Diese können eine zellschädigende Wirkung entfalten.
Phagozytose:	Umschließung und Verdauung von Fremdkörpern durch körpereigene Fresszellen
Pleura:	Rippenfell
PM _{2,5} :	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser $\leq 2,5 \mu\text{m}$.
PM ₁₀ :	Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser $\leq 10 \mu\text{m}$.
Submucosagewebe:	Unter der Schleimhaut liegendes Gewebe
SWCNT (single walled carbon nanotubes):	einwandige Kohlenstoff-Nanoröhrchen
Thrombozyten:	Blutplättchen
Tracheobronchialregion:	Bereich der Luftröhre und der Lungenäste

Quellenangaben

- BBU: „Nanopartikel können Schadstoffe transportieren“, Bundesverband Bürgerinitiativen Umweltschutz, Umwelt aktuell, April 2008, 5 (2008); www.bbu-bonn.de
- BENN, T.M.; WETERHOFF, P.: „Nanoparticle silver released into water from commercially available sock fabrics“, *Environmental Science & Technology* 42, 4133-4139 (2008)
- BMBF: nano.DE-Report 2009. Status Quo der Nanotechnologie in Deutschland (2009); www.bmbf.de
- BMU: „Nanotechnologie - Ein neues Forschungsfeld. Untersuchungen zur biologischen Wirkung von Nanopartikeln“, *Umwelt* 9, 534-535 (2005)
- BMU: 3. Internationaler Nanobehördendialog in Wien (2009)
- BMU, UBA, BAUA: „Dialog zur Bewertung von synthetischen Nanopartikeln in Arbeits- und Umweltbereichen“, Gemeinsame Veranstaltung des Bundesumweltministeriums, des Umweltbundesamtes und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin im Oktober 2005 in Bonn (2005); www.dialog-nanopartikel.de
- BORM, P.J.A.; ROBBINS, D.; HAUBOLD, S.; KUHLEBUSCH, T.; FISSAN, H.; DONALDSON, K.; SCHINS, R.; STONE, V.; KREYLING, W.; LADEMANN, J.; KRUTMANN, J.; WARHEIT, D.; OBERDÖRSTER, E.: „The potential risks of nano-materials: A review carried out for ECETOC“, *Part. Fibre Toxicol.* 3, 1-35 (2006)
- BOXALL, A.B.A.: „Emerging and future environmental contaminants: What should we be testing and monitoring?“ Oral contribution presented at the 4th NORMAN workshop „Integrated chemical and biomonitoring strategies for risk assessment of emerging substances“, 17 – 18 March, 2008, Lyon (2008)
- BROWN, D.M.; KINLOCH, I.A.; BANGERT, U.; WINDLE, A.H.; WALTER, D.H.; WALKER, G.S.; SCOTCHFORD, C.A.; DONALDSON, K.; STONE, V.: „An in vitro study of the potential of carbon nanotubes and nanofibres to induce inflammation mediators and frustrated phagocytosis“, *Carbon* 44, 1743-1756 (2007)
- BRÜSKE-HOHLFELD, I.; PETERS, A.; WICHMANN, H.-E.: „Do nanoparticles interfere with human health?“, *GAIA* 14(1), 21-23 (2005)
- BUND: „Endstation Mensch – aus dem Labor auf den Teller. Die Nutzung der Nanotechnologie im Lebensmittel-sektor“, Bund für Umwelt- und Naturschutz Deutschland (2008); www.kurzlink.de/nanofoodstudie
- CRANE, M.; HANDY, R.D.; GARROD, J.; OWEN, R.: „Ecotoxicity test methods and environmental hazard assessment for engineered nanoparticles“, *Ecotoxicol.* 17, 421-437 (2008)
- DELFINO, R.J.; SIOUTAS, C.; MALIK, S.: „Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health“, *Environ. Health Perspect.* 113(8), 934-946 (2005)
- DESAI, M.P.; LABHASEHWAR, V.; AMIDON, G.L.; LEVY, R.J.: „Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: Effect of particle size“, *Pharm. Res.* 13, 1838-1845 (1996); zit. in Meili et al. (2007)
- DONALDSON, K.; BESWICK, P.H.; GILMOUR, P.S.: „Free radical activity associated with the surface of particles: A unifying factor in determining biological activity“, *Toxicol. Lett.* 88, 293-298 (1996)
- DUFFIN, R.; TRAN, C.L.; CLOUTER, A.; BROWN, D.; McNEE, W.; STONE, V.; DONALDSON, K.: „The importance of surface area and specific reactivity in the acute pulmonary inflammatory response to particles“, *Ann. Occup. Hyg.* 46 (Suppl 1), 242-245 (2002)
- EAWAG: „Den Kleinsten der Kleinen nachspüren – Nanopartikel im Trinkwasser“, M. Baurowitz, R. Kägi, B. Sinnet, Eidgenössische Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserrei-

- nigung und Gewässerschutz, CH-8600 Dübendorf, in den Eawag News 66d, 4-9 (2009)
- ECETOC: „Testing strategies to establish the safety of nanomaterials and societal aspects of nanotechnology”, Workshop conducted in Barcelona, Spain, 7-9th Nov. 2005, by the European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals (2005); www.ecetoc.org
- ELDER, A.; GELEIN, R.; SILVA, V.; FEIKERT, T.; OPANASHUK, L.; CARTER, J.; POTTER, R.; MAYNARD, A.; ITO, Y.; FINKELSTEIN, J.; OBERDÖRSTER, G.: „Translocation of Inhaled Ultrafine Manganese Oxide Particles to the Central Nervous System”, *Environ. Health Persp.* 114, 1172-1178 (2006)
- EPA: „Nanotechnology”, White Paper, US Environmental Protection Agency 100/B-07/001, Washington, DC (2007); www.epa.gov/osa/nanotech.htm
- EU: „Verordnung über kosmetische Mittel (Kosmetikverordnung)“, Amtsblatt der europäischen Union Nr. L152, S.1, Nr. L216. S.3 (2009)
- FZD: „Kohlenstoff-Nanoröhren und die Umwelt“, Forschungszentrum Dresden Rossendorf in Analytik News-Flash 18/2009 (2009); www.newsflash.analytik-news.de
- GAMER, A.O.; LEIBOLD, E.; van RAVENZWAAY, B.: „The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium oxide through porcine skin”, *Toxicol. In Vitro* 20(3), 301-307 (2006)
- GOJOVA, A.; GUO, B.; KOTA, R.S.; RUTLEDGE, J.C.; KENNEDY, I.M.; BARAKAT, A.I.: „Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: Effect of particle composition”, *Environ. Health Persp.* 115, 403-407 (2007)
- HARDMAN, R. „A toxicologic review of quantum dots: Toxicity depends on physicochemical and environmental factors”, *Environ. Health Perspect.* 114(2), 165-171 (2006)
- HASELLÖV, M.; VON DER KAMMER, F.: „Eisernes Taxi für Blei“, *Scienceticker Umwelt*, 4. 2. 2009, umwelt.scienceticker.info/2009/02/04/eisernes-taxi-fuer-blei/; www.elementsmagazine.org
- HEUBACH, D.; HUSSELS, U.: „Nanotechnologische Wertschöpfungsketten in Baden-Württemberg und Möglichkeiten des Einsatzes von PSA-Methoden bei nanotechnischen Anwendungen“, Vorstudie präsentiert im Rahmen des Statuskolloquiums Umweltforschung und Umwelttechnik am Forschungszentrum Karlsruhe am 5. 3. 2009 (2009)
- IOM: „An outline scoping study to determine whether high aspect ratio nanoparticles (HARN) should raise the same concerns as do asbestos fibres”, Report on project CB0406, August 13, 2008, Institute of Occupational Medicine, Edinburgh, UK (2008)
- ISO/TS 27687: „Nanotechnologien – Terminologie und Begriffe für Nanoobjekte - Nanopartikel, Nanofaser und Nanoplättchen“, Deutsche Fassung: DIN CEN ISO/TS 27687 (2008)
- IUF in *J. of Experimental Cell Research* 305, 53-62 (IUF = Institut für umweltmedizinische Forschung, Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf); zit. in BMU (2005)
- JANI, P.; HALBERT, G.W.; LANGRIDGE, J.; FLORENCE, A.T.: „Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependancy”, *J Pharm Pharmacol* 42, 821-826 (1990) (zitiert aus Oberdörster et al., 2005)
- KNEBEL, S.; WIDMER, M.: „Nano-Food: Designer-Food oder Desaster – Was uns die Nanotechnologie im Lebensmittelsektor bringt“, Februar-Newsletter der Innovationsgesellschaft, St. Gallen, Schweiz (2009); markus.widmer@innovationsgesellschaft.ch
- KHODAKOVSKAYA, M.; DERVISHI, E.; MAHMOOD, M.; XU, Y.; Li Z., WATANABE, F.; BIRIS, A.S.: „Carbon nanotubes are able to penetrate plant seed coat and dramatically affect seed germination and plant growth”, *American Chemical Society* (2009); www.technologyreview.com/blog/editors/24161

- KREUTER, J.; GELPERINA, S.: „Use of nanoparticles for cerebral cancer”, *Tumori* 94, 271-277 (2008)
- KRUG, H.F.: „Auswirkungen nanotechnischer Entwicklungen auf die Umwelt“, *UWSF – Z. Umweltchem. Ökotox.* 17(4), 223-230 (2005)
- KRUG, H.F.; DIABATE, S.; WÖRLE-KNIRSCH, J.M.; MÜLHOPT, S.; PAUR, H.-R.: „Synthetische Nanopartikel am Arbeitsplatz und in der Umwelt“, *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 42(1), 4-14 (2007)
- LAM C.W.; JAMES, J.T.; McCLUSKEY, R.; HUNTER, R.L.: „Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation”, *Toxicol. Sci.* 77, 126-134 (2004)
- LEUSCHNER, C.; RAPPOLDER, M.: „Einsatz von Nanomaterialien - Untersuchungsbedarf zum Schutz der Umwelt“, Vortrag im Workshop „Wirksamkeitsmesstechnik für Beschichtungen mit Nanomaterialien“, Fraunhofer Institut für Molekularbiologie und Ökotoxikologie, Schmallenberg, 12.-13. März 2008 (2008)
- LOMER, M.C.; THOMPSON, R.P.; POWEL, J.J.: „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 (2002)
- LONG, T.C.; SALEH, N.; TILTON, R.D.; LOWRY, G.V.; VERONESI, B.: „Titanium dioxide (P25) produces reactive oxygen species in immortalized brain microglia (BV2): implications for nanoparticle neurotoxicity”, *Environ. Sci. Technol.* 40, 4346-4352 (2006)
- LONG, T.C.; TAJUBA, J.; SAMA, P.; SALEH, N.; SWARTZ, C.; PARKER, J.; HESTER, S.; LOWRY, G.V.; VERONESI, B.: „Nanosize titanium dioxide stimulates reactive oxygen species in brain microglia and damages neurons in vitro”, *Environ. Health Perspect.* 115, 1631-1637 (2007)
- LUBW: „Nanopartikel - (1) Arbeitsschutzaspekte“, Hrsg.: LUBW – Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg, Karlsruhe (2009)
- MAYNARD, A.D.; AITKEN, R.J.: „Assessing exposure to airborne nanomaterials: current abilities and future requirements”, *Nanotoxicology* 1, 26-41 (2007)
- MEILI, C.; WIDMER, M.; HUSMANN, F.; GEHR, P.; BLANK, F.; RIEDIKER, M.; SCHMID, K.; STARK, W.; LIMBACH, L.: „Synthetische Nanomaterialien. Risiko-bewertung und Risikomanagement. Grundlagenbericht zum Aktionsplan“, *Umwelt-Wissen* Nr. 721, Bundesamt für Umwelt (BAFU) und Bundesamt für Gesundheit (BAG), Bern, 284 S. (2007); www.umwelt-schweiz.ch/uw-0721-d
- MÖLLER, M.; EBERLE, U.; HERMANN, A.; MOCH, K.; STARTMANN, B.: „Nanotechnology in the food sector”, Center for Technology Assessment (TA-Swiss) 53/2009. VDF Hochschulverlag an der ETH Zürich; www.ta-swiss.ch/d/them_nano_naf.html (zit. in Knébel & Widmer, 2009)
- MÜLLER, C.; LÖBEL, E.; RISSING, P.: „Sanierung mit Nano-Eisen – Stand der Technik“, *Altlasten-Spektrum* 2/2006, 75-83 (2006)
- MÜLLER, M.; FRITZ, A.; BUCHTER, A.: „Nanotoxikologie“, *Zbl. Arbeitsmed.* 58, 238-252 M. (2008)
- MÜLLER N.C.; NOWACK, B.: „Exposure Modeling of Engineered Nanoparticles in the Environment”, *Environ. Sci. Technol.* 42, 4447-4453 (2008)
- MULLER, J.; HUAUX, F.; MORRAU, N.; MISSION, P.; HEILIER, J.F.; DELOS, M.; ARRAS, M.; FONSECA, A.; NAGY, J.; LISON, D.: „Respiratory toxicity of multi-walled carbon nanotubes”, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 207, 221-231 (2005)
- NURKIEWICZ, T.R.; PORTER, D.W.; BARGER, M.; MILLECCHIA, L.; RAO, K.M.K.; MARVER, P.J.; HUBBS, A.F.; CASTRANOVA, V.; BOEGEHOLD, M.A.: „Systemic microvascular dysfunction and inflammation after pulmonary particulate matter exposure”, *Environ. Health Perspect.* 114(3), 412ff (2006)

- OBERDÖRSTER, E.: „Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass”, *Environ. Health Perspect.* 112, 1058-1062 (2004)
- OBERDÖRSTER, G.; OBERDÖRSTER, E.; OBERDÖRSTER, J.: „Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles”, *Environ. Health Perspect.* 113(7), 823-839 (2005)
- OBERDÖRSTER, E.; McCLELLAN-GREEN, P.; HAASCH, M.: „Ecotoxicity of engineered nanomaterials”, *Nanotechnologies for the Life Science, Vol. 5: Nanomaterials - Toxicity, Health and Environmental Issues*, 35-39, Hrsg.: Ch. S. S. R. Kumar, Wiley-VCH Verlag, Weinheim (2006)
- OBERDÖRSTER, G.; OBERDÖRSTER, E.; OBERDÖRSTER, J.: „Concepts of nanoparticle dose metric and response metric”, *Environ. Health Perspect.* 115(6), A290 (2007)
- OHL, L.; MOHAUPT, M.; CZELOTH, N.; HINTZEN, G.; KIAFARD, Z.; ZWIRNER, J. ET AL.: „CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions”, *Immunity* 2, 279-288 (2004); zit in Meili et al. (2007)
- PAULUHN, J.: „Pulmonary toxicity and fate of agglomerated 10 and 40 nm aluminum oxyhydroxides following 4-week inhalation exposure of rats: Toxic effects are determined by agglomerated, not primary particle size”, *Toxicol. Sci.* doi: 10.1093/toxsci/kfp046 advance access publication Feb. 27, 2009 (2009)
- PAUR, H.-R.; MÜLHOPT, S.; WEISS, C.; DIABATÉ, S.: „In-vitro exposure systems and bioassays for the assessment of toxicity of nanoparticles to the human lung”, *Journal für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit* 3, 319-329 (2008)
- PETERS, A.; SCHULZ, H.; KREYLING, W.G.; WICHMANN, H.-E.: „Staub und Staubinhaltsstoffe/Feine und ultrafeine Partikel“, in H.E. Wichmann, H.W. Schlipkötter, G. Fülgraff (Hrsg.): „Handbuch der Umweltmedizin" VI-2, 14. Erg. Lfg. 10/98, ecomed-Verlag, Landsberg (1998)
- PHENRAT, T.; LONG, T.C.; LOWRY, G.V.; VERONESI, B.: „Partial oxidation (“aging”) and surface modification decrease the toxicity of nanosized zerovalent iron”, *Environ. Sci. Technol.* 43(1), 195-200 (2009)
- POLAND, C.A.; DUFFIN, R.; KINLOCH, I.; MAYNARD, A.; WALLACE, W.A.H.; SEATON, A.; STONE, V.; BROWN, S.; McNEE, W.; DONALDSON, K.: „Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study”, *Nature Nanotechnology Letters*, 1-6, online 20 May 2008 (2008)
- RIVM (National Institute for Public Health and Environment, the Netherlands): „Exposure to nanomaterials in consumer products”, Letter report 34370001/2009 (2009)
- ROLLER, M.: „Untersuchungen zur krebserzeugenden Wirkung von Nanopartikeln und anderen Stäuben“, Bericht über das Forschungsprojekt F 2083; Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), ISBN: 978-3-88261-069-7, 309 Seiten; (2008); www.baua.de/nn_21712/de/Publikationen/Fachbeitraege/F2083,xv=vt.pdf
- ROYAL COMMISSION: „Novel materials in the environment: The case of nanotechnology”, 27th report of the Royal Commission on Environmental Pollution, presented to Parliament by command of Her Majesty, November 2008. (2008a); www.rcep.org.uk/novel%20materials/Novel%20Materials%20report.pdf
- ROYAL COMMISSION: „Action needed on testing and regulation of nanomaterials”, Science for Environment Policy; European Commission, DG Environment News Alert Service 134, 18 December 2008, 3-4 (2008b); enquiries@rcep.org.uk
- ROYAL SOCIETY: „Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties”, Internetsite, The Royal Academy of Engineering - The Royal Society 2003 (2003); www.nanotec.org.uk/finalReport.htm
- RYMAN-RASMUSSEN, J.P.; RIVIERE, J.E.; MONTEIRO-RIVIERE, N.A.: „Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties”, *Toxicol. Sci.* 91(1), 159-65 (2006); zit. in Meili et al. (2007)

- SALOMON, M.: „Dialog zur Bewertung von synthetischen Nanopartikeln in Arbeits- und Umweltbereichen“, *Umweltmed. Forsch. Prax.* 11(1), 51-52 (2006)
- SALOMON, M.: „Gesundheitsrisiken durch synthetische Nanomaterialien“, *Umweltmed. Forsch. Prax.* 14(1), 7-22 (2009)
- SATO, K.; IMAI, Y.; IRIMURA, R.T.: „Contribution of dermal macrophage trafficking in the sensitization phase of contact hypersensitivity“, *J. Immunol.* 161, 6835-6844 (1998); zit in Meili et al. (2007)
- SCHERINGER, M.: „Environmental risks of nanomaterials“, *Nature nanotechnology* 3, 322-323 (2008)
- SCHULZ, C.: 69. und 70. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel am 18. November 2004 und 28. April 2005 in Berlin; *Bundesgesundheitsbl. – Gesundheitsforsch. – Gesundheitsschutz* 7, 687-692 (2006)
- SEATON, A.; TRAN, L.; AITKEN, R.; DONALDSON, K.: „Nanoparticles, human health hazard and regulation“, *J. R. Soc. Interface*, published online Sept. 2009. doi: 10.1098/rsif.2009.0252.focus (2009)
- SHVEDOVA, A.A.; KISIN, E.R.; MERCER, R.; MURRAY, A.R.; JOHNSON, V.J.; POTAPOVICH, A.I.; TYURINA, Y.Y.; GORELIK, O.; AREPALLI, S.; SCHWEGLER-BERRY, D.; HUBBS, A.F.; ANTONINI, J.; EVANS, D.E.; KU, B.K.; RAMSEY, D.; MAYNARD, A.; KAGAN, V.E.; CASTRANOVA, V.; BARON, P.: „Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice“, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* 289, L698-L709 (2005)
- STEINFELD, M.; PETSCHOW, U.: „Umweltbelastungen durch Nanotechnologie. Faktor 10 mit hohen Risiken?“, *Ökologisches Wirtschaften* 2, 39-42 (2009)
- SÖNTGEN, J.: „Vom Sportplatzbelag zum Nanopartikel: Die Kulturgeschichte des Staubes“, *GAIA* 14(1), 14-17 (2005)
- STÖGER, T.; REINHARD, C.; TAKENAKA, S.; SCHRÖPPEL, A.; KARG, E.; RITTER, B.; HEYDER, J.; SCHULZ, H.: „Instillation of six different ultrafine carbon particles indicates a surface area threshold dose for acute lung inflammation in mice“, *Environ. Health Perspect.* 114(3), 328-333 (2006)
- STÖGER, T.; SCHMID, O.; TAKENADA, S.; SCHULZ, H.: „Inflammatory response to TiO₂ and carbonaceous particles scales best with BET surface area“, *Environ. Health Perspect.* 115 (6), A290-A291 (2007)
- TAKAGI, A.; HIROSE, A.; NISHIMURA, T.; FUKUMORI, N.; OGATA, A.; OHASHI, N.; KITAJIMA, S.;
- KANNO, J.: „Induction of mesothelioma in p53^{+/-} mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotubes“, *J. Toxicol. Sci.* 33(1), 105-116 (2008)
- UNWIN, P.: Diagramm eines Fullerenes von Peter Unwin, Dept. of Chemistry, Imperial College of Science, Technology and Medicine (2008), im Internet aufgesucht am 25. 02. 2009 unter www.ch.ic.ac.uk/local/projects/unwin/c84.GIF
- VDI: „Industrial application of nanomaterials – chances and risks. Technological analysis“, Hrsg.: W. Luther, Verein Deutscher Ingenieure, VDI Technologiezentrum, Düsseldorf, im Auftrag der Europäischen Kommission im Rahmen des Projektes ‘Nanosafe’ (2004); www.nanosafe.org/scripts/home/publigen/content/templates/show.asp?P=59&L=EN&ITEMID=7
- WITTMACK, K.: „Dose and response metrics in nanotoxicology: Wittmaack responds to Oberdörster et al. and Stöger et al.“, *Environ. Health Perspect.* 115(6), A291-A292 (2007)
- YANG, L.; WATTS, D.J.: „Particle surface characteristics may play an important role in phytotoxicity of alumina nanoparticles“, *Toxicology Letters* 158, 122-132 (2005); zit. in „Science for Environment Policy“, a service from the European Commission, DG Environment News Alert Service, Issue 12, 2006

Anhang

INTERNETADRESSEN RUND UM DAS THEMA NANOTOXIKOLOGIE

Die Nanotechnologie zählt zu den wichtigsten technologischen Entwicklungen der Gegenwart. Deshalb haben sich bereits frühzeitig verschiedene Institutionen des Themas „Risiken der Nanotechnologie“ angenommen [SALOMON, 2009]. Hierzu zählen:

- Der Dialog zur Bewertung von synthetischen Nanopartikeln in Arbeits- und Umweltbereichen des Umweltministeriums, des Umweltbundesamtes und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz (BMU, UBA, BAUA, 2005; www.dialog-nanopartikel.de/); zu dessen Strukturierung hat die deutsche Bundesregierung eine „Nanokommission“ eingerichtet.
- Das Bundesministerium für Bildung und Forschung: Das BMBF geht in seinem Internetportal auch auf die Nanotechnologie ein (BMBF, 2004; www.bmbf.de/de/nanotechnologie.php) und fördert im Rahmen des Projekts „NanoCare - verantwortlicher Umgang mit der Nanotechnologie“ die Erarbeitung von Methoden zur frühzeitigen Bewertung der Auswirkung von Nanomaterialien auf Gesundheit und Umwelt mit rund 5 Mio Euro. Die Industrie beteiligt sich mit noch einmal 2,6 Mio Euro an NanoCare (BMBF, 2006; www.bmbf.de/_media/press/pm_20060217-026.pdf; www.bmbf.de/de/5915.php). Aktuelle Informationen über das Projekt NanoCare sind von dem Internetportal www.nanopartikel.info (bzw. www.zukunftigetechnologien.de/detail.php?p=1671 und www.nanopartikel.info/projekt/veranstaltungen.html) abrufbar.
- Das Bundesinstitut für Risikobewertung: Es beurteilt nanotechnologische Anwendungen in kosmetischen Produkten, Lebensmitteln und Bedarfsgegenständen (BfR, 2006).
- Das Land Baden-Württemberg: Es informiert mit einer Broschüre über die Anwendung von Nanopartikeln (LUBW, 2007; www.lubw.baden-wuerttemberg.de/servlet/is/29829) und hat an der LUBW Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz die Arbeitsgemeinschaft „Nanotechnologie im Arbeits- und Umweltschutz“ gebildet, die verschiedene Teilaspekte des Themas aufgreift (z.B. Fachvortrag „Nanotechnologie – quovadis?“ am 10.7.2008 in Karlsruhe sowie Fachbroschüren).
- Das Land Hessen: Es ist mit der periodisch erscheinenden Broschüre Hessen-Nanotech News des Hessischen Ministeriums für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung (www.hessen-nanotech.de) im Internet präsent.
- Die Deutsche Gesellschaft für Experimentelle und Klinische Pharmakologie und Toxikologie (DGPT): Sie hat im Rahmen ihrer 46. und 50. Frühjahrstagungen in Mainz (17. 3. 2005 „Toxicology of nanoparticles“ bzw. 11. 3. 2009 „Nanotoxicology: Strategies for hazard identification and risk assessment“) das Thema Nanotoxikologie in jeweils eigens dafür angesetzten Symposien erörtert.
- Das Freiburger Öko-Institut: Es hat im Auftrag des Umweltbundesamtes ein Rechtsgutachten erstellt, in dem geklärt werden sollte, ob im Hinblick auf Risiken der Nanotechnologie Regelungslücken auf europäischer und nationaler Ebene bestehen, um darauf aufbauend Empfehlungen für Nachbesserungen bzw. Korrekturen abzuleiten (FÜHR ET AL., 2006; Führ, 2008; www.hessen-nanotech.de). Dieses Gutachten empfiehlt den betroffenen Unternehmen, unabhängig von der Tonnen-Schwelle REACH-analoge Ermittlungen der Stoff-Eigenschaften auch für Stoffe im Nanoformat vorzunehmen und im Sicherheitsdatenblatt zu kommunizieren, und prognostiziert die mittelfristig zu erwartende Anpassung der REACH-Mechanismen an die spezifische Mengen- und Wirkungskonstellation von Nanomaterialien.
- Ein deutsches Netzwerk aus Hochschulen, Forschungsinstituten, Kliniken und Unternehmen aus den Bereichen Technologietransfer, Wirtschaft und Finanzierung unter der Bezeichnung „NanoBioNet“: Der gemeinnützige Verein wurde 2002 gegründet, um die Interaktion zwischen Forschung, Wirtschaft, Politik

und Gesellschaft zu verstärken. Die Mitglieder verfolgen das Ziel der Schaffung neuer, innovativer Produkte und Arbeitsplätze, der Unterstützung von Forschung und Entwicklung sowie der Information der Öffentlichkeit über die Welt der Nano- und Biotechnologie. NanoBioNet engagiert sich in verschiedenen Projekten entlang der gesamten Wertschöpfungskette, angefangen von Forschung und Entwicklung bis hin zum fertigen Produkt. Daneben stehen Themen wie „lebenslanges Lernen“ oder Öffentlichkeitsarbeit im Fokus. Seit 2006 ist NanoBioNet der Nachfolger des Kompetenzzentrums cc-NanoBioTech, Kaiserslautern, und führt die Arbeiten dieses Zentrums fort. Eine Fusion mit dem cc-NanoChem wird zurzeit vorbereitet (www.nanobionet.de).

- Das weltweite Umweltnetzwerk „Friends of the Earth“, das eine Broschüre über die Nutzung der Nanotechnologie im Lebensmittelsektor herausgegeben und zusammen mit dem „Bund für Umwelt- und Naturschutz Deutschland“ auch auf Deutsch veröffentlicht hat (BUND, 2008; www.kurzlink.de/nanofoodstudie).
- Die Europäische Kommission: Sie fördert über mehrere Verbundprojekte (IMPART = Improving the understanding of the impact of nanoparticles on human health and the environment sowie NANOTOX = Investigative support for the elucidation of the toxicological impact of nanoparticles on human health and the environment; www.impart-nanotox.org) Standards, Modelle und Leitfäden zur Risikobewertung (www.nanosafe.org), strebt eine transparente Risikokommunikation an (EC, 2004; europa.eu.int/comm/research/rtdinfo/index_en.html), will bei Bedarf bestehende Regularien an die Besonderheiten der Nanotechnologie anpassen und hat den wissenschaftlichen Ausschuss für neu auftretende und neu identifizierte Gesundheitsrisiken (SCENIHR, 2007; ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_010.pdf [20.8.2008]) mit der Erarbeitung von Vorschlägen zur Verbesserung der bestehenden Risikoerfassungsmethoden beauftragt, weil die derzeit angewandten Prüfverfahren nicht mit Blick auf nanoskalige Stoffe erstellt wurden und dementsprechend weiterentwickelt werden müssen, besonders hinsichtlich der potenziellen Überwindung der Blut-Hirn-Schranke und des Verhaltens beim Eindringen in einzelne Zellen.
- Die britische Regierung: Sie hat die königliche Akademie für das Ingenieurwesen (ROYAL SOCIETY, 2003; www.nanotec.org.uk/finalReport.htm) und die königliche Kommission für Umweltbelastung (ROYAL COMMISSION, 2008a; www.rcep.org.uk/novel%20materials/Novel%20Materials%20report.pdf) mit Studien über die Nanotechnologie beauftragt und betreibt über das Ministerium für Umwelt, Ernährung und Landwirtschaft ein Internetportal zu nanotechnologischen Entwicklungen (DEFRA, 2005; www.defra.gov.uk/environment/nanotech/index.htm).
- Auch Versicherungsunternehmen setzen sich mit Chancen und Risiken der Nanotechnologie auseinander. So hat die Schweizer Gesellschaft Swiss Re eine Broschüre unter dem Titel „Nanotechnologie: Kleine Teile – große Zukunft“ herausgegeben, die auf englisch oder auf deutsch unentgeltlich unter publications@swissre.com bestellt werden kann.
- Die Schweizer Innovationsgesellschaft: Unter dem Leitsatz „Chancen nutzen – Risiken managen“ entwickelt und kommuniziert sie Strategien und Produkte (www.innovationsgesellschaft.ch) und führt Tagungen durch (z.B. www.innovationsgesellschaft.ch/images/publikationen/nanoEurope06_eng.pdf). Dabei liegt ein Schwerpunkt auf der Nanotechnologie.
- Das Europäische Zentrum der chemischen Industrie für Ökotoxikologie und Toxikologie von Chemikalien (ECETOC, 2005; www.ecetoc.org) veranstaltete einen Workshop über Teststrategien für die Gewährleistung der Sicherheit der Nanotechnologie. Als Ergebnis des Workshops wird eine konkrete Teststrategie vorgeschlagen.
- Das europäische Netzwerk „Nano2Life“ (Bringing Nanotechnologies To Life): Sein Ziel ist es, die Konkurrenzfähigkeit der europäischen Nanobiotech-Forschung und deren wirtschaftliche Nutzung durch Vernetzung von Entwicklern (nano) und Anwendern (bio) zu steigern (www.nano2life.org).
- Die amerikanische Umweltschutzbehörde hat ein Weißbuch über die Nanotechnologie erstellt (EPA, 2007; www.epa.gov/osa/nanotech.htm).

- Die OECD (2006; www.oecd.org/dataoecd/4/38/35081968.pdf): Sie sammelt unter anderem alle Forschungsprojekte zur Sicherheit von Nanomaterialien in einer Datenbank (webnet.oecd.org/NanoMaterials/Pagelet/Front/Default.aspx?, öffentlich zugänglich ab 1.4.2009), sie entwickelt eine Forschungsstrategie zu synthetischen Nanomaterialien, sie wählt relevante Endpunkte zur Testung repräsentativer Nanomaterialien aus und sie erarbeitet alternative und überprüft vorhandene Testmethoden.

