

Gesundheitsrisiken der Nanotechnologie

Eva Roblegg^{1*}, Frank Sinner^{2,3} und Andreas Zimmer¹

1* Karl-Franzens-Universität Graz, Institut für Pharmazeutische Wissenschaften - Pharmazeutische Technologie, Schubertstr. 6, A-8010 Graz, Austria

2 Joanneum Research, Institut für Medizinische Systemtechnik und Gesundheitsmanagement, Elisabethstraße 11a, A-8010 Graz, Austria

3 BioNanoNet Forschungsgesellschaft mbH, Elisabethstrasse 9-11, A-8010 Graz, Austria

Stand Februar 2006

1. Zielsetzung

Das derzeit laufende Programm **nanoGesund** hat zum Ziel, die bisher bekannten Risiken der Nanotechnologie für den Menschen aus unserer Umwelt zu recherchieren und die hierzu publizierten Studien zu erfassen. Der hier vorliegende Bericht umfaßt neben den öffentlich zugänglichen medizinischen Datenbanken auch Quellen von Organisationen und Firmen, sowie die von Seiten der EU publizierten Programmaktivitäten bis Ende 2005. Eine bisher schon weitgehende Erfassung der mit dieser Thematik beschäftigten Institutionen ist kürzlich bereits von der TEMAS AG veröffentlicht worden und dient als Basis für diesen Report [1].

Es ist nicht das Ziel dieser Studie, die bio- und nanomedizinische Anwendung von Nanopartikeln im Sinne von Arzneimitteln zu erfassen. Hierzu gibt es hinreichend Erfahrung der letzten 30 Jahre und die jeweiligen Risiken die sich für den Patienten in derzeit laufenden klinischen Studien ergeben unterliegen generell einer sehr sorgfältig gestellten Risiko/Nutzen Abwägung [2].

Im weiteren Verlauf des Projektes soll dieser Bericht und die damit verbundene Literaturrecherche dazu dienen, eine Literatur-Datenbank für den Bereich Gesundheitsbewertung der Anwendung von Nanotechnologien aufzubauen.

2. Nanotechnologie und Gesundheit

Partikel im Nanobereich haben zwei besondere Eigenschaften: Zum einen gelten unterhalb einer Größe von 50 nm die Gesetze der Quantenphysik, was dazu führt, daß sie andere optische, magnetische oder elektrische Eigenschaften annehmen können und in einem bestimmten Größenbereich durch Wechselwirkung mit ihrer Umgebung auch ihre Gestalt ändern können [3, 4].

Zum anderen ändert sich mit abnehmender Größe das Verhältnis zwischen Masse und Oberfläche, denn je kleiner ein Körper wird, um so größer wird seine Oberfläche im Verhältnis zur Masse.

Unter Nanomaterial versteht man ein beliebiges Material, das entweder einen gewissen Anteil an Nanopartikel enthält oder ausschließlich aus diesen besteht. Hierbei unterscheidet man zwischen Nanopartikel, Nanotubes und Buckyballs oder Fullerenen. Nanopartikel entstehen durch Zerkleinerung eines beliebigen Materials, Nanotubes und Buckyballs sind dagegen speziell hergestellte Partikel mit einer typischen Kristallstruktur, wobei Nanotubes Fasern und Buckyballs fußballähnliche Nanomaterialien sind [5-6].

Nanopartikel sind im Alltag grundsätzlich nichts Neues, da sie in der Natur seit jeher durch verschiedene Verbrennungsprozesse, in der Luft usw. vorkommen [7]. Sie sind mit den künstlich hergestellten Nanopartikel nur begrenzt vergleichbar, da diese in vielen Fällen, um eine Agglomeration zu vermeiden, beschichtet werden und dadurch hochreaktiv bleiben, wodurch auch die Toxizität zunimmt [8].

Tabelle 1 zeigt eine Übersicht von Reports verschiedener Organisationen, die sich mit dieser Fragestellung in den letzten Jahren beschäftigt haben:

2.1. Nanomaterialien: Systeme und Anwendungen

Es besteht ein erheblicher Bedarf an Vehikeln aus anorganischen Materialien sowie biologische Substanzen, die z.B. Medikamente effizient zu ihrem Wirkort transportieren können. Da solche Substanzen zumeist instabil sind, sollen die Trägervehikel auch zum Schutz der Substanzen geeignet sein.

Nanopartikel können auf Grund ihrer Größe biologische Barrieren, wie z.B. Zellmembranen und

Tabelle 1a: Berichte privater Organisationen

Report	Organisation	Literatur
etc-Report	etc Gruppe	[6, 9]
Greenpeace Report	GreenpeaceEnvironmental Trust	[10, 11]
Cientifica White Paper	Cientifica Ltd.	[12]
Allianz Report	Allianz AG	[13]
VDI Report	VDI GmbH	[14]
Swiss Re Report	Swiss Re	[8]
Basics Reports	Basics AG	[15]

z.T. auch sehr dichte Gewebe wie die Blut – Hirn-Schranke, durchdringen und stellen daher geeignete Transportsysteme für Wirkstoffmoleküle dar. Nanopartikel lassen sich nicht nur zum Transport und Schutz biologischer Wirkstoffe einsetzen, sondern sind auch geeignet, solche Wirkstoffe über längere Zeiträume, bis zu mehreren Monaten, dosiert freizusetzen. Insbesondere wird im Bereich der Nanomedizin an Vehikeln gearbeitet, die in der Lage sind, auf körpereigene Signale zu reagieren.

Neben diesen sehr aktuellen Forschungsrichtungen der Nanomedizin werden derzeit bekannte Nanomaterialien aus industriellen Prozessen für Produkte aus dem Consumer Bereich eingesetzt. Die folgende Tabelle 2 gibt einen Überblick über

Tabelle 1b: Berichte öffentlicher Forschungsorganisationen

Titel	Literatur
Informed public perceptions of nanotechnology and trust in government	[16]
Relative risk analysis of several manufactured nanomaterials	[17]
Report of the Royal Society and Royal Academy of Engineering	[18] [19]
Nanotechnology and the poor: Opportunities and Risks	[20]
Nanotechnology and Risk	[21]
Research Report for the Health and Safety Executive	[22]
Towards a European Strategy for Nanotechnology	[23]
Centre for Nanoscale Science and Technology, Rice University Report	[24, 25]
Reports from the Department of Environmental Medicine	[26-35]
Reports from the DuPont Haskell Laboratory	[36]
Review on Technical Aspects of Nanotoxicology	[37]

solche Nanomaterialien mit denen der Mensch in seiner Umwelt in Kontakt kommt und die hierfür relevanten Studien, die sich mit dem gesundheitsschädigenden Potential der Nanotechnologie befassen.

Tabelle 2a: Anorganische Materialien

Material	Form	Anwendung	Vorteil der Nanotechnologie	Literatur
TiO ₂	Partikel, Schichten	Sonnenschutz, Kosmetik	UV-Absorption, Transparenz	[38]
ZnO	Partikel	Sonnenschutz, Kosmetik	Transparent, hohe Oberfläche	[38], Bayer, Degussa
Al ₂ O ₃	Partikel, Membrane	Transparente Hardcoats	Höhere Härte	[39]
SiO ₂	Partikel, Schichten, Pulver	Transparente Hardcoats, Ketchup	Geringe Partikelgröße	[39], Merck, Hansen Chemie, Degussa
ZrO ₂		Nanofiltration, Autoabgaskatalysator	Hohe Oberfläche	[38]
CeO ₂	Partikel	UV-Absorption	Glatte Oberfläche	[40]
Schichtsilikate	Komposite	Polymere		[41]
Zeolithe	Partikel	Katalysatoren	Hohe Oberfläche	[38]

Tabelle 2b: Metalle und Kohlenstoff als Material

Material	Form	Anwendung	Nanoaspekt	Literatur
Pt, Ir, Zn, Pd, Fe, Ag	Partikel	Katalysatoren, Abwasserreinigung	Hohe Oberfläche, hohe Reaktivität	[42]
Ni, FeO	Schichten	Hyperthermie		[38]
Russ	Füllstoff in Gummi	Reifen	Verschleißfestigkeit	[43]
Fullerene	Partikel Membrane	Solarzellen, H ₂ Speicher	Hohe Oberfläche, hohe Selektivität	[38], Carbotech
C-Nanotubes	Single Wall Nano Tubes (SWNT)			[38]
Carbon DLC, Quarz, Graphit	Schichten			[38]

Tabelle 2c: Polymere und Hybride als Material

Material	Form	Anwendung	Vorteil durch Nanotechnologie	Literatur
Organische Blockco-Polymere	Dispersionen	Lacke		[44]
Organische Polymere	Nanofasern	Gewebe	Kleine Porengröße	Creavis
Dendritische Polymere	Membran, Partikel	Ultrafiltration, Controlled-Release-Systeme/Kosmetik		[38, 45], BASF
Anorganisch-organische Hybridpolymere	Schichten und Komposite mit Füllern	Keramik, Brillen Dentale Restaurationswerkstoffe	Transparenz Beständigkeit	Duravit, Fraunhofer, Schweizer Optik, Degussa Dental

2.2. Nanomaterialien: Aufnahme in den menschlichen Körper

Die Aufnahme von Nanopartikel erfolgt grundsätzlich über vier verschiedene Wege: Zum einen inhalativ über die Atemwege, zum anderen dermal über die Haut, oral über den Magen/Darm Trakt und für systemische Therapieansätze parenteral.

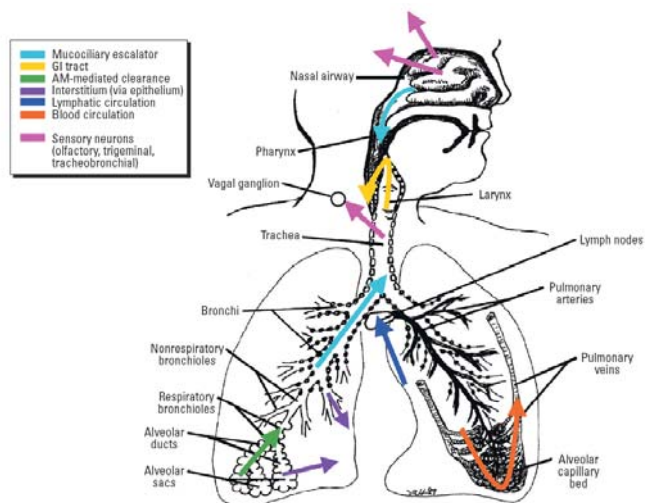


Abb. 1: Wege des Zuganges von Nanopartikel in den Körper nach einer Zeichnung von J. Harkema aus [27]

2.2.1. Pulmonale Resorption

Die Lunge ist ein relativ gut geschütztes Organ. Eingeatmete Partikel von < 20 µm passieren zuerst die Luftröhre und gelangen dann in Abhängigkeit ihrer Größe in die Lungenröhrchen, die mit einer relativ dicken Schleimhaut ausgekleidet sind und die die eingedrungenen Partikel durch die kontinuierlich nach oben ausgeführte Bewegung der Flimmerhärchen abtransportieren. Dabei unterliegt die Deposition von Partikeln grundsätzlich drei verschiedenen Mechanismen (siehe Abb.: 2)

- Impaktion
- Sedimentation
- Diffusion

Partikel der Größe von ca. 1 – 5 µm die tiefer eindringen, gelangen bis in die Lungenbläschen (Alveolen) die von einem feinen Netz von Blutgefäßen umgeben sind und für den Gasaustausch sorgen. Kleinere Partikel < 1 µm werden größtenteils in Abhängigkeit der vorhandenen Depositionsmechanismen wieder ausgeatmet.

Nanopartikel können sehr leicht durch unspezifische Interaktionen mit der Zellmembran in Zellen

aufgenommen werden. Werden diese Partikel von Makrophagen inkorporiert, lösen sie Reaktionen des Immunsystems aus. Zur Bekämpfung von Bakterien, Viren und nicht infektiösen Partikeln wird eine Entzündungsreaktion durch die vor Ort anwesenden Immunzellen (in den Lungenbläschen die Alveolarmakrophagen) ausgelöst, wodurch Sauerstoffspezies, Proteine und Lipide freigesetzt werden, die als Botenstoffe auf andere Zelltypen, wie z.B. Epithelzellen wirken.

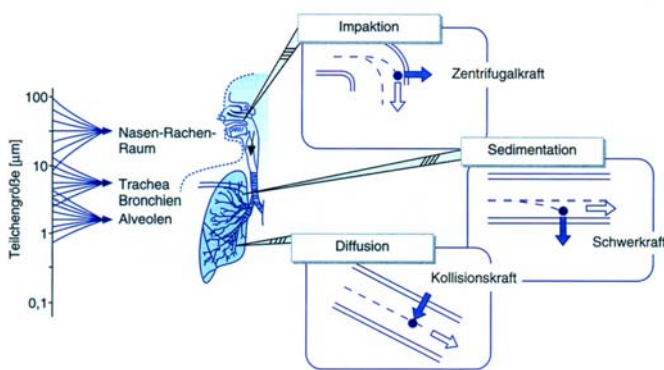


Abb. 2: Pulmonale Deposition von Partikeln, modifiziert nach: [46]

Als zytotoxische Wirkung von Nanopartikel werden die Oberflächeneigenschaften und das elektrokinetische Potential dieser Partikel diskutiert. Je kleiner die Partikel, um so toxischer werden sie, da ihre Oberfläche katalytisch wirksam ist und das umliegende Gewebe durch chemische Aktivitäten geschädigt wird. Die Nanopartikel die nicht von Zellen des Immunsystems aufgenommen werden und nicht durch Makrophagen eliminiert werden, lagern sich im Interstitium des Lungengewebes ab, d.h. überschreitet die Anzahl der eintretenden Partikel ein gewisses Maß, so wird das Immunsystem überlastet und es kommt zum sogenannten „overload“. Diese Überlastung führt zu oxidativen Streßreaktionen, wie Entzündungen im umliegenden Gewebe, die auf der Bildung von freien Radikalen basieren. Dieser Prozeß ist vergleichbar mit dem Krankheitsbild von inhalierbaren Asbestfasern im Größenbereich von ca. 3 µm, die in die Lunge eindringen, dort den Gasaustausch unterbinden und so zu Entzündungen, Tumoren, Embolien, Fibrosen usw. führen können [47].

Die Elimination der Nanopartikel aus der Lunge hängt nicht nur von der Partikelmenge sondern auch von deren Größe und Materialeigenschaften ab. Je kleiner die Partikel (vgl. TiO_2 NP 20nm und 200nm), um so geringer ist deren Elimination. In

Folge kann es sogar zu einer Translokation in das Interstitium und in die Lymphknoten kommen. Vor allem Quarznanopartikel können ernsthafte Lungenschäden verursachen, wobei generell für alle Materialien gilt, daß viele inhalierbare Partikel mit niedriger intrinsischer Toxizität zu den Zellen, ab bestimmten Dosen zu diversen Lungenerkrankungen führen können [36, 48-52].

Als weitere Folge kann es vor allem bei Menschen, die an Arteriosklerose und Herzerkrankungen leiden, zu einer Verschlimmerung der bestehenden Erkrankung und zu Ablagerungen in unterschiedlichen Organen, wie Milz, Leber, Knochenmark etc. kommen.

Weiters ist festzuhalten, daß Nanoröhrchen und Fasern, die die Lunge erreichen, aufgrund ihrer Struktur erheblich toxischer wirken als sphärische Nanopartikel, wobei hier wiederum erwähnt werden sollte, daß in der Natur nur sehr geringe Mengen an Nanoröhrchen in der Luft vorkommen und daher die inhalierbare Menge auch sehr gering ist [27].

2.2.2. Nasale Resorption

Nanopartikel werden nur dann auf den Nasenschleimhäuten (siehe Abb. 3) abgelagert, wenn sie als Aggregate > 50 µm eingeatmet werden (siehe Abb. 2). Eine andere Form der Deposition auf den Nasenschleimhäuten ist nur in suspensierter flüssiger Tröpfchenform möglich. Beide Technologien der Pulver- und Flüssigaerosole werden bereits im Arzneimittelsektor eingesetzt. Hier liegt derzeit der Focus auf der Entwicklung neuartiger Impfstoffe, da ähnlich wie die Haut, die Schleimhäute der Nase ein immunkompetentes Organ darstellen. Weitere Anwendungen beschreiben die nasale Applikation von Proteinen und Peptiden [53, 54].

Die meisten bekannten Studien befassen sich jedoch mit den toxikologischen Risiken von Nanopartikel nach Inhalation in Bezug auf die Lunge. Spezielle Studien, die die toxischen Wirkungen von Nanopartikel aus der Umwelt auf die Nasenschleimhaut untersuchen, sind derzeit nicht bekannt. Mögliche Risiken bestehen aber grundsätzlich im Bereich der Allergien sowie, nach Aufnahme durch die Nasenschleimhäute, in einer Gefährdung der neuronalen Verbindung zwischen dem Gehirn und der Nase. Grundsätzlich wurde bisher schon gezeigt, daß Substanzen, die sich auf den Nasenschleimhäuten anreichern, über die sogenannte Olfactory-Route bis in das Gehirn unter Umgehung der Blut-Hirn-Schranke vordringen können (siehe Abb.: 3). Für solide Nanopartikel ist dieser Vorgang aber noch nicht bewiesen worden [55]. Derzeit gibt es nur eine Studie die eine Translokation in das Gehirn nahelegt [30].

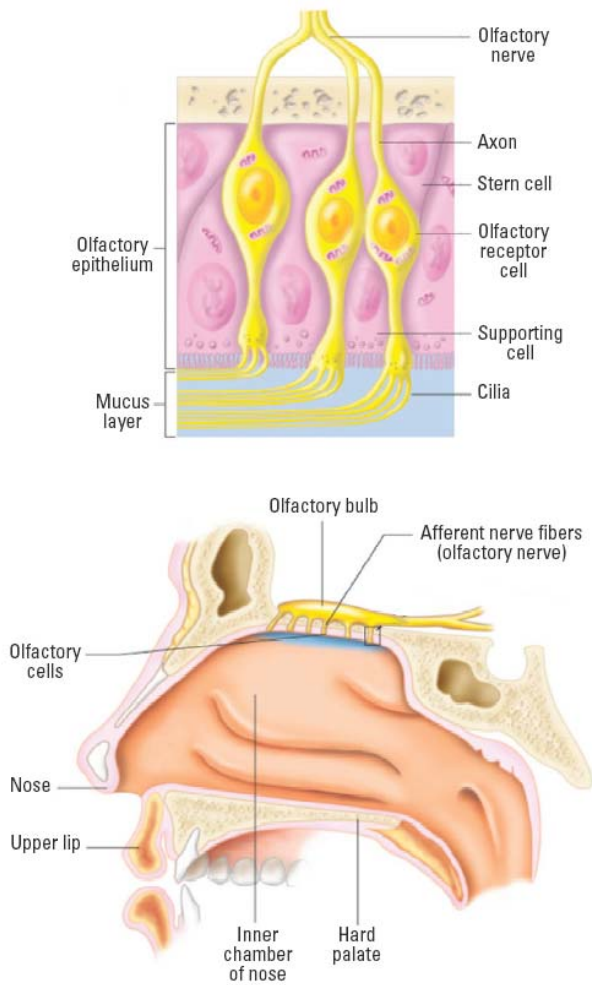


Abb. 3: Anatomischer Aufbau der Nase, modifiziert nach: [27]

2.2.3. Dermale Resorption

Die Haut ist ein lebenswichtiges Organ und bietet Schutz vor Kälte, Hitze, Strahlung, Druck, chemischen Schädigungen, Wasser und Wärmeverlust usw.

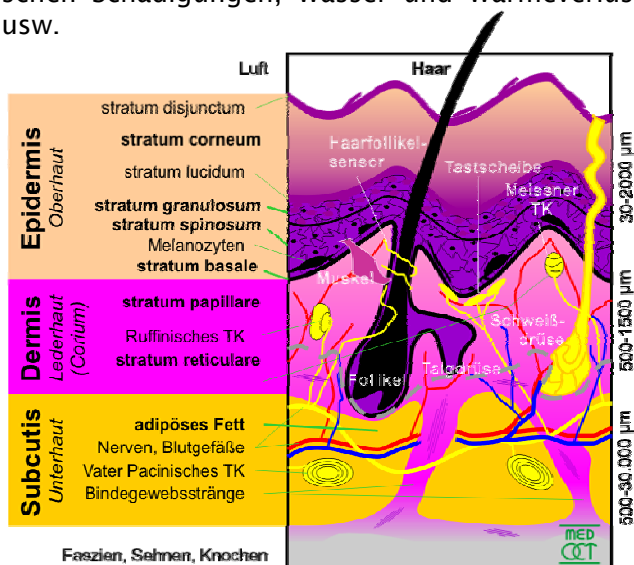


Abb. 4.: Anatomischer Aufbau der Haut nach: [56]

Durch ihren Säureschutzmantel wirkt die Haut aktiv gegen das Eindringen fremder Keime. Sie hat die Möglichkeit, bestimmte Wirkstoffe zu resorbieren und durch ihre Durchblutung die Regulation von Kreislauf und Körperwärme zu unterstützen.

Anatomischer Hautaufbau (siehe Abb.: 4):

- Oberhaut – Epidermis: Stratum Corneum (Hornhaut), Stratum lucidum (Glanzschrift), Stratum granulosum (Körnerzellschrift), Stratum spinosum (Stachelzellschrift), Stratum basale (Basalschrift)
- Lederhaut – Dermis, Corium (Papillarschrift oder Zapfenschrift, wo die Lymphgefäße ihren Ursprung finden und Netzschrift aus Kollagenfasern für Elastizität und Festigkeit)
- Unterhaut – Subcutis: Hautanhangsgebilde, Schweißdrüsen, Talgdrüsen, Fettpolster

sowie Faszie aus Kollagenfasern und Sehnen.

Die oberste Schicht der Haut besteht aus verhornten, nicht durchbluteten Zellen, die keine durchgehende Barriere darstellen. In die tieferen gut durchbluteten Hautschichten sind die Haarwurzeln verankert. Die feinen Haare gelangen in einem Kanal an die Oberfläche der Haut und verbinden damit die verhornte Oberfläche mit den tieferen Hautschichten. Denkbare Routen für die Aufnahme von Nanopartikel sind demnach einerseits die Passage durch die Hornhaut in tiefere Hautschichten, andererseits aber auch der Weg direkt über die Haarwurzel in die Blutbahn.

Die bislang publizierten Studien bezüglich der Risiken durch Nanopartikel nach topischer Aufnahme sind nicht sehr aussagekräftig und in ihrer Zahl gering. Es wurden bisher keine Langzeittests durchgeführt, die meisten Studien untersuchen abgetrennte Hautstücke, die nicht mehr durchblutet werden. Zusammenfassend kann man sagen, daß die Penetration von Nanopartikel in die Haut größenabhängig ist, d.h. je kleiner, um so eher wandern sie in die Dermis. Ihr weiterer Weg durch die Haut in den menschlichen Organismus ist jedoch fraglich [47, 57].

Neben der natürlichen Belastung der Haut durch Ruß, Quarz etc. aus der Umwelt, kommt in den letzten Jahren die Haut auch mit Nanopartikel aus Kosmetikprodukten in Kontakt. Sonnencremes als Beispiel bestehen neben Duftstoffen, Emulgatoren und Feuchtigkeitsspendern vor allem aus drei Grundbestandteilen: Öl, Wasser und einem UV-Filter. Bisher waren diese UV-Filter hauptsächlich organische Moleküle, die das schädliche UV-Licht absorbieren. Nachteile dieser Filtersubstanzen sind zum einen allergische Reaktionen und zum anderen kein gleichmäßiger

Sonnenschutz. Als Alternative wurden Nanopartikel aus Zinkoxid und Titanoxid entwickelt. Die Partikel absorbieren das UV-Licht nicht wie herkömmliche Filtersubstanzen sondern bieten einen Lichtschutz durch Lichtstreuung und Lichtreflektion. Weiterhin haben diese Partikel den Vorteil der gleichmäßigeren Verteilung auf der Haut gegenüber herkömmliche Filtersubstanzen, die ihre Wirksamkeit nur dann erreichen, wenn sie in die oberen Hautschichten eindringen.

Nanopartikel als UV-Schutz fallen in einen Größenbereich von 80-100 nm, wobei auch schon kleinere Partikel von 15-20 nm in Entwicklung sind. Die Gefahr hierbei ist jedoch, daß die Nanopartikel ab einer bestimmten Größe das kurzwellige Licht nur geringfügig streuen und somit den nötigen UV-Schutz nicht mehr erbringen könnten [58].

Die zentrale Frage solcher Nanocremes ist, ob die hier enthaltenen Nanopartikel durch die Haut penetrieren und in weiterer Folge über die Blutbahn in den Körper kommen [59]. Damit verbunden wäre die Frage nach Ablagerung, Biodegradierbarkeit und toxikologische Langzeitwirkung. TiO₂ Nanopartikel konnten im Stratum corneum und teilweise auch in den Haarfollikeln nachgewiesen werden [60]. Ob es dabei zu Interaktionen mit dem Immunsystem kommt ist bisher umstritten. Jedoch ist für die Anwendung von Nanotubes bekannt, daß es zu allergischen Reaktionen der Haut kommen kann [10, 52, 61-63].

2.2.4. Perorale Mucosale Resorption

Mögliche Aufnahmequellen für Nanopartikel aus dem Magen-Darm-Trakt sind neben Trinkwasser und Nahrung auch diverse oral eingenommene Medikamente, Zahnpastaspuren usw. Durch die pH-Verschiebung vom „sauren Magen“ in den „basischen Darm“ werden die Nanopartikel „gestreßt“, ändern ihre Löslichkeit, ihre ionischen Eigenschaften, ihre Oberflächeneigenschaften und können dadurch wieder ein gesundheitliches Risiko darstellen [52].

Nanopartikel gelangen auf spezifischen Transportwegen in die Darmzellen, während Fremdstoffe in der Regel im Darm verbleiben und dann ausgeschieden werden. Der am besten untersuchte Resorptionsweg für Nanopartikel aus dem Darm erfolgt über die sogenannten Peyerschen-Plaques. Das sind Zellareale im Darmgewebe, die zum Immunsystem gehören und in der Lage sind, Nanopartikel oder größere Moleküle durch Phagozytose bzw. Endozytose aufzunehmen. Kommt es in Folge zur Transzytose, können Nanopartikel auch in das Lymphsystem eintreten, bzw. werden über die Blutgefäße im Körper verteilt (siehe auch Kapitel 2.3). Je kleiner die Nanopartikel sind, um so größer ist die Gefahr

der Ablagerung in diversen Organen und um so eher können sie durch Änderung ihrer Oberflächen- und anderer Eigenschaften toxikologische Effekte auslösen [64].

Ein relativ neuer Aspekt, durch den Nanopartikel in den Magen-Darm-Trakt kommen können, besteht in der Verwendung von nanopartikelhaltiger Zahncreme. Überempfindliche Zähne stellen beim Menschen ein zunehmendes Problem dar. Ursache dafür ist das freiliegende Dentin, das weicher als der Zahnschmelz ist und durch Kanäle direkt mit den Nerven im Zahnninneren verbunden ist. Liegt es frei vor, kommt es zu Schmerzreaktionen. Mittel gegen diese Überempfindlichkeit sind Nanokapseln auf Calciumphosphat und Eiweiß-Basis (Apatit), ein biomimetischer Wirkstoff, der dem Zahnmaterial ähnelt. Dieser Wirkstoff induziert den Prozeß der Neomineralisation genannt wird. Dabei reagiert der Wirkstoff mit dem im Speichel enthaltenem Calcium und den Phosphatbausteinen und setzt sich auf der Zahnoberfläche ab. Dort verbindet er sich mit Dentin, bildet eine dünne Schicht und senkt so die Schmerzempfindlichkeit [52, 65, 66].

Toxikologische Langzeitstudien liegen zu diesen neuartigen Nanomaterialien nicht vor, obwohl es in diesem Fall aufgrund des steigenden Parodontoserisikos und den oft damit verbundenen Zahnfleischblutungen anzuraten wäre. Damit verbunden wäre eine direkte und erleichterte Resorption der Nanopartikel durch die Mundschleimhaut.

2.3. Nanomaterialien: Körperverteilung

Nach der Resorption der bisher beschriebenen Nanomaterialien durch die bisher bekannten Resorptionsrouten, ergeben sich grundsätzlich Risiken für die Gesundheit des Menschen durch eine weitergehende Körperverteilung. Diese kann jedoch auch wieder zur Elimination der aufgenommenen Nanomaterialien beitragen, wie am Beispiel der peroralen Aufnahme ersichtlich und damit die gesundheitlichen Risiken begrenzen.

Bislang wurden Körperverteilungsstudien nur im Bereich der Arzneimittelentwicklung durchgeführt, wobei der größte Anteil der Studien mit einer parenteralen Applikation der Nanopartikel verbunden ist [67-72]. Ebenso betrifft das die Körperverteilung von oral applizierten Nanopartikeln, für die bisher meist nur Studien durchgeführt wurden, die die Verteilung und Pharmakokinetik der Arzneistoffe untersucht haben. Bislang ist nicht gezeigt worden, daß Nanopartikel aus der Umwelt nach Verschlucken zu einem größeren Ausmaß von Körper systemisch aufgenommen werden.

2.3.1. Blut-Hirn-Schranke

Bereits 1885 zeigte Paul Ehrlich, daß saure Vitalfarbstoffe das Hirn nach Injektion in den CSF färbten, nicht jedoch nach intrarterieller Injektion. Dabei ist die eigentliche Barriere nicht, wie zunächst gedacht, die Astrogliazellen sondern das Endothel selber (siehe Abb. 5).

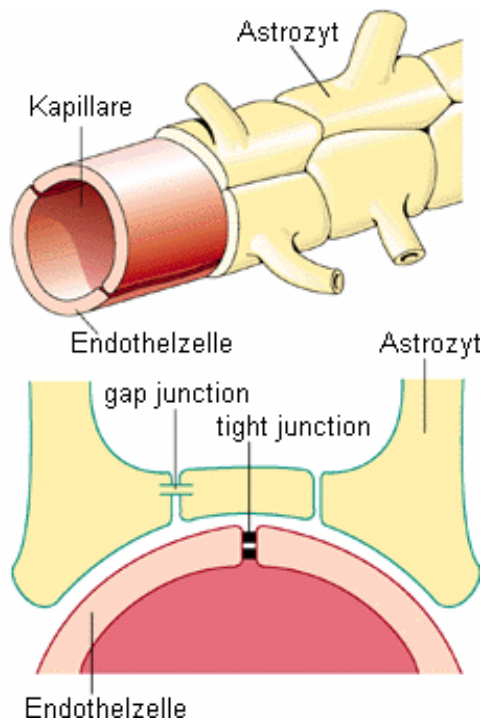


Abb. 5: Astrogliazellen und Endothel, modifiziert nach: [73]

Das zentrale Nervensystem (ZNS) weist einen besonders komplexen Flüssigkeitskreislauf auf: einerseits wird es vom Blutkreislauf versorgt, andererseits produziert es (Plexus choroideus) auch den Liquor cerebrospinalis (CSF). Das Hirninterstitium unterscheidet sich von fast allen anderen interstitiellen Bereichen im Körper darin, daß der Austausch zwischen ihm und dem vaskulären Raum auf Grund der Blut-Hirn-Schranke sehr beschränkt ist [73].

Zu den schwersten Erkrankungen, die das Gehirn betreffen, gehören Gehirntumore. Das Problem bei der Behandlung dieser Erkrankung liegt meist darin, daß fast alle Krebsmedikamente die Blut-Hirn-Schranke nicht genügend überwinden können, weil das Hirnblutgefäß - Endothel sehr dicht ist, der Wirkstoff aus Carrier-Systemen sofort aus den Endothelzellen herausgepumpt wird und sich diese Art von Tumoren z.T. wie Spinnweben in das gesunde Gewebe infiltrieren. Versuche mit supramolekularen Systemen und Nanopartikeln, haben jedoch gezeigt, daß es mit Hilfe der Nanotechnologie nach intravenöser (i.v.) Injektion möglich ist, derartige Wirkstoffe über die Blut-

Hirn-Schranke zu transportieren. Dieser Transport mittels Nanopartikel ist inzwischen für acht Arzneistoffe aus den verschiedensten Indikationsgebieten nachgewiesen. Da Nanopartikel im gesamten Gehirnareal Wirkstoffe über die Blut-Hirn-Schranke transportieren können, können auch die infiltrativ in das gesunde Gehirn einwachsenden Tumoreale in Zukunft therapiert werden [74].

Im Rahmen dieser Studie kann leider nicht näher auf die medizinischen Aspekte des Drug-Targetings eingegangen werden, bislang liegen aber nur sehr wenige Studien vor, die eine toxikologische Relevanz von resorbierten Nanopartikeln aus dem Umweltbereich nahelegen. In diesem Zusammenhang gibt es bislang nur eine Studie, die nach inhalativer Applikation eine Umverteilung der Nanopartikel in das Gehirn gezeigt hat. Derzeit wird diskutiert, ob hier wieder die schon zuvor beschriebene Olfactory-Route eine entscheidende Rolle spielt. Toxikologische Daten hierzu gibt es aber noch nicht [30].

3. Diskussion

In den hier vorgestellten Studien wurde meistens die zentrale Frage untersucht, wo Nanopartikel, egal bei welcher Anwendung, ob oral, inhalativ, dermal oder nasal im Körper verbleiben und welche toxikologische Effekte sich hieraus ableiten lassen. In vielen Fällen werden Nanopartikel, wahrscheinlich wie andere Fremdkörper auch, aus dem Körper ausgeschieden. Handelt es sich jedoch um künstlich hergestelltes Nanomaterial, ist es möglich, daß Nanopartikel oder Tubes vom Körper nicht als Fremdstoffe erkannt werden. Hier besteht die Möglichkeit, daß sich die Nanopartikel im Körper verteilen und in den jeweiligen Organen, vor allem Leber, Milz, Knochenmark und Lunge ansiedeln [75]. Was mit den Nanomaterialien dort passiert, hängt von der Materialbeschaffenheit der Partikel ab. Biologisch abbaubare Nanopartikel zersetzen sich und Metabolite werden nach peroraler Applikation zumeist über den Darm ausgeschieden. Ein großes Problem stellen die nicht biologisch abbaubaren Nanopartikel dar, die zwar teilweise untersucht wurden, deren Studienergebnisse aber zu wenig Rückschlüsse auf langzeittoxikologische Auswirkungen geben.

Bei der dermalen Anwendung von Nanopartikel in Form von Cremes gibt es keine definierten Studien wie sich die Nanopartikel nach ihrer „Ablagerung“ in den jeweiligen Hautschichten verhalten. Dazu wären dringend Langzeitstudien nötig, da vor allem im kosmetischen Bereich die Anzahl an Nanoprodukten, aufgrund der erleichterten Zulassungsbestimmungen, massiv zunimmt und auch die Anwendung diverser Präparate wie Son-

nencremes für Babys und Kleinkinder, deren Haut sicherlich empfindlicher als die eines Erwachsenen ist, empfohlen wird. So klassifiziert die amerikanische Zulassungsbehörde Food and Drug Administration (FDA) TiO_2 Nanopartikel in UV-abweisenden Substanzen nicht als neuen Inhaltsstoff, sondern als „Variation of the bulk material“, also lediglich als eine Variation des zugrunde liegenden Stoffes. Deshalb können langwierige und aufwendige toxikologische Testverfahren entfallen. Auch das „Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers“ der Europäischen Kommission, vertritt eine ähnliche Auffassung.

Was die inhalative Form der Anwendung betrifft, so sind viele Studien vorhanden, die inhaltlich einerseits auf die richtige Dosisfindung zurückgehen, in denen aber auch der Prozeß der Ablagerung von Nanopartikel in der Lunge und deren Auswirkung beschrieben wird. Es fehlen allerdings auch in diesem Bereich Langzeitstudien, die vor allem für das Risiko der berufsbedingten Exposition notwendig wären (vgl. Asbest). Hier werden zur Zeit als Risikobemessung die artverwandten, größeren Partikelformen herangezogen, was z.B. bei der Herstellung von TiO_2 -Partikel das Tragen einer Staubmaske mit sich bringt, die jedoch die feinen Nanopartikel nicht oder nur ungenügend aus der Umgebungsluft herausfiltern können. Diese Problematik wird zur Zeit stark von den Versicherungen, wie der Swiss Re aufgenommen, die an einem Vorsorgeprinzip arbeiten, um auf mögliche Gefahren, die sich durch eine Etablierung der Nanotechnologie für die Gesellschaft ergeben könnten, hinzuweisen [8].

Insgesamt werden mit der Nanotechnologie große Hoffnungen verknüpft. Es werden Produkte mit völlig neuen Eigenschaften gezielt für Anwendungen in Wissenschaft, Medizin, Industrie und Technik entwickelt. Dabei sollte die Forschung die Frage nach den Risiken für Gesundheit und Umwelt allerdings auf keinen Fall außer Acht lassen. Was die Risikokommunikation betrifft, müssen vor allem vier Bereiche besonders betrachtet werden:

1. Öffentliche Haltung
2. Öffentliche Wahrnehmung
3. Rolle der Medien
4. Vertrauen der Risikokommunikation auf das Verhalten und die Einstellung der Öffentlichkeit

Diese vier Bereiche tragen zur öffentlichen Meinungsbildung und Akzeptanz der Nanotechnologie bei. Eine Vermeidung der Diskussion und

Aufklärung der Risiken würde weitgehend negative Konsequenzen haben [25].

Zusammenfassend sollte eine frühzeitige Behandlung der Gesundheits-, Sicherheits- und Umweltrisiken, unter Einbeziehung der Risikobewertung in die Forschungsarbeiten und Entwicklung von Leitlinien für die Risikobewertung gemacht werden und ferner die Einrichtung eines kostenlosen und offenen Archivs für wissenschaftliche und technische Veröffentlichungen im Bereich der Nanotechnologie eingerichtet werden.

4. Förderprogramme

4.1. Nationale Förderprogramme

Nanotechnologien werden auf nationaler Ebene von verschiedenen Organisationen seit vielen Jahren gefördert. Im Bereich der Grundlagenforschung ist hier der FWF führend, Programme die eine Industriebeteiligung haben, werden in Österreich überwiegend von der FFG bzw. zuvor vom FFF unterstützt. Seit 2004 ist unter Führung des BMVIT die FFG mit einem Sonderprogramm der österreichischen Nanoinitiative beauftragt, die folgende Zielsetzungen hat:

- Research and Technology Development Project Clusters
- Networks and Confidence Building
- Training and Education Measures
- Accompanying Measures

Im Rahmen dieser Initiative kann davon ausgegangen werden, daß in Zukunft auch in Österreich Risikobewertungen für den Bereich Nanotechnologie und Gesundheit vorgenommen werden. Derzeit liegen hier noch keine Publikationen vor.

4.2. Förderprogramme der Europäischen Union

Auch die Europäische Kommission nimmt Stellung zur Problematik die die Nanotechnologie mit sich bringt. Europa soll auch in Zukunft im weiterentwickelnden Bereich der Nanotechnologie führend bleiben und dies auf sichere und verantwortungsvolle Weise. Janez Potocnik, ein zuständiges Kommissionsmitglied für Wissenschaft und Forschung, zitierte dies folgendermaßen:

„Die Nanotechnologie ist ein Schlüsselbereich, in dem Europa führend ist, und wir müssen sicherstellen, daß dies so bleibt. Das Potential der Na-

notechnologie für die europäische Industrie und die Gesellschaft ist enorm, daher benötigen wir für die Forschung in diesem Bereich eine klare Strategie und wirksame Maßnahmen. Gleichzeitig müssen wir eventuelle Gesundheits-, Sicherheits- und Umweltrisiken berücksichtigen und so früh wie möglich angehen.“

Die Maßnahmen des EU-Aktionsplanes umfassen [76]:

- Erhöhung der Finanzmittel für Nanotechnologien im siebten Rahmenprogramm, einschließlich einer besonderen Unterstützung für die Untersuchung der Folgen für die menschliche Gesundheit und die Umwelt sowie der Förderung von Technologieplattformen in einigen nanotechnologischen Schlüsselbereichen (z.B. Nanomedizin, Nanoelektronik und nachhaltige Chemie);
- Aufbau einer Forschungsinfrastruktur von Weltniveau und von Spitzenleistungszentren mit Hilfe von Investitionen, dem Austausch bester Praktiken und dem Zugang zu bestehenden Einrichtungen;
- Gewährleistung vorteilhafter Bedingungen für die europäische Industrie bei der Umwandlung von Forschungsergebnissen in nützliche Produkte und Dienstleistungen (Workshops zum Thema Vermarktung, verstärkte Beteiligung der Industrie an der Forschung, Arbeit an gemeinsamen Normen). Weitere nützliche Instrumente wären eine Datenbank und ein Patentüberwachungssystem; Gewährleistung der Beachtung ethischer Grundsätze und der Berücksichtigung von Anliegen und Erwartungen der Bürger durch Studien, Informationsmaterial, Dialog und die Einrichtung einer Koordinierungsstelle auf EU-Ebene;
- Möglichst frühzeitige Behandlung der Gesundheits-, Sicherheits- und Umweltrisiken, Einbeziehung der Risikobewertung in die Forschungsarbeiten und Entwicklung von Leitlinien für die Risikobewertung. Die bestehenden EU-Rechtsvorschriften sollen überprüft werden, um sicherzustellen, daß den besonderen Merkmalen der Nanotechnologie Rechnung getragen wird. Die Kommission unterstützt ferner die Einrichtung eines kostenlosen und offenen Archivs für wissenschaftliche und technische Veröffentlichungen im Bereich der Nanotechnologien;
- Förderung der interdisziplinären Aus- und Weiterbildung von Forschern und Ingenieuren, wobei der Schwerpunkt auf den praktischen Anwendungen der Nanotech-

nologie und den generellen Folgen für die Gesellschaft liegt. Hier ist ein Workshop vorgesehen, ferner die Entwicklung von Ausbildungsveranstaltungen und Lehrplänen. Mit einem europäischen Nanotechnologiepreis könnten beste Praktiken anerkannt werden;

- Ausbau des internationalen Dialogs zu übergreifenden Fragen (Nomenklatur, Toxikologie etc.).

Zur Zeit laufen im 6. Rahmenprogramm drei EU-Projekte im Bereich Nanotechnologie – Toxikologie [1]

- Nanosafe
- Nanotox
- Nanoderm

die hier abschließend näher vorgestellt werden:

4.2.1. NANOSAFE I

Wichtigstes Anliegen der NANOSAFE Gruppe war die Forderung nach einem offenen Dialog und nach der strukturierten Forschung & Entwicklung hinsichtlich der Auswirkungen auf Mensch und Umwelt, um auf dieser Basis nanomaterialspezifische Regularien festlegen zu können. Das Programm ist im August 2004 beendet worden und wird derzeit mit NANOSAFE II fortgeführt (s.u.).

Die detaillierten Ergebnisse der NANOSAFE Initiative wurden in einer Studie des VDI Technologiezentrum in der Reihe Zukunftstechnologien von Dr. Wolfgang Luther im Juli 2004 veröffentlicht. Das von der EU geförderte Projekt besteht aus neun Unternehmen aus Wissenschaft und Industrie. Neben dem VDI sind internationale Unternehmen, medizinische Labore, Universitäten und Institute aus ganz Europa vertreten. Das Projekt analysiert die Risiken, die bei der Produktion, der Anwendung und dem Gebrauch von Nanopartikeln bei Konsum- und Industrieprodukten entstehen können. Zudem bewertet NANOSAFE Aspekte hinsichtlich der Gesundheit für Beschäftigte und Verbraucher und diskutiert Präventivmaßnahmen und Umsetzungsempfehlungen.

Deutlich ist, dass heutzutage sehr viel mehr Nanopartikel über natürliche Prozesse in die Umwelt gelangen als über die industrielle Produktion. Da jedoch der Einsatz von Nanopartikeln stark zunimmt, wird die Technologiefolgenabschätzung immer dringlicher. Nanopartikel verfügen über eine hohe Konzentration bei geringem Gewicht, deshalb sind die bisherigen gesetzlichen Standards, die auf Masse pro Volumen angelegt sind, nicht einfach übertragbar. Die NANOSAFE Partner empfehlen daher zu prüfen,

ob die vorhandenen Regularien und Gesetze für Nanomaterialien ausreichen. Aufgrund der sehr unterschiedlichen Typen von Nanopartikeln, sollte jedes Produkt und jede Anwendung individuell behandelt werden, wobei ein besonderes Augenmerk auf faserförmige Nanopartikel zu legen ist. Die wahrscheinlichste Aufnahme von Nanopartikeln geht über die Atemwege, nicht über die Haut. Generell wird das Risiko bei trockenen Pulvern höher eingeschätzt, als bei Dispersionen oder Produkten, in denen Nanopartikel gebunden auftreten. Daraus leiten sich in erster Linie präventive Empfehlungen für die Ausstattung und Schutzbekleidung in geschlossenen Anlagen ab, wo trockene Pulver ausschließlich eingesetzt werden [77].

Inhalte von NANOSAFE I:

1. Festlegung nanomaterialspezifischer Regularien
2. Materialforschung
3. Risiken bei der Produktion
4. Risiken bei der Anwendung
5. Gesundheitliche Risiken für Beschäftigte und Verbraucher
6. Präventivmaßnahmen und Umsetzungsempfehlungen

4.2.2. NANOSAFE II

Als Folgeprogramm mit den Schwerpunkten Produktion, Lagerung, Transport und Sicherheitsforschung stellt die Europäische Kommission dem Forschungsprojekt NANOSAFE II seit April 2005 7 MIO € zur Verfügung, den restlichen Teil am Gesamtbudget tragen die beteiligten Unternehmen. Insgesamt arbeiten 24 Forschungsinstitute, Unternehmen und Start-up Firmen aus 7 EU Ländern am Projekt mit [78].

Inhalte von NANOSAFE II:

1. Verfahren zum Aufsprühen von Nanomaterialien
2. Verfahren zur Charakterisierung gesundheitlicher Auswirkungen
3. Sichere Produktion und sicherer Gebrauch [78, 79]

4.2.3. NANOTOX

NANOTOX wird von der Europäischen Kommission von März 2005 bis Februar 2007 mit > als 8 MIO€ finanziert und wird durch die in Großbritannien gegründete Forschungsge-sellschaft Chalex, eine private Organisation, koordiniert. Nanocyl ist industrieller Partner von CMP Cientifica.

Die Universitäten von Manchester und von Helsinki dienen als Schlüsselhochschulpartner.

Die verschiedenen Partner in NANOTOX dokumentieren mögliche Methoden von Verbreitung und von Verschmutzung durch Nanopartikel und zusammengeballte Nanokristalle. Nanotox adressiert auch die körperlichen und chemischen Eigenschaften der unterschiedlichen Arten von Nanopartikeln, von Herstellung und von Gebrauch, von Effekten auf menschliche Gesundheit, von Klimaauswirkungen, von Tiertoxikologie, von mutagenecity/genotoxicity, von Standards für sicheren Gebrauch usw..

Die Hauptaspekte von NANOTOX sind die Verbreitung der Forschungsergebnisse über die Websites Nanoforum und Nanotox, einen Toxikologieliteraturbericht auf den Verbreitungsmethoden und den Ursachen der Verschmutzung durch Nanopartikeln, Expertengruppesitzung, eine Gesetzgebungswerkstatt (die gegenwärtige nationale und internationale Standards, politische Linien und allgemeine Vorschriften festsetzen), ein leistungsfähiges Diagramm der gegenwärtigen R&D-Tätigkeiten in Europa, eine Verbreitungswerkstatt und einen Satz Richtlinien und Empfehlungen der besten Praxis für die sichere Produktion und den Gebrauch von Nanopartikeln [80].

Inhalte von NANOTOX:

1. Kontamination mit Nanopartikeln und Agglomeration zu Nanokristallen
2. Physikalische und chemische Eigenschaften von Nanopartikeln
3. Gesundheit Mensch
4. Umwelt
5. Toxizität bei Tieren
6. Gentoxizität
7. Standards zur sicheren Anwendung [81]

Weiters zählt dazu die Aufstellung einer Risikoabschätzung:

1. Identifizierung des Gefährdungspotentials
2. Quantifizierung der Gefährdungsabschätzung
3. Expositionsabschätzung
4. Risikocharakterisierung [81]

4.2.4. NANODERM

NANODERM wurde bis 2005 von der Europäischen Kommission mit ca. 2,5 MIO € finanziert. Bei diesem von der EU geförderte Projekt arbeiten vier akademischen Universitäten und 3 Forschungsorganisationen mit.

Das Projekt beschäftigt sich mit der Auswirkung bzw. der Eindringtiefe von Nanomaterialien in die Haut vor allem bei der Anwendung von Körperpflegeprodukten und Haushaltsprodukten (im speziellen TiO₂, ZNO und Silikonoxiden) [82, 83].

Inhalte von NANODERM:

1. Penetration und Eintrittswege von Nanopartikeln in die Haut
2. Gesundheitliche Auswirkungen
3. Strategien: Einteilung in Risikogruppen
4. Produkt und Konsumenteninformation

5. Literatur

1. Dürrenberger, F., Höck, J., and Höhener, K., 'Safety and Risks of Nanotechnology, Overview of completed and ongoing activities', (TEMAS AG Arbon, Schweiz, 2005), 1-95.
2. Yokoyama, M., 'Drug targeting with nano-sized carrier systems', *J Artif Organs*, 8/2 (2005), 77-84.
3. Naica - Loebell, A., 'Nanopartikel sind Gestaltswandler', Heise, (2003), (updated 29.08.2003) <http://www.heise.de/tp/r4/html/result.xhtml?url=/tp/r4/artikel/15/15520/1.html&words=Nanopartikel>, accessed 28.02. 2006.
4. Naica - Loebell, A., 'Heftige Diskussion um Nanotechnologie', Heise, (2004), (updated 11.02.2004) <http://www.heise.de/tp/r4/html/result.xhtml?url=/tp/r4/artikel/16/16710/1.html&words=Nanotechnologie>, accessed 28.02. 2006.
5. Donaldson, K., Stone, V., Tran, C. L., Kreyling, W., and Borm, P. J., 'Nanotoxicology', *Occup Environ Med*, 61/9 (2004), 727-728.
6. etc-Group, 'Nano's troubled Waters', Action Group on Erosion, Technology and Concentration, (2004), (updated 01.04.2004) http://www.etcgroup.org/upload/publication/116/01/gt_troubledwater_april1.pdf, accessed 28.02. 2006.
7. Reller, A., 'Es scheint, als hätte das Kleinste die große Welt verzaubert', *GAIA*, 2005/1 (2005), 12-13.
8. Hett, A., 'Nanotechnologie - kleine Teilchen - große Zukunft', *Schweizerische Rückversicherungs-Gesellschaft*, (2004), 1 - 55.
9. etc-Group, 'The Big Down: Atomtech - Technologies Converging at the Nano-scale', Action Group on Erosion, Technology and Concentration, (2003), (updated 01.06.2004) <http://www.etcgroup.org/upload/publication/104/01/littlebigdown.pdf>, accessed 28.02. 2006.
10. Rigos, A., 'Nano-Tech', GPM, (2003), <http://www.greenpeace-magazin.de/magazin/reppdf.php?repid=22>, accessed 28.02. 2006.
11. Arnall, A.H., 'Future Technologies, Today's Choices; Nanotechnology, Artificial Intelligence and Robotics', Department of Environmental Science and Technology, University of London (2003), (updated 07.2003) www.greenpeace.org.uk/MultimediaFiles/Live/FullReport/5886.pdf, accessed 28.02. 2006.
12. Harper, T. and Dunn, A., 'Nanotechnologies: Risks and Rewards', Cientifica Ltd., (2005), (updated 06.2005) <http://www.cientifica.com/www/details.php?id=330>, accessed 28.02. 2006.
13. Lautenwasser, Ch., 'Small size that matter: Opportunities and risks of nanotechnologies', Allianz AG, (2005), (updated 03.06.2005) http://www.allianz.com/migration/images/pdf/saobj_796424_allianz_study_nanotechnology_engl.pdf, accessed 28.02. 2006.
14. Luther, W., 'Technological Analysis of the VDI Technologiezentrums GmbH', (Düsseldorf: VDI, 2004).
15. Baumgartner, W., Jäckli, B., Schmithüsen, B., and Weber, F., 'Nanotechnology in der Medizin', (Zürich: Basics, 2003).
16. Macoubrie, J., 'Informed public perceptions of nanotechnology and trust in government', (Raleigh, NC: North Carolina State University, 2005).
17. Robichaud, C. O., Wiesner, M. R., Tanzie, D., and Weilenmann, U., 'Relative risk analysis of several manufactured nanomaterials: An insurance industry context', *Environmental Science and Technology*, 39/22 (2005), 8985-8994.
18. Dowling, A., 'Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties', The Royal Society & The Royal Academy of Engineering, (2004), (updated 29.07.2004) www.nanotec.org.uk/finalReport.htm, accessed 28.02. 2006.
19. Truville, Lord Sainsbury of, 'Response to the Royal Society and Royal Academy of Engineering Report', Department of Trade and Industry, (2005), (updated 25.02.2005) www.dti.gov.uk/ministers/speeches/sainsbury250205.html, accessed 28.02. 2006.
20. Barker, T. F., 'Nanotechnology and the poor: Opportunities and Risks', Meridian Institute, Dillon CO, (2005), www.nanoandthepoor.org/, accessed 28.02. 2006.
21. CRN, 'Nanotechnology and Risk', Center for Responsible Nanotechnology, (2004), www.nanoforum.org, accessed 28.02. 2006.
22. Aitken, R.J., Creely, K.S., and Tran, C.L., 'Research Report for the Health and Safety Executive', Institute of Occupational Medicine, (2004), www.iom-world.org, accessed 28.02. 2006.
23. EU-Commission, 'Towards a European Strategy for Nanotechnology', EU-Commission, (2004),

- <http://www.cordis.lu/nanotechnology/actionplan.htm>, accessed 28.02. 2006.
24. Schuler, E., 'The public has its own view of what is a risk', *Nature*, 425/6956 (2003), 343.
25. Schuler, E., 'Zukunftsblick auf die Risikokommunikation im Bereich Nanotechnologie', *IPTS Report*, (2004).
26. Bernstein, D., Castranova, V., Donaldson, K., Fubini, B., Hadley, J., Hesterberg, T., Kane, A., Lai, D., McConnell, E. E., Muhle, H., Oberdorster, G., Olin, S., and Warheit, D. B., 'Testing of fibrous particles: Short-term assays and strategies - Report of an ILSI Risk Science Institute Working Group', *Inhalation Toxicology*, 17/10 (2005), 497-537.
27. Oberdorster, G., Oberdorster, E., and Oberdorster, J., 'Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles', *Environmental Health Perspectives*, 113/7 (2005), 823-839.
28. Beckett, W. S., Chalupa, D. F., Pauly-Brown, A., Speers, D. M., Stewart, J. C., Frampton, M. W., Utell, M. J., Huang, L. S., Cox, C., Zareba, W., and Oberdorster, G., 'Comparing inhaled ultrafine versus fine zinc oxide particles in healthy adults: A human inhalation study', *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 171/10 (2005), 1129-1135.
29. Oberdorster, E., 'Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass', *Environmental Health Perspectives*, 112/10 (2004), 1058-1062.
30. Oberdorster, G., Elder, A., Gelein, R., Sharp, Z., Atudorei, V., Kreyling, W., and Cox, C., 'Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain', *Inhalation Toxicology*, 16/6-7 (2004), 437-445.
31. Oberdorster, G., 'Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles', *Inhalation Toxicology*, 14/1 (2002), 29-56.
32. Oberdorster, G. and Utell, M. J., 'Ultrafine particles in the urban air: To the respiratory tract - Ang beyond?' *Environmental Health Perspectives*, 110/8 (2002).
33. Oberdorster, G., 'Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles', *International Archives of Occupational and Environmental Health*, 74/1 (2001), 1-8.
34. Oberdorster, G., 'Toxicology of ultrafine particles: In vivo studies', *Philosophical Transactions: Mathematical, Physical and Engineering Sciences (Series A)*, 2000/1775 (2000), 2719-2740.
35. Oberdorster, G., Finkelstein, J. N., Johnston, C., Gelein, R., Cox, C., Baggs, R., and Elder, A. C., 'Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice', *Research report (Health Effects Institute)*, /96 (2000), 5-74; disc. 75.
36. Warheit, D. B., Laurence, B. R., Reed, K. L., Roach, D. H., Reynolds, G. A., and Webb, T. R., 'Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats', *Toxicol Sci*, 77/1 (2004), 117-125.
37. Colvin, V. L., 'The potential environmental impact of engineered nanomaterials', *Nat Biotechnol*, 21/10 (2003), 1166-1170.
38. Masciangioli, T. and Zhang, W. X., 'Environmental technologies at the nanoscale', *Environ Sci Technol*, 37/5 (2003), 102A-108A.
39. Leuchtenberger, W., 'Mannometer Nanometer: Die faszinierende Welt der Zwerge', (2003), www.bunsen.de/jdc/woche24.htm.
40. Achema, 'Nanotechnologie: Kleine Teilchen - große Leistung', Dechema, (2003), <http://aurum2.dechema.de/achema2003/new/homepage/homed.htm>, accessed 28.02. 2006.
41. Engelhardt, Th., 'Technische Anwendung von Kunststoff Nanocompositen', *SKZ - Tagung Chancen der Nanotechnologie: Vom Nanofüllstoff zum Nanowerkstoff*, (2002).
42. Wengenmayr, R., 'Nanoteilchen nach einfacher Rezeptur', DPG (BMBF), (2002), www.welt-der-physik.de, accessed 28.02. 2006.
43. Fleischer, T., 'Technikfolgenabschätzungen zur Nanotechnologie - inhaltliche und konzeptionelle Überlegungen', Technikfolgenabschätzung, (2002), (updated 05.12.2002) www.itas.fzk.de/tatup/023/flei02a.htm, accessed 28.02. 2006.
44. BASF, 'Nanotechnology at BASF', BASFAG, Germany, (2002), <http://www.corporate.basf.com/en/innovationen/fel-der/nanotechnologie/pressemitteilungen/pm.htm?pmid=2208&id=9rjKm9xkubcp3Gn>, accessed 28.02. 2006.
45. Fink, U., Davebport, R.E., S.L., Bell, and Ishikawa, Y., 'Nanoscale chemicals and materials: An overview on technology, products and applications', *SRI International Report - Speciality Chemicals: Nanotechnology*, (2002).
46. Holzner, P., 'Aerosole. Applikationssysteme zur pulmonalen Anwendung von Arzneimitteln', *Medizinische Monatsschrift für Pharmazeuten*, 20/7 (1997), 177-190.
47. Engineering, The Royal Society and the Royal Academy of, 'Possible adverse health, environmental and safety impacts', *Nanoscience and Nanotechnologies*, (2004), 1 - 50.
48. Donaldson, K., Stone, V., Borm, P. J., Jimenez, L. A., Gilmour, P. S., Schins, R. P., Knaapen, A. M., Rahman, I., Faux, S. P., Brown, D. M., and MacNee, W., 'Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles', *Free Radic Biol Med*, 34/11 (2003), 1369-1382.
49. Schins, R. P., Duffin, R., Hohr, D., Knaapen, A. M., Shi, T., Weishaupt, C., Stone, V., Donaldson, K., and Borm, P. J., 'Surface modification of quartz inhibits toxicity, particle uptake, and oxidative DNA damage in human lung epithelial cells', *Chem Res Toxicol*, 15/9 (2002), 1166-1173.
50. Knaapen, A. M., Albrecht, C., Becker, A., Hohr, D., Winzer, A., Haenen, G. R., Borm, P. J., and Schins, R. P., 'DNA damage in lung epithelial cells isolated

- from rats exposed to quartz: role of surface reactivity and neutrophilic inflammation', *Carcinogenesis*, 23/7 (2002), 1111-1120.
51. Tran, C. L., Buchanan, D., Cullen, R. T., Searl, A., Jones, A. D., and Donaldson, K., 'Inhalation of poorly soluble particles. II. Influence Of particle surface area on inflammation and clearance', *Inhal Toxicol*, 12/12 (2000), 1113-1126.
52. Hoet, P. H., Bruske-Hohlfeld, I., and Salata, O. V., 'Nanoparticles - known and unknown health risks', *J Nanobiotechnology*, 2/1 (2004), 12.
53. Dyer, A. M., Hinchcliffe, M., Watts, P., Castile, J., Jabbal-Gill, I., Nankervis, R., Smith, A., and Illum, L., 'Nasal delivery of insulin using novel chitosan based formulations: a comparative study in two animal models between simple chitosan formulations and chitosan nanoparticles', *Pharm Res*, 19/7 (2002), 998-1008.
54. Nagamoto, T., Hattori, Y., Takayama, K., and Maitani, Y., 'Novel chitosan particles and chitosan-coated emulsions inducing immune response via intranasal vaccine delivery', *Pharm Res*, 21/4 (2004), 671-674.
55. Graff, C. L. and Pollack, G. M., 'Nasal drug administration: Potential for targeted central nervous system delivery', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 94/6 (2005), 1187-1195.
56. wikipedia, 'Haut', wikipedia, (2006), <http://de.wikipedia.org/wiki/Haut>, accessed 28.02. 2006.
57. Boeing, N., 'Achtung Nanoteilchen!' *Financial Times Deutschland*, (2003).
58. Münter, D., 'Nano - Sonnencreme', WDR, (2002), (updated 06.08.2002) <http://www.quarks.de/dyn/3995.phtml>, accessed 28.02. 2006.
59. Schulz, J., Hohenberg, H., Pflucker, F., Gartner, E., Will, T., Pfeiffer, S., Wepf, R., Wendel, V., Gers-Barlag, H., and Wittern, K. P., 'Distribution of sunscreens on skin', *Adv Drug Deliv Rev*, 54 Suppl 1 (2002), S157-163.
60. Tinkle, S. S., Antonini, J. M., Rich, B. A., Roberts, J. R., Salmen, R., DePree, K., and Adkins, E. J., 'Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease', *Environ Health Perspect*, 111/9 (2003), 1202-1208.
61. Tan, M. H., Commens, C. A., Burnett, L., and Snitch, P. J., 'A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens', *Australas J Dermatol*, 37/4 (1996), 185-187.
62. Pinnell, S. R., Fairhurst, D., Gillies, R., Mitchnick, M. A., and Kollias, N., 'Microfine zinc oxide is a superior sunscreen ingredient to microfine titanium dioxide', *Dermatol Surg*, 26/4 (2000), 309-314.
63. Mitchnick, M. A., Fairhurst, D., and Pinnell, S. R., 'Microfine zinc oxide (Z-cote) as a photostable UVA/UVB sunblock agent', *J Am Acad Dermatol*, 40/1 (1999), 85-90.
64. Jani, P., Halbert, G. W., Langridge, J., and Florence, A. T., 'Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency', *J Pharm Pharmacol*, 42/12 (1990), 821-826.
65. BMBF, 'Nanotechnologie in der Medizin - ein ganz besonderer Überzug', BMBF, (2005), (updated 03.08.2005) <http://www.bmbf.de/de/4794.php>, accessed 28.02. 2006.
66. BMBF, 'Nano in der Zahncreme - ein Nano - Wirkstoff imitiert die Natur', BMBF, (2005), (updated 22.08.2006) <http://www.bmbf.de/de/4835.php>, accessed 22.08.2006 2006.
67. Araujo, L., Löbenberg, R., and Kreuter, J., 'Influence of the surfactant concentration on the body distribution of nanoparticles', *Journal of Drug Targeting*, 6/5 (1999), 373-385.
68. Löbenberg, R., Araujo, L., Kreuter, J., Von Briesen, H., and Rodgers, E., 'Body distribution of azidothymidine bound to hexyl-cyanoacrylate nanoparticles after i.v. injection to rats', *Journal of Controlled Release*, 50/1-3 (1998), 21-30.
69. Löbenberg, R., Kreuter, J., and Maas, J., 'Improved body distribution of ¹⁴C-labelled AZT bound to nanoparticles in rats determined by radioluminography', *Journal of Drug Targeting*, 5/3 (1998), 171-179.
70. Reszka, R., Fichtner, I., Richter, J., Beck, P., Kreuter, J., and Hentschel, M., 'Body distribution of free, liposomal and nanoparticle-associated mitoxantrone in B16-melanoma-bearing mice', *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 280/1 (1997), 232-237.
71. Kreuter, J., 'Drug targeting with nanoparticles', *European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics*, 19/3 (1994), 253-256.
72. Kreuter, J., Tauber, U., and Illi, V., 'Distribution and elimination of poly(methyl-2-¹⁴C-methacrylate) nanoparticle radioactivity after injection in rats and mice', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 68/11 (1979), 1443-1447.
73. Deetjen, P., *Physiologie* (1 edn.; München: Urban&Schwarzenberg, 1992).
74. Kreuter, J., 'Nanoparticulate systems for brain delivery of drugs', *Adv Drug Deliv Rev*, 47/1 (2001), 65-81.
75. Kreuter, J., 'Evaluation of nanoparticles as drug-delivery systems. II: Comparison of the body distribution of nanoparticles with the body distribution of microspheres (diameter greater than 1 micron), liposomes, and emulsions', *Pharm Acta Helv*, 58/8 (1983), 217-226.
76. Aktuelles, 'Kleine Moleküle - große Erfolge, Europa soll in der Nanotechnologie weiter ganz vorne bleiben', *Journal Österreich*, 06.05. 2005, sec. Aktuelles.
77. Leykauf, M., 'EU-funded NANOSAFE project publishes study on the chances and risks of nanoparticles', *Nanogate press information* (2004).

78. Chemlin, 'Wie sicher ist Nano? Caesar Wissenschaftler beteiligen sich an EU-Projekt NANOSAFE 2', *Der Internetpfad zur Chemie* (2005).
79. Löchtefeld, S., 'Synthetische Nanopartikel', *IKU Dortmund* (2005).
80. Howard, V., 'Nanotox', ISI Press, (2003), (updated 04.12.2003) www.i-sis.org.uk/nanotox.php, accessed 28.02. 2006.
81. Krug, H.F., 'Gesundheitliche Aspekte nanotechnologischer Entwicklungen', Dechema, (2004), http://www.dechema.de/data/dechemaneu_/FSNano/Krug.pdf, accessed 28.02. 2006.
82. Projekt, Cordis EU, 'Nanoderm', (2005).
83. Butz, T., 'Quality of skin as a barrier to ultrafine particles', University of Leipzig, (2005), www.uni-leipzig.de/~nanoderm, accessed 28.02. 2006.

nanoGesund | eine Studie der Karl-Franzens-Universität Graz im Auftrag und Mitarbeit der JOANNEUM RESEARCH unter Zusammenarbeit mit der BioNanoNet Forschungsgesellschaft mbH, Stand: 28. Feb. 2006

