



Chancen und Risiken von Nanomaterialien
Nationales Forschungsprogramm NFP 64

Synthetische Nanomaterialien: Auswirkungen und Sicherheitsaspekte

White Paper

Februar 2017



SCHWEIZERISCHER NATIONALFONDS
ZUR FÖRDERUNG DER WISSENSCHAFTLICHEN FORSCHUNG

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
2. Nanomaterialien und die Umwelt	4
3. Nanomaterialien für medizinische Anwendungen	11
4. Sicherheitsaspekte und Risikoabschätzung	15
5. Zusammenfassung und Empfehlungen	20

1. Einleitung

Die wissenschaftliche Forschung der letzten Jahre hat gezeigt, dass nanostrukturierte Materialien praktisch überall in der Natur vorkommen und dass natürliche nanoskalige Prozesse auf Zellebene lebensnotwendig sind. Die Nanotechnologie ist eine Schlüsseltechnologie zur Analyse und zur Entwicklung neuer synthetischer Nanomaterialien mit ganz unterschiedlichen Herstellungsarten, Eigenschaften und Lebenszyklen. Gegenstand der 23 Projekte des Nationalen Forschungsprogramms (NFP 64) war es, die Chancen und Risiken synthetischer Nanomaterialien zu untersuchen.

Nanomaterialien werden immer öfter in der Medizin eingesetzt und finden immer breitere Verwendung in der Herstellung von Konsumgütern und in der Industrie, beispielsweise bei der Energiespeicherung. Zu den wichtigen Innovationen der jüngsten Zeit gehören synthetische Nanomaterialien in sogenannten «Intelligenten Materialien», die unter anderem bereits im Rahmen des NFP 62 untersucht wurden¹. Auch die Nanomedizin ist ein wichtiges Anwendungsgebiet der Nanowissenschaften. Schon heute gibt es medizinische Anwendungen bei der *In-Vitro*-Diagnostik, es werden immer mehr klinische Erfahrungen mit Nanotherapien gesammelt, und die Nanotechnologie ist eine Schlüsseltechnologie für die personalisierte Medizin.

Ein wichtiger Aspekt jeglicher Innovation ist die Risikobewertung und die Formulierung von Sicherheitsbestimmungen. Nutzen und Risiken neuer Technologien zu verstehen ist wichtig sowohl für die Bevölkerung als auch für die weitere Forschungsarbeit, für Regierungsentscheidungen zu Finanzierung und Regulierung, für Innovations- und Wettbewerbsfähigkeit der Industrie und für den Schutz der Umwelt. Daher hat der Bundesrat 2007 den Schweizerischen Nationalfonds beauftragt, ein Nationales Forschungsprogramm zu den Chancen und Risiken von Nanomaterialien, das NFP 64, durchzuführen und hat dafür insgesamt zwölf Millionen Schweizer Franken bereitgestellt.

Ziel des NFP 64 war es, die wissenschaftliche Grundlage für ein besseres Verständnis zum Nutzen und zu möglichen unerwünschten Effekten von Nanomaterialien zu schaffen. Um Risiken von Nanomaterialien einschätzen zu können braucht es als Grundlage die Untersuchung potenzieller Schadensmechanismen sowie eine Expositionsschätzung ausgehend von der Emission dieser Materialien, ihrer Persistenz in der Umwelt und ihren Effekten auf

Nanomaterialien und Nanopartikel

Die Internationale Standardisierungs-Organisation (ISO) definiert Nanomaterialien als Materialien, die in einer oder mehreren Dimensionen kleiner als 100 Nanometer sind bzw. die nanoskalige interne oder oberflächliche Strukturen besitzen (ISO, 2010). Gemäss Definition der EU müssen > 50 % der Partikel im nanoskaligen Bereich sein. Nanopartikel werden definiert als Nano-Objekte, bei denen alle drei Dimensionen im nanoskaligen Bereich liegen, wobei der Begriff nanoskalig als Grössenordnung von 1-100nm definiert wird (ISO, 2008)

biologische Systeme. Im Rahmen des NFP 64 wurden die Chancen von Nanomaterialien immer auch im Hinblick auf mögliche Risiken analysiert. So wurde beispielsweise die Verwendung von Nanopartikeln bei der Herstellung medizinischer Implantate von einer detaillierten Studie über ihren biologischen Abbau begleitet (Martin Frenz, Universität Bern). Weitere Anwendungen, die sowohl auf ihren Nutzen wie auf potenzielle Risiken hin untersucht wurden, sind die Verwendung von Nanomaterialien als Immunmodulatoren (Barbara Rothen-Rutishauser, Adolphe Merkle Institut Freiburg), zur Blutreinigung (Beatrice Beck

Schimmer, Universitätsspital Zürich) oder zur gezielten Pharmakotherapie (Francesco Stellacci, EPF Lausanne). In mehreren Projekten lag der Schwerpunkt auf der Entwicklung von Methoden zur Abschätzung der Risiken von Nanomaterialien.

Risikoeinschätzung

Das Risiko bei Chemikalien wird definiert als Produkt aus Gefahr und Exposition: Risiko = Gefahr (z.B. Toxizität) x Exposition (Aussetzung mit dem gefährlichen Stoff).

Das NFP 64 «Chancen und Risiken von Nanomaterialien» ist ein Beitrag zum besseren Verständnis des Potentials der Nanotechnologie in den Bereichen Gesundheit, Umwelt, Energie, Nahrungsmittel und Baumaterialien. Das NFP 64 war eingebettet in ver-

schiedene abgeschlossene und noch laufende nationale und internationale Forschungsinitiativen, einerseits zu nanotechnologischen Innovationen wie das NFS Nanowissenschaften des SNF in der Schweiz² und die Nanoscience Initiative in den USA, andererseits zu Nanosicherheit wie die grossen europäischen Programme NanoSafety Cluster³, NanoReg⁴ und NanoImpactNet⁵ oder die globale Working Party on Manufactured Nanomaterials (WPMN, eingerichtet 2006)⁶. Die WPMN wurde von der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) gegründet, in der auch das Abkommen zur gegenseitigen Anerkennung von Daten zur Bewertung von Chemikalien entstand⁷.

Die Schweiz nimmt damit eine Spitzenposition in den Nanowissenschaften ein, und das NFP 64 hat zum Ausbau dieser Position besonders in den Bereichen Risikoabschätzung sowie Regulierung und Kontrolle beigetragen. Diese führende Rolle soll die Schweiz auch in Zukunft beibehalten. 2008 verabschiedete der Bundesrat den «Aktionsplan Synthetische Nanomaterialien», der die Bundesämter beauftragt, die rechtlichen Grundlagen für einen sicheren Umgang mit Nanomaterialien zu schaffen und als festen Bestandteil der Technologieentwicklung zu implementieren. Im Rahmen dieses Aktionsplans haben das Bundesamt für Gesundheit und das Bundesamt für Umwelt ein Vorsorgeraster erarbeitet, das Industrie und Gewerbe bei der Wahrnehmung ihrer Sorgfalts- und Selbstkontrollpflicht gegenüber Arbeitnehmern, Verbrauchern und Umwelt unterstützt. Das Raster hilft, potenzielle Risiken von Nanomaterialien zu erkennen und wichtige Sicherheitsinformationen

² <http://www.snf.ch/en/researchinFocus/nccr/nccr-nanoscale-science/Pages/default.aspx>

³ horizon2020; <http://horizon2020projects.com/industrial-leadership/nanosafety-cluster-releases-2016-compendium/>

⁴ www.nanoreg.eu

⁵ <https://empa.ch/web/s506/nanoimpact>

⁶ Rasmussen K, Gonzalez M, Kearns P, Sintes JR, Rossi F, Sayre P. Reg. *Toxicol. Pharmacol.* 2016; 74, 147 - 160.

⁷ OECD. Decision of the Council concerning the Mutual Acceptance of Data in the Assessment of Chemicals. 12 May 1981-C(81)30/FINAL.

Charakteristika von Nanomaterialien

Alle Arten von Nanopartikeln haben spezielle physikalische und chemische Eigenschaften, die sich von denen des Festkörpers oder grösserer Partikel unterscheiden. Nanomaterialien lassen sich in fünf Gruppen unterteilen:

- **Kohlenstoff-basierte Nanomaterialien:** Sie können die Form von Hohlkugeln und Ellipsoiden (Fullerene), Röhren oder Flocken (Graphen) annehmen. Kohlenstoff-basierte Nanomaterialien finden z.B. in der Elektronik, bei Filmen und Beschichtungen Anwendung oder werden verwendet, um bestimmte Eigenschaften unterschiedlicher Materialien zu verbessern
- **Metall-basierte Nanomaterialien:** Zu ihnen gehören Metalle wie Gold, Silber und Platin sowie Metalloxide wie Titandioxid und Kupferoxid. Weiter gehören auch Quantenpunkte zu dieser Gruppe. Metall-basierte Nanomaterialien haben einzigartige elektrische, magnetische und optische Eigenschaften und sie können mit verschiedenen Materialien wie organischen Molekülen überzogen werden.
- **Dendrimere:** Diese Nanopolymere bestehen aus verzweigten Einheiten. Ihre inneren Hohlräume können beispielsweise für den Wirkstofftransport in der gezielten Pharmakotherapie genutzt werden.
- **Selbstassemblierte weiche Nanomaterialien:** Sie entstehen durch Selbstanlagerung einzelner Moleküle (Unimere) aufgrund spezieller physikochemischer Eigenschaften.
- **Nanokomposite:** Kombinationen verschiedener Nanomaterialien oder von Nanomaterialien mit anderen Materialien. Die Beimischung von Nanomaterialien verbessert beispielsweise die mechanischen, thermischen oder Barriere-Eigenschaften eines Materials.

Quelle: <http://www.azonano.com/article.aspx?ArticleID=1872>

Abkürzungen

AgNP:	Silbernanopartikel
CNT:	Kohlenstoff-Nanoröhren
CBN:	Kohlenstoff-basierte Nanopartikel
ENM:	Synthetische Nanomaterialien
ENP:	Synthetische Nanopartikel
OECD:	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung
WPMN:	Working Party on Manufactured Nanomaterials (Arbeitsgruppe der OECD zu synthetischen Nanomaterialien)

entlang der Produktions- und Lieferkette weiterzugeben⁸. Mehrere Experten des NFP 64 waren an der Entwicklung dieses Aktionsplans beteiligt.

Dieses White Paper ist eines der Syntheseprodukte des NFP 64. Auf der Grundlage der einzelnen Forschungsprojekte des NFP 64 werden die Chancen, die sich aus dem Gebrauch von Nanomaterialien ergeben und der sichere Umgang mit diesen Materialien zusammengefasst und Ergebnisse mit einem integrativen Ansatz präsentiert. Dabei fliessen auch jüngste Fortschritte aus internationalen Projekten in diesen Bereich ein. Es stellt die Resultate der wissenschaftlichen Forschung in den breiteren Kontext von gesellschaftlichem Fortschritt, Gesundheitspolitik und ökologischer Bedeutung und unterscheidet sich in seiner allgemein verständlichen Sprache von den Forschungsarbeiten des NFP. So dient es als Informationsquelle für die Vergabe von Fördermitteln für die Forschung, für die Ausarbeitung von Umweltschutzrichtlinien und für die strategische Ausrichtung der Industrie. Das White Paper beinhaltet keine detaillierte Beschreibung aller einzelnen Projekte des Programms, stellt jedoch eine Reihe von Studien exemplarisch vor und setzt sie in einen breiteren Kontext.

2. Nanomaterialien und die Umwelt

Das Potenzial von Nanomaterialien liegt in ihren neuartigen und besonderen chemischen und physikalischen Eigenschaften, die sich von denen des Festkörpers oder von grösseren Partikeln unterscheiden. Sie sind, zumindest teilweise, begründet durch ihre grosse Oberfläche im Verhältnis zum Volumen. Interessante neue Eigenschaften werden ausserdem durch quantenmechanische Effekte erzeugt. Grössere Festigkeit, Stärke, höhere elektrische Leitfähigkeit, eine veränderte katalytische Effizienz und neue thermische Eigenschaften sind typische Merkmale von synthetischen Nanomaterialien (Engineered Nanomaterials, ENM), die für Batterien, Computer, Kosmetika, Sportausrüstung, Baumaterialien, Beschichtungen oder Medizinprodukte verwendet werden. Viele dieser Anwendungen können einen Nutzen für die Umwelt darstellen. So können zum Beispiel ENM in neuen, umweltfreundlicheren Baumaterialien eingesetzt werden oder sie bieten verbesserte Möglichkeiten der Energiespeicherung. Dennoch müssen die vielfältigen Nutzungsmöglichkeiten von ENM, ihre Vielfalt und ihre speziellen Eigenschaften gegen mögliche Risiken abgewogen werden. Je mehr Produkte mit ENM entwickelt werden, desto grösser ist die Wahrscheinlichkeit, dass ENM bei der Herstellung, beim Gebrauch oder bei der Entsorgung dieser Produkte die Umwelt gelangen. Das Umweltverhalten dieser freigesetzten Nanomaterialien, ihre Bioverfügbarkeit und ihr biologischer Abbau müssen untersucht werden, um Risiken evidenzbasiert evaluieren zu können.

⁸ Precautionary matrix for synthetic nanomaterials, Version 3.0, Federal Office of Public Health, Division Chemical Products, 2013

Künstliche Nanomaterialien und ihr Nutzen für die Umwelt

In mehreren Projekten wurde das Potenzial von Nanomaterialien zum Schutz der Umwelt erforscht. Die Gruppe um Christoph Weder am Adolphe Merkle Institut in Freiburg beispielsweise untersuchte poröse Zellulose-Nanokomposite als umweltfreundliche Alternative zu konventionellen Dämmstoffen. Durch neue Herstellungsansätze und durch die Evaluation verschiedener Bindemittel konnten die Forscher Aerogele mit Eigenschaften herstellen, die neue oder verbesserte Anwendungsmöglichkeiten für Baumaterialien bieten^{9, 10}. Ein weiteres Innovationsfeld, auf dem ENM sich als nützlich erweisen könnten, ist die Energiespeicherung. Lithium-Ionen-Akkus eignen sich hervorragend für die Speicherung von Strom aus erneuerbaren Quellen in Netzspeichern, für die Elektromobilität und für die Stromspeicherung in tragbaren Geräten. Im NFP 64 untersuchte die Gruppe von Katharina Fromm an der Universität Freiburg verschiedene Nanokomposite als aktives Material, um bisher verwendete Materialien zu verbessern und um neue Materialien mit höherer Speicherleistung zu entwickeln¹¹. Die Gruppe von Vanessa Wood an der ETH Zürich erarbeitete einen attraktiven Ansatz zur Erhöhung der Energiedichte von Lithium-Ionen-Akkus auf Nanobasis, indem sie Nanopartikel zu mikrosphärischen Teilchen zusammensetzte¹².

Szenarien der Freisetzung von Nanomaterialien in die Umwelt

Produktion

Bei der Herstellung und Verarbeitung von nanobasierten Materialien können ENM freigesetzt werden und zu einer Exposition am Arbeitsplatz führen. Der wahrscheinlichste Weg ist die direkte Inhalation von Materialien aus der Luft. Am Institut für Arbeit und Gesundheit der Universität Lausanne untersuchte die Gruppe von Michael Riediker die Inhalation unabsichtlich produzierter Nanopartikel in Rauch, der beim Schweißen entsteht. Nach der Exposition mit den Nanopartikeln wurden erhöhte Biomarker für oxidativen Stress in Blut und Urin bei den Schweißern nachgewiesen¹³. Mit der Nano-Aerosolkammer zur *In-Vitro*-Toxizitätsprüfung (NACIVT), einer Methode, die im Rahmen des NFP 64 im Projekt von Marianne Geiser an der Universität Bern verbessert wurde, werden Zellkulturen, die die innere Lungenoberfläche simulieren, verschiedensten ENP in einem kontinuierlichen Luftstrom ausgesetzt. So können toxische Auswirkungen dieser ENP auf die Lungenzellen untersucht werden¹⁴.

9 Mueller S, Sapkota J, Weder C, Foster, EJ. *J. Appl. Polym. Sci.* 2015, Volume 132 (13)

10 Mueller S, Weder C, Foster EJ. *Green Materials* 2014, 2, 169-182.

11 Kwon NH, Brog JP, Fromm KM. *Chimia (Aarau)*. 2015;69(12):734-6.

12 Nowack LV, Bunjaku T, Wood V. *Adv Sci (Weinh)*, 2015, 2(6)

13 Graczyk H, Lewinski N, Riediker M. *Ann Occup Hyg.* 2016 Mar;60(2):205-19.

14 Jeannot, N, Fierz, M, Geiser, M. *Nanotoxicology*, 2015 Feb;9(1):34-42.

Freisetzung bei oder nach Gebrauch

Zahlreiche Konsumgüter, die Nanomaterialien enthalten, sind schon auf dem Markt, und es werden kontinuierlich mehr. Damit steigt auch das Risiko, dass Nanomaterialien unbeabsichtigt in die Umwelt gelangen.

Silber-Nanopartikel (AgNP) werden in Konsumgütern aufgrund ihrer antimikrobiellen Eigenschaften eingesetzt¹⁵, und es scheint unvermeidlich, dass im Laufe des Lebenszyklus dieser Produkte AgNP in die Umwelt freigesetzt werden. Da freigesetztes Silber sehr toxisch auf verschiedene Organismen wirkt, ist die Freisetzung von AgNP in die Umwelt und deren Folgen ein wichtiges Forschungsfeld, mit dem sich auch im Rahmen des NFP 64 mehrere Gruppen beschäftigten (s. auch Kapitel 4).

Kohlenstoff-Nanoröhren (Carbon Nanotubes, CNT) werden oft in Kompositen genutzt, da sie eine enorme Stärke und Stabilität aufweisen. In Bezug auf die Gesundheitsrisiken von CNT wird diskutiert, ob die Inhalation von CNT aufgrund ihrer faserartigen Form genauso schädlich sein könnte wie das Einatmen von Asbest. Die Pathogenität der Fasern hängt stark von ihrer Länge, Dicke und Biopersistenz ab. Da es CNT in vielen verschiedenen Kombinationen von Grösse, Art, Reinheitsgrad und Ursprung gibt, ist eine vergleichende Untersuchung von Forschungsergebnissen zu der Toxizität von CNT nach wie vor schwierig. Weitere Forschungsarbeit ist nötig um zu evaluieren, ob CNT langfristig Fibrose und Krebs hervorrufen können und ob es möglich ist, ungefährliche CNT herzustellen. Im Forschungsprojekt von Jing Wang an der Empa Dübendorf wurde eine Technologieplattform entwickelt, um die Freisetzung von CNT bei Abrieb, Verwitterungsprozessen, hohen Temperaturen oder bei Materialbruch von CNT-verstärkten Nanokompositen zu messen und deren Toxizität zu evaluieren. Die Freisetzung von CNT nach Abrieb, Verwitterungsprozessen und bei hohen Temperaturen war tief. Wurden jedoch CNT-verstärkte Materialien zum Zerreißen gespannt, setzten sich einatembare Kohlenstofffasern frei^{16, 17, 18, 19, 20}. Die Toxizität dieser Partikel wurde in verschiedenen Zellkultursystemen geprüft. Bei realistischen Dosen von CNT konnten keine akuten negativen Effekte festgestellt werden (s. auch Kapitel 4). Dieses Projekt zeigt zum ersten Mal die Toxizität von CNT in direkter Funktion ihrer Emissionen aus Nanokompositen^{21, 22}. Obwohl Langzeitauswirkungen noch untersucht werden müssen, legt dieses Projekt nahe, dass es höchstwahrscheinlich möglich ist, ungefährliche Konsumgüter mit CNT herzustellen, und vermittelt damit wichtiges neues Wissen für deren weitere Entwicklung²³.

15 Hansen SF, Heggelund LR, Baun A, 2016, *Environmental Science: Nano*, vol 3, no. 1, pp. 169-180

16 Schlagenhauf L, Kuo YY, Wang J. *J Occup Environ Hyg.* 2015;12(8):D178-83.

17 Schlagenhauf L, Nüesch F, Wang J, 2014, *Fibers* 2, 108-127

18 Schlagenhauf L, Chu BTT, Wang J, 2012 *Environ. Sci. Technol.* 46, 7366 – 7372

19 Schlagenhauf, L, Kuo YY, Wang J, 2015, *Journal of Nanoparticle Research*, 17:440

20 Wang J, Schlagenhauf L, Setyan A, *J Nanobiotechnology*, 2017 Feb 20;15(1)

21 Schlagenhauf L, Kianfar B, Wang J. *NanoScale*, 2015, 7 18524-36

22 Schlagenhauf L, Buerki-Thurnherr T, Wang J. *EST*, 2015, 49, 10616-23

23 Schlagenhauf L, Kianfar B, Wang J. *Nanoscale*. 2015 Nov 28;7(44):

Die Plattform aus dem oben genannten Projekt wurde auch in der Forschungsarbeit von Peter Wick an der Empa St.Gallen genutzt. Hier wurde die Freisetzung von Kupfer durch Abrieb aus schottischem Kiefernholz untersucht, das zuvor mit Kupfer-nanobasierten Holzschutzmitteln behandelt worden war. Diese nanobasierten Holzschutzmittel sind in den USA seit 2006 im Einsatz, weil man davon ausging, dass Nanokupfer besser ins Holz eindringt und durch einen Reservoireffekt einen längeren Schutz gegen holzerstörende Pilze bietet. Das Projekt zeigte, dass die nanobasierten Mittel nicht besser ins Holz eindringen als konventionelle kupferbasierte Holzschutzmittel und die erwartete günstige Auswirkung bei gewöhnlichen europäischen Holzsorten nicht zu beobachten ist. Entsprechend wurde beim Abrieb von behandeltem Holz kupferhaltiger Holzstaub freigesetzt, unabhängig davon ob das Holz mit nanobasierten oder mit konventionellen kupferhaltigen Mitteln behandelt worden war²⁴. Dies stellt, wie bereits früher beschrieben wurde, ein potenzielles Gesundheitsrisiko dar^{25,26}. Ausserdem wurde gezeigt, dass mit der Zeit beträchtliche Mengen an Kupfer durch die Verbreitung von Sporen in die Umwelt gelangen. Die Mechanismen der Freisetzung von Kupfer durch Holzstaub oder Sporen stehen nicht speziell im Zusammenhang mit Kupfer-nanobasierten Holzschutzmitteln, sondern gelten für alle Mittel auf Kupferbasis. Die Ergebnisse dieses Forschungsprojekts zeigen, dass Kupfer-nanobasierte Holzschutzmittel in Europa den konventionellen kupferbasierten Produkten nicht überlegen sind²⁷. Dies ist eine wichtige Erkenntnis für europäische Regulierungsbehörden, die über die Zulassung von Nanokupfer als Zusatz in Holzschutzmitteln entscheiden.

Eine zuverlässige Abschätzung der Freisetzung von ENM und ihrer Konzentrationen in der Umwelt gelingt mithilfe eines neu entwickelten Modells der Forschungsgruppe von Bernd Nowack an der Empa St. Gallen²⁸. Basierend auf Informationen zu Herstellung, Gebrauch und Entsorgung wichtiger ENM wie Nanosilber, Nano-Titandioxid, Nano-Zinkoxid, Kohlenstoff-Nanoröhren, Fullerenen und Nanogold und über ihr Verhalten in technischen Systemen wurde ein dynamisches probabilistisches Materialfluss-Modell entwickelt. Das Modell macht es möglich die Mengen an ENM einzuschätzen, die in der Schweiz und in der EU in der Vergangenheit, Gegenwart und Zukunft in die Umwelt freigesetzt werden²⁹. Es zeigte sich, dass die abgeschätzten Konzentrationen dieser ENM im Abwasser, im Oberflächenwasser, in Sedimenten und in aufbereitetem Klärschlamm um ein Vielfaches niedriger sind als die Konzentrationen konventioneller Materialien³⁰. Die Kombination des Materialfluss-Modells mit einem Modell zum Umweltverhalten (siehe Abschnitt zum Umweltverhalten) und mit Daten zum Gefahrenpotenzial aus ökotoxikologischen Untersuchungen ermöglicht eine Abschätzung, mit welcher Wahrscheinlichkeit die genannten Nanomaterialien ein Risiko für die Umwelt darstellen³¹.

24 Civardi C, Van den Bulcke J, Schwarze FWMR, *PLOS One*, 2016;11 (9)

25 Civardi C, Schlagenhauf L, Schwarze FWMR, *Journal of Nanobiotechnology*, 2016 14:77

26 Civardi C, Schwarze FWMR, Wick P. *Env Poll*. 2015. May; 200:126–132.

27 Habicht J, 26. Holzschutz-Tagung. Neue Normen, neue Erkenntnisse; 2010 Apr 22-23; Göttingen, DE. Münster: Self published; 2010. p. 161-188 German

28 Sun TY, Gottschalk F, Nowack B. *Environ Pollut*. 2014, Feb;185:69–76.

29 Bornhöft NA, Sun TY, Nowack B, *Environmental Modeling and Software*, 2016; 76: 69–80.

30 Sun TY, Bornhöft NA, Nowack B, *Environ Sci Technol*, 2016, 3;50(9):4701-1

31 Coll C, Notter D, Nowack B, *Nanotoxicology*, 2016;10(4):436–44.

Nachweis und Charakterisierung von Nanomaterialien in der Umwelt

Die grosse Vielfalt bereits verfügbarer und neu entwickelter ENM und die speziellen Eigenschaften jedes einzelnen Materials machen es sehr schwierig, sie in der Umwelt nachzuweisen, ihr Umweltverhalten zu berechnen und ihr potenzielles Risiko abzuschätzen. Vor dem NFP 64 war es nicht möglich, Konzentrationen von Nanomaterialien in natürlichen Systemen wie Wasser, Sedimenten oder Böden nachzuweisen. In den letzten Jahren sind hier bedeutende Fortschritte gemacht worden, und verschiedene Projekte des NFP 64 haben dazu beigetragen. So entwickelte beispielsweise die Gruppe von Hans-Peter Kohler an der Eawag Dübendorf neue Methoden und Techniken zum Nachweis und zur Messung von Kohlenstoff-Nanomaterialien (CBN) und zur Erforschung des biologischen Abbaus dieser Materialien. Ausserdem trug diese Gruppe dazu bei, ein Review Paper über Methoden und Techniken der CNT-Forschung zu verfassen^{32, 33}. Jing Wangs Gruppe an der Empa Dübendorf führte neue Methoden zur Messung von CNT nach Abriebsprozessen ein. Thomas Bucheli von Agroscope Zürich, leistete einen wichtigen Beitrag für die Entwicklung neuer Methoden zur Analyse von ENM in Böden, und das Projekt von Ralf Kaegi an der Eawag Dübendorf trug zu einem besseren Verständnis der Sulfidierungskinetik und der Reaktionsmechanismen von Silbernanopartikeln in Kläranlagen bei^{34, 35, 36}.

Umweltverhalten von Nanomaterialien

Vorhersagen anhand von Rechenmodellen

Die Mobilität von freigesetzten ENM in der Umwelt, ihre Transformation und ihre mögliche Interaktion mit anderen Stoffen bestimmt ihr potenzielles Risiko für die Umwelt und steuert ihre Akkumulation in Ökosystemen. Um diese Prozesse darstellen zu können, hat die Gruppe von Bernd Nowack an der Empa St. Gallen in Zusammenarbeit mit der ETH Zürich ein Modell entwickelt, das das Umweltverhalten von ENM beschreibt. Entsprechende Modelle für organische Schadstoffe wurden verändert, um den ENM-spezifischen Eigenschaften und ihrem Umweltverhalten – z.B. Aggregation, Sedimentation, Zerfall und andere Oberflächenmodifikationen – Rechnung zu tragen³⁷. Es hat sich gezeigt, dass sich ENM mit natürlichen Schwebstoffen verbinden, was Auswirkungen auf ihren Transport in Oberflächengewässern hat³⁸. Zudem hat die Studie bestätigt, dass ENM in Sedimenten akkumulieren. Regionale und ortsspezifische Beschaffenheiten von Böden und Sedimenten müssen deshalb in die Untersuchungen einfließen, wenn ENM-Konzentrationen und ihre möglichen Risiken für Umwelt und Gesundheit abgeschätzt werden sollen. Das im vorigen Abschnitt beschriebene Materialfluss-Modell wurde mit dem Modell zum Umweltverhalten

32 Petersen EJ, Flores-Cervantes DX, Winchester MR, *Environ Sci Technol*, 2016; 3;50(9):4587-605.

33 Flores-Cervantes DX, Maes HM, Kohler HPE, *Environ Sci Technol*, 2014; 48: 4826-4834.

34 Mortimer M, Gogos A, Slaveykova VI, *Environ. Sci. Technol.*, 2014, 48, 8760-8767.

35 Gogos A, Kaegi R, Bucheli TD, *Environ. Sci. Nano*, 2014, 1, 584-594.

36 Gogos A, Moll J, Bucheli TD, *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:40.

37 Praetorius A, Scheringer M, Hungerbühler K, *Environ Sci Technol*. 2012;19;46(12):6705-1

38 Praetorius A, Labille J, Bottero JY. *Environ Sci Technol*. 2014; 16;48(18)

kombiniert, um den Verbleib von ENM in allen grösseren Flüssen der Schweiz vorauszuberechnen.

Prozesse in Abwassersystemen

Die Forschungsgruppe von Ralf Kaegi an der Eawag Dübendorf untersuchte den Verbleib von Silber-Nanopartikeln (AgNP) in Abwasseranlagen. AgNP werden immer häufiger in Konsumgütern wie Textilien und Kosmetika verwendet, und gelangen unvermeidlich auch ins Abwasser. Die antimikrobielle Wirkung des Silbers könnte wichtige biologische Prozesse von Kläranlagen beeinträchtigen (z.B. die Nitrifizierung während der Klärschlammphase). Zudem könnten AgNP mit den Abwässern der Kläranlagen oder durch die Nutzung von Klärschlamm als Dünger in die Umwelt gelangen. AgNP wurden in eine Kanalisation eingespiessen um anschliessend in Proben, die entlang des 5 Kilometer langen Kanalsystems entnommen wurden, die Transformationsprozesse der AgNP zu beobachten. Mit Konzentrationsmessungen und mit Hilfe von Transmissionselektronenmikroskopie konnte gezeigt werden, dass die AgNP effizient durch das Kanalisationssystem transportiert werden, ohne dass grosse Mengen an AgNP im Biofilm des Kanals enden³⁹. Es zeigte sich, dass AgNP in der Kläranlage sulfidiert werden (Messung mittels synchrotron based X-ray absorption spectroscopy), wodurch ihre Toxizität stark reduziert wird⁴⁰. Dieser Sulfidierungsprozess war sehr schnell, die Halbwertszeiten betragen wenige Minuten bis Stunden⁴¹. AgNP reichern sich im Klärschlamm an, sodass sie zu 95% aus dem Abwasser entfernt werden. Abhängig von lokalen Regulierungen wird Klärschlamm als Dünger in der Landwirtschaft verwendet, wodurch AgNP in die Umwelt gelangen können. Da in der Schweiz Klärschlamm verbrannt wird, ist für die Schweiz dieser Weg der Freisetzung von AgNP in die Umwelt nicht relevant. Zusammengefasst zeigen die Ergebnisse, dass nur eine geringe Menge von weniger als 5% der AgNP die Kläranlagen passieren und in Oberflächengewässer gelangen. Experimente zeigten, dass Metallsulfide (CuS und ZnS), die in Oberflächengewässer üblicherweise vorkommen, innerhalb von Stunden bis wenigen Tagen zu einer Sulfidierung der AgNP führen (abhängig von der Grösse der AgNP und der Menge und Zusammensetzung der vorhandenen Metallsulfiden)⁴². Abwasser, das die Kläranlage passiert hat, kann ozoniert werden, um verbleibende Mikro-Verunreinigungen zu eliminieren. Durch diese Ozonierung wird sulfidiertes AgNP oxidiert, wodurch lösliches Silber freigesetzt wird⁴³ (s. auch Kapitel 4). Bei erhöhter Konzentration von AgNP wird dieser Effekt relevant und sollte bei der Ozonbehandlung von Abwässern berücksichtigt werden. Dies gilt insbesondere für die Schweiz, wo mehrere Kläranlagen für die Abwasserbehandlung mit Ozon ausgebaut werden sollen. Weitere Experimente mit verschiedenen Arten von Nanopartikeln und von Nanopartikeln unterschiedlicher Grössen und Beschichtungen lassen darauf schliessen, dass Kläranlagen eine sehr effiziente Barriere für verschiedene Arten von (metallischen) Nanomaterialien darstellen.

39 Kaegi R, Voegelin A, Mueller E, *Water Research*, 2013, 47(12), 3866–3877.

40 Kaegi R, Voegelin A, Siegrist H, *Environmental Science & Technology*, 2011, 45, 3902–3908.

41 Thalman B, Voegelin A, Kaegi R, *Environmental Science & Technology*, 2014, 48, 4885–4892.

42 Thalman B, Voegelin A, Kaegi R, *Environ. Sci.*, 2016, Nano 3, 203–212

43 Thalman B, Voegelin A, Kaegi R, *Environmental Science & Technology*, 2015 ; 49(18), 10911–10919

Landwirtschaft

Es gibt Überlegungen, Titandioxid und mehrwandige CNT als Wirk- oder Zusatzstoffe in Pflanzenschutzmitteln und Düngern zu verwenden. Im Projekt von Thomas Bucheli am Agroscope Zürich wurde die Mobilität solcher ENM im Boden untersucht und ihre Aufnahme durch Bodenmikroorganismen sowie die Auswirkungen auf die ökologische Funktion dieser Mikroorganismen analysiert^{44, 45, 46}. Sowohl Titandioxid als auch die CNT zeigten begrenzte Mobilität, da sie stark mit Bodenpartikeln interagierten⁴⁷. Um mögliche Vorteile und Risiken von ENM in Pflanzenschutz- und Düngemitteln beurteilen zu können, wurde im Rahmen dieses NFP ein Review Paper über den derzeitigen Stand, vorhergesehene Anwendungen und Forschungsprioritäten verfasst, der international auf Tagungen und Konferenzen präsentiert wurde und hohe Beachtung fand⁴⁸.

Biologischer Abbau

Der biologische Abbau von Nanopartikeln könnte auf demselben Weg geschehen wie der Abbau von organischen Molekülen. Es könnte aber auch sein, dass der biologische Abbau zu Veränderungen der physikalischen Struktur oder der Oberflächeneigenschaften des Materials führt, was sehr stark von den chemischen und physikalischen Eigenschaften der ENM abhängt. Die Produktion von CBN steigt stetig und liegt weltweit aktuell schätzungsweise allein für CNT und Fullerenen bei über 300t pro Jahr. Entsprechend zentral ist es, die Abbau- und Transformationsprozesse von CBN zu verstehen. CBN sind für ihre sehr starke thermische, chemische und mechanische Beständigkeit bekannt. Aufgrund dieser Eigenschaften vermutet man, dass CBN in der Umwelt sehr persistent sind und nur eine sehr langsame Biotransformation stattfindet. Zu Beginn des NFP 64 wusste man noch wenig über solche Biotransformationsmechanismen und über mögliche strukturelle Defekte in CNT, die potentielle Reaktionszentren darstellen. Daher führte Hans-Peter Kohler an der Eawag Dübendorf in seinem Projekt eine systematische Analyse verschiedener CNT-Materialien durch und entwickelte Methoden zur Quantifizierung und Beurteilung der enzymatischen Transformation von CNT. In den *In-Vitro*-Experimenten war der Abbau von CNT durch das Enzym Peroxidase sehr langsam⁴⁹. Resultate anderer Forschungsgruppen zeigen aber, dass im Gegensatz zu diesen *In-Vitro*-Experimenten, der Abbau von CNT in biologischen Systemen wie z.B. in Makrophagen, neutrophilen und eosinophilen Leukozyten viel schneller ist^{50, 51, 52}. In dem Forschungsprojekt von Hans-Peter Kohler wurden Charakteristika von CNT identifiziert, die die Materialien mehr oder weniger resistent gegen Biotransformation machen. Diese Erkenntnisse sind von Bedeutung für die Herstellung von CNT. Die Forschungsergebnisse lieferten auch Informationen über Enzyme, die eine

44 Moll J, Gogos A, Bucheli TD, van der Heijden MGA. *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:36

45 Moll J, Okupnik A, Bucheli TD, Widmer F. *PLoS ONE*. 2016, 11(5)

46 Moll J, Gogos A, Bucheli TD, van der Heijden MGA. *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:36.

47 Gogos A, Moll J, Bucheli TD. *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:40.

48 Gogos A, Knauer K, Bucheli TD. *J. Agric. Food Chem*, 2012, 60, 9791-9792

49 Flores-Cervantes D. X., Maes H. M., Schaffer A., Hollender J. and Kohler H. P. E.; *Environ Sci Technol*, 2014; 48: 4826-4834

50 Andón FT, Kapralov AA, Yanamala N, Feng W, Baygan A, Chambers BJ, Hultenby K, Ye F, Toprak MS, Brandner BD, Fornara A, Klein-Seetharaman J, Kotchey GP, Star A, Shvedova AA, Fadeel B, Kagan VE. *Small* 9.16 (2013): 2721-2729.

51 Kotchey GP, Zhao Y, Kagan VE, Star A. *Advanced drug delivery reviews* (2013), 65 (15), 1921-1932.

52 Farrera C, Bhattacharya, Fadeel B. *Nanoscale* 2014,6 (12), 6974-6983.

Schlüsselrolle bei den Abbauprozessen spielen und für die Langzeitbehandlung von CNT in Wasser oder Böden genutzt werden könnten. Die Erkenntnisse aus diesem Projekt machen deutlich, wie wichtig eine systematische Charakterisierung von CBN in verschiedenen Umgebungen ist, um verlässliche Schlussfolgerungen über Transformationsprozesse ziehen zu können. Daher wurde im Rahmen dieses Forschungsprojektes auch ein Review Paper über State of the Art Techniken zur qualitativen und quantitativen Analyse von CBN und ihrer Anwendungen verfasst⁵³.

3. Nanomaterialien für medizinische Anwendungen

Die Entwicklung und Erforschung von Nanomaterialien für medizinische Anwendungen ist ein Schwerpunkt der nanomedizinischen Forschung. (Als «Nanomedizin» wird der Einsatz von nanowissenschaftlichen Methoden, Materialien und Werkzeugen zum Nutzen der menschlichen Gesundheit bezeichnet.) Das Designen von ENM gilt als eine der vielversprechendsten Anwendungen von Nanomaterialien. Diese innovativen Materialien haben ein grosses Potential in der Krankheitsprävention und bieten neue Möglichkeiten im Gesundheitsmonitoring und bei der Früherkennung von Krankheiten. Ausserdem ermöglichen sie neue Therapien, bei denen man mit konventionellen Medikamenten an Grenzen stösst⁵⁴. Dies wurde auch erfolgreich im Rahmen des NFP 64 gezeigt.

Verschiedene Projekte des NFP 64 beschäftigten sich mit speziellen Arten von Nanopartikeln, unter anderem mit magnetischen Nanopartikeln, Gold- und Polystyrol-Nanopartikeln. Magnetische Nanopartikel werden mit Magnetkraft zum Sortieren von Zellen genutzt⁵⁵, z.B. werden damit zirkulierende Stammzellen isoliert und im Anschluss an eine Leukämietherapie zur Wiederherstellung von Blutzellen genutzt. Nanomagnete werden auch für bildgebende Verfahren in der Medizin verwendet und ermöglichen die gezielte Hyperthermie als neue Krebstherapie⁵⁶. Durch die Kombination von diagnostischen und therapeutischen Fähigkeiten sind sie eine Schlüsseltechnologie in der Theranostik, z.B. bei der gleichzeitigen Entdeckung und Therapie einer Krankheit wie Krebs⁵⁷. Gold-Nanopartikel sind bereits aufgrund ihrer charakteristischen optischen Eigenschaften weltweit in Schnell-Diagnosetests im klinischen Einsatz; multifunktionale Gold-Nanokomposite können die Theranostik von Krebs und anderen Erkrankungen verbessern⁵⁸. Verschiedene andere Arten von Nanopartikeln, z.B. Polystyrol-Nanopartikel, kommen als Biosensoren in

53 Petersen EJ, Flores-Cervantes DX, Bucheli TD, Winchester MR, *Environ Sci Technol.*, 2016; 3;50(9):4587-605.

54 Kagan CR, Fernandez LE, Weiss PS, *ACS-Nano*, 2016, 10 (10), 9093–9103.

55 Plouffe BD, Murthy SK, Lewis LH, *Rep Prog Phys.*, 2015, 78(1)

56 Hayashi K, Nakamura M, Ishimura K. *Theranostics*. 2013;3:366-76

57 Gobbo OL, Sjaastad K, Prina-Mello A. *Theranostics*; 2015; 5(11): 1249–1263.

58 Dykman LA, Khlebostov NG. *Biomaterials*; 2016, 108, 13-34

Schnelltests, als Nanopartikel-Impfstoffe^{59, 60} und in der gezielten Pharmakotherapie zum Einsatz⁶¹.

Forschungsergebnisse können uns helfen, die Welt um uns herum zu verstehen, aber sie können uns auch gesellschaftlichen Zielen wie Bevölkerungsgesundheit, medizinischem und industriellem Fortschritt näherbringen. Damit Forschungsergebnisse eine Wirkung entfalten können, ist es unabdingbar, sie für die Industrie zu «übersetzen». Dieser Übergang von der Wissenschaft zur Praxis dauert in der Medizin bei diagnostischen Anwendungen und Hilfsmitteln oftmals vier bis sechs Jahre und bei der Anwendung neuer Therapien sechs bis zwölf Jahre oder mehr. Aktuelle Konzepte zur Entwicklung neuer Therapien unterliegen einer starken Reglementierung, da man, wenn Patienten involviert sind, Sicherheit und ethische Unbedenklichkeit gewährleisten muss. Obwohl das NFP 64 nicht die Entwicklung neuer Produkte zum Ziel hatte, sondern die Schaffung wissenschaftlicher Grundlagen für den sicheren Gebrauch von ENM für Mensch und Umwelt, hat es doch Resultate hervorgebracht, die einer Anwendung in der Medizin sehr nahe kommen.

Die folgenden Projekte zu medizinischen Anwendungen zeigen die Vorteile von ENM, schärfen das Bewusstsein für die Risiken und illustrieren den multidisziplinären Charakter und die translationalen Aspekte dieses Fachgebiets. In fast allen Projekten wurde zu Nanopartikeln geforscht, nur das letzte beschäftigte sich mit Zellulose-Nanofasern und war das Resultat einer unerwarteten Entdeckung.

Im ersten hier vorgestellten Projekt entwickelte Beatrice Beck Schimmer vom Universitätsspital Zürich ein neuartiges extrakorporales Blutreinigungssystem, das mit biologisch verträglichen kohlenstoff-beschichteten Nanomagneteten arbeitet. Hierbei können einzelne Moleküle gezielt isoliert und aus dem Körper entfernt werden, z.B. bei einer Entgiftung nach einer Medikamenten-Überdosis oder wenn ein Ungleichgewicht bei Entzündungsmediatoren besteht. Es gelang, das Medikament Digoxin und das toxische Schwermetall Blei aus dem Blut lebender Ratten zu entfernen⁶² und *In-Vitro* innerhalb kurzer Zeit Endotoxine aus menschlichem Blut zu eliminieren⁶³. Um mögliche Risiken dieser Technik zu erkennen, wurde die Interaktion von Nanopartikeln mit Blutzellen und Plasma im Hinblick auf Entzündung und Toxizität untersucht. Die Blutgerinnung war dabei nicht in klinisch relevantem Mass beeinflusst, und es zeigten sich während der Experimente auch keine Entzündungsreaktionen. Bei einer Langzeitexposition, beispielsweise durch einen Geräteschaden an der magnetischen Falle während der Giftstoffbeseitigung im extrakorporalen Kreislauf, zeigten sich keine Anzeichen von Entzündungen, Nekrose oder bösartigen Entwicklungen in Leber- und Lungengewebe. Das Blutreinigungssystem mit kohlenstoff-beschichteten Nanomagneteten, das im Rahmen des NFP 64 entwickelt wurde, hat das Potenzial, in der klinischen Medizin zur Anwendung zu kommen. Die Nanopartikel wurden im

59 Zhao L, Seth A, Middelberg AP. *Vaccine*; 2014, 32 (3), 327-337

60 Powles L, Xiang SD, Plebanski M, *Vaccines*, 2015, 3(4): 894-929

61 Masood F. *Materials Science and Engineering, C*, 2016; 60, 569 - 578

62 Hermann IK, Schlegel A, Beck Schimmer B, *Nanoscale* 2013; 5: 8718-23

63 Hermann IK, Urner M., Beck-Schimmer B, *Adv Healthc Mater*, 2013, 6: 829-35

extrakorporalen Blutbehälter umfassend untersucht, der nächste Schritt wird nun eine klinische Phase-I-Studie sein.

Das immunmodulatorische Potenzial von Gold-Nanopartikeln mit verschiedenen Oberflächenbeschichtungen war Gegenstand des Forschungsprojekts von Barbara Rothen-Rutishauser am Adolphe Merkle Institut in Freiburg. Dabei wurde ein komplexes dreidimensionales Lungenmodell benutzt, das die menschliche Blut-Luft-Schranke abbildet (*In-Vitro*), sowie ein Mausmodell (*In-Vivo*). Die Ergebnisse zeigten, dass spezifische Oberflächeneigenschaften wie die Ladung und die Zusammensetzung oberflächenmodifizierter Gold-Nanopartikel die Aufnahme von Nanopartikeln durch menschliche monozyten-abgeleitete dendritische Zellen verändern können, dies aber keine Auswirkungen auf den Phänotyp, die Zytotoxizität und die Zytokinausschüttung hat⁶⁴. Der Einfluss der Oberflächenladung auf die Interaktion der Nanopartikel mit den antigenpräsentierenden Zellen in verschiedenen Teilen des Atmungstrakts wurde dann sowohl *In-Vitro* als auch *in vivo* weiter untersucht^{65,66}. Positiv geladene Partikel mit einer Beschichtung aus einem Polyvinylalkohol-Polymer wurden in beiden Modellen in höherem Masse aufgenommen als negativ geladene Partikel. Ausserdem wurde gezeigt, dass positiv geladene Gold-Nanopartikel *in vivo* eine Aktivierung von T-Zellen in drainierenden Lymphknoten des Atmungstrakts hervorriefen. Die Oberflächenladung entscheidet also über die Aufnahme durch antigenpräsentierende Zellen in verschiedenen Atmungstrakten und spielt eine Rolle in der Modulation der späteren Immunantworten wie der Vermehrung der CD4+ T-Zellen in lungendrainierenden Lymphknoten. Diese Erkenntnisse sind Beispiele für partikelspezifische Eigenschaften, die wichtig z.B. für die Entwicklung von immunmodulatorischen Nanopartikeln sind.

Im Projekt von Francesco Stellacci an der EPFL wurden neuartige Komposit-Nanopartikel erforscht, die aus einem Metallkern umgeben von organischen Molekülen bestehen. Bemerkenswerterweise können sie die Zellmembran durchdringen⁶⁷. Dies geht mit einer energieunabhängigen Interaktion des Liganden des metallischen Nanopartikels mit den Plasmamembranen in verschiedenen biologischen Systemen einher. Proteine sind in der Lage, in einer korona-artigen Struktur an die Partikeloberfläche zu adsorbieren. Die Modifizierung dieser Oberfläche verändert die Korona, und auf diese Weise kann man durch geschickte Oberflächenveränderungen die Interaktion der Partikel mit beispielsweise Zellmembranen, Proteinen oder Viren optimieren, wenn eine solche Interaktion gewünscht ist⁶⁸. Das Designen dieser Nanopartikel bringt die wissenschaftliche Forschung voran. Für die effektive und sichere Nutzung der Materialien zur gezielten Pharmakotherapie ist aber noch weitere Arbeit vonnöten. Gleichwohl erfordern solche frühen Erfolge in innovativen Projekten eine kluge Forschungsfinanzierung, damit akademische Innovationen schliesslich zu wettbewerbsfähigen Anwendungen zum Wohle der Patienten führen.

64 Fytianos K, Rodriguez-Lorenzo L, Rothen-Rutishauser B. *NBM*, 2015, 11(3):633-44.

65 Fytianos K, Chortarea S, Rothen-Rutishauser B, *ACS Nano*. 2017 Jan 24;11(1):375-383

66 Seydoux E, Rodriguez-Lorenzo L., von Garnier C. *NBM*; 2016, 12 (7), 1815 - 1826.

67 Carney RP, Carney TM, Stellacci F. *Biointerphases*; 2012, 7, 17

68 Huang R, Carney RP, Stellacci F, Lau BL. *Nanoscale*; 2013, 5 (15), 6928-35

Das Projekt von Peter Wick an der Empa St. Gallen untersuchte den Transport von Nanopartikeln durch die menschliche Plazenta mithilfe eines humanen Plazentaperfusionsmodells. Es konnte gezeigt werden, dass unmodifizierte Polystyrol-Nanopartikel abhängig von ihrer Grösse durch die Gewebebarriere hindurchpenetrieren⁶⁹ und dass ihre Oberflächenmodifikation einen bedeutenden Einfluss auf die Translokationsrate hat⁷⁰. Durch das Verständnis solcher quantitativer Zusammenhänge von Struktur und Wirkung, kann «Sicherheit durch Design» ein Ansatz bei der Entwicklung neuer Produkte werden. Studien zu potenziellen Risiken haben gezeigt, dass spezifische Partikel sich im Plazentagewebe anreichern, ohne über die Laufzeit der Studie die Lebensfähigkeit und Funktion des Organs zu beeinträchtigen^{71, 72}. Das Nanopartikel-Transportsystem muss noch weiter erforscht werden, um die genauen Mechanismen zu verstehen, und könnte einen weiteren Weg zu zukünftigen nanomedizinischen Anwendungen eröffnen.

Im Projekt von Martin Frenz an der Universität Bern wurde der Einsatz von Nanopartikeln bei der Laser-induzierten, nahtlosen Verbindung von Gefässen im Gehirn untersucht. Mit Farbstoffen markierte Nanopartikel wurden in ein biologisch abbaubares Implantat eingebracht. Anschliessend wurde mit Laserlicht an einer speziellen Stelle Hitze erzeugt, mit der Blutgefässe, insbesondere im Gehirn, nahtlos geklebt werden können. Zwei Arten von Nanopartikeln (Gold und Siliziumdioxid) mit unterschiedlichen Oberflächeneigenschaften wurden hergestellt und untersucht. Die Sicherheit wurde geprüft, unter anderem durch eine Untersuchung des biologischen Abbaus der mit Nanopartikeln angereicherten Implantate. Der Einfluss der Nanomaterialien auf Enzyme, Zelllinien und primäre Zellen *Ex-Vivo* wurde untersucht, und mit einem organotypischen Modell wurde eine *In-Vivo*-Situation imitiert⁷³. Die Nanopartikel wurden grösstenteils abhängig von Konzentration und Dauer von den immunreaktiven Zellen des Gehirns aufgenommen. In Übereinstimmung mit den Erkenntnissen anderer Forschender im NFP 64 zeigte sich, dass weniger negativ geladene Nanopartikel schneller aufgenommen wurden. Von mehreren vorkommenden Endozytosewegen war Makropinozytose der bedeutendste. Untersuchungen zur Sicherheit des Materials haben gezeigt, dass die Zellviabilität nicht beeinträchtigt war. Bei der höchsten Konzentration an Nanopartikeln jedoch wurde leicht erhöhter oxidativer Stress nachgewiesen. Von mehreren untersuchten Partikelarten eigneten sich Gold-Nanopartikel am besten für laserunterstützte Verbindung von Gefässen im Gehirn. Ausserdem wurden auch mehrere Partikelarten für laserunterstützte Gewebeverbindungen entwickelt, darunter mehrfach verkapselte Nanopartikel⁷⁴.

Christoph Weders Gruppe am Adolphe Merkle Institut in Freiburg forschte zu neuartigen Hochleistungs-Polymer-Nanokompositen mit natürlichen Zellulose-Nanofasern, die aus nachwachsenden Rohstoffen wie Pflanzen oder Holz gewonnen werden. Das Ziel war ei-

69 Grafmüller S, Manser P, von Mandach U, *J. Vis. Exp.* 2013, 76, e50401

70 Grafmueller S, Manser P, Wick P, *Environ Health Persp.* 2015 123:12 1280-1286

71 Grafmueller S, Manser P, Wick P, *Sci Technol adv Mat.* 2015(16) 044602

72 Grafmueller S, Manser P, Wick P, *Environ Health Persp.* 2015 123:12 1280-1286

73 Koch F, Möller AM, Mevissen M, *Toxicology in Vitro*, 2013., 28(5), 990 - 98

74 Schönbächler A, Anderegg L, Reinert M, *J Neurol Surg A Cent Eur Neurosurg*, 2012, 73 - P048

nerseits, mögliche Gesundheitsrisiken durch Inhalation dieser Materialien zu bewerten⁷⁵, andererseits, die Interaktion der Nanofasern untereinander und zu den Polymeren zu verstehen und zu nutzen für die kontrollierte Synthese bestimmter Fasermorphologien. Diese Materialien könnten der Schlüssel zu einer Fülle von Anwendungen wie beispielsweise Gewebezüchtung sein. Es wurden multizonale Gerüste aus Polymer-Nanofaser-Kompositen entwickelt, die die Struktur, die chemischen Reize und die mechanischen Eigenschaften von Gelenkknorpel nachbilden^{76,77}. Diese Gerüste tragen Phosphatreste auf der Oberfläche, die einen Kern bilden und für die Bildung von Hydroxyapatit sorgen, der für die Einbindung in den subchondralen Knochen nötig ist. Weitere Forschung führte zur Herstellung von Poly- (D-, L-)Lactid-Nanofaserkompositen. *In-Vitro*-Studien zeigten, dass die multizonalen Gerüste das Wachstum von neuem Knorpel fördern; Sehr wichtig dabei ist, dass dieser Knorpel ähnliche Charakteristika wie reifes natürliches Gewebe aufweist. Diese Technik ist extrem vielversprechend, aber es braucht weitere Forschung und tragfähigen *In-Vivo*-Daten, damit sie vom akademischen Bereich zur praktischen Anwendung kommen kann.

4. Sicherheitsaspekte und Risikoabschätzung

Es war das erklärte Ziel des NFP 64, die Erkenntnisse über Nanosicherheit im Anwendungskontext zu vertiefen. Es ist bekannt, dass Nanomaterialien nach ihrer Freisetzung in die Umwelt aufgrund zahlreicher möglicher Transformationsprozesse, die gleichzeitig stattfinden, ihre spezifischen Eigenschaften verlieren können⁷⁸. Für eine sichere Anwendung aller neuartigen Materialien ist es wichtig, den gesamten Lebenszyklus zu betrachten, und dies gilt auch für Nanomaterialien. Die rasch anwachsende Zahl neu entdeckter und synthetisierter Nanomaterialien in verschiedenen Anwendungsbereichen und die steigende Anzahl wissenschaftlicher Methoden zur Untersuchung von Sicherheit und Risiken haben dafür gesorgt, dass unser Wissen in diesem Bereich rasch anwächst^{79,80}. Trotzdem kann, sollte und wird nicht jedes verfügbare Analyseverfahren auf jedes Material angewendet werden. Da die Entwicklung in diesem Feld rasant voranschreitet, bemühen internationale Organisationen wie die ISO und die OECD sich permanent um Standardisierungen und die Entwicklung von Prüfnormen für Nanomaterialien. Dazu haben die Studien im NFP 64 einen bedeutenden Beitrag geleistet, indem sie grundlegende, mechanistische Forschungserkenntnisse liefern, die auf längere Sicht äußerst wertvoll für die Entwicklung von Prüfverfahren für existierende und neu entwickelte Materialien sein werden.

75 Endes C, Schmid O, Clift MJ, *Part Fibre Toxicol*, 2014 Sep 23;11:40

76 Camarero Espinosa S, Rothen-Rutishauser B, Foster EJ. *Biomaterials*. 2016, 42 - 52.

77 Camarero Espinosa S, Kuhnt T, Weder C, *Biomacromolecules*, 2013, 14, 1223-30

78 Lowry GV, Gregory KB, Apte SC, *Lead J.R. Environ. Sci. Technol.*, 2012, 46, 6893-6899

79 Nel AE, Parak WJ, Weiss PS, *ACS Nano*, 2015; 23:9(6):5627-30.

80 Kagan CR, Fernandez LE, Weiss PS, *ACS Nano*, 2016 (Epub ahead of print)

Einfluss von Nanomaterialien auf Süßwasser- und Bodenorganismen

Durch ihre kleine Dimension und ihre hohe Oberflächenreaktivität können synthetische Nanomaterialien (ENM) auf andere Art und Weise mit Organismen interagieren als Festkörper oder gelöste Formen desselben Materials. Diese Interaktion hängt von einer Kombination von Faktoren wie der chemischen Zusammensetzung des Materials, der Grösse und den Oberflächeneigenschaften ab. All diese Faktoren können einen Einfluss darauf haben, wie sich das Material in der Umwelt verhält und welche biologischen Auswirkungen es hat⁸¹. Zu den biologischen Wirkungen der ENM gehören unter anderem oxidativer Stress durch die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) und inflammatorischer Zytokine, Veränderungen der Membranintegrität, -zusammensetzung und -permeabilität und Auswirkungen der toxischen Metallionen, die sich aus metallischen und metallbasierten ENM lösen.

Im Rahmen des NFP 64 entwickelte Olivier Martin an der EPF Lausanne eine neuartige, hochsensible Biosensoren-Plattform, die eine nicht-invasive Echtzeit-Messung verschiedener Indikatoren für oxidativen Stress bei Wassermikroorganismen, die ENM ausgesetzt sind, ermöglicht⁸². In dem Projekt konnte gezeigt werden, dass die Charakterisierung der ENP und realistische Expositionsbedingungen wichtig sind, um aussagekräftige Informationen aus ökotoxikologischen Studien zu gewinnen. Ausserdem wurde deutlich, dass die Auswirkungen von ENM auf die Umwelt stark von der Umgebung abhängen, in der sie gemessen werden. Hierbei spielen auch solche Umweltbedingungen eine Rolle, die sonst eher vernachlässigt werden, wie z.B. die Lichtverhältnisse. Die neue Plattform ist leicht anwendbar und ermöglicht dynamische Toxizitätsmessungen an Modellorganismen für unterschiedliche ENP-Arten unter verschiedenen realistischen Umweltbedingungen.

Die antimikrobiellen Eigenschaften von Nanosilber (AgNP) stellen ein grosses Umweltrisiko für Systeme dar, die von Mikroorganismen beherrscht werden. Renata Behra erforschte an der Eawag Dübendorf die Auswirkungen von AgNP auf Nahrungsnetze und wichtige Ökosystemprozesse. Es wurden zwei Systeme untersucht, die auf gesunde Mikroorganismen angewiesen sind: Erstens von Algen und verschiedenen anderen Mikroorganismen dominierte mikrobielle Biofilme und zweitens ein System, das von laubzersetzenden Pilzen dominiert wird, die mit Bakterien und Wassertieren wie Garnelen interagieren. In Kurzzeitexpositionen zeigte sich, dass sowohl AgNP als auch ionisches Silber wichtige Funktionen der beiden Systeme stören können. Langzeitexpositionen führten zu Veränderungen in der Zusammensetzung der Organismen und störten damit wichtige Prozesse von Algen- und mikrobiellen Biofilmen^{83, 84, 85}. Die effiziente Partikelakkumulation veränderte das Verhalten von Organismen, die sich von diesen Biofilmen ernähren. Dies bestätigt die Rolle von Algenbiofilmen als wichtige Eintrittspforte von ENM in die Nahrungskette. Die Resultate

81 Lundqvist M, Stigler J, Dawson KA, *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2008; 23;105(38): 14265-70.

82 Koman VB, Santschi C, Martin OJ, *Biosens Bioelectron*, 2015 Jun 15;68:245-52.

83 Tlili A, Cornut J, Gessner MO, *Nanotoxicology*, 2016;10(6):728-35.

84 Gil-Allué C., Schirmer K., Behra R, *Environ Sci Technol*, 2015; 49, (2), 1165-1172.

85 Tlili A, Jabiol J, Gessner MO, *Environmental Science & Technology*, 2017; 51 (4), pp 2447-2455.

deuten darauf hin, dass AgNP einen direkten und einen indirekten Effekt auf aquatische Systeme haben können und stellen den Einsatz einfacher Toxizitätsprüfungen als einzige Grundlage für die Risikoabschätzung infrage. Einige Effekte konnten spezifisch nur mit AgNP beobachtet werden und konnten nicht mit der Anwesenheit von ionischem Silber erklärt werden. Aus diesem Grund sollten derzeitigen Vorschriften für die Wasserqualität in Bezug auf Nanopartikel neu evaluiert werden⁸⁶. Des Weiteren konnte in diesem Projekt gezeigt werden, dass die Ozonierung von Abwässern in Kläranlagen, das der Zersetzung restlicher Mikroverunreinigungen dient, zu einer Freisetzung von Silberionen aus AgNP führt, wodurch die Toxizität der AgNP in geklärten Abwässern erhöht wird⁸⁷.

Während im letztgenannten Projekt die Effekte von AgNP auf Mikroorganismen untersucht wurden, wollte die Gruppe von Kristin Schirmer an der Eawag Dübendorf verstehen, auf welche Weise AgNP mit Zellen von aquatischen Organismen interagieren. Die Forscher untersuchten Algenzellen, die von einer Zellwand geschützt werden, und Fischzellen, die nur eine Zellmembran besitzen. Es zeigte sich, dass die Algenzellen keine Nanopartikel aufnehmen; die Toxizität der AgNP erklärte sich aus dem ionischen Silber, das sich aus den AgNP löste⁸⁸. Die Fischzellen dagegen nahmen die AgNP durch Endozytose schnell auf^{89, 90, 91}. Mit einem ganz neuen Ansatz charakterisierte die Gruppe die Proteine in der Proteinkorona des Partikels und konnte zeigen, dass die Korona einen Fussabdruck der Destination eines Partikels in einer lebenden Zelle enthält und so Mechanismen offenbart, auf denen die Toxizität der Partikel beruht⁹². Die dafür genutzte Methode wird sehr nützlich sein, wenn es darum geht, Protein-Partikel-Interaktionen zu identifizieren, nicht nur im Bereich der Umweltwissenschaften, sondern auch in der medizinischen und biomedizinischen Forschung. Zusammen zeigen die Ergebnisse, wie dynamisch die Interaktion von Nanopartikeln und Zellen ist und wie wichtig es ist, die Charakteristika der Partikel in ihrer tatsächlichen Umgebung so genau wie möglich zu untersuchen und mögliche Langzeiteffekte zu berücksichtigen. Mit Hilfe eines neu entwickelten Fischzellenmodells für Langzeitexperimente entdeckten die Forscher, dass AgNP die Zellvermehrung hemmt⁹³. Um den Langzeiteffekt zu verstehen, sind noch weitere Untersuchungen nötig, wozu ein geeignetes *In-Vitro*-Modell nun zur Verfügung steht^{94, 95}.

Die Gruppe von Thomas Bucheli am Agroscope Zürich untersuchte mögliche negative Auswirkungen von ENM auf Bodenmikroorganismen und Nutzpflanzen. Sowohl Titandioxid als auch mehrwandige CNT interagierten stark mit Bodenpartikeln und zeigten daher eine begrenzte Mobilität im Boden⁹⁶. In Experimenten mit Flüssigkulturen zeigte sich bei hohen Konzentrationen von Titandioxid eine deutlich verringerte Wachstumsrate von Rhi-

86 Tlili A, Jabiol J, Gessner MO, *Environmental Science & Technology*, 2017; 51 (4), pp 2447–2455.

87 Thalman B, Voegelin A, Kaegi R, *Environ Sci Technol.*, 2015 15; 49(18):10911-9.

88 Li X, Schirmer K, Behra R, *Environmental Science*, 2015, Nano. 2, 594-602.

89 Yue Y, Behra R, Schirmer K, *Nanotoxicology*, 2015, 9(1):54-63.

90 Yue Y, Behra R, Schirmer K, *Environmental Science*, 2016, Nano 3 (5), 1174-1185

91 Yue Yang Y, Li X, Schirmer K, *Journal of Nanobiotechnology*, 2017, accepted.

92 Yue Y, Behra R, Schirmer K, *Environmental Science*, 2016, Nano 3 (5), 1174-1185

93 Yue Y, Behra R, Schirmer K, *Nanotoxicology*, 2016, 10:8, 1075-1083.

94 Schirmer K, *Nanoscience and the Environment*, 2014, Vol 7, FNS, UK: Elsevier, 195-222.

95 Schirmer K, Behra R, Zweck A, *Pan Stanford Publishing Pte. Ltd. Singapore*, 137-158

96 Gogos A, Moll J, Bucheli TD, *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:40.

zobium trifolii, einem Bodenbakterium, das in Symbiose mit Klee Stickstoff fixiert⁹⁷. In Bodensystemen jedoch hatten hohe Konzentrationen von Titandioxid keine Auswirkungen auf die Symbiose von *R. trifolii* und Klee oder Weizen⁹⁸. Obwohl die Experimente sich auf bestimmte ENP konzentrierten und die Ergebnisse nicht auf andere landwirtschaftliche Systeme extrapoliert werden dürfen, zeigt sich doch, dass die niedrige Mobilität und Verfügbarkeit der ENM im Boden das Risiko für Bodenorganismen reduziert. Insgesamt liefert das Projekt wichtige Expositionsdaten und Methoden für die Risikoabschätzung von ENM-Anwendungen im Landwirtschafts- und Umweltbereich. Trotzdem bestehen noch wichtige Wissenslücken. Da die Forschung und Entwicklung im Bereich der ENM-haltigen Pflanzenschutz- und Düngemittel kontinuierliche Fortschritte macht, ist es sehr wichtig, das Verhalten, die Exposition und Toxizitätsmechanismen verschiedener ENM im Boden weiter zu untersuchen.

Auswirkungen von Nanomaterialien auf die menschliche Gesundheit

Nanomaterialien haben direkte oder indirekte (z.B. Siliziumdioxid-Partikel in Nahrungsmitteln) Auswirkungen auf die Gesundheit des Menschen und könnten daher risikobehaftet sein. Es gibt viele Faktoren, die diese Risiken beeinflussen, unter anderem die Menge, die von einem Material hergestellt wird, die Exposition des Einzelnen (Dauer der Exposition, Zeit nach der Exposition), die Aufnahme in den Körper, die Interaktion mit dem Organismus, die Stabilität eines Materials und sein biologischer Abbau, die Ausscheidung aus dem Körper und die Verteilung und Akkumulation in der Umwelt. Um Nanomaterialien für die medizinische Anwendung zu entwickeln, ist es ratsam, sich aktiv um ein mechanistisches Verständnis von Nano-Bio-Interaktionen zu bemühen, denn dies führt zu einer zuverlässigeren Risikoabschätzung und ermöglicht «Sicherheit durch Design», indem Materialien so konstruiert werden, dass sie auch ausserhalb ihres Anwendungsbereichs und des gewählten Zeitfensters keine unerwünschten Nebenwirkungen haben.

In diesem Zusammenhang wurde im Projekt von Hanspeter Nägeli an der Universität Zürich ein *In-Vitro*-Test entwickelt zur Prüfung der biologischen Aktivität von Nanomaterialien in Lebensmitteln und ihrer Fähigkeit, das Darm-Immunsystem zu stören. Dendritische Zellen in der Darmschleimhaut haben eine Schlüsselrolle bei der Auslösung einer Immunreaktion gegen eindringende Erreger und müssen gegenüber der gesunden Darmflora sowie gegenüber Nährstoffen tolerant bleiben. Das *In-Vitro*-System, das im Rahmen des NFP 64 zur Risikoabschätzung von Nanomaterialien entwickelt wurde, besteht aus zwei Hauptkomponenten: gut charakterisierte Nanopartikel und primäre stabile dendritische Zellen. Die Analyseverfahren in diesem System waren Durchflusszytometrie, Elektronenmikroskopie, ELISA (Enzyme-linked Immunosorbent Assay) und Western Blot. Es konnte gezeigt werden, dass synthetische amorphe Siliziumdioxid-Nanopartikel dendritische Zellen aktivieren, die proinflammatorische Reaktionen im Darm herbeiführen. Als Reaktion

97 Moll J, Okupnik A, Widmer F, *PLoS ONE*, 2016, 11(5):e0155111.

98 Moll J, Gogos A, van der Heijden MGA, *J. Nanobiotechnol.*, 2016, 14:36.

auf Titan- oder Eisen-Nanopartikel wurden keine vergleichbaren proinflammatorischen Aktivitäten beobachtet. Das führte zu dem Schluss, dass Nanopartikel keine komplett neue Gefahr darstellen; dies bekräftigte auch ähnliche Erkenntnisse anderer Gruppen. Das potenzielle Risiko dieser Materialien kann mit gängigen Verfahren für konventionelle chemische Gefahren abgeschätzt werden⁹⁹. Dennoch sollten einige wesentliche Eigenschaften von Nanopartikeln in Lebensmitteln weiter untersucht werden. Den *In-Vitro*-Tests mit Zellen, die eine Immunantwort geben, müssen später dann auch *In-Vivo*-Untersuchungen folgen.

Ein ähnliches Projekt von Michael Bruce Zimmermann behandelte nanostrukturierte Eisenverbindungen in Lebensmitteln und untersuchte Absorptionswege und potenzielle Toxizität im Magen-Darm-Trakt. Wie im vorherigen Projekt waren die Nanopartikel gut charakterisiert. Um die Absorptionsmechanismen im Magen-Darm-Trakt zu untersuchen, wurden drei verschiedene nicht-karzinöse Magen-Darm-Zelllinien genutzt und Tierexperimente durchgeführt. Die nicht-karzinösen Zellen waren Epithelzellen aus der Biopsie eines gesunden Epithels. Im Gegensatz zu vielen Standard-Zelllinien sind diese Zellen nicht karzinogen und haben daher voraussichtlich keine genetischen Mutationen an Hotspots, ausserdem exprimieren sie sowohl epitheliale als auch Stammzellmarker. Die Verabreichung von Lebensmitteln, die mit zwei verschiedenen Dosen von Nanopartikeln angereichert waren, führte nicht zu einer nachteiligen übermässigen Akkumulation von Eisen im Gewebe und hatte auch keine anderen nennenswerten Auswirkungen. Zudem traten in den Zelllinien keine direkte Toxizität und kein oxidativer Stress auf. In Zusammenarbeit mit dem vorgenannten Projekt wurde das Potenzial der Nanopartikel, eine Entzündungsreaktion durch dendritische Zellen hervorzurufen, untersucht. Obwohl bisherige Ergebnisse darauf hindeuten, dass Nanopartikel in Lebensmitteln nicht toxisch sind, empfehlen die Wissenschaftler weitere Untersuchungen. Die im Rahmen des NFP 64 entwickelte Methodik ist geeignet, die Toxizität aller Nanopartikel und Nicht-Nanomaterialien zu untersuchen, die in Kontakt mit dem Magen-Darm-Trakt kommen könnten.

Die Gruppe von Jing Wang an der Empa Dübendorf untersuchte die potenziellen Gesundheits- und Umweltrisiken von Kohlenstoff-Nanoröhren-verstärkten Kompositen. CNT verhalten sich anders als kugelförmige NP und haben sehr gute mechanische Eigenschaften¹⁰⁰, die beispielsweise günstig für langlebigere medizinische Implantate sind. Im Rahmen des NFP 64 wurde eine neue Messmethode entwickelt, mit der mehrwandige CNT trotz ihrer winzigen Grösse quantifiziert werden können, indem man sie mit Blei-Ionen markiert. Bei dieser Methode wurde ein CNT-verstärkter Kunststoff hergestellt und anschliessend abgerieben. Die dabei entstehenden Staubpartikel, die eingeatmet werden können, wurden aufgefangen. Die frei liegenden CNT wurden dann quantifiziert, indem die Konzentration von abgegebenen Blei-Ionen gemessen wurde. Mögliche toxische Effekte der CNT wurde mithilfe von zwei verschiedenen Zelllinien geprüft: humane alveolare Epithelzellen und

99 Winkler HC, Suter M, Naegeli H, J. *Nanobiotechnol.* 2016; 14; 44

100 Wang J, Schlagenhauf L, Setyan A, J. *Nanobiotechnology*, 2017, 20;15(1):15.

von Monozyten im Blut abgeleitete Makrophagen^{101, 102}. Resultate zu Zellviabilität, Genotoxizität und zur Entstehung von reaktiven Sauerstoffspezies zeigten, dass die Partikel im Abriebstaub nicht akut zytotoxisch sind¹⁰³.

5. Zusammenfassung und Empfehlungen

Synthetische Nanomaterialien sind wertvolle Hochleistungsmaterialien. Die Nanotechnologie entwickelte sich zu einer der Schlüsseltechnologien in Hochschulen und in der Industrie, aus der ein breites Spektrum innovativer Anwendungen im Gesundheitsbereich, für die Industrie und für die Verbraucher hervorgegangen ist.

Wichtigste Anwendungsbereiche für neue Produkte auf Basis von synthetischen Nanomaterialien:

1. In der Medizintechnik werden synthetische Nanomaterialien in grossem Umfang für die *In-Vitro*-Diagnostik benutzt, insbesondere für Point-of-Care-Testing.
2. Im pharmazeutischen Bereich ermöglichen Nanomaterialien gezielte Therapien von schweren Krankheiten¹⁰⁴. Sie sorgen für eine erhöhte Effizienz und verminderte Toxizität und ermöglichen klinische molekulare Bildgebung und damit frühere und genauere Diagnosen.
3. In der personalisierten Medizin ermöglicht die Nanotechnologie molekulare Diagnostik und personalisierte, zielgerichtete molekulare Therapien.
4. Im Bereich von Umwelthanwendungen eröffnet die Nanotechnologie vielfältige Innovationsmöglichkeiten, die dem Umweltschutz dienen könnten, beispielsweise photokatalytische Oberflächen, die Umweltschadstoffe abbauen, effiziente Wasserreinigungstechnologien und Nanopartikel, die verseuchten Boden und Grundwasser sanieren. Die Nanotechnologie hat auch einen indirekten Nutzen für die Umwelt, da man mit ihrer Hilfe den Lebenszyklus oder die Effizienz von Produkten verbessern kann.
5. Im Energiesektor spielen synthetische Nanomaterialien eine wichtige Rolle. Der Einsatz von Nanomaterialien bietet ein grosses Potential bei der Speicherung von Strom aus erneuerbaren Energien.

101 Schlagenhauf L, Buerki-Thurnherr T, Wang J, *EST*, 2015, 49,10616-23

102 Schlagenhauf L, Kianfar B, Wang J, *NanoScale*, 2015, 7 18524-36

103 Schlagenhauf L, Buerki-Thurnherr T, Wang J, *Environ. Sci. Technol.*, 2015, 49, 10616 - 10623

104 Lehner R, Wang X, Hunziker P. *Nanomedicine* 2013, 9:742–57.

Die grössten Erfolge des NFP 64 im Bezug auf neue Anwendungen oder Materialien:

1. Ein Blutreinigungssystem mit kohlenstoff-beschichteten Nanomagneteten hat das Potenzial, in der klinischen Medizin zur Anwendung zu kommen. Der nächste Schritt wird nun eine klinische Phase-I-Studie sein.
2. Neuartige Komposit-Nanopartikel aus einem Metallkern umgeben von organischen Molekülen können für eine optimierte Interaktion mit z.B. Zellmembranen, Proteinen oder Viren speziell konstruiert werden. Diese Technologie könnte in Zukunft in der gezielten Pharmakotherapie zum Einsatz kommen.
3. Neuartige Hochleistungsnanokomposite aus natürlichen Zellulose-Nanofasern eröffnen neue Möglichkeiten der Gewebezüchtung. Vielversprechende Ergebnisse mit gezüchtetem Knorpel müssen weiterentwickelt werden, bis es zu einer Anwendung kommen kann. Dieses Vorhaben befindet sich in der Planung, ist aber noch nicht gesichert.
4. Im Energiebereich bietet der Einsatz synthetischer Nanomaterialien eine Effizienzsteigerung der Energiespeicherung.

Der Einfluss der Schweiz in der Nanotechnologie

Schweizer Forscher aus Hochschulen und Industrie haben mitgeholfen, die Ära der Nanowissenschaften einzuläuten, und es gibt eine aktive Forschungscommunity zu Nanomaterialien. Sie umfasst die vom Bund getragenen Institute ETH Zürich, EPF Lausanne und Empa sowie die meisten kantonalen Universitäten. Die in der Schweiz praktizierte Zusammenarbeit von Kontrollbehörden, Hochschulen und Industrie war eine Pionierleistung für die sichere industrielle Umsetzung der Nanotechnologie.

Massgebliche internationale Organisationen (z.B. International Society of Nanomedicine) und Veranstaltungen (z.B. CLINAM Konferenz für Nanomedizin oder Swiss NanoConvention) sind in der Schweiz zu finden, und die Schweizer Forschung liefert Beiträge zu wichtigen internationalen Initiativen wie dem NanoSafety Cluster, der Working Party on Manufactured Nanomaterials der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) sowie mehreren FP7-Horizon 2020-Projekten der Europäischen Union wie beispielsweise NanoImpactNet, SUN, NANoREG, ProSafe und Nanocalibrate.

Risiken von Nanomaterialien und Auswirkungen auf die Umwelt

Jede technologische Innovation birgt in sich Risiken, die identifiziert und abgeschätzt werden müssen. Dies gilt natürlich auch für synthetische Nanomaterialien. Die Risikobewertung ist abhängig von der Toxizität des Materials, der Expositionsdosis, der Wahrscheinlichkeit der Freisetzung und der Stabilität oder Reaktivität des Materials nach einer Freisetzung. Die potenziellen Risiken von Nanomaterialien liegen nicht nur in der Tatsache begründet, dass sie nanoskalig sind, sondern sind durch spezifische Eigenschaften des jeweiligen Materials bedingt, nämlich seine Biokompatibilität, biologische Abbaubarkeit, Interaktion mit der komplexen biologischen Umgebung, Stabilität und Akkumulation in Organismen und

in der Umwelt. All diese Faktoren hängen von der Art des Materials ab. Daher herrscht in der Schweiz und in vielen anderen Ländern weitgehend Einigkeit, dass die bestehenden Verfahren zur Risikoabschätzung und zum Risikomanagement von Industrieprodukten in Makroform auch für Nanomaterialien angewendet werden können. Dennoch müssen einige Richtlinien angepasst werden, da sich Materialien in Nanoform nicht oder nicht immer genauso verhalten wie das entsprechende Material grösserer Dimension. Das gilt, zusätzlich zu physiko-chemischen Unterschieden, ganz besonders auch bezüglich der Interaktion von Nanopartikeln mit biologischen Systemen.

2008 entwickelten der Bund, die Hochschulen und die Industrie gemeinsam den Aktionsplan «Synthetische Nanomaterialien», eine Pionierleistung im Risikomanagement von Nanomaterialien.

Hauptfaktoren, die das Risiko von Nanomaterialien bestimmen

1. Viele Nanomaterialien sind biologisch abbaubar, wenn auch die Kinetik dieses Prozesses bei den verschiedenen Materialien sehr unterschiedlich ist.
2. Das Langzeitrisiko hängt von der Persistenz eines Materials und von seiner Bioakkumulation in Organismen oder in der Umwelt ab.
3. Manche Nanomaterialien können auf ein niedriges Risiko hin konstruiert werden (Safe by Design). Sie sind dann biokompatibel, biologisch abbaubar, löslich oder mit starker Neigung zur Agglomeration, bestehen aus nichttoxischen Bausteinen, sind auf bekannte Toxizitätspfade hin geprüft oder werden in kontrollierter Menge und unter kontrollierter Exposition verwendet.

In dieser Hinsicht sind die wichtigsten Erkenntnisse aus dem NFP 64:

1. Neue Modelle zum Massenfluss und zum Umweltverhalten ermöglichen eine realistische Abschätzung der Konzentration von Nanomaterialien in der Umwelt.
2. Kohlenstoff-Nanoröhren sind abhängig von ihren speziellen Eigenschaften sehr unterschiedlich persistent in der Umwelt. Daten aus dem NFP 64, die unter bestimmten Bedingungen eine langsame Zersetzung zeigen, und aktuelle Reports aus der wissenschaftlichen Literatur, die einen Abbau von Kohlenstoff-Nanoröhren durch biologische Zellen dokumentieren, haben Implikationen für zukünftige Anwendungen von Kohlenstoff-Nanoröhren.
3. Kläranlagen sind eine sehr effiziente Barriere für die Emission von Silber-Nanopartikeln. Nur geringe Mengen sulfidierte Silber-Nanopartikel gelangen in Oberflächengewässer. Durch Ozonierung von geklärtem Abwasser werden sulfidierte Silber-Nanopartikel oxidiert, was zu einer Freisetzung von freien Silberionen führt. Diese Erkenntnis sollten in Betracht gezogen werden, wenn Optionen zur Qualitätsverbesserung von geklärtem Abwasser geprüft werden.
4. Die Charakterisierung der Proteinkorona von Nanopartikeln liefert Informationen über die Destination des Partikels in einem Organismus und lässt die zugrundeliegenden Toxizitätsmechanismen erkennen.

5. Negative Auswirkungen auf Mikroorganismen wurden nur bei Konzentrationen gefunden, die um eine Größenordnung höher waren als die in der Natur erwarteten. Dennoch sind noch Langzeitexperimente und weitere Untersuchungen der Bioakkumulationsmechanismen in Mikroorganismen und Nahrungsnetzen vonnöten.
6. Die Erforschung potenzieller Risiken von Nanopartikeln für die menschliche Gesundheit sollte sich nicht auf die Zytotoxizität beschränken, sondern auch Endpunkte wie die Immunreaktivität und Genotoxizität umfassen.
7. Oberflächencharakteristika wie z.B. die Oberflächenladung spielen eine wichtige Rolle bei der Modulation von Immunantworten. Diese partikelspezifischen Eigenschaften sind wichtig beispielsweise für die Entwicklung von immunmodulatorischen Nanopartikeln.
8. Mehrwandige Kohlenstoff-Nanoröhren, die durch Abrieb aus Nanokompositen freigesetzt werden, zeigten keine akuten zytotoxischen Effekte auf menschliche Lungenzellen oder auf Makrophagen *In-Vitro*.
9. Die erwarteten Vorteile von nanobasierten Holzschutzmitteln waren für in Europa gebräuchliche Holzarten nicht erfüllt, weil sie nicht besser in das Holz eindringen als konventionelle Mittel. Dies ist eine wichtige Erkenntnis für die Zulassungsbehörden.
10. Synthetische Siliziumdioxid-Nanopartikel aktivieren dendritische Zellen und führen zu inflammatorischen Reaktionen im Darm. Als Nächstes müssen *In-Vivo*-Untersuchungen und Vergleiche mit Daten zur menschlichen Exposition folgen, die wiederum zu einer neuen Definition der Toxizität von Lebensmitteln in Bezug auf Auswirkungen auf das Verdauungssystem führen könnten. Schon jetzt legen die Ergebnisse dieses Projekts nahe, die Konzentration von Siliziumdioxid-Nanopartikeln in Lebensmittelzusatzstoffen zu reduzieren.

Generelle Erkenntnisse des NFP 64

Neben den oben aufgelisteten konkreten Ergebnissen aus einzelnen Projekten hat das NFP 64 zahlreiche übergeordnete wissenschafts- und gesellschaftspolitische Fragen bearbeitet, welche hier aufgeführt werden.

1. Das NFP 64 hat die Wissensgrundlage über Eigenschaften, Techniken, Vorteile und Risiken von synthetischen Nanomaterialien erweitert.
2. Es wurde ein «Issues Monitoring» eingerichtet, das rasch auftauchende potenzielle Gefahren auf dem Gebiet der synthetischen Nanomaterialien überwacht.
3. Es wurden etliche Hilfsmittel und Methoden zur Anwendung gebracht, die die Quantifizierung und Charakterisierung von Nanomaterialien in Organismen und in der Umwelt ermöglichen.
4. Das NFP 64 hat den Weg für etliche vielversprechende Nanomaterialien mit nachgewiesener geringer potenzieller Toxizität gebahnt, die dem medizinischen Fortschritt dienen können.
5. Das NFP 64 hat einen Beitrag zu den internationalen Bemühungen zur Risikoabschätzung von Nanomaterialien geleistet.
6. Teilnehmer des NFP 64 haben im Kontext internationaler Organisationen wie der International Standards Organization (ISO) und der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) zur Standardisierung von Methoden beigetragen.

Die Forschung im NFP 64 hat auch auf eine Reihe offener Punkte hingewiesen:

1. Die Entwicklung synthetischer Nanomaterialien macht rasche Fortschritte – auch das Wissen über die Materialien wächst noch immer sehr schnell an und ist bei Beendigung des NFP 64 noch nicht vollständig.
2. Im Unterschied zu anderen Industrienationen hat die Nanotechnologie als strategische Plattform in der Schweiz zu wenig Beachtung.
3. In der Schweiz gibt es noch keine feste Institution, die die Spitzenforschung zur Beurteilung und Charakterisierung von Nanomaterialien aufrechterhält, fördert und finanziert und die unabhängig von kurzfristigen akademischen Projekten und von der Industrie ist.
4. Es werden stark qualitätsorientierte Institutionen benötigt, die unabhängig von Publikationsdruck und wirtschaftlichen Interessen zuverlässige, reproduzierbare und überprüfbare Ergebnisse zu bestimmten Materialien liefern und neue Methoden erarbeiten, um Materialinnovationen durch Hochschulen und Industrie zeitnah zu bearbeiten.

Empfehlungen

1. Im Sinne einer Dienstleistung für die Wirtschaft sollte ein Exzellenz-Labor gegründet werden, in dem Nanomaterialien charakterisiert werden und ihre Eignung für Anwendungen geprüft wird, und das damit eine für Gesundheit und Umwelt sichere Nutzung der Materialien fördert.
2. Es sollte eine Anlaufstelle eingerichtet werden, bei der KMU und die Schweizer Industrie Zugriff auf die Erkenntnisse aus dem NFP 64 bekommen.
3. Das «Issues Monitoring» des NFP 64 zur Überwachung neuer Entwicklungen im Bereich der Nanotechnologie sollte in eine dauerhafte Arbeitsgruppe überführt werden.
4. Die beispielhafte Zusammenarbeit von Hochschulen, Regierung und Industrie im Aktionsplan und im Vorsorgeraster für synthetische Nanomaterialien sollte durch regelmäßige Überprüfung und Überarbeitung beibehalten werden.

Herausgeber

Schweizerischer Nationalfonds SNF
Nationales Forschungsprogramm NFP 64
Wildhainweg, Postfach 8232
CH – 3001 Bern
Telefon: +41 (0)31 308 22 22
www.nfp64.ch

Autoren

Dr. Ing. Georgette B. Salieb-Beugelaar, Nanomedizinisches Forschungslabor CLINAM, Universitätsspital Basel
Dr. Fabienne Schöpfer, Life Science Communication AG, Zürich
EMsc Mark Bächer, Leiter Wissenstransfer NFP 64, Life Science Communication AG, Zürich
Dr. Marjory Hunt, Programmkoordinatorin NFP 64, SNF, Bern
Prof. em. Dr. Peter Gehr, Präsident Leitungsgruppe des NFP 64, Institut für Anatomie, Universität Bern
Prof. Dr. med. Patrick Hunziker, Nanomedizinisches Forschungslabor CLINAM, Universitätsspital Basel

