

ENTWURF

**Nanotechnologie:
Gesundheits- und Umweltrisiken von Nanopartikeln
– Forschungsstrategie –**



August 2006

ENTWURF

Arbeitsgruppe:

Koordination:

B. Orthen, BAuA

Weitere Mitglieder der Arbeitsgruppe:

R. Arndt, BAuA

U. Gundert-Remy, BfR

R. Gürtler, BfR

R. Krätke, BfR

K. Märkel, UBA

K. Pfaff, BfR

M. Rappolder, UBA

H. Richter-Reichhelm, BfR

P. Wardenbach, BAuA

R. Zimmer, BfR

ENTWURF

Inhaltsverzeichnis

1.	Zusammenfassung	5
2.	Einleitung	11
3.	Exposition und Metrologie	16
3.1.	Generelles: Freiwilliges Meldeverfahren für Herstellung, Weiterverarbeitung und offene Verwendung von Nanopartikeln	16
3.2.	Arbeitsplatzexposition	16
3.2.1.	Firmenbefragung zur Arbeitsplatzexposition und zum Risikomanagement	17
3.2.2.	Entwicklung, Erprobung und Standardisierung der Messtechnik von Nanopartikeln an Arbeitsplätzen	17
3.3.	Verbraucherexposition	18
3.3.1.	Firmenbefragung zum Einsatz der Nanotechnologie bei der Herstellung von Lebensmitteln, Verpackungsmaterialien, kosmetischen Mitteln, Bekleidungstextilien und anderen verbrauchernahen Produkten	18
3.3.2.	Entwicklung von Methoden zur Bestimmung und Charakterisierung von Nanopartikeln in Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und sonstigen verbrauchernahen Produkten	19
3.4.	Exposition der Umwelt	19
3.4.1.	Entwicklung von Expositionsszenarien und Lebenszyklusanalysen von Nanopartikeln	20
3.4.2.	Entwicklung oder Anpassung von Messverfahren für die Bereiche Luft, Wasser und Klärschlamm und bei ökotoxikologischen Testverfahren	20
3.4.3.	Untersuchung zum Verhalten und Verbleib (Akkumulation, Persistenz) in der Umwelt	21
4.	Toxikologische und ökotoxikologische Bewertung von Nanopartikeln	22
4.1.	Allgemeines	22
4.1.1.	Entwicklung von Methoden zur Bestimmung und Charakterisierung von Nanopartikeln in biologischem Material	22
4.1.2.	Entwicklung von Mindestanforderungen an Informationen in Veröffentlichungen	22
4.2.	Toxikologische Bewertung	22
4.2.1.	Entwicklung einer Test- und Bewertungsstrategie	23
4.2.1.1.	Bestimmung der Sensitivität und Spezifität von <i>in vitro</i> -Methoden bzw. von Methoden zur Ermittlung von PC-Eigenschaften zur Beurteilung der chronischen Toxizität und Karzinogenität von Stäuben	25
4.2.1.2.	Einordnung der Nanopartikel in Kategorien unterschiedlicher Toxizität durch <i>in vitro</i> -Studien und Studien zu PC-Eigenschaften	25
4.2.1.3.	<i>In vivo</i> -Studien mit weit verbreiteten Nanopartikeln zur chronischen Toxizität und CMR-Wirkungen	26
4.2.1.4.	Untersuchungen zum Mechanismus der Toxizität und zum Einfluss der Größe der Partikel	27

ENTWURF

4.2.2.	Vorhandene Elemente einer Teststrategie	28
4.2.2.1.	Untersuchungen zur Toxizität von Nanopartikeln an Arbeitsplätzen	28
4.2.2.2.	Untersuchungen zur Hautpenetration von Nanopartikeln aus kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen	29
4.2.2.3.	Untersuchungen zur Resorption, systemischen Verfügbarkeit, Akkumulation und Ausscheidung von Nanopartikeln nach oraler Exposition (Lebensmittel und Lebensmittelverpackungsmaterialien)	29
4.2.3.	Einzelne Stoffe mit Prüf- und Bewertungsbedarf	29
4.2.3.1.	Bewertung der Toxizität von nanopartikulärem Zinkoxid	29
4.2.3.2.	Bewertung der Toxizität von nanopartikulärem Siliziumdioxid	30
4.3.	Ökotoxikologie	30
4.3.1.	Gruppierung der Nanopartikel im Hinblick auf ihre ökotoxikologische Wirkung	31
4.3.2.	Auswertung durchgeführter Studien im Hinblick auf relevante Endpunkte, Erstellen von Wirkhypothesen, Identifizierung geeigneter Testsysteme	31
4.3.3.	Überprüfung und Anpassung ökotoxikologische Prüfmethode und Teststrategien, Standardisierung nanospezifischer Testsysteme	31
4.3.4.	Erarbeiten einer Bewertungsstrategie zur Ermittlung des Risikos von Nanopartikeln in der Umwelt	31
5.	Diskurs: Nanotechnologie	33
5.1.	Bildung einer ressortübergreifenden Nano-Diskurs-Plattform für Deutschland	33
6.	Vergleich und Verknüpfung der verschiedenen Projekte	34
7.	Laufende Forschungsprojekte	35
8.	Literatur	37
9.	Abkürzungen	43

1. Zusammenfassung:

Die Nanotechnologie¹ bietet als wichtige Zukunftstechnologie die Möglichkeit, durch intensive Forschung und effektive Umsetzung der Forschungsergebnisse in innovative Produkte die ökonomische Entwicklung langfristig positiv zu beeinflussen. Die toxikologischen und ökotoxikologischen Risiken, die mit dieser expandierenden Technologie („Emerging Technologies“) verknüpft sind, können derzeit noch nicht beurteilt werden. Die Nanotechnologie rückt zunehmend ins Licht der Öffentlichkeit, wird momentan jedoch noch nicht in stärkerem Maß mit der Sorge um die Gesundheit und Umwelt verknüpft. Dies könnte sich in den nächsten Jahren ändern, wenn von den Medien vermehrt auf gesundheits- oder umweltschädliche Inhaltsstoffe, die mit Nanotechnologie in Verbindung gebracht werden, hingewiesen wird (siehe auch öffentliche Diskussion zu gentechnisch veränderten Organismen (GVO)). Es wird erwartet, dass die Bedeutung der Nanotechnologie weiterhin zunimmt und dass in zunehmendem Maße Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer, Verbraucherinnen und Verbraucher und die Umwelt exponiert werden. Daher ergibt sich die Notwendigkeit, die Entwicklung der neuen Technologie zu begleiten und die Chancen und Risiken in einem transparenten Prozess abzuwägen und mit den etablierten Technologien zu vergleichen. Besonders wichtig ist eine koordinierte und effektive Forschung, um die Beschreibung und Bewertung der toxikologischen und ökotoxikologischen Risiken durch die dem BMAS, BMU und BMELV nachgeordneten Behörden BAuA, UBA, BfR und die resultierenden Empfehlungen (z. B. Einstufungen, Grenzwerte, Empfehlungen zum Umgang) auf einer validen und umfassenden Grundlage zu ermöglichen.

Aufgrund der bisherigen Kenntnisse sind insbesondere die unlöslichen und schwer löslichen Nanopartikel² toxikologisch relevant. Daher und zur sinnvollen Begrenzung des Themas bezieht sich die vorliegende Forschungsstrategie auf diese Nanopartikel und den Bereich der Chemikaliensicherheit an Arbeitsplätzen und im Verbraucher- und Umweltbereich. In der Chemikaliengesetzgebung ist für die weit verbreiteten Nanopartikel wie z. B. Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid, Siliziumdioxid oder „Carbon Black“, die eine nanoskalige Modifikation eines HPV³-Altstoffes mit der selben CAS-Nr. darstellen, keine Verpflichtung zur Prüfung (z. B. toxikologische Studien) und Bewertung verankert. Auch in den Bereichen Lebensmittel, Bedarfsgegenstände und kosmetische Mittel sind Nanopartikel bisher nicht speziell geregelt. So sind beispielsweise in den Reinheitskriterien für die zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe Siliziumdioxid (E 551) und Titandioxid (E 171) keine Partikelgrößen festgelegt.

Da die Exposition von Mensch und Umwelt, die toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften und Risiken noch nicht beurteilt werden können, wird allgemein die Notwendigkeit gesehen, weitere Untersuchungen durchzuführen und durch Forschungs- und Bewertungsaktivitäten die Wissenslücken zu schließen. Ähnlich wie in der technologisch orientierten Forschung wird auch in der Sicherheitsforschung eine Loslösung von der reinen Grundlagenforschung und eine Neuorientierung eingefordert, die die Umsetzung der Ergebnisse in risikoorientierte und umfassende Bewertungen (bzw. Maßnahmenempfehlungen) und die Abdeckung der relevanten toxikologischen und ökotoxikologischen

¹ Nanotechnologie bezeichnet die Herstellung, Untersuchung und Anwendung von Strukturen, molekularen Materialien, inneren Grenzflächen mit mindestens einer kritischen Dimension unterhalb 100 nm.

² Unter Nanopartikel werden hier beabsichtigt hergestellte granuläre Partikel, Röhren und Fasern mit einem Durchmesser <100 nm (inklusive deren Agglomerate und Aggregate) mindestens in einer Dimension verstanden, die in biologischen Systemen eine geringe Löslichkeit zeigen. Aufgrund der bisherigen Kenntnisse sind insbesondere diese Partikel toxikologisch relevant.

³ HPV-Chemikalien: Chemikalien, die in großen Mengen hergestellt werden. Chemikalien, die in der EU in Mengen über 1000 Tonnen pro Jahr pro Hersteller oder Importeur in Verkehr gebracht werden.

ENTWURF

Endpunkte ermöglicht. Außerdem wird eine Balance zwischen *in vitro*- und *in vivo*-Methoden avisiert, die wesentlich durch die Aussagekraft der *in vitro*-Methoden beeinflusst wird.

Um die Akzeptanz der Nanotechnologie in der Öffentlichkeit zu fördern, sollte sozialwissenschaftlich angelegte Begleitforschung durchgeführt werden und die Diskussion der Risiken transparent unter Beteiligung aller interessierten Kreise der Gesellschaft erfolgen (siehe z. B. <http://www.dialog-nanopartikel.de/downloads.html>). Die Bildung einer ressortübergreifenden Nano-Diskurs-Plattform für Deutschland wird als geeignetes Mittel angesehen, um Begleitforschung und Diskursaktivitäten zu initiieren, aufeinander abzustimmen und die Ergebnisse für die regulatorische Praxis zu nutzen.

Es sollte allerdings auch berücksichtigt werden, dass Partikel der Nanoskala nicht vollkommen neu sind. Seit langer Zeit gelangen natürliche und unbeabsichtigt hergestellte Partikel dieser Größe in die Umwelt und führen zur Exposition von Mensch und Umwelt.

Ziel dieser Forschungsstrategie ist es, das Forschungsgebiet zu strukturieren, die Messung der Partikel (Metrologie) zu entwickeln, Informationen zur Exposition, zu toxikologischen und ökotoxikologischen Wirkungen zu erheben, die Entwicklung einer ausgereiften risikobezogenen Teststrategie und Bewertungsstrategie zu fördern, vorhandene Elemente einer Teststrategie zu etablieren, Stoffe von besonderer Bedeutung in den Fokus der Bewertung zu rücken und insbesondere die Eignung der Daten, die mit Forschungsgeldern der öffentlichen Hand erhoben werden, für regulatorische Fragestellungen (z. B. Grenzwerte, Einstufungen, Empfehlungen zum Umgang) sicherzustellen. Außerdem sind Projekte zur Risikokommunikation eingeschlossen.

Die folgenden Projekte und Arbeitsfelder, die der Finanzierung bedürfen, wurden identifiziert:

Exposition und Metrologie:

1. Freiwilliges Meldeverfahren für Herstellung, Weiterverarbeitung und offene Verwendung von Nanopartikeln

Ziel des Projektes ist es, mit regelmäßig aktualisierten Informationen einen aktuellen Überblick über den Stand und die Entwicklung dieses innovativen Wirtschaftszweigs zu ermöglichen. Zusätzlich wird der Dialog mit den beteiligten Firmen gefördert.

2. Firmenbefragung zur Arbeitsplatzexposition und zum Risikomanagement

Ziel ist es, die Exposition gegen Nanopartikel in den Firmen zu erheben, Expositionskategorien zu bilden und eine Prioritätensetzung bei der Ermittlung des Bedarfs an weiterer Forschung zu gesundheitlichen Wirkungen zu ermöglichen. Auf der Basis dieser Informationen kann außerdem ein „Code Of Practice“ entwickelt werden.

3. Entwicklung, Erprobung und Standardisierung der Messtechnik von Nanopartikeln an Arbeitsplätzen

Ziel des Projektes ist es, die Messmethodik zu entwickeln, zu erproben, zu standardisieren und eine Routineanwendung zu ermöglichen. Zur Ermittlung der Exposition am Arbeitsplatz sollten personengetragene Geräte zum Einsatz kommen.

4. Firmenbefragung zum Einsatz der Nanotechnologie bei der Herstellung von Lebensmitteln, Verpackungsmaterialien, kosmetischen Mitteln, Bekleidungstextilien und anderen verbrauchernahen Produkten

Ziel des Projektes ist es, die Exposition von Verbraucherinnen und Verbrauchern sowie der Umwelt gegenüber Nanopartikel in den Bereichen Lebensmittel, Bedarfsgegenstände und kosmetische Mittel in den Firmen zu erheben, Expositionskategorien zu bilden und anhand der Verbreitung der Partikel eine Prioritätensetzung bei der Ermittlung des

ENTWURF

Bedarfs an weiterer Forschung zu gesundheitlichen und Umweltwirkungen zu ermöglichen.

5. Entwicklung von Methoden zur Bestimmung und Charakterisierung von Nanopartikeln in Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und sonstigen verbrauchernahen Produkten

Für die Einschätzung der gesundheitlichen Risiken werden quantitative und qualitative Angaben zur Exposition benötigt. Ziel ist es, Messverfahren zur mengenmäßigen Bestimmung und Charakterisierung (chemische Zusammensetzung, Partikelgröße und -verteilung, Löslichkeit, Agglomerationszustand, Gestalt, Oberfläche, Oberflächenladung) von Nanopartikeln in diesen Erzeugnissen zu entwickeln.

6. Entwicklung von Expositionsszenarien und Lebenszyklusanalysen von Nanopartikeln

Erkenntnisse aus den Projekten 2 (Firmenbefragung Arbeitsplatz) und 4 (Firmenbefragung Verbraucher) geben Informationen, wo welche Nanopartikel produziert und in welchen Produkten sie enthalten sind. In einer Vorstudie zu diesem und zu Projekt 8 sollen zusätzlich Anwendungen erfasst werden, bei denen Nanopartikel direkt in der Umwelt eingesetzt werden. Dadurch können vordringlich zu untersuchende Nanopartikel identifiziert werden. Ziel ist es, die Methodik von Expositionsszenarien und Lebenszyklusanalysen im Hinblick auf Besonderheiten der Nanopartikel zu untersuchen und gegebenenfalls anzupassen.

7. Entwicklung oder Anpassung von Messverfahren für die Bereiche Luft, Wasser und Klärschlamm und bei ökotoxikologischen Testverfahren

Die vorhandenen Messverfahren und Erkenntnisse aus den Projekten 3 (Messtechnik am Arbeitsplatz) und 5 (Messtechnik in Lebensmitteln, Kosmetik und Produkten) sollten auf ihre Eignung für die Erfassung von Nanopartikeln in der Umwelt überprüft und wenn nötig angepasst werden.

8. Untersuchung zum Verhalten und Verbleib (Akkumulation, Persistenz) in der Umwelt

Nanopartikel haben eventuell das Potenzial, in Organismen zu akkumulieren und sich über die Nahrungskette anzureichern. Ziel des Projektes ist es, die Bioakkumulation und Biomagnifikation und den Einfluss der Agglomeration auf die Bioverfügbarkeit abzuklären.

Toxikologische und ökotoxikologische Bewertung von Nanopartikeln

9. Entwicklung von Methoden zur Bestimmung und Charakterisierung von Nanopartikeln in biologischem Material

Ziel des Projektes ist es, die bildgebenden Verfahren und andere Nachweismethoden zur Bestimmung von Nanopartikeln in biologischem Material zu entwickeln. Quantitativ zuverlässige Verfahren sind erforderlich, die den Nachweis in den verschiedenen Körperkompartimenten ermöglichen.

10. Entwicklung von Mindestanforderungen an Informationen in Veröffentlichungen

Ergebnisse von Studien zur Bewertung von Nanomaterialien sind oft schwer einzuschätzen, weil Basisinformationen fehlen oder im Studiendesign bestimmte Aspekte nicht berücksichtigt wurden. Ziel ist es, abgestimmte Mindestanforderungen an den Informationsgehalt von Studien und Publikationen zu formulieren, um eine Einschätzung

ENTWURF

der Validität zu ermöglichen und um die Vergleichbarkeit von Nano-Studien zu verbessern.

Toxikologische Bewertung

11. Entwicklung einer Test- und Bewertungsstrategie

Grundsätzlich besteht der Bedarf eine risikobezogene Test- und Bewertungsstrategie zu entwickeln. Dabei sind valide physikalisch-chemische (PC)-Methoden, *in vitro*- und *in vivo*-Methoden sinnvoll zu integrieren, um eine umfassende Bewertung von Nanopartikeln unter Berücksichtigung des Tierschutzes möglichst ressourcensparend zu ermöglichen.

12. Bestimmung der Sensitivität und Spezifität von *in vitro*-Methoden bzw. von Methoden zur Ermittlung von PC-Eigenschaften zur Beurteilung der chronischen Toxizität und Karzinogenität von Stäuben

Ziel des Projektes ist es, *in vitro*-Studien optimal und statistisch abgesichert bei der Bewertung einzusetzen, Tierersatzmethoden zu fördern und einen Beitrag zur Konkretisierung einer Teststrategie zu leisten. Die Aussagekraft der verschiedenen *in vitro*-Studien sollte belegt sein, bevor weitere *in vitro*-Studien durchgeführt werden.

13. Einordnung der Nanopartikel in Kategorien unterschiedlicher Toxizität durch *in vitro*-Studien und Studien zu PC-Eigenschaften

Ziel ist es, Stoffklassen für Nanopartikel zu bilden, so dass Nanopartikel nicht alle ausführlich geprüft werden müssen, sondern aufgrund der Ähnlichkeit eine gemeinsame Bewertung möglich wird, die weniger Tierversuche erfordert.

14. *In vivo*-Studien mit weit verbreiteten Nanopartikeln zur chronischen Toxizität und CMR-Wirkungen

Ziel der *in vivo*-Studien ist es, Referenzstudien zu schaffen, an denen die Eignung von *in vitro*-Studien gemessen werden kann. Zusätzlich wird für repräsentative und weit verbreitete Nanopartikel eine solide Bewertungsgrundlage für mögliche Schutzmaßnahmen (z. B. Einstufung, Grenzwerte) geschaffen. Nanopartikel mit geringerer Exposition können eventuell in Analogie zu den *in vivo*-geprüften Stoffen bewertet werden.

15. Untersuchungen zum Mechanismus der Toxizität und zum Einfluss der Größe der Partikel

Ziel ist es, den Mechanismus der Toxizität zu erklären und den quantitativen Toxizitätsunterschied zwischen nanoskaligen und mikroskaligen Partikeln gleicher Zusammensetzung besser beschreiben zu können. Entsprechende Informationen tragen zur Entwicklung der Test- und Bewertungsstrategie, aber auch der jeweiligen Einzelstoffbewertung bei.

16. Untersuchungen zur Toxizität von Nanopartikeln an Arbeitsplätzen

An Arbeitsplätzen findet vorwiegend eine dermale und inhalative Belastung statt. Da nach den bisherigen Erkenntnissen die systemische Verfügbarkeit nach Inhalation deutlich besser ist und gesundheitsschädliche Wirkungen in der Lunge bereits erwiesen sind, hat die inhalative Route aus der Sicht des Arbeitsschutzes Vorrang. Vor dem Hintergrund der unklaren Aussagekraft von *in vitro*-Studien kommt derzeit den *in vivo*-Studien mit wiederholter Belastung eine besondere Bedeutung zu.

ENTWURF

17. Untersuchungen zur Hautpenetration von Nanopartikeln aus kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen

Zur gesundheitlichen Bewertung der dermalen Exposition von Verbraucherinnen und Verbrauchern mit nanoskaligen Partikeln, die in kosmetischen Mitteln sowie in sonstigen Bedarfsgegenständen verwendet werden, ist es erforderlich, das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit von Nanopartikeln nach dermalen Exposition zu ermitteln.

18. Untersuchungen zur Resorption, systemischen Verfügbarkeit, Akkumulation und Ausscheidung von Nanopartikeln nach oraler Exposition (Lebensmittel und Lebensmittelverpackungsmaterialien)

Zur gesundheitlichen Bewertung der oralen Exposition von Verbraucherinnen und Verbrauchern mit nanoskaligen Partikeln, die zur Herstellung von Lebensmitteln und Lebensmittelverpackungsmaterialien verwendet werden, ist es erforderlich, das Ausmaß der Resorption, systemischen Verfügbarkeit, Akkumulation und Ausscheidung von Nanopartikeln nach oraler Exposition zu ermitteln. *In vivo*-Studien mit wiederholter Belastung stehen bei der Bewertung im Vordergrund.

19. Bewertung der Toxizität von nanopartikulärem Zinkoxid

Ziel des Projektes ist es, die Verdachtsmomente auf ein mutagenes Wirkpotenzial bei einem weit verbreiteten nanoskaligen Stoffes zu überprüfen und auf der Basis von Studien eine transparente Bewertung zu ermöglichen.

20. Bewertung der Toxizität von nanopartikulärem Siliziumdioxid

Ziel ist es, Hinweise auf ein Gefährdungspotenzial, die sich aus publizierten Studien ergeben, zu bewerten und mit weiteren Untersuchungen abzuklären.

Ökotoxikologische Bewertung

21. Gruppierung der Nanopartikel im Hinblick auf ihre ökotoxikologische Wirkung

Im Projekt 13 sollen Nanopartikel nach ähnlicher Toxizität zu Gruppen zusammengefasst werden, um einen repräsentativen Stoff dieser Gruppe dann stellvertretend zu untersuchen. Ziel dieses Projekts ist die Überprüfung der Gruppierung nach humantoxikologischen Aspekten auf ihre Übertragbarkeit auf Umweltorganismen und gegebenenfalls eine zusätzliche Gruppierung aus ökotoxikologischer Sicht vorzunehmen.

22. Auswertung durchgeführter Studien im Hinblick auf relevante Endpunkte, Erstellen von Wirkhypothesen, Identifizierung geeigneter Testsysteme

Anhand einer Literaturstudie sollten die bisher durchgeführten Studien zu Wirkungen im Umwelt- und Humanbereich analysiert und im Hinblick auf die Relevanz für die Ökotoxikologie bewertet werden.

23. Überprüfung und Anpassung ökotoxikologische Prüfmethode und Teststrategien, Standardisierung nanospezifischer Testsysteme

Mit den Ergebnissen aus dem Projekt 22 sollen anschließend bereits validierte ökotoxikologische Prüfmethode und Teststrategien auf ihre Eignung zur Bewertung von akuten und chronischen Wirkungen der Nanopartikel auf die Umwelt untersucht werden.

24. Erarbeitung einer Bewertungsstrategie zur Ermittlung des Risikos von Nanopartikeln in der Umwelt

Mit den in den vorgenannten Projekten erhobenen Informationen soll zunächst eine intelligente Teststrategie (ITS) erarbeitet werden, um die Konzentrationen in den Umweltkompartimenten sowie relevante Wirkschwellenwerte zu ermitteln. Der Umfang der Untersuchungen sollte durch das Ausmaß der Exposition gesteuert werden.

Diskurs Nanotechnologie

25. Bildung einer ressortübergreifenden Nano-Diskurs-Plattform für Deutschland

Insbesondere drei Aktionsfelder werden als relevant zur Bearbeitung der sozialen Dimension der nanotechnologischen Forschung und Entwicklung angesehen:

- Erfassung und Bewertung der positiven und negativen Auswirkungen der Nanotechnologieentwicklung auf Umwelt, Gesundheit und Sicherheit
- Entwicklung von Dialogangeboten sowie Aus- und Weiterbildungsinitiativen
- Identifizierung und Quantifizierung der Auswirkungen der Nanotechnologie auf Gesellschaft, Wirtschaft, Arbeitsplatz, Bildung, Ethik und Rechtssystem

Die unterschiedlich ausgerichteten Projekte und Forschungsthemen zeigen die Komplexität, die mit der Erforschung und Bewertung der Risiken einer neuen Technologie verbunden ist. Für den Arbeitsschutz, den Verbraucher- und Umweltbereich zeigen sich teils ähnliche Defizite, die zu ähnlichen Forderungen geführt haben (z. B. Informationen zu Art und Ausmaß der Exposition). Im Bereich des Arbeits- und Verbraucherschutzes sind die Vorstellungen zu den sinnvollen Prüfungen etwas konkreter, so dass bereits Elemente einer Teststrategie vorliegen. Eine zentrale Herausforderung der nächsten Zeit wird es sein, geeignete *in vitro*-Methoden und Methoden zur Bestimmung von PC-Eigenschaften zu identifizieren und zu integrieren, um einen Verzicht auf *in vivo*-Studien rechtfertigen zu können. Bisher wurde mit *in vitro*-Methoden als zentrale Datenbasis noch kein Grenzwert abgeleitet. Bei der Entwicklung einer strategisch sinnvollen Verknüpfung der Projekte wird deutlich, dass bestimmte Projekte Priorität haben und die Voraussetzung für andere Projekte sind. Beispielsweise sind die Projekte (1, 2, 4, 6), die Art und Ausmaß der Exposition gegen Nanopartikel qualitativ (bzw. semiquantitativ) ermitteln, eine Voraussetzung, um bevorzugt zu prüfende Stoffe zu identifizieren (siehe Kapitel 6).

2. Einleitung

Die Nanotechnologie bietet als wichtige Zukunftstechnologie die Möglichkeit, durch intensive Forschung und effektive Umsetzung der Forschungsergebnisse in innovative Produkte die ökonomische Entwicklung langfristig positiv zu beeinflussen. Sie bezeichnet die Herstellung, Untersuchung und Anwendung von Strukturen, molekularen Materialien, inneren Grenzflächen mit mindestens einer kritischen Dimension unterhalb 100 nm. Der untere Nanometerbereich grenzt an den Größenbereich der Moleküle, der durch gezielte chemische Reaktionen seit langem gestaltet wird. Im oberen Nanometerbereich schließt sich die Mikrotechnologie an, die beispielsweise durch die Computertechnologie (integrierte Schaltkreise) ebenfalls eine dynamische Entwicklung nimmt. Die Nanotechnologie schließt hier eine Lücke und rückt zunehmend ins Licht der Öffentlichkeit, wird momentan jedoch noch nicht in stärkerem Maß mit der Sorge um die Gesundheit und Umwelt verknüpft. Dies könnte sich in den nächsten Jahren ändern, wenn von den Medien vermehrt auf gesundheitsschädliche Inhaltsstoffe in Arbeitsplatzchemikalien und verbrauchernahen Produkten, die mit Nanotechnologie in Verbindung gebracht werden bzw. auf deren umweltoffene Anwendungen hingewiesen wird (siehe auch öffentliche Diskussion zu gentechnisch veränderten Organismen GVO). Es wird erwartet, dass die Bedeutung der Nanotechnologie weiterhin zunimmt und dass in zunehmendem Maße Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer, Verbraucherinnen und Verbraucher und die Umwelt exponiert werden. Daher ergibt sich die Notwendigkeit, die Entwicklung der neuen Technologie zu begleiten und die Chancen und Risiken in einem transparenten Prozess abzuwägen und mit den Chancen und Risiken der etablierten Technologien zu vergleichen. Besonders wichtig ist eine koordinierte und effektive Forschung mit dem Ziel, die Beschreibung und Bewertung der toxikologischen und ökotoxikologischen Risiken durch die dem BMAS, BMU und BMELV nachgeordneten Behörden BAuA, UBA, BfR und die resultierenden Empfehlungen (z. B. Einstufungen, Grenzwerte, Empfehlungen zum Umgang) auf eine valide und umfassende Grundlage stellen zu können.

Für den Bereich des Arbeitsschutzes wurden 2005 in einer EU-Expertenbefragung „Nanopartikel und ultrafeine Partikel“ bereits als wichtigstes „Emerging Risk“ eingeschätzt. Nanopartikel zeigen aufgrund ihrer Größe besondere technologische Eigenschaften, die ihnen Anwendungsmöglichkeiten in den unterschiedlichsten Bereichen erschließen. Unter Nanopartikel werden hier beabsichtigt hergestellte granuläre Partikel, Röhren und Fasern mit einem Durchmesser <100 nm mindestens in einer Dimension verstanden (inklusive deren Agglomerate und Aggregate), die in biologischen Systemen eine geringe Löslichkeit zeigen. Aufgrund der bisherigen Kenntnisse sind insbesondere diese Partikel toxikologisch relevant. Die löslichen Nanopartikel zeigen ebenfalls neuartige Eigenschaften. Sie verlieren jedoch ihren Partikelcharakter, sobald sie in gelöster Form vorliegen. Insofern haben sie andere Eigenschaften als unlösliche Nanopartikel. Teilweise wird auch eine Verwendung nanoskaliger organischer Verbindungen, wie bestimmter Liposomen, Micellen und Vesikel, die unter anderem im Lebensmittelbereich als Trägerstoffe für andere Substanzen dienen, mit Nanotechnologie in Verbindung gebracht. Die Autoren dieses Forschungskonzepts zählen die Verwendung nanoskaliger organischer Trägerstoffe nicht zur Nanotechnologie im engeren Sinne. In diesem Zusammenhang wäre allenfalls die Frage relevant, ob die Bioverfügbarkeit der mit den Trägerstoffen transportierten Substanzen durch Verwendung solcher Trägerstoffe so erhöht wird, dass akzeptable tägliche Aufnahmemengen überschritten werden. Da insbesondere die schwer- oder unlöslichen Partikel mit kritischen Wirkungen in Verbindung gebracht werden und zur sinnvollen Abgrenzung bezieht sich die vorliegende Strategie auf die schlecht löslichen Nanopartikel, die gezielt hergestellt werden („Engineered Nanoparticles“, „Manufactured Nanoparticles“) und während der Herstellung, Weiterverarbeitung, Verwendung und nach Gebrauch (aus Produkten) freigesetzt werden

ENTWURF

können. Medizinische Anwendungen (z. B. Zytostatika) sind ebenfalls nicht Gegenstand der Diskussion, die sich auf den Bereich der Chemikaliensicherheit an Arbeitsplätzen, im Verbraucher- und Umweltbereich konzentriert.

Die derzeitige Gesetzeslage zum Schutze der Gesundheit der Arbeitskräfte beschränkt sich auf nationaler Ebene (ArbeitsschutzG und GefahrstoffV) und europäischer Ebene (RahmenRL Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 89/391/EG, Sicherheit und Gesundheit bei chemischen Arbeitsstoffen 98/24/EG) auf das allgemeine Regelwerk, das den Arbeitgeber in grundsätzlicher Form in die Verantwortung nimmt. Insbesondere in Klein- und Mittelbetrieben wurden beim Umgang mit Chemikalien allerdings Defizite bei der Umsetzung beobachtet. Spezielle Regelungen für nanopartikuläre Stoffe liegen nicht vor. Da Nanopartikel in der Regel dieselbe CAS-Nummer tragen wie die gröberen Partikelfraktionen, wurde im bisherigen stoffspezifischen, gesetzlichen Regelwerk (ChemG, AltstoffV), die nanopartikuläre Fraktion nicht gezielt bewertet. Es bestand bisher keine gesetzliche stoffspezifische Verpflichtung, Studien speziell für Nanopartikel durchzuführen. Fullerene bilden hier eine Ausnahme, da sie kein EINECS-Stoff sind, eine eigenen CAS-Nummer erhalten haben und bei Erreichen einer Mengenschwelle einer umfangreicheren Prüfpflicht unterliegen. In welchem Ausmaß Nanopartikel unter der neuen Chemikaliengesetzgebung (REACH) einer eigenen Bewertung unterzogen werden, ist nicht ganz klar. Erst eine behördliche Initiative problematisierte, dass die REACH-Entwürfe zur Granulometrie die Nanopartikel bisher nicht erfasst haben. Auch in den Bereichen Lebensmittel, Bedarfsgegenstände und kosmetische Mittel sind Nanopartikel bisher nicht speziell geregelt. So sind beispielsweise in den Reinheitskriterien für die zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe Siliziumdioxid (E 551) und Titandioxid (E 171) keine Partikelgrößen festgelegt. Nanopartikel können Produkten und Erzeugnissen zugesetzt sein, um eine biozide Wirkung zu erzielen (z. B. Silber). Bei Bioziden besteht eine Meldepflicht (ChemBiozidMeldeV), bei der aber die Partikelgröße nicht erfasst wird.

Da die Exposition von Mensch und Umwelt, die toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften und Risiken noch nicht beurteilt werden können, wird allgemein die Notwendigkeit gesehen, weitere Untersuchungen durchzuführen und durch Forschungs- und Bewertungsaktivitäten die Wissenslücken zu schließen. Von Seiten der europäischen Kommission wurde beispielsweise ein Aktionsplan veröffentlicht, der unter anderem Beiträge zur Erforschung der gesundheitlichen Risiken vorsieht (EC 2004, EC 2005). In einer Übersichtsarbeit zur europäischen Forschung vertritt die Kommission den Standpunkt, dass angemessene Risikobewertungen durchgeführt werden müssen und ein Risikomanagement vorliegen soll, bevor eine Produktion und Anwendung in großem Maßstab betrieben wird (EC 2006a). In verschiedenen internationalen und nationalen Projekten stellt die öffentliche Hand Gelder zur Verfügung, um die technologischen Chancen zu erforschen. Der Anteil der Finanzmittel, die zur Erforschung der Risiken eingesetzt werden sollen, lag bisher unter 5 %. Daher ist es besonders wichtig, diese Mittel für eine koordinierte und effektive Forschung zu verwenden um die hieraus resultierenden Empfehlungen (z. B. Einstufungen, Grenzwerte, Empfehlungen zum Umgang) auf einer validen und umfassenden Grundlage zu ermöglichen. Daher werden in dieser Forschungsstrategie förderungswürdige, risikobezogene Projekte und Arbeitsthemen identifiziert und diskutiert.

Die im Vereinigten Königreich (u. a. United Kingdom 2005a, United Kingdom 2005b, IOM 2005, Royal Society and the Royal Academy of Engineering 2004) erschienenen Berichte beschreiben beispielhaft ein Vorgehen in den Bereichen Risikoforschung, Beteiligung der zuständigen Behörden und der Öffentlichkeit in einem transparenten Diskurs. Dabei wird die faire und frühzeitige Kommunikation über Chancen und Risiken der Nanotechnologie entscheidend für den gesellschaftlichen Umgang mit dieser Technologie werden. Mit

ENTWURF

verschiedenen behördlichen Veranstaltungen wurde der Diskurs in Deutschland eröffnet. (BMU-BAuA-UBA-iku 2005, BfR 2006b). Die Basis für Risikokommunikation und gesellschaftlichen Diskurs ist wiederum ein möglichst fundiertes Wissen über Exposition und Toxizität von Nanopartikeln einschließlich der zur Wissensgenerierung notwendigen Analytik.

Es sollte allerdings auch berücksichtigt werden, dass Partikel der Nanoskala nicht vollkommen neu sind. Seit langer Zeit gelangen natürliche und unbeabsichtigt hergestellte Partikel dieser Größe in die Umwelt und führen zur Exposition von Mensch und Umwelt. Die Partikelproblematik erschöpft sich nicht in einer Unterteilung in einatembaren und alveolengängigen Staub, sondern weitere Differenzierungen bezüglich des alveolengängigen Staubs sind erforderlich. Innerhalb der Nanoskala, die sich von 1 nm bis 100 nm erstreckt, zeigen sich noch deutliche Größenunterschiede, die sich eventuell auch toxikologisch und ökotoxikologisch auswirken. Die beabsichtigt hergestellten Nanopartikel sollten nicht als isoliertes Forschungsgebiet betrachtet werden. Aufgrund ihrer Größe sind Gemeinsamkeiten mit den unbeabsichtigt entstehenden (Schweißrauche, Dieselmotoremissionen) und natürlichen Partikeln dieser Größe zu berücksichtigen, außerdem sind die Daten der größeren und besser untersuchten Feinstaubpartikel von Bedeutung, da bezüglich der Lungentoxizität Ähnlichkeiten zwischen beiden Partikelfractionen bestehen. Das Wirkpotenzial der nanoskaligen Partikel wird derzeit jedoch höher eingeschätzt.

Eine Reihe von Reviews wurde zu gesundheitsschädlichen Wirkungen, zur Exposition und zu den Risiken der Nanotechnologie (insbesondere unlösliche Nanopartikel) erstellt, die die bisherigen Informationen zusammenfassen und zukünftige Aufgaben definieren (Allianz (2005), BIA (2003), Borm et al. (2004), Borm und Kreyling (2004), Colvin (2003), IOM (2004), HSE (2004), Hurt et al. (2006), Luther (2004), Maynard und Kuempel (2005), Maynard (2006a), Meili (2006), Nanoforum (2005), Nel et al. (2006), Oberdörster et al. (2005a), Oberdörster et al. (2005b), The Royal Society and the Royal Academy of Engineering (2004), Swiss Re (2005), United Kingdom (2005a), United Kingdom (2005b), U. S. EPA (2005)). Verschiedene Autoren haben das Thema Forschungsstrategie für Nanomaterialien diskutiert (Balshaw et al. 2005, Borm et al. 2006, Holsapple et al. 2005, NIOSH 2005, Oberdörster et al. 2005b, Powers et al. 2006, Thomas et al. 2005, Thomas et al. 2006, Tsuji et al. 2006). Eine konkrete Strategie, die eine umfassende Risikobewertung und die Empfehlung von Maßnahmen ermöglichen soll, wurde bisher nicht entwickelt. NIOSH (2005) hat in einem generellen Strategieplan die unterschiedlichen Forschungsaktivitäten strukturiert. Schwerpunkte der Forschung sind neben den Gesundheitsrisiken, die sich durch Nanotechnologie ergibt, die Vermeidung von arbeitsplatzbedingten Erkrankungen durch die Anwendung von Nanotechnologie, Hilfestellungen für die Praxis und internationale Kooperation. Maynard (2006b) vertritt in einer Forschungsstrategie u. a. den Standpunkt, dass die behördlichen Institutionen, die sich mit der Bewertung der Risiken befassen, stärker bei der Steuerung der Forschung beteiligt werden müssen und eine internationale Abstimmung erforderlich ist.

Oberdörster et al. (2005b) beschäftigen sich beispielsweise in einer Übersichtsarbeit mit einer „Screening Strategy“ für Nanopartikel. Eine detaillierte und konkrete Teststrategie zur Bewertung der gesundheitlichen Wirkungen kann danach derzeit noch nicht entwickelt werden. Es können jedoch wesentliche Elemente benannt werden, die drei Bereichen zugeordnet werden können:

- physiko-chemische Charakterisierung,
- *in vitro*-Methoden (zellulär und zellfrei)
- *in vivo*-Methoden.

Eine genaue Beschreibung der physiko-chemischen Eigenschaften (inkl. Metrologie) beinhaltet neben der Information zur chemischen Zusammensetzung die Bestimmung der

ENTWURF

Partikelgröße und deren Verteilung, der Löslichkeit, des Agglomerationszustandes, der Gestalt, der Kristallstruktur, der Oberfläche, der Oberflächenchemie und -ladung und der Porosität. Da diese Parameter die Toxizität beeinflussen können, ist deren Bestimmung eine wesentliche Voraussetzung für die Interpretation von experimentellen Studien. Zellfreie *in vitro*-Studien geben Auskunft über die Biopersistenz in biologischen Medien, die Wechselwirkungen mit Proteinen, die Aktivierung des Komplementsystems und die Induzierung von oxidativem Stress. Die zellulären Systeme liefern unter anderem Informationen zur Translokation der Partikel, zur Genotoxizität und zum biologischen Wirkmechanismus in Zellen der Eintrittspforte und der systemischen Zielorgane. In *in vivo*-Studien werden die toxischen Reaktionen an der Eintrittspforte oder an inneren Organen nach einmaliger und wiederholter Belastung beobachtet und Informationen über entzündliche und fibrogene Reaktionen, oxidativen Stress und Zellproliferation gesammelt. Zusätzlich werden Informationen über die Deposition, die Aufnahme in den Blutkreislauf, die Toxikokinetik und -dynamik und die Biopersistenz gewonnen. Die histopathologische Untersuchung und Untersuchungen der BAL⁴, des oxidativen Stresses und der Zellproliferation können einen Beitrag zur Aufklärung des Mechanismus liefern. Die zusätzliche Bestimmung von „Acute Phase Proteinen“ und Koagulationsfaktoren geben Aufschluss über Wirkungen auf das kardio-vaskuläre System.

Das EU-Expertengremium SCENIHR (2005) betont, dass die konventionellen toxikologischen und ökotoxikologischen OECD-Prüfmethoden eventuell zur Partikelcharakterisierung nicht ausreichen und Modifikationen des Prüfdesigns erforderlich sind. Die konkrete Umsetzung in aktualisierte Prüfrichtlinien ist noch nicht erfolgt. Zur Beschreibung der Exposition des Menschen, der Umwelt und der Versuchstiere in experimentellen Studien werden Angaben zur Partikelzahl, der Oberfläche, der Massenkonzentration, der Löslichkeit und der Persistenz benötigt. Die Messmethoden sind allerdings noch zu verbessern, bis sie als Routineverfahren eingesetzt werden können. Von besonderer Bedeutung ist die weitere Forschung zur Verteilung der Nanopartikel im menschlichen Organismus und zum Wirkmechanismus auf zellulärer, subzellulärer und molekularer Ebene. Das Monitoring der Arbeitsplatzexposition und epidemiologische Untersuchungen zur Wirkung von Nanopartikeln stellen weitere wesentliche Forschungsfelder dar (SCENIHR 2005). Unklar bleibt allerdings, welche Ergänzungen in den bisher verwendeten OECD-Methoden für eine subakute, subchronische und chronische Toxizität, die teils umfangreiche histopathologische Untersuchungen beinhalten, erforderlich sind. Dies gilt entsprechend hinsichtlich ökotoxikologischer Prüfverfahren. In einem anschließenden öffentlichen Konsultationsverfahren hat SCENIHR das Meinungsbild zur SCENIHR-Position eingeholt (SCENIHR 2006b). Der VCI stimmt beispielsweise der Position von SCENIHR nicht zu und hält die gängigen Prüfrichtlinien und Bewertungsmethoden abgesehen von Ergänzungen für geeignet (VCI 2005). In einer Überarbeitung hat SCENIHR die Darstellung vertieft und weitere Aspekte ergänzt. So wird u. a. ausgeführt, dass eine sorgfältige Charakterisierung der physikochemischen Eigenschaften von Produkten der Nanotechnologie erforderlich ist, dass die Bewertung von Nanopartikeln nicht alleine mit Studien zu größeren Partikeln des gleichen Stoffes durchgeführt werden darf und dass neue Teststrategien erforderlich sind. Bisherige Prüfmethoden erwiesen sich bereits als nützlich, aber einige Methoden müssen ergänzt werden bzw. neue Methoden entwickelt werden. Auch die Bewertungsmethoden erfordern Ergänzungen, z. B. sind neben der Massenkonzentration, die Partikelkonzentration und die Oberfläche zu berücksichtigen.

⁴ BAL: Bronchoalveolarlavage: Lungenspülung mit physiologischer Kochsalzlösung zur Gewinnung von Lungenflüssigkeit

ENTWURF

Vor dem Hintergrund der verschiedenen Begrifflichkeiten und zur Strukturierung der Thematik sind Definitionen der Begriffe erforderlich. Unter einer Forschungsstrategie wird als Oberbegriff das umfassende risikobezogene Forschungsprogramm verstanden, das die Voraussetzungen für die Ableitung einer Teststrategie, einer Bewertungsstrategie und einer effektiven und konsistenten Einzelstoffprüfung schafft. Zusätzlich sind Projekte zur Kommunikation oder weiteren Themen enthalten, um in einem ganzheitlichen Ansatz den gesamten Forschungsbedarf zur Sicherheitsforschung zu umschreiben. Unter einer Teststrategie wird ein in seiner Abfolge definiertes Prüfprogramm verstanden, das in Abhängigkeit von Zwischenergebnissen und einzelstoffspezifischen Informationen zu PC-Eigenschaften, *in vitro*- und *in vivo*-Prüfergebnissen modifiziert wird. Die Teststrategie wird auf einzelne Stoffe angewendet. Dadurch wird eine Informationsbasis geschaffen, die in der Regel eine umfassende Beschreibung und Bewertung der Risiken ermöglicht. Die Bewertungsstrategie (hier synonym mit Bewertungskonzept) wird in diesem Kontext als eine definierte Vorgehensweise bei der Interpretation und Bewertung der generierten Stoffdaten verstanden, die unter Berücksichtigung stoffspezifischer Besonderheiten eine konsistente Beschreibung und Bewertung der Risiken ermöglicht. Ergebnisse der einzelstoffbezogenen Bewertung sind beispielsweise Grenzwerte für die Luft am Arbeitsplatz, Grenzwerte für Stoffe in Lebensmitteln und Kosmetika, Einstufungen und Gefahrenhinweise oder Empfehlungen zum Umgang.

Ziel dieser Forschungsstrategie ist es, die Forschungsaktivitäten zu strukturieren, die Messung der Partikel (Metrologie) zu entwickeln, Informationen zu toxikologischen und ökotoxikologischen Wirkungen zu erheben, die Entwicklung einer ausgereiften risikobezogenen Teststrategie und Bewertungsstrategie zu fördern, vorhandene Elemente einer Teststrategie zu etablieren, Stoffe von besonderer Bedeutung in den Fokus der Bewertung zu rücken und insbesondere die Eignung der Daten, die mit Forschungsgeldern der öffentlichen Hand erhoben werden, für regulatorische Fragestellungen (z. B. Grenzwerte, Einstufungen, Empfehlungen zum Umgang) sicherzustellen. Daher wird auch in der Sicherheitsforschung eine Loslösung von der reinen Grundlagenforschung und eine Neuorientierung eingefordert, die die Umsetzung der Ergebnisse in risikoorientierte und umfassende Bewertungen durch die Berücksichtigung der Expositionsbedingungen des Menschen und der Umwelt sowie die Abdeckung der relevanten toxikologischen und ökotoxikologischen Endpunkte ermöglicht. Außerdem wird eine Balance zwischen *in vitro*- und *in vivo*-Methoden avisiert, die wesentlich durch die Aussagekraft der *in vitro*-Methoden beeinflusst wird.

In den folgenden Kapiteln 3 bis 6 werden Forschungsprojekte und -felder beschrieben und diskutiert, bei denen ein besonderer Bedarf der Finanzierung gesehen wird. Die bereits laufenden Forschungsprojekte der Behörden sind in Kapitel 7 beschrieben:

3. Exposition und Metrologie

3.1. Generelles

Freiwilliges Meldeverfahren für Herstellung, Weiterverarbeitung und offene Verwendung von Nanopartikeln

- Projekt 1 -

Das Innovationspotenzial und die besonderen technischen Eigenschaften, die mit Produkten der Nanotechnologie verbunden sind, werden von verschiedenen Seiten betont, ein Überblick über die verschiedenen Produkte und deren Zusammensetzung liegt allerdings nicht vor. Ob tatsächlich Nanopartikel in einem „Nano“-Produkt enthalten sind, lässt sich meist nicht erkennen. Eine dynamische Entwicklung wird für die nächsten Jahre erwartet. Vor diesem Hintergrund sollte ein freiwilliges Meldeverfahren mit den Firmen abgestimmt werden, die Nanopartikel herstellen, weiterverarbeiten und in Produkten mit offener Verwendung vermarkten. Ziel des Projektes ist es, mit regelmäßig aktualisierten Informationen einen aktuellen Überblick über den Stand und die Entwicklung dieses innovativen Wirtschaftszweigs zu ermöglichen und eine expositionsbasierte Festsetzung von Prioritäten vornehmen zu können. Zusätzlich wird der Dialog mit den beteiligten Firmen gefördert.

3.2. Arbeitsplatzexposition

Modifikationen des Titandioxids, des Zinkoxids, der Eisenoxide, des Siliziumdioxids oder des „Carbon Black“ werden als Stoffe benannt, die auch in nanopartikulärer Form eine größere Verbreitung an Arbeitsplätzen finden. Konkrete Informationen über Art und Ausmaß der Exposition oder über toxikologisch relevante Modifikationen (z. B. „Coating“) liegen nicht vor. Das Risikomanagement und die Schutzmaßnahmen vor Ort sind ebenfalls unklar. Eine genauere Kenntnis ist erforderlich, um den unterschiedlichen Nanopartikeln je nach Ausmaß und Höhe der gegenwärtigen oder abzusehenden Exposition einen abgestuften Informationsbedarf bezüglich der gesundheitlichen Wirkungen zuordnen zu können. Je höher und weitreichender die Exposition des Menschen ist, desto intensiver sind die Partikel auf gesundheitliche Wirkungen zu untersuchen. Bezeichnenderweise können die Messgeräte, die zum Nachweis und zur Messung von Nanopartikeln eingesetzt und entwickelt werden, zumindest zum Teil, selbst als Produkte der Nanotechnologie verstanden werden.

An Arbeitsplätzen steht die inhalative und die dermale Belastung im Vordergrund. Die Höhe der Exposition wird wesentlich durch die Verfahren und Schutzmaßnahmen vor Ort beeinflusst. Eine Herstellung der Partikel in geschlossenen Systemen, die Weiterverarbeitung und Verwendung in einer nichtstaubenden Form oder in einer flüssigen Suspension (fest in flüssig), die nicht versprüht wird, der Einschluss der Partikel in eine feste Matrix (fest in fest) kann die inhalative Exposition wesentlich reduzieren. Eine dermale Belastung ergibt sich unter anderem durch manuelle Tätigkeiten mit staubförmigen oder suspendierten Partikeln. Sind die Nanopartikel in einer Feststoffmatrix gebunden, ist eine Hautbelastung gering. Das Beispiel der Sonnenschutzmittel, die auf nanopartikulärem Zinkoxid oder Titandioxid basieren, zeigt, dass der Kontakt mit der Haut durchaus dem bestimmungsgemäßen Gebrauch nanopartikelhaltiger Produkte entsprechen kann.

3.2.1. Firmenbefragung zur Arbeitsplatzexposition und zum Risikomanagement

- Projekt 2 -

Im Rahmen einer Firmenbefragung zur Arbeitsplatzexposition und zum Risikomanagement (bzw. den Schutzmaßnahmen) soll erhoben werden, welche Partikel in welcher Modifikation an Arbeitsplätzen zu Belastungen führen. Die Zahl der Exponierten, die Höhe und die Dauer der Exposition sind beispielsweise wichtige Parameter, um Nanopartikel Expositionskategorien zuordnen zu können. Diese Informationen sind essenziell für die Auswahl der zu untersuchenden Partikel und die Begründung eines abgestuften Informationsbedarfs zur Aufklärung der gesundheitlichen Wirkungen. Die Informationen zur Exposition an Arbeitsplätzen liegen den Herstellern, Formulierern und Verwendern von Produkten vor oder können von diesen generiert werden. Aufgrund der hohen Zahl der Firmen sollen mit einer standardisierten Fragebogenaktion in Kooperation mit dem VCI Informationen zur Exposition, zu Schutzmaßnahmen und Risikomanagement gesammelt werden. Ein Teil des Projektes läuft bereits. Da eine Weiterführung geplant ist, wird das Gesamtprojekt hier erwähnt.

Ziel des Projektes ist es, die Exposition gegen Nanopartikel in den Firmen zu erheben, Expositionskategorien zu bilden und anhand der Verbreitung der Partikel eine Prioritätensetzung bei der Ermittlung des Bedarfs an weiterer Forschung zu gesundheitlichen Wirkungen zu ermöglichen. Auf der Basis dieser Informationen kann außerdem ein „Code Of Practice“ entwickelt werden.

3.2.2. Entwicklung, Erprobung und Standardisierung der Messtechnik von Nanopartikeln an Arbeitsplätzen

- Projekt 3 -

Die quantitative Messung der Partikel im Nanobereich ist noch in der Entwicklung und bei weitem kein Routineverfahren, ist aber wesentlich, um Umwelt- und Gesundheitsrisiken einschätzen zu können. Nationale und internationale Standardisierungsverfahren zur Validierung von Messtechniken liegen zur Zeit noch nicht vor und Messstrategien für Arbeitsplatzmessungen oder epidemiologische Untersuchungen müssen noch erarbeitet werden. Deshalb sind derzeit fast keine Messdaten mit beabsichtigt hergestellten Nanopartikeln publiziert oder bekannt. Neben der Massenkonzentration sind weitere Parameter wie beispielsweise Partikelanzahlkonzentration, Agglomeration, Größe und Oberfläche relevant.

Ausgangspunkt für die weitere Forschungsplanung sollte die Überprüfung der zur Zeit verfügbaren Messtechnik zur Ermittlung der Exposition sein (NanoCare). Weiterführend muss dabei insbesondere der Schwerpunkt auf der Entwicklung bzw. der Weiterentwicklung von personengebundener Messtechnik liegen, als entscheidende Voraussetzung für die Durchführung späterer epidemiologischen Studien. Gleichzeitig sollten die betrieblichen Messungen mit der derzeit verfügbaren Messtechnik intensiviert werden, um einerseits erste Erkenntnisse zu Expositionshöhen gegenüber Nanopartikel zu erhalten und andererseits die Wissensgrundlage für die Erarbeitung von Messstrategien für „Routinearbeitsplatzmessungen“ sowie epidemiologische Untersuchungen zu schaffen. Die Messung in der betrieblichen Praxis muss für die Betriebe, die Nanopartikel herstellen, weiterverarbeiten und verwenden von Vorteil sein, da deren Kooperation Voraussetzung für die Durchführung der Messungen ist.

Ziel der Projekte ist, die Messmethodik weiterzuentwickeln, zu standardisieren und eine Routineanwendung mit personengetragenen Geräten zu ermöglichen.

3.3. Verbraucherexposition

Ebenso wie am Arbeitsplatz findet die Nanotechnologie auch zunehmend Anwendung bei der Herstellung von Lebensmitteln, Verpackungsmaterialien für Lebensmittel und Nahrungsergänzungsmitteln sowie in anderen verbrauchernahen Produkten. Verbraucher können prinzipiell über verschiedene Pfade (dermal, oral, inhalativ) gegenüber Nanopartikeln exponiert werden.

Aus kosmetischen Mitteln zum Beispiel, aber auch über entsprechend behandelte Textilien ist eine dermale Aufnahme möglich. Nanomaterialien in Formulierungen kosmetischer Mittel können ferner die Hautpenetration weiterer Inhaltsstoffe beeinflussen. Die Verwendung von nanoskaligem Titandioxid und nanoskaligem Zinkoxid als UV-Filter in Sonnenschutzmitteln ist seit langem bekannt. Zwar konnte in einer *in vitro*-Untersuchung mit Sonnenschutzmitteln für diese beiden Substanzen kürzlich gezeigt werden, dass sie nicht durch die Haut penetrieren (Gamer et al. 2006), ob die intakte Haut aber für alle Nanomaterialien eine Barriere darstellt, kann derzeit nicht abgeschätzt werden. Es liegen bereits Hinweise vor, dass neben der Größe auch die Form und die Oberflächenbeschichtung bei der Penetration von Nanopartikeln durch die Haut eine Rolle spielen können. Ferner ist die Beschaffenheit der Haut zu berücksichtigen, da geschädigte Haut durchlässiger ist. Aus diesen Gründen wird Informations- und Forschungsbedarf gesehen bezüglich möglicher Anwendungen weiterer Nanopartikel in kosmetischen Mitteln und sonstigen Bedarfsgegenständen, die in Kontakt mit der Haut oder der Schleimhaut kommen.

Eine orale Exposition kann durch den Verzehr Nanopartikel-haltiger Lebensmittel auftreten. Sie kann jedoch auch erfolgen, wenn Nanopartikel aus Verpackungsmaterialien auf Lebensmittel übergehen. In diesem Zusammenhang besteht neben dem Informationsbedarf über derartige Lebensmittel und Verpackungsmaterialien Forschungsbedarf sowohl zur Frage der Absorption im Verdauungstrakt und der damit verbundenen systemischen Verfügbarkeit und möglichen Anreicherung in bestimmten Kompartimenten oder Organen als auch zum Migrationsverhalten verschiedener Nanopartikel aus Verpackungsmaterialien für Lebensmittel.

Das Problem einer möglichen inhalativen Belastung von Verbrauchern verdeutlicht das Auftreten schwerer Lungenerkrankungen nach Anwendung eines "Nano"-Versiegelungssprays. Nanopartikel waren in dem Versiegelungsspray allerdings nicht enthalten (BfR 2006a). Aus Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes ist daher das Wissen um das Vorkommen von Nanopartikeln in Haushaltsprodukten (Erzeugnissen wie auch Zubereitungen) von größtem Interesse. Es wäre daher außerordentlich hilfreich, die Verwendung von Nanopartikeln in Verbraucherprodukten hinreichend zu dokumentieren.

3.3.1. Firmenbefragung zum Einsatz der Nanotechnologie bei der Herstellung von Lebensmitteln, Verpackungsmaterialien, kosmetischen Mitteln, Bekleidungstextilien und anderen verbrauchernahen Produkten

- Projekt 4 -

Über die tatsächliche Verbreitung von "Nano-Produkten" gibt es keine verlässlichen Angaben. Produkte werden auch mit dem Begriff "Nano" beworben, ohne dass bei ihrer Herstellung die Nanotechnologie zur Anwendung gekommen ist und ohne dass sie nanoskalige Inhaltstoffe enthalten. Entsprechende Informationen sind erforderlich, um das Ausmaß der bereits vorhandenen und der abzusehenden Exposition gegenüber Nanopartikeln abschätzen zu können und eine expositionsbasierte Festsetzung von Prioritäten für die Untersuchung der gesundheitlichen Wirkungen der Partikel vornehmen zu können. Es sollte eine Datenbank für Nanopartikel enthaltende Verbraucherprodukte und

ENTWURF

Lebensmittelerzeugnisse erstellt werden. Zur Dokumentation derartiger Produkte und Erzeugnisse kann die BfR-Produktdatenbank herangezogen werden.

Bei der Expositionsabschätzung in den Bereichen Lebensmittel, Bedarfsgegenstände und kosmetische Mittel sind vor allem orale und dermale Expositionspfade von Bedeutung. Aber auch eine inhalative Exposition kann Bedeutung erlangen, sofern Nanopartikel-haltige Produkte (beispielsweise im kosmetischen Bereich) als Spray angewendet werden sollten. Bei der Expositionsabschätzung muss zwischen freien und gebundenen Nanopartikeln unterschieden werden. Bei gebundenen Nanopartikeln stellt sich ebenso wie bei Nanopartikel-Agglomeraten die Frage nach einer möglichen Freisetzung der Nanopartikel. Besondere Relevanz muss freien unlöslichen anorganischen Nanopartikeln beigemessen werden.

3.3.2. Entwicklung von Methoden zur Bestimmung und Charakterisierung von Nanopartikeln in Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und sonstigen verbrauchernahen Produkten

- Projekt 5 -

Für die Einschätzung der aus der Verwendung von Nanopartikeln in Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln und sonstigen verbrauchernahen Produkten resultierenden gesundheitlichen Risiken werden quantitative und qualitative Angaben zur Exposition benötigt. Die dafür erforderlichen Messverfahren zur mengenmäßigen Bestimmung und Charakterisierung (chemische Zusammensetzung, Partikelgröße und -verteilung, Löslichkeit, Agglomerationszustand, Gestalt, Oberfläche, Oberflächenladung) von Nanopartikeln in diesen Erzeugnissen stehen bislang nicht zur Verfügung. Um die mögliche Exposition von Verbrauchern mit Nanopartikeln über diesen Aufnahmepfad ermitteln zu können, sind Untersuchungen von bereits am Markt befindlichen Erzeugnissen, die unter Einsatz der Nanotechnologie hergestellt worden sind, erforderlich.

In Bezug auf den Einsatz der Nanotechnologie bei der Herstellung von Lebensmittelverpackungen werden derartige Methoden benötigt, um die auf Lebensmittel übergehenden Anteile zu untersuchen.

3.4. Exposition der Umwelt

Mit dem zunehmenden Einsatz synthetischer Nanopartikel ist zukünftig auch mit einem vermehrten Eintrag in die Umweltmedien Boden, Wasser und Luft zu rechnen. Forschungsergebnisse zum Verhalten und der Wirkung von natürlichen oder durch Verbrennung entstandenen Ultrafeinstaub lassen sich nur partiell auf das von Risiken künstlich erzeugter Nanopartikel übertragen. Zur ausreichenden Bewertung potentieller Risiken sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich. Bei „natürlicher“ Entstehung sind die Nanopartikel in Form, Zusammensetzung und Größe sehr variabel, während künstlich - „absichtlich“ - erzeugte Nanopartikel i. d. R. einheitlich nach gewünschten Eigenschaften hergestellt und gestaltet sind. Die breiten Anwendungsmöglichkeiten der Nanotechnik und die sehr unterschiedlichen Nanopartikel erfordern ein differenziertes Vorgehen bei der Beurteilung einer möglichen Gefährdung der Umwelt.

Entscheidend für die Bewertung eines Expositionsrisikos durch Nanopartikel ist, in welcher Form diese Materialien mit Mensch und Umwelt in Kontakt kommen. Wesentliche Informationen sind, wie Nanopartikel die aus Materialien freigesetzt werden, sich in der Umwelt verhalten, wie stabil und langlebig diese Formen sind, ob sie beispielsweise zerfallen oder agglomerieren, in Wasser oder Körperflüssigkeiten löslich sind, in Wechselwirkung mit

ENTWURF

anderen Nanopartikeln, Chemikalien, Oberflächen treten oder abgebaut werden und wie sich dabei ihre Eigenschaften ändern.

Über den Luftweg könnten Nanopartikel durch ihre geringe Größe weiträumig verbreitet werden. Im Boden können Nanopartikel mit ihren großen und aktiven Oberflächen Verunreinigungen - wie Schwermetalle oder organische Stoffe - binden und mobilisieren und damit das Grundwasser gefährden.

Stabile Nanopartikel können in lebende Zellen gelangen und möglicherweise akkumulieren.

Es gibt bisher noch keine Erkenntnisse, wie organische Nanomaterialien in der Umwelt abgebaut werden. Fullerene und Nanoröhrchen sind keine natürlich vorkommenden Kohlenstoffmodifikationen und sie sind stabil. Es wurden keine Hinweise gefunden, ob und wie es zu einem Abbau/Zerfall/Aggregation dieser Kohlenstoff-Nanomaterialien kommt.

3.4.1. Entwicklung von Expositionsszenarien und Lebenszyklusanalysen von Nanopartikeln

- Projekt 6 -

Erkenntnisse aus den Projekten 2 (Firmenbefragung Arbeitsplatz) und 4 (Firmenbefragung Verbraucher) geben Informationen, von welchen Branchen Nanopartikel produziert und in welchen Produkten sie enthalten sind. In einer Vorstudie zu diesem und zu Projekt 8 sollen zusätzlich Anwendungen erfasst werden, bei denen Nanopartikel direkt in der Umwelt eingesetzt werden (z.B. Reinigung von Abwasser, Böden, Schädlingsbekämpfung). Dadurch können vordringlich zu untersuchende Nanopartikel identifiziert werden.

Die Methodik von Expositionsszenarien und Lebenszyklusanalysen sollten im Hinblick auf die besonderen Erfordernisse der Nanopartikel untersucht und gegebenenfalls angepasst werden. Zu untersuchen sind mögliche Freisetzungen bei der Produktion über die Abluft, über das Abwasser und als Abfall, sowie beim Transport und bei einer Weiterverarbeitung zu einem Endprodukt. Eine Exposition während des Gebrauchs z. B. durch Abrieb, Verschleiß oder Waschen sollte geprüft werden. Ein wichtiger Aspekt ist das Verhalten der Nanopartikel nach ihrem Gebrauch bei der Entsorgung, Deponierung, Verbrennung oder Wiederverwertung. Ziel des Projekts ist die Entwicklung von Expositionsszenarien und Lebenszyklusanalysen. Dazu sollen relevante Einflussgrößen, die zu einer Exposition von Nanopartikeln während des gesamten Lebenszyklusses führen können und Expositionswahrscheinlichkeiten ermittelt werden, um Minderungsmöglichkeiten frühzeitig bereits in den Produktionsverfahren berücksichtigen zu können.

3.4.2. Entwicklung oder Anpassung von Messverfahren für die Bereiche Luft, Wasser, Boden und Klärschlamm und bei ökotoxikologischen Testverfahren

- Projekt 7 -

Vorhandene Messverfahren und Erkenntnisse aus den Projekten 3 (Messtechnik am Arbeitsplatz) und 5 (Messtechnik in Lebensmitteln, Kosmetik und Produkten) sollten auf ihre Eignung für die Erfassung von Nanopartikeln in der Umwelt überprüft werden. Diese Verfahren werden für die Risikobewertung zur Beurteilung einer Exposition benötigt. Bei der Durchführung von ökotoxikologischen Testverfahren kann dann die effektive Expositionshöhe bestimmt werden. Dabei sollten – wie im Projekt 5 (Messtechnik in Lebensmitteln, Kosmetik und Produkten) neben der mengenmäßigen Bestimmung auch die Charakterisierung (z. B. chemische Zusammensetzung, Partikelgröße und -verteilung, Löslichkeit,

ENTWURF

Agglomerationszustand, Gestalt, Oberfläche, Oberflächenladung) von Nanopartikeln bestimmt werden können.

3.4.3. Untersuchung zum Verhalten und Verbleib (Akkumulation, Persistenz) in der Umwelt

- Projekt 8 -

Entscheidend für die Bewertung eines Expositionsrisikos durch Nanopartikel ist, in welcher Form diese Materialien mit Mensch und Umwelt in Kontakt kommen. Daher sollte untersucht werden, wie stabil und langlebig diese Formen sind, ob und unter welchen Bedingungen sie beispielsweise zerfallen oder agglomerieren, in Wasser oder Körperflüssigkeiten löslich sind, in Wechselwirkung mit anderen Nanopartikeln, Chemikalien, Oberflächen treten oder abgebaut werden und wie sich dabei ihre Eigenschaften ändern. Dies sollte vordringlich an Nanoröhrchen und Fullerenen untersucht werden, da diese in dieser Form in der Natur nicht vorkommen.

Ein weiterer Forschungsbereich ist der Einsatz von Nanopartikeln zur Entfernung von umweltbelastenden Verunreinigungen aus Böden und Wasser (z. B. Entfernung arsenhaltiger Stoffe mit Hilfe von nanopartikulärem Eisenoxid aus Trinkwasser). Daher sollten auch solche Nanopartikel betrachtet werden, die gezielt in die Umwelt freigesetzt werden, sei es beispielsweise zur Schädlingsbekämpfung (z. B. Silber) oder zur Sanierung von Böden oder Gewässern zur Entfernung von anorganischen oder organischen Verunreinigungen.

Nanopartikel können in lebende Zellen gelangen. Sie haben daher das Potenzial, in Organismen zu akkumulieren und sich über die Nahrungskette anzureichern. Es sollte daher überprüft werden, inwieweit es zu einer Bioakkumulation und Biomagnifikation kommen kann.

4. Toxikologische und ökotoxikologische Bewertung von Nanopartikeln

4.1. Allgemeines

4.1.1. Entwicklung von Methoden zur Bestimmung und Charakterisierung von Nanopartikeln in biologischem Material

- Projekt 9 -

Der Nachweis von Nanopartikeln im biologischen Material stellt eine besondere Herausforderung dar, da Nanopartikel aufgrund ihrer geringen Größe mit lichtmikroskopischen Methoden nicht direkt sichtbar gemacht werden können und spezielle Methoden (z. B. Elektronenmikroskopie, Fluoreszenzmikroskopie) erforderlich sind, um die Partikel außerhalb und innerhalb der Zelle bzw. der Zellkompartimente (z. B. Zellkern) identifizieren zu können. Hier besteht noch Forschungsbedarf, um bildgebende Verfahren methodisch reproduzierbar zu standardisieren. Außerdem ist es im Rahmen von Kinetikuntersuchungen erforderlich die Verteilung im Organismus zu bestimmen. Ziel des Projektes ist es, die bildgebenden Verfahren und andere Nachweismethoden zur Bestimmung von Nanopartikeln in biologischem Material zu entwickeln. Quantitativ zuverlässige Verfahren sind erforderlich, die den Nachweis in den verschiedenen Körperkompartimenten ermöglichen.

4.1.2. Entwicklung von Mindestanforderungen an Informationen in Veröffentlichungen

- Projekt 10 -

Veröffentlichte Studien zu toxikologischen und ökotoxikologischen Wirkungen von Nanomaterialien werden auch von Experten häufig intensiv und kontrovers diskutiert. Die Ergebnisse sind oft schwer zu bewerten, weil Informationen fehlen oder im Studiendesign bestimmte Aspekte nicht berücksichtigt wurden. Dies erschwert die Interpretation und Vergleichbarkeit von Ergebnissen. Daher sollte erarbeitet werden, welche Informationen zu einer Einschätzung der Validität und Vergleichbarkeit von Nano-Studien notwendig sind (z. B. Festlegung der Charakterisierung der Nanomaterialien, Verunreinigungen). Diese Mindestanforderung sollten weltweit abgestimmt werden. Ein ähnliches Konzept gibt es bereits bei Toxicogenomic-Techniken (MIAME = Minimum Information About a Microarray Experiment). Ziel des Projektes ist es, dass eine Veröffentlichung von toxikologischen und ökotoxikologischen Studien diese Informationen als Qualitätskriterium enthält. Dies würde die Diskussion und Anerkennung von Studienergebnissen erleichtern.

4.2. Toxikologische Bewertung

Die gesundheitlichen Wirkungen, die von in biologischen Systemen schlecht oder nur in geringem Maße löslichen Nanopartikeln ausgehen, sind oft unklar. Die zentralen toxikologischen Endpunkte sind die akute und chronische Toxizität, die Reiz/Ätzwirkung, die Sensibilisierung und die CMR-Endpunkte Karzinogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität (für eine ausführlichere Beschreibung siehe u. a. EC 2006b, EC 2003, EC 2001). Unter diesen haben zur Ableitung von Grenzwerten die chronische Toxizität und vor dem Hintergrund einer möglichen systemischen Verfügbarkeit nach Inhalation auch die CMR-Effekte besondere Bedeutung. Eine chronische Lungentoxizität (Entzündung, Fibrose) und die Bildung von Tumoren durch Nanopartikel und „Mikropartikel“ (Feinstaub) wurde in Tierexperimenten unter bestimmten Expositionsbedingungen bereits beobachtet (u. a. Mohr et al. 2006). Weitere toxikologische Informationen, die sich aus den Ergebnissen von *in vivo*-Studien und *in vitro*-Studien zusammensetzen, sind in den bereits in der Einleitung

ENTWURF

genannten Übersichtsartikeln aufgeführt. Allgemein werden weitere experimentelle Untersuchungen für erforderlich gehalten, um die Risiken ausreichend beurteilen zu können.

In den folgenden Kapiteln wird die Bewertung der gesundheitlichen Wirkungen aus drei Perspektiven betrachtet und der entsprechende Forschungsbedarf identifiziert. Zunächst wird die grundsätzliche Notwendigkeit problematisiert, eine geeignete Test- und Bewertungsstrategie zu entwickeln bzw. die vorhandenen anzupassen (siehe 4.2.1.). Als nächstes werden die Elemente einer Teststrategie für Nanopartikel thematisiert, die bereits vorliegen und verwendet werden können (siehe 4.2.2.). Zum Abschluss werden einzelne Stoffe benannt, deren bisherige Datenlage eine gezielte Überprüfung und Bewertung erfordert (siehe 4.2.3.).

4.2.1. Entwicklung einer Test- und Bewertungsstrategie

- Projekt 11 -

Derzeit besteht auf nationaler und internationaler Ebene kein Konsens nach welchen Prüfrichtlinien, nach welcher Teststrategie bzw. Bewertungsstrategie (Definition siehe Einleitung) die gesundheitlichen Risiken der Nanopartikel erforscht und bewertet werden sollen. Für Industriechemikalien liegen bereits entwickelte Prüfrichtlinien (EC 2006b), Test- und Bewertungsstrategien (u. a. EC 2003, BMA 1998, BUA 2003, IPCS 2001), Einstufungskriterien (EC 2001) etc. vor, die zur Bewertung der Risiken und zur eventuellen Ableitung von Maßnahmen zur Begrenzung der Risiken national und international verwendet werden (Einstufung, Grenzwert, Empfehlungen zum Umgang, Maßnahmenkonzepte etc.). Sinnvollerweise sollte das bestehende System zur Prüfung von toxikologischen Eigenschaften, Bewertung und Begrenzung von Gesundheitsrisiken auch für Nanopartikel genutzt und bei Bedarf modifiziert werden. Eine Ergänzung der Prüfrichtlinien durch Untersuchungsparameter, die spezifische Aspekte der nanopartikulären Wirkungsmechanismen z. B. nach inhalativer Belastung in der Lunge berücksichtigen (BAL-Untersuchungen), liegt nahe.

Wünschenswert wäre es, dass kostengünstige und tiersparende Untersuchungen zur Verfügung stehen, die schnelle und zuverlässige Ergebnisse liefern. Idealerweise sollten *in vitro*-Methoden oder PC-Daten, beispielsweise zur Löslichkeit, Größe oder Oberflächenbeschichtung, zuverlässige Rückschlüsse auf die Wirkungen im menschlichen Organismus erlauben. Die Extrapolation der Ergebnisse auf den Menschen erfolgt oft in der folgenden Reihe mit zunehmender Unsicherheit, je weiter das Messsystem vom Menschen entfernt ist:

PC-Daten⁵ → *in vitro* Tier/(Mensch) → *in vivo* Tier → *in vivo* Mensch

Andererseits sind einfache PC-Untersuchungen und *in vitro*-Methoden nicht sinnvoll, wenn sie nicht mit ausreichender Sensitivität und Spezifität die Wirkungen im Menschen vorhersagen. Insbesondere ist der Vorhersagewert von Zellkulturuntersuchungen mit (transformierten) Zellen des Zielgewebes als qualitativer und quantitativer Indikator test auf chronische Wirkungen umstritten. Falls die bisherigen *in vitro*-Methoden nicht ausreichen, ist es erforderlich, bestehende *in vitro*-Tests weiterzuentwickeln oder neue *in vitro*-Tests zu konzipieren. Dies ist allerdings nur sinnvoll, wenn die mangelnde Eignung bereits verwendeter *in vitro*-Tests belegt ist. Die Validierung und Etablierung von *in vitro*-Prüfmethoden wird als eine zentrale Aufgabe dieser Forschungsstrategie verstanden. Bisher wurde mit *in vitro*-Methoden als zentrale Datenbasis noch kein Grenzwert abgeleitet. Aussagekräftige Beschreibungen zu gesundheitlichen Wirkungen, die durch Nanopartikel am Menschen hervorgerufen wurden, sind noch nicht beschrieben worden und liefern bei Wirkungen mit Latenzzeit eindeutige Ergebnisse zur Morbidität und Mortalität erst, wenn

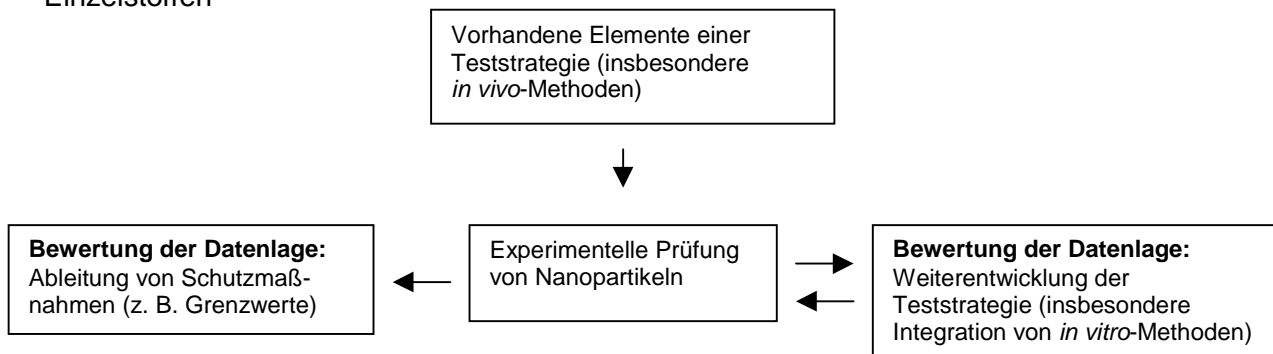
⁵ Stoffidentität, Löslichkeit, Größe, Beschichtung, Agglomeration, Lipophilie, Kristallinität etc.

ENTWURF

bereits größere Kollektive irreversible Schäden davon getragen haben (siehe Asbest). Daher kommt den längerfristigen tierexperimentellen Prüfmethode in der Teststrategie eine besondere Bedeutung zu. Langzeitstudien mit inhalativer Exposition und intratrachealer Instillation, die neben einer kompletten Histopathologie spezielle Untersuchungen zur Lungentoxizität und zu Herz-Kreislaufwirkungen beinhalten, stellen als Referenzmethoden, an denen sich einfachere Prüfmethode messen müssen, bereits einen hohen Standard dar. Subchronische Studien können ebenfalls aussagekräftige Informationen liefern (allerdings exklusive Karzinogenität).

Da eine Teststrategie für Industriechemikalien bereits vorliegt bzw. unter REACH weiterentwickelt wird und außerdem Elemente für eine Teststrategie für Nanopartikel bereits vorliegen (siehe 4.2.2.), sollte die Entwicklung einer ausgereiften Teststrategie für Nanopartikel nicht als Neuentwicklung sondern als Weiterentwicklung bestehender Verfahren betrachtet werden. In Abbildung 1 sind die Abhängigkeiten einzelner Schritte, die bis zur Bewertung von Nanopartikeln und Empfehlungen zum Umgang (z. B. Grenzwerte) führen, dargestellt. Deutlich wird, dass es sich nicht um einen linearen, sondern um einen iterativen Entwicklungsprozess handelt. Durch weitere experimentelle Daten wird die insgesamt vorliegende Datenlage verbessert. Die Bewertung dieser Daten ermöglicht die Weiterentwicklung der Test- und Bewertungsstrategie, deren Anwendung auf Stoffe wiederum die Datenlage verbessert. Deutlich wird außerdem, dass die sinnvolle Integration von geeigneten *in vitro*-Methoden eine wesentliche Herausforderung bei der Weiterentwicklung der Test- und Bewertungsstrategie darstellt.

Abbildung 1: Weiterentwicklung einer Test- und Bewertungsstrategie und Bewertung von Einzelstoffen



In einer risikoorientierten Teststrategie sollte die Verbreitung eines Nanopartikels und die Art und Höhe der Exposition von Mensch und Umwelt eine wesentliche Rolle spielen. Je niedriger die Exposition desto geringer sind die Anforderungen. Hier leisten die Ergebnisse der Projekte zur Expositionserhebung (siehe vorne) einen zentralen Beitrag bei der Auswahl prioritär zu prüfender Stoffe und bei der Auswahl des Verabreichungsweges. Da die bisherige und unter REACH geplante Teststrategie ähnliche Elemente enthält, ergibt sich die Möglichkeit, die Anforderungen miteinander zu vergleichen. Teils wird ein im Vergleich zu sonstigen Industriechemikalien erhöhter Informationsbedarf zu Risiken der Nanotechnologie dadurch begründet, dass die Nanotechnologie als neue Technologie verstanden wird („Emerging Techniques“) und neue Risikoszenarien entstehen, zu denen es noch keine Erfahrungswerte gibt und ein besonderes öffentliches Interesse besteht. Die neue Chemikaliengesetzgebung REACH macht allerdings keinen Unterschied mehr zwischen Altstoffen und neuen Stoffen, wie dies noch in den bisherigen Regelungen ChemG und AltstoffV vorgegeben war. Bisher waren bei neuen Stoffen bei gleicher Tonnage mehr Studien erforderlich als bei Altstoffen. Hier wird erkennbar, dass auch die Einstellung zu einer dynamisch sich verändernden Technologiewelt eine Stellgröße darstellt, die Einfluss

ENTWURF

auf den Informationsbedarf bei der Erforschung von Gesundheits- und Umweltrisiken hat. Um in einem transparenten Vergleich die Risiken der Stoffe „alter“ und „neuer“ Technologie miteinander vergleichen zu können, sollten die Test- und Bewertungsstrategien unter der Berücksichtigung der Besonderheiten der Nanopartikel gemeinsame Grundstrukturen aufweisen, auch um im Rahmen einer Ersatzstoffdiskussion eine vergleichende Bewertung vornehmen zu können. Daher sind die bestehenden Test- und Bewertungsstrategien (EC 2003, BMA 1998, BUA 2003, IPCS 2001) als Grundlage zu berücksichtigen und bei Bedarf an die für Nanopartikel spezifische Situation anzupassen.

Die folgenden Projekte werden als wesentliche Bausteine für die Entwicklung einer ausgereiften Test- und Bewertungsstrategie betrachtet.

4.2.1.1. Bestimmung der Sensitivität und Spezifität von *in vitro*-Methoden bzw. von Methoden zur Ermittlung von PC-Eigenschaften zur Beurteilung der chronischen Toxizität und Karzinogenität von Stäuben

- Projekt 12 -

Aufgrund der hohen Kosten, der langen Dauer und aus Gründen des Tierschutzes wird die Erfordernis gesehen, *in vitro*-Methoden in Ergänzung zu *in vivo*-Methoden zu verwenden. Daher sind aussagekräftige *in vitro*-Methoden wichtig (low-cost high throughput *in vitro* assays (Luther 2004, S. 74)), um mit ausreichender Sicherheit, die Wirkungen von Nanopartikeln auf den Menschen abschätzen zu können. Neben den *in vitro*-Studien könnten auch Studien zur Charakterisierung von PC-Eigenschaften Ergebnisse liefern, die Rückschlüsse auf Wirkungen im Menschen erlauben. Es ist jedoch noch nicht umfassend beschrieben worden, welche *in vitro*-Methode (inklusive PC-Methoden) für welche Langzeitwirkungen einen statistisch sensitiven und spezifischen Indikator darstellen. Die veröffentlichte Literatur zu Nanopartikeln, Feinstaubpartikeln und -fasern ist systematisch auszuwerten, um die qualitative und quantitative Aussagekraft der *in vitro*-Methoden anhand statistischer Parameter (Sensitivität und Spezifität) zu überprüfen. Aufgrund ihrer Größe sind Gemeinsamkeiten mit den unbeabsichtigt hergestellten und natürlichen Partikeln dieser Größe zu berücksichtigen, außerdem sind die Daten der größeren und besser untersuchten Feinstaubpartikel von Bedeutung, da bezüglich der Lungentoxizität Ähnlichkeiten zwischen beiden Partikelfractionen bestehen. In welchem Maß die Daten der Feinstäube und Fasern im Mikrometerbereich auf Nanopartikel (inklusive Nanofasern etc.) übertragen werden können, ergibt sich aus der Analyse der Daten und Plausibilitätsbetrachtungen zum Mechanismus der Toxizität. Bezüglich der Lungentoxizität wurden Gemeinsamkeiten zwischen Nanopartikeln und Feinstäuben beobachtet. Das Wirkpotenzial der nanoskaligen Partikel wird derzeit jedoch höher eingeschätzt.

Ziel des Projektes ist es, *in vitro*-Methoden optimal und statistisch abgesichert bei der Bewertung einzusetzen, Tierersatzmethoden zu fördern und einen Beitrag zur Konkretisierung der Teststrategie zu leisten. Die Aussagekraft der verschiedenen *in vitro*-Studien sollte belegt sein, bevor weitere *in vitro*-Studien durchgeführt werden.

4.2.1.2. Einordnung der Nanopartikel in Kategorien unterschiedlicher Toxizität durch *in vitro*-Studien und Studien zu PC-Eigenschaften

- Projekt 13 -

In der regulatorischen Toxikologie werden Stoffe gemeinsam einer bestimmten Regelung (Einstufung, Grenzwerte) unterworfen, wenn plausibel ist, dass von einer ähnlichen Toxizität auszugehen ist. Diese Gruppenbildung wird insbesondere durchgeführt, wenn ein

ENTWURF

repräsentativer Stoff ausreichend untersucht ist und toxikologisch Ähnliche nur unzureichend untersucht sind. Beispielsweise wurden bei den größeren Partikeln (Feinstaub; granuläre Partikel ohne spezifische Toxizität) verschiedene Stoffe im Rahmen der Grenzwertsetzung zusammengefasst, da von einer ähnlichen Toxizität der verschiedenen Partikel gleicher Größe ausgegangen werden kann. Grundlage für eine solche Entscheidung zur Gruppenbildung ist eine toxikologische Ähnlichkeit, die durch valide *in vivo*-Studien bzw. *in vitro*-Studien plausibel gemacht werden sollte.

Unklar ist derzeit noch, ob eine Einteilung nach physiko-chemischen Kriterien oder Ergebnissen aus *in vitro*-Studien biologisch sinnvoll ist. Vorstellbar wäre eine Einteilung nach PC-Eigenschaften wie Größe, Agglomerationsneigung, Hydrophilie/Lipophilie, Löslichkeit etc.. Außerdem wäre eine Einordnung in Gruppen durch geeignete *in vitro*-Studien wünschenswert, die unterschiedliche Aspekte des Wirkungsmechanismus untersuchen. Der Comet-Assay und die Messung von 8-Hydroxy-deoxyguanosin werden beispielsweise zur Bestimmung einer genotoxischen Wirkkomponente genannt (Oberdörster et al. 2005b, Greim et al. 2001, Schins 2002a, Schins et al. 2002b). Der oxidative Stress, der eine vorherrschende Hypothese zum Mechanismus der Schädigung und Aktivierung von Zellen darstellt (Oberdörster et al. 2005b), lässt sich nach Meinung verschiedener Autoren durch die Messung von Dichlorfluorescein, oxidiertem Gluthathion und der Bestimmung nitrosierter Proteine nachweisen (Hess et al. 2005, Janssen et al. 1993, Quinlan et al. 1995). Die Reaktivität der Alveolarmakrophagen lässt sich mit dem „Vector Model“ überprüfen, das Informationen zum Metabolismus, zur Sekretion von Entzündungsmediatoren und reaktiven Sauerstoff-Spezies liefert (Luther, 2004, S. 74). Eine größere Zahl von physiko-chemisch genau charakterisierten Nanopartikeln sollte mit validierten Screening-Tests, die unterschiedliche Endpunkte der Toxizität prüfen, untersucht werden, um anhand der Gemeinsamkeiten und Unterschiede den Einfluss von physiko-chemischen Stoffeigenschaften auf die toxikologischen Eigenschaften beurteilen zu können. Sofern die Aussagekraft von Screening-Methoden schlecht belegt ist, bleiben als toxikologische Referenzgröße nur die Ergebnisse aus *in vivo*-Studien. Die Auswahl der zu prüfenden Nanopartikel sollte von der Verbreitung der Nanopartikel abhängen (siehe Projekte 1, 2, 4 und 6). Als Kontrollsubstanzen (Benchmark Particle Control) sind die besser untersuchten und weiter verbreiteten Stoffe wie z. B. Siliziumdioxid, Zinkoxid, Eisenoxide, Carbon Black und Titandioxid zu verwenden. Bevor weitere *in-vitro*-Studien durchgeführt werden, sollte allerdings die statistische Aussagekraft der jeweiligen *in vitro*-Studie zur Vorhersage der Wirkungen im Menschen bekannt sein. Bevor neue *in vitro*-Tests entwickelt werden, ist zu belegen, dass die bisherigen *in vitro*-Tests zur Vorhersage nicht geeignet sind.

Ziel des Projektes ist es, Stoffklassen für Nanopartikel zu bilden, so dass Nanopartikel nicht alle ausführlich geprüft werden müssen, sondern aufgrund der Ähnlichkeit gemeinsame Bewertungen möglich werden, die weniger Tierversuche erfordern.

4.2.1.3. *In vivo*-Studien mit weit verbreiteten Nanopartikeln zur chronischen Toxizität und CMR-Wirkungen

- Projekt 14 -

Die Eignung von *in vitro*-Methoden hängt davon ab, ob sie die Ergebnisse geeigneter tierexperimenteller *in vivo*-Studien beziehungsweise die erwarteten Wirkungen im Menschen ausreichend sicher abbilden. Um dies beurteilen zu können, müssen für ausgewählte Nanopartikel auch geeignete *in vivo*-Studien als Referenzstudien durchgeführt werden, falls diese noch nicht vorliegen. Eventuell können auch Studien zu größeren Partikeln (z. B. mikroskalige Partikel) berücksichtigt werden, wenn plausibel ist, dass die Ergebnisse auf die

ENTWURF

nanoskalige Fraktion übertragen werden können. Die Auswahl der prioritär zu prüfenden Partikel sollte sich an der Verbreitung und an der Höhe der Exposition orientieren. Den längerfristigen tierexperimentellen Studien kommt als Referenzgröße zur Beurteilung der Wirkungen beim Menschen eine besondere Bedeutung zu, da sie eine Voraussetzung zur Beurteilung der Wirkungen nach chronischer Exposition sind. Da Nanopartikel nach inhalativer Verabreichung in inneren Organen nachgewiesen wurden, ist zunächst abzuklären, ob die Untersuchung systemischer Zielorgane erforderlich ist. Untersuchungen zur Kinetik in Abhängigkeit vom Expositionspfad können hier Aufschluss geben. Zur Überprüfung der chronischen Toxizität sind die OECD-Langzeitprüfmethoden, die neben einer kompletten Histopathologie zusätzlich spezifische Untersuchungen, beispielsweise zur Lungentoxizität und zu Herz-Kreislaufwirkungen, beinhalten sollten, eine gute Grundlage. Subchronische (und eventuell auch subakute) Studien können ebenfalls aussagekräftige Informationen liefern (allerdings exkl. Karzinogenität). Aus Sicht des Arbeitsschutzes sind die Partikel bevorzugt inhalativ zu prüfen, da die dermale Resorption vergleichsweise gering ist. Vergiftungen nach inhalativer Belastung durch ein „Nano“-Versiegelungsspray, das allerdings keine Nanopartikel enthielt, verdeutlicht zumindest die Bedeutung der inhalativen Route (BfR 2006a). Aus Sicht des Verbraucher- und Umweltschutzes sind außerdem noch dermale und orale Studien von Interesse.

Neben der Abklärung der chronischen Toxizität sind die Endpunkte Mutagenität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität von besonderer Bedeutung. Informationen zum mutagenen Wirkpotenzial lassen sich *in vitro* erhalten. Liegen entsprechende Anhaltspunkte vor, insbesondere bei systemischer Verfügbarkeit, sind *ex vivo*- oder *in vivo*-Studien zur weiteren Abklärung der Mutagenität erforderlich. Positive Mutagenitätsdaten können Hinweise auf ein mögliches karzinogenes Potenzial liefern. Zur Klärung der Verdachtsmomente wäre eine chronische Studie erforderlich. Zu einigen Nanopartikeln liegen derartige Untersuchungen bereits vor, ein karzinogenes Potenzial wurde unter bestimmten Versuchsbedingungen nach Exposition des Atemtraktes in der Ratte nachgewiesen. Die Reproduktionstoxizität stellt bei systemisch verfügbaren Nanopartikeln ebenfalls einen wesentlichen Endpunkt dar. Die Untersuchungen der Gonaden in Studien zur wiederholten Belastung liefern bereits erste Ergebnisse. Eine abschließende Bewertung ist erst auf der Basis von Teratogenitätsstudien und Generationenstudien möglich. Untersuchungen zur chronischen Toxizität und Mutagenität sollten vor denen zur Reproduktionstoxizität durchgeführt werden.

Ziel der *in vivo*-Studien ist es, Referenzstudien zu schaffen, an denen die Eignung von *in vitro*-Studien gemessen werden kann. Zusätzlich wird für repräsentative und weit verbreitete Nanopartikel eine solide Bewertungsgrundlage für mögliche Schutzmaßnahmen (z. B. Einstufung, Grenzwerte) geschaffen. Nanopartikel mit geringerer Exposition können eventuell in Analogie zu den *in vivo*-geprüften Stoffen bewertet werden.

4.2.1.4. Untersuchungen zum Mechanismus der Toxizität und zum Einfluss der Größe der Partikel

- Projekt 15 -

Der Mechanismus der Toxizität von Nanopartikeln ist bisher nicht aufgeklärt. Es wurde beispielsweise für die Lunge als Zielorgan nach inhalativer Belastung die Hypothese entwickelt, dass durch Partikel verursachte Lungentumore Folge einer chronisch entzündlichen Reaktion und einer sekundären Genotoxizität sind. Bei einigen Stäuben wurde beobachtet, dass die Wirkungsstärke durch die Größe der Partikel beeinflusst wird. Untersuchungen zeigen, dass Nanopartikel eine auf die Masse bezogene höhere

ENTWURF

Wirkungsstärke aufweisen als Partikel aus dem gleichem Stoff im Mikrometerbereich (Feinstaub). Es wird diskutiert, dass ein geringer qualitativer, aber ein relevanter quantitativer Unterschied in der Toxizität zwischen nanoskaligen und mikroskaligen Partikeln besteht. Außerdem wurde die These aufgestellt, dass die größere Oberfläche der kleineren Partikel der wesentliche Parameter für eine höhere Wirkungsstärke ist. Der Einfluss der Größe auf die Lungenzelltoxizität sollte durch Messung von Parametern der Entzündung, der Genotoxizität und der Immuntoxizität überprüft werden. Zusätzlich ist der Einfluss der Agglomeration auf die Mobilität und die Toxizität der Nanopartikel zu untersuchen.

Ziel des Projektes ist es, den Mechanismus der Toxizität zu erklären und den quantitativen Toxizitätsunterschied zwischen nanoskaligen und mikroskaligen Partikeln gleicher Zusammensetzung besser beschreiben zu können. Entsprechende Informationen tragen zur Entwicklung der Test- und Bewertungsstrategie, aber auch der jeweiligen Einzelstoffbewertung bei.

4.2.2. Vorhandene Elemente einer Teststrategie

Wie bereits erwähnt wird die Entwicklung einer ausgereiften Teststrategie als iterativer Prozess verstanden. Einzelne Elemente einer Teststrategie liegen aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit Industriechemikalien bereits vor und können angewendet werden. Die Versuchsergebnisse dieser Untersuchungen und der weiteren Begleitforschung (s. oben) tragen zur Entwicklung einer ausgereiften Teststrategie bei. In den bisherigen Kapiteln wurde schon deutlich, dass *in vivo*-Prüfmethoden vorliegen, die durch sinnvolle Modifikationen ergänzt, wesentliche Informationen zur Toxizität von Nanopartikeln liefern können. Insbesondere die Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität sind von Bedeutung und können als bereits vorhandene Elemente einer Teststrategie betrachtet werden. Sollte eine systemische Verfügbarkeit durch Voruntersuchungen zur Kinetik ausgeschlossen werden, ergibt sich nicht die Notwendigkeit alle inneren Organe zu untersuchen. Die weitere Bewertung konzentriert sich auf die Wirkungen an der Eintrittspforte. Ähnlich sind Studien zur Reproduktionstoxizität nicht erforderlich für Stoffe, die keine systemische Verfügbarkeit zeigen. *In vitro*-Methoden können derzeit nur in einzelnen Fällen (z. B. Test auf Hautpermeation, siehe unten) bereits als abgesicherte Elemente einer Teststrategie betrachtet werden.

Bei der Auswahl des Expositionsweges der *in vivo*-Studien und der Auswahl des Zellsystems in *in vitro*-Methoden ist, wie bereits erwähnt, der Expositionspfad des Menschen zu berücksichtigen (siehe oben). Daher können sich je nach Exponiertenkollektiv unterschiedliche Studienanforderungen ergeben. Im folgenden ist dies dargestellt.

4.2.2.1. Untersuchungen zur Toxizität von Nanopartikeln an Arbeitsplätzen

- Projekt 16 -

An Arbeitsplätzen findet vorwiegend eine dermale und inhalative Belastung statt. Die gegenwärtige Datenlage deutet an, dass die Haut weitgehend dicht für Nanopartikel ist, wenn sie ihrer Schutzfunktion nachkommen kann und frei von Beschädigungen oder starken mechanischen Beanspruchungen ist. Bei Hautläsionen, starker mechanischer Beanspruchung und kleinen Nanopartikeln (< 5 – 10 nm) könnte die Schutzfunktion allerdings eingeschränkt sein. Da nach den bisherigen Erkenntnissen die systemische Verfügbarkeit nach Inhalation deutlich besser ist als die nach dermaler Belastung und außerdem die gesundheitsschädlichen Wirkungen in der Lunge (ähnlich wie bei Feinstäuben im Mikrometerbereich) bereits erwiesen sind, hat die inhalative Route bei der Auswahl des

ENTWURF

Verabreichungsweges in tierexperimentellen Studien aus der Sicht des Arbeitsschutzes Vorrang. Da von einer wiederholten, täglichen Belastung ausgegangen werden kann, sind Untersuchungen erforderlich, die auch zur Beurteilung einer chronischen Toxizität geeignet sind. Vor dem Hintergrund der derzeit unsicheren Aussagekraft von *in vitro*-Methoden (siehe unter 4.2.1.1), kommt gegenwärtig den subchronischen und chronischen *in vivo*-Studien eine besondere Bedeutung zu. Sollte belegt werden können, dass eine systemische Verfügbarkeit nicht gegeben ist, kann sich die detaillierte histopathologische Untersuchung auf den Atemtrakt beschränken.

4.2.2.2. Untersuchungen zur Hautpenetration von Nanopartikeln aus kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen

- Projekt 17 -

Zur gesundheitlichen Bewertung der dermalen Exposition von Verbraucherinnen und Verbrauchern gegenüber nanoskaligen Partikeln, die in kosmetischen Mitteln sowie in sonstigen Bedarfsgegenständen verwendet werden, ist es erforderlich, das Ausmaß der systemischen Verfügbarkeit von Nanopartikeln nach dermalen Exposition zu ermitteln. Die Hautpenetration könnte zunächst mit geeigneten *Ex-vivo-in-vitro*-Haut-Modellen untersucht werden und wäre dann *in vivo* zu überprüfen. Zur Untersuchung der systemischen Verfügbarkeit und Toxizitätsermittlung sind *in vivo*-Studien erforderlich. Dabei sollte auch der Einfluss von Modifikationen (z. B. des „coating“) auf die systemische Verfügbarkeit und auf die toxikologischen Eigenschaften der Nanopartikel geprüft werden. Dadurch könnten zudem weitere Tierversuche vermieden werden.

4.2.2.3. Untersuchungen zur Resorption, systemischen Verfügbarkeit, Akkumulation und Ausscheidung von Nanopartikeln nach oraler Exposition (Lebensmittel und Lebensmittelverpackungsmaterialien)

- Projekt 18 -

Zur gesundheitlichen Bewertung der oralen Exposition von Verbraucherinnen und Verbrauchern gegenüber nanoskaligen Partikeln, die zur Herstellung von Lebensmitteln und Lebensmittelverpackungsmaterialien verwendet werden, ist es erforderlich, das Ausmaß der Resorption, systemischen Verfügbarkeit, Akkumulation und Ausscheidung von Nanopartikeln nach oraler Exposition zu ermitteln. Die erforderlichen *in vivo*-Studien sollten in ohnehin durchzuführende toxikologische Studien integriert werden, um unnötige Tierversuche zu vermeiden. Dabei sollte auch der Einfluss von Modifikationen (z. B. des „coating“) auf die kinetischen Parameter sowie auf die toxikologischen Eigenschaften der Nanopartikel geprüft werden.

4.2.3. Einzelne Stoffe mit Prüf- und Bewertungsbedarf

4.2.3.1. Bewertung der Toxizität von nanopartikulärem Zinkoxid

- Projekt 19 -

Es wird die Notwendigkeit gesehen, die Datenlage zu dem bereits weit verbreiteten Zinkoxid, das unter anderem in Sonnenschutzmitteln eingesetzt wird, zu bewerten bzw. zu verbessern. Im Bericht der Royal Society and the Royal Academy of Engineering (2004, Seite 44) wird auf die phototoxische Wirkung von nanopartikulärem Zinkoxid in Säugerzellen und deren DNA *in vitro* und den weiteren Prüf- und Informationsbedarf hingewiesen (siehe auch Nanoforum 2005, Abschnitt 7.2.1; SCCNFP, 2003). Außerdem wird eine genotoxische

ENTWURF

Wirkung diskutiert (Dufour et al. 2006). Aus der Sicht der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel des BfR lassen sich für die dermalen Verwendung in Sonnenschutzmitteln aufgrund der niedrigen Hautpermeation keine Risiken ableiten (BfR, 2006c). Daher konzentriert sich der Bewertungs- bzw. Prüfbedarf (insbesondere die Genotoxizität) auf die inhalative Belastung, wie sie an Arbeitsplätzen anzutreffen ist. Eine inhalative Belastung mit nanoskaligem Zinkoxid ergibt sich nicht nur durch beabsichtigt hergestellte Nanopartikel sondern auch durch nanopartikuläre Schweißrauche, diese Partikel sind jedoch oft zu größeren Aggregaten versintert.

Ziel des Projektes ist es, Verdachtsmomente bei einem weit verbreiteten nanoskaligem Stoff zu überprüfen und auf der Basis von Studien eine transparente Bewertung zu ermöglichen.

4.2.3.2. Bewertung der Toxizität von nanopartikulärem Siliziumdioxid

- Projekt 20 -

Es gibt Hinweise darauf, dass Siliziumdioxid-Nanopartikel Funktionen des Zellkerns stören können (Chen and von Mikecz 2005). In dieser Studie wurde gezeigt, dass fluoreszenzmarkierte Siliziumdioxidpartikel (Durchmesser 40 – 5000 nm) in Zellkulturen in humane Epithelzellen eindringen können. Im Zellkern wurden nur Nanopartikel (40 – 70 nm) aber keine größeren Partikel (> 200 nm) gefunden. Sie führten in den Zellkernen zur Ansammlung von Proteinen. Zellfunktionen, wie das Kopieren (Replikation) und Ablesen (Transkription) der DNA waren beeinträchtigt. In einem herkömmlichen Zytotoxizitätstest (Trypan blue exclusion assay) war kein eindeutiger Effekt erkennbar. Die Ergebnisse dieser Studie sind Hinweise auf ein Gefährdungspotenzial. Siliziumdioxid wird als Zusatz zu Nahrungsmitteln verwendet. Unklar ist, ob *in vivo* vergleichbare Wirkungen auftreten und ob solche Effekte dann auch mit anderen Partikeln zu erwarten wären. Zur Klärung müssten die publizierten Daten *in vivo* überprüft werden.

4.3. Ökotoxikologie

Zu Wirkungen von Nanopartikeln auf die Umwelt gibt es nur wenige Studien und Übersichten (Krug 2005). Die Ergebnisse dieser Studien rufen unter Experten viel Diskussionsbedarf über die Bewertung und Validität solcher Untersuchungen hervor.

Bisher wurden nur wenige Organismen in aquatischen Ökosystemen untersucht. So wirken C60-Molekülen («Buckminster-Fulleren») und nanoskaligem Titandioxid bei Wasserflöhen je nach Art der Verabreichung bereits bei relativ niedrigen Konzentrationen im Wasser letal (Lovern et al. 2006). Versuche an jungen Forellenbarschen zeigen, dass C60-Nanopartikel über die Kiemen aufgenommen werden, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und das Gehirn bereits bei geringen Konzentrationen von C60-Molekülen geschädigt wird (Oberdörster E. 2004). Bei Zebrafischembryonen verzögern Carbon-Nanoröhrchen den Schlupf (Cheng & Cheng 2005). Die bakterizide Wirkung einiger Nanomaterialien wie Silber könnte außerdem negative Effekte in Kläranlagen hervorrufen und zu einer Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung im Wasser führen.

Für terrestrische Ökosysteme gibt es ebenfalls kaum Untersuchungen zu Wirkungen von Nanopartikeln. Bei Säugetieren können die Ergebnisse von Laborstudien für die Modellierung der Wirkung auf die menschliche Gesundheit auch auf Wildtiere übertragen werden. Zu Nicht-Säugetieren und Invertebraten gibt es bis jetzt noch keine Studien. Versuche mit Aluminium-Nanopartikeln zeigten ein reduziertes Wurzelwachstum bei verschiedenen Nutzpflanzen (Mais, Gurke, Soja, Karotte), bei größeren Partikeln trat dieser Effekt nicht auf

ENTWURF

(Yang & Watts, 2005). Die mikrobielle Zusammensetzung im Boden kann durch eine biozide Wirkung von Nanopartikeln beeinträchtigt werden.

Analog zu den Überlegungen zur Toxikologie müssen vorhandene Testsysteme auf ihre Aussagekraft und Übertragbarkeit auf andere Organismen überprüft werden.

4.3.1. Gruppierung der Nanopartikel im Hinblick auf ihre ökotoxikologische Wirkung

- Projekt 21 -

Im Projekt 13 sollen Nanopartikel nach ähnlicher Toxizität zu Gruppen zusammengefasst werden, um einen repräsentativen Stoff dieser Gruppe dann stellvertretend zu untersuchen. Nanopartikel sollen dabei zu Klassen mit ähnlichen Wirkungen zusammengefasst und geeignete Bezugsgrößen (zum Beispiel Masse, Partikelzahl, Oberfläche) bestimmt werden. Dadurch ist eine effiziente Auswertung und Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen.

Ziel dieses Projekts ist die Überprüfung der Gruppierung nach humantoxikologischen Aspekten auf ihre Übertragbarkeit auf Umweltorganismen und gegebenenfalls die Anpassung dieser Gruppierung an die besonderen Erfordernissen aus ökotoxikologischer Sicht. Dadurch können die Anzahl der durchzuführenden Tierversuche reduziert werden.

4.3.2. Auswertung durchgeführter Studien im Hinblick auf relevante Endpunkte, Erstellen von Wirkhypothesen, Identifizierung geeigneter Testsysteme

- Projekt 22 -

Anhand einer Literaturstudie sollen die bisher durchgeführten Studien zu Wirkungen im Umwelt- und Humanbereich analysiert und im Hinblick auf die Relevanz für die Ökotoxikologie bewertet werden. Dabei soll ermittelt werden, ob das Studiendesign geeignet ist, Aussagen zu akuten und chronischen Wirkungen auf Umweltorganismen zu treffen. Es sollen dabei anhand der Literaturstudie relevante Endpunkte identifiziert und Wirkhypothesen aufgestellt werden.

4.3.3. Überprüfung und Anpassung ökotoxikologische Prüfmethode und Teststrategien, Standardisierung nanospezifischer Testsysteme

- Projekt 23 -

Mit den Ergebnissen aus dem Projekt 22 sollen anschließend bereits validierte ökotoxikologische Prüfmethode und Teststrategien auf ihre Eignung zur Bewertung von akuten und chronischen Wirkungen der Nanopartikel untersucht werden. Dabei soll geprüft werden, ob die vorhandenen standardisierten Prüfmethode bereits in der bestehenden Form oder mit einer Anpassung an die besonderen Eigenschaften der Nanopartikel ausreichen oder ob zur Bewertung neue Endpunkte berücksichtigt oder Testverfahren entwickelt und standardisiert werden müssen.

4.3.4. Erarbeitung einer Bewertungsstrategie zur Ermittlung des Risikos von Nanopartikeln in der Umwelt

- Projekt 24 -

Das Risiko von Umweltchemikalien wird generell durch einen Vergleich von Exposition und Wirkung ermittelt (PEC/PNEC). Mit den in den vorgenannten Projekten erhobenen Informationen soll zunächst eine intelligente Teststrategie (ITS) erarbeitet werden, um die

ENTWURF

Konzentrationen in den Umweltkompartimenten sowie relevante Wirkschwellenwerte zu ermitteln. Aus Tierschutz- und Kostengründen soll unter Verwendung von geeigneten (Q)SAR-Abschätzungen, Stoffgruppenbetrachtungen, Read-across und *in vitro*-Tests eine geeignete Prüfstrategie für akute und chronische Untersuchungen erstellt werden, mit der das Risiko schließlich ermittelt werden kann. Der Umfang der Untersuchungen sollte durch das Ausmaß der Exposition gesteuert werden.

5. Diskurs: Nanotechnologie

Die drei Bundesoberbehörden sehen Forschungs- und Handlungsbedarf in der diskursiven Begleitung der weiteren Entwicklung der Nanotechnologie. Neben der Innovationsforschung und der Sicherheitsforschung sollte die sozialwissenschaftlich angelegte Begleitforschung einschließlich der Durchführung von Dialogprozessen die dritte Säule der Nanotechnologieförderung bilden. Dialog kann sich jedoch nicht allein auf die Kommunikation von Risiken beschränken, sondern muss ebenso Nutzenaspekte der Nanotechnologie in den öffentlichen Diskurs einspeisen.

Bereits heute gibt es eine Reihe von Diskursaktivitäten. Zu nennen ist insbesondere der Dialog zur Bewertung von synthetischen Nanopartikeln in Arbeits- und Umweltbereichen, der vom Bundesumweltministerium, dem Umweltbundesamt und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin ausgerichtet wurde (BMU-BAuA-UBA-iku 2005). Dieser Dialog wird aktuell mit weiteren Aktivitäten fortgesetzt. Das BfR hat auf diesem Gebiet verschiedene Projekte auf den Weg gebracht. Im Rahmen seiner Aktivitäten zur Risikokommunikation werden in diesem Jahr eine Experten-Delphi-Befragung und eine Verbraucherkonferenz zu Risiken der Nanotechnologie in den Bereichen Lebensmittel, Kosmetika und Bedarfsgegenstände durchgeführt.

Die soziale Dimension der Entwicklung der Nanotechnologie erfordert jedoch umfassende Konzepte der sozialwissenschaftlichen Begleitforschung und vielfältige Dialogangebote, die Wissenschaftler, Politiker, Interessensvertreter aus Wirtschaft und von NGOs sowie Verbraucher zusammenführen. Deshalb wird die Bildung einer ressortübergreifenden Nano-Diskurs-Plattform für Deutschland vorgeschlagen. Im Rahmen der Nano-Diskurs-Plattform gilt es Prozesse zu organisieren und Foren bereitzustellen, in denen Nanoakteure aus Forschung und Fertigung zusammenkommen, um Gesundheits- und Umweltrisiken der Nanotechnologie zu erörtern. Ferner könnten in diesem Rahmen Partizipations- und Dialogmethoden entwickelt und erprobt werden, die eine möglichst frühzeitige Einbindung unterschiedlicher gesellschaftlicher Akteure in die Debatte um die Nanotechnologie ermöglichen. Um die Einflussfaktoren auf die Wahrnehmung der Nanotechnologie zu prüfen und Prognosen zu wagen, in welche Richtung sich die öffentliche Meinung entwickelt, ist es weiter notwendig, regelmäßig repräsentative Umfragen und Medienanalysen durchzuführen.

5.1. Bildung einer ressortübergreifenden Nano-Diskurs-Plattform für Deutschland

- Projekt 25 -

Die Berücksichtigung gesellschaftlicher Fragestellungen sollte im Rahmen einer ressortübergreifenden Nano-Diskurs-Plattform für Deutschland erfolgen. Insbesondere drei Aktionsfelder werden als relevant zur Bearbeitung der sozialen Dimension der nanotechnologischen Forschung und Entwicklung angesehen:

- Erfassung und Bewertung der positiven und negativen Auswirkungen der Nanotechnologieentwicklung auf Umwelt, Gesundheit und Sicherheit
- Entwicklung von Dialogangeboten sowie Aus- und Weiterbildungsinitiativen
- Identifizierung und Quantifizierung der Auswirkungen der Nanotechnologie auf Gesellschaft, Wirtschaft, Arbeitsplatz, Bildung, Ethik und Rechtssystem

6. Vergleich und Verknüpfung der verschiedenen Projekte

Die unterschiedlichen Projekte und Forschungsthemen zeigen die Komplexität, die mit der Erforschung und Bewertung der Risiken einer neuen Technologie verbunden ist. Für den Arbeitsschutz, den Verbraucher- und Umweltbereich zeigen sich teils ähnliche Defizite, die zu ähnlichen Forderungen geführt haben. So sind die relevanten Nanopartikel (bzw. deren Modifikationen) und die Expositionsbedingungen weitgehend unklar. Ebenso sind die Qualitätsanforderungen an die Publikationen zu definieren. Eine Test- und Bewertungsstrategie ist für die verschiedenen Schutzziele zu entwickeln. Im Bereich des Arbeits- und Verbraucherschutzes sind die Vorstellungen zu den sinnvollen Prüfungen etwas konkreter, so dass bereits Elemente einer Teststrategie vorliegen. Außerdem wurden für den Arbeitsschutz und den Verbraucherbereich problematische Stoffe identifiziert. Die *in vivo*-Studien mit wiederholter Belastung stellen derzeit einen wesentlichen Baustein zur Beurteilung der Risiken und Ableitung von Grenzwerten dar. Eine zentrale Herausforderung der nächsten Zeit wird es sein, geeignete *in vitro*-Methoden und Methoden zur Bestimmung von PC-Eigenschaften zu identifizieren und zu integrieren, um einen Verzicht auf *in vivo*-Studien rechtfertigen zu können. Zusätzlich kann eine niedrige Tonnage bzw. eine geringe Verbreitung und Exposition zu einer Reduzierung des Informationsbedarfs führen. Ein gestaffelter Informationsbedarf je nach Exposition und Eigenschaften des Stoffes wird favorisiert.

Bei der Entwicklung einer strategisch sinnvollen Verknüpfung der Projekte wird deutlich, dass bestimmte Projekte Priorität haben und die Voraussetzung für andere Projekte sind. So sind die Projekte (1, 2, 4, 6), die Art und Ausmaß der Exposition gegen Nanopartikel qualitativ (bzw. semiquantitativ) ermitteln, eine Voraussetzung, um bevorzugt zu prüfende Stoffe zu identifizieren. Präzisere, quantitative Angaben, die eine Verfeinerung des Verfahrens zur Stoffauswahl ermöglichen, lassen sich mit einer entwickelten Messtechnik (3, 5, 7) erhalten, werden aber in ausgereifter Form kurzfristig nicht zur Verfügung stehen. Entscheidungen zum Prüfbedarf lassen sich bereits auf der Basis der qualitativen oder semiquantitativen Angaben (siehe oben) treffen. Die Bewertung der vorhandenen *in vitro*-Methoden, inklusive Methoden zur Bestimmung von PC-Eigenschaften, ist ein zentrales Projekt (12), das über die Eignung und Weiterentwicklung der *in vitro*-Methoden entscheidet. Da zur Beurteilung der *in vitro*-Methoden die *in vivo*-Referenzstudien benötigt werden, sind diese neben der Einzelstoffbewertung auch zur Entwicklung der Test- und Bewertungsstrategie erforderlich und müssten zumindest mittelfristig zur Verfügung stehen (14). Da eine ausgereifte Test- und Bewertungsstrategie erst mittel- oder langfristig erreicht werden kann, erhalten die bereits vorhandenen Elemente einer Teststrategie (16, 17, 18) besondere Bedeutung, wenn eine zügige Abklärung der Wirkungen gefordert wird. Wesentlich ist außerdem, die systemische Verfügbarkeit quantitativ einzugrenzen, um über die Notwendigkeit der Untersuchung systemischer Zielorgane entscheiden zu können. Ähnliches gilt für Studien zur Reproduktionstoxizität, die sich bei fehlender systemischer Wirksamkeit erübrigen. Die Projekte zur Ökotoxikologie, die zu einer Entwicklung einer Test- und Bewertungsstrategie führen (22, 23, 24), bauen aufeinander auf und sind in aufsteigender Reihenfolge durchzuführen. Die Nano-Diskurs-Plattform (25) ist als sozialwissenschaftliche Begleitforschung konzipiert und erstreckt sich daher über die Gesamtphase der Bearbeitung der verschiedenen Projekte.

7. Laufende Forschungsprojekte

BAuA:

1: Exposition gegenüber ultrafeinen Partikeln (UFP) an Arbeitsplätzen (F 2055)

Innerhalb des Projektes wird ein Mess- und Analysenverfahren für Nanopartikel als Grundlage für die Durchführung späterer arbeitsmedizinisch-epidemiologischer Studien an relevanten Arbeitsplätzen getestet. Das Verfahren beruht auf der Messung mit einem personengebundenen Thermalpräzipitator, einer rasterelektronenmikroskopischen Analyse und einer Bildauswertesoftware. Innerhalb des Projektes werden in verschiedenen Industriezweigen an relevanten Probandenkollektiven schicht- und personenbezogene Messungen der UFP durchgeführt, um so erste Aussagen zur Anzahlkonzentration UFP und deren Größenklassierung zu erhalten.

www.baua.de/de/Forschung/Forschungsprojekte/f2055.html

2: Charakterisierung ultrafeiner Stäube für den Arbeitsschutz - Teil 2 (F 2075)

Zur Bestimmung von ultrafeinen Partikeln (UFP) im Umwelt- als auch in Arbeitsbereichen wird gegenwärtig das Mobilitätsspektrometer als Routinemessgerät eingesetzt. Diese Geräte liefern Aussagen zu Anzahlkonzentrationen von Agglomeraten - ohne weitere Charakterisierung der Primärteilchen. Damit sind diese Geräte (u.a. auch wegen ihrer Größe und methodischen Schwierigkeiten) nur bedingt für die Charakterisierung von UFP in Hinblick auf arbeitsmedizinische Fragestellungen geeignet. Wesentlich mehr Informationen sind nach Expertenmeinung zur Bewertung der UFP notwendig, u.a.:

- Aussagen über die Morphologie von UFP,
- Informationen über die Agglomeratbildung;
- Verhältnis der Agglomerat- zu den Primärteilchenkonzentrationen,
- Anzahl- bzw. Oberflächenkonzentrationen dieser Primärteilchen und
- Aussagen zu den Löslichkeiten der UFP.

Aus diesem Grund müssen die personengetragenen Probenahmeverfahren für UFP, die auf einer elektronenmikroskopischen Auswertung beruhen und damit erste Antworten auf o. g. Fragestellungen geben können, modifiziert, angepasst und validiert werden. Mit der im Teil 1 des Projektes entwickelten und im Teil 2 zu validierenden Messmethode können ultrafeine Stäube bezüglich ihrer Massenkonzentrationen, der gesamten Primärteilchenzahl einschließlich ihrer Durchmesser- sowie der Zahl ihrer Aggregate und deren Größenverteilung charakterisiert werden. Es ist zu erwarten, dass diese Primärteilchenkonzentrationen (u. a. je Kubikmeter Luft bzw. auch je mg E-Staub) ebenso wie die Angabe zur Größenverteilung der Primärteilchen für bestimmte Situationen der Entstehung der ultrafeinen Aerosole charakteristisch sind und diesbezüglich verallgemeinert werden können. Damit steht neben den Routinemessungen eine ergänzende wirkungsrelevante Charakterisierung der UFP zur Verfügung, als ein wichtiger Baustein für eine mögliche arbeitsmedizinische Bewertung von UFP.

<http://www.baua.de/de/Forschung/Forschungsprojekte/f2075.html>

3: Untersuchungen zur Kanzerogenität granulärer Stäube an Ratten

- Ergebnisse und Interpretationen –

Experimente mit intratrachealer Instillation in Ratten zeigten bei hoher Belastung mit Nanopartikeln und Partikeln im μm -Bereich eine Lungentoxizität und die Entstehung von Lungentumoren. Im laufenden Projekt sollen die gewonnenen Daten ausführlich interpretiert und unter Berücksichtigung der aktuellen Literatur bewertet werden und außerdem für die Diskussion in regulatorisch tätigen Gremien (Grenzwerte, Einstufungen) aufbereitet werden. Insbesondere sind die histologischen Diagnosen vorhergehender Projekte zu berücksichtigen und neue Ergebnistabellen mit Angaben zu statistischen Kenngrößen für die einzelnen Versuchsgruppen zu erstellen. Eine Analyse der Dosis-Risikobeziehungen und die Ableitung einer Staubeigenschaft, die für die kanzerogene Potenz am plausibelsten erscheint, ist erforderlich.

UBA:

1: Rechtliche Rahmenbedingungen

Das Umweltbundesamt hat ein Gutachten in Auftrag gegeben, dessen Ziel es ist, den derzeitigen Rechtsrahmen zu analysieren und Vorschläge für mögliche Regulierungsmaßnahmen zu entwickeln. Die Ergebnisse sollen im Herbst 2006 vorliegen.

8. Literatur

Allianz (2005)

Small sizes, that matters: Opportunities and risks of nanotechnologies
www.allianz.com/azcom/dp/cda/0,,796454-44,00.html

Balshaw et al. (2006)

Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part III. nanoscale technologies for assessing risk and improving public health
Toxicological Sciences, 88, 298-306

BfR (2006a)

Nanopartikel waren nicht die Ursache für Gesundheitsprobleme durch Versiegelungssprays!
<http://www.bfr.bund.de/cms5w/sixcms/detail.php/7839>

BfR (2006b)

Nanotechnologie - Einsatz, Trends und Risiken
<http://www.bfr.bund.de/cms5w/sixcms/detail.php/7720>

BfR (2006c)

Nanotechnologie und Lichtschutz: 69. und 70. Sitzung der vorläufigen Kommission für kosmetische Mittel am 18. November 2004 und 28. April 2005 in Berlin, Tagungsbericht vom 28. Februar 2006
http://www.bfr.bund.de/cm/206/69_und_70_sitzung_der_vorlaeufigen_kommission_fuer_kosmetische_mittel.pdf

BIA (2003)

BIA-Report 7/2003: BIA-Workshop "Ultrafeine Aerosole an Arbeitsplätzen"
www.hvbg.de/d/bia/pub/rep/rep04/bia0703.html

BMA (1998)

Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage
Bundesarbeitsblatt 10/98, 74-76

BMU-BAuA-UBA-iku (2005)

Dialog Nanopartikel: Ermittlung und Bewertung der Umwelt- und Gesundheitsgefahren durch Nanopartikel
<http://www.dialog-nanopartikel.de/index.html>

Borm und Kreyling (2004)

Toxicological hazards of inhaled nanoparticles – potential implications for drug delivery
Journal of nanoscience and nanotechnology, 4, 521-531

Borm et al. (2004)

Inhaled particles and lung cancer, Part B: Paradigms and risk assessment
Int. J. Cancer, 110, 3-14

Borm et al. (2006)

Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part V. role of dissolution in biological fate and effects of nanoscale particles
Toxicological Sciences, 90, 23-32

BUA (2003)

Sicherheitsfaktoren bei der Bewertung der toxikologischen Bewertung von Chemikalien;
BUA-Stoffbericht 244, S. Hirzel Verlag, ISBN 3-7776-1293-6

ENTWURF

Cheng und Cheng (2005)

Carbon Nanotubes Delay Slightly the Hatching Time of Zebrafish Embryos. 229th American Chemical Society Meeting, San Diego, CA March 2005. (zitiert in U.S.EPA 2005)

Chen und von Mikecz (2005)

Formation of nucleoplasmic protein aggregates impairs nuclear function in response to SiO₂ nanoparticles.

Experimental Cell Research 305, 51-62

Colvin (2003)

The potential environmental impact of engineered nanomaterials

Nature Biotechnology 21, 10, 1166-1170

Dufour et al. (2006)

Clastogenicity, photo-clastogenicity or pseudo-photo-clastogenicity: Genotoxic effects of zinc oxide in the dark, in pre-irradiated or simultaneously irradiated Chinese hamster ovary cells.

Mut Res in press

EC (2001)

General Classification and Labelling Requirements for Dangerous Substances and Preparations

http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Classification-Labelling/Annex_VI.pdf

EC (2004)

Auf dem Weg zu einer europäischen Strategie für Nanotechnologie

ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/nano_com_de_new.pdf

EC (2005)

Nanowissenschaften und Nanotechnologien: Ein Aktionsplan für Europa 2005-2009

ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/nano_action_plan2005_de.pdf

EC (2006a)

Office for official publications of the European Communities

Exploring the nano-world: Leading EU research in nanosciences and nanotechnologies (S. 9)

<http://cordis.europa.eu/nanotechnology/>

ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/focus/docs/supplement_22_en.pdf

EC (2006b)

Testing methods

<http://ecb.jrc.it/testing-methods/>

EC (2003)

Technical Guidance Documents

http://ecb.jrc.it/Documents/TECHNICAL_GUIDANCE_DOCUMENT/EDITION_2

Greim et al. (2001)

Toxicity of fibers and particles – report of the workshop held in Munich, Germany, 26-27 October 2000

Inhal Tox, 13:737-754

Hess et al. (2005)

Protein S-nitrosylation: purview and parameters

Nat Rev Mol Cell Biol, 6: 150-166

Holsapple et al. (2005)

ENTWURF

Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part II. toxicological and safety evaluation of nanomaterials, current challenges and data needs
Toxicological Sciences, 88, 12-17

HSE (2004)

Health effects of particles produced for nanotechnologies
<http://www.hse.gov.uk/horizons/nanotech/healtheffects.pdf>

Hurt et al. (2006)

Toxicology of carbon nanomaterials: Status, trends and perspectives on the special issue
Carbon, 44, 1028-1033

IOM (2004)

Nanoparticles: An occupational hygiene review
<http://www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr274.pdf>

IOM (2005)

A scoping study to identify hazard data needs for addressing the risks presented by nanoparticles and nanotubes
<http://www.defra.gov.uk/environment/nanotech/research/pdf/hazarddata-scoping.pdf>

IPCS (2001)

Guidance document for the use of data in development of chemical specific adjustment factors (CSAFs) for interspecies differences and human variability in dose/concentration-response assessment
http://www.who.int/pcs/harmon_site/harmonize/docs/Guidance_Doc.pdf

Janssen et al. (1993)

Cell and tissue responses to oxidative damage
Lab Invest, 69: 261-274

Krug (2005)

Auswirkungen nanotechnologischer Entwicklungen auf die Umwelt
<http://www.scientificjournals.com/sj/uwsf/abstract/ArtikelId/7641>

Lovern und Klaper (2006)

Daphnia magna mortality when exposed to titanium dioxide and fullerene (C60) nanoparticles.
Environ Toxicol Chem 25 (4), 1132-1137

Maynard und Kuempel (2005)

Airborne nanostructured particles and occupational health
Journal of nanoparticle research, 7, 587-614

Maynard (2006a)

Nanotechnology: assessing the risk
Nanotoday, 1, 22-33

Maynard (2006b)

Nanotechnology: A Research Strategy for addressing risk
<http://www.nanotechproject.org/67/7-19-06-nanotechnology-a-research-strategy-for-addressing-risk>

Meili (2006)

Nano-Regulation: A multi-stakeholder-dialogue-approach towards a sustainable regulatory framework for nanotechnologies and nanosciences

ENTWURF

www.innovationsgesellschaft.ch/images/publikationen/Nano_Regulation_final3.pdf

Mohr et al. (2006)

Pulmonary tumor types induced in Wistar rats of the so-called „19-dust study“
Exp Toxicol Pathol, in press

Nanoforum (2005)

Benefits, Risks, Ethical, Legal and Social Aspects of Nanotechnology, 2nd edition
http://www.nanoforum.org/nf06~modul~showmore~folder~99999~scid~341~.html?action=longview_publication&

Nel et al. (2006)

Toxic Potential of Materials at the Nanolevel
Science, 311, 622-627

NIOSH (2005)

Strategic Plan for NIOSH Nanotechnology Research, filling the Knowledge Gaps, Draft
http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/strat_plan.html

Oberdörster (2004)

Manufactured nanomaterial (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass.
Environ Health Perspect, 12(10),1058-1062

Oberdörster et al. (2005a)

Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles
Env Health Persp, 113, 7, 123-139
<http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7339/7339.pdf>

Oberdörster et al. (2005b)

Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy
Part Fibre Tox, 2:8
<http://www.particleandfibretoxicology.com/content/2/1/8>

OECD (2006)

OECD Guidelines for the Testing of Chemicals
http://oberon.sourceoecd.org/vl=38084041/cl=17/nw=1/rpsv/periodical/p15_about.htm?jnlissn=1607310x

Powers et al. (2006)

Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part IV. characterisation of nanoscale particles for toxicological evaluation
Toxicological Sciences, 90, 296-303

Qiunlan et al. (1995)

Patterns of inflammation, cell-proliferation, and related gene-expression in lung after inhalation of chrysotile asbestos
American Journal of Pathology, 147: 728-739

SCCNFP (2003)

Opinion concerning zinc oxide (Colipa n°S76). SCCNFP/0649/03. SCCNP: Brussels.
http://www.europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out222_en.pdf

SCENIHR (2005)

ENTWURF

Opinion on the appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies

http://europa.eu.int/comm/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_003.pdf

SCENIHR (2006a)

Modified opinion (after public consultation) on the appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/scenihr_opinions_en.htm

SCENIHR (2006b)

The synthesis report on the public consultation of the SCENIHR opinion on the appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/scenihr_cons_01_en.htm

Schins (2002a)

Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers

Inhal Tox, 14: 57-78

Schins et al. (2002b)

Oxidant-induced DNA damage by quartz in alveolar epithelial cells

Mut Res, 517: 77-86

Swiss Re (2005)

Nanotechnology. Small matter, many unknowns

<http://www.swissre.com/INTERNET/pwswpspr.nsf/fmBookMarkFrameSet?ReadForm&BM=../vwAllbyIDKeyLu/ULUR-5YAFFS?OpenDocument>

Royal Society and the Royal Academy of Engineering (2004)

Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties

www.nanotec.org.uk/finalReport.htm

Thomas et al. (2005)

Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part I. evaluating the human health implications of exposure to nanoscaled materials

Toxicological Sciences, 87, 316-321

Thomas et al. (2006)

Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part VII. evaluating consumer exposure to nanoscale materials

Toxicological Sciences, 91, 14-19

United Kingdom (2005a)

Response to the Royal Society and Royal Academy of Engineering report: „Nanoscience and Nanotechnologies: opportunities and uncertainties“

http://www.ost.gov.uk/policy/issues/nanotech_final.pdf

United Kingdom (2005b)

Characterising the risks posed by engineered nanoparticles: a first UK Government research report

<http://www.defra.gov.uk/environment/nanotech/index.htm>

ENTWURF

U. S. EPA (2005)

U. S. Environmental Protection Agency, External Review Draft, Nanotechnology White Paper
http://www.epa.gov/osa/pdfs/EPA_nanotechnology_white_paper_external_review_draft_12-02-2005.pdf

Luther (2004)

Technological Analysis: Industrial application of nanomaterials – chances and risks, VDI Technologiezentrum
www.vdi.de/vdi/organisation/schnellauswahl/techno/arbeitsgebiete/zukunft/sub/10803/index.php

VCI (2005)

VCI Comments in the Public Internet Consultation of the Commission (DG Health & Consumer Protection) on the Scientific Opinion of the Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) on "The appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies" 16 December 2005
www.vci.de/default2~rub~809~tma~0~cmd~shd~docnr~116762~nd~~ond~nano~snd~~shm~ode~.htm

9. Abkürzungen

AltstoffV	Altstoffverordnung
ArbeitsschutzG	Arbeitsschutzgesetz
BAL	Bronchoalveolarlavage
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMAS	Bundesministerium für Arbeit und Soziales
BMELV	Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz
BMU	Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit
ChemBiozidMeldeV	Biozidmeldeverordnung
ChemG	Chemikaliengesetz
CMR	Karzinogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität
EC	European Commission
GefahrstoffV	Gefahrstoffverordnung
GVO	Gentechnisch veränderte Organismen
HSE	Health and safety executive
HPV	High production volume
IOM	Institute of occupational medicine (UK)
IPCS	International programme on chemical safety
ITS	Intelligente Teststrategie
MIAME	Minimum information about a microarray experiment
NGO	Non governmental organisation
NIOSH	National institute for occupational safety and health
OECD	Organisation for economic co-operation and development
PEC/PNEC	predicted environmental concentration versus predicted no-effect concentration
PC	Physikalisch-chemisch
(Q)SAR	(Quantitative) structure activity relationship
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
SCCNFP	Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for Consumers
SCENIHR	Scientific committee on emerging and newly identified health risks
UBA	Umweltbundesamt
UFP	Ultrafeine Partikel
U. S. EPA	Environmental protection agency (USA)
VCI	Verband der chemischen Industrie