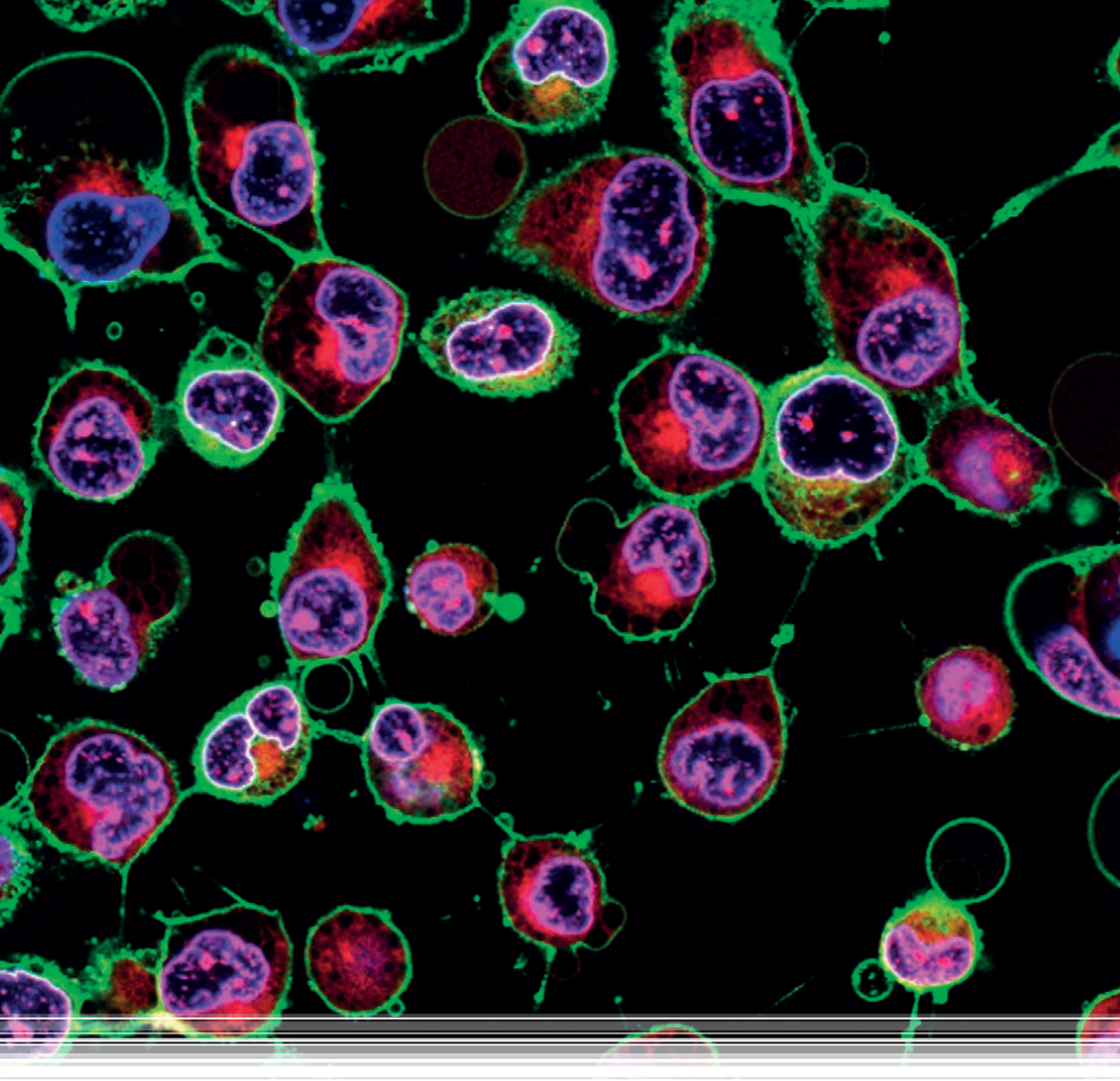


Nationales Forschungsprogramm NFP 64

Chancen und Risiken von Nanomaterialien

Ergebnisse, Erkenntnisse und Perspektiven – Schlussbroschüre

FNSNF
Schweizerischer Nationalfonds
zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung

Chancen und Risiken von Nanomaterialien
Nationales Forschungsprogramm NFP 64

Mitglieder der Leitungsgruppe:

- Prof. em. Peter Gehr, Institut für Anatomie, Medizinische Fakultät, Universität Bern, CH (Präsident)
- Prof. em. Ueli Aebi, M. E. Mueller-Institut für Strukturbiologie, Biozentrum, Universität Basel, CH
- Prof. Dr. Anders Baun, NanoDTU, Technische Universität Dänemark, DK
- Prof. Dr. Heinrich Hofmann, Laboratorium für Pulvertechnik, Institut für Materialwissenschaften, EPFL, Lausanne, CH
- Prof. Dr. Patrick Hunziker, Klinik für Intensivmedizin, Universitätsspital Basel, CH
- Prof. Dr. Andrew Maynard, Risk Innovation Lab, School for the Future of Innovation in Society, Arizona State University, Tempe, USA.
- Prof. Dr. Wolfgang Parak, Fachbereich Physik, Philipps-Universität Marburg, D
- Prof. Dr. Vicki Stone, School of Life Sciences, Heriot-Watt University, Edinburgh, UK

Delegierter der Abteilung IV des Nationalen Forschungsrats:

- Prof. Frank Scheffold, Departement für Physik, Universität Freiburg

Programm Manager:

- Dr. Marjory Hunt, Schweizerischer Nationalfonds (SNF), Bern, CH

Leiter Wissenstransfer:

- Mark Bächer, Life Science Communication AG, Zürich, CH

Bundesvertreter:

- Dr. Christoph Studer, Bundesamt für Gesundheit (BAG), Bern, CH

www.nfp64.ch

Umschlagbild: Liposomen in hoher Konzentration im Inneren von Krebszellen.
Foto Seite 4: Lichtaktivierbare Nano-Medikamente (in rot), die sich in Krebszellen angereichert haben.

INHALT

VORWORT ... 5

WAS IST NANO? ... 6
Nanomaterialien: Das Wichtigste in Kürze ... 6

KAPITEL I ... 8

WIE HARMLOS SIND DIE WINZLINGE? ... 8
Tief in der Lunge ... 8
Damit das Salz besser rieselt ... 8
Tür und Tor geöffnet ... 10

KAPITEL II ... 11

WENN DAS RISIKO ZUR CHANCE WIRD ... 11
Den Einbrecher an der Tür abfangen ... 11
Nanotherapeuten ... 12

KAPITEL III ... 14

GROSSE VERSPRECHEN ... 14
Nanoknorpel für verschlissene Gelenke ... 14
Doping für Lithium-Ionen-Batterien ... 15
Nicht immer ist Nano besser ... 16

KAPITEL IV ... 17

ZU LAND UND ZU WASSER ... 17
Ein trojanisches Pferd ... 17
Gestreutes Licht ... 18
Des Bauern kleine Helfer ... 19

KAPITEL V ... 20

VON DER WIEGE BIS ZUR BAHRE ... 20
Gefährlich starrsinnig ... 21
Am Ende schlecht verdaulich ... 22

KAPITEL VI ... 23

DER TEUFEL STECKT IM DETAIL ... 23
Trau, schau, wem ... 23
Die Dosis macht das Gift ... 24

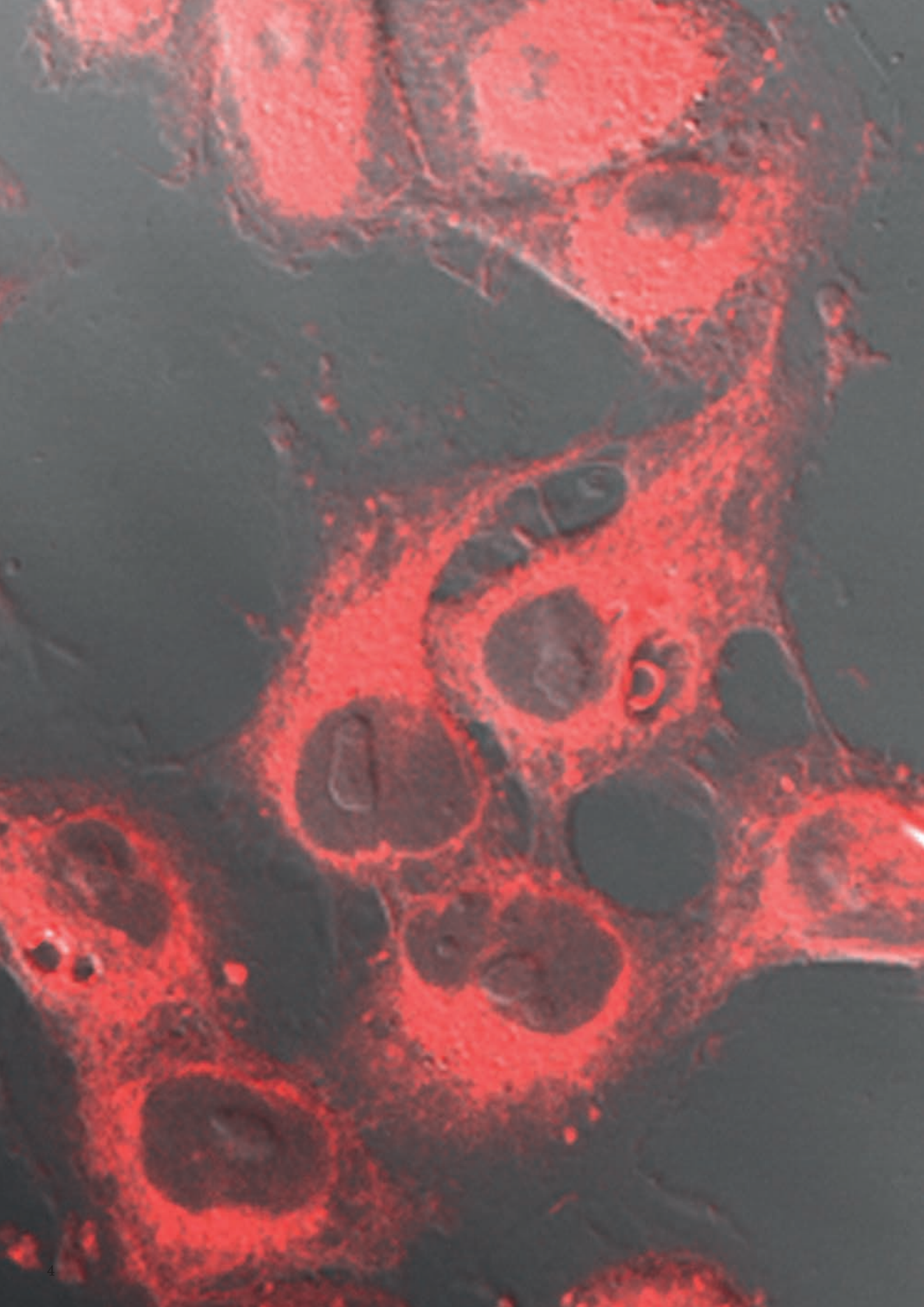
KAPITEL VII ... 25

EINE GUTE SACHE ... 25
Kooperation und Vernetzung ... 26

SCHLUSSWORT ... 28

ENDE GUT, FAST ALLES GUT ... 28

NFP 64: Die 23 Projekte ... 30



VORWORT

Fünf Jahre Forschung, 23 Forschungsgruppen mit insgesamt 111 Forscherinnen und Forschern, bisher rund 150 Publikationen, mehrere Preise und Auszeichnungen. Das nationale Forschungsprogramm «Chancen und Risiken von Nanomaterialien» (NFP 64), Anfang 2010 mit einem Rahmenkredit von 12 Millionen Franken gestartet, war ein beachtliches Unterfangen. Und es verfolgte ein ehrgeiziges Ziel: Verstehen, wie sich die ganz besonderen Eigenschaften synthetischer Nanomaterialien möglichst gewinnbringend und gleichzeitig möglichst risikofrei erschliessen lassen.

Synthetische Nanopartikel sind längst ein Teil unseres Alltags, auch wenn wir uns dessen oft gar nicht bewusst sind. Sie stecken in verschiedensten Konsumgütern, in Elektronik, Textilien und Kosmetika, in Lebensmitteln, Sportgeräten und Baumaterialien. Sie sorgen dafür, dass das Streugewürz nicht verklumpt, der Schokoladenguss appetitlich glänzt und die französische Salatsauce schneeweiss ist. Sie machen verschwitzte Socken geruchsfrei und Velorahmen leicht und doch superstark. In der Medizin schliesslich soll ihr gezielter Einsatz präzisere und nebenwirkungsärmere Behandlungen ermöglichen.

Im Kleinen liegen grosse Verheissungen. Dass sich viele Stoffe plötzlich ganz anders verhalten, wenn sie als winzige Partikel vorliegen, war bereits vor dem NFP 64 bekannt. Goldnanopartikel beispielsweise wechseln aufgrund einer physikalischen Veränderung ihre Farbe: Schon die mittelalterlichen Glasermeister wussten, dass das Einschmelzen winziger Goldteilchen ins Glas Kirchenfenster in prächtigem Rubinrot erglänzen liess. Es sind diese besonderen Materialeigenschaften, die synthetische Nanomaterialien für die Forschung und für die Entwicklung neuer Werkstoffe und Anwendungen so interessant machen. Doch bisher gab es wenig verlässliches Wissen darüber, in welchem Ausmass ihre einzigartige Natur die Winzlinge gleichzeitig auch zu einem Risiko für Mensch und Umwelt werden lässt.

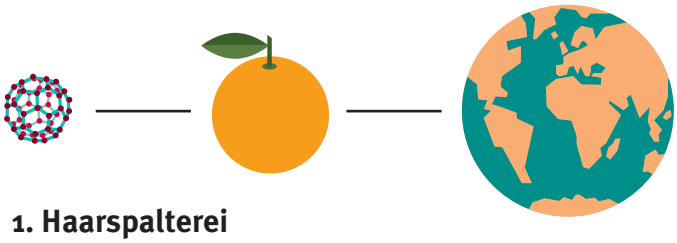
Die am NFP 64 beteiligten Forschungsgruppen haben genau hingeschaut. Sie haben untersucht, welche Chancen und welche Risiken mit synthetischen Nanomaterialien verbunden sind: in Nahrungsmitteln, bei nanobasiertem Bau- und Isolationsmaterial, in der Energietechnik und, ganz besonders, in der Medizin. Sie haben analysiert, in welchem Abschnitt ihres Lebenszyklus – bei der Herstellung, beim Gebrauch oder bei der Entsorgung – Nanoteilchen für Umwelt und Gesundheit gefährlich sein könnten. Sie haben dafür verschiedene neue Messmethoden und Messapparate entwickelt und getestet, mit neuen Anwendungen experimentiert und dabei Erstaunliches entdeckt. Zum Beispiel, dass oft schon geringste Veränderungen der Partikeloberfläche genügen, um die Eigenschaften der entsprechenden Nanopartikel grundlegend zu verändern.

Nach fünf Jahren intensiver interdisziplinärer Forschung ist die zunehmend vernetzte Schweizer Nanoforschungsgemeinde zum Fazit gelangt, dass die Chancen die Risiken synthetischer Nanomaterialien überwiegen. Oder besser: Dass die genaue Kenntnis synthetischer Nanomaterialien dabei helfen kann, sich der einzigartigen Eigenschaften dieser Stoffe zu bedienen, um vorhandenes Gefährdungspotenzial in weitere Chancen zu verwandeln. Gleichzeitig zeigt das NFP 64 – und das ist genau so wichtig – aber auch deutlich auf, wo weiterhin Wissenslücken bestehen und zusätzliche Forschungsanstrengungen unabdingbar sind. Und dass nachhaltige Innovation und Sicherheitsforschung Hand in Hand gehen müssen.

Denn die Nanotechnologie wird uns, als vielseitige Querschnitttechnologie, auch in Zukunft begleiten. Das vom NFP 64 erarbeitete Wissen wird wesentlich dazu beitragen, ihr Anwendungspotenzial für Technik, Wirtschaft, Medizin und Gesellschaft auszuschöpfen, ohne dass der Mensch und die Umwelt dabei zu Schaden kommen. Die folgenden Seiten geben einen Überblick über die wichtigsten Highlights, Einsichten und Empfehlungen an Industrie und Forschung im Hinblick auf den geeigneten Umgang mit Nanomaterialien von der Herstellung über den Gebrauch bis hin zu ihrer Entsorgung.

WAS IST NANO?

Nanomaterialien: Das Wichtigste in Kürze



1. Haarspalterei

Nano kommt vom griechischen Wort für Zwerg und das besagt eigentlich schon alles: Nanoteilchen sind sehr sehr klein. Wie klein die Winzlinge tatsächlich sind, übersteigt unsere Vorstellungskraft. Oder können Sie sich die Aussage «Tausend mal kleiner als die Breite eines Haares» bildlich vorstellen? Anschaulicher ist folgender Vergleich: Im Verhältnis zu einer Orange ist ein Nanoteilchen etwa so gross wie die Orange im Verhältnis zur Erdkugel.

Meter (m) = 1 m

Millimeter (mm) = 0,001 m (10^{-3})

Mikrometer (µm) = 0,000001 m (10^{-6})

Nanometer (nm) = 0,000000001 m (10^{-9})

Pikometer (pm) = 10^{-12} m
Grössenordnung atomarer Strukturen: Elektronen

Femtometer (fm) = 10^{-15} m
Dimension der Kernmaterie: Protonen

Attometer (am) = 10^{-18} m
Grössenordnung der Quarks

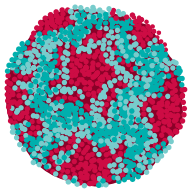
2. Erbsen zählen

Eine Erbse mag der anderen gleichen. Unter den Begriff Nanoteilchen hingegen fallen Partikel verschiedenster Form und Grösse, die zudem sehr unterschiedliche chemische, physikalische und geometrische Eigenschaften aufweisen können. Nanopartikel können würfel-, kugel-, zylinder, plättchen- oder faserförmig sein, wasserlöslich oder nicht.

Chemische Unterscheidung:

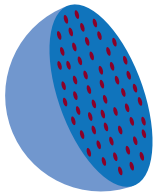
Organische Nanopartikel: z. B. Liposome, polymere Vesikel

Anorganische Nanopartikel: Fullerene; Kohlenstoff-Nanoröhrchen, Carbon black (Industrieruss); Metalle und Metalloxide, Halbleiter (z. B. Silizium)



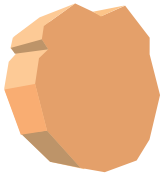
virusartige N.

Lipidnanopartikel

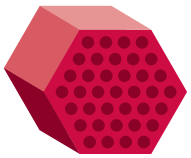


sphärische N.

metallische N.



Nanoplättchen



Silika-Nanopartikel

3. Draussen vor der Tür

Die Nanotoxikologie untersucht, welche Folgen es hat, wenn der Mensch oder Tiere und Pflanzen mit synthetischen Nanopartikeln in Kontakt kommen. Nanopartikel sind so klein, dass sie durch Zellen und Gewebe hindurch schlüpfen können. In den menschlichen Körper gelangen Nanoteilchen über vier Haupteintrittspforten:

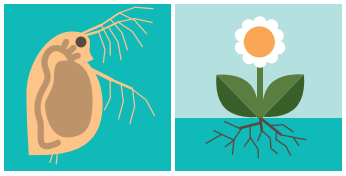
Über die Haut: Die (unverletzte) Haut, die von mehreren Schichten toter Hornzellen bedeckt ist, besitzt eine sehr gute Barrierefunktion, die es normalerweise selbst kleinsten Teilchen verunmöglicht, durch sie hindurch in lebende Hautzellen einzudringen und von dort ins Blut zu gelangen.

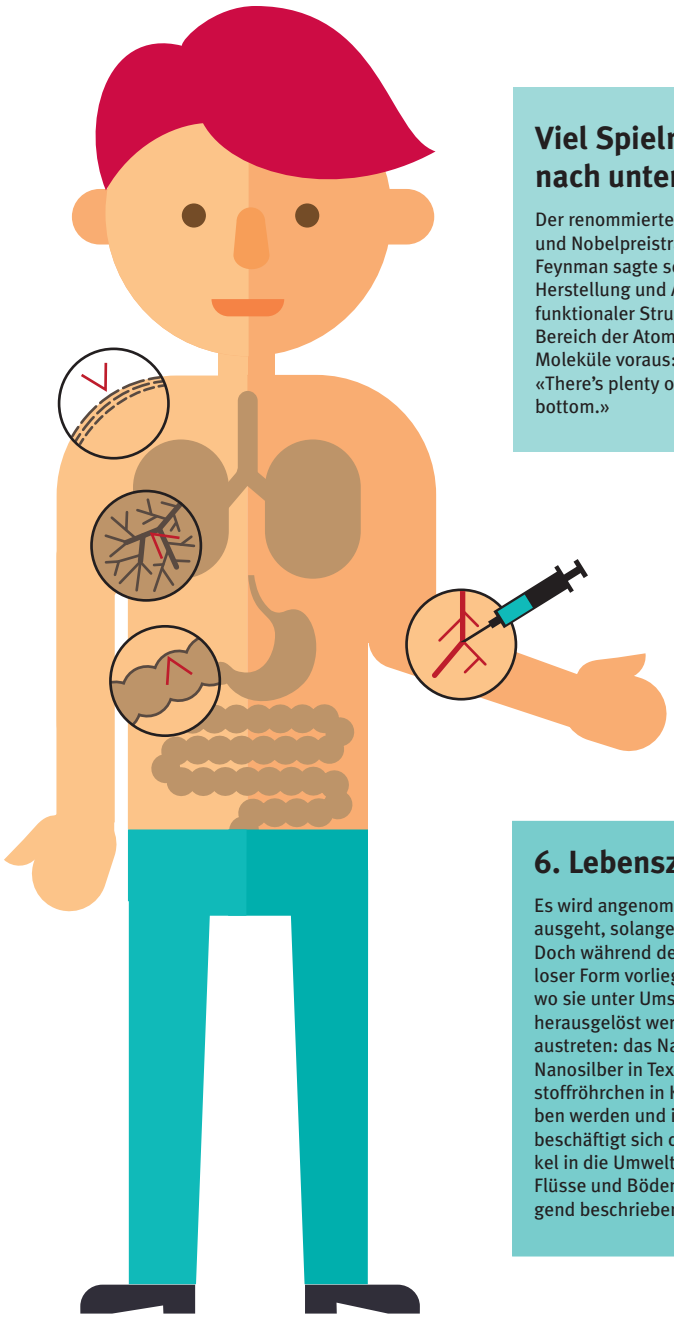
Über die Lunge: Die Lunge mit ihren fein verästelten (fraktalen) Luftwegstrukturen, an deren Ende millionenfach Lungenbläschen vorhanden sind, ist die Haupteintrittspforte. Nach Ablagerung in den Lungenbläschen können die Nanopartikel ins Blut gelangen und über dieses im menschlichen Organismus verteilt werden.

Über den Verdauungstrakt: Neben der Haut stellen der Verdauungstrakt und insbesondere die Darmschleimhaut eine weitere Gewebebarriere dar. Überwinden Nanopartikel diese Barriere, so können sie ins Blutgefässsystem geraten und von dort wiederum im ganzen Organismus verteilt werden.

Über den Blutkreislauf: Mittels Injektionen können Nanoteilchen in den Blutkreislauf gelangen. Das Blut ist somit eine «künstliche», aber ebenfalls wichtige Eingangspforte.

Umweltorganismen wie Tiere und Pflanzen können Nanopartikel über das Wasser, den Boden oder die Luft aufnehmen.



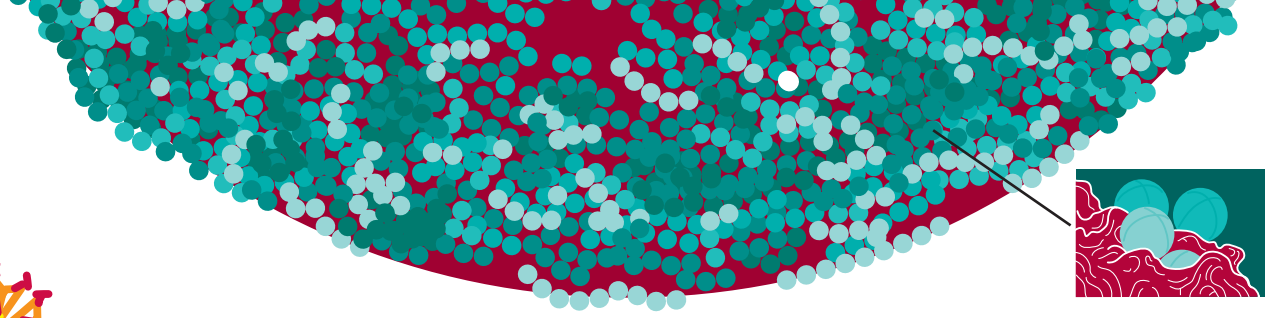


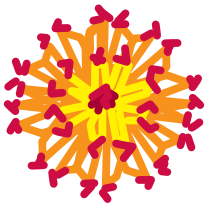
Viel Spielraum nach unten

Der renommierte Physiker und Nobelpreisträger Richard Feynman sagte schon 1959 die Herstellung und Anwendung funktionaler Strukturen im Bereich der Atome und der Moleküle voraus:
«There's plenty of room at the bottom.»

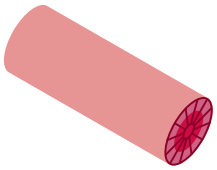
6. Lebenszyklus

Es wird angenommen, dass von Nanopartikeln keine Gefahr ausgeht, solange sie fest in ein Material eingebunden sind. Doch während dem Herstellungsprozess, wenn sie noch in loser Form vorliegen, beim Gebrauch oder bei der Entsorgung, wo sie unter Umständen aus dem Materialverbund wieder herausgelöst werden, können die Teilchen in die Umwelt austreten: das Nano-Titandioxid in Fassadenanstrichen oder Nanosilber in Textilien können ausgewaschen, Nanokohlenstoffröhrchen in Kunststoffen durch den Verschleiss abgerieben werden und in die Luft gelangen. Die Nano-Ökotoxikologie beschäftigt sich damit, wie und in welchen Mengen Nanopartikel in die Umwelt geraten und wie sie dort auf Flora und Fauna, Flüsse und Böden wirken. Diese Frage war auch in den nachfolgend beschriebenen Projekten des NFP 64 ganz zentral.

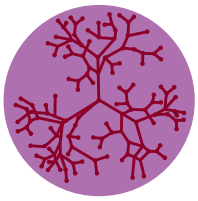




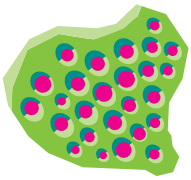
mizellare N.



Nanoröhrchen

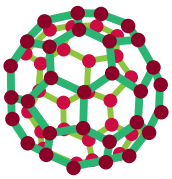


Dendrimere



poröse N.

Nanofasern



Kohlenstoff-basierte N.

4. So oberflächlich

Aus dem All gesehen, ist unsere Erde eine glatte Kugel. Aber wir wissen: Auf ihrer Oberfläche gibt es Berge, Ebenen, Wüsten mit Dünen und zerklüftete Täler. Genauso vielförmig kann sich auch die Oberfläche von Nanopartikeln präsentieren. Bei sehr kleinen Nanopartikeln zum Beispiel befinden sich bis zu 50 Prozent der Atome an der Oberfläche - hier können Proteine andocken. Die Auswirkung solcher Oberflächenphänomene ist oftmals wichtiger als die physikalischen Prozesse, die im Innern der Nanoteilchen vor sich gehen. So weiss man, dass sich Nanopartikel, sobald sie in Kontakt mit biologischen Systemen kommen, sogleich einen ganzen Kranz von Proteinen zulegen. Diese Proteinkorona beeinflusst die Wechselwirkung zwischen Nanopartikeln und ihrer Umgebung, beispielsweise mit lebendigen Zellen.

Die Oberflächenbeschaffenheit und die relativ zur Masse grosse Oberfläche von Nanopartikeln sind neben ihrer Grösse wichtige Gründe für ihr besonderes Verhalten in biologischen Systemen. Nanopartikel können beispielsweise viel leichter in lebende Zellen eindringen und in diesen pathologische Reaktionen auslösen.

Die Hoffnung ist, dass sich diese neuen nanospezifischen Eigenschaften für die Forschung und für innovative Anwendungen nutzen lassen: Indem die Oberfläche von synthetischen Nanopartikeln gezielt verändert wird, kann beispielsweise ihre Stabilität verbessert, ihre Wasserlöslichkeit beeinflusst oder ihre biologische Wirkung gesteuert werden. Genau dieser veränderten Wechselwirkung mit ihrer Umgebung wegen könnten Nanopartikel aber auch zu einem Risiko für unsere Gesundheit und die Umwelt werden.

5. Auf Mission

Synthetische Nanopartikel sind künstlich hergestellte nanoskalige Teilchen, die gezielt mit neuen Eigenschaften und Funktionalitäten ausgestattet sind. Meist werden sie für eine spezifische Anwendung in einen festen, flüssigen oder pulverförmig vorliegenden Verbundstoff integriert.

Die solcherart auf Mission geschickten Winzlingstruppen haben vielfältige Anwendungsfelder. Sie werden beispielsweise im Konsumgüterbereich (Lebensmittel, Textilien, Kosmetika, Sport- und Freizeitbereich) eingesetzt, im Werkstoffbereich (Baumaterialien, Autoindustrie), im Umweltbereich (Landwirtschaft, Energiespeicherung und -erzeugung, Wasseraufbereitung und Abwassersysteme) und in der Medizin.

EU-Definition: Die EU-Kommission hat 2011 eine erste Empfehlung für eine Rahmendefinition für Nanomaterialien vorgelegt: Als solche sind all jene Materialien zu bezeichnen, welche Partikel in ungebundenem Zustand, als Aggregate oder Agglomerate enthalten und bei denen mindestens 50 Prozent der Partikel in mindestens einer Dimension eine Grösse von zwischen 1 und 100 Nanometer aufweisen.

CHEMIE
- Wirkstoffsuche
- Synthese/Katalyse
- Sensoren
- Prozessüberwachung

MEDIZIN/ GESUNDHEIT
- Diagnostik
- Therapie
- gezielte Freisetzung von Wirkstoffen

KONSUM-PRODUKTE
- Kosmetik
- Sonnenschutz
- Bakterizide Textilien
- Verpackungen

ELEKTRONIK
- Elektronisches Papier
- Displays
- Speicher
- Sensoren
- Biochips

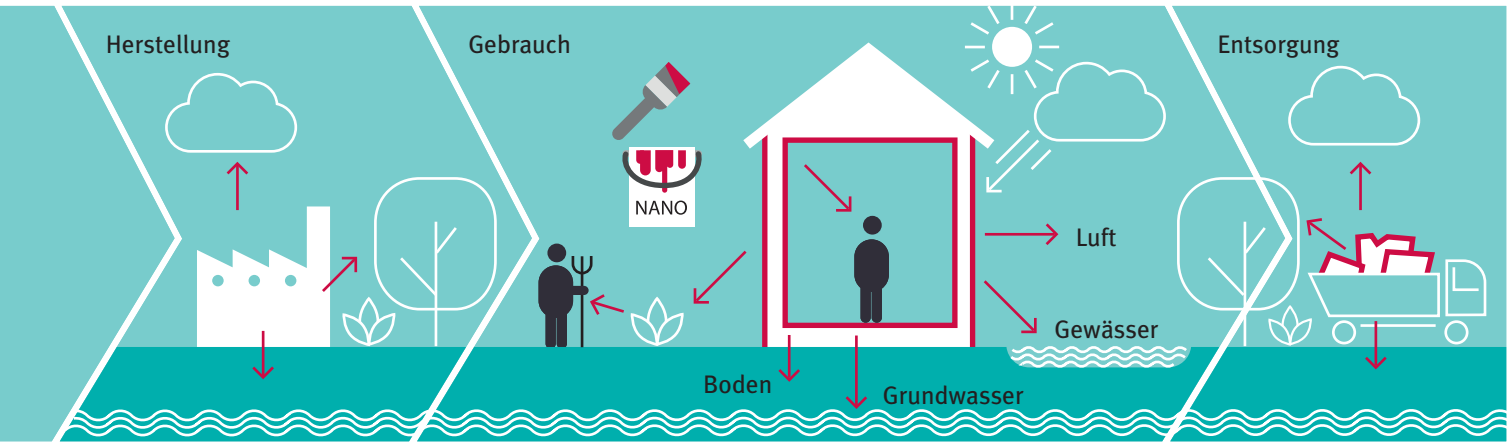
UMWELT
- Abwasserreinigung
- Photokatalyse
- Umweltüberwachung

ENERGIE
- Batterien
- Brennstoff- und Solarzellen

OPTIK
- Photonik
- optische Speicher
- Lichttechnik

BAUINDUSTRIE
- Baustoff-Verbesserung (mechanische Eigenschaften)
- saubere Oberflächen
- Isolation
- Korrosionsschutz

AUTOMOBIL
- Kratzfeste Decklacke
- Schäume, Polymere
- Korrosionsschutz
- Sensoren
- Katalyse (Verbrennung, Abgas)



WIE HARMLOS SIND DIE WINZLINGE?

Auch wenn die Chancen überwiegen: Hinweisen auf mögliche Risiken gilt es weiterhin sorgfältig nachzugehen – eine übereifrige Regulierung hingegen wäre kontraproduktiv.

Weil sie so klein sind, vor allem aber wegen ihrer chemischen und physikalischen Eigenschaften interagieren Nanoteilchen auf sehr vielfältige und komplexe Weise mit ihrer Umwelt. So legen sich die winzigen Partikel einen Kranz aus Proteinen zu, sobald sie in ein biologisches System, beispielsweise den menschlichen Körper, eindringen. Wie ein Tarnanzug verändert diese aus der Umgebung adsorbierte Proteinkorona die Identität und Wirkungsweise der Teilchen. Wie genau die Winzlinge durch biologische Barrieren gelangen, welchen Pfaden sie folgen, ob sie sich in Geweben ansammeln oder am Ende wieder ausgeschieden werden, haben verschiedene NFP-64-Projekte untersucht. Die Frage, die dabei im Hintergrund steht, ist stets dieselbe: Stellen synthetische Nanopartikel ein Gesundheitsrisiko dar?

Wenn Nanoteilchen eingeatmet werden, lagern sie sich hocheffizient auf der Lungenoberfläche ab. Was dann passiert, interessiert *Marianne Geiser Kamber* vom Institut für Anatomie der Universität Bern, und zwar ganz besonders, wenn es um die unbeabsichtigte Inhalation bei Konsumprodukten geht, die bereits im Handel erhältlich sind: um den Imprägnierspray für die Schuhe, der Nanopartikel enthält, beispielsweise. Denn gerade hier können auch besonders empfindliche Bevölkerungsgruppen betroffen sein: Kinder, schwangere Frauen, ältere Leute oder Menschen, die bereits an einer Erkrankung der Atemwege leiden, wie Asthmatiker und Raucher: «Das sind die Leute, die wir schützen und auf die allfällige Gesetze und Regulationen ausgerichtet sein müssen», sagt Geiser.

Tief in der Lunge

Unter Marianne Geisers Leitung hat eine interdisziplinäre Gruppe eine *In-vitro*-Messkammer entwickelt, in welcher die Wirkung der Ablagerung verschiedener Nanopartikel auf gesunde und kranke Zellen der Luftwegswand realitätsnah untersucht werden kann. Mit Hilfe des portablen und an jede Partikelquelle anschliessbaren Testsystems konnte das Team von Geiser zeigen, dass die Luftwegsoberfläche – mit ihren Flimmerhaaren und komplexen Zellschichten ein hochdifferenziertes Gewebe – bei gesunden Menschen souverän auf die winzigen Eindringlinge reagiert. Offen bleibt die Frage, wie sich eine fortwährende Exposition auf die Dauer auswirken könnte: «Wir haben ein enorm robustes Reinigungssystem in der Lunge. Aber wir können es überlasten», sagt Geiser.

Erst recht gilt das, wenn die Luft am Arbeitsplatz durch Nanopartikel belastet ist. *Michael Riediker* vom Institut für Arbeit und Gesundheit der Universität Lausanne hat in einer Inhalationskammer simuliert, was passiert, wenn Arbeitende die nanopartikelhaltigen Metalldämpfe einatmen, die z.B. beim Wolfram-Inertgasschweissen entstehen. Er fand im Blut, im Urin und im Ausatmungskondensat Hinweise auf oxydativen Stress – die Schweissdampfpartikel versetzen das Abwehrsystem der Zellen in der Lunge also in Aufruhr: «Keine gesunde Person fällt deswegen tot um, aber sicher sind diese Schweissdämpfe genau so schädlich, wie wenn jemand raucht oder in einer stark verschmutzten Stadt lebt», sagt Riediker. Konkrete Massnahmen beim Arbeitsschutz seien also sicher angebracht.

Damit das Salz besser rieselt

Auch über den Magen und den Darm gelangen Nanoteilchen in den menschlichen Körper. Und nicht immer tun sie dort, was von ihnen erwartet wird. *Hanspeter Nägeli* vom Institut für Veterinärpharmakologie und -toxikologie der Universität Zürich, wollte mit seinem Projekt untersuchen, wie sich verschiedene nanopartikelhaltige Lebensmittelzusatzstoffe auf das Immunsystem des Darmes auswirken. Als neutrale Referenzsubstanz verwendete er Silikapartikel. Sie gelten als sicher und werden

Michael Zimmermann
ETH Zürich

pulverförmigen Lebensmitteln routinemässig als Rieselhilfe (E551) beigemischt, sorgen also etwa dafür, dass die Fertigsuppe und die Streuwürze nicht klumpen. Anders als erwartet, versetzten aber nicht die Metalloxid-Partikel – wie das Titandioxyd, dank dem die französische Salatsauce oder die Zahnpasta schön weiss glänzen – die dendritischen Zellen der Darmschleimhaut in Alarmbereitschaft, sondern die Silikapartikel. Es sind diese in die Darmschleimhaut eingebetteten Immunzellen, die als erste Fremdmaterialien aufspüren und im Bedarfsfall eine Entzündungs- bzw. Immunreaktion gegen krankmachende Keime auslösen. Die dendritischen Zellen für die *In-vitro*-Versuche wurden aus Knochenmarkstammzellen von Mäusen differenziert, verlässliche Rückschlüsse auf den Menschen sind also noch nicht möglich. Trotzdem empfiehlt Nägeli, den Einsatz von Silikapartikeln als systematischem Lebensmittelzusatz zumindest vorläufig neu zu bewerten.

Teilweise Entwarnung gibt dafür *Michael Zimmermann* vom Institut für Lebensmittelwissenschaften, Ernährung und Gesundheit an der ETH Zürich. Mit Darmzelllinien und in Tierstudien hat er untersucht, ob der Konsum von Lebensmitteln, die mit nanostrukturierten Eisenverbindungen angereichert sind, schädlich sein könnte. Eisenmangel ist die meistverbreitete Ernährungskrankheit der Welt, fast ein Drittel der Weltbevölkerung leidet daran. Die Anreicherung von Lebensmitteln mit Eisen könnte da eine wirksame Strategie sein, gelingt mit den verfügbaren Eisenpräparaten aber nur sehr schwer. Dass die Verkleinerung der Eisenverbindungen in den Nanometerbereich eine neue Generation von eisenhaltigen Eisenzusätzen ermöglicht, die rasch absorbiert werden und geschmacklich neutral sind, hat bei der Lebensmittelindustrie deshalb grosses Interesse geweckt: «Alle warten nun darauf, ob es auch sicher ist», sagt Zimmermann. Seine Studien deuten – zumindest bei Tieren – darauf hin: kein oxydativer Stress in den Zellstudien, keine Eisenansammlungen oder Gewebeschäden bei den Versuchstieren. Statt dessen gibt es erste Hinweise darauf, dass die Nano-Eisenverbindungen durch keine Nebenpforten schlüpfen, sondern demselben Absorptionsweg folgen, wie herkömmliche mit der Nahrung verabreichte Eisenpräparate.

Tür und Tor geöffnet

Was aber, wenn Nanoteilchen körpereigene Abwehrmechanismen und Schranken gar nicht erst zu überwinden brauchen, weil der Mensch selber sie ihrer vielversprechenden Eigenschaften wegen tief in den Körper einbringt? *Martin Frenz* vom Institut für angewandte Physik an der Universität Bern hat einen besonders heiklen Fall untersucht. Für nahtlose Gefässverbindungen im Gehirn, zum Beispiel bei der Behandlung von Aneurysmen, werden in Tierexperimenten mit Nanopartikeln und Proteinen angereicherte «Pflaster» eingesetzt und laserbestrahlt: «Man muss sich das Ganze etwa so vorstellen, wie das Braten eines Spiegeleis», erklärt Frenz, «der Farbstoff in den Nanopartikeln absorbiert das Licht und dadurch wird ein thermischer Effekt ausgelöst, der die Proteine im «Pflaster» mit den Proteinen der Gefässwand verbindet.» Ohne Nanopartikel wäre dieser Klebstoff nicht stabil. Doch was passiert mit ihnen, wenn sich das biologisch abbaubare «Pflaster» auflöst? Mit einem interdisziplinären Team von Biologen, Chemikern, Medizinern und Physikern und mithilfe von modernsten optischen und elektronenmikroskopischen Methoden hat Frenz untersucht, wie sich zwei spezielle Typen von Nanopartikeln im Gehirngewebe verteilen und welche biologischen Reaktionen sie auslösen. Beide Typen wurden von den Abwehrzellen des Gehirns aufgenommen, bei beiden Typen reagierten diese Zellen vorübergehend mit oxydativem Stress: «Nach dem gegenwärtigen Stand unseres Wissens können wir aber sagen, dass die Wahrscheinlichkeit, dass es zu Zellschädigungen kommt, relativ gering ist», sagt Frenz. Für ihn ist deshalb klar: «Die Chance, dass diese nahtlose Gefässverbindung eines Tages auch in der Humanmedizin möglich wird, überwiegt das Risiko.»

WENN DAS RISIKO ZUR CHANCE WIRD

Das NFP 64 zeigt: Aus der Erforschung der Risiken ergeben sich immer wieder erfolgversprechende Anwendungen.

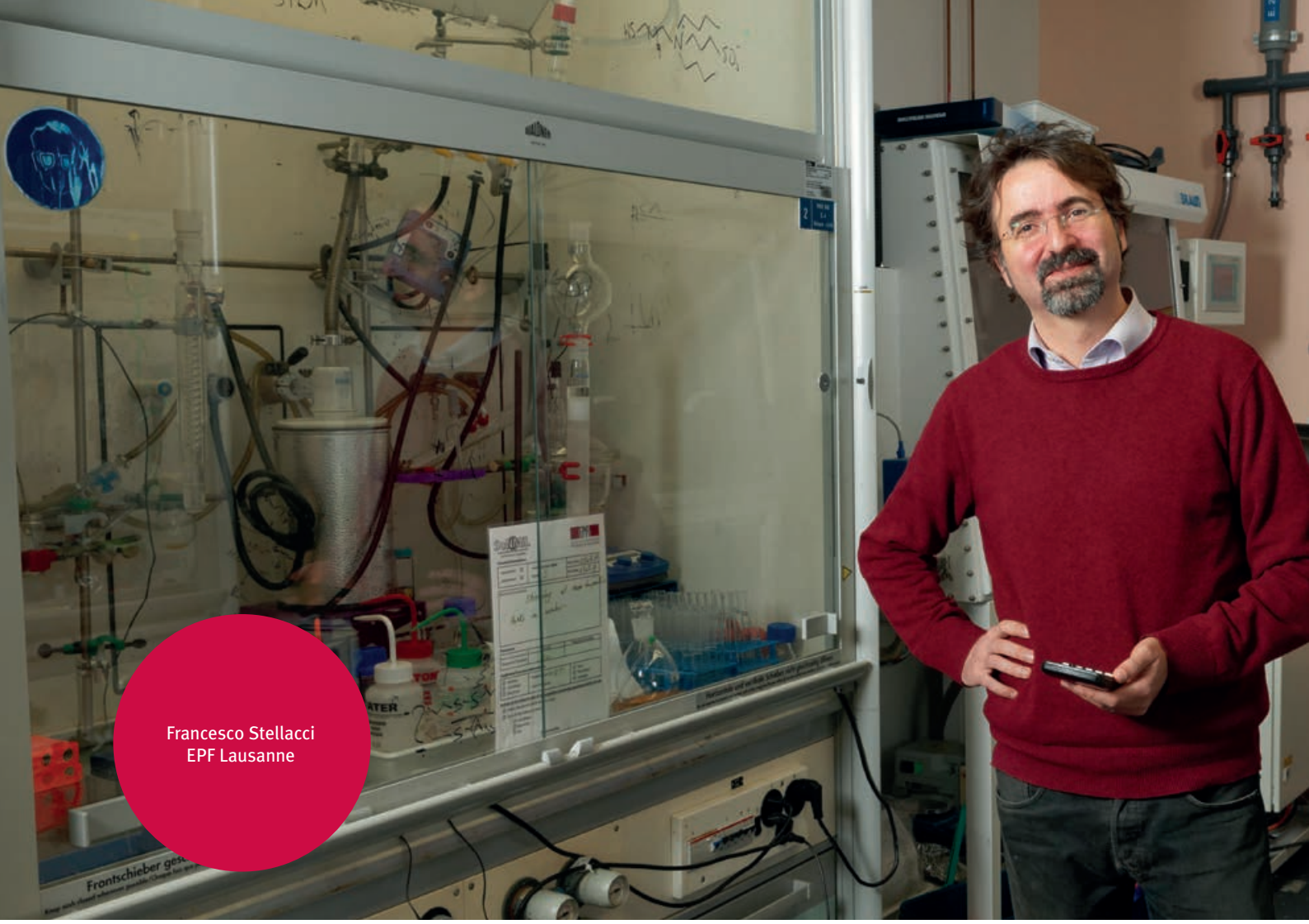
Dass Nanoteilchen überallhin gelangen und selbst Zellbarrieren überwinden können, macht sie zur potenziellen Gefahrenquelle. Dies lässt sich aber auch im positiven Sinne ausnützen. Der Empa-Forscher *Peter Wick* untersuchte in seinem NFP-64-Projekt, wie Nanopartikel über die Plazenta von der Mutter zum ungeborenen Kind gelangen. In Zusammenarbeit mit dem Universitätsspital Zürich und mithilfe von gespendeten menschlichen Plazentas hat sein Team im Labor den mütterlichen und den fötalen Kreislauf simuliert, auf der mütterlichen Seite Polystyrolpartikel verschiedener Grösse und mit verschiedenen Oberflächenladungen injiziert und dann beobachtet, welche davon wie und wie schnell die Plazentabarriere überwinden, wie sie ins plazentare Gewebe gelangen, sich dort verteilen und dessen Zellfunktionalität beeinflussen.

Wenig überraschend durchdringen kleinere Partikel die Plazentabarriere besser als grössere. Die Werte sind aber nicht für alle Nanoteilchen gleich, sie variieren je nach deren Grösse, chemischer Beschaffenheit und Oberflächenladung: «Wie diese drei Faktoren zusammenhängen und welche Transportmechanismen hier genau im Spiel sind, lässt sich noch nicht sagen», erklärt Wick. Doch neben vielen offenen Fragen, zeichnen sich auch vielversprechende Möglichkeiten für nanomedizinische Anwendungen ab. So könnte man Medikamente, deren Wirkstoff für die Mutter bestimmt sind und die dem Kind schaden könnten, an Nanopartikel anbinden, von denen man weiss, dass sie die Plazenta nicht durchdringen. Oder gesundheitliche Probleme würden bereits vor der Geburt direkt in der Plazenta therapiert und damit das Risiko von Frühgeburten vermindert. Das ist allerdings Zukunftsmusik und bedarf noch etlicher Jahre Forschung.

Den Einbrecher an der Tür abfangen

Ein Fazit des NFP 64 ist für Peter Wick die Einsicht, dass es der falsche Ansatz ist, nur nach der Schädlichkeit synthetischer Nanopartikel zu fragen: «Die Frage muss vielmehr lauten: Können wir sie so herstellen, dass der Nutzen die Risiken überwiegt?» Genau das hat *Francesco Stellacci* vom Institut für Materialwissenschaften der EPFL in Lausanne getan. Ziel seines Projektes war es, die Natur zu kopieren und Nanoteilchen so zu verändern, dass sie Medikamente zielgenau und ohne die Zellmembran zu verletzen ins Innere bestimmter Zellen transportieren. Genau so machen es Viren, die genetisches Material in eine Zelle schleusen und dort dann die Kontrolle übernehmen. Für sein Forschungsprojekt hat die Forschergruppe um Stellacci Gold-Nanopartikel mit einer Hülle aus wasserabweisenden und wasserbindenden organischen Molekülen umgeben. Sie hat dabei zeigen können, dass schon minimste Veränderungen in der molekularen Anordnung auf der Oberfläche die Toxizität der Nanopartikel neutralisieren. Eine noch grössere Überraschung hielt die Untersuchung der Wechselwirkung zwischen Nanoteilchen und Viren bereit: Dabei zeigte sich nämlich, dass bestimmte Partikel dazu eingesetzt werden können, virale Infektionen zu unterdrücken. Wie das geht, erklärt Stellacci so: «Der Virus ist wie ein Einbrecher, die Zelle, in die er eindringen will, das Haus. Die heute verfügbaren Virenmittel fangen den Dieb, wenn er bereits in die Wohnung eingestiegen ist und alles durcheinander gebracht hat. Die Nanoteilchen hingegen überrumpeln ihn noch vor der Haustür.» Die Aussicht, Viruskrankheiten – dazu gehören so tödliche Seuchen wie Zika, Ebola und Denguefieber – mithilfe von Nanoteilchen eines Tages genau so wirksam bekämpfen zu können wie bakterielle Infekte mit Antibiotika, begeistert Stellacci: «Aber der Weg bis zur Zulassung eines Medikaments ist lang.»

Auch *Barbara Rothen-Rutishauser*, die am Adolphe Merkle Institut der Universität Freiburg forscht, bedient sich einer potenziell



gefährlichen Eigenschaft von Nanopartikeln. Allergisches Asthma beruht auf einer Überreaktion des Immunsystems, die genau dort vor sich geht, wo diese kleinen Teilchen hingelangen, wenn sie eingeatmet werden: in den kleinen Luftwegen und Alveolen der Lunge. Würde man Nanopartikel mit einer Portion Medikament befrachten, bevor man sie auf die Reise in die Lunge schickt, dann könnte man das Asthma genau am Ort des Geschehens bekämpfen: effizient und ohne Nebenwirkungen.

Das ist das Endziel. Auf dem Weg dahin gibt es viel zu tun. Barbara Rothen-Rutishauser und ihr Team haben eine ganze Reihe von Materialoptimierungen, Zellexperimenten, 3D-Gewebemodellen und Tierversuchen mit einem als Nanoträger geeigneten Material gemacht. Ihre Wahl fiel auf nichttoxische Goldpartikel mit unterschiedlichen Oberflächenladungen. Wie verhalten sich die Immunzellen in der Lunge, wenn sie mit diesen Fremdkörpern in Kontakt kommen? Können sie die Partikel aufnehmen und verarbeiten, und welche Rolle spielen dabei deren Grösse und die Oberfläche? Es hat sich bei diesen mehrfach ausgezeichneten Arbeiten gezeigt, dass bestimmte Partikel in den Lymphknoten der Maus tatsächlich eine Immunreaktion auslösen können. Was mit den Teilchen passiert, wenn sie ihren Auftrag erfüllt haben, ob sie in der Zelle verweilen oder ausgeschieden werden, bleibt offen. Und der Weg von der Maus zum Mensch ist noch lang. So viel kann Barbara Rothen-Rutishauser aber schon jetzt sagen: «Vor Nanomaterialien braucht man keine Angst zu haben, aber man muss verantwortungsvoll damit umgehen. Und eine Inhalation würde ich, wenn sie nicht für eine medizinische Anwendung gewollt ist, eher vermeiden.»

Nanotherapeuten

Synthetische Nanopartikel als Therapeuten einsetzen will auch *Caroline Maake* vom Anatomischen Institut der Universität Zürich. Heute sind Patienten, die an chronisch-entzündlichen Darmkrankheiten wie Morbus Crohn oder Colitis Ulcerosa leiden, auf Medikamente mit schwerwiegenden Nebenwirkungen angewiesen. Würde es gelingen, diese Arzneimittel in biologisch abbaubare Nanokapseln zu verpacken und nur genau dorthin zu leiten, wo sie ihre Wirkung entfalten sollen, wäre das für

die Darmkranken ein riesiger Gewinn. Maakes Arbeiten sind Teil des grossen europäischen ERA NET EuroNanoMed-Forschungsprojektes, das noch am Laufen ist. Sie hat mit ihrem Team mikroskopische Analysen von Mausgewebeproben beigesteuert und untersucht, welche Nanoträger in welcher Grösse und Konzentration sich am besten als Kuriere eignen ohne unterwegs Schaden anzurichten und über welche Pfade die meisten von ihnen ans Ziel gelangen. Eine eindrückliche Einsicht war für Caroline Maake dabei, dass kleinste Unterschiede in der Grösse der Teilchen riesige biologische Auswirkungen haben können. Noch bleiben, nicht zuletzt für die Finanzierung der aufwendigen Zulassungsverfahren von Medikamenten, viele Hürden zu nehmen, bevor dereinst wirklich ein nebenwirkungsarmes Nanomedikament für die unheilbaren Darmentzündungskrankheiten zur Verfügung steht, an der in westlichen Ländern immer mehr Menschen leiden. Maake ist überzeugt: «Hier können diese Partikel wirklich etwas bringen.»

Beatrice Beck Schimmer vom Institut für Anästhesiologie des Universitätsspitals Zürich wird ihr kaum widersprechen. Sie setzt in ihrem Projekt Nanomagnete ein, um damit potenziell schädliche Stoffe wie Metalle oder durch Zellen oder Pathogene produzierte Proteine aus dem Blut zu filtern. Auf hochmagnetische kohlenstoffbeschichtete Eisenpartikel bindet sie dafür eine ganze Putzmannschaft von Antikörpern, die die unerwünschten Substanzen einfangen sollen. Am Ende holt ein Magnet die Teilchen samt ihrer Beute wieder aus dem Blut. Der ganze Reinigungsprozess geschieht ausserhalb des Körpers.

Auch hier ist eine klinische Anwendung am Menschen das Langzeitziel. Für Beck Schimmer und ihr Team ging es zuerst einmal darum, anhand von Zellmodellen und *In-vivo*-Studien herauszufinden, welche Partikel ohne negative Auswirkungen im Blut eingesetzt werden können, also ohne dass es beispielsweise zu Blutgerinnseln oder zu Entzündungen im Blut kommt. Sehr genau sahen sich die Forscher auch an, was passiert, wenn Nanomagnete entwischen, mit dem gereinigten Blut zurück in den Körper gelangen und sich in Speicherorganen wie der Lunge oder der Leber festsetzen. Dabei kam es nach einem Jahr Beobachtungszeit in Mäusen weder zu Entzündungsreaktionen noch zur Tumorbildung. Die Forscher schliessen daraus, dass das neue Blutreinigungsverfahren nicht nur äusserst effizient ist, sondern die Risiken abzuschätzen sind: «Es ist uns mit diesem Projekt gelungen, die Grundlagen zur Entwicklung einer viel versprechenden neuen Technologie vom Labor in die unmittelbare Nähe des Patienten zu bringen», freut sich Beck Schimmer und sieht bereits weitere Einsatzmöglichkeiten für Nanomagnete: Sie könnten Zellen aus dem Blut herausfiltern oder mit Medikamenten beladen gezielt zu einem Organ oder Gewebeabschnitt geführt werden.

GROSSE VERSPRECHEN

Im Bereich der neuen Materialien werden grosse Hoffnungen in synthetische Nanopartikel gesetzt. Ihr Einsatz soll die Eigenschaften und das Potenzial von Werkstoffen und medizinischen Anwendungen verbessern.

Zellulose ist das wichtigste Baumaterial der Pflanzenwelt. «Jedes pflanzliche Gewächs weist auf der Nanoskala Fasern aus Zellulose auf», erklärt der Materialwissenschaftler *Christoph Weder* vom Adolphe Merkle Institut der Universität Freiburg. Diese Fasern lassen sich im Forschungslabor relativ leicht isolieren. Sie sind enorm stark, zugkräftig und steif und ermöglichen, als Füllstoffe beigegeben, die Herstellung von stabileren, stärkeren und doch leichtgewichtigen Kunststoffen. Diese hervorragenden mechanischen Eigenschaften machen sie für die Kunststoffindustrie sehr wertvoll – kommt dazu, dass sie aus pflanzlichen Abfällen gewonnen und entsprechend billig hergestellt werden können.

Als Biomaterial hat man Nanozellulose bisher als gesundheitlich unbedenklich eingestuft – im Gegensatz etwa zu Kohlenstoff-Nanoröhrchen, die sich je nach Beschaffenheit und Länge wie Asbestfasern verhalten können. Im Rahmen seines NFP-64-Projektes hat Weder untersucht, ob es tatsächlich kein Risiko darstellt, wenn Nanozellulose während Herstellung, Verarbeitung, Gebrauch oder Entsorgung unabsichtlich in die Lunge gerät – mithilfe des 3D-Zellenmodells der Lunge seiner Institutskollegin Barbara Rothen. Das Resultat ist eine vorsichtige Entwarnung: Akute Reaktionen sind nicht aufgetreten – für die anlaufende Kommerzialisierung neuer Nanomaterialien aus Zellulose eine gute Nachricht.

Nanoknorpel für verschlissene Gelenke

In Zusammenarbeit mit mehreren Forschungsgruppen hat Christoph Weder in seinem Projekt verschiedene solcher Nanoverbundwerkstoffe entwickelt und hergestellt, so zum Beispiel poröse Materialien als ökologische Alternative zu konventionellen Isolierschäumen oder besonders zähe und zugfeste Komposite. Eher unplanmässig stiess eine Doktorandin bei diesen Arbeiten auf die Möglichkeit, im Labor auf Nanozellulose-Schablonen künstlichen Knorpel zu züchten. Da Knorpelschäden, die früher oder später zu Arthrose und fortschreitendem Gelenkverschleiss führen, nicht natürlich ausheilen können, ist die Möglichkeit eines solchen Ersatzgewebes von höchstem Interesse. Die betreffende Doktorarbeit wurde von der Schweizerischen Chemischen Gesellschaft ausgezeichnet und Christoph Weder ist dem SNF dankbar dafür, die Abweichung vom Programm akzeptiert zu haben: «Gute Forschung braucht Vertrauen, nicht Planwirtschaft», sagt er.

Nicht Knorpel, sondern Knochenersatzmaterialien sind Gegenstand des Forschungsprojekts des Forscherteams von *Reto Luginbühl* von der Robert Mathys Stiftung (RMS) in Bettlach. Ihr Ziel ist es, die heute verfügbaren keramischen Knochenzemente mit Nanofasern zu verstärken. Geht nach Unfällen, Tumorerkrankungen oder Operationen Knochensubstanz verloren, so werden die entstandenen Hohlräume heute durch Knochentransplantate oder künstliches Knochenersatzmaterial aufgefüllt. Diese sind allerdings so brüchig, dass sie keine schweren Lasten tragen können. Das macht den Einsatz von Platten und Schrauben notwendig – meist folgt dann eine zweite Operation, um diese Fremdkörper nach dem Heilungsprozess wieder zu entfernen. Biologisch abbaubare Nanokompositmaterialien, die genauso stabil und tragfähig sind wie gesunde Knochen, würden auch hier ganz neue Möglichkeiten eröffnen. Sie könnten nicht nur als Füllmaterial dienen, sondern auch zur Herstellung von Platten und Schrauben, die sich nach dem Heilprozess von selber auflösen.

Um den nanofiberverstärkten Zement herzustellen, musste das Forschungsteam ein hochkompliziertes und langwieriges Ver-

fahren entwickeln, in dem aus absorbierbarer Poly-Milchsäure gesponnene Fasern mit Nanopartikeln und Zementpulver vermischt wurden. Erste Tierversuche zeigten keine negativen biologischen Auswirkungen. Und der neue Knochenzement ist dank seinem Innenleben aus homogen verteilten feinsten Fasern etwa viermal so bruchfest wie das nicht verstärkte Material. Für Reto Luginbühl liegt noch viel mehr drin: «Wir sind noch nicht dort, wo wir sein möchten. Aber wir sind auf dem richtigen Weg.»

Doping für Lithium-Ionen-Batterien

Im Bereich der Energiespeicherung könnten Nanomaterialien viele grundlegende Probleme der konventionellen Batterien lösen. So verhindert die Grösse der Pulverteilchen in heutigen Lithium-Ionen-Batterien, dass alle darin eingelagerten Lithium-Ionen im Laufe eines Lade-Entlade-Zyklus freigegeben werden: «Sind diese Körnchen nicht im Mikrometerbereich, sondern viel, viel kleiner, dann kann selbst ein Lithium-Ion, das in ihrer Mitte sitzt, nach draussen und wieder zurückwandern. Das Laden und Entladen der

Katharina Fromm
Universität Freiburg

Batterie passiert also effizienter. Und es lassen sich bedeutend mehr aktive Lithium-Ionen in eine Batterie packen», erklärt *Katharina Fromm* vom Departement für Chemie an der Universität Freiburg. Ihrem Forschungsteam ist es gelungen, die Eigenschaften von heute auf dem Markt verfügbaren Elektrodenmaterialien mithilfe von Nanopartikeln massiv zu verbessern. Zudem haben die Freiburger mit Knopfzellen aus einem neuen Material die maximal mögliche Ladungsdichte erreicht. Von der Knopf- über die Auto- bis zur Riesenbatterie als Energiespeicher, die im Keller eines mit Sonnenenergie versorgten Einfamilienhauses den Öltank ersetzt – das alles wäre nun, mit Unterstützung von Ingenieurschulen und Industriepartnern, möglich und machbar. Und es würde sich langfristig für Wirtschaft und Umwelt wohl auch lohnen, ist Katharina Fromm überzeugt.

Lithium-Ionen-Batterien sind einer der Hoffnungsträger für Energieversorgung, Netzwerkspeicherung und den Marktdurchbruch der Elektromobilität. Doch dafür müssen sie leistungsfähiger und sicherer werden. Das Projekt von *Vanessa Wood* vom Institut für Integrierte Systeme an der ETH Zürich leistet hier einen wesentlichen Beitrag. Sie hat eine neue Methode entwickelt, um mittels Synchrotron-Röntgenabsorptionsspektroskopie auf atomarer Ebene zu untersuchen, wie Lithium-Ionen während dem Laden und Entladen von der negativen zur positiven Elektrode wandern. In vielen der heute kommerziell verfügbaren Batterien geht dieser Vorgang relativ langsam vor sich. Dass er verkürzt werden kann, wenn das Aktivmaterial in Nanoform vorliegt, ist bekannt. Allerdings sind mit der Verkleinerung der Partikel auch gewisse Sicherheitsrisiken verbunden, die Batterien altern rascher und weisen eine kleinere Energiedichte auf. Indem sie Nanopartikel mithilfe eines Sprühtrocknungsverfahrens zu porösen Mikrokügelchen zusammenfügte, ist es Wood in ihren Experimenten und Simulationen gelungen, den Vorteil des kürzeren Diffusionswegs beizubehalten, die unerwünschten Nebenerscheinungen auszuschalten und dadurch die Batterieeigenschaften zu verbessern.

Nicht immer ist Nano besser

In vielen Fällen liegt in der Verkleinerung auf Nanogrösse ein bestechendes Potenzial für innovative Anwendungen. Aber nicht immer halten die Zwerge ihre Versprechen. In den USA ist seit 2006 eine neue Generation von Holzschutzmitteln, in denen Kupferkarbonat-Partikel die früher verwendeten Schwermetalle ersetzt, der Verkaufshit auf dem Markt: Mehrere Tausend Tonnen werden jährlich davon verkauft, um Zäune und Holzpfähle vor Moderpilzen zu schützen. Weil die Kupferkarbonat-Teilchen tief ins Holz eindringen, soll der neue Imprägnierschutz länger wirksam sein, gleichzeitig aber keine Gefahr für Mensch und Umwelt darstellen. Ein von den Empa-Forschern *Peter Wick* und *Francis Schwarze* geleitetes Projekt zeigt nun allerdings auf, dass das Wundermittel nicht allen Verheissungen gerecht wird und zudem für die in Europa heimischen Holzarten wie Rotfichten und Weisstannen völlig ungeeignet ist. In diese harten Hölzer dringt die Lösung nämlich kaum ein: Sie bleibt an der Holzoberfläche und kann durch mechanischen Abrieb als kupferbelasteter Holzstaub in die Umwelt gelangen. Dazu kommt die Möglichkeit, dass kupferresistente Pilze die Teilchen aufnehmen, umwandeln und das Kupfer mit den Pilzsporen an die Umgebung abgeben. Es ist nicht auszuschliessen, dass dieses via Holzstaub oder Sporen auch in die Lunge gerät, was mit möglichen Auswirkungen auf die Gesundheit verbunden sein kann.

ZU LAND UND ZU WASSER

Um Nanopartikel umweltverträglich einsetzen zu können, braucht es Wissen darüber, wie sich freigesetzte Nanopartikel im Boden und in Gewässersystemen verhalten.

Matratzenbezüge, Socken, Verbandmaterial: Silbernanopartikel werden ihrer keimtötenden Wirkung wegen in vielen Produkten eingesetzt. Sie gehen Schweissgeruch produzierenden Bakterien ebenso an den Kragen wie Krankenhauskeimen. Der weltweite Verbrauch von Nanosilber wird auf ein paar Hundert Tonnen pro Jahr geschätzt. Was aber, wenn die metallischen Teilchen aus Textilien ausgewaschen werden und ins Abwasser gelangen? Töten sie auch dort Mikroben ab und bringen damit das gesamte Gewässerökosystem aus dem Gleichgewicht? *Ralf Kaegi* von der Eidgenössischen Anstalt für Wasserversorgung, Abwasserreinigung und Gewässerschutz (Eawag) in Dübendorf konnte aufzeigen, dass die grosse Reaktivität der kleinen Teilchen in diesem Fall der Umwelt zugutekommt. Anhand von Abwasserproben und Laborexperimenten stellte sich nämlich heraus, dass sich Silbernanoteilchen in der Kanalisation sogleich mit andern Partikeln verbinden und in deutlich weniger toxisches Silbersulfid umgewandelt werden. «Dazu kommt, dass Kläranlagen sie, wie generell alle Nanopartikel, sehr effizient herausfiltern können, so dass weniger als 5 Prozent ins Oberflächengewässer gelangen», erklärt Kaegi. Der partikelbelastete Klärschlamm, der in der Anlage zurückbleibt, wird in der Schweiz verbrannt und stellt somit kein neues Expositionsrisiko für die Umwelt dar. Theoretisch könnten sich während dem Verbrennungsprozess zwar erneut metallische Silberpartikel bilden und mit der Asche in die Umwelt gelangen. Ob dies der Fall ist, wird Ralf Kaegi in einem weiteren Nationalfondsprojekt untersuchen. Im Wasserkreislauf hingegen, so schliesst er aus seinen Resultaten, ist ein nanospezifisches Silber-Monitoring nicht notwendig: «Das heisst für mich, dass wir uns jetzt auf die gewinnbringenden Anwendungen konzentrieren können», sagt er und meint damit beispielsweise die Chance, die der Einsatz von mit Silbernanoteilchen imprägnierter Aktivkohle in Wasserfiltern für Länder darstellen könnte, in denen die Versorgung mit sauberem Trinkwasser unzureichend ist.

Ein trojanisches Pferd

Mit Silbernanopartikeln haben sich an der Abteilung Umwelttoxikologie der Eawag zwei weitere NFP-64-Projekte auseinandergesetzt. *Renata Behra* untersuchte, wie aquatische Mikroorganismen – Bakterien, Algen, Pilze und winzige Schnecken – mit Nanosilber umgehen. Sie fand Hinweise darauf, dass die Teilchen die Biodiversität dieser Mikroorganismen, die für ein gesundes Ökosystem wesentlich sind, beeinträchtigen können. Die getestete Nanosilberkonzentration war allerdings höher als sie in der Umwelt vorhergesagt wird. Und zu Silbersulfid umgewandelte Nanopartikel – wie Ralf Kaegi zeigen konnte, das Los der meisten Silbernanoteilchen, die über Kläranlagen ins Wasser gelangen – zeigten deutlich weniger toxische Auswirkungen.

Kristin Schirmer interessierte sich dafür, wie und über welche Wege Nanoteilchen mit pflanzlichen und tierischen Zellen im Wasser interagieren. Was sie in ihren *In-vitro*-Experimenten herausgefunden hat, war bisher nicht bekannt: Während Algen eine Schutzhülle besitzen, die die Partikel gar nicht erst bis zur inneren Zellhülle vorstossen lässt, nimmt die viel durchlässigere Zellhülle der Fischzellen, die Plasmamembran, sie aktiv auf – über denselben Mechanismus, mit dem beispielsweise auch menschliche Zellen grundsätzlich Partikel aufnehmen. «Es ist wie ein trojanisches Pferd», kommentiert Kristin Schirmer, «denn dieser Prozess trägt dazu bei, die Silbernanopartikel aufzulösen und dabei in den Zellen die sehr toxischen Silberionen freizusetzen.» Zudem können aufgenommene Silbernanopartikel gewisse Zellfunktionen stören, weil sie an Proteine in den Zellen binden.

Thomas Bucheli
Agroscope Zürich

Gestreutes Licht

Ob und welchen Schaden synthetische Nanoteilchen allenfalls anrichten können, sobald sie einmal in die Umwelt gelangt sind, ist bisher nur lückenhaft erforscht. Die elegante optische *In-vivo*-Messmethode, die *Olivier Martin* vom Labor für Nanophotonik und Metrologie an der EPFL in Lausanne entwickelt und auch bereits patentiert hat, bringt die zuverlässige Bestimmung der Umweltrisiken durch Nanopartikel einen grossen Schritt weiter. Mit seinem Stresstest kann in Echtzeit das Ausmass an oxidativem Stress ermittelt werden, mit dem lebende einzellige Wasserorganismen auf den Kontakt mit giftigen Stoffen, wie eben beispielsweise Nanopartikel, reagieren – und feststellen, ob sie sich, sobald die Exposition vorbei ist, auch wieder erholen. Da die Stressantwort ausserhalb der Zelle gemessen wird, beeinflusst die Messmethode die Reaktion der Zellen selber nicht: Sie ist nicht-invasiv und hat das Potenzial, auch in verschiedensten natürlichen Umgebungen, beispielsweise in Flüssen und Seen, mögliche negative Effekte von synthetischen Nanopartikeln auf Mikroorganismen nachzuweisen.

Der Clou an Martins tragbarem, und damit vielseitig einsetzbaren Biosensor ist, dass dieser seine Messempfindlichkeit den optischen Eigenschaften von Nanoteilchen verdankt. Unter oxidativem Stress schütten Zellen Wasserstoffperoxid aus – je mehr sie gestresst sind, desto mehr Peroxid wird ausgeschüttet. Doch was sich hier in winzigen Dimensionen abspielt, ist kaum messbar. Deshalb haben sich die Wissenschaftler rund um Martin eines Tricks bedient: Durch Zugabe von sub-mikrometergrossen Polystyrenkügelchen verlängern sie die Weglänge, die das Licht in der untersuchten Probe zurücklegt. Dank dieser Streuung, die wie ein optischer Verstärker wirkt, werden selbst feinste Unterschiede in der Lichtabsorption messbar. Experimente mit dem Biosensor haben gezeigt, dass bei einzelligen Algen selbst kleinste Mengen vom Giftstoffen – einschliesslich Nanopartikel – eine messbare Ausschüttung von Wasserstoffperoxid erzeugen.

Die Ergebnisse belegen für Olivier Martin vor allem eines: «Wir müssen, was synthetische Nanomaterialien betrifft, weiterhin das Vorsorgeprinzip anwenden.» Denn die Stressantwort

der Zellen fällt ungemein komplex aus: «Wir sehen beispielsweise, dass die Toxizität der Nanoteilchen von der Wechselwirkung mit ihrer Umgebung abhängt. Wir sehen weiter, dass es eine Art Erinnerungseffekt gibt, dass also Zellen, die schon einmal mit Nanopartikeln in Berührung gekommen sind, bei der zweiten Exposition anders reagieren.» Für Biologen und Toxikologen bleibt also noch viel Arbeit, um die gemessenen Stressantworten richtig zu interpretieren: «Wichtig ist, dass wir nicht den Kopf in den Sand stecken, sondern weiter daran arbeiten, diese sehr komplexen Vorgänge besser zu verstehen.»

Des Bauern kleine Helfer

So viel zum Wasser. Und was ist auf dem Land? In der Landwirtschaft werden grosse Hoffnungen in synthetische Nanoteilchen gesetzt. Ihre Zugabe soll Dünger effizienter, Pflanzenschutzmittel stabiler und umweltschonender machen – die aktiven Wirkstoffe liessen sich dann punktgenauer und präziser dorthin bringen, wo sie wirken sollen. Das würde auch bedeuten, dass die angewandte Dosis kleiner sein könnte, weil weniger vom eingesetzten Mittel verdampft, von der Sonne ausgebleicht oder vom Wasser ausgelaugt würde. Erste landwirtschaftliche Anwendungen sind in den USA bereits zugelassen und kommerzialisiert worden.

Was der Einsatz von solchen kleinen Helfern für die Leistung und Qualität von Nutzpflanzen und für die Gesundheit von Böden und Bodenmikroorganismen bedeuten würde, wohin sie gelangen, ob und wo sie sich anreichern würden, ist bis anhin allerdings weitgehend unbekannt. Das liegt nicht an mangelndem Interesse, sondern daran, dass Böden, wie *Thomas Bucheli* von der Forschungsanstalt Agroscope, dem Kompetenzzentrum des Bundes für landwirtschaftliche Forschung in Reckenholz, erklärt, hochkomplexe Umgebungen sind: «Niemand auf dieser Welt kann heute Nanopartikel in einem Boden quantifizieren – das ist mit dem Stand der heute verfügbaren analytischen Technik ganz einfach nicht möglich», sagt Bucheli. Sollten in naher Zukunft nanopartikelhaltige Produktionsmittel auf den Markt drängen, kommt auf die zulassenden Behörden hier also einiges an Kopfzerbrechen zu.

In Bakterien-Flüssigkulturen, Hydrokulturen und Topfversuchen mit natürlichem Boden führte Thomas Bucheli Expositions-, Verteilungs- und Effektstudien an Weizen und Klee sowie an verschiedenen für die Pflanzengesundheit wesentlichen Mikroorganismen durch. Ziel seines Projektes war es, einen Beitrag zur Entwicklung eines verlässlichen standardisierten Testverfahrens für die Risikoabklärung von Anwendungen von Nanopartikeln in der Landwirtschaft zu leisten: «Daran arbeitet die Forschungsgemeinschaft weltweit seit Jahrzehnten», sagt er.

Ist es gelungen? Sicher habe das Projektteam neue Techniken und Methoden zur besseren Quantifizierung der Exposition von synthetischen Nanomaterialien bereitstellen können, meint Bucheli. Was die Effektseite betrifft, ist er vorsichtig positiv: «Bei den untersuchten Partikeln haben wir bisher keine drastischen Auswirkungen auf wichtige Boden- und Fruchtbarkeitsfunktionen gefunden», sagt er. Klar ist für ihn, dass die Erforschung der Auswirkungen synthetischer Nanomaterialien auf eine komplexe natürliche Umgebung weitergehen sollte: «Was wir hier machen ist proaktive Arbeit. Über kurz oder lang dürften nanomaterialhaltige Pflanzenschutzmittel in den Registrierungsprozess gelangen. Bis dahin sollte genügend Wissen für eine systematische Risikoabklärung vorhanden sein.»

VON DER WIEGE BIS ZUR BAHRE

Frisch und frei und erst gerade hergestellt, in einen Werkstoff eingebunden, vom Gebrauch zermürbt, vom Regen ausgewaschen, von der Witterung freigesetzt, in der Kehrichtfabrik verbrannt: Der Lebenszyklus bestimmt massgeblich, welches Risiko von synthetischen Nanomaterialien ausgeht.

Bei der Sonnencreme geschieht es bereits bei der Anwendung, bei der Elektronik erst beim Recycling: Je nach Material und Art der Anwendung werden Teilchen aus nanohaltigen Verbundstoffen früher oder später wieder frei gesetzt und gelangen in die Umwelt, in Luft, Wasser, Sediment oder Böden. Zu messen, wie viele es sind, ist heute noch weitgehend unmöglich: Es gibt keine etablierten Methoden, um Spurenkonzentrationen von synthetischen Nanomaterialien in Umweltproben nachzuweisen.

Bernd Nowack von der Abteilung Technologie und Gesellschaft der Empa St. Gallen kann es dafür berechnen: Mit seinen Computermodellen quantifiziert er die wichtigsten Massenflüsse diverser Nanopartikel in der Umwelt, vergleicht sie mit ökotoxikologischen Versuchsresultaten und gesetzlichen Grenzwerten und erhält so eine gute Basis für eine Risikoabschätzung: «Diese Daten geben uns mehr Gewissheit über Umweltkonzentrationen und erlauben es, die Diskussion über mögliche Risiken auf eine solide Grundlage zu stellen», sagt er.

Die Schätzungen, die Bernd Nowack und seine Forschungsgruppe auf Grundlage ihrer Modellierungen anstellen, sind die besten im Moment verfügbaren Daten zu den Massenflüssen von Nanosilber, Nanozink, Nanotitandioxid, Fullerenen und Kohlenstoff-Nanoröhrchen in der Umwelt. Das angewandte Modell ist dynamisch: Es berücksichtigt das starke Wachstum bei Herstellung, Gebrauch und Entsorgung von Nanomaterialien und kalkuliert verschiedene Arten der Anwendungen mit ein. Die Gruppe hat zudem modelliert, wie sich die Nanomaterialien verhalten, wenn sie in aquatische Systeme gelangen. Als wichtigster Prozess stellte sich dabei die Anbindung der Nanopartikel an natürliche Schwebstoffe im Wasser heraus.

Eine Risikoevaluation hat Bernd Nowack mit seinem neuen Modell nicht angestellt. Der Vergleich mit früheren Arbeiten lässt für ihn aber den Schluss zu, «dass wir bei den heutigen Produktionsmengen kein Umweltproblem mit Nanopartikeln haben». Mit einer Ausnahme: Im Fall von Nano-Zinkoxid – vor allem in Kosmetika und pharmakologischen Produkten eingesetzt – nähern sich die Umweltkonzentrationen einer kritischen Grenze an: «Dieses Material sollte in künftigen ökotoxikologischen Studien deshalb prioritär untersucht werden», schliesst Nowack daraus.

Gefährlich starrsinnig

Federleicht und doch fester als Stahl: Kohlenstoff-Nanoröhren sind die Shootingstars unter den Nanomaterialien. Ihrer elektronischen und mechanischen Eigenschaften wegen werden sie als Füllmaterial in andere Werkstoffe eingebettet und verbessern deren Eigenschaften: Gleichzeitig umgibt die winzigen Röhrchen die Aura des Gefährlichen. Denn immer wieder wird die Befürchtung laut, faserförmige Nanomaterialien könnten sich als genauso gesundheitsschädigend herausstellen, wie gewisse Asbestfasern – solche Ängste hegen nicht zuletzt Versicherungsgesellschaften. «Kein anderes Nanomaterial war in den letzten zwanzig Jahren so oft Gegenstand von Forschungsarbeiten», sagt *Jing Wang* von der Empa Dübendorf, «es gibt jede Menge Toxizitätsstudien und viele Hinweise darauf, dass starre Nanoröhrchen ab einer gewissen Länge tatsächlich Probleme verursachen, wenn sie eingeatmet werden.»

Wang interessierte die Frage, ob sich Kohlenstoff-Nanoröhrchen durch Abrieb, Verschleiss oder Bruch aus Verbundwerkstoffen wieder herauslösen können, in welcher Menge das geschieht und wie gefährlich es für die Gesundheit ist. Zu diesem Zweck stellten er und sein Team im Labor ihren eigenen Verbundwerkstoff her, unterzogen diesen einem Alterungs- und Abnutzungsprozess, der den normalen Materialverschleiss oder ein Materialversagen simuliert, und untersuchten schliesslich den Abriebstaub. Kohlenstoff-Nanoröhrchen fanden sie in den abgeschliffenen Materialteilchen in verschiedener Form vor: teilweise noch immer in den Werkstoff eingebettet, teilweise daraus hervorstehend oder – was bis zu diesem Zeitpunkt noch nie

Hans-Peter Kohler
Eawag Dübendorf

nachgewiesen worden war – völlig freistehend und damit potenziell gefährlich, weil sie in die Lunge gelangen könnten. Eine eigens zu diesem Zweck entwickelte Analysemethode erlaubte Wang und seinem Team sodann, die Menge der freistehenden Kohlenstoff-Nanoröhrchen zu ermitteln. Das Ergebnis ist nicht alarmierend: Im Abriebstaub betrug ihr Anteil nicht mehr als 0,0004 Prozent der im Werkstoff eingebetteten Gesamtmenge von Kohlenstoff-Nanoröhrchen.

Auch ein Toxizitätstest mit *In-vitro*-Lungenzellkulturen zeigte keine akute schädigende Wirkung. Mögliche Langzeiteffekte wurden hingegen nicht untersucht: «Ganz gewiss wäre es verfrüht, bereits Schlüsse für die Arbeitsregulierung ziehen zu wollen», sagt Wang. Dafür lassen sich aus seinen Resultaten Lehren für die Herstellung von Nanoverbundwerkstoffen ableiten, in denen die verflixten Kohlenstoff-Nanoröhrchen von Anfang an möglichst fest mit der Matrix verbunden und mögliche Risiken somit von vornherein minimiert sind.

Am Ende schlecht verdaulich

Mit der letzten Lebensphase der Nanopartikel befasst sich *Hans-Peter Kohler* von der Eawag in Dübendorf, dem Wasserforschungsinstitut des ETH-Bereichs. Er entwickelte eine analytische Methode, um zu untersuchen, wie rasch kohlenstoffhaltige Nanomaterialien in biologischen Systemen abgebaut werden, oder, vereinfacht gesagt, wie rasch Enzyme diese Teilchen verdauen und in ihre mineralischen Bestandteile zerlegen können. Während frühere Studien davon ausgingen, dass dieser Zersetzungsprozess in der Umwelt sehr schnell abläuft, zeigen seine Arbeiten im Gegenteil Halbwertszeiten von mehreren Jahrzehnten. Zwischen den vorhergesagten 8 Tagen und den von Kohler gefundenen 80 Jahren besteht doch ein gewisser Unterschied: Kohlenstoff-Nanoröhrchen sind in Wirklichkeit also viel langlebiger als bisher angenommen wurde. Für zukünftige regulatorische Massnahmen und Produktionsstandards ist das eine wesentliche Information, zumal seine mittels *In-vitro*-Verfahren erhaltenen Resultate laut Kohler ein Best-Case-Szenario darstellen: In der freien Umwelt dürften die Teilchen noch weit bioresistenter sein. Doch die analytischen Methoden, mit denen sich das überprüfen liesse, sind bislang noch nicht verfügbar. In den Bereich der Nano-Umweltanalytik weitere Forschungsgelder zu investieren, findet Hans-Peter Kohler deshalb, wäre langfristig für die Schweiz bestimmt lohnenswert.

DER TEUFEL STECKT IM DETAIL

Eigentlich, so könnte man überspitzt formulieren, ist das Einzige, was unterschiedliche Nanomaterialien gemeinsam haben, die Vorsilbe «Nano». Diese wiederum ist also nicht viel mehr als der Hinweis auf die Dimension, in der wir uns hier bewegen: «nano» steht in der Wissenschaft für «ein Milliardstel». Natürlich ist es nicht ganz so einfach: Die kleine Grösse wirkt sich auf die physikalisch-chemischen Eigenschaften der Nanoteilchen aus, sie führt dazu, dass sie anders reagieren als grössere Teilchen derselben chemischen Zusammensetzung und anders mit biologischen Systemen interagieren – aber eben nicht alle «gleich anders».

Der Physiker Martin Frenz von der Universität Bern erklärt: «Wie ein Nanopartikel auf eine Zelle wirkt, hängt stark von seiner Oberflächenbeschaffenheit, von seiner Ladung und Grösse, von der Partikelkonzentration, der Zeiteinwirkung und weiteren Faktoren ab. Das macht es schwierig, von einem Nanopartikel direkt auf ein anderes zu schliessen.» Pauschalantworten werden dieser Welt des Zwergekleinen also nicht gerecht, Risikobeurteilungen müssen differenzierter ausfallen: «Oft ist die Grösse für die Stoffproblematik gar nicht relevant», sagt Empa-Forscher Bernd Nowack, «Nanosilber zum Beispiel wird seiner antibakteriellen Wirkung wegen seit mehr als 120 Jahren verwendet, auch in der Medizin, Silika seit dem Zweiten Weltkrieg. Und manche Stoffe sind allein der neuen Definition wegen in den Bereich der Nanomaterialien gerutscht.» Ein wichtiges Ziel des NFP 64 war es deshalb, aufzuzeigen, wo tatsächlich ein nanospezifisches Problem vorliegt, und wo darum, in Bezug auf Herstellung, Anwendung und Regulierung, auch eine «nanospezifische Antwort» notwendig ist.

Trau, schau, wem

Kompliziert? Es wird noch komplizierter. Hinter verschiedenen Nanopartikeln und Nanomaterialien stehen verschiedene Herstellungs- und Weiterverarbeitungsverfahren. Das macht es notwendig, jedes Nanomaterial einzeln zu charakterisieren, was wiederum allgemein gültige Anhaltspunkte voraussetzt, standardisierte Testmethoden und Analyseverfahren. Solange das alles noch weitgehend fehlt, liefert auch die auf dem Gebiet der Nanoforschung publizierte Literatur nicht immer verlässliches Wissen.

Doch um das Manko zu beheben, das im Bereich der Charakterisierung, der Analytik und der Standardtestung nach Ansicht vieler Schweizer Nanoforscher zurzeit existiert, sind langwierige Forschungsarbeiten notwendig, die auf den ersten Blick wenig spektakuläre Resultate liefern und deshalb oft nur ungenügend oder gar nicht finanziert werden. Verschiedene NFP-64-Projekte zeigen auf, wie kurzsichtig diese Strategie ist, und haben mit innovativen Messapparaten, neuen Analysetools und Modellierungen viel zum Schliessen der Lücke beigetragen – und zur Einsicht, dass hier weitere Anstrengungen unbedingt notwendig sind: «Insbesondere müssten international anerkannte Standardmethoden publiziert und Referenzmaterialien bereitgestellt werden. Ohne dieses Wissen liegen Millionen, wenn nicht Milliarden Franken brach, weil der Schritt zur industriellen Anwendung nicht gemacht werden kann», sagt etwa Reto Luginbühl von der Robert Mathys Stiftung in Bettlach. In der Medizin gilt das ganz besonders: «Nanomedizin eröffnet riesige Chancen. Aber wenn wir nanomedizinische Anwendungen eines Tages tatsächlich in die Klinik bringen wollen, dann müssen wir uns die Zeit nehmen und die nötigen Ressourcen einsetzen, um sehr sorgfältige Risikoanalysen machen zu können», sagt Beatrice Beck Schimmer vom Universitätsspital Zürich. Auch Regulierungsvorschriften bleiben müssig, solange keine verlässlichen Testgeräte existieren, um Nanomaterialien nachzuweisen: «Hier ist nun nicht zuletzt die Politik gefordert», meint Barbara Rothen-Rutishauser vom Adolphe Merkle Institut in Freiburg.

Ein erwähnenswerter Ansatz, solche Lücken zu schliessen, ist das EU-Projekt NANoREG, das Sicherheitsaspekte von synthetischen Nanomaterialien bearbeitete und Know-how für regulatorische Zwecke zusammengestellt hat. Die Schweiz hat sich mit dem NFP 64 und den zuständigen Bundesämtern aktiv an diesem Projekt beteiligt, das viele offene Fragen zur Sicherheit für Gesellschaft, Industrie und nationale Behörden beantworten konnte.

Die Dosis macht das Gift

Ein paar alte Wahrheiten bewähren sich allerdings auch in der neuen Welt der Nanoteilchen. So die Einsicht des legendären Paracelsus, dass eine giftige Substanz in kleinen Dosen harmlos sein kann, der übermässige Genuss von harmlosen Stoffe aber giftig. Doch die Quantifizierung von Nanopartikeln in der Umwelt gestaltet sich schwierig; *In-Vitro*-Studien verwenden oft zu hohe Dosen, sodass sie Rückschlüsse auf das «wirkliche Leben» nur bedingt zulassen. Es wird deshalb intensiv daran gearbeitet, die in der Forschung verwendeten Dosen denjenigen anzupassen, denen man im täglichen Leben tatsächlich ausgesetzt sein könnte – etwa am Arbeitsplatz.

Dazu kommt ein weiterer Punkt: Auch für die Beurteilung möglicher Risiken von Nanomaterialien für die Gesundheit oder die Umwelt gilt die Formel «Risiko = Dosis mal Exposition». Es kommt also nicht nur auf die Dosis an, sondern ganz wesentlich auch darauf, wie lange beispielsweise Kleinstlebewesen in einem Ökosystem einem bestimmten Stoff ausgesetzt sind oder in wie grossen Konzentrationen sich Nanopartikel in biologischen Systemen anreichern und dadurch in die ganze Lebensmittelkette gelangen, wie hoch also die «Bioakkumulation» ausfällt. Langzeitstudien fehlen zurzeit aber noch weitgehend, und zwar sowohl, was die Expositionszeit betrifft, als auch die Zeit nach der Exposition. Das zu untersuchen wäre besonders wichtig: Es würde zeigen, ob sich biologische Systeme vom Ansturm der Zwerge auch wieder erholen können.

Dass ein fünfjähriges Nationalfondsprogramm solche Antworten nicht geben kann, liegt auf der Hand. Nach ihrer Botschaft an Behörden und die Politik gefragt, sagt die Medizinerin Caroline Maake von der Universität Zürich denn auch nur kurz und bündig: «Bleibt dran!»

EINE GUTE SACHE

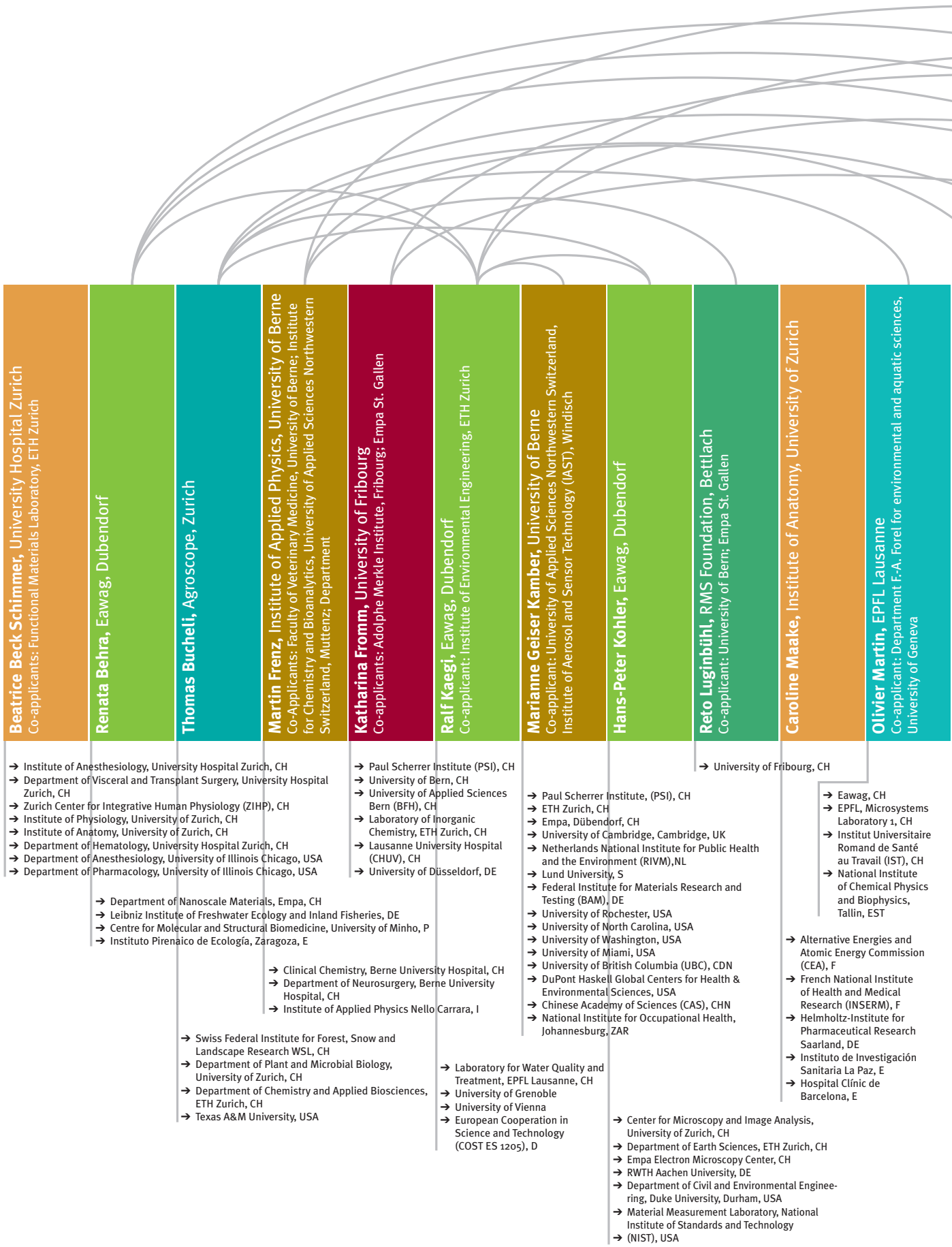
«Wir haben unheimlich viel über Nanomaterialien gelernt in diesen Jahren», fasst Martin Frenz von der Universität Bern das NFP 64 zusammen. «Der Teppich war ausgerollt», sagt er weiter und meint damit die jährlichen Zusammenkünfte, die Berichterstattung sowie die zahlreichen Möglichkeiten der Zusammenarbeit und des Gedankenaustausches die vonseiten des Nationalfonds im Rahmen des Forschungsprogramms ermöglicht wurden: «Das hat immer wieder dazu geführt, dass das Vorgehen und die Ergebnisse der einen Gruppe einer anderen neue Lösungsansätze aufzeigten, auf die sie von selber vielleicht nicht gestossen wäre.»

Im normalen Forschungsbetrieb ist dieser Blick über den interdisziplinären Gartenzaun nicht immer möglich – auch wenn er manchmal gar nicht weit zu schweifen brauchte: Christoph Weder vom Adolphe Merkle Institut beispielsweise hat im Rahmen des NFP 64 eine enge Zusammenarbeit mit der in der gleichen Institution, aber auf einem anderen Gebiet tätigen Barbara Rothen aufgebaut, die er vorher nicht kannte. Auch für ihn ist eines der positivsten Merkmale Nationaler Forschungsprogramme, dass sie Kräfte mobilisieren und neue Netzwerke generieren: «Die Nano-Community, die sich aus dem NFP 64 herausgebildet hat, wird nach Projektende weiterbestehen», ist er überzeugt. ETH-Professor Jing Wang, der für seine Untersuchung der Umweltrisiken von Kohlenstoff-Nanoröhrchen eng mit Empa-Forscher Peter Wick zusammenarbeitete, schwärmt von eindrücklichen Einsichten in für ihn ganz neue biologische Zusammenhänge, aus denen bereits weitere Forschungsprojekte entstanden seien. «Cross Fertilization», nennt das Michael Zimmermann von der ETH Zürich, «ganz sicher ein grosses Plus der NFP.» Ralf Kaegi von der Eawag in Dübendorf hebt einen weiteren Aspekt hervor: «Mich beeindruckt, wie sehr viel grösser die Summe des Ganzen in so einem Forschungskonsortium ausfällt, als wenn die einzelnen Projekte unabhängig voneinander durchgeführt worden wären», sagt er, «und dies, dank einer schlanken Organisation, einem Minimum an Bürokratie und einer effizienten Programmkoordination ganz ohne Reibungsverluste und mit einem, im Vergleich zu EU-Projekten, sehr bescheidenen Budget.»

Nationale Forschungsprogramme, so steht es jeweils in den Ausschreibungstexten, sollen wissenschaftlich fundierte Beiträge «zur Lösung national bedeutsamer Gegenwartsprobleme» liefern. Sie tun jedoch weit mehr. Zu den Kooperationen und der interdisziplinären Vernetzung, die sie ermöglichen, kommt die Wirkung auf die Nachwuchsförderung. Sie wird von vielen Projektgruppen ganz besonders hervorgehoben, gelobt werden zudem die interdisziplinären Trainings für junge Wissenschaftler, an denen auch Industrievertreter teilnahmen und der Praxistransfer ein Thema war. «Die sehr spezielle wissenschaftliche Umgebung, die diesen Programmen eigen ist, ist für Doktoranden und junge Forschende ungemein spannend», sagt etwa Hanspeter Nägeli von der Universität Zürich, «und je mehr Doktorierende und Postdocs so ein NFP für eine Laufbahn in der Wissenschaft motivieren kann, desto grösser ist seine Nachhaltigkeit.» Wie wichtig gut ausgebildete Nachwuchsleute gerade auf dem hochkomplexen Gebiet der synthetischen Nanopartikel sind, betont Beatrice Beck Schimmer vom Universitätsspital Zürich. Letztere meint: «Anwendungen synthetischer Nanomaterialien werden sich in der Medizin nur durchsetzen können, wenn wir das ganz sorgfältig angehen und uns den ganzen Zyklus dieser Partikel mit allen möglichen Nebenwirkungen sehr genau ansehen. Das braucht seine Zeit und bedeutende Man- und Womanpower.»

Einen kleinen Wermutstropfen schliesslich steuert Bernd Nowack von der Empa in St. Gallen bei. Denn obwohl die Ergebnisse des NFP 64 für ihn von weltweit einmaliger Qualität sind, hat es die Schweiz seiner Ansicht nach verpasst, auf dem Gebiet der Nanotechnologie eine Pionierstellung einzunehmen: «England und die USA sind uns da voraus», sagt er, «das NFP 64 ist fast ein wenig zu spät gekommen.»

Kooperation und Vernetzung



Darstellung der Vernetzung zwischen den 23 Forschungsprojekten (oben) und der Kooperationen der einzelnen Projekte mit anderen Hochschulinstitutionen und Partnern

- Informatics Department, University of Zurich, CH
- ETSS, CH
- European Centre for Research and Education in Environmental Geosciences (CEREGE), F
- Department of Environmental Geosciences, University of Vienna, A
- Chalmers University of Technology, Göteborg, S
- School of Geography, Earth and Environmental Sciences, University of Birmingham, UK
- University of South Australia, AU

- Italian Institute of Technology (IIT), I
- Massachusetts Institute of Technology (MIT), USA
- Univeristy of Massachusetts, Amherst, USA
- University of Michigan, Ann Arbor, USA

- PSI, CH Paul Scherrer Institute (PSI), CH
- Leclanché, CH
- Center for Nanotechnology and
- Nanotoxicology, Harvard University, USA

- Functional Polymers, Empa, CH
- Mechanical Systems Engineering, Empa, CH
- University of Minnesota, USA

Projekt 1 (Plazenta):
- Institute of Pharmacology and Toxicology University of Zurich, CH
- Laboratory of Toxicology, Institute of Food, Nutrition and Health ETH Zurich, CH
- Safety and Environmental Technology Group HCI, ETH Zurich, CH
- Department of Pharmaceutical Sciences, University of Basel, CH
- Swiss Centre for Applied Human Toxicology University of Basel, CH
- Institute of Biochemistry and Molecular Medicine, University of Bern, CH
- Federal Office of Public Health (FOPH), CH
- Austrian Institute of Technology Vienna, A
- National Institute of Standard and Technology NIST, USA,
- Department of Obstetrics and Gynecology University of Texas, USA

Projekt 2 (Holzschutz):
- Institute for Building Materials ETH Zurich, CH
- Paul Scherrer Institute (PSI), CH
- Laboratory of Wood Technology, Ghent University, B
- Radiation Physics, Department of Physics and Astronomy, Ghent University, B
- Department of Chemistry, University of Pisa, I
- Department of Forest Botany, Albert Ludwigs University of Freiburg, DE

- Nestlé Research Center, Lausanne, CH
- Cantonal Hospital St. Gallen, CH
- Berne University Hospital, CH
- Laboratoire d'Etude des Résidus et Contaminant dans les Aliments (LABERCA), F
- Federal Institute for Risk Research, Berlin, DE
- RIKILT-Institute of Food Safety, NL
- Queen's University, Belfast, GB/IR
- Food & Environmental Research Agency, York, GB/IR
- Karolinska Institute, S
- Walter & Eliza Hall Institute of Medical Research, AU

- Department of Nanoscale Materials, EMPA, CH
- EPFL, CH
- EMEZ, Electron microscopy ETH Zurich, CH
- Federal Office for the Environment (FOEN), CH
- Federal Office for Public Health, (FOPH), CH
- Department of Biology, Cellular Toxicology Group, Universidad Autonoma de Madrid, E

- SUVA, CH
- Lungenliga, CH
- Telethon Kids Institute, Perth, AU
- Institute of Lung Biology and Disease, Helmholtz Center, Munich, DE
- Centre of Experimental Medicine, Luwdig-Maximilans-Uni, Munich, DE
- University of Marburg, DE

- University Centre of Legal Medicine (CURML), CH
- Electron Microscopy Facility, University of Lausanne (UNIL), CH
- EDEL-for-Life, PSE-B/EPFL , CH
- Laboratory of Inorganic Chemistry, ETH Zurich, CH
- Clinical Research Center, Lausanne University Hospital (CHUV), CH
- RIKILT- Institute of Food Safety, NL
- National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH), USA

- Materials-Biology Interactions Group Empa, CH
- Nanocellulose Group, Empa, CH
- Laboratory of Biomechanical Orthopedics, EPFL, CH
- Department of Molecular Biology, Paris-Lodron University Salzburg, A
- Polytechnic University of Valencia, E
- Comprehensive Pneumology Center, Helmholtz Centre, Munich, DE
- School of Materials, University of Manchester, GB/IR
- Brick Nanotechnology Center, Purdue University, USA
- National Institute of Stanard and Testing (NIST), USA
- Petroleum and Petrochemical College, Chulalongkorn University, THAI

- Laboratory of Physiology and Behaviour, ETH Zurich, CH
- Particle Technology Laboratory, ETH Zurich, CH
- Veterinary Pathology, University of Zurich, CH
- Institute of Pharmacology and Toxicology, University Zurich, CH
- Center for Nanotechnology and Nanotoxicology, Harvard University, USA
- Diabetes & Nutritional Sciences Division, King's College London, GB

ENDE GUT, FAST ALLES GUT

Peter Gehr, emeritierter Professor für Anatomie und Histologie an der Universität Bern, hat das NFP 64 als Präsident der Leitungsgruppe während seiner ganzen Dauer eng begleitet. Zeit für ein Fazit.

23 Forschungsgruppen haben sich über Jahre hinweg intensiv mit den Chancen und den Risiken synthetischer Nanomaterialien auseinandergesetzt. Welche Resultate haben Sie besonders beeindruckt?

Ich weiss kaum, wo ich anfangen soll. Der künstliche Knorpel, die Möglichkeit, Blutgefässe im Gehirn zu reparieren oder die unerwartete Bioresistenz der Kohlenstoff-Nanoröhrchen zählen sicher zu den Highlights. Aber auch die Messung der Zellreaktion auf Nanopartikel gehört dazu, die Erkenntnis, dass die Abwassereinigung generell effizient ist oder dass Pflanzen- und Tierzellen auf Silberionen unterschiedlich reagieren. Genauso erwähnenswert ist, dass gewisse Nanoteilchen die Plazenta durchqueren oder die Möglichkeit, Blut zu reinigen, das Immunsystem zu beeinflussen oder Viren nachzuahmen, um Medikamente in Zellen einzuschleusen. Ich könnte die Liste weiterführen, aber verallgemeinernd lässt sich sicher so viel sagen: All dieses neue Wissen wird der Schweiz dabei helfen, ihre Stärken bei der Entwicklung und der Risikobeurteilung von innovativen Nanomaterialien weiter auszubauen und sich damit auf dem Gebiet der Nanowissenschaften auch international an der Spitze positionieren zu können.

Wo bestehen weiterhin Wissenslücken?

Wir wissen sehr viel mehr, aber längst noch nicht alles. Auf der einen Seite haben wir Erkenntnisse über neue Techniken, Apparaturen und Anwendungsmöglichkeiten gewonnen, auf der anderen über Wirkungsmechanismen, also darüber, wie Nanoteilchen mit biologischen Systemen interagieren und was das sowohl physiologisch als auch pathologisch bedeutet. Noch immer aber fehlen uns Langzeitstudien, das heisst Studien, die zeigen, was die Exposition mit Nanopartikeln auf die Dauer im Körper und in der Umwelt bewirkt. Sehr wenig wissen wir auch darüber, was geschieht, nachdem eine Exposition stattgefunden hat: Klingt die Abwehrreaktion eines biologischen Systems wieder ab – was bedeuten würde, dass es sich «wieder beruhigt» oder hält sie an? Gross ist die Wissenslücke zudem in Bezug auf die indirekte Exposition durch Bioakkumulation: Es ist noch zu wenig darüber bekannt, wie Nanoteilchen in Umweltorganismen angereichert und dann der Nahrungsmittelkette entlang weitergegeben werden.

Neue Nanomaterialien sollen in vielen technischen Bereichen phänomenale Möglichkeiten eröffnen. Kann das NFP 64 diese Erwartungen von Wirtschaft und Gesellschaft bestätigen?

Ich denke schon. Nehmen wir nur die Möglichkeit, Nanopartikel für die effiziente und sichere Medikamentenabgabe einzusetzen, den oxidativen Stress lebender Zellen verlässlich zu messen oder viel kleinere und effizientere Batterien herzustellen. Dass wir Nanopartikel heute besser einordnen und ihr Risiko kompetenter beurteilen können, wird viel dazu beitragen, den Weg für eine grosse Zahl vielversprechender Innovationen zu ebnen.

Die Konsultationsgruppe, die während des ganzen NFP 64 im Hintergrund bereitstand, um im Fall von alarmierenden Resultaten die Öffentlichkeit sogleich informieren zu können, musste nie einspringen. Heisst das, dass der Umgang mit neuen Nanomaterialien generell unbedenklich ist?

Grundsätzlich haben sich keine unmittelbar gravierenden Probleme gezeigt – hingegen haben sich Hinweise auf mögliche Risiken ergeben, die verifiziert und weiter untersucht werden müssen. Die Lunge bleibt die Haupteintrittspforte für Nanoteilchen in den menschlichen Körper. Doch was bedeutet es genau, wenn eingeatmete Nanopartikel über das Lungengewebe ins Blut und von dort in alle Organe gelangen, wenn sie unter gewissen Umständen auch die Blut-Hirn-Schranke überwinden oder über die Plazenta aus dem mütterlichen Blut in den kindlichen Blutkreislauf übertreten? Es gibt im mensch-

Peter Gehr
Universität Bern

lichen Körper eine ganze Reihe von weiteren wichtigen Gewebebarrieren zwischen dem Blut und dem organspezifischen Gewebe, die ebenfalls durchlässig sein könnten. Hier besteht weiterer Forschungsbedarf. Was geschieht beispielsweise, wenn Nanopartikel in Form von Nahrungsmittelzusätzen in den Verdauungstrakt eintreten? Können sie dort allenfalls ins Gewebe eindringen und wenn ja, mit welchen Auswirkungen?

Immer wieder ist davon die Rede, dass Nanopartikel das neue Asbest sein könnten. Weiss man hier nun mehr?

Zuerst einmal ist es wichtig, zu präzisieren, dass nicht alle Asbestfasern eine Gefahr darstellen: Nur starre nadelförmige Fasern, die einen Durchmesser im Nanobereich und eine Länge im Mikrometerbereich aufweisen, können die Lunge schädigen und sogar zu Lungenkrebs führen. Kohlenstoff-Nanoröhrchen, die solchen Asbestfasern von der Struktur und den Dimensionen her ähnlich sind, können dieselben Reaktionen hervorrufen wie mit *Ex-vivo*- und Tierversuchen gezeigt wurde. Zu betonen ist weiter, dass diese potenzielle Gefahr nur bei der Herstellung und unter Umständen bei der Entsorgung besteht, wenn die Nanopartikel in die Luft gelangen und somit eingeatmet werden können. Ein Velo mit einem durch Kohlenstoff-Nanoröhrchen verstärkten Rahmen zu benutzen, stellt also kein Gesundheitsproblem dar.

Lassen sich aus dem NFP 64 Lehren für die Herstellung, den Gebrauch und die Entsorgung von synthetischen Nanopartikeln ziehen?

Wenn es eine allgemein gültige Schlussfolgerung gibt, dann vielleicht diese: Das NFP 64 zeigt, dass jedes neue Nanomaterial und jede neue Anwendung grundsätzlich immer auch eine neue Risikoanalyse erfordert.

Das NFP 64 trug den Namen «Chancen und Risiken von Nanomaterialien». Was überwiegt denn nun eigentlich?

Ganz klar die Chancen. Synthetische Nanomaterialien haben sowohl ein wirtschaftlich-industrielles als auch ein medizinisch-klinisches Potenzial sondergleichen. Aber marktreife Anwendungen sind nur dann möglich, wenn wir uns auf sicherem Boden bewegen, das heisst, wir müssen die Risikoabklärung immer im Auge behalten. Es ist ein grosser Verdienst des NFP 64, dass wir hier einen grossen Schritt vorwärts machen konnten. Wir wissen nun, wo wir weitere wissenschaftliche Grundlagen erarbeiten müssen und wo weiteres Forschungspotenzial besteht. Und wir können sagen, dass das vom Bundesamt für Gesundheit erarbeitete Vorsorgeraster, das es Industrie und Gewerbe erlaubt, die Gesundheits- und Umweltrisiken im Umgang mit Nanoprodukten abzuschätzen, zurzeit ausreicht und sich keine weiteren Regulierungen im Sinne von Anwendungsbeschränkungen aufdrängen.

NFP 64 : DIE 23 PROJEKTE

Biomedizinische Anwendungen

Kohlenstoff-beschichtete Nanomagnete: Der In-vivo-Lebenszyklus

Prof. Beatrice Beck Schimmer

Nanopartikel aus abbaubaren Implantaten: Verteilung und Wirkung im Hirngewebe

Prof. Martin Frenz

Risikoanalyse inhalierter Nanopartikel mit In-vitro-Technologie

Prof. Marianne Geiser Kamber

Mit biomimetischen Nanofasern verstärkte Knochenersatzmaterialien

Dr. Reto Luginbühl

Nano-Medikamente für chronisch-entzündliche Darmerkrankungen

Prof. Caroline Maake (ERA-Net EuroNanoMed)

Nachweis und Verbleib von Nanopartikeln in der Lunge und erwartete biologische Effekte

Dr. Michael Riediker

Biomedizinische Nanopartikel als Immunmodulatoren

Prof. Barbara Rothen-Rutishauser

Neuartige Nanopartikel für die effiziente und sichere Medikamentenabgabe

Prof. Francesco Stellacci

Nanopartikel-Transport durch die menschliche Plazenta

Dr. Peter Wick

Umwelt

Effekte von Silber-Nanopartikeln auf Nahrungsketten und Umweltprozesse

Dr. Renata Behra

Effekte von Nanopartikeln auf Bodenmikroorganismen und Nutzpflanzen

Dr. Thomas Daniel Bucheli

Verhalten von Silbernanopartikeln in Kläranlagen

Dr. Ralf Kaegi

Biologischer Abbau und Transformation von Kohlenstoff-Nanomaterialien (BioCarb)

Dr. Hans-Peter Kohler

Nicht-invasive Messung der Interaktion zwischen Nanopartikeln und aquatischen Mikroorganismen

Prof. Olivier Martin

Modellierung von Nanomaterialien in der Umwelt

Prof. Bernd Nowack

Interaktion metallischer Nanopartikel mit aquatischen Organismen

Prof. Kristin Schirmer

Nahrungsmittel

In-vitro-Test zur Risikoabschätzung von Nanopartikeln in Lebensmitteln

Prof. Hanspeter Nägeli

Nanostrukturierte Eisenverbindungen in Lebensmitteln: Absorptionswege und potentielle Toxizität im Magen-Darm-Trakt

Prof. Michael Zimmermann

Energie

Chancen und Risiken von nanoskaligem Elektrodenmaterial für Lithium-Ionen-Batterien

Prof. Katharina M. Fromm

Sicherheit von Nanomaterialien in grossformatigen Lithium-Ionen-Akkumulatoren

Prof. Vanessa Wood

Baumaterialien

Evaluationsplattform für Sicherheits- und Umweltrisiken von mit Kohlenstoff-Nanoröhrchen verstärkten Kompositen

Prof. Jing Wang

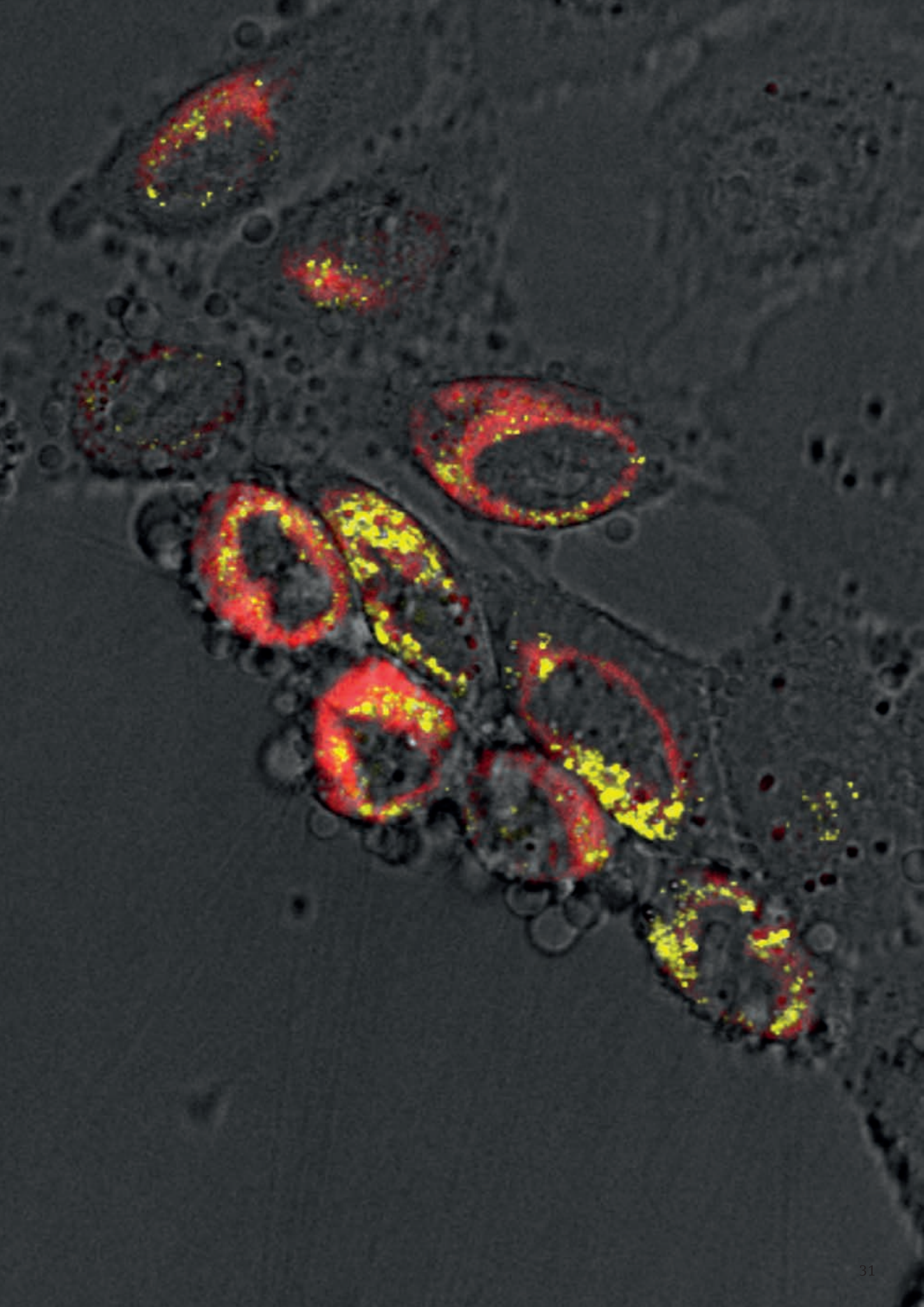
Beurteilung der Wirksamkeit und Umweltrisiken von Kupfer-nanobasierten Holzschutzmitteln

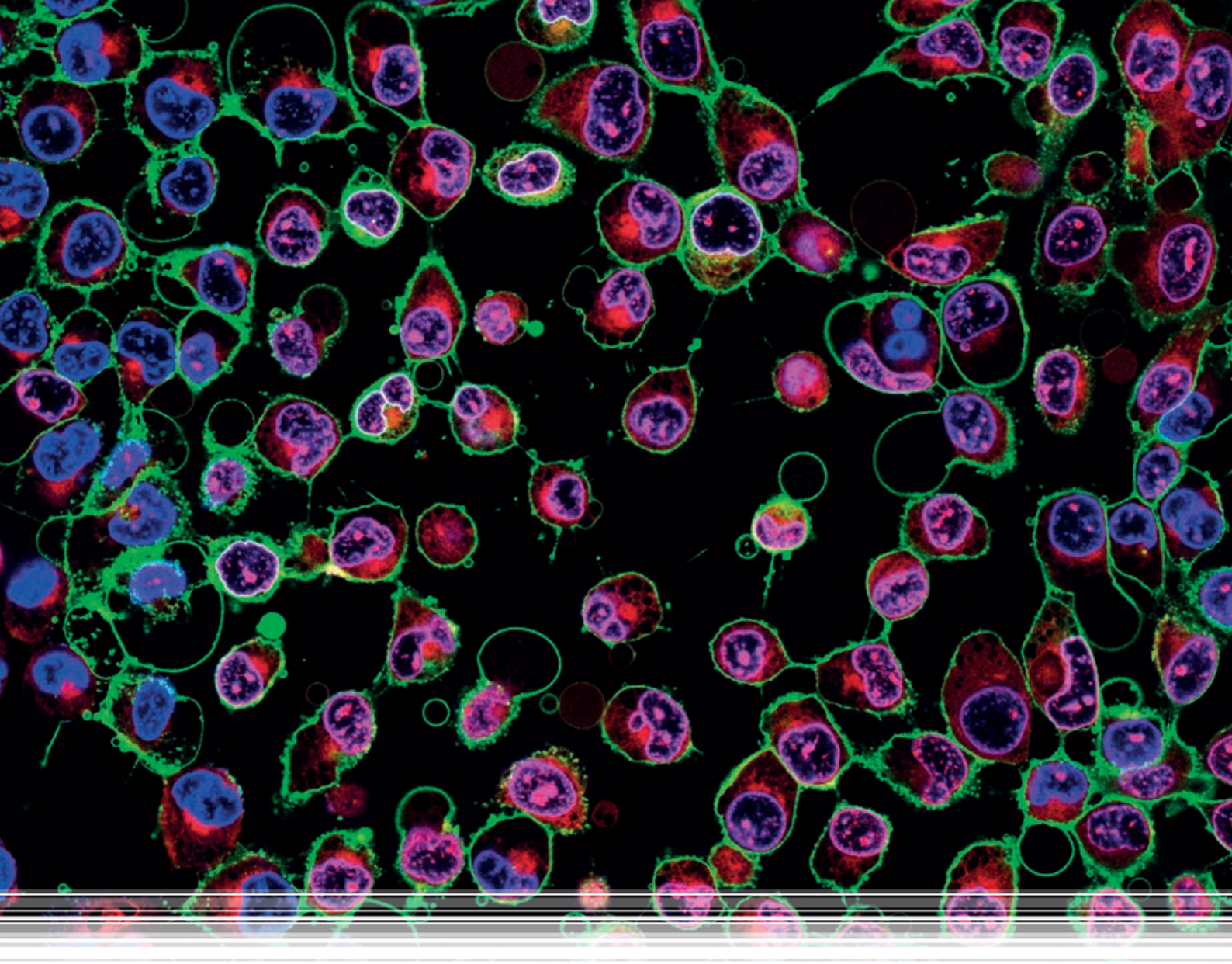
Dr. Peter Wick

Zellulose Nanokomposite als neue Konstruktionswerkstoffe

Prof. Christoph Weder

Sterbende Krebszellen nach Behandlung mit einem neuen Nano-Medikament.





Chancen und Risiken von Nanomaterialien
Nationales Forschungsprogramm NFP 64

Der Bundesrat hat den Schweizerischen Nationalfonds (SNF) mit der Durchführung des Nationalen Forschungsprogramms «Chancen und Risiken von Nanomaterialien» (NFP 64) beauftragt. Mit einem Gesamtbudget von 12 Millionen Franken erforschten 23 Gruppen aus Hochschulinstitutionen in der ganzen Schweiz neue Möglichkeiten und Gefährdungspotenzial bei der Herstellung, dem Einsatz und der Entsorgung von synthetischen Nanomaterialien.

Weitere Informationen: www.nfp64.ch, nfp@snf.ch

Herausgeber
Schweizerischer Nationalfonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung (SNF)
Wildhainweg 3, Postfach 8232, CH-3001 Bern, Tel: +41 (0)31 308 22 22, Fax +41 (0)31 308 22 65
www.snf.ch

Konzept, Text und Redaktion
Christine D'Anna-Huber, Burgdorf
cdh Texte & Kommunikation

Grafik und Layout
Hannes Saxer, Bern

Fotos
Hannes Saxer, Bern
Caroline Maake, Zürich

März 2017