

Nanotechnologie: Gesundheits- und Umweltrisiken von Nanopartikeln

– Entwurf einer Forschungsstrategie –



August 2006

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.

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. 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 risiko-bezogenen 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, Expositions-kategorien 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, Bekleidungs-textilien 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, Expositions-kategorien zu bilden und anhand der Verbreitung der Partikel eine Prioritätensetzung bei der Ermittlung des 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 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.

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).