

Nanomaterialien besitzen Strukturen, Partikel, Fasern oder Plättchen kleiner als 100 Nanometer und weisen dadurch besondere Eigenschaften auf. Um die Nanotechnologie nachhaltig nutzen zu können, müssen auch die möglichen Risiken von Nanomaterialien für die menschliche Gesundheit erforscht werden. Vor gut einem Jahrzehnt standen dabei zunächst grundsätzliche Fragen zu Nanomaterialien im Vordergrund: Gibt es analog zu den neuen technologischen Eigenschaften auch neue toxikologische Eigenschaften? Gelangen Nanopartikel aufgrund ihrer Größe in alle Zellen des Körpers? Und sind die bekannten toxikologischen Testmethoden überhaupt für Nanomaterialien verwendbar?

In den vergangenen zehn Jahren hat BASF mehr als 230 toxikologische Studien durchgeführt und in rund 30 verschiedenen Projekten zur Sicherheit von Nanomaterialien gearbeitet. Die Ergebnisse wurden in mehr als 70 Fachartikeln veröffentlicht. Heute haben wir eine gute Vorstellung davon, welche Anwendungen von Nanomaterialien ein Risiko für die menschliche Gesundheit bergen und wo Nanomaterialien sicher verwendet werden können.

Es hat sich nicht bestätigt, dass es eine nano-spezifische Toxizität gibt, die nur durch die Nanoskaligkeit der Materialien hervorgerufen wird und sich grundsätzlich von toxischen Effekten anderer Materialien unterscheidet. Allerdings können einzelne Nanomaterialien toxische Wirkungen haben, die je nach Art des Materials und dessen Verwendung unterschiedlich sein können. Sie müssen identifiziert werden, um die sichere Verwendung dieser Materialien zu gewährleisten. Daraus ergibt sich die Notwendigkeit, die Toxizität der einzelnen Nanomaterialien zu testen. Die toxikologischen Standardmethoden (etwa nach OECD-Prüfrichtlinien) sind dazu grundsätzlich geeignet<sup>i</sup>. Das Material muss jedoch charakterisiert und in geeigneter Form in das Testsystem eingebracht werden.<sup>ii</sup>

Nanomaterialien werden sehr unterschiedlich eingesetzt, beispielweise eingebettet in einer Matrix. Um toxikologisch relevant zu werden, müssen sie wiederum aus dem Produkt freigesetzt werden und in den Körper gelangen. Dies führt in der Regel zu einer Exposition gegenüber einer Mischung aus Partikeln, Aggregaten und Agglomeraten unterschiedlicher Größen und zu Partikeln aus Fragmenten des Produktes. Um tatsächliche Risiken für die Gesundheit abschätzen zu können, müssen also die relevanten Expositionen, Materialien und Konzentrationen bei der toxikologischen Testung berücksichtigt werden<sup>iii</sup>. Beispielsweise bedarf die Anwendung von Nanomaterialien als Sonnenschutzmittel auf der Haut einer anderen toxikologischen Betrachtung als die Nutzung von Nanomaterialien, die im Lack eines Kraftfahrzeugs verwendet werden. In den Untersuchungen zeigte sich, dass die bestimmten Nanomaterialien, die in Sonnenschutzmitteln eingesetzt werden, die Haut nicht durchdringen können - auch nicht von der Sonne verbrannte Haut - und daher keinen Kontakt zu lebenden Zellen des Körpers bekommen<sup>iv</sup>. Das Risiko für den Menschen ist begrenzt, da die Materialien nicht vom Körper absorbiert werden.

Während der Produktion oder durch Umgang mit Pulver aus Nanomaterialien können diese Aerosole bilden und inhaliert werden. Daher wurde untersucht, welche und wie viele Partikel aus Pulvern oder Nanopartikelhaltigen Produkten unter verschiedenen Bedingungen (zum Beispiel Verwitterung und Abrasion) freigesetzt werden<sup>v</sup>. Die Toxizität von inhalierten Nanomaterialien wurde mit einer eigens von BASF entwickelten Kurzzeit-Inhalationsmethode getestet. Sie liefert Informationen zur Partikelbelastung der Lunge sowie zu frühen Lungeneffekten und deren Progression<sup>vi</sup>. In mehreren Forschungsprojekten (wie Nanocare, NanoGEM, Nanosafe2, NanoMILE und SUN) konnte so die weltweit größte Datenbasis zur Inhalationstoxizität von Nanomaterialien aufgebaut werden<sup>vii</sup>. Eine wichtige Erkenntnis daraus ist, dass vorrangig nicht die Größe eines Partikels, sondern dessen Substanzeigenschaften die Inhalationstoxizität bestimmen.

Eine noch nicht abschließend beantwortete Frage ist jedoch die mögliche Anreicherung nach langfristiger Exposition gegenüber niedrigen Dosen. Daher hat BASF 2012 gemeinsam mit dem deutschen Umweltministerium und den Bundesoberbehörden ein Projekt zur Untersuchung inhalierter Nanomaterialien gestartet<sup>viii</sup>. Dabei wurde der experimentelle Teil der Langzeitstudie bei BASF durchgeführt und Ende des letzten Jahres beendet. Die Auswertung erfolgt im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz, Bau und Reaktorsicherheit und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin am Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin und bei weiteren Kooperationspartnern. Erste Ergebnisse der Zwischenuntersuchungen liegen bereits vor<sup>ix</sup>; endgültige Ergebnisse werden bis 2017 erwartet.

Da es nicht möglich sein wird, jede Variante aller Nanomaterialien auf alle toxikologischen Eigenschaften zu testen, wird derzeit intensiv an der Möglichkeit gearbeitet, Gruppen von Partikeln zu definieren, die gleiche oder ähnliche toxikologische Eigenschaften besitzen. Auch die Beratungskommission der GT hat hierzu Vorschläge vorgelegt. Seit 2014 entwickelt BASF zusammen mit dem Europäischen Zentrum für Ökotoxikologie und Toxikologie von Chemikalien (ECETOC) ein Konzept zur zielgerichteten Untersuchung und Gruppierung von Nanomaterialien. Auf Basis der Ergebnisse der Sicherheitsforschung wurde ein stufenweiser Ansatz ausgearbeitet, der den Lebenszyklus der Nanomaterialien sowie den biologischen Weg von der Freisetzung über die Aufnahme, Verteilung und Wechselwirkung mit biologischen Medien und Zellen bis

hin zur toxischen Wirkung des Nanomaterials berücksichtigt. Sowohl die Beratungskommission der Deutschen Gesellschaft für Toxikologie (GT)<sup>x</sup> als auch ECETOC<sup>xi</sup> identifizierten vier Hauptgruppen von Nanomaterialien mit ähnlichen toxikologischen Eigenschaften: (i) lösliche Partikel; (ii) unlösliche faserartige Teilchen; (iii) granuläre, unlösliche Partikel ohne spezifische Toxizität und (iv) granuläre, unlösliche Partikel mit spezifischer Toxizität. Eine Fallstudie konnte zeigen, dass die meisten Nanomaterialien den vier Gruppen korrekt zugeordnet werden können.

Wie bei jedem Stoff, gibt es auch für Nanomaterialien noch weiteren Forschungsbedarf – die Langzeitinhalationsstudie wurde bereits oben genannt. Daneben kann die Forschung an Nanomaterialien auch als Vorreiter für moderne Ansätze in der Toxikologie dienen – die genannten Gruppierungskonzepte sind ein Beispiel dafür. Nach über zehn Jahren intensiver toxikologischer Forschung an Nanomaterialien kann heute, durch geeignete Strategien zur Testung und Gruppierung, die Toxizität eines Nanomaterials so abschätzen, dass sie sicher produziert und angewandt werden können.

- 
- <sup>i</sup> Hankin SM, Peters SAK, Poland CA, Foss Hansen S, Holmqvist J, Ross BL, Varet J, Aitken RJ: Specific advice on fulfilling information requirements for nanomaterials under REACH (RIP-oN 2) – final project report. REACH-NANO consultation. RNC/RIP-oN2/FPR/1/FINAL, 2011.
- <sup>ii</sup> Wohlleben, W., Ma-Hock, L., Boyko, V., Cox, G., Egenolf, H., Freiberger, H., ... & Landsiedel, R. (2013). Nanospecific guidance in REACH: a comparative physical-chemical characterization of 15 materials with methodical correlations. *J Ceram Sci Tech*, 4, 93-104.
- <sup>iii</sup> Landsiedel R: Concern-driven integrated approaches for the grouping, testing and assessment of nanomaterials. *Env Pollut* doi: 10.1016/j.envpol.2015.10.060, 2015.
- <sup>iv</sup> Gamer AO, Leibold E, van Ravenzwaay B: The *in vitro* absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol in Vitro* 20:301-307, 2006.  
Monteiro-Riviere NA, Wiench K, Landsiedel R, Schulte S, Inman AO, Riviere JE: Safety evaluation of sunscreen formulations containing titanium dioxide and zinc oxide nanoparticles in UVB sunburned skin: an *in vitro* and *in vivo* study. *Tox Sci* 123:264-80, 2011.
- <sup>v</sup> Wohlleben W, Brill S, Meier MW, Mertler M, Cox G, Hirth S, von Vacano B, Strauss V, Treumann S, Wiench K, Ma-Hock L, Landsiedel R: On the lifecycle of nanocomposites: Comparing released fragments and their *in vivo* hazards from three release mechanisms and four nanocomposites. *Small* 7:2384-95, 2011a.
- <sup>vi</sup> Ma-Hock L, Gamer AO, Landsiedel R, Leibold E, Frechen T, Sens B, Linsenbuehler M, van Ravenzwaay B: Generation and characterization of test atmospheres with nanomaterials. *Inhal Toxicol* 19:833-848, 2007.  
Ma-Hock L, Burkhardt S, Strauss V, Gamer AO, Wiench K, van Ravenzwaay B, Landsiedel R: Development of a short-term inhalation test in the rat using nano-titanium dioxide as a model substance. *Inhal Toxicol* 21:102-118, 2009a.
- <sup>vii</sup> Landsiedel R, Ma-Hock L, Hofmann T, Wiemann M, Strauss V, Treumann S, Wohlleben W, Groeters S, Wiench K, van Ravenzwaay B: Application of short-term inhalation studies to assess the inhalation toxicity of nanomaterials. *Part Fibre Toxicol* 11:16, 2014a  
Ma-Hock L, Strauss V, Treumann S, Kuttler K, Wohlleben W, Hofmann T, Groeters S, Wiench K, van Ravenzwaay B, Landsiedel R: Comparative inhalation toxicity of multi-wall carbon nanotubes, graphene, graphite nanoplatelets and low surface carbon black. *Part Fibre Toxicol* 10:23, 2013.
- <sup>viii</sup> <http://www.bmub.bund.de/themen/gesundheitschemikalien/nanotechnologie/forschung/projekt-nano-in-vivo>
- <sup>ix</sup> Keller J, Wohlleben W, Ma-Hock L, Groeters S, Küttler K, Strauss V, Wiench KE, Herden C, Oberdörster G, van Ravenzwaay B, Landsiedel R: Time-course of lung retention and toxicity of inhaled particles: short-term exposure to nano-Ceria. *Arch Toxicol* 88:2033-59, 2014.  
Konduru N, Keller J, Ma-Hock L, Groeters S, Landsiedel R, Donaghey TC, Brain JD, Wohlleben W, Molina RM: Biokinetics and effects of barium sulfate nanoparticles. *Part Fibre Toxicol* 11:55, 2014.  
Cordelli E, Keller J, Eleuteri P, Villani P, Ma-Hock L, Schulz M, Landsiedel R, Pacchierotti F: No genotoxicity in rat blood cells upon 3- or 6-month inhalation exposure to CeO<sub>2</sub> or BaSO<sub>4</sub> nanomaterials. *Mutagen*, 2016, pii:gew005.
- <sup>x</sup> Gebel T, Foth H, Damm G, Feyberger A, Kramer PJ, Liliensblum W, Röhl C, Schupp T, Weiss C, Wollin KM, Hengstler JG: Manufactured nanomaterials: categorization and approaches to hazard assessment. *Arch Toxicol* 88:2191-2211, 2014.
- <sup>xi</sup> Arts JH, Hadi M, Keene AM, Kreiling R, Lyon D, Maier M, Michel K, Petry T, Sauer UG, Warheit D, Wiench K, Landsiedel R: A critical appraisal of existing concepts for the grouping of nanomaterials. *Regul Toxicol Pharmacol* 70:492-506, 2014.  
Arts JH, Hadi M, Irfan MA, Keene AM, Kreiling R, Lyon D, Maier M, Michel K, Petry T, Sauer UG, Warheit D, Wiench K, Wohlleben W, Landsiedel R: A decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4Nano). *Regul Toxicol Pharmacol* 71(Suppl 2):S1-S27, 2015a.  
Arts JH, Irfan MA, Keene AM, Kreiling R, Lyon D, Maier M, Michel K, Neubauer N, Petry T, Sauer UG, Warheit D, Wiench K, Wohlleben W, Landsiedel R: Case studies putting the decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4Nano) into practice. *Regul Toxicol Pharmacol* doi: 10.1016/j.yrtph.2015.11.020, 2015b.