

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



Dezember 2007

Koordinierung und Hauptautor:

B. Orthen BAuA

Redaktionelle Leitung:

- Arbeitsschutz: B. Orthen BAuA
- Umweltschutz: M. Rappolder UBA
- Verbraucherschutz: R. Zimmer BfR

Unter Mitarbeit von:

BAuA: R. Arndt, J. kleine Balderhaar, G. Lotz, S. Plitzko, P. Wardenbach, T. Wolf

BfR: U. Gundert-Remy, R. Gürtler, G. Heinemeyer, R. Hertel, R. Krätke, K. Pfaff,
H. Richter-Reichhelm

UBA: J. Ahlers, H. Becker, W. Dubbert, M. Kolossa-Gehring, C. Leuschner, K. Märkel,
A. Marschner

Einen Entwurf der Forschungsstrategie haben BAuA, BfR und UBA im August 2006 im Internet veröffentlicht. Die Inhalte wurden bei einer gemeinsamen Dialogveranstaltung von Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU), Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS), Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) und Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) am 30. November 2006 im BMU vorgestellt und mit 120 Teilnehmenden aus der Wissenschaft, Wirtschaft, Verbänden und Nichtregierungsorganisationen diskutiert. Außerdem wurden nationale und internationale Expertinnen und Experten um Kommentierung gebeten. Für die zahlreich eingegangenen teils umfangreichen Kommentare danken wir. Diese wurden bei der Erstellung der hier vorliegenden Endfassung berücksichtigt.

Der vorliegende Bericht wird auf den folgenden Internetseiten veröffentlicht:

www.baua.de/nanotechnologie

www.bfr.bund.de unter A-Z Index: Stichwort Nanotechnologie

www.umweltbundesamt.de/technik-verfahren-sicherheit/publikationen/index.htm

Inhaltsverzeichnis

1	Zusammenfassung	7
2	Einleitung	11
2.1	Generelles	11
2.2	Rechtlicher Hintergrund	11
2.3	Nationale und internationale Aktivitäten	13
3	Strategische Ziele	16
4	Forschungs- und Arbeitsgebiete	19
4.1	Definition und Begrenzung des Themas	19
4.2	Verbesserung der Vergleichbarkeit von Studien zur Toxikologie/Ökotoxikologie und zum Umweltverhalten von Nanomaterialien	20
4.3	Identifikation der Nanomaterialien und Charakterisierung der physiko-chemischen Eigenschaften	21
4.3.1	Identifikation und Differenzierung der Nanomaterialien nach physiko-chemischen Eigenschaften	21
4.3.2	Bestimmung der chemischen Reaktivität	21
4.4	Exposition des Menschen und der Umwelt	21
4.4.1	Methoden zur quantitativen Bestimmung von Nanomaterialien	22
4.4.2	Expositionen am Arbeitsplatz	23
4.4.3	Verbraucherexposition	24
4.4.4	Exposition der Umwelt	25
4.4.4.1	Freisetzung von Nanomaterialien in die Umwelt bei Herstellung, Weiterverarbeitung, Verwendung und Entsorgung	26
4.4.4.2	Entwicklung oder Anpassung von Messverfahren für Umweltkompartimente (Luft, Wasser, Sediment, Boden und Klärschlamm) und für Biota	26
4.4.4.3	Lebenszyklusanalysen und Expositionsszenarien von Nanomaterialien in die Umwelt	27
4.4.4.4	Untersuchung zum Verhalten und Verbleib in der Umwelt	27
4.4.4.5	Untersuchungen zu Persistenz und Bioakkumulation	28
4.5	Toxikologische Bewertung von Nanomaterialien	29
4.5.1	Methoden zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften	29
4.5.1.1	Methoden zur Bestimmung physiko-chemischer Eigenschaften	29
4.5.1.2	<i>in vitro</i> -Methoden (zellulär und zellfrei)	30
4.5.1.3	<i>in vivo</i> -Methoden	30
4.5.1.4	Epidemiologie/Arbeitsmedizin	31
4.5.2	Toxikologische Eigenschaften von Nanomaterialien	32
4.5.3	Teststrategien und Verfahren der Risikobewertung	35
4.5.4	Teststrategien und Bewertungsverfahren in einzelnen Bereichen des Arbeits-	39

	und Verbraucherschutzes	
4.5.4.1	Untersuchung und Bewertung der Toxizität von Nanomaterialien an Arbeitsplätzen	39
4.5.4.2	Untersuchungen zur Resorption, systemischen Verfügbarkeit, Akkumulation und Ausscheidung von Nanomaterialien nach oraler Exposition (Lebensmittel und Lebensmittelverpackungsmaterialien)	40
4.5.4.3	Untersuchungen zur Hautpenetration von Nanomaterialien aus kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen	40
4.6	Ökotoxikologische Bewertung von Nanomaterialien	40
4.6.1	Gruppierung der Nanomaterialien im Hinblick auf ihre ökotoxikologische Wirkung	41
4.6.2	Weiterentwicklung von Testverfahren im Bereich der Ökotoxikologie	42
4.6.2.1	Herstellung stabiler Suspensionen für organische und anorganische Nanomaterialien zur Erfassung intrinsischer Eigenschaften	42
4.6.2.2	Entwicklung einer Methodik zur Applikation von Nanomaterialien in verschiedenen Böden/Sedimenten	42
4.6.2.3	Auswertung durchgeführter Studien im Hinblick auf relevante Endpunkte im ökotoxikologischen Bereich, Erstellen von Wirkhypothesen, Identifizierung geeigneter Testsysteme	42
4.6.2.4	Überprüfung und Anpassung ökotoxikologischer Prüfmethoden und Standardisierung nanospezifischer Testsysteme	43
4.6.3	Ökotoxikologische Testung von Nanomaterialien	43
4.6.4	Erarbeitung einer Test- und Bewertungsstrategie zur Ermittlung des Risikos von Nanomaterialien in der Umwelt	43
4.7	Risikomanagement am Arbeitsplatz	44
4.8	Information und Kommunikation	44
4.8.1	Vorläufige Handlungshilfen für den Umgang mit Nanomaterialien an Arbeitsplätzen	45
4.8.2	Sicherheitsdatenblätter und Schulung der Beschäftigten	45
4.8.3	Datenbanken	45
4.8.4	Diskurs: Nanotechnologie	45
4.8.4.1	Sozialwissenschaftliche Begleitforschung und Nano-Dialoge	46
4.8.5	Internationale Zusammenarbeit und Forschungsförderung	46
5	Verknüpfung und Priorisierung der verschiedenen Forschungsthemen und Arbeitsgebiete	47
5.1	Verknüpfung und zeitliche Koordinierung	47
5.2	Dringender Forschungsbedarf	48
5.2.1	Dringende Projekte von genereller Bedeutung für Arbeits-, Verbraucher- und Umweltschutz	49
5.2.2	Dringende Forschungsprojekte für einzelne Schutzziele	52
5.2.2.1	Arbeitsschutz	52

5.2.2.2	Verbraucherschutz	53
5.2.2.3	Umweltschutz	53
5.3	Mittel- und langfristiger Forschungsbedarf	54
6	Literatur	56
7	Anhang	66
7.1	Abkürzungen	66
7.2	Definitionen	67

1 Zusammenfassung

Die Nanotechnologie¹ bietet als wichtige Zukunftstechnologie die Möglichkeit, durch intensive Forschung und effektive Umsetzung der Forschungsergebnisse in innovative Produkte die ökonomische Entwicklung langfristig positiv zu beeinflussen. Die toxikologischen und ökotoxikologischen Risiken, die mit dieser expandierenden Technologie („Emerging Technologies“) verknüpft sind, können derzeit in vielen Bereichen noch nicht beurteilt werden. Die Nanotechnologie rückt zunehmend ins Licht der Öffentlichkeit. 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.

Aufgrund der bisherigen Kenntnisse sind insbesondere die unlöslichen und schwer löslichen Nanomaterialien² toxikologisch relevant. Daher und zur sinnvollen Begrenzung des Themas bezieht sich die vorliegende Forschungsstrategie auf diese Nanomaterialien und den Bereich der Chemikaliensicherheit an Arbeitsplätzen und im Verbraucher- und Umweltbereich.

In der Chemikaliengesetzgebung (z. B. REACH) ist für Nanomaterialien wie z. B. Titandioxid, Zinkoxid, Eisenoxid, Siliziumdioxid oder Carbon Black, die eine nanoskalige Modifikation eines HPV³-Altstoffes mit der selben CAS-Nr. darstellen, keine spezifische Vorgehensweise zur Prüfung (z. B. toxikologische Studien) und Bewertung enthalten. Auch in den Bereichen Lebensmittel, Bedarfsgegenstände und kosmetische Mittel sind Nanomaterialien bisher nicht speziell geregelt. So sind beispielsweise in den Reinheitskriterien für die zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe Siliziumdioxid (E 551) und Titandioxid (E 171) keine Partikelgrößen festgelegt. Nanomaterialien können zudem als Hilfsstoffe in Pflanzenschutzmitteln und Bioziden und zur Formulierung verwendet werden. Auch hier gibt es bisher keine Richtlinien oder Leitfäden zur Testung und keine Vorgaben zur Identifizierung und Größe oder weiterer physiko-chemischer Eigenschaften. Bis jetzt gibt es nur wenige Untersuchungen, so dass vergleichende Aussagen aufgrund der vorliegenden Ergebnisse kaum getroffen werden können.

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 Endpunkte ermöglicht. So ist es grundsätzlich erforderlich, dass die durchzuführenden toxikologischen und ökotoxikologischen Studien in der regulatorischen Toxikologie verwendet werden können. Außerdem wird eine Balance zwischen *in vitro*- und *in vivo*-Methoden

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

² Nanomaterialien sind aus diskreten funktionellen Teilen zusammengesetzt, von denen viele eine oder mehrere Dimensionen von < 100 nm aufweisen. Hier sind insbesondere beabsichtigt hergestellte granuläre Partikel, Röhren und Fasern mit einem Durchmesser < 100 nm (inklusive deren Agglomerate und Aggregate) mindestens in einer Dimension gemeint.

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

avisiert, die wesentlich durch die Aussagekraft der *in vitro*-Methoden beeinflusst wird. Dazu ist eine Validierung der *in vitro*-Methoden durch *in vivo*-Methoden erforderlich.

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

Die folgenden strategischen Ziele sollten berücksichtigt werden, um eine koordinierte, zielgerichtete und effektive Forschung und Förderung zu erreichen:

- Risikoorientiertes Vorgehen
- Umfassende Risikobeschreibungen und Risikobewertungen
- Integration in das gesetzliche und untergesetzliche Regelwerk
- Anwendungsorientierte und regulatorisch relevante Forschung
- Bewertung der Neuartigkeit von Nanomaterialien
- Internationale Kooperation und Abstimmung
- Nachhaltigkeit und Vorsorgeprinzip
- Effizientere Strukturen für eine zielgerichtete Forschungsförderung
- Transparenz und öffentlicher Diskurs.

Als zentrale Förderer der öffentlichen Hand zur Erforschung der Auswirkungen auf Gesundheit und Umwelt treten auf nationaler Ebene das BMBF und auf europäischer Ebene DG Research hervor. Die Zuständigkeit für die Bewertung im bestehenden Rechtsrahmen liegt ohne vergleichbare Finanzmittel bei BMAS, BMU und BMELV und den entsprechenden Einrichtungen auf europäischer Ebene. Gremien, die die Bewertung der Risiken im bestehenden Rechtsrahmen vorbereiten und unterstützen, wurden bisher nicht etabliert und gefördert. Um eine effiziente und zielgerichtete Forschung durchzuführen, die den Rechtsrahmen berücksichtigt, ist ein Transfer der Forschungsgelder in den Zuständigkeitsbereich von BMAS, BMU und BMELV dringend erforderlich.

Da es sich bei der Nanotechnologie um ein Querschnittsthema handelt, wird deutlich, dass für die verschiedenen Gebiete der Chemikalienbewertung und des Chemikalienmanagements geprüft werden sollte, inwieweit nanospezifische Aspekte und Besonderheiten berücksichtigt werden müssen. Zur übergeordneten Strukturierung lassen sich die Forschungs- und Arbeitsgebiete verschiedenen Themen zuordnen:

- Identifikation der Nanomaterialien und Charakterisierung der physiko-chemischen Eigenschaften, Bestimmung der chemischen Reaktivität
- Exposition der Beschäftigten, der Verbraucherinnen und Verbraucher (oral, dermal, inhalativ), Entwicklung von Messverfahren
- Exposition der Umwelt (Entwicklung von Messverfahren Anwendung von Nanomaterialien in der Umwelt, Lebenszyklusanalysen und Expositionsszenarien, Akkumulation und Persistenz etc.)
- Verbesserung der Vergleichbarkeit und Standardisierung der Studien zur Toxikologie/Ökotoxikologie und zum Umweltverhalten von Nanomaterialien
- Toxikologische Bewertung von Nanomaterialien (Testmethoden: *in vitro*, *in vivo*, Epidemiologie/Arbeitsmedizin, relevante Endpunkte, Kinetik, Wirkmechanismen etc.)
- Toxikologische Teststrategien und Verfahren der Risikobewertung (Gruppenbildung, SAR)
- Ökotoxikologische Bewertung von Nanomaterialien (Testmethoden, Wirkhypothesen, relevante Endpunkte etc.)

- Ökotoxikologische Teststrategien und Verfahren der Risikobewertung (Gruppenbildung, QSAR, intelligente Teststrategie)
- Risikomanagement
- Information und Kommunikation (Handlungshilfen, Sicherheitsdatenblätter, Schulung der Beschäftigten)
- Datenbanken
- Öffentlicher Diskurs: Nanotechnologie
- Internationale Zusammenarbeit und Forschungsförderung.

Der Entwicklungsstand der Überprüfung und die Dringlichkeit der Bearbeitung sind in den einzelnen Gebieten und Bereichen jedoch unterschiedlich. Einige Themen bauen aufeinander auf und es empfiehlt sich eine sequenzielle Bearbeitung. In der gegenwärtigen Forschungspraxis werden die Themen häufig parallel bearbeitet, auch mit der Begründung, dass eine streng sequenzielle Bearbeitung dazu führen würde, dass einige Themen erst in ferner Zukunft bearbeitet werden. Notwendig ist ein wechselseitiger enger Informationsaustausch zwischen den gleichzeitig bearbeiteten Themen, der zeitnah über aktuelle Erkenntnisse und Erfahrungen informiert, und ein iterativer und flexibler Entwicklungsprozess bei der weiteren Forschung, um möglichst bald verwertbare Ergebnisse für eine Risikobewertung zu erhalten.

Die folgenden Forschungsprojekte und Förderinitiativen werden für **Arbeits-, Verbraucher- und Umweltschutz** gemeinsam als besonders dringlich angesehen, wobei sie teilweise aufeinander aufbauen:

- 1: Identifizierung der relevanten Nanomaterialien
- 2: Forschungsinitiative zur Bewertung der Nanomaterialien im bestehenden Rechtsrahmen
- 3: Mindestanforderungen an Publikationen
- 4: *In vivo*-Studien zur Bewertung der Risiken der Nanomaterialien
- 5: Bewertung und Validierung der *in vitro*-Methoden als Beitrag zur Bewertung der Risiken.

Aus Sicht des **Arbeitsschutzes** ergibt sich dringender Forschungsbedarf in folgendem Bereich:

- A 1: Entwicklung der Messmethodik und Messstrategien zur Bestimmung der inhalativen Expositionen von Nanomaterialien
- A 2: Vorläufige Handlungshilfen für bestimmte häufig vorkommende Tätigkeiten mit Nanomaterialien an Arbeitsplätzen.

Aus Sicht des **Verbraucherschutzes** ergibt sich dringender Forschungsbedarf in folgenden Bereichen:

- V 1: Untersuchungen zur Resorption, systemischen Verfügbarkeit, Akkumulation und Ausscheidung von Nanomaterialien nach oraler Exposition (Lebensmittel und Lebensmittelverpackungsmaterialien)
- V 2: Bewertung der Toxizität von Nanomaterialien nach oraler Exposition.

Aus Sicht des **Umweltschutzes** ergibt sich dringender Forschungsbedarf in folgenden Bereichen:

- U 1: Identifikation der relevanten Parameter zu Verhalten und Verbleib in der Umwelt
- U 2: Exposition, Persistenz und Akkumulation von Nanomaterialien in den Kompartimenten Wasser, Boden und Sediment
- U 3: Entwicklung von einheitlichen Standards für die Testung von Nanomaterialien.

Die gegenwärtig absehbaren Forschungsthemen und erforderlichen Aktivitäten werden in den grundlegenden Bereichen in den nächsten 5 – 10 Jahren einer besonderen Förderung bedürfen, die insbesondere auch konzeptionelle Fragestellungen der Verfahren und Strategien betrifft. Mit zunehmender Erfahrung und Konsolidierung der Verfahren und Methoden zur Prüfung und Bewertung wird ein Übergang zu einer stärker routinebezogenen Erforschung und Bewertung von Nanomaterialien (einzelne Stoffe sowie Stoffklassen) möglich werden, die solange andauert wie neue Nanomaterialien mit entsprechender Exposition für Mensch und Umwelt entwickelt werden.

2 Einleitung

2.1 Generelles

Die Nanotechnologie bietet als wichtige Zukunftstechnologie die Möglichkeit, durch intensive Forschung und effektive Umsetzung der Forschungsergebnisse in innovative Produkte die ökonomische Entwicklung langfristig positiv zu beeinflussen. Sie bezeichnet die Herstellung, Untersuchung und Anwendung von Strukturen, molekularen Materialien, inneren Grenzflächen mit mindestens einer kritischen Dimension unterhalb 100 nm. Der untere Nanometerbereich grenzt an den Größenbereich der Moleküle, der durch gezielte chemische Reaktionen seit langem gestaltet wird. Im oberen Nanometerbereich schließt sich die Mikrotechnologie an, die beispielsweise durch die Computertechnologie (integrierte Schaltkreise) ebenfalls eine dynamische Entwicklung nimmt. Die Nanotechnologie schließt hier eine Lücke und rückt zunehmend ins Licht der Öffentlichkeit. NGOs haben die Thematik bereits aufgegriffen (BUND 2007, Öko-Institut 2007). Es wird erwartet, dass die Bedeutung der Nanotechnologie weiterhin zunimmt und dass in zunehmendem Maße Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer, Verbraucherinnen und Verbraucher und die Umwelt exponiert werden. Daher ergibt sich die Notwendigkeit, die Entwicklung der neuen Technologie zu begleiten und die Chancen und Risiken in einem transparenten Prozess abzuwägen und mit den Chancen und Risiken der etablierten Technologien zu vergleichen. Für den Bereich des Arbeitsschutzes wurden 2005 in einer EU-Expertenbefragung „Nanopartikel und ultrafeine Partikel“ bereits als wichtigstes „Emerging Risk“ eingeschätzt. Besonders wichtig ist eine koordinierte und effektive Forschung mit dem Ziel, die toxikologischen und ökotoxikologischen Risikobewertungen, die den Ansprüchen des gesetzlichen Rahmens genügen müssen, und die resultierenden Empfehlungen (z. B. Einstufungen, Grenzwerte, Empfehlungen zum Umgang) auf eine valide und umfassende Grundlage stellen zu können. In verschiedenen internationalen und nationalen Projekten stellt die öffentliche Hand Gelder zur Verfügung, um die technologischen Chancen zu erforschen. Der Anteil der Finanzmittel, die zur Erforschung der Risiken eingesetzt werden sollen, lag bisher unter 5 %. Daher werden in dieser Forschungsstrategie die verschiedenen Forschungs- und Themengebiete diskutiert und Projekte identifiziert, die der Finanzierung und Förderung bedürfen. Die strategische Planung zeigt wechselseitige Abhängigkeiten der verschiedenen Themen auf und setzt Prioritäten bezüglich vorrangig zu bearbeitender Themen.

Es sollte allerdings auch berücksichtigt werden, dass Partikel der Nanoskala nicht vollkommen neuartig sind. Seit langer Zeit gelangen natürliche und unbeabsichtigt hergestellte Partikel dieser Größe in die Umwelt und führen zur Exposition von Mensch und Umwelt. Historische Beispiele (z. B. Rubinglas) belegen, dass Nanotechnologie keineswegs erst seit kurzem genutzt wird, ihr besonderes Interesse erfährt sie allerdings durch den enormen Entwicklungsschub aufgrund der Verbesserung der Messtechnik und vor allem aufgrund der neuen und gezielten Gestaltungsmöglichkeiten auf der Nanometerskala.

2.2 Rechtlicher Hintergrund

Die Abdeckung der Nanotechnologie durch die Rechtsinstrumente wird von verschiedenen Autoren diskutiert (Franco 2007, Frater et al. 2007, Davies 2006, Dekkers et al. 2007, Meisterernst et al. 2006, Merenyi et al. 2007, VCI 2006). Eine Reihe von gesetzlichen Instrumenten haben den Schutz der Beschäftigten, der Verbraucherinnen und Verbraucher und der Umwelt zur Aufgabe ohne spezifisch auf Nanotechnologie einzugehen (Dekkers et al. 2007) z. B.:

- Verordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH-VO); Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (einige der folgenden Regelungen werden durch die REACH-VO aufgehoben)
- Altstoff-Verordnung; Verordnung (EWG) Nr. 793/93
- Bewertung der von Altstoffen ausgehenden Risiken für Mensch und Umwelt (EG) Nr. 1488/94
- Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe, Richtlinie 67/548/EWG
- Zubereitungs-Richtlinie; Richtlinie 1999/45/EG
- Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen, Richtlinie 76/769/EEC
- Biozid-Richtlinie; Richtlinie 98/8/EG
- Richtlinie über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln, 91/414/EWG
- Arbeitsschutz-Richtlinien; 89/391/EWG, 98/24/EG
- Richtlinie über die Sicherheit von Spielzeug; Richtlinie 88/378/EWG
- Richtlinie über die allgemeine Produktsicherheit; Richtlinie 2001/95/EG
- Kosmetik-Richtlinie; Richtlinie 76/768/EWG
- Richtlinie zur Beschränkung der Verwendung bestimmter gefährlicher Stoffe in Elektro- und Elektronikgeräten; Richtlinie 2002/95/EG
- Bedarfsgegenstände; Verordnung 2004/1935/EG
- Lebensmittelrecht; u. a. Verordnung 2002/178/EG
- Abfall-Management-Richtlinien (Richtlinie 2006/12/EG über Abfälle; Richtlinie 91/689/EWG über gefährliche Abfälle; Richtlinie 2000/53/EG über Altfahrzeuge)
- Abfallverbrennungsrichtlinie 2007/76/EG
- Wasserrahmenrichtlinie 2000/60/EG
- Richtlinie über die integrierte Vermeidung und Verminderung der Umweltverschmutzung (IPPC-RL); Richtlinie 96/61/EG
- Bundesbodenschutzverordnung
- Bundesimmissionsschutzverordnung
- Klärschlammverordnung.

Im Bereich des Arbeitsschutzes nehmen die grundlegenden gesetzlichen Regelungen die Arbeitgeberin und den Arbeitgeber in die Verantwortung, die Gesundheit der Beschäftigten zu schützen (national: ArbeitsschutzG und GefahrstoffV; europäisch: RahmenRL Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit 89/391/EG, Sicherheit und Gesundheit bei chemischen Arbeitsstoffen 98/24/EG). Insbesondere in Klein- und Mittelbetrieben wurden beim Umgang mit Chemikalien allerdings Defizite bei der Umsetzung beobachtet. Spezielle Regelungen für Nanomaterialien liegen nicht vor. Da Nanomaterialien (hier insbesondere Nanopartikel, -röhren, -plättchen, -fäden etc. inklusive deren Aggregate und Agglomerate) in der Regel dieselbe CAS-Nummer haben wie die größeren Objekte aus dem gleichen Grundstoff, wurde im bisherigen stoffspezifischen, gesetzlichen Regelwerk (ChemG, AltstoffV) die nanoskalige Fraktion nicht gezielt bewertet. Es bestand bisher keine gesetzliche stoffspezifische Verpflichtung, Studien speziell für Nanomaterialien durchzuführen. Fullerene bilden hier eine Ausnahme, da sie kein EINECS-Stoff sind, eine eigene CAS-Nummer erhalten haben und bei Erreichen einer Mengenschwelle einer umfangreicheren Prüfpflicht unterliegen. In welchem Ausmaß Nanomaterialien unter der neuen Chemikaliengesetzgebung (REACH) einer eigenen Bewertung unterzogen werden, ist nicht ganz klar. Geeignete Hilfestellungen zur Bewertung von unlöslichen Materialien oder nanoskaligen Materialien liegen nicht vor. REACH ermöglicht die Bewertung von neuen Verwendungen. In welchem Maß diese Option auf Nanomaterialien anwendbar ist, gilt es zu prüfen. Auch in den Bereichen Lebensmittel,

Bedarfsgegenstände und kosmetische Mittel sind Nanomaterialien bisher nicht speziell geregelt. So sind beispielsweise in den Reinheitskriterien für die zugelassenen Lebensmittelzusatzstoffe Siliziumdioxid (E 551) und Titandioxid (E 171) keine Partikelgrößen festgelegt. Nanomaterialien können Produkten und Erzeugnissen zugesetzt sein, um eine biozide Wirkung zu erzielen (z. B. Silber). Bei Bioziden besteht eine Meldepflicht (ChemBiozidMeldeV, Biozidrichtlinie), bei der die Partikelgröße jedoch nicht erfasst wird.

Das Umweltbundesamt hat bereits ein Gutachten erstellt (UBA, 2007), in dem die Rechtsbereiche hinsichtlich des derzeitigen Technikstandes analysiert wurden. Hierzu ist eine Bestandsaufnahme der bestehenden nationalen und europäischen Umweltgesetzgebung vorgenommen worden. Es wurden Regelungslücken, welche auf europäischer und nationaler Ebene im Hinblick auf die „Nanotechnologien“ bestehen, identifiziert und mögliche Regulierungsansätze aufgezeigt, sowie Empfehlungen zum weiteren regulatorischen Vorgehen formuliert. Die Analyse der einzelnen Rechtsgebiete hat deutlich gemacht, dass hinsichtlich der spezifischen Eigenschaften von Nanomaterialien an vielen Stellen Lücken im sektoralen Umweltrecht bestehen.

2.3 Nationale und internationale Aktivitäten

Da die Exposition von Mensch und Umwelt, die toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften und Risiken insbesondere für neuere Nanomaterialien noch nicht beurteilt werden können, wird allgemein die Notwendigkeit gesehen, weitere Untersuchungen durchzuführen und durch Forschungs- und Bewertungsaktivitäten die Wissenslücken zu schließen. Von Seiten der europäischen Kommission wurde beispielsweise ein Aktionsplan veröffentlicht, der unter anderem Beiträge zur Erforschung der gesundheitlichen Risiken vorsieht (EC 2004, EC 2005). In einer Übersichtsarbeit zur europäischen Forschung vertritt die Kommission den Standpunkt, dass angemessene Risikobewertungen durchgeführt werden müssen und ein Risikomanagement vorliegen soll, bevor eine Produktion und Anwendung in großem Maßstab betrieben wird (EC 2006a).

Die im Vereinigten Königreich (u. a. United Kingdom 2005, Defra 2005, IOM 2005, Royal Society and the Royal Academy of Engineering 2004, CST 2007) frühzeitig erschienenen Berichte beschreiben beispielhaft ein Vorgehen in den Bereichen Risikoforschung, Beteiligung der zuständigen Behörden und der Öffentlichkeit in einem transparenten Diskurs. Die faire und frühzeitige Kommunikation über Chancen und Risiken der Nanotechnologie wird entscheidend für den gesellschaftlichen Umgang mit dieser Technologie sein. Mit verschiedenen behördlichen Veranstaltungen und Aktivitäten wird der Diskurs in Deutschland begleitet. (BMU-BAuA-UBA 2005, BfR 2006b, BMU-BAuA-BfR-UBA 2006, UBA 2006, BMBF 2007). Die Basis für Risikokommunikation und gesellschaftlichen Diskurs ist wiederum ein möglichst fundiertes Wissen über Exposition und Toxizität von Nanomaterialien einschließlich der zur Wissensgenerierung notwendigen Analytik.

Verschiedene Autoren haben das Thema Forschungsstrategie für Nanomaterialien diskutiert (Balshaw et al. 2005, Borm et al. 2006a, Holsapple et al. 2005, NIOSH 2005a, NNI 2006, NNI 2007a, NNI 2007b, Oberdörster et al. 2005b, Powers et al. 2006, Thomas et al. 2005, Thomas et al. 2006, Tsuji et al. 2006). NIOSH (2005a) hat in einem generellen Strategieplan die unterschiedlichen Forschungsaktivitäten strukturiert. Schwerpunkte der Forschung sind neben den Gesundheitsrisiken, die sich durch Nanotechnologie ergeben, die Vermeidung von arbeitsplatzbedingten Erkrankungen durch die Anwendung von Nanotechnologie, Hilfestellungen für die Praxis und internationale Kooperation. Maynard (2006b) vertritt in einer Forschungsstrategie unter anderem den Standpunkt, dass die behördlichen Institutionen, die sich mit der Bewertung der Risiken befassen, stärker bei der Steuerung der Forschung beteiligt werden müssen und eine internationale Abstimmung erforderlich ist. In Maynard et

al. (2006c) werden die verschiedenen Schwerpunktthemen der Forschung diskutiert und eine chronologische Abarbeitung vorgeschlagen. Ein Zeitplan für die Erforschung der Auswirkungen auf die Gesundheit der Beschäftigten wurde ebenfalls von NIOSH (2007) in einem Bericht über die laufenden Forschungsprojekte erstellt. Eine Übersicht über die laufende und geplante Forschung im Vereinigten Königreich und die internationalen Forschungsaktivitäten wurde ebenfalls vom britischen Umweltministerium erstellt (Defra 2006, Defra 2007). Der Forschungsbedarf im Bereich Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Umweltschutz wurde aus US-amerikanischer Sicht von NNI (2007a) zusammengestellt. In Deutschland findet eine Erforschung gesundheitlicher Wirkungen u. a. in Projekten von BAuA, BfR und UBA und den Projekten Nanocare, INOS und Tracer statt.

Die Bundesregierung beteiligt sich im Rahmen ihrer Hightech-Strategie ressortübergreifend an der Diskussion zu Chancen und Risiken der Nanotechnologie. Im Rahmen des „NanoDialog 2006 – 2008“ erörtern Stakeholder aus Politik, Wirtschaft, Wissenschaft, Behörden, NGOs und Verbänden die Vor- und Nachteile von Nanomaterialien für die nachhaltige Entwicklung. Zu diesem Zweck hat das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) eine Nanokommission eingesetzt, die den Dialog in drei Arbeitsgruppen koordiniert und strategisch begleitet. Für die Arbeitsgruppen wie für die Nanokommission sind Vertreterinnen und Vertreter unterschiedlicher Interessensgruppen benannt. Die Arbeitsgruppen arbeiten an folgenden Schwerpunkten:

- AG 1 Chancen für Umwelt und Gesundheit
- AG 2 Risiken und Sicherheitsforschung
- AG 3 Leitfaden für einen verantwortungsvollen Umgang mit Nanomaterialien.

Die Arbeitsgruppen haben ihre Arbeit Ende März 2007 aufgenommen. Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter der Bundesoberbehörden sind hieran beteiligt. Die AG 1 arbeitet an der Bewertung der Chancen (z. B. Ressourcenschonung, Umweltentlastungseffekte und ihre Bewertungskriterien). In die Arbeit der AG 2 ist der Entwurf der Forschungsstrategie von BAuA, BfR und UBA eingeflossen. Die AG 3 entwickelt Leitfäden zum Schutz der Beschäftigten und zur Emissionsminderung. Außerdem diskutieren Unternehmen der chemischen Industrie in einem gemeinsamen Arbeitskreis des VCI und der DECHEMA Fragestellungen, die sich mit Auswirkungen auf Gesundheit und Umwelt beschäftigen („Responsible Production and Use of Nanomaterials“).

International beteiligen sich die Bundesoberbehörden an Arbeiten der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD). Eine 2006 eingerichtete „Working Party on Safety of Manufactured Nanomaterials“ (WPMN) konzentriert sich in ihrem Arbeitsprogramm auf Sicherheitsaspekte in Bezug auf die menschliche Gesundheit und die Umwelt durch synthetische Nanomaterialien und deren Bewertung. In 8 Projekten werden die für eine Risikobewertung notwendigen Themen erarbeitet:

- Projekt 1: Entwicklung einer OECD Datenbank, die alle relevanten Projekte zu Umwelt und Gesundheit und Sicherheit (EHS) (von konkret geplant bis bereits abgeschlossen) sammelt und öffentlich zugänglich machen soll.
- Projekt 2: EHS Forschungsstrategien zu synthetischen Nanomaterialien. Dieses Projekt leitet Deutschland. Die Forschungsstrategie von BAuA, BfR und UBA ist dort eingeflossen.
- Projekt 3: Testen von repräsentativen Nanomaterialien. In diesem Projekt sollen Nanomaterialien mit verschiedenen Testmethoden auf relevante Endpunkte geprüft werden.

- Projekt 4: Überprüfen vorhandener Testmethoden auf ihre Eignung für die Untersuchung von Nanomaterialien
- Projekt 5: Überblick und Vergleich von freiwilligen Meldeverfahren und Regulierungsprogrammen
- Projekt 6: Überblick und Vergleich von Verfahren der Risikobewertung
- Projekt 7: Alternative Testmethoden in der Nanotoxikologie
- Projekt 8: Expositionsmessung und Expositionsminderung.

Die OECD-Arbeitsgruppe bildet somit eine sehr wichtige Plattform, um die vielfältigen Aufgaben und Aktivitäten zur Bewertung von Nanomaterialien international zu bündeln und abzustimmen.

3 Strategische Ziele

Die folgenden Aspekte sind von grundsätzlicher Bedeutung und sollten bei der Konzeption der Forschung generell berücksichtigt werden:

- **Risikoorientiertes Vorgehen**

Bei der Ausrichtung der Forschung sollte das vermutete Risiko⁴ einen besonderen Stellenwert haben. Sowohl das Individualrisiko, das die Höhe des individuellen Risikos beschreibt, als auch das Populationsrisiko, das die Zahl der Betroffenen berücksichtigt, sind relevante Größen, die die Schwerpunktsetzung der Forschung entscheidend beeinflussen sollten. Zur Beschreibung eines Risikos sind unter anderem Informationen erforderlich, in welchem Maße Mensch und Umwelt mit Nanomaterialien in Kontakt (Exposition) kommen und weiterhin Informationen zu den dosisabhängigen toxikologischen und ökotoxikologischen Eigenschaften eines Stoffes. Erst die Kombination dieser beiden Parameter ermöglicht eine Risikobeschreibung und –bewertung. Schadensausmaß und Schadenswahrscheinlichkeit sind wesentliche Kenngrößen. Hieraus ergibt sich, dass Nanomaterialien, die ein größeres toxikologisches/ökotoxikologisches Wirkungspotenzial aufweisen und/oder eine höhere Exposition von Mensch und Umwelt zeigen, eine besondere Bedeutung haben und bevorzugt bewertet werden müssen. Sofern keine weiteren Informationen zur Exposition vorliegen, kann das Jahresproduktionsvolumen eines Stoffes als Schätzgröße zur Exposition verwendet werden.

- **Umfassende Risikobeschreibungen und Risikobewertungen**

Die gegenwärtigen Unsicherheiten zu den Risiken, die von Nanomaterialien ausgehen, erfordern eine umfassende Beschreibung und Bewertung der Risiken, die sowohl alle möglichen toxikologischen Eigenschaften und Endpunkte einschließen, als auch die verschiedenen Expositionssituationen abdecken, die sich im Lebenslauf eines Nanomaterials ergeben. Die Lebenszyklusanalyse ist damit Bestandteil der umfassenden Risikobeschreibung und –bewertung. Dabei sind die im jeweiligen Gesetzesrahmen verwendeten Vorgaben zu berücksichtigen und auf ihre Eignung zu prüfen.

- **Integration in das gesetzliche und untergesetzliche Regelwerk**

Zur angemessenen Begrenzung der Risiken liegt ein differenziertes gesetzliches und untergesetzliches Regelwerk vor. Da sich die Handlungsoptionen zur Begrenzung der Risiken am Regelwerk orientieren und sich aus diesem ableiten, ist die Ausrichtung und Anpassung der Forschungsaktivitäten an die Erfordernisse der rechtlichen Rahmenbedingungen essenziell, um die Ergebnisse der Forschung bei Bedarf in konkrete Maßnahmen zum Schutz von Mensch und Umwelt umsetzen zu können. Im öffentlichen Diskurs wird gefragt, ob die gegenwärtigen gesetzlichen Regelungen ausreichen oder ob neue Gesetze erforderlich sind. Gegenwärtig wird die Integration in den bestehenden gesetzlichen Rahmen avisiert und kein spezifisches Nanogesetz angestrebt. Daher ergibt sich umso mehr die Notwendigkeit, dies mit entsprechenden Bewertungen im Rahmen der Gesetze unter Beweis zu stellen und Anpassungsbedarf aufzuzeigen (UBA, 2007). Unklar ist, ob in den gesetzlichen Verfahren, die wie REACH hauptsächlich in der Verantwortung der Hersteller ablaufen, eine stärkere Beteiligung von nicht kommerziell orientierten

⁴ Risiko ist die qualitative und/oder quantitative Charakterisierung der Art, Schwere und Wahrscheinlichkeit eines möglichen Schadens.

Stakeholdern oder behördlichen Institutionen erforderlich und möglich ist. Hier besteht noch Klärungsbedarf.

Vor dem gegenwärtigen Wissenshintergrund empfiehlt sich eine chemikalienbezogene Perspektive, die generell durch REACH vertreten wird und bei anwendungsbezogenen Regelungen (z. B. zu Kosmetika, Lebensmittelzusatzstoffe etc.) durch diese spezifischen Regelungen ergänzt wird. Für eine Prüfpflicht nach REACH sind die Mindestherstellungsmengen so hoch gelegt, dass viele Nanomaterialien nicht erfasst werden. Es wird gegenwärtig diskutiert, ob eine Absenkung der Mengenschwelle für Nanomaterialien sinnvoll ist. Sind die Kenntnisse zur Verwendung der Nanomaterialien in den einzelnen Techniksparten verbessert, kann die Betrachtung durch technikorientierte Betrachtungen (Nanoelektronik, Nanooptik etc.) ergänzt werden.

- **Anwendungsorientierte und regulatorisch relevante Forschung**

Forschungsaktivitäten sind für die Bewertung der Risiken sinnvoll, wenn die Forschungsergebnisse mittelbaren oder unmittelbaren Einfluss auf die Begrenzung der Risiken haben können. Daher wird auch in der Sicherheitsforschung eine Loslösung von der reinen Grundlagenforschung und eine Neuorientierung eingefordert, die die Umsetzung der Ergebnisse in risikoorientierte und umfassende Bewertungen und die Ableitung von konkreten Instrumenten wie Grenzwerten, Einstufungen und Handlungshilfen ermöglicht („exploratory versus targeted research“). So ist es grundsätzlich erforderlich, dass die toxikologischen und ökotoxikologischen Studien so durchgeführt werden, dass sie in der regulatorischen Toxikologie verwendet werden können.

- **Bewertung der Neuartigkeit von Nanomaterialien**

Nanomaterialien werden als Produkte einer neuen Technologie verstanden, obwohl ein großer Teil der nanostrukturierten Materialien, die derzeit auf dem Markt sind, seit Jahrzehnten zu den etablierten Chemikalien gezählt werden. Dazu kommen tatsächlich neue Nanomaterialien, die erst in den letzten Jahren entwickelt wurden. Für die Zukunft wird eine Vielzahl von neuen Nanomaterialien erwartet. Im Vergleich zu etablierten Industriechemikalien wird von verschiedenen Seiten ein erhöhter Informationsbedarf zu den Risiken der Nanomaterialien durch die neuartigen Eigenschaften begründet, die zu neuen Risikoszenarien führen können, zu denen es noch keine Erfahrungswerte gibt und für die ein besonderes öffentliches Interesse besteht. Die neue Chemikaliengesetzgebung REACH macht allerdings keinen Unterschied mehr zwischen Altstoffen und neuen Stoffen, wie dies noch in den bisherigen Regelungen ChemG und AltstoffV vorgegeben war. Inwieweit bei neuen Nanomaterialien eine von sonstigen neuen oder altbekannten Chemikalien abweichende besonders kritische Herangehensweise gerechtfertigt ist, gilt es zu prüfen.

- **Internationale Kooperation und Abstimmung**

Die Nanotechnologie wird von allen Industrienationen als wichtiges Entwicklungsfeld betrachtet. Daher wird auch auf europäischer und internationaler Ebene ein Forschungsbedarf gesehen, um die Risiken der Nanomaterialien besser beurteilen zu können. Eine Abstimmung der Forschungsaktivitäten der verschiedenen Nationen und Institutionen sollte angesteuert werden, um eine arbeitsteilige Aufteilung zu ermöglichen und Doppelarbeit zu vermeiden. In einer zunehmend globalisierten Welt ist es erforderlich, unter Berücksichtigung regionaler Besonderheiten übergreifend zu agieren.

- **Nachhaltigkeit und Vorsorgeprinzip**

Von genereller Bedeutung und nicht spezifisch für die Bewertung der von Nanomaterialien verursachten Risiken für Gesundheit und Umwelt ist die Berücksichtigung von Nachhaltigkeitsaspekten bei der Begleitung einer neuen Technologie. Auch Spätfolgen, die sich erst in Jahrzehnten oder bei späteren Generationen schädlich auswirken, sind zu vermeiden, indem nach dem Minimierungsgebot gehandelt wird. Ähnliches gilt für die Berücksichtigung des Vorsorgeprinzips, das als Grundprinzip bei Informationslücken zur Vorsicht mahnt und in Teststrategien berücksichtigt wird, sofern sich erste Anhaltspunkte zeigen.

- **Effizientere Strukturen für eine zielgerichtete Forschungsförderung**

Als zentrale Förderer der öffentlichen Hand zur Erforschung der Auswirkungen auf Gesundheit und Umwelt treten auf nationaler Ebene das BMBF und auf europäischer Ebene DG Research hervor. Die Zuständigkeit für die regulatorische Bewertung der Risiken im bestehenden Rechtsrahmen liegt ohne vergleichbare Finanzmittel bei BMAS, BMU und BMELV und den entsprechenden Einrichtungen auf europäischer Ebene. Gremien, die die Bewertung der Risiken im bestehenden Rechtsrahmen vorbereiten und unterstützen, wurden bisher nicht etabliert und gefördert. Um eine effiziente und zielgerichtete Forschung durchzuführen, die den Rechtsrahmen berücksichtigt, ist ein Transfer von Forschungsgeldern in den Zuständigkeitsbereich von BMAS, BMU und BMELV dringend erforderlich.

- **Transparenz und öffentlicher Diskurs**

Die Berücksichtigung gesellschaftlicher Fragestellungen stellt einen wesentlichen Baustein dar, um einer nachhaltigen Technologieentwicklung gerecht zu werden. Aufgrund des öffentlichen Interesses sind Transparenz und öffentlicher Diskurs essenzielle Elemente der Kommunikation und Diskussion:

- Zusammenstellen und Zusammenführen aktueller Trends der Nanotechnologieentwicklung hinsichtlich ihrer positiven und negativen Auswirkungen auf Umwelt, Gesundheit und Sicherheit
- Bewertung der Trends durch die relevanten Akteure aus Gesellschaft, Politik, Wirtschaft und Wissenschaft
- Entwicklung von Dialogangeboten für eine zukunftsbezogene öffentliche Diskussion sowie Aus- und Weiterbildungsinitiativen.

4 Forschungs- und Arbeitsgebiete

Für die verschiedenen Fachgebiete der Chemikalienbewertung und des Chemikalienmanagements sollte geprüft werden, inwieweit nanospezifische Aspekte und Besonderheiten zu berücksichtigen sind. Bei Bedarf sind Anpassungen und Änderungen vorzunehmen, die auf nanospezifische Eigenheiten eingehen. Daher ergibt sich grundsätzlich Forschungsbedarf für die im folgenden Kapitel 4 dargestellten Themen.

4.1 Definition und Begrenzung des Themas

Die Definitionen, die in diesem Text verwendet werden, sind an den gegenwärtigen Stand der internationalen Diskussion angelehnt (OECD, ISO, SCENIHR 2007b; siehe 7.2 Definitionen). Nanotechnologie bezeichnet die Herstellung, Untersuchung und Anwendung von Strukturen, molekularen Materialien und inneren Grenzflächen mit mindestens einer kritischen Dimension unterhalb 100 nm. Meist ist der Bereich von ca. 1 nm bis 100 nm im Fokus der Betrachtung, die Grenzen sind jedoch fließend, da im unteren Grenzbereich auch komplexe Moleküle problematisiert werden und im oberen Grenzbereich in bestimmten Verwendungsbereichen von nanotechnologischen Produkten die Grenze nach oben verschoben wurde (z. B. Textilherstellung). Die Agglomerate und Aggregate der Nanopartikel, Nanoröhren, Nanofasern etc., die teils größer als 100 nm sind, sollten ebenfalls Gegenstand der Betrachtung sein, sofern eine nanostrukturierte Gestalt oder die durch die Nanoskaligkeit bedingte Funktionalität erhalten bleiben.

Aufgrund der bisherigen Kenntnisse zu eventuellen Risiken sind unlösliche und schwer lösliche Partikel, Fasern und Röhren etc. bzw. deren Agglomerate und Aggregate toxikologisch besonders relevant. Lösliche Nanomaterialien verlieren ihren Nanocharakter, nachdem sie in Kontakt mit Mensch und Umwelt gelangt sind. Beispielsweise können organische Trägerstoffe (Liposomen, Mizellen und Vesikel) zur Anwendung kommen, wodurch die Bioverfügbarkeit der mit den Trägerstoffen transportierten Substanzen erhöht und die Kinetik verändert werden könnte. Die Begrenzung auf synthetisch hergestellte Nanomaterialien („manufactured or engineered nanomaterials“) hat sich bereits weitgehend etabliert. Von besonderer Bedeutung sind hier Nanopartikel, Nanoröhren, Nanofasern etc. beziehungsweise deren Agglomerate und Aggregate. Die bereits vorhandenen Erkenntnisse zu unbeabsichtigt hergestellten Nanomaterialien (z. B. Dieselmotoremissionen) oder zu natürlichen Nanomaterialien können ergänzende Beiträge liefern. Pharmakologisch wirksame Nanomaterialien (z. B. Zytostatika), die der Medizin neue Möglichkeiten eröffnen, stellen einen besonderen Bereich dar, der aufgrund der speziellen Nutzen/Risikodiskussion und des spezifischen gesetzlichen Hintergrundes eine eigene Betrachtung erfordert und hier nicht Gegenstand der Diskussion ist.

Problematisch wird die Bearbeitung von Zukunftsvisionen der Nanotechnologie, für die es noch keine naturwissenschaftlichen Anhaltspunkte zur Gestaltung und Umsetzung gibt. Auch die molekulare Nanotechnologie, die Atome und Moleküle gezielt und unabhängig von biotechnologischen Verfahren zu hochkomplexen und differenzierten Strukturen zusammensetzt, kann mangels technischer Möglichkeiten hier nicht Gegenstand der Diskussion sein. Sofern sich allerdings technische Neuerungen von praktischer Relevanz andeuten, sind diese zeitnah zu berücksichtigen.

In diesem Text erfolgt eine gemeinsame Betrachtung der Chemikaliensicherheit an Arbeitsplätzen, im Verbraucher- und Umweltbereich, die sich auf die Freisetzung von synthetisch hergestellten Nanomaterialien während der Herstellung, Weiterverarbeitung, Verwendung und nach Gebrauch (aus Produkten) konzentriert.

4.2 Verbesserung der Vergleichbarkeit von Studien zur Toxikologie/ Ökotoxikologie und zum Umweltverhalten von Nanomaterialien

Veröffentlichte Studien zu toxikologischen und ökotoxikologischen Wirkungen von Nanomaterialien werden auch von Experten häufig intensiv und kontrovers diskutiert. Gegenwärtig wird die Validität von Studien mit Nanomaterialien und deren Publikationen gelegentlich in Frage gestellt, weil Informationen fehlen oder im Studiendesign bestimmte Aspekte nicht berücksichtigt wurden. Dies betrifft insbesondere die Charakterisierung des verwendeten Materials, die Probenvorbereitung - insbesondere die Herstellung von Suspensionslösungen im aquatischen Bereich - sowie die Durchführung von geeigneten Positiv- und Negativkontrollen. Dies erschwert die Interpretation und Vergleichbarkeit von Ergebnissen.

In einem Forschungsvorhaben des Umweltbundesamtes (Hund-Rinke und Herrchen (2007)) wurden Studien im Bereich Ökotoxikologie und Umweltverhalten ausgewertet, mit dem Ziel Gesetzmäßigkeiten bei der Testung von Nanomaterialien zu erkennen. Dies setzt jedoch voraus, dass relevante Informationen in allen Studien erfasst und veröffentlicht werden. Hier bestehen jedoch noch wesentliche Lücken. Als Ergebnis wurden u. a. konkrete Empfehlungen gegeben, wie z. B. die systematische Untersuchung des Zusammenhangs zwischen Materialeigenschaft und Verhalten/Wirkung oder die Neu-Definition des Begriffs Stabilität (Agglomeratbildung, Wirksamkeit und Reversibilität). Für Testverfahren im Umweltbereich ist besonders in längerfristigen Tests (Reproduktionsverhalten) die Erfassung der Stabilität der Suspensionen von essentieller Bedeutung, denn nur so kann eine Nachvollziehbarkeit und Vergleichbarkeit der Testergebnisse gewährleistet werden.

Die Mindestanforderungen für die Dokumentation und Publikation von toxikologischen und ökotoxikologischen Studien sind noch nicht definiert (s. auch 4.5.1). Es sollte erarbeitet werden, welche Informationen zu einer Einschätzung der Validität und Vergleichbarkeit von Studien mit Nanomaterialien notwendig sind (z. B. Festlegung der Charakterisierung der Nanomaterialien, Verunreinigungen, Probenvorbereitung). Zur Festlegung der Mindestanforderungen soll ein Parameterset festgelegt werden, das zunächst Parameter wie chemische Zusammensetzung, Primärpartikelgröße, Agglomeratgröße exakt beschreibt. Zudem müssen Vorgaben zur Definition des Begriffs Stabilität erarbeitet werden. Diese Mindestanforderungen sollten weltweit (z. B. mit den von der OECD entwickelten Kriterien) abgestimmt werden. Ein ähnliches Konzept gibt es bereits bei Toxicogenomic-Techniken (MIAME = Minimum Information About a Microarray Experiment). Ziel ist es, dass Veröffentlichungen von toxikologischen und ökotoxikologischen Studien sowie Studien zum Umweltverhalten diese Informationen als Qualitätskriterium enthalten. Dies würde die Diskussion und Anerkennung von Studienergebnissen erleichtern.

Eine weltweite Abstimmung der Mindestanforderungen ist zwar über die OECD vorgesehen und wünschenswert, jedoch werden zusätzlich - angelehnt an die bisherigen Testmethoden - verschiedene Varianten zur Ermittlung gleicher Endpunkte entwickelt. Damit die Ergebnisse auch dieser Untersuchungen verwendet und vergleichbar gemacht werden können, müssen die Verfahren parallel an verschiedenen Nanomaterialien getestet und alle relevanten Informationen veröffentlicht werden.

In diesem Bereich, der sich mit der Vergleichbarkeit der Studien und der Definition von Qualitätsstandards beschäftigt, besteht besonderer Forschungsbedarf.

4.3 Identifikation der Nanomaterialien und Charakterisierung der physiko-chemischen Eigenschaften

4.3.1 Identifikation und Differenzierung der Nanomaterialien nach physiko-chemischen Eigenschaften

Von besonderer Bedeutung ist es, die relevanten Nanomaterialien für die Risikobewertung zu identifizieren. Da die Bewertung der Risiken die Bewertung der Exposition voraussetzt, empfiehlt es sich, die Exposition als Auswahlkriterium prioritär zu bearbeitender Stoffe vor dem Hintergrund der großen Vielzahl der angebotenen Nanomaterialien zu berücksichtigen. Nanomaterialien mit hohem Expositionspotenzial sind prioritär zu identifizieren und zu charakterisieren. Kostenintensive Materialien, die gegenwärtig nur im Labormaßstab zur Verfügung stehen, könnten erst in Zukunft risikorelevant werden.

Titandioxid, Siliziumdioxid, Zinkoxid, Aluminiumoxid, Eisenoxide, Ceroxid, Silber, Carbon Black, Carbon Nanotubes, Fullerene etc. werden als Grundsubstanzen erwähnt, die (auch) in nanostrukturierter Form vermarktet werden. Erste Ergebnisse zum Umgang und zur Verwendung von Nanomaterialien liegen vor (Plitzko und Gierke 2007, Stuer-Lauridsen et al. 2007). Eine systematische Zusammenstellung, die die verschiedenen Substanzen unter Berücksichtigung der morphologischen und chemischen Modifikationen erfasst, ist nicht vorhanden. Die Eigenschaften und morphologischen und chemischen Modifikationen betreffen beispielsweise Löslichkeit, Größe, Oberfläche, Gestalt, Grad der Agglomeration/Aggregation, Oberflächenmodifikation bzw. –reaktivität, Anzahlkonzentration und anderes. Diese Parameter werden als Größen diskutiert, die eventuell Einfluss auf toxikologische und ökotoxikologische Eigenschaften haben können. Da gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden kann, dass durch Modifikationen nicht nur technische Eigenschaften, sondern auch toxikologische und ökotoxikologische Eigenschaften verändert werden können, ist eine systematische, differenzierende Übersicht erforderlich. Derartige Informationen sind essenziell, um in einem risikoorientierten Verfahren die Nanomaterialien zu identifizieren, die bevorzugt zu bewerten und intensiver zu prüfen sind.

Aufgrund der hohen grundsätzlichen Bedeutung dieser Aspekte besteht hierbei hoher Forschungsbedarf (siehe auch 5.2.1: Dringliche Projekte von genereller Bedeutung).

4.3.2 Bestimmung der chemischen Reaktivität

Außerdem sind die physiko-chemischen Parameter relevant, die zur Beurteilung der chemischen Reaktivität erforderlich sind. Entzündliche und brandfördernde Stoffe können beispielsweise bei unsachgemäßem Umgang zu plötzlichen exothermen Reaktionen führen und bestimmte Schutzmaßnahmen erfordern. Eine besondere katalytische Aktivität kann Reaktionen entscheidend beschleunigen. Es ist bisher nicht geklärt, ob sich diese Eigenschaften bei einer nanoskaligen Modifikation eines Stoffes signifikant von einer beispielsweise mikroskaligen Modifikation unterscheiden. Die vergrößerte Oberfläche könnte hier einen Einfluss haben.

4.4 Exposition des Menschen und der Umwelt

Gegenwärtig sind Beschreibungen der Exposition von Nanomaterialien, denen Mensch und Umwelt ausgesetzt sind, mit erheblichen Unsicherheiten behaftet, da insbesondere die folgenden Voraussetzungen noch nicht ausreichend erfüllt sind:

- Ausreichende Information zur Identität, Verbreitung und Verwendung von Nanomaterialien
- Standardisierte Messmethodik und Messstrategien.

Eine genauere Kenntnis ist erforderlich, um den unterschiedlichen Nanomaterialien je nach Ausmaß und Höhe der gegenwärtigen oder abzusehenden Exposition einen abgestuften Informationsbedarf bezüglich der gesundheitlichen Wirkungen zuordnen zu können. Je höher und weitreichender die Exposition des Menschen und der Umwelt ist, desto intensiver sind die Nanomaterialien auf gesundheitliche Wirkungen zu untersuchen.

4.4.1 Methoden zur quantitativen Bestimmung von Nanomaterialien

Validierte und standardisierte quantitative Messmethoden und Messstrategien in den verschiedenen Medien liegen nicht vor. Außerdem besteht noch kein international abgestimmter Konsens, welche Kombination von Messgrößen (Löslichkeit, Größe, Oberfläche, Gestalt, Grad der Agglomeration/Aggregation, Oberflächenmodifikationen bzw. – reaktivität, Anzahlkonzentration, Masse bzw. Volumen und andere) für die Einschätzung der Risikohöhe die beste Aussagekraft hat. Als Expositionsquelle bzw. Expositionsort sind insbesondere relevant:

- Arbeitsplätze
- Lebensmittel, Kosmetika und sonstige verbrauchernahe Produkte
- Die Umweltmedien Luft, Wasser und Boden sowie das Vorkommen im Klärschlamm und bei der Entsorgung.

Messmethodische Verfahren wurden bisher insbesondere im Bereich der Luftbelastungen entwickelt und diskutiert (Maynard 2007, ISO 2007, Sioutas 2005, Kuhlbusch et al 2004, Kuhlbusch and Fissan, 2006). Verschiedene Messsysteme werden erprobt:

- Cascade impactor
- Tapered Element Oscillating Microbalance (TEOM)
- Scanning Mobility Particle Sizer (SMPS)
- Electrical Low Pressure Impactor (ELPI)
- Condensation Particle Counters (CPC)
- Electron Microscopy
- Diffusion Charger
- TSI Model 3550 surface area monitor.

Zusätzliche messmethodische Herausforderungen ergeben sich bei der Durchführung der toxikologischen und ökotoxikologischen Studien beispielsweise bei der Generierung und Standardisierung der Expositionsatmosphäre und der quantitativen Messung im biologischen Material.

Da Nanomaterialien im biologischen Material mit lichtmikroskopischen Methoden nicht direkt sichtbar gemacht werden können, sind spezielle Methoden (z. B. Markierung der Materialien, Elektronenmikroskopie, Fluoreszenzmikroskopie) erforderlich, um die Nanomaterialien außerhalb und innerhalb der Zelle bzw. der Zellkompartimente (z. B. Zellkern) identifizieren zu können. Falls zum quantitativen Nachweis eine Markierung der Nanomaterialien eingesetzt wurde, bleiben Unsicherheiten, ob die Markierung das biologische Verhalten verändert hat.

Es besteht besonderer Forschungsbedarf, bildgebende Verfahren methodisch reproduzierbar und mit einer quantitativen Aussage zu standardisieren bzw. die Kinetik der Nanomaterialien im Organismus zu charakterisieren.

Referenzmaterialien sind in vielen messtechnischen Bereichen erforderlich, um eine Standardisierung zu ermöglichen, Bezugsgrößen zu schaffen und um die Vergleichbarkeit von Ergebnissen aus verschiedenen Laboratorien zu gewährleisten. Nanomaterialien, die als Referenzmaterial eingesetzt werden können, wurden noch nicht definiert. Daher ist die Auswahl gut charakterisierter Nanomaterialien erforderlich, die zur Standardisierung eingesetzt werden können.

4.4.2 Expositionen am Arbeitsplatz

An Arbeitsplätzen stehen die inhalative und die dermale Belastung im Vordergrund. Aufgrund der besseren messtechnischen Zugänglichkeit, des erwiesenen Gefährdungspotenzials („hazard“) nach Inhalation und der im Vergleich zu den Atemwegen größeren Barrierewirkung der Haut konzentrierte sich die Bewertung der Exposition bisher auf die inhalative Belastung.

Die auf dem Markt erhältlichen o. g. messtechnischen Systeme zur Erfassung der Partikelkonzentrationen entsprechen dem Stand der Technik. Als prioritäre Forschungsaufgaben sind die Überprüfung und die Standardisierung dieser unterschiedlichen Messtechniken zu nennen, um vergleichbare Bewertungssysteme zur Expositionseinschätzung zu erlangen. Derzeit existieren noch keine standardisierten Vorschriften zur Bewertung der Leistungsfähigkeit von Geräten zur Messung der Konzentration ultrafeiner Aerosole (Aerosole < 100 nm) an Arbeitsplätzen. Die Möglichkeit der Validierung nach DIN EN 13205 bzw. in Anlehnung an diese Vorschrift muss überprüft, angepasst oder neu erarbeitet werden.

Für die arbeitsplatzbezogene Messung von Nanomaterialien und insbesondere als Grundlage für arbeitsmedizinisch-epidemiologische Untersuchungen ist eine personen-gebundene Messtechnik zur individuellen Expositionserfassung notwendig. Mit den personengebundenen Messgeräten muss die Messung zur Erfassung der mittleren Exposition oder Expositions-dosis (Schichtbezug) möglich sein. Neben der Arbeitsplatz-tauglichkeit (robust, gute Trageeigenschaften, leichtes Handling) sind weiterhin die Anwendung auch bei hohen Konzentrationen (u. a. Schweißarbeiten) und die Möglichkeit der Charakterisierung von ultrafeinen Partikeln (elektronenmikroskopische Analysen, Bewertung von Agglomeraten und Primärteilchen) zu fordern.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die Entwicklung eines einfachen Kalibriersystems von Messgeräten für den Messeinsatz vor Ort. Ein einfaches Kalibriersystem für Messgeräte zur Bestimmung der Partikelanzahlkonzentration ist momentan noch nicht verfügbar. Aufgrund des Messgerätetransportes, der praxisrelevanten und damit verbundenen „harten“ Einsatzbedingungen vor Ort, aufgrund unterschiedlicher Klimabedingungen und nicht zuletzt aufgrund von Gerätealterung (Materialverschleiß) ist eine Kalibrierung der Messgeräte vor dem Messeinsatz aber dringend notwendig. Die Kalibrierung sollte nicht, wie es z. B. bei der gravimetrischen Messtechnik vorgeschrieben ist, nur die Kontrolle der Luftvolumenströme beinhalten, sondern die Prüfung des gesamten Messsystems berücksichtigen.

Um Messergebnisse transparent aufzuarbeiten und eine Vergleichbarkeit von Messdaten herzustellen, ist ein einheitliches Vorgehen bei der Messplanung und Dokumentation notwendig. Standardisierte Messstrategien sind insbesondere bei der komplizierten Problematik der Messung und Bewertung von ubiquitär vorkommenden Nanopartikeln (inkl. Agglomerate und Aggregate) förderlich und erforderlich. Die Erstellung von Messstrategien sollte sich an folgenden Messaufgaben orientieren:

- Routinemessungen (Übersichtsmessungen am Arbeitsplatz)
- Messungen innerhalb epidemiologischer Studien
- Messungen innerhalb toxikologischer Untersuchungen.

Ein weiterer Forschungsschwerpunkt ist die stoffliche Identifizierung der Nanomaterialien bei den Messungen der inhalativen Expositionen. Messgeräte zur Ermittlung der Partikelanzahl- oder Oberflächenkonzentrationen können die zu bestimmenden Nanomaterialien nicht nach ihrer chemischen Zusammensetzung unterscheiden. In einem Produktionsprozess zur Herstellung oder im Umgang mit Nanomaterialien ist eine Trennung zwischen Produktpartikeln und weiteren Nanoteilchen aus der Umwelt (Außenluftkonzentration) bzw. einem anderen Emittenten im Arbeitsbereich (z. B. Dieselfahrzeuge, Schweißrauche) bisher nicht möglich. Solange diese Trennung nicht durchgeführt werden kann, können eventuell diskutierte Grenzwerte für Nanomaterialien nicht zur Anwendung kommen. In diesem Bereich und bei der Entwicklung von Referenzmaterialien ergibt sich besonderer Forschungsbedarf (siehe auch 5.2.2.1: Dringende Projekte für den Arbeitsschutz).

Die Höhe der Exposition wird wesentlich durch die Verfahren und Schutzmaßnahmen vor Ort beeinflusst. Eine Herstellung der Nanomaterialien in möglichst geschlossenen Systemen und die Verwendung weiterer Schutzmaßnahmen (z. B. Luftfilterung in Absaugungen und Filtermasken, Handschuhe) können die Exposition wesentlich beeinflussen. Weitere Einflussgrößen sind beispielsweise die Verarbeitung in nichtstaubender Form (Pellets) oder die Suspension in flüssigen Medien (fest in flüssig), die nicht zu Flüssigaerosolen vernebelt werden. Der Einschluss der Nanomaterialien in eine solide Matrix (fest in fest) kann die Exposition drastisch reduzieren. Daher kann sich die Exposition in den drei Bereichen Herstellung, Weiterverarbeitung und Formulierung und Verwendung an Arbeitsplätzen deutlich ändern.

In verschiedenen Systemen der Risikobewertung und Gefährdungsbeurteilung wird die Expositionshöhe durch Modellberechnungen quantitativ abgeschätzt. Bevor derartige Modelle für Nanomaterialien entwickelt werden können, müssen die entsprechenden Messmethoden entwickelt sein und ausreichend Messdaten vorliegen, um aus den mit den Messdaten assoziierten Expositionsbedingungen die Parameter (z. B. Verstaubungsverhalten, Umgangsform, Stoffmenge) zu identifizieren, die die Höhe der Exposition maßgeblich bestimmen. Sind auf der Basis von verschiedenen Messungen die Kausalzusammenhänge mit ausreichender Sicherheit belegt, kann ein Modell entwickelt werden, das die Abschätzung der ungefähren Expositionshöhe auch ohne weitere Messungen erlaubt. Insbesondere für staubende Nanomaterialien ist zu überprüfen, ob sich Parallelen zu Feinstäuben ergeben und die bestehenden Modelle zu Feinstäuben übernommen werden können.

4.4.3 Verbraucherexposition

Ebenso wie am Arbeitsplatz findet die Nanotechnologie auch zunehmend Anwendung bei der Herstellung von Lebensmitteln, Verpackungsmaterialien für Lebensmittel, Nahrungsergänzungsmitteln, Reinigungsmitteln, Bioziden im Haushaltsbereich sowie in anderen verbrauchernahen Produkten. Zusätzlich ist eine Exposition über Wasser, Boden und Luft möglich, wenn Nanomaterialien in diese Umweltmedien gelangen. Grundsätzlich ist eine dermale, orale und inhalative Exposition möglich.

Aus kosmetischen Mitteln zum Beispiel, aber auch über entsprechend behandelte Textilien ist eine dermale Exposition möglich. Nanomaterialien in Formulierungen kosmetischer Mittel

können ferner die Hautpenetration weiterer Inhaltsstoffe beeinflussen. Die Verwendung von nanoskaligem Titandioxid und nanoskaligem Zinkoxid als UV-Filter in Sonnenschutzmitteln ist seit langem bekannt. Zu weiteren Nanomaterialien in kosmetischen Mitteln und sonstigen Bedarfsgegenständen, die in Kontakt mit der Haut oder der Schleimhaut kommen, liegen zu wenige Informationen vor.

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

Eine inhalative Belastung tritt beispielsweise bei der Verwendung von Sprühaerosolen im Haushaltsbereich auf. Wie unzuverlässig die Informationen zur Expositionen sind, zeigte der Fall eines sogenannten "Nano"-Versiegelungssprays, dessen Anwendung zu schweren Lungenerkrankungen führte. Letztlich stellte sich heraus, dass das „Nanoprodukt“ keine Nanomaterialien enthielt (BfR 2006a).

Aus Sicht des gesundheitlichen Verbraucherschutzes ist daher das Wissen um das Vorkommen von Nanomaterialien in Haushaltsprodukten (Erzeugnissen wie auch Zubereitungen) von größtem Interesse. Es wäre daher außerordentlich hilfreich, die Verwendung von Nanomaterialien in Verbraucherprodukten hinreichend zu dokumentieren. Spezielle Untersuchungen mit oraler Exposition sind in Kapitel 4.5.4.2 dargestellt.

4.4.4 Exposition der Umwelt

Wie die Exposition am Arbeitsplatz und der Verbraucherinnen und Verbraucher ist die Exposition der Umwelt gegenwärtig weitgehend unklar, da wesentliche Informationen zur Art, Verbreitung und Verwendung der Nanomaterialien fehlen. Auch zum direkten Einsatz von Nanomaterialien in der Umwelt (z. B. Reinigung von Abwasser, Sanierung der Böden oder Schädlingsbekämpfung) ist wenig bekannt. Mit dem zunehmenden Einsatz synthetischer Nanomaterialien ist außerdem zukünftig mit einem vermehrten Eintrag in die Umweltmedien Boden, Wasser und Luft zu rechnen. Forschungsergebnisse zum Verhalten und der Wirkung von natürlichem oder durch Verbrennung entstandenem Ultrafeinstaub lassen sich nur partiell auf künstlich erzeugte Nanomaterialien übertragen. Zur ausreichenden Bewertung potentieller Risiken sind jedoch weitere Untersuchungen erforderlich. Bei „natürlicher“ Entstehung sind die Nanomaterialien in Form, Zusammensetzung und Größe sehr variabel, während künstlich - „absichtlich“ - erzeugte Nanomaterialien i. d. R. einheitlich nach gewünschten Eigenschaften hergestellt und gestaltet sind. Die breiten Anwendungsmöglichkeiten der Nanotechnik und die sehr unterschiedlichen Nanomaterialien erfordern ein differenziertes Vorgehen bei der Beurteilung einer möglichen Gefährdung der Umwelt.

Entscheidend für die Bewertung eines Expositionsrisikos durch Nanomaterialien ist, in welcher Form diese Materialien mit Mensch und Umwelt in Kontakt kommen. Dabei ist wesentlich, wie Nanomaterialien, die aus Materialien freigesetzt werden, sich in der Umwelt verhalten, wie stabil und langlebig diese Formen sind, ob sie beispielsweise zerfallen oder agglomerieren, in Wasser oder Körperflüssigkeiten löslich sind, in Wechselwirkung mit anderen Nanomaterialien, Chemikalien und Oberflächen treten oder abgebaut werden und wie sich dabei ihre Eigenschaften ändern.

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

Stabile Nanomaterialien können in lebende Zellen gelangen und möglicherweise akkumulieren.

Es gibt bisher noch keine Erkenntnisse, wie organische Nanomaterialien in der Umwelt abgebaut werden. Fullerene kommen in der Natur nur sehr selten vor und Carbon Nanotubes sind keine natürlich vorkommenden Kohlenstoffmodifikationen und sehr stabil. Es wurden keine Hinweise gefunden, ob und wie es zu einem Abbau/Zerfall/Aggregation dieser Kohlenstoff-Nanomaterialien kommt.

4.4.4.1 Freisetzung von Nanomaterialien in die Umwelt bei Herstellung, Weiterverarbeitung, Verwendung und Entsorgung

Erkenntnisse, die aus den in Kapitel 4.3.1 beschriebenen Forschungsaktivitäten zur Identifikation der Nanomaterialien und Charakterisierung der physiko-chemischen Eigenschaften gewonnen werden, geben Informationen, von welchen Branchen Nanomaterialien produziert und in welchen Produkten sie enthalten sind. Zusätzlich sind Informationen aus weiteren Branchen notwendig, die im Produktionsprozess mit Nanomaterialien umgehen, da hier eine mögliche Exposition der Umwelt erfolgen kann. In weiterführenden Firmenbefragungen sind die vorhandenen Kenntnisse zur Freisetzung von Nanomaterialien in die Umwelt bei der Herstellung, Weiterverarbeitung und Verwendung zu klären.

Ein weiterer Expositionspfad und gleichzeitig Forschungsbereich ist der gezielte Einsatz von Nanomaterialien in die Umwelt. Zur Entfernung von umweltbelastenden anorganischen und organischen Verunreinigungen aus Böden, Wasser (z. B. Entfernung arsenhaltiger Stoffe mit Hilfe von nanopartikulärem Eisenoxid aus Trinkwasser) und Abwasser aber auch zur Schädlingsbekämpfung (z. B. Silber) werden nanoskalige Stoffe eingesetzt.

Es sollen sowohl die Anwendungsbereiche als auch die jeweiligen zu erwartenden Expositionspfade beschrieben werden. Zudem sollen bereits vorhandene Kenntnisse zu Verhalten und Verbleib dieser Nanomaterialien zusammengestellt werden.

Auf der Basis dieser gesamten zu ermittelnden Informationen können die für eine Umweltexposition vordringlich zu untersuchenden Nanomaterialien identifiziert und damit eine solide Grundlage für die weiterführende Bestimmung des Umweltrisikos geschaffen werden.

Es sind Forschungsaktivitäten zur Aufklärung der Freisetzung von Nanomaterialien in die Umwelt bei Herstellung, Weiterverarbeitung Verwendung und Entsorgung erforderlich. Weiterhin ist es notwendig, gezielt in die Umwelt eingesetzten Nanomaterialien zu ermitteln und deren Verbleib zu klären.

4.4.4.2 Entwicklung oder Anpassung von Messverfahren für Umweltkompartimente (Luft, Wasser, Sediment, Boden und Klärschlamm) und für Biota

Bisher gibt es keine Erkenntnis über Verfahren, die zur Ermittlung der Exposition und des Verbleibs von Nanomaterialien in den Umweltkompartimenten sowie den Biota geeignet sind. Diese Kenntnisse sind wichtig, um Lebenszyklusanalysen und Expositionsszenarien zu bestimmen, prioritär zu untersuchende Nanomaterialien zu identifizieren oder bei einer späteren Durchführung von ökotoxikologischen Testverfahren die effektive Expositionshöhe zu ermitteln. Es sollen vorhandene Messverfahren und Erkenntnisse aus dem

Forschungsbereich 4.4.1 (Exposition und Messtechnik) auf ihre Eignung für die Erfassung von Nanomaterialien in der Umwelt überprüft werden. Da die bestehenden Verfahren die speziellen Anforderungen zur Messung der für Nanomaterialien relevanten Parameter nicht berücksichtigen, ist es notwendig, neben der Anpassung bestehender Analyseverfahren auch neue validierte Instrumente zur Messung der Partikelmassenkonzentration, Oberflächenkonzentration und Größenverteilung in verschiedenen Systemen zu entwickeln. Ein Schwerpunkt soll hier zunächst auf der Abwasseranalytik liegen, da dies ein wesentlicher Eintragspfad ist. Dabei sollten neben der mengenmäßigen Bestimmung auch die Charakterisierung der Nanomaterialien (z. B. chemische Zusammensetzung, Partikelgröße und -verteilung, Löslichkeit, Hydrophilie/Lipophilie, Agglomerationszustand, Gestalt, Oberfläche, Zeta-Potenzial) von Nanomaterialien bestimmt werden können.

Die Entwicklung von Messverfahren für Umweltkompartimente (Luft, Wasser, Sediment, Boden und Klärschlamm) und für Biota ist eine Voraussetzung zur Entwicklung von Lebenszyklusanalysen und Expositionsszenarien von Nanomaterialien. Deshalb besteht ein besonderer Forschungsbedarf in diesem Themengebiet.

4.4.4.3 Lebenszyklusanalysen und Expositionsszenarien von Nanomaterialien in die Umwelt

Die Methodik von Lebenszyklusanalysen und Expositionsszenarien sollte im Hinblick auf die besonderen Erfordernisse der Nanomaterialien untersucht und gegebenenfalls angepasst werden. Zur Expositionsabschätzung sind die physikalisch/chemischen Eigenschaften der freigesetzten Nanomaterialien vorrangig zu ermitteln (z. B. chemische Zusammensetzung, Partikelgröße und -verteilung, Löslichkeit, Hydrophilie/Lipophilie, Agglomerationszustand, Gestalt, Oberfläche, Oberflächenladung). In Abhängigkeit von diesen Eigenschaften müssen die Expositionspfade mit den relevanten Einträgen in die verschiedenen Medien abgeschätzt werden. Hierbei sind die Freisetzungen bei der Produktion über die Abluft, über das Abwasser und als Abfall, sowie beim Transport und bei einer Weiterverarbeitung zu einem Endprodukt zu untersuchen. Außerdem sollte die Exposition während des Gebrauchs von mit Nanomaterialien behandelten Endprodukten z. B. durch Abrieb, Verschleiß oder Waschen geprüft werden. So setzen z. B. mit Nanomaterialien oberflächenmodifizierte Textilien mit hoher Wahrscheinlichkeit beim Waschprozess Partikel frei. Über Größe und Anzahl gibt es keine Daten. Ein wichtiger Aspekt ist das Verhalten der Nanomaterialien nach ihrem Gebrauch bei der Entsorgung, Deponierung, Verbrennung oder Wiederverwertung. Ziel der erforderlichen Forschungsaktivitäten ist die Entwicklung von Lebenszyklusanalysen und Expositionsszenarien. Dazu sollen relevante Einflussgrößen, die zu einer Exposition von Nanomaterialien während des gesamten Lebenszyklus führen, ermittelt werden, um Minderungsmöglichkeiten frühzeitig bereits in den Produktionsverfahren berücksichtigen zu können.

Forschungsbedarf besteht in diesem Themengebiet, da die Ermittlung von Lebenszyklusanalysen und Expositionsszenarien für weiterführende Untersuchungen zu Verhalten und Verbleib in der Umwelt und die Entwicklung von Risikominderungsmaßnahmen erforderlich sind.

4.4.4.4 Untersuchung zum Verhalten und Verbleib in der Umwelt

Entscheidend für die Ermittlung eines Expositionsrisikos durch Nanomaterialien ist, in welcher Form diese Materialien mit Mensch und Umwelt in Kontakt kommen. Daher sollte untersucht werden, wie stabil und langlebig diese Formen sind, ob und unter welchen Bedingungen sie beispielsweise zerfallen (zum Beispiel unter Einwirkung von Ozon oder UV-

Licht) oder agglomerieren, in Wasser oder Körperflüssigkeiten löslich sind, in Wechselwirkung mit anderen Nanomaterialien, Chemikalien, Oberflächen treten oder abgebaut werden und wie sich dabei ihre Eigenschaften ändern. Entsprechend der ermittelten Expositionspfade aus Herstellung, Verarbeitung und Verwendung ist der Verbleib der Ausgangsprodukte der nanoskaligen Stoffe sowie deren Umsetzungsprodukte zu verfolgen und in den Zielkompartimenten zu messen. Es ist ebenfalls zu prüfen, inwieweit ein Ferntransport über die Luft stattfinden kann.

Nanomaterialien werden für ihren Einsatz mit besonderen Funktionen ausgestattet. Beim Eintrag in die Umwelt können diese Eigenschaften zu unerwünschten Effekten in der Umwelt führen. Neben direkten toxischen Eigenschaften können Nanomaterialien durch ihre spezifische Form, Oberfläche oder Ladung unerwünschte Wechselwirkungen mit Chemikalien oder Bindungen an Nährstoffe eingehen. Dies ist bisher noch wenig untersucht worden. Auch zur Modifizierung von Nanomaterialien durch Umwelteinwirkungen gibt es bisher wenige Erkenntnisse. Durch Veränderungen der physikalisch-chemischen Eigenschaften können unerwünschte Effekte wie Mobilität, Carrier-Effekte oder ökotoxikologische Wirkungen entstehen.

Es besteht Bedarf den Verbleib in der Umwelt und in Biota zu erforschen, da Kenntnisse über die Exposition Teil der Risikobewertung von Nanomaterialien sind. Das Verhalten in der Umwelt soll gezielt untersucht werden, insbesondere wie sich bestimmte Funktionalitäten auf die Umwelt auswirken, z. B. Mobilisierung von Schadstoffen, Bindung von Nährstoffen oder Wirkung als Katalysatoren. Dabei ist dringend zu klären, mit welchen relevanten Parametern das Umweltverhalten vorhergesagt werden kann. Es soll dabei auch die Frage geklärt werden, unter welchen Bedingungen solche Nanofunktionen erhalten, modifiziert oder verändert werden können und wie (bzw. ob) Nanomaterialien diese Funktionen verlieren und z. B. sich auflösen.

4.4.4.5 Untersuchungen zu Persistenz und Bioakkumulation

Nanomaterialien können im Laufe ihres Lebenszyklusses in die Umwelt gelangen. Wie lange sie dort in welcher Form überleben, also persistent sind, ist dringend zu untersuchen. Mit dem Eintragungspfad in die verschiedenen Medien (Wasser, Sediment, Boden, Klärschlamm, Luft) können Nanomaterialien in die Kompartiment-spezifischen Biota gelangen. Sie haben daher das Potenzial, in Organismen zu akkumulieren und sich über die Nahrungskette anzureichern. Es ist zu untersuchen, inwieweit für die Aussagen zum Bioakkumulationspotenzial und zur Persistenz von Nanomaterialien die vorhandenen Standard-Testverfahren geeignet sind bzw. ob Ableitungen aus physikalisch-chemischen Daten (z.B. logPow – Verteilungsverhältnis eines Stoffes in Oktanol und Wasser) auch für bestimmte Gruppen von Nanomaterialien gelten. Gegebenenfalls sind Modifikationsvorschläge zu den Richtlinien zu erarbeiten. Es ist generell zu überprüfen, inwieweit der Begriff der Persistenz für Nanomaterialien modifiziert werden muss, da hier die Partikeleigenschaften zusätzlich betrachtet werden müssen. Dies ist auch im Hinblick auf REACH ein wichtiger Aspekt, da vB- und vP-Stoffe („very bioaccumulative, very persistent“) zu den besorgniserregenden Stoffen gehören, die auch ohne Nachweis einer Toxizität einem Zulassungsverfahren unterworfen werden müssen.

Zu den vordringlich zu untersuchenden Nanomaterialien gehören vor allem die zahlreichen Modifikationen von Carbon Nanotubes und Fullerenen, die in diesen vielfältigen Formen und Funktionalitäten in der Natur nicht vorkommen. Außerdem ist in Abhängigkeit der Verwendungsmenge von Nanomaterialien und des relevanten Expositionspfades zu prüfen,

ob das Organismenspektrum zur Ermittlung eines Bioakkumulationspotenzials erweitert werden muss.

Da gleiche Materialien je nach Zustandsform (Größe, Form, Ladung) sehr unterschiedlich reagieren können, soll neben der Aussage zum Umweltverhalten auch ein Schwerpunkt auf die Untersuchung der Abhängigkeiten von den intrinsischen Eigenschaften der Materialien gelegt werden.

Die Untersuchung von Persistenz und Bioakkumulation sind wichtige Forschungsbereiche. Erfahrungen mit anderen persistenten Stoffen zeigen, dass solche Stoffe nach ihrem Eintrag in der Umwelt langfristige Probleme verursachen und nicht mehr rückholbar sind.

4.5 Toxikologische Bewertung von Nanomaterialien

4.5.1 Methoden zur Bestimmung der toxikologischen Eigenschaften

Die zentralen toxikologischen Endpunkte, die für Chemikalien zu überprüfen sind, sind die akute und chronische Toxizität, die Reiz- und Ätzwirkung, die Sensibilisierung und die CMR-Endpunkte Karzinogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität (Entwicklungstoxizität, Fertilitätsminderung). Ausführlichere Darstellungen zu den toxikologischen Endpunkten finden sich beispielsweise unter EC (2001) und EC (2003). Um die Auswirkungen von chemischen Stoffen auf die Gesundheit beurteilen zu können, wurden verschiedene standardisierte Testmethoden entwickelt, die eine Beurteilung der Wirkungen auf verschiedene Organe und Organsysteme erlauben (OECD 2007, EC 2006b):

- Methoden zur Bestimmung physiko-chemischer Eigenschaften
- *in vitro*-Methoden (zellulär und zellfrei)
- *in vivo*-Methoden (Tierexperimente, Arbeitsmedizin/Epidemiologie).

Gegenwärtig wird die Validität von Studien mit Nanomaterialien und deren Publikationen gelegentlich in Frage gestellt, weil Informationen fehlen oder im Studiendesign bestimmte Aspekte nicht berücksichtigt wurden. Dies betrifft insbesondere die Charakterisierung des verwendeten Materials. Generell beinhaltet die Überprüfung der Methoden die Identifizierung der relevanten Informationen, die im Studienbericht und der Publikation der Studie essenziell sind, um eine Relevanz für die Bewertung sicher zu stellen. SCENIHR (2006b, 2006b) diskutiert die Eignung der Prüfmethode und weist auf mögliche Ergänzungen hin.

4.5.1.1 Methoden zur Bestimmung physiko-chemischer Eigenschaften

Informationen zu physiko-chemischen Eigenschaften können zur Bewertung toxikologischer Eigenschaften von Chemikalien beitragen. Aufgrund des Feststoffcharakters der meisten relevanten Nanomaterialien haben sie ähnlich wie in der Feinstaub- und Faserdiskussion einen besonderen Stellenwert. Als mögliche, physiko-chemische Einflussgrößen der Nanomaterialien werden unter anderem diskutiert:

- Löslichkeit
- Größe
- Oberfläche
- Gestalt
- Grad der Agglomeration/Aggregation
- Oberflächenmodifikation bzw. -reaktivität
- Anzahlkonzentration

- Masse
- Volumen und andere.

Der Einfluss dieser Größen auf die toxikologischen Dosis-Wirkungs-Beziehungen der Nanomaterialien ist noch nicht ausreichend charakterisiert.

4.5.1.2 *in vitro*-Methoden (zellulär und zellfrei)

Die toxikologischen *in vitro*-Methoden der OECD versuchen durch Untersuchungen mit biologischem Material oder Zellen Hinweise auf eventuell schädliche Wirkungen im Menschen zu erhalten. Zielsetzung ist neben der Kosten- und Zeitersparnis der Tierschutz. Sie untersuchen unter anderem die lokalen Schäden an Haut und Auge, die Hautpermeation und die Genotoxizität. Verschiedene weitere *in vitro*-Methoden werden speziell für die Anwendung auf Nanomaterialien diskutiert. Zellfreie *in vitro*-Studien geben Auskunft über die Wechselwirkungen mit Proteinen, die Aktivierung des Komplementsystems und die Induzierung von oxidativem Stress. Die zellulären Systeme liefern unter anderem Informationen zur Translokation der Nanomaterialien, zur Genotoxizität und zum biologischen Wirkmechanismus in Zellen der Eintrittspforte und der systemischen Zielorgane.

Der Comet-Assay und die Messung von 8-Hydroxy-deoxyguanosin werden beispielsweise zur Bestimmung einer genotoxischen Wirkkomponente genannt (Oberdörster et al. 2005b, Greim et al. 2001, Schins 2002a, Schins et al. 2002b). Der oxidative Stress, der als Ursache der Schädigung und Aktivierung von Zellen diskutiert wird (Oberdörster et al. 2005b), lässt sich nach Meinung verschiedener Autoren durch die Messung von Dichlorfluorescein, oxidiertem Gluthathion und die Bestimmung nitrosierter Proteine nachweisen (Hess et al. 2005, Janssen et al. 1993, Quinlan et al. 1995). Die Reaktivität der Alveolarmakrophagen lässt sich mit dem „Vector Model“ überprüfen, das Informationen zum Metabolismus, zur Sekretion von Entzündungsmediatoren und reaktiven Sauerstoff-Spezies liefert (Luther, 2004, S. 74, Bruch et al. 2004).

In vitro-Methoden sind derzeit noch nicht geeignet, die Wirkungen von Nanomaterialien mit ausreichender Sicherheit zu beurteilen, da die Sensitivität und Spezifität, die Wirkungen im Menschen durch Nanomaterialien vorherzusagen, in Frage gestellt werden (Sayes et al. 2007, Maynard 2006e). Weiterhin weisen *in vitro*-Methoden derzeit einen weiteren methodischen Nachteil auf, da sie in der Regel für gelöste Stoffe entwickelt wurden. Verschiedene Nanomaterialien sind schwer in eine feindisperse Suspension zu bringen, sedimentieren oder verbleiben an der Oberfläche des Mediums.

Es ergibt sich besonderer Forschungsbedarf, die qualitative und quantitative Aussagekraft der *in vitro*-Studien anhand statistischer Parameter (z. B. Sensitivität und Spezifität) zu überprüfen, um *in vitro*-Methoden optimal und statistisch abgesichert bei der Bewertung einzusetzen, Tierersatzmethoden zu fördern und einen Beitrag zur Konkretisierung der Teststrategie zu leisten (siehe auch Kapitel 5.2.1 Dringende Projekte von genereller Bedeutung).

4.5.1.3 *in vivo*-Methoden

Die *in vivo*-Testmethoden erheben Informationen beispielsweise durch histopathologische Verfahren, ob nach oraler, dermalen oder inhalativer Gabe im Tierexperiment schädliche Wirkungen an der Eintrittspforte oder den inneren Organen auftreten, ob der Fetus geschädigt oder die Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigt wird. Zusätzlich können Informationen über die Deposition, die Aufnahme in den Blutkreislauf, die Toxikokinetik und -dynamik und die Biopersistenz gewonnen werden. Die histopathologische Untersuchung

und Untersuchungen der BAL⁵, des oxidativen Stresses und der Zellproliferation können einen Beitrag zur Aufklärung des Mechanismus liefern. Die zusätzliche Bestimmung von „Acute Phase Proteins“ und Koagulationsfaktoren geben Aufschluss über Wirkungen auf das kardio-vaskuläre System.

In den vergangenen Jahren wurde auf nationaler und internationaler Ebene diskutiert, ob die etablierten OECD-Testmethoden (EC 2006b, OECD 2007), die zur Überprüfung der toxikologischen Wirkungen im Rahmen der verschiedenen gesetzlichen Regelungen bisher entwickelt wurden, eventuell nicht sensitiv genug sind, um spezifische Wirkungen von Nanomaterialien auf die menschliche Gesundheit nachzuweisen. Sicherlich lässt sich die Zahl der in Studien gemessenen Parameter beliebig erhöhen, um mehr Informationen zu erhalten. Dies gilt allerdings nicht nur für Nanomaterialien, sondern gleichermaßen für sonstige alte und neue Chemikalien. Ist ein Organ, wie beispielsweise die Lunge für unlösliche Nanomaterialien nach Inhalation als Zielorgan bekannt, ist es sinnvoll, bestimmte Messparameter wie beispielsweise Untersuchung der BAL zu ergänzen. In guten Studien zu mikroskaligen Feinstäuben geschieht dies bereits. Des Weiteren ergibt sich derzeit die Notwendigkeit, die inneren Organe bei Exposition gegen Nanomaterialien zu untersuchen, sofern eine systemische Verfügbarkeit nicht ausgeschlossen werden kann. In oralen OECD-Studien zur wiederholten Toxizität nach wiederholter Belastung ist dies regulär vorgesehen. Bei Inhalationsstudien ist dies entsprechend dem Prüfdesign für orale Studien zu ergänzen. Während die genannten nanospezifischen Ergänzungen überschaubar sind, ist die angemessene Berücksichtigung einer eventuellen Herz-Kreislauf-Toxizität, wie sie durch die Daten der Umweltepidemiologie angedeutet werden, unklar. *In vivo*-Testansätze, die Herz-Kreislaufparameter berücksichtigen, liegen vor. Ihre Eignung und Validität ist jedoch noch nicht geklärt. Die Erkenntnisse aus der Umweltepidemiologie deuten darauf hin, dass es sich um ein Phänomen handelt, das auch auf Feinstäube zutrifft.

Hier ergibt sich Forschungsbedarf, um die etablierten OECD-Testmethoden international abstimmen zu können. Die Methoden sind um Testparameter zu ergänzen, für die es Hinweise auf Relevanz für Nanomaterialien gibt (z. B. BAL bei Inhalationsstudien, Herz-Kreislauf-Parameter, Untersuchungen zur systemischen Toxizität). Eine besondere Herausforderung stellen Kinetikstudien dar, da ein quantitativer Nachweis der relevanten Nanomaterialien im biologischen Material bei vielen Nanomaterialien gegenwärtig methodisch nicht gelöst ist und außerdem für jedes Nanomaterial einzeln zu entwickeln ist (s. auch Kapitel 4.4.1).

Referenzmaterialien sind als Benchmark-Kontrolle in toxikologischen Studien erforderlich, um die fehlerfreie Durchführung des Testes mit Positiv- und Negativkontrollen zu überprüfen. Eine Standardisierung ist erforderlich, um Bezugsgrößen zu schaffen und um die Vergleichbarkeit von Ergebnissen aus verschiedenen Laboratorien zu gewährleisten. Nanomaterialien, die als Referenzmaterial eingesetzt werden können, wurden noch nicht definiert. Daher ist eine Auswahl gut charakterisierter Nanomaterialien erforderlich, die zur Standardisierung und als Bezugsgröße eingesetzt werden können.

4.5.1.4 Epidemiologie/Arbeitsmedizin

Im Rahmen von epidemiologischen Untersuchungen und arbeitsmedizinischen Studien können Informationen zu Wirkungen auf die Gesundheit der Beschäftigten, der Verbraucherinnen und Verbraucher erhoben werden. Unsicherheiten, die sich aus Übertragung von Wirkungen im Tierexperiment auf den Menschen ergeben, können somit vermieden

⁵ BAL: Bronchoalveolarlavage: Lungenspülung mit physiologischer Kochsalzlösung zur Gewinnung von Lungenflüssigkeit

werden. Eine arbeitsmedizinische und epidemiologische Begleitforschung ist ein wesentlicher Bestandteil bei der Beurteilung der Risiken und Bewertung der Wirkungen auf die menschliche Gesundheit. Die Aussagefähigkeit epidemiologischer Untersuchungen ist jedoch an zuverlässige Expositionsdaten gebunden.

Epidemiologische Studien zur Wirkung synthetischer Nanomaterialien am Arbeitsplatz mit Aussagen zur spezifischen Wirkung nanoskaliger Partikelgrößen sind bisher nicht durchgeführt worden. Daraus leitet sich ein erheblicher Forschungsbedarf hinsichtlich kurzzeitiger und langzeitiger Effekte synthetischer Nanomaterialien auf Beschäftigte bei Inhalation und Hautkontakt ab. Bei Nachweis relevanter beruflicher Belastungen durch Nanomaterialien ergibt sich die Notwendigkeit, in arbeitsmedizinisch-epidemiologischen Studien die Beziehung zu geeigneten Effektparametern der Belastung (insbesondere Funktionsparametern von Atmung und Herz-Kreislauf) zu prüfen.

4.5.2 Toxikologische Eigenschaften von Nanomaterialien

In zunehmendem Maße ist es möglich, einen Grundstoff (z. B. Titandioxid, Siliziumdioxid, Zinkoxid, Aluminiumoxid, Eisenoxide, Ceroxid, Silber, Carbon Black, Carbon Nanotubes, Fullerene) in seiner Morphologie und den Oberflächeneigenschaften auch auf der Nanoebene zu gestalten. Dadurch werden neue technologische Eigenschaften erreicht. Unklar ist derzeit, in welchem Maße sich signifikant veränderte toxikologische Eigenschaften durch Änderung der Morphologie oder der Oberfläche („Coating“, kovalente Liganden) ergeben können. Nanomaterialien, deren Grundstoffe in biologischen Flüssigkeiten löslich sind, verlieren ihre Nanostrukturmerkmale, nachdem sie in Kontakt mit biologischem Material gekommen sind. Eine nanospezifische Toxizität könnte sich bei löslichen Materialien eventuell noch durch eine geänderte Kinetik ergeben. Jedoch stehen derzeit die schlecht löslichen Nanomaterialien im Vordergrund, die ihre Nanostruktur behalten. Nanostrukturen, die in einem stabilen Material eingebunden sind und auf diese Weise nicht in Kontakt zu biologischen Flüssigkeiten kommen können bzw. in den Organismus aufgenommen werden können, sind von geringerer Bedeutung. Diese können eventuell erst nach der Entsorgung der Produkte durch Verbrennung oder Zersetzung freigesetzt werden. Daher haben die freien Nanomaterialien, die über verschiedene Wege aufgenommen werden können, toxikologisch besondere Bedeutung. Hierzu zählen die Nanoobjekte (Nanopartikel, Nanoröhren, Nanofäden, Nanoplättchen). Da diese nur unter besonderen Bedingungen als singuläre Partikel etc. zu stabilisieren sind, sind außerdem deren Agglomerate und Aggregate zu berücksichtigen. Auch unlösliche Mikropartikel, die ein nanoskaliges „Coating“ aufweisen, können als Nanomaterialien verstanden werden. Dass die Morphologie und die Partikelgröße eines unlöslichen Materials toxikologische Relevanz erhalten können, ist kein neues Phänomen. Die etablierte Unterteilung in einatembaren und alveolengängigen Staub und die von der Morphologie abhängige Fasertoxizität belegt dies. Aus dieser Perspektive bedeutet die Toxizität der Nanomaterialien eine weitere Facette der bekannten Partikel- und Fasertoxizität.

Vorläufige Informationen deuten an, dass ein großer Teil der Nanomaterialien (insbesondere Nanopartikel, Nanofasern und –röhren bzw. deren Agglomerate und Aggregate), die derzeit in größeren Mengen vermarktet werden oder ein deutliches Wachstum erfahren, aus den folgenden Grundstoffen bestehen:

- Kohlenstoff: Carbon Black
- Kohlenstoff: Carbon Nanotubes
- Kohlenstoff: Fullerene
- Silber

- Titandioxid
- Siliziumdioxid: amorph und kristallin
- Zinkoxid
- Aluminiumoxid
- Eisenoxide
- Ceroxid.

Diese Nanomaterialien führen in ihren vielfältigen Modifikationen wahrscheinlich zu einer höheren Exposition des Menschen und der Umwelt als andere Nanomaterialien, die bisher nur in geringen Mengen hergestellt werden.

Für neuere Nanomaterialien liegen in vielen Fällen noch nicht ausreichend Untersuchungen zu gesundheitlichen Wirkungen vor. Insbesondere Studien, die für eine Bewertung im Rahmen der Chemikaliengesetzgebung verwendet werden könnten, sind selten. Daher kann zu diesen Nanomaterialien keine ausreichend sichere Aussage gemacht werden. Nanomaterialien, die bereits seit Jahrzehnten vermarktet werden, sind oft besser untersucht. Neben einer größeren Zahl von *in vitro*-Studien, deren Eignung zur Bewertung der gesundheitlichen Wirkungen auf den Menschen nicht klar ist, wurden *in vivo*-Studien insbesondere für Nanomaterialien, die seit längerer Zeit vermarktet werden, durchgeführt. Es ist nicht die Aufgabe dieses Textes alle durchgeführten Studien zusammenzustellen und auszuwerten. Hierfür sei auf eine Reihe von Reviews zur Toxikologie und zu den Risiken und die dort zitierte Originalliteratur verwiesen (Allianz (2005), BIA (2003), Borm et al. (2004), Borm et al. (2006b), Borm und Kreyling (2004), Chen et al. (2007), Colvin (2003), Donaldson et al. (2006), Environmental Defense und DuPont (2007), Flinders Consulting Pty Ltd (2006), IOM (2004), HCN (2006), Helland (2007), HSE (2004), Hurt et al. (2006), IRSST (2006a), IRSST (2006b), Kreyling et al. (2005), Krug et al. (2007), Kuempel et al. (2006), Lam et al. (2006), Luther (2004), Maynard und Kuempel (2005), Maynard (2006a), Maynard (2006d), Meili (2006), Meili (2007), Nanoforum (2005), Nel et al. (2006), Oberdörster et al. (2005a), Oberdörster et al. (2005b), Panessa-Warren et al. (2006), Paschen et al. (2003), Royal Society and the Royal Academy of Engineering (2004), SCCP (2007), Schmid et al. (2006), Swiss Re (2005), Stern und McNeil (2008), United Kingdom (2005), Defra (2005), U. S. EPA (2007), NNI (2006)).

Hier wird nur auf einige zentrale Befunde hingewiesen. Beispielsweise wurden mit bestimmten nanoskaligen Formen der amorphen Kieselsäure und des Titandioxid orale und inhalative *in vivo*-Studien mit längerer Verabreichungszeit durchgeführt (ECETOC 2006, NIOSH 2005b), so dass für diese Nanomaterialien, die wahrscheinlich auch eine weite Verbreitung aufweisen, die Setzung eines Grenzwertes möglich ist. Für amorphe Kieselsäure ist dies für die Luft am Arbeitsplatz schon geschehen (Greim et al. 1989, TRGS 900 2007).

Eine toxische Wirkung durch Nanomaterialien wurde in tierexperimentellen Studien u. a. mit nanoskaligem Titandioxid, das bereits seit längerer Zeit vermarktet wird, nach Inhalation in der Lunge nachgewiesen (z. B. NIOSH 2005b). Ähnlich wie bei größeren Feinstaubpartikeln im Mikrometerbereich zeigte sich bei entsprechend hoher Belastung Lungentoxizität (Entzündung, Fibrose) und die Bildung von Tumoren. Es sollte angenommen werden, dass auch beim Menschen bei entsprechend hoher Belastung derartige Effekte auftreten können. Ähnliche Befunde ergaben Experimente, bei denen eine inhalative Belastung durch intratracheale Instillation simuliert wurde (u. a. Mohr et al. 2006, Roller und Pott 2006). Diese Wirkung wird ähnlich wie bei vielen Feinstaubpartikeln durch eine Überladung der Lunge mit unlöslichen oder schwer löslichen Partikeln verursacht. Von verschiedenen Seiten wird daher vermutet, dass diese Wirkungen bei realistischen Expositionen des Menschen nicht auftreten. Der Entstehungsmechanismus der Tumore ist jedoch noch nicht abschließend

geklärt, da einige Nanomaterialien wie auch Feinstäube oxidativen Stress auslösen, dessen Beitrag zur Tumorentstehung noch nicht quantifiziert wurde. Bezogen auf die Massenkonzentration wurde bezüglich der Lungentoxizität teils eine höhere Wirkungsstärke der nanoskaligen Modifikationen nachgewiesen.

Die besondere Kleinheit der Nanomaterialien ist das Charakteristikum dieser Stoffe und wird auch mit einer eventuellen nanospezifischen Toxizität in Verbindung gebracht. Insbesondere die vergrößerte Oberfläche wird als Ursache einer teils erhöhten Wirkungsstärke vermutet. Die Kleinheit der Nanomaterialien kann auch dazu führen, dass sie beispielsweise nach Inhalation in den Organismus eindringen und neben der Lunge weitere Organe erreichen. So wurden sie in verschiedenen Organen nachgewiesen (u. a. Leber, Gehirn). Die biologische Relevanz dieser Erkenntnisse ist noch nicht ausreichend geklärt, da für die erwähnten inneren Organe keine ausführlichen histopathologischen oder funktionellen Untersuchungen zur Bestimmung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung vorliegen. Besonderer Forschungsbedarf ergibt sich bezüglich des Einflusses der Größe der Nanomaterialien auf die Toxizität, um eventuell unterschiedlich große Partikel gemeinsam bewerten zu können. Der quantitative Unterschied in der Wirkungsstärke zwischen nanoskaligen und mikroskaligen Partikeln muss besser beschrieben werden.

Epidemiologische Daten zur Toxizität der heterogen zusammengesetzten Umweltfeinstäube (u. a. Dieselmotoremissionen) zeigen eine erhöhte Rate an Herz-Kreislaufkrankungen in der Bevölkerung. Ähnliches wird auch für die nanoskalige (ultrafeine) Fraktion der Umweltstäube vermutet. Es handelt sich allerdings um Gemische, die nicht auf beabsichtigt hergestellte Nanomaterialien zurückgehen.

Die beabsichtigt hergestellten Nanomaterialien sollten nicht als isoliertes Forschungsgebiet betrachtet werden. Aufgrund ihrer Größe sind Gemeinsamkeiten mit den unbeabsichtigt entstehenden (Schweißrauche, Dieselmotoremissionen) und natürlichen Partikeln dieser Größe zu berücksichtigen, außerdem sind die Daten der größeren und besser untersuchten Feinstaubpartikel von Bedeutung, da bezüglich der Lungentoxizität Ähnlichkeiten zwischen beiden Partikelfractionen bestehen.

Verschiedentlich wird diskutiert, dass eine massebezogene Dosisangabe eventuell nicht geeignet ist und beispielsweise die Oberfläche ein besseres Dosismaß darstellt. Messtechnisch ist zumindest für die Luftbelastung die Bestimmung der Partikelanzahl einfach zu leisten. Alleinstehend ist diese Methode sicherlich nicht ausreichend, da ein sehr großer Partikeldurchmesserbereich erfasst wird. Zur genaueren Charakterisierung ist eine weitere Messmethode erforderlich, die geometrische Parameter erfasst. Zumindest für den idealtypischen Fall eines rundlichen Partikels lassen sich verschiedene der diskutierten Messparameter mittels geometrischer Formeln ineinander umrechnen. Über die Dichte des Nanomaterials kann aus dem Volumen die Masse berechnet werden.

Insgesamt werden weitere experimentelle Untersuchungen und Bewertungsaktivitäten für sehr wichtig gehalten, um die toxikologischen Eigenschaften ausreichend beurteilen zu können. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Studien auch für die Bewertung im Rahmen der regulatorischen Toxikologie geeignet sind (z. B. Einstufung/Kennzeichnung, Grenzwertsetzung).

4.5.3 Teststrategien und Verfahren der Risikobewertung

Für Industriechemikalien im Allgemeinen liegen entwickelte risikoorientierte Teststrategien⁶ bzw. Verfahren der Risikobewertung⁷ (u. a. EC 2003, BMA 1998, BUA 2003, IPCS 2005, EC 2007, Risikokommission 2003) vor, die zur Bewertung der Risiken und zur eventuellen Ableitung von Maßnahmen zur Begrenzung der Risiken national und international verwendet werden (Einstufung, Grenzwert, Empfehlungen zum Umgang, Maßnahmenkonzepte etc.). Toxikologische Informationen und Informationen zur Exposition haben in einer risikoorientierten Teststrategie Einfluss auf die Auswahl der erforderlichen Studien. Je niedriger die Exposition desto geringer sind die Anforderungen. Da die bisherigen und unter REACH geplanten Teststrategien risikoorientierte Elemente enthalten, ergibt sich die Möglichkeit, das bestehende System zur Prüfung von toxikologischen Eigenschaften, Bewertung und Begrenzung von Gesundheitsrisiken auch für Nanomaterialien zu nutzen und bei Bedarf zu modifizieren. Eine Ergänzung der Prüfmethode durch Untersuchungsparameter, die spezifische Aspekte der nanopartikulären Wirkungsmechanismen z. B. nach inhalativer Belastung in der Lunge berücksichtigen (BAL-Untersuchungen), liegt nahe (siehe unter *in vivo*-Methoden).

Es besteht jedoch gegenwärtig kein Konsens nach welcher Teststrategie bzw. nach welchem Bewertungsverfahren die gesundheitlichen Risiken der Nanomaterialien erforscht und bewertet werden sollen. Oberdörster et al. (2005b) beschäftigten sich in einer Übersichtsarbeit mit einer „Screening Strategy“ für Nanomaterialien. Eine detaillierte und konkrete Teststrategie zur Bewertung der gesundheitlichen Wirkungen konnte noch nicht entwickelt werden. Grundsätzlich sind die Ergebnisse der Studien aus den drei Bereichen zu berücksichtigen (s. o.):

- physiko-chemische Eigenschaften
- Ergebnisse aus *in vitro*-Methoden (zellulär und zellfrei)
- Ergebnisse aus *in vivo*-Methoden (Tierexperimente, Arbeitsmedizin/Epidemiologie).

SCENIHR (2007a) äußert sich zur Eignung des Verfahrens zur Risikobewertung wie es in den „Technical Guidance Documents“ dargestellt ist. Das Gremium vertritt den Standpunkt, dass die Methodik im Allgemeinen geeignet ist, ein Gefährdungspotenzial („hazard“) für den Menschen zu identifizieren. Ergänzungen sind eventuell erforderlich. Der VCI vertritt die Position, dass die gängigen Bewertungsverfahren abgesehen von Ergänzungen geeignet sind (VCI 2005). Environmental Defense und DuPont (2007) entwickelten bereits eine Bewertungshilfe („Nano Risk Framework“), die in einem risikoorientierten Ansatz die Bewertung der Risiken, das Risikomanagement und die Dokumentation der Bewertung unterstützt.

Wünschenswert wäre es, dass kostengünstige und tiersparende Untersuchungen zur Verfügung stehen, die schnelle und zuverlässige Ergebnisse liefern. Idealerweise sollten *in vitro*-Methoden oder PC-Daten, beispielsweise zur Löslichkeit, Größe oder Oberflächenbeschichtung, zuverlässige Rückschlüsse auf die Wirkungen im menschlichen Organismus

6: Teststrategie: Unter einer Teststrategie wird ein in seiner Abfolge definiertes Prüfprogramm verstanden, das in Abhängigkeit von Informationen zur Exposition und Toxikologie des Stoffes modifiziert werden kann. Die Teststrategie wird auf einzelne Stoffe angewendet. Dadurch wird eine Informationsbasis geschaffen, die in der Regel eine umfassende Beschreibung und Bewertung der Risiken des Stoffes ermöglicht.

7: Verfahren der Risikobewertung: Unter Verfahren der Risikobewertung wird in diesem Kontext eine definierte Vorgehensweise bei der Interpretation und Bewertung der generierten Stoffdaten verstanden, die unter Berücksichtigung stoffspezifischer Besonderheiten eine konsistente Beschreibung und Bewertung der Risiken ermöglicht. Die Bewertung der Risiken basiert nicht nur auf naturwissenschaftlich-medizinischen Erkenntnissen, sondern beinhaltet außerdem gesellschaftliche Wertungen, welche Restrisiken noch als akzeptabel betrachtet werden. Ergebnisse der einzelstoffbezogenen Bewertung sind beispielsweise Grenzwerte für die Luft am Arbeitsplatz, Grenzwerte für Stoffe in Lebensmitteln und Kosmetika, Einstufungen und Gefahrenhinweise oder Empfehlungen zum Umgang.

erlauben (low-cost high throughput *in vitro* assays, Luther 2004, S. 74). Die Extrapolation der Ergebnisse auf den Menschen erfolgt oft in der folgenden Reihe mit zunehmender Sicherheit, je mehr sich das Messsystem dem Menschen nähert.

PC-Daten⁸ → *in vitro* Tier/(Mensch) → *in vivo* Tier → *in vivo* Mensch

Jedoch sind einfache PC-Untersuchungen und *in vitro*-Methoden nicht sinnvoll, wenn sie nicht mit ausreichender Sensitivität und Spezifität die Wirkungen im Menschen vorhersagen. Insbesondere ist der Vorhersagewert von Zellkulturuntersuchungen mit (transformierten) Zellen des Zielgewebes als qualitativer und quantitativer Indikator test auf chronische Wirkungen umstritten. Da die bisherigen *in vitro*-Methoden nicht ausreichen, ist es erforderlich, bestehende *in vitro*-Methoden weiterzuentwickeln oder neue *in vitro*-Methoden zu konzipieren. Die Validierung und Etablierung von *in vitro*-Prüfmethoden in einer Teststrategie wird eine wichtige Aufgabe der zukünftigen Forschung sein (siehe auch 5.2.1: Dringliche Projekte von genereller Bedeutung). Bisher wurde mit *in vitro*-Methoden als zentrale Datenbasis jedoch noch kein Grenzwert abgeleitet. Um die Eignung von *in vitro*-Methoden beurteilen zu können, müssen für ausgewählte Nanomaterialien auch geeignete *in vivo*-Studien als Referenzstudien durchgeführt werden, falls diese noch nicht vorliegen. Eventuell können auch Studien zu größeren Partikeln (z. B. mikroskalige Partikel) berücksichtigt werden, wenn plausibel ist, dass die Ergebnisse auf die nanoskalige Fraktion übertragen werden können.

Aussagekräftige Publikationen zu gesundheitlichen Wirkungen, die durch Nanomaterialien am Menschen hervorgerufen wurden, liegen noch nicht vor und liefern bei Wirkungen mit Latenzzeit eindeutige Ergebnisse zur Morbidität und Mortalität erst, wenn bereits größere Kollektive irreversible Schäden davon getragen haben (siehe Asbest).

Daher kommt den längerfristigen tierexperimentellen Testmethoden mit histopathologischen Untersuchungen zur Bestimmung der Dosis-Wirkungsbeziehung als Referenzgröße in der Teststrategie eine besondere Bedeutung zu. Sie sind eine Voraussetzung für die Beurteilung der möglichen Wirkungen an den verschiedenen Zielorganen (Lunge, Hirn, Leber etc.) nicht nur nach einmaliger Exposition, sondern auch nach chronischer Exposition zur Ableitung von Grenzwerten. Die OECD-Langzeitprüfmethoden, die neben einer kompletten Histopathologie zusätzlich spezifische Untersuchungen, beispielsweise zur Lungentoxizität und zu Herz-Kreislaufwirkungen, beinhalten sollten, sind eine gute Grundlage. Subchronische (und eventuell auch subakute) Studien können ebenfalls aussagekräftige Informationen liefern (allerdings exkl. Karzinogenität). Erst derartige Studien mit umfangreicher Histopathologie etc. erlauben (neben Humandaten) die Identifizierung des betroffenen Zielorgans. In einem weiteren Schritt kann der Mechanismus der Toxizität, sofern bewertungsrelevant, in konkreteren Studien, die sich auf das Zielorgan konzentrieren, abgeklärt werden. Neben der Abklärung der chronischen Toxizität sind die Endpunkte Mutagenität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität von besonderer Bedeutung. Informationen zum mutagenen Wirkpotenzial lassen sich *in vitro* erhalten. Liegen derartige Anhaltspunkte vor, insbesondere bei systemischer Verfügbarkeit, sind *ex vivo*- oder *in vivo*-Studien zur weiteren Abklärung der Mutagenität erforderlich. Positive Mutagenitätsdaten können Hinweise auf ein mögliches karzinogenes Potenzial liefern. Zur Klärung der Verdachtsmomente wäre eine chronische Studie erforderlich. Die Reproduktionstoxizität stellt bei systemisch verfügbaren Nanomaterialien ebenfalls einen wesentlichen Endpunkt dar. Die Untersuchungen der Gonaden in Studien zur wiederholten Belastung liefern bereits erste Ergebnisse. Eine abschließende Bewertung ist erst auf der Basis von Teratogenitätsstudien und Generationenstudien möglich. Untersuchungen zur chronischen Toxizität und Mutagenität

⁸ Stoffidentität, Löslichkeit, Größe, Oberfläche, Beschichtung, Agglomeration, Lipophilie, Kristallinität etc.

sollten vor denen zur Reproduktionstoxizität durchgeführt werden. Die Überprüfung weiterer toxikologischer Endpunkte (akute Toxizität, Sensibilisierung etc.) ist ebenfalls in den bereits erwähnten bisherigen Teststrategien für Chemikalien integriert.

Da gegenwärtig die *in vivo*-Studien für die meisten toxikologischen Endpunkte die einzige auch im regulatorischen Kontext akzeptierte Datenbasis darstellen, ergibt sich die dringende Notwendigkeit, die *in vivo*-Toxizität der Nanomaterialien zu erforschen. Ein Basisdatensatz aus *in vivo*-Studien ist zu etablieren oder zu ergänzen, um die Zielorgane zu identifizieren und eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu erstellen. Aufgrund der hohen grundsätzlichen Bedeutung dieses Forschungsbereiches besteht hoher Forschungsbedarf (siehe auch 5.2.1: Dringliche Projekte von genereller Bedeutung).

Da Nanomaterialien nach inhalativer Verabreichung in inneren Organen nachgewiesen wurden, sind zunächst alle möglichen Zielorgane in Betracht zu ziehen. Untersuchungen zur Kinetik des Stoffes im Organismus könnten stoffspezifisch klären, ob bestimmte Zielorgane nicht erreicht werden und diese Organe zumindest nicht direkt geschädigt werden können. Hierfür wäre jedoch ein sensitives Nachweisverfahren der Nanomaterialien in den Organen und Körperflüssigkeiten erforderlich, das in den meisten Fällen eine methodische Neuentwicklung darstellt. Außerdem besteht die Unsicherheit, dass die zum Nachweis in der Regel erforderliche vorhergehende Markierung des Nanomaterials die Toxizität beeinflussen könnte. Es besteht Forschungsbedarf, die Absorption, die Verteilung, den Metabolismus und die Ausscheidung von Nanomaterialien im Organismus zu erheben, um die Toxikokinetik dieser teils neuartigen Substanzen aufzuklären.

Sind die primären Zielorgane über die oben genannten Studien identifiziert, kann es für die Bewertung der Risiken und die Ableitung eines Grenzwertes erforderlich werden, den Mechanismus der Toxizität durch spezielle Untersuchungen im Zielgewebe zu untersuchen. Es wurde beispielsweise für die Lunge als Zielorgan die Hypothese entwickelt, dass die verursachten Lungentumore Folge einer chronisch entzündlichen Reaktion und einer sekundären Genotoxizität sind. Andererseits können Nanomaterialien reaktive Sauerstoffspezies bilden und oxidativen Stress auslösen, der einen direkten Einfluss auf die Integrität der DNA haben könnte. Je nach Mechanismus können im Rahmen der Risikobewertung unterschiedliche Grenzwerte und Einstufungen resultieren. Weitere Untersuchungen zum Mechanismus der Toxizität sind unter Berücksichtigung von Parametern der Entzündung, Immuntoxizität und Genotoxizität erforderlich. Daher besteht Forschungsbedarf, auch Untersuchungen durchzuführen, die den Mechanismus der Toxizität aufklären.

Fehlende experimentelle Daten und Unsicherheiten hinsichtlich der Eignung der bisherigen Testmethoden, Prüfstrategien und Bewertungsverfahren haben dazu geführt, dass bisher keine angemessenen Risikobewertungen durchgeführt wurden. Ausgereifte und international abgestimmte Prüfstrategien und Bewertungsverfahren sind leider erst langfristig zu erwarten. Andererseits zeichnet sich nicht ab, dass die bisherigen Verfahren (insbesondere die *in vivo*-Testmethoden) grundsätzlich ungeeignet sind, so dass es nicht zuletzt auch im öffentlichen Interesse ist, jetzt die vollständige Sammlung, Beschreibung und Bewertung der Studien zu Nanomaterialien, die schon jetzt zu hohen Expositionen führen, durchzuführen. Für einige der Nanomaterialien (z. B. Siliziumdioxid, Titandioxid) liegen zahlreiche Ergebnisse aus toxikologischen Studien (ECETOC 2006, NIOSH 2005b) vor, die bisher nicht unter Berücksichtigung der Anforderungen des regulatorischen Rahmens gesichtet und bewertet wurden. Erst die Sichtung der vorhandenen Daten macht die Identifizierung von Datenlücken möglich, aus denen sich ergänzender Prüfbedarf ergeben kann. Derartige Bewertungen sind vorläufige Bewertungen, um zukünftige Erkenntnisse zur Prüfstrategie etc. ergänzen zu können. Je nach regulatorischem Kontext (z. B. REACH, Biozide, Lebensmittelzusatzstoffe, kosmetische Mittel etc.) müssen diese Bewertungsaktivitäten die entsprechenden

untergesetzlichen Anleitungen („Technical Guidance Documents“ usw.) berücksichtigen. So werden die ohnehin erforderlichen Bewertungsaktivitäten (z. B. in REACH) vorbereitet und die primär verantwortliche Industrie bei der angemessenen Beschreibung und Bewertung der Nanomaterialien unterstützt. Da gegenwärtig die Integration in den bestehenden gesetzlichen Rahmen avisiert wird und kein spezifisches „Nanogesetz“ geplant ist, ergibt sich umso mehr die Notwendigkeit, dies mit entsprechenden Bewertungen im Rahmen der gesetzlichen Regelungen zur Stoffbewertung unter Beweis zu stellen.

Aufgrund der hohen grundsätzlichen Bedeutung dieses Bereiches besteht besonderer Bedarf, eine Forschungsinitiative zur Bewertung der Nanomaterialien im bestehenden Rechtsrahmen zu beginnen (siehe auch 5.2.1: Dringliche Projekte von genereller Bedeutung).

Sofern die in OECD-Prüfrichtlinien festgeschriebenen toxikologischen Studien durchgeführt wurden oder Erfahrungen aus dem Humanbereich vorliegen, kann durch das System der Einstufung und Kennzeichnung auf toxische Eigenschaften hingewiesen werden, um Expositionen des Menschen zu begrenzen oder zu vermeiden (EC 2001). Für die Ableitung von Grenzwerten sind insbesondere Studien erforderlich, die zur Bewertung der chronischen Toxizität geeignet sind. Abgesehen von Stoffen, die in kosmetischen Mitteln eingesetzt werden, sind nach den gegenwärtigen Richtlinien für die Einstufung/Kennzeichnung und Grenzwertsetzung der toxikologischen Endpunkte vorwiegend *in vivo*-Studien erforderlich.

In der regulatorischen Toxikologie werden Stoffe gemeinsam einer bestimmten Regelung (Einstufung, Grenzwerte) unterworfen, wenn plausibel ist, dass von einer ähnlichen Toxizität auszugehen ist (SAR-Überlegungen). Diese Gruppenbildung wird insbesondere durchgeführt, wenn ein repräsentativer Stoff ausreichend untersucht ist und vergleichbare Stoffe (mit z. B. ähnlicher Struktur, Oberfläche oder ähnlichen physiko-chemischen Eigenschaften) nur unzureichend untersucht sind. Beispielsweise wurden bei den größeren Partikeln (Feinstaub; granuläre Partikel ohne spezifische Toxizität) verschiedene Stoffe im Rahmen der Grenzwertsetzung zusammengefasst, da von einer ähnlichen Toxizität der verschiedenen Partikel gleicher Größe ausgegangen werden kann. Die Diskussion zur geeigneten Messgröße (Oberfläche oder andere Messgrößen) dient ebenfalls dem Zweck, eine Gruppenbildung vorzunehmen. Falls sich zeigen sollte, dass die Toxizität von der Oberfläche abhängt, würden sich Studien mit unterschiedlich großen, aber in der Zusammensetzung identischen Nanomaterialien erübrigen. Die Toxizität könnte über ein Oberflächenscaling extrapoliert werden. Nicht jede Größenmodifikation wäre dann zu testen. Die Voraussetzung für eine Gruppenbildung ist ein Zusammenhang zwischen strukturellen (oder physikalisch-chemischen) Parametern und der Toxizität, was durch valide *in vivo*-Studien bzw. *in vitro*-Studien untersucht werden sollte. Unklar ist derzeit noch, ob eine Einteilung nach physiko-chemischen Kriterien oder Ergebnissen aus *in vitro*-Studien biologisch sinnvoll ist.

Wie auch bei sonstigen Chemikalien könnte die gemeinsame Exposition von Nanomaterialien mit anderen Chemikalien zu neuartigen Wirkungen führen, die die einzelnen Stoffe nicht zeigen. Diese Kombinationswirkungen (Gemischtoxikologie) könnten sowohl die Toxikodynamik als auch die Toxikokinetik ändern. Im Allgemeinen ist die Voraussetzung für die Bewertung von Gemischen jedoch die vorhergehende Prüfung und Bewertung der einzelnen Stoffe.

Teils wird ein im Vergleich zu sonstigen Industriechemikalien erhöhter Informationsbedarf zu Risiken der Nanotechnologie dadurch begründet, dass die Nanotechnologie als neue Technologie verstanden wird („Emerging Techniques“) und neue Risikoszenarien entstehen, zu denen es noch keine Erfahrungswerte gibt und ein besonderes öffentliches Interesse besteht. Die neue Chemikaliengesetzgebung REACH macht allerdings keinen Unterschied

mehr zwischen Altstoffen und neuen Stoffen, wie dies noch in den bisherigen Regelungen ChemG und AltstoffV vorgegeben war. Bisher waren bei neuen Stoffen bei gleicher Tonnage mehr Studien erforderlich als bei Altstoffen. Hier wird erkennbar, dass auch die gesellschaftliche Einstellung zu einer dynamisch sich verändernden Technologiewelt eine Stellgröße darstellt, die Einfluss auf den Informationsbedarf bei der Erforschung von Gesundheits- und Umweltrisiken hat. Um in einem transparenten Vergleich die Risiken der Stoffe „alter“ und „neuer“ Technologie miteinander vergleichen zu können, sollten die Teststrategien und Bewertungsverfahren unter der Berücksichtigung der Besonderheiten der Nanomaterialien gemeinsame Grundstrukturen aufweisen, auch um im Rahmen einer Ersatzstoffdiskussion eine vergleichende Bewertung vornehmen zu können. Auch aus diesem Grund empfiehlt es sich, die bestehenden Teststrategien und Bewertungsverfahren (EC 2003, BMA 1998, BUA 2003, IPCS 2005, EC 2007, Risikokommission 2003) als Grundlage zu berücksichtigen und bei Bedarf an die für Nanomaterialien spezifische Situation anzupassen. Deutlich wird auch, dass die Risikobewertung (inkl. Maßnahmen wie Grenzwerte, Einstufungen etc) nicht nur durch Exposition und Toxikologie beeinflusst wird, sondern auch eine gesellschaftlich/politische Einflussgröße aufweist (Risikoakzeptanzdiskussion).

4.5.4 Teststrategien und Bewertungsverfahren in einzelnen Bereichen des Arbeits- und Verbraucherschutzes

Die Entwicklung einer ausgereiften Teststrategie wird als iterativer Prozess verstanden. Einzelne Elemente einer Teststrategie liegen aufgrund der bisherigen Erfahrungen mit Industriechemikalien bereits vor und können angewendet werden. *In vivo*-Prüfmethoden können wesentliche Informationen zur Toxizität von Nanomaterialien liefern. Insbesondere die Untersuchungen zur subchronischen und chronischen Toxizität sind von Bedeutung und können als bereits vorhandene Elemente einer Teststrategie betrachtet werden.

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

4.5.4.1 Untersuchung und Bewertung der Toxizität von Nanomaterialien an Arbeitsplätzen

An Arbeitsplätzen findet vorwiegend eine dermale und inhalative Belastung statt. Die gegenwärtige Datenlage deutet an, dass die Haut eine Barriere darstellt, wenn sie ihrer Schutzfunktion nachkommen kann und frei von Beschädigungen oder starken mechanischen Beanspruchungen ist. Bei Hautläsionen, starker mechanischer Beanspruchung und kleinen Nanopartikel (< 5 – 10 nm) könnte die Schutzfunktion allerdings eingeschränkt sein. Da nach den bisherigen Erkenntnissen die systemische Verfügbarkeit nach Inhalation deutlich besser ist als die nach dermaler Belastung und außerdem die gesundheitsschädlichen Wirkungen in der Lunge (ähnlich wie bei Feinstäuben im Mikrometerbereich) bereits erwiesen sind, hat die inhalative Route bei der Auswahl des Verabreichungsweges in tierexperimentellen Studien aus der Sicht des Arbeitsschutzes Vorrang. Da von einer wiederholten, täglichen Belastung ausgegangen werden kann, sind Untersuchungen erforderlich, die auch zur Beurteilung einer chronischen Toxizität geeignet sind. Vor dem Hintergrund der derzeit unsicheren Aussagekraft von *in vitro*-Methoden, kommt gegenwärtig den subchronischen und chronischen *in vivo*-Studien eine besondere Bedeutung zu. Sollte belegt werden können, dass eine systemische Verfügbarkeit nicht gegeben ist, kann sich die detaillierte

histopathologische Untersuchung auf den Atemtrakt beschränken. Außerdem bietet die arbeitsmedizinische und epidemiologische Begleitforschung einen wesentlichen Bestandteil bei der Beurteilung der Risiken und Bewertung der Wirkungen auf die menschliche Gesundheit.

In diesem Bereich ergibt sich besonderer Forschungsbedarf (siehe auch 5.2.1: Dringende Projekte von genereller Bedeutung).

4.5.4.2 Untersuchungen zur Resorption, systemischen Verfügbarkeit, Akkumulation und Ausscheidung von Nanomaterialien nach oraler Exposition (Lebensmittel und Lebensmittelverpackungsmaterialien)

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

In diesem Bereich ergibt sich besonderer Forschungsbedarf (siehe auch 5.2.2.2: Dringende Projekte für den Verbraucherschutz).

4.5.4.3 Untersuchungen zur Hautpenetration von Nanomaterialien aus kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen

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

4.6 Ökotoxikologische Bewertung von Nanomaterialien

Zu Wirkungen von Nanomaterialien auf die Umwelt gibt es bisher nur wenige Studien und Übersichten (Krug 2005, Nowack und Bucheli 2007). Die Ergebnisse dieser Studien rufen unter Experten viel Diskussionsbedarf über die Bewertung und Validität solcher Untersuchungen hervor.

Bisher wurden nur wenige Organismen in aquatischen Ökosystemen untersucht. So wirken C60-Moleküle («Buckminster-Fullere») und nanoskaliges Titandioxid bei Wasserflöhen je nach Art der Verabreichung bereits bei relativ niedrigen Konzentrationen im Wasser letal (Lovern et al. 2006). Versuche an jungen Forellenbarschen zeigen, dass C60-Nanomaterialien über die Kiemen aufgenommen werden, die Blut-Hirn-Schranke überwinden und das Gehirn bereits bei geringen Konzentrationen von C60-Molekülen geschädigt wird (Oberdörster 2004). Bei Zebrafischembryonen verzögern Carbon-Nanoröhrchen den Schlupf

(Cheng und Cheng 2005). Da in der Umwelt von einem Sedimentieren der Agglomerate auszugehen ist, sollten speziell Untersuchungen zu Sedimentorganismen durchgeführt werden. Dies setzt jedoch voraus, dass einheitliche Standards/Methoden zur Sediment-Applikation von Nanomaterialien verfügbar sind. Die bakterizide Wirkung einiger Nanomaterialien wie Silber könnte außerdem negative Effekte in Kläranlagen hervorrufen und zu einer Veränderung der mikrobiellen Zusammensetzung im Wasser führen.

Für terrestrische Ökosysteme gibt es ebenfalls kaum Untersuchungen zu Wirkungen von Nanomaterialien. Bei Säugetieren können die Ergebnisse von Laborstudien für die Modellierung der Wirkung auf die menschliche Gesundheit auch auf Wildtiere übertragen werden. Zu Nicht-Säugetieren und Invertebraten gibt es bis jetzt noch keine Studien. Versuche mit Aluminium-Nanomaterialien zeigten ein reduziertes Wurzelwachstum bei verschiedenen Nutzpflanzen (Mais, Gurke, Soja, Karotte), bei größeren Partikeln trat dieser Effekt nicht auf (Yang und Watts, 2005). Die mikrobielle Zusammensetzung im Boden kann durch eine biozide Wirkung von Nanomaterialien beeinträchtigt werden.

Analog zu den Überlegungen zur Toxikologie müssen vorhandene Testsysteme auf ihre Aussagekraft und Übertragbarkeit auf andere Organismen überprüft werden. Die Testung von Nanomaterialien kann mit zwei Zielrichtungen durchgeführt werden. So muss entschieden werden, ob primär Aussagen zu den intrinsischen Eigenschaften der Materialien getroffen werden sollen oder ob die Umweltrelevanz/Ökotoxizität der Untersuchungen im Vordergrund steht.

4.6.1 Gruppierung der Nanomaterialien im Hinblick auf ihre ökotoxikologische Wirkung

Bei der Vielzahl von Nanomaterialien mit zahlreichen Modifikationen ist der Aufwand einer ökotoxikologischen Testung enorm. Daher besteht die Notwendigkeit, Nanomaterialien mit ähnlicher Toxizität in Gruppen zusammenzufassen. Hierzu soll anhand von Ergebnissen aus der Humantoxikologie und der Ökotoxikologie geprüft werden, inwieweit Nanomaterialien nach ähnlicher Toxizität in Gruppen eingeteilt werden können, um dann einen repräsentativen Stoff dieser Gruppe stellvertretend zu untersuchen. Es ist sinnvoll, dabei Klassen mit ähnlichen Wirkungsmechanismen zusammenzufassen und geeignete Bezugsgrößen (zum Beispiel Masse, Partikelzahl, Oberfläche) zu definieren.

Physikalisch-chemische Parameter der Nanomaterialien sind auf ihre Eignung für die Einteilung in Gruppen zu überprüfen.

Insbesondere sollten bei der Bildung dieser Gruppen folgende zusätzlichen Aspekte berücksichtigt werden:

- Differenzierung in anorganische und organische Nanomaterialien
- Verschiedene Größen von einem Material → prinzipielle Aussagen zum Einfluss der Oberfläche
- Verschiedene Materialien mit gleicher Größe → prinzipielle Aussagen zum Einfluss der Materialeigenschaften
- Ein Material mit verschiedenen Varianten (z. B. Oberflächenmodifikation, Kristallstruktur, Form) → prinzipielle Aussagen zum Einfluss von Oberflächen- und Materialmodifikationen.

Es besteht Forschungsbedarf, die Gruppierung von Nanomaterialien im Hinblick auf ihre ökotoxikologische Wirkung zu klären. Dadurch kann die Anzahl der durchzuführenden Tierversuche reduziert und eine Bewertung schneller durchgeführt werden.

4.6.2 Weiterentwicklung von Testverfahren im Bereich Ökotoxikologie

Aufgrund der Kombination aus Größe und chemischer Zusammensetzung ist zukünftig von einer sehr großen Zahl an Nanomaterialien auch in der Umwelt auszugehen, die jedoch nicht alle hinsichtlich ihrer ökotoxikologischen Wirkungen getestet werden können. Um den Untersuchungsaufwand vertretbar zu halten, müssen Synergien in der Probenaufbereitung aus unterschiedlichen Untersuchungen erkannt werden. Nur so können frühzeitig Gesetzmäßigkeiten hinsichtlich Verhalten und Wirkung erkennbar sein, die es ermöglichen, von der Untersuchung ausgewählter Materialien auf das Verhalten anderer Materialien zu schließen.

Standardisierte Tests zur Erfassung der entsprechenden Eigenschaften wurden für die Testung von „klassischen“ Chemikalien entwickelt. Damit können lösliche bzw. schwer lösliche Substanzen untersucht werden. Zumindest ein Teil der Nanomaterialien, beispielsweise Metalloxide, liegen jedoch in partikulärer Form vor. Für ökotoxikologische Untersuchungen, die im aquatischen Milieu durchgeführt werden, müssen die zu testenden Nanomaterialien zunächst in Suspensionslösung gebracht werden. Für die Testung von Suspensionen sind die zur Verfügung stehenden Testsysteme jedoch nicht vorgesehen.

4.6.2.1 Herstellung stabiler Suspensionen für organische und anorganische Nanomaterialien zur Erfassung intrinsischer Eigenschaften

Zur Erfassung der intrinsischen Eigenschaften von Nanomaterialien ist die Herstellung stabiler Suspensionslösungen Voraussetzung. Bisher gibt es noch wenig Erfahrung in der Herstellung dieser Lösungen (siehe 4.2). Es muss eine Methodik entwickelt werden, wie Nanomaterialien im Test in gleichmäßiger Suspension gehalten werden können. Da Testorganismen sehr unterschiedlich auf Außenreize (z. B. Rühren) reagieren, muss dies spezifisch für alle Standard-Testorganismen erfolgen. Es sollen Methoden zur Herstellung stabiler Suspensionen entwickelt werden. Dabei sollen spezifische Eigenschaften (Agglomeratbildung, Größe, Form) von verschiedenen Nanomaterialien-Gruppen berücksichtigt werden. In diesem Bereich besteht besonderer Forschungsbedarf.

4.6.2.2 Entwicklung einer Methodik zur Applikation von Nanomaterialien in verschiedenen Böden/Sedimenten

Die Empfindlichkeit von Standardtestorganismen im Bereich Boden/Sediment für Nanomaterialien ist noch weitgehend unbekannt. Daher besteht hier besonderer Forschungsbedarf. Zunächst müssen jedoch geeignete Methoden zur Testung entwickelt werden. Es sollen Methoden der Applikation von Nanomaterialien, die in Suspension oder Pulver vorliegen, entwickelt werden. Dabei sollen die für die Standardtests empfohlenen Böden bzw. Sedimente zugrunde gelegt werden. Es soll dabei die potenzielle Abhängigkeit der Wirkung von der Applikationsform für definierte Nanomaterialien-Gruppen (nach 4.6.1) aufgezeigt werden. Die Ergebnisse sollen als Ergänzung zu den bestehenden Standardtest-Richtlinien beschrieben werden.

4.6.2.3 Auswertung durchgeführter Studien im Hinblick auf relevante Endpunkte im ökotoxikologischen Bereich, Erstellen von Wirkhypothesen, Identifizierung geeigneter Testsysteme

Anhand einer Literaturstudie sollen die bisher durchgeführten Studien zu Wirkungen im Umwelt- und Humanbereich analysiert und im Hinblick auf die Relevanz für die Ökotoxikologie bewertet werden. Dabei soll auf den Ergebnissen des Vorhabens „Technisches Vorgehen bei der Testung von Nanomaterialien“ (Hund-Rinke und Herrchen

2007) aufgebaut werden. Unter Einbezug neuer Veröffentlichungen und Studien aus dem Humanbereich soll ermittelt werden, ob die eingesetzten Testsysteme mit dem dazugehörigen Testdesign geeignet sind, Aussagen zu akuten und chronischen Wirkungen auf Organismen zu treffen. Die beschriebene Methodik soll auf ausreichende Begleituntersuchungen sowie Angaben zur Partikelcharakterisierung, zur Applikationsform, Herstellung von Suspensionen, Methodik zur Konzentrationsbestimmung der Nanomaterialien, Inkubationsbedingungen der Testorganismen usw. geprüft werden.

Ziele dieser Forschungsaktivitäten sind die Identifizierung relevanter Endpunkte, das Aufstellen von Wirkhypothesen und Empfehlungen, wie die Mindestanforderungen an die Berichtspflicht zu verwendeten Testmethoden gestaltet werden sollen, um Ergebnisse validieren und vergleichen zu können.

4.6.2.4 Überprüfung und Anpassung ökotoxikologischer Prüfmethoden und Standardisierung nanospezifischer Testsysteme

Mit den Ergebnissen, die sich aus der Forschung zum Kapitel 4.6.2.1 bis 4.6.2.3 ergeben, sollen anschließend bereits validierte ökotoxikologische Prüfmethoden und Teststrategien auf ihre Eignung zur Bewertung von akuten und chronischen Wirkungen der Nanomaterialien untersucht werden. Es sollen dabei die standardisierten Testverfahren zugrunde gelegt werden, da diese akzeptiert sind und deren Durchführung bereits weit verbreitet sind.

Dabei soll geprüft werden, ob die vorhandenen Prüfmethoden bereits in der bestehenden Form oder mit einer Anpassung an die besonderen Eigenschaften der Nanomaterialien ausreichen oder ob zur Bewertung neue Endpunkte berücksichtigt oder Testverfahren entwickelt und standardisiert werden müssen. Es sollen Vorschläge zur Anpassung der existierenden Testmethoden erarbeitet werden.

Daher ergibt sich besonderer Forschungsbedarf, existierende ökotoxikologische Prüfrichtlinien zu überprüfen sowie gegebenenfalls anzupassen.

4.6.3 Ökotoxikologische Testung von Nanomaterialien

Unter Einbezug der Ergebnisse aus 4.6.2 sollen prioritär zu untersuchende Nanomaterialien auf ihre akuten und chronischen Wirkungen getestet werden. Dabei sollen Ergebnisse und Erkenntnisse aus bisherigen Forschungen zugrunde gelegt werden. In Abstimmung mit den Aktivitäten anderer Staaten sollen zu untersuchende Materialien akuten und chronischen ökotoxikologischen Tests unterzogen werden.

Da im ökotoxikologischen Bereich bisher nur sehr wenig Kenntnis über die Wirkung von Nanomaterialien vorhanden ist, ergibt sich hier ein besonderer Forschungsbedarf.

4.6.4 Erarbeitung einer Test- und Bewertungsstrategie zur Ermittlung des Risikos von Nanomaterialien in der Umwelt

Das Risiko von Umweltchemikalien wird generell durch einen Vergleich von Exposition und Wirkung ermittelt (PEC/PNEC). Mit den in den vorgenannten Projekten erhobenen Informationen soll zunächst eine intelligente Teststrategie (ITS) erarbeitet werden, um die Konzentrationen in den Umweltkompartimenten sowie relevante Wirkschwellenwerte zu ermitteln. Aus Tierschutz- und Kostengründen soll unter Verwendung von geeigneten (Q)SAR-Abschätzungen, Stoffgruppenbetrachtungen, Read-across und *in vitro*-Tests eine geeignete Prüfstrategie für akute und chronische Untersuchungen erstellt werden, mit der

das Risiko schließlich ermittelt werden kann. Der Umfang der Untersuchungen sollte durch das Ausmaß der Exposition gesteuert werden.

Vor dem Hintergrund der bisherigen Ausführungen wird deutlich, dass Forschungsbedarf besteht, eine intelligente Teststrategie und eine Bewertungsstrategie zur Ermittlung des Risikos von Nanomaterialien in der Umwelt zu erarbeiten, bei der alle verfügbaren Informationen genutzt und in die Bewertung integriert werden.

4.7 Risikomanagement am Arbeitsplatz

An Arbeitsplätzen werden neben der Substitution technische, organisatorische und persönliche Schutzmaßnahmen verwendet, um Expositionen des Atemtraktes und der Haut zu begrenzen. Die Schutzmaßnahmen die bisher insbesondere für unlösliche Materialien, die als Stäube oder Suspensionen vorkommen, verwendet wurden, können nicht per se auf Nanomaterialien (insbesondere Nanopartikel, -fasern, -röhren etc. inklusive Agglomerate und Aggregate) übertragen werden. Insbesondere die Filtermaterialien zur Reinigung der Luft und die Handschuhmaterialien, die die Hände vor dermalem Kontakt schützen sollen, sind aufgrund der besonderen Kleinheit der Nanomaterialien auf ihre Eignung zu überprüfen. Inwieweit die bisherigen Methoden, die zur Überprüfung der Schutzmaßnahmen eingesetzt werden, auch für Nanomaterialien geeignet sind, ist noch nicht abschließend geklärt. Daher gilt es, die bisherige Methodik zu überprüfen und eventuell an die nanospezifischen Aspekte anzupassen und anschließend systematisch auf Nanomaterialien anzuwenden. Erste Erkenntnisse deuten an, dass nanopartikuläres Natriumchlorid von Luftfiltern (P2, P3) zurückgehalten wird. Dies sollte auch mit unlöslichen oder schwerlöslichen Nanomaterialien, die an Arbeitsplätzen verwendet werden, gezeigt werden.

Ein wesentlicher Bestandteil des Risikomanagements sind die Einstufung/Kennzeichnung und die Setzung von Luftgrenzwerten bzw. die hieraus folgenden Konsequenzen. Ein spezifischer Luftgrenzwert für Nanomaterialien liegt gegenwärtig national nur für Kieselsäure vor (TRGS 900 2007). Erste orientierende „Benchmark exposure levels“, die nicht als gesundheitsbasierte Luftgrenzwerte im engeren Sinne verstanden werden, wurden für weitere Nanomaterialien von BSI (2007) veröffentlicht.

Das „Control Banding“-Verfahren wird an Arbeitsplätzen verwendet, um bei Stoffen ohne Luftgrenzwert bzw. ohne Expositionsmessungen eine Bewertung vorzunehmen und Schutzmaßnahmen zu empfehlen (HSE 2006, BAuA 2007a). Dabei werden die Stoffe in Kategorien der Toxizität („Hazard Bands“) und Kategorien der Exposition („Exposure Bands“) eingeteilt. Ein erster Ansatz zur Anwendung auf Nanomaterialien wird entwickelt (NIA 2007). Gerade aufgrund der enormen Vielfalt an verschiedenen Modifikationen könnte das „Control Banding“-Verfahren eine Möglichkeit bieten, auch für schlechter untersuchte Nanomaterialien Schutzmaßnahmen zu empfehlen.

4.8 Information und Kommunikation

Fragestellungen zu den verschiedensten Aspekten der Risiken, die mit der Nanotechnologie verbunden sind, werden national und international bearbeitet. Die Datenmenge wird zunehmend größer und erfordert Strukturen, die eine reibungslose Information und Kommunikation ermöglichen. Auch im Rahmen der internationalen Abstimmung zur Standardsetzung und Methodenentwicklung sind effektive Kommunikationsstrukturen erforderlich. Außerdem ist es notwendig, Risiken transparent zu kommunizieren und Informationen für die Praxis zur Verfügung zu stellen. Um diese Aufgabe zu erfüllen, finden gegenwärtig teils in relativ kurzer Abfolge Kongresse, Tagungen, Symposien, Seminare,

Informationstage, Workshops und Dialogveranstaltungen statt (beispielhafte Zusammenstellung siehe unter BAuA (2007d)).

4.8.1 Vorläufige Handlungshilfen für den Umgang mit Nanomaterialien an Arbeitsplätzen

Nanomaterialien werden zunehmend hergestellt, weiterverarbeitet und als Bestandteil von Produkten beispielsweise in Klein- und Mittelunternehmen angewendet. Daher besteht in diesen verschiedenen Arbeitsbereichen der Bedarf, Hilfestellungen zum Umgang zu geben. Da die gesundheitlichen Wirkungen insbesondere für neuartige Nanomaterialien derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden können, orientieren sich derartige Handlungshilfen gegenwärtig am Stand der Technik und sollten soweit möglich eine Begrenzung und Minimierung der Exposition anstreben. Die BAuA hat beispielsweise in Kooperation mit dem VCI einen Leitfaden für Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz erarbeitet (VCI-BAuA 2007) und weitere unterschiedlich ausführliche Hilfestellungen gesammelt (BAuA 2007b). Diese Handlungshilfen gilt es für Stoffe, Branchen und Anwendungen zu konkretisieren.

4.8.2 Sicherheitsdatenblätter und Schulung der Beschäftigten

Sicherheitsdatenblätter sind ein wichtiges Instrument, um Beschäftigte und Arbeitgeber über die Chemikalien und deren Gefährdungspotenzial zu informieren und um angemessene Schutzmaßnahmen zu empfehlen. Für Nanomaterialien wäre dieses Instrument zu ergänzen und zu überprüfen, damit Beschäftigte und Arbeitgeber über nanospezifische Aspekte in geeigneter Form informiert werden. Schneider et al. (2007) beschäftigen sich in einer Übersichtsarbeit u. a. auch mit der Qualität und Ausführlichkeit der Sicherheitsdatenblättern zu Nanomaterialien. Zusätzlich ist eine Schulung und Training der Beschäftigten sinnvoll.

4.8.3 Datenbanken

Die Datenfülle der wissenschaftlichen Literatur und der relevanten Informationen zur Nanotechnologie ist zunehmend schwer zu überschauen. Um eine effiziente Forschung und Bewertung leisten zu können, muss gewährleistet sein, dass schnell Zugang zu relevanten Publikationen möglich ist. Die BAuA hat eine Übersicht der derzeit verfügbaren Literaturdatenbanken zum Thema EHS-Aspekte der Nanotechnologie erstellt (BAuA 2007c).

4.8.4 Diskurs: Nanotechnologie

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

Bereits heute gibt es eine Reihe von Diskursaktivitäten. Zu nennen ist insbesondere der Dialog zur Bewertung von synthetischen Nanomaterialien in Arbeits- und Umweltbereichen, der vom Bundesumweltministerium, dem Umweltbundesamt und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin ausgerichtet wurde (BMU-BAuA-UBA-iku 2005). Dieser Prozess wird aktuell als „NanoDialog 2006 – 2008“ fortgesetzt. Im NanoDialog diskutieren

Stakeholder aus Politik, Wirtschaft, Wissenschaft, Behörden und Verbänden die Chancen und Risiken von Nanomaterialien und erarbeiten Empfehlungen für einen verantwortungsvollen Umgang damit. Zur Koordinierung des Dialogs hat das Bundesumweltministerium im November 2006 die Nano-Kommission eingesetzt. Seit März 2007 arbeiten die Stakeholder in drei Arbeitsgruppen an den Themen: „Chancen für Umwelt und Gesundheit“, „Risiken und Sicherheitsforschung“ sowie „Leitfaden für einen verantwortungsvollen Umgang mit Nanomaterialien“. Das BfR hat auf diesem Gebiet verschiedene Projekte auf den Weg gebracht. Im Rahmen seiner Aktivitäten zur Risikokommunikation wurden in 2006 eine Experten-Delphi-Befragung und eine Verbraucherkonferenz zu Risiken der Nanotechnologie in den Bereichen Lebensmittel, Kosmetika und Bedarfsgegenstände durchgeführt und in 2007 eine repräsentative Bevölkerungsbefragung und eine Medienanalyse initiiert.

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

4.8.4.1 Sozialwissenschaftliche Begleitforschung und Nano-Dialoge

Die Berücksichtigung gesellschaftlicher Fragestellungen sollte im Rahmen eines öffentlichen Nano-Dialogs erfolgen. Insbesondere drei Aktionsfelder werden als relevant zur Bearbeitung der sozialen Dimension der nanotechnologischen Forschung und Entwicklung angesehen:

- Zusammenstellen und Zusammenführen aktueller Trends der Nanotechnologieentwicklung hinsichtlich ihrer positiven und negativen Auswirkungen auf Umwelt, Gesundheit und Sicherheit
- Bewertung der Trends durch die relevanten Akteure aus Gesellschaft, Politik, Wirtschaft und Wissenschaft
- Entwicklung von Dialogangeboten für eine zukunftsbezogene öffentliche Diskussion sowie Aus- und Weiterbildungsinitiativen.

4.8.5 Internationale Zusammenarbeit und Forschungsförderung

Die Forschung im Bereich der Risiken, die mit der Nanotechnologie verbunden sind, findet parallel in verschiedenen nationalen und internationalen Förderprojekten statt. Eine Abstimmung der Forschungsaktivitäten der verschiedenen Nationen und Institutionen sollte auf EU- und OECD-Ebene angesteuert werden, um eine arbeitsteilige Aufteilung zu ermöglichen und Doppelarbeit zu vermeiden. Bei Definitionen, der Standardsetzung, der Kategorienbildung, der Kriterienfindung und Bewertungsaktivitäten sollte eine, soweit möglich, international abgestimmte Vorgehensweise angestrebt werden (z. B.: ISO, OECD, SCENIHR 2007b).

5 Verknüpfung und Priorisierung der verschiedenen Forschungsthemen und Arbeitsgebiete

5.1 Verknüpfung und zeitliche Koordinierung

Aus der Übersicht der Themen in Kapitel 4 wird deutlich, dass die verschiedenen Gebiete der Chemikalienbewertung und des Chemikalienmanagements auf nanospezifische Aspekte und Besonderheiten überprüft werden sollten. Insofern ergibt sich in diesen Bereichen genereller Förder- und Forschungsbedarf. Der Entwicklungsstand der Überprüfung und die Dringlichkeit der Bearbeitung sind jedoch unterschiedlich.

Die mangelhafte Kenntnis zur Art und Modifikation der Nanomaterialien, die in sehr unterschiedlichem Maß zu einer Exposition von Mensch und Umwelt führen, erschwert gegenwärtig eine zielgerichtete und risikoorientierte Auswahl der primär zu bewertenden Stoffe. Diese primär zu bewertenden Stoffe sollten auch bevorzugt bei der Entwicklung und Verbesserung von Nachweisverfahren berücksichtigt werden. Gleichermäßen bieten sich diese Stoffe an, um toxikologische und ökotoxikologische Untersuchungen für die Einzelstoffbewertung durchzuführen und um die Validierung der *in vitro*-Studien und die Weiterentwicklung der Teststrategien und Bewertungsverfahren auf der Basis einer möglichst expositionsrelevanten Datenlage durchzuführen. Da zumindest die toxikologische Datenlage der seit langer Zeit verwendeten Nanomaterialien für einen Teil der Modifikationen umfangreich ist und valide Untersuchungen nicht unnötig wiederholt werden sollten, wird die Notwendigkeit deutlich, die Datenlage systematisch in Datenbanken zu erfassen und die Qualität und regulatorische Relevanz der Studien zu bewerten bevor weitere Studien durchgeführt werden. Ebenfalls sollten die Stoffe mit hoher Exposition bei der Entwicklung des Risikomanagement und im Bereich Information und Kommunikation besondere Berücksichtigung finden. Da Expositionsminderungen, falls diese als Ergebnis der Forschung erforderlich werden sollten, in der Regel nur mit den Instrumenten der regulatorischen Toxikologie effektiv umgesetzt werden können, müssen die Erfordernisse der regulatorischen Toxikologie prioritär und deutlich stärker als bisher bei der Konzeption der Forschung berücksichtigt werden.

Die Auswahl der zentralen physiko-chemischen Messgrößen im Rahmen der Charakterisierung der Nanomaterialien und der Messung der Exposition sollte neben den messtechnischen Möglichkeiten insbesondere von der toxikologischen Relevanz der Messgrößen beeinflusst werden. Die toxikologische Relevanz wird wiederum von der Eignung der Messgröße beeinflusst, eine Dosis-Wirkungs-Beziehung abzubilden beziehungsweise das toxikologische Wirkprinzip zu erfassen.

Die Methodik zur Messung in den verschiedenen Expositionsmedien ist noch nicht abschließend entwickelt und standardisiert, im Bereich der Luftbelastung ist sie etwas weiter entwickelt als in den anderen Bereichen. Entscheidungen zum risikobezogenen Prüfbedarf lassen sich jedoch bereits auf der Basis der qualitativen oder semiquantitativen Expositionsangaben treffen. Die Messtechnik ist insbesondere im Bereich inhalativer und oraler Belastungen ein wesentlicher Baustein, der frühzeitig zur Verfügung stehen sollte.

Die *in vivo*-OECD-Methoden zur Erfassung toxikologischer Wirkungen sind abgesehen von überschaubaren Ergänzungen geeignet zur Erfassung potenzieller Gesundheitsschäden im Kontext der regulatorischen Toxikologie. Daher steht die experimentelle *in vivo*-Testung im Prinzip zur Verfügung und stellt als etabliertes Element der Teststrategien eine wesentliche Voraussetzung dar für eine Einzelstoffbewertung, die Validierung der *in vitro*-Studien und die Entwicklung der Teststrategien und Bewertungsverfahren. Zur Eignung der ökotoxikologischen OECD-Methoden liegen keine konkreten Auswertungen vor.

Da die Eignung der *in vitro*-Methoden für die regulatorische Toxikologie gegenwärtig noch nicht abgesichert ist, ergibt sich die Notwendigkeit, zügig eine systematische Bestimmung der Sensitivität und Spezifität durch einen Vergleich mit Ergebnissen aus *in vivo*-Studien durchzuführen bzw. hierfür erforderliche Studien durchzuführen. Eine zentrale Herausforderung der Zukunft wird es sein, *in vitro*-Methoden zu validieren und im Falle der Eignung in Teststrategien zu integrieren, um einen Verzicht auf *in vivo*-Methoden rechtfertigen zu können ohne die menschliche Gesundheit durch eine höhere Unsicherheit der *in vitro*-Methoden zu gefährden.

Ebenfalls eher ein zukünftiges Thema ist die definitive Bildung von Stoffklassen innerhalb der Nanomaterialien, sodass die Untersuchung eines repräsentativen Stoffes für die Bewertung der Klasse ausreicht und regulatorische Entscheidungen für Stoffklassen getroffen werden können. Da die Integration der *in vitro*-Methoden und die Stoffklassenbildung wesentliche Bestandteile einer ausgereiften und mit Blick auf die Ressourcen optimierten Teststrategie sind, ist diese ebenfalls nicht kurzfristig zu erreichen.

Die Aktivitäten zur Information und Kommunikation begleiten kontinuierlich die Bearbeitung der einzelnen Fachthemen. Da die vorläufigen Handlungshilfen an den gegenwärtigen technischen Möglichkeiten orientiert sind, können sie weitgehend unabhängig von der Risikobewertung erstellt werden und stehen auch teils schon zur Verfügung. Der Diskurs zur Nanotechnologie ist als sozialwissenschaftliche Begleitforschung konzipiert und erstreckt sich über den gesamten Zeitraum der Forschung und Bewertung.

Einige Prioritäten und Abhängigkeiten der einzelnen Themen, die eine sequentielle Bearbeitung empfehlen würden, sind oben dargestellt. In der gegenwärtigen Forschungspraxis werden die Themen häufig parallel bearbeitet, auch vor dem Hintergrund, dass eine streng sequenzielle Bearbeitung dazu führen würde, dass einige Themen erst in ferner Zukunft bearbeitet werden können. Ein wechselseitiger enger Informationsaustausch zwischen den gleichzeitig bearbeiteten Themen, der zeitnah über aktuelle Erkenntnisse informiert, und ein iterativer und flexibler Entwicklungsprozess bei der weiteren Forschung, würden zu einer effektiven und zielstrebigem Forschung beitragen. Besonders anspruchsvoll wird diese Aufgabe vor dem Hintergrund, dass eine internationale Arbeitsteilung und Abstimmung sinnvoll, aber zeitintensiv ist und wichtige Ergebnisse häufig erst publiziert werden bevor sie öffentlich diskutiert werden. Weitere Behinderungen ergeben sich durch die Vertraulichkeit mancher Informationen, deren Weitergabe zu Wettbewerbsnachteilen der betroffenen Firmen führen könnte.

Die gegenwärtig absehbaren Forschungsthemen und erforderlichen Aktivitäten werden in den grundlegenden Bereichen in den nächsten 5 – 10 Jahren einer besonderen Förderung bedürfen, die insbesondere auch konzeptionelle Fragestellungen der Verfahren und Strategien betrifft. Mit zunehmender Erfahrung und Konsolidierung der Verfahren und Methoden wird ein Übergang zu einer stärker routinebezogenen Erforschung und Bewertung von Nanomaterialien (einzelne Stoffe sowie Stoffklassen) möglich werden, die solange andauert wie neue Nanomaterialien entwickelt werden und zu entsprechenden Expositionen von Mensch und Umwelt führen.

Forschungsthemen und –projekte, die gegenwärtig eine prioritäre und dringende Bearbeitung erfordern, sind im folgenden Kapitel dargestellt.

5.2 Dringender Forschungsbedarf

Vor dem Hintergrund der gegenwärtig laufenden und abzusehenden Forschung auf nationaler und internationaler Ebene und der Tatsache, dass die regulatorische Toxikologie und die Integration der Bewertung von Nanomaterialien in den bestehenden Rechtsrahmen

bisher kaum durch Forschungsarbeit unterstützt wurde, ergibt sich für die folgenden Themen Förder- und Forschungspriorität. Zunächst sind die Projekte genannt, die generell für die Bewertung der Risiken für Mensch und Umwelt von Bedeutung sind. Sie bauen teils aufeinander auf. Anschließend folgen Themen, die spezifische Relevanz in den Bereichen Arbeitsschutz, Verbraucherschutz und Umweltschutz haben.

5.2.1 Dringende Projekte von genereller Bedeutung für Arbeits-, Verbraucher-, und Umweltschutz

1: Identifizierung der relevanten Nanomaterialien

Nachdem eine Harmonisierung der Definitionen der Nanomaterialien auf internationaler Ebene erfolgt ist, ist die Identifizierung der Nanomaterialien, die es zu bewerten gilt, eine wesentliche Grundvoraussetzung. Die vorhandenen Informationen zu Art, Struktur, Größe, Oberfläche, Löslichkeit, „Coating“ usw. der Nanomaterialien sind derzeit oberflächlicher Natur, da Transparenz in diesem Bereich für die herstellenden und verarbeitenden Firmen zu Wettbewerbsnachteilen führen kann. Da gegenwärtig nicht ausgeschlossen werden kann, dass die Modifikation eines Nanomaterials (z. B. geändertes „Coating“) nicht nur neue technische Eigenschaften, sondern auch neue Risiken impliziert, wird deutlich, dass sich die Beschreibung der Nanomaterialien nicht auf die Benennung des Grundstoffes beschränken kann, sondern eine konkretere Beschreibung der Modifizierung erforderlich ist.

In einem Kooperationsprojekt mit den Herstellern und Verarbeitern von Nanomaterialien sind die Informationen zur Art, Struktur, Größe, Oberfläche, Löslichkeit, „Coating“, etc. sowie Jahresproduktionsvolumen systematisch zusammenzustellen, die eine ausreichende Differenzierung der Nanomaterialien ermöglichen. Zusätzliche konkretere Informationen zur Verwendung in verbrauchernahen Produkten sind erforderlich. Sofern keine gezielte Exposition des Menschen, beispielsweise in Lebensmitteln oder kosmetischen Mitteln, vorgesehen ist, sind Modifikationen von Nanomaterialien mit einem Jahresproduktionsvolumen unter 1 Tonne aufgrund der abnehmenden Expositionsvermutung nicht prioritär. Sicherlich wäre es auch denkbar, Modifikationen von Nanomaterialien zu identifizieren, die derzeit in geringer Menge hergestellt werden, in Zukunft aber mit einem hohen Produktionsvolumen produziert werden. Wahrscheinlich lässt sich jedoch eine solche Prognose zur Marktentwicklung nicht ausreichend sicher begründen. Dieser Aspekt sollte daher zurückgestellt werden. Neben der Auswertung der öffentlich verfügbaren Quellen ist der Dialog mit Herstellern und Verwendern aufzunehmen und in diesem sensiblen Bereich zu klären, ob von herstellenden und verarbeitenden Firmen ausreichend Informationen kontinuierlich über ein abgestimmtes Verfahren zur Verfügung gestellt werden.

Diese Informationen sind für eine ziel- und risikoorientierte Auswahl der primär zu bewertenden Stoffe essenziell. Primär zu bewerten sind Stoffe, für die eine gezielte Exposition des Menschen vorgesehen ist (beispielsweise über eine Verwendung in Lebensmitteln, Materialien in Kontakt mit Lebensmitteln, kosmetischen Mitteln, Textilien und anderen verbrauchernahen Produkten) und Nanomaterialien, die direkt in der Umwelt eingesetzt werden, sowie Stoffe mit einem Produktionsvolumen von mindestens einer Tonne. Gleichermaßen bieten sich diese primär zu bewertenden Stoffe an, um toxikologische und ökotoxikologische Untersuchungen für die Einzelstoffbewertung durchzuführen und um *in vitro*-Studien durch *in vivo* Studien zu validieren, sowie die Teststrategien und Bewertungsverfahren auf der Basis einer möglichst expositionsrelevanten Datenlage weiterzuentwickeln.

Zeitraum: 2008 - 2009

2: Forschungsinitiative zur Bewertung der Nanomaterialien im bestehenden Rechtsrahmen

Da gegenwärtig die Integration in den bestehenden gesetzlichen Rahmen avisiert wird und kein spezifisches Rechtsinstrument zur Regelung der Nanomaterialien geplant ist, ergibt sich umso mehr die Notwendigkeit, dies mit entsprechenden Bewertungen und Regelungen im Rahmen der gesetzlichen Instrumente zur Stoffbewertung unter Beweis zu stellen. Die folgenden Regelungen stehen im Vordergrund:

- Verordnung zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH-VO); Verordnung (EG) Nr. 1907/2006
- Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe, Richtlinie 67/548/EEC
- Biozid-Richtlinie; Richtlinie 98/8/EG
- Kosmetik-Richtlinie; Richtlinie 76/768/EWG
- Bedarfsgegenstände; Verordnung 2004/1935/EG
- Lebensmittelrecht; u. a. Verordnung 2002/178/EG.

In den Gremien, die für eine Bewertung im Rechtsrahmen unter Berücksichtigung des aktuellen Standes wissenschaftlicher Erkenntnisse zuständig sind, stehen Nanomaterialien zur Bewertung an. Das untergesetzliche Regelwerk (z. B. „Technical Guidance Documents“, „REACH Implementation Plans“) geht auf die spezifische Problematik der Nanomaterialien gegenwärtig nicht ein. Daher ergibt sich der Bedarf, die Forschungs- und Förderaktivitäten stärker auf die Unterstützung der Bewertung im Gesetzesvollzug auszurichten.

Als Grundlage hierfür soll die Sammlung, Beschreibung und Bewertung der vorhandenen Studien zu Nanomaterialien begonnen beziehungsweise fortgeführt werden. Für einige der Nanomaterialien (z. B. Siliziumdioxid, Titandioxid) liegen bereits zahlreiche Ergebnisse aus toxikologischen Studien vor. Diese sind bisher noch nicht unter Berücksichtigung der regulatorischen Rahmenbedingungen ausführlich gesichtet und bewertet worden, um eine Identifizierung von Datenlücken zu ermöglichen und ggf. auch Synergien aus den verschiedenen Untersuchungen zu erkennen. Beides muss im ersten Schritt erfolgen, um daraus einen ergänzenden Forschungs- und Prüfbedarf zu definieren. Grundsätzlich ist es erforderlich, dass die durchzuführenden toxikologischen und ökotoxikologischen Studien in der regulatorischen Toxikologie verwendet werden können.

Ein zusätzliches Ziel ist es, die Weiterentwicklung des untergesetzlichen Regelwerks im jeweiligen regulatorischen Kontext (z. B. REACH, Biozide, Lebensmittelzusatzstoffe, kosmetische Mittel etc.) durch Forschungs- und Förderaktivitäten unter Berücksichtigung des aktuellen Standes der wissenschaftlichen Erkenntnis zu unterstützen. So werden die ohnehin erforderlichen Bewertungsaktivitäten (z. B. in REACH) vorbereitet und die primär verantwortliche Industrie bei der angemessenen Beschreibung und Bewertung der Nanomaterialien unterstützt. Im Vollzug von REACH wird im Bereich der „Evaluation“ nur ein geringer Teil der von der Industrie erstellten Bewertungen durch nichtindustrielle Institutionen inhaltlich bearbeitet. Die Auswahl der zu bearbeitenden Stoffe/Stoffklassen sollte sich an den bisherigen Erkenntnissen orientieren bzw. Ergebnisse aus dem vorhergehenden Projekt integrieren. Beispielhaft sind Siliziumdioxid, Titandioxid, Zinkoxid, Carbon Black genannt (inklusive Modifikationen, Derivate etc.). Für weitere relevante Stoffe wie Silber, Carbon Nanotubes und Fullerene liegen bisher nur wenige relevante Daten vor, so dass nach deren Sammlung, Beschreibung und Bewertung insbesondere die Ableitung von weiterem Prüfbedarf zu erwarten ist. Bei Aluminiumoxid und Eisenoxiden ist die Datenlage unklar. In Zusammenarbeit mit zuständigen Gremien und Unternehmen ist die Datensammlung, die

Beschreibung und Bewertung von Risiken mit zu gestalten und transparent zu kommunizieren.

Zeitdauer: 2008 -

3: Mindestanforderungen an Publikationen

In der wissenschaftlichen Literatur werden viele Studien zu Nanomaterialien veröffentlicht, die dann wegen fehlender, relevanter Angaben zur Charakterisierung der Nanomaterialien, zu Messverfahren und zum Versuchsdesign nicht richtig bewertet und mit anderen Ergebnissen verglichen werden können. Daher sollen mit Experten aus den jeweiligen Bereichen Mindestanforderungen für Publikationen erarbeitet werden, die festlegen, welche Informationen zur Einschätzung der Validität und Vergleichbarkeit von Studien mindestens notwendig sind. Dies betrifft Studien zu Messverfahren, toxischen und ökotoxikologischen Wirkungen und zum Verhalten in der Umwelt. Die Parameter sollen als Qualitätskriterien international abgestimmt werden.

Als Vorbild kann hier das Konzept MIAME („Minimum Information About a Microarray Experiment“) für Toxicogenomic-Techniken dienen.

Zeitdauer: 2008 - 2009

4: *In vivo*-Studien zur Bewertung der Risiken der Nanomaterialien

Bisher unterstützte die Forschungsförderung vorwiegend die Durchführung von *in vitro*-Studien (Tierschutz, Kosten). Allerdings stellen im Allgemeinen *in vivo*-Daten eine zuverlässigere Datenbasis dar und sind für bekannte Altchemikalien in Abhängigkeit von der vermarkteten Jahrestonnage europäischer Standard bei der regulatorischen Toxikologie und Entscheidungsfindung. Die Qualität der erforderlichen toxikologischen Untersuchungen sollte auch bei Nanomaterialien diesen Standards genügen. Die Neuartigkeit mancher Nanomaterialien begründet zusätzlich den Anspruch auf eine zuverlässige Datenbasis.

Ein Basisdatensatz aus *in vivo*-Studien zu Nanomaterialien mit hoher Exposition ist zu etablieren oder zu ergänzen, um die Zielorgane zu identifizieren und eine Dosis-Wirkungsbeziehung zu erstellen. Außerdem trägt dieser Datensatz zur Validierung der *in vitro*-Studien und zur jeweiligen Stoffbewertung bei.

Zeitdauer: 2009 - 2010

5: Bewertung und Validierung der *in vitro*-Methoden als Beitrag zur Bewertung der Risiken

Aufgrund der hohen Kosten, der langen Dauer und aus Gründen des Tierschutzes wird die Erfordernis gesehen, *in vitro*-Methoden in Ergänzung zu *in vivo*-Methoden zu verwenden. Daher sind aussagekräftige *in vitro*-Methoden wichtig (low-cost high throughput *in vitro* assays), um die Wirkungen von Nanomaterialien auf den Menschen mit ausreichender Sicherheit abschätzen zu können. Neben den *in vitro*-Studien könnten auch Studien zur Charakterisierung von PC-Eigenschaften Ergebnisse liefern, die Rückschlüsse auf Wirkungen im Menschen erlauben. Es ist jedoch noch nicht umfassend beschrieben worden, welche *in vitro*-Methode (inklusive PC-Methoden) für welche Langzeitwirkungen ausreichend sensitiv und spezifisch sind. Die veröffentlichte Literatur zu Nanomaterialien, Feinstaubpartikeln und -fasern ist systematisch auszuwerten, um die qualitative und quantitative Aussagekraft der *in vitro*-Methoden anhand statistischer Parameter (Sensitivität und Spezifität) zu überprüfen bzw. um weitere Untersuchungen anzuregen. Dies ist erforderlich, um die Relevanz der *in vitro*-Studien für die regulatorische Toxikologie zu belegen. Aufgrund ihrer Größe sind Gemeinsamkeiten mit den unbeabsichtigt hergestellten und natürlichen

Partikeln dieser Größe zu berücksichtigen, außerdem sind die Daten der größeren und besser untersuchten Feinstaubpartikel von Bedeutung, da bezüglich der Lungentoxizität Ähnlichkeiten zwischen beiden Partikelfractionen bestehen. In welchem Maß die Daten der Feinstäube und Fasern im Mikrometerbereich auf Nanomaterialien (inklusive Nanofasern etc.) übertragen werden können, ergibt sich aus der Analyse der Daten und Plausibilitätsbetrachtungen zum Mechanismus der Toxizität. Bezüglich der Lungentoxizität wurden Gemeinsamkeiten zwischen Nanomaterialien und Feinstäuben beobachtet. Das Wirkpotenzial der nanoskaligen Partikel wird derzeit jedoch höher eingeschätzt. Ziel des Projektes ist es, *in vitro*-Methoden optimal und statistisch abgesichert bei der Bewertung einzusetzen, Tierersatzmethoden zu fördern und einen Beitrag zur Konkretisierung der Teststrategie zu leisten.

Zeitdauer: 2008 -

5.2.2 Dringende Forschungsprojekte für einzelne Schutzziele

5.2.2.1 Arbeitsschutz

A 1: Entwicklung der Messmethodik zur Bestimmung von Nanomaterialien in der Luft

Ausgangspunkt für die weitere Forschungsplanung sollte die Überprüfung der derzeit verfügbaren Messtechnik zur Ermittlung der Exposition sein. Weiterführend muss dabei insbesondere der Schwerpunkt auf der Entwicklung bzw. der Weiterentwicklung von personengebundener Messtechnik liegen, als entscheidende Voraussetzung für die Durchführung von späteren epidemiologischen Studien.

Gleichzeitig sollten die betrieblichen Messungen mit der derzeit verfügbaren Messtechnik intensiviert werden, um einerseits erste Erkenntnisse zu Expositionshöhen gegenüber Nanomaterialien zu erhalten und andererseits die Wissensgrundlage für die Erarbeitung von standardisierten Messstrategien für „Routinearbeitsplatzmessungen“, toxikologische Untersuchungen sowie epidemiologische Untersuchungen zu schaffen. Die Messung in der betrieblichen Praxis muss für die Betriebe, die Nanomaterialien herstellen, weiterverarbeiten und verwenden von Vorteil sein, da deren Kooperation Voraussetzung für die Durchführung der Messungen ist.

Ein weiteres dringliches Ziel ist die stoffliche Identifizierung der Nanomaterialien bei den Messungen der inhalativen Expositionen. Insbesondere an Arbeitsplätzen ist eine Differenzierung zwischen den ubiquitär vorkommenden ultrafeinen Aerosolen und den beabsichtigt erzeugten Nanomaterialien dringend notwendig. Dabei müssen praktikable Analyseverfahren, die die Produktpartikel von den Hintergrundkonzentrationen der ultrafeinen Aerosole unterscheiden, entwickelt werden.

Zeitdauer: 2008 – 2009

A 2: Vorläufige Handlungshilfen für bestimmte häufig vorkommende Tätigkeiten mit Nanomaterialien an Arbeitsplätzen

Nanomaterialien werden zunehmend hergestellt, weiterverarbeitet und als Bestandteil von Produkten beispielsweise in Klein- und Mittelunternehmen angewendet. Daher besteht in verschiedenen Arbeitsbereichen der Bedarf, Hilfestellungen zum Umgang zu geben. Da die gesundheitlichen Wirkungen insbesondere für neuartige Nanomaterialien derzeit noch nicht abschließend beurteilt werden können, orientieren sich derartige Handlungshilfen gegenwärtig am Stand der Technik und sollten soweit möglich eine Begrenzung und

Minimierung der Exposition anstreben. Generelle Handlungshilfen wurden bereits erstellt. Für bestimmte und konkrete Tätigkeiten, die häufig vorkommen und ein relevantes Expositionspotenzial aufweisen, sollten konkretere vorläufige Handlungshilfen ergänzt werden (z. B. Sprühapplikationen mit Druckgaspackungen).

Zeitdauer: 2008 – 2009

5.2.2.2 Verbraucherschutz

V 1: Untersuchungen zur Resorption, systemischen Verfügbarkeit, Akkumulation und Ausscheidung von Nanomaterialien nach oraler Exposition (Lebensmittel und Lebensmittelverpackungsmaterialien)

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

Zeitdauer: 2008 – 2009

V 2: Bewertung der Toxizität von Nanomaterialien nach oraler Exposition

Siliziumdioxid (E 551) und Titandioxid (E 171) sind beispielsweise zugelassene Lebensmittelzusatzstoffe, die auch in nanoskaliger Form in vielen Modifikationen hergestellt werden. Ob diese nanoskaligen Modifikationen toxikologisch relevante Unterschiede aufweisen und welche Modifikationen letztlich verwendet werden, ist gegenwärtig unklar. Daher ergibt sich die Notwendigkeit, die eventuellen Risiken, die von oral aufgenommenen Nanomaterialien ausgehen können, transparent zu bewerten.

Zeitdauer: 2008 – 2009

5.2.2.3 Umweltschutz

U 1: Identifikation der relevanten Parameter zu Verhalten und Verbleib in der Umwelt

Um Aussagen über den Verbleib und die Anreicherung von Nanomaterialien in den verschiedenen Umweltkompartimenten und bei sich ändernden Umweltbedingungen treffen zu können, müssen zunächst die relevanten Parameter identifiziert werden, die Einfluss auf das Umweltverhalten verschiedener Nanomaterialien-Gruppen haben. Bestehende Testmethoden, die zur Ermittlung von Persistenz und Abbaubarkeit im Bereich der Chemikalienbewertung entwickelt wurden, berücksichtigen nicht die spezifischen Eigenschaften von Nanomaterialien und können deshalb nicht bzw. nur begrenzt angewendet werden. Parameter können sein: Agglomeration, Partikelgröße und -verteilung, Sorption, Wechselwirkungen mit Umwelt relevanten Chemikalien, Stabilität, katalytische Aktivität, Carrierfunktion, Zeta-Potenzial u. a. Mit der Identifizierung der relevanten Parameter wird eine bessere Vorhersagbarkeit des Umweltverhaltens möglich.

Zeitdauer: 2008 - 2010

U 2: Exposition, Persistenz und Akkumulation von Nanomaterialien in den Kompartimenten Wasser, Boden und Sediment

Bisher gibt es nur wenig Kenntnis über die Verteilung, Akkumulation und Persistenz von Nanomaterialien in der Umwelt und in Umweltorganismen. Entsprechend der Expositionspfade aus Herstellung, Verarbeitung und Verwendung ist der Verbleib der Ausgangsprodukte nanoskaliger Stoffe sowie deren Umsetzungsprodukte zu verfolgen (Lebenszyklusanalysen, Expositionsszenarien) und in den Zielkompartimenten zu messen. Dabei sollen die Methodik von Lebenszyklusanalysen und Expositionsszenarien im Hinblick auf die besonderen Erfordernisse der Nanomaterialien untersucht und gegebenenfalls angepasst werden. Nur so können Materialien identifiziert werden, die persistent sind und sich in der Umwelt anreichern. Diese müssen vorrangig in einem weiteren Schritt auf Ökotoxizität getestet werden.

Zunächst müssen geeignete Messverfahren zur Identifizierung von Nanomaterialien in den Kompartimenten Wasser, Boden und Sediment entwickelt bzw. bestehende Techniken auf ihre Verwendbarkeit geprüft werden. Unter Verwendung dieser Verfahren sollen Aussagen über den Verbleib und die Anreicherung in den verschiedenen Umweltkompartimenten unter Berücksichtigung der unter U1 identifizierten Eigenschaften getroffen werden.

Zeitdauer: 2008 -

U 3: Entwicklung von einheitlichen Standards für die Testung von Nanomaterialien

Zur Testung von Nanomaterialien können die entwickelten Verfahren zur Chemikalienbewertung nur begrenzt Anwendung finden. Da erweiterte Richtlinien bisher noch nicht erstellt worden sind, wurde in den bisher durchgeführten Untersuchungen eine sehr unterschiedliche und zum Teil unzureichend dokumentierte Methodik angewendet. Ein Beispiel ist die Herstellung von Suspensionslösungen für ökotoxikologische Testverfahren im aquatischen Bereich. Deshalb können bisher durchgeführte Untersuchungen nur schwer miteinander verglichen und bewertet werden. Es sollen einheitliche Standards entwickelt werden, die Studienergebnisse vergleichbar machen und Gesetzmäßigkeiten erkennen lassen, denn nur so kann von Untersuchungen ausgewählter Materialien auf andere Materialien geschlossen werden und bei der Vielzahl von Nanomaterialien der Untersuchungsaufwand in einem vertretbaren Umfang gehalten werden.

Es soll eine Anpassung der bestehenden Testverfahren an die besonderen Erfordernisse von Nanomaterialien wie z. B. der Einfluss von Partikelgröße, Agglomeratbildung, Ladung oder bestimmte Erfordernisse an die Herstellung von Suspensionen, erfolgen. Der Schwerpunkt soll dabei auf die standardisierten Testverfahren gelegt werden, da diese im gesetzlichen Rahmen Eingang finden, akzeptiert sind und die Durchführung weit verbreitet ist. Es sollen als Erweiterung Leitlinien erarbeitet werden, die schneller durchgesetzt werden können als die Einbringung neuer „Test Guidelines“.

Im Zentrum muss dabei das Ziel der Bewertung und Regulierung stehen.

Zeitdauer: 2008 - 2010

5.3 Mittel- und langfristiger Forschungsbedarf

Nachdem die dringenden Forschungsprojekte erste Ergebnisse liefern, stehen weitere Themen zur Bearbeitung an, die auf den Ergebnissen der dringenden Projekte aufbauen oder eigenständige Bereiche darstellen. Wie bereits erwähnt, sollte für die verschiedenen Gebiete der Chemikalienbewertung und des Chemikalienmanagements geprüft werden, inwieweit nanospezifische Aspekte und Besonderheiten berücksichtigt werden müssen.

Insofern ergibt sich in diesen Bereichen genereller Förder- und Forschungsbedarf. Beispielsweise werden die folgenden Themen mittel- und langfristig besondere Bedeutung erlangen und eine gezielte Förderung erfordern (Darstellung siehe auch in Kapitel 4):

- Entwicklung der Teststrategie und Integration der *in vitro*-Methoden als Screening-Untersuchungen
- Bildung von Gruppen ähnlicher Nanomaterialien, die durch die toxikologische Untersuchung eines repräsentativen Nanomaterials ausreichend untersucht sind
- Bewertung der Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz
- Leitfäden zum Umgang mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz
- Arbeitsmedizinische/Epidemiologische Begleitforschung
- Untersuchungen zur Hautpenetration von Nanomaterialien aus kosmetischen Mitteln und Bedarfsgegenständen
- Bewertung der Toxizität von Nanomaterialien nach dermalen Exposition
- Sozialwissenschaftliche Begleitforschung und Dialog
- Untersuchung möglicher ökotoxikologischer Wirkungen von Nanomaterialien in Abhängigkeit systemischer Eigenschaften wie Partikelgröße, Agglomeratbildung, Ladung
- Untersuchungen zur Bioakkumulation von Nanomaterialien
- Klärung des Verteilungsverhaltens von Nanomaterialien zwischen verschiedenen Umweltmedien (z. B. Wasser/Boden)
- Untersuchungen des Einflusses Nanomaterialien (Haushalt und Arzneimittel) auf Prozesse in Kläranlagen
- Aufnahmemechanismen für aquatische und terrestrische Organismen
- Einfluss von Nanomaterialien auf Funktion und Struktur der Bodenmikroflora
- Entwicklung einer intelligenten Teststrategie für die Bewertung der ökotoxikologischen Risiken.

6 Literatur

Allianz (2005)

Small sizes, that matters: Opportunities and risks of nanotechnologies
www.oecd.org/dataoecd/37/19/37770473.pdf

Balshaw et al. (2006)

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

BAuA (2007a)

Einfaches Maßnahmenkonzept Gefahrstoffe
www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/EMKG/EMKG.html

BAuA (2007b)

Handlungshilfen für den Umgang mit Nanomaterialien
www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Nanotechnologie/Links-Beispiele.html

BAuA (2007c)

Literatur und -datenbanken zum Thema Nanotechnologie
www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Nanotechnologie/Literatur.html

BAuA (2007d)

Tagungsdokumentationen zum Thema Nanotechnologie
www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Nanotechnologie/Tagungen.html

BfR (2006a)

Nanopartikel waren nicht die Ursache für Gesundheitsprobleme durch Versiegelungssprays!
www.bfr.bund.de/cd/7839

BfR (2006b)

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

BfR (2006c)

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

BIA (2003)

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

BMA (1998)

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

BMBF (2007)

EuroNanoForum 2007
www.euronanoforum2007.eu/

BMU-BAuA-UBA (2005)

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

- BMU-BAuA-BfR-UBA (2006)
Nano-Forschungsstrategie "Umwelt- und Gesundheitsschutz": Ergebnisse und Vorträge des Workshops vom 30.11.2006 im Bundesumweltministerium Bonn
www.bmu.de/gesundheit_und_umwelt/nanotechnologie/nanodialog/doc/38393.php
- Borm und Kreyling (2004)
Toxicological hazards of inhaled nanoparticles – potential implications for drug delivery
Journal of nanoscience and nanotechnology, 4, 521-531
- Borm et al. (2004)
Inhaled particles and lung cancer, Part B: Paradigms and risk assessment
Int. J. Cancer, 110, 3-14
- Borm et al. (2006a)
Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part V. role of dissolution in biological fate and effects of nanoscale particles
Toxicological Sciences, 90, 23-32
- Borm et al (2006b)
The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECETOC
www.particleandfibretoxicology.com/content/3/1/11
- Bruch et al. (2004)
Variation of biological responses to different respirable quartz flours determined by a vector model
Int J Hyg Environ Health, 207, 203-16
- BSI (2007)
PD 6699-2 Nanotechnologies - Part 2: Guide to safe handling and disposal of manufactured nanomaterials
<http://www.bsi-global.com/en/Standards-and-Publications/Industry-Sectors/Nanotechnologies/PD-6699-2/Download-PD6699-2-2007/>
- BUA (2003)
Sicherheitsfaktoren bei der Bewertung der toxikologischen Bewertung von Chemikalien; BUA-Stoffbericht 244, S. Hirzel Verlag, ISBN 3-7776-1293-6
- BUND (2007)
Für einen verantwortungsvollen Umgang mit der Nanotechnologie
www.bund.net/fileadmin/bundnet/publikationen/nanotechnologie/20070500_nanotechnologie_position.pdf
- Chen et al. (2007)
Toxicological and biological effects of nanomaterials
Int J Nanotechnology, 4, 179-196
- Cheng und Cheng (2005)
Carbon Nanotubes Delay Slightly the Hatching Time of Zebrafish Embryos. 229th American Chemical Society Meeting, San Diego, CA March 2005. (zitiert in U.S.EPA 2005)
- Colvin (2003)
The potential environmental impact of engineered nanomaterials
Nature Biotechnology 21, 10, 1166-1170
- CST: Council for science and technology (2007)
Nanosciences and Nanotechnologies: A Review of government's progress on its policy commitments 2007
www.cst.gov.uk/cst/reports/
- Davies (2006)
Managing the effects of nanotechnology
www.nanotechproject.org/file_download/files/PEN2_MngEffects.pdf

Defra (2005)

Characterising the risks posed by engineered nanoparticles: a first UK Government research report
www.defra.gov.uk/environment/nanotech/research/reports/index.htm

Defra (2006)

Characterising the potential risks posed by engineered nanoparticles
UK Government research – a progress report
www.defra.gov.uk/environment/nanotech/research/reports/index.htm

Defra (2007)

Characterising the potential risks posed by engineered nanoparticles: a second UK Government research report
www.defra.gov.uk/environment/nanotech/research/reports/index.htm

Dekkers et al. (2007)

Nanomaterials in consumer products, Availability on the European market and adequacy of the regulatory framework, RIVM/SIR Advisory report 11014 (IP/A/ENVI/IC/2006-193)
www.europarl.europa.eu/comparl/envi/externalexpertise/environment_en.htm#

Donaldson und Borm (2006)

Particle Toxicology
ISBN: 9780849350924, ISBN 10: 0849350921

Donaldson et al. (2007)

Carbon nanotubes: A review of their properties in relation to pulmonary toxicity and workplace safety
Toxicological Sciences 92(1), 5-22

Dubbert und Rappolder (2007)

Nationale und internationale Aktivitäten zu den Chancen und Risiken der Nanotechnik im Umweltbereich; Umweltmedizinischer Informationsdienst (UMID) 2, 2007, 20-23
www.umweltbundesamt.de/umid/archiv/umid0207.pdf

EC (2001)

General Classification and Labelling Requirements for Dangerous Substances and Preparations
http://ecb.jrc.it/documents/Classification-Labelling/DIRECTIVE_67-548-EEC/Annex_VI.pdf

EC (2003)

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

EC (2004)

Auf dem Weg zu einer europäischen Strategie für Nanotechnologie
ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/nano_com_de_new.pdf

EC (2005)

Nanowissenschaften und Nanotechnologien: Ein Aktionsplan für Europa 2005-2009
ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/nano_action_plan2005_de.pdf

EC (2006a)

Office for official publications of the European Communities
Exploring the nano-world: Leading EU research in nanosciences and nanotechnologies (S. 9)
<http://cordis.europa.eu/nanotechnology/>
ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/focus/docs/supplement_22_en.pdf

EC (2006b)

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

EC (2007)

RIP 3 - Guidance Documents: Development of guidance documents for industry
<http://ecb.jrc.it/reach/rip/>

ECETOC (2006)

Synthetic Amorphous Silica, JACC 051, ISSN-0773-6339-51
www.ecetoc.org/Content/Default.asp?PageID=21

Environmental Defense und DuPont (2007)

Nano Risk Framework

<http://nanoriskframework.com/page.cfm?tagID=1081>

Flinders Consulting Pty Ltd (2006)

A Review of the Potential Occupational Health and Safety Implications of Nanotechnology

www.ascc.gov.au/ascc/AboutUs/Publications/ResearchReports/AREviewofthePotentialOccupationalHealthandSafetyImplicationsofNanotechnology.htm

Franco (2007)

Limits and prospects of the „Incremental Approach“ and the European legislation on the management of risks related to nanomaterials

Reg Tox Pharm, in press

Frater et al. (2007)

An overview of the framework of current regulation affecting the development and marketing of nanomaterials

www.berr.gov.uk/files/file36167.pdf

Greim et al. (1989)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe: Amorphe Kieselsäuren, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Verlag WILEY-VCH

Greim et al. (2001)

Toxicity of fibers and particles – report of the workshop held in Munich, Germany, 26-27 October 2000
Inhal Tox, 13:737-754

HCN: Health Council of the Netherlands (2006)

Health significance of nanotechnologies.

The Hague: publication no. 2006/06E.

Helland et al. (2007)

Reviewing the environmental and human health knowledge base of carbon nanotubes

Env Health Persp, 115, 1125-1131

Hess et al. (2005)

Protein S-nitrosylation: purview and parameters

Nat Rev Mol Cell Biol, 6: 150-166

Holsapple et al. (2005)

Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part II. toxicological and safety evaluation of nanomaterials, current challenges and data needs

Toxicological Sciences, 88, 12-17

HSE (2004)

Health effects of particles produced for nanotechnologies

www.hse.gov.uk/horizons/nanotech/healtheffects.pdf

HSE (2006)

COSHH ESSENTIALS: Easy steps to control health risks from chemicals

www.coshh-essentials.org.uk/

Hund-Rinke und Herrchen (2007)

Technisches Vorgehen bei der Testung von Nanopartikeln, Forschungsvorhaben Umweltbundesamt, FKZ 206 61 203/03

Hurt et al. (2006)

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

IOM (2004)

Nanoparticles: An occupational hygiene review
www.hse.gov.uk/research/rrhtm/rr274.htm

IOM (2005)

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

IPCS (2005)

Guidance document for the use of data in development of chemical specific adjustment factors (CSAFs) for interspecies differences and human variability in dose/concentration-response assessment
http://whqlibdoc.who.int/publications/2005/9241546786_eng.pdf

IRSST (2006a)

Health effects of nanoparticles: studies and research projects
R-469, ISBN 13 : 978-2-89631-061-6, ISBN 10 : 2-89631-061-4
www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-469.pdf

IRSST (2006b)

Nanoparticles: Actual knowledge about occupational health and safety risks and prevention measures
R-470, ISBN 13 : 978-2-89631-063-0, ISBN 10 : 2-89631-063-0
www.irsst.qc.ca/files/documents/PubIRSST/R-470.pdf

ISO (2007)

Workplace atmospheres -- Ultrafine, nanoparticle and nano-structured aerosols -- Inhalation exposure characterization and assessment; ISO/TR 27628:2007
www.iso.org/iso/iso_catalogue/catalogue_tc/catalogue_detail.htm?csnumber=44243

Janssen et al. (1993)

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

Kreyling et al. (2005)

Ultrafeine Aerosole und Nanopartikel
Atemw.-Lungenkrh., 31, 411-419

Krug (2005)

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

Krug et al. (2007)

Synthetische Nanopartikel am Arbeitsplatz und in der Umwelt
Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed, 42 (2007) 4-14

Kuempel et al. (2006)

Lung dosimetry and risk assessment of nanoparticles: evaluation and extending current models in rats and humans
Inhalation toxicology, 18, 717-724

Kuhlbusch et al. (2004)

Number size distribution, mass concentration, and particle composition of PM₁, PM_{2.5} and PM₁₀ in Bagging Areas of Carbon Black Production
JOEH 1, 660-671, 2004

- Kuhlbusch and Fissan (2006)
Particle Characteristics in the Reactor and Pelletizing Areas of Carbon Black Production, JOEH 3, 10, 558-567, 2006
- Lam et al. (2006)
A review of carbon nanotube toxicity and assessment of potential occupational and environmental health risks
Critical Review in Toxicology, 36, 189-217
- Lovern und Klaper (2006)
Daphnia magna mortality when exposed to titanium dioxide and fullerene (C60) nanoparticles.
Environ Toxicol Chem 25 (4), 1132-1137
- Luther (2004)
Technological Analysis: Industrial application of nanomaterials – chances and risks, VDI Technologiezentrum
- Maynard und Kuempel (2005)
Airborne nanostructured particles and occupational health
Journal of nanoparticle research, 7, 587-614
www.springerlink.com/content/700q5022523342j4/
- Maynard (2006a)
Nanotechnology: assessing the risk
Nanotoday, 1, 22-33
www.nanotoday.com/nanotoday_may_2006.htm
- Maynard (2006b)
Nanotechnology: A Research Strategy for addressing risk
www.nanotechproject.org/publications/archive/nanotechnology_research_strategy_for/
- Maynard (2006c)
Safe handling of nanotechnology
Nature, 444, 267-269
www.nature.com/nature/journal/v444/n7117/pdf/444267a.pdf
- Maynard (2006d)
Nanotechnology: The next big thing, or much ado about nothing ?
Ann Occup Hyg, 51, 1-12
<http://annhyg.oxfordjournals.org/cgi/content/abstract/51/1/1>
- Maynard (2006e)
Report on *in vitro* methods for assessing the toxicity of nanoparticles
NRCG Task force 3
www.defra.gov.uk/environment/nanotech/research/reports/progress-report061019.pdf
- Maynard et al (2007)
Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements
Nanotoxicology, 1, 26-41
www.informaworld.com/smpp/content~content=a776419006~db=all~order=page
- Meili (2006)
Nano-Regulation: A multi-stakeholder-dialogue-approach towards a sustainable regulatory framework for nanotechnologies and nanosciences
www.innovationsgesellschaft.ch/images/publikationen/Nano_Regulation_final3.pdf
- Meili (2007)
Synthetische Nanomaterialien. Risikobeurteilung und Risikomanagement. Grundlagenbericht zum Aktionsplan. Umwelt-Wissen Nr. 0721. Bundesamt für Umwelt und Bundesamt für Gesundheit, Bern
www.bafu.admin.ch/publikationen/index.html?action=show_publ&lang=de&id_thema=30&series=UW&nr_publ=0721

Meisterernst et al. (2006)
Nanopartikel in Lebensmitteln und Kosmetika – wissenschaftliche und rechtliche Aspekte
StoffR, 4, 146-154

Merenyi et al. (2007)
Regulierung von Nanomaterialien im geltenden und künftigen Chemikalienrecht – Analyse und Gestaltungsoptionen
Stoffrecht, 2, 50-61

Mohr et al. (2006)
Pulmonary tumor types induced in Wistar rats of the so-called „19-dust study“
Exp Toxicol Pathol, 58, 13-20

Nanoforum (2005)
Benefits, Risks, Ethical, Legal and Social Aspects of Nanotechnology, 2nd edition
www.nanoforum.org/nf06~modul~showmore~folder~99999~scid~341~.html?action=longview_publication&

Nel et al. (2006)
Toxic Potential of Materials at the Nanolevel
Science, 311, 622-627

NIA (2007)
NanoSURE™ Control-Banding
www.nanotechia.co.uk/content/activities/nanosafety/

NIOSH (2005a)
Strategic Plan for NIOSH Nanotechnology Research, filling the Knowledge Gaps, Draft
www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/strat_plan.html

NIOSH (2005b)
NIOSH current intelligence bulletin: Evaluation of Health Hazard and Recommendations for Occupational Exposure to Titanium Dioxide (draft)
www.cdc.gov/niosh/review/public/TiO2/pdfs/TIO2Draft.pdf

NIOSH (2007)
Progress toward safe nanotechnology in the workplace
www.cdc.gov/niosh/docs/2007-123/

NNI (2006)
Environmental, health, and safety research needs for engineered nanoscale materials
www.nano.gov/html/news/EHS_research_needs.html

NNI (2007a)
Prioritization of Environmental, Health, and Safety Research Needs for Engineered Nanoscale Materials
www.nano.gov/Prioritization_EHS_Research_Needs_Engineered_Nanoscale_Materials.pdf

NNI (2007a)
Strategic plan
www.nano.gov/html/about/strategicplan.html

Nowack und Bucheli (2007)
Occurrence, behavior and effects of nanoparticles in the environment.
Environ Poll, 150, 5-22

Oberdörster (2004)
Manufactured nanomaterial (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass.
Environ Health Perspect, 12(10),1058-1062

- Oberdörster et al. (2005a)
Nanotoxicology: An Emerging Discipline Evolving from Studies of Ultrafine Particles
Env Health Persp, 113, 7, 123-139
<http://ehp.niehs.nih.gov/members/2005/7339/7339.pdf>
- Oberdörster et al. (2005b)
Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy
Part Fibre Tox, 2:8
www.particleandfibretoxicology.com/content/2/1/8
- OECD (2007)
OECD Guidelines for the Testing of Chemicals
http://oberon.sourceoecd.org/vl=3019884/cl=17/nw=1/rpsv/periodical/p15_about.htm?jnlissn=1607310x
- Öko-Institut (2007)
Chancen der Nanotechnologie nutzen! Risiken rechtzeitig erkennen und vermeiden!
www.oeko.de/oekodoc/472/2007-077-de.pdf
- Panessa-Warren et al. (2006)
Biological cellular response to carbon nanoparticles toxicity
J. Phys: Condens Matter, 18, 2185-2201
- Paschen et al. (2003)
Nanotechnologie - Endbericht: Büro für Technikfolgen-Abschätzung beim Deutschen Bundestag, Berlin (TAB-Arbeitsbericht Nr. 92)
- Plitzko und Gierke (2007)
Tätigkeiten mit Nanomaterialien in Deutschland - Gemeinsame Fragebogenaktion der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) und des Verbands der Chemischen Industrie (VCI)
Gefahrstoffe- Reinhaltung der Luft 10/2007, Seite 419-424
[www.technikwissen.de/gest/currentarticle.php?data\[article_id\]=38107](http://www.technikwissen.de/gest/currentarticle.php?data[article_id]=38107)
- Powers et al. (2006)
Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part IV. characterisation of nanoscale particles for toxicological evaluation
Toxicological Sciences, 90, 296-303
- Qiunlan et al. (1995)
Patterns of inflammation, cell-proliferation, and related gene-expression in lung after inhalation of chrysotile asbestos
American Journal of Pathology, 147: 728-739
- Risikokommission (2003)
Abschlussbericht der Risikokommission: ad hoc-Kommission "Neuordnung der Verfahren und Strukturen zur Risikobewertung und Standardsetzung im gesundheitlichen Umweltschutz der Bundesrepublik Deutschland"
www.apug.de/archiv/pdf/RK_Abschlussbericht.pdf
- Roller und Pott (2006)
Lung tumor risk estimates from rat studies with not specifically toxic granular dusts
Ann. N. Y. Acad. Sci. 1076: 266-280
- Royal Society and the Royal Academy of Engineering (2004)
Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties
www.nanotec.org.uk/finalReport.htm
- Sayes et al. (2007)
Assessing toxicity of fine and nanoparticles: comparing *in vitro* measurements to *in vivo* pulmonary toxicity profiles
Toxicological Sciences 97: 163-180

SCCP (2007)

Preliminary opinion on safety of nanomaterials in cosmetic products

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/sccp_cons_04_en.htm

SCCNFP (2003)

Opinion concerning zinc oxide (Colipa n°S76). SCCNFP/0649/03. SCCNP: Brussels.

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/sccp/documents/out222_en.pdf

SCENIHR (2006a)

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

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_003b.pdf

SCENIHR (2006b)

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

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/documents/synth_report.pdf

SCENIHR (2007a)

Opinion on the appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the technical guidance documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_010.pdf

SCENIHR (2007b)

Opinion on the scientific aspects of the existing and proposed definitions relating to the existing and proposed definitions relating to products of nanoscience and nanotechnologies

http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_012.pdf

Schins (2002a)

Mechanisms of genotoxicity of particles and fibers

Inhal Tox, 14: 57-78

Schins et al. (2002b)

Oxidant-induced DNA damage by quartz in alveolar epithelial cells

Mut Res, 517: 77-86

Schmid et al. (2006)

Nanotechnology: Assessment and Perspectives.

Band 27 der Reihe "Wissenschaftsethik und Technikfolgenbeurteilung", ed. Gethmann Springer-Verlag, Berlin ISBN 3-540-32819-X

Schneider et al. (2007)

Evaluation and control of occupational health risks from nanoparticles

www.norden.org/pub/sk/showpub.asp?pubnr=2007:581

Stern und McNeil (2008)

Nanotechnology safety concerns revisited

Toxicological Sciences 101, 4-21

Stuer-Lauridsen (2007)

Survey of nanotechnological consumer products,

Institute of Environment & Resources, Technical University of Denmark

www2.mst.dk/Udgiv/publications/2007/978-87-7052-536-7/pdf/978-87-7052-537-4.pdf

Swiss Re (2005)

Nanotechnology. Small matter, many unknowns

www.swissre.com/pws/research%20publications/risk%20and%20expertise/risk%20perception/nanotechnology%20-%20small%20matter%20many%20unknowns%20pdf%20page.html

Royal Society and the Royal Academy of Engineering (2004)
Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties
www.nanotec.org.uk/finalReport.htm

Thomas et al. (2005)
Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part I. evaluating the human health implications of exposure to nanoscaled materials
Toxicological Sciences, 87, 316-321

Thomas et al. (2006)
Research strategies for safety evaluation of nanomaterials. part VII. evaluating consumer exposure to nanoscale materials
Toxicological Sciences, 91, 14-19

TRGS 900 (2007)
Technische Regeln für Gefahrstoffe 900: Arbeitsplatzgrenzwerte
www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-900.html

UBA (2006):
Nanotechnik: Chancen und Risiken für Mensch und Umwelt
www.umweltbundesamt.de/uba-info-presse/hintergrund/nanotechnik.pdf

UBA (2007)
Texte 10/07 des Umweltbundesamtes "Rechtsgutachten Nanotechnologie"
www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3198.pdf

United Kingdom (2005)
Response to the Royal Society and Royal Academy of Engineering report: „Nanoscience and Nanotechnologies: opportunities and uncertainties“
www.royalsoc.ac.uk/page.asp?id=3190

U. S. EPA (2007)
U. S. Environmental Protection Agency, Nanotechnology White Paper
www.epa.gov/osa/nanotech.htm

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

VCI (2006)
Positions and recommendations of VCI on the legal coverage of nanoparticles and nanoscale substances
www.vci.de/default2~rub~0~tma~0~cmd~shd~docnr~118640~nd~,nBF,umw,n02,n18,.htm

VCI-BAuA (2007)
Leitfaden für Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz
www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Nanotechnologie/Aktivitaeten.html

7 Anhang

7.1 Abkürzungen

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

7.2 Definitionen

Die Definitionen der Begriffe der Nanotechnologie etc. sind an den gegenwärtigen Stand der internationalen Diskussion angelehnt (OECD, ISO, SCENIHR (2007b)).

Nanotechnologie:

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

Nanomaterialien:

Nanomaterialien sind aus diskreten funktionellen Teilen zusammengesetzt, von denen viele eine oder mehrere Dimensionen von < 100 nm aufweisen. Hier sind insbesondere beabsichtigt hergestellte granuläre Partikel, Röhren und Fasern mit einem Durchmesser < 100 nm (inklusive deren Agglomerate und Aggregate) mindestens in einer Dimension gemeint.

Nanoobjekt:

Material, dessen Ausdehnung sich in mindestens einer Dimension auf die Nanoskala beschränkt. Zu den Nanoobjekten gehören beispielsweise Nanopartikel, -röhren, -fäden und -platten.

Nanostrukturiert:

zeichnet sich durch innere oder äußere Strukturen im nanoskaligen Bereich aus.

Nanoskala:

Der Größenbereich zwischen 1 nm and 100 nm.

Nanopartikel, -röhren und -fasern:

Unter Nanopartikel, -röhren und -fasern werden hier beabsichtigt hergestellte granuläre Partikel, Röhren und Fasern mit einem Durchmesser < 100 nm mindestens in einer Dimension verstanden. Um deren Agglomerate und Aggregate zu berücksichtigen, bietet sich der allgemeinere Begriff Nanomaterialien an.

Forschungsstrategie:

Unter einer Forschungsstrategie wird als Oberbegriff das umfassende risikobezogene Forschungsprogramm verstanden, das die Voraussetzungen für die Ableitung einer Teststrategie, eines Bewertungsverfahrens und einer effektiven und konsistenten Einzelstoffprüfung schafft. Zusätzlich sind Projekte zur Kommunikation oder weiteren Themen enthalten, um in einem ganzheitlichen Ansatz den gesamten Forschungsbedarf zu beschreiben.

Teststrategie:

Unter einer Teststrategie wird ein in seiner Abfolge definiertes Prüfprogramm verstanden, das in Abhängigkeit von Informationen zur Exposition und Toxikologie des Stoffes modifiziert werden kann. Die Teststrategie wird auf einzelne Stoffe angewendet. Dadurch wird eine Informationsbasis geschaffen, die in der Regel eine umfassende Beschreibung und Bewertung der Risiken des Stoffes ermöglicht.

Verfahren der Risikobewertung:

Unter Verfahren der Risikobewertung wird in diesem Kontext eine definierte Vorgehensweise bei der Interpretation und Bewertung der generierten Stoffdaten verstanden, die unter Berücksichtigung stoffspezifischer Besonderheiten eine konsistente Beschreibung und Bewertung der Risiken ermöglicht. Die Bewertung der Risiken basiert nicht nur auf naturwissenschaftlich-medizinischen Erkenntnissen, sondern beinhaltet außerdem gesellschaftliche Wertungen, welche Restrisiken noch als akzeptabel betrachtet werden. Ergebnisse der einzelstoffbezogenen Bewertung sind beispielsweise Grenzwerte für die Luft am Arbeitsplatz, Grenzwerte für Stoffe in Lebensmitteln und Kosmetika, Einstufungen und Gefahrenhinweise oder Empfehlungen zum Umgang.