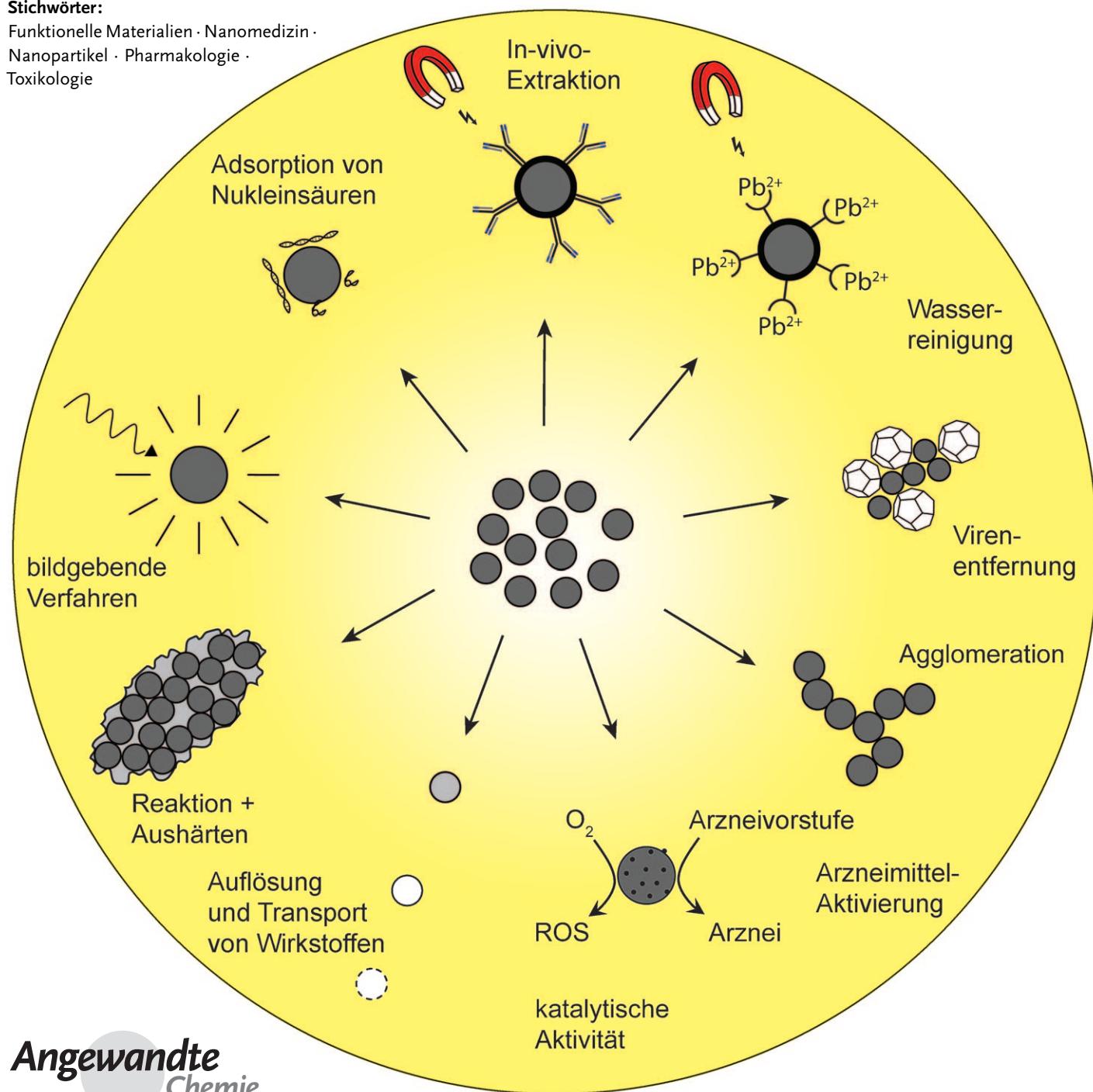


Nanopartikel in biologischen Systemen

Wendelin J. Stark*

Stichwörter:

Funktionelle Materialien · Nanomedizin · Nanopartikel · Pharmakologie · Toxikologie



Das Verhalten von Nanopartikeln in biologischen Systemen dient als Grundlage zur Erforschung neuer medizinischer Behandlungsmethoden und ermöglicht die Entwicklung „sicherer“ Nanotechnologie. Dieser Aufsatz diskutiert Moleküle und kleinste Partikel im Kontakt mit einzelnen Zellen oder ganzen Organismen mit Fokus auf anorganischen Materialien. Dabei treffen wir auf unerwartete, nicht-klassische Verhaltensweisen solcher Partikel: veränderte Verteilungsmuster, chemisch aktive Grenzflächen und Festkörper mit dynamischem Verhalten. Die extern gesteuerte Platzierung von Medikamenten mit Hilfe von funktionalisierten Nanomagneten bringt Aspekte der Mechanik in die Arzneimittelforschung ein. In weiteren Abschnitten wird auf Persistenz und Bioakkumulation von Nanopartikeln mit Hinblick auf Langzeiteffekte eingegangen.

1. Einleitung

Den Reichtum an Pharmazeutika, den wir heute genießen dürfen, haben wir nicht zuletzt einem fundamentalen Verständnis vom Verhalten der Moleküle in biologischen Systemen zu verdanken.^[1-3] Ein Großteil der wichtigsten Arzneimittel wurde entweder über deren toxikologisches Wirkprofil erschlossen oder durch gezieltes Design auf ein spezifisches molekulares Ziel hin entwickelt (z.B. Schlüsselproteine innerhalb einer Kaskade).^[4-7] Kann dieses überaus erfolgreiche Konzept auch weiterhin Bestand haben?^[8] Was passiert, wenn wir die Eigenschaften von Molekülen, z.B. ihre optischen, magnetischen oder mechanischen Eigenschaften, mit denen klassischer Festkörper verbinden? Können wir Festkörper so weit verkleinern, bis sie sich wie Moleküle verhalten? Ein kurzer Blick auf das Diffusionsverhalten von Partikeln und die relevante Größenordnung (Abbildung 1) zeigt in der Tat, dass solch eine faszinierende Verschmelzung von Eigenschaften plausibel erscheint. Wie wird es unsere Denkweise verändern, wenn wir ein vorhandenes (medizinisches oder industrielles) Problem „chemisch“ lösen wollen?

		Diffusionskoeffizient ^[a] $D_f / \text{m}^2 \text{ s}^{-1}$	Spezifische Oberfläche $\text{SSA} / \text{m}^2 \text{ g}^{-1}$	
Moleküle	●	$\approx 10^{-10}$	$10^4 - 10^5$	Mobilität
Nanopartikel	● $r=100 \text{ nm}$	$\approx 10^{-12}$	10-1000	Festkörpereigenschaften
makroskopisches Material	■ 	≈ 0	≈ 0	

Abbildung 1. Nanopartikel ähneln sowohl Molekülen als auch Festkörpern: Die Kombination aus Mobilität (eine Eigenschaft der klassischen Moleküle; hohe Diffusionskoeffizienten) und den spezifischen Charakteristika eines Festkörpers (z.B. Magnetismus, Verhalten gegenüber Licht oder Strahlung, Oberfläche, chemische/katalytische Aktivität),^[31,40,101,162] erlaubt es, physikalische Eigenschaften von Feststoffen in Organismen zu dirigieren. [a] In Wasser.

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1277
2. Grundlagen	1278
3. Mechanismen	1281
4. Anwendungen	1285
5. Zusammenfassung	1289

Ziel dieses Aufsatzes ist es aufzuzeigen, inwieweit funktionelle Nanopartikel eine logische Weiterentwicklung jenseits von klassischem (molekularem) Design in der Chemie darstellen können, bei dem es darum ging, Atome derart anzugeordnen, dass sie etwaigen biochemischen, medizinischen oder industriellen Erfordernissen entsprechen. Für die Entwicklung von pharmakologischen Leitstrukturen und Therapien könnten dann konsequenterweise noch nicht erschlossene, physikalische Effekte durch kleine und deshalb mobile Partikel genutzt werden (z.B. mechanische Eigenschaften und physikalische Effekte als Teil der pharmazeutischen Formulatur).

Neben der Einleitung und Zusammenfassung gliedert sich der Aufsatz in drei Abschnitte. In Abschnitt 2 betrachten wir Nanopartikel in biologischen Systemen mit einem Schwerpunkt auf fundamentalen Unterschieden zwischen Partikeln und Molekülen. Unter physikalischen Aspekten bedeutet das die Abhängigkeit ihrer Mobilität von Größe und Dichte und die sich daraus ergebende Kinetik von Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung. Dieser höchst bedeutsame Unterschied in Bezug auf Mobilität wird anhand verschiedener vorklinischer und toxikologischer Studien besonders hervorgehoben. Unter chemischen Aspekten kommt Festkörpern von jeher ein besonderes Gewicht im Bereich der heterogenen Katalyse zu, mit Parametern wie Aktivität und Oberflächeneigenschaften. Solch reaktive Oberflächen können auf mikroskopischen Partikeln biologische Systeme infiltrieren und dort mit existierenden (natürlichen) chemischen Reaktionskaskaden interagieren.

Abschnitt 3 diskutiert kürzlich erworbene mechanistische Einblicke aus der Nanotoxikologie^[9-12] als Ausgangspunkt für neue oder verbesserte Behandlungsstrategien. Der zuvor gezogene direkte Vergleich zwischen Molekülen und Nanopartikeln liefert die Grundlage, um fundamentale physikoche-

[*] Prof. Dr. W. J. Stark

Institut für Chemie- und Bioingenieurwissenschaften, ETH Zürich
Wolfgang Pauli Strasse 10, HCI E 107, Zürich (Schweiz)
Fax: (+41) 44-633-1083
E-Mail: wstark@ethz.ch
Homepage: <http://www.fml.ethz.ch>

mische Unterschiede herauszuarbeiten, wo sie für biologische Systeme relevant sind. Ausgewählte Eigenschaften, die für Nanopartikel spezifisch sind, werden im Detail analysiert, um das Potential für Anwendungen zu illustrieren.

In Abschnitt 4 schließlich werden aufstrebende Forschungsgebiete im Grenzbereich zwischen niedermolekularen Arzneimitteln und Materialwissenschaften beleuchtet. Hierzu gehören katalytische Prozesse innerhalb von Zellen, die gezielte Extraktion von Schadstoffen aus dem menschlichen Körper als Alternative zur Behandlung der Symptome mit Arzneimitteln und Wege, um das zuvor gewonnene Verständnis in die Entwicklung inhärent sicherer Nanopartikel für Konsumartikel einfließen zu lassen.

Der Aufsatz richtet sein Hauptaugenmerk auf anorganische, metallbasierte Nanopartikel, die die Hauptvertreter unter den ultrakleinen Partikeln sind. Da diese Partikel klar definierte Eigenschaften aufweisen^[13] und Gesetzen folgen, die das Aggregationsverhalten untereinander und mit anderen Materialien steuern, wurden sie als Strukturelemente vorgeschlagen^[14,15] – sowohl im physikalisch-elektronischen Bereich^[16,17] wie auch in den Materialwissenschaften.^[18–21] Mit den Worten eines Chemikers gesprochen, können wir uns solche multifunktionellen „Bausteine“ als weiterentwickelte Moleküle vorstellen^[22,23] (insbesondere haben die einzelnen Einheiten die Fähigkeit, sich untereinander und mit anderen Teilchen zu verbinden und dabei neue Einheiten zu bilden), mit Eigenschaften, wie sie traditionell in der Festkörperphysik oder klassischen Mechanik verortet sind (der Kern der Einheiten hat die Eigenschaften eines Feststoffs). Angesichts der beträchtlichen Breite des Forschungsgebiets erhebt dieser Aufsatz keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

2. Grundlagen

Moleküle sind durch die Konnektivität ihrer Atome und die räumliche Anordnung ihrer Untereinheiten definiert. Die eindeutige Identität der Moleküle erlaubt eine zielgenaue Synthese und Analytik, verbunden mit klar definierten physikalischen und chemischen Eigenschaften. Anwendungsorientierte Chemie verbindet die gewünschten, zielspezifischen Eigenschaften (z.B. Blockade eines Enzyms) mit chemischen Leitstrukturen und nutzt dabei die Methoden der modernen Synthesechemie, um Verbindungen für Vergleichstests zu liefern (Abbildung 2).



Wendelin J. Stark (geb. 1976) studierte Chemie an der ETH Zürich (Master 2000) und promovierte 2002, ebenfalls an der ETH Zürich, im Fachbereich Maschinenbau. 2004 gründete er das Functional Materials Laboratory, das innerhalb des Departments für Chemie und Angewandte Biowissenschaften der ETH Zürich betrieben wird. Seine Arbeitsgruppe befasst sich mit anwendungsorientierter Forschung an der Schnittstelle zwischen Oberflächenchemie, Maschinenbau und Medizin.

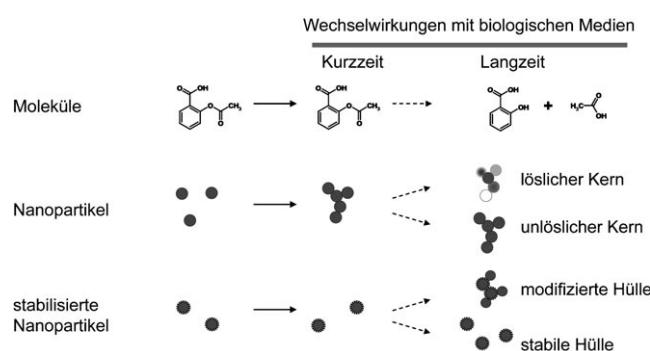


Abbildung 2. Das chemische Schicksal von Molekülen im Innern eines Organismus entscheidet sich anhand von Abbau und Verstoffwechselung. Im Fall von Nanopartikeln wird das In-vivo-Verhalten durch Agglomeration verkompliziert, was einen erheblichen Einfluss auf Mobilität, Bioverteilung und Ausscheidung hat. Stabilisierte Partikel können durch chemische Modifizierung oder den Verlust ihrer Oberflächenbeschichtung destabilisiert werden. Im Innern des Organismus können massenbezogene (Auflösung und Freisetzung) oder katalytische Effekte auftreten (zeit- und konzentrationsabhängig).

Klassische Feststoffe werden als unendliche Wiederholung kleiner Untereinheiten betrachtet, wobei die Eigenschaften des Festkörpers überall im Material gleich sind. Anders als bei Molekülen definiert sich der genaue Zustand eines Festkörpers durch die lokale (sich wiederholende) Anordnung seiner atomaren oder ionischen Teilchen, die entweder exakt (kristallin) oder zufällig (amorph) sein kann. Die physikalischen Eigenschaften von Festkörpern sind vielfältig und technisch höchst relevant (Optik, Magnetismus, Thermodynamik, Gradienten in Halbleitern, Wechselwirkungen an Oberflächen usw.). Die Chemie war teilweise darin erfolgreich, Substanzen mit diesen Eigenschaften mit Molekülen nachzubauen – die klassischen Feststoffe übertreffen ihre molekular konstruierten Gegenstücke aber bei weitem (z.B. organische Farbstoffe ↔ anorganische Pigmente, Fluorescein ↔ Quantenpunkte, organische Solarzellen ↔ Silizium-Photovoltaik). Aus einer anwendungsorientierten Perspektive würde das optimale Produkt Designelemente der Synthesechemie (Funktionalität, Konnektivität, molekulare Erkennung) und der klassischen Festkörper (Oberflächenwechselwirkungen, Imaging durch Wechselwirkung mit Licht, Kontrastwirkung oder magnetische Erkennung) verbinden, während gleichzeitig die Mobilität als Teilchen (Diffusion und Transport in Organismen oder Kompartimenten) sichergestellt ist.

Wenn wir nun diesen fundamentalen Unterschied zwischen Molekülen und Festkörpern in Bezug auf biologische Systeme sehen, so ist das ausschlaggebende Argument, warum die Pharmabranche sich auf Moleküle verlässt, um Wirkungen in einem Organismus auf zellulärer Ebene hervorzurufen (z.B. Blockade eines Enzyms), deren Mobilität. Von einem sehr viel mehr abstrakten Standpunkt aus gesehen, können wir uns chirurgische Instrumente als spezialisierte Festkörper vorstellen, die gegenwärtig in der Größenordnung von Metern (Hüftimplantat) bis Mikrometern (Ophthalmologie) operieren. Konsequenterweise dürfen wir uns fragen, wo sich Chemie und Materialwissenschaften

letztendlich begegnen werden, besonders wenn wir bedenken, dass wir von einer Vielzahl solcher Objekte (große Moleküle mit multiplen Funktionen, Biokonjugate, hochgradig funktionalisierte Partikel) umgeben sind.

2.1. Zwischen Molekülen und Festkörpern

2.1.1. Nanopartikel sind mobile Feststoffe

Nanopartikel verbinden die Eigenschaften von Festkörpern (z.B. Fluoreszenz im Fall von Quantenpunkten) mit der Fähigkeit, sich zu bewegen (eine Eigenschaft der Moleküle) (Abbildung 3).^[24-26, 40, 161, 162] Ihr Verhalten kann deshalb nur

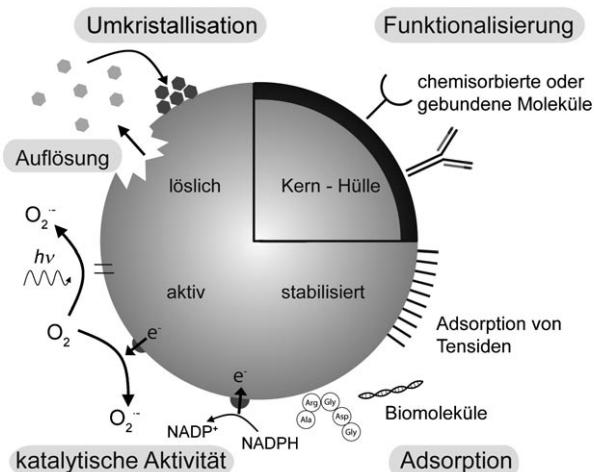


Abbildung 3. Nanopartikel kommen in verschiedenen Formen und Modifikationen vor.^[10] Oberflächenmodifikationen ermöglichen die kontrollierte Veränderung von Grenzflächeneigenschaften und beeinflussen die Löslichkeit und Zersetzung. Eine Stabilisierung wird gewöhnlich durch die Adsorption von Makromolekülen erreicht. Eine katalytische Aktivität verändert die Wechselwirkung eines Partikels mit seiner Umgebung und nutzt dazu Sauerstoff, Reduktionsmittel oder sogar Licht. Reaktive Materialien können sich lösen und durch Umkristallisation erneut Oberflächen bilden, auf denen Moleküle adsorbieren und reagieren können.

unzureichend mit den Mitteln der klassischen Festkörperphysik oder der Molekülchemie beschrieben werden. Ferner bedingt die geringe Größe von Nanopartikeln, dass große Oberflächenanteile mit biologischen Systemen auf nicht-klassische Art wechselwirken können (siehe Abbildung 4, rechts).^[10-12, 40, 54] Das Versagen vieler früher nanotoxikologischer Studien, in denen nämlich die Datensätze (Wirkung vs. Dosis) nicht belastbar waren, ist auf mangelndes physikalisches Verständnis (von Partikeln) zurückzuführen. Dies entspricht Gepflogenheiten aus der Chemie, wo man Observablen – Farbe, Dichte, Wasserlöslichkeit, Siedepunkt – von Verbindungen angeben kann, ohne deren Struktur zu kennen. Allerdings sind Edisonsche Trial-and-Error-Untersuchungen zweifelsohne kein geeigneter Ausgangspunkt für effiziente Arzneimittelforschung. Aus diesem Grund wird im Folgenden eine Einführung in die Konzepte von Mobilität und Agglomeration gegeben.

2.1.2. Homologe Reihen von Molekülen und Nanopartikeln

Gegenwärtig ist es schwierig, eine akkurate und vollständige Charakterisierung einer Nanopartikelprobe zu liefern. Demgegenüber können Substanzen als Mischungen von Einzelkomponenten ohne Probleme definiert werden. Heutzutage sind nur sehr wenige gut definierte Nanopartikel erhältlich (z.B. Au_{20} ,^[27] Au_{102} ,^[28]), und kreative Ansätze sind nötig, um Nanopartikelproben zu beschreiben. Ein Beispiel soll das veranschaulichen: Die homologe Reihe der Alkene definiert sich durch die Anwesenheit einer $\text{C}=\text{C}$ -Doppelbindung an beliebiger Stelle. Ein gemeinsamer Satz an chemischen Eigenschaften (z.B. die Fähigkeit, mit einem bestimmten Reagens zu reagieren) definiert diese Reihe aus Sicht des Experimentators. Ganz ähnlich bilden Nanopartikel einer gegebenen Zusammensetzung (z.B. metallisches Gold) eine homologe Reihe von Materialien nach zunehmender Größe (oder genauer: nach Zahl der Au-Atome pro Partikel).^[29, 30] Ähnlich wie bei den Alkenen verändern sich die charakteristischen Eigenschaften entlang dieser Reihe (z.B. Bandlücke, katalytisches Verhalten).^[31]

Wie bei den Molekülen kann die Komplexität von Nanomaterialien rasch enorme Ausmaße annehmen. So bilden substituierte Penicilline eine Klasse komplexer Moleküle, während die Klasse der Polyethylenglycol-funktionalisierten Nanoröhren eine noch größere Gruppe komplexer Materialien bildet. Ein Ansatz für eine mehr systematische Nomenklatur für Nanomaterialien wurde kürzlich von Gentleman und Chan vorgeschlagen.^[32] Mit Rückblick auf die historische Entwicklung der chemischen Nomenklatur tun sich hier ähnliche Schwierigkeiten auf wie bei der Benennung und Beschreibung von Molekülen.

2.2. Dynamische Eigenschaften: Mobilität und Agglomeration

2.2.1. Diffusion kleiner Partikel

Die Mobilität von Molekülen ist hoch. Im Laboralltag werden Diffusionskoeffizienten üblicherweise nur abgeschätzt, und bei den meisten Anwendungen in homogener Phase vermeiden wir es, Aspekte der Moleküldiffusion (Stichwort Massentransferlimitierung) näher zu diskutieren. Chemiker betrachten den Massentransfer nur gelegentlich bei heterogenen Reaktionen. Die Arzneimittelforschung verlässt sich üblicherweise auf Organ- und Gewebeverteilungsmodelle, um die Bioverteilung zu simulieren und den Einfluss lokaler Metaboliten abzuklären.^[33] Das Konzept der Verteilungskoeffizienten (z.B. der Octanol/Wasser-Koeffizient, K_{OW}) bietet einen gut etablierten Ansatz für die Abschätzung von hydrophilem/hydrophobem Verhalten.^[34, 35] Ähnlich dazu beschreibt die Löslichkeit nichts anderes als die Wechselwirkung von Feststoff zu gelöster Spezies bei direktem Kontakt.

Ganz anders als bei den Molekülen, ist die Mobilität von Nanopartikeln eine sich dynamisch verändernde Größe (Abbildung 4). Die Fähigkeit zur Bildung von Gruppen (Agglomeration), ist eine fundamentale Eigenschaft von Nanopartikeln. Wie von Einstein^[36] beschrieben, verringert sich der Diffusionskoeffizient größerer Objekte nach Gleichung 1

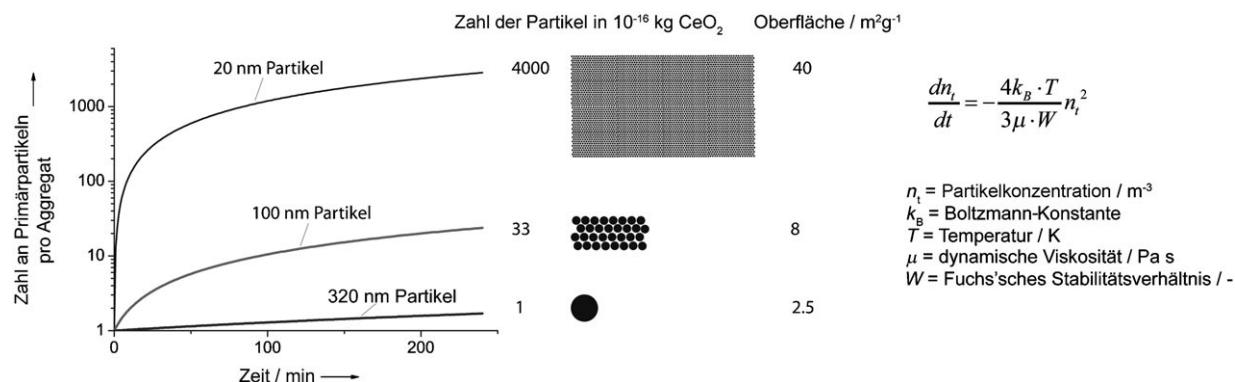


Abbildung 4. Das Agglomerationsverhalten von Nanopartikeln hängt stark von ihrer Konzentration (Partikel pro Volumeneinheit) ab. Bei den typischen Konzentrationen biomedizinischer oder toxikologischer Untersuchungen (z. B. 1 μg Partikel pro mL) sorgt die Kinetik der Agglomeration zweier Partikel dafür, dass kleine (bewegliche) Partikel rasch in große, nahezu unbewegliche Aggregate transformiert werden, wenn keine besonderen Vorkehrungen getroffen werden (z. B. Oberflächenmodifikationen). Dies zeigt deutlich, wie die Form (bzw. Größe) eines Materials indirekt, aber dennoch erheblichen Einfluss auf die Bioverteilung hat. Dieses paradox anmutende Verhalten erklärt, warum gerade sehr kleine Nanopartikel sich oft weniger gut in Organismen verteilen als Partikel mittlerer Größe.

rapide mit deren Radius (D ist der Diffusionskoeffizient, k_B die Boltzmann-Konstante, T die Temperatur, μ die Viskosität und r der Partikelradius):

$$D = \frac{k_B T}{6\pi\mu r}. \quad (1)$$

Ungeachtet dessen behandeln die meisten Übersichtsartikel^[10,40,98,129,161] und Diskussionsbeiträge zu Wechselwirkungen von Nanopartikeln in der Biologie die Effekte einzelner Partikel (Abbildung 3), aber vernachlässigen zum größten Teil die profunden Auswirkungen der ungewöhnlichen Mobilität auf biologische Systeme.

2.2.2. Partikel können Gruppen bilden: Agglomeration

Der Prozess der Agglomeration^[37] (Abbildung 2 und 4) ist analog zu einer bimolekularen Reaktion und hängt deshalb von der Konzentration der Partikel ab (chemische Analogie: Konzentration des Reaktanten A in einer bimolekularen Elementarreaktion $2A \rightarrow B$). Die Aktivierungsenergie (der Anteil an Kollisionen, die zu einer Reaktion führen) wird analog dazu mit einem Stabilitätsverhältnis erfasst. Messungen des Zeta-Potentials (siehe Abbildung 8 in Abschnitt 3.1.1) bieten einen experimentellen Zugang zur relativen elektrostatischen Stabilität einer Nanopartikeldispersi on gegen Agglomeration.^[38,39] Im Verhältnis Partikel zu Molekül haben Zeta-Potential und Oberflächenladung dieselbe Bedeutung wie die Oberflächenladung eines Moleküls oder Proteins.

Es soll vermerkt sein, dass sterische Abstoßung (z. B. durch nicht-ionische Dispersionsmittel, Polymer- oder Silicabeschichtungen^[40a] und Tenside^[40b-43]) ihren Teil zu stabilen, sogar annähernd elektronisch neutralen Dispersionen beitragen^[44] und damit die Bioverteilung erheblich beeinflussen kann.^[45,54,161] Dennoch herrschen in biologischen Systemen entweder Proteine mit ausgeprägter Ladung vor (z. B. Albumin in Blut), oder es führen spezifische, geladene Adsorbat e^[46,47] überwiegend zu Ladungsstabilisierungen.^[48-50]

Das Phasenverhalten und die Bioverteilung von Nanopartikeln wird durch den angesprochenen Prozess der Agglomeration verkompliziert (Abbildung 5), aber das fundamentale Prinzip der Verteilungskoeffizienten bleibt dennoch in Kraft, solange die Partikel ausreichend stabilisiert sind. Manche Autoren bemühen gar den Begriff „Löslichkeit“, um Dispersionen zu charakterisieren, anstatt richtigerweise von Agglomeration und Deagglomeration (chemische Entsprechung: Auflösen) zu sprechen. Ferner erschweren Grenzflächenphänomene (Oberfläche der Partikel) die Diskussion, was ebenfalls unterstreicht, dass chemische Ansätze allein nur begrenzt sinnvoll sind, wenn es um die Beschreibung von Nanopartikeln in komplexen Systemen geht.

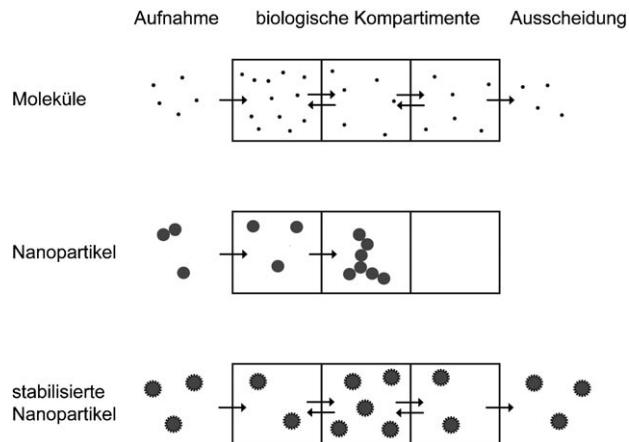


Abbildung 5. Die Bioverteilung von Molekülen und Nanopartikeln hängt von ihrer Mobilität, ihrer Größe und ihren Oberflächeneigenschaften ab.^[10-12,40,45,54,161,162] Während Moleküle zwischen einzelnen Kompartimenten diffundieren, neigen Partikel zur Agglomeration in einem bestimmten Teil (Organ, Gewebeteil).^[45] Da die Bildung von Agglomeraten zu relativ (oder sogar komplett) unbeweglichen Zuständen des Materials führt, können sich Nanopartikel lokal anreichern. Das beeinflusst insbesonders die Ausscheidung^[45,55] und kann zu langen Verweilzeiten in den betroffenen Organen führen, wenn das Material persistent oder zumindest schlecht löslich ist.

3. Mechanismen

Biologische Systeme sind durch Kompartimente definiert (z.B. Zellen), mit Lipidmembranen als Diffusionsbarrieren. Eine Diskussion über das Verhalten von Partikeln in biologischen Systemen muss folgerichtig mit der Partikelaufnahme beginnen, d. h. dem Transfer durch diese erste Barriere zwischen der „Außenwelt“ und dem Organismus. Bei klassischen Pharmazeutika dringen organische Moleküle durch Diffusion in die Zellen ein (Abbildung 6), wobei die Geschwindigkeit des Zelleintritts stark von der Größe und den Verteilungskoeffizienten (K_{ow}) der Substanzen abhängt.^[51,52] Etablierte In-vitro-Experimente werden routinemäßig eingesetzt, um die Aufnahme und hervorgerufene biologische Wirkungen zu messen (z. B. In-vitro-Zytotoxizität).^[33]

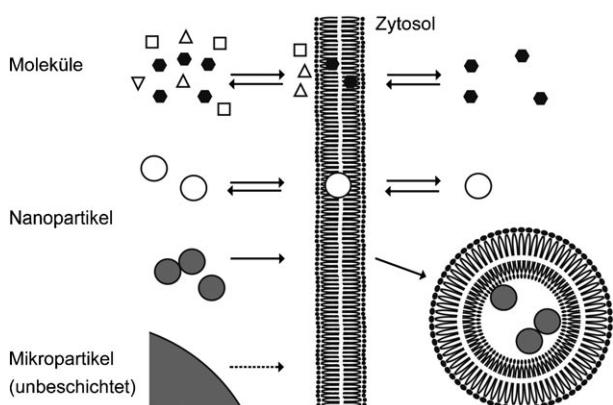


Abbildung 6. Biologische Membranen fungieren als Barrieren in Organismen. Insbesondere lipophile Moleküle diffundieren durch klassische Lipidmembran-Doppelschichten, und die Konzentrationen ergeben sich aus der Thermodynamik. Bestimmte Nanopartikel können Membranen infiltrieren und in die Zelle diffundieren, abhängig von ihren Oberflächen.^[10-12, 54, 63, 69, 70] Die meisten hydrophilen (oxidischen) Nanopartikel liegen in den Vesikeln der Zelle vor; der Aufnahmemechanismus ist Gegenstand der Debatte. Unbeschichtete Mikropartikel sind kaum in nicht-phagozytischen Zellen zu finden.^[70]

Das schnell wachsende Feld der Nanotoxikologie versucht, die Methoden der chemischen Toxikologie auf Nanomaterialien zu übertragen. Mit Blick auf die angesprochenen Unterschiede zwischen Molekülen und Nanopartikeln verwundert es nicht, dass solch eine Übertragung schwierig ist.^[53] Im folgenden Abschnitt diskutieren wir einige neue, Nanopartikeln inhärente Schlüsselmechanismen, beginnend mit der Aufnahme von Partikeln in Zellen, ihren Wechselwirkungen und schließlich ihrer Ausscheidung.

3.1. Aufnahme von Nanopartikeln in Zellen und Organe

3.1.1. Säugetierzellen

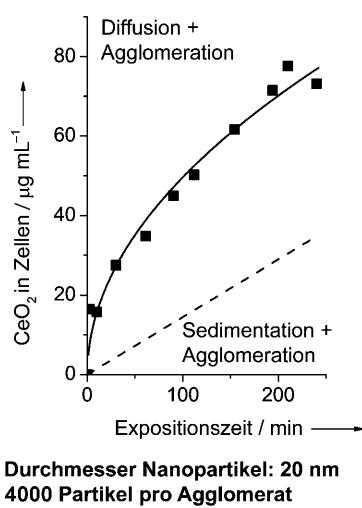
Abhängig von der Partikeloberfläche,^[10-12, 56-59] dem Verhalten in Wasser (hydrophil/hydrophob), der Ladung^[60-62] und Proteinadsorption^[63-67] gelangen Nanopartikel entweder in Vesikeln in die Zelle (die meisten oxidischen Nanopartikel)

oder in freier Form, direkt in das Zytosol (die meisten Polymer- oder andersartig beschichtete Metallnanopartikel).^[68] Das Zusammenspiel aus Diffusion und Agglomeration macht bereits sehr einfache In-vitro-Experimente relativ kompliziert.^[39] Eine peinlich genaue Kontrolle der Qualität der Dispersion (zeitliche Veränderung der Verteilung der hydrodynamischen Radien) und das Timing der Exposition sind Grundvoraussetzungen für brauchbare Experimente, können jedoch anhand der diskutierten Konzepte leicht gehandhabt werden.

Abbildung 4 zeigt, dass der Agglomerationsprozess bei physiologisch relevanten Konzentrationen in der Größenordnung $\mu\text{g mL}^{-1}$ sehr rasch verläuft. Die Dauer der Exposition bei nicht-stabilisierten Nanomaterialien (die meisten technisch relevanten Materialien) hängt ganz offensichtlich vom mittleren Partikeldurchmesser ab: Größere Partikel (z. B. 320 nm Durchmesser) sind relativ schwer, diffundieren langsamer [Gl. (1)] und zeigen während der durchschnittlichen Dauer von In-vitro-Experimenten (wenige Minuten bis Tage) kein ausgeprägtes Agglomerationsverhalten. In diesem Beispiel kommen auf ein Partikel mit Durchmesser 320 nm massenbezogen 33 (100 nm Durchmesser) bzw. 4000 (20 nm Durchmesser) kleinerere Nanopartikel. Da die Geschwindigkeit der Agglomeration mit dem Quadrat der Partikelkonzentration (Zahl der Partikel pro Volumen Flüssigkeit) ansteigt, agglomerieren kleinere Partikel innerhalb von Sekunden bis Minuten. Der Prozess wird durch die höheren Diffusionskoeffizienten der kleineren Partikel noch zusätzlich beschleunigt [Gl. (1) und Abbildung 7].^[39]

Diese Befunde haben eine unmittelbare Bedeutung für die meisten medizinisch-toxikologischen Fragestellungen, da typische Dosen (Medikamentapplikation, Diagnostik, ...) oder unbeabsichtigt aufgenommene oder inhalierte Partikelproben (Sicherheitsbedenken, Arbeitsplatzsicherheit) sich im sub-mg-bis 100-mg-Bereich befinden. Relevante Gewebe-Konzentrationen liegen entsprechend im Bereich in der genannten Massen- und Partikelzahlkonzentration (Abbildung 7). Dieser fundamentale physikalische Effekt betrifft die Mehrzahl der frühen toxikologischen Studien.^[58] Da Agglomerate weniger mobil sind, wurde die Aufnahme von Partikeln in diesen Studien möglicherweise unterschätzt.^[71] Aus allem folgt, dass speziell in nanotoxikologischen Studien die Auswahl an Material und Methoden genau überlegt sein will, um belastbare Ergebnisse zu erhalten.^[10-12, 72] Die genauen Aufnahmemechanismen für Nanopartikel sind in der Regel nicht bekannt, und in der Literatur finden sich Hinweise auf aktive^[73-75] wie auch passive Transportmechanismen^[39, 70] (Diffusion, Sedimentation) durch die Zellmembran. Der Übergang von Nanopartikeln direkt ins Zytosol setzt entweder spezielle Oberflächeneigenschaften voraus^[76] oder das Aufbrechen von Lysosomen.^[77]

Der Transport von Nanopartikeln innerhalb einer Zellkultur oder Expositionskammer ist oft genug entscheidend für ihre Zellaufnahme. Besonders die Exposition von Oxid-Nanopartikeln (der größten Klasse industrieller Nanopartikel) hat nicht unerhebliche experimentelle Probleme aufgeworfen.^[78a] Oxid-Nanopartikel sind zum überwiegenden Teil nicht stabilisiert (Abbildung 2, 8) und agglomerieren schnell (Abbildung 4, 7), was Einfluss auf die Mobilität der Partikel



$$D = \frac{k_B \cdot T}{6\pi \cdot \mu \cdot r}$$

$$v_{\text{sed}} = \frac{2(\rho_p - \rho_M) g \cdot N \cdot r^3}{9\mu \cdot R_g}$$

D = Diffusionskoeffizient / $\text{m}^2 \text{s}^{-1}$
 k_B = Boltzmann-Konstante
 T = Temperatur / K
 μ = dynamische Viskosität / Pa s
 v_{sed} = Sedimentationsgeschwindigkeit / m s^{-1}
 N = primäre Partikel pro Agglomerat
 ρ = spezifische Dichte / kg m^{-3}
 r = Radius der Nanopartikel / m
 R_g = Radius des Agglomerats / m

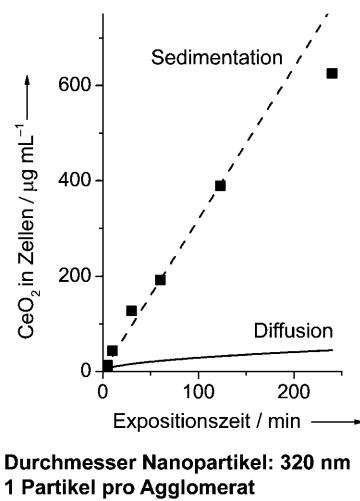


Abbildung 7. Ein quantitatives Verständnis der Agglomeration ist grundlegend für verlässliches Experimentieren in der Nanomedizin und -toxikologie. Die In-vitro-Exposition von CeO_2 -Nanopartikeln in menschlichen Lungenfibroblasten wird entweder über die Sedimentation (rechts, 320-nm-Partikel) oder das Zusammenspiel aus Diffusion und Agglomeration bestimmt (links, 20-nm-Partikel). Quadrate: experimentelle Daten; Linien: Modell.

hat (sowohl auf die Diffusion zu den Zellen in einer Kulturschale als auch in die Zellen hinein; Abbildung 7).^[39] Im Fall großer Agglomerate (Konzentrationen über dem ppm-Bereich; hohe Dichte; große Primärpartikel) kann das hohe Gewicht sogar die Sedimentation zum zentralen Aufnahmemechanismus machen. Ein solcher Test, bei dem eine In-vitro-Zellkultur letztlich nur präzipitierten Agglomeraten ausgesetzt wird, ist natürlich wenig relevant. Betrachten wir diese Ergebnisse neu mit Blick auf das „Molekül vs. Nanopartikel-Konzept“: Während die chemische Toxikologie und Arzneimittelforschung etablierte In-vitro-Routinetests einsetzen, macht die zusätzliche Komplexität aufgrund der Mobilität ultrakleiner Partikel eine Übertragung existierender Protokolle in das neue Gebiet der Nanotoxikologie schwierig. Wo bei Molekülen eine physikochemische Charakterisierung (Löslichkeit, K_{OW} , Konzentration) genügt, benötigen kleine Partikel zusätzlich eine zeitabhängige Betrachtung ihrer Mobilität. Einfache Prozeduren wie die Herstellung von Standardlösungen oder Sterilisationen^[78b] werden mithin kritisch (zeitlich abhängige Agglomeration) und erfordern zusätzliche Sorgfalt bei der Planung der Experimente (Abbildung 8).

3.1.2. Pflanzen und Mikroorganismen

Pflanzenzellen und die meisten Mikroorganismen haben eine völlig andere Membranstruktur als Säugetierzellen. Abbildung 9 fasst die gegenwärtigen Modelle zusammen, die die begrenzte Nanopartikelaufnahme durch die verhältnismäßig dicken Zellwände in Pflanzen^[79] und Bakterien^[80] erklären. Dieser grundlegende Unterschied zu tierischen Zellen lässt wiederum auf einen passiven Aufnahmemechanismus durch die Säugetierzelle schließen (ballistische Diffusion durch die Membran) – allerdings sind hier weitere Studien erforderlich.

Die Poren von Pflanzenzellen haben einen Durchmesser von wenigen Nanometern^[81] und sind deshalb für die meisten

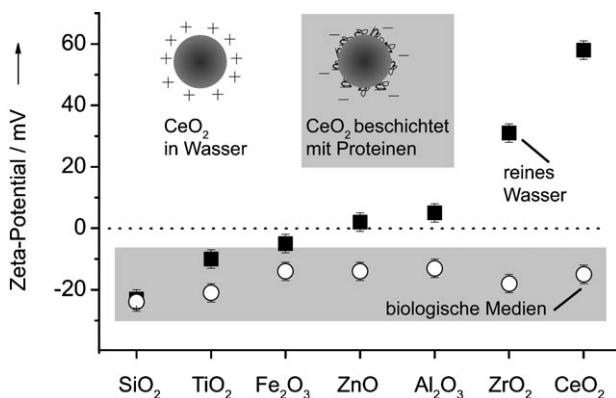


Abbildung 8. Ladungseffekte beeinflussen das Verhalten von Kolloiden und Dispersionen erheblich.^[39] Die meisten technisch bedeutenden Oxid-Nanopartikel zeigen ein hohes Zeta-Potential in reinem Wasser und bilden stabile Dispersionen. Im Kontakt mit biologischen Medien (Zellkulturen, Körperflüssigkeiten) verändert die Adsorption von Proteinen die Ladungsverteilung an der Oberfläche, und die meisten Materialien haben eine ähnlich geringe Kolloidstabilität. Die Bildung einer Protein-Korona beeinflusst die Wechselwirkungen des Organismus mit den Nanopartikeln (z. B. Immunreaktionen).

Nanopartikel undurchlässig.^[82,83] Unlösliche Partikel haben folglich eine geringe Wirkung auf Pflanzen. Lösliche Partikel hingegen, wie ZnO , setzen toxisches Zink in ionischer Form und hohen Konzentrationen frei, was sich in einem gehemmten Wachstum der Pflanze niederschlägt.^[79,84] Die meisten Bakterien weisen ähnlich konstruierte Zellwände auf, mit geringer Permeabilität für Partikel, die größer als einige Nanometer sind.^[85,86] Das Eindringen von Partikeln in solche Zellen wurde als Folge zuvor erlittener Schädigungen der Zellwand diskutiert.^[87]

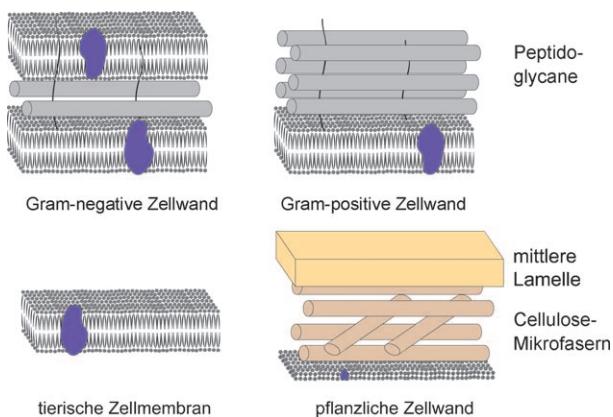


Abbildung 9. Bedingt durch die Konfiguration der Zellwand haben Nanopartikel nur geringe Chancen, durch intakte Zellwände von Bakterien oder Pflanzen zu gelangen. Die tierische Zellwand besteht hingegen nur aus einer Lipid-Doppelschicht und bietet den Partikeln wenig Widerstand. Setzen Partikel toxische Intermediate frei (z. B. reaktive Sauerstoffspezies), so wird die Zellwand geschädigt, verliert ihre Integrität und verursacht den Zelltod.

den pH-Wert des Kompartiments und setzt eine Reihe von Enzymen frei. Entsprechend ihren chemischen Eigenschaften zersetzen sich etliche technisch bedeutende Oxide und Metall-Nanopartikel in verdünnten Säuren. Infolgedessen setzen die Nanopartikel eine beträchtliche Menge oft giftiger Schwermetallionen frei, so beobachtbar im Fall von ZnO , WC_x , Co/WC_x ^[90] und Kupfer.^[91] Der daraus folgende Anstieg des osmotischen Drucks kann die Vesikel aufbrechen (gegenwärtig noch eine Hypothese) und die Ionen ins Zytosol freisetzen. Dort angelangt, rufen besonders Schwermetallionen erheblichen Stress hervor und beeinflussen die Produktion, den Abbau und die Aktivierung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS) innerhalb der Zelle. Dieses Verhalten kann durch Schalen aus Polymeren oder Kieselgel oder durch geeignete Tenside verändert werden.^[40a]

Ein Trojaner-artiger Aufnahmemechanismus ist im Fall der Zink-, Eisen-, Mangan- und Cobaltoxide besonders gut sichtbar.^[88] Abbildung 10 zeigt die relative Konzentration von (toxischen) ROS in menschlichen Lungenfibroblasten nach Exposition mit Cobaltoxid-Nanopartikeln bzw. einer äquiva-

3.1.3. Löslichkeit entscheidet häufig über mittlere Verweilzeiten in Organismen

Neben Agglomeraten und Mobilität gibt es einen weiteren physikochemischen Faktor, der von entscheidendem Einfluss ist, nämlich die Löslichkeit oder Zersetzung eines Materials in typischen biologischen Kompartimenten (Abbildung 2 und 5).^[55, 88] Die meisten Organismen leben zwar in einem annähernd neutralen pH-Bereich, allerdings herrschen in bestimmten intrazellulären Kompartimenten (Vesikel, Phagosome) und spezialisierten Organen (Magen) Bedingungen, die die Zersetzung oder chemische Veränderung einer Substanz besonders fördern können.

Es ist offensichtlich, dass abbaubare Nanopartikel ein komplett anderes Verhalten zeigen als inerte (persistente) Nanopartikel. Lösliche Materialien setzen ihre Bestandteile für gewöhnlich rasch frei und verursachen damit akute Wirkungen, die üblicherweise leicht zu verfolgen sind.^[88, 89] Dagegen verbleiben persistente Materialien über Monate oder gar Jahre im Organismus. Eine genaue Risikoabschätzung ist hier schwierig und eine Einschätzung potentiell gefährlicher Materialien anspruchsvoll. Diese grundlegenden physikalischen Aspekte der Persistenz und Löslichkeit sollen im Folgenden genauer diskutiert werden, mit einem Hauptaugenmerk auf Problemen der Freisetzung persistenter Moleküle in die Biosphäre.

3.2. Lösliche Nanopartikel: Trojaner-artige Toxin-Aufnahme

3.2.1. Säugetierzellen

Abbildung 10 illustriert das Verhalten eines partiell abbaubaren Nanopartikels, wie es von den meisten Übergangsmetalloxiden, Salzen und vielen organischen Nanopartikeln gezeigt wird.^[88] Einmal im Vesikel angelangt, senkt das zelleigene Verdauungssystem (Lysosome und Phagozytose)

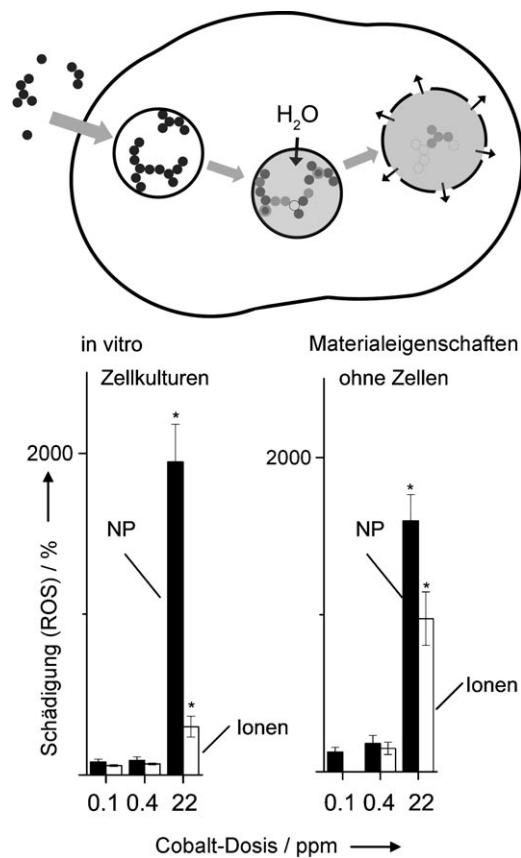


Abbildung 10. Nichtklassische Wechselwirkungen: Trojaner-artige Toxin-Aufnahme. Die Aufnahme eines Schwermetalloxid-Nanopartikels (z. B. Cobaltoxid) erfolgt über Vesikel, in denen der niedrige pH-Wert der Lysosome die Auflösung der Partikel bewirkt. Der stark ansteigende osmotische Druck sorgt für das Eindringen von Wasser, was wiederum ein Anschwellen der Vesikel bis hin zum Platzen bei gleichzeitiger Schwermetallionen-Freisetzung zur Folge haben kann. Dieser nichtklassische Aufnahmemechanismus macht Cobalt-Nanopartikel massebezogen zehnmal giftiger als gelöstes, ionisches Cobalt (rechts).

lenten Dosis an ionischem Cobalt (wässrige Lösung). Während die natürliche Zellmembran einen guten Schutz sowohl gegen den Verlust als auch die Aufnahme von Ionen darstellt (Osmotischer Druck, besonders wichtig für aquatische Mikroorganismen), lässt die Lipidmembran den Eintritt von Partikeln zu. Die Bezeichnung dieses Mechanismus als Trojaner-artig ist naheliegend, da die Toxine die evolutionär entstandene Diffusionsbarriere umgehen, indem sie, in kleine Partikel verpackt, in die Zelle eindringen. Bei den Molekülen kann es einen solchen Mechanismus nicht geben, weil er eine direkte Folge des Partikelcharakters ist.

3.2.2. Vollständige Organismen

Der Trojaner-artige Aufnahme- und Auflösungsmechanismus^[88] bestimmt das Verhalten vieler technisch bedeutsamer Nanopartikel in biologischen Systemen wie Fadenwürmern,^[92] Mikroalgen,^[93] Zebrafischen^[94,95] und Ratten,^[96] und kann so giftige Komponenten in Zellen einschleusen.^[97,98] Darüber hinaus zeigt der Mechanismus auch Möglichkeiten auf, wie Verbindungen aktiv in Zellen oder gar Organismen transportiert werden können, etwa durch den von Soppimath et al.^[99] vorgeschlagenen, säuregesteuerten Freisetzungsmechanismus. Therapieorientierte Ansätze dieser Art werden wir in Abschnitt 4.1 erneut ansprechen. Bei ganzen Organismen wurden ähnliche partikelbasierte Aufnahmewege^[69] erfolgreich angewendet, um neuartige Medikamente (z.B. Proteine) in den Menschen zu transportieren^[100] und dabei eine orale Verabreichung zu ermöglichen.^[101,102]

3.3. Chemisch aktive Nanopartikel in Zellen

Eine der vielversprechendsten Eigenschaften von Nanopartikeln ist ihre hohe chemische Aktivität, besonders im Bereich der Katalyse (z.B. Gold-Nanopartikel).^[31] Was passiert mit dieser chemischen Aktivität in einem lebenden Organismus? Abbildung 11 gibt einen Überblick über das Geschehen, wenn Nanopartikel in eine Zelle eindringen und mit den Zellbestandteilen wechselwirken. Der wichtigste katalytische Mechanismus betrifft die Freisetzung von ROS.^[10-12,103] Hierbei unterstützen die Partikel die Reduktion von Sauerstoffmolekülen (Aktivierung zu ROS gemäß: $O_2 + e^- \rightarrow O_2^-$), die dann mit den Bestandteilen der Zelle reagieren. Dieser Mechanismus läuft bereits quantitativ ab, wenn reduzierte Eisenoxid- oder selbst Eisenspezies in eine Zelle oder in die Nähe eines (Mikro-)Organismus gelangen.^[95,104-108] Im Fall von katalytischen Nanopartikeln werden oxidierte Bereiche (z.B. Fe^{3+} in Kieselgel oder redoxaktive Oxide der seltenen Erden^[109]) in das Zytosol eingebettet, wo Reduktionsmittel (z.B. NADH) allgegenwärtig sind und die aktive Form der Schwermetalle durch Reduktion regenerieren können ($Fe^{3+} + e^- \rightarrow Fe^{2+}$).^[103]

Es ist offensichtlich, dass eine breite Vielfalt an komplexen katalytischen Zyklen denkbar ist, die zu nichtklassischen Aufnahmemechanismen von Toxinen führen. Jia et al. berichteten erst kürzlich über die goldkatalysierte Bildung von NO in Blutplasma.^[110] Da das katalytisch aktive Partikel

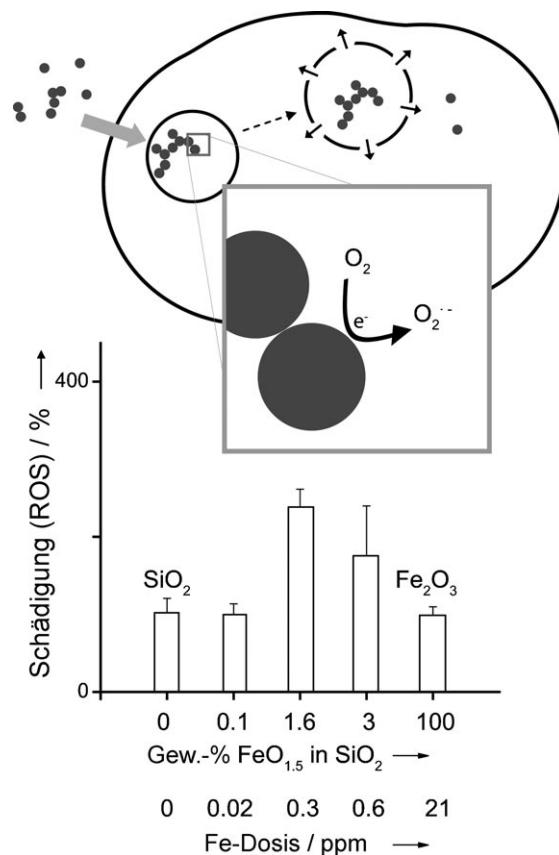


Abbildung 11. Nichtklassische Wechselwirkungen von Nanopartikeln: Heterogene Katalyse in lebenden Zellen.^[103] Wenn Nanopartikel eines geeigneten Materials in Zellen eingebettet werden, können sie mit den Reaktionen innerhalb des Zytosols interferieren. Beispielsweise liefert die Aktivierung von Sauerstoff durch den Transfer einzelner Elektronen extrem schädliche Radikale, die die Wände der Vesikel beschädigen können und deren reaktive Fracht in das Cytosol freisetzen (links). Unten: Beweis des Mechanismus. Wenn Eisen als Salz oder reines Oxid eingesetzt wird, hält sich der oxidative Stress in Grenzen. Eine viel kleinere Dosis in Form von Eisen-dotiertem Kieselgel (ein heterogener Katalysator für Oxidationen) ruft hohen oxidativen Stress hervor und demonstriert damit nichtklassisches Toxin-Verhalten mit offensichtlich inversem Dosis-Wirkungs-Verhältnis.

durch den Prozess nicht abgebaut wird, hängt die Expositionswirkung nicht direkt von der eingesetzten Menge ab, und selbst kleine Mengen dieser hochaktiven und gleichzeitig persistenten (nicht bio-abbaubaren) Partikel können chronische Wirkungen hervorrufen oder aber therapeutisch wirksam sein (siehe Abschnitt 4). Bekannt ist z.B., dass Algen, Daphniden^[111] und Forellen durch (photoaktives) Titandioxid geschädigt werden.^[112] Auch in diesem Fall ist die Toxizität mit der nichtklassischen Aktivität dieser Substanz verknüpft. Neben solchen negativen Wirkungen haben Chen et al. und Karakoti et al. auch über die positive Wirkung von Ceroxid-Nanopartikeln berichtet, die in Netzhautgewebe oxidativen Stress katalytisch verringern.^[113,114] Im Unterschied dazu haben die meisten Moleküle eine masse- bzw. dosisabhängige Wirkung in Organismen und weisen selten katalytische Langzeiteffekte auf.

3.4. Löslichkeit bestimmt langfristige Umweltrisiken

Ähnlich wie bei den obigen mechanistischen Aussagen zu Nanopartikeln in lebenden Zellen, können auch Moleküle in persistent und abbaubar klassifiziert werden.^[88,115,229] Die Verteilung hängt ganz offensichtlich von der Mobilität ab. Hier bieten die bereits diskutierten Konzepte zu Kolloidstabilitäten und Agglomerationskinetiken eine Basis für detaillierte Untersuchungen. Van Hoecke et al. bemerkten den einschneidenden Effekt der Aggregation von Cerioxid-Nanopartikeln auf aquatische Organismen,^[116] während Wiench et al. über Agglomerate von Titandioxid-Nanopartikeln (einem unlöslichen Material) berichteten, die sie Daphnia-Arten aussetzten.^[117] Ein Vergleich mit ZnO-Nanopartikeln (teilweise löslich) innerhalb derselben Studie führte zu dem Schluss, dass deren Toxizität hauptsächlich durch gelöste Zinkionen hervorgerufen wird.^[117] Dies zeigt, wie sehr einfache physikochemische Konzepte aus dem Bereich einzelner Zellen (*in vitro*) zumindest als Leitprinzip^[88] für den Entwurf ökotoxikologischer Studien dienen können.

Löslichkeits- und Zersetzungstudien von Chemikalien wurden für einzelne Kompartimente von Ökosystemen entwickelt. Diese Tests müssen nun an die oben diskutierten physikalischen Aspekte angepasst werden, bevor sie auf Langzeitstudien spezifischer Nanomaterialien angewendet werden können. Dazu bedarf es in der Tat einiger Eile, da erste Studien erhebliche Mengen an Titandioxid in urbanen Abwassern nachgewiesen haben,^[118,119] und die unzureichende Absonderung von Cerioxid-Nanopartikeln bei der biologischen Abwasserklärung im Modell nachgewiesen wurde.^[120] Die Modellstudie wurde jüngst auch auf Titandioxid erweitert.^[121] Solche vorläufigen Studien verlangen nach weiteren, detaillierten mechanistischen Untersuchungen über die Wechselwirkung von Nanopartikeln mit der Umwelt.

4. Anwendungen

Es gibt zahlreiche Anwendungen von Nanopartikeln in biologischen Systemen, und etliche Übersichtsartikel liefern einen sehr guten Einstieg in spezielle Bereiche.^[40,122–129,161]

4.1. Adsorption von Molekülen an Nanopartikeln

4.1.1. Transport von Medikamenten und Viren, Transfektion

Die Mobilität von Nanopartikeln wurde in zahlreichen Anwendungen zum Transport von Frachtsubstanzen wie etwa Medikamenten genutzt.^[129] Als Transportsysteme kommen Biopolymere (z. B. Polymilchsäure),^[129–132] Dendrimere,^[133] poröse Partikel,^[134,135] Nanogele^[136] oder sogar Metalle^[137,138] für die Translokation hochwirksamer Medikamente^[139] mit ansonsten begrenzter Bioverfügbarkeit^[140–142] zum Einsatz. Mehrere Arbeitsgruppen^[129a,b,143,144] haben über den partikelgestützten Transport von Arzneimitteln berichtet und ausgearbeitet, wie die Eigenschaft von Säugetierzellen, kleine Partikel einzulagern, therapeutisch genutzt werden kann. Neuere Konzepte untersuchen als alternativen Transportmechanismus die Fähigkeit von Nanopartikeln, Medikamente

durch die Mukosa zu transferieren.^[145] Die aktuellsten Ansätze gehen über die passive Beförderung hinaus, d. h. die Fracht wird aktiv transportiert^[146,147] und auf einen äußeren Reiz hin freigesetzt.^[148–153]

Die Adsorption von Makromolekülen an Nanopartikeln^[154] kann auch für den Transport von Genen oder zur viralen Transfektion genutzt werden, wie mit Calciumphosphat (CaP) und kationischen Carriern für Nukleinsäuren gezeigt wurde^[155,156] (Abbildung 12; siehe auch den Übersichtsartikel Lit. [157]). Sowohl die Adsorption wie auch die sich anschließende Aufnahme des Makromoleküls hängen von der Größe und Ladung der Partikel ab.^[158] Der Ablauf besteht üblicherweise aus zwei Schritten: A) Adsorption der Nukleinsäure oder des Virus am Nanotransporter (CaP oder Biopolymer). B) Exposition des Kolloids in der Zellkultur. Abbildung 12 verdeutlicht die beschleunigte Transfektion in Zelllinien anhand der codierenden Gensequenz des grün fluoreszierenden Proteins GFP im Vergleich zu herkömmlichen Methoden. Der Einsatz von sich schnell auflösenden Partikeln als Transporter gestattet es, Fracht binnen Minuten freizusetzen.^[159] Diese Art der Anwendung macht sich direkt eine inhärente Eigenschaft von Nanopartikeln zunutze (Aufnahme und Adsorption von Fracht) und liefert ein weiteres Beispiel für nanospezifische Anwendungen, die mit einzelnen Molekülen nur schwer realisierbar sind.

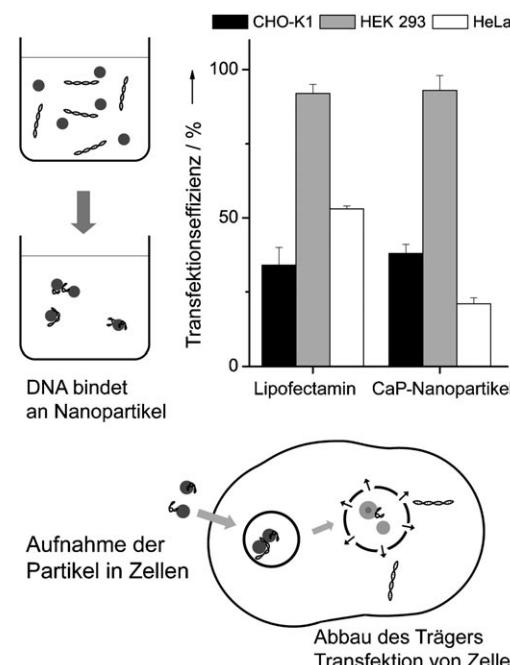


Abbildung 12. Makromoleküle adsorbieren an Nanopartikeln und können so in Zellen transportiert werden. Dieser Effekt kann zur Transfektion genutzt werden, bei der ein Gen in Zellen eingeschleust wird um das Expressionsprofil zu verändern (z. B. zur biotechnischen Herstellung von Proteinen). Calciumphosphat wirkt dabei ebenso effizient wie kationische Polymere (rechts).^[159]

4.1.2. Entfernung von Viren aus Wasser

In einer Erweiterung des Adsorptionsansatzes können reaktive Nanopartikel verwendet werden, um Viren aus Trink- oder Abwasser zu entfernen (Abbildung 13).^[159] Die

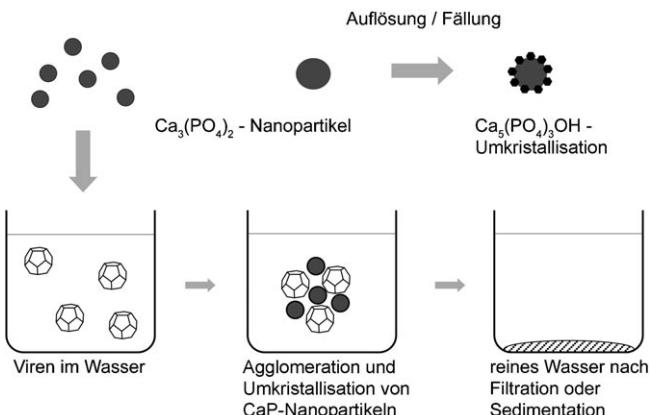
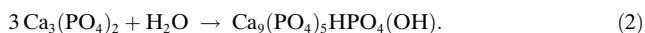


Abbildung 13. Die Entfernung von Viren aus Trink- oder Abwässern. Die Fähigkeit reaktiver Nanopartikel zur Adsorption oder irreversiblen Bindung von Viren ermöglicht die Aufreinigung von kontaminiertem Wasser binnen Minuten. Die reaktiven $\text{Ca}_3(\text{PO}_4)_2$ -Nanopartikel gehen im Zuge der Virusadsorption eine Umkristallisation ein und binden die Viren als einfach abzutrennendes Präzipitat (rechts).

Affinität großer Biomoleküle (z. B. Viren), sich an der reaktiven Oberfläche von CaP abzulagern, reicht offensichtlich aus, um die Zahl der Viren in aufgereinigtem Wasser unter die Nachweisgrenze zu senken.^[159] Wenn wie hier ein ungiftiges, aber zugleich doch hochreaktives System eingesetzt wird, ist das derart gereinigte Wasser direkt verwendbar, während die inaktivierten Viren im anorganischen Präzipitat zu Boden sinken. In diesem Fall sind amorphe, glasartige Calciumphosphat-Nanopartikel^[160] vorteilhaft, da sie mineralisieren, wenn sie in ausreichender Konzentration eingesetzt werden. Das reaktive System kann als einfache Hydratisierung beschrieben werden und liefert calciumarmes Hydroxyapatit:



Die Umkristallisation und Hydratisierung der Partikel verändert die Zusammensetzung des Materials, ohne dass es zu einem Massentransfer kommt. Thermodynamisch betrachtet ist die erste Phase Träger der Energie, die in der Umkristallisation freigesetzt wird. Moleküle verhalten sich ähnlich, beispielsweise bei der Hydrolyse einer Esterbindung.

4.1.3. Bildgebung

Medizinische Anwendungen haben stark von der Entwicklung biokonjugierter Nanokristalle profitiert (Abbildung 14).^[123, 161] Sogenannte Quantenpunkte dienen heute als Werkzeug für bildgebende Verfahren und Markierungen in der Molekularbiologie oder sogar der klinischen Medizin.^[162, 163] Freeman et al. haben erst kürzlich über die Bildgebung des Transports intrazellulärer Metaboliten berichtet,

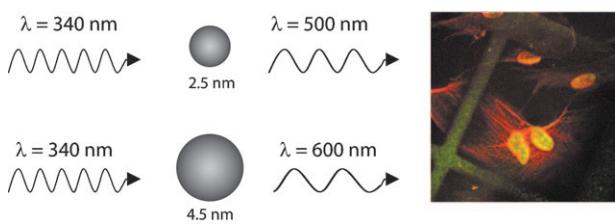


Abbildung 14. Kombination aus optischen Eigenschaften und molekularer Mobilität. Anders als organische Farbstoffe sind Halbleiter-Quantenpunkte photostabil. Sie assistieren als Biokonjugate bei bildgebenden Verfahren zur Visualisierung von Prozessen in lebenden Zellen und haben geholfen, die Empfindlichkeit zahlreicher Tests in Forschung und Klinik zu verbessern. Hier wurde eine typische Eigenschaft eines Feststoffs (Fluoreszenz; Quantum-Confinement) mobil (Größe) und selektiv (Biokonjugation) gemacht. Wiedergabe nach Lit [162b].

was eine neue Qualität solcher hierarchischer Studien^[164] und des sogenannten Targeting ermöglicht.^[165] Diese Anwendungen demonstrieren abermals die Vorteile der Kombination aus Moleküleigenschaften (Beweglichkeit, chemische Selektivität) und Festkörpereigenschaften (Photonenwandlung, großenabhängige Fluoreszenzspektren). Magnetische Nanopartikel für die Kernspintomographie^[166] erhöhen den Bildkontrast^[167] und ermöglichen eine selektive Bildgebung der Zellen oder des Gewebes.^[163] Auch hier basiert ein entsprechendes Design^[168] auf Molekül- (selektive Bindung,^[169] Mobilität) und Festkörpereigenschaften (Superparamagnetismus). Dasselbe Zusammenspiel dieser Eigenschaften wird in der Hyperthermie genutzt, wo elektromagnetische Felder selektiv nur das Gewebe aufheizen, in dem sich magnetische Nanopartikel befinden.^[170] Oberflächenverstärkte Raman-Streuung (SERS) beruht als extrem empfindliches Analyseverfahren auf einem ähnlichen (klassischen) Grenzflächen-Effekt der Festkörperphysik.^[171] Wenn SERS als Bildgebungsmethode in der Biologie genutzt wird, benötigt der Transporter oder Effektor (Metallpartikel) erneut Mobilität (die Moleküleigenschaft), um eine bestimmte Struktur zu finden und abzubilden (z. B. ein Actinfilament in einer Zelle).

Langfristig gesehen müssen biologisch nützliche Nanopartikel stabil und zuverlässig sein,^[172] was entweder durch die Adsorption von widerstandsfähigen Tensiden^[173] oder durch kovalente C-C-Bindungen in Kohlenstoffkäfigen erreicht werden kann.^[174]

4.2. Makroskopische Anwendungen reaktiver Nanopartikel

Die hohe Reaktivität nanopartikulärer Calcium-Biomaterialien hat einen Zugang zu faszinierenden Anwendungen, insbesondere in der Zahn- und Knochenrekonstruktion geöffnet.^[175, 176] Die in Gleichung (2) dargestellte Reaktion ist die Grundlage für die Bildung eines selbstbindenden und injizierbaren Knochenzements^[177] oder kann in Verbindung mit einem Polymer^[178] zur Anbindung von bioaktiven Komponenten an existierendes Gewebe genutzt werden (Abbildung 15).^[179] Am Beispiel von Bioglas, dem wohl bekanntesten Biomaterial neben Calciumphosphat, konnten die Vorteile kleinerer Partikel bereits demonstriert werden. Das

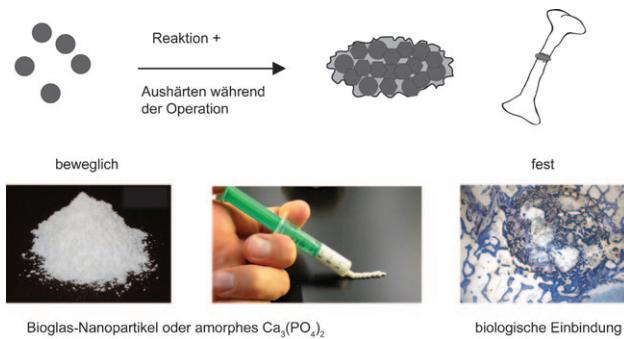


Abbildung 15. Die Reaktivität von Nanopartikeln ermöglicht einen kontrollierten Übergang von mobil zu immobil. Amorphes Calciumphosphat kann in einen Zahnpasta-ähnlichen, injizierbaren Knochenzement überführt werden und härtet binnen Minuten im lebenden Organismus aus. Mögliche Applikationen zur Verbesserung der Knochenheilung oder bei Osteoporose befinden sich im vorklinischen Stadium.

komplexe Glas (Na_2O , SiO_2 , CaO , P_2O_5 , optional F , Mg) wird klassischerweise im Schmelzfluss gefertigt und besteht aus μm -großen Granulaten mit begrenzter Reaktivität.^[180] Im Nanomaßstab gefertigt,^[88] zeigt das Glas hohe antimikrobielle Aktivität,^[177] was es für Behandlungen in Zahnwurzelkanälen interessant macht, indem Härtet und Desinfektionsmittel in einem einzigen Material kombiniert werden.^[177] Vergleicht man die Eigenschaften von Nanoglas mit denen seiner ionischen Bestandteile, so sind starke Unterschiede der physikalisch-chemischen Charakteristika zu erkennen. Tatsächlich gibt es einen rein chemisch betrachtet schwer zu beschreibenden Unterschied zwischen Fensterglas, Nanoglas und einer Lösung von Na^+ und $\text{H}_x\text{SiO}_{4^{(4-x)}}^-$ -Ionen.

Eisen-Nanopartikel finden seit kurzem Interesse für die Entfernung von Halogenverunreinigungen aus Böden und Gewässern. In früheren Studien zur Mobilität von Eisenpartikeln in Böden^[40, 41, 181] wurde gezeigt, dass ansonsten unreaktive Chlorkohlenwasserstoffe im Boden oder Grundwasser ohne energieintensives Pumpen oder entsprechende Erdbewegungen entfernt werden können. Das Problem besteht jedoch darin, dass das Reduktionsmittel durch den Boden befördert werden muss. Hier ermöglichen Nanopartikel den Transfer von Reduktionswirkung in ein anderes Medium. Das zweifelsohne häufigste Verfahren auf diesem Gebiet ist der Einsatz von Anatas-Nanopartikeln als Photokatalysator zur Oxidation von organischen Verbindungen in Wasser.^[182, 183]

4.3. Funktionelle Nanomagnete

4.3.1. Stabile Nanomagnete

Da Nanopartikel auf einzigartige Weise die Eigenschaften von Molekülen (Mobilität) und Feststoffen (z.B. das Verhalten gegenüber elektromagnetischen Feldern) in sich vereinen können, haben auch magnetische Nanopartikel ein enormes Interesse auf sich gezogen,^[172, 184, 185] insbesondere für den gerichteten Transport von Arzneistoffen (magnetische Akkumulation von beladenen Partikeln in einem bestimmten Gewebe oder Magnetophorese für die beschleunigte Aufnahme in Zellen),^[186] die Sortierung und Manipulation von

Zellen,^[187] Hyperthermie (induktives Heizen von Partikeln innerhalb eines Krebsgeschwürs zur lokalen Abtötung von Zellen)^[188] und Diagnostik (Abtrennen eines Biomarkers aus einer komplexen Mischung).

Für eine Übersicht über die Synthese und Anwendungen magnetischer Nanopartikel bis zum Jahr 2007 verweisen wir auf eine Arbeit von Lu et al.^[172] Der ideale magnetische Transporter muss ein hohes magnetisches Moment (besser Metalle als die schwächeren Oxide), Biokompatibilität, chemische Stabilität und verlässliche Anbindung von (überwiegend teuren) selektiven Funktionalitäten (z.B. Antikörpern) gewährleisten.^[189] Aktuelle Entwicklungen im Bereich der Kohlenstoff-Metall-Nanopartikel schlagen eine Brücke von stabilen magnetischen Metall-Nanopartikeln (als direkte Folge der bahnbrechenden Arbeiten mit Eisenoxiden) zu komplexen medizinischen Anwendungen.^[168, 172, 190–193] Abbildung 16 gibt einen Überblick über einige Anwendungen, die

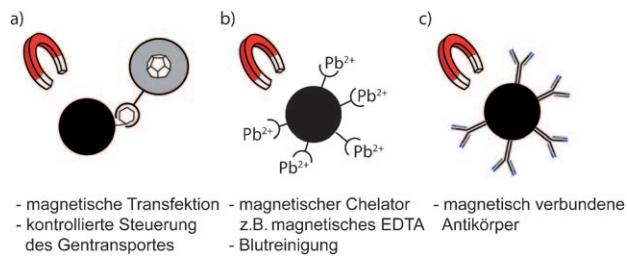


Abbildung 16. Kombination aus magnetischer Anziehung und molekularer Mobilität. Nanomagnete bieten ein Werkzeug für den gezielten Transport von Arzneistoffen und Genen, und sie ermöglichen die gezielte Entfernung von Schadstoffen aus Organismen (In-vivo-Extraktion). Magnetisch gebundene Antikörper sind ein Schlüsselreagens in den meisten Diagnoseprotokollen.

durch funktionalisierte Metall-Nanopartikel ermöglicht wurden.^[172, 194] Die Verfügbarkeit stabiler Nanopartikel schafft die Voraussetzung für neue Anwendungen. Zum Beispiel wurden magnetische Chelatbildner (magnetisches EDTA (Ethylendiamintetraacetat), ein Komplexbildner für Schwermetalle) für die Entfernung von giftigen Schwermetallen aus Wasser oder direkt aus dem Blutstrom vorgeschlagen.^[195] Da Stabilität lange Lebensdauer und geringen Materialschwund gewährleistet, können empfindliche Anwendungen (Blutwäsche) und lange Verweildauern im Körper in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.3.2). Die Möglichkeit der kovalenten Strukturierung von Partikeloberflächen bietet Zugang zu chemisch-funktionellen Nanomagneten.^[174, 196] Aus anderer Perspektive gesehen, kann eine solche Struktur auch als magnetisches Molekül betrachtet werden. Eine kovalente Oberflächenmodifikation verbindet die Disziplinen Festkörperphysik (Partikelkern) und Chemie (die Fähigkeit, Strukturen Atom für Atom zu definieren).

4.3.2. In-vivo-Extraktion von Schadstoffen

Die Verwendung von starken und stabilen Nanomagneten ist von besonderem Interesse, wenn kleine Konzentrationen

von wertvollen (oder giftigen) Substanzen verlässlich aus einer Flüssigkeit oder lebenden Organismen entfernt werden sollen. Die physikalischen Aspekte der sogenannten magnetischen Filtration sind nicht neu und lassen sich bis in die Mitte des vergangenen Jahrhunderts zurückverfolgen.^[197] Die anhaltende Fortentwicklung der Reagentien ermöglicht nun aber auch die magnetische Filtration auf dem Gebiet der Medizin.^[194] Die In-vivo-Extraktion von Toxinen oder Metaboliten stellt ein neues Behandlungskonzept dar: Während der traditionelle chemische Ansatz der Heilung einer Krankheit (niedermolekulare Medikamente) ein „Medikament rein – Krankheit raus“-Ansatz ist, ermöglicht die In-vivo-Extraktion letztendlich die selektive Entfernung von Schadstoffen oder Krankheitserregern aus dem Gewebe. Nachdem wir bereits gesehen haben, dass Viren leicht und zuverlässig an Nanomagneten befestigt werden können,^[198] wird die direkte Extraktion und Abtrennung von infektiösen Erregern letztendlich eine Alternative zur chemischen Behandlung werden. In einem ersten Schritt ist dieses Konzept insbesondere für Erkrankungen interessant, die ihre Ursache im Blut haben (Sepsis, viele virale Infektionen, chronische Entzündungen usw.).^[199] Aus Sicht eines Ingenieurs bestechen Nanomagnete vor allem dadurch, dass sie nur die interessierenden Verbindungen bewegen und nicht das gesamte Flüssigkeitsvolumen.^[200]

4.4. Wechselwirkungen mit Mikroorganismen

Der Gebrauch von nanopartikulären antimikrobiellen Mitteln hat sich innerhalb des letzten Jahrzehnts deutlich eingebürgert,^[201] und zahlreiche Produkte^[119] enthalten heute Silber-Nanopartikel als Ersatz für klassische Substanzen.^[202–204] Dies demonstriert, wie ein an sich gewöhnliches chemisches Element (Ag) auf vielfältige Weise in Produkten verwendet werden kann, wenn es erst einmal in eine andere Form gebracht wurde. Der Fokus liegt dabei nicht mehr auf einem Design, das sich ausschließlich an Substanzen oder Strukturen orientiert (z.B. einem neuen, komplexen Molekül), sondern darauf, den Wirkmechanismus zu verändern (Transport in den Organismus, Wirkung, Abbau).^[178,205] Solche nicht-klassischen Verbesserungen klassischer Antibiotika (Ag wird seit Jahrzehnten verwendet) fanden erst vor kurzem Anwendung bei der Kopplung von Silber-Nanopartikeln an Nahrungsmittel. Das Prinzip besteht darin, dass wachsende Mikroorganismen Nährstoffe (Köder) auflösen und auf diese Weise 1–5 nm große Silber-Nanopartikel freisetzen, die dann die Bakterien töten.^[178] Silber ist chemisch gesehen höchst primitiv – und man bedenke die Möglichkeiten, die sich aus der Modifizierung komplexerer Antibiotika oder ihrer Bindung an fortgeschrittene Transportsysteme ergeben. Choi und Hu verglichen Silberpartikel unterschiedlicher Größe und fanden ausgeprägte chemische Aktivitäten für Partikelgrößen unter 5 nm,^[206] wie es ähnlich bei Gold-Nanopartikeln beobachtet wurde.^[31]

Die beschriebenen Beispiele von Nano-Bioglas mit antimikrobiellen Eigenschaften,^[177] Magnesiumoxiden,^[207] Cer-oxid,^[208] Eisen-Nanopartikeln unter Luftabschluss^[104] und photoaktiven Partikeln^[209,210] machen deutlich, wie klassische

Materialien mit geringer Reaktivität neue Funktionen erwerben, wenn sie entsprechende Größe haben. Gunawan et al. kombinierten die antimikrobielle Wirkung von Silber mit einer photochemischen Aktivierung, womit sie ein ein- und ausschaltbares antimikrobielles Material erhielten.^[211]

Für die Chemie heißt das, dass umfassendes Design jenseits von elementaren Eigenschaften nötig sein wird, um neue, kreative Ansätze möglich zu machen.

4.5. Langzeitperspektiven: katalytische Aktivierung von Arzneimittelvorstufen

Die Behandlung chronischer Krankheiten erfordert meist medikamentöse Behandlung über einen längeren Zeitraum (Monate bis Jahre). In Ermangelung einer Feinstruktur spezifität wird das klassische Medikament meist im ganzen Körper verteilt, wo alle dafür empfänglichen Gewebe angesprochen werden und einige von ihnen typischerweise auch für Nebenwirkungen verantwortlich sind. Das ist besonders fatal, wenn hochwirksame Medikamente zur Chemotherapie eingesetzt werden. Eine Alternative zur gegenwärtig diskutierten Strategie des zielgerichteten Arzneistofftransports könnte auf der chemischen Aktivität von (mehr oder weniger) persistenten Nanopartikeln in Zielgeweben beruhen. Das Vorgehen wäre so, dass eine Arzneimittelvorstufe (Prodrug) mit idealerweise geringer bis gar keiner biologischen Aktivität dem Patienten wiederholt verabreicht wird (Abbildung 17). Das Zielgewebe wurde zuvor mit katalytisch aktiven Nanopartikeln beladen, deren Aktivität die inaktive Vorstufe in den aktiven Arzneistoff umwandelt, der diffundieren und lokal wirksam werden kann. Wenn der Arzneistoff dazu noch begrenzte Stabilität aufweist, beschränkt die langsame Diffusion seine Verteilung auf einen kleinen Bereich des Körpers. Nebenwirkungen können so vermindert werden.

Während die gegenwärtige Pharmaforschung vornehmlich auf stabile Verbindungen fokussiert ist (Lagerung, Transport, begrenzte Zahl an Applikationen pro Patient und Tag), sind bei der beschriebenen Strategie der lokal aktivierte Arzneimittel gerade die instabilen, aber hochwirksamen Komponenten interessant. Die Diffusion um ein definiertes Zentrum (den immobilisierten Cluster von aktiven Nanopartikeln im Zielgewebe) legt die Verweilzeit fest, sodass ein latent instabiles, aktives Arzneimittel eine konzentrierte Wirkung im Zielgewebe entfalten kann. Diese zweistufige Behandlung könnte eine Vielzahl „alter“ Leitstrukturen, die entweder zu instabil sind oder unverhältnismäßige Zytotoxizität aufweisen, für den kombinierten Einsatz mit katalytischen Nanopartikeln interessant werden lassen. Zweifelsohne wird die Forschung zur gewebespezifischen katalytischen Aktivierung von Arzneimittelvorstufen von einem vertieften Verständnis langlebiger Nanopartikel profitieren.^[212]

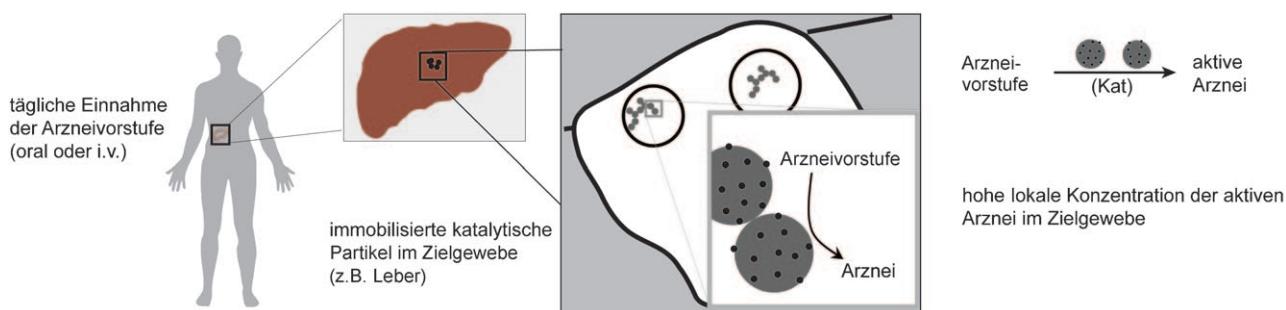


Abbildung 17. Konzept einer zukünftigen pharmazeutischen Strategie, die auf der katalytischen, lokalen Aktivierung einer Arzneimitteldorfstufe im Zielgewebe beruht. Zunächst werden katalytisch aktive Nanopartikel verabreicht, die sich im gewünschten Gewebe oder Organ einlagern. Die Vorstufe des aktiven Arzneimittels (Prodrug) wird auf normalem Wege appliziert (oral, Injektion) und erst im Zielbereich in eine aktive Form umgewandelt. Anders als bei klassischen Medikamenten, denen Stabilität abverlangt wird, um die Zeit zwischen zwei Applikationen zu überbrücken, ist das optimale Pharmazeutikum hier von begrenzter Stabilität. Die Strategie ermöglicht eine lokale Begrenzung der Wirkung (in der Umgebung der immobilisierten Nanopartikel) und verspricht deutlich geringere Nebenwirkungen.

4.6. Langzeitperspektive: sichere Nanopartikel

Dank ihrer unbestreitbaren Vorteile ziehen Nanopartikel immer mehr in Alltagsprodukte ein.^[119] Eine naheliegende Frage – vor allem auch mit Blick auf allfällige Probleme „klassischer“ Industriechemikalien – betrifft die Langzeitsicherheit und Nachhaltigkeit dieser Materialien.^[213] In Tabelle 1 sind einige wichtige Verbindungsklassen ohne akute Toxizität aufgeführt, die dennoch erheblichen Schaden für Umwelt und Gesundheit hervorgerufen haben – und zwar gerade weil sie inert sind. Dies lehrt uns, dass jedes persistente Material potentiell dazu geeignet ist, permanenten Schaden in der Umwelt oder einem spezifischen Organismus hervorzurufen.

Folgt man dieser Argumentation und bedenkt vor allem auch die oben diskutierte kompartimentspezifische Aggregation und begrenzte Ausscheidung vieler Nanopartikeltypen,^[228] so ergeben sich daraus starke Vorbehalte gegen den Einsatz persistenter Materialien.^[229] Dies wirft umgekehrt auch die Frage auf, ob es inhärent sichere Nanopartikel überhaupt geben kann. Hierfür am ehesten in Frage kommen biologisch abbaubare Partikel aus ungiftigen Elementen. Das bekannteste Beispiel ist Nano-Calciumphosphat,^[160] das ge-

genwärtig für einen Einsatz als injizierbarer Knochenzement oder als Verbundmaterial getestet wird (makroskopische Anwendung, mehrere Gramm pro Person).^[230]

Eine zweite Beobachtung bezieht sich auf das lipophile Verhalten der meisten ökotoxikologisch problematischen Chemikalien.^[215, 216, 219] Auch lipophile Nanopartikel scheinen von Modellorganismen besser aufgenommen zu werden als hydrophile,^[70] und Rosenkranz et al. beschrieben sogar die schnelle Aufnahme lipphiler Polystyrolpartikel durch den Darm in *Daphnia magna*, einem Modellorganismus für ökotoxikologische Studien.^[231]

Auf lange Sicht erfordert ein integrativer und verantwortungsbewusster Einsatz von Nanopartikeln eine Verlagerung hin zu nicht-persistenten Materialien, und das schon während der frühen Phasen der Entwicklung (also auch in der Forschung). Die offensichtlichste Herausforderung liegt in dem Spannungsfeld zwischen gewünschten Produkteigenschaften und einer begrenzten Bandbreite an verfügbaren Designelementen.

5. Zusammenfassung

Die Kombination von Festkörpereigenschaften und einer molekülartigen Mobilität, wie sie in Nanopartikeln verwirklicht ist, führt zu faszinierenden Wechselwirkungen mit Organismen und eröffnet zahlreiche Forschungsrichtungen, etwa in der Medizin und der industriellen Synthese. Funktionell betrachtet, erweitern chemisch definierte Nanopartikel den klassischen Molekülbegriff. Während die gegenwärtig untersuchten Formen meist symmetrisch sind, gehört die Zukunft den anisotropen funktionellen Einheiten – und auch dies ist in Analogie zur Molekülchemie. Vorerst müssen wir jedoch bescheiden bleiben, denn die derzeitigen Nanopartikel sind nur von begrenzter Komplexität, mit ein oder zwei Arten von funktionellen Gruppen oder Koordinationsphären. Aber schon auf diesem frühen Entwicklungsstand sind wichtige Beiträge in Gebieten wie der Diagnostik, der Molekularbiologie oder der klinischen Medizin erbracht worden.

Das Konzept sicherer Nanopartikel ist das Resultat eines verfeinerten Verständnisses der biologischen Wechselwir-

Tabelle 1: Problematische Industriechemikalien mit ihren Auswirkungen auf die Umwelt.

	Lebensdauer in Jahren	Wirkung ^[a]
Fluorchlorkohlenwasserstoffe (Freone)	> 50	Zerstörung der Ozonschicht ^[214]
Polychlorierte Biphenyle ^[215, 216]	> 20	Anreicherung in der Nahrungskette ^[217, 218]
DDT ^[b]	> 20	Anreicherung in der Nahrungskette, ^[217, 219] verminderte Fruchtbarkeit bei Vögeln ^[220]
Plastik (PE, PP) ^[c]	> 10	Anreicherung in den Weltmeeren ^[221–224]
Radioaktivität	bis 10^9	Unspezifische Schäden ^[225]
Asbest	> 50	Mesotheliomkrebs ^[226, 227]

[a] Wirkung auf biologische Systeme. [b] 2,2-Dichlordiphenyltrichlorethan. [c] Polyolefine, Polyethylen und Polypropylen.

kungen von Nanopartikeln. Ein integratives Produktdesign nutzt biologisch abbaubare Materialien, die mit einem Minimum an toxischen Elementen auskommen. Diese Herausforderungen gehen nun bereits auf diesem niedrigen Entwicklungsstand an die Forscher und Ingenieure, um sicherzustellen, dass großtechnische Anwendungen einer nachhaltigen Zukunft entgegensehen.

Ich danke der ETH Zürich, dem Schweizer Bundesamt für Gesundheit (BAG), dem Schweizerischen Nationalfonds für Wissenschaft, der Gebert-Rüf-Stiftung, der ResOrtho-Stiftung und der Schweizer Kommission für Technologie und Innovation für finanzielle Unterstützung. L. K. Limbach danke ich für seine Hilfe bei der Erstellung der Abbildungen.

Eingegangen am 26. November 2009,
veränderte Fassung am 23. Februar 2010
Online veröffentlicht am 10. Januar 2011

- [1] G. M. Cragg, D. J. Newman, K. M. Snader, *J. Nat. Prod.* **1997**, *60*, 52.
- [2] J. Drews, *Science* **2000**, *287*, 1960.
- [3] R. Hirschmann, *Angew. Chem.* **1991**, *103*, 1305; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.* **1991**, *30*, 1278.
- [4] F. E. Koehn, G. T. Carter, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2005**, *4*, 206.
- [5] D. J. Newman, G. M. Cragg, *J. Nat. Prod.* **2007**, *70*, 461.
- [6] D. J. Newman, G. M. Cragg, K. M. Snader, *Nat. Prod. Rep.* **2000**, *17*, 215.
- [7] K. C. Nicolaou, J. A. Pfefferkorn, A. J. Roecker, G. Q. Cao, S. Barluenga, H. J. Mitchell, *J. Am. Chem. Soc.* **2000**, *122*, 9939.
- [8] K. H. Bleicher, H. J. Böhm, K. Müller, A. I. Alanine, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2003**, *2*, 369.
- [9] M. R. Wiesner, G. V. Lowry, P. Alvarez, D. Dionysiou, P. Biswas, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 4336.
- [10] a) A. Nel, T. Xia, L. Madler, N. Li, *Science* **2006**, *311*, 622; b) A. E. Nel, L. Madler, D. Velegol, T. Xia, E. M. V. Hoek, P. Somasundaran, F. Klaessig, V. Castranova, M. Thompson, *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 543.
- [11] a) W. G. Kreyling, M. Semmler-Behnke, W. Möller, *J. Nanopart. Res.* **2006**, *8*, 543; b) W. G. Kreyling, M. Semmler, F. Erbe, P. Mayer, S. Takenaka, H. Schulz, G. Oberdörster, A. Ziesenis, *J. Toxicol. Environ. Health Part A* **2002**, *65*, 1513.
- [12] a) G. Oberdörster, E. Oberdörster, J. Oberdörster, *Environ. Health Perspect.* **2005**, *113*, 823; b) G. Oberdörster, Z. Sharp, V. Atudorei, A. Elder, R. Gelein, W. Kreyling, C. Cox, *Inhalation Toxicol.* **2004**, *16*, 437; c) G. Oberdörster, Z. Sharp, V. Atudorei, A. Elder, R. Gelein, A. Lunts, W. Kreyling, C. Cox, *J. Toxicol. Environ. Health Part A* **2002**, *65*, 1531; d) M. Semmler, J. Seitz, F. Erbe, P. Mayer, J. Heyder, G. Oberdörster, W. G. Kreyling, *Inhalation Toxicol.* **2004**, *16*, 453.
- [13] H. Wang, D. W. Brandl, P. Nordlander, N. J. Halas, *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 53.
- [14] R. Shenthal, V. M. Rotello, *Acc. Chem. Res.* **2003**, *36*, 549.
- [15] T. Pellegrino, S. Kudera, T. Liedl, A. M. Javier, L. Manna, W. J. Parak, *Small* **2005**, *1*, 48.
- [16] J. H. Fendler, *Chem. Mater.* **2001**, *13*, 3196.
- [17] R. J. Schoelkopf, S. M. Girvin, *Nature* **2008**, *451*, 664.
- [18] S. A. Claridge, A. W. Castleman, S. N. Khanna, C. B. Murray, A. Sen, P. S. Weiss, *ACS Nano* **2009**, *3*, 244.
- [19] C. N. R. Rao, G. U. Kulkarni, P. J. Thomas, P. P. Edwards, *Chem. Soc. Rev.* **2000**, *29*, 27.
- [20] C. A. Mirkin, R. L. Letsinger, R. C. Mucic, J. J. Storhoff, *Nature* **1996**, *382*, 607.
- [21] N. C. Seeman, A. M. Belcher, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 6451.
- [22] T. Fink, J. L. Reymond, *J. Chem. Inf. Model.* **2007**, *47*, 342.
- [23] F. Remacle, R. D. Levine, *ChemPhysChem* **2001**, *2*, 20.
- [24] M. E. Akerman, W. C. W. Chan, P. Laakkonen, S. N. Bhatia, E. Ruoslahti, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2002**, *99*, 12617.
- [25] A. P. Alivisatos, W. W. Gu, C. Larabell, *Annu. Rev. Biomed. Eng.* **2005**, *7*, 55.
- [26] P. Alivisatos, *Nat. Biotechnol.* **2004**, *22*, 47.
- [27] J. Li, X. Li, H. J. Zhai, L. S. Wang, *Science* **2003**, *299*, 864.
- [28] P. D. Jazdinsky, G. Calero, C. J. Ackerson, D. A. Bushnell, R. D. Kornberg, *Science* **2007**, *318*, 430.
- [29] M. C. Daniel, D. Astruc, *Chem. Rev.* **2004**, *104*, 293.
- [30] M. J. Hostetler, J. E. Wingate, C. J. Zhong, J. E. Harris, R. W. Vachet, M. R. Clark, J. D. Londono, S. J. Green, J. J. Stokes, G. D. Wignall, G. L. Glish, M. D. Porter, N. D. Evans, R. W. Murray, *Langmuir* **1998**, *14*, 17.
- [31] M. Haruta, *Catal. Today* **1997**, *36*, 153.
- [32] D. J. Gentleman, W. C. W. Chan, *Small* **2009**, *5*, 426.
- [33] C. A. Lipinski, F. Lombardo, B. W. Dominy, P. J. Feeney, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1997**, *23*, 3.
- [34] R. Mannhold, G. I. Poda, C. Ostermann, I. V. Tetko, *J. Pharm. Sci.* **2009**, *98*, 861.
- [35] P. Buchwald, N. Bodor, *Curr. Med. Chem.* **1998**, *5*, 353.
- [36] A. Einstein, *Ann. Phys.* **1906**, *324*, 371.
- [37] S. E. Pratsinis, *Prog. Energy Combust. Sci.* **1998**, *24*, 197.
- [38] K. A. Dunphy Guzman, M. P. Finnegan, J. F. Banfield, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 7688.
- [39] L. K. Limbach, Y. C. Li, R. N. Grass, T. J. Brunner, M. A. Hintermann, M. Müller, D. Gunther, W. J. Stark, *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39*, 9370.
- [40] a) F. Caruso, *Adv. Mater.* **2001**, *13*, 11; b) F. He, D. Y. Zhao, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 6216.
- [41] B. W. Hydutsky, E. J. Mack, B. B. Beckerman, J. M. Skluzacek, T. E. Mallouk, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 6418.
- [42] H. Hyung, J. D. Fortner, J. B. Hughes, J. H. Kim, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 179.
- [43] T. Phenrat, N. Saleh, K. Sirk, R. D. Tilton, G. V. Lowry, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 284.
- [44] M. Madlova, S. A. Jones, I. Zwerschke, Y. Ma, R. C. Hider, B. Forbes, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2009**, *72*, 438.
- [45] a) K. F. Pirollo, E. H. Chang, *Trends Biotechnol.* **2008**, *26*, 552; b) M. L. Schipper, G. Iyer, A. L. Koh, Z. Chen, Y. Ebenstein, A. Aharoni, S. Keren, L. A. Bentolila, J. Li, J. Rao, X. Chen, U. Banin, A. M. Wu, R. Sinclair, S. Weiss, S. S. Gambhir, *Small* **2009**, *5*, 126–134; c) H. S. Choi, B. I. Ipe, P. Misra, J. H. Lee, M. G. Bawendi, J. V. Frangioni, *Nano Lett.* **2009**, *9*, 2354–2359; d) H. C. Fischer, L. Liu, S. Pang, W. C. W. Chan, *Adv. Funct. Mater.* **2006**, *16*, 1299–1305.
- [46] Y. Zhang, Y. S. Chen, P. Westerhoff, J. C. Crittenden, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 321.
- [47] M. Auffan, L. Decome, J. Rose, T. Orsiere, M. De Meo, V. Briois, C. Chaneac, L. Olivi, J. L. Berge-Lefranc, A. Botta, M. R. Wiesner, J. Y. Bottero, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 4367.
- [48] T. Cedervall, I. Lynch, M. Foy, T. Berggård, S. C. Donnelly, G. Cagney, S. Linse, K. A. Dawson, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5856; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 5754.
- [49] R. A. French, A. R. Jacobson, B. Kim, S. L. Isley, R. L. Penn, P. C. Baveye, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 1354.
- [50] B. Chanteau, J. Fresnais, J. F. Berret, *Langmuir* **2009**, *25*, 9064.
- [51] A. Leo, C. Hansch, D. Elkins, *Chem. Rev.* **1971**, *71*, 525.
- [52] D. F. Veber, S. R. Johnson, H. Y. Cheng, B. R. Smith, K. W. Ward, K. D. Kopple, *J. Med. Chem.* **2002**, *45*, 2615.
- [53] S. H. Doak, S. M. Griffiths, B. Manshian, N. Singh, P. M. Williams, A. P. Brown, G. J. S. Jenkins, *Mutagenesis* **2009**, *24*, 285.

- [54] a) M. Semmler-Behnke, W. G. Kreyling, J. Lipka, S. Fertsch, A. Wenk, S. Takenaka, G. Schmid, W. Brandau, *Small* **2008**, *4*, 2108; b) S. W. Root, G. A. Andrews, R. M. Kniseley, M. P. Tyor, *Cancer* **1954**, *7*, 856; c) D. B. Zilversmit, G. A. Boyd, M. Brucer, *J. Lab. Clin. Med.* **1952**, *40*, 255; d) R. Gref, M. Luck, P. Quellec, M. Marchand, E. Dellacherie, S. Harnisch, T. Blunk, R. H. Muller, *Colloids Surf. B* **2000**, *18*, 301; e) G. Storm, S. O. Belliot, T. Daemen, D. D. Lasic, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1995**, *17*, 31; f) R. M. Urban, J. J. Jacobs, M. J. Tomlinson, J. Gavrilovic, J. Black, M. Peoc'h, *J. Bone Jt. Surg. Am. Vol.* **2000**, *82A*, 457; g) S. E. A. Gratton, P. A. Ropp, P. D. Pohlhaus, J. C. Luft, V. J. Madden, M. E. Napier, J. M. DeSimone, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2008**, *105*, 11613; h) S. Mitragotri, J. Lahann, *Nat. Mater.* **2009**, *8*, 15; i) J. Rejman, V. Oberle, I. S. Zuhorn, D. Hoekstra, *Biochem. J.* **2004**, *377*, 159; j) W. Zauner, N. A. Farrow, A. M. R. Haines, *J. Controlled Release* **2001**, *71*, 39.
- [55] A. P. Roberts, A. S. Mount, B. Seda, J. Souther, R. Qiao, S. J. Lin, P. C. Ke, A. M. Rao, S. J. Klaine, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 3025.
- [56] M. Schwalbe, N. Buske, M. Vetterlein, K. Hoffken, K. Pachmann, J. H. Clement, *Z. Phys. Chem.* **2006**, *220*, 125.
- [57] M. J. D. Clift, B. Rothen-Rutishauser, D. M. Brown, R. Duffin, K. Donaldson, L. Proudfoot, K. Guy, V. Stone, *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **2008**, *232*, 418.
- [58] B. D. Chithrani, A. A. Ghazani, W. C. W. Chan, *Nano Lett.* **2006**, *6*, 662.
- [59] K. Y. Win, S. S. Feng, *Biomaterials* **2005**, *26*, 2713.
- [60] S. J. Kemp, A. J. Thorley, J. Gorelik, M. J. Seckl, M. J. O'Hare, A. Arcaro, Y. Korchev, P. Goldstraw, T. D. Tetley, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2008**, *39*, 591.
- [61] M. Feng, D. Lee, P. Li, *Int. J. Pharm.* **2006**, *311*, 209.
- [62] C. M. Goodman, C. D. McCusker, T. Yilmaz, V. M. Rotello, *Bioconjugate Chem.* **2004**, *15*, 897.
- [63] C. Wilhelm, C. Billotey, J. Roger, J. N. Pons, J. C. Bacri, F. Gazeau, *Biomaterials* **2003**, *24*, 1001.
- [64] S. Patil, A. Sandberg, E. Heckert, W. Self, S. Seal, *Biomaterials* **2007**, *28*, 4600.
- [65] I. Lynch, T. Cedervall, M. Lundqvist, C. Cabaleiro-Lago, S. Linse, K. A. Dawson, *Adv. Colloid Interface Sci.* **2007**, *134–35*, 167.
- [66] C. Lemarchand, R. Gref, C. Passirani, E. Garcion, B. Petri, R. Müller, D. Costantini, P. Couvreur, *Biomaterials* **2006**, *27*, 108.
- [67] M. Horie, K. Nishio, K. Fujita, S. Endoh, A. Miyauchi, Y. Saito, H. Iwahashi, K. Yamamoto, H. Murayama, H. Nakano, N. Nanashima, E. Niki, Y. Yoshida, *Chem. Res. Toxicol.* **2009**, *22*, 543.
- [68] R. Shukla, V. Bansal, M. Chaudhary, A. Basu, R. R. Bhonde, M. Sastry, *Langmuir* **2005**, *21*, 10644.
- [69] N. W. Thomas, P. G. Jenkins, K. A. Howard, M. W. Smith, E. C. Lavelle, J. Holland, S. S. Davis, *J. Anat.* **1996**, *189*, 487.
- [70] a) M. Geiser, B. Rothen-Rutishauser, N. Kapp, S. Schurch, W. Kreyling, H. Schulz, M. Semmler, V. I. Hof, J. Heyder, P. Gehr, *Environ. Health Perspect.* **2005**, *113*, 1555; b) B. M. Rothen-Rutishauser, S. Schurch, B. Haenni, N. Kapp, P. Gehr, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 4353.
- [71] O. Schipper, *Environ. Sci. Technol.* **2005**, *39*, 473 A.
- [72] K. W. Powers, S. C. Brown, V. B. Krishna, S. C. Wasdo, B. M. Moudgil, S. M. Roberts, *Toxicol. Sci.* **2006**, *90*, 296.
- [73] L. W. Zhang, N. A. Monteiro-Riviere, *Toxicol. Sci.* **2009**, *110*, 138.
- [74] H. L. Wong, R. Bendayan, A. M. Rauth, H. Y. Xue, K. Babakhanian, X. Y. Wu, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2006**, *317*, 1372.
- [75] J. S. Kim, T. J. Yoon, K. N. Yu, M. S. Noh, M. Woo, B. G. Kim, K. H. Lee, B. H. Sohn, S. B. Park, J. K. Lee, M. H. Cho, *J. Vet. Sci. U. A. R.* **2006**, *7*, 321.
- [76] A. Verma, O. Uzun, Y. H. Hu, Y. Hu, H. S. Han, N. Watson, S. L. Chen, D. J. Irvine, F. Stellacci, *Nat. Mater.* **2008**, *7*, 588.
- [77] H. W. Duan, S. M. Nie, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 3333.
- [78] a) Y. Q. Ge, Y. Zhang, J. G. Xia, M. Ma, S. Y. He, F. Nie, N. Gu, *Colloids Surf. B* **2009**, *73*, 294; b) A. França, B. Pelaz, M. Moros, C. Sanchez-Espinel, A. Hernandez, C. Fernandez-Lopez, V. Grazu, J. M. de La Fuente, I. Pastoriza-Santos, L. M. Liz-Marzan, A. Gonzalez-Fernandez, *Small* **2010**, *6*, 89.
- [79] D. H. Lin, B. S. Xing, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 5580.
- [80] K. Kasemets, A. Ivask, H. C. Dubourguier, A. Kahru, *Toxicol. in Vitro* **2009**, *23*, 1116.
- [81] N. Carpita, D. Sabularse, D. Montezinos, D. P. Delmer, *Science* **1979**, *205*, 1144.
- [82] S. J. Lin, J. Reppert, Q. Hu, J. S. Hudson, M. L. Reid, T. A. Ratnikova, A. M. Rao, H. Luo, P. C. Ke, *Small* **2009**, *5*, 72.
- [83] E. Navarro, A. Baun, R. Behra, N. B. Hartmann, J. Filser, A. J. Miao, A. Quigg, P. H. Santschi, L. Sigg, *Ecotoxicology* **2008**, *17*, 372.
- [84] D. H. Lin, B. S. Xing, *Environ. Pollut.* **2007**, *150*, 243.
- [85] P. Demchick, A. L. Koch, *J. Bacteriol.* **1996**, *178*, 768.
- [86] J. A. Kloepfer, R. E. Mielke, J. L. Nadeau, *Appl. Environ. Microbiol.* **2005**, *71*, 2548.
- [87] V. I. Slaveykova, K. Startchev, J. Roberts, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 5117.
- [88] T. J. Brunner, P. Wick, P. Manser, P. Spohn, R. N. Grass, L. K. Limbach, A. Bruinink, W. J. Stark, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 4374.
- [89] M. Auffan, J. Rose, M. R. Wiesner, J. Y. Bottero, *Environ. Pollut.* **2009**, *157*, 1127.
- [90] W. Busch, D. Kuhnel, A. Springer, T. Meissner, M. Gelinsky, A. Pothoff, S. Scholz, V. Richter, K. Schirmer, *Toxicol. Lett.* **2009**, *189*, S185.
- [91] M. Midander, P. Cronholm, H. L. Karlsson, K. Elihn, L. Moller, C. Leygraf, I. O. Wallinder, *Small* **2009**, *5*, 389.
- [92] H. H. Wang, R. L. Wick, B. S. Xing, *Environ. Pollut.* **2009**, *157*, 1171.
- [93] N. M. Franklin, N. J. Rogers, S. C. Apte, G. E. Batley, G. E. Gadd, P. S. Casey, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 8484.
- [94] R. J. Griffitt, R. Weil, K. A. Hyndman, N. D. Denslow, K. Powers, D. Taylor, D. S. Barber, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 8178.
- [95] N. Lubick, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 7958.
- [96] E. Okon, D. Pouliquen, P. Okon, Z. V. Kovaleva, T. P. Stepanova, S. G. Lavit, B. N. Kudryavtsev, P. Jallet, *Lab. Invest.* **1994**, *71*, 895.
- [97] S. Mahendra, H. G. Zhu, V. L. Colvin, P. J. Alvarez, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 9424.
- [98] M. Kovochich, B. Espinasse, M. Auffan, E. M. Hotze, L. Wessel, T. Xia, A. E. Nel, M. R. Wiesner, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 6378.
- [99] K. S. Soppimath, D. C. W. Tan, Y. Y. Yang, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 318.
- [100] A. T. Florence, *J. Drug Targeting* **2004**, *12*, 65.
- [101] P. Jani, G. W. Halbert, J. Langridge, A. T. Florence, *J. Pharm. Pharmacol.* **1990**, *42*, 821.
- [102] E. Allemann, J. C. Leroux, R. Gurny, *Adv. Drug Delivery Rev.* **1998**, *34*, 171.
- [103] L. K. Limbach, P. Wick, P. Manser, R. N. Grass, A. Bruinink, W. J. Stark, *Environ. Sci. Technol.* **2007**, *41*, 4158.
- [104] C. Lee, J. Y. Kim, W. Il Lee, K. L. Nelson, J. Yoon, D. L. Sedlak, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 4927.
- [105] C. R. Keenan, R. Goth-Goldstein, D. Lucas, D. L. Sedlak, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 4555.
- [106] M. Auffan, W. Achouak, J. Rose, M. A. Roncato, C. Chaneac, D. T. Waite, A. Masion, J. C. Woicik, M. R. Wiesner, J. Y. Bottero, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 6730.
- [107] C. Lee, D. L. Sedlak, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 8528.
- [108] T. Phenrat, T. C. Long, G. V. Lowry, B. Veronesi, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 195.

- [109] E. G. Heckert, S. Seal, W. T. Self, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 5014.
- [110] H. Y. Jia, Y. Liu, X. J. Zhang, L. Han, L. B. Du, Q. Tian, Y. C. Xut, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 40.
- [111] K. Hund-Rinke, M. Simon, *Environ. Sci. Pollut. Res.* **2006**, *13*, 225.
- [112] G. Federici, B. J. Shaw, R. D. Handy, *Aquat. Toxicol.* **2007**, *84*, 415.
- [113] J. P. Chen, S. Patil, S. Seal, J. F. McGinnis, *Nat. Nanotechnol.* **2006**, *1*, 142.
- [114] A. S. Karakoti, N. A. Monteiro-Riviere, R. Aggarwal, J. P. Davis, R. J. Narayan, W. T. Self, J. McGinnis, S. Seal, *JOM* **2008**, *60*, 33.
- [115] L. K. Adams, D. Y. Lyon, P. J. J. Alvarez, *Water Res.* **2006**, *40*, 3527.
- [116] K. Van Hoecke, J. T. K. Quik, J. Mankiewicz-Boczek, K. A. C. De Schampelaere, A. Elsaesser, P. Van der Meer, C. Barnes, G. McKerr, C. V. Howard, D. Van De Meent, K. Rydzynski, K. A. Dawson, A. Salvati, A. Lesniak, I. Lynch, G. Silversmit, B. De Sambier, L. Vincze, C. R. Janssen, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 4537.
- [117] K. Wiench, W. Wohlleben, V. Hisgen, K. Radke, E. Salinas, S. Zok, R. Landsiedel, *Chemosphere* **2009**, *76*, 1356.
- [118] B. Nowack, *Environ. Pollut.* **2009**, *157*, 1063.
- [119] B. Nowack, T. D. Bucheli, *Environ. Pollut.* **2007**, *150*, 5.
- [120] L. K. Limbach, R. Bereiter, E. Mueller, R. Krebs, R. Gaelli, W. J. Stark, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 5828.
- [121] M. A. Kiser, P. Westerhoff, T. Benn, Y. Wang, J. Perez-Rivera, K. Hristovski, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 6757.
- [122] K. Riehemann, S. W. Schneider, T. A. Luger, B. Godin, M. Ferrari, H. Fuchs, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 886; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 872.
- [123] J. M. Klostranec, W. C. W. Chan, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 1953.
- [124] R. A. Sperling, P. Rivera Gil, F. Zhang, M. Zanella, W. J. Parak, *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 1896.
- [125] A. Burns, H. Ow, U. Wiesner, *Chem. Soc. Rev.* **2006**, *35*, 1028.
- [126] M. De, P. S. Ghosh, V. M. Rotello, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 4225.
- [127] J. W. Card, D. C. Zeldin, J. C. Bonner, E. R. Nestmann, *Am. J. Physiol. Lung Cell. Mol. Physiol.* **2008**, *295*, L400.
- [128] E. Katz, I. Willner, *Angew. Chem.* **2004**, *116*, 6166; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2004**, *43*, 6042.
- [129] a) J. Kreuter, *J. Controlled Release* **1991**, *16*, 169; b) R. Langer, *Science* **1990**, *249*, 1527; c) S. E. Dunn, A. G. A. Coombes, M. C. Garnett, S. S. Davis, M. C. Davies, L. Illum, *J. Controlled Release* **1997**, *44*, 65.
- [130] C. Fonseca, S. Simoes, R. E. Gaspar, *J. Controlled Release* **2002**, *83*, 273.
- [131] D. Gao, H. Xu, M. A. Philbert, R. Kopelman, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2274; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2224.
- [132] G. B. Jacobson, R. Shinde, C. H. Contag, R. N. Zare, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 7998; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 7880.
- [133] C. Dufes, I. F. Uchegbu, A. G. Schatzlein, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2005**, *57*, 2177.
- [134] M. Vallet-Regí, F. Balas, D. Arcos, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 7692; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 7548.
- [135] M. Vallet-Regí, *Chem. Eur. J.* **2006**, *12*, 5934.
- [136] A. V. Kabanov, S. V. Vinogradov, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 5524; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 5418.
- [137] K. K. Sandhu, C. M. McIntosh, J. M. Simard, S. W. Smith, V. M. Rotello, *Bioconjugate Chem.* **2002**, *13*, 3.
- [138] J. D. Gibson, B. P. Khanal, E. R. Zubarev, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 11653.
- [139] T. Musumeci, C. A. Ventura, I. Giannone, B. Ruozzi, L. Montenegro, R. Pignatello, G. Puglisi, *Int. J. Pharm.* **2006**, *325*, 172.
- [140] S. S. Feng, L. Mu, K. Y. Win, G. F. Huang, *Curr. Med. Chem.* **2004**, *11*, 413.
- [141] S. S. Davis, *Trends Biotechnol.* **1997**, *15*, 217.
- [142] T. K. Jain, M. A. Morales, S. K. Sahoo, D. L. Leslie-Pelecky, V. Labhsetwar, *Mol. Pharm.* **2005**, *2*, 194.
- [143] I. Brigger, C. Dubernet, P. Couvreur, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2002**, *54*, 631.
- [144] E. Soussan, S. Cassel, M. Blanzat, I. Rico-Lattes, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 280; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 274.
- [145] Y. Y. Wang, S. K. Lai, J. S. Suk, A. Pace, R. Cone, J. Hanes, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 9872; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 9726.
- [146] G. Gopalakrishnan, C. Danelon, P. Izewska, M. Prummer, P. Y. Bolinger, I. Geissbuhler, D. Demurtas, J. Dubochet, H. Vogel, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 5604; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 5478.
- [147] J. H. Lee, K. Lee, S. H. Moon, Y. Lee, T. G. Park, J. Cheon, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 4238; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 4174.
- [148] A. P. Griset, J. Walpole, R. Liu, A. Gaffey, Y. L. Colson, M. W. Grinstaff, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 2469.
- [149] E. Aznar, M. D. Marcos, R. Martinez-Manez, F. Sancenon, J. Soto, P. Amoros, C. Guillen, *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 6833.
- [150] A. Corma, U. Diaz, M. Arrrica, E. Fernandez, I. Ortega, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 6365; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 6247.
- [151] A. G. Skirtach, A. M. Javier, O. Kreft, K. Köhler, A. P. Alberola, H. Möhwald, W. J. Parak, G. B. Sukhorukov, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 4728; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 4612.
- [152] G. Han, C. C. You, B. J. Kim, R. S. Turingan, N. S. Forbes, C. T. Martin, V. M. Rotello, *Angew. Chem.* **2006**, *118*, 3237; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2006**, *45*, 3165.
- [153] D. V. Volodkin, A. G. Skirtach, H. Möhwald, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 1839; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 1807.
- [154] K. A. Janes, P. Calvo, M. J. Alonso, *Adv. Drug Delivery Rev.* **2001**, *47*, 83.
- [155] R. M. Schiffelers, A. Ansari, J. Xu, Q. Zhou, Q. Q. Tang, G. Storm, G. Molema, P. Y. Lu, P. V. Scaria, M. C. Woodle, *Nucleic Acids Res.* **2004**, *32*, e149.
- [156] D. W. Bartlett, M. E. Davis, *Bioconjugate Chem.* **2007**, *18*, 456.
- [157] V. Sokolova, M. Epple, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 1402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 1382.
- [158] A. M. De Campos, A. Sanchez, R. Gref, P. Calvo, M. J. Alonso, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2003**, *20*, 73.
- [159] I. A. J. Dreesen, N. A. Luchinger, W. J. Stark, M. Fussenegger, *Biotechnol. Bioeng.* **2009**, *102*, 1197.
- [160] S. Loher, W. J. Stark, M. Maciejewski, A. Baiker, S. E. Pratsinis, D. Reichardt, F. Maspero, F. Krumeich, D. Gunther, *Chem. Mater.* **2005**, *17*, 36.
- [161] a) S. T. Selvan, P. K. Patra, C. Y. Ang, J. Y. Ying, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2500; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2448; b) Lit. [26]; c) M. Bruchez, Jr., M. Moronne, P. Gin, S. Weiss, A. P. Alivisatos, *Science* **1998**, *281*, 2013; d) I. L. Medintz, H. T. Uyeda, E. R. Goldman, H. Mattoussi, *Nat. Mater.* **2005**, *4*, 435; e) N. L. Rosi, C. A. Mirkin, *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1547.
- [162] a) X. Michalet, F. F. Pinaud, L. A. Bentolila, J. M. Tsay, S. Doose, J. J. Li, G. Sundaresan, A. M. Wu, S. S. Gambhir, S. Weiss, *Science* **2005**, *307*, 538; b) X. Michalet, F. F. Pinaud, T. D. Lacoste, M. Dahan, M. P. Bruchez, A. P. Alivisatos, S. Weiss, *Single Mol.* **2001**, *2*, 261.
- [163] C. C. Berry, A. S. G. Curtis, *J. Phys. D* **2003**, *36*, R198.
- [164] R. Freeman, R. Gill, I. Shweky, M. Kotler, U. Banin, I. Willner, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 315; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 309.
- [165] J. Conroy, S. J. Byrne, Y. K. Gun'ko, Y. P. Rakovich, J. F. Donegan, A. Davies, D. Kelleher, Y. Volkov, *Small* **2008**, *4*, 2006.
- [166] J. W. M. Bulte, D. L. Kraitchman, *NMR Biomed.* **2004**, *17*, 484.
- [167] C. H. Cunningham, T. Arai, P. C. Yang, M. V. McConnell, J. M. Pauly, S. M. Conolly, *Magn. Reson. Med.* **2005**, *53*, 999.
- [168] A. K. Gupta, M. Gupta, *Biomaterials* **2005**, *26*, 3995.

- [169] Y. M. Huh, Y. W. Jun, H. T. Song, S. Kim, J. S. Choi, J. H. Lee, S. Yoon, K. S. Kim, J. S. Shin, J. S. Suh, J. Cheon, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 12387.
- [170] A. Jordan, R. Scholz, P. Wust, H. Fahling, R. Felix, *J. Magn. Magn. Mater.* **1999**, *201*, 413.
- [171] K. Kneipp, H. Kneipp, J. Kneipp, *Acc. Chem. Res.* **2006**, *39*, 443.
- [172] A. H. Lu, E. L. Salabas, F. Schüth, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 1242; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 1222.
- [173] R. C. Jin, *Angew. Chem.* **2008**, *120*, 6852; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 6750.
- [174] R. N. Grass, E. K. Athanassiou, W. J. Stark, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 4996; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4909.
- [175] M. Bohner, T. J. Brunner, W. J. Stark, *J. Mater. Chem.* **2008**, *18*, 5669.
- [176] S. S. Kim, M. S. Park, O. Jeon, C. Y. Choi, B. S. Kim, *Biomaterials* **2006**, *27*, 1399.
- [177] T. Waltimo, T. J. Brunner, M. Vollenweider, W. J. Stark, M. Zehnder, *J. Dent. Res.* **2007**, *86*, 754.
- [178] S. Loher, O. D. Schneider, T. Maienfisch, S. Bokorny, W. J. Stark, *Small* **2008**, *4*, 824.
- [179] L. L. Hench, J. Wilson, *Science* **1984**, *226*, 630.
- [180] L. L. Hench, *J. Am. Ceram. Soc.* **1991**, *74*, 1487.
- [181] H. J. Kim, T. Phenrat, R. D. Tilton, G. V. Lowry, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 3824.
- [182] I. K. Konstantinou, T. A. Albanis, *Appl. Catal. B* **2004**, *49*, 1.
- [183] A. Fujishima, K. Honda, *Nature* **1972**, *238*, 37.
- [184] J. Yang, C. H. Lee, H. J. Ko, J. S. Suh, H. G. Yoon, K. Lee, Y. M. Huh, S. Haam, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 8992; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 8836.
- [185] S. J. Son, J. Reichel, B. He, M. Schuchman, S. B. Lee, *J. Am. Chem. Soc.* **2005**, *127*, 7316.
- [186] Y. Jing, N. Mal, P. S. Williams, M. Mayorga, M. S. Penn, J. J. Chalmers, M. Zborowski, *FASEB J.* **2008**, *22*, 4239.
- [187] K. E. Scarberry, E. B. Dickerson, J. F. McDonald, Z. J. Zhang, *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, *130*, 10258.
- [188] M. Kettering, J. Winter, M. Zeisberger, C. Alexiou, S. Bremer-Streck, C. Bergemann, W. A. Kaiser, I. Hilger, *Röfo-Fortschr. Gebiet Röntgenstrahlen Bildgeb. Verfah.* **2006**, *178*, 1255.
- [189] H. W. Gu, K. M. Xu, C. J. Xu, B. Xu, *Chem. Commun.* **2006**, 941.
- [190] Q. A. Pankhurst, J. Connolly, S. K. Jones, J. Dobson, *J. Phys. D* **2003**, *36*, R167.
- [191] T. Neuberger, B. Schopf, H. Hofmann, M. Hofmann, B. von Rechenberg, *J. Magn. Magn. Mater.* **2005**, *293*, 483.
- [192] S. M. Moghimi, A. C. Hunter, J. C. Murray, *Faseb J.* **2005**, *19*, 311.
- [193] J. H. Lee, Y. M. Huh, Y. Jun, J. Seo, J. Jang, H. T. Song, S. Kim, E. J. Cho, H. G. Yoon, J. S. Suh, J. Cheon, *Nat. Med.* **2007**, *13*, 95.
- [194] I. K. Herrmann, R. N. Grass, W. J. Stark, *Nanomedicine* **2009**, *4*, 787.
- [195] F. M. Koehler, M. Rossier, M. Waelle, E. K. Athanassiou, L. K. Limbach, R. N. Grass, D. Gunther, W. J. Stark, *Chem. Commun.* **2009**, 4862.
- [196] I. K. Herrmann, R. N. Grass, D. Mazunin, W. J. Stark, *Chem. Mater.* **2009**, *21*, 3275.
- [197] J. H. P. Watson, *J. Appl. Phys.* **1973**, *44*, 4209.
- [198] W. Weber, C. Lienhart, M. D. E. Baba, R. N. Grass, T. Kohler, R. Müller, W. J. Stark, M. Fussenegger, *J. Biotechnol.* **2009**, *141*, 118.
- [199] I. K. Herrmann, M. Urner, F. M. Koehler, M. Hasler, B. Roth-Z'Graggen, R. N. Grass, U. Ziegler, B. Beck-Schirmer, W. J. Stark, *Small* **2010**, *6*, 1388.
- [200] M. Rossier, F. M. Koehler, E. K. Athanassiou, R. N. Grass, W. J. Stark, *J. Mater. Chem.* **2009**, *19*, 8239.
- [201] I. Sondi, B. Salopek-Sondi, *J. Colloid Interface Sci.* **2004**, *275*, 177.
- [202] J. R. Morones, J. L. Elechiguerra, A. Camacho, K. Holt, J. B. Kouri, J. T. Ramirez, M. J. Yacaman, *Nanotechnology* **2005**, *16*, 2346.
- [203] A. Panáček, L. Kvitek, R. Prucek, M. Kolar, R. Vecerova, N. Pizurova, V. K. Sharma, T. Nevecna, R. Zboril, *J. Phys. Chem. B* **2006**, *110*, 16248.
- [204] X. Chen, H. J. Schluesener, *Toxicol. Lett.* **2008**, *176*, 1.
- [205] O. Choi, K. K. Deng, N. J. Kim, L. Ross, R. Y. Surampalli, Z. Q. Hu, *Water Res.* **2008**, *42*, 3066.
- [206] O. Choi, Z. Q. Hu, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 4583.
- [207] P. K. Stoimenov, R. L. Klinger, G. L. Marchin, K. J. Klabunde, *Langmuir* **2002**, *18*, 6679.
- [208] A. Thill, O. Zeyons, O. Spalla, F. Chauvat, J. Rose, M. Auffan, A. M. Flank, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 6151.
- [209] V. Sambhy, M. M. MacBride, B. R. Peterson, A. Sen, *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, *128*, 9798.
- [210] M. R. Elahifard, S. Rahimnejad, S. Haghghi, M. R. Gholami, *J. Am. Chem. Soc.* **2007**, *129*, 9552.
- [211] C. Gunawan, W. Y. Teoh, C. P. Marquis, J. Lafia, R. Amal, *Small* **2009**, *5*, 341.
- [212] S. M. Moghimi, A. C. Hunter, J. C. Murray, *Pharmacol. Rev.* **2001**, *53*, 283.
- [213] R. D. Handy, R. Owen, E. Valsami-Jones, *Ecotoxicology* **2008**, *17*, 315.
- [214] M. J. Molina, F. S. Rowland, *Nature* **1974**, *249*, 810.
- [215] R. W. Risebrough, P. Rieche, D. B. Peakall, S. G. Herman, M. N. Kirven, *Nature* **1968**, *220*, 1098.
- [216] S. H. Safe, *Crit. Rev. Toxicol.* **1994**, *24*, 87.
- [217] J. Bitman, H. C. Cecil, *J. Agric. Food Chem.* **1970**, *18*, 1108.
- [218] S. Jensen, A. G. Johnels, M. Olsson, G. Otterlin, *Nature* **1969**, *224*, 247.
- [219] G. M. Woodwell, C. F. Wurster, P. A. Isaacson, *Science* **1967**, *156*, 821.
- [220] C. F. Wurster, D. B. Wingate, *Science* **1968**, *159*, 979.
- [221] J. G. B. Derraik, *Mar. Pollut. Bull.* **2002**, *44*, 842.
- [222] A. T. Pruter, *Mar. Pollut. Bull.* **1987**, *18*, 305.
- [223] R. C. Thompson, Y. Olsen, R. P. Mitchell, A. Davis, S. J. Rowland, A. W. G. John, D. McGonigle, A. E. Russell, *Science* **2004**, *304*, 838.
- [224] C. S. Wong, D. R. Green, W. J. Cretney, *Nature* **1974**, *247*, 30.
- [225] B. Jonsson, T. Forseth, O. Ugedal, *Nature* **1999**, *400*, 417.
- [226] R. Doll, *Br. J. Ind. Med.* **1955**, *12*, 81.
- [227] B. T. Mossman, J. Bignon, M. Corn, A. Seaton, J. B. L. Gee, *Science* **1990**, *247*, 294.
- [228] A. M. Koch, F. Reynolds, M. F. Kircher, H. P. Merkle, R. Weissleder, L. Josephson, *Bioconjugate Chem.* **2003**, *14*, 1115.
- [229] L. K. Limbach, R. N. Grass, W. J. Stark, *Chimia* **2009**, *63*, 38.
- [230] O. D. Schneider, F. Weber, T. J. Brunner, S. Loher, M. Ehrbar, P. R. Schmidlin, W. J. Stark, *Acta Biomater.* **2009**, *5*, 1775.
- [231] P. Rosenkranz, Q. Chaudhry, V. Stone, T. F. Fernandes, *Environ. Toxicol. Chem.* **2009**, *28*, 2142.