

Silber als antibakterielles Agens: Ion, Nanopartikel, Metall

Svitlana Chernousova und Matthias Eppe*

Stichwörter:

Antibakterielle Wirkung · Nanopartikel · Silber · Toxizität

*Professor Günter Schmid zum 75. Geburtstag
gewidmet*



Die antibakterielle Wirkung von Silber wird in zahlreichen Haushalts- und Medizinprodukten genutzt. Dabei kommen außer Beschichtungen aus metallischem Silber auch Silbersalze und zunehmend auch Silber-Nanopartikel zum Einsatz. Der Stand der Forschung zur Wirkung von Silber auf Bakterien, Zellen und höhere Organismen wird zusammengefasst. Es zeigt sich, dass das therapeutische Fenster für Silber kleiner ist, als oft angenommen wird. Gleichwohl sind die Risiken durch die Verwendung von Silber für Menschen und Umwelt als begrenzt einzuschätzen.

1. Einleitung

Silber wird seit etwa 7000 Jahren von Menschen gewonnen und als Metall eingesetzt. Die Verwendung in Münzen und als Besteck beruht auf der Korrosionsfestigkeit des Edelmetalls Silber, aber auch auf seiner antibakteriellen Wirkung. Durch langsame Korrosion werden kontinuierlich Silberionen in kleinsten Mengen freigesetzt. Die antibakterielle Wirkung von Silber ist seit Herodot bekannt^[1] und wird seit dem 19. Jahrhundert auf die Wirkung von Ionen zurückgeführt.^[2,3] Wegen der zunehmenden Resistenz von Keimen gegen Antibiotika wird Silber in vielen Fällen zur Desinfektion eingesetzt, sowohl als Beschichtung wie auch in ionischer oder nanopartikulärer Form. Dabei hat Silber seinen Weg in viele Gebrauchsgüter auch außerhalb des medizinischen Bereichs gefunden, z. B. in Textilien oder Sprays, um Geruchsbildung in verschwitzter Kleidung zu vermeiden.^[4–7] Auch in Kosmetika ist ein zunehmender Einsatz zu beobachten.^[8] Daneben wird die Verwendung in medizinischen Implantaten und Instrumenten zur Infektionsprophylaxe diskutiert und untersucht.^[1,9]

Wir betrachten hier aus chemischer Sicht den Einsatz von Silber in seinen unterschiedlichen Darreichungsformen als Metall, als Salz und als Nanopartikel. Dabei werden die in der Literatur vorliegenden Daten zur Wechselwirkung mit biologischen Systemen (vom Einzeller über die Zellkultur bis zum ganzen Organismus) zusammengefasst und kritisch bewertet.

2. Geschichte von Silber als antibakteriellem Agens

Alexander fasst die medizinische Nutzung von Silber zusammen.^[1] Eine erste Erwähnung von Silber als antibakteriellem Agens gibt Herodot: Perser verwendeten Gefäße aus Silber für den Transport von Wasser. Im Altertum wurde Silber von Griechen, Römern, Ägyptern und anderen für die Konservierung von Wasser und Lebensmitteln eingesetzt.^[1] Seit langem wird Silber zur Behandlung von Hautverbrennungen zur Infektionsprophylaxe eingesetzt.^[10,11] In der ersten Hälfte des 20. Jahrhunderts (bis zur Einführung der Antibiotika) wurde Silber in großem Umfang in Form wässriger kolloidaler Dispersionen eingesetzt und oral konsumiert (auch zur Vorbeugung von Infektionen). Dies führte in einigen Fällen zur Argyrie, d. h. zur Einlagerung von Silber in Haut und in anderen Geweben. Alexander berichtet, dass das

Aus dem Inhalt

1. Einleitung	1679
2. Geschichte von Silber als antibakteriellem Agens	1679
3. Silber als Metall	1679
4. Silber in Form von Salzen	1680
5. Silber in Form von Nanopartikeln	1681
6. Biologische Wirkung von Silber	1683
7. Silber in der Umwelt	1691
8. Kritische Bewertung von Silber als antibakteriellem Stoff	1691
9. Zusammenfassung	1692

„Blaue Blut“ von adeligen Familien möglicherweise auf blaugraue Silberablagerungen in der Haut zurückzuführen war, resultierend aus der häufigen Benutzung von Silberbesteck.^[1] Bis zum 18. Jahrhundert wurden in der medizinischen Literatur keine Fälle von Argyrie beschrieben.^[1] Etwa ab 1900 wurde berichtet, dass die Aufnahme großer Mengen Silber sowohl intravenös als auch oral zu Krämpfen, Magen-Darm-Störungen und sogar zum Tode führen kann.^[1] Die Anwendung von Silbernitrat-Lösung zur Therapie von Augeninfektionen war dagegen im 20. Jahrhundert sehr verbreitet, auch zur Vorbeugung von Augeninfektionen bei Neugeborenen (sogenannte Credé'sche Prophylaxe, bis 1992 in Deutschland vorgeschrieben). Allerdings wurde auch eingewendet, dass zu große Mengen an Silbernitrat zur Schädigung der Hornhaut und zur Erblindung führen könnten.^[3] Auch heute noch kann man Apparaturen zur Herstellung von wässrig-kolloidalem Silber zu Hause für den täglichen Konsum kaufen, was sich besonders in nicht-schulmedizinischen Kreisen einer gewissen Beliebtheit erfreut.

3. Silber als Metall

Metallisches Silber wird als edles Metall von Wasser oder Säuren nicht angegriffen ($E^0 = +0.80$ V). Dennoch gibt Silbermetall kontinuierlich in kleinsten Mengen Ionen ab, deren

[*] S. Chernousova, Prof. Dr. M. Eppler
Institut für Anorganische Chemie
und
Center for Nanointegration Duisburg-Essen (CeNIDE)
Universität Duisburg-Essen
Universitätsstraße 5–7, 45117 Essen (Deutschland)
E-Mail: matthias.eppler@uni-due.de

Konzentration an der Oberfläche des Metalls antibakteriell wirken kann. Als oxidierender Stoff kommt insbesondere gelöster Sauerstoff (O_2) infrage ($E^0 = +1.23$ V), wobei die Oxidation durch eine Komplexbildung der freigesetzten Silberionen durch anorganische Ionen oder organische Moleküle weiter begünstigt werden kann. Ein entsprechender Vorgang wird technisch bei der Oxidation von metallischem Gold durch Luftsauerstoff in Gegenwart von Cyanid als Komplexbildner in der Cyanidlaugung genutzt. Diese antibakterielle Wirkung liegt auch beim Kupfer in abgeschwächter Form vor. Glover et al. berichteten kürzlich, dass makroskopische Metallobjekte Silber- und Kupfer-Nanopartikel leicht und kontinuierlich abgeben, eine bemerkenswerte Beobachtung.^[12]

Wegen des vergleichsweise hohen Preises von Silber wird im Allgemeinen eine Beschichtung von Silber auf anderen Metallen (meist Edelstahl) verwendet. Dies ist z. B. bei medizinischen Instrumenten der Fall. Das Silber kann dabei elektrolytisch,^[13] durch elektrophoretische Abscheidung von Silber-Nanopartikeln,^[14,15] durch Beschichtung mit Silber-Nanopartikel-haltigen Polymeren^[16] oder durch physikalische Sputter-Verfahren^[13,17] aufgetragen werden. Zu beachten ist, dass beim Kontakt von metallischem Silber mit unedleren Metallen ein Lokalelement entsteht, das die Korrosion des unedleren Metalls begünstigt. In Form von Legierungen wird metallisches Silber beispielsweise für Münzen, in Schmuck und in Zahnlegierungen (auch als Silber-Amalgam) eingesetzt. Bei permanenten Implantaten werden Silberbeschichtungen eingesetzt, so auch bei den so genannten Mega-Endoprothesen, die nach der Entfernung von Knochentumoren eingesetzt werden. Hards et al. beobachteten dabei in einer Langzeitstudie keine adversen Effekte und eine Verringerung der Infektionen.^[18,19] Dagegen führten Herzklappen, die mit Silbernähten versehen waren, zu lokalen Entzündungen, die dem Einfluss des freigesetzten Silbers zugeschrieben wurden.^[20]

4. Silber in Form von Salzen

Der Einsatz von Silbermetall als bakterizidem Stoff erfordert die Oxidation zum Ag^+ -Ion, was unter normalen Bedingungen langsam vor sich geht und zu niedrigen effektiven Silberkonzentrationen führt. Aus diesem Grund wurden

auch Silbersalze seit dem 1. Jahrhundert v. Chr. zur Desinfektion eingesetzt.^[1] Ein bekanntes Beispiel ist das Silbernitrat, das schon 69 v. Chr. in der Medizin verwendet wurde^[1] und als „Höllenstein“ (lat. *Lapis infernalis*) seit dem Mittelalter in fester Form zur Behandlung von Entzündungen und Warzen eingesetzt wird.^[10] Durch die hohe Löslichkeit des Silbernitrats ergibt sich naturgemäß lokal eine sehr hohe Silberkonzentration, die Bakterien und umliegendes Gewebe gleichermaßen schädigt.

Eine langsamere Freisetzung von Silber wird aus schwerlöslichen Salzen erreicht. Hier bieten sich insbesondere die Silberhalogenide und Silbersulfid an. Dabei nimmt die Löslichkeit in der Reihe $AgCl > AgBr > AgI > Ag_2S$ entsprechend der Löslichkeitsprodukte ab. Silberchlorid wird beispielsweise als antibakterielles Spray und als antibakterieller Waschzusatz eingesetzt. Das Löslichkeitsprodukt beträgt $1.7 \times 10^{-10} \text{ mol}^2 \text{ L}^{-2}$, sodass sich eine Gleichgewichtslöslichkeit von 1.4 mg L^{-1} Silber in reinem Wasser ergibt. Tabelle 1 fasst einige Gleichgewichtskonzentrationen von Silberionen in Gegenwart von Chloridionen zusammen.

Tabelle 1: Einige Gleichgewichtskonzentrationen von Silberionen in Gegenwart von Chlorid (berechnet anhand des Löslichkeitsproduktes von $AgCl$)

Medium	Gleichgewichtskonzentration von Ag^+
Süßwasser; $c(Cl^-) = 0.03\text{--}0.3 \text{ mmol L}^{-1}$	$0.06\text{--}0.6 \text{ mg L}^{-1}$
Blutplasma; $c(Cl^-) = 95\text{--}110 \text{ mmol L}^{-1}$	$0.18 \text{ } \mu\text{g L}^{-1}$
Salzwasser (Meer); $c(Cl^-) = 540 \text{ mmol L}^{-1}$	34 ng L^{-1}
Salzwasser (europäische Küstengewässer) ^[21]	$1\text{--}20 \text{ ng L}^{-1}$ (experimentell bestimmter Bereich)

Das Löslichkeitsprodukt von Silbersulfid beträgt $5.5 \times 10^{-51} \text{ mol}^3 \text{ L}^{-3}$. Durch die Protolyse des Sulfids zum Hydrogensulfid und zum Schwefelwasserstoff ist die Löslichkeit stark vom pH-Wert abhängig, d. h., Silbersulfid löst sich mit abnehmendem pH-Wert besser. In Meerwasser bildet sich durch die Gegenwart unterschiedlicher Ionen ein komplexes Speziesgleichgewicht aus Salzen und Komplexen (insbesondere Chlorokomplexe und Hydrogensulfidkomplexe).^[22,23] Von erheblicher Bedeutung ist auch die Bindung an organische Moleküle wie Huminsäuren^[24] und Proteine.^[25] Dies



Svitlana Chernousova schloss 2005 ihr Studium der Biologie an der V.N. Karazhin Kharkiv National University (Ukraine). Sie promoviert derzeit in der Gruppe von Prof. Eppe zum Thema bioaktiver, insbesondere antibakteriell wirksamer Nanopartikel.



Matthias Eppe studierte Chemie an der TU Braunschweig und promovierte 1992 bei Prof. Cammenga. Für ein Postdoktorat ging er an die University of Washington (Seattle, USA) und schloss 1997 seine Habilitation an der Universität Hamburg bei Prof. Reller ab, unterbrochen von mehreren Gastaufenthalten an der Royal Institution (London, Großbritannien) bei Prof. Sir J. M. Thomas. 1998 vertrat er einen Lehrstuhl an der Universität Augsburg und nahm 2000 einen Ruf als C3-Professor an die Ruhr-Universität Bochum an. Seit 2003 ist er Lehrstuhlinhaber für Anorganische Chemie an der Universität Duisburg-Essen. Er ist Vorsitzender der Deutschen Gesellschaft für Biomaterialien.

macht die A-priori-Vorhersage der Löslichkeit unmöglich und erfordert geeignete Experimente zur Messung der Silberkonzentration. Das gleiche gilt für biologische Medien wie Blut.

Ein Salz eines organischen Moleküls ist das Silbersulfadiazin. Hier handelt es sich um das feste Silbersalz eines Sulfonamids, das selbst antibakterielle Eigenschaften aufweist, also um eine Art Kombinationspräparat. Silberionen und Silber-Nanopartikel können auch in Zeolithe eingebracht werden, wodurch eine langsame Freisetzung von Silberionen resultiert.^[26–29] Für die Wund- und Brandtherapie wird Silber in Verbände eingebracht^[30–33] und als Silbersulfadiazin-Creme oder als Silbernitrat eingesetzt.^[34–36]

Der Zustand des Silbers in der Lösung spielt eine erhebliche Rolle für die biologische Wirkung. Wir beobachteten eine erhebliche Abnahme der Toxizität von Silber gegen Zellen in Gegenwart von Serumalbumin, was auf eine Bindung des Silbers an das Protein schließen lässt.^[37] Ebenso konnte gezeigt werden, dass gelöste organische Stoffe die Toxizität von Silber gegen *Daphnia Magna* erheblich herabsetzten.^[24] Es ist zu beachten, dass auch schwerlösliche Silbersalze wie AgCl in kolloidal-dispergierter Form vorliegen können, sodass sie ebenfalls in der Lage sein sollten, die Zellmembran (z. B. durch Endozytose) zu durchdringen.

5. Silber in Form von Nanopartikeln

Nanopartikuläres (kolloidales) Silber ist seit etwa 120 Jahren bekannt.^[4] Die Synthese erfolgt typischerweise durch eine Reduktion von löslichen Silbersalzen durch Reduktionsmittel wie Citrat, Glucose, Ethylenglycol oder Natriumborhydrid. Dabei kann die Synthese sowohl in Wasser als auch in organischen Lösungsmitteln erfolgen. Entscheidend ist der Zusatz von stabilisierenden Schutzkolloiden, die das Wachstum und die Aggregation der gebildeten Silber-Nanopartikel verhindern. Abbildung 1 zeigt transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen von typischen Silber-Nanopartikeln.

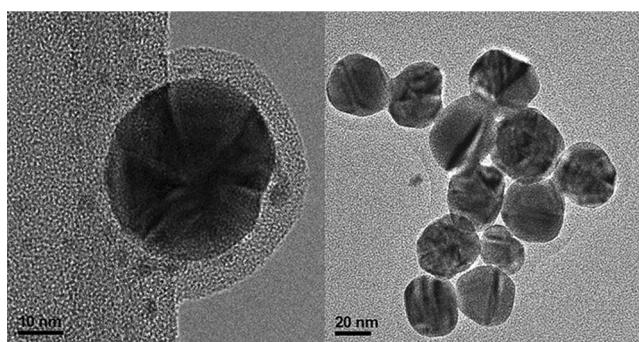


Abbildung 1. Hochaufgelöste transmissionselektronenmikroskopische Aufnahmen von stabilisierten Silber-Nanopartikeln. Links: Silber-Nanopartikel nach der Reduktion mit Citrat, stabilisiert mit Poly(*N*-vinylpyrrolidon) (PVP); rechts: Silber-Nanopartikel nach der Reduktion mit Citrat, ohne weitere stabilisierende Hülle. Deutlich sichtbar ist die Domänenstruktur (Mehrlinge) der Nanokristalle bei allen Partikeln (Wiedergabe aus Lit. [37] mit Genehmigung).

Die reproduzierbare Synthese von Silber-Nanopartikeln im Labor ist in der Praxis schwieriger, als man zunächst annehmen sollte.^[38] Der Grund ist, dass die zu Beginn gebildeten Keime von metallischem Silber je nach Reaktionsbedingungen (Konzentrationen, Reduktionsmittel, Temperatur, Vorhandensein von Fremdstoffen) unterschiedliche Morphologien und auch Kristallgrößen bilden.^[38,39] Zahlreiche unterschiedliche Typen von Silber-Nanopartikeln wurden in der Literatur beschrieben.^[40] Außer über kugelförmige Partikeln wurde beispielsweise über Bipyramiden,^[41] Scheiben,^[42] Stäbchen,^[39,43–46] Würfel,^[47–50] Prismen,^[51,52] Ringe,^[53] Plättchen,^[54] dreieckige Prismen^[55] und Oktaeder^[49] berichtet, je nach Reaktionsbedingungen. Xia et al. gaben einen Überblick über die Keimbildung und das Kristallwachstum bei der Synthese von Silber-Nanopartikeln^[38] und wiesen darauf hin, dass bereits Verunreinigungen im verwendeten Silbernitrat (z. B. photolytisch gebildete Silbercluster) die Synthese und die Nanopartikelmorphologie maßgeblich beeinflussen können.^[38,56] Additive können Kristallflächen durch bevorzugte Adsorption am Wachstum hindern,^[47–49] sofern Polymere zur Stabilisierung verwendet werden, hängt die Natur des Produktes manchmal auch von der Charge des Polymers ab (eigene, unveröffentlichte Erfahrungen). Die Morphologie der Partikel ist unter Umständen nicht stabil; so wurde auch über die photoinduzierte Umwandlung von kugelförmigen Partikeln zu Prismen berichtet.^[57] Die gebildeten Silber-Nanopartikel neigen oft nach einigen Stunden oder Tagen zur Aggregation und zur Bildung von Niederschlägen, sofern die kolloidale Stabilisierung nicht ausreichend ist. Gute Stabilisatoren sind beispielsweise Polymere wie Poly(*N*-vinylpyrrolidon) (PVP) und substituierte Phosphanliganden.^[37]

Der physikalische Weg der Herstellung von Silber-Nanopartikeln führt typischerweise über die Gasphase.^[58] Die so gebildeten Silber-Nanopartikel sind an der Oberfläche nicht funktionalisiert und daher im Allgemeinen in Wasser nicht redispersierbar, sondern hochgradig agglomeriert. Eine alternative Herstellungsweise für kolloidale Silber-Dispersionen ist die Laserablation aus metallischem Silber in Flüssigkeiten.^[59,60] Auch über die Synthese von Silber-Nanopartikeln in Flammen wurde berichtet.^[61,62]

„Nanosilber“ hat eine gewisse Popularität für Anwendungen in Gebrauchsgütern erreicht. So werden beispielsweise Kühlschränke, Handys, Kleidungsstücke, Pflaster, Zahnbürsten und Kosmetika mit Silber ausgestattet, um die antibakterielle Wirkung zu nutzen (Abbildung 2). Für die Herstellung von kolloidalem Silber zu Hause werden entsprechende Systeme angeboten, die Silberpartikel über elektrische Spannungspulse an Silberelektroden in Wasser erzeugen. Argument dabei ist stets die antibakterielle Wirkung des Silbers, die auch gegen Antibiotika resistente Keime bekämpfen soll. Bemerkenswerterweise werden auch andere Edelmetalle wie Gold oder Platin in Kosmetika eingesetzt, obwohl hier eine biologische Wirkung kaum zu erwarten ist. Wir haben die Edelmetallgehalte in einigen Kosmetika mithilfe von Atomabsorptionsspektroskopie (AAS) gemessen (Tabelle 2). Die eingesetzten Konzentrationen an Silber variieren dabei über mehr als drei Größenordnungen, d. h., es stellt sich die Frage nach der medizinischen Evidenz für die Wahl der eingesetzten Silberkonzentrationen. Es zeigt sich



Abbildung 2. Einige edelmetallhaltige Kosmetikprodukte und eine Sportsocke mit Silberbeschichtung.

Tabelle 2: Edelmetallkonzentrationen in Kosmetika, bestimmt durch AAS nach Aufschluss. Der Gehalt an Platin lag unterhalb der Nachweisgrenze von 15 ppm.

Probe	Edelmetall- gehalt [ppm]	Packungs- größe [mL]	enthaltene Edelmetall pro Packung [mg]
Silber-Zahnpasta	0.1	75	0.0075
Silber-Duschgel	2.7	200	0.54
Silber-Handcreme	2700	75	202.5
Silber-Deodorant (Roller)	950	50	47.5
Gold-Nachtcreme	2.4	50	0.12
Platin-Antifalten- creme	< 15	50	< 0.75

hier eine fließende Grenze zwischen Kosmetikum und Wirkstoffträger, sofern die antibakterielle Wirkung durch hohe Silberkonzentrationen erreicht wird. Bei gegebener Reinheit ist metallisches Silber in Kosmetika in der EU zugelassen, wobei in der Verordnung keine explizite Aussage zu Silber-Nanopartikeln gemacht wird. Allerdings wird auf die Notwendigkeit zur Charakterisierung von Nanoprodukten ausdrücklich hingewiesen.^[63]

Silberhaltige Textilien werden wegen ihrer antibakteriellen Wirkung und der damit verbundenen Reduktion der Geruchsbildung beim Schwitzen beworben.^[64–67] Dabei gibt es Bedenken hinsichtlich der Freisetzung von Silber bei fortgesetzten Waschvorgängen in Kläranlagen und dann in die Umwelt.^[68,69] Geranio et al. fanden Silberkonzentrationen von 8 bis 21 600 ppm in silberhaltigen Textilien, wobei das Silber sowohl in metallisch-nanopartikulärer Form als auch als nanopartikuläres AgCl eingesetzt wird.^[68] Wiechers und Musee diskutierten das Schicksal von Nanopartikeln in der Umwelt nach dem Gebrauch und entwickelten Parameter für die Risikoabschätzung. Sie schätzen aber Silber als weniger bedenklich in der Umwelt ein als TiO₂.^[8]

Wegen der antibakteriellen Wirkung wird nanopartikuläres Silber auch als Beschichtung für medizinische Instrumente und Produkte eingesetzt,^[9,15,16,70,71] z. B. für Venenka-

theter,^[14,72] Blasenkatheter,^[73] Drainagekatheter,^[74,75] Wund- und Brandverbände, Skalpelle und Nadeln.^[15] Bemerkenswerterweise fanden Bayston et al. in vitro keine antibakterielle Wirkung von silberhaltigen neurochirurgischen Kathetern.^[76]

Silberbeschichtete medizinische Instrumente müssen eine hinreichend hohe und langanhaltende Konzentration von Silberionen in ihrer Umgebung bewirken, um antibakteriell wirksam zu sein. Allerdings muss auch eine Beeinträchtigung von humanen Zellen in der Umgebung vermieden werden.^[35,36,77] Dies kann durch die Anwendung einer dünnen silberhaltigen Polymerschicht erreicht werden.^[71,78,79] Agarwal et al. setzten die Layer-by-Layer-Technik^[80] ein, um Silber-Nanopartikel in einer dünnen Polymerschicht an der Oberfläche zu immobilisieren. Die polymere Schicht zeigte in vitro eine antimikrobielle Wirkung, aber keine Zytotoxizität.^[78,79] Cao et al. beschichteten Titan mit Silber-Nanopartikeln durch Plasma-Immersionen-Ionenimplantation von Silber (silver plasma immersion ion implantation). Diese silberhaltigen Oberflächen inhibierten das Bakterienwachstum und stimulierten gleichzeitig die Proliferation von eukaryotischen Zellen.^[77] Loher et al. berichteten über die bakteriell induzierte Freisetzung von Silber-Nanopartikeln aus Calciumphosphat-Keramiken.^[61]

Nanopartikel geben Ionen ab, sofern sie nicht aus völlig unlöslichen Stoffen bestehen.^[81,82] Entsprechend wird auch Silber aus Nanopartikeln durch langsame Oxidation freigesetzt (Abbildung 3). Dabei hängt die Freisetzungskinetik unter anderem von der Größe der Nanopartikel, der Funktionalisierung, der Temperatur und der Zusammensetzung des umgebenden Mediums ab.^[83–89] Fehlt gelöster molekularer Sauerstoff, so lösen sich die Partikel kaum auf.^[90,91] Die Freisetzung von Silberionen kann auch elegant im Sinne eines Lokalelements durch eine Mischung von Nanopartikeln aus edlen und unedlen Metallen in einem Polymer reguliert werden.^[92] Silber-Nanopartikel sind daher als Depot für Silberionen zu verstehen. Sotiriou et al. postulierten allerdings, dass die antibakterielle Wirkung von Silber-Nanopartikeln von der Größe abhängt. Größere Nanopartikel (> 10 nm)

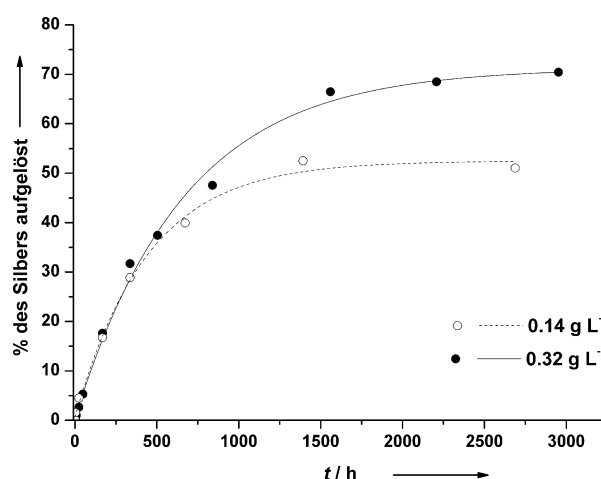


Abbildung 3. Auflösungskurve von Citrat-stabilisierten Silber-Nanopartikeln bei 37°C bei zwei unterschiedlichen Silberkonzentrationen (Wiedergabe aus Lit. [83]).

setzen weniger Silberionen frei und wirken möglicherweise auch durch den direkten Kontakt mit Bakterien antibakteriell,^[62,93] wobei ein reiner „Nano-Effekt“ von Xiu et al. allerdings kürzlich ausgeschlossen wurde.^[91] Für den gelegentlich vorgeschlagenen Einsatz als Wirkstoffträger und zur Bildgebung eignen sich Silber-Nanopartikel wegen der vergleichsweise hohen Zytotoxizität aber wohl nur, wenn eine unkontrollierte Freisetzung toxischer Silberionen durch eine entsprechende dichte Umhüllung ausgeschlossen werden kann.^[94–98]

6. Biologische Wirkung von Silber

Die vorhandene Literatur zur biologischen Wirkung von Silber ist nahezu unübersehbar. So ergab eine Suche nach den Stichwörtern „Silver and Toxi*“ mehr als 4300 Einträge im Web of Science; die Einschränkung „Silver and Toxi* and Nano*“ ergab immer noch mehr als 800 Einträge mit stark steigender Tendenz. Eine bibliometrische Analyse zu diesem Bereich gaben Tolaymat et al. 2010.^[99] Im Folgenden wird der Stand der Literatur zusammenfassend dargestellt.

Silber hat als Metallion, das als weiche Lewis-Säure eine hohe Affinität zu Schwefel, aber auch zu Stickstoff hat, viele Möglichkeiten, biochemische Prozesse zu stören. Außer der Bildung schwerlöslicher Salze (AgCl , Ag_2S) wird auch die schädigende Wirkung von Silberionen auf Wechselwirkungen mit Proteinen mit Thiol- und Aminogruppen, mit Nucleinsäuren und mit Zellmembranen zurückgeführt.^[3,7,100–103] Weiterhin wurde die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) als zellschädigendem Mechanismus gezeigt,^[104–110] aber in anderen Fällen auch ausgeschlossen.^[90,111,112] Offenbar hängt die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies in Gegenwart von Silber auch vom verwendeten Zelltyp ab.^[111,112] Insgesamt gibt es unterschiedliche Möglichkeiten für Silber, in biologische Prozesse schädigend einzugreifen, sodass eine allgemeine Aussage zum Ursprung der toxischen Wirkung nicht möglich ist.

Nanopartikel sind grundsätzlich gut zellgängig.^[82,113–120] Eukaryotische, nicht phagozytierende Zellen nehmen Silber-Nanopartikel durch Endozytose und Makropinozytose auf.^[112,121] Dabei konnten die Nanopartikel durch die Kombination von Focussed Ion Beam (FIB), Rasterelektronenmikroskopie und energiedispersiver Röntgenspektroskopie direkt in der Zelle sichtbar gemacht werden.^[121] Alternative Methoden sind die Verfolgung fluoreszierender Nanopartikel durch konfokale Laserscanningmikroskopie^[120,122] und Fluoreszenzmikroskopie,^[123] oberflächenverstärkte Raman-Spektroskopie (SERS)^[124] und Transmissionselektronenmikroskopie.^[96] Die Silber-Nanopartikel werden dabei – wie alle Nanopartikel – in biologischen Medien schnell von einer Hülle („Korona“) aus Proteinen umhüllt,^[125–131] was die Interaktion mit Zellen beeinflusst.^[113,132]

Metallisches Silber, Silber-Nanopartikel und schwerlösliche Silbersalze setzen beim Kontakt mit Wasser Silberionen frei, die das eigentliche biochemisch wirksame Agens sind.^[7] Dabei ist zu beachten, dass auch diese Silberionen in „realen“ Medien (d. h. in Wasser, das auch weitere Stoffe enthält, wie Zellkulturmedien, Abwasser) mit anderen Ionen zu unlösli-

chen Niederschlägen oder auch kolloidal vorliegenden Salzen reagieren können oder auch durch Proteine komplexiert werden können. So führt das in biologischen Medien wie Blut oder Zellkulturmedium und in Umweltmedien („unreines“ Wasser) fast immer vorliegende Chlorid zur Ausfällung von schwerlöslichem AgCl (siehe Tabelle 1). Die typischerweise in reinem Wasser gemessenen Ionen-Freisetzungskurven können daher nicht ohne Weiteres auf komplexere (biologische) Medien übertragen werden.^[85,86] Art und Menge der vorliegenden Silberspezies sind in diesen Medien weitgehend unbekannt. In einer grundlegenden Arbeit wurde kürzlich gezeigt, dass bei Silber kein spezifischer „Nano-Effekt“ vorliegt. Dabei wurden Silber-Nanopartikel unter anaeroben Bedingungen synthetisiert, aufbewahrt und auf ihre Wirkung gegen Bakterien (*E. coli*) hin untersucht. Die Toxizität konnte dabei klar mit der Menge an freigesetzten Silberionen korreliert werden. Die Nanopartikel allein (5 oder 11 nm Durchmesser) waren bis zu 200 mg L^{-1} nicht toxisch.^[91]

Typische Ergebnisse für die Wirkung von Silber auf Einzeller sind in Tabelle 3 zusammengefasst. Auch wenn die Befunde wegen unterschiedlicher Versuchsbedingungen und Silberspezies nicht immer vergleichbar sind, kann doch konstatiert werden, dass die toxischen Konzentrationen und Hemmkonzentrationen im Bereich von 0.1 bis 20 mg L^{-1} liegen. In einer bemerkenswerten Arbeit konnten Hwang et al. zeigen, dass *L. pneumophila* und *P. aeruginosa* bei einer Silberkonzentration von 0.1 mg L^{-1} schnell abgetötet wurden, aber diese Silberkonzentration als Endosymbionten in Amöben problemlos überlebten.^[133] Der „viable but non-culturable“ (VBNC)-Zustand, in den sich Bakterien bei äußerem Stress (wie einer Inkubation mit Schwermetallionen) zurückziehen können, kann leicht mit der Abtötung der Bakterien verwechselt werden.^[134,135] Dies konnte kürzlich von Flemming et al. für Kupferionen demonstriert werden.^[136] Sheng et al. zeigten, dass Silber-Nanopartikel zwar für planktonische Bakterien toxisch sind, dass aber die gleichen Bakterien in Form eines Biofilms nahezu unempfindlich gegen Silber waren.^[137] Dies illustriert die Probleme bei der Übertragung der Ergebnisse von In-vitro-Zellkulturexperimenten auf praktische Situationen.

Tabelle 4 zeigt die Wirkung von Silber auf eukaryotische Zellen in vitro. Die toxischen Konzentrationen liegen um die $1\text{--}10 \text{ mg L}^{-1}$ für Silberionen und $10\text{--}100 \text{ mg L}^{-1}$ für Silber-Nanopartikel. Silber-Nanopartikel können dabei auch mit der Oberfläche von Viren wechselwirken und sie dadurch inaktivieren.^[138,139]

Tabelle 5 zeigt die Wirkung von Silber auf höhere Organismen. Die letalen Konzentrationen liegen für Landlebewesen im Bereich von einigen mg L^{-1} , für aquatische Organismen im Bereich von einigen $\mu\text{g L}^{-1}$. Hier ist zu beachten, dass die Angabe von Konzentrationen nur für aquatische Lebewesen sinnvoll ist. Für Landlebewesen werden besser letale Dosen (LD_{50}) in $\text{mg pro kg Körpergewicht}$ angegeben. Für metallisches Silber ist das wenig sinnvoll, denn als makroskopisches Objekt (wie eine verschluckte Münze) würde es im Magen-Darm-Trakt kaum aufgelöst werden. Für kolloidal dispergiertes metallisches Silber mag dies anders aussehen, denn Silber-Nanopartikel geben wie beschrieben bei der Immersion in Wasser Silberionen ab, aufgrund der hohen

Tabelle 3: Biologische Wirkung von Silber auf Einzeller (Bakterien, Pilze und Algen). Hemmende und letale Konzentrationen liegen bei 0.1–20 mg L⁻¹. Sofern die Partikelmorphologie nicht besonders angegeben ist, handelt es sich um Partikel mit kugelförmiger oder nicht näher beschriebener Morphologie.^[a]

Organismus	Form von Silber	Partikeldurchmesser	Funktionalisierung	Wirkung	Quelle
<i>Bacillus subtilis</i> ATCC 6633	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	MIC ₉₀ = 6.25 mg L ⁻¹ ; MBC _{99.9} = 12.5 mg L ⁻¹	[140]
<i>Bacillus subtilis</i>	Ag-Nanopartikel	10 nm	Citrat	keine Wachstumshemmung bei 50 mg L ⁻¹ ; EC ₅₀ (CFU-Assay) > 10 mg L ⁻¹ ; EC ₅₀ (LTP-Assay, 0 h) = 0.01–1.41 mg L ⁻¹ ; EC ₅₀ (LTP-Assay, 1 h) = 0.06–0.09 mg L ⁻¹ ; EC ₅₀ (LTP-Assay, 2 u. 3 h) < 0.025 mg L ⁻¹	[141]
<i>Bacillus subtilis</i>	Ag ₂ S-Nanopartikel	(9±3.5) nm	nicht funktionalisiert	nicht toxisch bei 150 mg L ⁻¹	[142]
<i>Chlamydomonas reinhardtii</i>	Ag-Nanopartikel	(25±13) nm	Carbonat	EC ₅₀ (1 h) = 0.36 mg L ⁻¹ ; EC ₅₀ (5 h) = 0.089 mg L ⁻¹	[143]
<i>Candida albicans</i> I	Ag ⁺	–	–	MIC = 0.42 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida albicans</i> I	Ag-Nanopartikel	keine Angabe	nicht funktionalisiert	MIC = 0.42 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida albicans</i> II	Ag-Nanopartikel	25 nm	PVP	MIC = 0.1 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida albicans</i> II	Ag ⁺	–	–	MIC = 0.42 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida albicans</i> II	Ag-Nanopartikel	keine Angabe	nicht funktionalisiert	MIC = 0.21 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida albicans</i> II	Ag-Nanopartikel	25 nm	PVP	MIC = 0.21 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida parapsilosis</i>	Ag ⁺	–	–	MIC = 1.69 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida parapsilosis</i>	Ag-Nanopartikel	keine Angabe	nicht funktionalisiert	MIC = 1.69 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida parapsilosis</i>	Ag-Nanopartikel	25 nm	PVP	MIC = 0.84 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida tropicalis</i>	Ag ⁺	–	–	MIC = 0.84 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida tropicalis</i>	Ag-Nanopartikel	keine Angabe	nicht funktionalisiert	MIC = 0.84 mg L ⁻¹	[144]
<i>Candida tropicalis</i>	Ag-Nanopartikel	25 nm	PVP	MIC = 0.42 mg L ⁻¹	[144]
<i>Escherichia coli</i> PHL628-gfp	Ag ⁺	–	–	0.5 mg L ⁻¹ inhibieren das Bakterienwachstum zu 100 %	[102]
<i>Escherichia coli</i> ATCC 117	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	MIC ₉₀ = 6.25 mg L ⁻¹ ; MBC _{99.9} = 12.5 mg L ⁻¹	[140]
<i>Escherichia coli</i> DH5α	Ag ⁺	–	–	MIC = 3.5 mg L ⁻¹ für 10 ³ Zellen; MBC = 3.5–5 mg L ⁻¹ bei Kultivierung in LB-Medium MIC = 0.5–1 mg L ⁻¹ für 10 ³ Zellen; MBC = 0.5–1.25 mg L ⁻¹ bei Kultivierung in RPMI/FCS	[145]
<i>Escherichia coli</i> DH5α	Ag-Nanopartikel	(75±20) nm	PVP	MBC = 12.5–20 mg L ⁻¹ für 10 ³ Zellen bei Kultivierung in RPMI/FCS	[145]
<i>Escherichia coli</i>	Ag-Nanopartikel	7 nm	Gallussäure	MIC = 6.25 mg L ⁻¹	[146]
<i>Escherichia coli</i>	Ag ₂ S-Nanopartikel	(9±3.5) nm	nicht funktionalisiert	nicht toxisch bei 150 mg L ⁻¹	[142]
<i>Escherichia coli</i>	Ag-Nanopartikel	10 nm	Citrat	30 u. 50 mg L ⁻¹ inhibieren Bakterienwachstum EC ₅₀ (CFU-Assay) = 3.2–4.2 mg L ⁻¹ ; EC ₅₀ (LTP-Assay, 0 h) > 0.25 mg L ⁻¹ ; EC ₅₀ (LTP-Assay, 1 h) = 0.06–0.09 mg L ⁻¹ ; EC ₅₀ (LTP-Assay, 2 u. 3 h) < 0.025 mg L ⁻¹	[141]
<i>Escherichia coli</i> PHL628-gfp	Ag-Nanopartikel	14–16 nm	PVA	0.5 mg L ⁻¹ inhibieren das Bakterienwachstum um (55 ± 8) %	[102]
<i>Escherichia coli</i>	Ag-Nanopartikel	29 nm	Gallussäure	MIC = 13.02 mg L ⁻¹	[146]
<i>Escherichia coli</i>	Ag-Nanopartikel	89 nm	Gallussäure	MIC = 11.79 mg L ⁻¹	[146]
<i>Escherichia coli</i> PHL628-gfp	AgCl-Nanopartikel	250 nm	nicht funktionalisiert	0.5 mg L ⁻¹ inhibieren das Bakterienwachstum um (66 ± 6) %	[102]
<i>Klebsiella aerogenes</i> ATCC 1950	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	MIC ₉₀ = 6.25 mg L ⁻¹ ; MBC _{99.9} = 12.5 mg L ⁻¹	[140]
<i>Legionella pneumophila</i> ATCC 33152	Ag ⁺	–	–	vollständige Inaktivierung bei 0.1 mg L ⁻¹ ; Überleben nach 7 Tagen bei 0.1 mg L ⁻¹ als Endosymbiont in <i>A. polyphage</i>	[133]
<i>Proteus vulgaris</i> NCIB 4157	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	MIC ₉₀ = 6.25 mg L ⁻¹ ; MBC _{99.9} = 12.5 mg L ⁻¹	[140]

Tabelle 3: (Fortsetzung)

Organismus	Form von Silber	Partikeldurchmesser	Funktionalisierung	Wirkung	Quelle
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 9027	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	MIC ₉₀ = 6.25 mg L ⁻¹ ; MBC _{99.9} = 12.5 mg L ⁻¹	[140]
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> ATCC 10145	Ag ⁺	–	–	vollständige Inaktivierung bei 0.1 mg L ⁻¹ ; Überleben nach 7 Tagen bei 0.1 mg L ⁻¹ als Endosymbiont in <i>A. polyphage</i>	[133]
<i>Salmonella abony</i> NCTC 6017	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	MIC ₉₀ = 6.25 mg L ⁻¹ ; MBC _{99.9} = 12.5 mg L ⁻¹	[140]
<i>Salmonella typhimurium</i> ATCC 23564	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	MIC ₉₀ = 6.25 mg L ⁻¹ ; MBC _{99.9} = 12.5 mg L ⁻¹	[140]
Salpeterbakterien	Ag ⁺	–	–	1 mg L ⁻¹ inhibiert die Atmungsaktivität um (42 ± 7) %	[102]
Salpeterbakterien	Ag-Nanopartikel	14–16 nm	PVA	1 mg L ⁻¹ inhibiert die Atmungsaktivität um (86 ± 3) %	[102]
Salpeterbakterien	AgCl-Nanopartikel	250 nm	nicht funktionalisiert	1 mg L ⁻¹ inhibiert die Atmungsaktivität um (46 ± 4) %	[102]
<i>Shewanella oneidensis</i>	Ag ₂ S-Nanopartikel	(9 ± 3.5) nm	nicht funktionalisiert	nicht toxisch bei 150 mg L ⁻¹	[142]
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ag ⁺	–	–	MIC = 2.5 mg L ⁻¹ für 10 ³ Zellen; MBC = 5 mg L ⁻¹ bei Kultivierung in LB-Medium MIC = 0.5 mg L ⁻¹ für 10 ³ Zellen; MBC = 1.25 mg L ⁻¹ bei Kultivierung in RPMI/FCS	[145]
<i>Staphylococcus aureus</i> ATCC 6538	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	MIC ₉₀ = 12.5 mg L ⁻¹	[140]
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ag-Nanopartikel	7 nm	Gallussäure	MIC = 7.5 mg L ⁻¹	[146]
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ag-Nanopartikel	29 nm	Gallussäure	MIC = 16.67 mg L ⁻¹	[146]
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ag-Nanopartikel	(75 ± 20) nm	PVP	MBC = 20 mg L ⁻¹ für 10 ³ Zellen bei Kultivierung in RPMI/FCS	[145]
<i>Staphylococcus aureus</i>	Ag-Nanopartikel	89 nm	Gallussäure	MIC = 33.71 mg L ⁻¹	[146]
<i>Staphylococcus epidermidis</i> ATCC 12228	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	MIC ₉₀ = 6.25 mg L ⁻¹ ; MBC _{99.9} = 12.5 mg L ⁻¹	[140]

[a] CFU = koloniebildende Einheiten (colony forming units), EC₅₀ = mittlere effektive Konzentration, FCS = fötales Kälberserum (fetal calf serum), LB = lysogeny broth (Bakterienwachstumsmedium), LTP = liquid-to-plate, MIC = minimale Inhibitorkonzentration (minimum inhibitory concentration), MBC = minimale bakterizide Konzentration (minimum bactericidal concentration), RPMI = RPMI-1640, Zellkulturmedium.

Tabelle 4: Biologische Wirkung von Silber auf eukaryotische Zellen in vitro. Sofern die Partikelmorphologie nicht besonders angegeben ist, handelt es sich um Partikel mit kugelförmiger oder mit nicht näher beschriebener Morphologie.^[a]

Organismus	Form von Silber	Partikeldurchmesser	Funktionalisierung	Wirkung	Quelle
Alveolarepithelzellen A549 (Adenokarzinom, human)	Ag ⁺	–	–	Mitochondrienfunktion reduziert bei 4–10 mg L ⁻¹	[110]
Alveolarepithelzellen A549 (Adenokarzinom, human)	Ag ⁺	–	–	nach 24 h Veränderung der Zellmorphologie bei 3.24 mg L ⁻¹	[147]
Alveolarepithelzellen A549 (Adenokarzinom, human)	Ag-Nanopartikel	30–50 nm	PVP	Mitochondrienfunktion reduziert bei 10–20 mg L ⁻¹ ; Nekrose/Apoptose bei 2.5–15 mg L ⁻¹	[110]
Alveolarepithelzellen A549 (Adenokarzinom, human)	Ag-Nanopartikel	(79 ± 1) nm	nicht funktionalisiert	toxisch bei 15 und 30 mg L ⁻¹	[148]
Alveolarepithelzellen A549 (Adenokarzinom, human)	Ag-Nanopartikel	(82 ± 1) nm	Glucose	Erhöhung der Vitalität bei 7.5 und 15 mg L ⁻¹ (1.–3. Tag); toxisch bei 7.5 und 15 mg L ⁻¹ (nach 4 Tagen); toxisch bei 30 mg L ⁻¹ (nach 2 Tagen)	[148]
Alveolarepithelzellen A549 (Adenokarzinom, human)	Ag-Nanopartikel	(88 ± 1) nm	Lactose	Erhöhung der Vitalität bei 7.5 mg L ⁻¹ (1.–3. Tag); toxisch bei 7.5 mg L ⁻¹ (nach 4 Tagen); toxisch bei 15 und 30 mg L ⁻¹ (nach 2 Tagen); Erhöhung der Vitalität bei 15 mg L ⁻¹ (nach 3 Tagen); toxisch bei 15 mg L ⁻¹ (nach 4 Tagen)	[148]

Tabelle 4: (Fortsetzung)

Organismus	Form von Silber	Partikeldurchmesser	Funktionalisierung	Wirkung	Quelle
Alveolarepithelzellen A549 (Adenokarzinom, human)	Ag-Nanopartikel	(94±1) nm	Oligonucleotid	Erhöhung der Vitalität bei 7.5 und 15 mg L ⁻¹ (1.-3. Tag); toxisch bei 7.5 und 15 mg mL ⁻¹ (nach 4 Tagen); toxisch bei 30 mg L ⁻¹ (nach 4 Tagen)	[148]
Alveolarepithelzellen A549 (Adenokarzinom, human)	Ag-Nanopartikel	(95±1) nm	Glucose und Oligonucleotid	toxisch bei 7.5, 15 und 30 mg L ⁻¹ (nach 4 Tagen)	[148]
Alveolarepithelzellen A549 (Adenokarzinom, human)	Ag-Nanopartikel	(99±1) nm	Lactose und Oligonucleotid	toxisch bei 7.5, 15 und 30 mg L ⁻¹ (nach 4 Tagen)	[148]
Astrozyten (Wistar-Ratte)	Ag-Nanopartikel	(75±20) nm	PVP	Erhöhung der Menge von Metallothioneinen nach 4 h Inkubation über 168 h bei 10.8 mg L ⁻¹	[149]
embryonale Hodenkarzinomzellen Ntera2 (human)	Ag-Nanopartikel	20 nm	BSA	Metabolismus reduziert um 50% bei 100 mg L ⁻¹ ; bis zu 20% nekrotische Zellen bei 12.5 mg L ⁻¹	[150]
embryonale Hodenkarzinomzellen Ntera2 (human)	Ag-Nanopartikel	200 nm	BSA	Metabolismus reduziert um 50% bei 100 mg L ⁻¹ ; bis zu 20% nekrotische Zellen bei 12.5 mg L ⁻¹	[150]
embryonale Stammzellen D3 (Maus)	Ag-Nanopartikel	20 nm	keine Angaben	EC ₂₀ (WST-Test) = 21 mg L ⁻¹ ; EC ₂₀ (LDH-Assay) = 3 mg L ⁻¹	[151]
embryonale Stammzellen D3 (Maus)	Ag-Nanopartikel	80 nm	keine Angaben	EC ₂₀ (WST-Test) = 31 mg L ⁻¹ ; EC ₂₀ (LDH-Assay) = 33 mg L ⁻¹	[151]
embryonale Stammzellen D3 (Maus)	Ag-Nanopartikel	113 nm	keine Angaben	EC ₂₀ (WST-Test) = 29 mg L ⁻¹ ; EC ₂₀ (LDH-Assay) = 43 mg L ⁻¹	[151]
Epithelzellen HeLa S3 (human)	Ag ⁺	–	–	zytotoxisch bei 12 mg L ⁻¹ ; IC ₅₀ bei 17 mg L ⁻¹	[152]
Epithelzellen HeLa S3 (human)	Ag-Nanopartikel	2–5 nm	keine Angaben	zytotoxisch bei 80–120 mg L ⁻¹ ; IC ₅₀ bei 92 mg L ⁻¹	[152]
Epithelzellen HeLa (human)	Ag-Nanopartikel	(8.6±3.2) nm	keine Angaben	Zellvitalität ca. 70% bei 10 mg L ⁻¹ nach 72 h	[153]
Epithelzellen HeLa (human)	Ag-Nanopartikel	(46±8) nm	keine Angaben	Zellvitalität ca. 70% bei 10 mg L ⁻¹ nach 24 h Zellvitalität ca. 70% bei 10 mg L ⁻¹ nach 48 h Zellvitalität ca. 60% bei 10 mg L ⁻¹ nach 72 h	[153]
Epithelzellen HeLa (human)	Ag-Nanopartikel	(75±26) nm	keine Angaben	Zellvitalität ca. 70% bei 10 mg L ⁻¹ nach 24 h Zellvitalität ca. 80% bei 10 mg L ⁻¹ nach 48 h Zellvitalität ca. 50% bei 10 mg L ⁻¹ nach 72 h	[153]
Fibroblasten L929 (Maus)	Ag-Nanopartikel	20 nm	keine Angaben	EC ₂₀ (WST-Test) = 2.8 mg L ⁻¹ ; EC ₂₀ (LDH-Assay) = 0.2 mg L ⁻¹	[151]
Fibroblasten L929 (Maus)	Ag-Nanopartikel	(79±1) nm	nicht funktionalisiert	toxisch bei 15 und 30 mg L ⁻¹	[148]
Fibroblasten L929 (Maus)	Ag-Nanopartikel	80 nm	keine Angaben	EC ₂₀ (WST-Test) = 17 mg L ⁻¹ ; EC ₂₀ (LDH-Assay) = 5.2 mg L ⁻¹	[151]
Fibroblasten L929 (Maus)	Ag-Nanopartikel	(82±1) nm	Glucose	Erhöhung der Vitalität bei 7.5, 15 und 30 mg L ⁻¹ (1.-2. Tag); toxisch bei 30 mg L ⁻¹ (nach 3 Tagen)	[148]
Fibroblasten L929 (Maus)	Ag-Nanopartikel	(88±1) nm	Lactose	Erhöhung der Vitalität bei 7.5, 15 und 30 mg L ⁻¹ (1.-2. Tag); toxisch bei 30 mg L ⁻¹ (nach 3 Tagen)	[148]
Fibroblasten L929 (Maus)	Ag-Nanopartikel	(94±1) nm	Oligonucleotid	Erhöhung der Vitalität bei 7.5, 15 und 30 mg L ⁻¹ (1.-2. Tag); toxisch bei 30 mg L ⁻¹ (nach 2 Tagen)	[148]
Fibroblasten L929 (Maus)	Ag-Nanopartikel	(95±1) nm	Glucose und Oligonucleotid	Erhöhung der Vitalität bei 7.5, 15 und 30 mg L ⁻¹ (1.-2. Tag); toxisch bei 30 mg L ⁻¹ (nach 2 Tagen)	[148]
Fibroblasten L929 (Maus)	Ag-Nanopartikel	(99±1) nm	Lactose und Oligonucleotid	Erhöhung der Vitalität bei 7.5, 15 und 30 mg L ⁻¹ (1.-2. Tag); toxisch bei 30 mg L ⁻¹ (nach 2 Tagen)	[148]
Fibroblasten L929 (Maus)	Ag-Nanopartikel	113 nm	keine Angaben	EC ₂₀ (WST-Test) = 12 mg L ⁻¹ EC ₂₀ (LDH-Assay) = 2.4 mg L ⁻¹	[151]
hepatozelluläres Karzinom Hep G2 (human)	Ag-Nanopartikel	6.5–43.8 nm	keine Angaben	IC ₅₀ = 251 mg L ⁻¹	[140]
hepatozelluläres Karzinom C3A (human)	Ag-Nanopartikel	35 nm	nicht funktionalisiert	Zytotoxizität ca. 90% bei ≥ 100 mg L ⁻¹	[154]

Tabelle 4: (Fortsetzung)

Organismus	Form von Silber	Partikeldurchmesser	Funktionalisierung	Wirkung	Quelle
hepatozelluläres Karzinom C3A (human)	Ag-Mikropartikel	0.6–1.6 μm	nicht funktionalisiert	Zytotoxizität ca. 90 % bei $\geq 500 \text{ mg L}^{-1}$	[154]
Hepatozyten (primär, Fisch)	Ag-Nanopartikel	35 nm	nicht funktionalisiert	Zytotoxizität ca. 30 % bei $\geq 800 \text{ mg L}^{-1}$	[154]
Hepatozyten (primär, Fisch)	Ag-Nanopartikel	0.6–1.6 μm	nicht funktionalisiert	Zytotoxizität ca. 20 % bei $\geq 1000 \text{ mg L}^{-1}$	[154]
Hodenzellen (primär, C57BL6 Maus)	Ag-Nanopartikel	20 nm	BSA	Metabolismus reduziert um 50 % bei 10 mg L^{-1}	[150]
Hodenzellen (primär, C57BL6 Maus)	Ag-Nanopartikel	200 nm	BSA	Metabolismus reduziert um 50 % bei 10 mg L^{-1}	[150]
Kiemenzellen RW-T1 (Fisch)	Ag-Nanopartikel	10 nm	PVP	Zytotoxizität ca. 40 % bei 25 mg L^{-1}	[155]
Kiemenzellen RW-T1 (Fisch)	Ag-Nanopartikel	20 nm	PVP	Zytotoxizität ca. 20 % bei 25 mg L^{-1}	[155]
Kiemenzellen RW-T1 (Fisch)	Ag-Nanopartikel	40 nm	PVP	nicht toxisch bei 25 mg L^{-1}	[155]
Kiemenzellen RW-T1 (Fisch)	Ag-Nanoplättchen	32 nm	PVP	Zytotoxizität ca. 50 % bei 12.5 mg L^{-1} ; ca. 70 % bei 25 mg L^{-1}	[155]
Kiemenzellen RW-T1 (Fisch)	Ag-Nanostäbchen	$65 \text{ nm} \times 20 \mu\text{m}$	PVP	nicht toxisch bei 25 mg L^{-1}	[155]
Lungenepithelzellen C10 (Maus)	Ag ₂ S-Nanopartikel	$(9 \pm 3.5) \text{ nm}$	keine Angaben	nicht toxisch bei 150 mg mL^{-1}	[142]
Lungenzellen HLF (human)	Ag-Nanopartikel	25 nm	PVP	toxisch bei 62.5 mg L^{-1}	[156]
Lungenzellen HLF (human)	Ag-Nanopartikel	35 nm	PVP	toxisch bei 62.5 mg L^{-1}	[156]
Lungenzellen HLF (human)	Ag-Nanopartikel	45 nm	PVP	toxisch bei 62.5 mg L^{-1}	[156]
Lungenzellen HLF (human)	Ag-Nanopartikel	60 nm	PVP	toxisch bei 125 mg L^{-1}	[156]
Lungenzellen HLF (human)	Ag-Nanopartikel	70 nm	PVP	toxisch bei 125 mg L^{-1}	[156]
Makrophagen U937 (human)	Ag-Nanopartikel	4 nm	PVP	Zellvitalität 36 % bei 3.12 mg L^{-1}	[157]
Makrophagen U937 (human)	Ag-Nanopartikel	5 nm	PVP	Zellvitalität 50 % bei 6.25 mg L^{-1} ; 0 % bei $\geq 12.5 \text{ mg L}^{-1}$	[158]
Makrophagen U937 (human)	Ag-Nanopartikel	20 nm	PVP	Zellvitalität 6 % bei 25 mg L^{-1}	[157]
Makrophagen U937 (human)	Ag-Nanopartikel	100 nm	PVP	Zellvitalität 100 % bei 25 mg L^{-1}	[158]
Makrophagen THP-1 (human)	Ag-Nanopartikel	20 nm	Peptid	$\text{IC}_{50} (24 \text{ h}) = 110 \text{ mg L}^{-1}$ $\text{IC}_{50} (48 \text{ h}) = 18 \text{ mg L}^{-1}$	[159]
Makrophagen THP-1 (human)	Ag-Nanopartikel	40 nm	Peptid	$\text{IC}_{50} (24 \text{ h}) = 140 \text{ mg L}^{-1}$ $\text{IC}_{50} (48 \text{ h}) = 30 \text{ mg L}^{-1}$	[159]
Makrophagen U937 (human)	Ag-Nanopartikel	70 nm	PVP	Zellvitalität 100 % bei 50 mg L^{-1}	[157]
Makrophagen RAW264.7 (Maus)	Ag-Nanopartikel	55 nm, 278 nm	Chitosan	Zellvitalität 60 % bei 10 mg L^{-1}	[160]
mesenchymale Stammzellen (human)	Ag ⁺	–	–	toxisch bei 2.5 mg L^{-1}	[145, 161]
mesenchymale Stammzellen (human)	Ag-Nanopartikel	$(75 \pm 20) \text{ nm}$	PVP	toxisch bei 50 mg L^{-1}	[145, 161]
Monozyten (human)	Ag ⁺	–	–	toxisch bei 1 mg L^{-1}	[145]
Monozyten (human)	Ag-Nanopartikel	$(75 \pm 20) \text{ nm}$	PVP	Toxisch bei 30 mg L^{-1}	[145]
Nebennierenmarkzellen PC-12 (Ratte)	Ag-Nanopartikel	$(8.6 \pm 3.2) \text{ nm}$	keine Angaben	Zellvitalität ca. 60 % bei 10 mg L^{-1} nach 72 h	[153]
Nebennierenmarkzellen PC-12 (Ratte)	Ag-Nanopartikel	$(46 \pm 8) \text{ nm}$	keine Angaben	Zellvitalität ca. 60 % bei 10 mg L^{-1} nach 72 h	[153]
Nebennierenmarkzellen PC-12 (Ratte)	Ag-Nanopartikel	$(75 \pm 26) \text{ nm}$	keine Angaben	Zellvitalität ca. 70 % bei 10 mg L^{-1} nach 24 h Zellvitalität ca. 30 % bei 10 mg L^{-1} nach 48 h Zellvitalität ca. 10 % bei 10 mg L^{-1} nach 72 h	[153]
Ovarienzellen CHO (Hamster)	Ag-Nanopartikel	$(8.6 \pm 3.2) \text{ nm}$	keine Angaben	Zellvitalität ca. 85 % bei 10 mg L^{-1} nach 72 h	[153]

Tabelle 4: (Fortsetzung)

Organismus	Form von Silber	Partikeldurchmesser	Funktionalisierung	Wirkung	Quelle
Ovarienzellen CHO (Hamster)	Ag-Nanopartikel	(46±8) nm	keine Angaben	Zellvitalität ca. 75 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 24 h Zellvitalität ca. 70 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 48 h Zellvitalität ca. 70 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 72 h	[153]
Ovarienzellen CHO (Hamster)	Ag-Nanopartikel	(75±26) nm	keine Angaben	Zellvitalität ca. 75 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 24 h Zellvitalität ca. 80 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 48 h Zellvitalität ca. 75 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 72 h	[153]
Präosteoblasten MC3T3-E1 (Maus)	Ag-Nanopartikel	(8.6±3.2) nm	keine Angaben	Zellvitalität ca. 70 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 72 h	[153]
Präosteoblasten MC3T3-E1 (Maus)	Ag-Nanopartikel	(46±8) nm	keine Angaben	Zellvitalität ca. 90 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 24 h Zellvitalität ca. 80 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 48 h Zellvitalität ca. 60 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 72 h	[153]
Präosteoblasten MC3T3-E1 (Maus)	Ag-Nanopartikel	(75±26) nm	keine Angaben	Zellvitalität ca. 70 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 24 h Zellvitalität ca. 30 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 48 h Zellvitalität ca. 10 % bei 10 mg L ⁻¹ nach 72 h	[153]
T-Zellen (human)	Ag ⁺	–	–	toxisch bei 1.5 mg L ⁻¹	[145]
T-Zellen (human)	Ag-Nanopartikel	75 ± 20 nm	PVP	toxisch bei > 50 mg L ⁻¹	[111, 145]

[a] BSA = bovines Serumalbumin, EC₂₀ = effektive Konzentration, IC₅₀ = mittlere inhibitorische Konzentration, LDH = Lactatdehydrogenase, WST = wasserlösliches Tetrazolium (water soluble tetrazolium).

Tabelle 5: Biologische Wirkung von Silber auf mehrzellige Organismen in vivo. Sofern die Partikelmorphologie nicht besonders angegeben ist, handelt es sich um Partikel mit kugelförmiger oder mit nicht näher beschriebener Morphologie.^[a]

Organismus	Form von Silber	Partikel-durchmesser	Funktionalisierung	Wirkung	Quelle
<i>Aedes aegypti</i> (Larven der Gelbfiebermücke)	Ag-Nanopartikel	3–21 nm	keine Angaben	LC ₅₀ (II. Larvenstadium) = (1.29 ± 0.09) mg L ⁻¹ ; LC ₉₀ (II. Larvenstadium) = (3.08 ± 0.21) mg L ⁻¹ ; LC ₅₀ (III. Larvenstadium) = (1.48 ± 0.09) mg L ⁻¹ ; LC ₉₀ (III. Larvenstadium) = (3.33 ± 0.22) mg L ⁻¹ ; LC ₅₀ (IV. Larvenstadium) = (1.58 ± 0.07) mg L ⁻¹ ; LC ₉₀ (IV. Larvenstadium) = (3.41 ± 1.23) mg L ⁻¹	[162]
<i>Anopheles stephensi</i> (Larven der Stechmücke)	Ag-Nanopartikel	3–21 nm	keine Angaben	LC ₅₀ (II. Larvenstadium) = (1.17 ± 0.09) mg L ⁻¹ ; LC ₉₀ (II. Larvenstadium) = (2.99 ± 0.21) mg L ⁻¹ ; LC ₅₀ (III. Larvenstadium) = (1.30 ± 0.09) mg L ⁻¹ ; LC ₉₀ (III. Larvenstadium) = (3.13 ± 0.21) mg L ⁻¹ ; LC ₅₀ (IV. Larvenstadium) = (1.41 ± 0.09) mg L ⁻¹ ; LC ₉₀ (IV. Larvenstadium) = (3.29 ± 1.22) mg L ⁻¹	[162]
<i>Capoeta fusca</i> (Fisch)	Ag ⁺	–	–	LC ₅₀ = 0.014–0.013 mg L ⁻¹ (24–96 h)	[163]
<i>Danio rerio</i> (Zebraabärbling)	Ag ⁺	–	–	LC ₅₀ = 28 µg L ⁻¹ (24 h) LC ₅₀ = 25 µg L ⁻¹ (48 h)	[164]
<i>Danio rerio</i> (Zebraabärbling-embryonen)	Ag-Nanopartikel	10 nm	PVP	letal für ca. 12 % bei 2.5 mg L ⁻¹ ; für ca. 22 % bei 5 mg L ⁻¹	[155]
<i>Danio rerio</i> (Zebraabärbling-embryonen)	Ag-Nanopartikel	20 nm	PVP	letal für ca. 16 % bei 2.5 mg L ⁻¹ ; für ca. 17 % bei 5 mg L ⁻¹	[155]
<i>Danio rerio</i> (Zebraabärbling-embryonen)	Ag-Nanoscheibe	32 nm	PVP	letal für ca. 34 % bei 2.5 mg L ⁻¹ ; für ca. 42 % bei 5 mg L ⁻¹	[155]
<i>Danio rerio</i> (Zebraabärbling-embryonen)	Ag-Nanopartikel	40 nm	PVP	letal für ca. 16 % bei 2.5 mg L ⁻¹ und 5 mg L ⁻¹	[155]
<i>Danio rerio</i> (Zebraabärbling-embryonen)	Ag-Nanopartikel	41.6 ± 9.1 nm	Citrat	nicht toxisch bei ≤ 0.002 µg L ⁻¹ ; letal für 100 % bei ≥ 0.022 µg L ⁻¹	[165]
<i>Danio rerio</i> (Zebraabärbling-embryonen)	Ag-Nanostäbchen	65 nm × 20 µm	PVP	letal für ca. 7 % bei 5 mg L ⁻¹	[155]
<i>Danio rerio</i> (Zebraabärbling)	Ag-Nanopartikel	(81 ± 2) nm	PVP	LC ₅₀ = 89 µg L ⁻¹ (24 h) LC ₅₀ = 84 µg L ⁻¹ (48 h)	[164]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag ⁺	–	–	LC ₅₀ = 0.4 ± 0.12 µg L ⁻¹ (24 h)	[166]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag ⁺	–	–	EC ₁₀ = 1.7 µg L ⁻¹ EC ₅₀ = 2.3 µg L ⁻¹ EC ₉₀ = 3.1 µg L ⁻¹	[167]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Nanopartikel	5–25 nm	Citrat	EC ₁₀ = 3 µg L ⁻¹ EC ₅₀ = 4 µg L ⁻¹ EC ₉₀ = 5 µg L ⁻¹	[167]

Tabelle 5: (Fortsetzung)

Organismus	Form von Silber	Partikel-durchmesser	Funktionalisierung	Wirkung	Quelle
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Nanopartikel	16.6 nm	keine Angaben	$EC_{10} = 1.5 \mu\text{g L}^{-1}$ $EC_{50} = 2 \mu\text{g L}^{-1}$ $EC_{90} = 3 \mu\text{g L}^{-1}$	[167]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Nanopartikel	20 nm	keine Angaben	$EC_{10} = 140 \mu\text{g L}^{-1}$ $EC_{50} = 187 \mu\text{g L}^{-1}$ $EC_{90} = 251 \mu\text{g L}^{-1}$	[167]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Nanopartikel	35 nm	PVP	$LC_{50} = 10.6 \pm 5.2 \mu\text{g L}^{-1}$ (24 h)	[166]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Nanopartikel	36 nm	Citrat	$LC_{50} = 3-4 \mu\text{g L}^{-1}$	[168]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Nanopartikel	40 nm	Citrat	$LC_{50} = (1.8 \pm 0.96) \mu\text{g L}^{-1}$ (24 h)	[166]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Nanopartikel	52 nm	Citrat	$LC_{50} = 3-4 \mu\text{g L}^{-1}$	[168]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Nanopartikel	66 nm	Citrat	$LC_{50} = 3-4 \mu\text{g L}^{-1}$	[168]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Nanopartikel	35 nm	nicht funktionalisiert	akute Toxizität (96 h): Überlebensrate bei $10 \mu\text{g L}^{-1}$ (93.33 ± 3.33) %; Überlebensrate bei $100 \mu\text{g L}^{-1}$ (43.33 ± 23.33) %; Überlebensrate bei 1 und 10 mg L^{-1} (0 ± 0) % chronische Exposition (21 Tage): Überlebensrate bei $1 \mu\text{g L}^{-1}$ 70 %; Überlebensrate bei $5 \mu\text{g L}^{-1}$ 100 %; Überlebensrate bei $10 \mu\text{g L}^{-1}$ 90 %; Überlebensrate bei $50 \mu\text{g L}^{-1}$ 80 %	[154, 169]
<i>Daphnia magna</i> (Krebs)	Ag-Mikropartikel	0.6–1.6 μm	nicht funktionalisiert	akute Toxizität (96 h): Überlebensrate bei $10 \mu\text{g L}^{-1}$ (96.67 ± 3.33) %; Überlebensrate bei $100 \mu\text{g L}^{-1}$ (86.67 ± 6.67) %; Überlebensrate bei 1 mg L^{-1} (20 ± 20) % Überlebensrate bei 10 mg L^{-1} (0 ± 0) % chronische Exposition (21 Tage): Überlebensrate bei $1 \mu\text{g L}^{-1}$ 90 %; Überlebensrate bei $5 \mu\text{g L}^{-1}$ 80 %; Überlebensrate bei $10 \mu\text{g L}^{-1}$ 90 %; Überlebensrate bei $50 \mu\text{g L}^{-1}$ 90 %	[154, 169]
<i>Drosophila melanogaster</i> (Fruchtfliege)	Ag-Nanopartikel	(29 ± 4) nm	Maltose	akute Toxizität bei 20 mg L^{-1} ; Beeinflussung der Fertilität bei 5 mg L^{-1}	[170]
<i>Drosophila melanogaster</i> (Fruchtfliege, Ei)	Ag-Nanopartikel	20–30 nm	keine Angaben	(57 ± 48) % der Eier erreichen das Erwachsenenstadium bei 10 mg L^{-1}	[171]
<i>Drosophila melanogaster</i> (Fruchtfliege, Ei)	Ag-Nanopartikel	100 nm	keine Angaben	(91 ± 19) % der Eier erreichen das Erwachsenenstadium bei 10 mg L^{-1}	[171]
<i>Drosophila melanogaster</i> (Fruchtfliege, Ei)	Ag-Nanopartikel	500–1200 nm	keine Angaben	(94 ± 52) % der Eier erreichen das Erwachsenenstadium bei 10 mg L^{-1}	[171]
Hartley Albino-Hausmeerschweinchen	Ag-Nanopartikel	< 100 nm	keine Angaben	akute dermale Toxizität (10 mg mL^{-1}): keine Änderungen im Gewicht von Organen und keine makroskopischen Veränderungen; histopathologische Anomalien in Haut, Leber und Milz; subchronische dermale Toxizität (10 mg mL^{-1} , 5 mal pro Woche für 13 Wochen): histopathologische Anomalien in Haut, Leber und Milz	[172]
<i>Lytechinus variegatus</i> (Larven des Seeigels)	Ag^+	–	–	$EC_{20} = 10.68 \mu\text{g g}^{-1} \text{ dw}$ (Trockengewicht, dry weight) Ag in Alge (entspricht $3.88 \mu\text{g L}^{-1}$ Ag im Wasser) nach 18-tägiger Fütterung	[173]
<i>Lolium multiflorum</i> (Italienisches Raygras)	Ag-Nanopartikel	(6 ± 1.7) nm	Gummi arabicum	Erhöhung der Konzentration von 1 auf 40 mg L^{-1} führt zur Senkung der Wurzel-Biomasse von (18.6 ± 1.3) auf (4.7 ± 0.7) mg. Inhibierung des Wachstums ist deutlich stärker als im Fall von Ag^+ -Ionen bei gleicher Konzentration.	[174]
Maus (balb/c)	Ag-Mikropartikel	< 20 μm	Natriumhyaluronat	1.18 mg Ag wurden ins Gehirn injiziert. Nach 9 Monaten Neuroentzündung und progressiver Gewebeerlust im Gehirn.	[175]
Maus C57Bl/6	Ag-Nanopartikel	(5 ± 2) nm, (22 ± 4) nm	keine Angaben	40 h Inhalation von 3.3 mg m^{-3} Ag-Nanopartikeln induziert minimale Lungentoxizität und Entzündung.	[176]
<i>Nereis diversicolor</i> (Seerinenegelwurm)	Ag^+	–	–	1250 ng Ag^+ pro Wurm für 10 Tage, Silber gebunden an Metallothioneine	[177]

Tabelle 5: (Fortsetzung)

Organismus	Form von Silber	Partikel- durchmesser	Funktionalisierung	Wirkung	Quelle
<i>Nereis diversicolor</i> (Seerindewurm)	Ag-Nanopartikel	(30±5) nm	Citrat	1250 ng Ag ⁺ pro Wurm für 10 Tage; Partikel sind assoziiert mit der apikalen Zellmembran, in endozytotischen Einschnürungen und in Endosomen	[177]
<i>Pimephales promelas</i> (Embryo) (Fisch)	Ag-Nanopartikel	35 nm	keine Angabe	LC ₅₀ = 9.4 mg L ⁻¹	[178]
<i>Pimephales promelas</i> (Embryo) (Fisch)	Ag-Nanopartikel	≤ 100 nm	keine Angabe	LC ₅₀ = 10.6 mg L ⁻¹	[178]
<i>Ulva lactuca</i> (Makroalge)	Ag ⁺	–	–	toxisch ab 2.5 µg L ⁻¹	[179]
<i>Ulva lactuca</i> (Makroalge)	Ag-Nanopartikel	100 nm	keine Angabe	nicht toxisch bei 15 µg L ⁻¹	[179]

[a] EC_{10/50/90} = effektive Konzentrationen, LC_{50/90} = letale Konzentration.

spezifischen Oberfläche auch deutlich schneller als makroskopische Silberobjekte. Für Mäuse liegt der LD₅₀-Wert im Fall von löslichen Silbersalzen in der Größenordnung von 50 bis 100 mg pro kg Körpergewicht.^[180] Die WHO gibt den „no observed adverse effect level“ (NOAEL) für Menschen mit 10 g Silber über die gesamte Lebenszeit an, was zu einer maximalen Konzentration im Trinkwasser von 0.1 mg L⁻¹ führt.^[180] Die Trinkwasserverordnung in Deutschland erlaubt einen Grenzwert von 0.01 mg L⁻¹.

Ein Einfluss der Partikelgröße auf die Toxizität von Silbernanopartikeln ist wegen der Vielfalt der verwendeten Nanopartikel hinsichtlich Funktionalisierung und Ladung und ebenso wegen der Vielfalt der verwendeten biologischen Testsysteme aus den Daten in den Tabellen 3–5 nicht zu entnehmen. Dennoch gibt es Studien mit Silber-Nanopartikeln unterschiedlicher Größe bei sonst gleichen Bedingungen, die allgemein zeigen, dass kleinere Silber-Nanopartikel eine höhere Toxizität aufweisen als größere Silber-Nanopartikel und Silber-Mikropartikel (für gleiche Silber-Konzentrationen).^[105,146,151,153,171] Noch schwieriger sind Aussagen zum Einfluss der Morphologie auf die biologische Wirkung von Nanopartikeln; hier gibt es kaum vergleichende Studien.^[181] Außer der Freisetzung von Silberionen spielt sicherlich auch die Kinetik der Aufnahme in Zellen eine Rolle. Die Agglomeration in biologischen Medien spielt eine große Rolle für die Bioverfügbarkeit.^[37,82,113,114]

Eine zu hohe Aufnahme von Silber führt zur Argyrie.^[1,182] Bowden et al. berichteten über einen klinischen Fall von Argyrie, der wenige Monate nach der Einnahme eines silberhaltigen Nahrungsergänzungsmittels auftrat.^[183] Plack et al. berichteten über Argyrie eines Patienten, der sich angewöhnt hatte, an photographischen Filmen zu kauen, nachdem er sich das Rauchen abgewöhnt hatte. Bemerkenswerterweise wurden die in den Filmen enthaltenen schwerlöslichen Silberhalogenide im Magen-Darm-Trakt offenbar gut resorbiert.^[184] Über Argyrie bei einem Patienten, der über Jahre hinweg ein Nasenspray mit proteingebundenem Silber verwendete, wurde von Stammlinger berichtet.^[185] Es wurden auch negative Wirkungen von Silber auf das Fortpflanzungssystem und auf die embryonale Entwicklung bei Konzentrationen von 10 mg L⁻¹ gefunden.^[150,162,168,186]

Die Mobilität von Nanopartikeln im Körper ist schwierig zu untersuchen. Es wurde über grundlegende Studien mit radioaktiv markierten Nanopartikeln berichtet, die die Ver-

teilung in vivo nach der Exposition zeigen.^[187–192] Eine Alternative ist der elementaranalytische Nachweis (z. B. über AAS oder ICP-MS) in Geweben nach der Exposition oder Injektion.^[193] Zu betrachten sind außer der Verteilung durch den Blutstrom insbesondere die Akkumulation in unterschiedlichen Geweben und Organen sowie die finale Ausscheidung. Lankveld et al. modellierten auf der Basis von experimentellen Daten die Verteilung im Rattenmodell in vivo.^[193] Die unten diskutierten Aspekte für den Verbleib von Silber in der Umwelt (Ausfällung, Agglomeration, Komplexierung, Auflösung, Adsorption an Grenzflächen) treffen auf biologische Systeme ebenfalls zu, wobei lokal unterschiedliche zelluläre Effekte wie Endozytose die Situation noch komplizierter machen. Silberionen fallen in biologischer Umgebung als Silberchlorid aus oder werden durch Biomoleküle komplexiert; Silber-Nanopartikel werden durch die Bildung einer Proteinkorona ihre Eigenschaften verändern und möglicherweise agglomerieren und ausfallen. Tee-guarden et al. diskutierten in diesem Zusammenhang die Aspekte der Partikeldosimetrie in vitro.^[114]

Ein Problem der medizinischen Anwendung ist sicherlich die Entwicklung von bakteriellen Resistenzen gegen Silber, über die seit den 1970ern berichtet wird.^[194–196] Umfangreiche Arbeiten wurden dabei von Simon Silver (Nomen est Omen) publiziert. Er zeigte, dass die Resistenz gegen Silber in *Salmonella* durch pMG101-Plasmide codiert wird.^[100,197–199] Nagy et al. untersuchten die Hochregulierung der Gene, die für die Resistenz gegen Antibiotika und Silber in *E. coli* und *S. aureus* kodieren.^[28] Khan et al. berichteten über Silber-resistente Bakterien, die in Klärschlamm gefunden wurden.^[200] Mechanistisch betrachtet schützen sich Zellen offenbar durch ein verstärktes Herauspumpen von Silberionen aus der Zelle^[197] und durch die Bindung von Silber an geeignete Moleküle wie Metallothioneine.^[149] Quadros et al. fassten die Untersuchungen über Silber-Nanopartikel in Form von Aerosolen zusammen. Es gibt eine zunehmende Zahl von Anwendungen von Nanosilber als Aerosol in Haushalt, sodass das mit einer Inhalation verbundene Risiko einer eingehenden Bewertung bedarf.^[187,190,201]

Es gibt einige grundsätzliche Probleme bei der Bewertung toxikologischer Studien von Silber und Silber-Nanopartikeln. Beispielsweise ist nicht in allen Fällen angegeben, ob die synthetisierten Nanopartikel nach der Synthese von Nebenprodukten gereinigt wurden. Es ist anzunehmen, dass oft der

komplette Reaktionsansatz nach einer entsprechenden Verdünnung eingesetzt wurde, d. h. zusammen mit nicht umgesetztem Silbersalz, Polymeren oder Citrat aus der Synthese, dem eingesetzten Gegenion (oft Nitrat) usw. Weiterhin wird oft nicht untersucht, inwieweit die Nanopartikel in den verwendeten biologischen Medien aggregiert sind. Die Aggregation von Nanopartikeln ist ein typischer Vorgang in komplexeren Medien, in denen die kolloidale Stabilität herabgesetzt ist (z. B. durch die Gegenwart von Salzen).^[82] Eine Analyse der Partikelgröße erfolgt in vielen Fällen nur durch elektronenmikroskopische Aufnahmen, die keine Aussage über den Grad der Dispersion in reinem Wasser, geschweige denn in biologischen Medien ermöglichen. Die Art der Messmethode spielt eine erhebliche Rolle bei der Interpretation der gewonnenen Partikelgrößen, sodass grundsätzlich mehrere Methoden zur Charakterisierung von Nanopartikeln eingesetzt werden sollten.^[202–208] In Gegenwart von Chlorid und Biomolekülen in biologisch relevanten Konzentrationen dürfte die Konzentration von freiem Ag^+ sehr klein sein (Tabelle 1), was sicherlich ein grundsätzliches Problem ist, da sich komplexierte Silberkationen analytisch nicht ohne Weiteres von hydratisierten Silberkationen $\text{Ag}^+(\text{aq})$ unterscheiden und trennen lassen. Es ist anzunehmen, dass in der Realität unter die in der Literatur als „lösliches Silber“ bezeichneten Spezies neben $\text{Ag}^+(\text{aq})$ auch komplexierte Silberkationen und kolloidal stabile, d. h. nicht sedimentierende Silbersalze wie AgCl , fallen.

7. Silber in der Umwelt

Zum Verbleib von Silber in der Umwelt gibt es eine Reihe von Übersichtsartikeln, die die gegenwärtige Diskussion – bei durchaus unterschiedlichen Schlussfolgerungen – zusammenfassen.^[4,6,21,69,209–219] Dabei reicht die Spannweite der Meinungen von „problematisch“ bis „völlig unbedenklich“ (siehe auch Abschnitt 8).

Durch Waschvorgänge von Textilien und Kosmetika wird Silber in ionischer oder nanopartikulärer Form in die Umwelt ausgetragen. Es gelangt über das Abwasser in Klärschlämme und Flüsse. Dabei ist mit einer erheblichen Agglomeration von primär enthaltenen oder im Wasser gebildeten Nanopartikeln zu rechnen.^[82] Nowack et al. modellierten die Stoffflüsse in der Umwelt und geben die freigesetzten Mengen an Silber in den USA mit etwa 20 t pro Jahr an (Abbildung 4).^[220] Ionisches Silber wird dabei in großem Umfang in Form unlöslicher Salze wie AgCl und Ag_2S gebunden und immobilisiert;^[87,221–223] daneben tritt in Gegenwart von größeren Salzkonzentrationen eine schnelle Ag-

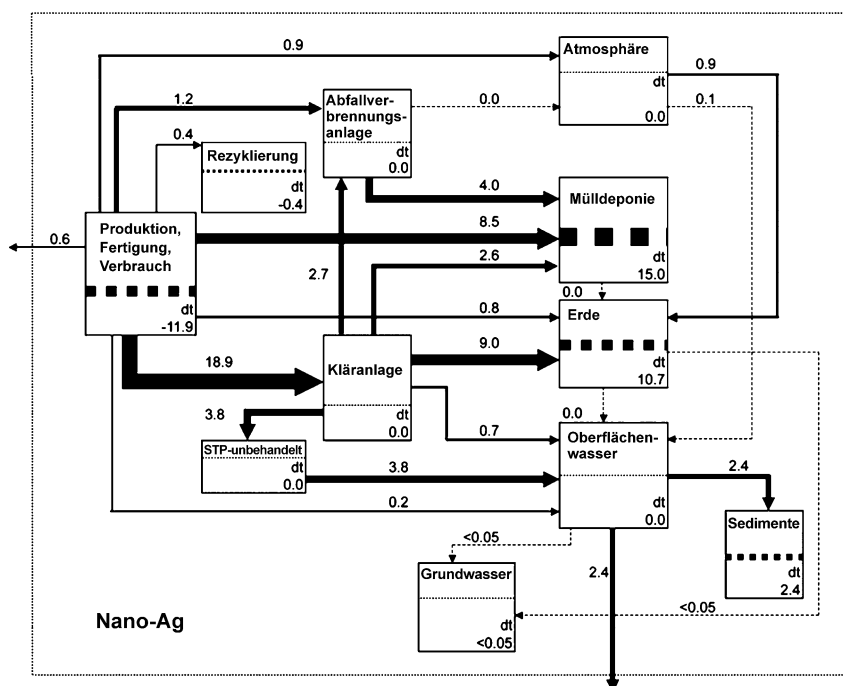


Abbildung 4. Der Weg von Silber in der Umwelt (aus Lit. [220] mit Genehmigung). Die Abbildung zeigt die Materialflüsse von synthetisch hergestellten Silber-Nanopartikeln in Tonnen Silber pro Jahr für die USA.

gregation ein (was sicherlich von der Art der Funktionalisierung abhängt!).^[224,225] Ebenso spielt die Bindung an kolloidal dispergierte organische Stoffe wie Huminsäuren eine erhebliche Rolle, sodass nur geringe Mengen an gelöstem Silber verbleiben. Der Großteil gelangt in den Klärschlamm und kann dann möglicherweise über Deponierung auf Feldern oder durch Verbrennung in die Umwelt gelangen.^[21,69,209,217,218,220]

8. Kritische Bewertung von Silber als antibakteriellem Stoff

Die gegenwärtige Diskussion in Europa und in den USA beschäftigt sich zunehmend mit den Risiken der Nanotechnologie. Dabei spielt abgesehen von eher diffusen Ängsten auch eine wesentliche Rolle, dass zur Wechselwirkung von Nanopartikeln mit biologischen Systemen und zu ihrem Verbleib in der Umwelt weiterhin zahlreiche Fragen offen sind. Dies liegt auch daran, dass das System „Nanopartikel“ sehr komplex ist und zahlreiche Charakteristika aufweist, die über die reine chemische Zusammensetzung nicht beschrieben werden können, z. B. Partikelgröße, Partikelgrößenverteilung, Partikelmorphologie, Kristallinität, Oberflächenfunktionalisierung und Ladung.^[82,130,226–230] Im Fall von Silber führt die zunehmende Verwendung in Gebrauchsgütern zu einer besonderen Unruhe und Diskussion (siehe z. B. Lit. [4,211,219,231,232]). In den USA wurde 2008 eine Petition an die Environmental Protection Agency (EPA) mit der Forderung eingereicht, Silber als Pestizid auszuweisen, was im Zusammenhang mit einer Kennzeichnungspflicht den

weiteren Einsatz in vielen Gebrauchsgütern (z. B. Kosmetika) wohl unmöglich machen würde. Dies führt derzeit zu weiteren Studien zu den Eigenschaften von (Silber-)Nanopartikeln.^[219] Insgesamt liegt aber durch die jahrzehntelange Anwendung von kolloidalem Silber eine große Menge an potenziell toxikologisch verwertbaren Daten vor (mit nur wenigen wirklich problematischen Fällen), sodass eine übertriebene Furcht vor einer Silberexposition sicher nicht gerechtfertigt ist.^[4]

In Abbildung 5 haben wir die kritischen Konzentrationen für Silber und Silber-Nanopartikel gegenüber Einzellern, Zellen und höheren Organismen zusammengestellt (entnommen aus den Tabellen 3–5). Eine Bewertung der Daten hin auf die Qualität der Studie wurde dabei nicht vorgenommen. Es zeigt sich trotz der logarithmischen Skala, dass das Wirkungsspektrum für die unterschiedlichen Organismen in weiten Grenzen überlappt, sodass das therapeutische Fenster eher klein ist. Silberionen sind bei niedrigeren Konzentrationen wirksamer als Silber-Nanopartikel, aus denen die Silberionen erst freigesetzt werden müssen. Es ist anzu-

merken, dass die hier akkumulierten Literaturdaten bei weitem nicht die gesamte publizierte Literatur umfassen, aber dass die vorhandenen Daten dennoch ein recht konsistentes Bild ergeben. Dies deckt sich mit unseren vergleichenden Studien mit Silberionen und Silber-Nanopartikeln an Bakterien und eukaryotischen Zellen in gleichen Kulturmedien.^[145]

Offen bleibt auch die Frage, inwieweit eine zunehmende Exposition gegenüber Silber (z. B. in Kosmetika) zur Bildung von Resistenzen unter Bakterien führt, und inwieweit auch „gutartige“ Bakterien auf der Haut oder im Darm von kleinen Silbermengen beeinflusst werden. Ebenso ist die Frage nach einer selektiven Anreicherung silberunempfindlicher oder gar silberresistenter Keime auf silberbeschichteten Medizinprodukten zu diskutieren. Dennoch lassen die publizierten Daten darauf schließen, dass von Silber in den derzeitigen Anwendungen weder in ionischer noch in metallischer noch in nanopartikulärer Form ein größeres Risiko für den Menschen ausgeht.

9. Zusammenfassung

Silber wird wegen seiner bakteriziden Wirkung seit vielen Jahren in Gebrauchsgütern und Medizinprodukten eingesetzt. Kolloidales Silber und Silber-Nanopartikel gelangen dabei zunehmend zum Einsatz, wobei sich der Einsatzzweck besonders aus dem Depotcharakter, verbunden mit einer großen spezifischen Oberfläche, ergibt. Ein darüber hinaus gehender besonderer „Nano-Effekt“ von Silber-Nanopartikeln ist den vorliegenden Daten nicht zu entnehmen. Die Literatur, die sich mit den biologischen Aspekten von Silber befasst, ist nahezu unübersehbar. Eine eingehende Betrachtung zeigt insbesondere, dass die korrekte Betrachtung von Nanopartikeln eines erheblichen Einsatzes von Charakterisierungsmethoden bedarf, um sie auch nur in reinem Wasser eindeutig zu charakterisieren, von komplexeren biologischen Medien oder Umweltmedien ganz zu schweigen. Nanopartikel verändern sich beim Übergang von reinem Wasser in biologische Medien, z. B. durch Adsorption von Biomolekülen und Agglomeration. Die Betrachtung einer Vielzahl von Einzelstudien zeigt, dass die Wirkung von Silber auf Bakterien eher überschätzt und die auf Zellen eher unterschätzt wird. Die Verwendung von Silber in Gebrauchsgegenständen, Kosmetika und in der Medizin sollte sowohl aus diesem Grund als auch wegen möglicher Resistenzen kritisch betrachtet werden.

Wie danken unseren Kooperationspartnern auf diesem Gebiet, besonders Dr. Jörg Diendorf, Prof. R. Dringen, Prof. H. C. Flemming, Dr. W. Goedecke, Dr. C. Greulich, Dr. S. Kittler, Prof. M. Köller, Dr. Dirk Mahl, Alexander Peetsch, Prof. H. Rehage, Simon Ristig, Prof. B. Siebers, Dr. L. Treuel und Prof. R. Zellner, für viele fruchtbare Diskussionen. Unsere Arbeiten wurden von der Deutschen Forschungsgemeinschaft im Rahmen des SPP 1313 NanoBioResponses und von der Stiftung Mercator unterstützt.

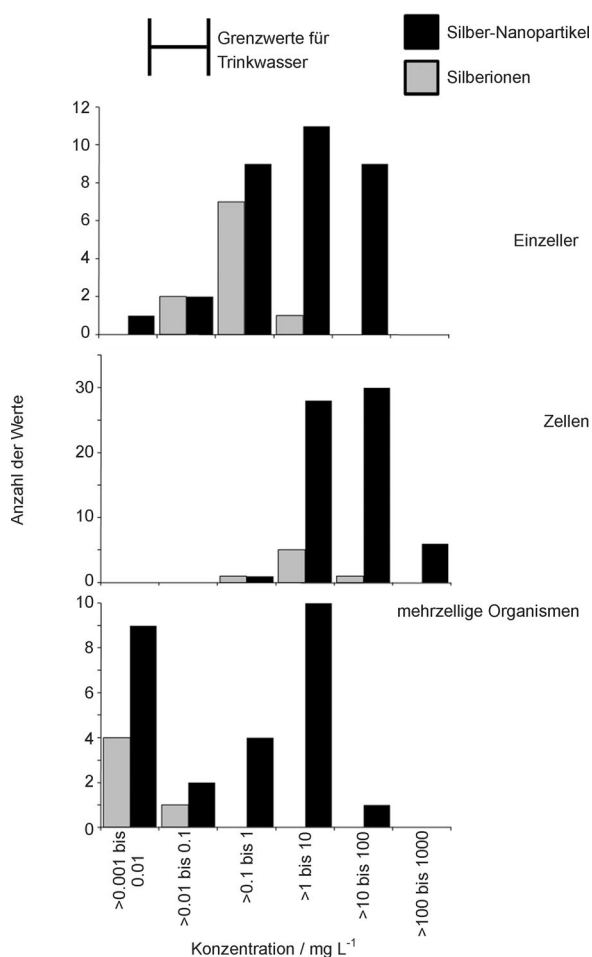


Abbildung 5. Zusammenstellung der toxikologischen Daten für ionisches Silber und für Silber-Nanopartikel. Verwendet wurden die Daten aus den Tabellen 3–5, wobei jeweils die kleinste Wirkkonzentration übernommen wurde, bei der sich eine adverse Wirkung zeigte. Es wurde nicht nach den einzelnen Arten der Nanopartikel differenziert; allerdings wurden nur Nanopartikel aus metallischem Silber berücksichtigt, also keine Silbersalz-Partikel.

Eingegangen am 24. Juli 2012,
veränderte Fassung am 22. August 2012
Online veröffentlicht am 18. Dezember 2012

- [1] J. W. Alexander, *Surg. Infect.* **2009**, *10*, 289.
- [2] A. B. G. Lansdown, *Curr. Probl. Dermatol.* **2006**, *33*, 17.
- [3] A. B. G. Lansdown, *Silver in healthcare. Its antimicrobial efficacy and safety in use*, Vol. 6, Royal Society of Chemistry, Cambridge, **2010**.
- [4] B. Nowack, H. F. Krug, M. Height, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 1177.
- [5] T. V. Duncan, *J. Colloid Interface Sci.* **2011**, *363*, 1.
- [6] S. W. P. Wijnhoven, W. J. G. M. Peijnenburg, C. A. Herberths, W. I. Hagens, A. G. Oomen, E. H. W. Heugens, B. Roszek, J. Bisschops, I. Gosens, D. van De Meent, S. Dekkers, W. H. De Jong, M. van Zijverden, A. J. A. M. Sips, R. E. Geertsma, *Nanotoxicology* **2009**, *3*, 109.
- [7] D. W. Brett, *Ostomy/wound manage* **2006**, *52*, 34.
- [8] J. W. Wiechers, N. Musee, *J. Biomed. Nanotechnol.* **2010**, *6*, 408.
- [9] K. Vasilev, J. Cook, H. J. Griesser, *Expert Rev. Med. Devices* **2009**, *6*, 553.
- [10] H. J. Klasen, *Burns* **2000**, *26*, 117.
- [11] H. J. Klasen, *Burns* **2000**, *26*, 131.
- [12] R. D. Glover, J. M. Miller, J. E. Hutchison, *ACS Nano* **2011**, *5*, 8950.
- [13] F. R. F. Fan, A. J. Bard, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 279.
- [14] M. Pollini, F. Paladini, M. Catalano, A. Taurino, A. Licciulli, A. Maffezzoli, A. Sannino, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2011**, *22*, 2005.
- [15] D. M. Eby, H. R. Luckarift, G. R. Johnson, *ACS Appl. Mater. Interfaces* **2009**, *1*, 1553.
- [16] D. R. Monteiro, L. F. Gorup, A. S. Takamiya, A. C. Ruvollo-Filho, E. R. Camargo, D. B. Barbosa, *Int. J. Antimicrob. Agents* **2009**, *34*, 103.
- [17] E. P. Ivanova, J. Hasan, T. Vi Khanh, J. Y. Wang, M. Raveggi, C. Fluke, R. J. Crawford, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *91*, 1149.
- [18] J. Hards, H. Ahrens, C. Gebert, A. Streitbuerger, H. Buerger, M. Erren, A. Gunsels, C. Wedemeyer, G. Saxler, W. Winkelmann, G. Gosheger, *Biomaterials* **2007**, *28*, 2869.
- [19] J. Hards, C. Von Eiff, A. Streitbuerger, M. Balke, T. Budny, M. P. Henrichs, G. Hauschild, H. Ahrens, *J. Surg. Oncol.* **2010**, *101*, 389.
- [20] J. Butany, R. L. Leask, N. D. Desai, A. Jegatheeswaran, C. Silversides, H. E. Scully, C. Feindel, *J. Cardiovasc. Surg.* **2006**, *21*, 530.
- [21] A. D. Tappin, J. L. Barriada, C. B. Braungardt, E. H. Evans, M. D. Patey, E. P. Achterberg, *Water Res.* **2010**, *44*, 4204.
- [22] J. L. Barriada, J. B. Truscott, E. P. Achterberg, *J. Autom. Methods Manage. Chem.* **2003**, *25*, 93.
- [23] F. Valverde, M. Costas, F. Pena, I. Lavilla, C. Bendicho, *Chem. Speciation Bioavailability* **2008**, *20*, 217.
- [24] C. N. Glover, S. K. Sharma, C. M. Wood, *Environ. Toxicol. Chem.* **2005**, *24*, 2941.
- [25] A. M. Ahern, R. L. Garrell, *Langmuir* **1991**, *7*, 254.
- [26] S. Sabbani, D. Gallego-Perez, A. Nagy, W. J. Waldman, D. Hansford, P. K. Dutta, *Microporous Mesoporous Mater.* **2010**, *135*, 131.
- [27] A. Fernández, E. Soriano, P. Hernández-Muñoz, R. Gavara, *J. Food Sci.* **2010**, *75*, E186.
- [28] A. Nagy, A. Harrison, S. Sabbani, R. S. Munson, P. K. Dutta, W. J. Waldman, *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 1833.
- [29] K. Shameli, M. Bin Ahmad, M. Zargar, W. M. Z. W. Yunus, N. A. Ibrahim, *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 331.
- [30] D. J. Leaper, *Int. Wound J.* **2006**, *3*, 282.
- [31] P. Coutts, R. G. Sibbald, *Int. Wound J.* **2005**, *2*, 348.
- [32] K. Cutting, R. White, M. Edmonds, *Int. Wound J.* **2007**, *4*, 177.
- [33] P. Silverstein, D. Heimbach, H. Meites, B. Latenser, D. Moringo, F. Mullins, W. Garner, J. Turkowski, J. Shupp, P. Glat, G. Purdue, *J. Burn Care Rehabil.* **2011**, *32*, 617.
- [34] M. J. Carter, K. Tingley-Kelley, R. A. Warriner, *J. Am. Acad. Dermatol.* **2010**, *63*, 668.
- [35] B. S. Atiyeh, M. Costagliola, S. N. Hayek, S. A. Dibo, *Burns* **2007**, *33*, 139.
- [36] B. S. Atiyeh, S. N. Hayek, *Int. Wound J.* **2007**, *4*, 283.
- [37] S. Kittler, C. Greulich, J. S. Gebauer, J. Diendorf, L. Treuel, L. Ruiz, J. M. Gonzalez-Calbet, M. Vallet-Regi, R. Zellner, M. Köller, M. Epple, *J. Mater. Chem.* **2010**, *20*, 512.
- [38] Y. Xia, Y. Xiong, B. Lim, S. E. Skrabalak, *Angew. Chem.* **2009**, *121*, 62; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2009**, *48*, 60.
- [39] C. Ni, A. P. Hassan, E. W. Kaler, *Langmuir* **2005**, *21*, 3334.
- [40] G. Schmid, *Nanoparticles. From Theory to Application*, Wiley-VCH, Weinheim, **2004**.
- [41] B. J. Wiley, Y. Xiong, Z. Y. Li, Y. Yadong Yin, Y. Xia, *Nano Lett.* **2006**, *6*, 765.
- [42] S. Chen, Z. Fan, D. L. Carroll, *J. Phys. Chem. B* **2002**, *106*, 10777.
- [43] Y. Gao, P. Jiang, L. Song, L. Liu, X. Yan, Z. Zhou, D. Liu, J. Wang, H. Yuan, Z. Zhang, X. Zhao, X. Dou, W. Zhou, G. Wang, S. Xie, *J. Phys. D* **2005**, *38*, 1061.
- [44] C. Chen, L. Wang, G. Jiang, Q. Yang, J. Wang, H. Yu, T. Chen, C. Wang, X. Chen, *Nanotechnology* **2006**, *17*, 466.
- [45] R. Gunawidjaja, C. Jiang, H. Ko, V. V. Tsukruk, *Adv. Mater.* **2006**, *18*, 2895.
- [46] S. K. Arumugam, T. P. Sastry, B. Sreedhar, A. B. Mandal, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2007**, *80*, 391.
- [47] S. H. Im, Y. T. Lee, B. Wiley, Y. Xia, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 2192; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 2154.
- [48] M. Rycenga, J. M. McLellan, Y. Xia, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 2416.
- [49] J. Zeng, Y. Zheng, M. Rycenga, J. Tao, Z. Y. Li, Q. Zhang, Y. Zhu, Y. N. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 8552.
- [50] Q. Zhang, W. Li, C. Moran, J. Zeng, J. Chen, L. Wen, Y. N. Xia, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 11372.
- [51] G. Métraux, C. A. Mirkin, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 412.
- [52] C. Xue, C. A. Mirkin, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 2082; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 2036.
- [53] A. Zinchenko, K. Yoshikawa, D. Baigl, *Adv. Mater.* **2005**, *17*, 2820.
- [54] Y. J. Xiong, A. R. Siekkinen, J. G. Wang, Y. D. Yin, M. J. Kim, Y. N. Xia, *J. Mater. Chem.* **2007**, *17*, 2600.
- [55] Y. Yang, S. Matsubara, L. Xiong, T. Hayakawa, M. Nogami, *J. Phys. Chem. C* **2007**, *111*, 9095.
- [56] Y. Xiong, I. Washio, J. Chen, M. Sadilek, Y. N. Xia, *Angew. Chem.* **2007**, *119*, 5005; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2007**, *46*, 4917.
- [57] R. Jin, Y. Cao, C. A. Mirkin, K. L. Kelly, G. C. Schatz, J. G. Zheng, *Science* **2001**, *294*, 1901.
- [58] U. Backman, K. J. Jokiniemi, A. Auvinen, K. E. J. Lehtinen, *J. Nanopart. Res.* **2002**, *4*, 325.
- [59] S. Barcikowski, A. Menendez-Manjon, B. Chichkov, M. Brikas, G. Raciukaitis, *Appl. Phys. Lett.* **2007**, *91*, 47.
- [60] S. H. Stelzig, C. Menneking, M. S. Hoffmann, K. Eisele, S. Barcikowski, M. Klapper, K. Mullen, *Eur. Polym. J.* **2011**, *47*, 662.
- [61] S. Loher, O. D. Schneider, T. Maienfisch, S. Bokorny, W. J. Stark, *Small* **2008**, *4*, 824.
- [62] G. A. Sotiriou, S. E. Pratsinis, *Curr. Opin. Chem. Eng.* **2011**, *1*, 3.
- [63] Amtsblatt der Europäischen Union **2009**, L 342/59 (22.12.2009).
- [64] M. Gorjanc, V. Bukosek, M. Gorenssek, M. Mozetic, *Text. Res. J.* **2010**, *80*, 2204.
- [65] M. Pollini, M. Russo, A. Licciulli, A. Sannino, A. Maffezzoli, *J. Mater. Sci. Mater. Med.* **2009**, *20*, 2361.

- [66] B. Simoncic, B. Tomsic, *Text. Res. J.* **2010**, 80, 1721.
- [67] M. Pollini, F. Paladini, A. Licciulli, A. Maffezzoli, L. Nicolais, A. Sannino, *J. Appl. Polym. Sci.* **2012**, 125, 2239.
- [68] L. Geranio, M. Heuberger, B. Nowack, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, 43, 8113.
- [69] F. Gottschalk, B. Nowack, *J. Environ. Monit.* **2011**, 13, 1145.
- [70] M. L. W. Knetsch, L. H. Koole, *Polymers* **2011**, 3, 340.
- [71] F. Furno, K. S. Morley, B. Wong, B. L. Sharp, P. L. Arnold, S. M. Howdle, R. Bayston, P. D. Brown, P. D. Winship, H. J. Reid, *J. Antimicrob. Chemother.* **2004**, 54, 1019.
- [72] K. N. J. Stevens, S. Croes, R. S. Boersma, E. E. Stobberingh, C. van der Marel, F. H. van der Veen, M. L. W. Knetsch, L. H. Koole, *Biomaterials* **2011**, 32, 1264.
- [73] M. Beattie, J. Taylor, *J. Clin. Nurs.* **2011**, 20, 2098.
- [74] P. Lackner, R. Beer, G. Broessner, R. Helbok, K. Galiano, C. Pleifer, B. Pfausler, C. Brenneis, C. Huck, K. Engelhardt, A. A. Obwegeser, E. Schmutzhard, *Neurocrit. Care* **2008**, 8, 360.
- [75] J. Fichtner, E. Guresir, V. Seifert, A. Raabe, *J. Neurosurg.* **2010**, 112, 840.
- [76] R. Bayston, L. Vera, A. Mills, W. Ashraf, O. Stevenson, S. M. Howdle, *J. Antimicrob. Chemother.* **2010**, 65, 258.
- [77] H. Cao, X. Liu, F. Meng, P. K. Chu, *Biomaterials* **2011**, 32, 693.
- [78] A. Agarwal, T. L. Weis, M. J. Schurr, N. G. Faith, C. J. Czuprynski, J. F. McAnulty, C. J. Murphy, N. L. Abbott, *Biomaterials* **2010**, 31, 680.
- [79] A. Agarwal, K. M. Guthrie, C. J. Czuprynski, M. J. Schurr, J. F. McAnulty, C. J. Murphy, N. L. Abbott, *Adv. Funct. Mater.* **2011**, 21, 1863.
- [80] G. Decher, *Science* **1997**, 277, 1232.
- [81] 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.
- [82] W. J. Stark, *Angew. Chem.* **2011**, 123, 1276; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, 50, 1242.
- [83] S. Kittler, C. Greulich, J. Diendorf, M. Köller, M. Eppele, *Chem. Mater.* **2010**, 22, 4548.
- [84] C. M. Ho, S. K. W. Yau, C. N. Lok, M. H. So, C. M. Che, *Chem. Asian J.* **2010**, 5, 285.
- [85] J. Liu, D. A. Sonshine, S. Shervani, R. H. Hurt, *ACS Nano* **2010**, 4, 6903.
- [86] L. Liu, R. H. Hurt, *Environ. Sci. Technol.* **2010**, 44, 2169.
- [87] J. M. Zook, S. E. Long, D. Cleveland, C. L. A. Geronimo, R. I. MacCuspie, *Anal. Bioanal. Chem.* **2011**, 401, 1993.
- [88] W. Zhang, Y. Yao, N. Sullivan, Y. Chen, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, 45, 4422.
- [89] C. N. Lok, C. M. Ho, R. Chen, Q. Y. He, W. Y. Yu, H. Sun, P. K. H. Tam, J. F. Chiu, C. M. Che, *J. Biol. Inorg. Chem.* **2007**, 12, 527.
- [90] Z. M. Xiu, J. Ma, P. J. J. Alvarez, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, 45, 9003.
- [91] Z. M. Xiu, Q. B. Zhang, H. L. Puppala, V. L. Colvin, P. J. J. Alvarez, *Nano Lett.* **2012**, 12, 4271.
- [92] A. Hahn, S. Gunther, P. Wagener, S. Barcikowski, *J. Mater. Chem.* **2011**, 21, 10287.
- [93] G. A. Sotiriou, S. E. Pratsinis, *Environ. Sci. Technol.* **2010**, 44, 5649.
- [94] G. Naja, P. Bouvrette, S. Hrapovic, J. H. T. Luong, *Analyst* **2007**, 132, 679.
- [95] P. K. Jain, X. Huang, I. H. El-Sayed, M. A. El-Sayed, *Acc. Chem. Res.* **2008**, 41, 1578.
- [96] A. L. Koh, C. M. Shachaf, S. Elchuri, G. P. Nolan, R. Sinclair, *Ultramicroscopy* **2008**, 109, 111.
- [97] A. M. Schrand, L. K. Braydich-Stolle, J. J. Schlager, L. Dai, S. Hussain, *Nanotechnology* **2008**, 19, 235104.
- [98] D. J. Wu, X. J. Liu, *Appl. Phys. Lett.* **2010**, 97, 1.
- [99] T. M. Tolaymat, A. M. El Badawy, A. Genaidy, K. G. Scheckel, T. P. Luxton, M. T. Suidan, *Sci. Total Environ.* **2010**, 408, 999.
- [100] S. Silver, A. Gupta, K. Matsui, J. F. Lo, *Met.-Based Drugs* **1999**, 6, 315.
- [101] Q. L. Feng, J. Wu, G. Q. Chen, F. Z. Cui, T. N. Kim, J. O. Kim, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2000**, 52, 662.
- [102] O. Choi, K. K. Deng, N. J. Kim, L. Ross, Jr., R. Y. Surampalli, Z. Hu, *Water Res.* **2008**, 42, 3066.
- [103] C. M. Powers, A. R. Badireddy, I. T. Ryde, F. J. Seidler, T. A. Slotkin, *Environ. Health Perspect.* **2011**, 119, 37.
- [104] C. Carlson, S. M. Hussain, A. M. Schrand, L. K. Braydich-Stolle, K. L. Hess, R. L. Jones, J. J. Schlager, *J. Phys. Chem. B* **2008**, 112, 13608.
- [105] W. Liu, Y. A. Wu, C. Wang, H. C. Li, T. Wang, C. Y. Liao, L. Cui, Q. F. Zhou, B. Yan, G. B. Jiang, *Nanotoxicology* **2010**, 4, 319.
- [106] D. K. Tiwari, T. Jin, J. Behari, *Toxicol. Mech. Methods* **2011**, 21, 13.
- [107] M. J. Piao, K. A. Kang, I. K. Lee, H. S. Kim, S. Kim, J. Y. Choi, J. Choi, J. W. Hyun, *Toxicol. Lett.* **2011**, 201, 92.
- [108] M. Valodkar, R. N. Jadeja, M. C. Thounaojam, R. V. Devkar, S. Thakore, *Mater. Sci. Eng. C* **2011**, 31, 1723.
- [109] M. J. Piao, K. C. Kim, J. Y. Choi, J. Choi, J. W. Hyun, *Toxicol. Lett.* **2011**, 207, 143.
- [110] R. Foldbjerg, D. A. Dang, H. Autrup, *Arch. Toxicol.* **2011**, 85, 743.
- [111] C. Greulich, J. Diendorf, J. Geßmann, T. Simon, T. Habijan, G. Eggeler, T. A. Schildhauer, M. Eppele, M. Köller, *Acta Biomater.* **2011**, 7, 3505.
- [112] E. M. Luther, Y. Koehler, J. Diendorf, M. Eppele, R. Dringen, *Nanotechnology* **2011**, 22, 375101.
- [113] L. K. Limbach, Y. C. Li, R. N. Grass, T. J. Brunner, M. A. Hintermann, M. Muller, D. Gunther, W. J. Stark, *Environ. Sci. Technol.* **2005**, 39, 9370.
- [114] J. G. Teeguarden, P. M. Hinderliter, G. Orr, B. D. Thrall, J. G. Pounds, *Toxicol. Sci.* **2007**, 95, 300.
- [115] C. Brandenberger, C. Mühlfeld, Z. Ali, A. G. Lenz, O. Schmid, W. J. Parak, P. Gehr, B. Rothen-Rutishauser, *Small* **2010**, 6, 1669.
- [116] V. Sokolova, M. Eppele, *Angew. Chem.* **2008**, 120, 1402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, 47, 1382.
- [117] J. A. Kim, C. Aberg, A. Salvati, K. A. Dawson, *Nat. Nanotechnol.* **2011**, 7, 62.
- [118] G. Sahay, D. Y. Alakhova, A. V. Kabanov, *J. Controlled Release* **2010**, 145, 182.
- [119] S. D. Conner, S. L. Schmid, *Nature* **2003**, 422, 37.
- [120] V. Sokolova, O. Rotan, J. Klesing, P. Nalbant, J. Buer, T. Knuschke, A. M. Westendorf, M. Eppele, *J. Nanopart. Res.* **2012**, 14, 910.
- [121] C. Greulich, J. Diendorf, T. Simon, G. Eggeler, M. Eppele, M. Köller, *Acta Biomater.* **2011**, 7, 347.
- [122] M. R. Lorenz, V. Holzapfel, A. Musyanovych, K. Nothelfer, P. Walther, H. Frank, K. Landfester, H. Schrezenmeier, V. Mailander, *Biomaterials* **2006**, 27, 2820.
- [123] L. Shang, S. J. Dong, G. U. Nienhaus, *Nano Today* **2011**, 6, 401.
- [124] L. Treuel, M. Malissek, J. S. Gebauer, R. Zellner, *ChemPhysChem* **2010**, 11, 3093.
- [125] B. Mueller, M. Zacharias, K. Rezwan, *Adv. Eng. Mater.* **2010**, 12, B53.
- [126] K. Rezwan, L. P. Meier, M. Rezwan, J. Vörös, M. Textor, L. J. Gauckler, *Langmuir* **2004**, 20, 10055.
- [127] M. P. Monopoli, D. Walczyk, A. Campbell, G. Elia, I. Lynch, F. B. Bombelli, K. A. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* **2011**, 133, 2525.
- [128] M. P. Monopoli, F. B. Bombelli, K. A. Dawson, *Nat. Nanotechnol.* **2011**, 6, 11.
- [129] E. Hellstrand, I. Lynch, A. Andersson, T. Drakenberg, B. Dahlbäck, K. A. Dawson, S. Linse, T. Cedervall, *FEBS J.* **2009**, 276, 3372.

- [130] D. W. Grainger, D. G. Castner, *Adv. Mater.* **2008**, *20*, 867.
- [131] L. Treuel, M. Malissek, S. Grass, J. Diendorf, D. Mahl, W. Meyer-Zaika, M. Eppele, *J. Nanopart. Res.* **2012**, *14*, 1.
- [132] D. Walczyk, F. B. Bombelli, M. P. Monopoli, I. Lynch, K. A. Dawson, *J. Am. Chem. Soc.* **2010**, *132*, 5761.
- [133] M. G. Hwang, H. Katayama, S. Ohgaki, *Environ. Sci. Technol.* **2006**, *40*, 7434.
- [134] J. Wingender, H. C. Flemming, *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2011**, *214*, 417.
- [135] J. D. Oliver, *FEMS Microbiol. Rev.* **2010**, *34*, 415.
- [136] Z. Dwidjosiswojo, J. Richard, M. M. Moritz, E. Dopp, H. C. Flemming, J. Wingender, *Int. J. Hyg. Environ. Health* **2011**, *214*, 485.
- [137] Z. Y. Sheng, Y. Liu, *Water Res.* **2011**, *45*, 6039.
- [138] S. Galdiero, A. Falanga, M. Vitiello, M. Cantisani, V. Marra, M. Galdiero, *Molecules* **2011**, *16*, 8894.
- [139] H. H. Lara, E. N. Garza-Trevino, L. Ixtapan-Turrent, D. K. Singh, *J. Nanobiotechnol.* **2011**, *9*, 8.
- [140] J. Jain, S. Arora, J. M. Rajwade, P. Omay, S. Khandelwal, K. M. Paknikar, *Mol. Pharm.* **2009**, *6*, 1388.
- [141] S. W. Kim, Y. W. Baek, Y. J. An, *Appl. Microbiol. Biotechnol.* **2011**, *92*, 1045.
- [142] A. K. Suresh, M. J. Doktycz, W. Wang, J. W. Moon, B. Gu, H. M. Meyer, D. K. Hensley, D. P. Allison, T. J. Phelps, D. A. Pelletier, *Acta Biomater.* **2011**, *7*, 4253.
- [143] E. Navarro, F. Piccapietra, B. Wagner, F. Marconi, R. Kaegi, N. Odzak, L. Sigg, R. Behra, *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 8959.
- [144] A. Panacek, M. Kolar, R. Vecerova, R. Prucek, J. Soukupova, V. Krystof, P. Hamal, R. Zboril, L. Kvitek, *Biomaterials* **2009**, *30*, 6333.
- [145] C. Greulich, D. Braun, A. Peetsch, J. Diendorf, B. Siebers, M. Eppele, M. Koller, *RSC Adv.* **2012**, *2*, 6981.
- [146] G. A. Martínez-Castañón, N. Niño-Martínez, F. Martínez-Gutiérrez, J. R. Martínez-Mendoza, F. Ruiz, *J. Nanopart. Res.* **2008**, *10*, 1343.
- [147] M. Koch, S. Kiefer, C. Cavelius, A. Kraegeloh, *J. Nanopart. Res.* **2012**, *14*, 11.
- [148] I. Sur, D. Cam, M. Kahraman, A. Baysal, M. Culha, *Nanotechnology* **2010**, *21*, 175104.
- [149] E. M. Luther, M. M. Schmidt, J. Diendorf, M. Eppele, R. Dringen, *Neurochem. Res.* **2012**, *37*, 1639.
- [150] N. Asare, C. Instanes, W. J. Sandberg, M. Refsnes, P. Schwarze, M. Kruszewski, G. Brunborg, *Toxicology* **2012**, *291*, 65.
- [151] M. V. D. Z. Park, A. M. Neigh, J. P. Vermeulen, L. J. J. de La Fonteyne, H. W. Verharen, J. J. Briede, H. van Loveren, W. H. de Jong, *Biomaterials* **2011**, *32*, 9810.
- [152] N. Miura, Y. Shinohara, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2009**, *390*, 733.
- [153] T. H. Kim, M. Kim, H. S. Park, U. S. Shin, M. S. Gong, H. W. Kim, *J. Biomed. Mater. Res. Part A* **2012**, *100*, 1033.
- [154] B. K. Gaiser, T. F. Fernandes, M. A. Jepson, J. R. Lead, C. R. Tyler, M. Baalousha, A. Biswas, G. J. Britton, P. A. Cole, B. D. Johnston, Y. Ju-Nam, P. Rosenkranz, T. M. Scown, V. Stone, *Environ. Toxicol. Chem.* **2012**, *31*, 144.
- [155] S. George, S. J. Lin, Z. X. Jo, C. R. Thomas, L. J. Li, M. Mecklenburg, H. Meng, X. Wang, H. Y. Zhang, T. Xia, J. N. Hohman, S. Lin, J. I. Zink, P. S. Weiss, A. E. Nel, *ACS Nano* **2012**, *6*, 3745.
- [156] L. Li, J. Sun, X. R. Li, Y. Zhang, Z. X. Wang, C. R. Wang, J. W. Dai, Q. B. Wang, *Biomaterials* **2012**, *33*, 1714.
- [157] J. Park, D. H. Lim, H. J. Lim, T. Kwon, J. S. Choi, S. Jeong, I. H. Choi, J. Cheon, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 4382.
- [158] D. H. Lim, J. Jang, S. Kim, T. Kang, K. Lee, I. H. Choi, *Biomaterials* **2012**, *33*, 4690.
- [159] A. Haase, J. Tentschert, H. Jungnickel, P. Graf, A. Mantion, F. Draude, J. Plendl, M. E. Goetz, S. Galla, A. Masic, A. F. Thuenemann, A. Taubert, H. F. Arlinghaus, A. Luch, *J. Phys. Conf. Ser.* **2011**, *304*, 012030.
- [160] P. Jena, S. Mohanty, R. Mallick, B. Jacob, A. Sonawane, *Int. J. Nanomed.* **2012**, *7*, 1805.
- [161] C. Greulich, S. Kittler, M. Eppele, G. Muhr, M. Köller, *Lungenbecks Arch. Surg.* **2009**, *394*, 495.
- [162] R. B. Salunkhe, S. V. Patil, C. D. Patil, B. K. Salunke, *Parasitol. Res.* **2011**, *109*, 823.
- [163] B. Mansouri, R. Baramaki, M. Ebrahimpour, *Toxicol. Ind. Health* **2011**, *28*, 393.
- [164] K. Bilberg, M. B. Hovgaard, F. Besenbacher, E. Baatrup, *J. Toxicol.* **2012**, *2012*, 9.
- [165] K. J. Lee, L. M. Browning, P. D. Nallathamby, T. Desai, P. K. Cherukuri, X. H. N. Xu, *Chem. Res. Toxicol.* **2012**, *25*, 1029.
- [166] H. C. Poynton, J. M. Lazorchak, C. A. Impellitteri, B. J. Blacklock, K. Rogers, H. J. Allen, A. Loguinov, J. L. Heckrnan, S. Govindaswamy, *Environ. Sci. Technol.* **2012**, *46*, 6288.
- [167] S. Asghari, S. A. Johari, J. H. Lee, Y. S. Kim, Y. B. Jeon, H. J. Choi, M. C. Moon, I. J. Yu, *J. Nanobiotechnol.* **2012**, *10*, 11.
- [168] T. Li, B. Albee, M. Alemayehu, R. Diaz, L. Ingham, S. Kamal, M. Rodriguez, S. Whaley Bishnoi, *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, *398*, 689.
- [169] B. K. Gaiser, A. Biswas, P. Rosenkranz, M. A. Jepson, J. R. Lead, V. Stone, C. R. Tyler, T. F. Fernandes, *J. Environ. Monit.* **2011**, *13*, 1227.
- [170] A. Panacek, R. Prucek, D. Safarova, M. Dittrich, J. Richtrova, K. Benickova, R. Zboril, L. Kvitek, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 4974.
- [171] D. J. Gorth, D. M. Rand, T. J. Webster, *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 343.
- [172] M. Korani, S. M. Rezayat, K. Gilani, S. A. Bidgoli, S. Adeli, *Int. J. Nanomed.* **2011**, *6*, 855.
- [173] K. V. Brix, P. Gillette, A. Pourmand, T. R. Capo, M. Grosell, *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* **2012**, *63*, 95.
- [174] L. Yin, Y. Cheng, B. Espinasse, B. P. Colman, M. Auffan, M. R. Wiesner, J. Rose, J. Liu, E. S. Bernhardt, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 2360.
- [175] L. J. Loch, M. O. Pedersen, S. Markholt, B. M. Bibby, A. Larsen, M. Penkowa, M. Stoltenberg, J. Rungby, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2011**, *109*, 1.
- [176] L. V. Stebounova, A. Adamcakova-Dodd, J. S. Kim, H. Park, P. T. O'Shaughnessy, V. H. Grassian, P. S. Thorne, *Part. Fibre Toxicol.* **2011**, *8*, 5.
- [177] J. Garcia-Alonso, F. R. Khan, S. K. Misra, M. Turmaine, B. D. Smith, P. S. Rainbow, S. N. Luoma, E. Valsami-Jones, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 4630.
- [178] G. Laban, L. F. Nies, R. F. Turco, J. W. Bickham, M. S. Sepulveda, *Ecotoxicology* **2010**, *19*, 185.
- [179] A. Turner, D. Brice, M. T. Brown, *Ecotoxicology* **2012**, *21*, 148.
- [180] Guidelines for drinking-water quality **1996**.
- [181] S. Pal, Y. K. Tak, J. M. Song, *Appl. Environ. Microbiol.* **2007**, *73*, 1712.
- [182] M. C. Fung, D. L. Bowen, *J. Toxicol. Clin. Toxicol.* **1996**, *34*, 119.
- [183] L. P. Bowden, M. C. Royer, J. R. Hallman, M. Lewin-Smith, G. P. Lupton, *J. Cutaneous Pathol.* **2011**, *38*, 832.
- [184] W. Plack, R. Bellizzi, *Oral Surg.* **1980**, *49*, 504.
- [185] H. Stammberger, *Laryngol. Rhinol. Otol.* **1982**, *61*, 234.
- [186] O. Bar-Ilan, R. M. Albrecht, V. E. Fako, D. Y. Furgeson, *Small* **2009**, *5*, 1897.
- [187] H. R. Paur, F. R. Cassee, J. Teeguarden, H. Fissan, S. Diabate, M. Aufderheide, W. G. Kreyling, O. Hanninen, G. Kasper, M. Riediker, B. Rothen-Rutishauser, O. Schmid, *J. Aerosol Sci.* **2011**, *42*, 668.
- [188] N. Gibson, U. Holzwarth, K. Abbas, F. Simonelli, J. Kozempel, I. Cydzik, G. Cotogno, A. Bulgheroni, D. Gilliland, J. Ponti, F. Franchini, P. Marmorato, H. Stamm, W. Kreyling, A. Wenk, M. Semmler-Behnke, S. Buono, L. Maciocco, N. Burgio, *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 751.

- [189] J. Lipka, M. Semmler-Behnke, R. A. Sperling, A. Wenk, S. Takenaka, C. Schleh, T. Kissel, W. J. Parak, W. G. Kreyling, *Biomaterials* **2010**, *31*, 6574.
- [190] W. G. Kreyling, S. Hirn, C. Schleh, *Nat. Biotechnol.* **2010**, *28*, 1275.
- [191] M. Semmler-Behnke, W. G. Kreyling, J. Lipka, S. Fertsch, A. Wenk, S. Takenaka, G. Schmid, W. Brandau, *Small* **2008**, *4*, 2108.
- [192] U. Holzwarth, A. Bulgheroni, N. Gibson, J. Kozempel, G. Cotogno, K. Abbas, F. Simonelli, I. Cydzik, *J. Nanopart. Res.* **2012**, *14*, 15.
- [193] D. P. K. Lankveld, A. G. Oomen, P. Krystek, A. Neigh, A. Troost-de Jong, C. W. Noorlander, J. C. H. Van Eijkeren, R. E. Geertsma, W. H. De Jong, *Biomaterials* **2010**, *31*, 8350.
- [194] G. L. McHugh, R. C. Moellering, C. C. Hopkins, M. N. Swartz, *Lancet* **1975**, *305*, 235.
- [195] A. T. Hendry, I. O. Stewart, *Can. J. Microbiol.* **1979**, *25*, 915.
- [196] H. C. Flemming, H. Rentschler, *Z. Wasser- Abwasser-Forsch.* **1983**, *16*, 157.
- [197] S. Silver, *Fems Microbiol. Rev.* **2003**, *27*, 341.
- [198] S. Silver, L. T. Phung, G. Silver, *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* **2006**, *33*, 627.
- [199] S. Silver, *Biomaterials* **2011**, *24*, 379.
- [200] S. Khan, A. Mukherjee, N. Chandrasekaran, *J. Environ. Sci.* **2011**, *23*, 346.
- [201] M. E. Quadros, L. C. Marr, *J. Air Waste Manage. Assoc.* **2010**, *60*, 770.
- [202] Y. Dieckmann, H. Colfen, H. Hofmann, A. Petri-Fink, *Anal. Chem.* **2009**, *81*, 3889.
- [203] K. L. Planken, B. W. M. Kuipers, A. P. Philipse, *Anal. Chem.* **2008**, *80*, 8871.
- [204] A. Bootz, V. Vogel, D. Schubert, J. Kreuter, *Eur. J. Pharm. Biopharm.* **2004**, *57*, 369.
- [205] S. M. Hussain, L. K. Braydich-Stolle, A. M. Schrand, R. C. Murdock, K. O. Yu, D. M. Mattie, J. J. Schlager, M. Terrones, *Adv. Mater.* **2009**, *21*, 1549.
- [206] R. Landsiedel, L. Ma-Hock, A. Kroll, D. Hahn, J. Schnekenburger, K. Wiench, W. Wohlleben, *Adv. Mater.* **2010**, *22*, 2601.
- [207] S. A. Cumberland, J. R. Lead, *J. Chromatogr. A* **2009**, *1216*, 9099.
- [208] D. Mahl, J. Diendorf, W. Meyer-Zaika, M. Eppele, *Colloids Surf. A* **2011**, *377*, 386.
- [209] B. Nowack, J. F. Ranville, S. Diamond, J. A. Gallego-Urrea, C. Metcalfe, J. Rose, N. Horne, A. A. Koelmans, S. J. Klaine, *Environ. Toxicol. Chem.* **2012**, *31*, 50.
- [210] Y. Teow, P. V. Asharani, M. P. Hande, S. Valiyaveetil, *Chem. Commun.* **2011**, *47*, 7025.
- [211] B. Schäfer, J. Tentschert, A. Luch, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 7589.
- [212] N. Musee, M. Thwala, N. Nota, *J. Environ. Monit.* **2011**, *13*, 1164.
- [213] B. Nowack, *Science* **2010**, *330*, 1054.
- [214] C. Marambio-Jones, E. M. V. Hoek, *J. Nanopart. Res.* **2010**, *12*, 1531.
- [215] B. E. Erickson, *Chem. Eng. News* **2009**, *87*, 25.
- [216] N. R. Panyala, E. M. Pena-Mendez, J. Havel, *J. Appl. Biomed.* **2008**, *6*, 117.
- [217] S. N. Luoma, *Silver nanotechnologies and the environment: Old problems or new challenges?*, Woodrow Wilson International Center for Scholars, Washington, DC, **2008**.
- [218] S. A. Blaser, M. Scheringer, M. MacLeod, K. Hungerbühler, *Sci. Total Environ.* **2008**, *390*, 396.
- [219] S. F. Hansen, A. Baun, *Nat. Nanotechnol.* **2012**, *7*, 409.
- [220] F. Gottschalk, T. Sonderer, R. W. Scholz, B. Nowack, *Environ. Sci. Technol.* **2009**, *43*, 9216.
- [221] C. Levard, B. C. Reinsch, F. M. Michel, C. Oumahi, G. V. Lowry, G. E. Brown, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 5260.
- [222] B. Kim, C. S. Park, M. Murayama, M. F. Hochella, *Environ. Sci. Technol.* **2010**, *44*, 7509.
- [223] R. Kaegi, A. Voegelin, B. Sinnet, S. Zuleeg, H. Hagendorfer, M. Burkhardt, H. Siegrist, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 3902.
- [224] R. I. MacCusprie, *J. Nanopart. Res.* **2011**, *13*, 2893.
- [225] K. A. Huynh, K. L. Chen, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 5564.
- [226] G. Oberdorster, E. Oberdorster, J. Oberdorster, *Environ. Health Perspect.* **2005**, *113*, 823.
- [227] 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.
- [228] A. Seaton, L. Tran, R. Aitken, K. Donaldson, *J. R. Soc. Interface* **2010**, *7*, S119.
- [229] H. Goesmann, C. Feldmann, *Angew. Chem.* **2010**, *122*, 1402; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2010**, *49*, 1362.
- [230] H. F. Krug, P. Wick, *Angew. Chem.* **2011**, *123*, 1294; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2011**, *50*, 1260.
- [231] J. Costanza, A. M. El Badawy, T. M. Tolaymat, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 7591.
- [232] B. Nowack, H. F. Krug, M. Height, *Environ. Sci. Technol.* **2011**, *45*, 7593.