

Nanoteknik

– stora risker med små partiklar?

**En kunskapssammanställning om risker
med nanoteknik för hälsa och miljö, samt förslag
till hur identifierade kunskapsluckor bör åtgärdas**

Nanoteknik

– stora risker med små partiklar?

**En kunskapssammanställning om risker
med nanoteknik för hälsa och miljö, samt förslag
till hur identifierade kunskapsluckor bör åtgärdas**

ISSN: 0284 -1185

Best.nr. 360 876

Sundbyberg, november 2007

Utgivare: Kemikalieinspektionen©

Beställningsadress: CM-Gruppen, Box 11063, 161 11 Bromma

Tel: 08 50 59 33 35, fax 08 50 59 33 99, e-post: kemi@cm.se

Rapporten finns som nedladdningsbar pdf på www.kemi.se



Förord

Mot bakgrund av ett regeringsuppdrag angivet i regleringsbrevet för 2007 har Kemikalieinspektionen tagit fram en kunskapssammanställning om risker med nanoteknik. Där kunskapsluckor har identifierats har åtgärder för att fylla dessa föreslagits.

Uppdragsansvarig för regeringsuppdraget på Kemikalieinspektionen är Jan Hammar som har fått uppdraget av och är ansvarig inför Kemikalieinspektionens Generaldirektör Ethel Forsberg. Agneta Falk Filipsson har varit ansvarig för projektets utförande och sammanställning och för Kemikalieinspektionens svar till departementet senast den 31 oktober 2007.

Rapporten har sammanställts av Agneta Falk Filipsson och Johan Axelman vid Kemikalieinspektionen. Yvonne Andersson och Christoffer Österwall från Kemikalieinspektionen har bidragit till avsnitten om Testmetoder respektive Fysikaliska och kemiska egenskaper. Ignacy Jakubowicz och Jukka Lausmaa vid Sveriges Tekniska Forskningsinstitut har bidragit med underlag till avsnitten om Användningsområden och Fysikaliska och kemiska egenskaper. Steven Savage vid Totalförsvarets forskningsinstitut (FOI) har bidragit med kompletteringar till avsnittet om Användningsområden samt granskning och kommentarer av rapporten.

Arbetet har fortlöpande diskuterats i en intern referensgrupp vid Kemikalieinspektionen. Ett utkast av rapporten har även granskats av externa experter samt representanter för berörda myndigheter.

Kemikalieinspektionen

Innehåll

Sammanfattning	5
Summary	7
1. Inledning	9
2. Vad är nanomaterial?	10
2.1 Storlek och definitioner	10
2.2 Olika typer av nanomaterial	11
2.3 Fysikaliska och kemiska egenskaper	14
3. Användningsområden	16
3.1 Inledning	16
3.2 Nanopartiklar	16
3.3 Nanorör/nanofibrer	17
3.4 Nanoskikt/nanoleror	18
4. Exponering	19
4.1 Miljö	19
4.2 Människa	23
5. Effekter på hälsa och miljö	29
5.1 Inledning	29
5.2 Effekter i miljön	30
5.3 Människors hälsa	32
6. Mätmetoder, testmetoder och riskbedömning	38
6.1 Mät- och provtagningsmetoder	39
6.2 Testmetoder för hälso- och miljöfarlighet	40
6.3 Riskbedömning	42
7. Hantering av nanomaterial inom olika lagstiftningar	44
7.1 Befintlig lagstiftning	44
7.2 Hantering av nanomaterial i lagstiftningen med exempel från Reach	50
8. Aktörer i andra länder	52
8.1 EU-nivå	52
8.2 Internationell nivå	54
8.3 Standardiseringsarbete	56
9. Sammanställning av kunskapsluckor	57
10. Förslag till åtgärder	59
Referenser	61
Ordlista	72
Förkortningar	75

Sammanfattning

Snabb utveckling av nya användningsområden och stora kunskapsluckor manar till försiktighet

Tillverkning av nanomaterial ökar snabbt, både avseende volym och antalet tillverkare. Dessutom förväntas en kraftigt ökad utveckling av kommersiella produkter som baseras på nanoteknik under de närmast kommande tio åren, enligt ett flertal utredningar från andra länder. Kunskapen om vilka hälso- och miljörisker nanotekniken kan medföra är bristfällig. Det gäller både hur människa och miljö kan utsättas för nanomaterial och vilka farliga egenskaper olika nanomaterial har. Även om bevisen idag är bristfälliga för att utveckling och användning av nanomaterial medför särskilda hälso- och miljörisker, manar den snabba utvecklingen inom området och de stora kunskapsluckorna om hälso- och miljörisker till försiktighetsåtgärder. Detta gäller särskilt för nanopartiklar, eftersom det finns indikationer från tester på försöksdjur att vissa nanopartiklar som kan inandas skulle kunna skada människor.

Mer forskning om risker behövs

Kunskapen är bristfällig om hur nanomaterial uppträder i miljön, t.ex. om de tas upp av organismer i miljön och om de kan bioackumuleras. Troligtvis kommer det också att innebära en stor teknisk utmaning att ta fram metoder för detektion av nanomaterial i miljön. Människan kan utsättas för nanomaterial i arbetslivet, som konsument och via miljön. Då luftvägarna sannolikt är den viktigaste exponeringsvägen för nanomaterial har forskning främst utförts inom detta område. Väl inne i luftvägarna verkar nanopartiklar kunna spridas till andra delar av kroppen. Det finns också studier som tyder på att nanopartiklar kan passera in i hjärnan via luktnerven. Kunskapen om skadliga effekter är dock mycket begränsad.

Det är viktigt med en ökad satsning i Sverige på forskning om nanoteknikens hälso- och miljörisker. En svensk strategi för nanoteknologisk utveckling, som även innehåller forskning om hälso- och miljörisker, bör därför utarbetas. Vidare är det viktigt att metoder för att testa nanomaterials hälso- och miljöfarlighet utvecklas i det internationella samarbetet. De riskbedömningar som kan göras idag är otillräckliga både p.g.a. brist på data och svårighet att tolka de data som finns. Det är i riskbedömningar viktigt att ta hänsyn till nanomaterialens unika fysikalisk-kemiska egenskaper, ny biologisk aktivitet, nya målorgan och unika vägar genom vilka nanopartiklar kan ta sig in i människokroppen och i andra organismer. Ett aktuellt exempel på detta är att EU:s vetenskapliga kommitté för konsumentprodukter (SCCP) i ett preliminärt utlåtande nämner att det anses nödvändigt att på nytt utvärdera risker med nanoformen av titandioxid i kosmetiska produkter, på grund av ökad kunskap om nanopartiklar, inklusive IARC:s nya bedömning att titandioxid möjligen är cancerframkallande för människa.

Företagen har ansvaret att se till att skador inte uppkommer på hälsa och miljö

Lagstiftningen lägger samma ansvar på företagen när det gäller nanomaterial som för kemikalier, kemiska produkter och varor i allmänhet. De vetenskapliga begränsningar som finns idag när det gäller att bedöma riskerna innebär dock att företagen vid utveckling och användning av nanomaterial bör vidta särskilda försiktighetsåtgärder för att begränsa exponeringen av människa och miljö. Detta gäller särskilt för risker vid inandning av nanopartiklar.

Företagen har en skyldighet att själva klassificera ämnen baserat på tillgänglig information. I de fall specifik kunskap saknas om hälso- och miljöfarlighet för ett ämne i nanostorlek skall

åtminstone befintlig klassificering av hälso- och miljöfarlighet baserat på ämnet i större storlek gälla även för nanoformen.

Lagstiftningen behöver utvecklas

Även om gällande lagstiftningar omfattar nanomaterial så bör bestämmelserna göras tydligare, eftersom nanomaterial innebär speciella problem både när det gäller riskbedömning och riskhantering. Dessutom kommer nanomaterial i varor i många fall inte att omfattas av den kemikaliesäkerhetsbedömning som görs inom ramen för Reach. Den snabba utvecklingen på området och den stora okunskapen om hälso- och miljöriskerna manar till försiktighetsåtgärder. Det innebär sannolikt att flera av EU:s regelverk behöver kompletteras med bestämmelser om nanomaterial, bl.a. om på vilket sätt och hur omfattande företagen ska testa nanomaterialens hälso- och miljöfarlighet. Ett organiserat samarbete behövs mellan berörda myndigheter bl.a. för att ge underlag till regeringen inför kommande uppdateringar av EU:s regler.

Kemikalieinspektionens förslag innebär i korthet att regeringen bör:

- ge Verket för innovationssystem (VINNOVA) i uppdrag att utforma en svensk strategi för nanoteknologisk forskning och utveckling, som inkluderar kunskap om risker för hälsa och miljö,
- tilldela Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande (Formas) särskilda forskningsmedel för området nanomaterials hälso- och miljörisker,
- uppdra åt Kemikalieinspektionen att fortlöpande bevaka utvecklingen inom området och föreslå åtgärder när så är befogat, samt att aktivt delta i utvecklingen av nya eller modifierade testmetoder inom OECD-samarbetet,
- ge Kemikalieinspektionen i uppdrag att efter samråd med berörda branschorganisationer göra en fördjupad analys av användningen av nanomaterial i kemiska produkter och varor,
- ge berörda myndigheter i uppdrag att se över behovet av kompletteringar av befintlig lagstiftning,
- ta initiativ till att, inom ramen för det svenska EU-ordförandeskapet 2009, genomföra en workshop om hur risker med nanoteknik för hälsa och miljö bör tas om hand av lagstiftningen

Summary

The rapid development of new fields of application, and a great lack of knowledge, calls for caution

The manufacture of nanomaterials is a fast-growing industry, both in terms of total volume and the number of manufacturers. Strong growth may furthermore be expected over the next decade in the development of commercial products linked to nanotechnology, according to a number of studies from other countries. Knowledge about the possible health and environmental risks of nanotechnology is scarce. This applies equally to how humans and the environment might be exposed to nanomaterials and to what hazardous characteristics different nanomaterials have. Although there is insufficient evidence today to suggest that the development and use of nanomaterials brings particular health and environmental risks, the rapid development in the area and the great lack of knowledge about risks call for precautionary measures. This applies particularly to nanoparticles, as results from animal tests suggest that certain nanoparticles, when inhaled, could be harmful to human health.

More research about risks is needed

There is not enough knowledge about the environmental effects of nanomaterials, e.g. if they are absorbed by organisms in the environment and if they can bioaccumulate. It is furthermore likely to be a major technical challenge to develop methods for detecting nanomaterials in the environment. Humans may be exposed to nanomaterials in their work, as consumers, and via the environment. Since the respiratory system is likely to be the most important exposure route for nanomaterials, research has been mainly in this area. Once inside the respiratory tracts, nanoparticles appear to be capable of spreading to other parts of the body. There are also studies suggesting that nanoparticles can enter the brain via the olfactory nerve. However, the knowledge about harmful effects is very limited.

It is important that increased resources be allocated in Sweden to research about the health and environmental risks of nanotechnology. A Swedish strategy for nanotechnological development, which also covers research into health and environmental risks, should therefore be drawn up. It is furthermore important that methods for testing the hazardous properties with respect to human health and the environment be developed in international cooperation. The risk assessments which can be made today are insufficient both due to the lack of data and to the difficulty in interpreting existing data. In risk assessments, it is important to consider the unique physical-chemical characteristics of nanomaterials, as well as new biological activity, new target organs, and unique routes by which nanoparticles can enter the human body and other organisms. A current example of this is that the EU's Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) has said in a preliminary finding that it is regarded as necessary to reassess the risks of using the nanoform of titanium dioxide in cosmetic products, due to increased knowledge about nanoparticles, including the IARC's assessment that titanium dioxide could be carcinogenic to humans.

Companies are responsible for ensuring that human health and the environment are not damaged

Legislation places the same responsibility on companies with regard to nanomaterials as it does for chemical substances, chemical products and articles. However, the scientific limitations that exist today in assessing the risks imply that companies should apply special precautions in the development and use of nanomaterials in order to limit exposure to humans and the environment. This applies particularly to risks from the inhalation of nanoparticles.

Companies are obliged to classify substances themselves based on available information. In those cases where there is no information on a substance's health or environmental hazards, existing EU classification of health and environmental hazards for the substance at a larger scale shall apply for the nanoform as well.

Legislation needs to be extended

Although current legislation covers nanomaterials, regulations need to be made clearer as nanomaterials imply particular problems both in risk assessment and risk management. Moreover, nanomaterials in articles will in many cases not be covered by the chemical safety assessment carried out within the scope of REACH. The rapid development of the area in combination with the great lack of knowledge about health and environmental risks call for precautionary measures. This is likely to involve complementing the EU regulatory framework with rules for nanomaterials, including rules about the way in and extent to which companies must test nanomaterials' health and environmental hazards. Affected government agencies will need to set up a working collaboration in order to provide the Government with a basis for upcoming reviews of EU rules.

In brief, the Swedish Chemicals Agency proposes that the Government:

- Instruct the Swedish Governmental Agency for Innovation Systems (VINNOVA) to draw up a Swedish strategy for nanotechnological research and development, which includes knowledge about risks to human health and the environment.
- Allocate special research funds to the Swedish Research Council for Environment, Agricultural Sciences and Spatial Planning (Formas) for research about the health and environmental risks of nanomaterials.
- Instruct the Swedish Chemicals Agency to follow developments in the area and propose measures whenever it is justified, and to participate actively in the development of new or modified testing methods within the OECD cooperative framework.
- Instruct the Swedish Chemicals Agency to produce a deeper analysis of the use of nanomaterials in chemical products and articles after consultation with the trade organisations concerned.
- Instruct the governmental agencies concerned to review the need for complementing existing legislation.
- Arrange, in the context of Sweden's EU presidency in 2009, a workshop on how the health and environmental risks of nanotechnology should be dealt with by legislation.

1. Inledning

Begreppet nanoteknik myntades 1974 av Norio Taniguchi för att beskriva teknik på atomär nivå i halvledarkretsar (Taniguchi, 1974). Grunden för begreppet beskrevs dock redan 1959 av fysikern Richard Feynman (Feynman, 1959).

Nanoteknologi handlar om bildandet och användningen av små strukturer som, på grund av sin ringa storlek, har nya egenskaper och funktioner samt förmågan att kontrollera eller manipulera materia på atomär och molekylär nivå (US EPA, 2007).

Nanomaterial har använts kommersiellt sedan 1930-talet. Ett exempel på detta är silver i fotografisk film. Ett annat viktigt nanomaterial som länge producerats i stora volymer är kimrök (eng. carbon black). Den årliga produktionen av kimrök är idag över 10 000 000 ton (IARC, 2006) och användningen är spridd. Nästan all svart färg kommer från kimrök och ämnet används också för att förbättra hållfastheten och skydda mot solstrålars nedbrytning i plaster samt bildäck och andra gummiprodukter.

Tillverkning av nanomaterial kan ske antingen genom att mala ned material i makroskala till material i nanoskala (top-down) eller genom att skapa material i nanoskala från atomer eller molekyler (bottom-up). Utmaningen när det gäller top-down är att kunna tillverka mindre och mindre strukturer med tillräcklig noggrannhet. När det gäller bottom-up är utmaningen att kunna göra tillräckligt stora strukturer för att kunna använda som material (The Royal Society, 2004).

Nanomaterial kan även framställas oavsiktligt, t.ex. bildning av ultrafina partiklar vid förbränning, eller i naturliga processer. En solig dag sker nybildning av organiska nanopartiklar genom fotooxidation av organiska ämnen som avges från skogar. Andra naturliga processer som leder till nybildning av nanopartiklar är vulkanutbrott. Mineral förekommer också naturligt i nanoskala bildade både genom nedbrytningsprocesser (vittring) och genom uppbyggande (t.ex. redoxkemiska) processer. Makromolekylära nedbrytningsprodukter såsom humusämnen finns i mycket stora mängder på jorden och även dessa förekommer i nanoskala. De interagerar även med nanomineraler. Dessutom är alla levande organismer uppbyggda av biologiska makromolekyler vilka, liksom många virus, också kan betraktas som en naturlig form av avancerade nanopartiklar.

Den senaste tidens teknikutveckling har gjort det möjligt att undersöka och manipulera materia i nanoskala, och forskning kring och utveckling av nanomaterial har ökat kraftigt de senaste åren. Som exempel kan nämnas Nanoteknologiinitiativet (NNI) i USA, som lanserades av Clintonadministrationen 2001. NNI har till uppgift att samordna nanoteknologisk forskning och utveckling mellan amerikanska myndigheter (NNI, 2007). För närvarande deltar tjugofem myndigheter i initiativet varav tretton har en egen budget som rör nanoteknik. NNI stödjer forskning och utveckling inom ett brett område, från forskning och utveckling av teknik, instrumentering, mätning och standarder till forskning kring risker för hälsa och miljö. Budgeten 2008 för det federala forskningsprogrammet är nästan 1.5 miljarder USD vilket är mer än tre gånger så mycket som det som spenderades 2001.

Anledningen till att så stort intresse väckts för just detta område är att ett ämne kan få helt andra egenskaper och egenskapskombinationer jämfört med samma ämne i större skala. De huvudsakliga anledningarna till de förändrade egenskaperna är en ökad yta per massenhet då storleken minskar, samt att kvanteffekterna spelar en allt större roll ju mindre en partikel blir. Kvantmekaniken beskriver att energinivåerna hos en atom bara kan anta vissa diskreta värden och att när atomerna växlar energitillstånd avges eller tas energi upp av bestämd kvantitet

(s.k. kvanta). Vidare beskriver kvantmekaniken att materia i de allra minsta dimensionerna kan bete sig som vågor (partikel-våg dualism). Effekten av kvantmekaniken är att när relativt få atomer kombineras till en partikel som är mindre än cirka 10 nm kan partikelns elektriska, optiska, kemiska eller magnetiska egenskaper relativt motsvarande större partiklar skilja markant.

Storleksintervallet som sådant är alltså inte nytt eller unikt. Det som drivit utvecklingen framåt de senaste åren är att metoderna för att tillverka och mäta material i nanoskala har förfinats. Användningen av avsiktligt framställda nanomaterial väntas öka kraftigt. Det är också rimligt att anta att nya tillverkningsprocesser och användningsområden måste beaktas när det gäller att bedöma eventuella risker för människors hälsa och för miljön till följd av exponering för vissa nanomaterial.

Underlaget till denna rapport bygger till stor del på befintliga genomgångar om risker med nanoteknik t.ex. Royal Society (2004), US EPA (2007), SCENIHR (2007) and Oberdörster *et al* (2005; 2007).

2. Vad är nanomaterial?

Nanomaterial utgör en heterogen grupp bestående av olika ämnen som kan variera i storlek (mellan 1 och 100 nm) och struktur (t.ex. partiklar och rör). Nya nanomaterial med helt nya egenskaper upptäcks och framställs i ökande takt, vilket gör att gruppen förväntas bli än mer heterogen inom en nära framtid. Det är därför svårt att göra långtgående generaliseringar om fysikaliska och kemiska egenskaper hos nanomaterial.

Ett flertal fysikalisk-kemiska egenskaper utöver de som vanligen används för att karakterisera ett ämne behöver troligen finnas tillgängliga för att karakterisera nanomaterial. Ännu saknas tillräcklig kunskap för att identifiera de egenskaper som kommer att behöva utvärderas vid riskbedömning och klassificering av hälso- och miljöfarlighet av nanomaterial. En egenskap som nämnts i detta sammanhang är ytan per vikts- eller volymenhet.

2.1 Storlek och definitioner

Den vanligaste definitionen av nanoteknologi baserar sig på storlek. Enligt denna definition är nanoteknik forskning och utveckling på atom-, nanometer- eller makromolekylnivå om storleken på nanomaterialen är mindre än 100 nanometer i minst en dimension. En nanometer (nm) är en miljarddel meter eller 10^{-9} meter. Det handlar om bildandet och användning av små strukturer som har nya egenskaper och funktioner på grund av sin ringa storlek, samt förmågan att kontrollera eller manipulera materia på atomnivå (US EPA 2007).

Från riskbedömnings- och riskhanteringssynpunkt finns det anledning att skilja på olika typer av nanomaterial. Flera försök att skapa harmoniserade begrepp inom området har gjorts. American Society for Testing and Materials har i internationellt samarbete tagit fram standardterminologi för nanoteknologi (ASTM 2456-06, 2006). En mer omfattande samling begrepp har sammanställts av British Standards (BSI PAS 71:2005). Flera av begreppen bör kunna vara användbara i riskbedömning.

Två definitioner som berör de egenskaper som ofta förknippas med nanoteknologi är transitiva respektive icke-transitiva nanopartiklar (ASTM 2456-06, 2006).

- *Icke-transitiva* nanopartiklar är partiklar som per definition är nanopartiklar men som inte har storleksberoende-intensiva egenskaper. Ett exempel på partiklar som uttrycker icke-

transitiva egenskaper ur ett toxikologiskt perspektiv är titandioxid. Toxiciteten (oxidativ stress) hos luftburna nanopartiklar av titandioxid är visserligen signifikant högre än för större partiklar men det har visat sig att toxiciteten i detta fall är linjärt beroende av den sammanlagda ytan på partiklarna, och att egenskaperna hos större former av ämnet skulle kunna extrapoleras ned till nanoformerna.

- *Transitiva* nanopartiklar är partiklar som per definition är nanopartiklar som uttrycker en storleksberoende-intensiv egenskap. Exempel på detta är så kallade kvantprickar (se avsnitt 2.2.3, nedan).

Inom nanoteknologin baserar sig dessa två definitioner på de tekniska egenskaperna, d. v. s. de egenskaper man vill uppnå med tillämpningen av materialet. I vissa fall kan toxikologiska eller ekotoxikologiska egenskaper vara kopplade till sådana tekniska egenskaper, men det är möjligt att en nanopartikel som är transitiv ur ett tekniskt perspektiv är icke-transitiv ur ett toxikologiskt/ekotoxikologiskt perspektiv, eller vice versa.

Andra begrepp som är av betydelse för riskbedömningen är:

- *Avsiktligt* framställda respektive *oavsiktligt* bildade (ex. luftföroreningar) nanomaterial;
- *Fria* nanomaterial som kan komma in i kroppen, förflytta sig och bioackumulera i målorgan eller spridas i miljön respektive *fixa* nanomaterial som finns inbäddade i en matris och som inte kan röra sig;
- *Nanostrukturmaterial* som är konstruerade atom för atom eller molekyl för molekyl respektive *nanostrukturtytor* som börjar med ett substrat där olika tekniker används för att skapa en yta med nanoegenskaper;
- *Ytbehandlade* respektive *icke-ytbehandlade* nanomaterial: en ytbehandling (coating) kan göra en partikel inert så länge beklädnaden består, men detta kan förändras bl.a. av den omgivande miljön;
- *Kortlivade* respektive *långlivade* nanomaterial: av särskild betydelse vid transport av läkemedel in i kroppen och för nedbrytbarheten i miljön.

Denna genomgång avser de avsiktligt framställda nanomaterialen. I de fall kunskap från naturligt och oavsiktligt framställda material kan bidra till att öka kunskapen om avsiktligt framställda material har denna kunskap inkluderats.

Ur ett riskperspektiv är det främst fria nanomaterial som är av intresse, men det skulle också kunna gälla fixa nanomaterial som frigörs från sin matris.

2.2 Olika typer av nanomaterial

Nanomaterial inbegriper många olika strukturer och storlekar och de har det gemensamt att de är under 100 nm i minst en dimension. Materialens egenskaper påverkas bland annat av hur små de är och vilken form de har. Nedan följer en genomgång av en grov uppdelning av olika nanomaterial och en kort beskrivning av deras möjliga användningsområden. Nanomaterialen låter sig inte kategoriseras efter kemisk sammansättning och struktur eller efter användningsområde. Istället finns flera exempel på hur olika områden överlappar varandra.

2.2.1 Nanoskala i en dimension

Tunna filmer, beläggningar och ytor

Endimensionella nanomaterial som tunna filmer och beläggningar har använts i årtionden inom elektronisk-, kemisk- och verkstadsindustri. Hur dessa bildas och fungerar är relativt väl

känt (The Royal Society, 2004). Framsteg görs fortfarande när det gäller att kontrollera sammansättningen och ytornas egenskaper.

Ytstrukturer med förstärkta egenskaper som stor yta och specifik reaktivitet används rutinemässigt inom många områden till exempel som bränsleceller och katalysatorer. Dessa egenskaper gör dem användbara även inom kemikalie- och energisektorn eftersom högre aktivitet och större selektivitet i reaktorer och separationsprocesser leder till uppenbara ekonomiska fördelar.

Nanokompositer av lera

Kompositer som innehåller nanoleror som armerande material finns idag i några kommersiella tillämpningar, bland annat i interiördetaljer i bilar. Tekniker bygger på att man med hjälp av lösningsmedel bryter upp lerpartiklar i dess minsta beståndsdelar som består av flak som kan vara så tunna som en nanometer (Jakubowicz *et al.*, 2004). En egenskap nanoleran kan ge en komposit är en drastiskt ökad gastäthet vilket kan reducera materialåtgången i vissa tillämpningar, t.ex. livsmedelsförpackningar.

2.2.2 Nanoskala i två dimensioner

Kolnanorör

Kolnanorör, eller cylindriska fulleren, observerades först 1991 (Iijima, 1991). Ett kolnanorör kan liknas vid en skiva av kolatomer med grafitstruktur som har rullats ihop till ett rör. Vissa rör är öppna i ändarna medan andra är stängda. Nanorör med bara en vägg (SWCNT = Single Wall Carbon NanoTube) är den enklaste formen. Det finns också nanorör med flera väggar (MWCNT = Multi Wall Carbon NanoTube), d.v.s. flera SWCNT i varandra. MWCNT har oftast, på molekylär nivå, fler defekter i lagren och väggarna som gör att de blir svagare än SWCNT. Båda är några nanometer i diameter och flera mikrometer till centimeter långa.

Kolnanorör har mycket stor draghållfasthet, är mycket böjliga och kan också leda elektrisk ström extremt bra. Alla dessa egenskaper gör att de har många möjliga tillämpningsområden, till exempel i förstärkta material, sensorer, och elektronik. De kan tillverkas på flera olika sätt men än har man inte lyckats tillverka kolnanorör i en viss storlek (diameter) med specifika fysikaliska egenskaper. Man är tvungen att sortera nanorören, vanligtvis m.h.a. våtkemiska metoder. SWCNT uppges även kunna samverka med långvågigt ljus vilket är anledningen till att de också har förslagits för cancerbehandling på ett flertal olika sätt (Kam *et al.*, 2005).

Likhet i form mellan kolnanorör och asbestfibrer gör att det finns en viss oro för att nanorör kan skada människors hälsa på motsvarande sätt.

Av olika nanomaterial är det kolnanorör som finns i flest antal produkter idag, och antalet leverantörer ökar snabbt. Hela världens produktion av kolnanorör är troligtvis i storleksordningen 100 ton per år.

Oorganiska nanorör

Oorganiska nanorör och oorganiska C₆₀-fullerenliknande material (se avsnitt 2.2.3 nedan om C₆₀-fulleren) baserade på lager av till exempel molybdendisulfid upptäcktes kort efter kolnanorören. De har utmärkta smörjegenskaper, hög kapacitet att lagra väte och litium, är motståndskraftiga mot tryckvågor, och katalytisk reaktiva. Dessa egenskaper gör dem användbara inom flera olika områden.

Nanotrådar

Nanotrådar är ultrafina trådar som sätter ihop sig i långa trådar. De kan bestå av en mängd olika material. Halvledarnanotrådar av olika ämnen såsom kisel, galliumnitrid och indiumfosfid har visat på anmärkningsvärda optiska, elektroniska och magnetiska egenskaper.

Biopolymerer

Möjligheten att i framtiden kunna kombinera nanoteknik och bioteknik förväntas öppna en rad vetenskapliga och teknologiska möjligheter. Variationen och möjligheten att känna igen specifika ställen på biopolymerer som DNA ger möjlighet att organisera nanomaterial i mer avancerade mönster där DNA strängen t.ex. täcks av metaller.

2.2.3 Nanoskala i tre dimensioner - nanopartiklar

Nanopartiklar definieras ofta som partiklar som är mindre än 100 nm i diameter. De avsiktligt framställda nanopartiklarna är i minoritet i jämförelse med naturliga förekommande och oavsiktligt bildade nanopartiklar.

Metaller och metalloxider

För metalloxider är det främst användning i nya kosmetiska produkter som nämns t.ex. titandioxid och zinkoxid i solskyddskrämer. Andra tillämpningar för metalloxider är pigment i färger, eller katalytisk nedbrytning av smuts genom att ge ytan vissa egenskaper i betong- och fönsterglas (NyTeknik, 2005).

Nanopartiklar av rena metaller kan användas som de är eller i kombination med andra material. Partiklar av rent järn har visats vara effektiva för att bryta ned organiska föroreningar i mark och nanopartiklar av silver och guld kan användas i medicinska applikationer. Ett exempel är att binda antikroppar till guldpartiklarna vilket gör att de kan koncentreras till cancerceller. Metoden har än så länge endast testats i labbet men tanken är att partiklarna ska kunna användas både för diagnos och till olika former av behandling tack vare att de effektivt kan upphettas med hjälp av infraröd strålning.

Polymerer

Nanopartiklar av polymerer har bland annat medicinska tillämpningar. Polymeriska nanopartiklar har visat sig kunna transportera läkemedel över blod-hjärnbarriären (Calvo *et al.*, 2001) och på sikt tror man att nanopartiklar kan användas för att leverera läkemedel direkt till målorgan. Ett exempel på sådan användning är specifik administration av ämnen för att ta bort cancerceller (McCarthy *et al.*, 2005).

C₆₀-fullerener

I mitten av 80-talet upptäcktes en ny form av kol som kallas fullerener (Kroto *et al.*, 1985). Det var den sfäriska formen av fullerener som först upptäcktes. C₆₀-formen är ungefär 1 nm i diameter och som består av 60 kolatomer arrangerade som hexagoner och pentagoner som tillsammans ser ut som en fotboll. Man kan tänka sig flera användningsområden för fullerener: som bärare för andra molekyler, för att smörja ytor, läkemedelsleverans i kroppen och i elektronisk och optisk utrustning.

Dendrimer

Dendrimer är sfäriska polymera makromolekyler som bland annat används i beläggningar och bläck men som har flera intressanta egenskaper som kan leda till användning även på andra områden. De kan vara bärarmolekyl och skulle kunna användas för att leverera läkemedel till målorganet, eller mot miljöföroreningar då de är bra på att ta upp metaller.

Kvantprickar

Nanopartiklar av halvledare, så kallade kvantprickar (eng. quantum dots), skapades i början av 80-talet. Det är tätt packade halvledarkrystaller som består av flera tusen atomer. Om de görs tillräckligt små spelar kvanteffekterna in och begränsar de energier vid vilka elektroner kan existera. Eftersom energier är relaterade till våglängd innebär detta att man kan få optiska egenskaper som varierar med storlek. Det finns stor potential för nya användningar i t.ex. lasrar för optisk kommunikation, eller som lågenergi ljuskällor.

2.3 Fysikaliska och kemiska egenskaper

Befintliga nanomaterial utgör en heterogen grupp, från organiska molekyler och molekylaggregat till metalloxider och kvantprickar som är metaller i olika föreningar. Dessutom upptäcks och framställs nya nanomaterial med helt nya egenskaper i ökande takt, vilket gör att gruppen förväntas bli än mer heterogen inom en nära framtid. Det är därför svårt att göra långtgående generaliseringar om fysikaliska och kemiska egenskaper hos nanomaterial. Förutom storlek och form, kommer bindningstyp och oxidationstal hos de ämnen som bygger upp nanomaterial att ha betydelse för dess kemiska egenskaper.

Området definieras främst genom att storleken på nanomaterialen har en eller flera dimensioner i området som är mindre än 100 nm. Diskussionen nedan rör hur storleken kan påverka fysikaliska och kemiska egenskaper så att de skiljer sig från ett material i större storlek.

De fysikaliska och kemiska parametrar som är viktiga att ha kunskap om vid riskbedömning av ämnen i mikroskala är bl. a. smältpunkt, kokpunkt, ångtryck, oktanol-vatten fördelningskonstanten (log Kow) och vattenlöslighet. För dessa parametrar finns det fastställda och harmoniserade testmetoder inom EU ("OECD Guidelines for the Testing of Chemicals" och direktiv 67/548/EEG).

Parametrarna ovan kan komma att vara viktiga för vissa nanomaterial, men andra egenskaper såsom partikelstorlek, storleksfördelning, form och andra morfologiska egenskaper, andel partiklar i förhållande till agglomererat (dispersions-tillstånd), kvoten mellan yta och volym, magnetiska egenskaper, ytladdning, ytbeläggning och konduktivitet förväntas vara viktigare för majoriteten av nanomaterialen (US EPA, 2007; Powers, *et al.*, 2006).

Ett givet nanomaterial kan i många fall tillverkas genom ett flertal olika processer som ger derivat av samma material. Enkelväggade kolnanorör (SWCNT) kan t.ex. tillverkas genom fyra olika processer som kan generera produkter med olika fysikaliska och kemiska egenskaper (t.ex. storlek, form, sammansättning) och potentiellt olika ekotoxikologiska och toxikologiska egenskaper (US EPA, 2007).

Således kan det komma att krävas nya harmoniserade testmetoder och modifiering av redan befintliga testmetoder för att fullständigt kunna karakterisera nanomaterial.

Kvanteffekter

När det handlar om material i nanoskala rör man sig mellan traditionella fysikaliska lagar och kvantmekanik. I synnerhet storleksintervallet 5-20 nm utgör en gräns för när ett material kan betraktas som partiklar i traditionell mening och när de enskilda ingående atomernas egenskaper börjar spela en stor roll (Preining, 1998). För större partiklar kan partiklarnas egenskaper relateras till diameter, volym eller area. Vid 5-20 nm blir varje individuell byggsten så viktig att partikelns egenskaper inte går att beskriva med kontinuerliga variabler. Vid denna storlek kan materialens fysikaliska, kemiska och biologiska egenskaper skilja sig avsevärt från egenskaperna hos individuella atomer respektive bulkmaterial, d.v.s. materialet i form av större partiklar (NNI, 2004). Detta gör det svårt att förutsäga vad som orsakar en viss effekt och att material i nanoskala kan uppvisa oväntade egenskaper som inte uppträder i större skala.

Exempel är partiklar av guld som kan anta olika färger, såsom orange, lila eller grönaktigt beroende på storlek. Andra exempel är partiklar av titandioxid och zinkoxid som är ett vitt pulver vid större partikelstorlekar, men som blir färglöst i emulsioner när det framställs i nanoskala.

Ytterligare exempel är de kvanteffekter som uppnås hos de så kallade kvantprickarna. De enskilda partiklarna kan försättas i olika elektrostatiska tillstånd och fungera som transistorer. Deras höga kvantutbyte (färgstyrka när de belyses med ljus) gör dem dessutom lämpliga i olika analyser, t.ex. avbildning av sjukdomsmarkörer med fluorescensmikroskopi. Det bör dock påpekas att kvantprickar av exempelvis CdSe troligen är alltför toxiska för att kunna användas på människa för detta ändamål.

Effekter av specifik area

Generellt sett har partiklar i nanoskalan en stor specifik area, d.v.s. area per vikts- eller volymenhet. För vissa tillämpningar av nanoteknik är kvanteffekter inte relevanta, utan syftet är att få fram en så stor yta som möjligt med t.ex. katalytisk eller adsorptiv aktivitet. Detta kan gälla nanopartiklar av platina i bilavgaskatalysatorer, eller av metalliskt järn som skulle kunna användas för sanering av förorenad mark.

Den stora specifika ytan och därmed ökade reaktiviteten kan också medföra att brännbara nanopartiklar har en ökad tendens att explodera genom självantändning jämfört med motsvarande ämne i mikroskala. UK Health and Safety Laboratory of the UK Health and Safety Executive har också rekommenderat att forskning kring explosiviteten hos nanopartiklar bör prioriteras då det finns mycket lite arbete publicerat inom detta område (Pitchard, 2004). Det kan nämnas att det finns ett stort intresse från olika organisationer för energetiska material (raketbränsle och sprängämnen) innehållande tillsatser av olika nanopartiklar för att öka materialets prestanda eller energiinnehåll.

Den stora specifika ytan får också betydelse för nanomaterialens aggregationsegenskaper, d.v.s. tendens att klumpa ihop sig. Nanomaterial är så små att krafter mellan molekyler såsom jonbindningar, vätebindningar, dipol-dipol- och van der Waals-krafter blir stora eller dominerande jämfört med andra fysikaliska krafter som gravitation eller rörelseenergi. Därför har nanomaterial ofta en kraftig tendens att aggregera. Ett exempel på styrkan hos de intermolekylära krafterna i nanomaterial är geckoödlans fötter som är täckta med nanofibrer. De fäster så effektivt vid underlaget att den kan klättra på väggar och i innertak av nästan vilket material som helst. Ökad reaktivitet som effekt av den ökade specifika arean kan ses som ett exempel på en icke-transitiv nanopartikel. Effekten är visserligen signifikant större i nanoskala men den finns även för de större formerna och är i viss mån möjlig att extrapolera.

Nanomaterialens förmåga att klumpa ihop sig kan även påverka dess vattenlöslighet. Exempel på detta är C₆₀-fullerener som i partikulär form har en väldigt låg löslighet i vatten (<10⁻⁹ mg/l). I kontakt med vatten, bildar den emellertid vattenstabla kolloidala aggregat bestående av C₆₀ med rapporterade diametrar om ~5-500 nm. Dessa aggregat tillåter koncentrationer upp till 100 mg/l, vilket är ~10¹¹ gånger mer än den molekylära lösligheten indikerar (Fortener, *et al.*, 2005).

3. Användningsområden

Befintliga och framtida användningsområden för material som bygger på nanoteknik finns i de flesta tillämpningsområden och användningen väntas öka markant inom de närmaste åren.

I många tillämpningar används nanopartiklar på ett sätt som innebär de kommer i direkt kontakt med människor (kosmetika, läkemedel). I andra tillämpningar används fria nanopartiklar eller nanofibrer enbart under tillverkning av en produkt, (billack, sportartiklar, batterier, m.m.) för att säljas och användas av konsumenten som fixerade partiklar eller fibrer i material. Det bör nämnas att i de flesta fall där nanoteknik används i varor framgår inte detta av produktbeskrivningen som ges till konsumenter och andra användare.

3.1 Inledning

Befintliga och framtida användningsområden för material som bygger på nanoteknik finns i de flesta tillämpningsområden. Alla industrier och branscher kan komma att påverkas, från livsmedel, läkemedel, kosmetika, etc. till bygg och transportsektorn. Nedan beskrivs de vanligaste nanomaterialen som förekommer i olika konsumentprodukter med fokus på sådana nanomaterial som används antingen som fria partiklar, i suspensioner, eller som tillsatser i en vätska eller annan matris (t.ex. som fyllmedel i polymera material).

3.2 Nanopartiklar

Nanopartiklar baserade på kol, såsom kimrök, har sedan lång tid tillbaka en utbredd industriell användning speciellt inom däcktillverkning, men har endast nyligen kategoriserats som nanopartiklar. Ett annat exempel är kiseloxidpartiklar med partikelstorlekar ned till 10 nm, som sedan lång tid tillbaka har en utbredd användning som konsistensmedel (förtjockare) i färger.

Nanopartiklar av silver är vanligt förekommande i olika produkter och användningen ökar. Syftet med att använda nanopartiklar av silver är att uppnå en antibakteriell effekt, det bör här påpekas att silver har antibakteriella egenskaper även i större skala. Exempel på användningsområden där det hävdas att nanopartiklar av silver har antibakteriella egenskaper är inom medicinska produkter (plåster, förband, katetrar), klädtextilier ("anti-odör"), samt i kylskåp, tvättmaskiner och luftfilter för hemmabruk.

En annan nanopartikel som används kommersiellt i större kvantiteter, mest i ytbeläggningar, plast och gummi, är kalciumkarbonat. Speciellt kan nämnas användningen i PVC-produkter såsom fönsterprofiler och rör där nano- CaCO_3 har sexfaldigat slaghållfastheten.

Titandioxid i form av nanopartiklar har också fått en mängd användningsområden t ex självrengörande fönster. Här utnyttjas att nanopartiklar av titandioxid katalyserar kemiska reaktioner när de utsätts för UV-ljus. Genom att belägga en yta med en transparent film av sådana partiklar kan smuts som fastnat på ytan sköljas bort av regn efter att det genomgått en katalytisk nedbrytning. Tillägg av titandioxid och zinkoxid i nanoform i en solkräm absorberar ultraviolett ljus effektivt medan solkrämen blir genomskinlig för synligt ljus och därmed osynlig. I stekpannor förhindrar en grynig yta av keramiska partiklar av titandioxid och aluminiumoxid vidbränning och underlättar diskning. Ytterligare andra användningsområden för keramiska nanopartiklar är reptåliga glasögon, spricktåliga färger,

anti-graffiti väggbeläggningar, smutsavvisande tyger, tandkrämer, rengöringsmedel, keramiska beläggningar för solceller, mm.

Liposomer är sfäriska aggregat uppbyggda av organiska molekyler, ofta lipider. De kan göras ihåliga och i storlekar ned till några tiotals nanometer. Liposomer och andra molekyllära aggregat i nanoskala har en ökande användning inom kosmetiska produkter, för frisläppning av vitaminer eller andra substanser med påstådd hälsoeffekt. På grund av deras ringa storlek hävdas de effektivare kunna leverera det aktiva ämnet dit det skall i kroppen. Kosmetiska produkter innehållande C₆₀-fullerener ("kolfotbollar") har också börjat dyka upp på marknaden.

Inom biomedicinen får nanopartiklar en ökande användning. Ett exempel är fluorescerande nanopartiklar (s.k. kvantprickar samt färgämnesdopade kiseloxidpartiklar) som är ytbehandlade med molekyler som gör att partikeln fastnar på specifika målmolekyler i vävnaden, vilka på så sätt kan avbildas i ett fluorescensmikroskop. På samma sätt används ytbehandlade guldpartiklar av några nanometers storlek för att visualisera specifika molekyler med elektronmikroskopi. Ett annat exempel är magnetiska nanopartiklar för analys av biologiska prover. Partiklarna har ytor som är skräddarsydda att binda specifika molekyler från ett vätskeprov. Vid inbindningen av molekyler ändras partiklarnas storlek tillräckligt mycket för att deras ändrade mobilitet i ett magnetfält kan detekteras.

Nanopartiklar av järn har visat sig effektiva för nedbrytning (oxidering) av vissa organiska markföroreningar (t.ex. lösningsmedel som har läckt från industriella anläggningar). Nanopartiklarna injiceras direkt in i marken och nedbrytningen sker på plats, istället för att gräva upp marken för sanering eller destruktion.

3.3 Nanorör/nanofibrer

Ett nanorör är en cylinderformad form vanligtvis av grundämnet kol men det förekommer även av vissa oorganiska ämnen såsom bornitrid, kisel, titandioxid, volframdisulfid och molybdendisulfid. Icke kol-baserade, särskilt de bestående av halvledande material, nanorör kallas ofta för nanotrådar.

Eftersom nanorör har så små dimensioner styrs elektronerna i dessa av kvantmekanikens lagar, och många nya elektroniska effekter har observerats. Ännu finns ingen bra teori för ledningsförmåga i rör eller samlingar (buntar, härvor) av rör. Kompositer baserade på kolnanorör utgjorde 15 % av alla nanokompositer tillverkade under 2005 men förväntas minska sin andel beroende på en snabbare ökningstakt för de andra typerna av nanokompositer.

De potentiella användningsområdena är många men det höga priset fördröjer utvecklingen av produkter baserade på kolnanorör. Dock finns en ökande marknad för kolnanofibrer (som inte är ihåliga) på grund av att de är mycket lättare att tillverka och följaktligen mycket billigare. Följande användningsområden finns redan på marknaden eller kan vara aktuella inom en nära framtid:

Vattentäta och starka kläder, stark och lätt sportutrustning såsom tennisrack, golfklubbor, bollar, cykeldelar, höghållfasta fibrer, kompositer och olika filter. Kolnanorör har attraktiva elektriska egenskaper och skulle kunna användas i elektriska kretsar, men mycket arbete återstår då det fortfarande är svårt att kontrollera vilken typ av nanorör som uppstår vid tillverkningen.

Kolnanofibrer används redan idag av bilindustrin i tillämpningar som utnyttjar deras elektriska ledningsförmåga och hållbarhet. Exempelvis används kolnanofibrer i bränsleslang och som underskikt i lackering av plastkomponenter (handtag, backspegel, stötfångare).

En annan typ av nanomaterial är polymerbaserade nanofibrer. Användningsområden är medicinska tillämpningar, filtrering, barriär, hygienartiklar, kompositer, kläder, isolering och energilagring. Exempel på möjliga användningsområdena för nanofibrer är skyddskläder, filter, kosmetiska produkter, elektronik, optisk tillämpning, sensorer och plåster.

3.4 Nanoskikt/nanoleror

Vissa typer av leror, framför allt montmorillonite (MMT), har fått den största användningen som tillsatser i polymerer tack vare deras förmåga att samtidigt förbättra många egenskaper hos material såsom mekanisk hållfasthet och styvhet, brandtålighet och dimensionsstabilitet. Speciellt inom förpackningar finns intressanta tillämpningar där barriäregenskaper är viktiga. Det är möjligt att förhindra diffusion av vatten, gaser och luktämnen genom förpackningsmaterialet. Detta beror på att lerorna består av tunna flak med en mycket stor utbredning i planet vilket gör att ett främmande ämnen måste ta en mycket stor omväg för att ta sig igenom filmen. Dessutom har lerskikten en mycket stor yta som binds till polymermatrisens molekyler vilket medför att polymeren "förstyvas" och det blir svårare för främmande ämnen att förflytta sig genom polymeren.

Många undersökningar har visat att det räcker med en liten andel lerpartiklar för att åstadkomma en mycket stor förbättring av barriäregenskaperna. Genom att lerskikten är mycket tunna sprider dessa inte ljus, dvs. transparensen hos en polymer som fylls med lerpartiklar förändras inte nämnvärt. Materialets styvhet och styrka förbättras utan att avkall görs på materialets seghet.

Bilindustrin världen över har börjat införa nanomaterial för att spara vikt, minska luftmotstånd, reducera bensinförbrukning och förbättra bilens kosmetiska utseende. Wilson Double Core har försett tennisbollar med ett nanomaterial som får bollarna att behålla gstrycket betydligt längre än konventionella tennisbollar. Liknande material används av samma anledning i löparskor.

I en rapport från The University of Chicago från år 2003 skattades konsumtionen av alla typer av polymer/lera nanokompositer (PNC) i USA, samt förväntad procentuell ökning fram till år 2020. Störst ökning förväntas inom fordonssektorn och när det gäller förbrukning av konsumentprodukter (runt 45 % vardera). Dessutom förväntas andelen polymer/lera nanokompositer i plast öka från 0.3 % år 2003 till ca 14 % år 2020.

Statistik över konsumentprodukter baserade på nanoteknologi ges i en amerikansk inventering (www.nanotechproject.org/consumerproducts/). Inventeringen ger en ungefärlig bild av antalet produkter, vilka områden som är störst samt ökningen av konsumentprodukter de senaste åren. Det vanligaste förekommande ämnet i produkterna är silver (knappt 100 produkter 2007). Det totala antalet produkter har mer än fördubblats från mars 2006 till maj 2007 och är nu uppe i ca 500 produkter. Av dessa svarar "hälsa och välbefinnande" för ungefär hälften. Inom detta område återfinns flest produkter inom kosmetika och kläder (ca 70 produkter vardera i maj 2007).

För Sverige finns inte någon liknande statistik, men det är rimligt att anta att användningen av produkter baserade på nanoteknik ökar och kommer att fortsätta att öka även här.

4. Exponering

Väldigt lite är känt om nanomaterials tendens att tas upp av organismer i miljön. Studier på djur indikerar att vissa nanomaterial kan tas upp i biologiska vävnader, men det går inte att dra några generella slutsatser om nanomaterials tendens att bioackumulera.

Det studier som gjorts pekar på att spridning, omvandling och upptag i miljön är mer komplicerat för nanomaterial än för ämnen som förekommer i molekylär form. Nya verktyg för att förstå och uppskatta exponering kommer att behövas. Kunskap och verktyg från närliggande forskningsområden kan användas men information om hur långt dessa verktyg kommer att räcka saknas för närvarande. Ny kunskap om mekanismer när det gäller nedbrytning och spridning i miljön kommer också att vara viktig i arbetet med att ta fram relevanta testmetoder för nanomaterial.

När det gäller människors exponering för nanomaterial är kunskapen som finns tillgänglig idag begränsad. Man kan inte heller extrapolera kunskap från ett ämne i större storlek till ämnet i nanoskala, eller göra generella antaganden för alla nanomaterial, när det gäller hur och om ett ämne tas upp.

Människan kan exponeras för nanomaterial i arbetslivet, som konsument eller via miljön. Oavsiktligt upptag av nanomaterial kan ske genom inandning, oralt och antagligen över huden. Man kan även tänka sig andra vägar t.ex. via ögat. I framtiden kommer människor kanske att exponeras för nanomaterial i läkemedel.

Den viktigaste exponeringsvägen för nanopartiklar anses vara genom inandning och forskning har därför främst utförts inom detta område. Nanopartiklar kan deponeras överallt i luftvägarna, och faktorer som påverkar var de hamnar är bland annat partiklarnas egenskaper (t.ex. sammansättning, storlek och löslighet), luftvägarnas geometri och individuella skillnader (t.ex. hur man andas).

Väl inne i luftvägarna kan de spridas till andra delar av kroppen. De kan transporteras över epitelet ut från lungan eller tas upp av nervändar i luktslemhinnan och föras över till hjärnan via luktnerven. Ämnen i nanoskala kan ta sig över blod-hjärnbarriären och de skulle också kunna bidra till att andra ämnen kan ta sig över till hjärnan.

Det finns få studier som rör upptag av nanomaterial från mag-tarm kanalen, de flesta visar att nanomaterial tas upp i mag-tarm kanalen och försvinner snabbt därifrån. Huden kan vara en viktig upptagsväg av nanomaterial men omfattningen och mekanismerna bakom är fortfarande oklara.

Nanomaterial kan även passera över olika membran i cellerna, och har bland annat återfunnits inne i mitokondrierna och i cellkärnan, vilket innebär att fördelningen kan vara mycket annorlunda för nanomaterial jämfört med material i större storlek. Detta kan vara av betydelse för nanomaterialens toxicitet.

4.1 Miljö

4.1.1 Källor

Användningsområdet och den form materialet förekommer i har stor påverkan på nanomaterialens möjlighet att komma ut miljön. Här finns hela skalan från fixa nanomaterial

som bäddas in i polymerer, t.ex. kolnanorör i kompositmaterial och kimrök i plaster till nanopartiklar som avsiktligt släpps ut i miljön för sanering av förorenad mark.

Nedan följer ett antal exempel på användningsområden som leder till utsläpp redan idag och användningsområden som förväntas kunna leda till utsläpp i framtiden. Eftersom både användningen och antalet användningsområden förutspås öka kraftigt kan det förväntas att ytterligare användningsområden kommer att kunna leda till utsläpp i miljön.

Utsläpp via avloppsreningsverk

Sfäriska fullerener och nanopartiklar av titandioxid, zinkoxid och järn används idag i hudvårdsprodukter, solskyddskrämer och kosmetika (Teknologirådet, 2006; FOE, 2006; The Royal Society, 2006). En stor del av denna användning når troligen reningsverk och har därför potential att också komma ut i miljön.

Utsläpp i samband med användning i avloppsreningsverk

Ett flertal olika tillämpningar med rening av avloppsvatten med hjälp av nanoteknik har förslagits, främst med nanoporösa filtermaterial eller med fixerade nanopartiklar men tänkbara applikationer är också uppslammade fria nanopartiklar som tillsätts det vatten som skall renas. Fotokatalytisk oxidation av organiska ämnen med hjälp av nanopartiklar av titandioxid och ultraviolett ljus vid reningsverk är under utveckling.

Sanering av förorenad mark

Ett användningsområde som kan förväntas öka är att nanopartiklar används för sanering av förorenad mark. Metalliskt järn i nanopartikelform har visat sig mycket effektivt att katalysera reningen av mark förorenad av klorerade organiska ämnen (Zhang, 2003). Nanopartiklars stora förhållande mellan yta och massa kan också användas för immobilisering av tungmetaller. I dessa fall innebär det att relativt stora mängder nanopartiklar släpps ut i marken och kommer nå grundvattnet.

Jordbruk

Det kan förväntas att nanoteknologi kommer att tillämpas för olika bekämpningsmedel inom jord- och skogsbruk. Amerikansk pesticidindustri har engagerat sig i det arbete som Office of Pesticide Programs (OPP) under EPA har startat för att utvärdera om nya bedömningsgrunder krävs för dessa typer av material. Det finns olika tänkbara sätt att använda nanoteknik inom detta område. Nanomaterialet kan själv fungera som pesticid, som bärare av pesticid för att minimera oavsiktliga utsläpp eller öka effekten hos det verksamma ämnet. Användningen kan innebära att nanopartiklar sprids i miljön. På liknande sätt finns en rad andra möjliga tillämpningar där nanopartiklar kan användas som bärare för effektiv administration av olika aktiva ämnen som näringsämnen eller tillväxtämnen (så kallade "probiotics") (USDA, 2003)

Slitage från polymerer och andra matriser

Ett användningsområde för nanopartiklar och nanofibrer kan vara som förstärkning i polymerer. Beroende på användningen kan slitage leda till att nanopartiklar frigörs och ge upphov till exponering i närheten av källan. Idag är den globala produktionskapaciteten av kimrök 10 000 000 ton per år (IARC, 2006). 90 % av användningen går till förstärkningsmaterial i gummi (ICBA, 2007), varav bildäck utgör en mycket viktig del. Mellan 25 och 35 % av bildäcket består av kimrök (KemI, 1994). Nanopartiklar frigörs då däcket slits under användning och det är möjligt att en del av dessa kommer från kimröken (Dahl *et al.*, 2006).

Utsläpp vid produktion av ämnen och varutillverkning

Produktionen av kimrök är redan idag stor och produktionen av kolnanorör, nanofibrer och liknande material för användning i strukturella tillämpningar beräknas i en nära framtid kunna ligga i storleksordningen över 10 000 ton per år (The Royal Society, 2004). Även för andra

typer av nanomaterial kan utsläpp förekomma i samband med produktion av själva nanomaterialet och vid vidare hantering och produktion av varor.

4.1.2 Spridning i miljön

Det går inte att säga något generellt om nanomaterials spridning i miljön. Precis som för alla andra ämnen, molekyllära (lösliga och svårlösliga) och partikulära (olösliga), utgör nanomaterialen en mycket heterogen grupp som kommer att rymma hela skalan av alla egenskaper som är viktiga för dess spridning i miljön. Vissa kommer att vara lättnedbrytbara, andra kan inte brytas ned alls. Vissa kan komma att vara motståndskraftiga mot aggregation, andra kommer snabbt att fastna på större partiklar och falla ut ur atmosfären eller sedimentera i sjöar och vattendrag.

Nedbrytbarhet

Nanopartiklar har en stor specifik yta ($\text{m}^2 \cdot \text{kg}^{-1}$) i jämförelse med mikropartiklar vilket kan tänkas ge större angreppsyta för nedbrytande organismer och därmed snabbare nedbrytning. För närvarande saknas data för att göra generaliseringar om ett ämne i nanoskala skulle vara mer eller mindre lättnedbrytbart än större former av samma ämne.

Vissa nanomaterial består av ämnen som i sig är svåra eller omöjliga att bryta ned. Exempel är oorganiska ämnen som keramiska ämnen och vissa metalloxider. Vissa nanomaterial är unika molekyllära former av ämnen, t.ex. C_{60} -fullerener och kolnanorör som är former av kol. Detta kan också påverka nedbrytbarheten hos materialet.

Man har funnit att kolet i C_{60} -fullerener tas upp av vednedbrytande svamp vilket är en indikation på att svampen har förmåga att bryta ned dessa kemiska strukturer (Filley *et al.* 2005). Den kemiska reaktiviteten hos dessa föreningar är också relativt välkänd (se Weisner *et al.*, 2006 och referenser däri). Dessutom har man visat att modellenzymssystem kan bryta ned dem. Däremot saknas data om C_{60} -fullereners nedbrytbarhet som skulle vara direkt tillämpliga i riskbedömning eller andra regulatoriska sammanhang.

Amerikanska EPA (U.S. EPA, 2007) konstaterar att tillräcklig information saknas för att göra några förutsägelser om nedbrytbarhet hos nanomaterial i allmänhet. Detta påstående gäller dock inte bara nanomaterial, utan gäller i princip alla kemikalier. Nedbrytbarhet är ett av de grundläggande informationskraven för allmänkemikalier i den nya EU-lagstiftningen Reach (förordning 1907/2006) och ett viktigt kriterium för miljöklassificering inom Preparatdirektivet 1999/45/EEG.

Via atmosfären

Hur aerosoler beter sig är relativt välkänt och baserar sig på forskning kring naturligt och oavsiktligt framställda partiklar, inklusive nanopartiklar. Mycket kunskap från detta vetenskapsområde bör kunna tillämpas också på avsiktligt framställda nanopartiklar. Partiklar i storleksintervallet 1-100 nm, d. v. s. det som normalt definieras som nanopartiklar är generellt sett kortlivade i atmosfären. Dessa partiklar är så små att de påverkas av gasens rörelseenergi (s.k. Brownsk rörelse) och de kommer därmed att slås samman relativt snabbt och bilda större, sekundära partiklar. Partiklar i storleksintervallet 1-100 nm kallas Aitken partiklar eller nucleation mode. Större partiklar, 100-1000 nm, brukar benämnas accumulation mode därför att de håller sig luftburna längre än både större och mindre partiklar och dessa partiklar kan bestå såväl av primärt bildade partiklar som löst sammanhållna sekundära aggregat av mindre partiklar. Partiklar större än 1000 nm kallas coarse mode och deponeras snabbare på grund av sin storlek.

Vissa avsiktligt framställda nanopartiklar kan ha ytbehandlats eller kemiskt modifierats i syfte att motverka just aggregation. Dessa partiklar kan då ha väsentligt längre uppehållstid i

atmosfären (och i vatten) än vad som kan beskrivas med modeller utvecklade för oavsiktligt framställda och naturliga nanopartiklar. Dessa modeller kan följaktligen ge en underskattning av riskerna med ytbehandlade eller modifierade partiklar.

Via vatten

När det gäller spridning i vatten kan vissa generaliseringar göras som bygger på tillgänglig kunskap. Nanopartiklar sedimenterar långsammare än större partiklar av samma ämne. Somliga av dem kan antas ha kolloidala egenskaper, det vill säga de har i stort sett ingen sjunkhastighet alls. Däremot gör deras stora yt-mass-förhållandet att de har en stor potential att klumpas ihop till större partiklar med större sjunkhastighet och på detta sätt transporteras till sedimenten. Effektiviteten på denna process beror på egenskaper hos partikelns yta och miljöparametrar, t.ex. jonstyrka och pH. En del grundläggande forskning finns på detta område, bland annat har studier gjorts på nanopartiklar av C₆₀-fullerener och titandioxid (Fortner *et al.*, 2006, Dunphy Guzman *et al.*, 2006).

Vissa nanopartiklar har också egenskaper i sig som gör att deras mobilitet ökar. C₆₀-fullerener, som är omkring 1 nm, är olösliga i vatten men bildar spontant kolloider med jämviktskoncentrationer i vatten på mellan 10 och 50 ppm. Dessa koncentrationer är långt över lösligheten på polycykliska aromatiska kolväten, som är en grupp närbesläktade ämnen.

Nyligen har det också visats att upplöst naturligt organiskt material sjöar och vattendrag kan öka mobiliteten av kolnanorör (Hyung *et al.*, 2007), en process som hittills inte har förutsetts.

I jord

Generellt sett vet man mycket lite om hur nanomaterial rör sig i jord. Deras storlek gör att adsorption och aggregation kan antas vara starkare än för större partiklar. Amerikanska EPA spekulerar också kring att nanostorleken kan göra att partiklarna inte fångas upp av trånga passager mellan jordpartiklar och därför kan spridas längre (U.S. EPA, 2007). Spridningen i jord kan få betydelse för hur stor andel av materialet som når grundvattnet.

Det finns endast ett fåtal rapporter som behandlar nanopartiklars rörelse i mark. Det är rimligt att anta de mekanismer och egenskaper som styr bindning mellan kolloidala partiklar i allmänhet också är viktiga för aggregation och sorption av nanopartiklar. Laddning är ett sådant exempel (Weisner *et al.*, 2006).

Lecoanet *et al.* (2004) har visat att form och kemisk modifiering spelar en viktig roll för rörligheten. C₆₀-fullerener vars yta modifierats kemiskt (s.k. fulleroler) för att underlätta spridning i vatten också hade en 100 gånger högre potential att spridas i jord än ursprungsformen. I samma studie visade sig också kolnanorör ha en hög potential att spridas i jord.

Spridningsmodeller

Kunskap om spridningen i miljön syftar till att kunna göra uppskattningar av exponeringssituationen för riskbedömningar av olika ämnen och material. Hittills har modeller som bygger på teorier om fördelningsjämvikter för organiska ämnen använts inom existerande lagstiftning för allmänkemikalier och bekämpningsmedel. Utveckling av dessa modeller för tillämpning på metaller har också gjorts. Däremot finns idag inga modeller som används för uppskattning av exponeringssituationen för partikulära olösliga ämnen.

För atmosfärisk spridning finns en stor kunskapsmassa att bygga på. På liknande sätt finns kunskap inom områden som aggregation av kolloidalt material i vatten och rörelse av kolloidalt material i grundvatten. Vad som behövs är att utforska tillämpbarheten och integrera kunskapen från olika discipliner för att bygga exponeringsmodeller för nanomaterial.

4.1.3 Bioackumulation i organismer

Upptag i organismer brukar mätas i form av olika upptagsfaktorer som biokoncentrationsfaktor (BCF) eller upplagring i näringsvävar (biomagnifikation), som också anger ämnets potential att lagras upp i biologiska vävnader. Vid en genomgång av publicerade ekotoxikologiska studier kunde inte någon studie som kvantifierat upptag eller bioackumulation av nanomaterial i organismer återfinnas. En toxikologisk effekt, beroende på var den uppträder, kan vara en indikation på att upptag har skett. Effekterna av C₆₀-fullerener som observerats i karp (Oberdörster *et al.*, 2004) är ett tecken på att dessa kan tas upp av fisk från omgivande vatten. Upptag av modellnanopartiklar i olika storlekar tillverkade av polystyren har också observerats hos fiskägg av arten japansk risfisk (Kashiwada, 2006). Störst biotillgänglighet av de studerade storlekarna hade partiklar som var 474 nm medan den minsta storleken (39.4 nm) fördelades om inne i embryot under den tidiga utvecklingen. Resultaten från studien av Kashiwada tyder också på att de minsta nanopartiklarna i studien (39.4 nm) togs upp direkt från vattnet över gälarna hos vuxna fiskar och nådde hjärnan och gallblåsan.

En annan form av upptag som inte innebar någon upplagring i vävnad har observerats av Roberts *et al.* (2007). *Daphnia* som exponerades för kolnanorör ytbehandlade med fetter för förbättrad fördelning i vatten betade av kolnanorören och använde fettskiktet som näringskälla. När fettskiktet förbrukats klumpade kolnanorören ihop sig i mag-tarmkanalen och djuren sjönk till botten med nedsatt överlevnad och förökning som följd.

Från studier av hälsoeffekter av nanomaterial kan slutsatsen dras att många nanomaterial har potentialen att passera biologiska membraner (Se avsnitt 4.2.2 nedan). Nanopartiklar som C₆₀-fullerener beter sig också som fettlösliga ämnen i molekyllär form i det avseendet att de kan lösa sig i biologiska membraner.

Sammanfattningsvis kan sägas att mycket lite är känt om olika nanomaterials tendens att tas upp av organismer i miljön. Det finns indikationer på att vissa nanomaterial skulle kunna tas upp i biologiska vävnader, men det går inte att dra några generella slutsatser om nanomaterials tendens att bioackumulera.

4.2 Människa

4.2.1 Olika grupper som exponeras

En människa kan exponeras för nanomaterial vid olika tillfällen. Det kan vara yrkesmässig exponering, indirekt exponering via miljön (föda, vatten, jord eller luft) eller direkt exponering som konsument. Hur användningen går till och exponeringen sker kommer att vara av avgörande betydelse för var ämnet hamnar och vilka effekter det ger upphov till. För att kunna avgöra vilken dos en individ exponeras för behövs information om materialets deposition och dess vidare öde. En viktig faktor vid bedömning av befintliga studier och framtagning av nya är att partiklars yta verkar vara ett mer relevant dosmått än deras massa när det gäller att beräkna nanopartiklars dos-respons samband.

Yrkesmässig exponering

Arbetare kan exponeras för nanomaterial under tillverkning av nanomaterial, formulering eller slutanvändning av produkter som innehåller nanomaterial. Exponering kan också ske vid reparation, destruktion och återvinning av produkter som innehåller nanomaterial (US EPA, 2007; NIOSH, 2005). Yrkesmässig exponering för nanomaterial kräver särskild uppmärksamhet eftersom den sker oftare och vid högre koncentrationer än annan exponering. En yrkesgrupp som ofta glöms bort när man diskuterar yrkesexponering för nanomaterial är de forskare som studerar och utvecklar nanomaterial.

Det kan finnas flera möjliga exponeringskällor för varje tillverkningsprocess. De flesta processer uppges dock ske i slutna system varför exponering av arbetare framför allt sker under hantering (överföring och lossning), förpackning och städning (US EPA, 2007).

Vid formulering av nanomaterial till produkter sker exponeringen med största sannolikhet under hantering av material och rengöring av utrustning, medan exponeringen vid industriell slutanvändning beror mycket på inom vilket område produkten skall användas. Om produkten t.ex. sprayas på manuellt har arbetarna ofta högre exponering.

För att kunna hantera nanomaterial på ett säkert sätt är det viktigt med mer forskning kring hur effektiv befintlig skyddsutrustning är när det gäller exponering för nanomaterial, och att vid behov anpassa eller utveckla ny utrustning specifikt för detta användningsområde (NIOSH, 2007).

Exponering av allmänheten

Allmänheten kan exponeras genom direkt användning av produkter som innehåller nanomaterial. Det finns redan idag konsumentprodukter inom många olika användningsområden, t.ex. elektronik, medicin, kosmetika, kemi, katalysatorer, och antalet produkter och användningsområden förväntas öka. Man kan även förvänta sig en spridd exponering till miljön från den varierande konsumentanvändningen.

Allmänheten kan även exponeras för nanomaterial i luft, dricksvatten, mat eller jord om det skett utsläpp av nanomaterial till miljön. Information saknas när det gäller kvantitativ uppskattning av utsläpp till miljön.

Utsläpp från olyckor under tillverkning eller transport, eller vid naturkatastrofer kan också leda till exponering av allmänheten.

Det är i vissa avseenden en stor variation i känslighet mellan olika individer i den allmänna befolkningen, och alla individer svarar inte på samma sätt för exponering av partiklar (US EPA, 2004). Exempel på känsliga grupper är barn, gamla, eller personer med kroniska sjukdomar som relaterar till försämrad lungfunktion, hjärt-kärlsystemet och immunsystemet. Detta bör beaktas då man bedömer riskerna med nanomaterial.

4.2.2 Upptag, fördelning, och utsöndring

Inhalation

Luftvägarna är viktiga när det gäller exponering för nanomaterial, och stora skillnader har rapporterats mellan partiklar i nanoskala och större partiklar när det gäller hur de deponeras i, tas upp i och avlägsnas från luftvägarna (Oberdörster *et al.*, 2005).

Hur långt ned i luftvägarna partiklar hamnar och hur kroppen gör sig av med dem beror på hur stora de är och kan ha avgörande betydelse för hur de sprids liksom för vilka effekter partiklarna ger upphov till. När det gäller större partiklar brukar man i allmänhet säga att ju mindre partiklarna är desto längre ned i luftvägarna kan de ta sig. Olika modellberäkningar har visat att nanomaterial kan hamna överallt i luftvägarna; i näsa och svalg, i luftrören och nere i alveolerna (Yeh *et al.*, 1996).

Den huvudsakliga mekanismen som avgör var nanopartiklarna hamnar anses vara diffusion på grund av att de krokar med luftmolekyler (Oberdörster *et al.*, 2005). Faktorer som är viktiga för större partiklar som till exempel gravitation (Kreyling and Scheuch, 2000; Schlesinger *et al.*, 1997; US EPA, 2004) anses däremot inte påverka var nanomaterialen hamnar i samma utsträckning (Oberdörster *et al.*, 2005). Det har även föreslagits att man kan tillämpa kunskap från aerosolverenskap för att förstå hur luftburna nanopartiklar beter sig i luftvägarna (Pritchard, 2004). Aerosoler påverkas främst av partikelstorlek och krafter som gravitation

och diffusion. Andra faktorer som kan påverka nanopartiklar är aggregation, om de kan lösas upp eller om de är elektriskt laddade. Vidare finns det studier som pekar på att nanopartiklar både kan agglomerera för att bilda kluster och bilda aggregat direkt. Detta kan påverka nanopartiklarnas vidare öde i miljön eller i kroppen (Oberdörster, 2007).

Kroppen kan göra sig av med partiklar i luftvägarna på två sätt, antingen genom mekanisk bortföring av partiklar eller genom kemiska processer. De kemiska processerna kan ske överallt i luftvägarna men i olika grad beroende på olika förhållanden inne i och utanför cellerna. De mekaniska förflyttningarna är däremot olika i de olika delarna av luftvägarna.

Enligt Oberdörster och medarbetare (2005; 2007) visar flera studier på att nanopartiklar som hamnat i luftvägarna lätt kommer över epitel och in i interstitiet. Att nanopartiklarna återfinns kring luftvägarna istället för i alveolerna gör att de kan ge upphov till lokala effekter där. Man saknar kunskap om huruvida detta är relevant även för människa, men eftersom interstitiell överföring av små partiklar över det alveolära epitelet är mer framträdande hos högre djur än hos gnagare är det rimligt att anta att den höga överföringen av nanopartiklar som observerats hos råttor också inträffar hos människa (Oberdörster *et al.*, 2005).

I en studie där lungsköljning utfördes av råttor som exponerats för polystyrenpartiklar av olika storlek återfanns ca 20 % av partiklar i storleken 15-80 nm i sköljvätskan medan den största delen (80 %) finns kvar i lungan. För polystyrenpartiklar av storleken 0.5-10 µm var förhållandet det omvända, d. v. s. 80 % återfanns i sköljvätskan (Kreyling *et al.*, 2002; Oberdörster *et al.*, 1992, 2000; Semmler *et al.*, 2004). Detta anses tyda på att nanopartiklarna antingen är inne i epitelcellerna eller har förflyttats till interstitiet och att makrofagerna i epitelet är ineffektiva när det gäller att ta hand om nanopartiklar.

Spridning från lungan till övriga delar av kroppen

När en partikel väl nått interstitiet kan den om storleken tillåter tas upp i blodsystemet såväl som i lymfsystemet. Överföring av nanomaterial över det alveolära epitelet visades första gången av Berry *et al.* (1997) som instillerade guldpartiklar (30 nm) i luftvägarna. Efter 30 min återfanns stora mängder av partiklarna i blodplättarna i lungornas kapillärer. Författarna föreslog att detta är ett sätt för kroppen att göra sig av med inandade partiklar. Flera studier har senare bekräftat resultaten med upptag av guldpartiklar, 5-20 nm (Konig *et al.*, 1993; Mehta *et al.*, 2004; Heckel *et al.*, 2004). Andra partiklar för vilka överföring visats är iridium, 18-80 nm (Kreyling *et al.*, 2002) och kol, 35 nm (Oberdörster *et al.*, 2002). Överföring av polystyrenpartiklar, 60-400 nm är mer tvetydig och beror både på storlek och på ytkemiska egenskaper (Nemmar *et al.*, 2002; 2004; Kato *et al.*, 2003). Sammantaget tyder dessa studier på att partikelstorlek, ytkemi och laddning är viktiga faktorer för överföring över cellmembran.

Bevis för överföring av inandade nanomaterial till blodcirkulationen hos människa är tvetydig. En studie visar att inandad nanopartiklar av ⁹⁹Tc snabbt dyker upp i blodet och ansamlas i levern (Nemmar *et al.*, 2002) medan en annan studie med samma partiklar inte visade någon ansamling (Brown *et al.*, 2002). Även senare studier av ^{99m}Tc-märkta kolnanopartiklar (35 och 100 nm) tyder på ringa eller obefintlig överföring från lunga till blodcirkulation (Möller *et al.*, 2006; Wiebert *et al.*, 2006). Det kan dock finnas andra mekanismer som gör att nanomaterial som inandas indirekt utövar negativa hälsoeffekter på andra organ, t.ex. kardiovaskulära effekter efter påverkan på cytokinsignalering och trombocytaktivering (Li *et al.*, 2007). Om man lägger samman kunskap från djur och människa är det dock inte osannolikt att överföring till från lunga till blodcirkulationen sker även hos människa och att omfattningen skulle kunna bero på partiklarnas storlek, ytans egenskaper och kemisk sammansättning. Mer forskning behövs dock kring detta.

När nanopartiklar väl tagits upp i blodet kan de spridas ut i hela kroppen. Studier visar att huvuddelen av partiklarna återfinns i levern, åtföljt av mjälten. Om partiklarna ytbehandlas förhindras förekomsten i lever och mjälte och partiklarna återfinns i stället i andra organ (Akerman *et al.*, 2002). Det har föreslagits att nanopartiklar i lever och mjälte ansamlas i makrofagerna (Tran *et al.*, 2005). Detta baseras bland annat på att man vet att makrofager rensar blodet från bakterier och andra partiklar då det passerar dessa organ, och man har till exempel sett att partiklar som injicerats i blodet ansamlas i makrofagerna i lever och mjälte och att bakterier tas om hand av Kupfer-cellerna (Stuart, 1970). Studier med polystyrenpartiklar tyder dock på att makrofagerna i epitelet är ineffektiva när det gäller att ta hand om nanopartiklar. Om detta gäller generellt för olika nanomaterial är oklart.

Hjärtkärlsystemet, nervsystemet och utsöndrande organ har tidigare inte ansetts vara sekundära målorgan efter inhalation av nanopartiklar. På senare tid har dock många studier på djur och människa visat på ultrafina partiklars förmåga att förflytta sig till lever, hjärta och hjärna (Kreyling *et al.*, 2002; Nemmar *et al.*, 2002; Oberdörster *et al.*, 2002). Exempel på detta är kvantprickar (10 nm), metall-fullerener (<220 nm) och nanopartiklar (90-250 nm) som alla återfanns i benmärgen efter intravenös injektion till möss (Ballou *et al.*, 2004; Cagle *et al.*, 1999; Bazile *et al.*, 1992). Även om man inte känner till hur överföringen sker visar dessa resultat att nanomaterial kan ha en viktig roll då det gäller att till exempel utlösa och främja sjukdom och dödlighet relaterad till hjärta och kärl.

För att undersöka om nanopartiklar tas upp och fördelas från lungorna till lever, hjärta, hjärna, luktlob, och njurar exponerades råttor i en exponeringskammare (6 timmar) för ultrafina ¹³kolpartiklar (18 och 180 µg partiklar/m³, 20-29 nm) (Oberdörster *et al.*, 2002). Efter fem timmar fann man ¹³kol i levern från djur i den höga dosgruppen, och efter ett dygn var innehållet av ¹³kol i levern ungefär fem gånger så stort som i lungorna hos alla exponerade djur. Förutom levern fanns det tecken på att luktloben var ett målorgan för partiklarna som andades in.

Överföring till hjärnan

Att luktnerven är en ingång till hjärnan för partiklar i nanoskala har tidigare visats för poliovirus (30 nm) som instillerades i näsan hos chimpanser och resusapor (Bodian and Howe, 1941a; 1941b; Howe and Bodian, 1940). I en studie av de Lorenzo (1970) exponerades ekorrar för guldpartiklar ytbehandlade med silver som instillerades i näsan. Partiklarna överfördes med axonerna i nässlemhinnan och nådde demitrala cellendritter inom 1 timme. En intressant iakttagelse som gjordes var att nanopartiklarna i luktloben inte länge var fritt fördelade i cytoplasman utan återfanns i mitokondrierna. Detta kan ha betydelse för eventuella effekter som kan uppstå till följd av exponering för nanomaterial.

Nyare studier bekräftar att dessa resultat är relevanta även för inhalerade partiklar i nanostorlek (Oberdörster *et al.*, 2005). Helkroppsexponering av ¹³kol partiklar (37 nm) i en inhalationskammare resulterade i en signifikant ökning i luktloben den första dagen och en fortsatt ökning de följande 7 dagarna efter exponering (Oberdörster *et al.*, 2004). Man såg också en tydlig ökning i hjärnan och lillhjärnan den första dagen men denna ökning var inte kvarstående och det spekuleras i att detta beror på transport över blod-hjärn barriären i vissa regioner. Författarna sammanfattar att centrala nervsystemet kan vara ett målorgan för nanopartiklar som andas in och att den mest troliga mekanismen är upptag från nässlemhinnan och transport till hjärnan via luktnerven.

Överföring från luktloben till hjärnan har också rapporterats hos råttor som exponerats för 500 µg/m³ ultrafina partiklar (30 nm) av manganoxid via näsan (Elder *et al.*, 2006). Författarnas slutsats är att luktnerven är en effektiv väg för överföring av manganoxid i nanoskala till hjärnan, samt att dessa kan ge upphov till inflammatoriska förändringar. Resultatet stöds av

en studie där råttor exponerats för manganoxid (30 nm) under 12 dagar. Ökningen i luktloben var 3.5 gånger medan ökningen i lungan bara fördubblades (Feikert *et al.*, 2004). Denna studie kan jämföras med en studie där råttor inhalerade manganoxid partiklar (1.3-18 µm) under 15 dagar och där man inte observerade någon ökning av mangan i luktloben (Fechter *et al.*, 2002).

Tillsammans visar dessa studier på att passage via luktnerven bör beaktas när det gäller människors exponering för partiklar i nanostorlek. Det finns dock viktiga skillnader mellan människa och gnagare: Gnagare andas alltid genom näsan medan människa kan andas genom både näsa och mun, dessutom utgör luktslemhinnan hos människa bara 5 % av den totala nässlemhinnan mot 50 % hos råttor. Detta innebär att denna väg är viktig för djur med en välutvecklad luktlob, men att betydelsen för människa som saknar detta välutvecklade system skulle kunna ifrågasättas. Modeller baserade på fysiologiska parametrar från råttor och människa visar dock att koncentrationen av partiklar (20 nm) kan vara 1.6-10 gånger högre i luktloben hos människa än hos råttor (Oberdörster *et al.*, 2005).

Det har även visats att nanopartiklar kan ta sig över blod-hjärn barriären (Kreuter *et al.*, 2002; Oberdörster *et al.*, 2004) och att laddningarna på nanopartikelns yta kan påverka blod-hjärn barriärens egenskaper (Lockman, 2004) vilket skulle kunna innebära en ändrad fördelning och ökad toxicitet när det gäller nanopartiklar. Innebörden av detta har fått lite uppmärksamhet bland toxikologer och det saknas kunskap när det gäller nanopartiklars förmåga att skada nervsystemet.

Intravenös, intraperitoneal eller intracerebral exponering för nanopartiklar (50-60 nm) av koppar, silver eller aluminium öppnade blod-hjärnbarriären för Evans Blue färg på ett mycket selektivt och specifikt sätt (Sharma *et al.*, 2006). Läckage observerades i den främre ytan av hjärnan och den närliggande främre barken efter 24 timmar.

Oral exponering

Intag av nanomaterial kan ske direkt med föda, vatten, eller läkemedel, eller indirekt efter att de har transporterats bort från luftvägarna med hjälp av cilier.

Det finns få studier som rör upptag och fördelning av nanomaterial över mag-tarm kanalen, de flesta visar dock att de tas upp och snabbt försvinner från mag-tarm kanalen (Oberdörster *et al.*, 2005). Enligt Florence och Hussain (2001) är överföring av partiklar över magtarmkanalen väl dokumenterat när det gäller läkemedel. Det finns också bevis för att upptaget är högre för nanopartiklar än för större partiklar (Tran *et al.*, 2005).

Skillnad i upptag antas bero på faktorer som partikelns sammansättning, dess storlek och ytkemi. I en studie av Jani och medarbetare (1990) gav man råttor polystyrenpartiklar (50-3,000 nm) oralt. Man fann ett samband mellan partikelstorlek och upptag via magtarmkanalen. Desai *et al.*, (1996) rapporterade att upptaget av 100 nm partiklar är 15-250 gånger större än upptaget av mikropartiklar. Hur effektivt upptaget var uppges även bero på vävnadstyp. Resultaten visar vidare att nanopartiklarna hade diffunderat in genom slemhinnan medan mikropartiklarna befann sig i epitelet. Ultrafina partiklar av ¹⁹²Ir visar däremot inte på något upptag via magtarm-kanalen (Kreyling *et al.*, 2002, Semmler *et al.*, 2004).

Vid oral exponering av råttor för radioaktivt märkta C₆₀-fullerener utsöndrades 98 % med avföringen inom 48 timmar, medan resten utsöndrades i urinen vilket tyder på ett visst upptag via mag-tarm kanalen (Yamago *et al.*, 1995). Då man i samma studie exponerade råttor intravenöst för samma C₆₀-fullerener fanns 90 % kvar i kroppen efter en vecka, större delen av detta (73-80 %) återfanns i levern.

Dermal exponering

Huden kan vara en viktig upptagsväg för nanomaterial dels när det gäller yrkesexponering men även på grund av användningen i kosmetika, solkrämer, schampo m.m.

Huden är kroppens största organ och dess uppgift är bland annat att begränsa intaget av främmande ämnen. De flesta studier som rör hudupptag är gjorda på partiklar som är större än 1 μm . Det finns dock några studier som visar hur nanomaterial passerar genom eller ansamlas i huden.

Skadad hud har visats utgöra en viktig upptagsväg för något större partiklar (0.5-0.7 μm), men det pågår även en debatt om ämnens förmåga att tränga igenom frisk/oskadad hud (US EPA, 2007). Det har visats att uttöjd hud (som när man rör handleden) kan göra att partiklar upp till en storlek av 1 μm kan tas upp (Tinkle *et al.*, 2003). Olika fysiologiska egenskaper som gör huden mer genomtränglig för nanomaterial har gått genom av Hart (2004).

En studie där människohud exponerades för titandioxid i nanoskala visar att nanopartiklarna tränger in i hornlagret (Lademan *et al.*, 1999). Den största andelen återfanns i övre delen av hornlagret men en viss del återfanns längre in. Författarna föreslår att det är troligast att nanopartiklarna kommit in genom hårsäckarna. Det har även visats att partiklar (50 och 500 nm) som är negativt laddade passerar över grishud till skillnad från neutrala eller positivt laddade partiklar (Kohli and Alpar, 2004). Andra författare anser sig inte alls övertygade om att nanopartiklar passerar oskadad hud (Nohynek, *et al.*, 2007)

Studier med möss och grisar visar att kvantprickar som injicerats i huden söker sig till de lokala lymfknutorna (Kim *et al.*, 2004). Trolig transportmekanism är via makrofager och Langerhanska celler i huden (Ohl *et al.*, 2004; Sato *et al.*, 1998). Det finns inga studier på att nanomaterial överförs från huden till blodet men överföring från lymfknutor till blodsystemet sker antagligen som tidigare visats i studier med små asbestfibrer (Oberdörster *et al.*, 1988). Att partiklar kan tränga genom huden och nå cirkulationssystemet visas bland annat av rapporter om podoconios där partiklar tas upp i lymfsystemet (Corachan *et al.*, 1988; Blundell *et al.*, 1989). Podoconios, eller elefantiasis, är en sjukdom som föreslås uppstå genom att små kiselpartiklar från vulkanisk aska och aluminiumsilikater tar sig genom huden. Dessa partiklar är cytotoxiska för makrofager vilket ger upphov till lymfkärlen täpps till. Beroende på partiklarnas storlek (ofta 2-20 μm) kan lymfkärlen i foten eller mer centrala lymfkärl täppas till. Detta kan resultera i kroniskt igentäppta lymfkärl och fibros.

Mot bakgrund av att man visat att nanomaterial kan förflytta sig via luktnerven till hjärnan har det även spekulerats i om nanomaterial kan tas upp och transporteras via nerverna i huden (Oberdörster *et al.*, 2005). Studier där man exponerat möss på tungan eller genom injektion i ansiktsmuskler tyder på att den elektriska laddningen är viktig för axonal transport (Arvidsson 1994; Malmgren *et al.*, 1978; Olsson and Kristensson, 1981). Andra studier där man injicerat ferritin (~112 nm) och järndextran (11-21 nm) och guld protein (20-25 nm) visar en snabb överföring av nanopartiklar mindre än 20 nm över synapsen mellan nervcell och muskel (Oldfors and Fardeau, 1983). Transport längs nerver av partiklar i nanostorlek har även fastställts för herpes virus (Kennedy and Chaudhuri, 2002).

Huruvida man kan anse att nanomaterial generellt tas upp via huden är fortfarande en gråzon och mer forskning behövs på detta område.

Ögon

Möjligheten till exponering via ögonen från pulver eller ånga, eller från stänk bör också beaktas (US EPA, 2007).

När det gäller omvandling och utsöndring från kroppen saknas kunskap.

5. Effekter på hälsa och miljö

Det finns få ekotoxikologiska studier på nanomaterial för närvarande. Det går därför inte att dra några generella slutsatser om huruvida avsiktligt framställda nanomaterial generellt skulle kunna utgöra ett större hot mot miljön än avsiktligt framställda ämnen i allmänhet. Ett generellt problem för bedömningen är att uppskattningar av exponeringen är osäkra på grund av att kunskap saknas. Experimentella problem med att få nanopartiklar i suspension och vad som är toxikologiskt relevant exponering är två olika aspekter på problemet.

Ett område där effekter skulle kunna förväntas är användning av nanopartiklar av järn för att rena förorenad mark då dessa reaktiva partiklar kan förändra markkemin och frigöra andra ämnen som legat bundna.

Sammantaget tyder tillgängliga data på att exponering för nanomaterial skulle kunna skada människors hälsa under vissa förhållanden. Alla nanomaterial ger dock inte upphov till en ökad toxicitet jämfört med materialen i större storlek. Kunskapen om effekter och de mekanismer som styr dem är mycket begränsad och mer forskning är därför nödvändig på området. Vilka egenskaper som har störst betydelse för uppkomsten av toxiska effekter är ännu inte klarlagt.

Exponering för nanopartiklar verkar vara förknippade med bestående inflammation i flera olika sorters vävnader och organ. Det har visats både *in vitro* och *in vivo* att reaktiva syreradikaler är en stor bidragande faktor till inflammation och toxicitet orsakad av ultrafina partiklar. Detta är insikter som kan öka kunskapen om den eventuella kopplingen mellan olika nanomaterial och sjukdomar som till exempel lungsjukdomar, hjärt-kärlsjukdomar eller cancer.

Det har visats att nanopartiklar kan ändra blod-hjärnbarriärens egenskaper och det finns indikation på att de eventuellt kan skada hjärnan. IARC har bedömt att titandioxid och kimrök är att betrakta som möjligen cancerframkallande för människa. Man har även kopplat bildning av DNA addukter till nanopartiklar, och det finns studier som pekar på att toxiciteten är högre för ultrafina partiklar än för fina partiklar. Det finns tecken på att nanopartiklar kan vara förknippade med hjärt-kärlsjukdom och en ändring i den immunologiska responsen. Nanopartiklar har även visats kunna påverka blodets levring men mekanismen bakom detta är fortfarande oklar. Det finns studier som visar att nanopartiklarna kan komma in i och påverka mitokondrierna och att de kan komma in i cellkärnan och inducera enzymer. Detta skulle kunna leda till ökad oxidativ stress eller inblandning i replikation eller reparation av gener.

Experter är eniga om att man inte kan generalisera och extrapolera kunskap om en bulkkemikalies toxikologiska egenskaper till ämnet i nanoskala. Det är även oklart om man kan extrapolera mellan arter när det gäller effekter. Man bör därför utvärdera nanomaterialen från fall till fall tills vidare.

5.1 Inledning

Studier som rör nanomaterialens toxicologi är relativt begränsade. Några egenskaper som kan ha betydelse för nanomaterialens toxicitet nämns nedan:

Minskning i storlek till nanoskala innebär att ytan i förhållande till volymen ökar. Detta innebär att kontaktytan blir mycket större och på så sätt förstärks ämnets inneboende egenskaper (Donaldson *et al.*, 2004). Detta anses kunna vara en av orsakerna till att nanopartiklar generellt sett är mer toxiska än större partiklar av samma material (SCENIHR, 2006). I en studie med TiO₂ observerades en större inflammatorisk respons i lungan efter

exponering för ultrafina partiklar (20 nm) än om partiklarna var större (250 nm). Skillnaden försvann när dosen uttrycktes per ytenhet vilket pekar på att detta är ett bättre dosmått än massa när det gäller exponering för partiklar (Oberdörster, 2000).

Formen antas också vara viktig även om det finns få bevis för detta. När det gäller fibrer som inandas så är deras längd och tjocklek av avgörande betydelse för var de hamnar i luftvägarna och för deras inflammatoriska förmåga. En speciell kategori av fibrer är nanorör som kan vara några nanometer breda och upp till några mikrometer långa. Likheten med kända cancerframkallande asbestfibrer bör tas i beaktande när man bedömer riskerna med nanorör.

Ett fritt ämne antas kunna ställa till mycket mer skada än ett som är bundet. Det har visats att om nanopartiklar av järnoxid inaktiverades med en ytbehandling (Gupta and Gupta, 2005), eller derivatiserades (Berry *et al.*, 2003) så minskade celltoxiciteten *in vitro* för superparamagnetiska nanopartiklar av järnoxid. Kemikalier som adsorberas på ytan kan även påverka nanomaterialens reaktivitet.

Den kemiska sammansättningen och de inneboende egenskaperna är också viktiga för partiklarnas toxicitet (Donaldson *et al.*, 2004). Effekten av exponering för nanopartiklar av kimrök var allvarligare än effekten av TiO₂ även om båda gav upphov till inflammation i lungorna och skador på epitelet i högre grad än vad deras större motsvarigheter gjorde. Av flera olika nanopartiklar (polyvinylklorid, TiO₂, SiO₂, Co and Ni) gav endast Co upphov till toxicitet i endotelceller, åtföljt av bildandet av proinflammatorisk cytokin IL-8 (Peters *et al.*, 2004). Detta hade tidigare enbart visats för TiO₂ och SiO₂ och en förklaring till skillnaden skulle kunna vara att partiklarna är av varierande storlek. De undersökta partiklarna är mellan 14 och 120 nm och innehåller även aggregat upp till 420 nm.

Toxiska effekter hos nanomaterial kan förutom på nanomaterialet i sig även till stor del (eller i vissa fall helt) bero på de kontaminanter som uppstår som en del av tillverkningsprocessen. Detta har påvisats dels för både kolnanorör och nanopartiklar av guld (Donaldson *et al.*, 2006; Fadeel *et al.*, 2007). Eftersom graden av kontaminanter kan skilja sig åt innebär detta att det är av stor betydelse att man känner till vilken tillverkningsprocess som använts för att framställa ett visst material.

Nanopartiklar i omgivningsluften består av en blandning ämnen som kan samverka med varandra. Metalliskt järn kan förhöja effekten av grafitnanopartiklar vilket leder till förhöjd reaktivitet innefattande oxidativ stress (Wilson *et al.*, 2002), men en ökad yta kan också leda till att cytotoxiciteten försvagas.

5.2 Effekter i miljön

I avsnitten nedan listas information om toxicitet som finns tillgänglig för de organismer som normalt utgör basen vid riskbedömning för miljön. I avslutande avsnitt sammanfattas information för toxicitet för övriga organismer som kan komma till användning vid miljöriskbedömningar.

5.2.1 Kräftdjur (*Daphnia*)

Lover och Klaper (2006) har mätt toxicitet hos nanopartiklar av TiO₂ och C₆₀-fullerener hos *Daphnia*. Studien visade att det krävdes ett effektivt lösningsmedel som tetrahydrofuran för att separera nanopartiklar till en experimentell lösning. Ultraljud och suspension i vatten var inte tillräckligt för att separera partiklarna. Nanopartiklar av TiO₂ uttryckte ett LC₅₀-värde på 5.5 ppm medan C₆₀-fullerener hade ett LC₅₀ på 0.86 ppm.

Partiklar som kan ha bestått av aggregerade nanopartiklar av titandioxid, kiseldioxid och zinkoxid visade sig också toxiska för *Daphnia* (Adams *et al.*, 2006). Varken LC₅₀-värden eller

NOEC, som normalt används i riskbedömningar fastställdes i denna studie, men 73 % mortalitet uppmättes till 0.2 ppm för zinkoxid vilket tyder på att LC₅₀ ligger under 0.2 ppm. Bulkämnet zinkoxid har ett rapporterat LC₅₀-värde på 24.5 ppm (Kemiska ämnen, 2007). Giftigheten hos titandioxid och kiseldioxid verkade ligga två storleksordningar under den för zinkoxid. Giftigheten hos titandioxid-partiklarna i denna studie var också mindre än i studien av Lover och Klaper (2006). Flera olika nominella storlekar (d.v.s. de storlekar som uppgavs av tillverkarna) av varje ämne testades i denna studie, från 66 nm till 44 µm. Mätningar på testsuspensionerna visade dock att de verkliga partikelstorlekarna inte skiljde sig åt med mer än en faktor 3. Dessutom innehöll ingen av partikelsuspensionerna i experimenten partiklar som var mindre än 100 nm. Den genomsnittliga partikelstorleken låg på mellan 300 nm och 1 µm.

5.2.2 Fisk

En uppmärksam studie visade att C₆₀-fullerener gav mätbar oxidativ stress (ett tecken på inflammation) på hjärnan i juvenil karp vid en koncentration av 0.5 ppm (Oberdörster, 2004). Resultaten i denna studie tydde på att upptagsvägen till hjärnan kan vara genom fiskens motsvarighet till luktnerven, det vill säga att upptaget skedde genom nervceller. Dessa resultat har dock delvis ifrågasatts på grund av att forskarna använde ett ämne som i sig är giftigt (tetrahydrofuran) för att lösa upp C₆₀-fullerenerna i vatten inför studien. Bland annat tyder resultat av Henry *et al.* (2007) på att rester av tetrahydrofuran i C₆₀-fullerenlösningar som preparerats med hjälp av detta lösningsmedel kan förklara den observerade toxiciteten i dessa studier. Zhu *et al.* (2006) har dock visat på effekter i form av genuttrycksförändringar hos fisk som exponerats för C₆₀-fullerensuspensioner som preparerats utan lösningsmedel.

5.2.3 Högre organismer

Ännu saknas generell kunskap kring risker för att nanomaterial kan tas upp via föda hos högre organismer såsom fåglar, marina däggdjur och landlevande rovdjur, eller om nanomaterial skulle kunna tänkas ge upphov till effekter hos dessa organismer. Eftersom hälsorelaterade studier visar att nanomaterial kan tas upp och ge effekter finns det anledning att anta att detta även gäller högre organismer i miljön.

5.2.4 Alger

Det finns inte någon kunskap om hur nanomaterial betar sig eller vilka effekter de har i befintliga standardiserade toxicitetstester för alger.

5.2.5 Mikroorganismer

Vissa material är gjorda för att ha antimikrobiell effekt, t.ex. silver i nanoskala. När det gäller nanopartiklar av silver är det dock oklart huruvida nanoskalan bidrar till den antimikrobiella effekten. Andra nanomaterial som har antimikrobiell effekt är titandioxid, kiseldioxid och zinkoxid (Adams *et al.*, 2006) och utsläpp av dessa material kan påverka bakteriell nedbrytning i reningsverk. Även C₆₀-fullerener har i laboratoriestudier visat sig ha antimikrobiell effekt och hämma bakterietillväxt vid låga koncentrationer (0.04 ppm, Fortner *et al.*, 2005). Mekanismen bakom denna effekt kan vara att C₆₀-fullerenerna löser sig i cellmembranen och ger upphov till oxidativa processer (Fang *et al.*, 2007). Att sfäriska fullerener ger upphov till oxidativ stress i biologiska system är känt och bakterierna i denna studie uppvisade tecken på försvar mot oxidativa processer i cellmembranen. En studie där jordbakterier exponerades i jord visade dock inga effekter vid koncentrationer av C₆₀-fullerener upp till 1 g/kg jord, vilket är att betrakta som en hög koncentration (Tong *et al.*,

2007). När det gäller mikroorganismer har det också visats att kvantprickar av kadmium och selen tas upp av bakterier (Kloepfer *et al.*, 2005).

Eventuella effekter av nanomaterial på mikroorganismer kan också påverka funktionen hos reningsverk.

5.2.6 Effekter på abiotisk miljö

Användning av nanopartiklar för sanering av förorenad mark innebär att nanopartiklar injiceras direkt i mark. En effekt som har observerats vid försök med nanopartiklar av järn är att också markvattenkemin påverkas genom att syret i marken förbrukas (Zhang, 2003). Detta kan leda till indirekta effekter, såsom att ämnen som tidigare legat bundna då frigörs.

5.2.7 Andra organismer och effekter på cellnivå

Vid vetenskapliga konferenser har den senaste tiden en hel del nya resultat om ekotoxikologiska effekter av nanomaterial presenterats. Några exempel ges här. Effekter på dagmaskar har observerats för både C₆₀-fullerener och kolnanorör (Scott-Forsmand, 2006). En annan terrester organism som man kunnat påvisa effekter av avsiktligt tillverkade nanopartiklar av olika metalloxider hos är gråsugga (Drobne *et al.*, 2007). Preparerade leverceller har uppvisat cytotoxiska effekter vid exponering för mycket låga koncentrationer (0.4 µg/L) av kvantprickar av kadmium-tellurid (Gagné *et al.*, 2007).

5.3 Människors hälsa

Den kunskap som finns tillgänglig om effekter bygger till stor del på kunskap från oavsiktligt bildade partiklar i luftföroreningar, så kallade ultrafina partiklar (Oberdörster *et al.*, 2005; 2007; Donaldson and Stone, 2003; Donaldson *et al.*, 2001; 2004) Det finns också en del data från studier på nanopartiklar i läkemedel (Baran *et al.*, 2002; Cascone *et al.*, 2002; Duncan, 2003; Kipp, 2004). Nanorörens likhet med fibrer har även inneburit att farhågor rests om att de effekter som observerats efter exponering för asbest och en del mineralfibrer skulle kunna vara relevant även för nanorör. Kunskap om fibrers toxikologi baseras främst på erfarenheter från asbest men även studier på mineralfibrer har bidragit till ökad kunskap om längdens och biopersistensens betydelse för att ge upphov till skada.

Nedan presenteras en översikt över befintlig kunskap om nanomaterialens effekter på några viktiga organ/organsystem.

5.3.1 Lungor

När det gäller nanopartiklars effekter på kroppens organ är effekter på lungan de som är mest undersökta. Man har bland annat sett att makrofager (från både råttor och människa) som belastats med en partikelmängd i form av aggregat av ultrafina partiklar motsvarande "normal" luftföroreningshalt får försämrade förmåga att fagocytera mikroorganismer (Lundborg *et al.*, 2006; 2007). Detta kan leda till ökad infektionskänslighet samt försämring av personer med astma och kronisk obstruktiv lungsjukdom (KOL).

Det finns ett väl dokumenterat samband mellan luftföroreningar och hälsoeffekter hos sårbara grupper som barn och astmatiker (Nel, 2006). Ökade luftvägssymptom, ökade sjukhusinläggningar, minskad lungfunktion, ändrad utsöndring, kroniska obstruktiva lungsjukdomar och ökad dödlighet är några effekter som kopplas samman med exponering för luftföroreningar (Gong *et al.*, 2005; Pietropaoli *et al.*, 2004). Hos astmatiker och patienter med kroniska obstruktiva lungsjukdomar verkar försämring orsakad av inflammation i lungorna vara en viktig mekanism genom vilken partiklar utövar sin toxicitet.

Deponering av nanopartiklar i lunga hos känsliga grupper undersöktes genom att personer med mild till måttlig astma fick andas in ultrafina kolpartiklar (median 23 nm, de minsta partiklarna var 8.7 nm) under två timmar, vid vila och arbete (Chalupa *et al.*, 2004). Deponeringen ökade då partikelstorleken minskade samt vid arbete. Vidare konstaterades att deponering vid vila verkar vara högre för astmatiker jämfört med tidigare studier på friska personer. Man såg däremot ingen skillnad mellan könen. När man tagit hänsyn till att en ökad andel deponerats och minutvolymen var antalet partiklar som fanns kvar i lungan 74 % högre hos astmatiker än hos friska personer. Slutsatsen var att personer med astma får en högre total dos av ultrafina partiklar vid en given exponering vilket kan vara en bidragande orsak till deras ökade känslighet när det gäller hälsoeffekter relaterade till luftföroreningar.

Det har visats både *in vitro* och *in vivo* att reaktiva syreradikaler är en stor bidragande faktor till inflammation och toxicitet orsakad av ultrafina partiklar. Nanopartiklarnas förmåga att ge upphov till reaktiva syreradikaler som leder till oxidativ stress, aktivering av signalvägar och celledöd är relativt nya insikter som kan öka kunskapen om utvecklandet av lungsjukdomar och även andra sjukdomar. Sambandet mellan oxidativ stress och förändring i cellsvaret orsakad av ultrafina partiklar illustreras också i en modell över oxidativ stress (Nel *et al.*, 2006; Brown *et al.*, 2001; Donaldson *et al.*, 2004, Donaldson and Tran, 2002; Saldiva *et al.*, 2002). Transkriptionsfaktorer översätter den oxidativa stressen till pro-inflammatoriska proteiner (Donaldson *et al.*, 2004), och inflammationen kan sedan ge upphov till bland annat luftvägssjukdomar, hjärt-kärl sjukdomar, fibros eller cancer (Mauderly *et al.*, 1994).

Partiklars skadliga effekter uppges framförallt bero på två saker: storleken på ytan och ytans reaktivitet (Donaldson and Tran, 2002; Tran *et al.*, 2000). Ju mindre partiklarna är desto större yta i förhållande till massan vilket innebär att eventuell reaktivitet per ytenhet förstärks (Duffin *et al.*, 2002). Ultrafina partiklar av titandioxid uppvisade en större inflammatorisk respons än fina partiklar av samma ämne då de instillerades i råtta eller mus (Oberdörster *et al.*, 1994). Skillnaden försvann dock om dosen uttrycktes som ytan istället för massa vilket visar att detta kan vara ett bättre exponeringsmått när det gäller nanopartiklar. Åldrande av material har visats medföra att ytans reaktivitet, och indirekt dess toxicitet, minskar (Oberdörster *et al.*, 1995).

Ytans betydelse för uppkomst av akut inflammation i lungan har nyligen bekräftats för partiklar i storleksordningen 10-50 nm (Stoeger *et al.*, 2006). Interaktionen mellan ultrafina partiklar och övergångsmetaller leder till synergistiska effekter när det gäller bildandet av reaktiva syreradikaler och inflammation (Brown *et al.*, 2001; Donaldson *et al.*, 2004). Ett förhållande mellan partiklars storlek och sammansättning, och upptag i cellsystem och förmågan att ge upphov till oxidativ stress har visats för ultrafina partiklar och större partiklar av polystyren (Brown *et al.*, 2001), och luftföroreningar (Kreyling *et al.*, 2002).

Ultrafina partiklar har också visats vara mycket potenta när det gäller att ge upphov till oxidativ stress i makrofager och epitelceller genom att inducera heme oxygenas-1 och förbruka glutation i cellerna. Oxidativ stress orsakad av ultrafina partiklar har även rapporterats vara inblandat i aktivering av mitogenaktiverande protein kinaser (Oberdörster *et al.*, 1995).

Nanorör tillverkas allt längre och från det att de blir längre än 15-20 μm tillgodoser de kraven för vad som räknas till långa fibrer. Fibrernas längd är viktig när det gäller förmåga att ge upphov till skada. Om fibrerna är ordentligt större än makrofagerna innebär det att makrofagerna i alveolerna får svårt att transportera bort dem med hjälp av cilier i luftvägarna. Detta medför att de försvinner långsammare från lungan (Searl *et al.*, 1999), som får mer uttalade inflammatoriska skador.

Nanorören är dessutom ofta baserade på grafit och är därmed inte lösliga vid neutralt eller svagt surt pH vilket gör att de kan vara biopersistent. Vidare kan nanorören vara förorenade med metaller vilket kan bidra till uppkomst av inflammation och toxicitet.

Kunskap om fibrers toxikologi baseras främst på erfarenheter från asbest men även studier på mineralfibrer har bidragit till ökad kunskap om längdens och biopersistensens betydelse för att ge upphov till skada (Bernstein *et al.*, 2005). Andra fibertyper som kolnanorör har nämnts som möjliga exempel när det gäller att ge upphov till sjukdomar som kopplas samman med fibros i lungan d.v.s. asbestos, lungcancer, och mesoteliom. De föreslagna mekanismerna bakom dessa sjukdomar är många och inkluderar oxidativ stress, inflammation samt både direkt och indirekt genotoxicitet (Bernstein *et al.*, 2005). Oxidativ stress förmedlad av metaller verkar vara viktigt när det gäller asbestfibrers förmåga att ge upphov till allvarliga skador (Ghio *et al.*, 1998). Det är även troligt att oxidativ stress kan uppkomma via andra vägar även om dessa ännu inte är helt klarlagda (Donaldson *et al.*, 2006).

Det finns omfattande litteratur som bekräftar ökad dödlighet i lungcancer (mesoteliom) och sjuklighet i luftvägarna efter yrkesmässig exponering för asbest och en del andra fibermaterial. Egenskaper som avgör att partiklar kan vara toxiska är att de är längre än 10-15 µm, har en diameter som är mindre än 3 µm och lösliga i lungmiljö, med ytterligare bidrag från ytans egenskaper. Detta kan vara relevant även för en del nanomaterial med fiberstruktur, så kallade nanorör (Tran *et al.*, 2005; Donaldson *et al.*, 2006).

I ett försök med inhalation av lång amosit (även kallad brun asbest) och samma amosit nedmald till kortare fibrer visade det sig att de långa fibrerna gav upphov till mer fibros och cancer hos råttor (Davis *et al.*, 1986). Då amositen gavs intraperitonealt gav de långa men inte de korta fibrerna upphov till mesoteliom (Donaldson *et al.*, 1989). Längre fibrer har även visat sig öka aktivering av en transkriptionsfaktor som är inblandad i initiering av inflammation (Ye *et al.*, 1999a).

I tre studier där man vid ett tillfälle exponerat gnagare för kolnanorör i luftvägarna genom instillation observerades inflammation och granulom i lunga vid både hög och låg dos. Effekterna i råttor sjönk med tiden efter exponering för 1 and 5 mg/kg kroppsvikt (Warheit, *et al.*, 2004), medan effekterna fanns kvar upp till 90 dagar hos möss som exponerats för 3.3-16.6 mg/kg kroppsvikt (Lam, 2004). Effekterna var också beständiga hos möss som exponerats för 10-40 µg per mus (Shvedova *et al.*, 2005). Eftersom exponeringssättet skiljer sig markant från kontinuerlig låg-dos exponering genom inhalation behövs mer information från välkontrollerade inhalationsstudier innan resultaten från djurförsöken kan överföras till människa.

5.3.2 Blod, lever och mjälte

Nanopartiklar som tas upp i kroppen och i cirkulationen återfinns till största del i levern, följt av mjälten. Studier av dessa organ är därför högst relevanta när det gäller nanomaterial. Eftersom dessa organ tidigare inte ansetts vara målorgan finns endast begränsad information tillgänglig när det gäller effekter av nanomaterial.

Nanopartiklar uppges eventuellt kunna ge upphov till trombos utan någon inflammation i levern då de injicerades i möss (Khandoga *et al.*, 2004). Detta stöds av studier av Schwartz (2001) som visar att nanopartiklar är potenta när det gäller att förändra koaguleringsfaktorer i blodet.

Kvantprickar av CdSe visade sig vara akut toxiska under vissa betingelser för primära hepatocyter. Cytotoxiciteten verkar hänga ihop med frisättning av Cd²⁺-joner. Författarna

spekulerar i att om kvantprickarna täcks ordentligt så skulle man kunna få icke toxiska kvantprickar av CdSe (Derfus *et al.*, 2004).

5.3.3 Huden

Enligt en genomgång av Nohynek *et al.*, 2007 saknas entydiga bevis på nanomaterials toxikologiska verkan. Denna slutsats baseras främst på kunskap från de vanligaste nanopartiklarna i kosmetika zinkoxid och titandioxid. Mer kunskap behövs dock för att kunna dra någon generell slutsats för nanomaterial.

I en *in vitro* studie med mänskliga hudceller visade Shvedova och medarbetare (2003) på kolnanorörs förmåga att ge upphov till bildandet av reaktiva syreradikaler vilket resulterade i celltoxicitet, lipidperoxidering, förbrukning av antioxidanter samt att cellernas livsduglighet minskade. Författarnas slutsats av studien var att exponering för kolnanorör skulle kunna ge upphov till ökning av oxidativ stress och påtagliga effekter hos arbetare.

5.3.4 Hjärt-kärl systemet

Eftersom hjärtkärlsystemet tidigare inte ansetts vara sekundära målorgan finns endast begränsad information tillgänglig när det gäller effekter av nanomaterial.

Exponering för olika partiklar har rapporterats orsaka oxidativ stress, inflammation och celdöd i hjärtvävnad hos råttor (Gurgueira *et al.*, 2002; Rhoden *et al.*, 2005; Kodavanti *et al.*, 2003). Även nanopartiklar är potenta när det gäller att orsaka inflammation (Renwick *et al.*, 2004) och partiklar från luftföroreningar kan förändra koaguleringsfaktorer i blodet (Schwartz, 2001), de går lätt över till interstitiet (Ferin *et al.*, 1992) och kan komma in i blodet (Nemmar *et al.*, 2004). Blodburna nanopartiklar skulle kunna nå hjärtat och direkt påverka hjärtmuskelceller och andra vävnader i hjärtat (Tran *et al.*, 2005). Tillsammans innebär detta att exponering för nanopartiklar har förmåga att ge upphov till effekter på hjärt-kärl-systemet (Tran *et al.*, 2005).

Flera studier visar på att en ökning av partiklar (PM₁₀) ger upphov till skadliga effekter på hjärtkärlsystemet, t.ex. dödsfall, sjukhusinläggningar och hjärtinfarkt (Peters *et al.*, 2001; Peters *et al.*, 2004). Vidare har en ökad hjärtfrekvens observerats (Peters *et al.*, 1999) och då äldre exponerades för en koncentrerad mängd partiklar från luftföroreningar gav detta upphov till minskad variation i hjärtfrekvens (Devlin *et al.*, 2003).

Då råttor exponerades för olika ämnen, t.ex. järn eller nickel, samtidigt med ultrafina partiklar av kol gav det upphov till samverkans effekter och en mer påtaglig påverkan på hjärtats hastighet än om de enskilda komponenternas effekter lades samman (Chang *et al.*, 2007).

Efter en instillation av kolnanorör (SWCNT) i luftvägarna hos C57BL/6 möss observerades skador på DNA i mitokondrierna i aorta 7, 28 och 60 dagar efter exponeringen (Li *et al.*, 2007). Dessutom observerades förändrade nivåer av glutation och protein karbonyl i mitokondrierna. Upprepad exponering för transgena ApoE^{-/-} möss för samma kolnanorör (varannan vecka i 8 veckor) resulterade inte i någon förändring i lipid profilen men en accelererad bildning av plack i aorta. Dessutom observerades skador på DNA i mitokondrierna i aorta utan någon inflammation.

5.3.5 Nervsystemet

Att partiklar i nanoskala kan komma in i hjärnan via luktnerven har visats i flera studier (Bodian and Howe, 1941a; 1941b; Howe and Bodian, 1940; Hunter and Dey, 1998; Hunter and Udem, 1999; Oberdörster *et al.*, 2004). Det har även visats att de kan ta sig över blod-hjärnbarriären (Kreuter *et al.*, 2002; Oberdörster *et al.*, 2004) och att laddningarna på

nanopartikelns yta kan påverka blod-hjärnbarriärens egenskaper (Lockman, 2004) vilket skulle kunna innebära en ändrad fördelning och ökad toxicitet när det gäller nanopartiklar. Innebörden av detta har fått ringa uppmärksamhet bland toxikologer och det saknas kunskap när det gäller nanomaterialens förmåga att skada nervsystemet.

Det finns dock studier som indikerar att nanopartiklar skulle kunna ha förmåga att skada hjärnan. Chen and Nadziejko (2005) rapporterade att partiklar kan förändra hjärnans struktur, och obduktion av hjärnor från personer som vistats i den hårt trafikerade Mexiko City visar på inflammation och tidigare uppkomst av Alzheimers sjukdom än vad som är att vänta normalt, vilket antas bero på partikel exponering (Calderon-Garciduenas *et al.*, 2004). I båda dessa studier rör det sig om partiklar i många olika storlekar men en stor andel anses vara nanopartiklar. Dessutom finns epidemiologiska studier på svetsare som visar att denna grupp utvecklar Parkinsons sjukdom 17 år tidigare än befolkningen i allmänhet (Racette *et al.*, 2001), och svetsning ger upphov till stora mängder rök som innehåller ultrafina partiklar av mangan.

Nanopartiklar (50-60 nm) av koppar, silver eller aluminium gav upphov till mild kognitiv skada och cellförändringar i hjärnan hos tidigare obehandlade råttor som exponerats intraperitonealt en gång per dag i en vecka (Sharma and Sharma, 2007). Hos råttor som före exponeringen utsatts för helkroppss hyperthermi visade sig nanopartiklarna, beroende på kemisk sammansättning, kunna förvärra hjärnskada. Effekterna av silver och koppar var mest påtagliga.

5.3.6 Immunsystemet

Förekomsten av nanopartiklar i benmärg har föreslagits kunna ge upphov till effekter på immunsystemet och blodbildning (Banjeree *et al.*, 2002; Oberdörster *et al.*, 2005).

Partiklar är kända för att kunna underlätta sensibilisering under vissa förhållanden (De Haar *et al.*, 2006; Granum and Løvik, 2002, Alessandrini, 2006). Mindre partiklar uppges dessutom ha starkare effekt. Att nanomaterial stör immunsystemet är dock inte helt klarlagt utan mer forskning behövs på detta område (Nel *et al.*, 2006).

Partiklar av olika storlek kan fungera som adjuvant (Nygaard *et al.*, 2005). Ett exempel på detta är polystyrenpartiklar med en diameter på 100 nm som både förstärkte IgE sensibiliseringssvaret för OVA (en modell allergen) och, beroende på genetisk känslighet, leda till ökad allergisk inflammation och därmed öka de allergiska symptomen hos vissa individer. Teorin är att partiklar kan ha en roll som bärare av allergener.

Enligt SCENIHR (2007) skulle nanomaterial även kunna påverka utveckling och allvarlighetsgrad av andra allergiska sjukdomar i lungorna beroende på olika individers atopiska status.

Även om det retikulära-endotel systemet rensar bort nanopartiklar kan reaktioner mellan proteiner och partiklar förändra bildning av antigen och ge upphov till ett autoimmunt svar. Sammansatta nanopartiklar och proteiner kan leda till en ökning av immunsvaret (Nel *et al.*, 2006). Ett exempel på detta är att dieselavgaser och andra partiklar i omgivningen kan hjälpa till att öka en individs immunsvaret gentemot allergener i miljön. Slutligen finns det också en möjlighet att immunsystemet känner igen nanomaterial direkt vilket stöds av resultaten från en studie där möss som fått i.p. injektioner av albuminkonjugerade sfäriska fullerener bildade specifika antikroppar (Chen *et al.*, 1998).

Om nanomaterial kan inducera överkänslighet efter hudexponering beror på om de kan tas upp över huden och deras förmåga att binda till proteiner. Nanopartiklar skulle också kunna underlätta sensibilisering för andra ämnen eller proteiner (Alessandrini *et al.*, 2006).

Studier med möss och grisar visar att kvantprickar som injicerats i huden söker sig till de lokala lymfknutorna (Kim *et al.*, 2004). Trolig transportmekanism är via makrofager och Langerhanska celler i huden (Ohl *et al.*, 2004; Sato *et al.*, 1998). Detta har väckt frågor om det sker en anpassning av immunsvaret efter det att makrofager och dendritiska celler som innehåller nanopartiklar interagerar med T-lymfocyter (Oberdörster *et al.*, 2005).

5.3.7 Skador på reproduktionssystemet och foster

Kunskap saknas när det gäller nanomaterials förmåga att skada reproduktionssystemet eller att påverka hormonsystemet.

Det är inte klarlagt om nanomaterial förmår skada moderkaka eller foster. Nanomaterialens eventuella förmåga att nå blodet innebär att de skulle kunna överföras över moderkakan till fostret. Toxicitet hos foster kunde påvisas efter att mödrarna inandats dieselpartiklar (Fujimoto *et al.*, 2005). Det är dock oklart om det är en indirekt effekt från inflammation i lungorna eller nanopartiklarnas förekomst i moderkakan, eller direkt verkan av nanopartiklar på fostret.

5.3.8 Mutagenicitet

Kunskap är mycket bristfällig när det gäller nanomaterials genotoxiska egenskaper. De *in vivo* studier som finns på nanopartiklar är oftast gjorda vid en hög koncentration och/eller långtidsexponering och de är ofta förknippade med inflammation och proliferation vilket skulle kunna dölja eller ändra det genotoxiska svaret. Det är därför viktigt att vara försiktig när man tolkar och extrapolerar genotoxdata från nanopartiklar, speciellt när det gäller *in vitro* data.

Bildning av DNA addukter har kopplats till nanopartiklar som bildas oavsiktligt vid förbränning, dieselavgaser eller kimrök (Borm *et al.*, 2004).

Bildandet av reaktiva syreradikaler är viktigt när det gäller genotoxicitet (Nel *et al.*, 2006). Det finns studier som visar att ultrafina nanopartiklar kan komma in i och påverka mitokondrierna (Li, *et al.*, 2003) och att partiklar av SiO₂ kan komma in i cellkärnan och inducera gentranskription (Chen and von Mickecz, 2005).

Både dosberoende och tidsberoende ökning av DNA-skada observerades i ett COMET test då bröstcancer celler utsattes för kisel kolloider eller fullerener, vilket uppges skulle kunna leda till mutationer och eventuell ökad cancer risk (Pacheco *et al.*, (2007), presenterat vid "American Association for Cancer Researchs" årliga mötet).

5.3.9 Cancer

När det gäller partiklars cancerframkallande egenskaper är det mycket svårt att tolka resultaten i experimentella studier med avseende på dos-respons samband och möjligheter att extrapolera mellan arter (SCENIHR; 2007). Olika tolkningar, bland annat med avseende på dos-respons sambanden, har t.ex. gjorts av resultaten från en studie där råttor exponerades för olika sorters partiklar genom inandning (fina och ultrafina partiklar av titandioxid och kimrök) utan att nå samstämmighet (Borm *et al.*, 2004; Morfeld *et al.*, 2006).

IARC har klassificerat ämnet titandioxid, vilket innefattar både ämnet i nanostorlek och i större partikelstorlekar, som en möjlig carcinogen för människa baserat på en ökad andel tumörer hos råttor som exponerats genom inhalation eller intratracheal instillation. Försök där djur exponerats oralt, subkutant eller intraperitonealt gav inte upphov till någon ökad frekvens tumörer. Även kimrök är klassificerat som en möjlig carcinogen för människa av IARC. Inget av dessa ämnen är klassificerade med avseende på cancer inom EU:s klassificeringssystem.

EU:s vetenskapliga kommitté för konsumentprodukter (SCCP) nämner i ett preliminärt utlåtande att det anses nödvändigt att på nytt utvärdera risker med nanoformen av titandioxid i kosmetiska produkter.

Det är troligt att icke-toxiska nanopartiklar, med låg löslighet, som andas in kan ge upphov till lungtumörer hos gnagare genom samma mekanismer som man funnit för fina partiklar. Dessa mekanismer innefattar DNA skada och ökning i cell proliferation och är förknippad med en bestående inflammation i lungan. Vad som ger upphov till denna respons är fortfarande oklart men ytan har starkast stöd ur ett toxikologiskt perspektiv.

Eftersom ytreaktivitet också påverkar inflammation (Duffin *et al.*, 2002), anses förmågan för partiklar att ge upphov till kronisk inflammation och fibros, och därmed vara cancerframkallande, bero på partikelns yta och dess reaktivitet. Detta är viktigt när det gäller tillverkade nanopartiklar vilka har en stor yta per massenhet, och potential att ha en reaktiv yta. Nanopartiklarnas större yta skulle därför kunna innebära att nanopartiklarna har större möjlighet att ge upphov till cancer än större partiklar. Man har även funnit att kronisk toxicitet korrelerar bättre till partiklars och fibrers yta än till massan (Driscoll, 1996; Tran 2000).

I studier av ultrafina partiklar av kimrök och titandioxid visades att lungan överbelastas (over load) vid mycket lägre halt än man tidigare trott (Oberdörster, 1996).

Ingen ökning av tumörer utanför lungan har observerats i inhalationsstudier.

5.3.10 Övrig toxicitet

Interaktion mellan nanopartiklar och biomolekyler och mikroorganismer är ett område som utvidgas allt mer men det är ganska outforskat hur nanopartiklar av metaller kan interagera med virus. Ett arbete av Elechiguerra och medarbetare (2005) rapporterade att interaktion mellan silvernanopartiklar och HIV-1 var storleksberoende, och enbart partiklar mellan 1-10 nm fäste till viruset. Mekanismen bakom föreslås vara att silvernanopartiklarna binder till ett glykoprotein och därmed hindrar HIV-1 viruset från att binda till värdcellerna.

6. Mätmetoder, testmetoder och riskbedömning

Det är idag oklart om befintliga testmetoder är tillämpbara även för nanomaterial. För att säkerställa att det man testar och hur man testar är tillämpligt även för nanomaterial bör därför befintliga testmetoder utvärderas. Vissa befintliga testmetoder kan vara relevanta medan andra kanske bör anpassas för att kunna gälla även för nanomaterial. Dessutom kan det finnas behov av att utveckla helt nya testmetoder.

På grund av brist på data är det för närvarande inte möjligt att göra fullgoda riskbedömningar när det gäller tillverkade ämnen i nanoskala. Utöver grundläggande kunskap om fysikalisk-kemiska, toxikologiska och ekotoxikologiska egenskaper är det blir bland annat viktigt att ta hänsyn till nanomaterialens unika fysikalisk-kemiska egenskaper, ny biologisk aktivitet, nya målorgan och vilka vägar de kan ta sig in i kroppen eller spridas i miljön.

Man bör vidare ta hänsyn till känsliga grupper som personer med kroniska sjukdomar som relaterar till försämrad lungfunktion, hjärt-kärl systemet och immunsystemet. Dessa grupper verkar vara extra känsliga när det gäller exponering för nanopartiklar och detta är något som man måste ta hänsyn till i en riskbedömning.

Ett problem som manar till försiktighet är att det troligen kommer att innebära stora tekniska svårigheter att detektera nanomaterial i miljön.

6.1 Mät- och provtagningsmetoder

6.1.1 Metoder för karaktärisering av nanomaterial

En mängd olika parametrar kan användas för att karaktärisera själva nanomaterialen. Som exempel kan nämnas kemisk sammansättning, kristallstruktur, partikelstorlek och storleksfördelning, specifik yta och ytladdning. En mängd instrument och metoder som används för större partiklar kan också användas för nanomaterial.

Transmissionselektronmikroskopi (TEM) och svepelektronmikroskopi (SEM) är de vanligaste metoderna som används för karaktärisering av själva tillverkningsprodukterna. Dessa metoder kan mäta och visualisera storlek och form hos strukturer av storlek ned till ~0.1 nm respektive ett fåtal nanometer. Som alla mikroskopitekniker bygger de dock på analys av enskilda nanopartiklar så för att statistiskt kunna mäta en storleksfördelning med dessa mikroskopitekniker krävs en analys av många tusen partiklar. För att kunna mäta samma partiklar i ett miljöprov med en hög bakgrund av naturliga nanopartiklar så krävs däremot kanske screening av miljontals partiklar för att få en statistiskt hållbar mätning av de syntetiska nanopartiklarna. Därför lämpar sig TEM och SEM främst för karaktärisering av utgångsmaterialen snarare än i miljöprover eller i toxikologiska experiment.

Storleksfördelning hos luftburna nanopartiklar kan mätas med så kallade impaktorer (se nedan). Nanopartiklars storleksfördelning i emulsioner eller i lösning kan också mätas med ljusspridning. Röntgendiffraktion används för att karaktärisera kristallstrukturer och BET (Brunauer, Emmet, Teller) ytadsorption för att mäta specifik area. För att mäta kemisk sammansättning kan atomabsorptionsspektrometri (AAS) eller masspektrometri (ICP-MS) användas. Det bör nämnas att de sistnämnda metoderna endast kan användas på större kvantiteter av nanopartiklar och därmed ger ett medelvärde av samtliga partiklar i provet. Så kallad Field-Flow Fractionation kopplat till ICP-MS är en nyare metod som analyserar elementsammansättningen specifikt hos nanopartiklarna som funktion av storlek. I kombination med TEM kan elektrondiffraction och elektronspektroskopi användas för att karakterisera kristallstruktur respektive grundämnessammansättning hos enskilda nanopartiklar. Det råder idag en brist på metoder för att mäta kemisk (molekylär) sammansättning hos individuella nanopartiklar, både vad avser nanopartiklars totala sammansättning och deras sammansättning på ytan (som kan antas ha hög relevans för toxikologiska effekter).

När det gäller mätmetoder för materialen är det viktigt att metoder som är relevanta för riskbedömningar också utvecklas. Adams *et al.* (2006) använde sig av kommersiellt tillgängliga nanopartiklar av titandioxid, kiseldioxid och zinkoxid till ekotoxikologiska tester men lyckades inte skapa suspensioner som innehöll partiklar i nanoskala från dessa material. Om den uppmätta storleken är större än vad som angivits kan det ha flera olika orsaker: Materialets egenskaper kan förändras vid lagring eller kan det vara så att metod som används för att provta och separera partiklarna innan mätning inte fungerar. Det kan också vara så att materialet klumpar ihop sig redan när suspensioner av materialet skall skapas. I vissa fall har mindre partiklar än vad som angivits uppmätts vilket är svårt att förklara med annat än att materialet inte uppfyller tillverkarens egen specifikation. För att kunna göra förutsägelser om effekter baserat på egenskaper hos materialen och för att toxikologiska och ekotoxikologiska testmetoder skall ge tillförlitliga resultat är det viktigt att kunskap om relevant exponering förs in i arbetet med standardisering av testmetoder för material.

6.1.2 Metoder för provtagning och exponeringsmätningar

Metoder för provtagning och analys behövs i flera olika sammanhang. Vid testning av ett nanomaterials effekter krävs att man mäter den faktiska exponeringen för att till exempel ta

fram ett dos-respons förhållande. Vidare finns ett behov av att mäta exponering i arbetsmiljö och i den yttre miljön. För närvarande finns vissa möjligheter att få ett mått på exponeringsnivåer i luften i arbetsmiljö, åtminstone uttryckt som antalet partiklar, medan stora tekniska utmaningar kvarstår och det kan därför dröja innan specifika nanomaterial i den yttre miljön kan samlas in och analyseras.

Det finns en mängd olika provtagningsmetoder för partiklar i luft. De flesta har använts länge för att samla in större partiklar i mikroområdet, så kallade PM₁₀ och PM_{2.5} vilket är partiklar mindre än 10 respektive 2.5 µm. Idag finns också metoder för insamling av nanopartiklar i luft, en storleksfraktion som i dessa sammanhang brukar benämnas ultrafina partiklar och innebär partiklar mindre än 150 nm. Tekniker som kan användas är flerstegsimpaktorer och så kallad DMA (differential mobility analysers). Impaktorer samlar in partiklarna för vidare analys medan DMA räknar antalet partiklar i olika storleksfraktioner (McMurry, 2000). Även i arbetsmiljö kan bakgrundsförekomsten av nanopartiklar från naturliga källor och mänskliga källor som biltrafik bli ett problem när det gäller att mäta exponering av nanopartiklar med känd teknik (DEFRA, 2006).

Metoder för att analysera exponeringen av nanopartiklar i luft och vatten har lyfts fram som två av de fem största utmaningarna för en säker behandling av nanotekniken i framtiden (Maynard *et al.*, 2006). Mätmetoder för nanomaterial diskuteras även i arbeten av Maynard and Aitken (2007) och US EPA, (2007). Metoder som särskilt pekas ut för luft är personliga partikelräknare eller sensorer som mäter potential till oxidativ stress (Maynard *et al.*, 2006).

När det gäller provtagning i vatten finns ultrafiltreringstekniker för att samla in mycket små storleksfraktioner.

När nanopartiklar når ut i miljön kommer de att blanda sig med partiklar av annat ursprung och det är rimligt att anta att det i många fall kommer att bli svårt att separera fram just de partiklar man vill analysera. Att rena upp och koncentrera de partiklar man avser att analysera med avseende på t.ex. storleksfördelning och molekylär sammansättning är förenat med stora tekniska svårigheter. Det finns följaktligen ett behov av att utveckla analysmetoder med kapacitet att screena ett mycket stort antal partiklar samt med en selektiv detektion. Olika fraktioneringsmetoder (impaktorer i luft och ultrafiltrering och Field-Flow Fractionation i vatten) kopplade till selektiva spektroskopiska metoder kan vara en väg att gå

Som kompletterande metod för att studera exponering i miljön har spårning med hjälp av stabila isotoper föreslagits för en rad metallbaserade nanomaterial (Gulson och Wong, 2006). Denna skulle kunna tillämpas på ämnen som har en naturlig variation i isotopsammansättning (på grund av en naturlig förekomst av en radioaktiv modersisotop) och där råmaterialet till ämnet i nanoskala därför skulle få en annan isotopsammansättning. En annan möjlighet är avsiktlig framställning av nanomaterial med en anrikad sammansättning av stabila isotoper som testmaterial för exponerings och effektstudier. Metodik som bygger på stabila isotoper förutsätter att den efterföljande analysen görs med masspektrometriska metoder, exempelvis ICP-MS.

6.2 Testmetoder för hälso- och miljöfarlighet

För att få kunskap om kemiska ämnens hälso- och miljöfarliga egenskaper, för att kunna göra en riskbedömning och för att kunna utarbeta klassificeringskriterier är tillgången på testmetoder av central betydelse. Detta arbete bedrivs till stor del på internationell nivå. Sveriges arbete med testmetoder är framförallt inriktat på OECD eftersom OECD:s riktlinjer för testning är globalt harmoniserade samt för att principen om "Mutual Acceptance of Data (MAD)" omfattar data framtagna med OECD:s testmetoder. Detta skapar möjlighet för internationell harmonisering vid bedömning av kemikalier, begränsar upprepning av

djurförsök, och främjar den fria rörligheten av varor inom EU och globalt. OECD:s testmetoder införlivas, i sak oförändrade, i EU:s regelverk¹.

Många kunskapsluckor måste fyllas innan det går att avgöra i vilken utsträckning existerande testmetoder går att använda för att testa nanomaterial, ifall det räcker att modifiera befintliga och i vilken utsträckning det behöver utvecklas nya testmetoder.

Klart är att de traditionellt använda enheterna för att uttrycka dos/koncentration – respons/effekt samband baserat på t ex massa per volymsenhet inte är tillräckligt. Man behöver dessutom beakta yta och/eller antal partiklar per volymsenhet (SCENHIR, 2007). Ytterligare egenskaper hos partiklarna kan behöva beaktas, som t.ex. morfologi. Dosimetri är troligtvis det viktigaste området där nuvarande testmetoder behöver uppdateras.

När fysikalisk-kemiska testmetoder utvecklas är det särskilt viktigt att de också de fysikalisk-kemiska egenskaper som har betydelse för exponering och biologiska effekter tas i beaktande.

På en workshop i år arrangerad av Royal Society med deltagare från forskarvärlden och OECD:s arbetsutskott för nanomaterial föreslogs att OECD kan spela en viktig roll genom att samordna forskningen om potentiella hälso- och miljörisker med tillverkade nanomaterial. Detta för att säkerställa internationellt kunskapsutbyte och undvikande av onödigt dubbelarbete.

Inom OECD har ett utskott bildats för att biträda OECDs kemikaliekommitté. Arbetet omfattar bland annat beskrivning, identifiering och definitioner av nanomaterial, behov och utveckling av vägledningsdokument för testmetoder och riskbedömning, samt spridning av information och kunskap om nanomaterial. Arbetsgrupper har bildats för att täcka dessa olika områden och driva arbetet framåt.

Arbetet har delats upp i ett antal arbetsgrupper. Tre av dessa är särskilt viktiga för att lämpliga testmetoder ska kunna identifieras/utvecklas:

- EHS Research strategies on Manufactured Nanomaterials (SG2);
- Safety Testing of a representative Set of Manufactured Nanomaterials (SG3);
- Manufactured Nanomaterials and Test Guidelines (SG4).

För att kunna bedöma vilka testmetoder som är lämpliga för nanomaterial föreslås det av OECD och i flera nationella planer (t ex USA, Storbritannien) stegvis mycket liknande strategier. Följande ska identifieras, eller tas fram inom OECD:

1. De viktigaste fysikalisk kemiska egenskaperna relevanta för nanomaterial (t.ex. yta, ytreaktivitet, partikelstorlek, form, ...), de effektområdena som är särskilt relevanta för nanomaterial (t ex inhalationstoxicitet, akvatisk toxicitet, hjärtkärleffekter), samt andra relevanta kriterier som t ex troliga exponeringsvägar och typ av exponering samt frekvens;
2. Behovet av uppdatering av existerande testmetoder eller nya testmetoder för bedömning av fysikalisk kemiska egenskaper;
3. Testmetoder från andra källor (icke OECD) som används eller är under utveckling som skulle kunna göras om till OECD testmetoder, vägledningsdokument eller komplettera OECD:s testmetoder. Här pågår bland annat ett samarbete med den Internationella Standardiserings Organisationen, ISO.
4. Nuvarande testmetoder för att bedöma hälso- och miljöeffekter utifrån de kriterier som utvecklats i ovanstående steg. Särskilt ska metoderna granskas utifrån om de kan

¹ Annex V till 67/548/EEG

användas för att bedöma möjliga nya effekter aktuella för nanomaterial som t ex inflammation och hjärt-kärleffekter.

5. Vägledningsdokument ska utvecklas för hur testmaterial ska förberedas och doseras i *in vivo/in vitro*- studier för att undersöka hälso- och miljöeffekter samt i studier för att studera spridning i miljön (fate and behaviour).

Nya, och troligen komplicerade processer måste tas i beaktande när testmetoder utvecklas för dessa material. En viktig aspekt kan vara relevansen av testresultaten. Ett exempel på detta är att den metod som används för att lösa, eller egentligen skapa en suspension av, sfäriska fullerener för exponering har visat sig få avgörande betydelse för fullerenernas storlek, morfologi, laddning och hydrofobicitet (Brant *et al.*, 2006). Den förväntade toxiciteten påverkas därmed också markant, något som visat sig i toxicitetsstudier (Zhu *et al.*, 2006; Dhawan *et al.*, 2006).

6. Andra testmetoder (*in vivo/in vitro*) som kan användas antingen i kombination med nuvarande OECD testmetoder eller i en teststrategi.

In vitro-studier på vävnader som kan tänkas exponeras först skulle kunna vara användbara för att bestämma verkningsmekanismer (celltoxicitet/celldöd, inflammation, oxidativ stress, och effekter på cirkulationssystemet, till exempel modulering av blod koagulering, aktivering av komplement). *In vitro*-metoder kan också vara användbara för att mäta genomsläpplighet t ex via magslemhinnor, andningsvägar etc.

I flera översiktsartiklar där man granskat användbarheten av *in-vitro* testmetoder för att bedöma preliminära effekter av nanomaterial har man kommit fram till att dessa är användbara (NRCG, 2006). Ingen metod har ansetts kunna användas ensam, förutom möjligen för mutagenicitet. Ett stort problem är dock att få *in-vitro* testmetoder är validerade.

6.3 Riskbedömning

Huvudorsaken till att man tillverkar ett ämne i nanoskala är för att få fram nya, unika egenskaper. Det finns anledning att misstänka att dessa material även är unika när det gäller hur de tas upp, fördelas och försvinner från kroppen eller naturen, eller när det gäller deras toxikologiska egenskaper. Det är därför viktigt att ta hänsyn till ny biologisk aktivitet, nya målorgan och vilka vägar nanomaterial kan ta sig in i kroppen, eller transportvägar i miljön.

Nya toxikologiska data om ämnet i nanoskala skulle kunna resultera i en helt annan bedömning av risken med ämnet än om bedömningen baserades på de toxikologiska egenskaperna för ämnet i makroform eller som bulkkemikalie. För att tydliggöra att den toxikologiska profilen för ämnet i nanoskala inte nödvändigtvis är den samma som för materialet i större storlek skulle man kunna tilldela tillverkade ämnen i nanoskala någon form av unik identifiering. En del myndigheter eller organisationer har ändå valt att betrakta tillverkade nanomaterial som ett vanligt ämne som inte skiljer sig från ämnet/materialet i större storlek. Detta skulle kunna innebära att de är reglerade som en variant av ett ämne och att riskbedömningen till stor del baseras på kunskap om ämnet i makrostorlek, eller att särskild och kompletterande information krävs för "nanovarianter" och deras användning så att även dessa täcks in i beskrivningen/faro-/riskbedömningen av moderämnet.

Det faktum att alla individer i befolkningen inte svarar på samma sätt för exponering av partiklar bör beaktas då man bedömer risker med nanomaterial. Man bör till exempel ta hänsyn till känsliga grupper som barn, gamla, eller personer med kroniska sjukdomar som relaterar till försämrad lungfunktion, hjärt-kärl systemet och immunsystemet.

Nanoteknologiska produkter förekommer redan på områden som kosmetika, bildäck, textilier, bränsleceller, optik, elektronik och användningen kommer antagligen öka dramatiskt under de kommande åren. Även om uppmärksamheten kring nanoteknik ännu inte är så stor så är det klokt att undersöka och ta hand om risker för hälsa och miljö innan spridningen blir alltför stor. För tillverkare av nanomaterial kommer det vara viktigt att visa att deras produkt har en låg riskprofil. Om dessa förebyggande åtgärder inte vidtas kan nanomaterial komma att betraktas som farliga av allmänhet och myndigheter. Detta skulle kunna leda till onödigt betungande reglering och att annars användbar användning av nanomaterial hindras.

Miljöriskbedömningen saknar för närvarande adekvata modeller för att uppskatta exponeringsnivåer av ämnen i partikelform i miljön. Det finns tillräckligt med kunskap i andra discipliner för att påbörja utvecklingen av en integrerad modell för partikelämnen. Eftersom mekanismerna kan vara mer komplicerade än för ämnen i molekylär form och tillämpligheten av delmodellerna från angränsande discipliner är dåligt känd kommer osäkerhetsintervallen i resultaten att vara avsevärt större än idag. Med det förhållningssätt som tillämpas inom riskbedömningar bör detta innebära att bedömningarna blir konservativa och oftare kommer att indikera risk än vad de behöver göra om kunskapen blir bättre.

Ett problem som manar till försiktighet är att nanomaterial troligen kommer att vara svåra att detektera i miljön. Retrospektivt sett har svårnedbrytbara och bioackumulerande ämnen som förekommer i molekylär form kunnat hittas i miljön och åtgärdas i efterhand. Exempel på detta är klassiska miljögifter som PCB och bromerade flamskyddsmedel. Om vissa former av nanomaterial ansamlas i miljön och utövar toxisk verkan på organismer kommer möjligheten att upptäcka att just dessa är orsak till problemet troligtvis att vara mindre än för ämnen i molekylär form (se också 6.1.1 Metoder för karakterisering av nanomaterial).

En ökad kunskap om hälso- och miljörisker och utvecklad hantering för riskbedömning inom de regulatoriska systemen skulle också kunna leda till förbättrad hantering av ämnen som redan idag tillverkas i och förekommer i nanoskala och har stor utbredd användning, som t.ex. kimrök i bildäck eller kiselrök för betongproduktion.

7. Hantering av nanomaterial inom olika lagstiftningar

Användningen av nanomaterial är bred och berör därför många olika lagstiftningsområden, t.ex. allmänkemikalier, biocider, växtskyddsmedel, kosmetika, läkemedel, och livsmedel. För samtliga områden gäller att nanomaterial omfattas av gällande lagstiftning för det område användningen sker, men att ingenting nämns om just nanomaterial i själva lagtexten.

När det gäller klassificering och märkning av hälso- och miljöfarlighet finns redan idag möjligheten att klassificera nanomaterial baserat på tillgängliga testmetoder och klassificeringskriterier, även om ett unikt identifikationsnummer för ämnet i nanoskala saknas. Däremot råder särskild osäkerhet om giltigheten av negativa utslag i tester.

Det kan komma att bli nödvändigt att utveckla lagstiftningen för nanomaterial när mer kunskap tas fram. Det blir även viktigt att vägledningsdokumenten beskriver i vilka fall det finns behov av att anpassa, förändra eller utöka informationskraven eftersom det är möjligt att de tester som finns i dag inte fungerar eller inte ger relevanta resultat. Olika åsikter har förts fram huruvida befintliga material i nanoskala bör behandlas som nya unika ämnen eller en tillämpning av redan existerande ämnen i den nya kemikalielagstiftningen, Reach, och detta kan få stor inverkan på kemikaliesäkerhetsbedömningen.

Dessutom kommer många nanomaterial antagligen att produceras eller importeras i låga volymer, det vill säga under 10 ton per år, vilket innebär att informationskraven som finns i Reach blir låga och att alternativa informationskrav bör övervägas. Om ämnet tillverkas eller importeras i kvantiteter under 1 ton krävs ingen registrering alls. Om det förekommer i halter under 0.1 % omfattas de inte heller av reglerna för farliga ämnen i varor, även om de skulle ha mycket farliga egenskaper.

7.1 Befintlig lagstiftning

7.1.1 Nationell kemikalielagstiftning

Relevant svensk lagstiftning är bl. a miljöbalkens andra och 14 kapitel, d.v.s. de allmänna hänsynsreglerna i 2 kap samt regler om kemiska produkter och biotekniska organismer i 14 kap. Även 15 kap., som handlar om avfall, kan vara relevant i sammanhanget när kemiska produkter samt varor innehållande kemiska produkter blir avfall.

Med kemiska produkter avses, enligt definitionen i 14 kapitlet, ämnen och beredningar av kemiska produkter. Eftersom kemiska ämnen och beredningar i nanoskala är kemiska produkter, även om produkten har andra egenskaper, bör även nanomaterial innefattas i 14 kapitlet. 14 kapitlet kan också, liksom övriga balkens bestämmelser som rör kemiska produkter, enligt 14 kap. 1 § 2 st göras tillämpligt på varor.

I 14 kapitlet (i 7 §) finns bl.a. en skyldighet för tillverkare och importörer av kemiska produkter att se till att det finns en tillfredsställande utredning för bedömning av vilka hälso- eller miljöskador som produkten kan orsaka. I 8 § finns krav på produktinformation, som innebär att den som tillverkar eller importerar en kemisk produkt ska genom märkning eller på annat sätt lämna de uppgifter som behövs till skydd för människors hälsa eller miljön.

Denna informationsregel ska tillämpas också för varor, även utan särskild föreskrift, enligt 3 § 2 st i förordning (1998:941) om kemiska produkter och biotekniska organismer.

I andra kapitlet återfinns en variant av hur försiktighetsprincipen kan formuleras, som i princip innebär att försiktighetsmått ska vidtas så snart det finns skäl att anta att en verksamhet eller åtgärd kan medföra skada eller olägenhet för människors hälsa eller miljön. Försiktighetsprincipen innebär i princip att det inte behöver finnas fullt bevis för att exempelvis någonting är farligt ur hälso- och miljösynpunkt innan en åtgärd kan vidtas (exempelvis förbud), utan det är tillräckligt att vetenskapen har kommit en bra bit på väg med att indikera riskerna, jfr uttrycket ”skäl att anta”. Försiktighetsprincipen är alltså en typ av bevislätnadsregel. Där kunskapsluckorna för nanomaterial är stora skulle därför försiktighetsprincipen kunna utgöra ett möjligt sätt att behålla en hög skyddsnivå i det enskilda fallet. Det är omöjligt att svara generellt på exakt var gränserna går. Detta måste prövas i varje enskilt fall. Det finns också andra formuleringar av försiktighetsprincipen, som också är en viktig princip inom EG-rätten. I artikel 174 2 i EG-fördraget står att gemenskapens miljöpolitik skall bygga på försiktighetsprincipen. Principen har också kommit till uttryck i flera EG-rättsakter t.ex. rådets direktiv 90/219/EEG om innesluten användning i genetiskt modifierade mikroorganismer² eller i Reach³ (1907/2006/EG), artikel 1 punkt 3, som beskriver syfte och tillämpningsområde. När det gäller försiktighetsprincipen hänvisas även till ett Kommissionsmeddelande om försiktighetsprincipen (KOM (2000) 1 slutlig), där kommissionen uttryckt att försiktighetsprincipen också är tillämplig beträffande skadeverkningar på lång sikt.

En annan svensk lagstiftning där riskbedömning av nanomaterial kan vara tillämpligt är produktsäkerhetslagen (PSL), (2004:451) som genomför produktsäkerhetsdirektivet (2001/95/EG). PSL syftar till att säkerställa att varor som tillhandahålls konsumenterna inte orsakar skada på person.

PSL ligger helt utanför miljöbalkens område, men har ändå relevans för kemiska produkter, om dessa kan medföra skador på hälsan för konsumenterna. Lagen gäller för såväl akuta som mer långsiktiga skador. Enligt propositionen⁴ ska även negativa hälsoeffekter som visar sig efter lång tid beaktas vid bedömningen om en vara är säker. Som exempel på mer långsiktiga risker nämns i propositionen skador som kan uppstå på grund av ett farligt kemiskt ämne.

7.1.2 EU-lagstiftning för allmänkemikalier (Kemikalieinspektionen)

Inom EG finns nu också den direkt gällande EG-förordningen Reach (1907/2006). Eftersom det är en EG-förordning ”omsätts” den inte i svensk lagstiftning (till skillnad från direktiv och beslut), och gäller parallellt med miljöbalken. De första delarna av Reach trädde i kraft 1 juni 2007.

Reach innebär ett utvidgat ansvar för dem som tillverkar och importerar kemiska ämnen till EU att analysera och redovisa om deras ämnen medför risker och vilka säkerhetsåtgärder som behövs. Även de som använder kemiska ämnen längre ned i hanteringskedjan (s.k. nedströmsanvändare) har ett ansvar för att bedöma risker med sin användning.

Nanomaterial eller nanopartiklar nämns inte någonstans i lagstiftningen men omfattas på samma sätt som andra ämnen om de uppfyller vissa kriterier. Aspekter som produktionsvolym och vad som skall betraktas som ett separat ämne kommer att spela roll för hur nanomaterial hanteras inom Reach. Det är ännu inte klart hur nanomaterial kommer att hanteras i Reach,

² EGT L 117, 8.5.1990, s.1

³ EUT L 397, 30.12.2006, s.1

⁴ Se prop 2003/04:121 Ny Produktsäkerhetslag s. 96 ff

om ämnet i nanoskala är ett eget ämne pga. de särskilda egenskaperna eller om det ska hanteras som ett användningsområde av ett ämne.

Om ett ämne som produceras inom eller importeras till EU identifieras som särskilt hälso- eller miljöfarligt hamnar det på en kandidatlista för tillståndspliktighet vilket gör att importörer av varor innehållande detta ämne får en särskild anmälningsplikt till den Europeiska kemikaliemyndigheten (ECHA). Detta gäller endast om halten av ämnet uppgår till minst 0.1 % och den årliga volymen av ämnet för importören uppgår till 1 ton. Svårigheter att testa och riskbedöma ämnen i nanoform som beskrivits i denna rapport skulle kunna leda till svårigheter att tydligt identifiera dem som kandidater för tillståndspliktighet. Detta i kombination med kraven på halter i varan och total årlig volym kan innebära att kemikaliesäkerhetsbedömningar inom Reach i många fall inte kommer göras för nanomaterial som når den Europeiska marknaden genom import av varor. Produktsäkerhetslagen (se 7.1.1 ovan) gäller dock även importerade varor.

Aktiviteter

Kommissionens vetenskapliga kommitté för brådskande och nyligen uppkomna hälsorisker (SCENIHR) har vid två tillfällen haft i uppdrag att bedöma hur lämpliga befintliga riskbedömningsmetoder i den nuvarande kemikalielagstiftningens vägledningsdokumenten är (SCENIHR 2006; 2007). I uppdraget ingick dessutom att föreslå förbättringar när det gäller riskbedömning för nanomaterial. Den senaste rapporten har nyligen varit ute på extern remiss.

I rapporten föreslås en rad olika åtgärder, bland annat att fler testmetoder för att karaktärisera nanopartiklar med avseende på parametrar som kan vara viktiga ur ett toxikologiskt och ekotoxikologiskt perspektiv behövs, samt att kunskap behövs om testmetoder som tar hänsyn till biologiska processer som berör nanopartiklar som upptag i celler och toxikologiska mekanismer. Befintliga metoder när det gäller testning och riskbedömning anses särskilt bristfällig när det gäller effekter på miljön.

En arbetsgrupp bestående av experter från EU:s medlemsländer har bildats för att ta hand om frågeställningar kopplade till nya och existerande ämnen som utveckling av nanomaterial och behov av vägledningsdokument för testning och riskbedömning.

7.1.3 Bekämpningsmedel (Kemikalieinspektionen)

Lagstiftningen för bekämpningsmedel utgörs av växtskyddsmedelsdirektivet (EEG 91/414) och biociddirektivet (EG 98/8), samt till dessa direktiv kopplade förordningar. Båda direktiven är harmoniserade, vilket betyder att medlemsländerna är skyldiga att fullt ut tillämpa dem. Utrymme för liberalare eller strängare nationell lagstiftning och/eller tillämpning saknas därmed.

I de båda direktiven anges detaljerat vad som ska bedömas för verksamma ämnen och produkter, samt omfattningen av de data företagen måste lämna in i samband med ansökan om tillstånd att få använda sina verksamma ämnen i de produkter man vill marknadsföra, samt tillstånd att få marknadsföra dessa. Datakraven och bedömningen av verksamma ämnen är i huvudsak lika oavsett om de ingår i växtskyddsmedel eller biocidprodukter. De data som ska bedömas omfattar det verksamma ämnets kemiska och fysikaliska egenskaper, hur ämnet omvandlas och sprids i naturen, samt dess toxikologiska och ekotoxikologiska egenskaper. Dessa data ligger till grund för bedömningen av risken för hälsa och miljö vid användning av en produkt som innehåller ämnet i fråga. Utvärderingen av de data som enligt respektive direktiv krävs för att bedöma ett verksamt ämne, samt bedömningen av den risk användningen av detta ämne medför görs i en gemensam process av medlemsländerna i EU. I de fall det rör sig om ett växtskyddsmedel deltar också EFSA (Europeiska Myndigheten för

Livsmedelssäkerhet) i denna process. Produktgodkännanden görs på medlemslandsnivå, men gäller ömsesidigt för alla medlemsländer.

Inget av ovan nämnda direktiv har specifika datakrav för nanomaterial eller produkter som innehåller sådana. Det finns inte heller angivet i något av direktiven att man ska bedöma risken vid användning av nano-formuleringar på annat sätt än för övriga produkter. För närvarande saknas vägledningsdokument utarbetade för bedömning av nanomaterial i växtskyddsmedel eller biocidprodukter.

Det finns i dagsläget inget verksamt ämne i nanoskala som är riskbedömt eller godkänt inom unionen under något av direktiven. Det är dock sannolikt att sådana formuleringar kan komma i fråga både för växtskyddsmedel och för biocider. Kommissionen har nyligen utsett Sverige till s.k. rapporterande medlemsland för silver som verksamt ämne i antibakteriella produkter, och i dokumentationen om silver ingår en formulering i nanoskala. Det rapporterande medlemslandets uppgift är att till gagn för alla medlemsländer bedöma de data som företagen bifogar sin ansökan om godkännande av ämnet i produkter i EU, samt att presentera en riskbedömning och komma med en rekommendation till kommissionen om att godkänna eller förbjuda användning av ämnet i fråga.

7.1.4 Klassificering och märkning av hälso och miljöfarlighet (Kemikalieinspektionen)

I princip gäller att om det finns information som leder till att ett ämne klassificeras baserat på information från större partiklar skall klassificeringen gälla även mindre partiklar, inklusive nanoformer. Relevanta exempel är zinkoxid som är klassificerat som miljöfarligt, och kadmium som är klassificerat som hälso- och miljöfarligt.

För kemikalier i allmänhet gäller att om det framkommer ny information om att ett ämne uppfyller kriterierna för klassificering och detta ämne ännu inte är klassificerat ska detta ämne självklassificeras av företagen. Exempel på ämne där detta skett är kimrök som självklassificerats av vissa företag efter det att IARC bedömt att det är en möjlig carcinogen för människa.

Nanomaterial nämns dock varken i preparatdirektivet 1999/45/EEG eller i Europaparlamentets och rådets direktiv 2006/121/2006. Nanomaterial tas inte heller upp i det kommande Globala Harmoniserade System för Klassificering och Märkning av Kemikalier (GHS) som är under utveckling (UN, 2007). En viktig anledning är att det för närvarande saknas kunskap om relevansen hos tillgängliga testmetoder för nanomaterial, om ytterligare testmetoder behövs och hur dessa i så fall bör utformas.

För närvarande diskuteras inte nya klassificeringskriterier, varken inom GHS-samarbetet eller inför dess införande i EU genom den nya klassificeringsförordningen. Nya kriterier kan inte utarbetas förrän relevanta testmetoder finns klara inom OECD andra internationellt erkända organisationer.

I princip finns redan idag möjligheten att klassificera nanomaterial baserat på tillgängliga testmetoder och klassificeringskriterier. Däremot råder särskild osäkerhet om giltigheten av negativa utslag i tester. Det finns idag möjlighet till speciell klassificering av ett ämne i nanoskala även om ett unikt identifikationsnummer för denna form saknas.

7.1.5 Läkemedel (Läkemedelsverket)

Alla krav på toxikologisk testning regleras av ICH guidelines; ICH Safety I-VII, plus den multidisciplinära ICH M3 (preklinisk i relation till timing av kliniska prövningar (ICH, 2007)). Dessa guidelines är gemensamt framtagna av myndigheter och industri i USA, Japan och EU.

I dagsläget finns inga specifika tester för nanomaterial framtagna men ett utskott inom EU (Safety Working Party) har precis börjat diskutera nanoområdet.

7.1.6 Kosmetika (Läkemedelsverket)

Kosmetikalagstiftningen

I dag är i stort sett all lagstiftning om kosmetika och hygienprodukter harmoniserad inom hela EU, genom Rådets direktiv om kosmetiska produkter (76/768/EEC) som ska införlivas i alla medlemsstater.

I Sverige införlivas kosmetikadirektivet framförallt genom Läkemedelsverkets föreskrifter om kosmetiska och hygieniska produkter, kontroll av kosmetiska och hygieniska produkter LVFS 2004:12 och förbud och begränsningar för vissa ämnen att ingå i kosmetiska eller hygieniska produkter LVFS 2007:4).

Miljöbalken (1998:808) och förordningen (1993:1283) om kosmetiska och hygieniska produkter talar om vilka möjligheter Läkemedelsverket har att lagstifta på detta område.

Nanomaterial eller -substanser är idag inte specifikt reglerade i kosmetikalagstiftningen utan omfattas av de generella kraven på innehållsämnen, säkerhetsdokumentation m.m.

Aktiviteter inom EU Kommissionen

Den vetenskapliga kommittén för konsumentprodukter, vilket omfattar kosmetika, har fått en förfrågan om det finns behov av att ändra de riktlinjer som finns för säkerhetsvärdering med tanke på utvecklingen av nanomaterialområdet. I ett preliminärt utlåtande, som nyligen varit ute på en öppen remiss, har kommittén vägt samman befintlig kunskap om upptag via huden och toxicitet av titandioxid och zinkoxid i nanoskala i kosmetiska produkter, bland annat IARC:s klassificering av titandioxid som möjligt cancerframkallande för människa (SCCP, 2007). Slutsatsen är att det är nödvändigt att på nytt utvärdera säkerheten av användning av titandioxid i kosmetiska produkter.

För närvarande pågår diskussioner inom EU för att se över hur man bör ta hänsyn till nanomaterialens särskilda egenskaper i kosmetikalagstiftningen.

7.1.7 Livsmedel (Livsmedelsverket)

Livsmedelslagstiftningen

I dag är i stort sett all lagstiftning om livsmedel gemensam inom hela EU. Sverige kan bara i undantagsfall bestämma regler på livsmedelsområdet på egen hand om man t.ex. kan visa att en hälsorisk förekommer.

De flesta reglerna om livsmedel finns i EU-förordningar (förteckning över EU-förordningar som livsmedelslagen ska tillämpas på; SFS 2006: 1032) och i Livsmedelsverkets föreskrifter (publiceras i LIVSFS). EU-förordningarna gäller direkt utan att de skrivs in i föreskrifter.

Livsmedelslagen (2006:804) och livsmedelsförordningen (SFS 2006:813) talar om vilka möjligheter Livsmedelsverket har att lagstifta (publiceras i svensk författningssamling; SFS).

Nanomaterial eller -substanser är idag inte specifikt reglerade i livsmedelslagstiftningen fastän substanser som t ex titandioxid förekommer i material i kontakt med livsmedel (ramförordning 1935/2004/EC, grunddirektiv plast 2002/72/EC) eller som livsmedelstillsets (grunddirektiv 89/107/EEC).

Aktiviteter inom Livsmedelsverket?

Livsmedelsverket bevakar idag området utifrån aktiviteter nationellt och internationellt då frågan i nuläget inte har prioriterats.

Aktiviteter på Europeiska Myndigheten för Livsmedelssäkerhet (EFSA)

Nanomaterial presenterades översiktligt för EFSA:s Advisory Forum 2005. Detta har dock inte lett till någon synlig aktivitet. Nanomaterial har också uppmärksammats i arbetsgruppen som ingår i EFSA:s panel för livsmedelstillsatser, aromämnen, processhjälpmedel och material i kontakt med livsmedel.

I EFSA:s verksamhetsplan för 2008 (EFSA Management Plan 2008) nämns även att arbete rörande nanopartiklar ska påbörjas.

EFSA och Universitetet i Parma kommer att organisera ett vetenskapligt symposium om nano med titeln "Scientific Symposium on Food Safety, Nutrition and Nanotechnology" 4 oktober 2007 i Parma (EFSA, 2007).

7.1.8 Arbetsmiljö (Arbetsmiljöverket)

Arbetsmiljölagstiftning

Arbetsmiljöverket har utfärdat ett antal föreskrifter som syftar till att minska risken för ohälsa på grund av exponering för kemiska ämnen i arbetsmiljön. Begreppen nanomaterial eller nanopartiklar finns inte nämnt i någon av dessa föreskrifter (AFS).

I föreskrifterna om Kemiska arbetsmiljörisker (AFS 2000:4) finns bland annat regler om riskbedömning och riskreducerande åtgärder. Exponering för farliga kemiska ämnen ska minimeras. I första hand ska ett farligt ämne bytas ut mot ett som är mindre farligt, om detta är möjligt.

I föreskrifterna om Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar (AFS 2005:17) finns angivet vilken som är den högsta godtagbara genomsnittshalten (tidsvägt medelvärde, mg/m³) i inandningsluften av ca 400 luftföroreningar i form av damm, rök, dimma, gas eller ånga. För olika sorters damm finns gränsvärden angivna som totaldamm, respirabelt damm eller inhalerbart damm. Dessa dammfraktioner finns definierade i föreskrifterna och det finns även angivet hur man ska gå till väga vid mätningar.

Vid svetsning bildas mycket partiklar i nanoområdet, < 0,1 µm, och i föreskrifterna om Smältsvetsning och termisk skärning (AFS 1992:9) finns krav på kontroll av halten av luftföroreningar. Det finns dock inget "gränsvärde för svetsrök" utan det är enskilda komponenter, t ex olika metaller, som avses.

Arbetsmiljöverket har också utfärdat föreskrifter om Syntetiska oorganiska fibrer (AFS 2004:1). Fibrer är definierade som partiklar med ett längdbreddförhållande som är större än 3:1. Mikrofibrer är fibrer med högst 1 µm diameter. Grafitfibrer nämns som ett exempel på syntetiska oorganiska kristallina fibrer. Kolnanorör skulle kunna vara ett annat exempel, som dock inte nämns.

I föreskrifterna om Medicinska kontroller (AFS 2005:6) finns bestämmelser om att erbjuda arbetstagare att t ex genomgå återkommande spirometriska undersökningar om en riskbedömning visat att det finns risk för skador på lungor och luftvägar på grund av exponering för bl.a. damm/partiklar.

Aktiviteter inom arbetsmiljöområdet

Arbetsmiljöverket har deltagit aktivt i arbetet med att ta fram den tekniska standardiseringsrapporten ISO/TR 27628 (Workplace atmospheres – Ultrafine, nanoparticle and nano-structured aerosols – Inhalation exposure characterization and assessment) och fortsätter arbetet med fler provtagningsstandarder inom ISO/TC 146/SC 2 (Air quality; Workplace atmospheres) och CEN/TC 137 (Assessment of workplace exposure). Det pågår för närvarande inget aktivt arbete rörande hälsoeffekter.

National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) i USA har nyligen tagit fram en rapport, Progress Toward Safe Nanotechnology in the Workplace, som går att ladda ner från NIOSHs webbplats (<http://www.cdc.gov/niosh/docs/2007-123/>).

7.1.9 Yttre miljö (Naturvårdsverket)

Regeringen utfärdade år 1998 en förordning (1998:897) om miljö kvalitetsnormer. De ämnen som reglerades var kvävedioxid, svaveldioxid och bly. Beslutet grundades på ett förslag från Naturvårdsverket (Miljö kvalitetsnormer - ett nytt verktyg i miljöpolitiken, NV rapport 4793) och innebar att Sverige genomförde större delen av 1:a dotterdirektivet (dir 99/30/EG) till EU:s ramdirektiv för luftkvalitet (dir 96/62/EG).

Våren 2001 fattade regeringen även beslut om miljö kvalitetsnormer för partiklar (PM₁₀) och kväveoxider i utomhusluft. Förordningen (1998:897) om miljö kvalitetsnormer ersattes därmed av förordningen (2001:527) om miljö kvalitetsnormer för utomhusluft. Det finns ingen reglering av förekomst av nanopartiklar i luft. I förordningen (2001:527) om miljö kvalitetsnormer för utomhusluft ingår miljö kvalitetsnormer för partiklar (PM₁₀).

Ytterligare lagstiftning som kan komma att beröra nanomaterial är avfalls lagstiftningen. EU håller på att omarbete unionens ramdirektiv för avfall. Syftet är först och främst att göra bestämmelserna tydligare och enklare. Ramdirektivet utgör grunden för de svenska avfallsbestämmelserna.

7.2 Hantering av nanomaterial i lagstiftningen med exempel från Reach

Reach behandlar inte uttryckligen möjligheten att det finns flera olika former av ett och samma ämne. När det gäller nanomaterial som kan betraktas som en ny form av ett redan existerande ämne (t.ex. TiO₂) uppkommer problemet som rör vilken form av ämnet informationskraven skall gälla. Vägledningsdokument som specifikt riktar sig mot ämnen i nanoskala som faller under Reach skulle här kunna fylla en viktig funktion. Ytterligare behov i vägledningen till Reach är förändrade eller utökade informationskrav eftersom det är möjligt att de tester som finns i dag inte fungerar eller inte ger relevanta resultat. Som jämförelse kan nämnas att säkerhetsdatablad för bulk materialet används för de flesta nanomaterial i USA (Colvin, 2003). Tillägg och ytterligare vägledning till Reach måste avspegla det arbete med att utveckla och uppdatera testmetoder för nanomaterial som görs inom OECD.

Nytt ämne eller olika former av ett ämne

De differentierade informationskraven inom Reach baserad på tillverkad eller importerad volym utgör ett grovt verktyg för prioritering med hänsyn bland annat till risk. Beroende på vilken produktionsvolym nanomaterialet har får detta olika konsekvenser för hur ämnen behandlas i Reach. Aspekter som produktionsvolym och vad som skall betraktas som ett separat ämne kommer därför att spela roll för hur nanomaterial hanteras inom Reach. Ännu saknas tillräcklig information för att kunna generalisera och kategorisera på samma sätt som för ämnen i molekylär form eller för att fastställa om nya informationskrav bör övervägas för nanomaterial.

Olika åsikter har förts fram om befintliga kemikalier i nanoskala bör behandlas som nya eller existerande ämnen.

2004 publicerade UK Royal Society and the Royal Academy of Engineering en rapport där man skrev att eftersom skadliga effekter av nanomaterial inte kan förutsägas på basis av kunskap om ämnet i större skala så bör ämnen i form av nanopartiklar eller nanorör behandlas som nya substanser under Notifiering av nya ämnen och i Reach. (The Royal Society, 2004).

Även Europaparlamentet anser att befintliga material i nanoskala bör behandlas som nya ämnen på grund av deras unika egenskaper. Man bör särskilt undersöka frågan om huruvida de tröskelnivåer för tillverkning och import som fastställs i Reach även kan tillämpas på nanomaterial.” Europaparlamentet (2006).

Kommissionens position uttrycktes inför ett möte för behöriga myndigheter inom dåvarande existerande kemikalielagstiftning: man beskrev att Kemikalielagstiftningen skiljer mellan nya och existerande ämnen. Ett nanomaterial skulle betraktas som ett existerande ämne om det ämne från vilket det har sitt ursprung eller är skapat ifrån är listat i EINECS (lista över existerande ämnen). Om det inte finns på EINECS så ska det betraktas som ett nytt ämne och täckas av lagstiftningen för nya ämnen.

Om ett nanomaterial betraktas som ett nytt ämne kommer informationskraven i Reach baseras på detta material. Volymerna antas dock i de flesta fall bli låga för nanomaterial vilket medför låga informationskrav. Om istället nanomaterialet betraktas som en tillämpning av ett befintligt ämne kommer den totala volymen, och indirekt informationskraven, bli större. Här blir vägledningsdokument för hur information ska tas fram för olika varianter viktiga så att inte riskbedömningen enbart bygger på information från bulkkemikalien.

Ett beslut att betrakta alla ämnen i nanoskala som unika ämnen inom Reach skulle även kunna innebära att de inte längre hör till de s.k. infasningsämnen. Dessa nanomaterial skulle då inte omfattas av det tidsprogram för registrering som finns för infasningsämnen, utan registrering måste ske innan ämnet kan släppas ut på marknaden. Ett sådant beslut skulle därför troligen behöva kompletteras med övergångsregler för infasningsämnen, eller ett anmält ämne under Ämnesdirektivet (67/548/EEG), om det förekommer i nanoskala.

Behov av verktyg för förutsägelse av effekter på hälsa och miljö

För ämnen i produktionsvolym 1-10 ton gäller att om man betraktar nano som nya ämnen så krävs information från hela bilaga VII enligt Art 12 i Reach. Om man däremot betraktar nano som en variant av befintligt ämne så kan Bilaga III avgöra, d.v.s. att eventuell ytterligare testning bara skall göras om det ämnet förmodas komma uppfylla kriterierna för att klassificeras enligt direktiv 67/548/EEG. Detta betyder att det måste finnas något verktyg för att, på basis av fysikalisk-kemiska egenskaper eller annan kunskap om partikeln, göra förutsägelser om dess effekter på hälsa och miljö för att en kemikaliesäkerhetsbedömning skall göras. För ämnen i produktionsvolym mellan 1-10 ton kan detta få följden att färre fullgöranden av informationskrav enligt Bilaga VII kommer att göras så länge sådana verktyg saknas. Bland ämnen med högre produktionsvolym får det delvis motsatt effekt eftersom det troligen kommer att finnas färre kategorier och kvantitativa struktur-aktivitetssamband att använda för att frångå testning.

Olika sätt att betrakta ämnen

Nanotekniken bör inte innebära några nya problem när det gäller att definiera ämnen. De tillvägagångssätt som hittills använts för att definiera ämnen bör kunna tillämpas även för nanomaterial. När de gäller de huvudgrupper av nanomaterial som finns på marknaden idag utmärker sig tre olika sätt att betrakta ämnena:

- För ämnen som titandioxid, kiseldioxid och zinkoxid i nanoskala som ofta är s.k. top-down ämnen som mals ned till nanoskala är dessa att betrakta som former av samma ämnen på samma sätt som olika storleksfraktioner av dessa ämnen redan idag är betraktas som samma ämne.
- Material som kimrök, sfäriska fullerener och kolnanorör består av elementärt kol men har molekylära strukturer som är unika och tillverkningsprocessen för respektive användning skiljer sig från andra former av kol, vilket innebär att de kan betraktas som unika ämnen.

Den exakta indelningen bör avgöras av vad som är praktiskt möjligt och definieras i vägledningsdokument till Reach.

- Kvantprickar som består av kondenserade metaller och andra ”bottom-up” partiklar kräver ett särskilt betraktelsesätt. Eftersom dessa partiklar får unika egenskaper just genom kombinationen av två eller flera grundämnen skulle de kunna betraktas som unika ämnen.

Mer komplexa nanopartiklar skulle kunna liknas vid makromolekyler, t.ex. reade proteiner som också betraktas som egna ämnen. De särskilda egenskaperna hos kombinationer av metaller har också betonats tidigare när det gäller legeringar. I bedömningen av dessa unika ämnen måste dock information om de ingående metallerna göras.

8. Aktörer i andra länder

Många länder satsar stora resurser på forskning och utveckling av nanoteknik. Viktiga internationella samarbeten har dessutom påbörjats, t.ex. inom OECD, för att påskynda framtagandet av information och för att undvika dubbelarbete.

Det finns i många fall en medvetenhet om att hänsyn till säkerhet för hälsa och miljö bör tas i beaktande på ett tidigt stadium i utvecklingen av detta teknikområde, t.ex. inom EU:s sjunde ramprogram för forskning och utveckling men även i enskilda länder över hela världen. Flera länder har t.ex. tagit fram strategier för utveckling av nanoteknik som innefattar utmaningar rörande effekter på hälsa och miljö vid utveckling av nanoteknik, och en del har utvecklat frivilliga rapporteringssystem för industrin.

Nedan följer beskrivningar av aktiviteter rörande nanoteknologi och risker för människa och miljö. Beskrivningarna är exempel och gör inte anspråk på att vara heltäckande.

8.1 EU-nivå

8.1.1 COM

I mars 2004 höll Generaldirektoratet för hälsa och konsumentskydd en workshop om riskerna med nanoteknologi och en preliminär riskanalys togs fram. I maj samma år antog Kommissionen en strategi för nanoteknik i vilken föreslogs en förstärkning av EU:s position vad gäller forskning och utveckling inom nanovetenskap och nanoteknologi (COM, 2004). I strategin lyftes miljö- och hälsoriskerna med nanopartiklar upp som ett viktigt område att ta tag i.

I juni 2005 presenterade Kommissionen en handlingsplan för nanovetenskap och nanoteknologi 2005-2009 (COM, 2005). I planen föreslås en fördubbling av anslagen till nanoforskning med förstärkningar särskilt för tvärvetenskaplig forskning och utveckling. När det gäller miljö- och hälsorisker ska samverkan kring toxikologisk forskning om nanopartiklar uppmuntras, liksom utvecklandet av passande metoder. Kommissionen pekar också på att all användning av nanoteknik måste leva upp till den höga skyddsnivå som gäller för unionen och att riskbedömningar ska göras i alla stadier av produktens livscykel.

I mars 2005 startade projektet Nanologue (www.nanologue.net). Detta projekt som nu är avslutat finansierades av Kommissionen och syftade till att få igång en saklig dialog mellan forskare, företag och allmänhet om fördelar och risker med nanoteknik för att undvika en infekterad debatt om riskerna med nanoteknik, liknande den som varit om genteknik och genmodifierade organismer.

Kommissionen har även en hemsida med information om aktiviteter och projekt som relaterar till nanoteknologi (COM, 2007).

Inom tema 4, Nanovetenskap, nanoteknologi, material och nya produktionstekniker i EU's sjunde ramprogram är effekter på hälsa, säkerhet och miljö utpekade som ett särskilt forskningsområde (COM, 2007).

Nanoteknologi är identifierat som en korstematisk approach i sjunde ramprogrammet. Detta innebär att forskningsaktiviteter som bidrar till målen och förväntningarna inom andra prioriterade områden uppmärksammas särskilt. Inom forskningstema miljö (tema 6) respektive hälsa (tema 1) finns dock inte några områden för generell kunskap om risker med nanoteknik utpekade. Inom hälsa prioriteras endast toxikologi för nanopartiklar som används inom medicinsk diagnostik. När det gäller temat för miljö finns inte risker med nanopartiklar utpekade alls.

8.1.2 Storbritannien

Royal Society and Royal Academy of Engineering gav 2004 ut en rapport som tog upp möjligheter och risker med nanoteknologi. I enlighet med regeringens svar på rapporten (ref) bildades därefter en grupp (the Nanotechnology Research Co-ordination Group) bestående av personer från flera olika myndigheter för att samordna forskningsbehov när det gäller risker för hälsa och miljö orsakade av nanomaterial. Man beslutade sig för avgränsa arbetet till att handla om tillverkade nanomaterial som är fria och som är av nanostorlek i minst två dimensioner.

Gruppen presenterade i sin första rapport ett program med nitton forskningsmål som beskriver möjliga risker med nanoteknologi (Nanotechnology Research Co-ordination Group, 2005). Forskningsmålen spänner över mätning, beskrivning, standardisering och referensmaterial, exponering, effekter på hälsa och miljö inklusive riskbedömning, samt sociala och ekonomiska dimensioner. Rapporten tar också upp pågående aktiviteter och anslagsmekanismer som täcker dessa mål.

Ett år senare publicerade gruppen en uppföljningsrapport där man bland konstaterar att alla kunskapsluckor som identifierats inte kan lösas av Storbritannien själva (Nanotechnology Research Co-ordination Group, 2006). Istället uppmuntrar man till samarbete på internationell nivå för att snabbare och bättre kunna fylla de kunskapsluckor som identifierats.

Nyligen presenterades en rapport av Council for Science and Technology där man har gått igenom vad som gjorts på området i UK (Council for Science and Technology, 2007). Man konstaterar att även om framsteg gjorts på en del området så har inte tillräckligt gjort för att täppa till de kunskapsluckor som identifierades i rapporten av The Royal Society och The Royal Academy of Engineering. Bland annat har man inte tillräckligt snabbt bildat ett forskningsprogram för att ta hand om eventuella risker för hälsa och miljö. I en inledande kommentar till rapporten från The Royal Society och The Royal Academy of Engineering välkomnar man genomgången och delar den oro som uttrycks i rapporten (Royal Society and Royal Academy of Engineering, 2007).

8.1.3 Tyskland

Tyska myndigheter har publicerat en nationell forskningsstrategi med 25 prioriterade forskningsområden. (Nanotechnology: Health and Environmental Risks of Nanoparticles – Research strategy, BAuA, BfR, UBA, draft August 2006). Bland annat pekades behovet av toxikologiska test-strategier ut och särskilt kopplingen till relevanta fysikalisk-kemiska

testmetoder. Andra viktiga områden som pekades ut var mätmetoder för alla tänkbara matriser som är kopplade till riskbedömningar (allt från mat till luft och sediment).

Den tyska handlingsplanen (Nano-initiative—Action Plan 2010) består av ett antal förslag till åtgärder för att möta de utmaningar som kan tänkas uppstå då man försöker exploatera fördelarna med nanoteknik (Federal Minister of Education and Research, 2007). En viktig del i handlingsplanen är att bete sig på ett ansvarsfullt sätt. Här innefattas att utveckla forskningsstrategi och att undersöka effekter på hälsa och miljö.

8.1.4 Norden

Med målet att Danmark inom utvalda områden år 2020 ska vara bland de främsta i världen att utveckla nanoteknologi för industriell användning tog Videnskabsministeriet i Danmark år 2004 fram en handlingsplan för nanoteknik (Videnskabsministeriet, 2004). Handlingsplanen innehåller förslag på prioriterade områden och fokuserar främst på forskning och utveckling men som ett delmål nämns att man bör uppmärksamma fara för människors hälsa och miljö samt etiska ställningstaganden.

Teknologirådet i Danmark har låtit ta fram en rapport som tar upp lagstiftning ur miljö och hälsosynpunkt när det gäller nanoteknologiska produkter (Teknologirådet, 2006). I rapporten framfördes en rad rekommendationer, bland annat att lagstiftningen behöver byggas ut och att ett särskilt forskningsprogram bör inrättas.

NanoDTU (2007) är ett tvärvetenskapligt center för nanoteknologi där forskningsgrupper från 11 institut i Danmark deltar. Mer än 200 forskare på Danmarks Tekniska Universitet verkar inom NanoDTUs nio forskningsteman som också täcker miljörisker. Det Danska Arbetsmiljöinstitutet (Det Nationale Forskningscenter for Arbejds miljø) har prioriterat nanopartiklar som ett strategiskt forskningsområde inom arbetsmiljöforskningen (<http://www.arbejdsmiljoforskningdk/forskningsresultater/Nye%teknologier.aspx>)

Finlands Akademi har startat ett forskningsprogram (FinNano) för att främja utvecklingen av nanoteknik nationellt. I målen för programmet ingår även att stödja en ansvarsfull utveckling av nanoteknologin som innefattar säkerhet, hälsa och miljö.

8.2 Internationell nivå

8.2.1 USA

USA har länge varit världsledande på nanoteknologiområdet, men endast en liten del av insatserna har gått till att undersöka eventuella risker med nanoteknologi.

År 2001 inrättades National Nanotechnology Initiative (NNI) av Clintonadministrationen för att samordna nanoteknologisk forskning och utveckling mellan amerikanska myndigheter (NNI, 2007). För närvarande deltar tjugofem myndigheter i initiativet varav 13 har en egen budget som rör nanoteknik. NNI stödjer forskning och utveckling inom ett brett område, från forskning och utveckling av teknik, instrumentering, mätning och standards till forskning kring risker för hälsa och miljö. Investeringar i nanoteknologirelaterade aktiviteter som samordnats av NNI har ökat från 464 miljoner dollar 2001 till 1.3 miljarder dollar 2006. I budgetförslaget för 2008 föreslås en ökning till 1.5 miljarder dollar. Till detta kommer de 2 miljarder dollar som investeras årligen av andra sektorer som stater, akademi och privat industri (NNI, 2007).

Nyligen publicerade amerikanska Naturvårdsverket, US EPA, en vitbok om nanoteknologi (US EPA, 2007). Syftet var bland annat att identifiera forskningsbehov kopplat till nanoteknik och att kommunicera vetenskapliga frågeställningar till intressenter och allmänhet. US EPA

deltar aktivt i arbetet kring utveckling och utvärdering av nanoteknologi i USA. Några av dessa aktiviteter är aktivt deltagande i NNI, samarbete med internationella forskare, utförande av regional nanoteknologisk forskning, bidrag till nanoteknologisk forskning, utveckling av frivilliga program för insamling av information från industrin, undersökning när det gäller användning av nanomaterial samt genomgång av problem kring information och analys. US EPA utvecklar även ett program för kemikalier i nanoskala som ett komplement och stöd till programmen för nya och existerande ämnen under Toxic Substances Act (TSCA).

Amerikanska arbetsmiljöinstitutet (National Institute for Occupational Safety and Health, NIOSH), en ledande myndighet på flera högprioriterade nanoområden, har sammanställt en rapport om utveckling mot säker nanoteknologi på arbetsplatsen (NIOSH, 2007). Där finns ett forskningscenter (Nanotechnology Research Center, NTRC), med en begränsad budget på 4.6 miljoner dollar för 2007, som ska utreda om nanomaterial utgör en risk för arbetsrelaterade skador, utföra forskning kring hur skador kan förebyggas och förbättra säkerhet och hälsa på arbetsplatser genom ett nationellt och internationellt samarbete kring forskning och vägledning.

Observera att dessa uppgifter inte omfattar försvarsrelaterade utgifter eller en del andra områden, som i dagsläget uppskattas utgöra ungefär en tredjedel av den federala budgeten för nanoteknik.

8.2.2 Övriga länder, framförallt i Asien

År 2001 förde Japan upp nanotekniken som ett av sina högprioriterade forskningsområden. Finansieringen har ökat dramatiskt från 400 miljoner dollar 2001 till omkring 800 miljoner dollar 2003 och förväntades öka med ytterligare 20 % till år 2004.

Syd Korea har inlett ett ambitiöst tioårigt program med omkring två miljarder dollar i offentlig finansiering, medan Taiwan har avsatt omkring 600 miljoner dollar för offentlig finansiering i sex år.

Kina avsätter allt större resurser för nanoteknik, vilket är särskilt betydelsefullt med tanke på den kinesiska köpkraften. Kinas andel av de forskarartiklar som publiceras i världen har ökat snabbt, med en ökningstakt på 200 % under slutet av 1990-talet. Man börjar nu komma i fatt EU och USA.

Ryska Federationen är väl etablerad inom nanotekniken och samma sak gäller flera av de nya oberoende staterna. Flera andra regioner och länder visar allt större intresse för nanotekniken, bland andra Australien, Kanada, Indien, Israel, Latinamerika, Malaysia, Nya Zeeland, Filippinerna, Singaper, Sydafrika och Thailand.

Hur mycket av dessa satsningar som handlar om risker med nanoteknik är dock oklart i dagsläget.

8.2.3 OECD

Inför OECD:s Joint Meeting i juni 2005 hölls en särskild session om hälso- och miljöaspekter med nanomaterial. Många på mötet menade att det förutom den stora satsning som görs på att utveckla nanotekniken också behövs forskning kring eventuella risker, för att förebygga möjliga risker eller larm som skulle kunna bli ett bakslag för tekniken. En workshop anordnades därefter i december 2005 i OECDs regi för att identifiera områden som är viktiga att utveckla när det gäller risker med nanoteknik.

Dessa båda aktiviteter ledde till bildandet av ett arbetsutskott (Working Party) för att biträda OECDs Kemikaliekommitté. Arbetet i arbetsutskottet omfattar bland annat uppbyggnad av en databas över vetenskapliga studier om risker med nanomaterial; beskrivning, identifiering och

definitioner av nanomaterial; utveckling av vägledningsdokument för testmetoder; riskbedömning av representativa nanomaterial; samordning av frivilliga rapporteringsprogram för industrin när det gäller tillverkanvändning; samt spridning av information och kunskap om nanomaterial. Arbetsgrupper har bildats inom Arbetsutskottet för att täcka dessa olika områden och driva arbetet framåt.

8.2.4 Övrigt

Miljörörelser världen över har varnat för att nanomaterial skulle kunna ge upphov till allvarliga effekter på människa och miljö, och har därför efterlyst förbud för tillverkning innan mer kunskap har tagits fram (Greenpeace, 2003; ICTA, 2006; FOE, 2006).

I ett samarbetsprojekt mellan industri och miljörelse har man tagit fram ett förslag för att identifiera och ta i tu med eventuella risker för hälsa och miljö när det gäller nanomaterial (Environmental defense-DuPont Nano partnership, 2007).

År 2005 bildade industrin ”Nanoparticle Occupational Safety and Health Consortium” (2007) för att undersöka yrkesmässiga problem när det gäller säkerhet och hälsa relaterade till nanopartiklar i aerosolform och exponeringsmätningar på arbetsplatser. Konsortiet leds av DuPont med drygt 14 deltagare från industri, akademi och myndighet.

8.3 Standardiseringsarbete

När det gäller standardiseringsarbete så har den europeiska standardiseringsorganisationen CEN (<http://www.cen.eu/cenorm/index.htm>) under våren 2005 tagit fram en strategi för europeisk standardisering inom nanoteknologiområdet. Det kommande arbetet kommer troligtvis att struktureras i fyra arbetsgrupper:

- Terminologi, klassificering och nomenklatur
- Mätmetoder och karaktärisering
- Hälsa, säkerhet och miljö
- Process- och produktstandarder

Den globala standardiseringsorganisationen ISO (<http://www.iso.org/iso/en/ISOOnline.frontpage>) undersöker intresset för att börja standardisering inom nanoteknologiområdet. Först och främst kommer troligen standarder för terminologi och nomenklatur tas fram, men på sikt kan även standarder för hälso- och miljöriskbedömning bli aktuellt. Nyligen har British Standards dokument om nomenklatur (BSI PAS 71:2005) lyfts till en teknisk specifikation på ISO-nivå (ISO/TS 27 687).

Ett nytt arbetsområde som har godkänts inom ISO är "Nanotechnologies - Endotoxin Test on Nanomaterial Samples for Vitro Systems", vilket innebär att för närvarande är arbetsområdena två inom ISO.

I Sverige planerar SIS (<http://www.sis.se/DefaultMain.aspx>) att bilda projekt genom vilka svenska intressenter ska kunna påverka kommande europeiskt och globalt standardiseringsarbete. Man har även bildat ett nationellt nätverk.

9. Sammanställning av kunskapsluckor

Kunskap om risker med nanoteknik för hälsa och miljö är generellt sett bristfällig och det befintliga underlaget är av skiftande kvalitet. Det finns därför ett stort behov av mer kunskap om risker med nanoteknik för att kunna uppnå miljömålet Giftfri miljö.

Kunskapsbristen leder också till att det än så länge är svårt att informera och kommunicera om risker med nanoteknik. Ännu svårare är det att spekulera i framtida användning dess konsekvenser.

Då kunskapsluckorna i flera fall kopplar till flera olika avsnitt i texten ovan har en annan skärning än kapitelrubriker valts när det gäller beskrivning kunskapsluckor. Här nedan listas områden där viktiga kunskapsluckor identifierats utan inbördes rangordning.

Förekomst av nanomaterial i kemiska produkter och varor

Det saknas övergripande kunskap om förekomst och användning av nanomaterial i Sverige. Detta kan ses som ett orosmoment då rapporter från bl.a. USA, Storbritannien och OECD förutspår en kraftigt ökad användning av nanoteknologi inom den närmaste framtiden, samt en ändrad inriktning under de närmaste åren.

Effekter på biologiska system efter exponering för nanomaterial.

Det finns ett stort behov av mer kunskap om effekter på människors hälsa och miljö vid exponering för nanomaterial.

Studier har visat att material i nanoskala har egenskaper som skiljer sig från sina större motsvarigheter. Kunskapen är bristfällig och det befintliga underlaget är av skiftande kvalitet. Nanomaterial kan ta sig över biologiska barriärer, inklusive blod-hjärnbarriären och in i cellernas cellkärna och mitokondrier. Upptag av nanopartiklar i hjärnan via luktnerven har också visats. Detta tillsammans med studier som pekar på att vissa nanomaterial kan ge skador på bl.a. hjärna, lunga, hjärt-kärlsystemet och immunsystemet, och cancer hos försöksdjur, innebär att det kan finnas risker för människors hälsa vid exponering för nanomaterial.

Studier på hur nanomaterial påverkar miljön är få. När det gäller utförandet av miljöriskbedömningar finns det dessutom ett behov av att mäta halten nanomaterial i miljön. Ett problem är att nanomaterial troligen kommer att vara svåra att detektera i miljön.

Metoder för förutsägelse av exponering och effekter

Det saknas kunskap om vilka kemiska och fysikaliska egenskaper som är av avgörande betydelse för nanomaterialens förmåga att ge upphov till skador. På grund av detta saknas idag verktyg som tillåter kategorisering och möjliggör förutsägelse av exponering och effekt. Sådana metoder bör utvecklas och sammanställas så snart som det vetenskapliga underlaget tillåter.

Det kommer att finnas ett behov av att kategorisera nanomaterial med avseende på potentiell fara för hälsa och miljö. Beroende på vilket direktiv eller förordning som reglerar risk- eller säkerhetsbedömning av nanomaterial varierar dock behovet av att kunna göra förutsägelser om exponering och effekter baserat på nanomaterialens egenskaper.

Testmetoder och riskbedömningsmetoder

De metoder som normalt används för testning av hälso- och miljöfarlighet är sannolikt endast till visst del relevanta för testning av nanomaterial. Nya metoder behöver därför utvecklas

samtidigt som befintliga metoder anpassas. Det finns även ett behov av biologiska exponeringsmodeller som ger relevant information angående hälsofarlighet. För detta krävs mer kunskap om hur nanomaterial tas upp och hur de interagerar med levande celler och mikroorganismer.

När det gäller riskbedömning så är erfarenheten mycket begränsad. På Kemikalieinspektionen pågår redan nu en utvärdering av risker med silver i nanoskala för hälsa och miljö, och flera myndigheter och länder anser att de inom kort kommer bli tvungna att ta ställning i riskbedömningsfrågor gällande nanomaterial.

OECD har under år 2006 startat ett arbete för att bl.a. utveckla testmetoder och riskbedömningsmetodik för nanomaterial där Sverige deltar.

Tillämpning av lagstiftningen inom EU

Nanomaterial omfattas i princip av gällande lagstiftning. De nämns dock inte uttryckligen i någon lagstiftning som rör ämnens hälso- och miljöfarlighet. Därför kommer det att krävas en analys av hur nuvarande lagstiftning kan och bör tillämpas, där kunskapsläget om risker med nanomaterial vägs in. För att möjliggöra en sådan analys krävs även kunskapsuppbyggnad inom behöriga myndigheter.

De informationskrav som finns i Reach är låga för kemiska ämnen som tillverkas eller importeras till EU i låga volymer, d.v.s. <10 ton per år, vilket förväntas bli fallet för många nanomaterial. Kommande vägledning blir därför viktig för att hålla en hög säkerhetsnivå och för att kunna ta tillvara och tillämpa kunskap som kontinuerligt tas fram inom forskningen.

Det är oklart huruvida ett visst nanomaterial enligt den nya kemikalielagstiftningen Reach ska betraktas som ett nytt ämne eller som ett redan befintligt ämne i en speciell fysikalisk form. Detta kan det få stor inverkan på kemikaliesäkerhetsbedömningen.

Dessutom kommer nanomaterial i varor i många fall inte att omfattas av den säkerhetsbedömning som görs inom ramen för Reach.

10. Förslag till åtgärder

För närvarande pågår en snabb utveckling av nanoteknik, men kunskapen om risker med nanoteknik för hälsa och miljö är bristfällig. Lagstiftningen lägger samma ansvar på företagen när det gäller nanomaterial som för kemikalier, kemiska produkter och varor i allmänhet. De vetenskapliga begränsningar som finns idag när det gäller att bedöma riskerna innebär dock att företagen vid utveckling och användning av nanomaterial bör vidta särskilda försiktighetsåtgärder för att begränsa exponeringen av människa och miljö. Detta gäller särskilt för risker vid inandning av nanopartiklar.

För att fylla kunskapsluckorna föreslås följande åtgärder:

Forskning och utveckling

Regeringen föreslås ge Verket för Innovationssystem (VINNOVA) i uppdrag att utforma en Svensk strategi för en nanoteknologisk forskning och utveckling. En svensk strategi för nanoteknologisk utveckling bör ha som mål att samordna insatserna och därmed stärka svensk nanoforskning men även bidra till att svenska forskare tar ledande roller i projekt kring nanoteknologi inom EU:s ramprogram för forskning. Satsningen ska innehålla forskning kring nanoteknologin och dess tillämpningar såväl som forskning kring nanomaterials hälso- och miljörisker, samt integrering av sådan kunskap vid utveckling och kommersialisering av nanomaterial.

Regeringen föreslås tilldela Forskningsrådet för miljö, areella näringar och samhällsbyggande (Formas), som har ett samordningsansvar för miljötoxikologisk forskning, särskilda forskningsmedel för området Nanopartiklars hälso- och miljörisker. Detta innefattar forskning kring exponering och effekter på människa och miljö. Forskningsområdet är idag otillräckligt utvecklat i Sverige, men det finns starka forskningsmiljöer med goda förutsättningar för att en riktad satsning inom området skulle initiera forskning av hög kvalitet.

Svensk forskning av hög kvalitet är en nödvändig förutsättning för en säker nanoteknologisk utveckling i landet, både när det gäller forskning och utveckling och när det gäller ämnens hälso- och miljöfarlighet. Svenska experter inom området är betydelsefulla både för företagen och när det gäller möjligheten för svenska myndigheter att delta aktivt i utvecklingen av testmetoder och riskbedömningsmetoder inom EU och andra relevanta internationella fora. En högklassig svensk forskning kring nanomaterials risker för hälsa och miljö bedöms i förlängningen även kunna bidra till att långsiktigt stärka konkurrenskraften hos svenska företag som är aktiva på nanoteknologiområdet.

Fortsatt bevakning och utveckling av testmetoder

Kemikalieinspektionen bör få i uppdrag att fortlöpande bevaka utvecklingen inom området och föreslå åtgärder när så är befogat. Inom ramen för Toxikologiska rådet bör Kemikalieinspektionen verka för kunskapsbyggande kring och gemensamma principer för bedömning av risker med nanomaterial.

Vidare bör Kemikalieinspektionen få i uppdrag att aktivt delta i utvecklingen av nya eller modifierade testmetoder inom OECD-samarbetet. Testmetoder ligger inom Kemikalieinspektionens ansvarsområde och det har nyligen påbörjats aktiviteter för att utveckla och validera testmetoder för nanoteknologiska ämnen inom ramen för OECD där Kemikalieinspektionen deltar aktivt. Programmet befinner sig i ett tidigt skede och när det blir möjligt beroende på utfall av svensk forskning kan denna aktivitet behöva öka.

Det finns även andra organisationer/myndigheter som har ansvar för testmetoder som kan kopplas till risker med nanoteknik och som ligger utanför ramen för OECD och/eller Kemikalieinspektionens ansvarsområde. Exempel på detta är tester inom läkemedelsområdet (EMA/ICH/Läkemedelsverket) och standardisering (ISO/CEN/SIS). Det kan därför komma att bli aktuellt med ytterligare uppdrag, motsvarande det som föreslås för Kemikalieinspektionen, till myndigheter med andra ansvarsområden.

Förekomst och användning

Kemikalieinspektionen bör få i uppdrag att efter samråd med olika branschorganisationer göra en fördjupad analys när det gäller förekomst och användning av nanomaterial i kemiska produkter och varor. Analysen bör även innefatta en prognos om framtida användning.

Lagstiftning

Regeringen bör ge berörda myndigheter i uppdrag att se över behovet av kompletteringar av befintlig lagstiftning inom Sverige och EU, bland annat hur företagen ska testa nanomaterialens hälso- och miljöfarlighet. I uppdraget bör även ingå att se över behovet av ett särskilt regelverk för nanomaterial på kemikalieområdet.

En ytterligare uppgift för berörda myndigheter är samordning av bedömningsprinciper vid utveckling av vägledningsdokument och tillämpning av befintlig lagstiftning, samt i det internationella samarbetet med att utarbeta nya testmetoder.

Även om bevisen idag är bristfälliga för att utveckling och användning av nanomaterial medför särskilda hälso- och miljörisker, manar den snabba utvecklingen på området och de stora kunskapsluckorna kring hälso- och miljörisker till försiktighetsåtgärder. Regeringen, och berörda myndigheter bör därför verka för en hög skyddsnivå när det gäller krav på kunskap, och vid behov vidta åtgärder, rörande nanotekniska ämnens hälso- och miljöfarlighet i respektive lagstiftning.

Workshop under det kommande svenska EU-ordförandeskapet

Slutligen föreslås att regeringen tar initiativ till att, inom ramen för det svenska EU-ordförandeskapet 2009, genomföra en workshop om hur risker med nanoteknik för hälsa och miljö bör tas om hand i lagstiftningen. Workshopen bör behandla behovet av kompletteringar av befintlig lagstiftning och eventuella behov av nya regelverk. Inför workshopen bör svenska ståndpunkter rörande behov av kompletteringar eller förändringar i befintliga regelverk och eventuella förslag om nya regelverk ha arbetats fram.

Referenser

- Adams LK, Lyon DY, McIntosh A, Alvarez PJ. (2006). Comparative toxicity of nano-scale TiO₂, SiO₂ and ZnO water suspensions. *Water Sci Technol.* 54:327-334.
- Akerman, M.A., Chan, W.C.W., Laakkonen, P., Bathia, S.N., Ruoslahti, E. *et al.*, (2002) Nanocrystal targeting in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 12617-12621
- Alessandrini, F., Schulz, H., Takenaka, S., Lentner, B., Behrendt, H., *et al.* (2006) Effects of ultrafine carbon particle inhalation on allergic inflammation of the lung. *J Allergy Clin Immunol* 117:824-830
- Arvidsson, B. (1994) A review of axonal transport of metals. *Toxicology* 88: 1-14
- ASS (1992) Smältsvetsning och Termiska skärning. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling AFS 1992:9 http://www.av.se/dokument/afs/afs1992_09.pdf
- ASS (2000) Kemiska arbetsmiljörisiker. Arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter om kemiska arbetsmiljörisiker samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. AFS 2000:4 http://www.av.se/dokument/afs/afs2005_17.pdf
- ASTM E2456-06 Standard terminology Relating to Nanotechnology. ASTM International.
- AV (2004) Syntetiska oorganiska fibrer. Arbetsmiljöverkets föreskrifter om syntetiska oorganiska fibrer och allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. AFS 2004:1 http://www.arbetsmiljoverket.org/dokument/afs/AFS2004_01.pdf
- AV (2005) Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. Arbetsmiljöverkets föreskrifter om hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. Arbetsmiljöverkets författningssamling AFS 2005:17 http://www.av.se/dokument/afs/afs2005_17.pdf
- AV (2005) Medicinska kontroller i arbetslivet. Arbetsmiljöverkets föreskrifter om medicinska kontroller i arbetslivet och allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. AFS 2005:6 http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_06.pdf
- Ballou, B., Lagerholm, B.C., Ernst, L.A., Bruchez, M.P., Waggoner, A.S. *et al.*, (2004) Non-invasive imaging of quantum dots in mice. *Bioconjug Chem* 15:79-86
- Banjeree, T., Mitra, S., Kumar, S.R., Maitra, A. *et al.*, (2002) Preparation characterization and biodistribution of ultrafine chitosan nanoparticles. *Int J Pharm* 243: 93-105
- Baran ET, Özer N and Hasirci V. (2002) In vivo half life of nanoencapsulated L-asparaginase. *J Mat Sci: Mat Med*, 13, 1113-1121
- Bazile, D.V. Ropert, C., Huve, P., Verrecchia, T., Marlard, M., Frydman, A., *et al.*, (1992) Body distribution of fully biodegradable [¹⁴C]-poly(lactic acid) nanoparticles coated with albumin after parenteral administration to rats. *Biomaterials* 13(15): 1093-1102
- Bernstein, D., Castranova, V., Donaldson, K., Fubini, B., Hadley, J., Hesterberg, T., Kane, A., Lai, D., McConnel, E., Muhle, H., *et al.*, (2005) Testing of fibrous particles: Short-term assays and strategies. *Inhal Toxicol* 17:497-537
- Berry, C.C., Wells, S., Charles, S., Curtis, A.S.G. (2003) Dextran and albumin derivatised iron oxide nanoparticles influence on fibroblasts in vitro. *Biomaterials* 24, 4551-4557.
- Berry, J.P., Arnoux, B., Stanislas, G., Galle, P., Chretien, J. *et al.* (1997) A microanalytic study of particles transport across the alveoli: role of blood platelets. *Biomedicine* 27: 354-357
- Blundell *et al.*, G., Henderson, W.J., Price, E.W. (1989). Soli particles in the tissues of the foot endemic elephantiasis of the lower legs. *Ann Trop Med Parasitol* 83(4):381-385
- Bodian, D. and Howe, H.A. (1941a) Experimental studies on intraneural spread of poliomyelitis virus. *Bull Johns Hopkins Hosp* 69:248-267
- Bodian, D. and Howe, H.A. (1941b) The rate of progression of poliomyelitis virus in nerves. *Bull Johns Hopkins Hosp* 69: 79-85

- Borm, P.A., Kreyling, Kreyling, W. (2004) Toxicological hazards of inhaled nanoparticles-potential implication for drug delivery. *J Nanosci Nanotechnol* 4(5): 521-531
- Brant JA, Labille J, Bottero JY, Wiesner MR. (2006) Characterizing the impact of preparation method on fullerene cluster structure and chemistry. *Langmuir* 22(8):3878-3885.
- Brown, D.M., Wilson, M.R., MacNee, W., Stone, V., Donaldson, K. (2001) Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol Appl Pharmacol* 175: 191-199
- Brown, J.S., Zeman, K.L., Bennett, W.D. et al, (2002) Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1240-1247.
- BSI PAS 71:2005, Vocabulary – Nanoparticles. British Standards, Storbritannien.
- Cagle, D.W., Kemmel, S.J., Mirzadeh, S., Alford, J.M., Wilson, L.J. et al, (1999) In vivo studies of fullerene-nanodiamond materials using endohedral metallofullerene radiotracers. *Proc Natl Acad Sci USA* 96 : 5182-5187
- Calderon-Garciduenas, L., Reed, W., Maronpot, R.R., Henriques-Roldan, C. et al et al., (2004) Brain inflammation and Alzheimer's like pathology in individuals exposed to severe air pollution. *Toxicol. Pathol.* 32 : 650-658
- Calvo, P. Gouritin, B., Chacun, H., Desmaele, D., D'Angelo, J., Noel, J.P., Georgin, D., Fattal, E., Andreaux, J.P., Couvreur, P. (2001) Long-circulating PEGylated polycyanoacrylate nanoparticles as new drug carrier for brain delivery. *Pharm. Res.* 18: 1157-1166
- Cascone MG, Lazzeri L, Carmignani C and Zhu Z. (2002) Gelatin nanoparticles produced by a simple W/O emulsion as delivery system for methotrexate. *J Mat Sc: Mat in Med* 13, 523-526.
- CEN/TC 137 Assessment of workplace exposure
<http://www.cen.eu/CENORM/BusinessDomains/TechnicalCommitteesWorkshops/CENTechnicalCommittees/CENTechnicalCommittees.asp?param=6119&title=CEN%2FTC+137>
- Chalupa, D.C., Morrow, P.E., Oberdörster, G., Utell, M.J., Frampton, M.W. (2004) Ultrafine particle deposition in subjects with asthma. *Environ Health Perspect* 112(8):879-882
- Chang, C.-C., Hwang, J.-S., Chan, C.-C., Cheng, T.-J. (2007) Interaction effects of ultrafine carbon black with iron and nickel on heart rate variability in spontaneously hypertensive rats. *Environ Health Perspect*
<http://www.ehponline.org/members/2007/9821/9821.pdf>
- Chen, B.-X., Wilson, S.R., Das, M., Coughlin, D.J., Erlanger, B.F. (1998) Antigenicity of fullerenes. Antibodies specific for fullerenes and their characteristics. *PNAS USA* 95:10809-10813
- Chen, L.C., and Nadziejko, C. (2005) Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. V. CAPs exacerbate aortic plaque development in hyperlipidemic mice. *Inhal Toxicol* 17 : 217-224
- Chen, M., von Mikecz, A. (2005) Formation of nucleoplasmic protein aggregates impairs nuclear function in response to SiO₂ nanoparticles. *Experim Cell Res* 305(1):51-62
- Colvin, V. The potential environmental impact of engineered nanomaterials. *Nature Biotechnol.* 21:1166-1170.
- COM (2004) Meddelande från kommissionen. Mot en europeisk strategi för nanoteknik
ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/nano_com_sv.pdf
- COM (2005) Meddelande från Kommissionen till Rådet, Europaparlamentet och Ekonomiska och Sociala Kommittén. Nanovetenskap och nanoteknik: En handlingsplan för Europa 2005-2009
ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/nanotechnology/docs/nano_action_plan2005_sv.pdf
- COM (2007) Nanotechnology Homepage of the European Commission
<http://cordis.europa.eu/nanotechnology/home.html>
- Corachan, M., Tura, J.M., Campo, E., Soley, M., Traveria, A. (1988) Poedochoniosis in Aequatorial Guinea. Report of two cases from different geological environment. *Trop Geogr Med* 40 :359-364
- Dahl, A., Gharibi, A., Swietlicki, E., Gudmundsson, A., Bohgard, M., Ljungman, A., Blomqvist, G., Gustafsson, M. (2006) Traffic-generated emissions of ultrafine particles from pavement-tire interface. *Atmos. Environ.* 40:1314-1323

- Davis, J.M., Addison, J., Bolton, R.E., Donaldson, K., Jones, A.D., Smith, T. (1986) The pathogenicity of long versus short fibre samples of amosite asbestos administered to rats by inhalation and intraperitoneal injection. *Br J Exp Pathol* 67(3):415-430
- De Haar, C., Hassing, I., Bol, M., Bleumink, R., Pieters R. (2006) Ultrafine but not fine particulate matter causes airway inflammation and allergic airway sensitization to co-administered antigen in mice. *Clin Exp Allergy* 36:1469-1479
- de Lorenzo, A.J. (1970) The olfactory neuron and the blood-brain barrier . In : *Taste and smell Vertebrates* (Wolstenholme, G., Knight, J., Eds.) London : Churchill 151-176
- Derfus, A.M., Chan, W.C.W., Bhatia, S.N. (2004) Probing the cytotoxicity of semiconductor quantum dots. *Nano Lett* 4(1):11-18
- Desai, M.P., Labhsetwar, V., Amidon, G.L., Levy, R.J. (1996) Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: effect of particle size. *Pharm Res* 13: 1838-1845
- Devlin, R.B., Ghio, A.J., Kehrl, H., Sanders, G., Cascio, W. (2003) Elderly humans exposed to concentrated air pollution particles have decreased heart rate variability. *Eur Respir J Suppl* 40:76-80
- Dhawan A, Taurozzi JS, Pandey AK, Shan W, Miller SM, Hashsham SA, Tarabara VV (2006) Stable colloidal dispersions of C60 fullerenes in water: evidence for genotoxicity. *Environ. Sci. Technol.* 40:7394-7401
- Donaldson, K., Brown, G.M., Brown, D.M., Bolton, R.E. and Davies, J.G. (1989) Inflammation generating potential of long and short fibre amosite asbestos samples *Br J Ind Med* 46:271-276
- Donaldson, K., Aitken, R., Tran, L., Stone, V., Duffin, R., Forest, G., Alexander, A. et al (2006) Carbon nanotubes : A review of their properties in relation to pulmonary toxicology and workplace safety. *Toxicol Sci* 92(1) : 5-22
- Donaldson, K., Stone, V. (2003) Current hypotheses on the mechanisms of toxicity of ultrafine particles. *Ann Ist Super Sanita* 39:405-410
- Donaldson, K., Stone, V., Seaton, A., MacNee, W. (2001) Ambient particle inhalation and the cardiovascular system: potential mechanisms. *Environ Health Perspect* 109(suppl 4): 523-527
- Donaldson, K., Stone, V., Tran, C.L., Kreyling, W., Borm, P.J.A. et al., (2004) Nanotoxicology. *Occup Environ Med* 61(9): 727-728
- Donaldson, K., Tran., C.L. (2002) Inflammation caused by particles and fibres. *Inhal Toxicol* 14 : 5-27
- Driscoll, K.E. (1996) Role of inflammation in the development of rat lung tumors in response to chronic particles and fibers. *Inhal Toxicol* 8(suppl):139-153
- Drobne D, Valant J, Lešer V, Jemec A, Pipan I, Remškar M. (2007) The existing toxicity test with a terrestrial isopod *Porcellio scaber* is a satisfactory starting point for assessing effects of nanoparticles. 17th Annual SETAC Europe, Porto, Portugal, 20-24 May, 2007
- Duffin, R., Clouter, A., Brown, D.M., Tran, C.L., MacNee, W., Stone, V., Donaldson, K. (2002) The importance of surface area and specific reactivity in the acute pulmonary inflammatory response to particles. *Ann Occup Hyg* 46(suppl 1):242-245
- Duncan, R. (2003) The dawning area of polymer therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 2:347-360
- Dunphy Guzman, K.A., Finnegan, M.P., Banfield, J.F. 2006. Influence of surface potential on aggregation and transport of titania nanoparticles. *Environ. Sci. Technol.* 40:7688-7693.
- EC (2002) grunddirektiv plast 2002/72/EC http://www.itc.gov.hk/en/quality/psis/doc/psis/app/app_0206.pdf
- EC (2004) ramförelordning 935/2004/EC http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/en/oj/2004/l_338/l_33820041113en00040017.pdf
- EC (2006) Europaparlamentets och Rådets förelordning (EG) nr 1907/2006 av den 18 december 2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach), inrättande av en europeisk kemikaliemyndighet, ändring av direktiv 1999/45/EG och upphävande av rådets förelordning (EEG) nr 793/93 och kommissionens förelordning (EG) nr 1488/94 samt rådets direktiv 76/769/EEG och kommissionens direktiv 91/155/EEG, 93/67/EEG, 93/105/EG och 2000/21/EG http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/sv/oj/2006/l_396/l_39620061230sv00010849.pdf

- EEC (1968) Kosmetikadirektivet 76/768/EEC.
http://europa.eu.int/servlet/portail/RenderServlet?search=DocNumber&lg=sv&nb_docs=25&domain=Legislation&coll=&in_force=NO&an_doc=1976&nu_doc=768&type_doc=Directive
- EEC (1989) Grunddirektiv livsmedelstillsatser 89/107/EEC http://europa.eu/eur-lex/en/consleg/pdf/1989/en_1989L0107_do_001.pdf
- EEG (1991) Rådets direktiv 91/414/EEG av den 15 juli 1991 om utsläppande av växtskyddsmedel på marknaden http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexapi!prod!CELEXnumdoc&lg=SV&numdoc=31991L0414&model=guichett
- EEG (2006) Europaparlamentets och Rådets Direktiv 2006/121/2006 av den 18 december 2006 om ändring av rådets direktiv 67/548/EEG om tillnärmning av lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga ämnen för att anpassa det till förordning (EG) nr 1907/2006 om registrering, utvärdering, godkännande och begränsning av kemikalier (Reach) samt om inrättande av en europeisk kemikaliemyndighet. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/sv/oj/2006/l_396/l_39620061230sv08500856.pdf
- EFSA (2007) http://www.efsa.europa.eu/en/search.html?query=nano*&dispenc=&size=5&x=9&y=15
- EG (1998) Europaparlamentets och Rådets Direktiv 98/8/EG av den 16 februari 1998 om utsläppande av biocidproducter på marknaden http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/sv/oj/1998/l_123/l_12319980424sv00010063.pdf
- EG (1999) Europaparlamentets och Rådets Direktiv 1999/45/EG av den 31 maj 1999 om tillnärmning av medlemsstaternas lagar och andra författningar om klassificering, förpackning och märkning av farliga preparat. http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/site/sv/oj/1999/l_200/l_20019990730sv00010068.pdf
- Elder, A., Gelein, R., Silva, V., Feikert, T., Opanashuk, L., et al., (2006) Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect* 114(8):1172-1178
- Elechiguerra, J.L., Burt, J.L., Morones, J.R., Camacho-Bragado, A., et al., (2005) Interaction of silvernanoparticles with HIV-1. *J Nanotechnol* 3:6 doi:10.1186/1477-3155-3-6.
<http://www.jnanotechnology.com/content/3/1/6>
- Environmental defense-DuPont Nano partnership (2007) Nano Risk Framework.
http://www.environmentaldefense.org/documents/6496_Nano%20Risk%20Framework.pdf
- Europaparlamentet (2006) Yttrande från utskottet för rättsliga frågor till utskottet för industrifrågor, forskning och energi över Nanovetenskap och nanoteknik: En handlingsplan för Europa 2005-2009. (2006/2004(INI))
http://www.europarl.europa.eu/meetdocs/2004_2009/documents/ad/617/617387/617387sv.pdf
- Fadeel, B., Kagan, V., Krug, H., Shvedova, A., Svartengren, M., Tran, L., Wiklund, L. (2007) There's plenty of room at the forum: Potential risks and safety assessment of engineered nanomaterials. *Nanotoxicology* 1:73-84
- Fang, J., Lyon, Weisner, M.R., Dong, J., Alvarez, P.J.J. (2007) Effect of a fullerene water suspension on bacterial phospholipids and membrane phase behavior. *Environ Sci Technol.* 41:2636-42.
- Fechter, L.D., Johnson, D.L., Lynch, R.A. et al., (2002) The relationship of particle size to olfactory nerve uptake of a non-soluble form of manganese into brain. *Neurotoxicology* 23: 177-183
- Federal Minister of Education and Research (2007) Nano-Initiative – Action Plan 2010
http://www.bmbf.de/pub/nano_initiative_aktionsplan_2010.pdf
- Feikert, T., Mercer, P., Corson, N., Gelein, R., Opanachuk, L., Elder, A., et al., (2004) Inhaled solid ultrafine particles (UFP) are efficiently translocated via neuronal naso-olfactory pathways. *Toxicologist* 78: (suppl 1):435 -436
- Ferin J, Oberdörster G, Soderholm SC, Gelein R. Pulmonary tissue access of ultrafine particles. *J Aerosol Med* 4:57-68 (1991).
- Ferin, J., Oberdörster, G., Penney, D.P. (1992) Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Am J Resp Cell Mol Biol* 6: 535-542 Fortner J.D., Lyon D.Y., Sayes C.M., Boyd A.M., Falkner J.C., Hotze E.M., Alemany L.B., Tao Y.J., Guo W., Ausman K.D., Colvin V.L., Hughes J.B. (2005) C60 in water: nanocrystal formation and microbial response. *Environ Sci Technol* 39:4307-16.

- Filley, T.R., Ahn, M., Held, B.W., Blanchette, R.A. 2005. Investigations of Fungal Mediated (C60-C70) Fullerene Decomposition. Preprints of Extended Abstracts Presented at the ACS National Meeting, American Chemical Society, Division of Environmental Chemistry 45:446-450.
- FinNano. Forskningsprogrammet för nanovetenskap, Finlands Akademi. <http://www.aka.fi/FinNano>
- Florence, A.T., an Hussain, N. (2001) Trancytosis of nanoparticle and dendrimer deelivery systems: evolving vistas. *Adv Drug Deliv Rev* 50 (Suppl 1): S69-S89
- FOE, 2006. Nanomaterials, sunscreens and cosmetics: small ingredients big risks. Friends of the Earth. Report, May 2006. <http://nano.foe.org.au>
- Fortner, J.D., Lyon, D.Y., Sayes, C.M., Boyd, A.M., Falkner, J.C., Hotze, E.M., Alemany, L.B., Tao, Y.J., Guo, W., Ausman, K.D., Colvin, V.L., Hughes, J.B. (2005) C60 in water: nanocrystal formation and microbial response. *Environ Sci Technol* 39:4307-4319
- Fujimoto, A., Tsukue, N., Watanabe, M., Sugawara, I., Yanagisawa, R., Takano, H., Yoshida, S., Takeda, K. et alet al., (2005) Diesel exhaust affects immunological action in the placentas of mice. *Environ Toxicol* 20:431-440
- Gagné F, Maysinger D, André C, Blaise C. (2007) Toxicity at the nanoscale level in trout hepatocytes exposed to quantum dots- exploring a new realm of toxicity. 17th Annual SETAC Europe, Porto, Portugal, 20-24 May, 2007
- Ghio, A.J., Kim, C., Delvin, R.B. (1998) Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *Am J Respir Crit Care Med* 162:981-988
- Gong, H. Jr, Linn, W.S., Clark, K.W., Anderson, K.R., Geller, M.D., Sioutas, C. (2005) Respiratory responses to exposures with fine particulates and nitrogen dioxide in the elderly with and without COPD. *Inhal Toxicol* 17:123-132
- Granum, B., Løvik, M. (2002)The effect of particles on allergic immune responses. *Toxicol Sci* 65:7-17
- Greenpeace (2003) Future technologies, Today´s choices. <http://www.greenpeace.org.uk>
- Gupta, A.K., Gupta M. (2005) Cytotoxicity suppression and cellular uptake enhancement of surface modified magnetic nanoparticles. *Biomaterials* 26:1565-1573.
- Gurgueira, S.A., Lawrence, J., Coull, B., Krishna Murthy, G.G., Gonzalez-Flecha, B. (2002) Rapid increases in the steady-state concentration of reactive oxygen species in the lungs and heart after particulate pollution inhalation. *Environ Health Perspect* 110:749-755
- Hart, A. (2004) Nanotechnology: Small Matter, Many Unknowns, Geneva: Swiss Re.
- Heckel, K., Kiefmann, R., Dorger, M.,Stoeckelhuber, M.,Goetz, A.E. et al., (2004) Colloidal gold particles a new in vivo marker of early acute lung injury. *Am J Lung Cell Mol Physiol* 287:L876-L878
- Henry, T.B., Menn, F.-M., Fleming, J.T., Wilgus, J., Compton, R.N., Sayler, G.S. (2007). Attributing effet of aqueous C60 nano-aggregates to tetrahydrofuran decomposition products in larval zebrefish by assessment of gene expression. *Environ. Health Perspect.* 115:1059-1065
- HM Governments (2005) Response to the Royal Society and Royal Academy of Engineering report: Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties. Department of Trade and Industry, London. http://www.dti.gov.uk/science/science-in-gov/st_policy_issues/nanotechnology/page20218.html
- Howe, H.A. and Bodian, D. (1940) Portals of entry of poliomyelitis virus in the chimpanzee. *Proc Soc Exp Biol Med* 43:718-721
- Hunter, D.D., Dey, R.D. (1998) Identification and neuropeptide content of trigeminal neurons innervating the rat nasal epithelium. *Neuroscience* 83:591-599
- Hunter, D.D., Undem, B.J. (1999) Identification and substance P content of vagal afferent neurons innervating the epithelium. *Neuroscience* 83:1943-1948
- Hyung, H., Fortner, J.D., Hughes, J.B., Kim, J.-H. 2007. Natural organic matter stabilizes carbon nanotubes in the aqueous phase. *Environ. Sci. Technol.* 41:179-184.
- IARC (2006) International Agency for Research on Cancer. Carbon Black Monograph. Vol 93. Arbetsdokument publicerat 27 februari 2006. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Meetings/93-carbonblack.pdf>
- ICH (2007) <http://www.ich.org/cache/html/250-272-1.html>

- ICTA (2006 International Centre of Technological Assessment. Legal petition on FDA's Regulation of nanoparticles and nanomaterials production FDA Docket No. 2006P-0210/CP 1, <http://www.icta.org/nanotech>
- ISO/TC 146/SC 2 Air quality; Workplace atmospheres
<http://www.iso.org/iso/en/stdsdevelopment/tc/tclist/TechnicalCommitteeDetailPage.TechnicalCommitteeDetail?COMMID=3617>
- ISO/TR 27628 (2007) Workplace atmospheres – Ultrafine, nanoparticle and nano-structured aerosols – Inhalation exposure characterization and assessment.
http://disability.osha.eu.int/good_practice/risks/dangerous_substances/osh_dbcontent.2007-01-19.4670895571
- Jakubowicz, I, Jansson, A., Yarahmadi, N. (2004) Polymer nanocomposites – properties, durability and recycling – literature survey. Sveriges Provnings- och Forskningsinstitut. SP rapport 2004:36.
- Jani, P., Halbert, G.W., Langridge, J., Florence, A.T et al (1990) Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *J Pharm Pharmacol* 42:821-826
- Joint Economic Committee (2007) Nanotechnology: The future is coming sooner than you think. A joint economic committee study. Jim Saxton (R-NJ) Ranking Member. Joint Economic Committee United States Congress March, 2007
- Kam, N.W., O'Connell, M., Wisdom, J.A., Dai, H. (2005) Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. *Proc Natl Acad Sci* 102:11600-11605.
- Kashiwada, S. 2006. Distribution of nanoparticles in the see-through medaka (*Ozyrias latipes*) *Environ Health Perspect* 114:1697-1702.
- Kato T., Yashiro, T., Murata, Y., Herbert, D.C., Oshikawwa, K., Bando, M., Ohno, S., Sugiyama, Y. (2003) Evidence that exogenous substances can be phagocytized by alveolar epithelial cells and transported into blood capillaries. *Cell Tiss Res* 311: 47-51
- KemI (1994) Nya hjulspår – en produktstudie av gummidäck. *Rapport från Kemikalieinspektionen* 6/94.
- Kennedy, P., and Chaudhuri, A. (2002) Herpes simplex encephalitis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 73: 237-238
- Khandoga, A., Stampfl, A., Takenaka, S., Schulz, H., Radykewicz, R., Kreyling, W., Krombach, F. (2004) Ultrafine particles exert protrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo. *Circulation* 109:1320-1325
- Kim, S., Lim, Y.S., Soltesz, E.G., De Grand, A.M., Lee, J., Nakayama, A., et al., (2004) Near infrared fluorescent type I quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nat Biotechnol* 22:93-97
- Kipp, J.E. (2004) The role of solid nanoparticle technology in the parental delivery of poorly water-soluble drugs. *Int J Pharm* 284:109-122.
- Kloepfer, J.A., Mielke, R.E., Nadeau, J.L. (2005) Uptake of CdSe and CdSe/ZnS quantum dots into bacteria via purine-dependent mechanisms. *Appl Environ Microbiol* 71:1-10.
- Kodavanti, U.P., Moyer, C.F., Ledbetter, A.D., Schladweiler, M.C., Costa, D.L., Hauser, R., Christiani, D.C., Nyska, A. et al., (2003) Inhaled environmental combustion particles cause myocardial injury in the Wistar Kyoto rat. *Toxicol Sci* 71:237-245
- Kohli, A.K., Alpar, H.O. et al., (2004) Potential use of nanoparticles for transcutaneous vaccine delivery: effect of particle size and charge. *Int J Pharm* 275: 13-17
- Konig, M.F., Lucocq, J.M., Weibel, E.R. (1993) Demonstration of pulmonary vascular perfusion by electron and light microscopy. *J Appl Physiol* 75:1877-1883
- Kreuter, J., Shamenkov, D., Petrov, V., Ränge, P., Cychutek, K., Koch-Brandt, C., et al., (2002) Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier. *J Drug Target* 10:317-325
- Kreyling, W.G., and Scheuch, G. (2000) Clearance of particles deposited in the lungs. In: *Particle-Lung Interactions* (Gehr, P., Heyder, J. Eds.) New York: Marcel Dekker Inc., 323-376

- Kreyling, W., Semmler, M., Erbe, F., Mayer, P., Takenaka, S., Schulz, H., et al., (2002) Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health* 65A:1513-1530
- Lademan, J., Weigman, H., Rickmeyer, C., Barthelmes, H., Schaefer, H., Mueller, G., Sterry, W. et al (1999) Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and follicular orifice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 12:247-256
- Lam, C.W., James, J.T., McCluskey, R., Hunter, R.L. (2004) Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after instillation. *Toxicol Sci* 77:126-34
- Li, N., Sioutas, C., Cho, A., Schmitz, D., Misra, C., Sempf, J., Wang, M., Oberley, T., Froines, J., Nel, A. (2003) Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect* 111:455-460
- Li, Z., Hulderman, T., Salmen, R., Chapman, R., Leonard, S.S., Young, S.-H. (2007) Cardiovascular effects of pulmonary exposure to single-wall carbon nanotubes. *Environ Health Perspect* 115(3):377-382
- Lockman, P.R., Koziara, J.M., Mumper, R.J., Allen, D.D. (2004) Nanoparticle surface charges alter blood-brain barrier integrity and permeability. *J Drug Target* 12(9-10):635-641
- Lovern, S.B., Klaper, R.D. (2006) Daphnia magna mortality when exposed to titanium dioxide and fullerene (C60) nanoparticles. *Environ Toxicol Chem* 25:1132-1137.
- Lundborg M., Dahlén S.E., Johard U., Gerde P., Jarstrand C., Camner P., Låstbom L. (2006) Aggregates of ultrafine particles impair phagocytosis of microorganisms by human alveolar macrophages. *Environ Res* 100(2): 197-204
- Lundborg M., Bouhafs R., Gerde P., Ewing P., Camner P., Dahlén SE., Jarstrand C. (2007) Aggregates of ultrafine particles modulate lipid peroxidation and bacterial killing by alveolar macrophages. *Environ Res* 104 (2): 250-257
- Malmgren, L., Olsson, Y., Olsson, T., Kristensson, K. et al., (1978) Uptake and retrograde axonal transport of various exogenous macromolecules in normal and crushed hypoglossal nerves. *Brain Res* 153: 477-493
- Mauderly, J.L. (1994) Toxicological and epidemiological evidence for health risks from inhaled engine emissions. *Environ Health Perspect* 102(suppl 4):165-171
- Maynard A.D. Aitken RJ, Butz T, Colvin V, Donaldson K, Oberdörster G, Philbert MA, Ryan J, Seaton A, Stone V, Tinkle SS, Tran L, Walker NJ, Warheit DB. (2006) Safe handling of nanotechnology. *Nature* 444:16 267-269
- Maynard A.D., and Aitken R.J. (2007) Assessing exposure to airborne nanomaterials: Current abilities and future requirements. *Nanotoxicology* 1:26-41
- McCarthy, J.R., Perez, J.M., Bruckner, C., Weissleder, R. (2005) *Nano Lett* 5:2552-6.
- McMurry, P.H. (2000) A review of atmospheric aerosol measurements. *Atmos. Environ.* 34:1959-1999
- Mehta, D., Bhattacharya, J., Matthay, M.A., Malik, A.B. et al., (2004) Integrated control of lung fluid balance. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287:L1081-L1090
- Möller, W., Felten, K., Seitz, J., Sommerer, K., Takenaka, S., Wiebert, P., Philipsson, K., Svartengren, M., Kreyling, W.G. (2006) A generator for the production of radiolabelled ultrafine carbonaceous particles for deposition and clearance studies in the respiratory tract. *J Aerosol Sci* 37:631-644
- Morfeld, P., Albrecht, C., Drommer, W., Borm, P. (2006) Dose-response and threshold analysis of tumour prevalence after intratracheal instillation of six types of low and high surface area particles in a chronic rat experiment. *Inhal Toxicol* 118:215-225
- Nano DTU (2007) <http://www.nano.dtu.dk/>
- Nanoparticle Occupational Safety and Health Consortium (2007) http://www.nanotechproject.org/index.php?id=18&action=view&project_id=741
- Nanotechnology Research Co-ordination Group (2005) Characterising the potential risks posed by engineered nanoparticles A first UK Government research report <http://www.defra.gov.uk/environment/nanotech/research/pdf/nanoparticles-riskreport.pdf>

- Nanotechnology Research Co-ordination Group (2006) Characterising the potential risks posed by engineered nanoparticles. UK Government Research-a progress report.
<http://www.defra.gov.uk/environment/nanotech/research/reports/progress-report061019.pdf>
- Nel, A., Xia, T., Mädler, L., Li, N. (2006) Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* 311:622-627
- Nemmar, A., Hoet, P.H.M., Vanquickenborne, B., Dinsdale, D., Thomeer, M., Hoylaerts, M.F., *et al.* (2002) Passage of inhaled particles into the blood circulations of humans. *Circulation* 105:411-414
- Nemmar, A., Hoylaerts, M.F., Hoet, P.H.M., Nemery, B. (2004) Possible mechanism of the cardiovascular effects of inhaled particles : Systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicol Lett* 149:243-253
- NIOSH (2005) Approach to safe nanotechnology: An information exchange with NIOSH. National Institute of Occupational Health and Safety. http://www.cdc.gov/niosh/topics/nanotech/nano_exchange.html
- NIOSH (2007) Progress Toward Safe Nanotechnology in the Workplace. <http://www.cdc.gov/niosh/docs/2007-123/>
- NNI (2007) National Nanotechnology Initiative. <http://www.nano.gov>
- Nohynek, G.J., Lademann, J., Ribaud, C., Roberts, M. (2007) Grey Goo on the skin? Nanotechnology, Cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol* 37:251-277
- Nygaard U.C., Aase A., Løvik M. (2005) The allergy adjuvant effect of particles - genetic factors influence antibody and cytokine responses. *BMC Immunology* 6(11):1-10
- NyTeknik. (2005) Betongen ska bryta ner bilarnas avgaser. Publicerad elektroniskt 050609.
<http://www.nyt.se/art/41108>
- Oberdörster, E. (2004) Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environ Health Perspect*. 112:1058-1062.
- Oberdörster, G. (1996) Significance of particle parameters in the evaluation of exposure-dose-response relationships of inhaled particles. *Inhal Toxicol* 8:73-89
- Oberdörster, G., Stone, V., Donaldson, K. (2007) Toxicology of nanoparticles: A historic perspective. *Nanotoxicology* 1:2-25
- Oberdörster, G., Ferin, J., Lehnert, B.E. (1994) Correlation between particle-size, in-vivo particle persistence, and lung injury. *Environ Health Perspect* 102(S5):173-179
- Oberdörster, G., Ferin, J., Morrow, P.E. *et al* (1992) Volumetric loading of alveolar macrophages (AM): a possible basis for diminished AM-mediated particle clearance. *Exp Lung Res* 18:87-104
- Oberdörster, G., Finkelstein, J.N., Johnston, C., Gelein, R., Cox, C., Baggs, R., *et al* (2000) Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. *Res Rep Health Eff Inst* 96:5-74
- Oberdörster, G., Gelein, R.M., Ferin, J., Weiss, B. (1995) Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles? *Inhal Toxicol* 7:111-124
- Oberdörster, G., Morrow, P.E., Spurny, K. *et al.* (1988) Size dependent lymphatic short term clearance of amosite fibers from the lung. *Ann Occup Hyg* 32 (suppl 4):149-156
- Oberdörster, G., Oberdörster, E., Oberdörster, J. (2005) Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 113:823-839
- Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Lunts, A., *et al.* (2002) Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole-body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health* 65A:1531-1543
- Oberdörster, G., Sharp, Z., Atudorei, V., Elder, A., Gelein, R., Kreyling, W., *et al.*, (2004) Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 16:437-445
- Ohl, L., Mohaupt, M., Czeloth, N., Hintzen, G., Kiafard, Z., Zwirner, J., *et al.*, (2004) CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions. *Immunity* 21:279-288
- Oldfors, A., and Fardeau, M. (1983) The permeability of the basal lamina at the neuromuscular junction. An ultrastructural study of rat skeletal muscle using particulate tracers. *Neuropathol Appl Neurobiol* 9:419-432

- Olsson, T., and Kristensson, K. (1981) Neuronal uptake of iron: somatopetal axonal transport and fate of cationized and native ferritin, and iron-dextran after intramuscular injections. *Neuropath Appl Neurobiol* 7:87-95
- Peters, A., Perz, S., Doring, A., Stieber, J. Koenig, W., Wichmann, H.E. *et al.*, (1999) Increases in heart rat during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 150:1094-1098
- Peters, A., Dockery, D.W., Muller, J.E., Mittleman, M.A. (2001) Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 103:2810-2815
- Peters, A., von Klot, S., Heier, M., Trentinaglia, I., Hörmann, A., Wichmann, H.E., Löwel, H. (2004) Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *N Engl J Med* 351:1721-1730
- Pietropaoli, A.P., Frampton, M.W., Hyde, R.W., Morrow, P.E. Oberdörster, G, Cox, C., *et al.*, (2004) Pulmonary function diffusing capacity and inflammation in healthy and asthmatic subjects exposed to ultrafine particles. *Inhal Toxicol* 16:59-72
- Pritchard, D K. (2004). Literature review - explosion hazards associated with nanopowders. A report of the Health and Safety Laboratory of the UK Health and Safety Executive: HSL/2004/12.
- Racette, B.A., McGee-Minnich, L., Moerlein, S:M:, Mink, J.W., Videen, T.O., Perlmutter, J. S. (2001) Welding-related parkinsonism. Clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 56:8-13
- Renwick, L.C., Brown, D., Clouter, A., Donaldson K. (2004) Increased inflammation and altered macrophage chemotactic responses caused by two ultrafine particle types. *Occup Environ Med* 61:442-447
- Rhoden, C.R., Wellenius, G.A., Ghelfi, E., Lawrence, J., Gonzalez-Flecha, B. *et al.*, (2005) PM-induced cardiac oxidative stress and dysfunction are mediated by automatic stimulation. *Biochim Biophys Acta* 1725, 305–313
- Roberts, A.P., Mount, A.S., Seda, B., Souther, J., Qiao, R., Lin, Sijie, L., Chun Ke, P., Rao, A.M., Klaine, S.J. In vivo biomodification of lipid-coated carbon nanotubes by *Daphnia magna*. *Environ Sci Technol* Elektroniskt publicerad 7 mars 2007.
- Royal Society and Royal Academy of Engineering (2004) Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties <http://www.nanotec.org.uk/finalReport.htm>
- Royal Society and Royal Academy of Engineering (2006) Nanoscience and nanotechnologies: opportunities and uncertainties-Two-year review of progress on Governmental actions: Joint academies´ response to the Council for Science and Technology´s call for evidence. Royal Society: London <http://www.royalsoc-ac-uk/document.asp?latest=1&id=5451>
- Royal Society and Royal Academy of Engineering (2007) Joint academies initial response to the Council of Science and Technology´s review of Government´s progress on nanotechnologies. RS policy document 11/07 http://www2.cst.gov.uk/cst/business/files/Nano_RS_response.pdf
- Sato, K., Imai, Y., Irimura, R.T. (1998) Contribution of dermal macrophage trafficking in the sensitization phase of contact hypersensitivity. *J Immunol* 161: 6835-6844
- SCCP (2007) Preliminary opinion on safety of nanomaterials in cosmetic products, 19 June 2007. Scientific Committee on Consumer Products. DG Health and Consumer Protection. European Commission. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_sccp/docs/sccp_o_099.pdf
- SCENIHR (2006) Modified opinion on the appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the technical guidance documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials. Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks DG Health and Consumer Protection. European Commission. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/documents/synth_report.pdf
- SCENIHR (2007) Opinion on the appropriateness of the risk assessment methodology in accordance with the technical guidance documents for new and existing substances for assessing the risks of nanomaterials. Scientific Committee on Emerging and Newly-Identified Health Risks. DG Sanco. European Commission. http://ec.europa.eu/health/ph_risk/committees/04_scenihr/docs/scenihr_o_010.pdf
- Schlesinger, R.B., Ben-Jebria, A., Dahl, A.R., Snipes, M.B. Ultman, J. *et al.*, (1997) Disposition of inhaled toxicants. In: *Handbook of human toxicology* (Massaro, E.J., Ed) New York: CRC Press 493-550
- Schwartz, J. (2001) Air pollution and blood markers of cardiovascular risks. *Environ Health Perspect* 109 (suppl. 3):405-409

- Scott-Fordsmann JJ, Schaefer M. (2006) Toxicity of nanoparticles in soils. 16th Annual SETAC Europe, The Hague, the Netherlands, 7-11 May, 2006
- Searl, A., Buchanan, D., Cullen, R.T., Jones, A.D., Miller, B.G., Soutar, C.A. (1999) Biopersistence and durability of nine mineral fibre types in rat lungs over 12 months. *Ann Occup Hyg* 43:143-153
- Semmler, M., Seitz, J., Erbe, F., Mayer, P., Heyder, J., Oberdörster, G *et al.*, (2004) Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal Toxicol* 16 : 453-459.
- SFS (2006) Livsmedelsförordning (2006:813) <http://www.notisum.se/rnp/SLS/lag/20060813.htm>
- SFS (2006) Livsmedelslag (2006:804) <http://www.notisum.se/rnp/sls/lag/20060804.HTM>
- SFS (2006) Tillkännagivande (2006:1032) om de EG-bestämmelser som kompletteras av livsmedelslagen (2006:804) <http://www.notisum.se/rnp/sls/lag/20061032.htm>
- Sharma H.S. (2006) Hyperthermia induced brain oedema: current status and future perspectives. *Indian J Med Res* 123(5):629-652
- Sharma, H.S., Sharma, A. (2007) Nanoparticles aggravate heat stress induced *cognitive deficits, blood-brain barrier disruption, edema formation and brain pathology*. *Progr Brain Res* 162:245-274
- Shvedova, A.A., Castranova V, Kisin, E.R., Schwegler-Berry, D., Murray, A.R., Gandelsman, V.Z., Maynard, A., Baron, P. (2003) Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *J Toxicol Environ Health A* 66:1909-1926
- Shvedova, A.A., Kisin, E.R., Mercer, R, Murray, A.R., et al., (2005) Unusual inflammatory and fibrinogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289:L698-L708
- Stoeger, T., Reinhard, C., Takenaka, S., Schroepfel, A., Karg, E., Ritter, B., Heyder, J., Schulz, H. (2006) Instillation of six different ultrafine carbon particles indicates a surface area threshold dose for acute lung inflammation in mice. *Environ Health Perspect* 114:328-333
- Stuart, A.E. (1970) The reticulo-endothelial system. E. and S. Livingstone Eds., Edinburgh
- Teknologirådet (2006), Regulering af miljø- og sundhedsaspekter ved nanoteknologiske produkter og processer. Teknologirådets rapporter 2006/12 www.tekno.dk
- Tinkle, et al S.S., Antonio, J.M., Rich, B.A., Roberts, J.R., Salmen, R., DePree, K., *et al.*, (2003) Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect* 111:1202-1208
- Tong, Z., Bischoff, M., Nies, L., Applegate, B., Turco, R. (2007). Impact of fullerene (C60) on a soil microbial community. *Environ. Sci. Technol.* 41:2985-2991.
- Tran, C.L., Buchanan, D, Cullen, R.T., Searl, A., Jones, A.D., Donaldson, K. et al et al, (2000) Inhalation of poorly soluble particles. II. Influence of particle surface area on inflammation and clearance. *Inhal Toxicol* 12:1113-1126
- Tran, C.L., Donaldson, K., Stones, V., Fernandez, T., Ford, A., Christofi, N., Ayres, J.G., Steiner, M., Hurley, J.F., Aitken, R.J., Seaton, A. (2005) A scoping study to identify hazard data needs for addressing the risks presented by nanoparticles and nanotubes. Research Report, Institute of Occupational Medicine
- UK Governments response to the Royal Society and Royal Academy of Engineering http://www.dti.gov.uk/science/science-in-gov/st_policy_issues/nanotechnology/page20218.html
- UK Royal Society, (2004) Nanoscience and Nanotechnologies: Opportunities and Uncertainties. The Royal Society and the Royal Academy of Engineering. <http://www.nanotec.org.uk/finalreport.htm>
- UN (2007) Globally Harmonized System of Classification and Labelling of Chemicals (GHS). http://www.unece.org/trans/danger/publi/ghs/ghs_welcome_e.html
- US EPA (2006) <http://www.epa.gov/oppt/nano/nano-letter.pdf>
- US EPA Science Advisory Board (2007) <http://www.epa.gov/sab/pdf/sab-07-004.pdf>
- US EPA, (2004) Air quality criteria for particulate matter. Vol 3 600/P-95-001cF. Washington DC: US Environment Protection Agency Office of Research and Development

- US EPA, (2007) Nanotechnology White Paper. Science Policy Council, U.S. Environmental Protection Agency, Washington D.C., EPA100/B-07/001, <http://www.epa.gov/osa/pdfs/nanotech/epa-nanotechnology-white-paper-final-february-2007.pdf>
- USDA, 2003. Nanoscale science and engineering for agriculture and food systems. Report submitted to Cooperative State Research, Education, and Extension Service. Norman Scott (Cornell University) and Hongda Chen (CSREES/USDA) Co-chairs.
- Videnskabsministeriet (2004) Teknologisk fremsyn om dansk nanovidenskab og nanoteknologi. <http://teknologiskfremsyn.dk/download/108.ano>
- Weisner, M. R., Lowry, G. V., Alvarez, P., Dionysiou, D., Biwas, P. (2006) Assessing the risks of manufactured nanomaterials. *Environ Sci Technol* 40:4336-4345.
- Wiebert, P., Sanchez-Crespo, A., Seitz, J., Falk, R., Philipsson, K., Kreyling, W.G., Möller, W., Sommerer, K., Larsson, S., Svartengren, M. (2006) Negligible clearance of ultrafine particles retained in healthy and affected human lungs. *Eur Respir J* 28:286-290
- Wilson, M., Lightbody, J., Donaldson, K., Sales, J., Stone, V. *et al.*, (2002) Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 184:172-179
- Yamago, S., Tokuyama, H., Nakamura, E., Kikuchi, K., Kananishi, S., Sueki, K., *et al.* (1995) In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene: ¹⁴C labelling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity. *Chem Biol* 2:385-389
- Ye, J., Shi, X., Jones, W., Rojanasakul, Y., Cheng, N., Schwegler-Berry, D., Baron, P., Deye, G.J., Li, C., Castranova, V. (1999) Critical role of glass fiber length in TNF-alpha production and transcription factor activation in macrophages. *Am J Physiol* 276(3 Pt. 1), L426-434
- Yeh, H.C., Cuddihy, R.G., Phalen, R.F., Chang, I.Y. *et al.*, (1996) Comparison of calculated respiratory-tract deposition of particles based on the proposed ncrp model and the new icrp66model. *Aerosol Sci Technol* 25:134-140
- Zhang, W. 2003, Nanoscale iron particles for environmental remediation: An overview. *J Nanopart Res* 5:323-332.
- Zhu S, Oberdörster E, Haasch ML. (2006) Toxicity of an engineered nanoparticle (fullerene, C60) in two aquatic species, Daphnia and fathead minnow. *Mar Environ Res* Jul;62 Suppl:S5-9. Epub 2006 Apr 22.

Ordlista

Antikroppar	Protein som produceras av kroppens immunförsvar i syfte att upptäcka och oskadliggöra främmande ämnen i kroppen. Tack vare sin unika förmåga att binda uteslutande till en viss sorts molekylstruktur har också antikroppar många medicinska tillämpningar.
Blod-hjärnbarriären	Blod-hjärnbarriären är en fysiologisk barriär som skiljer hjärnan från övriga kroppen. Blod-hjärnbarriärens huvudsakliga uppgift är att skydda hjärnan från att utsättas för skadliga ämnen i blodet.
Bottom-up	att skapa material i nanoskala från atomer eller molekyler (avser användningen av begreppet inom nanoteknologi)
DNA	De molekyler som utgör levande cellers arvs massa
Dendrimer	Sfäriska polymera molekyler (se polymer)
Ekotoxikologi	Läran om ämnens giftverkan i och på ekosystem Innefattar studier av ämnens flöden i miljön och deras effekter på organismer och ekosystem.
Exponering	Hur stor andel av ett ämne som når den punkt där det utövar effekt. Innefattar kunskap om ämnens spridning, omvandling och transport - från utsläppskälla, fördelning i miljön till målorgan i organismer.
Fluorescens	Vissa ämnen absorberar energi i ljus av viss färg (våglängdsområde) effektivt och återutsänder omedelbart energi i form av ljus (fluorescerar). Fenomenet är användbart i fluorescensmikroskopi där undersökningsobjektet belyses med kortvågigt ljus och fluorescerande ämnen i låga koncentrationer då strålar ut ljus och kan studeras.
Fullerener	I mitten av 80-talet upptäcktes en ny form av kol som kallas fullerener eller C ₆₀ (Kroto et al, 1985). Det är sfäriska molekyler som är ungefär 1 nm i diameter och som består av 60 kol arrangerade som hexagoner och pentagoner som tillsammans ser ut som en fotboll.
Fysikalisk-kemiska egenskaper	Avser egenskaperna hos ämnet i sig såsom densitet, kokpunkt, löslighet och explosivitet
Grafit	En form av kol där kolatomerna ligger ordnade i hexagonala strukturer som bildar mycket stora skivor eller flak som i sin tur ligger ordnade i staplar ovan på varandra.
Humusämnen	Naturliga organiska ämnen, ofta mycket stora molekyler, som är nedbrytningsprodukter av levande material. Finns i mark och vatten.
<i>in vitro</i>	Experiment gjorda i ett konstgjort system utanför en organism, såsom provrör eller odlingsmedium.

<i>in vivo</i>	Syftar på biologiska processer i levande celler och vävnader när de befinner sig på sin naturliga plats i hela organismer, särskilt om processer som används i vetenskapliga försök och kliniska tester.
Katalytisk	En egenskap hos ett ämne som gör att det påskyndar kemiska reaktioner utan att själv förbrukas.
Komposit (kompositmaterial).	En blandning av två eller flera material som får egenskaper som skiljer sig markant från de ingående komponenterna.
Kvantprick	en liten volym halvledarmaterial som är inbäddad i ett annat material, t.ex. en metall .
Kvanteffekt	Effekten av kvantmekaniken när relativt få atomer kombineras till en partikel som är mindre än cirka 10 nm och partikelns elektriska, optiska eller magnetiska egenskaper relativt motsvarande större partiklar skiljer sig markant.
Kvantmekanik	(kvantfysik, kvantteori) är en övergripande teori inom den moderna fysiken som beskriver materiens och energins beteende i mikrokosmos. Kvantmekaniska effekter märks oftast inte på makroskopisk nivå, men atomära och subatomära system är kvantmekaniska. Kvantmekaniken skiljer sig från den klassiska mekaniken på några avgörande punkter. Den viktigaste är att dess förutsägelser är statistiska, i meningen att man inte kan förutsäga vilket resultat en mätning kommer att ge, utan endast sannolikheterna för möjliga utfall.
Modellenzymsystem	Metod som bygger på att proteiner med specifik funktion renas fram från celler och aktiviteten hos dessa proteiner testas gentemot de ämnen som skall studeras. Resultaten från sådana tester utgör således en bit av en modell av en funktion hos en hel organism.
Nano	ett prefix som betyder en miljarddel och kommer från det grekiska ordet Nanos som betyder dvärg.
Nanometer	En miljarddels meter eller 10^{-9} meter, att jämföra med att en typisk atom är drygt 0,1 nm i diameter.
Nanoteknik	Teknik med en storlek lämpligt mätbar i nanometer. Det kan användas inom elektronik och materialteknik, men även inom kemiska och biologiska tillämpningar.
Nanoteknologi	Nanoteknologi innebär tillverkning eller manipulering av material genom fysikaliska eller kemiska processer. Nanoteknologi kan definieras som forskning och utveckling på atom-, nanometer- eller makromolekylnivå om storleken på nanostrukturerna är mindre än 100 nanometer i minst en dimension.

Nanomaterial	Material som antingen är nanostrukturerat eller utgörs av nanopartiklar eller andra material som har en eller två dimensioner i nanoskala.
Nanostrukturerad	Avsiktligt skapade strukturer i nanoskala. Avser främst ytstrukturer på material i större skala.
Nanopartikel	Partikel som är mindre än 100 nanometer i diameter, d. v. s. är i nanoskala i tre dimensioner.
Nanorör	Ett kolnanorör kan liknas vid en grafitskiva som har rullats ihop till ett rör. Vissa rör är öppna i ändarna medan andra är stängda. Nanorör med bara en vägg (SWCNT = Single Wall Carbon NanoTube) är den enklaste formen. Det finns också nanorör med flera väggar (MWCNT = Multi Wall Carbon NanoTube), d.v.s. flera SWCNT i varandra.
PM ₁₀	Luftburna partiklar mindre än 10 µm i diameter
PM _{2.5}	Luftburna partiklar mindre än 2.5 µm diameter
Polymer	Naturligt eller syntetiskt ämne, bestående av mindre enheter, som sammankopplats i kedjeform. Naturliga biologiska polymerer utgörs av t.ex. proteiner, DNA och cellulosa. Syntetiska polymerer kan vara plaster och fibrer.
Top-down	att mala ned material i makroskala till material i nanoskala (avser användningen av begreppet inom nanoteknologi)
Toxikologi	Toxikologi är läran om giftiga ämnen och hur dessa påverkar levande organismer, både växter, djur och människor. Avser främst giftverkan hos människa (se ekotoxikologi).
Suspension	Fina partiklar uppslammade i vätska

Förkortningar

AFS	Arbetsmiljöverkets författningssamling
ASTM	American Society for Testing and Materials
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
BfR	Bundesinstitut für risikobewertung
BSI	British standards
CEN	European committee for standardisation
EFSA	European Food Safety Authority
EINECS	European Inventory of Existing Chemical Substances
EMA	European Medicines Agency
FOI	Totalförsvarets forskningsinstitut
GHS	Globalt Harmoniserat System för klassificering och märkning av kemikalier
ICH	The International Conference on Harmonisation of Technical Requirements for Registration of Pharmaceuticals for Human Use
IARC	International Agency for research on cancer
ISO	International Organization for Standardization
LIVSFS	Livsmedelsverkets Föreskrifter
LVFS	Läkemedelsverkets föreskrifter
MWCNT	Multi Wall Carbon Nano Tube
NanoDTU	interdisciplinärt center för nanoteknologi vid Danmarks Tekniska Universitet
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NNI	National Nanotechnology Initiative
OECD	Organisation for Economic Co-operation and Development
PSL	Produktsäkerhetslagen
Reach	Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals (Europeisk kemikalielagstiftning som trädde ikraft 1 juni 2007)
SCENIHR	Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks
SIS	Swedish standards institute
SWCNT	Single Wall Carbon Nano Tube
SFS	Svensk författningssamling
TSCA	Toxic Substances Control Act
UBA	Umwelt Bundes Amt
US EPA	US Environmental Protection Agency



KEMIKALIEINSPEKTIONEN • Box 2 • 172 13 SUNDBYBERG
TEL 08 519 41 100 • FAX 08 735 76 98 • www.kemi.se • e-post kemi@kemi.se