Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid

Gezondheidsraad
Health Council of the Netherlands

Aan de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport
Postbus 20350
2500 EJ Den Haag

Onderwerp : Aanbieding advies 'Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid'
Uw kenmerk : -
Ons kenmerk : U-444/HvD/ts/772-H
Bijlagen : 1
Datum : 27 april 2006

Mijnheer de minister,

Nanowetenschap en nanotechnologieën staan sinds enige tijd in het middelpunt van de belangstelling. Ze doen hun intrede op de meest uiteenlopende terreinen in onze samenleving. Dat geldt niet in de laatste plaats voor die terreinen waarover de Gezondheidsraad van oudsher adviseert, de volksgezondheid, de voeding en het milieu. Nanotechnologieën hebben de potentie om grote veranderingen in de gezondheidstoestand van mensen te bewerkstelligen en kunnen aanzienlijke wijzigingen in de hele gezondheidszorg teweegbrengen. Daarom is het onderwerp in het Werkprogramma 2004 van de Gezondheidsraad opgenomen. Het advies dat hieruit is voortgekomen, bied ik u thans aan. Het is opgesteld door een daartoe door mij geformeerde commissie van de Gezondheidsraad. Het is beoordeeld door de Beraadsgroep Geneeskunde, de Beraadsgroep Gezondheid en Omgeving en de Beraadsgroep Ethiek en Recht.

In het advies bespreekt de commissie zowel de beloften als de bedreigingen van nanotechnologieën voor de gezondheid van mensen. Ook bredere maatschappelijke consequenties, voor zover die met gezondheid samenhangen, komen aan bod. Omdat ik dit advies tevens relevant acht voor andere beleidsterreinen, heb het vandaag ook aangeboden aan uw collega's van Landbouw, Natuur en Voedselkwaliteit en van Economische Zaken, alsmede aan de staatssecretarissen van Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening en Milieubeheer en van Sociale Zaken en Werkgelegenheid.

Hoogachtend,

Prof. dr M de Visser,
Vice-voorzitter

Bezoekadres
Parnassusplein 5
2511 VX Den Haag
Telefoon (070) 340 74 51
E-mail: hfg.van.dijk@gr.nl

Postadres
Postbus 16052
2500 BB Den Haag
Telefax (070) 340 75 23
www.gr.nl

Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid

aan:

de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport

Nr 2006/06, Den Haag, 27 april 2006

De Gezondheidsraad, ingesteld in 1902, is een adviesorgaan met als taak de regering en het parlement 'voor te lichten over de stand der wetenschap ten aanzien van vraagstukken op het gebied van de volksgezondheid' (art. 21 Gezondheidswet).

De Gezondheidsraad ontvangt de meeste adviesvragen van de bewindslieden van Volksgezondheid, Welzijn & Sport; Volkshuisvesting, Ruimtelijke Ordening & Milieubeheer; Sociale Zaken & Werkgelegenheid en Landbouw, Natuur & Voedselkwaliteit. De raad kan ook eigener beweging adviezen uitbrengen. Het gaat dan als regel om het signaleren van ontwikkelingen of trends die van belang kunnen zijn voor het overheidsbeleid.

De adviezen van de Gezondheidsraad zijn openbaar en worden in bijna alle gevallen opgesteld door multidisciplinaire commissies van – op persoonlijke titel benoemde – Nederlandse en soms buitenlandse deskundigen.

INAHTA

De Gezondheidsraad is lid van het International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA). INAHTA bevordert de uitwisseling en samenwerking tussen de leden van het netwerk.

U kunt het advies downloaden van www.gr.nl.

Deze publicatie kan als volgt worden aangehaald:
Gezondheidsraad. Betekenis van nanotechnologieën voor de gezondheid. Den Haag: Gezondheidsraad, 2006; publicatie nr 2006/06.

Preferred citation:
Health Council of the Netherlands. Health significance of nanotechnologies. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/06.

auteursrecht voorbehouden

all rights reserved

ISBN-10: 90-5549-593-X
ISBN-13: 978-90-5549-593-1

Inhoud

Samenvatting *9*

Executive summary *19*

1 Inleiding *29*
1.1 Achtergrond *29*
1.2 Nanotechnologieën op het werkprogramma van de Gezondheidsraad *30*
1.3 Commissie en werkwijze *31*
1.4 Opzet van dit advies *32*

2 Nanowetenschap en nanotechnologieën in vogelvlucht *33*
2.1 Het begin van nanowetenschap en nanotechnologieën *33*
2.2 Kracht door convergentie *34*
2.3 Nanowetenschap en nanotechnologieën wereldwijd en in Nederland *35*
2.4 Nanomaterialen en hun toepassingen *37*
2.5 Beeldvorming bij het publiek *40*

3 Kansen voor de medische zorg *43*
3.1 Wetenschappelijk en toepassingsgericht onderzoek *43*
3.2 Diagnostiek *44*
3.3 Therapie *49*
3.4 Andere toepassingen *56*

4 Kansen voor gezondere voeding en een schoner milieu *59*
4.1 Mogelijke toepassingen in de landbouw *59*
4.2 Mogelijke toepassingen in de levensmiddelenindustrie *61*
4.3 Preventie van milieuschade *62*
4.4 Opsporing en herstel van milieuschade *63*

5 Risico's voor de gezondheid *67*
5.1 Deeltjes in soorten en maten *67*
5.2 Blootstelling *69*
5.3 Opname en kinetiek *71*
5.4 Effecten bij proefdieren en op in vitro gekweekte cellen *74*
5.5 Effecten bij de mens *77*
5.6 Risico's van synthetische nanodeeltjes voor het milieu *79*

6 Sociale implicaties en morele vragen *83*
6.1 Oude vragen, nieuwe dimensies *83*
6.2 Een rechtvaardige verdeling *84*
6.3 Privacy *86*
6.4 De kloof tussen diagnostiek en therapie *87*
6.5 De relatie tussen arts en patiënt *87*
6.6 Human enhancement *90*
6.7 Militaire toepassingen *92*

7 Verder met gepaste zorgvuldigheid *95*
7.1 Nanotechnologieën als veelbelovende, risicovolle en onzekere wetenschappelijk-technologische ontwikkelingen *95*
7.2 Risk governance *98*
7.3 Risk governance bij nanotechnologieën *100*
7.4 Nanodeeltjes en voorzorg *105*
7.5 Internationale samenwerking en regelgeving *109*
7.6 Het publiek betrekken *111*

Literatuur *113*

Bijlagen *133*
A De tekst in het Werkprogramma 2004 *135*
B Samenstelling van de commissie *137*
C Geraadpleegde deskundigen *139*

Samenvatting

In het voorliggende advies gaat een commissie van de Gezondheidsraad in op de betekenis van nanowetenschap en nanotechnologieën voor de menselijke gezondheid. De beloften en bedreigingen voor de individuele mens en voor de samenleving als geheel komen aan bod. De commissie geeft aan hoe de ingrijpende ontwikkelingen in goede banen kunnen worden geleid.

Nanowetenschap en nanotechnologieën

Nanowetenschap en nanotechnologieën vormen een vakgebied dat momenteel in het middelpunt van de belangstelling staat. Het voorvoegsel 'nano-' heeft betrekking op de nanometer (nm), één miljardste meter. Materialen met afmetingen tussen 100 nm en circa 0,1 nm (de grootte van een enkel atoom) vertonen bijzondere mechanische, optische, elektrische en magnetische eigenschappen. Die kunnen wezenlijk verschillen van de eigenschappen die dezelfde materialen bij grotere afmetingen bezitten. De laatste jaren is de mens steeds beter in staat om de vorm en grootte van materialen op nanometerschaal te beheersen. Daarmee ontstaat de mogelijkheid om de bijzondere eigenschappen van nanomaterialen te bestuderen en te exploiteren.

De fysicus Feynman voorzag in 1959 als eerste de mogelijkheden die het manipuleren van materie op het niveau van individuele moleculen en atomen zou kunnen bieden, maar het was de Japanse ingenieur Norio Taniguchi die in 1974 het eerst de term nanotechnologie gebruikte. Een mijlpaal in de ontwikkeling

vormde de uitvinding van de Scanning Tunneling Microscope (STM) in het begin van de jaren tachtig. Met deze microscoop kon men voor het eerst afzonderlijke atomen zichtbaar maken én over een vast oppervlak verplaatsen. Dit opende het perspectief om op termijn grotere structuren te creëren door individuele atomen een voor een samen te voegen, een proces dat aangeduid wordt als *bottom-up* benadering. Vooralsnog echter blijft het opbouwen van grotere structuren uit afzonderlijke atomen of moleculen te bewerkelijk voor industriële toepassingen. Daarom vindt veel onderzoek plaats naar zelfassemblage, waarbij de bouwstenen door hun specifieke eigenschappen zelf de juiste posities in complexe structuren innemen. In de levende natuur komt een grote verscheidenheid aan nanostructuren voor die *bottom-up* vervaardigd zijn. Zij vormen niet alleen een bron van kennis van de krachten en ontwerpprincipes die een rol spelen bij zelfassemblage, maar ook een bron van inspiratie voor de ontwikkeling van geheel nieuwe nanostructuren met nieuwe functies. Daarnaast slaagt men er via lithografische technieken in om steeds fijnere structuren op of in siliciumplaatjes voor chips aan te brengen. Dit staat bekend als *top-down* benadering.

Op het niveau van de moleculen en atomen vervagen de grenzen tussen de traditionele wetenschappelijke disciplines. Nanowetenschap en nanotechnologieën vormen daarom bij uitstek een multidisciplinair onderzoeksgebied, waarin fysici, chemici, biologen en ingenieurs steeds meer samenwerken. Vaak maken nanotechnologieën progressie mogelijk binnen andere technologieën. Het zijn *enabling technologies*.

De diversiteit van het onderzoek is inmiddels enorm. Er wordt een grote verscheidenheid aan nanomaterialen ontwikkeld, zoals films van één of enkele atomen dik, *nanotubes* van koolstof of anorganische verbindingen, anorganische nanodraden, organische nanovezels, biopolymeren, nanodeeltjes van metalen of metaaloxiden, *carbon black* (synthetisch roet), fullerenen (bolvormige C_{60}-moleculen), dendrimeren (bolvormige, sterk vertakte organische polymeren) en *quantum dots* (nanokristallen van halfgeleidermateriaal). Ook kan men in grotere materialen nanoporiën maken. Voor elk van deze materialen zijn tal van toepassingen in ontwikkeling op zeer uiteenlopende terreinen. Sommige materialen worden al op commerciële schaal toegepast, bijvoorbeeld *carbon black* als materiaalversterker in rubber en deeltjes van titaniumdioxide als UV-reflectoren in zonnebrandcrèmes. Voor de meeste is het echter nog niet zover. Inmiddels gaan er wereldwijd miljarden euro's om in nanowetenschap en nanotechnologieën, vooral in onderzoek en ontwikkeling. Ook Nederland timmert behoorlijk aan de weg met door de overheid gesubsidieerde onderzoeksprogramma's, zoals NanoNed, waarin diverse universiteiten en bedrijven samenwerken.

Toepassingen met gezondheidsbaten

Nanotechnologieën bieden tal van nieuwe instrumenten voor onderzoek aan de basale biochemische en biofysische processen in gezonde en ontregelde cellen. Deze kennis kan de basis vormen voor de ontwikkeling van nieuwe preventiestrategieën en therapieën. Daarnaast vindt intensief onderzoek plaats naar toepassingsmogelijkheden van nanotechnologieën in vrijwel alle disciplines binnen de geneeskunde. Dat klinische toepassingen op dit moment nog schaars zijn, is mede het gevolg van de strenge veiligheidseisen. Niettemin verwachten experts, zeker op de wat langere termijn (tien jaar en later), veel van de '*nanomedicine*'.

De enorme toename in kennis van het menselijk genoom en van eiwitten, maakt het meer en meer mogelijk om ziekten te herleiden tot afwijkingen op moleculair niveau. Dat opent in beginsel de mogelijkheid om al in een heel vroeg stadium een diagnose te stellen – en eventueel een behandeling te starten – nog voor de eerste ziektesymptomen zich openbaren. Nanotechnologieën bieden de mogelijkheid om bestaande methoden en instrumenten voor de *in vitro* detectie van deze moleculaire biomarkers in urine- of weefselmonsters van patiënten te verbeteren en geheel nieuwe te ontwikkelen. Dat geldt ook voor de opsporing van ziekteverwekkende bacteriën en virussen. Nu al resulteren deze technologieën in kleinere, compactere, meer verfijnde analytische instrumenten en goedkope wegwerpcomponenten. Ze verruimen daarmee de mogelijkheden voor *point-of-care* toepassingen, waarbij eenvoudige analyses in de huisartsenpraktijk of bij patiënten thuis, en door henzelf, kunnen worden verricht.

Met nieuwe contrastmiddelen op basis van nanodeeltjes kunnen bestaande beeldvormingstechnieken voor *in vivo*-onderzoek worden verbeterd. Nanodeeltjes van ijzer bijvoorbeeld, worden inmiddels bij patiënten toegepast voor diagnose en behandeling. Nanotechnologieën kunnen leiden tot nieuwe, effectievere geneesmiddelen met minder bijwerkingen. Ze kunnen helpen bij het zoeken naar nieuwe werkzame stoffen en geven bovendien een krachtige impuls aan de al in de jaren zeventig begonnen ontwikkeling van systemen die werkzame stoffen naar de juiste plaats in het lichaam moeten transporteren. Door hun geringe grootte zijn nanodeeltjes daarvoor bijzonder geschikt. '*Stealth coatings*', aangekoppelde richtmoleculen en eventueel contrastmiddelen moeten hen uiteindelijk omvormen tot de '*magic bullets*', waar men al een eeuw van droomt. Zover is het nog lang niet, maar de eerste anti-tumor- en anti-schimmelmiddelen met eenvoudige afleveringssystemen zijn inmiddels op de markt. Sommige nanodeeltjes kunnen ook zelf als werkzame stof optreden. Tumorcellen bijvoorbeeld, sterven

af nadat geïnjecteerde nanodeeltjes van buitenaf worden verhit. De effectiviteit van deze behandeling wordt inmiddels bij patiënten onderzocht.

Nanodeeltjes worden ook gebruikt om de fysische of chemische eigenschappen te veranderen van materialen voor medische toepassingen, variërend van verbandmateriaal tot implantaten. De antibacteriële eigenschappen van nanodeeltjes van zilver worden al op commerciële schaal benut in wondverband. Diezelfde eigenschappen probeert men nu ook te benutten door toepassing van deze deeltjes in coatings op katheters en implantaten en in botcement. Passieve implantaten zoals kunstheupen worden slijtvaster door nanocoatings of nanostructurering van hun oppervlak. Bovendien verdraagt het lichaam de implantaten dan beter, omdat ze dan meer gelijkenis vertonen met de natuurlijke extracellulaire matrix, die eveneens een nanostructuur bezit. Het nano-oppervlak kan zelfs de groei van het omringende weefsel bevorderen, waardoor een betere en duurzamere hechting ontstaat. Ook *in vitro* gekweekte weefsels blijken het beste te gedijen op matrijzen van nanovezels (bijvoorbeeld van collageen). Bij proefdieren heeft men met geïnjecteerd matrijsmateriaal al *in vivo* regeneratie van beschadigd zenuwweefsel weten te bewerkstelligen. Hetzelfde geldt voor actieve implantaten, zoals cochleaire implantaten, pacemakers en defibrillatoren: nanostructurering van het elektrode-oppervlak vergroot het contact met het omringende weefsel, voorkomt de vorming van littekenweefsel en zorgt aldus voor een betere en duurzamere signaaloverdracht. Bovendien krijgen de batterijen die deze implantaten gebruiken dank zij nanotechnologieën een steeds hogere energieopslagcapaciteit.

Toepassingen in de landbouw, de levensmiddelensector en het milieubeheer kunnen eveneens de menselijke gezondheid ten goede komen. De ontwikkelingen zijn hier echter wat minder ver gevorderd. Veel mogelijke toepassingen sluiten aan bij die binnen de geneeskunde: de opsporing van ziekteverwekkers en schadelijke stoffen, desinfectie en afleveringssystemen voor diergeneesmiddelen en gewasbeschermingsmiddelen. Andere toepassingen betreffen onder meer bodemsanering en waterzuivering.

Toxicologische risico's

Dezelfde eigenschappen die nanodeeltjes vanuit technologisch oogpunt zo interessant maken, zoals een hoge reactiviteit en het vermogen om barrières te passeren, zouden hen ook gevaarlijk kunnen maken voor de mens of het milieu. De huidige discussie over risico's van nanotechnologieën concentreert zich in belangrijke mate op de mogelijke schadelijkheid van deze deeltjes.

Nanodeeltjes van velerlei aard zijn van nature alomtegenwoordig in het milieu, maar hun hoeveelheid in de lucht is de laatste eeuwen sterk gestegen door de verbranding van fossiele brandstoffen. Sinds geruime tijd is bekend dat fijne stofdeeltjes in de lucht schadelijk kunnen zijn voor de menselijke gezondheid. Dat geldt niet alleen voor hoge concentraties op de werkplek, maar ook voor de relatief lage concentraties in de buitenlucht in stedelijke gebieden. Toxicologisch onderzoek heeft inmiddels veel kennis opgeleverd over de relatie tussen fysische en chemische deeltjeseigenschappen en werkingsmechanismen die aan de gezondheidsschade ten grondslag liggen. Het inzicht is echter nog verre van volledig. Met de opkomst van nanotechnologieën richten deeltjestoxicologen hun aandacht steeds meer op de fijnste stofdeeltjes, de nanodeeltjes. Daarbij staan zij voor de vraag in hoeverre de beschikbare kennis over 'traditionele' micro- en nanodeeltjes bruikbaar is voor de beoordeling van de risico's van nieuwere soorten synthetische nanodeeltjes, zoals *nanotubes*, fullerenen, nanodraden, *quantum dots* en deeltjes die ingezet worden voor geneesmiddelentransport en diagnose.

Onderzoek met 'traditionele' deeltjes heeft duidelijk gemaakt dat fijne stofdeeltjes gemakkelijk tot diep in de longen kunnen doordringen. Vooral nanodeeltjes slagen er door hun geringe grootte in om de aanwezige verwijderingsmechanismen te omzeilen of te beschadigen en hopen zich op als ze moeilijk op te lossen of af te breken zijn. In tegenstelling tot grotere deeltjes kunnen nanodeeltjes cellen binnendringen en daar de stofwisseling verstoren. Vanuit de longen kunnen ze in de bloedbaan doordringen en zo andere organen bereiken. Waarschijnlijk kunnen nanodeeltjes bovendien via het neusslijmvlies en de reukzenuwen de hersenen binnendringen. In welke mate ze ook via de (intacte) huid en het spijsverteringskanaal het lichaam kunnen binnendringen is minder duidelijk. In het lichaam kunnen nanodeeltjes de vorming van schadelijke stoffen bevorderen, zoals reactieve zuurstofverbindingen. De deeltjes roepen bovendien ontstekingsreacties op, die, indien chronisch, tot verhoogde en schadelijke spiegels van reactieve stoffen van het immuunsysteem in het bloed kunnen leiden. Deze mechanismen liggen vermoedelijk ten grondslag aan het waargenomen verband tussen de aanwezigheid van fijn stof in de lucht en aandoeningen van de luchtwegen en de bloedsomloop bij de mens.

De eerste toxicologische onderzoeken aan nieuwe synthetische nanodeeltjes duiden erop dat dezelfde mechanismen ook bij deze deeltjes een rol spelen. De kans op blootstelling aan dergelijke synthetische nanodeeltjes is voor de algemene bevolking op dit moment nog gering. Voorlopig hebben mensen die met deze deeltjes in onderzoekscentra werken de meeste kans. Dat kan echter veran-

deren als meer producten met dergelijke deeltjes op de markt komen. Daarom is aandacht voor de toxicologische risico's van nanomaterialen geboden.

Sociale implicaties en morele vragen

De betekenis van nanotechnologieën blijft niet beperkt tot de gezondheid van individuele mensen. Er zijn ook consequenties voor de samenleving als geheel, die zowel positief als negatief kunnen zijn. Nanotechnologieën zijn bij uitstek *enabling technologies*. Dat verklaart waarom de meeste morele vragen die met nanotechnologieën verband houden, noch nieuw noch typisch voor nanotechnologieën zijn. Dat geldt zeker voor de korte en de middellange termijn. Ze zijn veelal gerezen door eerdere ontwikkelingen binnen andere technologische disciplines. Nu deze onder invloed van nanotechnologieën progressie doormaken, krijgen die bestaande morele kwesties wel een nieuwe dimensie. Ze dringen zich massaler en versterkt aan ons op en winnen aan urgentie. Tegelijkertijd worden ze complexer, wat het vinden van passende antwoorden bemoeilijkt. De commissie illustreert dit aan de hand van enkele voorbeelden die alle direct of indirect met de gezondheid samenhangen.

Nanotechnologieën zullen het gebruik van hulpbronnen en de verdeling van goederen en rijkdom beïnvloeden. Ze kunnen in potentie bijdragen aan de totstandkoming van een duurzamere samenleving en zo de levensstandaard en de gezondheid van toekomstige generaties bevorderen. Ook kunnen ze helpen bij de realisatie van de *Millenium Development Goals* van de Verenigde Naties ter verbetering van de leefomstandigheden van mensen in ontwikkelingslanden. Wetenschappelijke en technische vooruitgang vergen in het algemeen echter aanzienlijke investeringen en vinden derhalve vooral daar plaats waar voldoende financiële middelen voorhanden zijn. Zonder een weloverwogen poging om deze ontwikkelingen naar de omstandigheden van de derde wereld te vertalen, bestaat het risico dat de ontwikkelingslanden niet in die mate of zo snel de vruchten van nanotechnologieën zullen plukken als wel zou moeten.

Om schending van de privacy van mensen tegen te gaan, is er uitvoerige nationale en Europese wetgeving. Dat geldt niet in de laatste plaats binnen de gezondheidszorg. De voortschrijdende miniaturisering van apparatuur, in combinatie met ontwikkelingen op ICT-gebied, vergroot echter het risico op onbedoelde onthulling of het onethisch gebruik van vertrouwelijke informatie.

Nanotechnologieën zullen op diverse manieren de relatie tussen arts en patiënt beïnvloeden. Ze kunnen zeer wel bijdragen aan het groter worden van de kloof tussen diagnostiek en therapie, omdat de ontwikkelingen op het eerste vlak

sneller gaan dan op het tweede. Dat roept vragen op over het recht-om-te-weten. Daarnaast leidt geavanceerde, handzamere apparatuur in combinatie met vorderingen op ICT-gebied ertoe dat diagnose en behandeling steeds meer thuis plaatsvinden door mantelzorgers of patiënten zelf, al of niet geholpen door fabrikanten van de apparatuur. Vragen over wat goede zorg en goede informatievoorziening inhouden, krijgen door deze ontwikkelingen steeds meer gewicht.

Nanotechnologieën bieden in de toekomst wellicht nieuwe en verdergaande mogelijkheden om gezonde mensen naar eigen smaak te perfectioneren. Op dit moment staan dergelijke *enhancement*-toepassingen nog in de kinderschoenen of zijn speculatief van aard. Vormen waarbij ICT-implantaten in de hersenen worden geplaatst, raken aan het wezen van onszelf en roepen vragen op over de mogelijke implicaties voor begrippen als 'persoon zijn', 'vrijheid' en 'verantwoordelijkheid', net als het gebruik van psychofarmaca. Wellicht dat op de langere termijn zulke verregaande, nieuwe mogelijkheden ontstaan, dat geheel nieuwe morele vragen rijzen. De gevolgen voor de samenleving als geheel kunnen groot zijn. Zo kan er een tweedeling ontstaan tussen mensen met en zonder implantaten. Sommige militaire toepassingen zullen eveneens vragen oproepen.

Conclusies en aanbevelingen

Op grond van het bovenstaande komt de commissie tot de volgende conclusies:

- Er vindt intensief wetenschappelijk onderzoek plaats naar toepassingsmogelijkheden van nanotechnologieën binnen vrijwel alle disciplines van de geneeskunde (*nanomedicine*). Dit geldt in mindere mate ook voor de sectoren van landbouw, voeding en milieu. Slechts weinig nanotechnologische producten zijn nu al op de markt, maar de commissie verwacht dat dit aantal de komende jaren zal stijgen. Er zullen ongetwijfeld nieuwe mogelijkheden voor diagnose en behandeling van ziekten komen. Tegelijkertijd waarschuwt de commissie voor overspannen verwachtingen. Door de hoge eisen die worden gesteld aan de werkzaamheid en de veiligheid duurt de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en medische hulpmiddelen jaren. De baten voor het milieu zijn deels nog onzeker.
- Het inzicht in de mogelijke schadelijkheid van nieuwe, synthetische nanodeeltjes is nog beperkt. Dat geldt zowel voor de aard als voor de ernst van mogelijke gezondheids- en milieueffecten. Op grond van de kennis van 'traditionele' deeltjes en de eerste onderzoeksresultaten betreffende nieuwe nanodeeltjes meent de commissie dat er aanleiding is om de toxicologische eigenschappen van slecht oplosbare en moeilijk afbreekbare nanodeeltjes

goed te onderzoeken alvorens ze massaal in productie te nemen en op de markt te brengen.

- Naast de directe consequenties voor de gezondheid van mensen verdienen ook de bredere maatschappelijke gevolgen van nanotechnologieën aandacht. Deze kunnen zowel gewenst als ongewenst zijn. Als *enabling technologies* hebben nanotechnologieën vooral de neiging om vraagstukken die door andere technologische ontwikkelingen gerezen zijn, te versterken. Op de wat langere termijn kunnen ook geheel nieuwe vraagstukken ontstaan, bijvoorbeeld door de ontwikkeling en toepassing van ICT-implantaten in de hersenen.

Gezien alle beloften en bedreigingen, maar ook wegens alle onzekerheden en verschillen in waardeoordelen in een pluriforme samenleving als de onze, meent de commissie dat de verdere ontwikkeling van nanowetenschap en nanotechnologieën met gepaste zorgvuldigheid moet gebeuren. Daartoe beveelt ze het volgende aan:

- Nanotechnologisch onderzoek dat de overheid belangrijk acht voor de menselijke gezondheid of het milieu, kan ze stimuleren door middel van financiele prikkels. Dat is in het bijzonder van belang als dit onderzoek vanuit commercieel oogpunt minder interessant is. Het transdisciplinaire karakter van nanotechnologieën verdient daarbij speciale aandacht, omdat de stimulering van onderwijs en onderzoek traditioneel sectoraal of disciplinair plaatsvindt.
- De beste stimulering van nanowetenschap en nanotechnologieën vormt echter een zorgvuldige omgang met de risico's. *Risk governance*[*], zoals onlangs beschreven door de International Risk Governance Council (IRGC), biedt daartoe mogelijkheden. Vooral bij de probleemomschrijving, het oordelen over de aanvaardbaarheid van risico's en de noodzakelijkheid van risicobeperkende maatregelen, alsmede bij de keuze van geschikte risicobeheersingsopties spelen behalve kennis ook waardeoordelen een rol. Het verdient derhalve aanbeveling om direct belanghebbenden en, in bepaalde gevallen, het publiek bij de besluitvorming te betrekken.
- Het is van belang om in een vroeg stadium ongewenste of schadelijke gevolgen van nanotechnologieën op het gebied van gezondheid, arbeidsomstandigheden, milieu, ethiek en sociale verhoudingen te identificeren. De commissie meent dat dit het best kan gebeuren door een speciaal hiervoor in te stellen,

* Met de term '*governance*' bedoelt men de structuren en processen voor collectieve besluitvorming, waarbij zowel overheids- als particuliere instanties en partijen betrokken zijn.

brede commissie waarin naast onafhankelijke, wetenschappelijke deskundigen, ook direct belanghebbenden en vertegenwoordigers van het publiek zitting hebben.

- De door de IRGC voorgestelde indeling van risicovraagstukken in de categorieën ‘eenvoudig’, ‘complex’ (wetenschappelijk ingewikkeld), ‘onzeker’ (gebrek aan kennis) en ‘ambigu’ (verschillen in waardeoordelen) is ook bruikbaar voor risicovraagstukken die met nanotechnologieën samenhangen. Ze geeft richting aan de keuze van de beste risicobeheersingsstrategie. In de genoemde volgorde van ‘eenvoudig’ naar ‘ambigu’ neemt het belang van betrokkenheid van direct belanghebbenden en publiek bij de besluitvorming toe. Vraagstukken rond de privacy, zelftests en de toxiciteit van gemakkelijk afbreekbare nanodeeltjes kunnen volgens de commissie het best geplaatst worden in de categorie ‘eenvoudig’. Vragen over de kloof tussen arm en rijk en wellicht ook die over duurzaamheid horen in de categorie ‘complex’. Het vraagstuk van de toxiciteit van moeilijk afbreekbare, synthetische nanodeeltjes past in de categorie ‘onzeker’. De vraagstukken van de kloof tussen diagnostiek en therapie, geavanceerde thuiszorg, *enhancement* en van militaire toepassingen plaatst de commissie in de categorie ‘ambigu’.
- Plaatsing van het vraagstuk van de toxiciteit van moeilijk afbreekbare, synthetische nanodeeltjes in de categorie ‘onzeker’ impliceert dat een op voorzorg gebaseerde risicobeheersingsstrategie het meest geschikt is. Hieraan kan invulling worden gegeven door:
  - levenscyclusanalyses uit te voeren voor producten die nanodeeltjes bevatten om vast te stellen in welke mate deeltjes vrijkomen in de productie-, gebruiks- en afvalfase; beperking van de uitstoot uit en blootstelling in onderzoekscentra en fabrieken; aparte aandacht voor de risico’s van nanodeeltjes bij de (verplichte) veiligheidsbeoordeling van toepassingen (bv. bodemsanering) en producten (bv. geneesmiddelen) en deze alleen toe te laten als vast staat dat de voordelen opwegen tegen de risico’s.
  - behandeling van nanovormen van bestaande stoffen als nieuwe stoffen vanwege hun unieke eigenschappen; geen of een lagere productie- of invoerdrempel voor nanomaterialen in de nieuwe Europese regelgeving voor chemische stoffen (REACH);
  - meer internationaal gecoördineerd (rol OECD) onderzoek naar de toxiciteit van nanomaterialen; aanpassing van de huidige toxiciteitstests voor stoffen ten behoeve van hun geschiktheid voor nanomaterialen; uitdrukking van de toegediende dosis in massa, oppervlaktegrootte én aantallen deeltjes; een betere fysisch-chemische karakterisering van nanomateria-

len; voortvarend aan de slag te gaan met de onlangs voorgestelde screeningsstrategie voor nanomaterialen.

- *Risk governance* bij nanotechnologieën moet (ook) plaatsvinden op internationaal niveau, mede gelet op het internationale karakter van veel wet- en regelgeving. De commissie is geen voorstander van aparte wetgeving voor nanotechnologieën, maar ziet meer in aanpassingen in de bestaande wetten en regels voor zover de ontwikkelingen binnen de nanowetenschap en nanotechnologieën dat nodig maken.
- In de dialoog tussen overheid, direct belanghebbenden en publiek staat het begrip 'vertrouwen' centraal. Dat geldt ook bij het nanotechnologiedebat. Een voortdurende, kritische reflectie van instituties op het eigen functioneren is onontbeerlijk om het vertrouwen van het publiek te verdienen. Naast deskundigheid, daadkracht en integriteit, zijn openheid en aansprakelijkheid daarbij sleutelbegrippen.

Executive summary

Health Council of the Netherlands. Health significance of nanotechnologies. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2006; publication no. 2006/06.

In the present advisory report, a committee of the Health Council of the Netherlands explores the significance of nanoscience and nanotechnologies in terms of human health. The report addresses the associated opportunities and risks, both for individuals and for society at large and indicates how the far-reaching developments in these areas can be managed.

Nanoscience and nanotechnologies

Nanoscience and nanotechnologies represent a field of study that is currently very much in the spotlight. The prefix 'nano' refers to the nanometer (nm), one billionth of a metre. Materials whose dimensions range from 100 nm down to approx. 0.1 nm (the size of a single atom) exhibit special mechanical, optical, electrical, and magnetic properties which can differ substantially from the properties of the same materials at larger dimensions. In recent years, researchers have become increasingly more adept at manipulating the shape and size of materials at the nanometre scale, thus giving them the opportunity to study and exploit their special properties.

In a 1959 lecture, the physicist Richard Feynman was the first person to predict the opportunities presented by the manipulation of matter at the level of individual atoms and molecules. While it was the Japanese engineer Norio Taniguchi who, in 1974, coined the term 'nanotechnology', it was the invention of the Scanning Tunneling Microscope (STM) in the early 1980s that sparked the

development of this field. For the first time, scientists were able to resolve individual atoms as well as move them from one place to another on a solid surface. It offered the vision of eventually being able to create structures by bringing individual atoms together, one at a time; a process which has been dubbed the 'bottom-up' approach. For the time being, however, the assembly of larger structures from individual atoms and molecules remains too laborious for industrial applications. Instead, researchers are focusing on self-assembly in which individual building blocks with specific properties find their own way to their correct positions in complex structures. Nature contains a huge variety of nanostructures created by 'bottom-up' processes. They are both a source of knowledge of the forces and design principles which come into play by self-organization and a source of inspiration for the development of entirely new nanostructures with novel functionalities. In addition, lithographic techniques are being used to create ever finer structures on or in the silicon wafers that are used in chip production. This process has been dubbed the 'top-down' approach.

At the level of molecules and atoms, the borders between the traditional scientific disciplines are rather indistinct. Accordingly, nanoscience and nanotechnologies represent a multidisciplinary research field 'par excellence', characterised by increasing collaboration between physicists, chemists, biologists and engineers. Nanotechnologies are 'enabling technologies': they facilitate progress in other areas of technology.

The research effort in areas classified as nanotechnologies has become widely diverse. A broad range of nanomaterials is currently under development including films that are just one atom (or a few atoms) thick, 'nanotubes' of carbon or inorganic compounds, and inorganic nanowires. Other such materials are organic nanofibres, biopolymers, nanoparticles of metals and metal oxides, carbon black (synthetic soot), fullerenes (spherical C_{60} molecules), dendrimers (spherical, highly branched organic polymers), and quantum dots (nanocrystals of semiconductor material). It is also possible to create nanopores in larger-scale materials. Numerous applications are being developed for each of these materials in a wide range of fields. Some materials are already being used on a commercial scale. Carbon black, for instance, is used as a reinforcing-filler for rubber, while particles of titanium dioxide in suntan lotions function as UV reflectors. However, the majority of nanomaterials are not yet in routine use. Throughout the world, billions of euros are being spent on nanoscience and nanotechnologies, primarily in research and development. Major efforts are under way in the Netherlands as well, where various universities and companies are collaborating in

government-funded research programmes, such as NanoNed, the country's national nanotechnology initiative.

Applications with health benefits

Nanotechnologies provide numerous new instruments for research into the basic biochemical and biophysical processes in both healthy and diseased cells. Such knowledge can form a basis for the development of new prevention strategies and therapies. In addition, intensive research efforts are focusing on the potential uses of nanotechnologies in practically every discipline within the field of medicine. The current paucity of clinical applications is, to some extent, the result of strict safety requirements. Nevertheless, experts expect dramatic advances from 'nanomedicine' over the longer term (ten years or more).

The enormous increase in our knowledge of the human genome and proteins is making it easier to understand diseases in terms of anomalies at the molecular level. In theory, this provides an opportunity to reach a diagnosis at a very early stage and, if appropriate, to commence a course of treatment before the first disease symptoms have appeared. Nanotechnologies offer the opportunity to improve existing methods and instruments for *in vitro* detection, whether it be detection of molecular biomarkers in patients' urine or tissue samples or the identification of pathogenic bacteria and viruses. These technologies are already resulting in smaller, compacter, more sophisticated analytical instruments and cheap disposable components thereby expanding the opportunities for point-of-care applications, involving simple tests that can be carried out in the doctors office or in patients' homes, even by patients themselves.

The use of novel contrast agents based on nanoparticles is improving existing imaging techniques for *in vivo* diagnosis. Iron oxide nanoparticles, for example, are currently being used in patients for both diagnosis and therapy. Nanotechnologies may result in new, more effective medications, with fewer adverse effects. They can also aid in the search for new active substances. Since the 1970s, researchers have endeavoured to develop systems capable of transporting active substances to specific regions of the body. Nanotechnologies are providing a powerful stimulus to this effort since the small size of nanoparticles renders them exceptionally well-suited to this purpose. 'Stealth coatings', combined with targeting molecules and contrast agents, where appropriate, are expected to transform nanoparticles into 'magic bullets', which have been the goal of medical research for the past century. Although there is still a long way to go in this endeavour, the first anti-tumour and anti-fungal drugs using simple delivery sys-

tems are already being marketed. Some nanoparticles can also function as active substances; tumour cells, for instance, can be killed by using an external energy source to heat injected nanoparticles. The effectiveness of this treatment is currently being assessed in patients.

Nanoparticles are also being employed to alter the physical and/or chemical properties of materials for medical applications ranging from wound dressings to implants. Silver nanoparticles for instance are antiseptic and are already being commercially exploited in wound dressings. Attempts are being made to exploit similar properties in coatings for catheters, implants and bone cement. Passive implants, such as artificial hips, are rendered more resistant to wear by the application of nano-coatings or by the nano-structuring of their surfaces. These surface treatments improve the degree to which implants are tolerated by the body because the modified surfaces more closely resemble the natural extracellular matrix, which has a nanostructure of its own. The nano-structured surface promotes the growth of surrounding tissue, producing improved and longer-lasting bonding. Tissues cultured *in vitro* grow best on nanofibre scaffolds of collagen, for example. In experimental animals, the injection of scaffold material has been shown to stimulate the *in vivo* regeneration of damaged nerve tissue. The same applies to active implants, such as cochlear implants, pacemakers and defibrillators. Nano-structuring of the electrode surface increases the area of contact with the surrounding tissue and prevents the formation of scar tissue. By this means it facilitates a better and more sustainable signal transfer. In addition, the energy storage capacity of the batteries used by these implants is steadily increasing, again with the help of nanotechnologies.

The use of nanotechnologies in agriculture, in the food sector, and in environmental management can also produce benefits in terms of human health. However, developments here are somewhat less advanced. Many possible applications are in keeping with those in the medical field, for example, the detection of pathogens and harmful substances, disinfection, and delivery systems for veterinary medicines and crop protection agents. Other applications bearing on human health involve soil remediation and water purification.

Toxicological risks

The very properties that make nanoparticles so interesting from a technological perspective, such as their high degree of reactivity and ability to cross barriers, could also make them hazardous to people and to the environment. The present

debate concerning the risks surrounding nanotechnologies has, to a large extent, tended to focus on the potential dangers of these particles.

Nanoparticles of various kinds are a natural and ubiquitous feature of the environment. Their quantity in the air has greatly increased in recent centuries as a result of the combustion of fossil fuels. It has been known for quite some time that fine dust particles in the air can be harmful to human health. This applies not only to high concentrations in the workplace, but also to the relatively low concentrations in the air in our urban environments. Toxicological research has generated a great deal of knowledge concerning the relationship between the particles' physical and chemical properties and the mechanisms of action that underpin their deleterious effects on health. Our understanding of these interactions is still far from complete, however. With the rise of nanotechnologies, particle toxicologists have been increasingly focusing on the finest of dust particles, the nanoparticles. One question facing scientists is the extent to which current knowledge concerning 'traditional' micro- and nanoparticles is usable when assessing the risks of newer types of synthetic nanoparticles. The latter category includes nanotubes, fullerenes, nanowires, quantum dots and particles used for drug delivery and diagnosis.

Research on 'traditional' particles has made it clear that fine particles of dust can easily penetrate deep into the lungs. Due to their minute size, nanoparticles are able to bypass or damage the lungs' clearing mechanisms. Any such particles that do not readily dissolve or break down tend to accumulate. Unlike larger particles, nanoparticles are capable of entering cells and disrupting cellular metabolism. From the lungs, they can enter the circulatory system, which will carry them to other organs. Nanoparticles may also be able to enter the brain via the nasal mucous membrane and the olfactory nerves. There is less clarity regarding the extent to which they are capable of entering the body through the skin (whether damaged or intact) and the digestive tract. Within the body, nanoparticles may promote the formation of harmful substances, such as reactive oxygen compounds. In addition, the particles evoke inflammatory reactions which, if they are of a chronic nature, can lead to elevated and harmful levels of reactive substances derived from the immune system in the blood. These mechanisms presumably form the basis for the observed relationship between the presence of fine dust in the air and disorders of the respiratory and circulatory systems in humans.

Initial toxicological studies into new synthetic nanoparticles indicate that these mechanisms play a part here as well. At present, however, there is only a slight risk that the general population will be exposed to such synthetic nanopar-

ticles. For the time being, the individuals at the greatest risk are those who work with these particles in various research centres. However, this situation may change when more products containing such particles start to appear on the market. For this reason, it is appropriate to focus on the toxicological risks associated with nanomaterials.

Social implications and moral issues

The significance of nanotechnologies is not restricted to the health of individuals. It also has repercussions for society as a whole, in both a positive and a negative sense. Nanotechnologies are 'enabling technologies' par excellence. That explains why most of the related moral issues are neither new nor exclusive to nanotechnologies. This is certainly the case with regard to the short- to medium-term outlook. Such issues have often arisen as a result of earlier developments in other technological disciplines. Renewed progress in these disciplines, prompted by nanotechnologies, has now given these existing moral issues a new dimension. As time passes, these compelling issues are presenting themselves with ever increasing urgency. At the same time they are growing in complexity, which hampers attempts to devise suitable solutions. The committee has illustrated this through the use of some relevant examples, which are all related to health, either directly or indirectly.

Nanotechnologies will influence how resources are used and how products and wealth are distributed. They can, therefore, potentially contribute to the creation of a more sustainable society, and benefit the living standards and health of future generations. Achieving the United Nations' Millennium Development Goals, which are aimed at improving the living conditions of people in developing countries could also benefit from nanotechnologies. However, progress in science and technology generally demands substantial levels of investment and is mainly restricted to those locations where adequate financial resources are available. Unless a conscious effort is made to translate these developments to third world situations, there is a risk that underdeveloped countries will not benefit as much or as quickly as they should from the fruits of nanotechnologies.

Extensive legislation has been put in place, both at national and European level, to combat any violation of the individual's privacy. This is of particular importance in the health service. However, the progressive miniaturisation of equipment, combined with the developments in ICT, is increasing the risk of accidental disclosure and/or unethical uses of restricted information.

Nanotechnologies will influence doctor-patient relationships in a variety of ways. On the one hand they may well increase the gap between diagnosis and therapy, since developments in the former area are outpacing those in the latter. This will lead to questions of the right-to-know. On the other hand, advanced, easy-to-use equipment, coupled with breakthroughs in the field of ICT, have created a situation in which diagnosis and treatment can increasingly take place in the home. These activities can be performed by informal care-givers or by patients themselves, possibly assisted by the manufacturer of the equipment in question. These developments lend increasing weight to questions about what is really meant by 'good care' and 'effective information provision'.

In the future, nanotechnologies may offer new and more extensive opportunities for healthy people to 'perfect' themselves in accordance with their own personal wishes. At present, such enhancement applications are either still in their infancy or are speculative in nature. Applications that involve the insertion of ICT implants into the brain touch the very core of our being. They give rise to questions about the possible implications for concepts such as 'what it means to be an individual', 'freedom' and 'responsibility'. In this respect, the issues are the same as those involved in the use of psycho-pharmaceuticals. Taking a long term view, fresh opportunities may be created that are so extreme as to give rise to entirely new moral issues. This could have major implications for society as a whole; for example, social divisions could arise between individuals with implants and those without. Many issues will also be raised as a result of military applications.

Conclusions and recommendations

On the basis of the above, the committee has reached the following conclusions:

- Intensive research efforts are focusing on the potential uses of nanotechnologies in practically every discipline within the field of medicine (nanomedicine). To a lesser extent this also applies to the agricultural, food, and environmental sectors. As yet, only a few nanotechnological products are commercially available, but the committee anticipates that this number will increase in the next few years. Without doubt, there will be new opportunities for the diagnosis and treatment of diseases. At the same time, the committee cautions against unreasonable expectations. As a result of the stringent requirements governing efficacy and safety, it takes many years to develop new medications and medical devices. The environmental benefits still involve a degree of uncertainty.

- There is still only a very limited understanding of the possible dangers of new, synthetic nanoparticles. That applies to the nature of possible health and environmental impacts as well as to their severity. The committee feels that there is good reason to thoroughly investigate the toxicological properties of nanoparticles that do not readily dissolve or degrade. This should be done before these materials enter mass production and become commercially available. The committee bases its view on current knowledge of 'traditional' particles, and on the initial results of research into new nanoparticles.
- Aside from the immediate implications for human health, consideration should also be given to the social repercussions of nanotechnologies. These can be both beneficial and adverse. As enabling technologies, nanotechnologies particularly tend to reinforce issues that first arose in connection with other technological developments. Over the longer term, entirely new moral issues may develop. One such example would be the development and use of ICT-based brain implants.

In view of the numerous opportunities and risks, plus all of the uncertainties and differences in value judgements within a diverse society such as ours, the committee feels that appropriate caution should be exercised with regard to the further development of nanoscience and nanotechnologies. To this end, it makes the following recommendations:

- The government can use financial incentives to encourage nanotechnological research that it considers to be important for human health or for the environment. This is particularly important where such research is commercially unattractive. Nanotechnologies are by their very nature transdisciplinary. This aspect requires special attention since both teaching and research have been traditionally funded on a sector-specific or discipline-specific basis.
- The best way to stimulate nanoscience and nanotechnologies, however, is to adopt a careful approach when considering the risks. Risk governance*, as recently defined by the International Risk Governance Council (IRGC), can be of use in this regard. In addition to knowledge, value judgements are particularly important when defining the problem. The same applies when judging the acceptability of risks and the need for measures to curtail risks, and when selecting suitable risk management options. It is therefore recommended that stakeholders, in certain cases including the general public, be involved in the decision-making process.

* The term 'governance' is used to refer to the structures and processes for collective decision-making, involving governmental and non-governmental actors.

- It is vital that any adverse or harmful effects associated with nanotechnologies in the fields of health, working conditions, environment, ethics, and social relationships be identified at an early stage. The committee feels that such matters can best be dealt with by a broad committee especially appointed for this purpose, composed of independent scientific experts as well as stakeholders including representatives of the general public.
- The classification system for risk problems proposed by the IRGC involves the categories 'simple', 'complex', 'uncertain' and 'ambiguous'. This system can also be used for risk issues associated with nanotechnologies. It gives direction to the search for the best risk management strategy. The above sequence, from 'simple' to 'ambiguous', corresponds to an increasing involvement by stakeholders including members of the public in the decision-making process. According to the committee, issues relating to privacy, self-testing, and the toxicity of readily degradable nanoparticles can best be classified as 'simple'. Questions concerning the gap between rich and poor, and perhaps those concerning sustainability as well, belong in the 'complex' category. The issue surrounding the toxicity of synthetic nanoparticles that do not readily degrade is placed in the 'uncertain' category because the existing knowledge on this subject is incomplete. The committee classifies issues involving the gap between diagnosis and therapy, advanced home care, enhancement, and military applications into the 'ambiguous' category because they involve value judgements which will differ from one individual to another or from one interest group to another.
- Placing the issue of the toxicity of synthetic nanoparticles that do not readily degrade into the 'uncertain' category implies that the most suitable risk management strategy is one based on precautionary measures. This can be achieved by:
  - performing life-cycle analyses on products that contain nanoparticles to determine the extent to which such particles are released during the production, use and disposal phases; curtailing emissions from, and exposure within, research centres and factories; focusing on the risks associated with nanoparticles during (mandatory) safety assessments of applications (e.g. soil remediation) and products (e.g. medications) and only granting admission if the benefits counterbalance the risks.
  - as a result of their unique properties, the nano-forms of existing substances should be dealt with as if they were novel substances; there should be a lower production threshold or import threshold (or none at all) for

nanomaterials in the new European regulations governing chemical substances (REACH);
    - more internationally coordinated (OECD's role) research into the toxicity of nanomaterials; modification of the current toxicity tests for substances to improve their suitability for use in nanomaterials; expressing the dosage administered in terms of the mass, surface area, *and* number of particles; an improved physico-chemical characterisation of nanomaterials; energetically pursuing the recently proposed screening strategy for nanomaterials.
- Risk governance for nanotechnologies should take place at both the national and international level, partly in view of the international nature of many laws and regulations. The committee cannot endorse the use of separate legislation for nanotechnologies. It considers that the best course of action would be to modify existing laws and rules as and when developments within the fields of nanoscience and nanotechnologies render such measures necessary.
- In the dialogue between the government, industry, directly affected groups and the general public, 'trust' is a pivotal concept. This also applies to the debate surrounding nanotechnologies. If institutions are to earn the public's trust, it is vital that they subject their own performance to continual critical reflection. Expertise, energy and integrity are key concepts in this regard, as are openness and accountability.

Hoofdstuk 1

Inleiding

1.1 Achtergrond

Nanowetenschap en nanotechnologieën vormen een vakgebied dat momenteel in het middelpunt van de belangstelling staat. Het voorvoegsel ‘nano-’ is afkomstig van het Griekse woord ‘νανος' (nanos), dat ‘dwerg’ betekent. In samenstelling met een maat geeft het aan dat het om het één miljardste deel van die maat gaat. Het past in de reeks van voorvoegsels, waartoe ook ‘milli-‘ (één duizendste) en ‘micro-‘ (één miljoenste) behoren. Een nanometer, afgekort als nm, is dus een miljardste meter. Om een indicatie te geven van hoe groot, of beter gezegd hoe klein dat is: een menselijke haar is circa 80 000 nm dik. Dierlijke cellen hebben doorgaans een diameter tussen 10 000 en 20 000 nm. Het is deze nanometer waaraan de termen nanowetenschap en nanotechnologieën refereren.

Dit roept de vraag op wat er dan zo bijzonder is aan een nanometer dat zich een hele tak van wetenschap ermee bezighoudt. Het antwoord luidt dat materialen bijzondere eigenschappen kunnen gaan vertonen, zodra hun afmetingen in het nanometerbereik komen te liggen, dat wil zeggen tussen 100 nm en de afmetingen van een enkel atoom (circa 0,1 nm). Die eigenschappen kunnen wezenlijk verschillen van de eigenschappen die dezelfde materialen bij grotere afmetingen bezitten. De nanoschaal is de schaal van macromoleculen, moleculen en atomen. Technische ontwikkelingen gedurende de laatste twee decennia hebben het mogelijk gemaakt om individuele atomen en moleculen waar te nemen, te bestu-

deren en zelfs te manipuleren en dat is precies waar de nanowetenschap en de nanotechnologieën zich op richten. De nieuwe technieken maken het mogelijk om zowel dode als levende materie te bestuderen op een manier die tot voor kort onmogelijk was, namelijk op het niveau van de afzonderlijke bouwstenen. De verwachtingen omtrent mogelijke toepassingen van de nieuwe en nog te vergaren kennis zijn hooggespannen en de mogelijkheden lijken welhaast onbegrensd: snellere en krachtigere computers; nieuwe, betere materialen; zuiniger gebruik en recycling van grondstoffen; een grote vooruitgang in de geneeskunde. De laatste tijd neemt echter ook de ongerustheid toe. Men is bevreesd voor ongelukken, misbruik en een techniek die zich aan de menselijke greep ontworstelt. Sommige mensen pleiten daarom voor terughoudendheid om te voorkomen dat nanotechnologieën een doos van Pandora worden.

1.2 Nanotechnologieën op het werkprogramma van de Gezondheidsraad

De verwachting is dat nanowetenschap en nanotechnologieën van grote invloed zullen zijn op onze hele samenleving. Dat geldt niet in de laatste plaats ook voor de volksgezondheid en wel voor alle beleidsterreinen waarover de Gezondheidsraad traditioneel adviseert. Binnen de geneeskunde zullen zich nieuwe mogelijkheden aandienen voor preventie, diagnostiek en therapie. Parallel daaraan ontstaan er nieuwe kansen in het milieubeheer ten aanzien van het voorkómen van vervuiling, de opsporing van verontreinigingen en de schoonmaak. Binnen de levensmiddelentechnologie liggen er onder andere nieuwe mogelijkheden voor conservering, de detectie van bederf en voor het ontwerp van functionele voedingsmiddelen. Om goed te kunnen anticiperen op al deze ontwikkelingen is het voor het overheidsbeleid van belang om inzicht te hebben in de mogelijkheden, de termijn waarop ze gerealiseerd kunnen worden en de eventuele nieuwe risico's die eraan verbonden zijn. Ten slotte roepen al deze veranderingen ook vragen op over de maatschappelijke consequenties en de mogelijke morele vragen die tot keuzes nopen.

Gelet op dit alles staat in het Werkprogramma 2004 van de Gezondheidsraad dat de raad een advies zal uitbrengen over de betekenis van nanowetenschap en nanotechnologieën voor de volksgezondheid. Dit werkprogramma is, zoals gebruikelijk, opgesteld in overleg met diverse departementen en goedgekeurd door de minister van Volksgezondheid, Welzijn en Sport. De desbetreffende passage uit het werkprogramma is opgenomen in Bijlage A. Het advies heeft een breed en agenderend karakter. Het is gericht op het identificeren van beloften en

bedreigingen, het definiëren van problemen en het schetsen van verantwoorde beleidsbenaderingen.

1.3 Commissie en werkwijze

Ter opstelling van het advies heeft de vice-voorzitter van de Gezondheidsraad op 15 december 2004 de Commissie 'Nanotechnologieën en Gezondheid' ingesteld, hierna verder aangeduid als 'de commissie'. De samenstelling van de commissie staat vermeld in Bijlage B.

De commissie hoefde niet bij nul te beginnen. De afgelopen twee jaar hebben diverse Nederlandse instellingen publicaties uitgebracht over nanowetenschap en nanotechnologieën, waarin ook de betekenis voor de volksgezondheid, in positieve of in negatieve zin, min of meer uitvoerig aan de orde komt: het Rathenau Instituut[1], de COGEM[2], de KNAW[3] en het RIVM[4,5]. Ook tal van buitenlandse en internationale instanties hebben recent hierover gerapporteerd. Dat zijn onder andere het Zwitserse Zentrum für Technologiefolgen-Abschätzung[6], het Europese consortium Nanoforum[7,8], het Duitse VDI Technologiezentrum[9], de Britse Royal Society samen met de Royal Academy of Engineering[10] en het Institute of Medicine in de Verenigde Staten[11]. Voorts hebben enkele milieuorganisaties over nanotechnologieën gepubliceerd, zoals de Canadese Action Group on Erosion, Technology and Concentration[12-14] en Greenpeace[15]. De commissie baseert haar advies deels op deze publicaties en leunt in het bijzonder op het rapport van de Royal Society en de Royal Academy of Engineering. Tevens baseert ze zich op talrijke publicaties in de wetenschappelijke literatuur. Daartoe heeft ze in het bestand van medisch-wetenschappelijke literatuur, Medline, gezocht op termen als *nanotechnology*, *nanoscience* en de Engelse benamingen voor de diverse nanomaterialen (zie hoofdstuk 2). Tot slot heeft ze een aantal deskundigen geraadpleegd. Hun namen staan vermeld in Bijlage C.

Er zijn vele definities voor nanowetenschap en nanotechnologieën in gebruik. De commissie hanteert de omschrijvingen van de Royal Society:

Nanowetenschap is de studie van verschijnselen en de manipulatie van materialen op atomaire, moleculaire en macromoleculaire schalen, waarop eigenschappen beduidend verschillen van die op een grotere schaal.

Nanotechnologieën omvatten het ontwerpen, het karakteriseren, het produceren en het toepassen van structuren, apparaten en systemen door het beheersen van hun vorm en grootte op nanometerschaal.

De commissie beperkt zich bij haar beschouwingen tot die onderdelen van de nanowetenschap en van nanotechnologieën die min of meer direct van belang zijn voor de beleidsterreinen van gezondheid, milieu en voeding. Ontwikkelingen die indirect van belang zijn, zoals die op het gebied van de informatie- en communicatietechnologie, komen niet of zeer beperkt aan de orde. Ook gaat ze niet nader in op de economische betekenis van nanotechnologieën. De commissie richt zich zowel op de baten als op de risico's voor de menselijke gezondheid en de kwaliteit van het milieu. Ook besteedt ze aandacht aan bredere maatschappelijke implicaties, die deels als positief en deels als negatief te waarderen zijn, en de bijbehorende morele vraagstukken. Met betrekking tot nieuwe technologieën probeert de commissie aan te geven in hoeverre ze al worden toegepast dan wel op welke termijn ze naar alle waarschijnlijkheid toepassing zullen vinden. Ten aanzien van de risico's zal ze aangeven hoe reëel zij die acht. Bij dit alles zoekt ze, waar dat kan, aansluiting bij eerdere adviezen van de raad.

1.4 Opzet van dit advies

De commissie geeft eerst in hoofdstuk 2 een algemeen overzicht van de ontwikkelingen binnen de nanowetenschap en de nanotechnologieën. Daarna zoomt ze in de hoofstukken 3 en 4 in op de beloften voor de gezondheid en in hoofdstuk 5 op de bedreigingen. Vervolgens komen de bredere maatschappelijke aspecten van deze ontwikkelingen aan de orde (hoofdstuk 6). Dan volgt in hoofdstuk 7 een bespreking van de mogelijkheden om de ontwikkeling van nanowetenschap en nanotechnologieën in goede banen te leiden.

Hoofdstuk 2

Nanowetenschap en nanotechnologieën in vogelvlucht

In dit hoofdstuk beschrijft de commissie kort het ontstaan en de ontwikkeling van de nanowetenschap en de nanotechnologieën, vanaf de prille gedachten van een visionair aan het eind van de jaren vijftig van de vorige eeuw tot de enorme onderzoeksinspanningen die nu wereldwijd en ook in ons land op dit gebied worden geleverd. Ze gaat daarbij in op de eigenschappen van materie op atomaire schaal en de materialen en toepassingen die men ontwikkeld heeft of aan het ontwikkelen is om deze te exploiteren. Ook komt aan de orde hoe het publiek dit alles waardeert.

2.1 Het begin van nanowetenschap en nanotechnologieën

The Los Angeles high school could send a pin to the Venice high school on which it says “How’s this?”. They get the pin back and in the dot of the “i” it says “Not so hot.”.

De fysicus en Nobelprijswinnaar Richard Feynman stelde in 1959 voor dat middelbare scholen een wedstrijd zouden aangaan in zo klein mogelijk schrijven[16]. Door in de materie af te dalen tot het niveau van moleculen en atomen moest het volgens hem namelijk mogelijk zijn de complete inhoud van de *Encyclopaedia Britannica* op een speldenknop te schrijven. Sterker nog, hij becijferde dat de inhoud van alle boeken van de wereld in een enkel, nauwelijks met het blote oog zichtbaar korreltje materie past. Hij voorzag dat het manipuleren van materie op

het niveau van individuele moleculen en atomen de mens op termijn ongekende nieuwe mogelijkheden zou bieden. Te meer, omdat men dan gebruik zou kunnen maken van het feit dat materie op atomaire schaal heel andere eigenschappen bezit dan op grotere schaal. Naarmate een brok materie kleiner wordt, neemt het oppervlak toe ten opzichte van de inhoud. Daarnaast gelden op atomaire schaal niet langer de wetten van de Newtoniaanse mechanica, maar die van de kwantummechanica.

Feynman verwoordde zijn gedachtegoed in een voordracht getiteld *There is plenty of room at the bottom* tijdens de jaarvergadering van de American Physical Society op het California Institute of Technology. Hij wordt daarmee wel gezien als de geestelijke vader van de nanotechnologieën. Hij gebruikte dit woord zelf echter niet. De term nanotechnologie werd voor het eerst in 1974 gebruikt door de Japanse ingenieur Norio Taniguchi[17]. Een mijlpaal in de ontwikkeling van de nanotechnologieën, die door sommigen als het eigenlijke begin wordt beschouwd[18,19], vormde de uitvinding van de Scanning Tunneling Microscope (STM) door de Zwitsers Heinrich Rohrer en Gerd Binnig in het begin van de jaren tachtig[20]. Hiervoor ontvingen zij in 1986 de Nobelprijs. Deze microscoop tast met een uiterst fijne naald een te onderzoeken oppervlak af en bereikt daarbij zo'n hoge resolutie dat de afzonderlijke atomen zichtbaar worden. Bovendien is het mogelijk om met het instrument krachten uit te oefenen op individuele atomen of moleculen en ze te verplaatsen. Met een dergelijk apparaat slaagde de Amerikaan Don Eigler er in 1990 in om met 35 xenon-atomen op een nikkeloppervlak van enkele nanometers de naam van zijn werkgever, IBM, te schrijven[21]. Hoewel deze techniek veel te bewerkelijk is om de hele *Encyclopaedia Britannica* over te schrijven, bracht hij daarmee toch het idee van Feynman van dertig jaar terug in praktijk.

2.2 Kracht door convergentie

Inmiddels zijn er diverse soortgelijke microscopen ontwikkeld, zoals de atomaire-krachtmicroscoop (AFM), en ook andere apparaten, zoals het optisch pincet, waarmee individuele atomen of moleculen onderzocht en gemanipuleerd kunnen worden. Hiermee ontstaan tal van nieuwe mogelijkheden voor natuurwetenschappelijk onderzoek; ze behoren tegenwoordig tot het standaardgereedschap in de biologie en de fysica. Het met dit instrumentarium opbouwen van grotere structuren uit afzonderlijke atomen of moleculen – aangeduid als *bottom-up* benadering – blijft echter vooralsnog te bewerkelijk voor industriële toepassingen. Men doet daarom veel onderzoek naar zogenaamde zelfassemblage, waarbij de bouwstenen door hun specifieke eigenschappen zelf de juiste posities

innemen. Daarnaast vindt er vooral in de micro-elektronica een voortschrijdend proces van miniaturisatie plaats. Bij de productie van computerchips slaagt men er via lithografische technieken in om steeds fijnere structuren op of in de siliciumplaatjes aan te brengen. In de laatste dertig jaar is de dichtheid van transistoren op een chip elke anderhalf jaar verdubbeld. Dit staat bekend als de wet van Moore. De kleinste structuren die men nu met deze *top-down* benadering kan fabriceren, zijn momenteel ongeveer net zo groot als de grootste structuren die *bottom-up* kunnen worden vervaardigd. Hierdoor ontstaan er nieuwe mogelijkheden voor een gecombineerde aanpak.

Nanotechnologieën zijn op zich niet nieuw. De natuur is de mens miljarden jaren voor geweest. Levende cellen zitten vol met uit eiwitmoleculen opgebouwde 'machines' en andere structuren met nanometerafmetingen die *bottom up* zijn vervaardigd. Fysici en technici laten zich bij hun onderzoek en het ontwerpen van toepassingen dan ook steeds meer door biotische systemen inspireren. Anderzijds kunnen zij met hun eigen onderzoeksmethoden, technieken en instrumenten een bijdrage leveren aan het biologisch onderzoek[22]. Op het niveau van de moleculen en atomen vervagen de grenzen tussen de traditionele wetenschappelijke disciplines. Nanowetenschap en nanotechnologieën vormen daarom bij uitstek een multidisciplinair onderzoeksgebied, waarin fysici, chemici en biologen in toenemende mate samenwerken. De verschillen in achtergrond en training werken daarbij wederzijds bevruchtend. Vaak maken nanotechnologieën progressie mogelijk binnen andere technologieën. Het zijn *enabling technologies*.

2.3 Nanowetenschap en nanotechnologieën wereldwijd en in Nederland

De nanowetenschap en de nanotechnologieën zijn de laatste jaren in een enorme stroomversnelling geraakt. Dat blijkt onder andere uit een exponentiële toename van het aantal wetenschappelijke publicaties. Daarbij dient men te bedenken dat wetenschappers hun onderzoek tegenwoordig graag het etiket van nanowetenschap of -technologie opplakken, omdat ze verwachten dat dit gunstig is voor de financiering ervan. Een deel van het onderzoek vond vroeger al onder een andere noemer plaats. Op veel terreinen is dan ook eerder sprake van een evolutie dan van een revolutie. De diversiteit van het onderzoek is enorm en verschillende richtingen hebben inmiddels hun eigen naam, zoals de nano-elektronica, de bionanotechnologie, de nanobiotechnologie, de moleculaire nanotechnologie en *nanomedicine*. De enige gemeenschappelijke noemer is de schaalgrootte van de studieobjecten.

Parallel hieraan zijn de financiële middelen die overheden wereldwijd voor nanowetenschap en nanotechnologieën beschikbaar stellen sterk gestegen. In 1997 werd in het totaal $ 432 miljoen geïnvesteerd[22]. In 2003 was dit bedrag al bijna $ 3 miljard. Koplopers zijn de VS, Japan, Zwitserland en een aantal EU-landen. Van deze laatste zijn vooral Duitsland, Frankrijk en het Verenigd Koninkrijk actief op nanotechnologiegebied. Bovenop de nationale uitgaven van de EU-landen komen bovendien de gelden die de Europese Commissie beschikbaar stelt in het Zesde Kaderprogramma met een looptijd van 2002 tot 2006. Voor 'prioriteit 3', 'Nanotechnologie en nanowetenschappen, materialen en nieuwe productieprocessen' (NMP) is in totaal € 1,3 miljard beschikbaar. Hiervan wordt circa € 500 miljoen aan nanotechnologieën besteed. In het Zevende Kaderprogramma zal het bedrag vermoedelijk meer dan het dubbele zijn[23]. Dit alles betreft publieke gelden. Naar schatting zijn de bedragen die de private sector, het bedrijfsleven, in nanotechnologieën investeert van een zelfde orde van grootte[2]. Wereldwijd wordt momenteel naar schatting jaarlijks ruim $ 9 miljard aan deze technologieën uitgegeven[24].

De Nederlandse regering heeft op grond van het Besluit subsidies investeringen in de kennisinfrastructuur (Bsik) € 130 miljoen beschikbaar gesteld voor het thema 'Microsystemen en nanotechnologie'. Drie grote onderzoeksprogramma's worden hiermee gesubsidieerd: BiOMaDe, NanoNed en MicroNed. Daarvoor was al € 23 miljoen toegekend aan het onderzoeksprogramma NanoImpuls, de voorloper van NanoNed. Omdat het veelal onderzoek betreft dat voor de helft wordt gesubsidieerd, belopen de totale investeringen over een periode van zes jaar circa € 300 miljoen. BiOMaDe is vooral gericht op diagnostiek en medische therapie. NanoNed is meer fundamenteel wetenschappelijk van aard. Het vormt het grootste onderzoeksprogramma en is onderverdeeld in elf vlaggenschipprogramma's. Hierbij zijn zeven universiteiten, TNO Industrie & Techniek en Philips betrokken. Verder wordt er samengewerkt met diverse industriële partners. MicroNed is toegespitst op microtechnologieën en *top-down* nanotechnologieën en is meer toepassingsgericht. In het totaal zijn in Nederland zo'n 135 instellingen actief op het gebied van nanotechnologieën, waaronder twaalf universiteiten en twaalf onderzoeksscholen. Bij het onderzoek zijn circa 420 onderzoekers betrokken. De minister van OCW bestempelt nanotechnologieën naast ICT en *genomics* als nationale prioriteit in haar Wetenschapsbudget 2004[25]. Uitvoerigere informatie over onderzoek op het gebied van nanowetenschap en nanotechnologieën is onder meer te vinden in een rapport van de Commissie Genetische

Modificatie (COGEM)[2], de website van het NIWI* en de websites van de diverse onderzoeksprogramma's**.

2.4 Nanomaterialen en hun toepassingen

Materialen met nano-afmetingen danken hun bijzondere eigenschappen aan twee factoren: hun relatief grote oppervlak ten opzichte van hun inhoud en het optreden van kwantumverschijnselen. Omdat chemische reacties altijd aan het oppervlak van materialen plaatsvinden, worden deze reactiever naarmate ze fijner gestructureerd zijn. Om die reden is ijzervijlsel, bijvoorbeeld, zeer brandbaar – het kan zeer snel met zuurstof uit de lucht reageren – terwijl een groot stuk ijzer niet brandbaar is, maar slechts (langzaam) roest. Als de afmetingen van materialen in de buurt van enkele nanometers komen, gaan bovendien kwantumverschijnselen de materiaaleigenschappen domineren. Deze volgen niet de wetten van de klassieke mechanica, maar die van de kwantummechanica. Dat is een verzameling natuurwetten die het gedrag van subatomaire deeltjes, zoals elektronen, protonen en neutronen, beschrijven. De term 'kwantum' duidt erop dat deze deeltjes slechts energie kunnen uitwisselen in discrete hoeveelheden. Dit is van grote invloed op de optische, elektrische en magnetische eigenschappen van het materiaal. De laatste jaren is de mens steeds beter in staat om ook kleine afmetingen van materialen nauwkeurig te controleren. Daarmee ontstaat de mogelijkheid om de bijzondere eigenschappen van nanomaterialen te exploiteren. Momenteel vindt op dat gebied veel onderzoek plaats en veel toepassingen verkeren nu in de laboratoriumfase. Commerciële producten met of op basis van nanomaterialen zijn op dit moment echter nog schaars.

In navolging van de Royal Society en de Royal Academy of Engineering typeert de commissie materialen als nanomaterialen als ze in ten minste één dimensie kleiner zijn dan 100 nm. Op grond van het aantal dimensies dat kleiner is dan 100 nm, kan men ze als volgt rangschikken:

Nanoschaal in één dimensie

- Films, lagen en bewerkte oppervlakken van één of enkele atomen of moleculen dik

* NIWI: Nederlands Instituut voor Wetenschappelijke Informatiediensten van de Koninklijke Nederlandse Academie van Wetenschappen, www.niwi.knaw.nl/nl/over_niwi

** NanoNed: www.stw.nl/nanoned; www.microned.nl; www.biomade.nl

Nanoschaal in twee dimensies

- *nanotubes* van koolstof (CNT)
  Naast grafiet en diamant vormen deze buisjes een derde verschijningsvorm van pure koolstof. Ze zijn in 1991 ontdekt door de Japanner Sumio Iijima en bestaan uit een één atoom dikke laag grafiet (grafeen genaamd) die opgerold is tot een naadloze cilinder [26]. Er zijn enkelwandige (één cilinder) en meerwandige (meerdere cilinders in elkaar geschoven) uitvoeringen. De diameter bedraagt slechts enkele nanometers, maar de lengte kan tot in de centimeters lopen. Ze zijn extreem sterk, toch flexibel en hebben bijzondere elektrische eigenschappen. Ze vormen daarmee één van de iconen van de nanotechnologie.
- Anorganische *nanotubes*
  Deze buisjes en fullereenachtige structuren van gelaagde verbindingen, zoals wolfraamdisulfide, molybdeendisulfide, boornitride, nikkeldichloride, niobiumdisulfide en titaniumdioxide, zijn kort na de *nanotubes* van koolstof ontdekt. Zij hebben diameters van enkele tot enkele tientallen nanometers[27].
- Nanodraden
  Deze worden via lineaire zelfassemblage gevormd uit nanodeeltjes van allerlei anorganische materialen, zoals silicium, galliumnitride en indiumfosfide. Ze hebben opmerkelijke optische, elektrische en magnetische eigenschappen.
- Nanovezels
  Vezels van tientallen tot honderden nanometers dik die met verschillende technieken kunnen worden gemaakt van synthetische (bv. polymelkzuur, polyurethaan) of natuurlijke (bv. collageen) organische polymeren[28].
- Biopolymeren
  Biopolymeren zoals DNA kunnen worden gebruikt voor de zelforganisatie van nanodraden. Daarbij kunnen DNA moleculen bijvoorbeeld met metalen worden gecoat. Ook kan men ze koppelen aan nanostructuren, zoals koolstofnanobuisjes.
- Nanoporiën
  Het betreft onder meer poriën in vaste materialen[29,30] en door eiwitten of nanotubes gevormde poriën in membranen van bijvoorbeeld lipiden[31]. Hun grootte, vorm en uniformiteit worden nauwkeurig gecontroleerd.

Nanoschaal in drie dimensies

- Nanodeeltjes van bulkchemicaliën
  Het gaat hierbij om deeltjes met een diameter van kleiner dan 100 nm die, vergeleken met grotere deeltjes van hetzelfde materiaal, nieuwe of versterkte,

grootte-afhankelijke eigenschappen bezitten. Voorbeelden zijn nanodeeltjes van TiO_2, ZnO en sommige vormen van *carbon black*[*]. Ze kunnen als losse deeltjes, in suspensies of gefixeerd aan of in andere materialen worden toegepast.

- Fullerenen
  Buckminsterfullerenen zijn genoemd naar de architect R Buckminster Fuller wegens diens bijzondere koepels. Ze worden vaak kortweg aangeduid als fullerenen of buckyballs. Het zijn circa één nanometer grote, bolronde moleculen van zuivere koolstof. De zestig koolstofatomen waaruit ze zijn opgebouwd, zijn net als bij een voetbal, gerangschikt in twintig zeshoeken en twaalf vijfhoeken. Ze zijn in 1985 door Richard Smalley ontdekt[32] en kunnen sinds 1990 in grotere hoeveelheden worden geproduceerd[33]. Er bestaan vormen met een meerlagige wand. De verschillende lagen liggen als de schillen van een ui om elkaar heen. Een deel van de koolstofatomen kan vervangen zijn door stikstofatomen. Deze vormen worden als nano-uien aangeduid[34].
- Dendrimeren
  De naam is een samentrekking van dendritische polymeren. Het zijn polymere moleculen die door hiërarchische zelfassemblage uit kleinere moleculen ontstaan. Ze zijn van binnen uit naar alle kanten zeer sterk vertakt en hun bolvorm doet enigszins denken aan de kroon van een boom. Grootte, vorm, vertakkingsgraad en chemische oppervlaktestructuur kunnen zeer precies worden beheerst. Dendrimeren zijn uitermate geschikt voor het transport van stoffen, die tussen hun takken worden verstopt of aan het oppervlak worden bevestigd. Er zijn vele soorten en maten, de kleinste zijn enkele nanometers groot[35].
- Quantum dots
  Quantum dots (in het Nederlands soms aangeduid als kwantumstippen) zijn kleine nanokristallen van halfgeleidermateriaal[36]. Ze zijn enkele tot enkele tientallen nanometers in diameter. Door hun geringe grootte vertonen de erin aanwezige elektronen kwantumgedrag. Ze kunnen slechts bepaalde hoeveelheden energie uitwisselen. Dit uit zich in de absorptie en emissie van zeer bepaalde golflengten (kleuren) licht. Bij de fabricage van *quantum dots* kan men hun vorm en grootte nauwkeurig regelen en daarmee de kleur van het licht dat ze absorberen en uitzenden. Deze bijzondere optische eigenschappen maken *quantum dots* geschikt voor tal van toepassingen.

---

* *Carbon black* is een industrieel vervaardigd koolstofproduct dat lijkt op roet. In tegenstelling tot dit laatste bestaat het uit deeltjes van nauwkeurig omschreven grootte (kleiner dan 1000 nm) en bevat het nauwelijks verontreinigingen als teer en as.

Sommige nanomaterialen worden al commercieel toegepast. Zo zitten nanodeeltjes van titaniumdioxide en zinkoxide als UV-reflectoren in zonnebrandcrèmes, *carbon black* als materiaalversterkers in autobanden en natuurlijke nanokleideeltjes in autobumpers. Nanometerdikke coatings zitten op opto-elektrische apparaten, katalytische oppervlakken en zelfreinigende ruiten. Nanokristallen maken snij- en boorwerktuigen extra hard en slijtvast.

Binnen enkele jaren zullen nanodeeltjes en andere nanomaterialen waarschijnlijk ook worden toegepast in verf, in brandstofcellen, in beeldschermen, in batterijen, in katalysatoren en als brandstoftoevoegingen. Op de wat langere termijn denkt men aan materiaalversteviging met nanobuisjes van koolstof, smeermiddelen van nanobolletjes, magnetische nanomaterialen voor informatieopslag en gemakkelijker te bewerken keramische materialen van nanokristallen.

Medische en andere toepassingen die min of meer rechtstreeks van belang zijn voor de gezondheid komen in de volgende twee hoofdstukken aan de orde.

2.5 Beeldvorming bij het publiek

In 1986 publiceerde de Amerikaanse futuroloog Eric Drexler zijn boek *Engines of Creation: the coming era of nanotechnology*[37]. Daarmee zorgde hij ervoor dat nanotechnologieën op de politieke agenda kwamen. In dit boek gaf hij een overzicht van de mogelijkheden die nanotechnologieën de wereld in de toekomst zullen bieden. Tevens beschreef hij de negatieve gevolgen die de ontwikkeling van nanotechnologie voor de wereld zou kunnen hebben. Hij schetste het '*gray goo*'-scenario, waarin zichzelf reproducerende nanorobots aan onze controle ontsnappen en al het leven op aarde vernietigen. De vrees voor nanorobots wordt de laatste jaren weer aangewakkerd door sciencefiction verhalen[38]. Recent hebben de milieuorganisaties ETC-group[12-14] en Greenpeace[15] aandacht gevraagd voor de risico's van nanotechnologieën. De ETC-group pleit zelfs voor een moratorium voor nieuwe nanomaterialen.

Dit alles heeft tot de behoefte geleid om de maatschappelijke inbedding van nanotechnologieën beter ter hand te nemen dan destijds bij de biotechnologie is gebeurd. Daarom streven alle partijen er nu naar om in een zo vroeg mogelijk stadium van de technologische ontwikkelingen inzicht te verwerven in eventuele gevaren en het publiek een – wat zij noemen – reëel beeld van de risico's te schetsen. Met dit oogmerk hebben onder meer de COGEM en de KNAW onlangs rapporten uitgebracht[2,3]. Ook is er een steeds luidere roep om een deel van de beschikbare onderzoeksgelden te besteden aan onderzoek naar de maatschappelijke gevolgen van nanotechnologieën en de ethische vragen die daarmee samenhangen[39]. Het Rathenau Instituut spant zich momenteel in om het publiek

te informeren en te betrekken bij een discussie over deze onderwerpen[1]. Vooralsnog is de kennis over nanotechnologieën bij het publiek gering[10,40,41].

Hoofdstuk 3

Kansen voor de medische zorg

Nanotechnologieën zouden op verschillende manieren de menselijke gezondheid kunnen bevorderen. De commissie schrijft bewust 'zouden kunnen', omdat het momenteel voornamelijk nog om toepassingen gaat die zich in – een min of meer ver gevorderd stadium van – onderzoek bevinden. Slechts een klein aantal concrete producten is al op de markt of wordt reeds ingezet in de klinische praktijk. In dit hoofdstuk komen toepassingen in de medische zorg aan bod. Daar zijn de ontwikkelingen het verst voortgeschreden. Toepassingen op de terreinen van voeding en het milieu bespreekt de commissie in het volgende hoofdstuk.

3.1 Wetenschappelijk en toepassingsgericht onderzoek

Levende cellen zitten vol met complexe en zeer functionele 'machines' op nanometerschaal. Deze zijn samengesteld uit macromoleculen, waaronder eiwitten. Ze zijn betrokken bij vrijwel alle processen in de cel, zoals informatieoverdracht, stofwisseling en transport van stoffen. Nanotechnologieën bieden nieuwe instrumenten om de werking van deze machines op het niveau van individuele moleculen te observeren, zelfs in de levende cel[42]. Met atomaire-krachtmicroscopen kunnen bijvoorbeeld de bindingskrachten worden gemeten tussen signaalstoffen zoals hormonen, en de bijbehorende, als schakelaars fungerende receptoreiwitten in de celmembraan. Biomoleculen kunnen worden gelabeld met *quantum dots*. Door het intense licht van een specifieke golflengte dat deze nanokristallen uit-

zenden, is de weg die de biomoleculen binnen de cel afleggen nauwkeurig te volgen[43]. Veel van dit onderzoek is gericht op het verkrijgen van inzicht in basale biochemische en biofysische processen in gezonde en ontregelde cellen. Deze kennis kan de basis vormen voor de ontwikkeling van nieuwe preventiestrategieën en therapieën.

Naast dit primair op kennisvergroting gerichte onderzoek vindt onderzoek plaats naar tal van toepassingsmogelijkheden van nanotechnologieën binnen de geneeskunde. Bijzonder intensief is het onderzoek naar nieuwe methoden en hulpmiddelen voor diagnostiek, screening en beeldvorming (*imaging*) en voor *drug delivery* en gentherapie. Ook vindt er steeds meer onderzoek plaats naar toepassingen op de terreinen van desinfectie, weefselkweken (*tissue engineering*) en medische implantaten. Dat klinische toepassingen vooralsnog schaars zijn, is mede het gevolg van de strenge veiligheidseisen. Niettemin verwachten experts, zeker op de wat langere termijn (tien jaar en later), veel van de '*nanomedicine*' [10,44]. Voor uitvoerigere informatie verwijst de commissie naar een aantal recente overzichtsrapporten[5,7,9].

3.2 Diagnostiek

De enorme toename in kennis van het menselijk genoom (*genomics*) en van expressieproducten, eiwitten (*proteomics*), maakt het in steeds meer gevallen mogelijk om ziekten te herleiden tot afwijkingen op moleculair niveau. Dat opent in beginsel de mogelijkheid om al in een heel vroeg stadium een diagnose te stellen - en eventueel al een behandeling te starten - nog voor de eerste ziektesymptomen zich openbaren[45,46]. Binnen de geneeskunde gaat er dan ook steeds meer aandacht uit naar preventie[9]. De neonatale screening op stofwisselingsziekten (via de hielprik) is daarvan een treffend voorbeeld[47]. Een immer toenemend aantal technische hulpmiddelen staat de medici ter beschikking om deze moleculaire biomarkers te detecteren. Het is op dit vlak dat de invloed van nanotechnologieën waarschijnlijk het eerst (binnen vijf jaar) merkbaar zal zijn[6,44,48]. Het diagnostisch onderzoek kan in het laboratorium plaatsvinden met materiaal dat aan het menselijk lichaam is onttrokken (*in vitro*-onderzoek), maar het kan ook rechtstreeks bij de patiënt (*in vivo*) worden uitgevoerd. Dit onderscheid is van belang, omdat in dat laatste geval de (hulp)middelen aan strengere veiligheidseisen moeten voldoen. De commissie illustreert de betekenis van nanotechnologieën voor de diagnostiek slechts aan de hand van enkele voorbeelden. Voor een uitvoerig overzicht verwijst ze naar de literatuur[9,36].

3.2.1 *In het laboratorium*

Onderzoek van het erfelijk materiaal (DNA) van patiënten kan tot doel hebben om de genexpressie – de mate van RNA-productie – in zieke weefsels te meten of om te achterhalen welke variant van een bepaald gen iemand bezit. Van veel menselijke genen bestaan namelijk meerdere vormen die slechts in één basenpaar verschillen. Men duidt dit aan als *single-nucleotide polymorphisms* (SNPs). De corresponderende eiwitvarianten kunnen in één aminozuur van elkaar afwijken en dan een aanzienlijk verschil in functionaliteit vertonen. SNPs staan aan de basis van allerlei erfelijke aandoeningen, maar zijn ook van invloed op iemands gevoeligheid voor chemische stoffen, inclusief geneesmiddelen. Dat betreft dan zowel hun therapeutische werking als hun bijwerkingen. Genetisch onderzoek biedt grote mogelijkheden om genvormen te identificeren die predisponeren voor bepaalde ziekten en om het gebruik van geneesmiddelen beter op de individuele patiënt af te stemmen. De Gezondheidsraad bracht hier enkele jaren terug advies over uit[49].

Voor de analyse van DNA zijn al enige jaren DNA-chips beschikbaar. Ze worden tegenwoordig alom gebruikt in het wetenschappelijk, biomedisch onderzoek, maar in de klinische praktijk zijn de toepassingen nog schaars. Zo'n chip bestaat uit een inerte drager met daarop honderden tot honderdduizenden in rijen (*micro-arrays*) geplaatste enkelstrengs DNA-moleculen met verschillende basensequenties. DNA uit een weefselmonster dat gelabeld is met een radioactieve of fluorescerende stof, kan worden geïdentificeerd aan de hand van de plaats op de chip waar het zich aan het chip-DNA bindt. Sinds 2003 gebruikt het Nederlands Kanker Instituut een DNA-chip om aan de hand van genexpressieprofielen het uitzaaigedrag van borsttumoren te voorspellen. Met deze informatie kan veel beter dan voorheen worden bepaald welke patiënten, na operatieve verwijdering van de tumor, baat hebben bij aanvullende chemotherapie[50,51]. Soortgelijke chips zijn in ontwikkeling voor de diagnostiek van leukemieën[52,53] en mond- en keeltumoren[54]. DNA- en andere biochips zijn van oorsprong een verworvenheid van de microtechnologie, maar de miniaturisering schrijdt ook hier, net als bij computerchips, voort. Daarnaast spelen nanotechnologieën een toenemende rol bij de vervaardiging van de chips en bij de verhoging van hun detectiegevoeligheid en betrouwbaarheid[9].

Een nieuwe nanotechnologische analysemethode maakt gebruikt van *quantum dots*. DNA in een monster wordt geïdentificeerd op grond van zijn binding aan DNA-moleculen van bekende samenstelling die elk voorzien zijn van een unieke spectrale streepjescode (kleurcode). Deze bestaat uit micrometersgrote

polymeerbolletjes met daarin verschillende mengsels van *quantum dots*[55]. Amerikaanse onderzoekers hebben deze methode gebruikt voor de bestudering van SNPs in genen die coderen voor enzymen uit de cytochroom P450 familie. Deze zijn betrokken bij de afbraak van stoffen (inclusief geneesmiddelen) in het lichaam[56]. De methode lijkt zeer geschikt om grote hoeveelheden monsters op vele SNPs gelijktijdig (multiplexe analyses) te onderzoeken.

De samenstelling van DNA-moleculen kan in beginsel ook worden achterhaald door hen met behulp van een elektrisch spanningsverschil door nanoporiën in een membraan te trekken. Uit het tijdprofiel van de elektrische stroom door de porie laat zich de basensequentie afleiden[57]. Op deze wijze heeft men inmiddels een mutatie in een gen van HIV geïdentificeerd die het virus resistent maakt tegen een bepaald geneesmiddel[58]. Mocht het lukken om deze nog in ontwikkeling zijnde methode te perfectioneren, dan kan op veel snellere wijze dan tot nu toe de basenvolgorde van DNA worden bepaald. Daartoe zouden honderden poriën op een chip moeten worden aangebracht.

De genoemde technieken zijn in beginsel ook geschikt voor de identificatie van andere biopolymeren, zoals eiwitten en koolhydraten. Door de complexe en labiele, maar voor hun functionaliteit zeer belangrijke ruimtelijke structuur van eiwitten loopt de ontwikkeling van proteïne-chips een jaar of vijf achter bij die van DNA-chips[9]. Niettemin zijn Amerikaanse onderzoekers erin geslaagd een chip te ontwikkelen voor de opsporing van prostaatkanker. De chip bevat circa honderd *cantilever*sensoren, micrometers grote, nanometers dikke hefboompjes, die eenzijdig bekleed zijn met antilichamen tegen prostaatspecifiek antigeen (PSA), een biomarker voor de genoemde ziekte. Door binding van PSA uit een opgebracht monster buigen de cantilevers enkele nanometers door, wat optisch kan worden gedetecteerd. Op deze wijze kunnen klinisch relevante concentraties PSA worden gemeten[59,60]. Op een vergelijkbare wijze kunnen met de antilichamen op nanodraden virussen worden gedetecteerd, bijvoorbeeld in een bloedmonster[61,62]. Binding van een enkel virusdeeltje aan een antilichaam resulteert in een verandering in het elektrisch geleidingsvermogen van de nanodraad. De methode is uiterst gevoelig, waardoor een infectie in een vroeg stadium is te ontdekken. Ze is bovendien geschikt voor multiplexe analyses. Aan sensoren op basis van *nanotubes* van koolstof voor toepassing in *micro-arrays* wordt eveneens gewerkt[63]. Detectiemethodes op basis van *cantilevers*, nanodraden of *nanotubes* hebben als bijkomend voordeel dat labeling van het monster overbodig is.

Labs-on-a-chip zijn laboratoria op zakformaat. Zij zijn inzetbaar bij de analyse van biopolymeren, maar kunnen ook worden gebruikt voor onderzoek en manipulatie van cellen. Naar verwachting zullen ze een belangrijke rol spelen bij

de verdere ontwikkeling van biosensoren voor de detectie van pathogene bacteriën[64]. Daarnaast zijn er op termijn ook mogelijkheden voor *point-of-care* toepassingen, waarbij eenvoudige analyses in de huisartsenpraktijk of bij patiënten thuis, en door henzelf, kunnen worden verricht[9,65]. Onderzoekers van de Universiteit Twente werken momenteel aan de ontwikkeling van een *lab-on-a-chip* voor het meten van lithiumconcentraties in bloed[66]. Met een dergelijke chip zouden patiënten die psychofarmaca op basis van lithium gebruiken, de lithiumspiegel in hun bloed op het juiste niveau kunnen houden. Het gebruiksgemak is vergelijkbaar met dat van de al gangbare apparaatjes voor de meting van glucosespiegels in het bloed door suikerpatiënten.

Een laatste voorbeeld zijn de zogenoemde PEBBLEs. Dit zijn enkele tientallen nanometers grote sensoren die bestaan uit een inert kapsel, bijvoorbeeld van polymeren, met daarin een indicatorkleurstof die oplicht, zodra een te analyseren stof door het kapsel naar binnen diffundeert en aan de kleurstof bindt[67]. PEBBLEs zijn ontwikkeld om concentraties van kleine ionen en moleculen – zoals waterstof-, calcium-, magnesium- en zinkionen of glucose – in levende cellen te meten. Nadat de nanocapsules in een cel zijn ingebracht, kan hun oplichten (en weer uitdoven) onder een microscoop worden gevolgd. Dergelijke hulpmiddelen zijn van nut bij het onderzoek naar bepaalde ziekten. Zo is een verstoorde zinkhuishouding een van de kenmerken van hersenaandoeningen als de ziekten van Alzheimer en van Parkinson[68].

3.2.2 In vivo *diagnostiek en beeldvorming*

Bij *in vivo* diagnostiek krijgen patiënten contrastmiddelen of radiofarmaca toegediend. Door hun specifieke eigenschappen kunnen deze stoffen helpen bij het in beeld brengen van pathofysiologische veranderingen in cellen, weefsels en organen. Omdat de hedendaagse beeldvorming steeds meer gericht is op het zichtbaar maken van moleculaire biomarkers van ziekteprocessen, bijvoorbeeld een receptoreiwit aan het oppervlak van een kankercel, spreekt men veelal van moleculaire beeldvorming (*molecular imaging*). Voor het zichtbaar maken van eigenschappen van weefsels, zoals veranderingen in de doorbloeding, wordt de term *functional imaging* gebruikt. Daartoe wordt een dragermolecuul of -deeltje behalve met een contrastmiddel (de beeldvormende component) uitgerust met een molecuul dat zich specifiek aan de biomarker bindt, bijvoorbeeld een antilichaam (de richtcomponent). Er zijn diverse soorten technieken ontwikkeld met elk hun eigen contrastmiddelen en bijbehorende beeldvormingsapparatuur: methoden op basis van ultrasone trillingen, radioactieve stoffen (inclusief positronemissietomografie, PET), magnetische resonantie (MRI) en fluorescerende stoffen. Ze

hebben ieder hun eigen toepassingsmogelijkheden en beperkingen[69]. Beeldvorming gericht op moleculaire biomarkers maakt een vroege opsporing van ziekten en afwijkingen mogelijk en levert informatie over geschikte therapieën. Daarnaast is beeldvorming zeer geschikt om een ingezette behandeling te volgen, te evalueren en te optimaliseren[45]. Nanotechnologieën bieden tal van mogelijkheden om de bestaande beeldvormingstechnieken te verbeteren en om nieuwe te ontwerpen[9,70-72].

Veelzijdig bruikbaar zijn de van een lipidenlaag voorziene nanodeeltjes van perfluorkoolwaterstoffen. Ze zijn geschikt als ultrasoon contrastmiddel[73]. Als gadoliniumverbindingen of radioactieve stoffen als technetium-99 aan de lipidenlaag van de nanodeeltjes worden gekoppeld, zijn ze tevens geschikt voor MRI, respectievelijk scintigrafische beeldvorming[9,74]. Voorzien van het juiste richtmolecuul kunnen de deeltjes pathogene veranderingen in bloedvaten zichtbaar maken. De nanodeeltjes worden momenteel onderzocht op hun bruikbaarheid als contrastmiddel voor de diagnose van atherosclerose, trombose en (tumor)angiogenese. Het klinisch onderzoek hiernaar zal naar verwachting binnen enkele jaren starten[69].

Superparamagnetische* nanodeeltjes van ijzeroxide worden inmiddels klinisch toegepast als MRI-contrastmiddel[46]. Ze hopen zich na intraveneuze toediening op in de lever, de milt en de lymfeklieren en kunnen zo de bestudering van die organen mogelijk maken[9,75]. Uit onderzoek bij patiënten is gebleken dat ze ook de detecteerbaarheid van uitzaaiingen van tumoren in lymfeklieren kunnen verhogen[76]. Gekoppeld aan dendrimeren kunnen de deeltjes worden toegepast voor de markering van levende cellen. Met deze magnetodendrimeren zijn bijvoorbeeld de migratie en de verdeling van getransplanteerde cellen in het lichaam te volgen. De methode, die bij proefdieren al met succes is toegepast[77], kan in de toekomst mogelijk een belangrijk hulpmiddel worden bij stamceltherapie. Ook gadolinium-dendrimeren zijn als contrastmiddelen in ontwikkeling[35,78]. De eerste van deze middelen staan kort voor hun marktintroductie[46]. Afhankelijk van hun grootte en oplosbaarheid in water of vet zijn ze geschikt voor onderzoek van bloedvaten, nieren, lever of lymfeklieren[79,80].

Optische beeldvormingsmethoden maken gebruik van fluorescerende kleurstoffen, die zich na orale opname of injectie bijvoorbeeld in een tumor ophopen. Na bestraling met laserlicht lichten de tumorcellen op. Omdat het laserlicht niet diep in het lichaam kan doordringen, kunnen op deze manier alleen tumoren in beeld worden gebracht die in of vlak onder de huid liggen of in met een endo-

* Superparamagnetische materialen vertonen een wisselwerking met een magnetisch veld, maar kunnen niet permanent magnetisch worden gemaakt[9].

scoop bereikbare weefsels[9]. Sinds een aantal jaren vindt er intensief onderzoek plaats naar nieuwe optische methoden op basis van nanodeeltjes. Het verst ontwikkeld zijn de methoden die gebruik maken van *quantum dots*[81-84]. Deze nanokristallen hebben als voordeel ten opzichte van de kleurstoffen dat ze in de tijd minder snel verbleken en dat ze niet met celcomponenten reageren. Bovendien kunnen *quantum dots* van verschillende kleur allemaal met laserlicht van dezelfde golflengte tot fluoresceren worden gebracht, waardoor multiplexe toepassingen mogelijk worden. In celcultures en proefdieren zijn de nanodeeltjes al met succes ingezet om biomarkers aan het oppervlak van kankercellen te kleuren[85], om de ontwikkeling van cellijnen in een kikkerembryo te volgen[86], om bloedvaten in muizen zichtbaar te maken[87] en lymfeklieren in varkens[88]. De hoop is dat deze laatste toepassing op termijn de opsporing van uitzaaiingen van tumoren verbetert[89]. De *quantum dots* worden van een laagje van fosforlipiden of polymeren voorzien om te verhinderen dat schadelijke zware metalen vrijkomen. Voordat klinische toepassingen denkbaar zijn, moet echter eerst uit onderzoek blijken dat dergelijke coatings ook op langere termijn effectief zijn[84].

Contrastmiddelen kunnen soms tevens als geneesmiddel fungeren. Zo produceren sommige fluorescerende kleurstoffen onder invloed van laserlicht van een bepaalde golflengte, en in aanwezigheid van zuurstof, toxische stoffen die de tumorcellen door middel van oxidatie vernietigen. Daarnaast bestaat in principe de mogelijkheid om diagnose en therapie te combineren door nanodeeltjes niet alleen van richtmoleculen en contrastmiddelen te voorzien, maar ook van werkzame stoffen. Het nanodeeltje fungeert dan tevens als *drug delivery system*.

3.3 Therapie

3.3.1 Drug delivery

Veel stoffen die op grond van hun farmacologische werking in principe bruikbaar zijn als geneesmiddelen, hebben het nadeel dat ze zieke organen of weefsels in het lichaam niet of onvoldoende kunnen bereiken. Daar kunnen verschillende redenen voor zijn:

1 de stof is slecht of niet in water oplosbaar
2 de stof wordt in het lichaam afgebroken of geïnactiveerd voordat ze haar doel heeft bereikt
3 de stof kan bepaalde biologische barrières (celmembranen, placenta, bloed-hersenbarrière) niet of onvoldoende passeren
4 de stof verdeelt zich onspecifiek over allerlei weefsels en organen.

Het gevolg is dat dergelijke stoffen niet effectief zijn of dat ongewenste bijwerkingen optreden. Al honderd jaar geleden bedacht de Duitse microbioloog Paul Ehrlich dat het met behulp van '*magic bullets*' mogelijk moest zijn om geneesmiddelen doelgerichter naar hun plaats van bestemming te dirigeren[9,71]. Tegen het eind van de jaren zestig van de vorige eeuw werd dit idee weer opgepakt en sindsdien werkt men aan de ontwikkeling van afleveringssystemen voor geneesmiddelen, in het Engels aangeduid als *drug delivery systems*[90]. Door hun geringe afmetingen kunnen nanodeeltjes van allerlei aard een geschikte basis vormen voor zulke systemen[7,9,71,91-94]. Afhankelijk van het type deeltje kan de werkzame stof erin worden opgesloten of aan het oppervlak worden gehecht. Op die manier kan ze ook als ze slecht in water oplost door een waterige oplossing zoals bloed worden getransporteerd en is ze beter beschermd tegen afbraak door bijvoorbeeld enzymen. Een geschikte coating van het nanodeeltje kan herkenning en verwijdering door het immuunsysteem voorkomen[95,96].

Selectieve ophoping in het doelorgaan of -weefsel kan via diverse mechanismen tot stand komen. Dat kan allereerst passief. Men maakt dan bijvoorbeeld gebruik van de grotere permeabiliteit van de wanden van bloedvaten en de verminderde lymfeafvoer in tumorweefsel[97]. Het is echter ook mogelijk om de nanodeeltjes van 'richtmoleculen' (bv specifieke antilichamen of foliumzuur) te voorzien, die ervoor zorgen dat het afleveringssysteem zich voornamelijk aan het zieke weefsel bindt. Dit kan echter detectie door het immuunsysteem in de hand werken[98]. Voorzien van geschikte richtmoleculen kunnen sommige nanodeeltjes geneesmiddelen, bijvoorbeeld tegen hersentumoren, over de bloed-hersenbarrière transporteren[99,100]. Opname van het afleveringssysteem met de werkzame stof in de te behandelen cellen kan vervolgens gebeuren via endocytose*. Door tevens contrastmiddelen, fluorescerende of radioactieve stoffen aan de afleveringssystemen te koppelen, kan men met behulp van beeldvormingstechnieken controleren in hoeverre het selectieve transport naar de plaats van bestemming is geslaagd[101,102].

Na het bereiken van het doelgebied moet de werkzame stof met de juiste snelheid vrijkomen van of uit zijn drager. Dat kan spontaan gebeuren door geleidelijke diffusie al of niet in combinatie met afbraak van het afleveringssysteem. Dat kan ook onder invloed van bijzondere omstandigheden op de plek van bestemming, zoals een afwijkende zuurgraad[103], zoutconcentratie, temperatuur of de aanwezigheid van bepaalde enzymen. De ophoping van het afleveringssysteem en/of de afgifte van de werkzame stof op de juiste plek kunnen ook wor-

* Endocytose: een proces waarbij een cel materiaal opneemt door het te omvatten met uitstulpingen van de celmembraan. Daarbij komt het materiaal terecht in een blaasje in de cel dat uit een stukje celmembraan is ontstaan.

den gestuurd door van buitenaf de omstandigheden in het doelorgaan of -weefsel te beïnvloeden met behulp van magneetvelden[104-106], nabij-infrarode straling[107], ultrasone trillingen[108] of warmte[109-111]. Het gebruikte afleveringssysteem en de externe behandeling dienen daartoe precies op elkaar te zijn afgestemd.

De eisen waaraan afleveringssystemen moeten voldoen zijn:

1 hun verblijftijd in het bloed moet lang genoeg zijn om stapeling in het doelweefsel mogelijk te maken
2 ze moeten voldoende werkzame stof kunnen bevatten
3 de systemen of hun afbraakproducten moeten een gunstig toxiciteitsprofiel hebben
4 ze moeten voldoende houdbaar zijn om opslag en distributie mogelijk te maken
5 de effectiviteit moet in een gunstige verhouding staan tot de kosten.

Een grote verscheidenheid aan nanodeeltjes wordt momenteel op hun geschiktheid als afleveringssysteem onderzocht[7,9,71,91-94]. Welke deeltjes het meest geschikt zijn hangt af van de te transporteren werkzame stof, het doelorgaan en de toedieningswijze (oraal, inhalatoir, dermaal, via injectie). Sommige deeltjes, zoals nanodeeltjes van polymeer of van vast vet, blijken bruikbaar voor het transport van zeer uiteenlopende stoffen. Andere, vooral anorganische nanodeeltjes, hebben een smaller toepassingsgebied. De meeste afleveringssystemen worden momenteel ontwikkeld voor het transport van antitumormiddelen, genetisch materiaal (gentherapie) en eiwitten en peptiden.

Onderzoek met liposomen en nanodeeltjes van polymeren als afleveringssystemen voor werkzame stoffen vindt al vanaf het midden van de jaren zeventig plaats. Andere systemen, zoals nanodeeltjes van vast vet, dendrimeren, fullerenen en nanokristallen van de werkzame stof, worden pas sinds het begin of het midden van de jaren negentig op hun bruikbaarheid onderzocht. Inmiddels zijn diverse geneesmiddelen met afleveringssystemen op de markt en vele bevinden zich in de fase van het klinisch onderzoek[46,90].

De verwachting is dat *drug delivery systems* een goede toekomst tegemoet gaan ook al zijn er nog aanzienlijke hindernissen te overwinnen[90]. Deze hebben onder meer betrekking op de ontwikkeling van methoden om de specificiteit van afleveringssystemen voor de doelcellen verder te vergroten, om de biobeschikbaarheid van werkzame stoffen in het doelweefsel preciezer te regelen en om werkzame stoffen efficiënter op de plaats van bestemming binnen in de cel te krijgen.

3.3.2 *Nanodeeltjes als geneesmiddelen*

Behalve als afleveringsysteem kunnen nanodeeltjes in een aantal gevallen zelf als 'werkzame stof' optreden. Metaalhoudende nanodeeltjes kunnen, nadat ze via de bloedbaan in een tumor zijn beland of rechtstreeks daarin geïnjecteerd zijn, met nabij-infrarode straling[112,113] of met een snel oscillerend magnetisch veld[114] zodanig worden verwarmd, dat de tumorcellen afsterven. Het betreft hier vooralsnog onderzoek met proefdieren. Enkelwandige nanotubes van koolstof kunnen mogelijk op soortgelijke wijze worden ingezet. *In vitro*-onderzoek heeft namelijk aangetoond dat deze buisjes, indien voorzien van foliumzuur als richtmoleculen, selectief worden opgenomen door kankercellen. Deze cellen kunnen vervolgens worden gedood door de buisjes met nabij-infrarode straling te verhitten. Gezonde cellen bleken nauwelijks of geen nanobuisjes op te nemen en geen last te hebben van de nabij-infrarode straling.[115]

3.3.3 *Passieve implantaten en* tissue engineering

Kunstgewrichten, zoals de kunstheup, hebben gewoonlijk een levensduur van tien tot vijftien jaar. Dan treden complicaties op door slijtage of door het los gaan zitten van het implantaat en zijn hernieuwde operaties noodzakelijk[9,116]. Nanotechnologieën kunnen bijdragen aan een vermindering van deze problemen. Ze maken het mogelijk om de veelal van titaan of legeringen van kobalt en chroom gemaakte implantaten te voorzien van een dunne laag met een nanokristallijne structuur, die harder en gladder en daardoor slijtvaster is. Ook de kunstkom, die doorgaans van een speciaal soort polyethyleen is gemaakt, slijt dan minder. Bovendien zorgt de laag ervoor dat het lichaam het implantaat beter verdraagt (betere biocompatibiliteit).

Diverse materialen worden momenteel op hun geschiktheid als coating onderzocht: diamant, metaal-keramiek en hydroxy-apatiet[117]. Dit laatste materiaal is een natuurlijk bestanddeel van bot dat voor circa 70% uit het minerale hydroxy-apatiet bestaat en voor de overige 30% uit organische vezels (collageen). Hydroxy-apatiet wordt al langer als coating op implantaten toegepast, maar nieuwe fabricagetechnieken maken het nu mogelijk om lagen aan te brengen met een korrelgrootte op nanometer- in plaats van micrometerschaal. Daarmee lijken ze wat hun structuur betreft meer op natuurlijk hydroxy-apatiet in bot, dat ook een nanokristallijne structuur bezit (korrelgrootte kleiner dan 50 nm). Dit komt de biocompatibiliteit ten goede. De laag kan zelfs de groei en aanhechting van het omringend beenweefsel stimuleren. Uit *in vitro*-onderzoek blijkt dat

beenvormende cellen (osteoblasten) zich beter hechten aan, en meer calcium afzetten op materialen met een korrelgrootte in het nanometerbereik dan op de conventionele materialen met een korrelgrootte in het micrometerbereik[116,118-120]. Vermoedelijk hangt dit samen de hogere absorptie van eiwitten die de celaanhechting stimuleren[121]. Beenresorberende cellen (osteoclasten) functioneren eveneens beter op deze nanomaterialen. Een goed en gecoördineerd functioneren van beide celtypen is essentieel voor de vorming en handhaving van gezond botweefsel en daarmee voor een stevige verbinding tussen het implantaat en het omringende bot[116,122,123]. Dat is van groot belang bij implantaten die zonder botcement worden vastgezet. Implantaten die voorzien zijn van een laagje hydroxyapatiet met nanostructuur, worden momenteel bij patiënten getest: in 2000 kreeg een patiënt in het Academisch Ziekenhuis Maastricht voor het eerst een kunstheup met een dergelijke coating[9]. Daarnaast kunnen nanodeeltjes van hydroxyapatiet ook rechtstreeks in beschadigde botten worden ingebracht om het herstel van het beenweefsel te versnellen. De laatste jaren hebben enkele geneesmiddelen die volgens dit principe werken een toelating gekregen[9]. Implantaatcoatings met nanostructuur op basis van diamant en metaal-keramiek bevinden zich nog in de onderzoeksfase. Hardheid, gladheid, corrosiebestendigheid en goede hechting aan het implantaat zijn hun belangrijkste voordelen[117].

De mechanische eigenschappen en de biocompatibilitiet van implantaten zijn ook te verbeteren door het materiaal waaruit de implantaten bestaan zelf van een nanostructuur te voorzien. Dat kan door het aanbrengen van een dunne laag van titaniumdioxide met nanoporiën. Een dergelijke aanpak heeft als bijkomend voordeel dat die laag zodanig kan worden gemaakt dat er langzaam metaalionen met een antibacteriële werking, zoals koperionen, uit vrijkomen. Dat vermindert de kans op bacteriële ontstekingen, een veel voorkomende complicatie bij implantaten[124]. Een andere mogelijkheid is om de implantaten via een sinterproces uit nanopoeders van titaniumdioxide of aluminiumoxide te vervaardigen[9]. Veelbelovende alternatieve materialen zijn organische polymeren met nanostructuur en composietmaterialen van organische polymeren met bijgemengde nanovezels van koolstof of nanodeeltjes van titanium, aluminium of hydroxyapatiet[116,125,126]. De organische polymeren hebben als voordeel dat ze geleidelijk kunnen oplossen terwijl nieuw botweefsel wordt gevormd. Ook onderzoekt men de mogelijkheden om bot te genereren met behulp van matrijzen van *nanotubes* van koolstof[127].

De orthopedische toepassingen zijn het dichst bij toepassing op patiënten[116], maar bio-afbreekbare matrijzen van nanovezels van natuurlijke of synthetische organische polymeren zijn inmiddels ook gebruikt om andere weefsels, zoals

kraakbeen, spierweefsel, zenuwweefsel en vaatweefsel *in vitro* te kweken[28]. Ook hier is immitatie van de natuurlijke extracellulaire matrix het doel van de nanostructuur. Onlangs zijn onderzoekers er in geslaagd om met behulp van nanovezels *in vivo* regeneratie van hersenweefsel te bewerkstelligen. Bij jonge en volwassen hamsters die ten gevolge van een aangebrachte hersenbeschadiging blind waren, herstelde het gezichtsvermogen binnen enkele weken na injectie van matrijsvormend nanomateriaal in de hersenen[128]. De methode is in de toekomst wellicht bruikbaar om ook bij de mens beschadigd zenuwweefsel te herstellen.

Een geheel ander type implantaat vormen de zogenoemde stents, kleine buisjes van gevlochten draad die vernauwde bloedvaten moeten openhouden. Vaak treden er ontstekingsreacties op die ertoe leiden dat het bloedvat opnieuw dicht gaat zitten. Om het probleem te verhelpen zijn er stents vervaardigd met een coating van aluminiumoxide die voorzien is van nanoporiën. Daarin kan een radioactieve stof worden aangebracht die verhindert dat de stent dichtgroeit. De poriën zorgen ervoor dat er voldoende radioactief materiaal kan worden ingebracht en dat het zeer geleidelijk vrijkomt. De functionaliteit en veiligheid van deze stents moet nog in dierproeven worden vastgesteld. Tevens vindt onderzoek plaats naar de mogelijkheid om gebruik te maken van het lotuseffect. Daarbij moet een coating van titaniumverbindingen verhinderen dat eiwitten in het bloed door hun contact met de stentwand conformatieveranderingen ondergaan die een stollingsreactie op gang brengen[9].

3.3.4 Actieve implantaten

Actieve implantaten zijn implantaten die een energiebron bevatten[7]. Op grond van hun functie zijn ze in twee groepen in te delen. De eerste categorie vormen de implantaten voor de toediening van geneesmiddelen, zoals insulinepompen en morfinepomp. Ze zijn al geruime tijd in gebruik. Sinds enkele jaren werkt men daarnaast aan implanteerbare microchips voor de opslag en een gecontroleerde afgifte van werkzame stoffen[129,130]. De voordelen van deze wijze van toediening zijn onder meer dat geneesmiddelen direct op de plaats waar ze nodig zijn en, desgewenst, met variabele snelheid kunnen worden toegediend. Eventueel kan de afgifte worden gestuurd door een op fysiologische parameters reagerende biosensor. De eerste van dergelijke systemen worden binnenkort bij patiënten getest[9].

De tweede groep bestaat uit neurale prothesen die zenuwfuncties moeten herstellen of overnemen. Ze overbruggen bijvoorbeeld beschadigde zenuwbanen, geven impulsen aan spieren of vervangen zintuigen. Tot deze categorie behoren

cochleaire implantaten (voor herstel van het gehoor), pacemakers en defibrillatoren (om het hartritme te regelen), blaasstimulatoren (voor gecontroleerde lediging van de urineblaas door dwarslaesiepatiënten), diepe-hersenenstimulatoren (om tremor bij ziekte van Parkinson tegen te gaan), peroneusstimulatoren (tegen een klapvoet). Deze worden allemaal al bij patiënten toegepast, sommige al tientallen jaren.

Retina-implantaten, voor herstel van het gezichtsvermogen bij patiënten met een beschadigd netvlies, zijn daarentegen nog in ontwikkeling. De laatste jaren is hiernaar veel onderzoek gedaan in de Verenigde Staten, Duitsland en Japan. Hoewel er grote vorderingen worden gemaakt en de eerste klinische tests al aan de gang zijn, moeten er nog grote obstakels worden overwonnen. Het zal vermoedelijk nog jaren duren voordat 'kunstmatige netvliezen' net zo gangbaar zijn als de andere genoemde neuro-implantaten[9,131].

Sinds enkele jaren werken diverse Amerikaanse onderzoeksgroepen ook aan neuroprothesen die het mogelijk maken om met behulp van gedachten apparaten te bedienen[132-137]. Daartoe worden een of meer chips met elektroden op de motorische hersenschors aangebracht, die de elektrische signalen die met gedachten gepaard gaan, registreren. Deze prothesen worden ook vaak aangeduid als *brain-machine interfaces*. Inmiddels is het gelukt om ratten door middel van '*brain power*' hendels te laten bedienen en apen de cursor van een computer of een robotarm[134,135]. Enkele jaren geleden kreeg een ALS*-patiënt een elektrode in de hersenschors ingeplant, waarmee hij een computer kon bedienen[138]. In 2004 is een neuroprothese ingebracht bij een geheel verlamde man. Deze stelt hem in staat om met zijn gedachten de cursor van een computer te bedienen, video-spelletjes te spelen, de lichtschakelaar te bedienen en een televisiekanaal te kiezen. De bevindingen werden in oktober 2004 gepresenteerd op de jaarvergadering van de American Academy of Physical Medicine and Rehabilitation te Phoenix**. Het uiteindelijke, maar nog ver verwijderde doel is om patiënten arm- of been-prothesen te laten bedienen of zelfs om hun de controle terug te geven over hun verlamde ledematen[133,136].

Omgekeerd bleek het ook mogelijk om ratten op afstand te besturen door de toediening van elektrische prikkels in die delen van de hersenen die betrokken zijn bij de tast en bij het ervaren van aangename gevoelens[139,140]. Dergelijke 'robotratten' zouden kunnen worden ingezet bij het zoeken naar slachtoffers

---

* Amyotrofische lateraal sclerose: neurodegeneratieve aandoening die eerst leidt tot verlamming van de ledematen en later ook het spraakvermogen aantast, maar de verstandelijke vermogens meestal intact laat.

** Zie persbericht van Brown University: *Pilot study of mind-to-movement device shows early promise* (www.brown.edu/administration/news_bureau/2004-05/04-035.html, geraadpleegd op 1 april 2005

onder het puin van ingestorte huizen, bij de opsporing van landmijnen of als mobiele biosensors.

Al deze actieve implantaten zijn in wezen producten van microtechnologieën, maar nanotechnologieën kunnen een belangrijke rol spelen bij hun verbetering en verdere ontwikkeling. Het onderzoek is er vooral op gericht om door middel van modificatie van het oppervlak op nanoschaal de functionaliteit, de fixatie in het omringende weefsel en de biocompatibiliteit te verhogen[141]. Zo worden voor netvliesimplantaten elektroden ontwikkeld met een nanoporeus oppervlak. Door deze nanostructuur wordt het oppervlak van de elektroden met een factor honderd vergroot, wat noodzakelijk is voor een goede signaaloverdracht van de elektroden naar het weefsel[9]. De micro-elektroden van neuroprothesen die de elektrische signalen in de hersenen moeten registreren, blijken vaak slechts enkele weken te werken. Meestal zijn ze niet stuk, maar raakt het omringende weefsel beschadigd en ontstaat er niet-geleidend littekenweefsel van gliacellen. *In vitro*-onderzoek heeft aangetoond dat een nanoporeuze oppervlaktestructuur de aanhechting van gliacellen vermindert en de vorming van uitlopers van zenuwcellen bevordert[142]. Een mogelijke verklaring voor de stimulerende invloed op de zenuwcellen is, dat deze van nature liggen ingebed in een extracellulaire matrix met een nanostructuur van microtubuli en laminine. Om afstotingsreacties of infecties tegen te gaan, kunnen ook coatings worden aangebracht die geleidelijk geneesmiddelen afgeven[7]. Een antibacteriële laag op basis van nanodeeltjes van zilver vindt in Duitsland inmiddels toepassing op cochleaire implantaten[9]. Andere voorbeelden van bijdragen van nanotechnologieën aan actieve implantaten vormen de membranen met nanoporiën in microchips voor *drug delivery* en batterijen met een hogere energieopslagcapaciteit[7].

3.4 Andere toepassingen

3.4.1 Desinfectie

De ontsmettende werking van zilver is al lange tijd bekend, maar met de opkomst van organische antibiotica nam het gebruik van zilver bij de bestrijding van ziekteverwekkende micro-organismen af. Door toenemende resistentie van bacteriën tegen antibiotica neemt de belangstelling voor zilver als desinfectiemiddel opnieuw toe. De antibacteriële werking berust op zilverionen[9,143]. Deze blokkeren enzymen die nodig zijn voor de zuurstofhuishouding, destabiliseren de celmembraan en remmen de celdeling. Vanwege de aard en de verscheidenheid van de werkingsmechanismen zullen bacteriën naar verwachting geen resistentie tegen zilver ontwikkelen. Vooral in de vorm van nanodeeltjes is zilver zeer effec-

tief door het grote contactoppervlak met de omgeving[144]. Bovendien hebben deze deeltjes als voordeel dat ze gemakkelijk te integreren zijn in andere materialen, zoals polymeren[145]. De nanodeeltjes fungeren dan als depots van waaruit voortdurend nieuwe zilverionen vrijkomen. Aangebracht op medische instrumenten of implantaten kunnen dergelijke antimicrobiële lagen mogelijk bijdragen aan een vermindering van het aantal infecties. Momenteel vindt er onder meer onderzoek plaats naar toepassing op katheters[145,146], op cochleaire implantaten[7,9] en in botcement[147,148]. Antimicrobieel wondverband met nanokristallijn zilver is inmiddels op de markt[149,150].

Nanodeeltjes van titaniumdioxide hebben eveneens een bacteriedodende werking. Deze berust op een fotokatalytisch effect. Onder invloed van ultraviolette straling en in aanwezigheid van water en zuurstof vormen de deeltjes zeer reactieve moleculen (radicalen) zoals hydroxyl- en perhydroxylradicalen, die micro-organismen doden[151]. Met titaniumdioxide kunnen antibacteriële oppervlakken worden gemaakt, die echter alleen in de aanwezigheid van UV-straling werkzaam zijn. Ook fullerenen hebben in de aanwezigheid van licht een antimicrobiële werking[152]. In Japan zijn al diverse antimicrobiële producten op basis van nanodeeltjes op de markt[9].

3.4.2 Identificatie, beveiliging en logistiek

Radio Frequency Identification labels (RFID-labels) bestaan uit een microchip en een erop bevestigde radio-antenne. De chip kan informatie bevatten over een product waarop of waarin hij is bevestigd. Een scanapparaat kan de chip via de antenne activeren, die daarop zijn informatie terugzendt. De labels dienen voor identificatie- en beveiligingsdoeleinden en voor het volgen van goederenstromen. Ze worden al geruime tijd toegepast, bijvoorbeeld om gestolen auto's en fietsen terug te vinden en voor de identificatie van huisdieren en vee. De labels zijn een product van de microtechnologie, maar nanotechnologieën bieden mogelijkheden om hen kleiner te maken en goedkoper te produceren. De verwachting is dat dit hun toepassing flink zal stimuleren.

In ziekenhuizen en zorginstellingen hebben de RIFD-labels inmiddels hun intrede gedaan. Ze worden nu al toegepast om te voorkomen dat pasgeborenen worden ontvoerd of dat verwarde of demente patiënten ongemerkt weglopen[153]. Ze worden ook meer en meer gebruikt voor de identificatie van patiënten of monsters van patiënten naast of in plaats van labels met streepjescodes [153,154]. Daarmee denkt men bijvoorbeeld tijdig en automatisch te kunnen opmerken wanneer een verkeerde patiënt in een verkeerde OK belandt[155]. Ook verwacht men het aantal foute bloedtransfusies te kunnen verminderen[156]. Verder kunnen

de labels het volgen en localiseren van dure apparatuur in ziekenhuizen vereenvoudigen, het volgen van geneesmiddelen vergemakkelijken en namaak van geneesmiddelen helpen bestrijden[153]. Implantatie van RFID-labels in slachtoffers van rampen kan later hun identificatie vereenvoudigen[157].

Inmiddels zijn er RFID-labels ter grootte van een rijstkorrel beschikbaar die bij mensen onderhuids kunnen worden ingeplant. De Food and Drug Administration in de Verenigde Staten heeft een dergelijk label in 2004 goedgekeurd. Op de chip kan iemands medische dosier worden opgeslagen. De gedachte daarachter is dat een snelle beschikbaarheid van de juiste medische gegevens in noodgevallen iemands leven kan redden. In Nederland zijn dezelfde labels voor niet-medische doeleinden ingeplant bij de stamgasten van een bepaalde discotheek, die daarmee automatisch toegang krijgen en betalen.

Samenvattend constateert de commissie dat er intensief nanowetenschappelijk onderzoek plaatsvindt binnen vrijwel alle disciplines binnen de geneeskunde. Slechts weinig nanotechnologische producten zijn nu al op de markt, maar de commissie verwacht dat dit aantal de komende jaren zal stijgen. Er zullen ongetijfeld nieuwe mogelijkheden voor diagnose en behandeling van ziekten komen. Tegelijkertijd waarschuwt de commissie voor overspannen verwachtingen. Door de hoge eisen die worden gesteld aan de werkzaamheid en de veiligheid duurt de ontwikkeling van nieuwe geneesmiddelen en medische hulpmiddelen jaren.

Hoofdstuk 4

Kansen voor gezondere voeding en een schoner milieu

Goede voeding en een schoon milieu zijn bevorderlijk voor een goede menselijke gezondheid. Voor deze doeleinden worden nanotechnologieën momenteel slechts beperkt ingezet. Toch zien deskundigen kansen liggen in de landbouw en in de levensmiddelenindustrie[158-164]. Op milieugebied verwacht men dat nanotechnologieën kunnen helpen bij het signaleren en oplossen van bestaande problemen én bij het voorkómen van nieuwe[11,23,165]. In het laatste geval vormen vaak andere dan milieu-overwegingen, bijvoorbeeld kostenbesparing, de belangrijkste drijfveer voor de ontwikkeling van toepassingen. Die hebben dan een verhoogde kans van marktslagen, omdat ze milieumeerwaarden met andere meerwaarden combineren[23]. De meeste toepassingen zullen pas op de middellange (over vijf tot twintig jaar) of de lange termijn (over meer dan twintig jaar) worden gerealiseerd[23,160,166]. Veel van de voorziene toepassingen hebben een tegenhanger in het medisch domein. In dit hoofdstuk geeft de commissie een overzicht van de mogelijkheden.

4.1 Mogelijke toepassingen in de landbouw

Als landbouwdieren of landbouwgewassen geïnfecteerd raken door een ziekteverwekker of ziek worden door schadelijke stoffen of een tekort aan voedingsstoffen, water of licht, kan het lang duren voordat dit wordt opgemerkt. Tegen die tijd kan een groot deel van de veestapel of het gewas zijn aangetast. Nanosenso-

ren bieden in beginsel de mogelijkheid om de omgevingskwaliteit in alle genoemde opzichten (voortdurend) te monitoren. Moleculaire diagnostiek kan bovendien informatie verschaffen over de gezondheidstoestand van planten en dieren en indicaties opleveren voor suboptimale condities, geruime tijd voordat de eerste ziekteverschijnselen zich openbaren. Zo is er sinds kort een meervoudige DNA-test, gebaseerd op *micro-array*technologie, op de markt. Daarmee kan in één keer de aanwezigheid van ruim vijftig soorten pathogene schimmels en bacteriën in gewas-, bodem- of watermonsters worden vastgesteld[167]. Dit maakt het mogelijk om preventieve behandelingen en behandelingen van hele veestapels of hele percelen, die nu eerder regel dan uitzondering zijn, te vervangen door gerichte behandeling van die dieren of die delen van het perceel die zijn aangetast. Een vroege opsporing is vooral van belang bij zeer besmettelijke ziekten die gemakkelijk naar andere bedrijven overspringen, en bij zoönosen, die een bedreiging voor de menselijke gezondheid vormen. *Delivery systems* kunnen er voor zorgen dat diergeneesmiddelen, gewasbeschermingsmiddelen en voedingsstoffen gerichter de plek bereiken waar ze nodig zijn. Franse onderzoekers trachten bijvoorbeeld de opname van een slecht in water oplosbaar, systemisch werkend insectide te bevorderen door het te verpakken in nanobolletjes[168,169]. Naar verwachting zullen nanotechnologieën in de veterinaire geneeskunde en de gewasbescherming dus vergelijkbare mogelijkheden bieden als in de humane gezondheidszorg. Een effectiever gebruik van veterinaire geneesmiddelen en gewasbeschermingsmiddelen zal zowel de kwaliteit van het agrarische product als die van het milieu ten goede komen.

De nieuwe mogelijkheden die nanotechnologieën scheppen op het gebied van DNA- en eiwitonderzoek kunnen hun vruchten afwerpen bij de veredeling van planten en dieren gericht op de ontwikkeling van hoogproductieve of zout- of droogtetolerante rassen. Het onderzoek naar werkzame stoffen voor de ontwikkeling van nieuwe veterinaire geneesmiddelen en gewasbeschermingsmiddelen kan profiteren van nanotechnologische instrumenten, zoals de atomaire-krachtmicroscoop, waarmee interacties tussen werkzame stoffen en receptormoleculen direct te meten zijn. Voorts dienen zich nieuwe mogelijkheden aan voor het volgen van productstromen waardoor het gemakkelijker zal worden om de herkomst van besmette of verontreinigde landbouwproducten of dieren te achterhalen. Tot slot ontstaan onder invloed van nanotechnologieën nieuwe mogelijkheden voor de verwerking van restproducten in de landbouw[159].

4.2 Mogelijke toepassingen in de levensmiddelenindustrie

Ruimer nog lijken de toepassingsmogelijkheden binnen de levensmiddelenindustrie. Om in ons land, verandering te brengen in de schaarste aan toepassingen[166] is vorig jaar een '*Roadmap microsystem- and nanotechnology in food and nutrition*' opgesteld[170]. Nanotechnologieën zullen worden ingezet ter verbetering van de gezondheidswaarde, de veiligheid, de smaak en de aantrekkelijkheid van voedingsmiddelen.

Delivery systems kunnen ervoor zorgen dat de van nature in het voedsel aanwezige, of in verhoogde concentraties toegevoegde, biologisch actieve stoffen niet voortijdig worden afgebroken, maar de juiste plaatsen in het lichaam bereiken en in de juiste concentratie beschikbaar blijven[164]. Dezelfde systemen zijn ook bruikbaar voor de aflevering van smaakstoffen. Het is bijvoorbeeld denkbaar dat bij een gerichte aflevering van zout veel minder zout in een product hoeft te zitten om dezelfde gewenste zoutsmaak te bereiken. Een verminderde zoutinname kan bevorderlijk zijn voor de gezondheid. Naar verwachting zal het aantal functionele voedingsmiddelen met *delivery systems* de komende jaren sterk groeien.

Veel microbiële veiligheidsproblemen in de levensmiddelenindustrie zijn te wijten aan met bacteriën of sporen van bacteriën of schimmels besmette apparatuur en oppervlakken. De adhesie-eigenschappen van de bacteriën en sporen spelen daarbij een belangrijke rol. Ze kunnen met een atomaire-krachtmicroscoop nader worden onderzocht. Op nanotechnologieën gebaseerde strategieën voor modificatie van de oppervlaktechemie en -structuren kunnen in de toekomst hechting van bacteriën en sporen voorkomen. Ook kunnen oppervlakken die met voedsel in contact komen, worden voorzien van actieve coatings die gecontroleerd antibacteriële stoffen afgeven. Decontaminatie van oppervlakken en apparatuur, kan ook plaatsvinden met nieuwe antimicrobiële nano-emulsies. Tot slot kunnen nanosensoren door een vroege opsporing en identificatie van pathogenen aan de veiligheid van voedsel bijdragen.

Nanocomposieten, kunststoffen waaraan nanodeeltjes zoals kleimineralen (montmorilloniet) zijn toegevoegd, vormen veelbelovende verpakkingsmaterialen. Ze zijn sterker, lichter, hittebestendiger en hebben een betere barrière-werking tegen zuurstof, kooldioxide en vluchtige stoffen[171]. Ingebouwde nanosensoren kunnen, bijvoorbeeld door middel van kleurverandering, een indicatie geven van de versheid van een product en de gebruiker waarschuwen voor bederf. Men spreekt in dit verband wel van intelligente verpakkingen. Daarnaast kunnen verpakkingen ook antibacteriële middelen afscheiden. In dat geval

spreekt men van actieve verpakkingen. Dergelijke verpakkingen mogen echter zelf geen gevaar opleveren voor de gezondheid van consumenten en geen onacceptabele veranderingen in de productsamenstelling teweegbrengen en moeten aan hoge veiligheidseisen voldoen. Mede daarom zijn ze nog in ontwikkeling en worden ze nog niet commercieel toegepast. Voor alle bederf- en versheidindicatoren geldt dat ze moeten voldoen aan de wet- en regelgeving op het gebied van voedselcontactmaterialen en binnenkort ook aan de nieuwe EU-richtlijn voor actieve en intelligente verpakkingen[172].

De AFM kan bijdragen aan meer begrip van de moleculaire krachten en mechanismen die een rol spelen bij de vorming en instandhouding van schuimen, gels en emulsies. Membranen met nanoporiën, bijvoorbeeld op basis van polymeren en *nanotubes* voorzien van functionele groepen, zijn in de toekomst bruikbaar voor het scheiden van (bio)moleculen met functionele waarde (eiwitten, peptiden, vitaminen, mineralen), bijvoorbeeld voor het maken van functionele voedingsmiddelen of voedingssupplementen[159].

4.3 Preventie van milieuschade

De meest effectieve manier om vervuiling van het milieu te voorkómen, is deze al bij de bron aan te pakken. Een efficiënter gebruik van grondstoffen, water en energie bij productieprocessen kan de productie van afval terugdringen. Nanotechnologieën kunnen hieraan bijdragen door middel van betere katalysatoren, betere sensoren voor procesbeheersing en betere scheidings- en filtertechnieken[165,173]. Ook dragen ze bij aan een toenemend begrip van natuurlijke processen in levende organismen, die een inspiratiebron kunnen vormen voor industriële productieprocessen. Eerder noemde de commissie al de gerichtere toediening van water, meststoffen en gewasbeschermingsmiddelen in de landbouw.

Vooral in de energiesector liggen grote mogelijkheden[174]. *Quantum dots* worden bijvoorbeeld gebruikt om de eigenschappen van LEDs te verbeteren[175,176]. Mogelijk kunnen LEDs met een hoge lichtopbrengst per verbruikte hoeveelheid elektriciteit de huidige gloei- en fluorescentielampen op termijn vervangen. Dat zou resulteren in een aanzienlijke energiebesparing en een verminderde uitstoot van kooldioxide. Toepassing van lichtere materialen, bijvoorbeeld composieten van polymeren en nanodeeltjes of *carbon nanotubes* in de luchtvaart, zou een soortgelijk effect hebben[10]. Besparingen zijn tevens te bereiken door de efficiëntie van verbrandingsprocessen te verhogen met behulp van nanodeeltjes of nanoporeuze katalysatoren en door het gebruik van isolerende of reflecterende beglazingen met nanocoatings[174].

Daarnaast spelen nanotechnologieën een belangrijke rol bij de ontwikkeling van nieuwe, schone en duurzame energiebronnen. Zo vindt nanokristallijn titaniumdioxide toepassing in een nieuw type zonnecellen[177] en kunnen *quantum dots* helpen om de efficiëntie van zonnecellen te vergroten[178]. Ook is er hoop dat nanotechnologieën de technologische doorbraken kunnen forceren die nodig zijn voor de overschakeling op waterstof als energiedrager[179]. Dat geldt zowel voor de productie van waterstofgas, als voor de opslag ervan en het gebruik in brandstofcellen ter opwekking van elektriciteit. De overgang naar materialen met nano-afmetingen kan tot een aanzienlijke verbetering leiden van de eigenschappen van elektrodes en elektrolieten, wat de prestaties van onder meer batterijen en brandstofcellen ten goede komt[180].

De Britse Royal Society en de Royal Academy of Engineering hebben er in hun gezamenlijke rapport op gewezen dat nog moet blijken of op nanotechnologieën gebaseerde materialen of producten over hun hele levensduur daadwerkelijk gunstig voor het milieu zijn[10]. Bekeken moet worden of de energieopbrengst van een zonnecel wel opweegt tegen de energiekosten die gepaard gaan met de productie en de verwerking in de afvalfase. De energiebesparing als gevolg van het toepassen van lichtere materialen in de vliegtuigbouw, kan bovendien verloren gaan als door een dalende prijs per vlucht mensen meer gaan vliegen. Evenzo kan het effect van zuinigere LED-lampen teniet worden gedaan door een steeds uitbundiger wordende verlichting.

4.4 Opsporing en herstel van milieuschade

Al eeuwen lang gebruikt de mens zoogdieren en vogels als natuurlijke melders die hem bijtijds moeten waarschuwen tegen de aanwezigheid van dodelijke concentraties van gassen en schadelijke stoffen. De kanarie in de mijn vormt wellicht het bekendste voorbeeld. Uiterst gevoelige sensoren, die vrijwel onmiddellijk (*real-time*) informatie kunnen verschaffen over de aanwezigheid van schadelijke stoffen of ziekteverwekkende micro-organismen in het milieu of op de werkplek, nog voordat deze 'melddieren' schade ondervinden, kunnen een belangrijke bijdrage leveren aan de bescherming van mensen en ecosystemen[11,165,181]. In de microtechnologie wordt er op het gebied van dergelijke sensoren veel werk verricht. Met behulp van een verscheidenheid aan nanostructuren, zoals *nanotubes* van koolstof[182-184], nanodraden[61,62,185,186], nanodeeltjes[187,188], nanokristallen[189], *cantilevers*[190-192] en dendrimeren[11,193,194], probeert men nu een verdere miniaturisering en verhoging van de gevoeligheid te bewerkstelligen. De laatste jaren is de vrees toegenomen voor terroristische aanslagen met giftige stoffen, zoals zenuwgassen[195] of ziekteverwekkende micro-

organismen[196,197]. Dit lijkt een extra stimulans te geven aan het sensorenonderzoek[61,183,184,189].

Behalve bij de detectie van schadelijke stoffen en ziekteverwekkers kunnen sensoren een belangrijke rol gaan spelen in het epidemiologisch en toxicologisch onderzoek[181,198,199]. Gebrek aan nauwkeurige gegevens over de blootstelling vormt de grootste bron van onzekerheid in epidemiologisch onderzoek en beperkt de mogelijkheden om tot harde conclusies te komen over het verband tussen blootstelling en ziekte. De sensoren die nu in ontwikkeling zijn, zullen door hun geringe afmetingen, lage kostprijs, en gebruiksgemak uitermate geschikt zijn voor de continue registratie van de uitwendige blootstelling van mensen aan individuele verbindingen en aan mengsels van stoffen. Dat geldt niet alleen op het niveau van de wijdere omgeving, maar ook op de schaal van de woning, de werkplaats en de onmiddellijke persoonlijke omgeving en zelfs op het niveau van de contactpunten met het menselijk lichaam[199]. De ontwikkelingen op het gebied van de bepaling van de persoonlijke, externe blootstelling vorderen echter slechts langzaam. Daarnaast kunnen de sensoren informatie leveren over persoonlijke activiteitenpatronen die van invloed zijn op de grootte, frequentie, de duur en de routes van blootstellingen. Tot slot zijn sensoren ook bruikbaar voor het bepalen van de inwendige blootstelling door de kwantitatieve detectie en monitoring van stoffen in het menselijk lichaam. Sensoren bieden dus tal van kansen om de onzekerheid in de blootstellingsbepaling te verminderen. De grote stroom aan gegevens die continue monitoring oplevert, zal wel hoge eisen stellen aan de systemen voor dataverwerking.

Omdat vergiftigingen hun oorsprong vinden in interacties op moleculair niveau, bieden nanotechnologieën tal van nieuwe onderzoeksmogelijkheden op toxicologisch gebied[181,198]. Zo kan met een AFM het celoppervlak worden afgetast om ultrastructurele veranderingen onder invloed van toxines in beeld te brengen. De ruimtelijke en temporele dynamiek in de afgifte van chemische stoffen, zoals neurotransmitters, hormonen of cytokines, door individuele cellen en het effect van toxische stoffen daarop, is te bestuderen met *arrays* van electrochemische detectoren. Met optische nanovezelsondes is het mogelijk om concentraties van toxische stoffen of de activiteiten van enzymen die betrokken zijn bij de stofwisseling of geprogrammeerde celdood (apoptose) in individuele cellen te meten[42,200]. Met nanoelectromechanical systems (NEMS) op basis van *cantilevers* kan het gewicht van individuele cellen nauwkeurig worden bepaald. Dit maakt het mogelijk om gewichtsveranderingen in cellen onder invloed van toxische stoffen te meten[181].

Nieuwe DNA-analysetechnieken bieden kansen om de interactie te bestuderen tussen omgevingsfactoren en genetische factoren bij het ontstaan van ziekte. Zoals de commissie eerder aangaf, is er een methode op basis van *quantum dots* ontwikkeld, voor onderzoek naar *single-nucleotide*polymorfismen (SNPs) in genen. De methode is met succes uitgetest op genen die coderen voor enzymen uit de cytochroom-P450-familie[56]. Deze enzymen zijn in het lichaam betrokken bij de afbraak van chemische stoffen. Verschillende vormen van een enzym kunnen in functionaliteit verschillen en over welke vormen iemand beschikt bepaalt mede diens (on)gevoeligheid voor bepaalde toxische stoffen.

Tot slot vindt er veel onderzoek plaats naar de mogelijkheid om met behulp van nanotechnologieën het milieu te reinigen. Nanodeeltjes in het bijzonder, lijken hiervoor geschikt, omdat ze door hun geringe afmetingen en hun relatief grote oppervlak reactief en gemakkelijk hanteerbaar zijn[165]. Vooral met nanodeeltjes van metalen, legeringen en metaaloxides, zoals ijzer, ijzer/palladium, ijzer/zilver, zink/palladium, titaniumdioxide en zinkoxide is al veel onderzoek gedaan. De deeltjes kunnen *in situ* in de bodem worden geïnjecteerd, *ex situ* in slurryreactoren worden toegepast voor de reiniging van bodems of sedimenten, of aan vast dragermateriaal zoals koolstof, zeoliet of aan membranen worden verankerd voor de zuivering van water of gassen. De deeltjes blijken in staat om een grote verscheidenheid aan gangbare milieucontaminanten, zoals PCB, organochloorbestrijdingsmiddelen en gehalogeneerde oplosmiddelen te reduceren tot onschadelijke koolwaterstoffen. Nanodeeltjes van ijzer kunnen daarnaast anionen (perchloraat, nitraat en bichromaat), zware metalen (nikkel, kwik) en radionucliden (uraniumdioxide) reduceren[165,201]. *Nanotubes* van koolstof blijken dioxines aan zich te kunnen binden, wat op termijn perspectief biedt om water en lucht van deze schadelijke stoffen te ontdoen. Metaalionen zoals koper laten zich gemakkelijk via ultrafiltratie uit water verwijderen na complexatie met dendrimeren[202]. Veel onderzoek wordt er verricht naar de mogelijkheid om stoffen en micro-organismen door middel van nanofiltratie uit grond- en oppervlaktewater te verwijderen te behoeve van de drinkwaterproductie. Sommige toepassingen zijn betrouwbaar gebleken en zijn inmiddels gevestigde technieken. Andere worden nog op laboratoriumschaal onderzocht[203]. Al deze reinigingstechnieken zijn in het veld inzetbaar, maar beter is het om hen zo veel mogelijk te integreren in afvalstromen van productieprocessen om de introductie van schadelijke stoffen of organismen in het milieu te voorkómen[198].

De commissie concludeert tot besluit dat er ook op de gebieden van landbouw, voeding en milieu nanotechnologisch veel onderzoek plaatsvindt, maar toch min-

der intensief dan op het medische vlak. Er liggen zeker kansen om de gezondheid te bevorderen, maar of op nanotechnologieën gebaseerde materialen en producten daadwerkelijk milieuwinst opleveren, moet nog blijken.

Hoofdstuk 5

Risico's voor de gezondheid

De laatste jaren is het besef doorgedrongen dat er aan nanotechnologieën ook risico's kleven. Net als andere deskundigen[2,3,10] ziet de commissie geen aanwijzingen dat zichzelf vermenigvuldigende nanorobots binnen afzienbare tijd werkelijkheid zullen worden. Het risico dat op het raakvlak van nanotechnologieën en de biotechnologie gemodificeerde, bestaande levensvormen ('green goo'[204]) aan onze greep ontsnappen, lijkt met de huidige wet- en regelgeving behoorlijk onder controle[2]. Daarom concentreert de commissie zich in dit hoofdstuk op de toxiciteit van nanomaterialen, in het bijzonder op die van vrije nanodeeltjes. Dezelfde eigenschappen die deze deeltjes technologisch zo interessant maken, zoals een hoge reactiviteit en het vermogen om barrières te passeren, zouden zich immers ook tegen mens en milieu kunnen keren. Nanostructuren die onlosmakelijk verbonden zijn met grotere producten, zoals chips, vormen geen gevaar, omdat de kans op blootstelling vrijwel nihil is. De bredere maatschappelijke implicaties van nanotechnologieën die ook risico's kunnen inhouden, komen in het volgende hoofdstuk aan de orde.

5.1 Deeltjes in soorten en maten

Nanodeeltjes zijn alomtegenwoordig in het milieu. Ze komen van nature voor in de bodem, in het water, in de lucht en in levende wezens[205-208]. Ze ontstaan daar door fysisch-chemische processen, al of niet onder invloed van micro-organis-

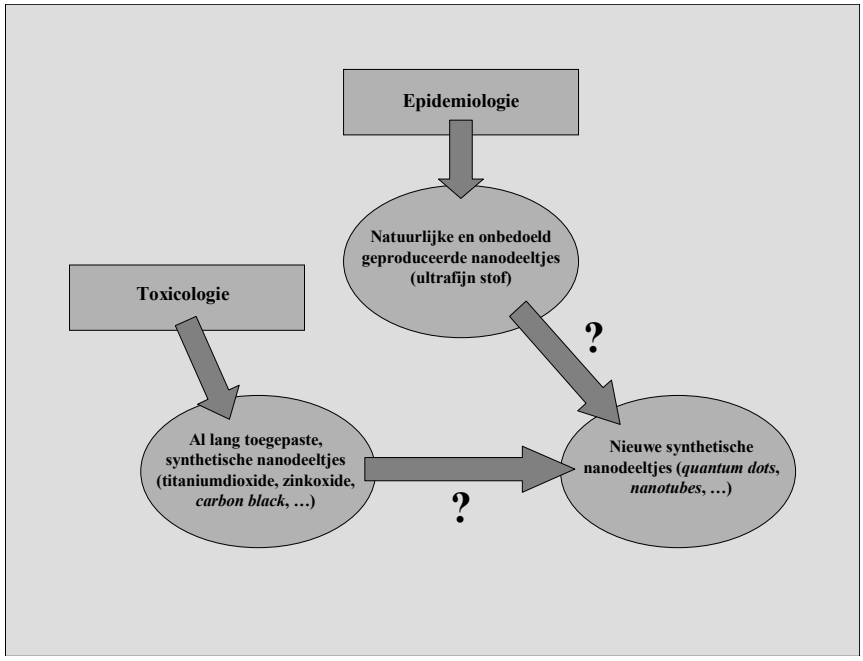
men. Nanodeeltjes kunnen in de atmosfeer terecht komen tijdens verbrandingsprocessen (bijvoorbeeld bosbranden, vulkaanuitbarstingen) of in de lucht worden gevormd uit daar aanwezige gassen. De laatste eeuwen is de hoeveelheid nanodeeltjes in de lucht door toedoen van de mens sterk gestegen. Vooral de verbranding van diesel vormt een belangrijke bron. Tegelijkertijd worden minder nanodeeltjes weggevangen door de verminderde uitstoot van grotere deeltjes[208,209].

Al geruime tijd is bekend dat mensen die op hun werkplek veel fijne stofdeeltjes inademen, ernstige gezondheidsschade kunnen ondervinden. De stoflongen (pneumoconiose) van mijnwerkers vormen daarvan een bekend voorbeeld. Ruim tien jaar geleden bleek echter dat ook blootstelling aan veel lagere concentraties fijn stof in de buitenlucht in stedelijke gebieden schadelijk kan zijn. Het gaat daarbij om stofdeeltjes met een diameter die kleiner is dan 10 µm, de zogenoemde PM10[210]. Door die ontdekking is de belangstelling voor de toxiciteit van deeltjes sterk toegenomen. De laatste jaren is veel epidemiologisch en proefdieronderzoek verricht naar gezondheidseffecten van fijne deeltjes en vezels*. Naast de al genoemde 'verbrandingsdeeltjes' betreft dat onder andere kwarts, asbest, *carbon black* en titaniumdioxide. De laatste twee materialen worden al decennia lang in ultrafijne vorm (deeltjes kleiner dan 100 nm) in grote hoeveelheden geproduceerd en onder meer aan plastic en rubber toegevoegd ter verbetering van de materiaalkarakteristieken of als vulstof en pigment.

Inmiddels heeft de deeltjestoxicologie zich tot een zelfstandige richting binnen de toxicologie ontwikkeld[211]. Ze is thans hoofdzakelijk gericht op blootstelling via de luchtwegen. Enkele werkingsmechanismen en deeltjeseigenschappen die van belang zijn bij de biologische activiteit van deeltjes zijn opgehelderd, maar het inzicht is nog verre van volledig. Met de opkomst van nanotechnologieën richten deeltjestoxicologen hun aandacht steeds meer op nanodeeltjes[4,208,212-215]. Daarbij staan zij voor de vraag in hoeverre de beschikbare kennis over 'traditionele' (nano)deeltjes bruikbaar is voor de beoordeling van de risico's van nieuwere soorten synthetische nanodeeltjes, zoals *nanotubes* en fullerenen, nanodraden, *quantum dots* en deeltjes voor *drug delivery* (zie figuur 1)[208,212,215,216]. In de volgende paragrafen vat de commissie hun bevindingen samen. Daarbij komen achtereenvolgens aan de orde: de blootstelling aan nanodeeltjes, de opname door en de verspreiding in het lichaam (toxicokinetiek), de werkingsmechanismen en daaruit voortvloeiende effecten op proefdieren en mensen (toxicodynamiek) en tot slot de milieurisico's.

---

* Deeltjes waarvan de lengte tenminste drie maal de diameter bedraagt.



Figuur 1 Epidemiologisch onderzoek heeft acute effecten aangetoond van onbedoeld geproduceerde nanodeeltjes op de menselijke gezondheid. Toxicologisch onderzoek heeft chronische effecten van al lang toegepaste synthetische nanodeeltjes (*carbon black*, TiO_2) bij proefdieren vastgesteld. De vraag is in hoeverre deze bevindingen zijn door te trekken naar de nieuwe, synthetische nanodeeltjes. Dit wordt gesymboliseerd door de vraagtekens.

5.2 Blootstelling

De blootstelling aan nanodeeltjes kan plaatsvinden via de luchtwegen, het spijsverteringskanaal of de huid. Daarnaast worden nanodeeltjes voor medische toepassingen (beeldvorming, diagnostiek of therapie) vaak rechtstreeks in de bloedbaan gebracht door middel van een injectie. Ook kunnen deeltjes in het lichaam vrijkomen door slijtage van implantaten[214,217].

De blootstelling aan natuurlijke en onbedoeld geproduceerde nanodeeltjes (zoals verbrandingsdeeltjes van diesel) is, uitgedrukt in het aantal deeltjes, hoog. Ultrafijne deeltjes vormen weliswaar maar een klein deel van de totale massa aan fijn stof in de atmosfeer, maar wat aantallen betreft zijn ze ruim in de meerderheid[205]. Per ademteug worden circa vier miljoen van deze deeltjes naar binnen gezogen en meer dan de helft ervan blijft in de longen achter[10]. Met het voedsel krijgen westerlingen naar schatting 10^{12}-10^{14} micro- en nanodeeltjes per

persoon per dag binnen. Het betreft dan voornamelijk silicaten en titaniumdioxide die als verontreinigingen of als additieven (pigmenten en anti-aankoekmiddelen) in voedingsmiddelen, geneesmiddelen en tandpasta zitten. Daarnaast ontstaan er in ons darmkanaal ook deeltjes doordat in de darm aanwezig calcium en fosfaat samen neerslaan[218,219].

Vergeleken daarbij is de blootstelling van de algemene bevolking aan synthetische nanodeeltjes op dit moment nog erg laag. Slechts enkele materialen, zoals titaniumdioxide, zinkoxide en *carbon black*, worden nu al op commerciële schaal geproduceerd en als nanodeeltjes toegepast. De eerste twee zitten als UV-filters in zonnebrandcrèmes. De verwachting is echter dat het aantal toepassingen snel zal toenemen en dat ook andere nanodeeltjes in de toekomst op commerciële schaal zullen worden geproduceerd[10,220]. Zo worden diverse soorten nanodeeltjes intensief onderzocht op hun bruikbaarheid als afleveringssysteem voor geneesmiddelen. Ook zijn er plannen voor de toepassing van afleveringsystemen in functionele voedingsmiddelen (zie Hoofdstuk 3). Voor *nanotubes* van koolstof bestaan inmiddels enkele proeffabrieken[10]. Ook voor de productie van fullerenen is inmiddels een fabriek[217]. Voorlopig hebben mensen op hun werkplek in onderzoekscentra van de industrie en van universiteiten de meeste kans om met synthetische nanodeeltjes in aanraking te komen. Veel zal daarbij afhangen van de productietechnieken en de getroffen veiligheidsmaatregelen.

Momenteel is het nog niet mogelijk om *nanotubes* van koolstof als afzonderlijke buisjes te produceren: ze klonteren onder invloed van elektrostatische krachten altijd samen. Het is daarom onwaarschijnlijk dat deze nanodeeltjes als losse vezeltjes in de lucht voorkomen. Voorlopig onderzoek op plaatsen waar met deze deeltjes wordt gewerkt, lijkt dat te bevestigen[221]. Als de *nanotubes* samenklonteren tot agglomeraten, dan kunnen deze waarschijnlijk als ‘gewoon’ fijn stof worden geïnhaleerd, mits ze kleiner zijn dan 10 μm. Groeperen de buisjes zich tot hele korte ‘touwtjes’, dan kunnen de risico’s overeenkomen met die van conventionele vezels. Hoewel de kans bestaat dat individuele *nanotubes* onder invloed van oppervlaktespanningverlagende stoffen in de longen uit het agglomeraat losraken, lijkt dit onwaarschijnlijk door de grote adhesiekrachten tussen de nanodeeltjes. Grotere, niet inhaleerbare agglomeraten kunnen op onbedekte huid terecht komen. In dat geval is er sprake van blootstelling via de dermale route. Veel synthetische nanomaterialen worden geproduceerd en bewerkt in vloeistoffen. Ook daarom zijn directe dermale absorptie en orale ingestie meer relevante blootstellingsroutes[217].

5.3 Opname en kinetiek

Tijdens zijn evolutionaire ontwikkeling is de mens van oudsher blootgesteld geweest aan fijne (stof)deeltjes. Tot op zekere hoogte heeft het lichaam zich hieraan weten aan te passen door de ontwikkeling van een aantal mechanismen om deze deeltjes buiten de deur te houden of weer naar buiten te werken voordat ze schade aan kunnen richten. Het zijn dezelfde mechanismen als die waarmee het lichaam zich te weer stelt tegen micro-organismen. Zo zijn de bovenste luchtwegen van binnen bekleed met uiterst fijne trilhaartjes die ingeademde en neergeslagen deeltjes weer naar de keel transporteren. Deeltjes die de diepere luchtwegen en de longblaasjes (alveoli) bereiken worden opgenomen door fagocyterende macrofagen die ze weer naar boven transporteren of via lymfe- en bloedvaten afvoeren. De bovenste laag van de menselijke huid, de opperhuid, is bekleed met een laag van dode, verhoornde cellen. Zolang deze hoornlaag onbeschadigd is, vormt ze een ondoordringbare barrière voor stofdeeltjes en microorganismen. Het darmepitheel ten slotte, heeft weliswaar als functie het doorlaten of absorberen van stoffen, maar is impermeabel voor grotere moleculen, zoals eiwitten, en voor deeltjes.

Onderzoek van 'traditionele' fijne deeltjes heeft duidelijk gemaakt dat deze er soms in slagen om de verdedigingsmechanismen te omzeilen of te beschadigen. Ze kunnen dan het lichaam binnendringen en zich daar verspreiden. Dat geldt in het bijzonder voor deeltjes met nano-afmetingen[208,222]. Veel opname- en transportroutes in het lichaam zijn inmiddels aangetoond. Andere zijn nog hypothetisch en behoeven nader onderzoek. Weinig is echter nog bekend over de transportsnelheden, de ophoping en retentie in organen.

Vooral via de luchtwegen kunnen nanodeeltjes gemakkelijk het lichaam binnendringen. De fysieke afmetingen en de oppervlakte-eigenschappen van de deeltjes spelen hierbij een belangrijke rol. Mits ze niet tot al te grote agglomeraten samenklonteren, kunnen nanodeeltjes gemakkelijk tot in de longblaasjes doordringen. Daar worden ze door hun geringe afmetingen, en afhankelijk van hun oppervlaktekenmerken, minder goed herkend en verwijderd door fagocyterende macrofagen. Als de deeltjes bovendien slecht oplosbaar en afbreekbaar zijn, kunnen ze tot schadelijke niveaus accumuleren. Nanodeeltjes worden passief en actief door cellen, bijvoorbeeld macrofagen of longepitheelcellen, opgenomen. Ook dit hangt sterk af van de oppervlakte-eigenschappen van de deeltjes. Ze kunnen in de mitochondriën terechtkomen, wat tot verstoring van cellulaire processen kan leiden[208]. Vanuit het longepitheel kunnen ze het achterliggende longinterstitium en de daarin aanwezige bloedvaten bereiken. Dat is uit onder-

zoek met menselijke vrijwilligers en met proefdieren gebleken[208]. De resultaten zijn echter niet eenduidig over de mate waarin nanodeeltjes zo toegang krijgt tot de circulatie en organen in het lichaam[213]. Aan de andere kant ontwikkelt de farmaceutische industrie *drug delivery systems* op basis van nanodeeltjes die de bloed-hersenbarrière kunnen passeren (zie hoofdstuk 3). Dit impliceert dat nanodeeltjes wellicht ook onbedoeld deze barrière kunnen passeren en de hersenen bereiken. Recent is gevonden dat ingeademde nanodeeltjes van koolstof zich ook via het reukslijmvlies en de reukzenuwen naar de hersenen kunnen verplaatsen, net zoals het poliovirus[223]. Eerder was al gevonden dan nanodeeltjes van goud langs dezelfde weg de hersenen kunnen bereiken. Deze bevindingen hebben betrekking op proefdieren (apen, knaagdieren), maar het is aannemelijk dat hetzelfde transportmechanisme in de mens werkzaam is. De verplaatsing van vaste deeltjes langs zenuwbanen is specifiek voor nanodeeltjes en wordt bepaald door de eigenschappen van de deeltjes, zoals de grootte, vorm en oppervlaktechemie en -lading[208].

De omstandigheden in de darmen verschillen wezenlijk van die in de luchtwegen. Door het continue afsterven en vernieuwen van het darmepitheel en de relatief snelle passage van voedsel door het spijsverteringskanaal zullen in het voedsel aanwezige nanodeeltjes doorgaans niet lang in de darmen verblijven. Daar staat een continue nieuwe aanvoer van deeltjes tegenover. In de darm is een complex mengsel aanwezig van verteerd voedsel, bacteriën en enzymen, dat de eigenschappen van de nanodeeltjes kan beïnvloeden[213]. Gebleken is dat sommige nanodeeltjes vanuit de darm via de cellen van het dunnedarmepitheel (de enterocyten) of via het lymfatisch darmweefsel (de plaques van Peyer) in de bloedbaan terecht kunnen komen en zo andere organen kunnen bereiken. De grootte van de deeltjes en de aard van functionele groepen aan het oppervlak van de deeltjes spelen hierbij een rol[224,225]. Zo bleken aan ratten oraal toegediende deeltjes van polystyreen alleen via de darmen in de bloedbaan terecht te komen als ze kleiner waren dan 300 nm. Bovendien werden meer deeltjes van 50 nm geabsorbeerd dan deeltjes van 100 nm. Nanodeeltjes van titaniumdioxide werden bij menselijke vrijwilligers in het bloed aangetroffen na orale inname[226]. Ratten absorbeerden daarentegen geen nanodeeltjes van iridium (van 18 en 80 nm) vanuit hun spijsverteringskanaal[227].

Over het vermogen van nanodeeltjes om via de huid het lichaam binnen te dringen is relatief weinig bekend. De schaarse beschikbare informatie duidt erop dat nanodeeltjes meer kans hebben om dieper in de huid door te dringen dan grotere deeltjes. Er zijn op dit moment echter geen aanwijzingen dat deeltjes via de huid in de bloedsomloop terecht kunnen komen[213]. Ten aanzien van nanodeeltjes

van titaniumoxide in sommige zonnebrandcrèmes heeft het Scientific Committee on Cosmetic and Non-Food Products (SCCNFP) van de Europese Commissie geoordeeld, op basis van een vertrouwelijk dossier, dat deze deeltjes niet dieper dan de hoornlaag in de huid dringen en dat de toepassing in zonnebrandcrèmes in elke deeltjesgrootte veilig is[228]. Dergelijke producten zijn bedoeld voor toepassing op een intacte huid. Of titaniumdioxide deeltjes dieper in de huid kunnen doordringen als die eerst is beschadigd, bijvoorbeeld door zonnebrand of door eczeem, is nog nauwelijks onderzocht. Er zijn aanwijzingen dat nanodeeltjes via beschadigde huid en op plaatsen waar de huid regelmatig wordt gebogen, zoals bij de pols, wel in lymfe- en bloedvaten terecht kunnen komen[208]. Zinkoxide nanodeeltjes, die eveneens als UV-filters worden gebruikt, zijn door het SCCNFP niet als veilig bestempeld[229]. Voor een oordeel zijn meer gegevens nodig over de absorptie van deze nanodeeltjes door de huid. De Amerikaanse FDA heeft het gebruik van zinkoxide als UV-filter in zonnebrandcrèmes wel goedgekeurd. Onduidelijk is of daarbij de deeltjesgrootte in beschouwing is genomen[10].

Ten behoeve van de ontwikkeling van *drug delivery systems* verricht de farmaceutische industrie veel onderzoek naar de opname van nanodeeltjes en hun verspreiding door het lichaam. Door de keuze van de juiste deeltjes en via coatings en andere oppervlaktemodificaties probeert men te bewerkstelligen dat de deeltjes zo effectief en selectief mogelijk die plaatsen in het lichaam bereiken, waar de werkzame stof die ze vervoeren nodig is. Veel van deze kennis zou ook bruikbaar zijn bij het beoordelen van de risico's van onbedoelde blootstelling aan schadelijke nanodeeltjes. De uitwisseling van informatie tussen farmacologen en toxicologen is echter nog beperkt[212]. Nanotubes van koolstof en fullerenen worden gezien als veelbelovende *drug delivery systems*[230]. Met het oog daarop is het gedrag van in water oplosbare fullerenen bij muizen onderzocht[231] . Bij orale toediening werden ze niet efficiënt geabsorbeerd en binnen 48 uur weer uitgescheiden, voornamelijk via de feces. Indien de fullerenen echter intraveneus werden geïnjecteerd, was 90 procent van de dosis na één week nog steeds in het lichaam. De deeltjes werden binnen drie uur na de toediening in de lever, de milt, de longen, het hart en de hersenen aangetroffen. In soortgelijk onderzoek drongen nanobuisjes van koolstof, die door hydroxylering eerst wateroplosbaar waren gemaakt, ongeacht de toedieningswijze (oraal of via subcutane, intraveneuze of intraperitoneale injectie) snel door tot de botten en alle organen behalve de hersenen[232]. Circa 80% van de buisjes werd binnen elf dagen weer via de urine uitgescheiden[208]. Deze informatie is essentieel voor de ontwikkeling van *drug delivery systems* op basis van deze deeltjes, maar evenzeer voor een beoordeling

van de gezondheidsrisico's als deze deeltjes in het milieu terechtkomen. Juist de unieke biokinetische eigenschappen van nanodeeltjes, die hen zo geschikt maken voor medische doeleinden, kunnen voor toxische effecten zorgen.

5.4 Effecten bij proefdieren en op *in vitro* gekweekte cellen

Proefdieronderzoek met niet of nauwelijks giftige stoffen als titaniumdioxide en *carbon black* in deeltjesvorm heeft aangetoond dat deze deeltjes bij blootstelling via de luchtwegen ontstekingen en tumoren in de longen kunnen veroorzaken. Daarbij is gebleken dat nanodeeltjes een groter effect hebben dan een zelfde massa grotere deeltjes van dezelfde stof[233,234]. Niettemin bestaan er grote verschillen in schadelijkheid tussen (nanodeeltjes van) verschillende stoffen[235,236]. Dit hangt waarschijnlijk samen met de oppervlakte-eigenschappen (lading en reactiviteit) van de deeltjes die de interactie bepalen met structuren en processen in of op de cellen (de toxicodynamiek). Sommige deeltjes, zoals kwarts, hebben een reactief oppervlak dat vrije radicalen (zeer reactieve atomen of moleculen) vormt. Andere typen deeltjes hebben transitiemetalen (bijvoorbeeld ijzer, nikkel of kobalt) aan hun oppervlak. Ook die kunnen het ontstaan van radicalen bevorderen. Verder zijn er deeltjes die op vooralsnog onbekende manier radicalen vormen. De oxidatieve stress die hiervan het gevolg is, kan veranderingen in genexpressie en signaaloverdracht in cellen veroorzaken[208]. Maar ook deeltjes met een minder reactief oppervlak en een geringe intrinsieke toxiciteit kunnen gezondheidsschade veroorzaken, wanneer ze in voldoende grote hoeveelheden worden ingeademd. Nanodeeltjes kunnen zich, bijvoorbeeld via positieve of negatieve ladingen aan hun oppervlak, hechten aan biomoleculen (receptoren, signaalstoffen, enzymen) op of in de cellen en hun functioneren verstoren. In alle gevallen speelt de deeltjesgrootte een belangrijke rol. Immers hoe kleiner de deeltjes, hoe groter het oppervlak per volume-eenheid dat voor interactie met cellen en weefsels beschikbaar is. Dat verklaart waarom de in dierproeven waargenomen effecten (ontstekingen, tumoren) vaak het sterkst gecorreleerd zijn met het totale oppervlak van de in de longen aanwezige deeltjes[208,236].

Bij ratten kan de permanente aanwezigheid in de longen van een groot oppervlak van (nano)deeltjes longtumoren veroorzaken. Lamlegging van de macrofagen door nanodeeltjes leidt tot een snelle ophoping van deeltjes in de longen (aangeduid als *rat lung overload*) en tot chronische ontstekingen. De longtumoren worden toegeschreven aan de mutagene activiteit van de reactieve stoffen die de toegestroomde cellen van het immuunsysteem uitscheiden. Daarnaast kunnen de radicalen die aan het oppervlak van de nanodeeltjes ontstaan rechtstreeks bijdragen aan het ontstaan van mutaties en daarmee aan de vorming van tumoren[237].

De eerste resultaten van het onderzoek naar de invloed van enkelwandige en meerwandige koolstof*nanotubes* op de longen van ratten en muizen na intratracheale injectie van hoge doseringen (1-20 mg/kg) duiden erop dat deze buisjes eveneens schade aan de longen kunnen veroorzaken[238-240]. Aard en plaats van de beschadigingen en effecten wijken echter af van wat op grond van de huidige toxicologische kennis over deeltjes werd verwacht en de interpretatie van de resultaten is dan ook vooralsnog moeilijk[217]. De hoge dosis *nanotubes* in combinatie met de wijze van toediening (intratracheale instillatie[*]) leidde tot obstructie van de luchtwegen en atypische bindweefselvorming in de vorm van granulomen. Inhalatieproeven met realistische blootstellingsniveaus zullen meer duidelijkheid moeten brengen over de relevantie van de waargenomen gezondheidsschade[208,239,241]. Zeer recent onderzoek waarbij muizen *nanotubes* via faryngeale aspiratie[**] kregen toegediend (0,5-2 mg/kg), lieten eveneens ontstekingsreacties, oxidatieve stress en bindweefselvorming in de longen zien[242]. De effecten bleken ernstiger dan van vergelijkbare doses kwarts en ultrafijn *carbon black*. Bovendien bleken de *nanotubes* een negatieve invloed te hebben op de verwijdering van bacteriën uit de longen.

Koolstof*nanotubes* zijn vaak verontreinigd met sporen van ijzer, nikkel en andere metalen, die bij hun fabricage worden gebruikt. Deze zouden de vorming van vrije radicalen kunnen bevorderen[243,244]. Lam en collega's vonden echter voor buisjes met zeer uiteenlopende metaalgehalten hetzelfde type ernstige schade aan de longen[238]. Radicaalvorming door metalen lijkt dus niet de enige verklaring te zijn voor de in deze studie gevonden effecten[243]. De hoge dosis en de methode van toediening (intratracheale instillatie) kunnen echter andere effecten geheel overschaduwen. In onderzoek naar de invloed van enkelwandige koolstof*nanotubes* op gekweekte menselijke opperhuidcellen werd radicaalvorming onder invloed van het aanwezige ijzer wel aangevoerd als belangrijkste verklaring voor de waargenomen cytotoxiciteit[10,245]. Meerwandige koolstof*nanotubes* blijken gekweekte menselijke opperhuidcellen te kunnen binnendringen en daar ontstekingsreacties op te roepen[246]. Koppeling van chemische groepen (fenylsulfiet- of fenylcarboxylgroepen) aan het oppervlak van *nanotubes* resulteert in een sterke vermindering van hun cytotoxiciteit[247].

Fullerenen en fullereenderivaten zijn vanwege hun veelbelovende medische toepassingen al wat beter op hun toxiciteit onderzocht. Hun dermale en orale

---

* Bij intratracheale instillatie wordt een suspensie van nanodeeltjes rechtstreeks in de luchtpijp geïnjecteerd.

** Bij faryngeale aspiratie wordt een druppel van een suspensie van nanodeeltjes op de basis van de uitgestrekte tong van een verdoofd proefdier aangebracht. De deeltjes worden vervolgens met de passerende ademlucht de longen in gezogen.

toxiciteit is gering, maar bij intraveneuze toedingen kunnen acute vergiftigingsverschijnselen optreden[217]. Hun cytotoxiciteit berust eveneens op oxidatieve stress. Dat is aangetoond in *in vitro*-onderzoek met verschillende menselijke celijnen [248,249]. In een waterig milieu vormen fullerenen zuurstofradicalen. Die oxideren de lipiden in de celmembranen waardoor deze lek raken en de cellen sterven. De toxiciteit is groter in de aanwezigheid van licht[217]. Het schadelijke effect van de fullerenen is te verminderen of te voorkomen door gelijktijdige toevoeging van anti-oxidanten en door derivatisering van het oppervlak met hydroxyl- of carboxylgroepen. Parallel daaraan neemt hun oplosbaarheid in water sterk toe. Er zijn aanwijzingen dat fullerenen tevens de structuur, stabiliteit en functie van DNA-moleculen kan aantasten[250].

In *in vitro*-onderzoek met hamstercellen zijn grote verschillen geconstateerd in cytotoxiciteit (afgemeten aan de activiteit van het enzym mitochondrieel dehydrogenase) tussen enkelwandige nanobuisjes, meerwandige nanobuisjes en fullerenen[251]. De eerstgenoemde deeltjes waren het meest toxisch, de laatste het minst. In dezelfde volgorde remden ze ook de fagocytose door alveolaire macrofagen. De onderzoekers concluderen dat nanomaterialen van koolstof met verschillende geometrische structuren *in vitro* aanzienlijke verschillen in cytotoxiciteit en bioactiviteit kunnen vertonen. Of dat ook *in vivo* geldt, moet nog blijken. De toxiciteit of de verschillen daarin kunnen deels berusten op aanwezige verontreinigingen (amorfe koolstof, metalen). Nieuwe proeven met ultrapure buisjes moeten uitsluitsel geven.

Over dendrimeren is eveneens al de nodige toxicologische informatie vergaard wegens hun veelbelovende medische toepassingsmogelijkheden[252]. Door de veelheid aan vormen zijn generalistische uitspraken moeilijk. Hun cytotoxiciteit *in vitro* is afhankelijk van de chemische samenstelling van de kern, maar meer nog van de aard van hun oppervlak en de mate van vertakking. Dendrimeren met negatief geladen groepen of met biocompatibele polymeren aan hun oppervlak zijn minder toxisch dan die met positieve groepen. De giftigheid daalt bovendien met toenemende vertakkingsgraad. Dit biedt aanknopingspunten voor het ontwerpen van veilige dendrimeren. Dendrimeren kunnen tevens lysis en klontering van rode bloedcellen veroorzaken en immuunreacties oproepen. Moeilijk afbreekbare vormen kunnen zich bij herhaalde blootstelling in lichaamscellen ophopen en daardoor ziekteverschijnselen veroorzaken. De biokinetiek van dendrimeren is goed onderzocht, juist vanwege hun mogelijke toepassing als contrastmiddel of *drug delivery system*. Proefdieronderzoek naar de toxiciteit is echter nog relatief weinig verricht. Het is duidelijk dat vooral *in vivo*

toepassingen zorgvuldig toxicologisch onderzoek vereisen, dat toegesneden is op de aard van de beoogde medische toepassing.

Diverse *in vitro*-onderzoeken hebben de cytotoxiciteit van *quantum dots* van cadmiumselenide (CdSe) of cadmiumtelluride (CdTe) aangetoond[253-256]. De giftigheid kan het gevolg zijn van de afgifte van vrije cadmiumionen[253,255], maar ook voortvloeien uit de vorming van zuurstofradicalen (ROS)[256,257]. Kleinere, groene *quantum dots* lijken, althans op massabasis, giftiger te zijn dan grotere, rode[254,255]. Mogelijke verklaringen hiervoor zijn verschillen in de verdeling van de nanodeeltjes binnen de cel en het grotere oppervlak van eenzelfde massa groene *quantum dots*. Geschikte coatings, bijvoorbeeld van zinksulfide of eiwitten (BSA), kunnen de giftigheid sterk verminderen en wellicht geheel opheffen[253]. De stabiliteit van dergelijke coatings op de langere termijn onder *in vivo*-omstandigheden dient echter nog te worden onderzocht[222]. Bovendien kunnen sommige coatingmaterialen zelf cytotoxisch zijn[258]. De risico's van quantum dots voor de menselijke gezondheid verdienen daarom serieuze aandacht[259].

5.5 Effecten bij de mens

Veel van onze huidige kennis over de schadelijkheid van fijne deeltjes voor de menselijke gezondheid berust op epidemiologisch onderzoek naar de gevolgen van blootstelling aan kwarts of asbest op de werkplek en aan fijne stofdeeltjes in de buitenlucht[208,212]. De Gezondheidsraad heeft in het verleden herhaaldelijk geadviseerd over de gezondheidseffecten van blootstelling aan deeltjes op de werkplek of via het milieu [260-262]. Ze zijn vooral schadelijk bij inademing. Een hoge blootstelling aan micrometergrote kwartsdeeltjes gedurende enkele jaren blijkt tot longfibrose (bindweefselvorming) en longtumoren te kunnen leiden. Inademing van asbest kan asbestose (bindweefselvorming), longkanker of mesothelioom (borstvlieskanker) veroorzaken. Uit talrijke epidemiologische onderzoeken komt een duidelijk verband naar voren tussen de aanwezigheid van fijne stofdeeltjes (kleiner dan 10 μm of kleiner dan 2,5 μm) in de lucht en sterfte door hart- en longaandoeningen[210,263]. Hoewel het fijne stof in de buitenlucht hoofdzakelijk uit niet of nauwelijks giftige verbindingen als koolstof en ammoniumzouten bestaat, blijken zeer lage blootstellingsniveaus al een meetbare invloed op de sterftecijfers te hebben[212]. Vooral mensen met een toch al zwakke gezondheid worden getroffen. Op grond van bevindingen in toxicologisch onderzoek is geopperd dat de ultrafijne deeltjes (de deeltjes kleiner dan 100 nm) in het fijn stof mogelijk verantwoordelijk zijn voor de gezondheidsschade[264-266]. Epidemiologisch onderzoek om deze hypothese te testen is nauwelijks uitgevoerd en de beschikbare gegevens lijken erop te wijzen dat fijn en ultrafijn stof beide schade-

lijk zijn en deels verschillende effecten veroorzaken[267-269]. Een recente studie waarin gezonde en astmatische vrijwilligers via de luchtwegen aan ultrafijn koolstof werden blootgesteld, bracht geen noemenswaardige gezondheidseffecten aan het licht[270]. Epidemiologische gegevens suggereren ook dat (ultra)fijn stof bij de mens longkanker kan veroorzaken[271-273].

Bij het optreden van de bovengenoemde effecten, speelt het immuunsysteem een belangrijke rol. De deeltjes beschadigen macrofagen, epitheelcellen en eventuele andere cellen in de long, wat resulteert in ontstekingsreacties. Deze horen weliswaar tot de normale verdedigingsmechanismen in gezonde personen, maar bij individuen met een zwakkere gezondheid – en, afhankelijk van de duur en het niveau van de blootstelling en de aard van de deeltjes, ook bij gezonde personen – kunnen ze tot tijdelijke of blijvende schade aan de luchtwegen leiden en ook systemische reacties veroorzaken of versterken. Sommige stoffen die vrijkomen tijdens ontstekingsreacties kunnen de permeabiliteit van het longepitheel en het endotheel verhogen[274-278]. Dat vergemakkelijkt de migratie van nanodeeltjes naar het interstitium en de bloedvaten. Hierdoor kunnen ingeademde nanodeeltjes ook elders in het lichaam effecten veroorzaken, zoals op het cardiovasculaire systeem. Daarnaast kunnen effecten op de bloedsomloop, zoals hypercoagulatie[264] en progressie van atherosclerose[279,280], echter ook samenhangen met de verhoogde spiegels van reactieve stoffen van het immuunsysteem in het bloed, die het gevolg zijn van chronische ontstekingen in de longen.

Weinig informatie is beschikbaar over schadelijke gevolgen van orale blootstelling aan nanodeeltjes. Er is een verband gesuggereerd tussen de aanwezigheid van fijne en ultrafijne deeltjes in de voeding en de ziekte van Crohn, een chronische ontsteking van de darmwand[218]. Recente onderzoeken konden dit echter niet bevestigen[219,281].

Door de mens vervaardigde minerale vezels met diameters van enkele micrometers, zoals glaswol en steenwol, kunnen door mechanische irritatie huidontstekingen (dermatitis) veroorzaken. Er zijn geen aanwijzingen in de wetenschappelijke literatuur te vinden dat dunnere vezels met diameters kleiner dan 100 nm op dit punt speciale aandacht vergen[213].

Titaniumdioxide, in het bijzonder de minerale vorm anatase, is fotoactief en kan in aanwezigheid van UV-straling vrije radicalen vormen[282]. Deze zouden lokaal de huid kunnen beschadigen. Om de mogelijke fototoxiciteit van nanodeeltjes van titaniumdioxide in zonnebrandcrèmes te verminderen worden de deeltjes vaak van een coating voorzien. Deze zorgt tevens voor een goede dispersie van de nanodeeltjes in de crème. In de crèmes aanwezige andere stoffen, zoals oplosmiddelen en antioxidanten, kunnen bovendien de radicalen omzetten

in minder schadelijke stoffen. Niettemin blijkt uit onderzoek dat diverse commerciële zonnebrandproducten onder invloed van UV-straling zuurstofradicalen (ROS) vormen[282,283]. Deze kunnen DNA- en RNA-moleculen beschadigen[282]. Volgens sommige onderzoekers moet de biologische betekenis daarvan nog worden vastgesteld[284]. Het Scientific Committee on Cosmetic and Non-food Products van de Europese Commissie is echter – op basis van een vertrouwelijk dossier – van oordeel, dat de toepassing in zonnebrandcrèmes met of zonder coating veilig is[228].

Slijtage en corrosie van prothesen, zoals kunstheupen, is een andere manier waarop deeltjes van enkele tienden van een micrometer tot enkele micrometers groot in het lichaam kunnen komen[214,217]. Ze kunnen onder andere bestaan uit hydroxy-apatiet of van vervangende materialen zoals metaal of polyethyleen. Deze deeltjes kunnen cytotoxisch zijn en ontstekingsreacties veroorzaken. Dat kan tot botverlies en het los gaan zitten van prothesen leiden[285,286]. Het achterliggende werkingsmechanisme is nog niet opgehelderd. De deeltjes kunnen zich via lymfevaten, en mogelijk ook via de bloedvaten door het lichaam verspreiden en in de milt of lever terecht komen[287,288]. De lange-termijnconsequenties daarvan zijn onbekend.

De farmaceutische industrie verricht veel onderzoek naar de mogelijkheid van *drug delivery* met behulp van nanodeeltjes (zie hoofdstuk 3). Daarbij wordt veel aandacht besteed aan de biocompatibiliteit van de deeltjes. De meest waargenomen bijwerkingen na intraveneuze toediening zijn overgevoeligheidsreacties[90]. Extra zorgvuldigheid bij de ontwikkeling van *delivery systems* op basis van nanodeeltjes is geboden, omdat de patiëntgroepen waarvoor ze bestemd zijn[289], deels dezelfde zijn als die welke door deeltjestoxicologen als het meest kwetsbaar voor (ultra)fijn stof worden aangemerkt, namelijk mensen met hart- en vaatziekten en luchtwegaandoeningen[212].

5.6 Risico's van synthetische nanodeeltjes voor het milieu

Synthetische nanodeeltjes kunnen in het milieu terechtkomen via afvalstromen van fabrieken en onderzoekslaboratoria of uit producten tijdens het gebruik of in de afvalfase. Nanodeeltjes in medicijnen en cosmetica kunnen via het riool in het milieu terecht komen en zo een diffuse bron van verontreiniging vormen. Voorts kunnen synthetische nanodeeltjes bewust in het milieu worden gebracht ten behoeve van de reiniging van vervuilde grond of als *delivery systems* voor meststoffen.

Over het gedrag van nanodeeltjes in het milieu en over mogelijke toxische effecten daar is vrijwel niets bekend[290]. Men weet bijvoorbeeld niet of ze aggre-

geren tot grotere deeltjes, of en waar ze accumuleren en hoe dit hun giftigheid beïnvloedt. Bij de in wezen lipofiele fullerenen gaat aggregaatvorming in water gepaard met een verhoogde oplosbaarheid (tot 10 ppm)[217,291]. Deze aggregaten slaan onder invloed van zouten echter gemakkelijk neer, wat de kans op blootstelling van organismen onder natuurlijke omstandigheden vermindert[292]. Enige informatie komt voorts uit studies naar de mogelijkheid om nanodeeltjes toe te passen bij de reiniging van vervuilde bodems. Nanodeeltjes van ijzer bleken met het grondwater twintig meter in de bodem af te kunnen leggen en reactief te blijven gedurende vier tot acht weken[201].

Gegevens over de giftigheid van nanodeeltjes voor andere organismen dan de mens en enkele laboratoriumproefdiersoorten ontbreken nagenoeg. Onderzoek naar de betekenis van luchtverontreiniging voor ecosystemen heeft zich tot nog toe geconcentreerd op gassen, zoals ozon, zwaveldioxide, stikstofoxiden en ammoniak en niet op fijn stof. In een recent onderzoek van beperkte omvang werd gevonden dat blootstelling aan 0,5 ppm oplosbaar gemaakte fullerenen een significante toename teweegbracht in de lipidenperoxidatie (vetoxidatie) in de hersenen van jonge baarsachtige vissen. De toename was echter niet significant bij een blootstelling aan 1 ppm. Tevens bleek het water in het aquarium helder te worden, wat op een effect van de nanodeeltjes op de aanwezige micro-organismen duidt[293]. De antibacteriële eigenschappen van fullerenen zijn recentelijk bevestigd[291]. De mediaan lethale concentratie (48 uur LC_{50}) van colloïdale fullereenaggregaten is voor de watervlo onlangs vastgesteld op 800 ppb[208]. Nanodeeltjes kunnen door waterfilterende organismen, zoals mosselen, uit water worden verwijderd. Ze kunnen echter ook neerslaan in de bodem of op sedimenten[292,294,295] en dan door bodem- en sedimentetende organismen worden opgenomen. Sommige deeltjes, zoals fullerenen, zijn lipofiel en kunnen zich daardoor wellicht ophopen in het vetweefsels van organismen. Via de voedselketen kunnen ze uiteindelijk weer bij de mens terechtkomen[208]. Recent onderzoek heeft aangetoond dat nanodeeltjes ook schadelijk kunnen zijn voor planten. Nanodeeltjes van aluminium bleken de wortelgroei van vijf plantensoorten te remmen[296].

Nanodeeltjes kunnen wellicht de biologische beschikbaarheid van vervuilende stoffen beïnvloeden en daardoor hun afbraak door bacteriën of hun verspreiding en verdunning bevorderen. In dat geval kunnen ze worden toegepast bij de reiniging van vervuilde grond. Hierin schuilt echter tevens een gevaar: de beschikbaarheid van de verontreinigingen voor planten en dieren kan eveneens toenemen en de stoffen kunnen worden getransporteerd naar kwetsbare ecosystemen.

Samenvattend concludeert de commissie dat het inzicht in de schadelijkheid van nieuwe, synthetische nanodeeltjes nog beperkt is. Dat geldt zowel voor de aard als voor de ernst van mogelijke gezondheids- en milieueffecten. Op grond van de kennis van 'traditionele' deeltjes en de eerste onderzoeksresultaten betreffende nieuwe nanodeeltjes meent de commissie dat er aanleiding is om de toxicologische eigenschappen van slecht oplosbare en moeilijk afbreekbare, synthetische nanodeeltjes goed te onderzoeken alvorens ze massaal in productie te nemen en op de markt te brengen.

Hoofdstuk 6

Sociale implicaties en morele vragen

In de hoofdstukken 3 en 4 ging de commissie uitvoerig in op de technische mogelijkheden die nanotechnologieën nu al, of op kortere of langere termijn zullen bieden om de gezondheid van de mens te bevorderen en de kwaliteit van het milieu te verbeteren. De risico's van nanodeeltjes kwamen in het vorige hoofdstuk aan bod. In het voorliggende hoofdstuk bespreekt de commissie enkele bredere gevolgen van de genoemde toepassingen van nanotechnologieën voor de samenleving en de morele vraagstukken die daaruit voortvloeien. Daarbij benadrukt ze het *enabling* karakter van nanotechnologieën.

6.1 Oude vragen, nieuwe dimensies

Op dit moment zijn de beoogde toepassingen van nanotechnologieën pas voor een klein deel gerealiseerd. Het overgrote deel bestaat nog slechts in de gedachten van wetenschappers en ingenieurs. Welke daarvan uiteindelijk werkelijkheid zullen worden en op welke termijn, laat zich nauwelijks voorspellen. Vanwege de toenemende convergentie zal dat mede afhangen van de ontwikkelingen binnen andere takken van wetenschap en technologie, zoals de ICT, de fysica, de chemie, de bio(techno)logie, de neurowetenschappen en de geneeskunde.

De precieze maatschappelijke consequenties van ontwikkelingen in wetenschap en technologie zijn vaak moeilijk te voorzien. Gebleken is dat relatief kleine technologische veranderingen soms onverwacht grote maatschappelijke

gevolgen kunnen hebben. Denk bijvoorbeeld aan de overgang van de vaste naar de mobiele telefoon. Maar als de technologische ontwikkelingen zelf nog hoogst onzeker zijn, zoals bij nanotechnologieën het geval is, is het ondoenlijk om hun precieze maatschappelijke implicaties te voorspellen. Deze onzekerheid verklaart het wijdverbreide denken in droom- en schrikbeelden als het om nanotechnologieën gaat. Het Rathenau Instituut heeft onlangs een fraai overzicht gegeven van deze beelden[1].

Nanotechnologieën zijn bij uitstek *enabling technologies*. Dat houdt in dat ze geen eigen technologische discipline vormen parallel aan andere technologische disciplines, zoals de medische technologie, de milieutechnologie, de agrotechnologie of de informatie- en communicatietechnologie. Ze lopen veeleer dwars door de andere disciplines heen en maken binnen elk van deze progressie mogelijk. In die zin is er meestal ook geen sprake van revolutionair nieuwe ontwikkelingen, maar van evolutie, al lijkt die evolutie wel steeds sneller te gaan. Dat verklaart waarom de meeste morele vraagstukken die met nanotechnologieën verband houden, noch nieuw noch typisch voor nanotechnologieën zijn. Dat geldt zeker voor de korte en de middellange termijn. Ze zijn veelal gerezen door eerdere ontwikkelingen binnen de al genoemde technologische disciplines. Nu deze onder invloed van nanotechnologieën een nieuwe progressie doormaken, krijgen die bestaande morele kwesties wel een nieuwe dimensie. Ze dringen zich massaler en versterkt aan ons op en winnen aan urgentie. Tegelijkertijd worden ze complexer wat het vinden van passende antwoorden bemoeilijkt. De commissie illustreert dit in de volgende paragrafen aan de hand van enkele voorbeelden die alle direct of indirect met de gezondheid van mensen samenhangen. Wellicht dat op de langere termijn zulke verregaande, nieuwe mogelijkheden ontstaan dat er wel sprake is van een breuk met het verleden en dat de samenleving met geheel nieuwe morele vragen wordt geconfronteerd.

6.2 Een rechtvaardige verdeling

Economische motieven vormen een krachtige drijfveer achter de ontwikkeling van nanotechnologieën. Sommige economen en industriëlen menen dat technologische vernieuwing de enige kans vormt voor de rijke westerse landen om overeind te blijven in de concurrentieslag met opkomende economische grootmachten zoals India, China en Brazilië. Ze verwachten zelfs dat de westerse wereld dankzij nanotechnologieën aan het begin staat van een nieuwe economische groeicurve[297]. De vraag is echter wie de vruchten zal plukken van de nieuwe technologische mogelijkheden en de ermee gepaard gaande welvaartsstijging? En voor wie zullen de lasten zijn? Aan deze vraag naar een rechtvaardige verde-

ling van voor- en nadelen zitten twee kanten. Enerzijds betreft het een vergelijking tussen huidige en toekomstige generaties. Dit heeft alles te maken met duurzaamheid. Toepassingen van nanotechnologieën kunnen in potentie resulteren in een spaarzamer gebruik van natuurlijke hulp- en energiebronnen, het beschikbaar komen van nieuwe, schonere energiebronnen, vermindering van de milieubelasting en verwijdering van oude verontreinigingen uit het milieu. Bij de beoordeling van nanotechnologische producten op hun bijdrage aan een duurzame ontwikkeling dient hun gehele levenscyclus in beschouwing te worden genomen. Omdat de meeste technologieën nog in de kinderschoenen staan, moet de toekomst uitwijzen in hoeverre ze werkelijk de duurzaamheid zullen bevorderen. Voortdurende reflectie tijdens de verdere ontwikkeling van nanotechnologieën over hun betekenis voor toekomstige generaties, maakt tijdige bijsturing mogelijk als dat nodig mocht zijn.

Anderzijds gaat het om een vergelijking tussen huidige generaties. In 2000 formuleerden de Verenigde Naties acht kwantitatieve doelen, de *Millenium Development Goals*, om het leven van arme mensen in ontwikkelingslanden te verbeteren*. Deze moeten in 2015 zijn gerealiseerd. Nanotechnologieën bieden in principe tal van kansen om hieraan bij te dragen[298,299]. Zo worden sommige zaken, zoals de opsporing van ziekten en de zuivering van water goedkoper en dus breder toegankelijk. De tijd zal echter moeten leren of ontwikkelingslanden hier werkelijk de vruchten van zullen plukken. Vaccinatie tegen sommige infectieziekten is ook relatief goedkoop en vindt desondanks te weinig ingang. Technologische oplossingen die van buitenaf worden aangedragen, blijken alleen effectief te zijn als ze aansluiten bij de gewoonten, normen, aspiraties, wetgeving en kennisbasis van de landen waarin ze worden geïntroduceerd[299]. Inmiddels ontplooien sommige ontwikkelingslanden (China, India, Brazilië, Mexico, Zuid-Afrika) zelf initiatieven op het gebied van nanotechnologieën[298,300]. Veel landen ontberen echter geschikte, begeleidende regelgeving op het gebied van milieu, gezondheid en arbeidsomstandigheden of structuren om de voorschriften te handhaven[299].

Wetenschappelijke en technische vooruitgang vergen in het algemeen echter aanzienlijke investeringen en vinden derhalve vooral daar plaats waar voldoende financiële middelen voorhanden zijn. Ze neigen er daardoor toe bestaande verschillen in concurrentiekracht en rijkdom verder te vergroten. Dat geldt zowel voor de kloof tussen ontwikkelde landen en ontwikkelingslanden als voor de verschillen tussen armen en rijken binnen één samenleving. Het risico bestaat dat dit bij nanotechnologieën niet anders zal zijn. Hoewel sommige ontwikkelingslan-

* http://www.un.org/millenniumgoals/ (geraadpleegd op 6 juni 2005)

den erin slagen om de 'nanokloof' met de Westerse landen te versmallen, blijven veel ontwikkelingslanden, zoals die in Afrika bezuiden de Sahara, achter en lijkt er sprake van een groeiende kloof tussen ontwikkelingslanden onderling[300]. Verder bestaat het gevaar dat de nanotechnologische inspanningen, zelfs in ontwikkelingslanden zelf, vooral worden gericht op commencieel interessante producten voor de kapitaalkrachtige westerse consument en niet op producten die van belang zijn voor mensen in ontwikkelingslanden. Bovendien zullen veel nieuwe 'nano-hightech' geneesmiddelen, implantaten en gewasbeschermingsmiddelen waarschijnlijk duur zijn en daarmee onbereikbaar voor arme landen en arme burgers binnen welvarende landen, zeker op de korte termijn. Sommigen vrezen dat de sensortechnologie en andere hightech toepassingen voor precisielandbouw vooral de grote agrarische bedrijven ten goede zullen komen en tot schaalvergroting zullen leiden, dit ten koste van kleine boerenbedrijven[163]. Ook kan de vraag naar natuurlijke grondstoffen zoals katoen en rubber uit ontwikkelingslanden afnemen door de ontwikkeling van nanovezels en het slijtvaster maken van rubber door toevoeging van nanodeeltjes of *nanotubes*[163]. Anderzijds bieden nanotechnologieën kansen om natuurlijke uitgangsmaterialen naar behoefte te modificeren. De vraag naar grondstoffen zal dan eerder toenemen.

6.3 Privacy

Door de ontwikkelingen op nanotechnologisch gebied zullen er steeds meer kleine, goedkope sensoren en hoogefficiënte analysetechnieken beschikbaar komen die het mogelijk maken om grote hoeveelheden gegevens te verzamelen op allerlei terrein. Tegelijkertijd vereenvoudigen de ontwikkelingen binnen de informatie- en communicatietechnologie de opslag, verwerking en verspreiding ervan. Dit biedt voordelen op zeer uiteenlopende gebieden, zoals de logistiek van materiaal- en productstromen, veiligheid en beveiliging en diagnostiek en op maat gesneden gezondheidszorg. Dezelfde systemen zijn echter ook te gebruiken om mensen heimelijk te observeren of om persoonlijke gegevens te vergaren en distribueren zonder adequate toestemming. Dit wordt extra gemakkelijk als RFID-labels op of in het menselijk lichaam worden aangebracht. In het laatste geval kunnen individuen zich moeilijk aan ongewenste observaties onttrekken. Dit alles biedt ongekende mogelijkheden voor het identificeren, classificeren en evalueren van individuen op grond van steeds verfijndere gegevens. Om schending van de privacy van mensen tegen te gaan, is er uitvoerige nationale en Europese wetgeving die regelt wie met welk doel en onder welke voorwaarden welke gegevens mag verzamelen, wie verantwoordelijk is voor de verwerking ervan en wat zijn verplichtingen zijn. Dat geldt niet in de laatste plaats binnen de gezond-

heidszorg. Niettemin maakt de voortschrijdende miniaturisering van de apparatuur het eenvoudiger om de regels te ontduiken.

6.4 De kloof tussen diagnostiek en therapie

Maar ook als gegevens met uitdrukkelijke instemming van mensen worden verzameld, kan dat vragen oproepen. Illustratief is de invoering van nieuwe en betere analysetechnieken, zoals de (niet op nanotechnologie berustende) tandemmassaspectrometer bij de screening van pasgeborenen op aangeboren stofwisselingsziekten via de hielprik. De Gezondheidsraad rapporteerde eerder hierover[47,301]. Onderzoek in binnen- en buitenland heeft de laatste jaren duidelijk gemaakt dat toepassing van tandemmassaspectrometrie het mogelijk zou maken om het hielprikbloed gelijktijdig op tientallen zeldzame stofwisselingsziekten te onderzoeken (multiplex screening). Omdat pasgeborenen met ernstige, behandelbare stofwisselingsziekten groot voordeel hebben bij vroegtijdige opsporing, is uitbreiding van de mogelijkheden daartoe in potentie uiterst waardevol. Maar dit heeft ook zijn keerzijde. Tot voor kort bestond er breed gedragen consensus dat de screening van pasgeborenen gericht moet zijn op (effectief) behandelbare of te voorkomen aandoeningen. Dit uitgangspunt staat echter onder druk door de steeds groter wordende kloof tussen mogelijkheden van vroege opsporing en de beschikbaarheid van therapieën. De deelname aan de screening is in ons land vrijwillig, op basis van *informed consent*. Het geven van adequate voorlichting zal bij screening op meer aandoeningen tegelijk niet gemakkelijker worden. Bovendien kan onbedoeld andere informatie beschikbaar komen, bijvoorbeeld over aandoeningen waarop men wegens onbehandelbaarheid niet wenste te screenen. De kans daarop neemt toe, naarmate men meer parameters meet. De vraag rijst dan of men ouders deze gegevens mag onthouden. Hoe zit het met het ‘recht op weten’ of juist met het ‘recht op niet weten’? Tot slot kan het uitgangspunt van vrijwillige deelname door de toenemende technische mogelijkheden onder druk komen te staan. Sommigen vrezen dat de introductie van de tandemmassaspectrometer in de neonatale screening een moeilijk te begrenzen, technologisch bepaalde ontwikkeling zal blijken te zijn. De invoering van nog nieuwere, op nanotechnologieën gestoelde analytische en diagnostische hulpmiddelen zal dit vraagstuk niet eenvoudiger maken.

6.5 De relatie tussen arts en patiënt

Medische technologie verplaatst zich steeds meer vanuit het ziekenhuis naar thuis. De opkomst van de thuiszorgtechnologie heeft verschillende achtergron-

den. Ten eerste is er de wens van patiënten en hun families om zolang mogelijk thuis te blijven, ook wanneer er sprake is van een ernstige of levensbedreigende ziekte. Op de tweede plaats is er de politieke wens om zoveel mogelijk een beroep te doen op zelfzorg en mantelzorg. Mogelijke kostenbesparingen en verkorting van wachtlijsten zijn argumenten die hierbij een rol spelen. Tot slot vormt de geavanceerde thuiszorgtechnologie een nieuwe markt voor bedrijven op het gebied van medische technologie. Deze transfer van medische techniek is geen recente ontwikkeling, maar begon in feite al met het gebruik van de koortsthermometer thuis aan het einde van de negentiende eeuw. De verwachting is dat deze trend zich versterkt zal voortzetten als gevolg van de vergrijzing van de bevolking, de toegenomen mogelijkheden om mensen met een ernstige ziekte in leven te houden en de groeiende technische mogelijkheden. De thuiszorgtechnologie kan gericht zijn op bewaking – het volgen van lichaamsfuncties als ademhaling, lichaamstemperatuur, polsslag en bloeddruk en het doorsturen van de gegevens naar de professionele hulpverleners – of op behandeling – bijvoorbeeld nierdialyse, intraveneuze toediening van antibiotica, beademing[302-304].

Er zitten ontegenzeggelijk positieve kanten aan de ontwikkeling van geavanceerde thuiszorgtechnologie, maar ze roept ook morele vragen op. De Gezondheidsraad en de Raad voor de Volksgezondheid en Zorg hebben hier onlangs over gerapporteerd[305,306]. Het betreft onder meer de verschuiving van verantwoordelijkheden naar familieleden van patiënten, de relatie tussen patiënt en professionele behandelaar en de rol van de leverancier van de technische apparatuur. Onder invloed van nanotechnologieën zal de beschikbaarheid van goedkope en gevoelige sensoren toenemen en zal apparatuur steeds kleiner, handzamer en gemakkelijker door leken te bedienen worden. In combinatie met andere technologieën, bijvoorbeeld op het gebied van de communicatie en de informatieverwerking, zullen nanotechnologieën daarom een stimulerende invloed uitoefenen op deze ontwikkelingen in de thuiszorgtechnologie.

Technologische ontwikkelingen, in combinatie met de groeiende informatiebehoeften van steeds mondigere en veeleisendere patiënten, leiden ertoe dat de zelfdiagnostiek aan terrein wint[307]. De zwangerschapstest is een voorbeeld van een test die al jaren is ingeburgerd en zo betrouwbaar is dat artsen de test doorgaans niet herhalen. Inmiddels zijn honderden andere medische zelftests via het internet te verkrijgen[308]. De eenvoudigste tests kunnen door mensen thuis worden uitgevoerd met een monster van hun eigen bloed, urine of feces. Voor de wat complexere tests moeten ze naar een laboratorium worden opgestuurd en krijgt men de uitslag toegezonden. Er zijn tests voor screening, die een voorlopige diagnose geven die nadere bevestiging vergt (bijvoorbeeld voor prostaatkanker,

darmkanker, osteoporose en diabetes). Tests voor diagnose geven een definitief antwoord (bijvoorbeeld voor voedselintoleranties en *Chlamydia*). Tests voor monitoring volgen ziekteverloop of therapierespons en voorspellende tests, tot slot, geven op basis van genetische of andere informatie aan of een gezonde persoon een verhoogd risico heeft om een bepaalde ziekte te krijgen (bijvoorbeeld bepaalde hart- en vaatziekten). Tot die laatste categorie behoren ook tests die gericht zijn op het geven van *lifestyle*-adviezen op grond van genetische informatie.

De tests worden veelal door bedrijven rechtstreeks aan de consument geleverd zonder tussenkomst van een arts of andere deskundige hulpverlener. Dit roept vragen op over de veiligheid van tests, hun betrouwbaarheid (foute positieve en foute negatieve uitslagen) en het verband tussen de resultaten en de ziekte waarop wordt getest[308,309]. Andere kwesties betreffen de vooraf te geven informatie en instructies voor een correct gebruik. Een belangrijk punt is ook dat de meeste mensen hulp nodig zullen hebben bij de interpretatie van de resultaten en advies over eventueel te nemen vervolgstappen. De psychosociale consequenties van een positieve testuitslag kunnen groot zijn, niet alleen voor de testpersoon, maar in geval van genetische tests ook voor bloedverwanten. Het doen van tests met hoge voorspellende waarde op zeer ernstige aandoeningen, zoals erfelijke borstkanker, wordt in brede kring alleen maar verstandig geacht in combinatie met professionele advisering en ondersteuning. Over de benodigde mate van ondersteuning bij minder ernstige aandoeningen bestaat nog geen consensus[308]. Een positieve uitslag kan bovendien verzekeringstechnische gevolgen hebben (levensverzekering, arbeidsongeschiktheidsverzekering). Onduidelijk is vooralsnog of zelftests de werkdruk van artsen positief of negatief zullen beïnvloeden. De aanbieders van dergelijke tests claimen dat vroegtijdige opsporing en behandeling van anders veelvuldig onopgemerkte ziekten, zoals diabetes, op termijn kostenbesparend zal werken. Dat staat echter nog niet vast[310]. Wetgeving (Besluit *in vitro*-diagnostica) is in principe van toepassing, maar de handhaving is lastig door de aanbieding van zelftests op buitenlandse websites.

Uit het voorgaande blijkt dat de technologische ontwikkelingen, in het bijzonder op het gebied van de ICT en de nanotechnologie, een trend van decentralisatie binnen de gezondheidszorg op gang brengen, dat de monopolies van de arts voor diagnose en behandeling langzaam worden doorbroken en dat het bedrijfsleven in toenemende mate rechtstreeks in contact treedt met patiënten, die zichzelf liever als klanten zien. Hierdoor kan er binnen de gezondheidszorg een groeiende behoefte ontstaan aan herstructurering en aangepaste of nieuwe regelgeving[311].

6.6 Human enhancement

Nanotechnologieën bieden in de toekomst wellicht mogelijkheden om gezonde mensen naar eigen smaak te perfectioneren. Deze verbetering kan betrekking hebben op het uiterlijk, het prestatievermogen of op persoonlijkheidskenmerken. Dit staat bekend als *enhancement*. Kunstmatige netvliezen, die nu worden ontwikkeld om het gezichtvermogen van blinden of slechtzienden te verbeteren, zijn in principe geschikt te maken voor het waarnemen van infrarode straling. Aanpassingen van cochleaire implantaten zouden gebruikers in staat kunnen stellen geluidsfrequenties of -sterkten waar te nemen die voor het normale menselijke oor niet hoorbaar zijn[312]. Koppeling van de menselijke hersenen aan elektronische systemen voor informatieopslag en -verwerking zou de prestaties van het menselijk brein in een aantal opzichten drastisch kunnen verhogen. Vooral in de Verenigde Staten leven gedachten over een radicale *human enhancement* die mogelijk wordt als in de toekomst nano-, bio- en informatietechnologieën en cognitieve wetenschappen steeds meer in elkaar zullen overvloeien[313]. Ook in Europa bestaat een groeiende belangstelling voor de beloften én de dreigingen die deze convergentie van technologieën met zich zal meebrengen[314].

Op dit moment staan *enhancement*-toepassingen van nanotechnologieën nog in de kinderschoenen of zijn geheel speculatief van aard. Andere vormen van *enhancement* daarentegen zijn inmiddels wel gangbaar. Te denken valt aan cosmetische chirurgie, liposuctie, piercings, tatoeages en het gebruik van anabole steroïden voor spiervergroting. Volgens sommigen behoort het gebruik van geneesmiddelen tegen impotentie, depressiviteit en ADHD buiten de reguliere indicatie ook hiertoe.[315,316]. Ze spelen vooral een rol bij het verwezenlijken van een bepaalde levensstijl of bij het omgaan met de gevolgen van veroudering.

Rond het begrip *enhancement* heeft zich de laatste jaren een moreel debat ontsponnen dat op twee fronten wordt gevoerd: de ethiek van de zelfverbetering en de afgrenzing van geneeskunde[315,317]. Beide hangen nauw met elkaar samen. In veel gevallen komt de *enhancement* immers tot stand door toedoen of met medewerking van een arts. De verhouding tussen behandeling en *enhancement* is complex. Dat artsen zich van medewerking aan *enhancement* moeten onthouden, valt in zijn algemeenheid daarom moeilijk vol te houden. Een belangrijke morele voorwaarde is wel dat de ingreep leidt tot vergroting van het welzijn van de betrokkene. Vanwege aan de ingreep verbonden gezondheidsrisico's is het van belang te bepalen of er sprake is van proportionaliteit tussen doel en middel. Hier geldt dat er voor nieuwe vormen van *enhancement* nog weinig bekend is over ongunstige neveneffecten, in het bijzonder op de langere termijn. De autonomie

van het individu vormt eveneens een belangrijke overweging. Mensen worden in principe geacht hun eigen behoeften te kunnen bepalen. Dat laat onverlet dat ook een arts een eigen verantwoordelijkheid heeft en zijn medewerking kan weigeren als hij vreest voor ernstige gezondheidsschade.

Ook de gevolgen voor de samenleving als geheel moeten in beschouwing worden genomen als bepaalde vormen van *enhancement* gangbare praktijk worden. *Enhancement* kan bijdragen aan een cultuurverandering die minder wenselijk is. De druk om aan bepaalde dominante sociale normen, bijvoorbeeld schoonheidsidealen, te voldoen kan stijgen wat ten koste kan gaan van maatschappelijke pluriformiteit. Wellicht ook vermindert ons besef van kwetsbaarheid en imperfectie, dat als een moreel goed wordt gezien. *Enhancement* kan verder de opvatting onder druk zetten dat de wijze waarop iemand een doel nastreeft een waarde op zich kan hebben, die losstaat van het bereiken van dat doel. Tot slot is er de kans dat *enhancement* gevoelens ondermijnt van medeleven en solidariteit ten opzichte van degenen die er geen gebruik van kunnen of willen maken en zo bijdraagt aan het vergroten van maatschappelijke verschillen. Veel vormen van *enhancement* verschaffen de gebruikers immers competitieve voordelen op het sociale en het economische vlak.

Deze morele overwegingen zijn volgens de commissie in principe door te trekken naar toekomstige vormen van *enhancement*. Onder invloed van nanotechnologieën zullen er meer vormen van *enhancement* beschikbaar komen, ze zullen vaker worden toegepast, ingrijpender zijn, en bovenal dichter bij het wezen van onszelf komen. Moor stelde onlangs dat de vraag niet is óf we cyborgs (deels mens, deels computer) moeten worden, maar wélke[312]. De gesignaleerde morele kwesties zullen zich veelvuldiger en sterker manifesteren, terwijl het vinden van passende antwoorden lastiger zal worden. Dat geldt in het bijzonder voor vragen op het vlak van de neuro-ethiek naar de mogelijke implicaties van *enhancement* voor begrippen als ‘persoon zijn’, ‘vrijheid’ en ‘verantwoordelijkheid’, die het gebruik van psychofarmaca ook oproept. Actieve neuroimplantaten kunnen patiënten (een deel van) hun zelfstandigheid teruggeven – denk aan de dwarslaesiepatiënt die met *brainpower* apparaten bedient –, maar zouden tevens kunnen worden gebruikt om mensen hun zelfstandigheid te ontnemen: vergelijk de eerdergenoemde ‘robotrat’[312] (zie par. 3.3.4). Vormen van *enhancement* met geïmplanteerde computerchips werpen ook vragen op op het gebied van privacy. Dergelijke implantaten kunnen de drager snel toegang verschaffen tot erin of extern opgeslagen databases, maar ook informatie over diens identiteit, locatie en gesteldheid naar buiten sturen. In de wat verdere toekomst zouden geheel nieuwe mogelijkheden kunnen ontstaan. Moor schetst een scena-

rio waarin het mogelijk wordt om met behulp van de juiste hersenimplantaten en computersoftware hersendelen van verschillende personen draadloos te laten samenwerken, zoals nu de diverse hersendelen binnen één persoon dat doen[312]. Er zou dan een soort 'groepspersoon' ontstaan die ons voor geheel nieuwe ethische en juridische vragen stelt.

6.7 Militaire toepassingen

Nanotechnologieën lijken nieuwe mogelijkheden te bieden op het gebied van defensie[10,318,319]. Met name de Verenigde Staten geven veel geld uit aan onderzoek op dit terrein. Vanwege de snelle ontwikkelingen op het gebied van goedkope, handzame en uiterst gevoelige sensoren en op het gebied van de ICT, zal de eerste belangrijke invloed van nanotechnologieën betrekking hebben op de informatievoorziening ten behoeve van de nationale veiligheid. Tevens kunnen dergelijke sensoren helpen bij het vroegtijdig opsporen van schadelijke biologische of chemische agentia. Daarnaast liggen er tal van andere toepassingen in het verschiet op het gebied van kleding, camouflage, bepantsering en bewapening. Zo wordt er in de VS gewerkt aan een hightech gevechtspak dat licht, comfortabel en beschermend is en dat zelfs wonden kan dichtdrukken of geneesmiddelen toedienen. Sommige toepassingen, zoals die om de gezondheid van de eigen soldaten te beschermen of om biologische of chemische wapens op te sporen, zullen nauwelijks morele vragen oproepen. Andere daarentegen, zoals implantaten voor *enhancement* (bijvoorbeeld ter vergroting van de stressbestendigheid of de reactiesnelheid), nieuwe wapens die gebruik maken van de bijzondere eigenschappen van materie op nanoschaal, autonome gevechtsvoertuigen en *killer robots* doen dat uiteraard wel[318]. Veel toepassingen kunnen over tien tot twintig jaar beschikbaar zijn.

Een aantal toepassingen zal zowel voor civiel als voor militair gebruik worden ontwikkeld. Vooral als er een grote afzetmarkt is, zullen de civiele toepassingen de drijvende kracht achter de ontwikkeling vormen. In andere gevallen zal het onderzoek en de technologische ontwikkeling militair gericht zijn. Soms effenen deze ontwikkelingen echter het pad voor latere civiele toepassingen. De overeenkomst tussen militaire en civiele toepassingen en het steeds kleiner worden van apparatuur maken het steeds moeilijker om ongewenste proliferatie van wapensystemen te voorkomen. Bij sommigen leeft de vrees dat toepassingen binnen handbereik komen van criminele of terroristische groepen of individuen[10]. Tevens kan de bewapeningswedloop door nanotechnologieën een nieuwe impuls krijgen. Tot slot is er een reële kans dat een nauwe verwevenheid van nanotechnologieën met militaire toepassingen de publieke acceptatie van nanotechnolo-

gieën als geheel ondermijnt. Daarmee zouden ook heilzame toepassingen binnen de gezondheidszorg en op milieugebied in gevaar kunnen komen.

De commisie concludeert dat naast de directe consequenties voor de gezondheid van mensen ook de bredere maatschappelijke gevolgen van nanotechnologieën aandacht verdienen. Deze kunnen zowel gewenst als ongewenst zijn. Als *enabling technologies* hebben nanotechnologieën vooral de neiging om vraagstukken die door andere technologische ontwikkelingen gerezen zijn, te versterken. Op de wat langere termijn kunnen ook geheel nieuwe vraagstukken ontstaan, bijvoorbeeld door de ontwikkeling en toepassing van ICT-implantaten in de hersenen.

Hoofdstuk 7

Verder met gepaste zorgvuldigheid

In dit slothoofdstuk vat de commissie de bevindingen uit de voorgaande hoofdstukken kort samen en gaat ze in op de vraag hoe de maatschappelijke inbedding van nanowetenschap en nanotechnologieën het best ter hand genomen kan worden om de voordelen optimaal te kunnen benutten en tegelijkertijd de risico's te kunnen beperken. *Risk governance* biedt daartoe volgens haar goede mogelijkheden. Speciale aandacht besteedt de commissie aan het vraagstuk van de toxiciteit van nanomaterialen.

7.1 Nanotechnologieën als veelbelovende, risicovolle en onzekere wetenschappelijk-technologische ontwikkelingen

Nanotechnologieën lijken grote technische en sociaal-economische mogelijkheden te bieden, niet in de laatste plaats op de terreinen van de volksgezondheid, de voeding en het milieu. De commissie heeft enkele daarvan nog eens samengevat in tabel 1. Vooralsnog is er echter vooral sprake van ideeën en concepten, die een sterke stimulans vormen voor nanowetenschappelijk onderzoek. Welke beloftes op welke termijn worden ingelost en welke uiteindelijk op niets zullen uitlopen, is moeilijk te voorspellen. Slechts een beperkt aantal nanotechnologische producten is al op de markt. Niettemin verwacht de commissie dat dit er veel meer zullen worden en dat nanotechnologieën de komende jaren een positieve invloed zullen hebben op de menselijke gezondheid. Tegelijkertijd waarschuwt ze echter

Tabel 1 Enkele belangrijke toepassingen van nanotechnologieën met hun stand van zaken, de verwachte opbrengsten en punten die aandacht vragen.

Nanotechnologische toepassingen in	Stand van zaken	Mogelijke opbrengsten	Punten van aandacht
Geneeskunde			
Wetenschappelijk onderzoek	Al volop toegepast	Nieuwe onderzoeksmogelijkheden	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu
Geneesmiddelenonderzoek	Nog weinig	Efficiëntere screening kandidaatstoffen, minder proefdieren nodig	
Antibacteriële oppervlakken	Eerste (klinische) toepassingen	Effectievere desinfectie, minder kans op resistentie, minder chemicaliën nodig	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu
Diagnostiek *in vitro*	Eerste toepassingen bij patiënten	Grotere gevoeligheid, vroegere detectie, goedkoper	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu, Toename kloof tussen opsporing en therapie, Privacy, Art-patiëntrelatie
Diagnostiek *in vivo* (imaging)	Eerste toepassingen bij patiënten	Grotere gevoeligheid, vroegere detectie	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu, Toename kloof tussen opsporing en therapie, Privacy
Drug delivery systems	Eerste (nog relatief eenvoudige) systemen al bij patiënten toegepast	Effectievere geneesmiddelen, minder bijwerkingen	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu, Rechtvaardige verdeling
Therapie met nanodeeltjes	Eerste toepassingen bij patiënten (antibiotica, experimentele behandeling hersentumoren)	Effectievere geneesmiddelen	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu, Rechtvaardige verdeling
Tissue engineering	Eerste eenvoudige producten op markt (botvorming, kunsthuid)	Sneller herstel botbreuken en huidwonden, nieuwe organen	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu, Rechtvaardige verdeling
Coatings op passieve implantaten	Nog in ontwikkeling, deels in klinische testfase	Slijtvaster, gladder en biocompatibeler	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu
Actieve implantaten	Al klinisch toegepast (bv. pacemaker, cochleair implantaat)	Betere functie, biocompatibeler	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu, Ethische vragen rond autonomie en enhancement, Rechtvaardige verdeling, Bewapeningswedloop
Voeding en landbouw			
Precisielandbouw	Eerste producten al op de markt	Gerichtere bemesting en plaagbestrijding in vroeg stadium	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu, Rechtvaardige verdeling
Structuurverbeteraars voedingsproducten	Eerste producten onderweg	Betere structuur voedingsproduct	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu, Rechtvaardige verdeling

Delivery systemen voor nutriënten en smaakstoffen	Eerste producten onderweg	Voedzamer en smaakvoller product	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu, Rechtvaardige verdeling
Slimme verpakkingen	Eerste producten onderweg	Minder voedselinfecties	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu
Milieu			
Toxicologisch en epidemiologisch onderzoek	Eerste toepassingen in toxicologie	Betere toxicologische karakterisering stoffen, betere blootstellingsbepaling	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu
Detectie chemische stoffen en pathogenen	Eerste commerciële producten al op markt	Betere detectie lage concentraties stoffen en pathogene microerganismen	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu
Bodemreiniging en waterzuivering	Eerste toepassingen in ontwikkeling	Herstel milieukwaliteit	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu
Energiesector	Eerste toepassingen al op markt	Zuiniger gebruik fossiele brandstoffen, alternatieve brandstoffen, minder CO_2 uitstoot	Mogelijke toxiciteit nanodeeltjes voor mens en milieu

voor overspannen verwachtingen. Door de recente vloed aan wetenschappelijke publicaties over medische toepassingen van nanotechnologieën ontstaat wellicht de indruk dat alle geneeskundige problemen binnenkort de wereld uit zullen zijn. Sommigen hopen, bijvoorbeeld, dat lijden en sterfte als gevolg van kanker binnen een jaar of tien tot het verleden zullen behoren dankzij de inzet van nanotechnologieën[320]. De commissie acht dat niet realistisch. Het meeste onderzoek betreft immers nog *in vitro*- en proefdieronderzoek, waarin onderzocht wordt of een bepaalde techniek in principe zou kunnen werken. De toepasbaarheid bij de mens en de bruikbaarheid in de gezondheidszorg moeten nog blijken. De ontwikkeling van een nieuw geneesmiddel vergt gemiddeld tien jaar vanwege de hoge eisen die worden gesteld aan de werkzaamheid en de veiligheid. Dat zal voor nieuwe geneesmiddelen op basis van nanotechnologieën niet wezenlijk anders zijn. Voor contrastmiddelen en *in vivo*-diagnostica geldt min of meer hetzelfde.

Veel toepassingen van nanotechnologieën zijn commercieel gezien interessant en het bedrijfsleven zal hun verdere ontwikkeling ook zonder overheidsbemoeienis graag ter hand nemen. Niettemin kan de overheid onderzoek dat ze van grote betekenis acht voor de menselijke gezondheid of de kwaliteit van het milieu extra impulsen geven door de beschikbaarstelling van publieke middelen. Dat is in het bijzonder van belang bij technologisch onderzoek dat van maatschappelijke betekenis is, maar dat door het ontbreken van economische drijfveren onvoldoende ontwikkeling doormaakt. Onderzoeksstimulering is vaak echter sectoraal of disciplinair door de historische verkokering van subsidiestromen. Nanotechnologieën hebben juist behoefte aan een transdisciplinaire stimulering van onderwijs en onderzoek[46], zoals dat nu in NanoNed gebeurt.

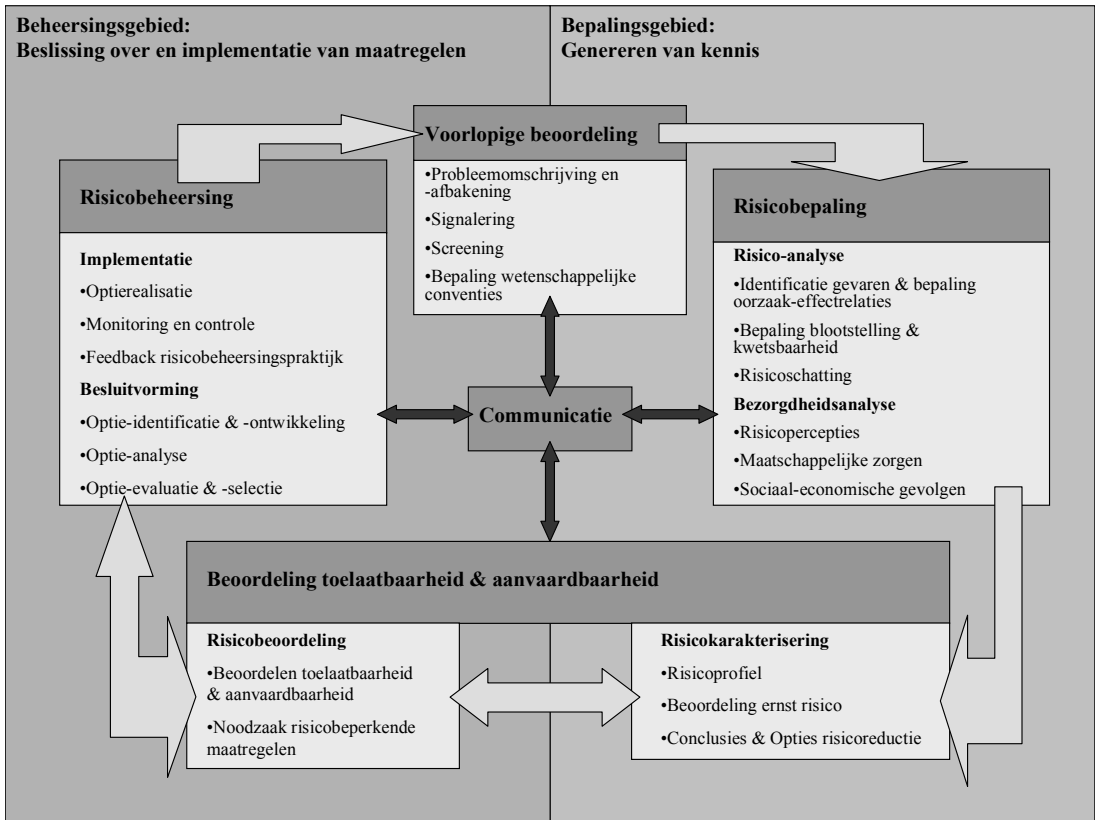
Net als andere technologische ontwikkelingen brengen nanotechnologieën ook nieuwe risico's met zich mee. Zo is er de mogelijke toxiciteit van vrije nanodeeltjes. Daarnaast zijn er de bredere consequenties op sociaal vlak die aandacht vergen (tabel 1). Deels zullen deze veranderingen als positieve opbrengsten aangemerkt kunnen worden, maar deels ook als ongewenst en dus als risico. In een pluriforme samenleving als de onze kunnen de meningen daarover bovendien sterk uiteenlopen. De precieze aard en omvang van deze risico's zijn op dit moment nog moeilijk in te schatten. Enerzijds is nog onduidelijk welke concrete producten er op de markt zullen komen. Dat zal mede afhangen van hoe de convergentie met andere takken van wetenschap en technologie zich zal ontwikkelen. Anderzijds is de invloed van producten op de samenleving vaak moeilijk te voorspellen.

Juist in die situaties waarin gebrek aan wetenschappelijke kennis en verschillen in waardeoordelen een goede afweging tussen baten en risico's bemoeilijken, is het van belang om verantwoorde procedures te hanteren die democratische, wetenschappelijk geïnformeerde sturing en besluitvorming kunnen faciliteren. *Risk governance* biedt volgens de commissie goede mogelijkheden om met gepaste zorgvuldigheid verder te gaan. In de volgende paragrafen gaat ze hierop dieper in.

7.2 Risk governance

De term '*governance*' wordt de laatste jaren vaak gebruikt door sociaal-wetenschappers, maar niet iedereen verstaat er precies hetzelfde onder. De commissie hanteert de omschrijving van de International Risk Governance Council (IRGC) in Genève. Met '*governance*' bedoelt ze de structuren en processen voor collectieve besluitvorming, waarbij zowel overheids- als particuliere instanties en partijen betrokken zijn[321]. Tot die laatste behoren bijvoorbeeld bedrijven of koepelorganisaties van bedrijfstakken, werkgevers- en werknemersorganisaties, beroepsgroepen, consumenten- en patiëntenorganisaties, natuur-, milieu- en dierwelzijnsorganisaties. Het komt erop neer dat in onze moderne samenleving besluiten niet meer door de overheid van bovenaf worden opgelegd, maar dat ze in netwerken van alle betrokken partijen tot stand worden gebracht. Past men dit gedachtegoed toe op risico's en risicogerelateerde besluitvorming, dan is er sprake van *risk governance*.

De IRGC heeft onlangs een algemeen kader voor *risk governance* gepresenteerd[321]. Het sluit nauw aan bij ons nationale gedachtegoed over de omgang met risico's[322-325] en is volgens de commissie ook bruikbaar voor de omgang met risico's van nanotechnologieën. *Risk governance* moet gestalte krij-



Figuur 2 De risicobehandelingsketen[321].

gen op verschillende momenten in de risicobehandelingsketen (figuur 2). De risicobepaling en -karakterisering dienen in eerste instantie te gebeuren door (onafhankelijke) wetenschappelijke deskundigen, inclusief geesteswetenschappers en sociaalwetenschappers (waaronder economen). Belanghebbenden kunnen hierbij worden betrokken om de inbreng van hun specifieke kennis en invalshoeken te waarborgen. Bij de volgende stappen spelen waardeoordelen een steeds belangrijkere rol. Wat beschouwen we als een risico? Wanneer is een risico aanvaardbaar (geen risicobeperkende maatregelen nodig), toelaatbaar (wel risicobeperkende maatregelen nodig) of niet toelaatbaar (verbod of vervanging van risicoveroorzakende activiteit nodig)? Moet een risicobeheersingsoptie vooral efficiënt zijn, of spelen rechtvaardigheid en duurzaamheid ook een rol? Voor het welslagen van deze stappen in de keten is de betrokkenheid van direct

belanghebbenden en eventueel vertegenwoordigers van het publiek noodzakelijk. Communicatie tussen degenen die de verschillende stappen uitvoeren en tussen alle betrokken partijen vervult een centrale rol in de risicobehandelingsketen. Ze kweekt begrip voor tegengestelde standpunten, vormt de basis voor hun oplossing en schept vertrouwen in de institutionele middelen voor de omgang met risico's.

Drie problemen kunnen de omgang met risico's bemoeilijken: complexiteit, onzekerheid en ambiguïteit[321]. Complexiteit slaat op de moeilijkheid om oorzakelijke verbanden te leggen tussen een veelheid aan potentiële veroorzakende factoren en specifieke, waargenomen effecten. Onzekerheid wijst op een gebrek aan kennis. Ambiguïteit duidt op verschillen in interpretatie van dezelfde gegevens of op verschillen in waardeoordelen. Op grond van welk probleem domineert, onderscheidt de IRGC vier categorieën van risicovraagstukken: 'eenvoudig', 'complex', 'onzeker' en 'ambigu'. Dit wil geenszins zeggen dat risicovraagstukken maar door één van de genoemde problemen worden gekenmerkt. Bij ambigue vraagstukken bijvoorbeeld kan er zeer wel tevens sprake zijn van complexiteit of onzekerheid. Bij vraagstukken uit de eerste categorie speelt geen van deze problemen een wezenlijke rol, wat overigens niet wil zeggen dat het om kleine, onbeduidende vraagstukken gaat. Het betekent eerder dat bij deze vraagstukken een routinematige aanpak volstaat. Voor elke categorie geeft de IRGC globaal aan wat geschikte strategieën voor risicobeheersing zijn, welke instrumenten bruikbaar zijn en wat het niveau en de vorm van het overleg met belanghebbenden moet zijn (tabel 2). Tot welke categorie een risicovraagstuk behoort, dient al in het begin van de risicobehandelingsketen (prebeoordelingsfase) te worden vastgesteld, omdat dit bepalend is voor de verdere aanpak.

7.3 *Risk governance* bij nanotechnologieën

Zoals de commissie al eerder aangaf, vormen nanotechnologieën niet één coherente, min of meer scherp te omlijnen technologie, zoals biotechnologie en ICT. Het is veeleer een verzameling zeer diverse, nauwelijks aan elkaar gerelateerde technologieën en toepassingen, die vaak niet meer gemeen hebben dan de schaalgrootte waarop de materie wordt bestudeerd en gemanipuleerd en de bijzondere eigenschappen die materie op die schaal kan vertonen. Bovendien bevinden ze zich in heel verschillende ontwikkelingsstadia. Ook zijn het in belangrijke mate '*enabling technologies*', die technologische ontwikkelingen op de meest uiteenlopende terreinen vooruit helpen, maar daarmee ook de ermee samenhangende vraagstukken versterken. Voor een effectieve *risk governance* is het daarom van

Tabel 2 De indeling van risicovraagstukken in categorieën met bijbehorende risicobeheersingsstrategieën, geschikte instrumenten en vormen van overleg met betrokkenen[321].

Type risico-vraagstuk	Beheersingsstrategie	Geschikte instrumenten	Aard van overleg en betrokkenen
Eenvoudig	Op routine gebaseerd: (beoordeling toelaatbaarheid / aanvaardbaarheid) (risicoreductie)	⇒ Toepassen van 'traditionele' besluitvorming • Kosten-batenanalyse • Afwegen risico's tegen elkaar • Trial and error • Technische normen • Economische prikkels • Educatie, etikettering, informatie • Vrijwillige overeenkomsten	Overleg over instrumenten • Staf van betrokken instantie(s)
Complex	Op basis van risico-informatie: (risicoveroorzaker en oorzakelijke keten)	⇒ Karakterisering van het beschikbare bewijsmateriaal • Middelen om consensus tussen experts te bewerkstelligen • Delphi of consensusconferentie • Meta-analyse • Scenarioconstructie, etc. • Resultaten ingebracht in routine-aanpak	Wetenschappelijk overleg • Staf van betrokken instantie(s) • Externe experts
	Gericht op incasseringsvermogen: (risico-absorberend systeem)	⇒ Verbetering buffercapaciteit van hetgeen risico loopt door: • Extra veiligheidsfactoren • Redundantie en diversiteit in het ontwerpen van veiligheidsmiddelen • Verbetering van capaciteit om met risico om te gaan • Oprichting van zeer betrouwbare organisaties	
Onzeker	Op basis van voorzorg: (Risicoveroorzaker)	⇒ Gebruik van gevaarkenmerken zoals persistentie, alomtegenwoordigheid, etc. als benadering voor risico-schattingen Bruikbare gereedschappen o.a.: • Indamming • ALARA (*as low as reasonably achievable*) • BACT (*best available control technology*)	Reflectief overleg • Staf van betrokken instantie(s) • Externe experts • Belanghebbenden • Industrie • Direct betrokken groepen
	Veerkrachtgericht: (Risico-absorberend systeem)	⇒ Verbetering van het vermogen om met verrassingen om te gaan • Diversiteit van middelen om de gewenste baten te realiseren • Vermijding van grote kwetsbaarheid • Flexibele reacties toestaan • Bereidheid tot aanpassing	
Ambigu	Gebaseerd op overleg:	⇒ Toepassing van methoden voor conflictoplossing om consensus over (of begrip voor) de resultaten van de risicobeoordeling en de keuze van beheersingsopties te bereiken • Integratie van de betrokkenheid van belanghebbenden in het besluitvormingsproces • Nadruk op communicatie en sociaal overleg	Participatief overleg • Staf van betrokken instantie(s) • Externe experts • Belanghebbenden • Industrie • Direct betrokken groepen • Algemeen publiek

belang om nanotechnologieën niet als één groep, maar als afzonderlijke (typen van) toepassingen met ieder hun specifieke risico's in beschouwing te nemen.

Om de ontwikkeling van nanotechnologieën in goede banen te kunnen leiden, is het van belang om in een vroegtijdig stadium ongewenste of schadelijke gevolgen, of indicaties daarvoor, op het gebied van gezondheid, arbeidsomstandigheden, milieu, ethiek en sociale verhoudingen te identificeren. In feite gaat het hierbij om de selectie van risico's die de risicobehandelingsketen (figuur 2) moeten doorlopen. De commissie meent dat dit het best kan gebeuren door een speciaal hiervoor in te stellen, brede commissie waarin naast onafhankelijke, wetenschappelijke deskundigen, ook direct belanghebbenden en vertegenwoordigers van het publiek zitting hebben. Wat als risico aangemerkt moet worden, kan immers niet alleen op basis van wetenschappelijke gegevens worden bepaald en verschillende partijen kunnen hierover verschillende visies hebben. Goede afspraken over selectiecriteria en te volgen procedures zijn daarbij onontbeerlijk. Gezien de snelheid waarmee nanowetenschap en nanotechnologieën zich ontwikkelen, acht de commissie het raadzaam dat een dergelijke monitoringscommissie elke twee jaar rapporteert aan regering en parlement.

Als een risicovraagstuk is geïdentificeerd, dient te worden vastgesteld tot welke risicocategorie het behoort. Alle betrokken partijen zullen moeten proberen hierover overeenstemming te bereiken. Dit kan een intensief en tijdrovend proces zijn. Uit de gekozen categorie volgt dan welke managementstrategie het best gevolgd kan worden, welke instrumenten het meest geschikt zijn en hoe het overleg met belanghebbenden vorm moet krijgen (zie tabel 2).

De door de IRGC voorgestelde categorisatie van risicovraagstukken acht de commissie bruikbaar voor reeds geïdentificeerde vraagstukken die voortvloeien uit (of versterkt worden door) toepassingen van nanotechnologieën (tabel 3).

Tabel 3 Indeling van risicovraagstukken die voortvloeien uit of versterkt worden door toepassingen van nanotechnologieën in de risicocategorieën zoals die worden onderscheiden door de IRGC[321].

Risicocategorie	Risicovraagstuk
Eenvoudig	Privacyvraagstuk Zelftests (?) Toxiciteit goed afbreekbare nanodeeltjes
Complex	Duurzaamheid (?) Kloof tussen arm en rijk
Onzeker	Toxiciteit slecht afbreekbare nanodeeltjes
Ambigu	Kloof tussen diagnostiek en therapie Geavanceerde thuiszorgtechnologie *Enhancement* Sommige militaire toepassingen nanotechnologieën

Eenvoudige vraagstukken

De commissie is van mening dat het door toepassingen van nanotechnologieën versterkte privacy-vraagstuk in de categorie 'eenvoudig' thuishoort. De potentieel negatieve consequenties zijn duidelijk, de toe te passen waardeoordelen zijn nauwelijks controversieel en er is weinig wetenschappelijke onzekerheid. Voor zover het al nodig is om belanghebbenden erbij de betrekken, zal de discussie voornamelijk moeten gaan over de vraag welke instrumenten het beste gebruikt kunnen worden om tot een oplossing van het vraagstuk te komen. Natuurlijk bestaat altijd de kans dat een risicovraagstuk dat eenvoudig lijkt, uiteindelijk toch complexer, onzekerder of ambiguer blijkt te zijn. Waardeoordelen kunnen bijvoorbeeld alsnog een rol gaan spelen als het belang van privacy afgewogen moet worden tegen het belang van terrorismebestrijding. Daarom is het essentieel om risicovraagstukken regelmatig opnieuw te bekijken. Het vraagstuk van de risico's van diagnostische zelftests behoort wellicht ook tot deze categorie. Er is duidelijke wetgeving en het is vooral een kwestie van wetshandhaving. De toxiciteit van gemakkelijk afbreekbare, synthetische nanodeeltjes, zoals die van gelatine voor *drug delivery*, vormt een ander risicovraagstuk dat naar de mening van de commissie in de categorie 'eenvoudig' thuishoort. Er is weinig wetenschappelijke onzekerheid en de bestaande procedures lijken adequaat om eventuele risico's (bijvoorbeeld van toxische afbraakproducten) te beheersen.

Complexe vraagstukken

Het vraagstuk van de door nanotechnologieën mogelijk groter wordende kloof tussen arm en rijk en vooral tussen arme en rijke landen past in de categorie 'complex', vanwege het groot aantal factoren dat van invloed is op de breedte van deze kloof. De discussie is vooral een wetenschappelijke, gericht op de oplossing van cognitieve conflicten. Deelname hieraan door verschillende partijen berust op hun claim om specifieke kennis in het overleg in te brengen. Het Meridian Institute heeft onlangs opties geïdentificeerd om het risico van de '*nanodivide*' te beteugelen. Één daarvan is dat landen worden opgeroepen hun programma's voor ontwikkelingshulp te koppelen aan programma's voor de ontwikkeling van nanotechnologieën in derdewereldlanden[299]. De inspanningen dienen dan wel gericht te zijn op toepassingen die voorzien in de behoeften van de lokale bevolking en niet in die van de rijke consument in het Westen[300].

Wellicht hoort het duurzaamheidsvraagstuk eveneens tot deze categorie. Behalve van complexiteit is er echter ook sprake van onzekerheid. Op dit

moment is immers moeilijk te voorzien of met nanotechnologieën bereikte besparingen op grond- of brandstoffen teniet gedaan zullen worden door gedragsveranderingen bij de consument. Er valt dus ook wat te zeggen voor indeling in de volgende categorie.

Onzekere vraagstukken

Het vraagstuk van de toxiciteit van vrije, moeilijk afbreekbare, synthetische nanodeeltjes kenmerkt zich vooral door grote onzekerheid over de vraag hoe de bijzondere eigenschappen van deze deeltjes hun gedrag in het milieu, hun opname en verspreiding in het lichaam en hun vermogen om ziekteverschijnselen te veroorzaken of te verergeren zullen beïnvloeden. Bij het beheersen van risico's die worden gekenmerkt door grote onzekerheid dient een voorzorgsbenadering het uitgangspunt te vormen. Overleg met alle belanghebbenden is dan van groot belang en reflectief van aard. Doel is het vinden van een goede balans tussen de mogelijkheden van over- en onderbescherming. Hoe de voorzorgsbenadering invulling moet krijgen bij de omgang met mogelijk toxische nanomaterialen is de laatste jaren onderwerp van intensief internationaal overleg. Daarom gaat de commissie hierop in een afzonderlijke paragraaf uitvoeriger in.

Ambigue vraagstukken

De groter wordende kloof tussen diagnostiek en therapie, geavanceerde thuiszorgtechnologie, *enhancement*, bijvoorbeeld met ICT-implantaten in de hersenen, en bepaalde militaire toepassingen van nanotechnologieën zijn risicovraagstukken die volgens de commissie in de categorie 'ambigue vraagstukken' thuishoren. Verschillen in overtuigingen, in opvattingen over wat beschermwaardig is, in visies op wat goede zorg inhoudt en in toekomstbeelden domineren hier de problematiek. Hier spelen vragen als 'Mag alles wat kan?' en 'Hoe ver willen we gaan?'. In een pluriforme samenleving als de onze leiden dit soort vragen onvermijdelijk tot discussies, zoals eerder is gebleken bij technologiedebatten rond kernenergie, biotechnologie in de landbouw en het gebruik van embryonale stamcellen. Sommige mensen zullen bijvoorbeeld cyborgs zien als de ideale verdere ontwikkeling van de mens. Anderen daarentegen zullen vrezen dat hiermee het wezen van de mens wordt aangetast. Dit type vraagstukken vergt de meest uitgebreide vorm van participatie, waarbij niet alleen direct belanghebbenden worden betrokken, maar ook het publiek. Doel van dit overleg is het identificeren van gemeenschappelijke waarden, het scheppen van begrip voor

conflicterende visies en het zoeken naar opties die mensen in staat stellen om hun eigen visie van 'een goed leven' in praktijk te brengen zonder afbreuk te doen aan de visies van anderen. In een volgende paragraaf gaat de commissie dieper in op het betrekken van het publiek.

Inmiddels is de International Risk Governance Council zelf een project over *risk governance* bij nanotechnologieën gestart. Het project zal komende zomer met een conferentie worden afgesloten. Daarop hoopt de organisatie consensus te bereiken tussen alle betrokken partijen over een juiste *risk governance* aanpak bij nanotechnologieën[326].

Voor elke technologie geldt dat haar uiteindelijke impact een coproductie is van allerlei maatschappelijke invloeden (belanghebbenden, publiek, media, verzekeringsmaatschappijen, hun waardeoordelen en hun interacties) en de eigenschappen van de technologie op zich. (Constructief) technologisch aspectenonderzoek ((C)TA) richt zich op de vraag hoe deze coproductieprocessen verlopen en eventueel te beïnvloeden zijn. Het doel is mogelijkheden te zoeken om de ontwikkeling van een technologie in een vroeg stadium zodanig vorm te geven, dat zij zo goed mogelijk is aangepast aan de maatschappelijke omstandigheden waarin zij moet gaan functioneren. Veel aandacht gaat daarbij uit naar de ethische, wettelijke, sociale, economische en milieuaspecten van de technologie. In het grote nationale onderzoeksprogramma NanoNed is een deel van het budget gereserveerd voor een deelprogramma (C)TA. De commissie meent dat een dergelijk deelprogramma zeer bruikbare informatie kan opleveren voor *risk governance*. Zij adviseert om ook in toekomstige nationale nanotechnologieprogramma's geld vrij te maken voor CTA-activiteiten.

7.4 Nanodeeltjes en voorzorg

Zoals de commissie eerder aangaf, meent zij dat het vraagstuk van de toxiciteit van vrije, moeilijk afbreekbare, synthetische nanodeeltjes thuishoort in de risicocategorie die gekenmerkt wordt door grote onzekerheid. Bij deze categorie past een risicobeheersingsstrategie die stoelt op het voorzorgsbeginsel (zie tabel 2). Dat beginsel is op uiteenlopende manieren beschreven. De commissie sluit aan bij de omschrijving van de conferentie te Rio in 1992, omdat dit een van de meest algemeen gebruikte is:

Staten moeten binnen hun mogelijkheden op ruime schaal een voorzorgbenadering toepassen om het milieu te beschermen. In geval van dreigende ernstige of onomkeerbare schade is het ontbreken van

volledige wetenschappelijke zekerheid geen reden voor uitstel van kosteneffectieve maatregelen om aftakeling van het milieu te voorkomen.*

Met een dergelijke omschrijving ligt echter nog niet vast wanneer en hoe het voorzorgbeginsel in concrete gevallen dient te worden toegepast. Daarvoor zijn aparte regels en procedures nodig. Op dit vraagstuk concentreert zich thans veel wetenschappelijk onderzoek en juridisch overleg, zowel internationaal, als in Nederland. Een andere commissie van de Gezondheidsraad buigt zich momenteel hierover.

Beperking van uitstoot en blootstelling

De commissie meent dat het besluit om het voorzorgsbeginsel van toepassing te verklaren op moeilijk afbreekbare, vrije nanodeeltjes in feite inherent is aan het besluit om het vraagstuk van de deeltjestoxiciteit in de categorie 'onzeker' te plaatsen. Over deze plaatsing moeten daarom alle betrokken partijen aan het begin van de risicobehandelingsketen overeenstemming zien te bereiken. Als dat besluit eenmaal is genomen, geeft het schema van het IRGC (tabel 2) aan welke risicobeheersingsinstrumenten het meest geschikt zijn. Dat zijn bijvoorbeeld het ALARA**-beginsel, waarbij getracht wordt om de uitstoot of blootstelling zo laag als redelijkerwijs haalbaar is te houden, en het BACT***-beginsel, waarbij men probeert de best beschikbare beheersingstechnologie te gebruiken. Voor synthetische, moeilijk afbreekbare nanodeeltjes betekent dat volgens de commissie dat het aanbeveling verdient om blootstelling op de werkplek en uitstoot naar het milieu te vermijden of in elk geval zo laag mogelijk te houden. Bezien dient te worden of de gangbare procedures en technieken om mensen op hun werkplek tegen overmatige blootstelling te beschermen en om stoffen uit afvalstromen te verwijderen adequaat zijn voor nanodeeltjes. Tevens zou de uitstoot van vrije nanodeeltjes gedurende de gehele levenscyclus van een product bepaald en beperkt moeten worden. De commissie acht het raadzaam om het gebruik van synthetische, vrije nanodeeltjes in het milieu, bijvoorbeeld bij bodemsanering, uit te stellen, totdat duidelijk is dat de voordelen opwegen tegen de risico's. Als producten (geneesmiddelen, medische hulpmiddelen, cosmetica, gewasbeschermingsmiddelen, biociden, etc) synthetische, vrije nanodeeltjes bevatten, dan

---

* In order to protect the environment, the precautionary approach shall be widely applied by States according to their capabilities. Where there are threats of serious or irreversible damage, lack of full scientific certainty shall not be used as a reason for postponing cost-effective measures to prevent environmental degradation.

** *As Low As Reasonably Achievable*

*** *Best Available Control Technology*

dient in de (verplichte) veiligheidsbeoordeling apart aandacht te worden besteed aan de risico's die dergelijke deeltjes vormen voor de menselijke gezondheid en voor het milieu. Ook hier geldt dat toepassing van nanodeeltjes alleen wordt toegestaan als duidelijk is dat de voordelen zwaarder wegen dan de risico's. Deze maatregelen kunnen tevens een stimulans vormen voor de ontwikkeling van veilige nanodeeltjes.

In navolging van de Britse Royal Society en de Royal Academy of Engineering[10] adviseert de commissie om synthetische, vrije nanodeeltjes als nieuwe stoffen te behandelen, ook al is de chemische samenstelling niet nieuw. De nano-afmetingen kunnen een stof immers nieuwe eigenschappen verlenen. Dat betekent dat de toxiciteit van nanodeeltjes in kwalitatief en kwantitatief opzicht kan verschillen van de toxiciteit van hetzelfde materiaal in de vorm van grotere deeltjes. Tevens beveelt ze aan dat in aanvulling op de thans in ontwikkeling zijnde nieuwe Europese REACH*-regelgeving voor chemische stoffen - die registratie en toxicologisch onderzoek vergt indien de jaarlijkse productie of invoer van een stof meer dan duizend kg bedraagt - een aparte regulering voor vrije nanodeeltjes wordt ontwikkeld zonder of met een lagere productie- en invoerdrempel.

Aanpassing van gangbare toxiciteitstests

Daarnaast acht de commissie flankerend beleid nodig om wetenschappelijke gegevens en inzichten te ontwikkelen over de precieze aard en omvang van de toxicologische risico's van nanomaterialen. Dat inzicht is nu nog onvoldoende. Er is een grote behoefte aan extra geld voor onderzoek en, meer nog, aan internationale coördinatie [24]. Ook is er een betere samenwerking nodig tussen deeltjestoxicologen en farmacologen die geneesmiddelen op basis van nanodeeltjes ontwikkelen[46]. Betwijfeld wordt of de huidige methoden voor screening en risicobeoordeling van stoffen en voor blootstellingsbeheersing wel voldoen voor nanomaterialen[327]. Onder toxicologen overheerst de mening dat de conventionele (eco)toxiciteitstesten waaraan chemische stoffen (inclusief geneesmiddelen, biociden en gewasbeschermingsmiddelen) nu worden onderworpen, weliswaar een nuttig uitgangspunt vormen voor de evaluatie van de mogelijke gevaren van nanodeeltjes, maar dat aanpassingen van de huidige testen en aanvullende testen nodig zijn om recht te doen aan de unieke eigenschappen van deze deeltjes[46,215,216]. Zeer belangrijk is een goede fysisch-chemische karakterisering

* REACH staat voor Registration, Evaluation, and Authorisation of Chemicals, zie http://europa.eu.int/comm/environment/chemicals/reach.htm

van het nanomateriaal waarmee toxiciteitstests worden uitgevoerd. Het betreft dan eigenschappen als de deeltjesgrootte, de deeltjesgrootteverdeling, de agglomeratiestatus, de vorm, de kristalstructuur, de chemische samenstelling, de oppervlaktegrootte, de oppervlaktechemie, de oppervlaktelading en de porositeit[222,284,328]. Deze worden nu niet standaard gemeten. Verder verdient het aanbeveling om in alle toxiciteitstesten de toegediende dosis uit te drukken in een geschikte maat. De drie principiële maten zijn de massa, de oppervlaktegrootte en het aantal deeltjes. Omdat vooralsnog onduidelijk is welke maat het meest relevant is, is het belangrijk dat ze alle drie in elke studie gemeten worden of af te leiden zijn[215,222]. De huidige regelgeving vereist dit niet [216]. Voorts is het zaak om de in de proeven gehanteerde blootstellingsroute, blootstellingsniveaus en deeltjeseigenschappen zoveel mogelijk te laten aansluiten bij de praktijk[222,328]. Daartoe moeten er methoden en apparatuur beschikbaar komen om nanodeeltjes (en hun eigenschappen) in verschillende media – zowel in het lichaam als in het milieu – routinematig te kunnen meten [216]. Aanbevolen wordt om deeltjes van bekende toxiciteit als controle in de tests mee te nemen[215,222], evenals microdeeltjes van dezelfde chemische samenstelling als het nanomateriaal, tenminste totdat voldoende gegevens beschikbaar zijn om de vraag te kunnen beantwoorden of en hoe de toxiciteit van nanodeeltjes afwijkt van die van grotere deeltjes[328]. Verder is er meer aandacht nodig voor de verspreiding van nanodeeltjes in het lichaam (biokinetiek) en voor de mogelijkheid dat nanodeeltjes een reeds aanwezige, slechte gezondheidstoestand verergeren. Van speciaal belang zijn tot slot studies naar de interactiemechanismen van de nanodeeltjes met het lichaam op subcellulair en moleculair niveau. De hamvraag daarbij is welke unieke fysisch-chemische eigenschappen van nanodeeltjes zich vertalen in unieke werkingsmechanismen[215,328].

Screeningsstrategie

Onlangs is een eerste aanzet gegeven voor een screeningstrategie voor de *hazard*-identificatie van synthetische nanomaterialen[215,222]. Deze omvat een fysisch-chemische karakterisering van het materiaal en *in vitro*- en *in vivo*-toxiciteitstests. De *in vitro*-tests zijn daarbij van belang voor de opheldering van werkingsmechanismen en voor een eerste, snelle toxicologische karakterisering van nieuwe materialen tijdens hun ontwikkelingsproces. Er is in beginsel een groot aantal bruikbare meet- en testmethoden en -technieken beschikbaar; daarnaast zijn nieuwe nodig. Het is van groot belang dat deze geschikt worden gemaakt voor routinematige toepassing en onderdeel gaan uitmaken van (wettelijke)

richtlijnen. De voorstellen vormen een eerste begin. Naarmate meer ervaring met het onderzoek wordt opgedaan, zal verdere verfijning mogelijk zijn. Gezien het grote aantal verschillende nanomaterialen en toepassingen dat in ontwikkeling is, is het van belang om te bepalen welke als eerste moeten worden getest. Prioriteit zou gegeven kunnen worden aan materialen die het dichtst bij de markt zijn en die in grote hoeveelheden als vrije nanodeeltjes worden geproduceerd en dus de grootste kans geven op blootstelling van mensen of verontreiniging van het milieu[215]. Het uiteindelijke doel is om het risicovraagstuk van de toxiciteit van nanomaterialen uit de categorie 'onzeker' en in de categorie 'eenvoudig' te krijgen. Dan is de resterende wetenschappelijke onzekerheid gering en volstaat een routinematige aanpak.

7.5 Internationale samenwerking en regelgeving

Op vele terreinen die door nanotechnologieën worden beïnvloed, bestaat al uitvoerige wet- en regelgeving ter bescherming van mens en milieu en om ongewenste maatschappelijke ontwikkelingen te voorkomen. Dat betreft onder meer wetgeving over bestaande en nieuwe chemische stoffen, gewasbeschermingsmiddelen, biociden, diergeneesmiddelen, geneesmiddelen, medische hulpmiddelen en cosmetica, en wetgeving op het gebied van bevolkingsonderzoek, consumentenproducten, voeding, milieu, arbeidsomstandigheden, privacy en het verzekeringswezen. Op al deze terreinen zal, zo meent de commissie, voortdurend moeten worden bezien of de vigerende wet- en regelgeving nog afdoende is gezien de ontwikkelingen op nanotechnologisch gebied. In verband hiermee spoort de Europese Commissie in haar eerder genoemde actieplan de lidstaten aan hun wetgeving tegen het licht te houden[329]. Signalen over tekortkomingen kunnen uit de sectoren zelf komen, maar ook uit de eerder genoemde monitoringscommissie. Veel wetgeving is echter om economische redenen en omwille van een efficiënte bescherming op internationaal niveau, in het bijzonder op het niveau van de Europese Unie, geregeld. Aanpassing hiervan kan alleen via internationaal overleg. Los van deze juridische kant kunnen nationale verschillen in de acceptatie van nieuwe technologieën tot spanningen leiden. De verschillende grondhouding ten aanzien van genetisch gemodificeerd voedsel in Europa en Amerika is daarvan een voorbeeld. Als sommige landen *human-enhancement*-toepassingen van nanotechnologieën zouden omarmen, bijvoorbeeld in de sport (vergelijk met dopinggebruik) of op militair gebied, en andere niet, dan zou dat eveneens tot conflicten kunnen leiden. *Risk governance* ten aanzien van nanotechnologieën kan dus niet beperkt blijven tot het nationale niveau, maar moet ook op het internationale niveau plaatsvinden. Daarbij moeten niet alleen staten

betrokken zijn, maar ook het bedrijfsleven en relevante internationale organisaties[321].

Tal van internationale organisaties (UNEP, UNIDO, UNESCO, ISO, IUPAC, CAS, OECD, ILO, WHO)* werken momenteel aan naamgeving, testprocedures en wetgeving voor nanomaterialen. Er is grote behoefte aan internationale coördinatie van alle werkzaamheden[24]. Daarom beveelt de commissie aan dat Nederland binnen de nieuwe werkgroep Health and Environmental Safety Implications of Nanomaterials van de OECD actief bijdraagt aan die coördinatie.

Onlangs formuleerde de European Group on Ethics (EGE) een opinie over de ethische aspecten van ICT-implantaten in het menselijk lichaam[330]. Daarin pleit de EGE onder meer voor een wettelijk verbod van ICT-implantaten waarmee de wil van mensen op afstand kan worden bestuurd, voor *enhancement* met het oogmerk anderen te domineren, ter verandering van de identiteit, het geheugen, de zelfperceptie of de perceptie van anderen. Voorts constateert de EGE dat regelgeving voor niet-medische toepassingen ontbreekt. Ook raadt ze aan om medische implantaten op dezelfde wijze te reguleren als geneesmiddelen, indien hun doel hetzelfde is. In aanvulling op dat laatste constateert de commissie dat onder invloed van diverse nanotechnologieën de grenzen tussen geneesmiddelen en medische hulpmiddelen steeds meer vervagen, hetgeen tot aanpassing van de betreffende internationale wetten noopt[331].

Sommigen breken een lans voor geheel nieuwe, aparte regelgeving om de ontwikkelingen op het gebied van nanotechnologieën in goede banen te leiden[332], maar de commissie meent in navolging van anderen[333] dat uitgaan van de bestaande regelgeving een betere beleidsoptie is. Voor aparte regelgeving zijn de toepassingen veel te divers. Ook worden veel zaken al geheel of gedeeltelijk afgedekt door bestaande wetten. Geheel nieuwe wetgeving zou daarom tot doublures en overregulatie leiden. Dat werkt nodeloos vertragend op de innovatie en biedt alleen maar schijnveiligheid. Bovendien, zo meent de commissie, zijn veel van de genoemde morele en juridische vragen niet typisch voor nanotechnologieën. De vragen komen niet voort uit het gebruik van nanotechnologieën, maar uit de zaken die men nastreeft of zou kunnen nastreven, de aard van de toepassingen dus. Nanotechnologieën zijn hier niet meer dan een middel, zij het met een sterk faciliterende werking. De behoefte aan aanvullende of gewijzigde regelgeving komt dus niet voort uit de betrokkenheid van nanotechnologieën, maar uit

* UNEP: United Nations Environment Programme; UNIDO: United Nations Industrial Development Organization; UNESCO: United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization; ISO: International Organization for Standardization; IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry; CAS: Chemical Abstracts Service; OECD: Organisation for Economic Co-operation and Development; ILO: International Labour Organization; WHO: World Health Organization)

het feit dat toepassingen, die ongewenst zijn of waarvan de wenselijkheid ter discussie staat, nu realiteit kunnen worden.

7.6 Het publiek betrekken

Vooral bij risicovraagstukken die gekenmerkt worden door ambiguïteit is het noodzakelijk de algemene bevolking goed te informeren, oprechte aandacht te besteden aan in de bevolking levende wensen, aspiraties en angsten met betrekking tot de nieuwe wetenschappelijk-technologische ontwikkeling en deze bij de besluitvorming over deze technologieën te betrekken[334]. De Europese Commissie roept in haar recente actieplan voor nanowetenschappen en nanotechnologieën de lidstaten dan ook op om een dialoog met het publiek aan te gaan[329]. Daarvoor zijn tal van instrumenten beschikbaar, zoals burgerpanels, burgerjuries, consensusconferenties, ombudspersonen, burgeradviescommissies etc.[335-341]. Afgelopen jaar heeft men in het Verenigd Koninkrijk ervaring opgedaan met een 'Nano Jury'. In Nederland heeft het Rathenau Instituut in 2004 een eerste conceptagenda opgesteld voor een publieke discussie in ons land over nanotechnologieën[1]. In 2005 en 2006 zoomt het instituut in op een aantal concrete toepassingen van nanotechnologieën om daarover de publieke dialoog op gang te brengen[342].

Bij alle betrokken partijen bestaat er een grote behoefte om lering te trekken uit de, zeker in Europa, uiterst moeizaam verlopende introductie van genetisch gemodificeerd voedsel in onze maatschappij[343,344]. Het PABE-onderzoek heeft misvattingen over de publieke opinie aan het licht gebracht die daaraan debet waren[344,345]. De wetenschappelijke en technische kennis onder de algemene bevolking is beperkt. Zorgen over biotechnologie komen echter vaak niet voort uit gebrek aan kennis en foutieve informatie. Ze kunnen dus ook niet worden weggenomen door wetenschappelijke educatie[346]. Er zijn zelfs aanwijzingen dat meer kennis scepsis en polarisatie in de hand werken. Velen vrezen dat wetenschappers de volledige, lange-termijnconsequenties van hun eigen werk voor ecosystemen, de menselijke gezondheid en voor sociale relaties niet kunnen overzien. De ervaren baten spelen zeker een rol bij de acceptatie - vergelijk de 'rode', medische biotechnologie met de 'groene', landbouwkundige -, maar overheersen niet. Belangrijker zijn vrije keuze, transparantie en (op de persoon toegesneden) informatie. Veel mensen beseffen de noodzaak om kosten en baten tegen elkaar af te wegen, maar hebben het gevoel dat ze niet te horen krijgen hoe dat gebeurt en dat hun mening niet telt. Daardoor ontstaat de verdenking dat bij de regelgeving en het risicomanagement economische belangen zwaarder wegen dan gezondheid en milieu. Associaties met andere 'gezondheidsaffaires', zoals

BSE, dioxines in veevoer of het gebruik van bestrijdingsmiddelen, berusten niet op verwarring over de betrokken biologische processen, maar op het besef dat instituties kunnen falen en dat er sprake kan zijn van slordigheid, ondeskundigheid, geldgebrek en zelfs fraude bij toezicht houdende instanties. Burgers verlangen een realistische risicobeoordeling door producenten en autoriteiten. Verklaringen van experts die risico's ontkennen of bagatelliseren vinden veel mensen eerder verontrustend en onbetrouwbaar. Het argument dat de nieuwe producten zo belangrijk zijn voor ontwikkelingslanden wordt als hypocriet ervaren, omdat het juist de rijke westerse landen zijn die ermee worden overstroomd. De PABE-onderzoekers concluderen dat consumenten bezorgd kunnen zijn over producten, zelfs als ze daar niet openlijk blijk van geven en deze producten gewoon kopen[344,345]. Diepgevoelde, onuitgesproken zorgen accumuleren en kunnen op de lange termijn de reacties vanuit de bevolking op technologische innovatie beïnvloeden. In plaats van te vragen hoe men beter kan communiceren met het oog op het (terug)winnen van het vertrouwen, is het zinvoller te beseffen dat die reacties een weerspiegeling vormen van het gedrag van de instituties. Dus in plaats van in te zetten op het 'rationeler' maken van de bevolking, moeten instituties – overheden, onderzoeksinstellingen en bedrijfsleven – meer aandacht besteden aan hun eigen gedrag, aldus de PABE-onderzoekers. Einsiedel en Goldenberg komen tot een soortgelijke slotsom[343].

De commissie onderschrijft deze analyse en acht haar evenzeer van toepassing op de maatschappelijke introductie van nanotechnologieën. Instituties willen graag door het publiek worden vertrouwd, maar moeten dat vertrouwen ook verdienen. Naast deskundigheid, daadkracht en integriteit zijn openheid en aansprakelijkheid daarbij sleutelbegrippen.

Literatuur

1 van Est R, Malsch I, Rip A. Om het kleine te waarderen... Een schets van nanotechnologie: publiek debat, toepassingsgebieden en maatschappelijke aandachtspunten. Den Haag: Rathenau Instituut; 2004: Werkdocument 93.

2 Kampers F. Potentiële risico's van bio-nanotechnologie voor mens en milieu. Oriëntatierapport in opdracht van de COGEM. Wageningen: Wageningen UR; 2004.

3 Koeman JH, Dekker C, Nolte RJM, Reinhoudt DN, Rip A, Robillard GT e.a. Hoe groot kan klein zijn? Enkele kanttekeningen bij onderzoek op nanometerschaal en mogelijke gevolgen van nanotechnologie. Den Haag: KNAW, Werkgroep Nanotechnologie; 2004.

4 de Jong WH, Roszek B, Geertsma RE. Nanotechnology in medical applications: possible risks for human health. Bilthoven: RIVM; 2005: 265001002.

5 Roszek B, de Jong WH, Geertsma RE. Nanotechnology in medical applications: state-of-the-art in materials and devices. Bilthoven: RIVM; 2005: 265001001.

6 Baumgartner W, Jäckli B, Schmithüsen B, Weber F. Nanotechnologie in der Medizin. Bern: TA-Swiss; 11-2003: TA 47/2003.

7 Morrison M. Nanotechnology and its implications for the health of the EU citizen. Nanoforum; 2003.

8 Malsch I. Benefits, risks, ethical, legal and social aspects of nanotechnology. Second Edition. Nanoforum; 2005.

9 Wagner V, Wechsler D. Nanobiotechnologie II: Anwendungen in der Medizin und Pharmazie. Düsseldorf: Zukünftige Technologien Consulting, VDI Technologiezentrum GmbH; 2004.

10 Royal Society & Royal Academy of Engineering. Nanoscience and Nanotechnologies. Opportunities and uncertainties. Londen: Royal Society & Royal Academy of Engineering; 29-7-2004.

11 Goldman L, Coussens C. Implications of nanotechnology for environmental health research. Washington D.C.: Institute of Medicine, The National Academies Press; 2005.
12 ETC group. No small Matter! Nanotech Particles Penetrate Living Cells and Accumulate in Animal Organs. Ottawa: ETC group; 2002: Communiqué 76.
13 ETC group. The big down: from genomes to atoms. Winnipeg: ETC Group; 2003.
14 ETC group. No small Matter II: The Case for a Global Moratorium. Occasional Paper Series 2003; 7(1).
15 Arnall AH. Future Technologies, Today's Choices. Nanotechnology, Artificial Intelligence and Robotics; a technical, political and institutional map of emerging technologies. Londen: Greenpeace Environmental Trust; 2003.
16 Feynman RP. There's plenty of room at the bottom; an invitation to enter a new field of physics. Engineering & Science 1960; 23(22 Feb.).
17 Taniguchi N. On the basic concept of 'nanotechnology'. In: Proceedings of the international conference on production engineering. Tokyo, Part II. Tokyo: Japan Society of Precion Engineering; 1974: 18-23.
18 Toumey C. Apostolic succession. Does nanotechnology descend from Richard Feynman's 1959 talk? Engineering & Science 2005; 68(1/2): 16-23.
19 Kouwenhoven LP. De science en fiction van nanotechnologie. Inaugurele Rede. 16-6-2000. Delft Technische Universiteit Delft.
20 Binnig G, Rohrer H, Gerber Ch, Weibel E. Surface studies by scanning tunneling microscopy. Phys Rev Lett 1982; 49: 57-61.
21 Eigler DM, Schweizer EK. Positioning single atoms with a scanning tunneling microscope. Nature 1990; 344: 524-526.
22 Roco MC. Nanotechnology: convergence with modern biology and medicine. Curr Opin Biotechnol 2003; 14(3): 337-346.
23 Ellen GJ, Enzing C, Luiten H, Willems M. Nanotechnologie en de kansen voor het milieu. Delft: TNO Bouw en Ondergrond; 2005: I&R 2005-17.
24 Service RF. Nanotechnology. Calls rise for more research on toxicology of nanomaterials. Science 2005; 310(5754): 1609.
25 Tweede Kamer. Wetenschapsbudget 2004. vergaderjaar 2003-2004, 29338 1. Den Haag: Sdu Uitgevers, 26-11-2003.
26 Iijima S. Helical microtubules of graphitic carbon. Nature 1991; 345: 56-58.
27 Tenne R, Rao CN. Inorganic nanotubes. Philos Transact A Math Phys Eng Sci 2004; 362(1823): 2099-2125.
28 Vasita R, Katti DS. Nanofibers and their applications in tissue engineering. Int J Nanomedicine 2006; 1(1): 15-30.
29 Gogotsi Y, Nikitin A, Ye H, Zhou W, Fischer JE, Yi B e.a. Nanoporous carbide-derived carbon with tunable pore size. Nat Mater 2003; 2(9): 591-594.

30 Swan EE, Popat KC, Grimes CA, Desai TA. Fabrication and evaluation of nanoporous alumina membranes for osteoblast culture. J Biomed Mater Res A 2005; 72A(3): 288-295.
31 Kohli P, Martin CR. Smart nanotubes for biotechnology. Curr Pharm Biotechnol 2005; 6(1): 35-47.
32 Kroto HW, Heath JR, O'brein SC, Curl RF, Smalley RF. C60: Buckminsterfullerene. Nature 1985; 318(6042): 162-163.
33 Krätschmer W, Lamb LD, Fostiropoulos K, Huffman DR. Solid C60: a new form of carbon. Nature 1990; 347: 354-358.
34 Holister P, Vas CR, Harper T. Fullerenes. Technology white papers nr. 7. Londen: Cientifica Ltd; 2003.
35 Svenson S, Tomalia DA. Dendrimers in biomedical applications--reflections on the field. Adv Drug Deliv Rev 2005; 57(15): 2106-2129.
36 Alivisatos P. The use of nanocrystals in biological detection. Nat Biotechnol 2004; 22(1): 47-52.
37 Drexler KE. Engines of Creation. The coming era of Nanotechnology. New York: Anchor Books; 1986.
38 Crichton M. Prey. Londen: HarperCollins; 2002.
39 Mnyusiwalla A, Daar AS, Singer PA. 'Mind the gap': science and ethics in nanotechnology. Nanotechnology 2003; 14: 9-13.
40 Public puts faith in nanotech despite little knowledge. Nature 2004; 430: 392.
41 Hanssen L, van Est R. De dubbele boodschap van nanotechnologie. Een onderzoek naar opkomende publiekspercepties. Den Haag: Rathenau Instituut; 2004.
42 Zandonella C. Cell nanotechnology: The tiny toolkit. Nature 2003; 423(6935): 10-12.
43 Klarreich E. Biologists join the dots. Nature 2001; 413(6855): 450-452.
44 Emerich DF, Thanos CG. Nanotechnology and medicine. Expert Opin Biol Ther 2003; 3(4): 655-663.
45 Lamerichs R, Schäffter T, Hämisch Y, Powers J. Molecular imaging: the road to better healthcare. Medicamundi 2003; 47(1): 2-9.
46 European Science Foundation. Nanomedicine - An ESF - European Medical Research Councils (EMRC) forward look report. Straatsburg: European Science Foundation; 2005.
47 Gezondheidsraad. Neonatale screening. Den Haag: Gezondheidsraad; 2005: 2005/11.
48 Hauptman A, Sharan Y. Envisioned developments in nanobiotechnology - Nano2Life expert survey report. Tel-Aviv: Interdisciplinary Center for Technology Analysis and Forecasting, Tel-Aviv University; 2005.
49 Farmacogenetica: signalement. Den Haag: Gezondheidsraad; 2000: 2000/19.
50 't Veer LJ, Dai H, van de Vijver MJ, He YD, Hart AA, Mao M e.a. Gene expression profiling predicts clinical outcome of breast cancer. Nature 2002; 415(6871): 530-536.
51 van de Vijver MJ, He YD, Van't Veer LJ, Dai H, Hart AA, Voskuil DW e.a. A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. N Engl J Med 2002; 347(25): 1999-2009.
52 Valk PJ, Verhaak RG, Beijen MA, Erpelinck CA, Barjesteh van Waalwijk van Doorn-Khosrovani, Boer JM e.a. Prognostically useful gene-expression profiles in acute myeloid leukemia. N Engl J Med 2004; 350(16): 1617-1628.

53 Lowenberg B, Delwel HR, Valk PJ. [The diagnosis of acute myeloid leukaemia enhanced by using DNA microarrays]. Ned Tijdschr Geneeskd 2005; 149(12): 623-625.
54 Roepman P, Wessels LF, Kettelarij N, Kemmeren P, Miles AJ, Lijnzaad P e.a. An expression profile for diagnosis of lymph node metastases from primary head and neck squamous cell carcinomas. Nat Genet 2005.
55 Han M, Gao X, Su JZ, Nie S. Quantum-dot-tagged microbeads for multiplexed optical coding of biomolecules. Nat Biotechnol 2001; 19(7): 631-635.
56 Xu H, Sha MY, Wong EY, Uphoff J, Xu Y, Treadway JA e.a. Multiplexed SNP genotyping using the Qbead system: a quantum dot-encoded microsphere-based assay. Nucleic Acids Res 2003; 31(8): e43.
57 LaVan DA, Lynn DM, Langer R. Moving smaller in drug discovery and delivery. Nat Rev Drug Discov 2002; 1(1): 77-84.
58 Howorka S, Cheley S, Bayley H. Sequence-specific detection of individual DNA strands using engineered nanopores. Nat Biotechnol 2001; 19(7): 636-639.
59 Wu G, Datar RH, Hansen KM, Thundat T, Cote RJ, Majumdar A. Bioassay of prostate-specific antigen (PSA) using microcantilevers. Nat Biotechnol 2001; 19(9): 856-860.
60 Majumdar A. Bioassays based on molecular nanomechanics. Dis Markers 2002; 18(4): 167-174.
61 Patolsky F, Zheng G, Hayden O, Lakadamyali M, Zhuang X, Lieber CM. Electrical detection of single viruses. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(39): 14017-14022.
62 Larkin M. Nanowires show potential as virus detectors. Lancet Infect Dis 2004; 4(11): 656.
63 Chen RJ, Bangsaruntip S, Drouvalakis KA, Kam NW, Shim M, Li Y e.a. Noncovalent functionalization of carbon nanotubes for highly specific electronic biosensors. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(9): 4984-4989.
64 Deisingh AK, Thompson M. Biosensors for the detection of bacteria. Can J Microbiol 2004; 50(2): 69-77.
65 Gardeniers JG, van den Berg A. Lab-on-a-chip systems for biomedical and environmental monitoring. Anal Bioanal Chem 2004; 378(7): 1700-1703.
66 Vrouwe EX, Luttge R, van den Berg A. Direct measurement of lithium in whole blood using microchip capillary electrophoresis with integrated conductivity detection. Electrophoresis 2004; 25(10-11): 1660-1667.
67 Buck SM, Koo YE, Park E, Xu H, Philbert MA, Brasuel MA e.a. Optochemical nanosensor PEBBLEs: photonic explorers for bioanalysis with biologically localized embedding. Curr Opin Chem Biol 2004; 8(5): 540-546.
68 Sumner JP, Aylott JW, Monson E, Kopelman R. A fluorescent PEBBLE nanosensor for intracellular free zinc. Analyst 2002; 127(1): 11-16.
69 Lanza GM, Lamerichs R, Caruthers S, Wickline SA. Molecular Imaging in MR with targeted paramagnetic nanoparticles. Medicamundi 2003; 47(1): 34-39.
70 Li KC, Pandit SD, Guccione S, Bednarski MD. Molecular imaging applications in nanomedicine. Biomed Microdevices 2004; 6(2): 113-116.

71 Sahoo SK, Labhasetwar V. Nanotech approaches to drug delivery and imaging. Drug Discov Today 2003; 8(24): 1112-1120.
72 Wickline SA, Lanza GM. Nanotechnology for molecular imaging and targeted therapy. Circulation 2003; 107(8): 1092-1095.
73 Dayton PA, Ferrara KW. Targeted imaging using ultrasound. J Magn Reson Imaging 2002; 16(4): 362-377.
74 Morawski AM, Winter PM, Crowder KC, Caruthers SD, Fuhrhop RW, Scott MJ e.a. Targeted nanoparticles for quantitative imaging of sparse molecular epitopes with MRI. Magn Reson Med 2004; 51(3): 480-486.
75 Jordan A. [Nanotechnology and consequences for surgical oncology]. Kongressbd Dtsch Ges Chir Kongr 2002; 119: 821-828.
76 Torabi M, Aquino SL, Harisinghani MG. Current concepts in lymph node imaging. J Nucl Med 2004; 45(9): 1509-1518.
77 Bulte JW, Douglas T, Witwer B, Zhang SC, Strable E, Lewis BK e.a. Magnetodendrimers allow endosomal magnetic labeling and in vivo tracking of stem cells. Nat Biotechnol 2001; 19(12): 1141-1147.
78 Stiriba SE, Frey H, Haag R. Dendritische Polymere für medizinische Anwendungen: auf dem Weg zum Einsatz in Diagnostik und Therapie. Angewandte Chemie 2002; 114(8): 1385-1390.
79 Kobayashi H, Brechbiel MW. Dendrimer-based nanosized MRI contrast agents. Curr Pharm Biotechnol 2004; 5(6): 539-549.
80 Kobayashi H, Brechbiel MW. Nano-sized MRI contrast agents with dendrimer cores. Adv Drug Deliv Rev 2005; 57(15): 2271-2286.
81 Parak WJ, Pellegrino T, Plank C. Labelling of cells with quantum dots. Nanotechnology 2005; 16: R9-R25.
82 Jovin TM. Quantum dots finally come of age. Nat Biotechnol 2003; 21(1): 32-33.
83 Lidke DS, Arndt-Jovin DJ. Imaging takes a quantum leap. Physiology (Bethesda) 2004; 19: 322-325.
84 Michalet X, Pinaud FF, Bentolila LA, Tsay JM, Doose S, Li JJ e.a. Quantum dots for live cells, in vivo imaging, and diagnostics. Science 2005; 307(5709): 538-544.
85 Wu X, Liu H, Liu J, Haley KN, Treadway JA, Larson JP e.a. Immunofluorescent labeling of cancer marker Her2 and other cellular targets with semiconductor quantum dots. Nat Biotechnol 2003; 21(1): 41-46.
86 Dubertret B, Skourides P, Norris DJ, Noireaux V, Brivanlou AH, Libchaber A. In vivo imaging of quantum dots encapsulated in phospholipid micelles. Science 2002; 298(5599): 1759-1762.
87 Larson DR, Zipfel WR, Williams RM, Clark SW, Bruchez MP, Wise FW e.a. Water-soluble quantum dots for multiphoton fluorescence imaging in vivo. Science 2003; 300(5624): 1434-1436.
88 Kim S, Lim YT, Soltesz EG, De Grand AM, Lee J, Nakayama A e.a. Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. Nat Biotechnol 2004; 22(1): 93-97.
89 Uren RF. Cancer surgery joins the dots. Nat Biotechnol 2004; 22(1): 38-39.

90 Allen TM, Cullis PR. Drug delivery systems: entering the mainstream. Science 2004; 303(5665): 1818-1822.
91 Langer R. Drug delivery and targeting. Nature 1998; 392(6679 Suppl): 5-10.
92 Kim CK, Lim SJ. Recent progress in drug delivery systems for anticancer agents. Arch Pharm Res 2002; 25(3): 229-239.
93 Crommelin DJ, Storm G, Jiskoot W, Stenekes R, Mastrobattista E, Hennink WE. Nanotechnological approaches for the delivery of macromolecules. J Control Release 2003; 87(1-3): 81-88.
94 Muller RH, Keck CM. Challenges and solutions for the delivery of biotech drugs--a review of drug nanocrystal technology and lipid nanoparticles. J Biotechnol 2004; 113(1-3): 151-170.
95 Gabizon AA. Stealth liposomes and tumor targeting: one step further in the quest for the magic bullet. Clin Cancer Res 2001; 7(2): 223-225.
96 Owens DE, III, Peppas NA. Opsonization, biodistribution, and pharmacokinetics of polymeric nanoparticles. Int J Pharm 2006; 307(1): 93-102.
97 Matsumura Y, Maeda H. A new concept for macromolecular therapeutics in cancer chemotherapy: mechanism of tumoritropic accumulation of proteins and the antitumor agent smancs. Cancer Res 1986; 46(12 Pt 1): 6387-6392.
98 Moghimi SM, Hunter AC, Murray JC. Long-circulating and target-specific nanoparticles: theory to practice. Pharmacol Rev 2001; 53(2): 283-318.
99 Kreuter J, Shamenkov D, Petrov V, Ramge P, Cychutek K, Koch-Brandt C e.a. Apolipoprotein-mediated transport of nanoparticle-bound drugs across the blood-brain barrier. J Drug Target 2002; 10(4): 317-325.
100 Muller RH, Keck CM. Drug delivery to the brain--realization by novel drug carriers. J Nanosci Nanotechnol 2004; 4(5): 471-483.
101 Harrington KJ, Mohammadtaghi S, Uster PS, Glass D, Peters AM, Vile RG e.a. Effective targeting of solid tumors in patients with locally advanced cancers by radiolabeled pegylated liposomes. Clin Cancer Res 2001; 7(2): 243-254.
102 Quintana A, Raczka E, Piehler L, Lee I, Myc A, Majoros I e.a. Design and function of a dendrimer-based therapeutic nanodevice targeted to tumor cells through the folate receptor. Pharm Res 2002; 19(9): 1310-1316.
103 Hong MS, Lim SJ, Oh YK, Kim CK. pH-sensitive, serum-stable and long-circulating liposomes as a new drug delivery system. J Pharm Pharmacol 2002; 54(1): 51-58.
104 Lubbe AS, Bergemann C, Riess H, Schriever F, Reichardt P, Possinger K e.a. Clinical experiences with magnetic drug targeting: a phase I study with 4'-epidoxorubicin in 14 patients with advanced solid tumors. Cancer Res 1996; 56(20): 4686-4693.
105 Alexiou C, Jurgons R, Schmid RJ, Bergemann C, Henke J, Erhardt W e.a. Magnetic drug targeting--biodistribution of the magnetic carrier and the chemotherapeutic agent mitoxantrone after locoregional cancer treatment. J Drug Target 2003; 11(3): 139-149.
106 Saiyed Z, Telang S, Ramchand C. Application of magnetic techniques in the field of drug discovery and biomedicine. Biomagn Res Technol 2003; 1(1): 2.

107 Radt B, Smith TA, Caruso F. Optically addressable nanostructured capsules. Advanced Materials 2004; 16(23-24): 2184-2189.
108 Nelson JL, Roeder BL, Carmen JC, Roloff F, Pitt WG. Ultrasonically activated chemotherapeutic drug delivery in a rat model. Cancer Res 2002; 62(24): 7280-7283.
109 Kong G, Braun RD, Dewhirst MW. Characterization of the effect of hyperthermia on nanoparticle extravasation from tumor vasculature. Cancer Res 2001; 61(7): 3027-3032.
110 Meyer DE, Shin BC, Kong GA, Dewhirst MW, Chilkoti A. Drug targeting using thermally responsive polymers and local hyperthermia. J Control Release 2001; 74(1-3): 213-224.
111 Meyer DE, Kong GA, Dewhirst MW, Zalutsky MR, Chilkoti A. Targeting a genetically engineered elastin-like polypeptide to solid tumors by local hyperthermia. Cancer Res 2001; 61(4): 1548-1554.
112 Hirsch LR, Stafford RJ, Bankson JA, Sershen SR, Rivera B, Price RE e.a. Nanoshell-mediated near-infrared thermal therapy of tumors under magnetic resonance guidance. Proc Natl Acad Sci U S A 2003; 100(23): 13549-13554.
113 O'Neal DP, Hirsch LR, Halas NJ, Payne JD, West JL. Photo-thermal tumor ablation in mice using near infrared-absorbing nanoparticles. Cancer Lett 2004; 209(2): 171-176.
114 Johannsen M, Thiesen B, Jordan A, Taymoorian K, Gneveckow U, Waldofner N e.a. Magnetic fluid hyperthermia (MFH)reduces prostate cancer growth in the orthotopic Dunning R3327 rat model. Prostate 2005; 64(3): 283-292.
115 Kam NW, O'connell M, Wisdom JA, Dai H. Carbon nanotubes as multifunctional biological transporters and near-infrared agents for selective cancer cell destruction. Proc Natl Acad Sci U S A 2005.
116 Park GE, Webster TJ. A review of nanotechnology for the development of better orthopedic implants. J Biomed Nanotechnol 2005; 1(1): 18-29.
117 Catledge SA, Fries MD, Vohra YK, Lacefield WR, Lemons JE, Woodard S e.a. Nanostructured ceramics for biomedical implants. J Nanosci Nanotechnol 2002; 2(3-4): 293-312.
118 Webster TJ, Siegel RW, Bizios R. Osteoblast adhesion on nanophase ceramics. Biomaterials 1999; 20(13): 1221-1227.
119 Webster TJ, Ejiofor JU. Increased osteoblast adhesion on nanophase metals: Ti, Ti6Al4V, and CoCrMo. Biomaterials 2004; 25(19): 4731-4739.
120 Webster TJ, Hellenmeyer EL, Price RL. Increased osteoblast functions on theta + delta nanofiber alumina. Biomaterials 2005; 26(9): 953-960.
121 Woo KM, Chen VJ, Ma PX. Nano-fibrous scaffolding architecture selectively enhances protein adsorption contributing to cell attachment. J Biomed Mater Res A 2003; 67A(2): 531-537.
122 Price RL, Haberstroh KM, Webster TJ. Enhanced functions of osteoblasts on nanostructured surfaces of carbon and alumina. Med Biol Eng Comput 2003; 41(3): 372-375.
123 Salata OV. Applications of nanoparticles in biology and medicine. J Nanobiotechnology 2004; 2(1): 3-8.

124 Heidenau F, Mittelmeier W, Detsch R, Haenle M, Stenzel F, Ziegler G e.a. A novel antibacterial titania coating: Metal ion toxicity and in vitro surface colonization. J Mater Sci Mater Med 2005; 16(10): 883-888.
125 Price RL, Waid MC, Haberstroh KM, Webster TJ. Selective bone cell adhesion on formulations containing carbon nanofibers. Biomaterials 2003; 24(11): 1877-1887.
126 Kay S, Thapa A, Haberstroh KM, Webster TJ. Nanostructured polymer/nanophase ceramic composites enhance osteoblast and chondrocyte adhesion. Tissue Eng 2002; 8(5): 753-761.
127 Zhao B, Hu H, Mandal SK, Haddon RC. A Bone Mimic Based on the Self-Assembly of Hydroxyapatite on Chemically Functionalized Single-Walled Carbon Nanotubes. Chem Mater 2005; 17(12): 3235-3241.
128 Ellis-Behnke RG, Liang Y-X, You S-W, Tay DCK, Zhang S, So K-F e.a. Nano neuro knitting: peptide nanofiber scaffold for brain repair and axon regeneration with functional return of vision. Proc Natl Acad Sci U S A 2006; 103(13): 5054-5059.
129 Santini JT, Jr., Cima MJ, Langer R. A controlled-release microchip. Nature 1999; 397(6717): 335-338.
130 Santini JT, Jr., Richards AC, Scheidt RA, Cima MJ, Langer RS. Microchip technology in drug delivery. Ann Med 2000; 32(6): 377-379.
131 Zrenner E. Will retinal implants restore vision? Science 2002; 295(5557): 1022-1025.
132 Nicolelis MA. Actions from thoughts. Nature 2001; 409(6818): 403-407.
133 Nicolelis MA. Brain-machine interfaces to restore motor function and probe neural circuits. Nat Rev Neurosci 2003; 4(5): 417-422.
134 Nicolelis MA, Chapin JK. Controlling robots with the mind. Sci Am 2002; 287(4): 46-53.
135 Serruya MD, Hatsopoulos NG, Paninski L, Fellows MR, Donoghue JP. Instant neural control of a movement signal. Nature 2002; 416(6877): 141-142.
136 Donoghue JP. Connecting cortex to machines: recent advances in brain interfaces. Nat Neurosci 2002; 5 Suppl: 1085-1088.
137 Schwartz AB. Cortical neural prosthetics. Annu Rev Neurosci 2004; 27: 487-507.
138 Kennedy PR, Bakay RA, Moore MM, Adams K, Goldwaithe J. Direct control of a computer from the human central nervous system. IEEE Trans Rehabil Eng 2000; 8(2): 198-202.
139 Nicolelis MA. The amazing adventures of robotrat. Trends Cogn Sci 2002; 6(11): 449-450.
140 Talwar SK, Xu S, Hawley ES, Weiss SA, Moxon KA, Chapin JK. Rat navigation guided by remote control. Nature 2002; 417(6884): 37-38.
141 Stieglitz T. Considerations on surface and structural biocompatibility as prerequisite for long-term stability of neural prostheses. J Nanosci Nanotechnol 2004; 4(5): 496-503.
142 Moxon KA, Kalkhoran NM, Markert M, Sambito MA, McKenzie JL, Webster JT. Nanostructured surface modification of ceramic-based microelectrodes to enhance biocompatibility for a direct brain-machine interface. IEEE Trans Biomed Eng 2004; 51(6): 881-889.
143 Lansdown AB. Silver. I: Its antibacterial properties and mechanism of action. J Wound Care 2002; 11(4): 125-130.

144 Baker C, Pradhan A, Pakstis L, Pochan DJ, Shah SI. Synthesis and antibacterial properties of silver nanoparticles. J Nanosci Nanotechnol 2005; 5(2): 244-249.
145 Furno F, Morley KS, Wong B, Sharp BL, Arnold PL, Howdle SM e.a. Silver nanoparticles and polymeric medical devices: a new approach to prevention of infection? J Antimicrob Chemother 2004; 54(6): 1019-1024.
146 Samuel U, Guggenbichler JP. Prevention of catheter-related infections: the potential of a new nano-silver impregnated catheter. Int J Antimicrob Agents 2004; 23 Suppl 1: S75-S78.
147 Alt V, Bechert T, Steinrucke P, Wagener M, Seidel P, Dingeldein E e.a. [Nanoparticulate silver. A new antimicrobial substance for bone cement]. Orthopade 2004; 33(8): 885-892.
148 Alt V, Bechert T, Steinrucke P, Wagener M, Seidel P, Dingeldein E e.a. An in vitro assessment of the antibacterial properties and cytotoxicity of nanoparticulate silver bone cement. Biomaterials 2004; 25(18): 4383-4391.
149 Dowsett C. An overview of Acticoat dressing in wound management. Br J Nurs 2003; 12(19 Suppl): S44-S49.
150 Lansdown AB. A guide to the properties and uses of silver dressings in wound care. Prof Nurse 2005; 20(5): 41-43.
151 Maness PC, Smolinski S, Blake DM, Huang Z, Wolfrum EJ, Jacoby WA. Bactericidal activity of photocatalytic TiO(2) reaction: toward an understanding of its killing mechanism. Appl Environ Microbiol 1999; 65(9): 4094-4098.
152 Kai Y, Komazawa Y, Miyajima A, Miyata N, Yamakoshi Y. [60]fullerene as a novel photoinduced antibiotic. Fullerenes, Nanotubes and Carbon Nanostructures 2003; 11(1): 79-87.
153 Radio-frequency identification: its potential in healthcare. Health Devices 2005; 34(5): 149-160.
154 Valenstein PN, Sirota RL. Identification errors in pathology and laboratory medicine. Clin Lab Med 2004; 24(4): 979-996.
155 Sandberg WS, Hakkinen M, Egan M, Curran PK, Fairbrother P, Choquette K e.a. Automatic detection and notification of "wrong patient-wrong location" errors in the operating room. Surg Innov 2005; 12(3): 253-260.
156 Ahrens N, Pruss A, Kiesewetter H, Salama A. Failure of bedside ABO testing is still the most common cause of incorrect blood transfusion in the Barcode era. Transfus Apher Sci 2005; 33(1): 25-29.
157 Meyer HJ, Chansue N, Monticelli F. Implantation of radio frequency identification device (RFID) microchip in disaster victim identification (DVI). Forensic Sci Int 2006; 157(2-3): 168-171.
158 Chehab N, Enzing CM. Nanotechnologie. Quick Scan. Den Haag: Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek; 1998: NRLO-rapport nr 98/37.
159 Moraru CI, Panchapakesan CP, Huang Q, Takhistov P, Liu S, Kokini JL. Nanotechnology: A New Frontier in Food Science. FoodTechnology 2003; 57(12): 24-29.
160 Scott N, Chen H. Science and engineering for agriculture and food systems. A report submitted to Cooperative State Research, Education and Extension Service. The United States Department of Agriculture. Washington, DC: National Planning Workshop November 18-19, 2002; 2003.

161 Enzing C. Startnotitie Nano in Agrofood, behorend bij Verslaglegging Rondetafelgesprek Nanotechnologie in de Agrofoodsector (Rathenau Instituut). Delft: TNO strategie, Technologie en Beleid; 2004.
162 Ross SA, Srinivas PR, Clifford AJ, Lee SC, Philbert MA, Hettich RL. New technologies for nutrition research. J Nutr 2004; 134(3): 681-685.
163 Down on the farm. The impact of nano-scale technologies on food and agriculture. Ottawa: ETC Group; 2004.
164 Chen H, Weiss J, Shahidi F. Nanotechnology in nutraceuticals and functional foods. FoodTechnology 2006; 60(3): 30-36.
165 Masciangioli T, Zhang WX. Environmental technologies at the nanoscale. Environ Sci Technol 2003; 37(5): 102A-108A.
166 Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek. Nanotechnologie. Speerpunten voor actie. Den Haag: Nationale Raad voor Landbouwkundig Onderzoek; 1999: 99/7.
167 Grauwet TJMA, Cammue BPA, Thomma BPHJ. Recente ontwikkelingen in detectie en identificatie van plantenpathogenen: van microscopie naar moleculaire diagnostiek. Gewasbescherming 2004; 35(4): 201-207.
168 Le Roy Boehm AL, Zerrouk R, Fessi H. Poly epsilon-caprolactone nanoparticles containing a poorly soluble pesticide: formulation and stability study. J Microencapsul 2000; 17(2): 195-205.
169 Boehm AL, Martinon I, Zerrouk R, Rump E, Fessi H. Nanoprecipitation technique for the encapsulation of agrochemical active ingredients. J Microencapsul 2003; 20(4): 433-441.
170 Roadmap microsysteem- en nanotechnologie in food and nutrition. Amersfoort: MinacNed; 2004. Internet: http://www.minacned.nl/download/roadmap_food_nutrition.pdf.
171 Brody AL. "Nano, Nano" Food packaging technology. FoodTechnology 2003; 57(12): 52-54.
172 de Jong AR, van Veen JJF. Versheid, houdbaarheid en bederf. vmt 2005;(6): 18-19.
173 Zhang WX, Karn B. Nanoscale environmental science and technology: challenges and opportunities. Environ Sci Technol 2005; 39(5): 94A-95A.
174 Nanotechnology helps solve the world's energy problems. Nanoforum; 4-2004.
175 Mueller AH, Petruska MA, Achermann M, Werder DJ, Akhadov EA, Koleske DD e.a. Multicolor Light-Emitting Diodes Based on Semiconductor Nanocrystals Encapsulated in GaN Charge Injection Layers. Nano Lett 2005; 5(6): 1039-1044.
176 Stockman M. From nano-optics to street lights. Nat Mater 2004; 3(7): 423-424.
177 Wang P, Zakeeruddin SM, Moser JE, Nazeeruddin MK, Sekiguchi T, Gratzel M. A stable quasi-solid-state dye-sensitized solar cell with an amphiphilic ruthenium sensitizer and polymer gel electrolyte. Nat Mater 2003; 2(6): 402-407.
178 Schaller RD, Klimov VI. High efficiency carrier multiplication in PbSe nanocrystals: implications for solar energy conversion. Phys Rev Lett 2004; 92(18): 186601.
179 Basic research needs for the hydrogen economy. Washington, DC: Office of Science, US Department of Energy; 2004: second printing.

180 Arico AS, Bruce P, Scrosati B, Tarascon JM, van Schalkwijk W. Nanostructured materials for advanced energy conversion and storage devices. Nat Mater 2005; 4(5): 366-377.
181 Zieziulewicz TJ, Unfricht DW, Hadjout N, Lynes MA, Lawrence DA. Shrinking the biologic world--nanobiotechnologies for toxicology. Toxicol Sci 2003; 74(2): 235-244.
182 Modi A, Koratkar N, Lass E, Wei B, Ajayan PM. Miniaturized gas ionization sensors using carbon nanotubes. Nature 2003; 424(6945): 171-174.
183 Novak JP, Snow ES, Houser EJ, Park D, Stepnowski JL, McGill RA. Nerve agent detection using networks of single-walled carbon nanotubes. Applied physics letters 2003; 83(19): 4026-4028.
184 Snow ES, Perkins FK, Houser EJ, Badescu SC, Reinecke TL. Chemical detection with a single-walled carbon nanotube capacitor. Science 2005; 307(5717): 1942-1945.
185 Cui Y, Wei Q, Park H, Lieber CM. Nanowire nanosensors for highly sensitive and selective detection of biological and chemical species. Science 2001; 293(5533): 1289-1292.
186 Friedrich MJ. Nanoscale biosensors show promise. JAMA 2005; 293(16): 1965.
187 Baraton M-I, Merhari L. Advances in air quality monitoring via nanotechnology. J Nanoparticle Research 2004; 6(1): 107-117.
188 Zhao X, Hilliard LR, Mechery SJ, Wang Y, Bagwe RP, Jin S e.a. A rapid bioassay for single bacterial cell quantitation using bioconjugated nanoparticles. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(42): 15027-15032.
189 Choongho Y, Hao Q, Saha S, Shi L, Kong X, Wang ZL. Integration of metal oxide nanobelts with microsystems for nerve agent detection. Appl Phys Lett 2005; 86(6).
190 Alvarez M, Calle A, Tamayo J, Lechuga LM, Abad A, Montoya A. Development of nanomechanical biosensors for detection of the pesticide DDT. Biosens Bioelectron 2003; 18(5-6): 649-653.
191 Gupta A, Akin D. Detection of bacterial cells and antibodies using surface micromachined thin silicon cantilever resonators. J Vac Sci Technol B 2004; 22(6): 2785-2791.
192 Gupta A, Akin D, Bashir R. Single virus particle mass detection using microresonators with nanoscale thickness. Appl Phys Lett 2004; 84(11): 1976-1978.
193 Chang AC, Gillespie JB, Tabacco MB. Enhanced detection of live bacteria using a dendrimer thin film in an optical biosensor. Anal Chem 2001; 73(3): 467-470.
194 Ji J, Schanzle JA, Tabacco MB. Real-time detection of bacterial contamination in dynamic aqueous environments using optical sensors. Anal Chem 2004; 76(5): 1411-1418.
195 Suprun SC, Jr. Nerve agent attack: a dangerous threat to emergency responders & the public. JEMS 2003; 28(10): 60-71.
196 Gezondheidsraad. Bioterrorisme: vervolgadvies. Den Haag: Gezondheidsraad; 2002: 2002/11.
197 Atlas RM. Bioterrorism and biodefence research: changing the focus of microbiology. Nat Rev Microbiol 2003; 1(1): 70-74.
198 Balshaw DM, Philbert M, Suk WA. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part III: Nanoscale Technologies for Assessing Risk and Improving Public Health. Toxicol Sci 2005; 88(2): 298-306.

199 Weis BK, Balshaw D, Barr JR, Brown D, Ellisman M, Lioy P e.a. Personalized exposure assessment: promising approaches for human environmental health research. Environ Health Perspect 2005; 113(7): 840-848.
200 Vo-Dinh T, Kasili P. Fiber-optic nanosensors for single-cell monitoring. Anal Bioanal Chem 2005.
201 Zhang WX. Nanoscale iron particles for environmental remediation: An overview. Journal of Nanoparticle Research 2003; 5(3-4): 323-332.
202 Diallo MS, Christie S, Swaminathan P, Johnson JH, Jr., Goddard WA, III. Dendrimer enhanced ultrafiltration. 1. Recovery of Cu(II) from aqueous solutions using PAMAM dendrimers with ethylene diamine core and terminal NH2 groups. Environ Sci Technol 2005; 39(5): 1366-1377.
203 Van der Bruggen B, Vandecasteele C. Removal of pollutants from surface water and groundwater by nanofiltration: overview of possible applications in the drinking water industry. Environ Pollut 2003; 122(3): 435-445.
204 ETC group. Green Goo: nanobiotechnology comes alive! Winnipeg: ETC Group; 2003: Communiqué 77.
205 Anastasio C, Martin ST. 8 Atmospheric nanoparticles. In: Banfield JF, Navrotsky A, editors. Nanoparticles and the environment. Washington DC: Mineralogical Society of America; 2001: 293-349.
206 Banfield JF, Zhang H. 1 Nanoparticles in the environment. In: Banfield JF, Navrotsky A, editors. Nanoparticles and the environment. Washington DC: Mineralogical Society of America; 2001: 1-58.
207 Rancourt DG. 7 Magnetism of earth, planetary, and environmental nanomaterials. In: Banfield JF, Navrotsky A, editors. Nanoparticles and the environment. Washington DC: Mineralogical Society of America; 2001: 217-292.
208 Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health Perspect 2005; 113(7): 823-839.
209 Ebelt S, Brauer M, Cyrys J, Tuch T, Kreyling WG, Wichmann HE e.a. Air quality in postunification Erfurt, East Germany: associating changes in pollutant concentrations with changes in emissions. Environ Health Perspect 2001; 109(4): 325-333.
210 Dockery DW, Pope CA, III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME e.a. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. N Engl J Med 1993; 329(24): 1753-1759.
211 Borm PJ. Particle toxicology: from coal mining to nanotechnology. Inhal Toxicol 2002; 14(3): 311-324.
212 Borm PJA, Kreyling W. Toxicological Hazards of Inhaled Nanoparticles - Potential Implications for Drug Delivery. Journal of Nanoscience and Nanotechnology 2004; 4(5): 521-531.
213 Hoet PH, Bruske-Hohlfeld I, Salata OV. Nanoparticles - known and unknown health risks. J Nanobiotechnology 2004; 2(1): 12.
214 Reijnders L. Cleaner nanotechnology and hazard reduction of manufactured nanoparticles. J Cleaner Production 2006; 14(2): 124-133.
215 Nel A, Xia T, Madler L, Li N. Toxic potential of materials at the nanolevel. Science 2006; 311(5761): 622-627.

216 Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks. Opinion on the appropriateness of existing methodologies to assess the potential risks associated with engineered and adventitious products of nanotechnologies. Brussel: Europese Commissie; 9-2005: SCENIHR/002/05.

217 Colvin VL. The potential environmental impact of engineered nanomaterials. Nat Biotechnol 2003; 21(10): 1166-1170.

218 Lomer MC, Thompson RP, Powell JJ. Fine and ultrafine particles of the diet: influence on the mucosal immune response and association with Crohn's disease. Proc Nutr Soc 2002; 61(1): 123-130.

219 Lomer MC, Hutchinson C, Volkert S, Greenfield SM, Catterall A, Thompson RP e.a. Dietary sources of inorganic microparticles and their intake in healthy subjects and patients with Crohn's disease. Br J Nutr 2004; 92(6): 947-955.

220 Colbert DT, Smalley RE. 1 Past, Present and Future of Fullerene Nanotubes: Buckytubes. In: Osawa E, editor. Perspectives of Fullerene Nanotechnology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002: 3-10.

221 Maynard AD, Baron PA, Foley M, Shvedova AA, Kisin ER, Castranova V. Exposure to carbon nanotube material: aerosol release during the handling of unrefined single-walled carbon nanotube material. J Toxicol Environ Health A 2004; 67(1): 87-107.

222 Oberdorster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K e.a. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. Part Fibre Toxicol 2005; 2: 8.

223 Oberdorster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W e.a. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. Inhal Toxicol 2004; 16(6-7): 437-445.

224 Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. J Pharm Pharmacol 1990; 42(12): 821-826.

225 Florence AT, Hillery AM, Hussain N, Jani PU. Factors affecting the oral uptake and translocation of polystyrene nanoparticles: histological and analytical evidence. J Drug Target 1995; 3(1): 65-70.

226 Bockmann J, Lahl H, Eckert T, Unterhalt B. [Blood titanium levels before and after oral administration titanium dioxide]. Pharmazie 2000; 55(2): 140-143.

227 Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H e.a. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. J Toxicol Environ Health A 2002; 65(20): 1513-1530.

228 Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for consumers concerning titanium dioxide Colipa No S75. Adopted 24 October 2000. Brussel: SCCNFP; 2000.

229 Opinion of the Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products intended for consumers concerning zinc oxide Colipa No S76. Adopted 24-25 June 2003. Brussel: SCCNFP; 2003.

230 Sagman U. Application and commercial prospects of fullerenes in medicine and biology. In: Osawa E, editor. Perspectives of Fullerene Nanotechnology. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 2002: 145-154.
231 Yamago S, Tokuyama H, Nakamura E, Kikuchi K, Kananishi S, Sueki K e.a. In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene: 14C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity. Chem Biol 1995; 2(6): 385-389.
232 Wang H, Wang J, Deng X, Sun H, Shi Z, Gu Z e.a. Biodistribution of carbon single-wall carbon nanotubes in mice. J Nanosci Nanotechnol 2004; 4(8): 1019-1024.
233 Ferin J, Oberdorster G, Penney DP. Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. Am J Respir Cell Mol Biol 1992; 6(5): 535-542.
234 Borm PJ, Schins RP, Albrecht C. Inhaled particles and lung cancer, part B: paradigms and risk assessment. Int J Cancer 2004; 110(1): 3-14.
235 Dick CA, Brown DM, Donaldson K, Stone V. The role of free radicals in the toxic and inflammatory effects of four different ultrafine particle types. Inhal Toxicol 2003; 15(1): 39-52.
236 Maynard AD, Kuempel ED. Airborne Nanostructured Particles and Occupational Health. J Nanoparticle Research 2005; 7(6): 587-614.
237 Knaapen AM, Borm PJ, Albrecht C, Schins RP. Inhaled particles and lung cancer. Part A: Mechanisms. Int J Cancer 2004; 109(6): 799-809.
238 Lam CW, James JT, McCluskey R, Hunter RL. Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation. Toxicol Sci 2004; 77(1): 126-134.
239 Warheit DB, Laurence BR, Reed KL, Roach DH, Reynolds GA, Webb TR. Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats. Toxicol Sci 2004; 77(1): 117-125.
240 Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier JF, Delos M e.a. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. Toxicol Appl Pharmacol 2005; 207(3): 221-231.
241 Donaldson K, Aitken R, Tran L, Stone V, Duffin R, Forrest G e.a. Carbon Nanotubes: a Review of Their Properties in Relation to Pulmonary Toxicology and Workplace Safety. Toxicol Sci 2006 (geaccepteerd voor publicatie).
242 Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, Murray AR, Johnson VJ, Potapovich AI e.a. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2005; 289(5): L698-L708.
243 Dreher KL. Health and environmental impact of nanotechnology: toxicological assessment of manufactured nanoparticles. Toxicol Sci 2004; 77(1): 3-5.
244 Donaldson K, Stone V, Borm PJ, Jimenez LA, Gilmour PS, Schins RP e.a. Oxidative stress and calcium signaling in the adverse effects of environmental particles (PM10). Free Radic Biol Med 2003; 34(11): 1369-1382.
245 Shvedova AA, Castranova V, Kisin ER, Schwegler-Berry D, Murray AR, Gandelsman VZ e.a. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. J Toxicol Environ Health A 2003; 66(20): 1909-1926.

246 Monteiro-Riviere NA, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY, Riviere JE. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. Toxicol Lett 2005; 155(3): 377-384.
247 Sayes CM, Liang F, Hudson JL, Mendez J, Guo W, Beach JM e.a. Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity in vitro. Toxicol Lett 2006; 161(2): 135-142.
248 Sayes CM, Fortner JD, Guo W, Lyon D, Boyd AM, Ausman KD e.a. The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes. Nano Letters 2004; 4(10): 1881-1887.
249 Sayes CM, Gobin AM, Ausman KD, Mendez J, West JL, Colvin VL. Nano-C60 cytotoxicity is due to lipid peroxidation. Biomaterials 2005; 26(36): 7587-7595.
250 Zhao X, Striolo A, Cummings PT. C60 binds to and deforms nucleotides. Biophys J 2005; 89(6): 3856-3862.
251 Jia G, Wang H, Yan L, Wang X, Pei R, Yan T e.a. Cytotoxicity of carbon nanomaterials: single-wall nanotube, multi-wall nanotube, and fullerene. Environ Sci Technol 2005; 39(5): 1378-1383.
252 Duncan R, Izzo L. Dendrimer biocompatibility and toxicity. Adv Drug Deliv Rev 2005; 57(15): 2215-2237.
253 Derfus AM, Chan WCW, Bhatia SN. Probing the Cytotoxicity of Semiconductor Quantum Dots. Nano Letters 2004; 4(1): 11-18.
254 Shiohara A, Hoshino A, Hanaki K, Suzuki K, Yamamoto K. On the cyto-toxicity caused by quantum dots. Microbiol Immunol 2004; 48(9): 669-675.
255 Lovric J, Bazzi HS, Cuie Y, Fortin GR, Winnik FM, Maysinger D. Differences in subcellular distribution and toxicity of green and red emitting CdTe quantum dots. J Mol Med 2005; 83(5): 377-385.
256 Lovric J, Cho SJ, Winnik FM, Maysinger D. Unmodified cadmium telluride quantum dots induce reactive oxygen species formation leading to multiple organelle damage and cell death. Chem Biol 2005; 12(11): 1227-1234.
257 Green M, Howman E. Semiconductor quantum dots and free radical induced DNA nicking. Chem Commun (Camb) 2005;(1): 121-123.
258 Hoshino A, Fujioka K, Oku T, Suga M, Sasaki Y, Ohta T e.a. Physicochemical Properties and Cellular Toxicity of Nanocrystal Quantum Dots Depend on Their Surface Modification. Nano Letters 2004; 4(11): 2163-2169.
259 Hardman R. A toxicologic review of quantum dots: toxicity depends on physicochemical and environmental factors. Environ Health Perspect 2006; 114(2): 165-172.
260 Gezondheidsraad. Asbest, toetsing van een ontwerp-basisdocument. Den Haag: Gezondheidsraad; 1988: 1988/31.
261 Gezondheidsraad. Quartz: evaluation of the carcinogenicity and genotoxicity. Rijswijk: Gezondheidsraad; 1998: 1998/02WGD.
262 Gezondheidsraad. Deeltjesvormige luchtverontreiniging. Den Haag: Gezondheidsraad; 1995: 1995/14.

263 Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. Lancet 2002; 360(9341): 1203-1209.
264 Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. Lancet 1995; 345(8943): 176-178.
265 Utell MJ, Frampton MW. Acute health effects of ambient air pollution: the ultrafine particle hypothesis. J Aerosol Med 2000; 13(4): 355-359.
266 Donaldson K, Stone V, Clouter A, Renwick L, MacNee W. Ultrafine particles. Occup Environ Med 2001; 58(3): 211-216.
267 Peters A, Wichmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. Am J Respir Crit Care Med 1997; 155(4): 1376-1383.
268 Wichmann HE, Spix C, Tuch T, Wolke G, Peters A, Heinrich J e.a. Daily mortality and fine and ultrafine particles in erfurt, germany part I: role of particle number and particle mass. Res Rep Health Eff Inst 2000;(98): 5-86.
269 Ibald-Mulli A, Wichmann HE, Kreyling W, Peters A. Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. J Aerosol Med 2002; 15(2): 189-201.
270 Frampton MW, Utell MJ, Zareba W, Oberdorster G, Cox C, Huang LS e.a. Effects of exposure to ultrafine carbon particles in healthy subjects and subjects with asthma. Res Rep Health Eff Inst 2004;(126): 1-47.
271 Beeson WL, Abbey DE, Knutsen SF. Long-term concentrations of ambient air pollutants and incident lung cancer in California adults: results from the AHSMOG study.Adventist Health Study on Smog. Environ Health Perspect 1998; 106(12): 813-823.
272 Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Lawrence BW e.a. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159(2): 373-382.
273 Pope CA, III, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K e.a. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. JAMA 2002; 287(9): 1132-1141.
274 Nemmar A, Hamoir J, Nemery B, Gustin P. Evaluation of particle translocation across the alveolo-capillary barrier in isolated perfused rabbit lung model. Toxicology 2005; 208(1): 105-113.
275 Thomas K, Sayre P. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials, Part I: Evaluating the Human Health Implications of Exposure to Nanoscale Materials. Toxicol Sci 2005; 87(2): 316-321.
276 Chang CC, Chiu HF, Wu YS, Li YC, Tsai ML, Shen CK e.a. The induction of vascular endothelial growth factor by ultrafine carbon black contributes to the increase of alveolar-capillary permeability. Environ Health Perspect 2005; 113(4): 454-460.
277 Meiring JJ, Borm PJ, Bagate K, Semmler M, Seitz J, Takenaka S e.a. The influence of hydrogen peroxide and histamine on lung permeability and translocation of iridium nanoparticles in the isolated perfused rat lung. Part Fibre Toxicol 2005; 2: 3.

278 Heckel K, Kiefmann R, Dorger M, Stoeckelhuber M, Goetz AE. Colloidal gold particles as a new in vivo marker of early acute lung injury. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2004; 287(4): L867-L878.
279 Suwa T, Hogg JC, Quinlan KB, Ohgami A, Vincent R, Van Eeden SF. Particulate air pollution induces progression of atherosclerosis. J Am Coll Cardiol 2002; 39(6): 935-942.
280 Chen LC, Nadziejko C. Effects of subchronic exposures to concentrated ambient particles (CAPs) in mice. V. CAPs exacerbate aortic plaque development in hyperlipidemic mice. Inhal Toxicol 2005; 17(4-5): 217-224.
281 Lomer MC, Grainger SL, Ede R, Catterall AP, Greenfield SM, Cowan RE e.a. Lack of efficacy of a reduced microparticle diet in a multi-centred trial of patients with active Crohn's disease. Eur J Gastroenterol Hepatol 2005; 17(3): 377-384.
282 Dunford R, Salinaro A, Cai L, Serpone N, Horikoshi S, Hidaka H e.a. Chemical oxidation and DNA damage catalysed by inorganic sunscreen ingredients. FEBS Lett 1997; 418(1-2): 87-90.
283 Brezova V, Gabcova S, Dvoranova D, Stasko A. Reactive oxygen species produced upon photoexcitation of sunscreens containing titanium dioxide (an EPR study). J Photochem Photobiol B 2005; 79(2): 121-134.
284 Tsuji JS, Maynard AD, Howard PC, James JT, Lam CW, Warheit DB e.a. Research strategies for safety evaluation of nanomaterials, part IV: risk assessment of nanoparticles. Toxicol Sci 2006; 89(1): 42-50.
285 Ingham E, Fisher J. Biological reactions to wear debris in total joint replacement. Proc Inst Mech Eng [H] 2000; 214(1): 21-37.
286 DeHeer DH, Engels JA, DeVries AS, Knapp RH, Beebe JD. In situ complement activation by polyethylene wear debris. J Biomed Mater Res 2001; 54(1): 12-19.
287 Urban RM, Jacobs JJ, Tomlinson MJ, Gavrilovic J, Black J, Peoc'h M. Dissemination of wear particles to the liver, spleen, and abdominal lymph nodes of patients with hip or knee replacement. J Bone Joint Surg Am 2000; 82(4): 457-476.
288 Urban RM, Tomlinson MJ, Hall DJ, Jacobs JJ. Accumulation in liver and spleen of metal particles generated at nonbearing surfaces in hip arthroplasty. J Arthroplasty 2004; 19(8 Suppl 3): 94-101.
289 Buxton DB, Lee SC, Wickline SA, Ferrari M. Recommendations of the National Heart, Lung, and Blood Institute Nanotechnology Working Group. Circulation 2003; 108(22): 2737-2742.
290 Owen R, Depledge M. Nanotechnology and the environment: Risks and rewards. Mar Pollut Bull 2005; 50(6): 609-612.
291 Fortner JD, Lyon DY, Sayes CM, Boyd AM, Falkner JC, Hotze EM e.a. C60 in water: nanocrystal formation and microbial response. Environ Sci Technol 2005; 39(11): 4307-4316.
292 Brant J, Lecoanet H, Wiesner MR. Aggregation and Deposition Characteristics of Fullerene Nanoparticles in Aqueous Systems. J Nanoparticle Research 2005; 7(4-5): 545-553.
293 Oberdorster E. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. Environ Health Perspect 2004; 112(10): 1058-1062.

294 Lecoanet HF, Bottero JY, Wiesner MR. Laboratory assessment of the mobility of nanomaterials in porous media. Environ Sci Technol 2004; 38(19): 5164-5169.
295 Lecoanet HF, Wiesner MR. Velocity effects on fullerene and oxide nanoparticle deposition in porous media. Environ Sci Technol 2004; 38(16): 4377-4382.
296 Yang L, Watts DJ. Particle surface characteristics may play an important role in phytotoxicity of alumina nanoparticles. Toxicol Lett 2005; 158(2): 122-132.
297 Whatmore RW. An introduction to nanoscience and nanotechnology. In: Nanotechnology - Impact on health and regulation. Proceedings of a conference held in London, 27 October 2005. London: MHRA; 2005: 1-8, geraadpleegd 27-10-2005.
298 Salamanca-Buentello F, Persad DL, Court EB, Martin DK, Daar AS, Singer PA. Nanotechnology and the developing world. PLoS Med 2005; 2(5): e97.
299 Barker T, Lesnick M, Mealey T, Raimond R, Walker S, Rejeski D e.a. Nanotechnology and the poor: opportunities and risks - Closing the gaps within and between sectors of society. Washington, DC: Meridian Institute; 1-2005.
300 Hassan MH. Nanotechnology. Small things and big changes in the developing world. Science 2005; 309(5731): 65-66.
301 Gezondheidsraad. Screening van pasgeborenen op aangeboren stofwisselingsziekten. In: Signalering ethiek en gezondheid 2003. Den Haag: Gezondheidsraad: 2003/8; 2003: 51-71.
302 Field MJ, Grigsby J. Telemedicine and remote patient monitoring. JAMA 2002; 288(4): 423-425.
303 Celler BG, Lovell NH, Basilakis J. Using information technology to improve the management of chronic disease. Med J Aust 2003; 179(5): 242-246.
304 Meystre S. The current state of telemonitoring: a comment on the literature. Telemed J E Health 2005; 11(1): 63-69.
305 Gezondheidsraad. Geavanceerde thuiszorgtechnologie: morele vragen bij een ethisch ideaal. In: Signalering ethiek en gezondheid 2004. Den Haag: Gezondheidsraad: 2004/12; 2004: 69-92.
306 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Geavanceerde thuiszorgtechnologie: morele vragen bij een nieuwe zorgpraktijk. In: Signalering ethiek en gezondheid 2004. Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg; 2004: 101-125.
307 Raad voor de Volksgezondheid en Zorg. Zelftests. Zoetermeer: Raad voor de Volksgezondheid en Zorg; 3-1999.
308 Medical self-test kits. Londen: Parliamentary Office of Science and Technology; 2003: 194.
309 Humphries SE, Ridker PM, Talmud PJ. Genetic testing for cardiovascular disease susceptibility: a useful clinical management tool or possible misinformation? Arterioscler Thromb Vasc Biol 2004; 24(4): 628-636.
310 Gezondheidsraad. Screening op type 2 diabetes. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/16.
311 Sandberg A, Ingdahl W. Nanotechnology and health policy. Poster at Conference EuroNanoForum, Trieste (It.), 9-12 December 2003.
312 Moor JH. Should we let computers get under our skins? In: Cavalier RJ, editor. The impact of the internet on our moral lives. Albany: State University of New York Press; 2005: 121-138.

313 Roco MC, Bainbridge WS. Converging Technologies for Improving Human Performance. Nanotechnology, Biotechnology, Information Technology and Cognitive Science. Arlington, Virginia: 2002.
314 Nordmann A. Converging technologies - shaping the future of European societies. Brussel: Europese Commissie, DG Research; 2004.
315 Gezondheidsraad. De maakbare mens. In: Signalering ethiek en gezondheid 2003. Den Haag: Gezondheidsraad: 2003/8; 2003: 83-99.
316 Wolpe PR. Neurotechnology and brain-computer interfaces - Ethical and social implications. In: Johnson DG, Ahearne JF, Bird SJ, Wulf WA, editors. Emerging technologies and ethical issues in engineering - papers from a workshop October 14-15, 2003. Washington D.C.: National Academy of Engineering, The National Academies Press; 2004: 57-65.
317 Juengst ET. What does enhancement mean? In: Parens E, editor. Enhancing human traits: ethical and social implications. Washington, DC: Georgetown University Press; 1998: 29-47.
318 Altmann J. Military Uses of Nanotechnology: Perspectives and Concerns. Security Dialogue 2004; 35(1): 61-79.
319 Simonis F, Schilthuizen S. Nanotechnology - Innovation opportunities for tomorrow's defence. Eindhoven: TNO Industrie en Techniek; 2006.
320 National Cancer Institute. Cancer Nanotechnology. Going Small for Big Advances. Bethesda: National Cancer Institute; 2004.
321 Renn O. White paper on risk governance - towards an integrative approach. Genève: International Risk Governance Council; 2005.
322 Gezondheidsraad. Niet alle risico's zijn gelijk. Den Haag: 1995: 1995/06.
323 Gezondheidsraad. Risico, meer dan een getal. Den Haag: Gezondheidsraad; 1996: 1996/03.
324 van Bruggen M, Fast T. Beoordelingskader gezondheid en milieu. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu; 2003: 609026003.
325 Gezondheidsraad. Gezondheid en milieu: beoordelingskader beoordeeld. Den Haag: Gezondheidsraad; 2004: 2004/03.
326 Roco MC, Litten E. Survey on nanotechnology governance. Volume A. The role of government. Genève: International Risk Governance Council; 2005.
327 Mark D. Nanomaterials - a risk to health at work? First International Symposium on Occupational Health Implications of Nanomaterials. Palace Hotel, Buxton, UK, 12-14 October 2004. Buxton: Health and Safety Laboratory; 2004.
328 Holsapple MP, Farland WH, Landry TD, Monteiro-Riviere NA, Carter JM, Walker NJ e.a. Research Strategies for Safety Evaluation of Nanomaterials: Part 2, Toxicological and Safety Evaluation of Nanomaterials: Current Challenges and Data Needs. Toxicol Sci 2005; 88(1): 12-17.
329 Nanowetenschappen en nanotechnologieën: een actieplan voor Europa 2005-2009. Brussel: Europese Commissie; 7-6-2005: COM (2005) 243 definitief.

330 European Group on Ethics. Ethical aspects of ICT implants in the human body. Opinion of the European Group on Ethics in Science and New Technologies to the European Commission. Brussel: European Group on Ethics; 2005.
331 MHRA. Corporate plan 2004-05 to 2009-10. London: Medicines and Healthcare products Regulatory Agency; 2004.
332 Davies JC. Managing the effects of nanotechnology. Washington DC: Woodrow Wilson International Center for Scholars; 2006.
333 Directoraat-Generaal Gezondheid en Consumentenbescherming. Nanotechnologies: a Preliminary Risk Analysis on the Basis of a Workshop Organized in Brussels on 1-2 March by the Health and Consumer Protection Directorate General of the European Commission. Brussel: Europese Commissie; 2004.
334 Clift R. Nanotechnology: an example of risk management and regulation in an emerging technology. In: Special session of the Joint Meeting: Potential implications of manufactured nanomaterials for human health and environmental safety. Paris: OECD; 2005.
335 Dienel PC. Contributing to social decision methodology: citizen reports on technological projects. In: Vlek C, Cvetkovich G, editors. Social decision methodology: citizen reports for technological projects. Dordrecht & Boston: Kluwer; 1989: 133-151.
336 Fiorino DJ. Citizen participation and environmental risk: a survey of institutional mechanisms. Sci Technol Human Values 1990; 15(2): 226-243.
337 Durant J, Joss S. Public participation in science. Londen: Science Museum; 1995.
338 Armour A. The citizen's jury model of public participation. In: Renn O, Webler T, Wiedermann P, editors. Fainess and competence in citizen participation. Evaluating new models for environmental discourse. Dordrecht & Boston: Kluwer; 1995: 175-188.
339 Applegate J. Beyond the usual suspects: the use of citizens advisory boards in environmental decisionmaking. Indiana Law Journal 1998; 73: 903.
340 Guston DH. Evaluating the first U.S. consensus conference: the impact of the Citizen's Panel on telecommunications and the future of democracy. Sci Technol Human Values 1999; 24(4): 451-482.
341 Rowe G, Frewer LJ. Public participation methods: a framework for evaluation. Sci Technol Human Values 2000; 25(1): 3-29.
342 Rathenau Instituut. Werkprogramma 2005-2006. Den Haag: Rathenau Instituut; 2005.
343 Einsiedel EF, Goldenburg L. Dwarfing the Social? Nanotechnology Lessons From the Biotechnology Front. Bulletin of Science, Technology & Society 2004; 24(1): 28-33.
344 Marris C. Public views on GMOs: deconstructing the myths. Stakeholders in the GMO debate often describe public opinion as irrational. But do they really understand the public? EMBO Rep 2001; 2(7): 545-548.
345 Marris C, Wynne B, Simmons P, Weldon S. Public perceptions of agricultural biotechnologies in Europe. Final report of the PABE research project. Lancaster UK: Lancaster University; 2001.
346 Wynne B. Unruly technology: practical rules, impractical discourses and public understanding. Social Studies of Science 1988; 18: 147-167.

A De tekst in het Werkprogramma 2004

B Samenstelling van de commissie

C Geraadpleegde deskundigen

Bijlagen

Bijlage **A**

De tekst in het Werkprogramma 2004

9.14 Risico's en voordelen van nanotechnologie voor de volksgezondheid (772)

In diverse westerse landen, waaronder Nederland, worden aanzienlijke sommen geld uitgetrokken voor het ontwikkelen van de zogeheten nanotechnologie. Die technologie baseert zich op het manipuleren van processen op moleculaire schaal. Worden de voordelen van de nanotechnologie breed uitgemeten, aan de risico's die aan deze nieuwe technologie kleven wordt nog slechts mondjesmaat aandacht besteed*. De Gezondheidsraad zal in zijn verkennend advies een overzicht van risico's en voordelen geven.

* Zie o.a. Brumfield G. Nanotechnology: a little knowledge … [new feature]. Nature 2003; 424: 246-248.

(pagina 47 van het werkprogramma)

Bijlage **B**

Samenstelling van de commissie

- prof. dr ir WE Bijker, *voorzitter*
  hoogleraar techniek en samenleving; Universiteit Maastricht
- prof. dr ID de Beaufort
  hoogleraar gezondheidsethiek; Erasmus MC, Rotterdam
- prof. dr ir A van den Berg
  hoogleraar biomedische en milieu-sensorsystemen; Universiteit Twente, Enschede
- prof. dr PJA Borm
  hoogleraar inhalatietoxicologie; Universiteit Düsseldorf; Lector Life Sciences, Hogeschool Zuyd, Heerlen
- prof. dr WJG Oyen
  hoogleraar nucleaire geneeskunde; Universitair Medisch Centrum St. Radboud Nijmegen
- prof. dr GT Robillard
  hoogleraar enzymologie; Rijksuniversiteit Groningen
- dr HFG van Dijk, *secretaris*
  Gezondheidsraad, Den Haag

Secretariële ondersteuning: mw TME Smith-Mets, Gezondheidsraad, Den Haag

Drs CFJ Feenstra heeft voorbereidende werkzaamheden voor de commissie verricht.

De Gezondheidsraad en belangen

Leden van Gezondheidsraadcommissies worden benoemd op persoonlijke titel, wegens hun bijzondere expertise inzake de te behandelen adviesvraag. Zij kunnen echter, dikwijls juist vanwege die expertise, ook belangen hebben. Dat behoeft op zich geen bezwaar te zijn voor het lidmaatschap van een Gezondheidsraadcommissie. Openheid over mogelijke belangenconflicten is echter belangrijk, zowel naar de voorzitter en de overige leden van de commissie, als naar de voorzitter van de Gezondheidsraad. Bij de uitnodiging om tot de commissie toe te treden wordt daarom aan commissieleden gevraagd door middel van het invullen van een formulier inzicht te geven in de functies die zij bekleden, en andere materiële en niet-materiële belangen die relevant kunnen zijn voor het werk van de commissie. Het is aan de voorzitter van de raad te oordelen of gemelde belangen reden zijn iemand niet te benoemen. Soms zal een adviseurschap het dan mogelijk maken van de expertise van de betrokken deskundige gebruik te maken. Tijdens de installatievergadering vindt een bespreking plaats van de verklaringen die zijn verstrekt, opdat alle commissieleden van elkaars eventuele belangen op de hoogte zijn.

Bijlage C

Geraadpleegde deskundigen

- prof. dr A Rip
  hoogleraar filosofie van wetenschap en techniek; Universiteit Twente
- prof. dr CAJ Vlek
  emeritus hoogleraar omgevingspsychologie en besliskunde; Rijksuniversiteit Groningen.