

## **Sicherheitsbewertung von technisch hergestellten Nanomaterialien in Lebensmitteln**

Positionspapier der Arbeitsgruppe Nanomaterialien

Stand: 2021

### **Abstract**

Die Verwendung technisch hergestellter Nanomaterialien in Lebensmitteln wird immer wieder mit Risiken für den Menschen in Zusammenhang gebracht. Aufgrund der Beschaffenheit von Nanomaterialien wird deren Sicherheitsbewertung vor neue Fragen gestellt. Dieser Beitrag befasst sich mit Fragen der Sicherheitsbewertung von Nanomaterialien im Anwendungsbereich der Lebensmittel und ihrer Zutaten sowie mit den damit verbundenen wissenschaftlichen Herausforderungen einschließlich der Analytik in der Lebensmittelmatrix.

### **Einführung**

Nutzanwendungen von Nanomaterialien sind in unterschiedlichen Bereichen möglich. Nanomaterialien haben häufig chemische, physikalische oder biologische Eigenschaften, die sich von den entsprechenden größeren konventionellen Materialien unterscheiden. Nanopartikel können andere biologische Wirkungen haben als größere Partikel gleicher Zusammensetzung. Hier besteht noch Forschungsbedarf. Einerseits ist es die Aufgabe der Forschung solche Eigenschaften zu entdecken, zu untersuchen und nutzbar zu machen. Auf der anderen Seite müssen die damit potentiell einhergehenden Risiken erkannt und kontrolliert werden. Risiken und Nutzen müssen bei neuen Technologien und Materialien sorgsam abgewogen werden.

Aufgrund einiger ihrer besonderen Eigenschaften können Nanomaterialien spezifische Fragen bei der Bewertung ihrer Sicherheit und Wirksamkeit aufwerfen. Außerdem können Forschungsergebnisse aufgrund der individuellen Eigenschaften von Nanomaterialien (Morphologie, Agglomerationsverhalten und -geschwindigkeit) nicht ohne Weiteres von einem Nanomaterial auf ein anderes übertragen werden. In diesem noch jungen Forschungsfeld besteht daher weiterhin ein wachsender Bedarf an wissenschaftlichem Erkenntnisgewinn, einschließlich instrumenteller Herangehensweise und Methodik, um mögliche Auswirkungen (Nutzen, Risiken) von Nanomaterialien auf den Menschen besser zu erkennen, verstehen und bestimmen zu können. Der Mensch kann grundsätzlich über die Haut (dermal), durch Einatmen (inhalativ) oder durch Verschlucken (oral) mit Nanomaterialien exponiert werden, und die Aufnahmepfade sind jeweils separat zu bewerten.

### **Der lebensmittelrechtliche Rahmen**

In der Europäischen Union finden die Prinzipien des vorbeugenden Verbraucherschutzes Anwendung. Die Verordnung (EG) Nr. 178/2002 [1] legt als europäische Basis-Verordnung („Basis-VO“) des Lebensmittelrechts die allgemeinen Anforderungen und Grundsätze fest, deren hauptsächliches Ziel die Schaffung eines hohen Schutzniveaus für die menschliche Gesundheit ist. Diese schließt grundsätzlich auch die Anwendung von Nanomaterialien mit ein.

Gemäß Artikel 14 der Basis-VO dürfen nur sichere Lebensmittel in Verkehr gebracht werden. Lebensmittel gelten als nicht sicher, wenn davon auszugehen ist, dass sie gesundheitsschädlich sind (Artikel 14, Absatz 2b der Verordnung). Die Verantwortung dafür liegt beim jeweiligen Lebensmittelunternehmer. Ergänzende, spezifische gemeinschaftsrechtliche Regelungen für Nanomaterialien finden sich u.a. in der Lebensmittelzusatzstoff-Zulassungsverordnung (EG) Nr.1333/2008 [2], in Artikel 2 der Verordnung über neuartige Lebensmittel (EU) 2015/2283 (Novel Food VO) [3] in Verbindung mit Artikel 2 und 18 der Lebensmittelinformationsverordnung (EU) Nr. 1169/2011 (LMIV) [4]:

- Nach den Bestimmungen des Lebensmittelrechts dürfen Nanomaterialien als Lebensmittelzusatzstoffe nur eingesetzt werden, wenn sie einem technologischen Zweck dienen und gemäß europäischer Zusatzstoffzulassungsverordnung nach einer Sicherheitsbewertung in einer Positivliste (sog. Gemeinschaftsliste) aufgenommen sind.
- Wenn bei einem Lebensmittelzusatzstoff, der bereits in der Gemeinschaftsliste aufgeführt ist, das Produktionsverfahren oder die verwendeten Ausgangsstoffe erheblich geändert werden oder die Partikelgröße — z. B. durch die Anwendung der Nanotechnologie — geändert wird, ist dieser als ein anderer Zusatzstoff anzusehen, und es ist ein neuer Eintrag in die Gemeinschaftsliste bzw. eine Änderung der Spezifikationen erforderlich (Artikel 12 der VO (EG) Nr. 1333/2008) [2].
- Werden als Lebensmittelzutaten eingesetzte (Roh-)Stoffe (u.a.) mit bislang unüblichen Herstellverfahren hergestellt, also etwa mit Nanotechnologie, und werden diese zu anderen als zu technologischen, also etwa zu ernährungsphysiologischen Zwecken, verwendet, unterliegen sie der Verordnung über neuartige Lebensmittel (EU) 2015/2283 [3] und damit einer umfangreichen Sicherheitsbewertung, Anerkennung und Listung in einer Positivliste vor dem ersten Inverkehrbringen. Die Verordnung über neuartige Lebensmittel enthält in Artikel 3 zudem auch die maßgebliche Definition „Technisch hergestelltes Nanomaterial“ (THN) im Sinne der Lebensmittelvorschriften.
- Artikel 18 der Verordnung (EU) Nr. 1169/2011 [4] zur Information der Verbraucher regelt, dass ein „Technisch hergestelltes Nanomaterial“ im Sinne der Definition, das als Zutat in Lebensmitteln verwendet und noch als solches im Lebensmittel vorhanden ist, mit dem Wort (nano) hinter der Zutat im Zutatenverzeichnis zu kennzeichnen ist.

Das Sicherheitskonzept des europäischen Lebensmittelrechts deckt also nicht nur die Sicherheit herkömmlicher Lebensmittel und Zutaten ab, sondern gleichermaßen auch die von Nanomaterialien. Inwieweit das Sicherheitskonzept in der Praxis umsetzbar ist, wird in den nachfolgenden Abschnitten behandelt.

### **Sicherheitsbewertung von Nanomaterialien in Lebensmitteln**

Einen Überblick zur Toxikologie von Nanomaterialien in Lebensmitteln und ihre Risikobewertung findet sich bei Böhmert et al. (2017) [5]. Gegenstand aktueller Forschungen sind mögliche spezielle toxikologische Eigenschaften von Nanopartikeln, die auf einer, im Vergleich zu größeren Partikeln, erhöhten Reaktivität infolge einer relativ großen spezifischen Oberfläche oder einer bevorzugten Aufnahme in Zellen und Gewebe beruhen können. Bei der toxikologischen Bewertung wird jedes Nanomaterial einer eigenen Betrachtung unterzogen, und je nach den späteren Anwendungsbedingungen sind auch nanospezifische Fragestellungen, wie die Aufnahme in den Körper, Verteilung und möglichen Anreicherungen in Organen und Geweben zu beantworten. Ebenso sollte eine umfangreiche physikalisch-chemische Charakterisierung durchgeführt werden.

Die bisherigen toxikologischen Untersuchungen mit verschiedenen Nanomaterialien weisen darauf hin, dass die Nanoskaligkeit eines Stoffes allein nicht automatisch zu einem Gefährdungspotential oder Risiko führt [5,6]. Beispielweise beeinflussen Form, Oberfläche und Zusammensetzung des Materials maßgeblich die biologische Wirkung [7]. Zur Vereinfachung gibt es Ansätze, Gruppen von Nanomaterialien zu bilden, die gemeinsam toxikologisch bewertet werden könnten, sofern sie vergleichbare Eigenschaften z.B. hinsichtlich ihrer Löslichkeit, ihrer Biopersistenz, ihrem Aktivitäts- bzw. Passivitätsprofil zeigen [7].

Grundsätzlich ist das Paradigma der Risikobewertung von Chemikalien, bestehend aus Identifizierung der gefährlichen Eigenschaften („Hazard“), Ermittlung der Exposition und nachfolgender Risikocharakterisierung, auch auf Nanomaterialien anwendbar [8]. Das heißt für die Sicherheitsbewertung von nanoskaligen Lebensmittelzusatzstoffen oder neuartigen Lebensmittelzutaten, dass die möglichen gesundheitsgefährdenden Eigenschaften mit der Exposition, also der oralen Aufnahmemenge, kombiniert werden, um mögliche Risiken zu erkennen und ggf. Maßnahmen für ein Risikomanagement abzuleiten.



In Bezug auf Nanomaterialien werden bei der Risikoabschätzung insbesondere nachfolgende Prinzipien berücksichtigt [8]:

#### Transportprinzip:

Die extrem geringe Größe der Nanopartikel (alle 3 Dimensionen nanoskalig, siehe auch Positionspapier „Definition von Nanomaterialien“) erhöht die Wahrscheinlichkeit (im Vergleich zu ihren nicht nanoskaligen Pendanten), dass diese von Zellen aufgenommen werden können. Silbernanopartikel können z.B. in Zellen aufgenommen und in Zelleinschlüssen (Vesikel) deponiert werden. Aufgrund des Milieus innerhalb der Vesikel gehen die Silber-Nanopartikel oxidativ in Lösung und geben Silber-Ionen in die Zelle ab. Oxidativer Stress sowie Entzündungsreaktionen können die Folge sein [9-11].

#### Oberflächenprinzip:

Kleinere Partikel können eine wesentlich höhere Reaktivität als ihre größeren Pendanten besitzen, denn bei gleicher Massendosis haben Nanomaterialien im Vergleich zu größeren Partikeln mehr Reaktionspartner auf ihrer Oberfläche. Auch adsorptive Interaktionen sind möglich, ein Beispiel hierzu ist der sogenannte Corona-Effekt: Bei dem Kontakt von Nanopartikeln mit proteinhaltigen Zellkulturen wurde beobachtet, dass es durch Auflagerungen von Proteinen (auf die Nanopartikel) zur Ausbildung von einer so genannten Protein-Corona an der Nanopartikeloberfläche kommt. Die Bildung der Protein-Corona kann zu einer Vergrößerung des Partikeldurchmessers und zu veränderten Oberflächenbeschaffenheit führen, wodurch sich z.B. Wechselwirkungen der Nanopartikel mit Zelloberflächen ändern können [12].

### Materialprinzip:

Dieses Prinzip ist angelehnt an die grundsätzlichen Regeln der Toxikologie (Dosis-Wirkungs-Beziehung). Für die toxikologische Betrachtung von Partikeln wird bisher die Masse als Bewertungsgrundlage für die Dosis herangezogen. Bei gleicher Masse verändern sich jedoch relevante Parameter (wie z.B. die spezifische Oberfläche, die Partikelanzahl), wenn Partikel in nanoskaliger Form vorliegen. Vor diesem Hintergrund wird diskutiert, ob die Masse als Kriterium für eine toxikologische Risikoabschätzung geeignet ist. Diskutierte Alternativen für den Parameter „**Masse**“ sind z.B. die Partikelanzahl bzw. die Oberfläche [13].

Hinsichtlich Exposition ist entscheidend inwieweit das verwendete Nanomaterial in der Lebensmittelmatrix noch als Solches vorhanden ist.

### **Sicherheitsbewertung durch die europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA)**

Die konkrete Sicherheitsbewertung eines Nanomaterials als neuer Lebensmittelzusatzstoff oder als neuartige Lebensmittelzutat erfolgt durch die Europäische Lebensmittelsicherheitsbehörde (EFSA, European Food Safety Authority). Antragsteller haben sich bezüglich der Informationen, die für die Zulassung eines technisch hergestellten Nanomaterials („THN“) notwendig sind, an einschlägigen EFSA-Leitlinien-Dokumenten [8,13] zu orientieren. Neben der physikalisch-chemischen Charakterisierung des THN (Spezifikation) wird auf den Umfang der notwendigen toxikologischen Studien eingegangen. Um die geforderten Informationen liefern zu können, müssen geeignete Methoden zur Bestimmung der Partikelgrößenverteilung der verwendeten partikulären Substanzen in der Lebensmittelmatrix, in Testmedien sowie Organen und Geweben vorliegen.

EFSA schlägt in ihrem Leitlinien-Dokument zur Risikobewertung partikulärer Substanzen in der Lebensmittel- und Futtermittelkette für die Identifizierung möglicher gefährlicher Eigenschaften von Nanomaterialien ein schrittweises Vorgehen vor [8,14]. Im ersten Schritt ist eine umfangreiche physikalisch-chemische Charakterisierung der verwendeten partikulären Substanzen erforderlich, um ggf. schon erste Hinweise auf eine mögliche Toxizität zu erhalten. Da sich die Eigenschaften der Nanomaterialien in unterschiedlichen Umgebungen ändern können, sollten diese unter verschiedenen Bedingungen, wie nach der Herstellung des Nanomaterials, bei der toxikologischen Prüfung und bei der Verwendung im Lebensmittel, untersucht werden. Zunächst wird der mögliche Abbau des Nanomaterials im Magen-Darm-Trakt (in vitro Verdauung) und die Stabilität in einer physiologischen Umgebung betrachtet. Sofern sich das Nanomaterial bereits im Lebensmittel, bei der Zubereitung oder im Magen-Darmtrakt schnell abbaut (z.B. dadurch, dass es in Lösung geht), kann in einer Fall-zu-Fall-Entscheidung auf weitere nanospezifische in vivo Untersuchungen verzichtet werden.

Falls das Nanomaterial stabil ist, werden weitere Untersuchungen zur Aufnahme, Gewebeverteilung, Anreicherung und zur erbgutverändernden Wirkung, sowie Studien mit wiederholter Verabreichung über mindestens 90 Tage an Nagern vorgeschlagen. In Abhängigkeit von diesen Versuchsergebnissen können gezielte weiterführende Untersuchungen, wie z.B. zur Reproduktionstoxizität, krebserzeugenden Wirkung oder Effekte auf das Nervensystem angezeigt sein.

Die in den EFSA-Leitlinien geforderten Parameter und Untersuchungen stellen die Antragsteller in einigen Fällen noch vor Probleme, die Zug um Zug auch mit dem Fortschritt der Analysemethoden gelöst werden müssen.

#### Beispiele:

- Die kritischen Parameter für toxische Effekte hängen von dem spezifischen Nanomaterial in der jeweiligen Lebensmittelmatrix ab. Bei der Vielfalt an Nanomaterial / Lebensmittelkombinationen ist eine individuelle Risikoabschätzung nicht in jedem Fall umsetzbar [15,16]. Außerdem können Forschungsergebnisse aufgrund der individuellen Eigenschaften von Nanomaterialien (Morphologie, Agglomerationsverhalten und Geschwindigkeit) nicht ohne Weiteres von einem Nanomaterial auf ein anderes übertragen werden.
- Es gibt bisher nur wenige Standardanalysenmethoden für die zuverlässige Bestimmung von Nanomaterialien in Lebensmitteln sowie in Organen und in vitro Verdauungslösungen. Sind diese nicht vorhanden, muss der Antragsteller eigene Methoden entwickeln und validieren.
- Über die Persistenz (lat. persistere: „verharren“) von Nanomaterialien (als nanoskaliges Material) in der Umwelt sowie über biokinetische Eigenschaften von Nanomaterialien in Mensch und Umwelt liegen bisher nur wenig Daten vor [15].

#### Zusammenfassung

Nanomaterialien können aufgrund ihrer relativ großen spezifischen Oberfläche andere biologische Wirkungen als konventionelle Materialien gleicher Zusammensetzung haben. Untersuchungen haben jedoch gezeigt, dass die Nanoskaligkeit eines Stoffes allein nicht automatisch auf ein mögliches Gefährdungspotential oder Risiko hinweist. Lebensmittelrechtliche Regelungen spezifisch für Nanomaterialien sind vorhanden, um die Lebensmittelsicherheit zu gewährleisten. Das Paradigma der Risikobewertung, bestehend aus Identifizierung der gefährlichen Eigenschaften, Ermittlung der Exposition und nachfolgender Risikocharakterisierung, ist auch auf Nanomaterialien anwendbar. Von der europäischen Behörde für Lebensmittelsicherheit EFSA wurde für die Sicherheitsbewertung von Nanomaterialien in Lebensmitteln ein schrittweises Verfahren vorgeschlagen. Dieses berücksichtigt die Stabilität und das tatsächliche Vorhandensein des Nanomaterials im Verdauungstrakt / Organismus, sowie eine, je nach identifizierten Gefährlichkeitsmerkmalen, abgestufte Prüfstrategie. Dabei ist zu berücksichtigen, dass Forschungsergebnisse aufgrund der individuellen Eigenschaften von Nanomaterialien (Morphologie, Agglomerationsverhalten und -geschwindigkeit) nicht ohne Weiteres von einem Nanomaterial auf ein anderes übertragen werden können. Für den Nachweis von Nanomaterialien in komplexen Lebensmittelmatrizes, Organen und in vitro Verdauungslösungen bestehen Wissenslücken und weiterer Forschungsbedarf im Bereich Analysemethoden ist hier angezeigt. Für die Sicherheitsbewertung von Lebensmitteln, die nanoskalige Zusatzstoffe oder Zutaten enthalten, ist die Analytik nicht allein ausschlaggebend. Insbesondere die im Kapitel „Sicherheitsbewertung von Nanomaterialien in Lebensmitteln“ behandelten Aspekte sind in einem Gesamtkontext zu betrachten (Hazard, Exposition □ Risk).