INSTITUT FÜR TECHNIKFOLGEN ABSCHÄTZUNG

ÖAW ÖSTERREICHISCHE AKADEMIE DER WISSENSCHAFTEN

NANOTRUST DOSSIER 59

August 2022

Fluoreszierende Quantenpunkte für medizinische und umweltwissenschaftliche Anwendungen

Anna Pavlicek*, Eva-Kathrin Ehmoser, Florian Part

Zusammenfassung

Quantenpunkte (engl. *quantum dots*, kurz QDs) finden in der Medizin und Umweltforschung immer häufiger Verwendung. Aufgrund ihrer spezifischen optischen Charakteristika können QDs mittels Fluoreszenzanalysen gezielt auch in komplexen Medien, wie Umwelt- oder Gewebeproben, detektiert werden. Diese einzigartigen Eigenschaften der QDs machen sie für eine Vielzahl von Anwendungen nutzbar, wie etwa für die Verwendung als Fluoreszenzmarker für Zellen, als Kontrastmittel in der Tiefengewebs- und Tumorbildgebung, in der Biosensorik oder der photodynamischen Therapie sowie für gezielte Medikamentenabgabe. Damit könnten QDs potenziell als auffindbare und eindeutig identifizierbare „Nanotracer" eingesetzt werden, um spezifische Ziele zu markieren bzw. zu detektieren oder aber auch allgemeine Aussagen zum Verbleib von synthetischen Nanopartikeln (engl. engineered nanoparticles, kurz ENPs) in umweltrelevanten Medien, etwa in Abwässern, ableiten zu können. QDs bestehen zumeist aus metallischen Halbleiterverbindungen, wie Cadmiumselenid (CdSe), Cadmiumtellurid (CdTe), Bleisulfid (PbS) oder Indiumphospid (InP), welche toxisch auf Zellen und Organismen wirken können. Daher wird unter anderem bereits an nichttoxischen kohlenstoffbasierten QDs geforscht. Auch in Alltagsprodukten wie Fernsehern oder Solarzellen werden bereits QDs eingesetzt. Mit der steigenden Anzahl der Einsatzgebiete und der entsprechenden Erhöhung der Produktionsmengen intensiviert sich auch die potenzielle Exposition. Daher werden auch die Risiken für Mensch und Umwelt größer, da eine unbeabsichtigte Freisetzung und dadurch resultierende negative Auswirkungen nicht ausgeschlossen werden können. Bislang existieren jedoch nur begrenzte Daten über mögliche Umwelt- und Gesundheitsrisiken.

** Korrespondenzautorin*

Einleitung

Quantenpunkte (engl. *quantum dots*, kurz QDs) sind Nanokristalle aus Halbleitermaterialien und gehören zu den synthetisch hergestellten Nanopartikeln (engl. engineered nanoparticles, kurz ENPs). QDs finden aufgrund ihrer einzigartigen optischen Eigenschaften als kontraststarke und photostabile Farbstoffe sowohl in der Medizin als auch in der Umweltforschung immer häufiger Verwendung. So werden QDs unter anderem als fluoreszierende Markersubstanzen in der medizinischen Zellbiologie eingesetzt, um zum Beispiel bestimmte Zelltypen in einem Gewebeverband sichtbar zu machen[1], ebenso aber auch in Umweltproben, um allgemeine Aussagen zum Verbleib von ENPs in Abwässern ableiten zu können.[2] Da in vielen QDs der ersten Generation noch Schwermetalle wie Cadmium oder Blei enthalten sind, werden sie in der Medizin derzeit nur unter strengen Laborbedingungen und nicht direkt am Patienten, sondern für *ex situ* Diagnostika verwendet.[3,4] Auch in der Umweltforschung werden QDs gegenwärtig nur im Labormaßstab eingesetzt. Zukünftig könnten dann schwermetallfreie QD-Typen als fluoreszierende Tracer in Feldstudien verwendet werden. Aufgrund ihrer Mobilität und Interaktion mit komplexen Medien (Boden, Wasser, Pflanzen) kann das allgemeine Umweltverhalten und -verbleib von ENPs genauer untersucht werden.[5,6,7,8,9] In der Medizin und für biologische Anwendungen müssen QDs wasserliebend (hydrophil), biokompatibel und mit Biomolekülen und/oder Medikamenten funktionalisierbar sein, wobei die Entwicklung von schwermetallfreien QDs sowie effizienten Strategien der Oberflächenfunktionalisierung (z.B. mit bestimmten Antikörpern für die Krebsdiagnostik) eine große Herausforderung bleiben.

Dieses Dossier soll einen Überblick über die spezifischen Eigenschaften, Oberflächenmodifikationen sowie Anwendungsfelder von QDs in Medizin und Umweltforschung geben.

Eigenschaften und Spezifika von Quantenpunkten

QDs sind Nanokristalle mit einer Kern-Schale-Architektur, deren Größe je nach Materialzusammensetzung und Herstellungsmethode (Synthese) variiert und die einen Kerndurchmesser von 1 bis 10 Nanometer (nm) haben. Diese ENPs bestehen üblicherweise aus einer oder mehreren Schichten anorganischer Halbleiter wie z. B. Indiumphosphid (InP), Galliumnitrid (GaN), Cadmiumselenid (CdSe) oder Cadmiumtellurid (CdTe), an denen organische Liganden gebunden sind. Diese Liganden dienen sowohl zur Erhöhung der sogenannten kolloidalen Stabilität als auch als „Ankerstrukturen" zur weiteren Oberflächenfunktionalisierung. Mittels geeigneter Oberflächenmodifikation, lässt sich das Umweltverhalten der QDs je nach Anwendungsbereich „maßschneidern".[10] Je nach Ausgangsmaterial, Partikelgröße und -größenverteilung (Dispersität) und der Oberflächenmodifikation weisen QDs spezifische Charakteristika auf, die optisch nachweisbar sind. Dieser Nachweis erfolgt mittels Fluoreszenz, da sie nach der Anregung mit Licht eine bestimmte Wellenlänge im sichtbaren Lichtspektrum oder im Nahinfrarot-Bereich emittieren. Die Fluoreszenz einzelner QDs ist wie ein „Fingerabdruck". Ihr charakteristisches, enges Emissionsspektrum und ihre große „Stokes-Verschiebung" (d. h. eine Trennung des Absorptions- und Emissionsspektrums), die beide größenabhängig und daher über die Reaktionszeit der Partikel während ihrer Synthese aufeinander abstimmbar sind, ermöglichen diese einzigartigen optische Eigenschaften. Mittels Fluoreszenzmikroskopie können QDs aufgrund ihrer Leuchtkraft bzw. einzigartigen Fluoreszenzeigenschaften (eben jenes „Fingerabdrucks") gezielt in komplexen Medien, wie Umwelt- oder Gewebeproben, detektiert werden.

QDs sind außerdem photochemisch robust (photostabil) und ermöglichen somit eine bessere Lokalisation und Verfolgung komplexer biologischer Prozesse, als dies mit herkömmlichen organischen Farbstoffen möglich wäre. Damit stellen QDs eine gute Ergänzung zu den bisher genutzten organischen Farbstoffen dar.[11] Ein weiterer

Vorteil der QD-Technologie liegt in ihrer einfachen, aber trotzdem lichtstarken Leuchteigenschaft, die sie von organischen Farbstoffen klar abgrenzen. Die bisher verwendeten organischen Farbstoffe zeigen oft einen photoinduzierten chemischen Abbau, das sogenannte „Bleichen" (engl. *photobleaching*, einen für die Nachverfolgbarkeit unerwünschten Effekt), der vor allem bei längerer Exposition in hohen Lichtintensitäten auftritt. Die Instabilität der organischen Farbstoffe behindert somit Langzeitaufnahmen und damit auch das Nachverfolgen komplexer biologischer Prozesse. QDs hingegen bleiben über einen vergleichsweise längeren Zeitraum photostabil und damit detektierbar. Allerdings können auch sie nur einer bestimmten Photonendichte standhalten, bevor sie ihre optisch aktiven Eigenschaften durch Desintegration verlieren. Ein langes und intensives Belichten kann bei QDs somit zur Zersetzung des metallischen Partikelkerns führen, wobei toxische Metalle (in ionischer Form) freigesetzt werden.[12] Um mögliche toxische Auswirkungen auf Mensch und Umwelt zu antizipieren, wird unter anderem bereits an nicht toxischen kohlenstoffbasierten QDs geforscht.[13]

Die optischen Eigenschaften organischer Farbstoffe können fein abgestimmt werden. Die Mehrzahl der gebräuchlichen Fluorophore wie Rhodamine oder Cyanine sind Resonanzfarbstoffe, die gut charakterisiert sind und oft verwendet werden. Aufgrund ihrer unvorteilhaften „Stokes-Verschiebung" ist jedoch ihre Lebensdauer wegen auftretender Bleicheffekte oft sehr kurz (wenige Minuten). Somit sind sie für Langzeitstudien unter dem Fluoreszenzmikroskop nicht geeignet. Die „Stokes-Verschiebung" bei QDs hingegen bedingt eine breitbandige Anregung (Vergleich siehe Abbildung 1).

Will man eine spezifische Wechselwirkung von QDs mit bestimmten zellulären Zielstrukturen erreichen, müssen Biomarker an der QD-Oberfläche aufgebracht werden. Es ist zum Beispiel möglich, bekannte Antikörper oder interagierende Peptide an eine QD-Oberfläche zu binden, um so bestimmte Krebszellen aufzuspüren und durch Fluoreszenzdetektion im Mikroskop sichtbar zu machen. Die Oberflächenchemie zur Anbindung solcher Marker ist ein etabliertes Verfahren („Biokonjugation").[14] Eine solche Konjugation kann jedoch auch eine unerwünschte Veränderung der Fluoreszenzeigenschaften zur Folge haben. Eine Verbesserung könnte durch Funktionalisierungen basierend auf Thiol- bzw. Schwefelwasserstoff-Verbindungen erreicht werden. Diese wären bei QDs möglich, ohne die ursprüngliche Struktur der Markermoleküle zu verändern. Daher sind QDs eine vielversprechende Ergänzung zu organischen Farbstoffen, um zielgerichtet Zellen zu markieren und mittels bildgebender Verfahren zu detektieren (engl. *cell targeting*). Ein spezifisches cell targeting ist auch die Voraussetzung, um Medikamente zielgerichtet zu bestimmten Zellstrukturen zu transportieren (engl. *drug delivery*).[14]

Medizinische und biologische Anwendungen

Biokompatibilität ist wesentlich für alle biomedizinischen Anwendungen von QDs (siehe Abbildung 2 auf der nächsten Seite), wobei Beschichtungsmaterialien (engl. auch *capping layers* oder *coating* genannt) die Oberflächeneigenschaften von QDs so modifizieren können, um ihnen Dispersität, kolloidale Stabilität, Photostabilität und somit auch Biokompatibilität zu verleihen.

QDs können im übertragenen Sinne als ‚molekulare Laterne' betrachtet werden, um beispielsweise biochemische Prozesse mittels Fluoreszenzmikroskopie sichtbar zu machen. Dieses Konzept ist eine hochinteressante Anwendung von QDs in der Medizin und auch in der Umweltanalytik. In beiden Kontexten ist aber die Affinität eines QDs zum Zielanalyten die Grundvoraussetzung. Gerade für QDs sind mittlerweile sehr gezielte Anwendungen in der bildgebenden Diagnostik verfügbar. Dabei ist die Leuchtkraft (engl. *photoluminescence quantum yield*) immer ein Kompromiss zwischen Partikelgröße, chemischer Zusammensetzung und dem gewählten Dispersionsmedium (z. B. wässrige Lösungen), die einen Einfluss auf die Fluoreszenzeigenschaften haben.

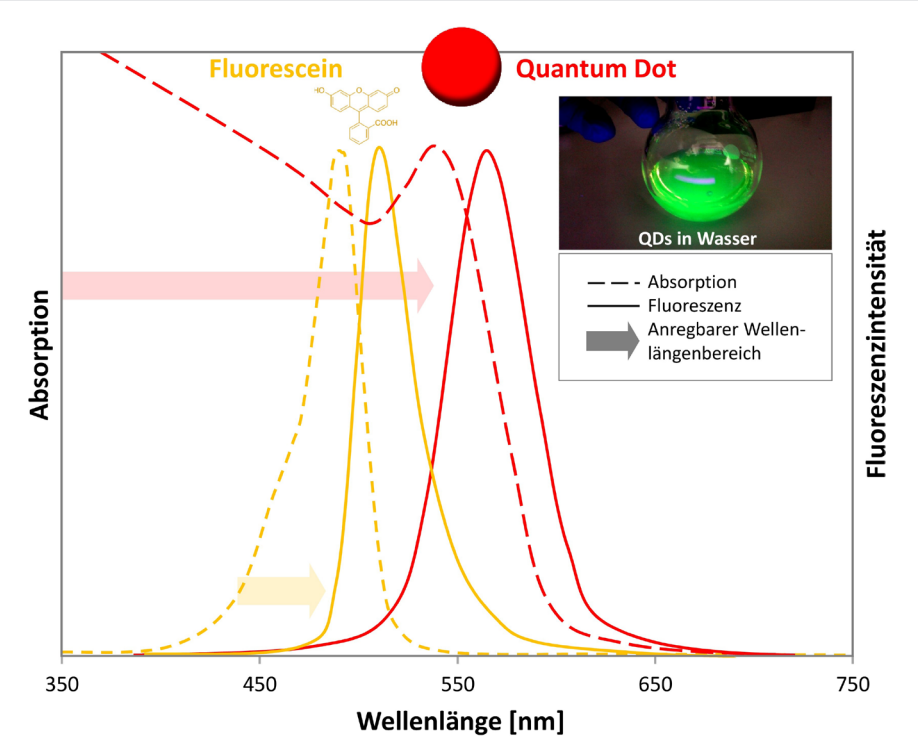

Abbildung 1:
Absorptions- und Fluoreszenzspektrum von Quantum Dots (QDs) und Fluorescein, einem organischen Farbstoff.[15] Die Pfeile in rot und orange zeigen die möglichen Anregungswellenbereiche für QDs bzw. den organischen Farbstoff. Die einzigartigen Absorptionseigenschaften der QDs ermöglichen es, die QDs in einer passenden Wellenlänge anzuregen, bei welcher z. B. autofluoreszierende Stoffe, wie Proteine, nicht oder nur schwach angeregt werden, um somit den fluoreszierenden Hintergrund besser unterdrücken zu können.

Wie bereits erwähnt, können QDs zusätzlich mit spezifischen Peptiden, Antikörpern und anderen kleinen Molekülen konjugiert werden. Diese zielen auf einen bestimmten Zelltyp, eine bestimmte Zellstruktur oder ein bestimmtes Gewebe ab[1] und machen eine Beobachtung durch bildgebende Verfahren, wie Fluoreszenzmikroskopie, möglich. Aktuelle und zukünftige biologische und medizinische Anwendungen von QDs umfassen daher die Verwendung von QDs als Diagnostika und Therapeutika, z. B. als Fluoreszenzmarker für Zellen, als Kontrastmittel in der Tiefengewebs- und Tumorbildgebung, in der Biosensorik oder der photodynamischen Therapie sowie der gezielte Medikamentenabgabe.

Die Diagnostik mittels bildgebende Verfahren, die Fluoreszenz nutzen, ist eine weit verbreitete und wichtige Methode in der Biomedizin. QDs können somit als Fluoreszenzmarker im Bioimaging eingesetzt werden, wie etwa Versuche an Mäusen zeigen.[16] Auch Versuche in Zellkulturen zeigen, dass oberflächenmodifizierte QDs zur gezielten Auffindung und Sichtbarmachung von Tumorzellen eingesetzt werden können.[17] Der erfolgreiche Einsatz von QDs für die Erkennung von Tumor-Biomarkern und die Bildgebung von Tumorzellen hat ein großes Potenzial für die Anwendung in der Krebsfrüherkennung und aufgrund einer möglichen genauen visuellen Verfolgung auch in der Tumorbeseitigung.[1] QDs können ebenfalls ausgezeichnete Marker für Analysen in der Immunhisto- und Immunzytochemie mittels Epifluoreszenz- oder Konfokalmikroskopie sein, um zum Beispiel die Diagnostik bei entnommen Biopsieproben (*ex vivo*) in der Histologie zu unterstützen.[18] In der Diagnostik können QDs entweder als Träger für die Immobilisierung von biologischen Erkennungselementen oder als Marker für die Erzeugung, Übertragung und Verstärkung von Signalen verwendet werden, wobei sie aufgrund ihrer einzigartigen optischen Eigenschaften im Gegenteil zu organischen Farbstoffen, auch bei geringen Probenmengen ein messbares Signal ermöglichen.[19,20]

Auch als Therapeutika sind QDs etwa im Rahmen der photodynamischen Therapie (PDT) eine sehr vielversprechende Methode zur Krebsbehandlung. Bei diesem Konzept dienen die QDs sinngemäß als Antennen, um Licht zu absorbieren und die Energie über Energietransfer auf den eng verbundenen Photosensibilisator zu übertragen, um die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (engl. *reactive oxygen spezies*, kurz ROS) zu initiieren, die wiederum Krebszellen gezielt schaden sollen. Die photothermische Therapie (PTT) ist eine neue Technik zur Krebsbehandlung, bei welcher QDs bei Laserbestrahlung Lichtenergie effizient in Wärme umwandeln können, um den Tumor im Wachstum zu hemmen.[21] Erste Versuche an Mäusen zeigen eine Eignung für die spezifische Entfernung von Tumoren.[22] Aufgrund ihrer einzigartigen Eigenschaft können QDs auch bei der Entwicklung von Medikamentenverabreichungssystemen mehrere Rollen spielen: Sie können als Mittel zur Überwachung der Verabreichung des Medikaments dienen oder als Träger (sogenannte „Nanocarrier") fungieren, die das Medikament an den Zielort transportieren, um die Dosierung des Medikaments im Zielorgan zu kontrollieren.[23] QDs können zukünftig auch in der sogenannten „Point-of-Care"-Diagnostik[24] eine Rolle spielen.[25] Mittlerweile ist die Idee der personalisierten Medizin aus dem Forschungsstadium in die aktuelle Therapie vorgedrungen. Durch angepasste Dosierungen bis hin zu individuell angepassten Substanzkombinationen ist es mittlerweile möglich, auf die spezifischen Allergien, Anamnesen und aktuelle klinische Situation eines Patienten im Sinne von „Point-of-Care" einzugehen.

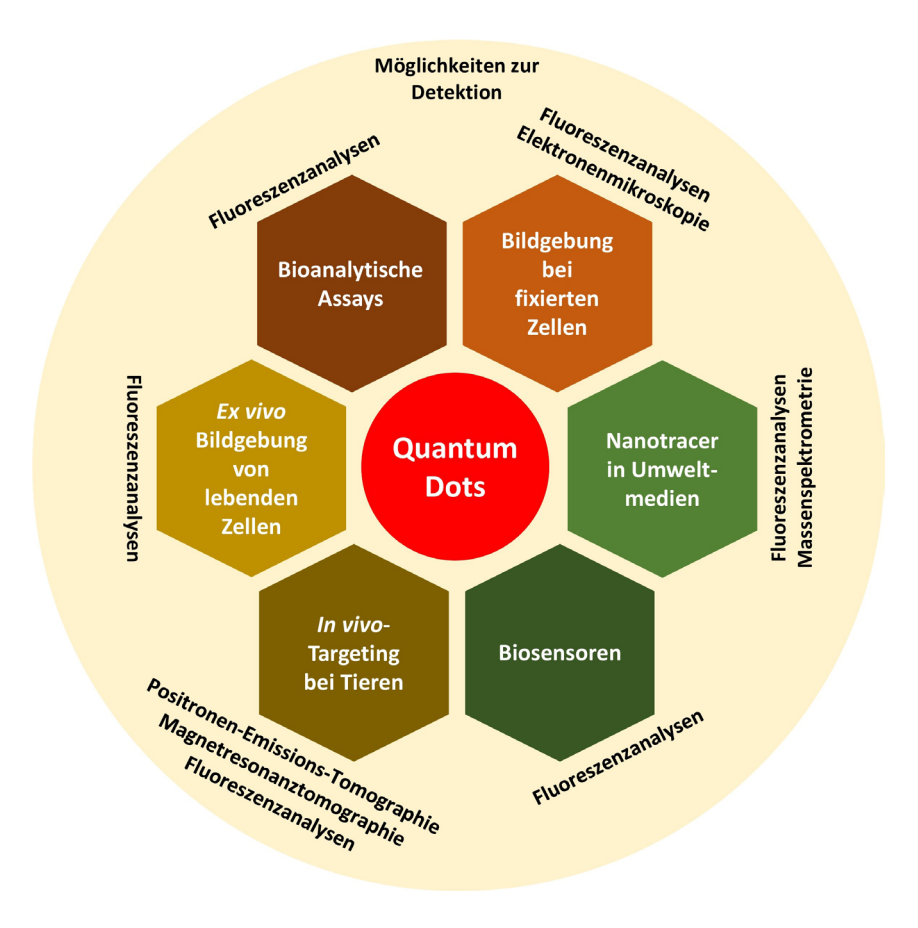

Abbildung 2:
Anwendungsbereiche von QDs in der Biomedizin und Umweltforschung inklusive Angabe möglicher Detektionsverfahren.[2,26,27] QDs können beispielsweise als Biosensoren zur Detektion von Schwermetallen oder niedrigmolekularen Substanzen dienen, da sich ihre Fluoreszenz durch die Interaktion mit dem Analyten ändert. Hierbei erfolgt ein sogenannter Förster-Resonanzenergietransfer (FRET), wobei QDs den Donor darstellen, die wiederum Energie an den Akzeptor abgeben.

Gesundheitliche Auswirkungen

Die einzigartigen Eigenschaften der QDs machen sie für eine Vielzahl von Anwendungen nutzbar, allerdings bestehen die meisten QDs aus Verbindungen mit Schwermetallen, wie CdSe, CdTe oder PbS, wobei die Wirkung der Partikeln nach der Aufnahme in den Organismus toxisch sein kann. So können QDs beispielweise über Endozytose[1] in das Zellplasma aufgenommen werden. Ihre Anwesenheit in der Zelle führt dann zur Produktion von reaktivem Sauerstoff, welcher wiederum oxidativen Stress induzieren und somit schädliche Wirkung haben kann.[28] Obwohl man sich diese Eigenschaft bei der photodynamischen Therapie (PDT) zu Nutze macht, um gezielt Krebszellen zu schädigen, darf man auch die Möglichkeit nicht außer Acht lassen, dass auch andere Zellen des Körpers geschädigt werden können. Ebenso können QDs die Zellmembranen durchdringen und somit eine etwaige wachstumshemmende Wirkung auf die Zelle bzw. auf den Organismus haben, da sie den Zellzyklus beeinflussen.[29] Aufgrund ihrer geringen Größe könnten QDs eingesetzt werden, um biologische Barrieren wie z. B. die Blut-Hirn-Schranke, zu überwinden, und Medikamente gezielt zum Zentralnervensystem zu transportieren. Diese Anwendung birgt zwar ein hohes Potenzial, ist jedoch aufgrund großer Unsicherheiten in Bezug auf die Toxizität und Langzeitwirkung derzeit noch Gegenstand intensiver Forschung.

Die Toxizität ist daher ein wichtiger Faktor, der die klinische Anwendung von QDs *in vivo* bzw. an Patienten einschränkt. Derzeit wird intensiv daran geforscht, schwermetallfreie bzw. rein kohlenstoffbasierte QDs zu entwickeln. Zum Beispiel stellen Silizium-basierte QDs eine vielversprechende Alternative zu schwermetallbasierten QDs dar, da sie bei Tierversuchen selbst mehrere Monate nach der Behandlung keine Anzeichen von Toxizität zeigen.[14] Zwar ist Silizium biokompatibel, aber nicht biologisch abbaubar. Daher neigt es dazu, sich in Organen anzureichern und eine potenziell schädliche Wirkung zu entfalten, die auch zu einem weit späteren Zeitpunkt auftreten kann. In Langzeituntersuchungen an Primaten wurden jedoch bislang keine unerwünschten Wirkungen festgestellt, was die Vermutung zulässt, dass solche QDs für den Menschen sicher sind und somit in naher Zukunft für den klinischen Einsatz zugelassen werden könnten.[14] Derzeit wird auch intensiv an Graphen-Quantenpunkten (GQDs) geforscht, die dank ihrer im Vergleich zu anderen QDs höheren Biokompatibilität und geringen Zytotoxizität in der Biomedizin im Sinne des „Safe-and-Sustainable-by-Design“ (SSbD) Konzepts an Aufmerksamkeit gewonnen haben.[30]

Umweltrelevante Anwendungen

QDs qualifizieren sich aufgrund ihrer außergewöhnlichen Eigenschaften als auffindbare und eindeutig identifizierbare sogenannte „Nanotracer“, um den endgültigen Umweltverbleib von ENPs mittels Fluoreszenzanalysen näher untersuchen zu können.[2,31] Die Idee solcher QD-basierten Nanotracern ist, im Zuge von Laboruntersuchungen, grundlegende Rückschlüsse zum allgemeinen Umweltverhalten (z. B.: Aggregation, Sedimentation, Partikel-Partikel-Interaktionen) von ENPs ableiten zu können, da fluoreszierende QDs im Gegensatz zu vielen herkömmlichen ENPs, wie Silizium- oder Titandioxid, in komplexen Umweltmedien eindeutig nachverfolgt werden können. Durch Oberflächenmodifizierung können die QDs in Siliziumdioxid- oder Titandioxid-Nanopartikeln eingekapselt werden, um so herkömmliche und „schwer detektierbare“ ENPs besser nachverfolgen zu können.[32]

QD-basierte Nanotracer können aufgrund ihres spektroskopischen „Fingerabdrucks“ von natürlich vorkommenden Nanomaterialien eindeutig unterschieden werden und aufgrund ihrer Photostabilität auch über längere Zeit beobachtet werden. Durch die Verfolgung von QDs mit Hilfe von bildgebenden Verfahren können Erkenntnisse, wie sich Nanopartikel in Umweltproben über lange Zeiträume verhalten, gewonnen werden. Mittels Fluoreszenzspektroskopie können ebenfalls Rückschlüsse auf Interaktionen mit natürlichen, organischen Substanzen, wie Proteinen, Fulvo- oder Huminsäuren gezogen werden, wobei solche potenziellen Transformationsprozesse wiederum eine entscheidende Rolle hinsichtlich der Mobilität sowie Toxizität von Nanopartikeln spielen.[5,33]

Umweltauswirkungen

Trotz der zu erwartenden, gesteigerten industriellen Produktion und der damit verbundenen erhöhten Freisetzung in die Umwelt gibt es bisher immer noch relativ wenig Informationen über mögliche Umwelteinträge (z. B. durch die Deponierung von QD-Abfällen aus der Halbleiterindustrie). Werden QDs unabsichtlich in die Umwelt eingetragen, dann können Toxizitätseffekte wie die Freisetzung toxischer Metallbestandteile der QDs eintreten, welche wiederum zur Schädigung von Mikroorganismen führen können.[34] Abgesehen von der Toxizität für einzelne Zellen oder Organismen, haben QDs auch das Potenzial zur Bioakkumulation. Aufgrund ihrer chemischen Stabilität (Persistenz) können sie sich somit auch in höhere Organismen anreichern und mittels trophischen Transfers in höhere Level der

Fazit

Im Alltag werden QDs bereits in Produkten wie Solarzellen[35] oder TV-Bildschirmen[36] genutzt (bekannt als „quantum dot solar cells“ bzw. „QLED-TVs“). Entlang des Produktlebenszyklus kann eine Freisetzung von QDs in die Umwelt und dadurch resultierende negative Auswirkungen aber nicht ausgeschlossen werden. Derzeit gibt es jedoch nur begrenzte Daten über mögliche Umwelt- und Gesundheitsrisiken.

Der zukünftig vermehrte Einsatz von QDs in der Biomedizin oder der Umweltanalytik ist eine große Chance, kann aber zu einer erhöhten Exposition führen und birgt daher auch Risiken für die menschliche Gesundheit und die Umwelt. Bislang weiß man nur wenig über die Wirksamkeit und Interaktionen von QDs in Menschen und Organismen, sowie über deren Verbleib in der Umwelt. Bezüglich der Umweltverträglichkeit muss geprüft werden, inwieweit vorhandene Studienergebnisse von *In-vitro*-Tests auf *In-vivo*-Szenarien übertragbar sind bzw. ob solche vereinfachten Tests überhaupt reale Zustände und eine Abschätzung der möglichen Umweltauswirkungen abbilden können. Studien zum Risikopotenzial von QDs haben gezeigt, dass diese Nanopartikel in Abhängigkeit ihrer materiellen Zusammensetzung (auf Schwermetall- oder reiner Kohlenstoffbasis), Partikelgröße und spezifische Oberflächeneigenschaften gefährliche Stoffeigenschaften aufweisen können – d. h., dass QDs bioakkumulative, toxische und persistente Eigenschaften haben können. In der EU ist es aufgrund des vorliegenden Schwermetallgehalts derzeit nicht erlaubt, QDs *in vivo* bzw. klinisch am Menschen zu verwenden. Aus diesem Grund wird bereits intensiv an rein kohlenstoffbasierten QDs geforscht. Das aktuell in der EU-Chemikalienstrategie angestrebte „Safe-and-Sustainable-by-Design“ Konzept soll bewirken, dass zukünftig sichere und umweltverträgliche Substanzen, Materialien sowie Anwendungen wie zum Beispiel QDs entwickelt werden.

Nahrungskette gelangen. Das stellt nicht nur eine potenzielle Gefahr für die Organismen selber dar, sondern auch für die Nahrungskette.[34] Der aktuelle Wissensstand deutet auf eine Akkumulation und ökotoxische Wirkung von schwermetall-basierten QDs auf Mikroorganismen, aquatische Wirbellose und Wirbeltiere im Süß- und Meerwasser hin, wobei die Umweltgefahr in hohem Maße abhängig von den physikalisch-chemischen Eigenschaften, den Umweltbedingungen, der Konzentration und vor allem der Expositionszeit (Dosis) ist.[34]

Anmerkungen und Literaturhinweise

1 Nie, S., Xing, Y., Kim, G.J., Simons, J.W., 2007. Nanotechnology Applications in Cancer. *Annu. Rev. Biomed. Eng.* 9, 257–288. https://doi.org/10.1146/annurev.bioeng.9.060906.152025.

2 Zaba, C., Part, F., Huber-Humer, M., & Sinner, E.-K. (2017). Nanomaterialien in Forschung, Industrie und Umwelt – Fallbeispiele für nanoskopische Referenzmaterialien. *Österreichische Wasser- Und Abfallwirtschaft*, *69*(1–2), 25–33. https://doi.org/10.1007/s00506-016-0365-9.

3 Part, F., Zaba, C., Bixner, O., Grünewald, T. A., Michor, H., Küpcü, S., ... Ehmoser, E. K. (2018). Doping Method Determines Para- or Superparamagnetic Properties of Photostable and Surface-Modifiable Quantum Dots for Multimodal Bioimaging. *Chemistry of Materials*, *30*(13), 4233–4241. https://doi.org/10.1021/acs.chemmater.8b00431.

4 Zhu, Z.-J., Yeh, Y.-C., Tang, R., Yan, B., Tamayo, J., Vachet, R. W., & Rotello, V. M. (2012). Stability of Quantum Dots in Live Cells. *Nature Chemistry*, *3*(12), 963–968. https://doi.org/10.1038/nchem.1177.

5 Part, F., Zaba, C., Bixner, O., Zafiu, C., Hann, S., Sinner, E., & Huber-Humer, M. (2016). Traceability of fluorescent engineered nanomaterials and their fate in complex liquid waste matrices. *Environmental Pollution* (Vol. 214). https://doi.org/10.1016/j.envpol.2016.04.032.

6 Li, R.; Zhang, S.; Wang, Y.; Yu, K. The depuration fate of the mixtures of CdS/ZnS quantum dots (QDs) with different surface coatings on mangrove and wheat root epidermis: results from a novel method. *Environ. Sci. Eur.* **2019**, *31*, 1–10, doi:10.1186/s12302-019-0199-8.

7 Modlitbová, P.; Pořízka, P.; Novotný, K.; Drbohlavová, J.; Chamradová, I.; Farka, Z.; Zlámalová-Gargošová, H.; Romih, T.; Kaiser, J. Short-term assessment of cadmium toxicity and uptake from different types of Cd-based Quantum Dots in the model plant Allium cepa L. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* **2018**, *153*, 23–31, doi:10.1016/j.ecoenv.2018.01.044.

8 Mahendra, S.; Zhu, H.; Colvin, V.L.; Alvarez, P.J. Quantum Dot Weathering Results in Microbial Toxicity. *Environ. Sci. Technol.* **2008**, *42*, 9424–9430, doi:10.1021/es8023385.

9 Adeel, M.; Shakoor, N.; Shafiq, M.; Pavlicek, A.; Part, F.; Zafiu, C.; Raza, A.; Ahmad, M.A.; Jilani, G.; White, J.C.; et al. A critical review of the environmental impacts of manufactured nanoobjects on earthworm species. *Environ. Pollut.* **2021**, doi:10.1016/J.ENVPOL.2021.118041.

10 Greßler, S., & Gazsó, A. (2016). Oberflächenmodifizierte Nanopartikel Teil I: Arten der Modifikation , Herstellung, Verwendung. *Nano Trust Dossiers*, *46*(046), 1–5.

11 Petryayeva, E., Algar, W. R., & Medintz, I. L. (2013). Quantum dots in bioanalysis: A review of applications across various platforms for fluorescence spectroscopy and imaging. *Applied Spectroscopy*, *67*(3), 215–252. https://doi.org/10.1366/12-06948.

12 Oh, E., Liu, R., Nel, A., Gemill, K.B., Bilal, M., Cohen, Y., Medintz, I.L., 2016. Meta-analysis of cellular toxicity for cadmium-containing quantum dots. Nat. Nanotechnol. 11, 479–486. https://doi.org/10.1038/nnano.2015.338.

13 Chung, Seokhwan; Revia, Richard A.; Zhang, Miqin (2021): Graphene Quantum Dots and Their Applications in Bioimaging, Biosensing, and Therapy. In: *Advanced materials (Deerfield Beach, Fla.)* 33 (22), e1904362. DOI: 10.1002/adma.201904362.

14 Bilan, R.; Fleury, F.; Nabiev, I.; Sukhanova, A. Quantum dot surface chemistry and functionalization for cell targeting and imaging. *Bioconjug. Chem.* **2015**, *26*, 609–624, doi:10.1021/acs.bioconjchem.5b00069.

15 Part, F. (2017). Strategies and Nanotechnology Tools for Identification and Characterization of Molecular Interactions in Complex Matrices – Analysis of the Fate and Transport of Engineered Nanomaterials in Selected Waste Streams. Doktorarbeit an der Universität für Bodenkultur Wien.

16 Bruchez, M. J., Moronne, M., Gin, P., Weiss, S., & Alivisatos, A. P. (2013). Semiconductor Nanocrystals as Fluorescent Biological Labels. *Science*, *281* (September 1998), 2013–2016.

17 Zhao, P., Xu, Q., Tao, J., Jin, Z., Pan, Y., Yu, C., Yu, Z., 2018. Near infrared quantum dots in biomedical applications: current status and future perspective. Wiley Interdiscip. Rev. Nanomedicine Nanobiotechnology 10, 1–16. https://doi.org/10.1002/wnan.1483.

18 Liu, J., Lau, S.K., Varma, V.A., Moffitt, R.A., Caldwell, M., Liu, T., Young, A.N., Petros, J.A., Osunkoya, A.O., Krogstad, T., Leyland-Jones, B., Wang, M.D., Nie, S., 2010. Molecular mapping of tumor heterogeneity on clinical tissue specimens with multiplexed quantum dots. ACS Nano 4, 2755–2765. https://doi.org/10.1021/nn100213v.

19 Zavoiura, O., Resch-Genger, U., Seitz, O., 2020. Reactive Quantum Dot-Based FRET Systems. Methods Mol. Biol. 2105, 187–198.

20 Singh, S., Dhawan, A., Karhana, S., Bhat, M., Dinda, A.K., 2020. Quantum dots: An emerging tool for point-of-care testing. Micromachines 11, 1–23. https://doi.org/10.3390/mi11121058.

21 He, X., & Ma, N. (2014). An overview of recent advances in quantum dots for biomedical applications. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*, *124*, 118–131. https://doi.org/10.1016/j.colsurfb.2014.06.002.

22 Cui M, Liu S, Song B, Guo D, Wang J, Hu G, Su Y, He Y. Fluorescent Silicon Nanorods-Based Nanotheranostic Agents for Multimodal Imaging-Guided Photothermal Therapy. Nanomicro Lett. 2019 Sep 9;11(1):73. doi: 10.1007/s40820-019-0306-9. Erratum in: Nanomicro Lett. 2019 Oct 15;11(1):85. PMID: 34138032; PMCID: PMC7770883.

23 Granada-Ramírez, D. A., Arias-Cerón, J. S., Rodriguez-Fragoso, P., Vázquez-Hernández, F., Luna-Arias, J. P., Herrera-Perez, J. L., & Mendoza-álvarez, J. G. (2018). *Quantum dots for biomedical applications*. *Nanobiomaterials: Nanostructured Materials for Biomedical Applications*. Elsevier Ltd. https://doi.org/10.1016/B978-0-08-100716-7.00016-7.

24 Point-of-Care-Diagnostik ist eine Form der patientennahen Labordiagnostik direkt am Krankenbett, in der Notfallambulanz, im Operationssaal oder schon am Unfallort. Dazu gehören auch Selbsttestsysteme, mit denen Patienten zum Beispiel ihre Diabetestherapie steuern oder den Gerinnungsstatus bestimmen können.

25 Zavoiura, O.; Resch-Genger, U.; Seitz, O. Reactive Quantum Dot-Based FRET Systems for Target-Catalyzed Detection of RNA BT – Peptide Nucleic Acids: Methods and Protocols. In *Methods in Molecular Biology*; Nielsen, P.E., Ed.; Springer US: New York, NY, 2020; pp. 187–198 ISBN 978-1-0716-0243-0.

26 Michalet, X., Pinaud, F.F., Bentolila, L.A., Tsay, J.M., Doose, S., Li, J.J., Sundaresan, G., Wu, A.M., Gambhir, S.S., Weiss, S., 2005. Quantum Dots for Live Cells, in Vivo Imaging, and Diagnostics.

27 Freeman, R.; Willner, I. Optical molecular sensing with semiconductor quantum dots (QDs). *Chem. Soc. Rev.* **2012**, *41*, 4067–4085, doi:10.1039/C2CS15357B.

28 Simko, M., Gazsó, A., Fiedeler, U., & Nentwich, M. (2009). Nanopartikel, Freie Radikale und Oxidativer Stress Was sind Das Oxidations- und. *Institut Für Technikfolgen-Abschätzung (ITA)*, *012*, 1–4.

29 Schlorf, T., 2008. Molekulare Bildgebung der Angiogenese am Beispiel de VEGFs. Dissertation.

30 Perini, G., Palmieri, V., Ciasca, G., De Spirito, M., Papi, M., 2020. Molecular Sciences Unravelling the Potential of Graphene Quantum Dots in Biomedicine and Neuroscience. Int. J. Mol. Sci. 21. https://doi.org/10.3390/ijms21103712.

31 Supiandi, N.I.; Charron, G.; Tharaud, M.; Cordier, L.; Guigner, J.-M.; Benedetti, M.F.; Sivry, Y. Isotopically Labeled Nanoparticles at Relevant Concentrations: How Low Can We Go? The Case of CdSe/ZnS QDs in Surface Waters. *Environ. Sci. Technol.* **2019**, *53*, 2586–2594, doi:10.1021/acs.est.8b04096.

32 Darbandi, M., Urban, G., Krüger, M., 2010. A facile synthesis method to silica coated CdSe/ZnS nanocomposites with tuneable size and optical properties. J. Colloid Interface Sci. 351, 30–34. https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jcis.2010.07.043.

[33] Part, F., Zaba, C., Bixner, O., Zafiu, C., Lenz, S., Martetschläger, L., Hann, S., Huber-Humer, M., Ehmoser, E.K., 2020. Mobility and fate of ligand stabilized semiconductor nanoparticles in landfill leachates. J. Hazard. Mater. 394, 122477. https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2020.122477.

[34] Rocha, T. L., Mestre, N. C., Sabóia-Morais, S. M. T., & Bebianno, M. J. (2017). Environmental behaviour and ecotoxicity of quantum dots at various trophic levels: A review. *Environment International*, *98*, 1–17. https://doi.org/10.1016/j.envint.2016.09.02.

[35] Jean, J., 2020. Getting high with quantum dot solar cells. Nat. Energy 5, 10–11. https://doi.org/10.1038/s41560-019-0534-8.

[36] Choi, M.K., Yang, J., Hyeon, T., Kim, D.H., 2018. Flexible quantum dot light-emitting diodes for next-generation displays. npj Flex. Electron. 2, 1–14. https://doi.org/10.1038/s41528-018-0023-3.

IMPRESSUM

Medieninhaber: Österreichische Akademie der Wissenschaften; Juristische Person öffentlichen Rechts (BGBl 569/1921 idF BGBl I 31/2018); Dr. Ignaz Seipel-Platz 2, A-1010 Wien

Herausgeber: Institut für Technikfolgen-Abschätzung (ITA); Bäckerstraße 13, A-1010 Wien; www.oeaw.ac.at/ita

Erscheinungsweise: Die NanoTrust-Dossiers erscheinen unregelmäßig und dienen der Veröffentlichung der Forschungsergebnisse des Instituts für Technikfolgen-Abschätzung im Rahmen des Projekts NanoTrust. Die Berichte werden ausschließlich über das Internetportal „epub.oeaw“ der Öffentlichkeit zur Verfügung gestellt:
epub.oeaw.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/

NanoTrust-Dossier Nr. 059, August 2022:
epub.oeaw.ac.at/ita/nanotrust-dossiers/dossier059.pdf

ISSN: 1998-7293

Dieses Dossier steht unter der Creative Commons (Namensnennung-NichtKommerziell-KeineBearbeitung 2.0 Österreich)
Lizenz: creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/2.0/at/deed.de