

Nanomedizin

Nanotechnologie für die Chirurgie

Die Nanotechnologie basiert auf Strukturen, die 10.000-fach kleiner als der Durchmesser eines menschlichen Haares sind. Sie erlaubt nicht nur grundlegende Untersuchungen auf molekularer Ebene, sondern ermöglicht die Entwicklung von sog. Nanomaterialien mit neuartigen und häufig in der Natur unbekannt Eigenschaften. Deshalb wird die Nanotechnologie als eine Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts betrachtet, von der auch in der Medizin innovative Lösungen zum Wohl der Patienten erwartet werden können. Neue Krebstherapien werden bereits in klinischen Studien erprobt und Nanocontainer für die gezielte Freisetzung von Medikamenten bieten leistungsfähige Behandlungen mit entscheidend weniger Nebenwirkungen. In Zukunft werden intelligente Implantate und chirurgische Instrumente, die auf den Prinzipien der Nanotechnologie beruhen, den Markt erobern und die chirurgischen Eingriffe von Grund auf umgestalten, wie wir das heute von den bildgebenden Verfahren bereits kennen.

Was ist Nanomedizin?

Nanomedizin bezeichnet die Anwendung der Nanotechnologie in der Medizin. Die Nanotechnologie befasst sich im Allgemeinen mit Strukturgrößen von 1–100 nm, die zu fundamental neuen Eigenschaften und Funktionen der Materialien führen, wie sie in anderen Längsbereichen nicht vorkommen. Nanostrukturen verhalten sich oft anders als makroskopische oder mikroskopische Struk-

turen. Oberflächeneigenschaften eines Materials werden gegenüber den Volumeneigenschaften dominant. So ändert sich beispielsweise die Farbe eines Polymers als Funktion der Strukturgröße. Diese Nanomaterialien sollen die Eigenschaften und die Funktionalität von Medizinalprodukten nicht nur entscheidend verbessern, sondern auch ganz neue Produkte hervorbringen. Mitunter zählen dazu auch Medikamente. Im engeren Sinne handelt es sich dabei aber um medizintechnische Produkte, insbesondere Implantate, Instrumente und auf Nanotechnologie basierende Diagnoseverfahren.

Bildgebung menschlichen Gewebes bis zum atomaren Niveau

Möchte man diese innovativen Technologien gezielt zum Wohl der Patienten einsetzen, sollte man zunächst wissen, wie menschliches Gewebe in diesem Längsbereich aufgebaut ist. Radiologen gelingt es mithilfe der Computertomographie heute, den menschlichen Körper mit einer Ortsauflösung von einem Bruchteil eines Millimeters dreidimensional zu visualisieren. Diese Datensätze sind bereits riesig, sodass eine Auswertung manuell kaum durchführbar ist und spezielle Auswerteprogramme eingesetzt werden müssen.

Eine höhere Ortsauflösung ist nur mithilfe von Post-mortem-Methoden an einzelnen Teilen des menschlichen Körpers erreichbar. Basierend auf Erfahrungen der Materialwissenschaft wird die Mikrotomographie benutzt, wobei sich eine Ortsauflösung bis in den Submikrometerbereich erzielen lässt. Damit kann man einzelne biologische Zellen in ihrer dreidi-

mensionalen Anordnung zerstörungsfrei untersuchen [6, 9] und erhält einen zur Histologie komplementären Zugang. Die erhaltenen Datensätze sind jedoch um einige Größenordnungen umfangreicher als die klinischen Tomogramme und können praktisch nur von Spezialisten weiterverarbeitet werden.

Die Strukturgrößen der Nanotechnologie werden mithilfe der etablierten tomographischen Methoden nicht sichtbar.

Alternativ wird die Elektronenmikroskopie benutzt. Da die elektronenmikroskopischen Techniken aber Vakuumbedingungen voraussetzen – die Gewebeproben können nicht im physiologischen Zustand untersucht werden – und nur die Oberfläche abbilden, lassen sich nur sehr eingeschränkte Schlussfolgerungen ziehen. Nichtsdestotrotz liefern die elektronenmikroskopischen Methoden hochwertige Informationen, insbesondere für qualitative Aussagen, und sollten nicht unterschätzt werden. Gleiches gilt für die Rastersondenmethoden, die zwar Untersuchungen in der Flüssigkeit ermöglichen, aber nur sehr kleine Oberflächenbereiche der Gewebe mit großem Zeitaufwand abbilden können.

Streu- oder Beugungsmethoden auf Basis der Röntgenstrahlen hingegen erlauben Experimente in Flüssigkeiten, wobei man Informationen erhält, die exakte Mittelwerte über die beleuchtete Fläche darstellen. Das ist insbesondere hilfreich, wenn die Nanostrukturen in einen homogenen Gewebereich quantifiziert werden sollen. Fokussiert man den Röntgenstrahl auf eine Fläche von eini-

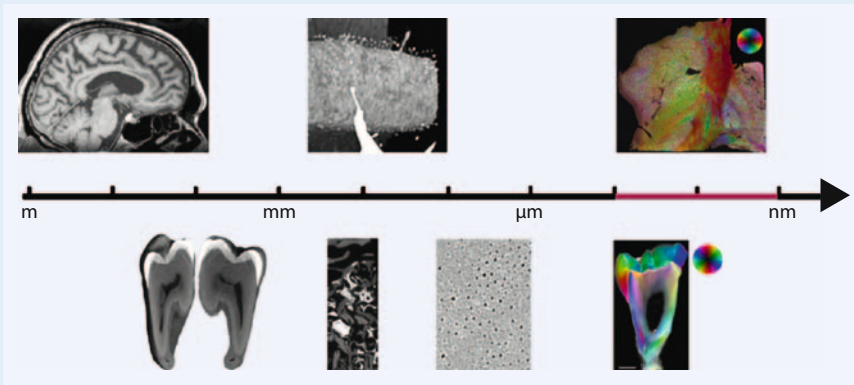


Abb. 1 ◀ Veranschaulichung der Größenverhältnisse vom Menschen über die biologische Zellen bis zum Molekül. Die Bilder *oberhalb* der Skala beziehen sich auf das menschliche Hirn, die Bilder *unterhalb* auf den menschlichen Zahn. Die *farbigen* Bilder zeigen die Orientierung der Nanostrukturen entsprechend dem Farbrad

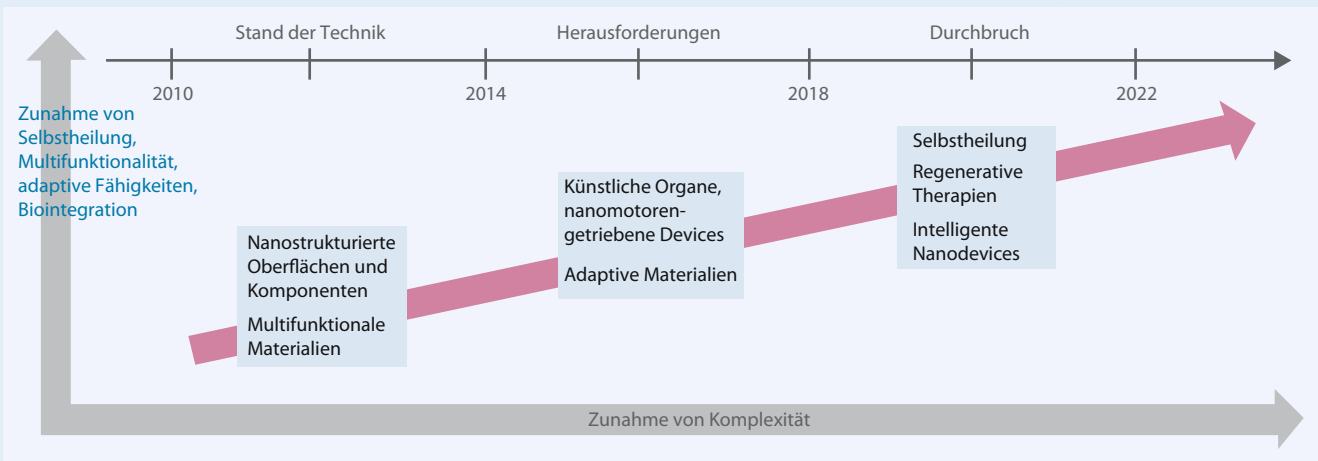


Abb. 2 ▲ Roadmap Nanotechnologie als Unterstützung für die Chirurgie

gen 10 µm, kann man eine Gewebeprobe abrastern und die integralen Informationen aus dem reziproken Raum (Streuung bzw. Beugung) mit den weniger detaillierten Informationen aus dem Realraum kombinieren. Damit ergeben sich faszinierende Bilder oder sogar Tomogramme, die Häufigkeiten und Ausrichtungen der Nanostrukturen wie beispielsweise Kollagenfasern oder Apatitkristallite repräsentieren.

In **Abb. 1** ist eine logarithmische Einteilung der Längenskala von 1 m bis zu 1 nm dargestellt. Die Bilder sind charakteristisch für den jeweiligen Längenbereich. Die Nanomedizin kann zwar auf den gesamten menschlichen Körper einen entscheidenden Einfluss haben, basiert aber immer auf Phänomenen im rot markierten Längenbereich zwischen 1 nm und 100 nm. Deshalb werden Methoden wie die orts aufgelöste Kleinwinkelstreuung („scanning small angle x-ray scattering, SAXS“ [7]) in Zukunft eine zentrale Rol-

le für die Charakterisierung von Geweben und die Entwicklung von naturanalogen Implantaten spielen.

➤ **Nanomedizin basiert immer auf Phänomenen im Längenbereich von 1–100 nm**

Oberhalb der Längenskala in **Abb. 1** werden Bilder vom menschlichen Gehirn gezeigt. Die Ortsauflösung der klinischen Magnetresonanztomographen liegt im Millimeterbereich, charakterisiert durch den virtuellen Schnitt. Die phasenkontrastbasierte Mikrotomographie erlaubt sogar die Visualisierung einzelner nichtmarkierter Zellen im Kleinhirn mit Mikrometernaflösung [9]. Nanometernaflösung erreicht man mit Röntgenstreuung, wie die orts aufgelöste Messung eines Gewebeschnitts zeigt. Analog lassen sich menschliche Zähne als Beispiel für Hartgewebe charakterisieren (Bilder unterhalb der Längenskala in **Abb. 1**; [3]).

Um die Herkules-Aufgabe zu verdeutlichen, den Menschen mithilfe der Atome zu bauen, erscheint es sinnvoll auszurechnen, wie viele Atome tatsächlich dazu benötigt werden. Geht man davon aus, dass der Mensch im Wesentlichen aus Wasser besteht (molare Masse 18 g/mol), erhält man für einen 90 kg schweren Menschen eine Zahl von 3×10^{27} . Eine so große Zahl können wir uns nicht vorstellen. Deshalb ist es hilfreich, die Größe einer Zelle einzubeziehen. Fragt man, wie viele Atome sich in einer biologischen Zelle befinden oder wie viele Zellen der menschlichen Körper in sich trägt, so erhält man jeweils die Größenordnung von 10^{14} . Diese Zahl ist immer noch jenseits unseres Vorstellungsvermögens. Beispielsweise ist die Zahl der Sterne im Milchstraßensystem 1000-mal kleiner. Damit wird klar, dass bereits heute bei der Visualisierung von menschlichem Gewebe sehr viel erreicht wurde und der weitere Fortschritt

MKG-Chirurg 2011 · [jvn]:[afp]–[alp]
DOI 10.1007/s12285-010-0192-0
© Springer-Verlag 2011

S. Hieber · B. Müller

Nanomedizin. Nanotechnologie für die Chirurgie

Zusammenfassung

Nanomedizin bezeichnet die Anwendung der Nanotechnologie in der Medizin. Nanotechnologie basiert auf Strukturen, die 1–100 nm groß sind. Dadurch werden Materialien mit neuartigen Eigenschaften entwickelt. Die Nanotechnologie wird deshalb als Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts betrachtet, von der in der Medizin, insbesondere in der Chirurgie, innovative Methoden erwartet werden. Neue Krebstherapien werden in klinischen Studien erprobt und innovative Nanotransportsysteme für Medikamente sollen eine effizientere Behandlung mit weniger Wirksubstanzen ermöglichen. Mit der Nanotechnologie wird die Medizin in eine neue Ära starten, die zukunftssträchtige Methoden in der Diagnose, Behandlung und Prävention der Patienten mit sich bringen wird. Sie bietet Werkzeuge, die auch vom Chirurgen eine effektive Weiterbildung verlangt.

Schlüsselwörter

Nanomedizin · Nanotechnologie · Regenerative Medizin · Wirkstofftransport · Biomaterialien

Nanomedicine. Nanotechnology in surgery

Abstract

Nanomedicine is the application of nanotechnology to the medical field. Nanotechnology deals with structures in the range of 1–100 nm and focuses on the development of materials with novel properties. As a result it is considered as a key technology of the twenty-first century and promises to deliver innovative methods to medicine in general and to surgery in particular. Clinical studies will deal with nanotechnology-based cancer treatment and innovative nanocontainers for targeted drug delivery and more efficient treatment. Nanotechnology will start a new era in medicine which will offer sophisticated methods for diagnosis, therapy and prevention. These tools will be a challenge to efficient education and training of surgeons.

Keywords

Nanomedicine · Nanotechnology · Regenerative medicine · Drug delivery systems · Biomaterials

große Herausforderungen an die interdisziplinär arbeitenden Forscherteams stellt.

Roadmap

Wie schnell Nanotechnologien im Bereich der chirurgischen Eingriffe eingeführt werden, veranschaulicht **Abb. 2** anhand einer Roadmap. Bereits heute sind Implantatoberflächen und Komponenten chirurgischer Instrumente beabsichtigt mit Nanostrukturen belegt. So lässt sich beispielsweise die Zelladhäsion an resorbierbaren Polymergittern so einstellen, dass die Proliferation der Zellen und die nachfolgende Geweberegeneration begünstigt werden. Mithilfe vergleichbarer Ansätze sollen in naher Zukunft Organe oder wesentliche Teile davon gezüchtet werden. In einem nächsten Schritt sollte es gelingen, regenerative Therapien einzuführen, die weniger invasiv die Selbstheilung für einen breiten Patientenpool unterstützen. Der Chirurg wird sehr viele neue Behandlungsstrategien lernen müssen, wobei die Rolle des Chirurgen damit gestärkt werden wird.

Parallel dazu werden Ingenieure der biomedizinischen Technik und der Materialwissenschaft die bereits vorhandenen multifunktionalen Werkstoffe zu komplexeren adaptiven Materialien weiterentwickeln. Aufbauend auf diese anspruchsvollen Forschungsaufgaben werden intelligente Systeme entstehen, die aktiv auf der Nanometerskala agieren, um die Selbstheilung in den unterschiedlichen Bereichen des menschlichen Körpers zu unterstützen.

Die Selbstheilung im menschlichen Körper soll unterstützt werden

Ausgehend vom heutigen Stand der Technik beobachten wir deshalb bis zum Durchbruch um das Jahr 2020 eine deutliche Zunahme der Komplexität. Nachdem der Durchbruch erreicht sein wird, werden Vereinfachungen den Grad der Komplexität sicher wieder senken. Der Einsatz von intelligenten Nanodevices, die eine wesentliche Unterstützung bei chirurgischen Eingriffen bieten können [4], wird nicht nur die Multifunktionalität, die adaptiven Fähigkeiten und die Biointegra-

tion der Implantate weiter perfektionieren, sondern schließlich die gewünschte Selbstheilung im Rahmen von Leitlinien, die von Medizinern vorgegeben werden, ermöglichen.

Materialwissenschaft

Wie bei den klassischen Biomaterialien gehören zu den Ausgangsstoffen der Nanotechnologie Keramiken, Metalle, Kunststoffe und Komposite (**Abb. 3**). Diese werden im Nanometerbereich so strukturiert, dass sie dedizierte Funktionen erfüllen. So lässt sich u. a. die Biokompatibilität der Implantate optimieren oder dreidimensionale Trägersysteme können für die lokale Wirkstofffreisetzung realisiert werden. In Diagnose, Überwachung und Therapie werden reaktive Nanostrukturen Einzug halten, um die Qualität der Patientenversorgung zu steigern. In der dafür notwendigen Grundlagenforschung wird es auch zukünftig breite Aktivitäten geben. Beispielsweise werden Rastersondenmethoden eingesetzt werden, um präzise morphologische und spektroskopische Analysen an den Geweben mit dem Ziel durchzuführen, die Struktur-Funktions-Beziehungen zu verstehen. Um die Materialeigenschaften weiter zu verbessern, werden mathematische Modelle auf atomarer Ebene konsequent angewendet, damit die Gewebereaktionen und die Selbstorganisation an der Grenzfläche zwischen Werkstoff und Biosystem vorhergesagt werden können. Daneben werden In-vivo-Messungen Aufschluss über das Zellverhalten (Metabolismus, Zelldifferenzierung und Proliferation) geben. Dazu sind, wie bereits angesprochen, präzisere Bildgebungsverfahren erforderlich, die das Gewebe, die Implantate und deren Grenzfläche bis zur molekularen Ebene abbilden.

Anwendungsbeispiele

In **Abb. 4** werden ausgewählte Verfahren der Nanotechnologie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie Zahnmedizin (Rekonstruktion, Zahnimplantate, Knochensatz und Remineralisierung) dargestellt, die bereits heute angewandt werden, aber noch erhebliches Entwicklungspotenzial aufweisen.

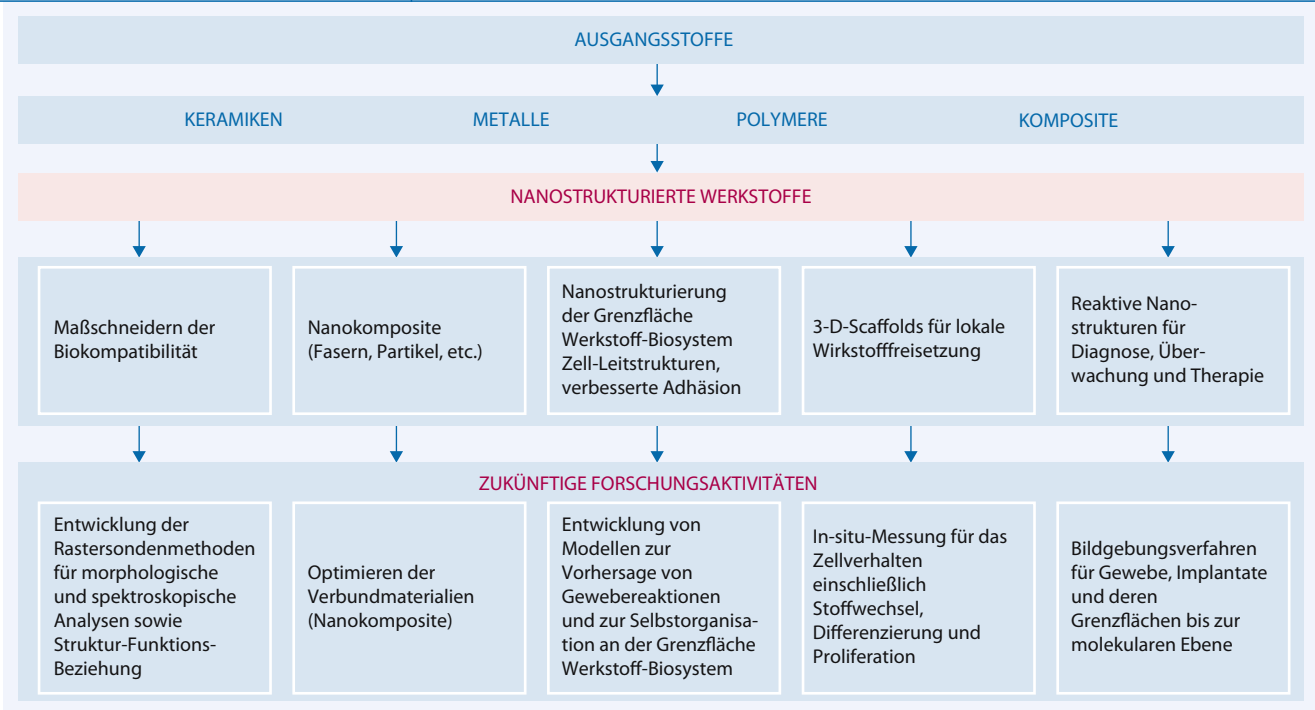


Abb. 3 ▲ Nanoengineering für die Chirurgie der Zukunft

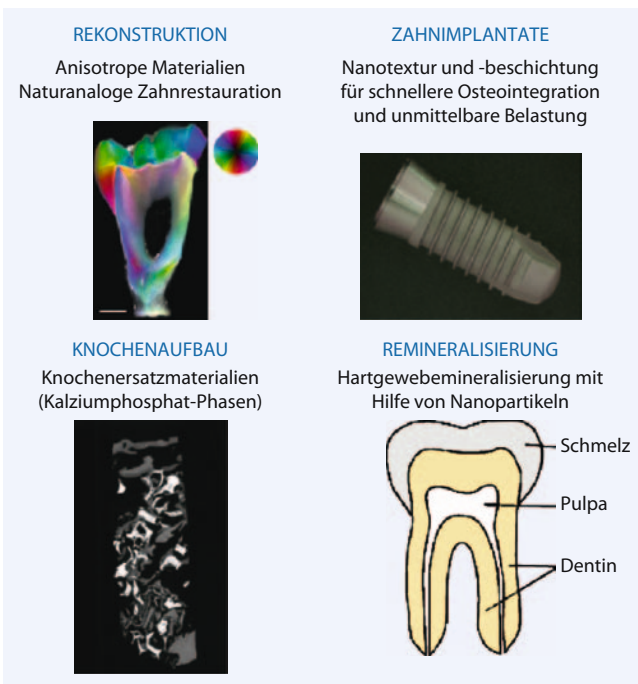


Abb. 4 ◀ Anwendungen der Nanotechnologie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie sowie Zahnmedizin

— Ziel ist die Augmentation immer größerer Knochendefekte.

Dazu müssen die Ersatzmaterialien in ihrer Mikro- und Nanostruktur (Porosität) optimiert werden, damit die Biokompatibilität, die Bioaktivität und die Osteokonduktivität der Nanomaterialien die Gewebbildung fördern und gleichzeitig den mechanischen Belastungen gewachsen sind.

Die Zahnimplantate namhafter Hersteller werden mit einer hohen Erfolgsquote zahlreich inseriert. Neben den hohen Preisen verhindern Periimplantitis und eine vergleichsweise lange Osteointegrationszeit bis zur aktiven Belastung eine noch größere Verbreitung. In den nächsten Jahren sind auch in diesem Sektor weitere Fortschritte zu erwarten, die die Qualität der Produkte verbessern und die Kosten für die Patienten erheblich reduzieren werden.

Die Remineralisierung der Zahnhartgewebe wird in der alternden Industriegesellschaft eine Hauptaufgabe der Nanotechnologie sein. Nanopartikel werden bereits heute in der Zahncreme breit eingesetzt. In Zukunft wird es beispielsweise möglich sein, (durch Karies) geschädigte Zähne mit optimierten keramischen Nanopartikeln zu remineralisieren.

Naturalanaloge, anisotrope Restaurationen des Zahnhartgewebes werden die heute gängigen Werkstoffe der Zahnmedizin verdrängen. Es ist allerdings unklar, wie sich eine naturalanaloge Ausrichtung der Nanostrukturen erreichen lässt. Die Nanostrukturen im Dentin sind senkrecht zu denen im Schmelz orientiert

(▣ Abb. 4), weshalb die Grenzfläche als Barriere für Risse wirkt.

Die Knochenersatzmaterialien spielen mit dem zunehmenden Alter der Patienten in der MKG-Chirurgie eine immer wichtigere Rolle. Resorbierbare Kalziumphosphatphasen unterstützen den Aufbau des natürlichen Knochens.

Leitthema

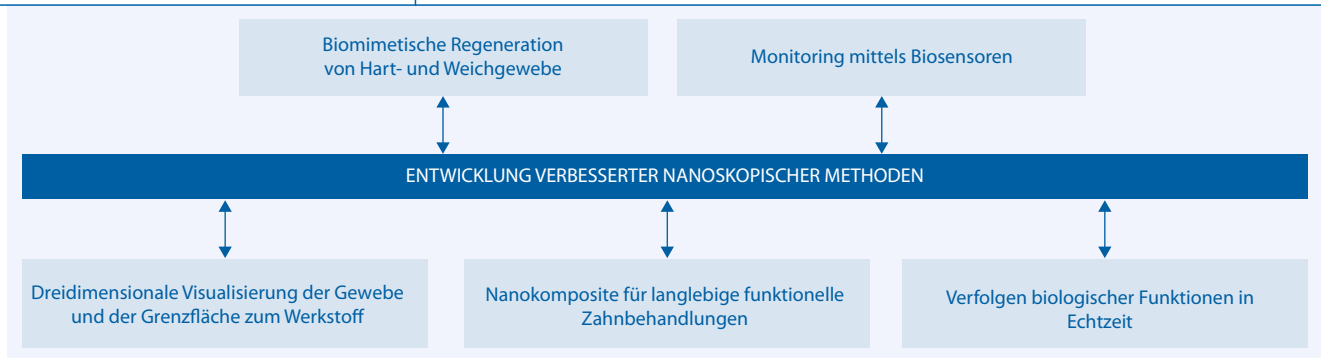


Abb. 5 ▲ Hauptforschungsgebiete der Nanotechnologie in der Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie

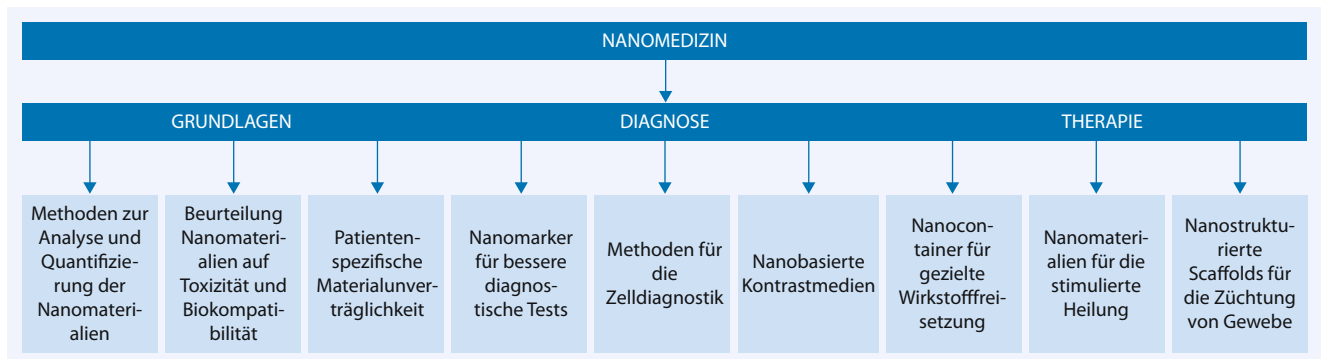


Abb. 6 ▲ Ausgewählte Herausforderungen der Nanomedizin

Hauptforschungsgebiete

Das Programm des Bundesministeriums für Bildung und Forschung aus dem Jahre 2005 „Nanotechnologien für Life Sciences und Gesundheit“ umfasst ein Förder-volumen von 24 Mio. Euro für deutsche Forschungsprojekte. In der Europäischen Union wurden für den Zeitraum 2007 bis 2013 im Rahmen des 7. Rahmenforschungsprogramms rund 100 Mio. Euro für Projekte der Nanomedizin bereitgestellt. Mehr als ein Drittel dieser Mittel wird für die Forschung zur Behandlung von Krebs ausgegeben, gefolgt von der regenerativen Medizin und den Bildgebungsverfahren für diagnostische Zwecke.

Daher ist zu erwarten, dass die Nanotechnologie insbesondere in der Diagnose und Behandlung von Krebs eine große Rolle spielen wird. Forscher arbeiten an der Entwicklung von Nanodevices, die Krebs bereits im Frühstadium erkennen und Medikamente spezifisch an die betroffenen Zellen verabreichen.

- **Nanodevices werden krebspezifische Moleküle schneller und genauer nachweisen können.**

Als Biosensoren eignen sich beispielsweise „nanowires“, elektrische Nanodrähte, die molekulare Marker erkennen [10]. Die sehr feinen Drähte werden dazu über einem Mikrokanal gespannt, durch den Zellen oder Partikel fließen, und reagieren auf deren Kontakt. Auch Biegebalken („cantilever“) werden mit Rezeptoren für krebspezifische Moleküle versehen [8]. Wenn das entsprechende Molekül von einem Rezeptor festhalten wird, ändern sich die physikalischen Eigenschaften des Biegebalkens, die in Echtzeit erfasst werden können. Um Tumorgewebe besser zu erkennen, werden Nanopartikel als Kontrastmittel entwickelt. Beispielsweise werden superparamagnetische Nanopartikel in der Magnetresonanztomographie erfolgreich eingesetzt [1]. Die 50 nm großen Partikel bestehen aus einem Eisenoxidkern mit einem Mantel aus Polymeren. In der Therapie wird eine Vielzahl neuer effizienter Behandlungsmethoden erwartet. Nanopartikel können als anpassungsfähige Medikamententräger dienen, die gezielt chemotherapeutische Mittel in die befallene Zellen einschleusen. Das bedeutet, dass eine kleinere Dosis gezielter verabreicht und gesundes Gewebe geschont

wird. Experimente haben bereits gezeigt, dass durch mit Krebsmedikamenten gefüllte Nanokugeln aus Polymeren die Arzneimittelkonzentration im Krebsgewebe erhöht wird [2].

➤ Chemotherapeutische Mittel können gezielter verabreicht werden

Die biomimetische Regeneration von Hart- und Weichgeweben wird auch in Zukunft ein Hauptforschungsgebiet sein. Außerdem konzentriert sich die Forschung auf die Entwicklung neuer Nanobiosensoren für die Überwachung. Diese Bereiche erfordern allerdings eine Weiterentwicklung von nanoskopischen Methoden (■ Abb. 5). Diese spielen auch eine zentrale Rolle bei der dreidimensionalen Visualisierung, der Entwicklung von neuen Nanokompositen und der Verfolgung biologischer Vorgänge in Echtzeit.

Herausforderungen

Die wesentlichen Herausforderungen in der Nanomedizin aus heutiger Sicht sind in ■ Abb. 6 zusammengestellt. In der

Mehr zum Thema

Internetlink

Biomaterials Science Center, Universität Basel:
<http://www.bmc.unibas.ch>

Buchtipps

Dosch H, Van de Voorde MH (eds.) Genesys white paper: A new European partnership between nanomaterials science & nanotechnology and synchrotron radiation and neutron facilities. Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart, ISBN 978-3-00-027338-4

Grundlagenforschung werden die Analysemethoden zu Nanomaterialien, deren Beurteilung auf Toxizität und Biokompatibilität sowie die personalisierte Medizin bezüglich Materialunverträglichkeit von zentraler Bedeutung sein. Nanomarker für präzisere Testergebnisse in der Diagnose bis hinunter auf die zelluläre Ebene werden angestrebt. Für die Therapie werden Nanocontainer entwickelt, die eine gezielte Wirkstofffreisetzung ermöglichen, um unerwünschte Nebenwirkungen auszuschließen. Zur Stimulation der Heilung wurden Nanomaterialien bereits in klinischen Tests eingesetzt. Nanostrukturierte Zellträgersysteme werden als Basis für die Züchtung von Gewebe *in vitro* als auch für die *In-vivo*-Stimulation eingesetzt werden können.

Damit wird die Nanomedizin die medizinischen Bereiche Grundlagen, Diagnostik und Therapie gleichermaßen umgestalten.

Risiken in der Zukunft

Neben dem Nutzen birgt die Nanotechnologie auch Risiken, die wir noch nicht vollständig übersehen. Die Toxizität von Nanopartikeln auf den menschlichen Körper muss eingehend untersucht werden. Die Größe der Partikel, die zu diesen interessanten Eigenschaften führt, kann auch eine Gefahr für die Gesundheit sein. Nanopartikel unterlaufen das menschliche Immunsystem und haben fast unbehinderten Zugang zum ganzen Körper [5]. Empfindliche Organe wie das Gehirn könnten negativ beeinflusst werden. Auch die Interaktionen mit dem Immunsystem sind zu erforschen. Eine offene Frage bezieht sich auf den endgültigen Verbleib der Partikel: Werden sie ausgeschie-

den oder reichern sie sich in bestimmten Organen an? Biologisch abbaubare Stoffe sollten resorbiert und ausgeschieden werden. Nichtabbaubare Nanopartikel werden sich in den inneren Organen, insbesondere der Leber, ansammeln [5]. Die Langzeitwirkungen sind bisher nicht abschätzbar. Die Auswirkungen der Nanopartikel auf unsere Umwelt sind ebenfalls ungeklärt. Die Partikel können nach der Anwendung ins Abwasser und in die Luft gelangen. Das Ökosystem wird mit diesen künstlich hergestellten Partikeln konfrontiert und könnte unter einer neuen Klasse von Schadstoffen leiden [5]. Neben der Erforschung dieser Nebeneffekte wird in Zukunft auch die Aufklärung der Öffentlichkeit wichtig sein, um eine bessere Akzeptanz der Nanomedizin zu erreichen.

Fazit

- Mit der Nanotechnologie wird die Medizin in eine neue Ära eintreten, die neuartige Methoden in Diagnostik, Behandlung und Prävention zum Wohl der Patienten mit sich bringen wird.
- Der Chirurg wird neue Behandlungsstrategien lernen müssen. Mit diesen wird seine Rolle in der Patientenversorgung gestärkt werden.
- Mögliche Risiken und Nebeneffekte der Nanotechnologie sind noch zu erforschen.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. B. Müller

Biomaterials Science Center
der Universität Basel,
Universitätsspital Basel
Schanzenstr. 46, 4031 Basel
bert.mueller@unibas.ch

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

1. Bonnemain B (1998) Superparamagnetic agents in magnetic resonance imaging: physicochemical characteristics and clinical applications – a review. *J Drug Target* 6:167–174
2. Brigger I, Dubernet C, Couvreur P (2002) Nanoparticles in cancer therapy and diagnosis. *Adv Drug Deliv Rev* 54:631–651

3. Deyhle H, Bunk O, Müller B (2010) Nanostructure of the caries-affected human teeth. *Nanomedicine* (submitted for publication)
4. Dosch H, Voorde van de MH (eds) (2009) Genesys white paper: A new European partnership between nanomaterials science & nanotechnology and synchrotron radiation and neutron facilities. Max-Planck-Institut für Metallforschung, Stuttgart
5. Hett A (2004) Nanotechnology: small matter, many unknowns. Swiss Re, Zurich
6. Lareida A, Beckmann F, Schrott-Fischer A et al (2009) High-resolution X-ray tomography of the human inner ear: synchrotron radiation-based study of nerve fibre bundles, membranes and ganglion cells. *J Microsc* 234:95–102
7. Müller B, Deyhle H, Bradley D et al (2010) Scanning x-ray scattering: evaluating the nanostructure of human tissues. *Eur J Clin Nanomedicine* 3:30–33
8. NIH (2004) Cancer nanotechnology: going small for big advances. U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, National Cancer Institute, Washington DC
9. Schulz G, Weitkamp T, Zanette I et al (2010) High-resolution tomographic imaging of a human cerebellum: comparison of absorption and grating-based phase contrast. *J R Soc Interface* 7:1665–1676
10. Zandonella C (2003) Cell nanotechnology: the tiny toolkit. *Nature* 423:10–12