

Kolloidales Gold als innovativer Rohstoff in der pharmazeutischen Industrie

Keywords: Nano Gold, cytotoxische Wirkung, Radikalfängereigenschaften, Immunsystem, IgE – Reduktion, Lecithinbeschichtung

Autoren:

Prof. Dr. Manfred Sietz*, Dr. Ronald Woltering**, Jasmin Kuhn* und Christian Rikus*

*Hochschule OWL, FB 8, An der Wilhelmshöhe 44, 37671 Höxter

**Gesundheitsamt des Kreises Höxter, Moltkestr. 12, 37671 Höxter

1. Eigenschaften des kolloidalen Goldes

Gold ist ein Naturprodukt und so alt wie die Erde. Sein Wert wird vor allem in wirtschaftlichen Krisenzeiten sehr geschätzt.

Kolloidales („Nano“-) Gold findet sich als solches mit Sicherheit ebenfalls in der Natur, z.B. im Meerwasser. Im Meerwasser gelöste Goldsalze bilden reduktiv mit organischer Materie kolloidales Gold.

Kolloidales Gold hat je nach Teilchengröße eine unterschiedliche Farbe, Teilchen von ca. 5 nm erscheinen gelb-orange; Teilchen ab 100 nm erscheinen violett.

Kolloidales Gold bindet insbesondere an Schwefelhaltige funktionelle Gruppen in Biomolekülen. Es verfügt wegen der sehr hohen Symmetrie der mehratomigen Goldcluster über ein großes Oberflächenpotential und kann daher mit Wirkstoffen oder auch mit DNA - Bausteinen beladen werden (siehe z.B. FAZ vom 30.5.06: „Gentaxis aus purem Gold“).

2. Stand der wissenschaftlichen Diskussion

Kolloidales Gold weist ein weites Anwendungsspektrum in der medizinischen Forschung auf. Z.B. können cytotoxische Wirkstoffe unter günstigen Umständen direkt an den Ort der Krebserkrankung implementiert werden, ohne gleich – wie bei einer üblichen Chemotherapie den ganzen Organismus zu belasten. Aufgrund des hohen Oberflächen-Volumenverhältnisses der kleinen Goldnanocluster kann so auch viel ressourcenschonender und damit kostensparender gearbeitet werden.

2.1. Der Einsatz von kolloidalem Gold in der Krebstherapie

...”Because of their ...biocompatibility gold nanoparticles have proven to be powerful tools in various nanomedicinal and nanomedical applications”...

Diese Anwendungen beziehen sich u.a. auf mit Wirkstoffen beladenes kolloidales Gold in der Krebstherapie, wobei die Effizienz von kolloidales Gold mit abnehmender Teilchengröße zunimmt und je nach Art der Oberflächenstabilisierung variiert.

Eine weitere Anwendung ist kolloidales Gold selbst, also ohne „Beladung“ durch Wirkstoffe (wie z.B. bestimmte Proteine und Antikörper), das in Experimenten eine Cytotoxizität gegenüber diversen Krebszellen gezeigt hat.

P. C. Chen et.al., Nanotechnology, Science and Applications 2008 , I, p. 45 – 66:

“Gold Nanoparticles: From Nanomedicine to nanosensing“ (Institute for Bioengineering and Bioscience, Atlanta, USA)

2.2. Der Einsatz von kolloidalem Gold als Radikalfänger

Die Radikalfängereigenschaften gegenüber Peroxidradikalen, die aus Mitochondrien ausgeschleust werden und benachbarte DNA-Bausteine negativ beeinträchtigen können, werden eindrucksvoll bestätigt durch folgende Veröffentlichung:

....."studies with immune system cells also showed that gold nanoparticles were not cytotoxic and that they reduced the amount of potentially harmful reactive oxygen species in the cells" ...

C.J. Murphy et.al., Gold Nanoparticles in Biology: Beyond Toxicity to Cellular Imaging in: Accounts of chemical research, University of Virginia, (2008) <http://pubs.acs.org> (8.3.2011)

2.3. Der Effekt von kolloidalem Gold auf das Immunsystem

..."Both gold nanoparticles and their antigen conjugates stimulated the respiratory activity of the macrophages and the activity of macrophage mitochondrial enzymes..."

Aufgrund des Oberflächenpotentials von kolloidales Gold bindet dieses im Organismus direkt an Eiweiß- bzw. DNA-Bausteinen und wird so von den Makrophagen phagozytiert. Zellen, die schnell wachsen, würden so mehr kolloidales Gold an/in sich anreichern und so eine verstärkte Antikörper – Antigenreaktion provozieren:

...our data show that colloidal gold is not toxic to the phagocytic peritoneal cells and that it even alleviates the effect of the toxic antigen conjugated to colloidal gold" ...

Die positive Wirkung auf das Immunsystem korrespondiert mit dem Einsatz des kolloidalen Goldes in der Krebstherapie; die phagozytierenden B-Zellen des Immunsystems stellen nach modernster Krebsforschung die celluläre Hauptabwehr gegenüber Krebszellen dar. Begleitende entzündungsähnliche Mechanismen korrespondieren mit der Freisetzung bestimmter Botenstoffe im Körper.

S.A. Staroverov et.al., Gold Bulletin, Vol. 42, No. 2 (2009): "Effect of gold nanoparticles on the respiratory activity of peritoneal macrophages" (Institute of Biochemistry and Physiology of Plants and Microorganisms, Russian Academy of Sciences, Saratov, Russia)

2.4. Effekt von kolloidalem Gold auf die komplexe Vorgänge im Immunsystem

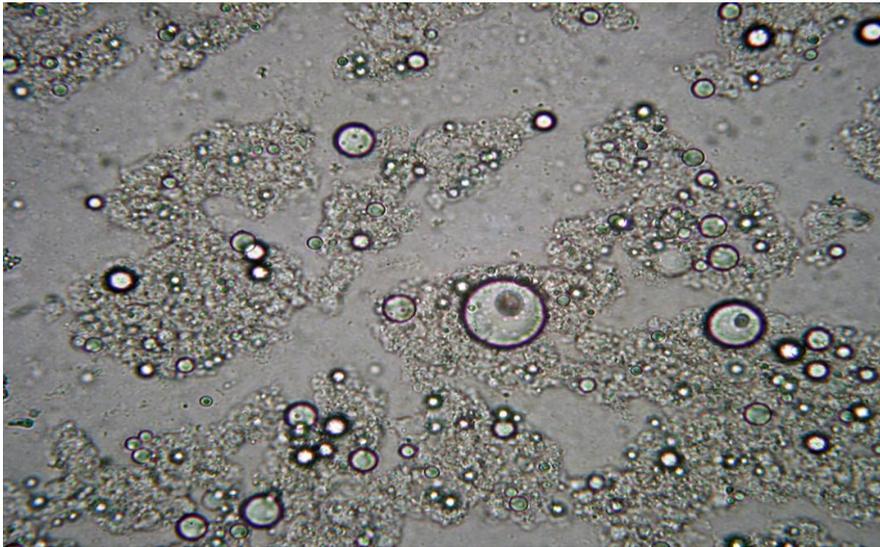
..."the analysis of the viability of the cells after their incubation in the presence of gold nanoparticles shows that these nanoparticles are not cytotoxic even at high concentration...Furthermore the secretion of cytokines is significantly modified after such internalisation"...(with gold nano particles)...

C.L. Villiers et.al., J. Nanopart. Research (2009) (Centre de Recherche Albert Bonniot, Grenoble, France)

3. Untersuchungsergebnisse zu kolloidalem Gold

Koll. Gold mit Lecithinbeschichtung führt bei geeigneter Prozeßführung zu Teilchen im µm-Bereich (siehe hierzu die Offenlegungsschrift DE102009042459A1 vom 7.4.2011 „Modifiziertes kolloidales Edelmetall zur Behandlung und Prophylaxe von Krankheiten“).

Die nachfolgende Abbildung 1 zeigt in der Vergrößerung 1: 400 Lecithinbeschichtetes kolloidales Gold im µm-Bereich:



Die einzelnen sphärischen Teilchen des violetten koll. Goldes mit Lecithinbeschichtung zeigen eine durchschnittliche Größe von etwa 5 – 20 μm auf.

Das Ausmaß der Lecithinbeladung wird durch Abb. 2 deutlich:

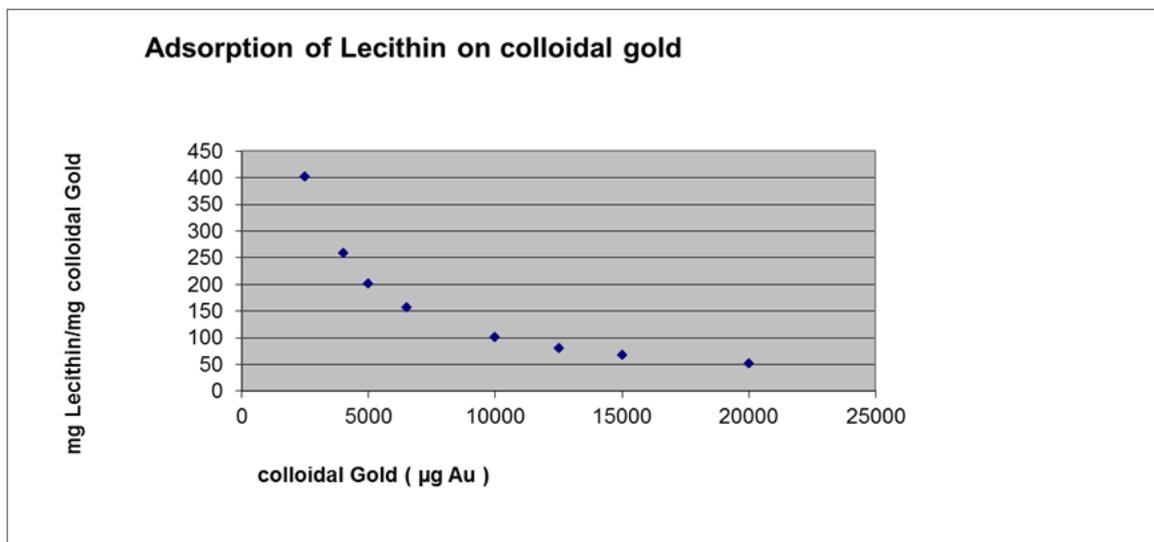


Abb. 2 Lecithinbeladung von kolloidalem Gold

Wie Abb. 2 zeigt liegt die Beladung im Bereich von ca. 400 - 500 mg Lecithin pro μg kolloidales Gold. Aus methodischen Gründen konnten keine Proben im Bereich höherer Lecithinbeladung gemessen werden.

Kolloidales Gold mit Lecithinbeschichtung zeigt sehr interessante Eigenschaften als Lichtschutzmittel auf:

Es hat als Lichtschutzmittel den Vorteil, von der Estradiol - Diskussion organischer Lichtschutzmittel nicht betroffen zu sein und absorbiert bereits im ppm-Bereich vollständig UV A, B und C- Strahlung (siehe Abbildung 3).

Overlay Spectrum Graph Report

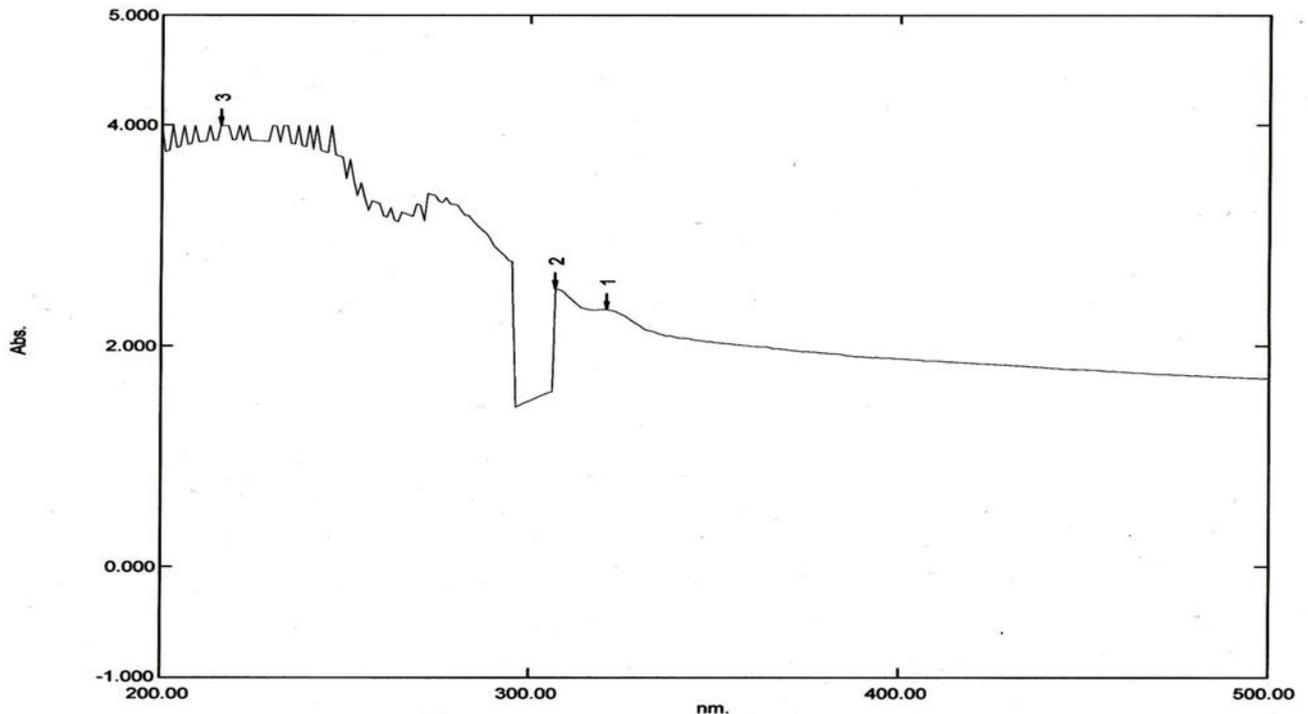


Abb. 3: UV-Absorption von koll. Gold mit Lecithinbeschichtung (bei 300 nm erfolgt ein Lampenwechsel, der in obiger Abb. mit dargestellt ist)

3.1. Arzneimittelverpackungen aus Polystyrol mit UV-Schutz aus kolloidalem Gold

Mit kolloidalem Gold versetzte Arzneimittelverpackungen können verschiedene Vorteile miteinander vereinen:

- UV-Schutz
- Keimreduktion

Durch die Dotierung von Polystyrol mit kolloidalem Gold wird die UV-Licht-Absorption im Vergleich zu reinem Polystyrol ohne Dotierung deutlich erhöht. Dadurch können Medikamente und speziell Antibiotika länger aufbewahrt werden, ohne dass die Wirkungen der Medikamente aufgrund von Wirkstoffzersetzungen durch UV-Einstrahlung verändert werden. Die unten stehenden Abbildungen zeigen die Absorption von Polystyrol mit der jeweiligen Nanogolddotierung im Vergleich zu undotiertem Polystyrol.

Abb. 3a
„Reines“ Polystyrol ohne
Dotierung.

UV-A-Strahlung wird erst ab ca.
350 nm absorbiert. UV-B und
UV-C werden von Polystyrol
komplett absorbiert.

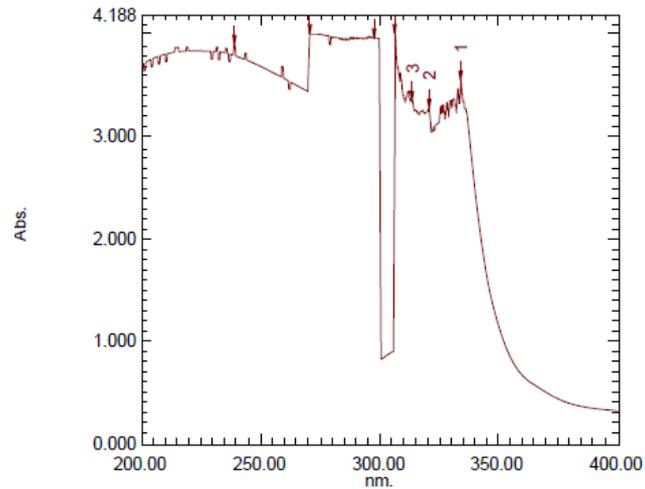
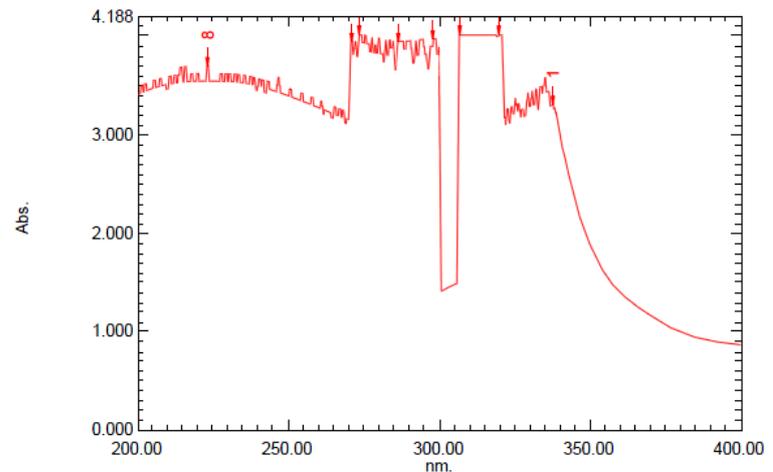


Abb. 3b
Polystyrol mit 600ppm Au.

UV-A-Strahlung wird ab ca. 385
nm absorbiert. UV-B und UV-C
werden von Polystyrol komplett
absorbiert.



3.2. Prüfung von Polystyrol, mit koll. Gold dotiert, auf keimreduzierende Wirkung

Zur Überprüfung der antimikrobiellen Wirksamkeit wird eine mikrobiologische Prüfung von Polystyrol mit und ohne Dotierung durchgeführt. Dazu werden Polystyrol bedeckte Glasplatten in eine Keimsuspension, bestehend aus E.coli (Escherichia coli), einem typischen Fäkalkeim, der im menschlichen und tierischen Darm vorkommt und dem Hautkeim Staphylococcus aureus, eingelegt. Die Keimsuspension besteht aus ca. 10^5 KbE (Koloniebildenden Einheiten) je mL.

Die Glasplatten werden in die obengenannte Keimsuspension eingelegt. Nach einer Einwirkungszeit von 2 Stunden und 24 Stunden werden die Glasplatten aus der Suspension entnommen, in ein steriles Gefäß überführt und getrocknet. Nach dem Abtrocknen der Proben werden die Keime von den Glasplatten mit 100mL sterilem NaCl (Kochsalz) resuspendiert und aus der Suspension die Keimzahl bestimmt. Danach wird die Keimzahl ohne Edelmetalldotierung als Vergleichsmuster bestimmt. Die auf diesem Wege gewonnene Keimzahl wird in Form einer Basislinie dargestellt. Die Basislinie liegt bei $5 \cdot 10^5$ KbE/mL.

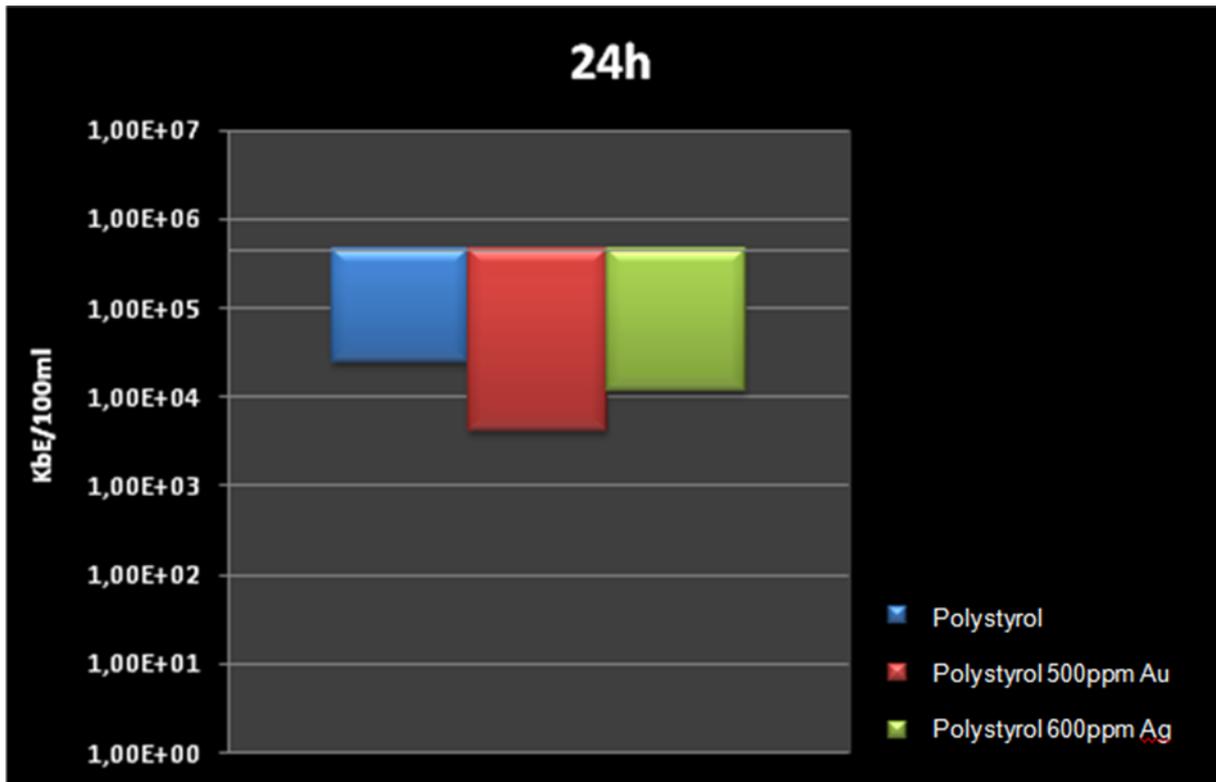


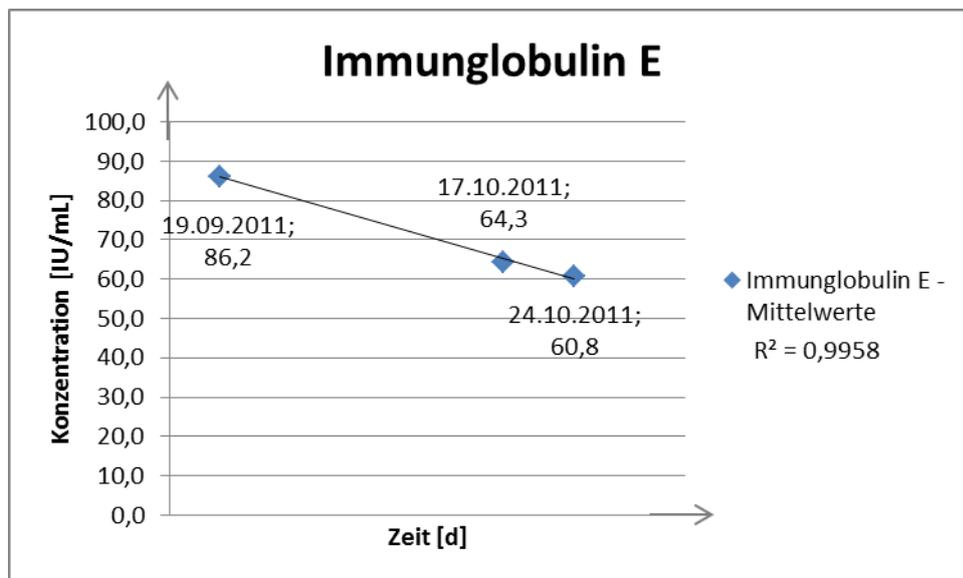
Abb. 3c: Keimgehalt nach 24 stündiger Inkubationszeit

Abbildung 3c zeigt den Einfluss auf den Keimgehalt von *S. aureus* und *E. coli* durch Polystyrol-beschichtete Glasplatten ohne (blauer Balken) und mit Silberanteil (grüner Balken) bzw. Gold-Anteil (roter Balken) nach 24 stündiger Inkubation. Nach 24 Stunden reduzierte sich der Keimgehalt durch behandeltes Polystyrol um ca. 1 Log-Stufe mehr als die „graphische“ Reduktion durch unbehandeltes Polystyrol. Die „graphische“ Reduktion durch unbehandeltes Polystyrol entspricht dem Fehler des mikrobiologischen Bestimmungsverfahrens.

3.3. Ergebnisse einer 4 wöchigen 3 Probandenstudie mit oraler Einnahme von koll. Gold/Lecithin-beschichtet

Es wurde eine vier Wochen Studie mit täglicher Aufnahme von 100 µg koll. Gold mit Lecithinbeschichtung mit 3 freiwilligen Probanden durchgeführt. Ziel war eine generelle Einschätzung der Verträglichkeit des Präparates. Die Probanden wurden hinsichtlich möglicher Auswirkungen, insbesondere auf ihre Immunabwehr regelmäßigen Laborkontrollen unterzogen. Beobachtet wurden Auswirkungen auf das Blutbild, die humorale und zellständige Abwehr und die Auswirkungen auf Stoffwechsel, Leber und Niere. Bei keinem der Probanden wurden während des Beobachtungszeitraumes krankhafte Blutwerte festgestellt. Schwankungen der einzelnen Laborparameter innerhalb der Grenzen der Normalwerte waren mit einer Ausnahme nicht gleichsinnig. Hinweise auf potenzielle Schädigungen von Organsystemen ergaben sich nicht.

Auffällig war eine gleichsinnige proportionale Verminderung des Immunglobulins E (IgE). Berücksichtigt man die belegten immunmodulierenden Eigenschaften von Gold zugrunde, wären hier mögliche Auswirkungen auf Allergien oder allergische Reaktionen durch die von uns verwendete Formulierung zu diskutieren. (siehe nachfolgende Abb. 4)



Ergebnisse [IU/mL]	19.09.2011	17.10.2011	24.10.2011 (1 Woche nach der täglichen Einnahme)	Referenzbereich je Messwert
Proband 1	210,8	151,4	143,1	< 85
Proband 2	27,2	23,5	22,0	< 85
Proband 3	20,7	17,9	17,4	< 85
Mittelwerte	86,2	64,3	60,8	< 85

Abb. 4 und zugehörige Tabelle: Lineare Reduktion des IgE in der durchgeführten 3 Probanden Studie

Die Messwerte zum Immunglobulin E sind interessant, da sie bei allen 3 Probanden eine gleichsinnige negative Steigung aufweisen. Dem Bestimmtheitsmaß R nach zu urteilen verläuft die Gerade annähernd linear. Für alle 3 Probanden sinken die Messwerte zum IgE im Testzeitraum. Der Proband mit den insgesamt höheren IgE Messwerten fällt durch eine besonders starke Abnahme der Konzentration auf.

Die Analyse der weiteren Blutparameter zeigt, dass die Einnahme von Nanogold keine wesentlichen Veränderungen der physiologischen Normwerte bewirkt. Das

subjektive Befinden aller drei Probanden war gut, es wurden keine wahrnehmbaren Veränderungen berichtet.

4. Zusammenfassung/ Summary

Nanomaterialien aus Gold und Silber bieten pharmakologisch interessante Eigenschaften, die im Wesentlichen durch das hohe Oberflächen-Volumen-Verhältnis der Nanoteilchen bedingt ist. Die von uns durchgeführten Untersuchungen zeigen nicht nur die physiologische Unbedenklichkeit zumindest des Nano Goldes auf, sondern es dokumentiert sich bei der 4 wöchigen oralen Applikation eine nachhaltige Reduktion des Immunparameters IgE, der für Allergien vom Typ 1 wesentlich ist. Darüber hinaus zeigen Nano-Edelmetall-dotierte Kunststoffe mit ihren vorteilhaften UV-Absorptionseigenschaften und Ihren keimreduzierenden Eigenschaften deutliche Vorteile in der Arzneimittelverpackung und deren Haltbarkeit auf.

Nanomaterials made of gold and silver offer interesting pharmacological properties, which is mainly due to the high surface to volume ratio of nanoparticles. The investigations carried out by us to show not only the physiological properties of nano-gold. It is documented in a 4-week oral study with 3 probands a sustainable reduction of the IgE immune parameter which is essential for allergies of type 1. In addition, nano-gold and silver-doted polymers show advantageous UV absorption properties and bacteria-reducing properties. This offers distinct advantages in drug packaging and its durability.

5. Literatur

- Alkilany et al.* [Journal, 2009]: Cellular uptake and cytotoxicity of gold nanorods/ molecular origin of cytotoxicity and surface effects, in: *Small*, 2009), 5:701–708. DOI:10.1002/smll.200801546
- Anker et al.* [Journal, 2008]: Biosensing with plasmonic nanosensors, in: *Nat Mater*, 2008, 7:442–453. DOI: 10.1038/nmat2162
- Baltes, Werner* [Lebensmittelchemie, 1995]: Lebensmittelchemie, Berlin: Springer, 1995
- Becht* [Examensarbeit, 2009]: Examensarbeit für das höhere Lehramt, Karlsruhe, 2009
- Becker u.a.* [Journal, 2010]: The carcinogenic potential of nanomaterials, their release from products and options for regulating them, in: *International Journal of Hygiene and Environmental Health/formerly Zentralblatt für Hygiene und Umweltmedizin*, 2010, 214: 231-238
- Cammann, Karl* [Chemische Analytik, 2001]: Instrumentelle Analytische Chemie. Verfahren Anwendungen Qualitätssicherung, Heidelberg: Spektrum, Akademischer Verlag, 2001
- Chithrani et al.* [Journal, 2006]: Determining the size and shape dependence of gold nanoparticle uptake into mammalian cells, in: *Nano Lett*, 2006, 6:662–668. DOI: 10.1021/nl052396o

- Chithrani et al.* [Journal, 2007]: Elucidating the mechanism of cellular uptake and removal of protein-coated gold nanoparticles of different sizes and shapes, in: *Nano Lett*, 2007, 7:1542–1550. DOI:10.1021/nl070363y
- Conner et al.* [Journal, 2003]: Regulated portals of entry into the cell, in: *Nature*, 2003, 422:37–44. DOI:10.1038/nature01451ER
- Dobrovolskaia et al.* [Journal, 2007]: Immunological properties of engineered nanomaterials, in: *Nat Nanotechnol*, 2007, 2:469–478. DOI:10.1038/nnano.2007.223
- Dobrovolskaia et al.* [Journal, 2009]: Interaction of colloidal gold nanoparticles with human blood/effects on particle size and analysis of plasma protein binding profiles, in: *Nanomedicine*, 2009, 5:106–117. DOI:10.1016/j.nano.2008.08.001
- De Jong et al.* [Journal, 2008]: Particle size-dependent organ distribution of gold nanoparticles after intravenous administration, in *Biomaterials*, 2008, 29: 1912-1919. DOI: 10.1016/j.biomaterials.2007.12.037
- Grobe, Antje u.a.* [BMU, 2011]: Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien. Bericht und Empfehlung der Nanokommission 2011, Dokument erstellt am 12.2011, Online im WWW abrufbar unter URL: http://www.bmu.de/files/pdfs/allgemein/application/pdf/nano_schlussbericht_2011_bf.pdf [Stand: 26.11.2011]
- Harrington, Rory* [Risiken von Nanomaterial, 2011]: No new or unknown risks from common nanomaterials-Denmark, Dokument erstellt am 29.08.2011, Online im WWW abrufbar unter: <http://www.cosmeticsdesign-europe.com/content/view/print/556325,%2018.11.2011>[Stand: 26.11.2011]
- Hillyer et al.* [Journal, 2001]: Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal goldnanoparticles, in: *J Pharm Sci*, 2001, 90:1927–1936. DOI: 10.1002/jps.1143
- Jain et al.* [Journal, 2008] : Noble metals on the nanoscale/optical and photothermal properties and some applications in imaging, sensing, biology, and medicine, in: *Acc Chem Res*, 2008, 41:1578–1586. DOI: 10.1021/ar7002804
- Janeway u.a.* [Immunologie, 1995]: *Immunologie*, Heidelberg: Spektrum, Akad. Verl., 1995
- Katz u.a.* [Angewandte Chemie, 2004]: *Angewandte Chemie*, in: *Angewandte Chemie International*, 2004, 43:6042
- Kelly et al.* [Journal, 2003]: The optical properties of metal nanoparticles: the influence of size, shape, and dielectric environment, in: *J Phys Chem B*, 2003, 107:668–677. DOI: 10.1021/jp026731y
- Kohring, Matthias u.a.* [Medienberichterstattung, 2008]: Risikowahrnehmung beim Thema Nanotechnologie. Analyse der Medienberichterstattung, Dokument erstellt am 04.12.2008, Online im WWW abrufbar unter URL: http://www.bfr.bund.de/cm/343/risikowahrnehmung_beim_thema_nanotechnologie.pdf [Stand: 26.11.2011]
- © *Lecico GmbH* [Lecithin, 2011]: Süßwaren. Schokoladenherstellung, Dokument erstellt 1999, Online im WWW anrufbar unter URL: http://www.lecico.de/de/anwendungen/s_uuml_szigwaren [Stand: 26.11.2011]

- Möller Pedersen, S. u.a.* [Labor-Methode, 1977]: A unified method for the determination of gold in biological fluids by flameless atomic absorption spectroscopy, *Scand. J. clin. Lab. Invest.*, 1977
- Murphy et al.*, [bildgebende Sensorik, 2008a]: Chemical sensing and imaging with metallic nanorods, in: *Chem Commun*, 2008, 5:544–557. DOI:10.1039/b711069c
- Murphy et al.* [Journal, 2010]: Toxicity and cellular uptake of gold nanoparticles/what we have learned so far, in: *J Nanopart Res*, 2010, 12:2313–2333. DOI 10.1007/s11051-010-9911-8
- Mutschler, Ernst* [Arzneimittelwirkungen, 1991]: Arzneimittelwirkungen. Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie, 6. Auflage, Stuttgart: Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, 1991
- Nativo et al.* [Journal, 2008]: Uptake and intracellular fate of surface-modified gold nanoparticles, in *ACS Nano*, 2008, 2:1639–1644. DOI: 10.1021/nn800330a
- Nel et al.* [Journal, 2009]: Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface, in *Nat. Mater.*, 2009, 8 (7): 543-557
- Ophardt* [Abbildung, 2003]: Lecithin Phospholipid, Dokument erstellt 2003, Online im WWW abrufbar unter URL: <http://www.elmhurst.edu/~chm/vchembook/553phosglycerides.html> [Stand: 3.12.2011]
- Pan* [Journal, 2009]: Gold nanoparticles of diameter 1.4 nm trigger necrosis by oxidative stress and mitochondrial damage, in: *Small*, 2009, 5(18):2067–2076. DOI: 10.1002/sml.200900466
- Patra et al.* [Journal, 2007]: Cell selective response to gold nanoparticles, in: *Nanomedicine*, 2007, 3:111–119. DOI:10.1016/j.nano.2007.03.005
- Qian et al.* [Tumor Marker, 2008]: In vivo tumor targeting and spectroscopic detection with surface-enhanced Raman nanoparticle tags, in: *Nat Biotechnol*, 2008, 26:83–90. DOI: 10.1038/nbt1377
- Rappert u.a.* [Technomuseum, 2011]: Nano! Nutzen und Visionen einer neuen Technologie, Mannheim: Landesstiftung Baden-Württemberg, 2011
- Ryan et al.* [Journal, 2007]: Cellular uptake of gold nanoparticles passivated with BSA-SV40 large T antigen conjugates, in: *Anal Chem*, 2007, 79:9150–9159. DOI: 10.1021/ac0715524
- Schulenburg, Matthias* [BMBF, 2008]: Nanopartikel - kleine Dinge, große Wirkung. Chancen und Risiken, Dokument erstellt 2008, Online im WWW abrufbar unter URL: http://www.bmbf.de/pub/nanopartikel_kleine_dinge_grosse_wirkung.pdf [Stand: 26.11.2011]
- Schwedt, Georg* [Analytische Chemie, 1995]: Analytische Chemie. Grundlagen, Methoden und Praxis, Stuttgart: Thieme Verlag, 1995
- Shukla et al.* [Journal, 2005]: Biocompatibility of gold nanoparticles and their endocytotic fate inside the cellular compartment/a microscopic overview, in: *Langmuir*, 2005, 21:10644–10654. DOI: 10.1021/la0513712
- Sietz, Manfred* [Patentschrift, 2011]: Deutsches Patent- und Markenamt. Offenlegungsschrift, Dokument erstellt am 07.04.2011, Online im WWW abrufbar unter URL:

<http://depatisnet.dpma.de/DepatisNet/depatisnet?window=1&space=menu&content=treffer&action=pdf&docid=DE102009042459A1&Cl=5&Bi=1&Ab=1&De=2&Dr=&Pts=&Pa=&We=&Sr=1&Eam=&Cor=&Aa=&so=asc&sf=vn&firstdoc=1&NrFaxPages=5&pdfpage=1> [Stand: 26.11.2011]

- Terentyuk et al.* [Journal, 2009]: Circulation and distribution of gold nanoparticles and induced alterations of tissue morphology at intravenous particle, in: Journal of Biophotonics, Weinheim, 2009
- Tsoli, Kuhn et al.* [Journal, 2005]: Cellular uptake and toxicity of Au(55) clusters, in: Small, 2005, 1:841–844. doi:10.1002/sml.200500104
- Tweel u.a.* [Immunologie, 1999]: Immunologie. Das menschliche Abwehrsystem, Heidelberg: Spektrum, Akad. Verl., 1999
- Ude u.a.* [Spektrum, 2002]: Die Zelle. Atlas der Ultrastruktur, 3. Aufl., Heidelberg: Spektrum Akademischer Verlag, 2002
- Verma et al.* [Journal, 2008]: Surface-structure-regulated cell-membrane penetration by monolayer-protected nanoparticles, in: Nat Mater, 2008, 7:588–595. doi:10.1038/nmat2202
- Villiers et al.* [Journal, 2009]: Analysis of the toxicity of gold nanoparticles on the immune system/effect on dendritic cell functions, in: J Nanopart Res, 2009, 12:55–60. DOI:10.1007/s11051-009-9692-0
- Weissleder* [Journal, 2001]: A clearer vision for in vivo imaging, in: Nat Biotechnol, 2001, 19:316–317. DOI:10.1038/86684
- Wormer, Eberhard* [Analyseergebnisse, 2011]: Laborwerte. Ein Leitfadens zur Orientierung, München: Lingen, 2011
- Yu Cheng et al.* [Journal, 2008]: Highly Efficient Drug Delivery with Gold Nanoparticle Vectors for in Vivo Photodynamic Therapy of Cancer, in: J Am Chem Soc., 2008, 130(32): 10643–10647. DOI: 10.1021/ja801631c