

## Factsheet

# Nanopartikel und ultrafeine Partikel am Arbeitsplatz

**Dr. med. Marcel Jost, Dr. med. Claudia Pletscher, Dr. med. Dr. sc. nat. Michael Koller**

Die Nanotechnologie bietet für die Industrie, den Haushalt und die Medizin neue Entwicklungen. Anwendungsbeispiele sind der Schutz vor ultravioletter Strahlung in Sonnencremen durch Titandioxid-Nanopartikel, die Möglichkeit der Entwicklung von selbstreinigenden Oberflächen, die Anwendung in der elektronischen Industrie oder in Kunststoffen beispielsweise für Sportgeräte, das Entwickeln schmutzabweisender Textilien, die Hemmung der Geruchsentwicklung durch Silber-Nanopartikel in Filtern oder Textilien, die Verbesserung des Korrosionsschutzes beispielsweise für Autos und der Einsatz in Diagnostik und Therapie in der Medizin, um nur einige Beispiele zu nennen.

### Was ist unter Nanopartikeln und ultrafeinen Partikeln zu verstehen?

**Nanoobjekte** weisen in einem bis drei Aussenmassen einen Nanomassstab von etwa 1 nm bis 100 nm auf.

**Nanopartikel** haben drei Aussenmasse im Nanomassstab, **Nanofasern** 2 und **Nanoplättchen** 1 Aussenmass im Nanomassstab. Bei den Nanofasern wird zusätzlich zwischen Nanoröhrchen, das heisst hohlen Nanofasern, Nanostäbchen, das heisst starren Nanofasern und Nanodrähten, elektrisch leitenden Nanofasern, unterschieden. Kohlenstoffnanoröhrchen (Carbon Nanotubes) können eine oder mehrere Wände enthalten (SWCNT, Single Walled Carbon Nanotubes; MWCNT, Multi Walled Carbon Nanotubes). Für Nanofasern mit einem hohen Verhältnis zwischen Länge und Diameter wird der Ausdruck der High Aspect Ratio Nanoparticles (HARN) verwendet.

Als **ultrafeine Partikel** werden Partikel mit einem Durchmesser von bis zu 100 nm verstanden, die im Rahmen von Verbrennungsprozessen (Vulkanausbrüche, Waldbrände, Feuerung; Dieselmotoremissionen oder Schweisseremissionen) oder durch die mechanische Bearbeitung von Werkstoffen entstehen. Nanopartikel und ultrafeine Partikel zeigen eine Tendenz zum Zusammenballen, das heisst sie können Agglomerate oder Aggregate bilden.

In der Umweltmedizin werden bei Messungen Partikel mit einem Durchmesser von bis zu 10 µ als PM 10 bezeichnet, Partikel mit einem Durchmesser unter 2,5 µ als PM 2,5, die Ultrafeinpartikel als PM 0,1. Am Arbeitsplatz wird messtechnisch zwischen einatembarem Staub, alveolengängigem Staub und Nanopartikeln unterschieden.

Neben der Grösse und der Geometrie der Partikel bestehen weitere Unterscheidungsmerkmale von Nanopartikeln, wie die chemische Zusammensetzung, die physikochemischen Eigenschaften der Oberfläche, die Fähigkeit, reaktive Sauerstoffspezies (ROS, Reactive Oxygen Species) zu bilden, oder die Löslichkeit in biologischen Medien.

### **Gefährdung durch Nanopartikel und ultrafeine Partikel**

In Untersuchungen bei Arbeitnehmenden mit Expositionen gegenüber Nanopartikeln im Rahmen der Nanotechnologie sind bisher in westlichen Industrienationen keine spezifischen Berufskrankheiten beobachtet worden. Es bestehen jedoch Hinweise dafür, dass sich Erkrankungen durch Nanopartikel zu einem späteren Zeitpunkt zeigen könnten, sofern der Einsatz nicht mit Umsicht erfolgt. Diese Hinweise stammen von experimentellen Untersuchungen, die den Kenntnis einer Assoziation von Umweltbelastungen mit Partikeln und Erkrankungen sowie der Beobachtung von Lungenfibrosen in einem Betrieb in China bei ungünstigen Arbeitsbedingungen.

Experimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass Nanopartikel und ultrafeine Partikel nach Inhalation zu Entzündungsreaktionen im Bereich der Bronchien und der Alveolen führen können. Tierexperimentell sind Lungenfibrosen nach Exposition gegenüber Nanopartikeln beobachtet worden. Nanopartikel können in Zellen die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies begünstigen und haben eine proinflammatorische Wirkung. Untersuchungen haben gezeigt, dass Nanopartikel als "Trojanisches Pferd" auf der Oberfläche problematische Stoffe transportieren können, welche in den Zellen toxische Reaktionen auslösen können. Nanopartikel haben die Fähigkeit zur Translokation, das heisst die Fähigkeit Gewebe zu durchdringen. So können Nanopartikel über die Alveolen, aber auch über den Magen-Darmtrakt und die nicht intakte Haut in das Blut gelangen und von dort in andere Organe transportiert werden. Experimentell konnte gezeigt werden, dass Nanopartikel von der Nasenschleimhaut über den Nervus olfactorius in das Zentralnervensystem gelangen können.

Tierexperimentell konnte gezeigt werden, dass ein Asthma respektive eine bronchiale Hyperreagibilität durch Expositionen gegenüber Titandioxid oder Goldnanopartikel moduliert wird. Bei gegenüber Isozyanaten sensibilisierten Mäusen führte die Einwirkung gegenüber Titandioxid-Nanopartikel zu einer signifikanten Verstärkung der entzündlichen Antwort, die Einwirkung gegenüber Goldnanopartikel zusätzlich auch zu einer Verstärkung der bronchialen Hyperreagibilität. Die Ergebnisse können dafür sprechen, dass ein beruflich bedingtes Asthma bronchiale durch die Einwirkung gegenüber Nanopartikeln verschlimmert werden kann (Husain S. et al.).

Experimentelle Untersuchungen zeigen, dass die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies und die proinflammatorische Wirkung der Nanopartikel in der Lunge massgeblich vom Stoff respektive von den physikochemischen Eigenschaften der Oberfläche abhängen. So induzieren Titandioxid-Nanopartikel in den Makrophagen nur eine geringe Sekretion von Chemokinen, mit Siliziumdioxid beschichtete Titandioxid-Nanopartikel jedoch eine starke Chemokin-Sekretion. Diese Tatsache kann auch dazu genutzt werden, weniger gefährdende Nanopartikel durch ein geeignetes Coating von Nanopartikeln herzustellen.

Für die Anwendung von Nanopartikeln in der Medizin, aber auch im Rahmen des Arbeitnehmerschutzes werden Beziehungen zwischen Nanopartikeln und dem Immunsystem untersucht. Bei diesen Beziehungen kann unter Umständen die sogenannte Corona, welche in biologischen Flüssigkeiten um die Nanopartikel sich bildet, eine wichtige Rolle spielen.

Sowohl im Rahmen der medizinischen Anwendung von Nanopartikeln wie auch für die Risikobeurteilung im Rahmen des Mutterschutzes stellt sich die Frage der Plazentagängigkeit von Nanopartikeln. Tierexperimentell konnten bei Mäusen nach Exposition gegenüber Titandioxid-Nanopartikeln dosisabhängige Effekte beim Fötus in Niere und Zentralnervensystem beobachtet werden. Fragen der Reproduktionstoxizität durch Nanopartikel werden weiter untersucht.

Auch Kohlenstoffnanoröhren können zu entzündlichen Reaktionen in der Lunge führen. Instillationsstudien bei Mäusen mit MWCNT haben gezeigt, dass "kurze" MWCNT mit einer Länge von weniger 5 µm dosisabhängig in den Atemwegen zu einer Entzündung, einem Zellschaden, Granulomen und Fibrosen führen und ins Interstitium, in die subpleuralen Lymphgefässe und die Pleura penetrieren können.

Lange Nanofasern können aufgrund ihrer Grösse nicht abtransportiert werden und die Makrophagen in den Lungen können sie nicht eliminieren. Diese "frustrierten" Makrophagen sondern vermehrt Entzündungsmediatoren aus, was zu einer chronisch-granulomatösen Entzündung führt und allenfalls die Bildung von Tumoren begünstigen kann.

Aus der Umweltmedizin ist eine Assoziation zwischen der Exposition mit feinen und ultrafeinen Partikeln und Entzündungsreaktionen im Bereich der Schleimhäute der oberen und unteren Atemwege und der Alveolen bekannt. Eine Assoziation besteht auch zwischen der partikulären Umweltbelastung und der Morbidität und Mortalität von Herz-Kreislaufkrankungen. Für diese Assoziation sind verschiedene Mechanismen postuliert worden, wie die Verursachung von Herzrhythmusstörungen durch die Aktivierung autonomer Nervenendigungen durch Partikel in der Lunge, die Begünstigung und Destabilisierung von Plaques durch translozierte Nanopartikel und/oder die in der Lunge ausgelöste Entzündungsreaktion sowie eine Aktivierung der Blutgerinnung. Inwiefern diese Erkenntnisse aus der Umweltmedizin auf die Bewertung einer Gefährdung durch Nanopartikel im Rahmen der Nanotechnologie übertragen werden können, bleibt zu klären.

### **Beobachtungen beim Menschen**

In westlichen Industrienationen sind bisher, wie erwähnt, im Rahmen der Nanotechnologie keine spezifischen Berufskrankheiten beobachtet worden.

Im Jahr 2009 ist über Lungenfibrosen bei Arbeitnehmenden in einem Betrieb in China berichtet worden. 7 von 8 Arbeitnehmerinnen im Alter von 18 bis 47 Jahre mit einer Exposition im Betrieb während 5 bis 13 Monaten entwickelten Pneumonien, Lungenfibrosen und Pleuraergüsse. Sie hatten in einem Betrieb gearbeitet, in dem eine Farbe auf Basis Polyacrylate mit Nanopartikeln auf Polystyrol aufgesprüht wurde mit Erhitzung beim Trocknen auf 75 bis 100 Grad. Die Arbeitsbedingungen waren ungünstig, der Raum war fensterlos, und die Türe war

wegen Kälte geschlossen. Wirksame technische, organisatorische und personenbezogene Massnahmen waren nicht getroffen worden, so war auch die Absaugung defekt. Die Konzentration der Nanopartikel ist unbekannt. Die Autoren gehen davon aus, dass sehr hohe Partikelkonzentrationen vorlagen. Die Zusammensetzung der Nanopartikel konnten die Autoren beim Hersteller nicht eruieren. Die Autoren kommen zum Schluss, dass das Auftreten von Lungenerkrankungen bei diesen Patientinnen zu Bedenken Anlass gibt, dass lange dauernde Einwirkungen gegenüber gewissen Nanopartikeln mit schweren Lungenerkrankungen einhergehen könnten. Zudem halten sie fest, dass wirksame Schutzmassnahmen ausserordentlich wichtig sind, um die Arbeitnehmenden zu schützen. Damit wurde erstmals eine mögliche Assoziation zwischen gewissen Nanopartikeln und Lungenerkrankungen beim Menschen beschrieben. Leider konnten keine Messungen durchgeführt werden, und die genaue Zusammensetzung der verwendeten Materialien ist vom Hersteller nicht veröffentlicht worden. Es ist damit unklar, ob die Quantität der Nanopartikel oder die Qualität, wie die physikochemischen Eigenschaften, für die Lungenerkrankung eine ursächliche Bedeutung hatten. Die Studie wird kontrovers diskutiert, und es wird von Experten auch die Meinung vertreten, dass das Krankheitsbild bei diesen Arbeitnehmenden nicht durch Nanopartikel, sondern durch chemische Komponenten der Farbe verursacht worden sei.

Gegenwärtig wird in Taiwan eine Querschnittsuntersuchung über gesundheitliche Effekte bei Arbeitnehmenden mit Expositionen gegenüber Nanoobjekten als Fallkontrollstudie durchgeführt. Eine erste Präsentation fand am 5. Internationalen Symposium über Nanotechnologie NAOEH 2011 statt. In die Studie sind 227 nanopartikelexponierte Arbeitnehmende und 137 Kontrollpersonen von 14 Betrieben in Taiwan eingeschlossen. Bei der Eintrittsuntersuchung war bei nanopartikelexponierten Arbeitnehmenden eine Verringerung der antioxidativen Enzyme und eine Erhöhung kardiovaskulärer Marker zu beobachten. In einer Follow-up Studie nach 6 Monaten waren diese Beanspruchungsparameter nach wie vor verändert. In dieser Untersuchung wurden erstmals Hinweise auf eine Beanspruchung bei Arbeitnehmenden durch die Exposition gegenüber Nanoobjekten beobachtet; weitere Untersuchungen sind zum Zeitpunkt 1 ½ Jahre und 2 ½ Jahre vorgesehen.

### **Sind Carbon Nanotubes krebserzeugend?**

Kohlenstoffnanoröhrchen haben strukturelle Ähnlichkeiten mit faserförmigen Stäuben wie beispielsweise Asbest. Generell werden Fasern dann als gefährdend betrachtet, wenn sie sehr lang sind (insbesondere über 20 µm), einen Durchmesser von weniger als 3 µm aufweisen und im Gewebe, insbesondere im Lungengewebe, biopersistent sind. So wird bei der Messung von Asbestfasern die Definition der WHO-Faser zugrunde gelegt, das heisst es werden die lungengängigen Asbestfasern mit einer Länge über 5 µm, einem Durchmesser unter 3 µm und einem Länge - zu - Durchmesser - Verhältnis von über 3 : 1 gemessen.

Im Jahr 2008 hat eine Studie aus Edinburgh gezeigt, dass das direkte Einbringen von langen mehrwandigen Kohlenstoffnanoröhrchen (MWCNT) in das Peritoneum von Mäusen zu Entzündungen und Granulomen führt und der Fremdkörperreaktion bedingt durch lange Asbestfasern ähnlich ist. Die Studie konnte zur Frage, ob CNT in der Lage sind, Mesotheliome zu ver-

ursachen, keine Aussage machen. In einer in Japan durchgeführten Studie haben mehrwandige lange Kohlenstoffnanoröhrchen (MWCNT) bei direktem Einbringen in das Peritoneum von Mäusen zu Mesotheliomen geführt. Diese Studien geben Hinweise dafür, dass CNT, insbesondere starre, lange und dünne MWCNT, krebserzeugend sein könnten. Auf diesem Gebiet ist die Publikation weiterer Untersuchungen zu erwarten. Ob CNT generell als krebserzeugend einzustufen sind, ist eine der wichtigen Fragen für die Beurteilung einer Gefährdung von Arbeitnehmenden im Rahmen der Nanotechnologie.

### **Können für Nanopartikel Grenzwerte festgelegt werden?**

Voraussetzungen für das Festlegen von Grenzwerten sind bekannte Dosis-Wirkungs-Beziehungen, möglichst auf der Basis epidemiologischer und experimenteller Untersuchungen. Aufgrund der bisherigen Datenlage liegen noch wenige klare Dosis-Wirkungs-Beziehungen für Nanopartikel vor. Zudem stellt sich die Frage, welche Messgrößen für den Grenzwert von Nanopartikeln heranzuziehen wären, wie das Massengewicht, die Partikelzahl, die Partikeloberfläche, physikochemische Eigenschaften der Oberfläche oder die Bildung von reaktiven Sauerstoffspezies. International sind noch keine Grenzwerte für Nanoobjekte publiziert worden. In den USA hat das National Institute of Occupational Safety and Health NIOSH für Titandioxid-Nanopartikel einen Richtwert von  $0,1 \text{ mg/m}^3$  (a-Fraktion) vorgeschlagen. In Grossbritannien wird durch das British Standards Institution BSI für Kohlenstoffnanoröhrchen und -fasern ein Richtwert von 0.01 Fasern pro Milliliter empfohlen. Aufgrund der Bewertungen des NIOSH und des BSI sowie der aktuellen Datenlage wurden in der Grenzwertliste 2011 diese beiden Werte als Richtwerte formuliert. Für Titandioxid-Nanopartikel kann als Richtwert  $0,1 \text{ mg/m}^3$  a verwendet werden; für Kohlenstoffnanoröhrchen und -fasern (Länge über  $5 \mu\text{m}$ , Durchmesser weniger als  $3 \mu\text{m}$ , Länge-Durchmesser-Verhältnis über 3:1) wird das Einhalten des Richtwertes von 0.01 Fasern pro Milliliter empfohlen.

Von Seiten der technischen Berufskrankheitenverhütung hat der Arbeitgeber die Schutzmassnahmen zu treffen, welche aufgrund der Eigenschaften von Arbeitsstoffen notwendig sind, das heisst auch für Expositionen gegenüber Nanopartikeln. Die Suva hat auf der Homepage Empfehlungen für die aufgrund der aktuellen Gefährdungsbeurteilung zu treffenden Schutzmassnahmen aufgeschaltet. Zur Beurteilung von Schwerpunkten mit Anwendung von Nanopartikeln hat das Institut de Santé au Travail der Universität Lausanne das auch von der Suva unterstützte Nanoinventar erarbeitet.

## **Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen**

Das Ziel arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen sind einerseits die Früherkennung von Berufskrankheiten und die Beurteilung der Eignung aufgrund individueller Risikofaktoren, andererseits aber auch das Erkennen neuer Gefährdungen durch Arbeitsstoffe auf kollektiver Basis. Die Abteilung Arbeitsmedizin der Suva hat 2009 ein Programm im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorge für Arbeitnehmende mit Expositionen gegenüber Nanopartikeln respektive gegenüber Nanoröhrchen entwickelt. Die Untersuchung der Arbeitnehmenden beinhaltet eine gezielte Anamnese, eine klinische Untersuchung, Laboruntersuchungen (Hämatologie, Leber- und Nierenparameter, Urinstatus), eine Lungenfunktionsprüfung, ein Elektrokardiogramm sowie alternierend ein Thoraxröntgenbild. Einbezogen werden Arbeitnehmende, die in der Forschung, im Labor, bei der Pilotproduktion und im Rahmen der Produktion gegenüber Nanopartikeln und Nanoröhrchen exponiert sind. Ob in Analogie zu Expositionen gegenüber Asbest bei Arbeitnehmenden mit Expositionen gegenüber CNT auch nachgehende Untersuchungen nach Ende der Exposition durchzuführen sind, wird aufgrund der weiteren Ergebnisse zur allfälligen Karzinogenität von CNT beurteilt werden. Die Basis für den Einbezug der Betriebe in die arbeitsmedizinische Vorsorge stellen einerseits das Nanoinventar, andererseits Beobachtungen bei Betriebskontrollen der Arbeitshygieniker und Sicherheitsingenieure der Suva dar.

## Weiterführende Literatur

- Andujar P. et al.: Effets respiratoires des nanoparticules manufacturées; Rev Mal Respir 2009; 26: 625-637
- Becker H. et al.: The carcinogenic potential of nanomaterials, their release from products and options for regulating them; Int J Hyg Environ Health 2011; 214: 231-238
- Buerki-Thurnherr T. et al.: Knocking at the door of the unborn child: engineered nanoparticles at the human placental barrier; Swiss Med Wkly 2012; 142: w13559
- Crosera M. et al.: Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature; Int Arch Occup Environ Health 2009; 82: 1043-1055
- Donaldson K., Poland C.A.: Inhaled nanoparticles and lung cancer - what we can learn from conventional particle toxicology; Swiss Med Wkly 2012; 142: w13547
- Fadeel B.: Clear and present danger? Engineered nanoparticles and the immune system; Swiss Med Wkly 2012; 142: w13609
- Hussain S. et al.: Lung exposure to nanoparticles modulates an asthmatic response in a mouse model; Eur Respir J 2011; 37: 299-308
- Maynard A.D.: Nanotechnology: The Next Big Thing, or Much Ado about Nothing?; Ann Occup Hyg 2007; 51: 1-12
- Monteiller C. et al.: The pro-inflammatory effects of low-toxicity low-solubility particles, nanoparticles and fine particles, on epithelial cells in vitro: the role of surface area; Occup Environ Med 2007; 64: 609-615
- Müller M. et al.: Nanotoxikologie; Zbl Arbeitsmed 2008; 58: 238-252
- Nasterlack M. et al.: Considerations on occupational medical surveillance in employees handling nanoparticles; Int Arch Occup Environ Health 2008; 81: 721-726
- Poland C.A. et al.: Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study; Nature nanotechnology 2008; 3: 423-428
- Schulte P.A., Trout D.B.: Nanomaterials and Worker Health: Medical Surveillance, Exposure Registries, and Epidemiologic Research: JOEM 2011; 53: S3-S7
- Schulte P. et al.: Sharpening the focus on occupational safety and health in nanotechnology; Scand J Work Environ Health 2008; 34: 471-478

Song Y.: Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma; *Eur Respir J* 2009; 34: 559-567

Takagi A. et al.: Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube; *J Toxicol Sci* 2008; 33: 105-116

Yokel R.A., MacPhail R.C.: Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention; *Journal of Occupational Medicine and Toxicology* 2011; 6: 7