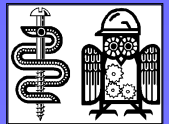


KLINISCHE UND DIAGNOSTISCHE BEFUNDE BEI BERUFLICHER EXPOSITION GEGENÜBER NANOPARTIKELN UND NEUEN MATERIALIEN – I



Michaela MITTMANN-FRANK¹, Hendrik BERGER¹, Claudia PFÖHLER², Arno BÜCKER³, Heinrike WILKENS⁴ und Axel BUCHTER¹

¹Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes und Präventivmedizinisches Zentrum für arbeits- und umweltbedingte Erkrankungen,

Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Axel Buchter

²Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie

³Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie

⁴Klinik Innere Medizin V, Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin,
Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

EINLEITUNG

Die Nanotechnologie gilt als Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts. Mit Nanomaterialien wurden jedoch nicht nur technologisch hoch interessante, vielfältig einsetzbare nanoskalige Produkte geschaffen, sondern auch eine neue Kategorie von potentiell toxischen Substanzen für Beschäftigte, Endverbraucher und Umwelt.

Vor dem Hintergrund individueller Faktoren, potentieller Wirkprinzipien und adverser Gesundheitseffekte durch Nanomaterialien erfolgte die Konzeption eines vielschichtigen Diagnostik-Programms, welches einer Gruppe von Beschäftigten in der Nanotechnologie angeboten wurde.

UNTERSUCHUNGSKOLLEKTIV UND -SPEKTRUM

Das untersuchte Kollektiv umfasste 10 Personen (Alters-Mittelwert 42,7 Jahre, 3 Frauen und 7 Männer, keine aktiven Raucher: 5 Nie-Raucher, 5 Ex-Raucher), die überwiegend langjährig (im Durchschnitt 11 Jahre) in der **Herstellung, Oberflächenmodifikation und Weiterverarbeitung oxidischer Nanomaterialien mit Primärpartikelgrößen < 10 bis 100 nm** tätig waren (Abb. 1 – 3). Entsprechend einem heterogenen Expositionsprofil bestand **primär Kontakt zu Zirkoniumdioxid (ZrO₂), Siliciumdioxid (SiO₂), Aluminiumoxid (Al₂O₃), Ceroxid (CeO₂), Cermolybdät Ce₂(MoO₄)₃ und Titandioxid (TiO₂)**.

ERGEBNISSE

Bodyplethysmographisch konnte **bei der Hälfte des nichtrauchenden Kollektivs eine obstruktive Ventilationsstörung**, z.T. mit Überblähung, diagnostiziert werden (Abb. 4). Anamnestisch bestand - überwiegend korrelierend - eine schleimhautassoziierte (Konjunktiven, Nase und Atemwege betreffend) z.T. auch tätigkeitsparallele Beschwerdesymptomatik.

In einer konventionellen Röntgenthorax-Aufnahme zeigte sich **bei 5/10 Personen ein Lungenemphysem (-aspekt)** (Abb. 5). Bei 3 Personen konnte dieses auch in einer High-Resolution- bzw. Spiral-Computertomographie verifiziert werden (Abb. 6). Es wurden ferner Bronchialwandverdickungen und eine interstitielle Zeichnungsvermehrung beschrieben.

Eine serologische und kutane Allergiediagnostik (Abb. 7) zeigte lediglich bei 2 der 5 Personen mit radiologischem Emphysem bzw. Obstruktion eine Sensibilisierung auf ubiquitäre Inhalations- und Soforttyp-Allergene im Sinne einer atopischen Diathese.

Bei der **Hälfte des Kollektivs fand sich eine positive Reaktion im LTT auf Zirkonium** – ein metallisches Element, welches in Form des nanopartikulären ZrO₂ eine zentrale Rolle innerhalb des hier geschilderten heterogenen Expositionsspektrums einnimmt. Bei allen Personen mit erhöhtem Stimulationsindex im LTT auf Zirkonium erfolgte ergänzend eine PRICK-Testung mit Zirkonium (Abb. 7). Hier zeigte sich **bei der Person mit dem höchsten Stimulationsindex von > 10 eine positive Reaktion – vereinbar mit einer Typ-I-Sensibilisierung auf Zirkonium**. (Berufs-)anamnestisch und klinisch bestand hier eine allergische Rhinopathie. Da die weitere Allergiediagnostik vollkommen unauffällig war, muss Zirkonium als auslösendes Agens diskutiert werden.

SCHLUSSFOLGERUNG

Die vorliegenden Befunde liefern **Hinweise auf potentielle adverse Gesundheitseffekte**, die vor dem Hintergrund einer beruflichen Exposition in der Nanotechnologie kritisch diskutiert, bewertet werden und Anlaß geben sollten zur Einleitung adäquater Arbeitsschutzmaßnahmen einschließlich einer verantwortungsvollen betriebsmedizinischen Betreuung.

Die Untersuchungen wurden vom Ministerium für Wirtschaft und Wissenschaft und der Universität des Saarlandes gefördert.



Abb. 1: Einfüllen von Nanomaterialien. Abb. 2: Umfüllen von Nanomaterialien. Abb. 3: Gefriertrocknung von Nanomaterialien.

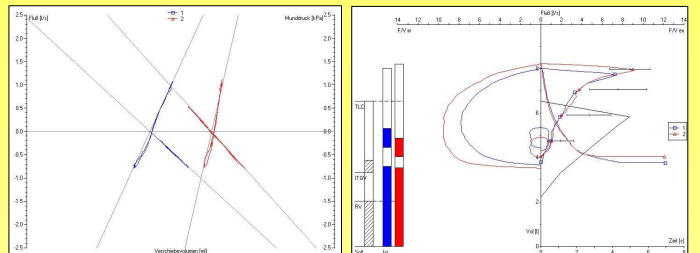


Abb. 4: Bodyplethysmographie (links Resistance-Schleifen, rechts Fluss-Volumenkurve): Mittelgradige Obstruktion mit peripherer Flußlimitation und Überblähung (blau), nicht vollständig reversibel nach Bronchospasmyolyse (rot).



Abb. 5: Röntgen-Thorax: Emphysemaspekt.

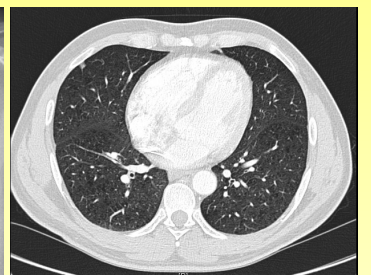


Abb. 6: Spiral-CT-Thorax (nach i.v. Kontrastmittelapplikation): Fortgeschrittenes zentrilobuläres Emphysem, einzelne klein-noduläre Verdichtungen und 4 mm großer Rundherd ventrolateral subpleural.

Person	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Anamnese										
Schleimhautassoziierte Beschwerden (Konjunktiven, Nase, Atemwege)	++	-	+	-	-	-	-	-	-	+
Tätigkeitsassoziierte Symptomatik	-	-	+	+	-	-	++	-	-	+
Vorbekannte Allergien	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Zigarettenkonsum (py)	Ex 12	Ex 25	Ex 3	-	Ex 10	-	-	-	-	Ex 80
Sensibilisierungen										
Inhalationsscreen	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
RAST – Berufsallergene	(+)	-	-	-	-	-	-	-	-	-
LTT – Zirkonium	(+)	+	+	+	-	++	-	-	-	(+)
LTT – Molybdän	-	-	-	+	-	-	-	-	-	-
PRICK – Testung										
Ubiquitäre Inhalations- und Sofortallergene	++	-	-	+	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.	-
Zirkonium	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-
Bodyplethysmographie										
Obstruktive Ventilationsstörung	++	-	+	(+)	-	-	-	+	+	-
Periphere Flußlimitation	++	-	+	-	-	-	(+)	+	+	-
Lungenemphysem	++	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
Röntgen-Thorax										
Emphysem (Aspekt)	+	+	-	-	+	-	-	+	+	+
Bronchialwandverdickung	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
Interstitielle Zeichnungsvermehrung	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+
HR/Spiral-CT-Thorax										
Emphysem	++	-	n.d.	n.d.	-	n.d.	n.d.	n.d.	+	+
Bronchialwandverdickung	+	-	-	-	+	-	-	-	+	+
Interstitielle Zeichnungsvermehrung	+	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Abb. 7: Befunde von Anamnese und Diagnostik. + = positiv nachgewiesen, (+) = schwach positiv nachgewiesen, ++ = stark positiv nachgewiesen, - = nicht nachgewiesen, n.d. = Untersuchung wurde bei dieser Person nicht durchgeführt.

LITERATUR

Bartter T, Irwin RS, Abraham JL, Dascal A, Nash G, Himmelstein JS, Jelderlinic PJ (1991): Zirconium compound-induced pulmonary fibrosis. Arch Intern Med 151: 1197-1201.

Buchter A (Hrsg. 2000 - 2009): Diagnostik arbeitsbedingter Erkrankungen und arbeitsmedizinisch-diagnostische Tabellen. Medizinische Fakultät der Universität des Saarlandes, Homburg. www.uniklinikum-saarland.de/arbeitsmedizin.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1998). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten: Zirkonium und seine Verbindungen. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. 27. Lieferung. Verlag Chemie, Weinheim.

Kotter JM, Zieger G (1992) Sarkoidale Granulomate nach mehrjähriger Zirkoniumexposition, eine „Zirkoniumlunge“. Pathologie 13: 104-9.

Lippo KK, Anttila SL, Talkina-Aho O, Ruokonen EL, Toivonen ST, Tuomi T (1993) Hypersensitivity pneumonitis and exposure to Zirconium silicate in a young ceramic tile worker. Am Rev Respir Dis 148: 1089-1092.

Marcus RL, Turner S, Cherry NM (1996) A study of lung function and chest radiographs in men exposed to zirconium compounds. Occup Med Vol 46, No 2: 109-113.

Mittmann-Frank M, Berger H, Buchter A (2009) Arbeitsmedizinisches und präventivmedizinisches Untersuchungsprogramm bei Exposition mit Nanopartikeln und speziellen oder neuen Materialien. Zbl Arbeitsmed 59: 336-343.

Müller M, Fritz M, Buchter A (2008) Nanotoxikologie. Zbl Arbeitsmed 58: 238 – 252.

Schneider J, Freitag F und Rödelberger K (1994) Durch Zirkonium-Einwirkung am Arbeitsplatz verursachte exogen-allergische Alveolitis (Nr. 4201 BeKV). Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed 29: 382-385.