

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

²Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

³Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Universitätsklinikum des Saarlandes

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

⁵INM Leibniz-Institut für Neue Materialien gGmbH

⁶Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität des Saarlandes, Universitätsklinikum des Saarlandes

⁷Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde, Universitätsklinikum des Saarlandes

Klinische und diagnostische Befunde bei Exposition gegenüber Nanopartikeln und neuen Materialien

Michaela Mittmann-Frank¹, Hendrik Berger¹, Claudia Pföhler², Arno Bücken³, Heinrike Wilkens⁴, Eduard Arzt⁵, Karl-Peter Schmitt⁵, Gunther Wennemuth⁶, Matthias Hannig⁷, Axel Buchter¹

M. Mittmann-Frank, H. Berger, C. Pföhler, A. Bücken, H. Wilkens, E. Arzt, K.-P. Schmitt, G. Wennemuth, M. Hannig, A. Buchter: Klinische und diagnostische Befunde bei Exposition gegenüber Nanopartikeln und neuen Materialien. *Zbl Arbeitsmed* 60 (2010) 328–348

Schlüsselwörter: Nanotechnologie – Zirkonium – obstruktive Ventilationsstörung – Emphysem – Allergie

Zusammenfassung

Innovative Technologien bedürfen einer adäquaten arbeitsmedizinischen Risikobewertung mit Ableitung geeigneter Arbeitsschutzmaßnahmen. Dies ist auch für die Nanotechnologie zu fordern.

Basierend auf einer überwiegend langjährigen beruflichen Exposition gegenüber gezielt synthetisierten Nanomaterialien mit Primärpartikelgrößen zwischen <10 und 100 nm erfolgte die Konzeption eines vielschichtigen diagnostischen Programms, welches individuelle Faktoren und potentielle Wirkprinzipien von Nanomaterialien berücksichtigt, und einem Kollektiv von 10 Personen angeboten wurde.

Eine Partikelmessung am Arbeitsplatz ergab zum jetzigen Zeitpunkt bei verschiedensten Tätigkeiten keine hohen Spitzenkonzentrationen. Eine Ausnahme stellte die Spritzlackierung mit Nanolacken dar, bei der Konzentrations-Maxima bis 140.000 pt/cm³ dokumentiert werden konnten, der Anwender allerdings durch Einsatz eines effektiven Atemschutzes nicht belastet war. Relevante Inhalationsmöglichkeiten bestanden anamnestisch vor allem in den vergangenen Jahren, zurückzuführen auf im Entwicklungsprozess befindliche Herstellungs- und Verarbeitungsverfahren.

An relevanten diagnostischen Befunden fand sich zum einen eine obstruktive Ventilationsstörung bei der Hälfte des Kollektivs, ferner bei 3 Personen ein computertomographisch bestätigtes Lungenemphysem. Zum anderen zeigte die Hälfte der Kleingruppe im LTT eine positive Reaktion auf Zirkonium, ein Metall, welches in Form des nanopartikelären ZrO₂ eine zentrale Stellung innerhalb des hier dargestellten speziellen Expositionsspektrums einnimmt. Bei einer Person mit allergischer Rhinopathie (und ohne atopische Diathese) konnte neben der LTT-Reaktion im Prick-Test eine positive Reaktion auf Zirkoniumchlorid dokumentiert werden.

Anschrift der Verfasser:

Michaela Mittmann-Frank ■ Hendrik Berger ■ Axel Buchter
Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes und Präventivmedizinisches Zentrum für arbeits- und umweltbedingte Erkrankungen ■ Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Axel Buchter ■ Universitätsklinikum des Saarlandes ■ Gebäude 80.2 ■ 66421 Homburg/Saar
E-Mail: amabuc@uniklinikum-saarland.de

Claudia Pföhler ■ Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie ■ Universitätsklinikum des Saarlandes ■ Gebäude 18 ■ 66421 Homburg/Saar

Arno Bücken ■ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie ■ Universitätsklinikum des Saarlandes ■ Gebäude 49 ■ 66421 Homburg/Saar

Heinrike Wilkens ■ Klinik Innere Medizin V ■ Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin ■ Universitätsklinikum des Saarlandes ■ Gebäude 91 ■ 66421 Homburg/Saar

Eduard Arzt ■ Karl-Peter Schmitt ■ INM Leibniz-Institut für Neue Materialien gGmbH ■ Campus D2 2 ■ 66123 Saarbrücken

Gunther Wennemuth ■ Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität des Saarlandes ■ Universitätsklinikum des Saarlandes ■ Gebäude 61 ■ 66421 Homburg/Saar

Matthias Hannig ■ Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde ■ Universitätsklinikum des Saarlandes ■ Gebäude 73 ■ 66421 Homburg/Saar

Trotz aufwändiger und kostenintensiver Methodik lieferte die Analyse zahlreicher Biomarker im Atemexhalat keine sicheren und mit anderen Befunden der Diagnostik eindeutig korrelierenden Hinweise auf frühe entzündliche Veränderungen im Bereich des Respirationstraktes – dem primären Zielorgan potentiell adverser Effekte von Nanopartikeln.

Neben einer notwendigen messtechnischen Erfassung von Nanopartikeln am Arbeitsplatz zur Beurteilung einer Gefährdung und Bewertung bzw. Optimierung von Schutzmaßnahmen sollten im Rahmen einer betriebsärztlichen Betreuung potentielle Effekte am Respirationstrakt und kardiovaskulären System sowie die Auslösung von Allergien mitberücksichtigt werden.

Exposure to nano particles and new materials – clinical and diagnostic findings

M. Mittmann-Frank, H. Berger, C. Pföhler, A. Bücken, H. Wilkens, E. Arzt, K.-P. Schmitt, G. Wennemuth, M. Hannig, A. Buchter: Exposure to nano particles and new materials – clinical and diagnostic findings. *ZblArbeitsmed* 60 (2010) 328–348

Key words: Nanotechnology – Zirconium – obstructive ventilation disorder – emphysema – allergy

Summary

The occupational hazard associated with innovative technologies – including nanotechnology – has to be adequately investigated and appropriate protective measures have to be introduced.

We examined 10 individuals whose work demanded long-term exposure to certain particular synthetic nano materials: particle diameter between <10 – 100 nm. These persons underwent a complex diagnostic program aimed at assessing individual factors and trying to foreseeing potential interactions caused by exposure to nano materials.

At present particle concentration levels at work sites during different uses of nano particles has shown no high peak concentrations. Spray-painting with nano particles is an exception – here maximum concentrations of up to 140.000 pt/cm³ have been documented – however the user is fully protected by wearing the available protective mask.

The last years have seen relevant damage through particle inhalation before the development and introduction of protective measures employed by the users during work. Half of our group showed a relevant obstructive ventilation disorder; in 3 cases CT showed changes of lung emphysema. Half of our small group showed a positive reaction to Zirconium – in the form of the nano particle ZrO₂ this metal occupies the central position in the here shown exposition spectrum. One subject with allergic rhinitis (but without atopic history) showed a positive prick reaction to Zirconium chloride as well as the positive LTT reaction.

Despite the complicated and expensive working methods, analyses of many biomarkers in exhaled breath condensate showed no definite correlating proof of early inflammatory changes in the respiratory tract – the primary target organ of potentially adverse effects of nano particles.

To work with nano particles one must employ a concentration measuring system for the estimation of the exposure hazard. The preventive and protective measures should be under the vigilance of the occupational physician. Potential effects on the respiratory and cardiovascular system as well as the development of allergies have always to be kept in mind.

1. Einleitung

Die Nanotechnologie gilt als Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts. Sie umfasst Verfahren und Prozesse zur Herstellung, Untersuchung und Anwendung von Strukturen und Materialien in einer Größenordnung zwischen 1 und 100 nm (Luther & Bachmann 2009). Mit Nanomaterialien wurden jedoch nicht nur technologisch höchst interessante, vielfältig einsetzbare nanoskalige Produkte geschaffen, sondern möglicherweise auch eine neue Kategorie von potentiell toxischen Substanzen für Beschäftigte, Endverbraucher und Umwelt (Xia et al. 2009). Die miniaturisierten Materialien weisen – zusammenhängend mit ihrer Kleinheit und großen Oberfläche – andere physikalische und chemische Eigenschaften auf als größe-

re Materialien derselben Zusammensetzung (Auffan et al. 2009; Nel et al. 2006), sodass die für die Bulkmaterialien etablierten toxikologischen Erkenntnisse nur bedingt und mit Vorsicht auf Nanomaterialien übertragen werden sollten. Zudem finden in diesen Technologien und Forschungsdisziplinen zunehmend „neue“ Materialien Anwendung. Eine zentrale Stellung – insbesondere für die im Folgenden untersuchte Personengruppe – nimmt hierbei das metallische Element der 4. Nebengruppe (des Periodensystems) Zirkonium ein. In der Literatur sind u.a. zirkonium-induzierte Haut- und Lungengranulome als histologisches Korrelat einer Überempfindlichkeitsreaktion vom verzögerten Typ beschrieben (Schneider et al.

1994). Jedoch bleibt die Kenntnislage über die Toxizität des Zirkonium und dessen Verbindungen noch weitgehend eingeschränkt.

Eine Exposition gegenüber ultrafeinen Stäuben, zurückzuführen auf natürlich freigesetzte und unbeabsichtigt erzeugte nanoskalige Partikel, ist seit vielen Jahren bekannt.

Neu dagegen ist die Exposition gegenüber gezielt industriell synthetisierten Nanomaterialien. Basierend auf einem solch speziellen Expositionsprofil erfolgte die Auswahl der Personengruppe, auf deren klinische und diagnostische Befunde, in Abhängigkeit der individuellen Belastung am Arbeitsplatz, im Folgenden ausführlich eingegangen wird.

2. Methoden

2.1 Klinisches Untersuchungsprogramm und Personengruppe

In Anbetracht bekannter und vermuteter vielfältiger potentieller Wirkmechanismen nanoskaliger Materialien erfolgte die Konzeption des umfangreichen und vielschichtigen Untersuchungsprogramms unter Berücksichtigung individueller Gesundheit, persönlicher Risiko-

faktoren, Expositionen, spezieller Wirkmechanismen und präklinischer Marker von Organwirkungen. Die Selektion der nicht bzw. wenig invasiven Diagnostik erfolgte nach den 2009 von uns festgelegten Kriterien – individuell ergänzt nach medizinischer Indikation bzw. in Abhängigkeit pathologischer Befundergebnisse (vgl. Mittmann-Frank et al. 2009; Buchter 2000–2009).

Angeboten wurde das Diagnostik-Programm einem Kollektiv von 10 Personen mit vergleichbarem beruflichen Tätigkeitsspektrum in der Nanotechnologie, 7 Männern und 3 Frauen, im mittleren Alter von 43 Jahren (27 bis 52 Jahre). Der Body-Mass-Index (BMI) der Untersuchten lag zwischen 17 und 33 kg/m². Keine Person war aktiver Raucher: 5 Personen Nie-Raucher, 5 Perso-

Tabelle 1: Befunde von Anamnese und Diagnostik. (+) = schwach positiv nachgewiesen, + = positiv nachgewiesen, ++ = stark positiv nachgewiesen, – = nicht nachgewiesen, n.d. = Untersuchung wurde bei dieser Person nicht durchgeführt.

Table 1: Medical results of case history and diagnostics. + = positive, (+) = weak positive, ++ = strong positive, – = not detectable, n.d. = this person was not examined.

Person	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	Bemerkungen
Anamnese											
– Schleimhautassoziierte Beschwerden (Augen, Nase, Atemwege)	++	–	+	–	–	–	+	+	–	+	
– Vorbekannte Allergien	+	–	+	–	–	–	–	–	–	–	
– Tätigkeitsassoziierte Symptomatik	–	–	+	+	–	–	++	–	–	+	
Zigarettenkonsum (py)	Ex 12	Ex 25	Ex 3	–	Ex 10	–	–	–	Ex 80	–	
	seit 9 a	seit 6 a	seit 3 a		seit 13 a				seit 3 a		
Anteriore Rhinoskopie (mukosale Rötung)	–	–	–	+	–	–	+	–	+	+	
Zytopathologie (florid entzündliches Zellbild)											
– Nasenabstrich	+	+	–	+	–	–	–	–	+	–	
– Sputum	–	–	+	–	+	–	+	–	–	–	
Sensibilisierungen											
– Inhalationsscreen	+	+	+	–	–	+	–	–	–	–	
– RAST-Berufsallergene	(+) ^{a)}	–	–	–	–	–	–	–	–	–	^{a)} Aluminium
– LTT – Zirkonium	(+) ^{b)}	+	–	+	–	–	++ ^{c)}	–	–	(+) ^{b)}	^{b)} (+)2,2 SI
– LTT – Molybdän	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–	^{c)} ++ 10,2 SI
– PRICK-Testung			n.d.		n.d.	n.d.		n.d.	n.d.		
– ubiquitäre Inhalations- und Sofortallergene	++ ^{d)}	–		+ ^{e)}			–			–	^{d)} Kräuter-, Baum-, Gräserpollen, Dermatoph. pter. u. far. ^{e)} Federn (Huhn, Ente)
– Zirkonium	–	–		–			+			–	
eNO bei Erstuntersuchung im Institut (ppb)	17	25	64/56 ^{f)}	9	21	14	13	27	28	11	^{f)} Kontrollmessung nach 1 Stunde
Bodyplethysmographie											
– Obstruktive Ventilationsstörung	++	–	+	(+)	–	–	–	+	+	–	
– Periphere Flußlimitation	++	–	+	–	–	–	(+)	+	+	–	
– Lungenemphysem	++	–	–	–	–	(+)	–	–	–	–	
Röntgen-Thorax											
– Emphysem (-Aspekt)	+	+	–	–	+	–	–	–	+	+	
– Bronchialwandverdickung	–	+	+	–	–	–	–	–	+	–	
– Interstitielle Zeichnungsvermehrung	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+	
HR/Spiral-CT-Thorax			n.d.	n.d.		n.d.	n.d.	n.d.			
– Emphysem	++	–			–				+	+	
– Bronchialwandverdickung	+	–			+				+	+	
– Interstitielle Zeichnungsvermehrung	+	–			–				–	–	
– Rundherd	+	–			– ^{g)}				–	–	^{g)} Ektasie der Aorta asc. (38 mm)
Sonographie des Abdomens											
– Steatosis hepatis	–	++ ^{h)}	–	–	+ ⁱ⁾	–	–	–	+ ^{j)}	–	^{h)} ++ Grad II
– Nieren/-NN-Befund	+	–	–	–	–	–	–	+	–	+	ⁱ⁾ +Grad I

nen Ex-Raucher (seit 3 bis 13 Jahren: 3 mäßige, 1 mittelmäßiger und ein starker Ex-Raucher).

Die Untersuchung fand in Einvernehmen mit dem Arbeitgeber statt. Die Teilnahme war freiwillig, nicht verpflichtend, konnte jederzeit abgebrochen werden und erfolgte nur mit schriftlicher Zustimmung der untersuchten Person nach ausführlicher Aufklärung. Alle Angaben und Befundergebnisse unterlagen der ärztlichen Schweigepflicht. Die ausführlichen Arztbriefe mit Details zu Befunden wurden ausschließlich der untersuchten Person zukommen gelassen. Die weitere Auswertung erfolgte anonymisiert.

Um eine Identifikation der einzelnen Personen der Gruppe zu vermeiden, wurde im Folgenden auf die Zuordnung persönlicher Daten wie Alter, Geschlecht, BMI und Tätigkeitszeitraum in tabellarischer Form verzichtet.

Bei der initialen Vorstellung der Personen in der Poliklinik fand die Erhebung der allgemeinen und Arbeits-Anamnese, eine ausführliche klinische Untersuchung und eine umfangreiche Diagnostik (einschließlich Bodyplethysmographie (MasterScreenBody, Jaeger, Hoechberg, Germany), Spirometrie, CO-Diffusion, Bestimmung des exhalieren Stickstoffmonoxid (eNO), Elektrokardiogramm, Labor- und Urindiagnostik und Testung auf okkultes Blut im Stuhl) statt.

Innerhalb des Universitätsklinikums erfolgten darüber hinaus neben einer erweiterten Labor- und Urinanalytik⁸ eine ausführliche serologische, z.T. auch kutane allgemeine und Berufs-Allergiediagnostik (in Kooperation mit der Klinik für Dermatologie², dem Medizinischen Labor Bremen⁹ sowie dem Medizinischen Versorgungszentrum Velbert¹⁰), eine Sonographie des Abdomen¹¹, zytopathologische Untersuchungen von Urin, Sputum und Nasenabstrichen¹² sowie eine Bildgebung³.

2.2 Diagnostik am Arbeitsplatz

Zu einem späteren Zeitpunkt fanden Untersuchungen am Arbeitsplatz der jeweiligen Personen in Form von tätigkeitsparallelen Spirometrien, Bestimmungen des exhalieren Stickstoffmonoxid (eNO) sowie Analysen der

Biomarker H_2O_2 , pH, $IFN\gamma$, IL-12p70, IL-6, IL-8, VEGF und LTB4 im Atemexhalat, teilweise ergänzt durch Peak-Flow- und Bio-Monitoring, statt.

Nach einem arbeitsfreien Wochenende wurden montags und donnerstags jeweils morgens vor Tätigkeitsaufnahme und am Ende des Arbeitstages eine spirometrische Lungenfunktionsanalyse (Flow Screen, Jaeger, Hoechberg, Germany) und eine eNO-Messung (Nioxmino, Aerocrine, Bad Homburg, Germany) veranlasst und über einen Zeitraum von 15–25 min (abhängig vom Atemminutenvolumen der Person) Atemexhalat (exhaled breath condensate, EBC) gesammelt (TURBO DECCS, Ital Chill, Parma, Italy und ECoVent, VIASIS Healthcare, Hoechberg, Germany). H_2O_2 als Mediator für oxidativen Stress und pH als Azidifikationsparameter der Atemwege wurden aufgrund der Instabilität direkt im Anschluss an die Gewinnung des EBC bestimmt (ECoCheck, FILT GmbH, Berlin, Germany). Die Analyse von $IFN\gamma$, IL-12p70, IL-6, IL-8 und VEGF erfolgte im Intervall, nachdem die Proben zunächst tiefgefroren, lyophilisiert¹³ und bei $-72^\circ C$ gelagert wurden⁸, durch das Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig¹⁴, die Bestimmung von LTB4 durch das Zentrallabor⁸ unserer Universitätsklinik.

Einige Personen erhielten ein Peak-Flow-Meter zur Protokollierung des Spitzenflusses beim forcierten Ausatemmanöver mehrfach am Tag sowohl am Arbeitsplatz/tätigkeitsparallel als auch im arbeitsfreien Intervall im Verlauf von 3–4 Wochen, ebenso wurde von Einigen im Verlauf einer Woche 3-mal täglich eNO bestimmt. Bei 2 Personen erfolgte zudem im Rahmen eines Biomonitorings die Bestimmung von Aluminium, Barium und Zirkonium im Urin⁹.

2.3 Partikelmessung und -analyse

Zur orientierenden Quantifizierung der derzeitigen Exposition der Personen am Arbeitsplatz gegenüber nanopartikulären Stäuben wurden zum gleichen Zeitpunkt Partikelmessungen mit dem tragbaren Kondensations-Partikel-Zähler CPC 3007 (TSI, Aachen, Germany) durchgeführt, welcher luftgetragene Fest-

körper oder nichtflüchtige Tröpfchen in einem Konzentrationsbereich von 0 bis 100.000 Partikel/cm³ Luft (pt/cm³) bzw. Partikel mit einer Größe von 10 nm bis 1 μm misst.

Gleichzeitig wurden Partikelproben aus der Luft auf kohlenstoffbeschichteten Probenträgern gesammelt, die anschließend raster- und transmissions-elektronenmikroskopisch (REM/TEM) in Zusammenarbeit mit der Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde⁷ und dem Institut für Anatomie und Zellbiologie⁶ analysiert wurden.

3. Ergebnisse

3.1 Anamnese und klinischer Untersuchungsbefund

Eine Übersicht über die wichtigsten Befunde von Anamnese und Diagnostik ist in Tabelle 1 dargestellt.

Im Rahmen der Vorstellung in der Poliklinik erfolgte zunächst eine ausführliche Anamnese. 5 der 10 Personen (5/10) gaben schleimhautassoziierte Beschwerden in Form einer behinderten Nasenatmung bzw. rezidivierender Sinusitiden an, 2/10 zudem vorbekannte saisonale Allergien und weitere 2/10 uncharakteristische Hautveränderungen. *Tätigkeitsassoziierte Symptome wurden von 4/10 Personen beklagt:* Bei Lösemittelkontakt gaben 2/10 tränende Augen, Fließschnupfen und Bronchitiden an, 2/10 nannten Halskratzen und Missemphindungen an Augen, Haut und Lunge bei Umgang mit $Ba(OH)_2$ - bzw. ZrO_2 -Materialien.

Eine Dauermedikation wurde von 3/10 Personen angegeben (Schilddrüsenhormonsubstitution, antihypertensive Medikation und sympathomimetische Nasensprays), 5/10 Personen setzten bedarfsweise Acetylsalicylsäure, ein „Asthmaspray“ bzw. einen Protonenpumpeninhibitor ein.

Bei der klinischen Untersuchung zeigten 5 Personen hypertone Blutdruckwerte. 4/10 Personen fielen durch eine diskrete Unsicherheit im Seiltänzerengang auf, bei 2/10 zeigte sich eine Pallhypästhesie an den unteren Extremitäten. 2/10 wiesen ein Pectus excavatum auf, 2/10 multiple z.T. erhabene Naevi sowie weitere individuelle Befunde. *Bei 4/10 konnte bei der anterioren Rhinoskopie*

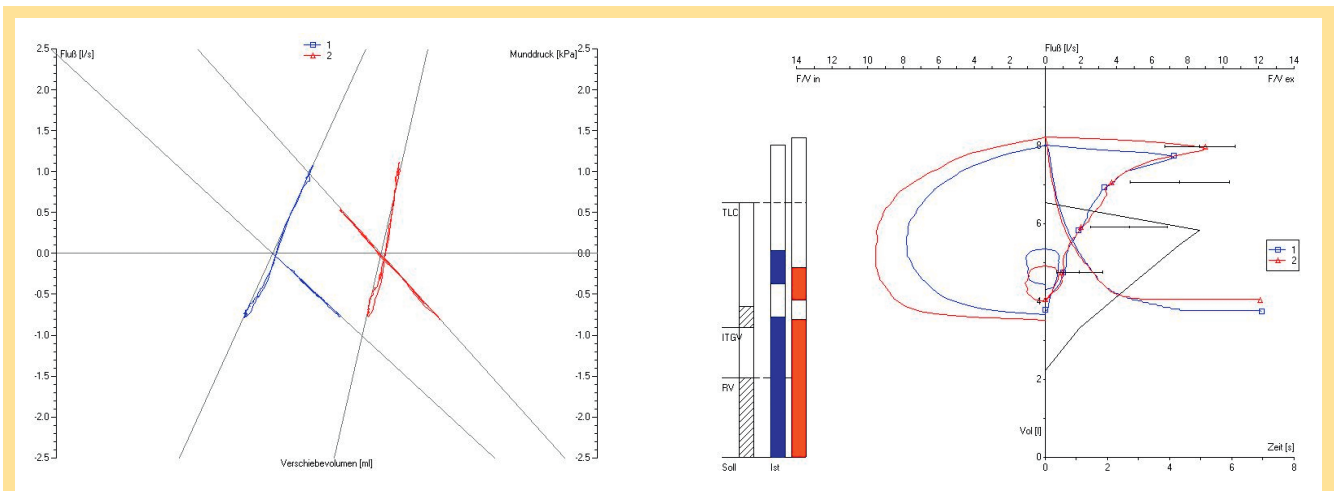


Abbildung 1: Bodyplethysmographie (links Resistance-Schleifen, rechts Fluss-Volumen-Kurven): Mittelgradige Obstruktion mit peripherer Flusslimitation und Überblähung (blau), nicht vollständig reversibel nach Bronchospasmyse (rot).

Figure 1: Body plethysmography (on the left resistance plots, on the right flow-volume curves): obstructive ventilation disorder, peripheral flow-limitation and hyperinflation (blue), partially reversible after bronchospamylolysis (red).

eine Rötung der nasalen Mukosa gesehen werden.

3.2 Exposition laut Anamnese

Alle Personen waren Mitarbeiter eines Nanotechnologie-Bereiches mit vergleichbaren Tätigkeiten und demzufolge Expositionen. Das Untersuchungskollektiv war langjährig (im Durchschnitt 11 Jahre (3,5 bis 18 Jahre)) in der Herstellung, Oberflächenmodifikation und Weiterverarbeitung oxidischer Nanomaterialien (mit Primärpartikelgrößen zwischen <math><10</math> und 100 nm) tätig. Primär bestand Kontakt zu ZrO_2 , (amorphem und kristallinem) SiO_2 , Al_2O_3 , CeO_2 , $Ce_2(MoO_4)_3$ (Cermolybdat), $BaTiO_3$ (Bariumtitanat) und TiO_2 , zudem zu SnO_2 , ATO (Antimonzinnoxid), PZT (Blei-Zirkonat-Titanat), Y_2O_3 , In_2O_3 , ITO (Indiumzinnoxid), HAP (Hydroxylapatit), Fe_2O_3/Fe_3O_4 , ZnO , Zn_2SiO_4 , $Mg_3Si_4O_{10}(OH)_2$ (Talkum), $CaWO_4$, Y_2SiO_5 und $Al_2(OH)_5Cl$ – entsprechend einem heterogenen Expositionsprofil.

Bei der Herstellung von Nanopartikeln kann prinzipiell zwischen dem Bottom-up- und dem Top-down-Verfahren unterschieden werden. Bei dem Bottom-up-Verfahren werden die Nanopartikel über eine chemische Synthese aus molekularen Vorstufen synthetisiert. Am INM wird z.B. nanoskaliges Zirkondioxid (undotiert oder mit Yttrium

dotiert) über ein Sol-Gel-Verfahren mit anschließendem Hydrothermalprozess hergestellt (Schmidt et al. 2004).

Unmittelbar nach der Produktion liegt das Zirkondioxid agglomeriert als wässrige Paste vor. Die Partikel der wässrigen Paste können in einem weiteren Schritt durch ein Mahlverfahren in Anwesenheit oberflächenreaktiver Substanzen deagglomeriert und gleichzeitig oberflächenmodifiziert werden. Hierbei wurde in der Vergangenheit überwiegend eine kurzkettige Karbonsäure, die 3, 6, 9-Trioxadecansäure, verwendet. Das oberflächenmodifizierte Zirkondioxid liegt abschließend als wässrige Suspension vor, kann aber nach Gefrier-trocknung auch in andere Lösungsmittel, wie z.B. Alkohole, eingearbeitet werden.

Über das Top-down-Verfahren werden Partikel, die bereits kommerziell erhältlich sind und stark agglomeriert vorliegen, über optimierte Mahlprozesse bis auf ihre Primärpartikelgröße in den Nanometerbereich zerkleinert. Prinzipiell ist dieser Mahlprozess mit dem o.g. Mahlprozess zur Oberflächenmodifizierung von synthetisierten Nanopartikeln vergleichbar. Die in einer Rührwerkskugelmühle beschleunigten Mahlkugeln kollidieren statistisch mit den Partikelagglomeraten und brechen diese auf. Gleichzeitig wird die neu geschaffene Oberfläche sofort mit einem in der

Suspension gelösten Oberflächenmodifikator belegt, sodass eine Rekombination der getrennten Partikel verhindert wird.

Insbesondere beim Ein-, Ab- und Umfüllen, Portionieren, Gefrier-trocknen und bei weiteren vorbereitenden Maßnahmen war die Möglichkeit eines inhalativen Kontaktes zu geringen Mengen von Stäuben, die Nanopartikel (bzw. deren Agglomerate) enthielten, gegeben. Dies muss vor allem für die Vergangenheit angenommen werden, da anamnestisch andere Rahmenbedingungen (am Arbeitsplatz) sowie relevante Verfahrensänderungen angegeben wurden, sodass das derzeitige Expositionsprofil nicht mehr als repräsentativ für frühere Jahre anzusehen ist.

3.3 Diagnostik

3.3.1 Bodyplethysmographie, CO-Diffusion und Spirometrie

Die bodyplethysmographische Analyse ergab bei Person 1 eine mittelgradige obstruktive Ventilationsstörung mit peripherer Flusslimitation und Überblähung (Abbildung 1). Die Resistance (tot) lag bei 0,41 kPaxsec./l, R (in) bei 0,35 und die expiratorische Resistance sogar bei 0,46 kPaxsec./l. 3/10 Personen wiesen eine leichte obstruktive Ventilationsstörung mit peripherer Flusslimitation auf, 1/10 (Person 4) einen variablen Resistancewert bei sonst unauffälliger

Lungenfunktion, Person 7 zeigte eine periphere Flusslimitation und Person 6 ein grenzwertig erhöhtes Residualvolumen (RV%TLC 123,5%). Bei 3 Personen konnten unauffällige dynamische und statische Lungenvolumina dokumentiert werden. Durch Bestimmung des CO-Transferfaktors konnte bei allen 10 Personen eine wesentliche Gasaustauschstörung ausgeschlossen werden.

Die Spirometrie (einschließlich Fluss-Volumen-Kurve) mit dem transportablen Spirometer zeigte bei 3/10 Personen eine obstruktive Ventilationsstörung mit peripherer Flusslimitation, 2/10 wiesen eine periphere Flusslimitation auf und bei 5/10 Personen war diese Untersuchung unauffällig.

3.3.2 eNO-Messung

Die Messung des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO) zeigte Werte zwischen 9 und 28 ppb bei 9/10 Personen, bei Person 3 konnten Werte von 64 bzw. bei Kontrolle nach 1 Stunde von 56 ppb dokumentiert werden, die deutlich außerhalb der (orientierenden) Normwerte lagen.

Gesunde, nicht-atopische Probanden weisen NO-Werte zwischen 10 und 25 ppb (Olin et al. 2006) bzw. 5 und 20 ppb (Baur & Barbinova 2007) auf. Andere Autoren unterscheiden zudem zwischen Männern und Frauen, wobei für Männer eNO-Werte zwischen 2,6 und 28,8 ppb (4,5 bis 20,6 ppb, 5 und 95. Perzentile) und für Frauen zwischen 1,6 und 21,5 ppb (3,6 bis 18,2 ppb, 5 und 95. Perzentile) angegeben werden (Olivieri et al. 2006).

3.3.3 Bildgebung

In einer konventionellen Röntgen-Thorax-Aufnahme zeigte sich bei Person 1 mit mittelgradiger obstruktiver Ventilationsstörung und Überblähung ein Emphysemaspekt, ebenso bei weiteren 2/10 Personen, bei 2/10 Personen wurde radiologisch ein manifestes Emphysem beschrieben, bei 3/10 Bronchialwandverdickungen, bei Person 10 zudem eine interstitielle Zeichnungsvermehrung, bei 2/10 apikale Pleuraverbreiterungen. 2/10 Personen waren radiologisch unauffällig. Die Personen mit Emphysem bzw. Emphysemaspekt wurden auf-

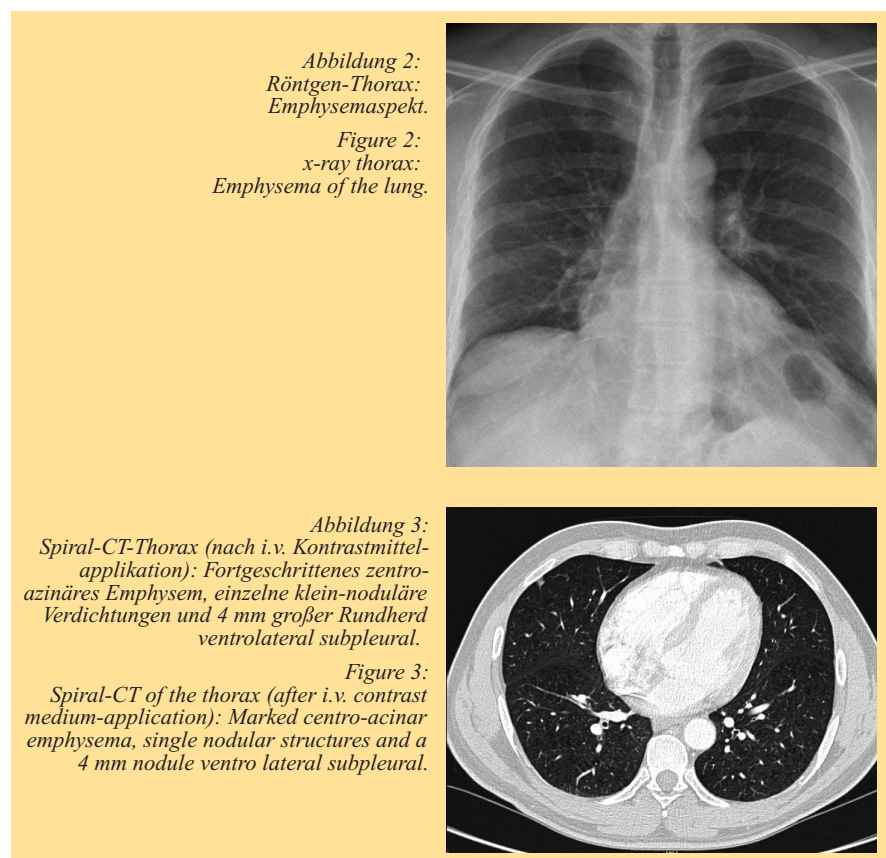


Abbildung 2:
Röntgen-Thorax:
Emphysemaspekt.

Figure 2:
x-ray thorax:
Emphysema of the lung.

Abbildung 3:
Spiral-CT-Thorax (nach i.v. Kontrastmittel-
applikation): Fortgeschrittenes zentro-
azinäres Emphysem, einzelne klein-noduläre
Verdichtungen und 4 mm großer Rundherd
ventrolateral subpleural.

Figure 3:
Spiral-CT of the thorax (after i.v. contrast
medium-application): Marked centro-acinar
emphysema, single nodular structures and a
4 mm nodule ventro lateral subpleural.

grund medizinischer Indikationsstellung einer weitergehenden bildgebenden Diagnostik mit High Resolution- bzw. Spiral-Computertomographie des Thorax zugeführt. Hier konnte ein beginnendes Lungenemphysem (und Bronchialwandverdickungen) bei 2/10 (Person 9 und 10) bestätigt werden. Bei Person 1 mit mittelgradiger Obstruktion zeigte sich ein fortgeschrittenes zentroazinäres Lungenemphysem mit Darstellung von Bronchialwandverdickungen, einer (minimalen) Architekturstörung des Lungparenchyms mit einzelnen, klein-nodulären Verdichtungen, leicht vermehrten infrakardinalen und links hilären Lymphknoten sowie eines 4 mm großen Rundherdes im ventrolateralen Mittellappen subpleural (Abbildungen 2 und 3). Bei der 4. Person mit Emphysemaspekt (Person 5) konnten computertomographisch keine emphysematösen Veränderungen verifiziert werden. Hier wurden Bronchialwandverdickungen (und nebenbefundlich eine Ektasie der ascendierenden Aorta auf 38 mm) beschrieben. Bei den fünf anderen Personen wurde aufgrund fehlender Indika-

tion auf eine weitergehende Bildgebung verzichtet.

3.3.4 Allergiediagnostik

Eine serologische Analyse auf Sensibilisierungen gegenüber ubiquitären Inhalations- und Soforttypallergenen (als Inhalationsscreen auf Mischallergene: Lieschgras, Roggen, Birke, Beifuß, Katzen- und Hundeschuppen, Cladosporium herbarum und Dermatophagoides pteronyssinus) ergab bei 4/10 Personen ein positives Ergebnis (bei Person 1 und 3 mit obstruktiver Ventilationsstörung, Person 6 mit grenzwertigem Residualvolumen in der bodyplethysmographischen Untersuchung und bei einer lungenfunktionsanalytisch unauffälligen Person).

Ein spezifischer IgE RAST (EIA) auf Berufsallergene wie Metalle (Titan/Titanchlorid, Gold/Goldchlorid, Silber/Silberacetat, Zink/Zinksulfat, Blei, Quecksilber/Hg-II-Chlorid, Kupfer, Zinn/Zinnchlorid, Nickel/Nickelsulfat, Tantal und Eisen/Eisenoxid) sowie auf Methylmethacrylat (entsprechend individuellem Expositionsprofil nach Arbeitsanamnese) war bei 9/10 Untersuchten negativ

(CAP-Klasse 0), Person 1 wies (bei CAP-Klasse 1) eine schwache Sensibilisierung gegenüber Aluminium auf.

Ein bei allen Personen veranlasster Lymphozyten-Transformationstest (LTT) auf Zirkonium zeigte bei 5 Personen einen positiven Befund: Der Stimulations-Index (SI) lag bei diesen Personen zwischen 2,2 (mögliche Sensibilisierung) und 10,2 (starke Sensibilisierung). Bei Person 4 mit Zirkonium-Sensibilisierung war zudem der LTT auf Molybdän mit einem SI von 2,4 (schwach) positiv.

Eine im Hinblick auf Typ-I-Sensibilisierungen ergänzend durchgeführte Prick-Hauttestung (Übersicht – Gräser-, Baum- und Kräuterpollen, *Alternaria alternata/tenuis*, *Aspergillus niger*, *Cladosporium cladosporioides*, *Rhizopus stolonifer*, *Penicillium chrysogenum*, *Epicoccum nigrum*, Federn (Huhn, Ente), *Dermatophagoides pter.*, *Dermatophagoides farinae* und *pteronysinus* sowie Ragweed) konnte bei Person 4 (mit variabler Atemwegsobstruktion) eine Sensibilisierung auf Federn, bei Person 1 (Emphysematiker mit mittelgradiger Obstruktion) auf Gräser-, Baum- und Kräuterpollen sowie *Dermatophagoides* spezie nachweisen.

Bei allen 5 Personen mit Nachweis einer positiven Reaktion auf Zirkonium im LTT erfolgte zudem eine Pricktestung auf Zirkonium-Chlorid, 1% in Aqua

Tabelle 2: Prick-Übersicht- und Spezialtestung mit Zirkonium-Chlorid bei 5 Personen mit positivem LTT auf Zirkonium: Bei Person 7 ist die Prick-Testung auf Zirkoniumchlorid positiv.

- = negativ, ? = fraglich positiv, + = einfach positiv, ++ = zweifach positiv, +++ = dreifach positiv.

Table 2: Prick-skin-test and special testing with Zirconium chloride of 5 persons with positive LTT reaction to Zirconium. Positive reaction of subject number 7.

- = negative, ? = uncertain (positive), + = simple positive, ++ = twice positive, +++ = threefold positive.

PRICK-Übersicht	Person 1	Person 2	Person 4	Person 7	Person 10
B2 Gräserpollen	+++	-	-	-	-
B3 Baumpollen	+++	-	-	-	-
B5 Kräuterpollen	++	-	-	-	-
<i>Alternaria alternata/tenuis</i>	-	-	-	-	-
<i>Aspergillus niger</i>	-	-	-	-	-
<i>Cladosporium clad.</i>	-	-	-	-	-
<i>Rhizopus stolonifer</i>	-	-	-	-	-
<i>Penicillium chrysogenum</i>	-	-	-	-	-
<i>Epicoccum nigrum</i>	-	-	-	-	-
Federn (Huhn, Ente)	-	-	+	-	-
<i>Dermatophagoides pter.</i>	++	-	-	-	-
<i>Dermatophagoides far.</i>	++	-	-	-	-
Kontrolle					
Histamin	+	?	+	+	+
Kontrolllösung	-	-	-	-	-
Pollen					
Ragweed (Traubenkraut)	-	-	-	-	-
Spezial					
Zirkoniumchlorid 1% in Aqua	-	-	-	+	-

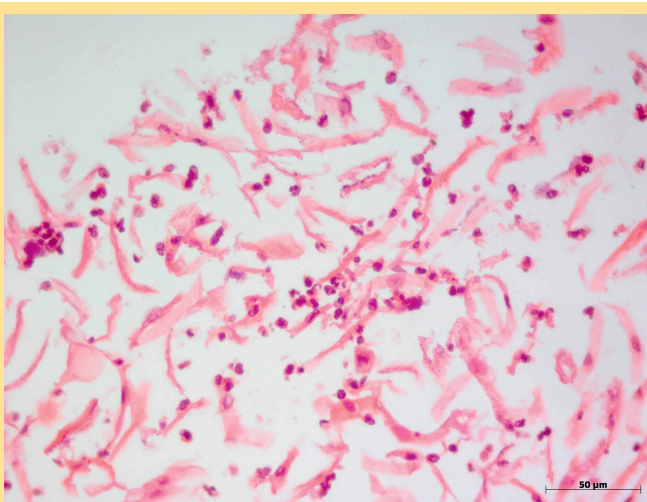


Abbildung 4: Zytopathologische Untersuchung von Sputum (HE-Färbung), 400-fache Vergrößerung: (leicht) florid entzündliches Zellbild neben Epithelien.

Figure 4: Cytopathologic analysis of sputum (HE-stain), 400 times magnification: inflammatory and epithelial cells.

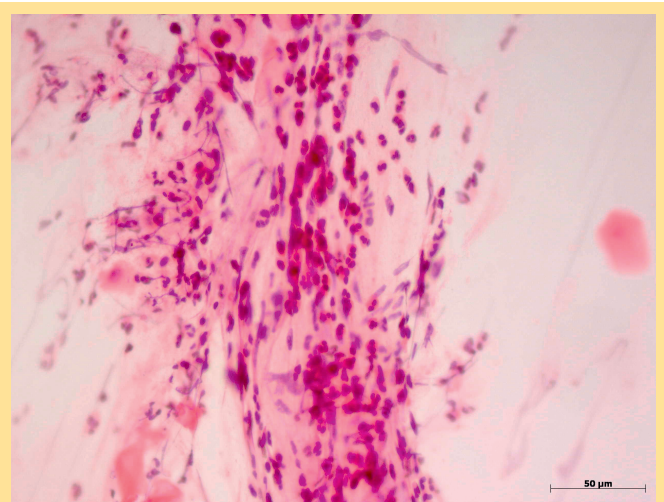


Abbildung 5: Zytopathologische Untersuchung von Nasenabstrich (HE-Färbung), 400-fache Vergrößerung: florid entzündliches Zellbild.

Figure 5: Cytopathologic analysis of nasal swab (HE-stain), 400 times magnification: inflammatory cells.

die bereits bodyplethysmographisch durch eine variable Atemwegsobstruktion aufgefallen war, zeigte sich im Verlauf des Arbeitstages eine Zunahme der Resistancewerte, die dennoch durchgehend innerhalb des Referenzbereiches lagen.

3.4.2 eNO-Messung

Die eNO-Werte differierten zwischen 7 und 54 ppb bei einem Mittelwert von 23 ppb (Abbildung 6). Eine Dynamik korrelierend zur beruflichen Tätigkeit konnte nicht konsistent belegt werden. 2/10 Personen zeigten einen Abfall des eNO-Wertes innerhalb eines Tages (an beiden Tagen), 1/10 zeigte einen Anstieg an beiden Tagen. Bei 7/10 wurde ein Anstieg, ein Abfall bzw. unveränderte eNO-Werte dokumentiert.

3.4.3 Atemexhalat-Analytik

Die Bestimmung des H_2O_2 im Atemexhalat aller Personen zeigte Werte zwischen 0 und 1060 nmol/l bei einem Mittelwert von 336 nmol/l. Bei Person 7 lag der höchste Wert bei 820 bzw. bei Person 2 bei 1060 nmol/l. 8/10 Personen zeigten Werte bis max. 680 nmol/l bzw. lagen nur 6 von 37 Messwerten oberhalb 480 nmol/l (Abbildung 7). Bei der Hälfte des Kollektivs konnte eine Zunahme des Biomarkers im Verlauf des Arbeitstages dokumentiert werden, bei 3/10 nur an einem Tag (bei einer Person wurde der Wert mittags nicht bestimmt, bei den beiden weiteren Personen blieb der mittägliche Wert unverändert bzw. fiel ab), bei Person 4 zeigte sich an beiden Tagen ein Abfall. Bei Person 10 erfolgte aufgrund eines Wechsels des Tätigkeits- und damit Expositionsspektrums nur eine einmalige Messung aller Parameter.

Normwerte für gesunde Personen liegen bei $0,05 \pm 0,07 \mu\text{mol/l}$ (Nowak et al. 1999), $0,3 \mu\text{mol/l}$ (Kostikas et al. 2003) bzw. $0,029 \pm 0,012 \mu\text{mol/l}$ (Dekhuijzen et al. 1996), für Raucher und COPD'ler mit bis zu $> 600 \text{ nmol/l}$ deutlich höher.

Der pH-Wert des Atemexhalates lag bei dem Kollektiv zwischen 4,8 und 8,4 bei einem Mittelwert von 6,735 (Abbildung 8). Bei 4/10 Personen zeigte sich im Tagesverlauf eine Zunahme des initial bestimmten Wertes (an beiden Tagen), bei 4/10 nur an einem Tag und bei

einer Person eine Abnahme an beiden Tagen.

Die Literaturangaben hinsichtlich des Mittelwertes bei pH-Bestimmungen im EBC sind uneinheitlich und liegen zwischen 7,57 (7,51–7,64) (Kostikas

et al. 2002), $7,7 (\pm 0,2)$, $7,7 (\pm 0,5)$, $7,61 (7,52-7,7)$ (Borrill et al. 2008) und 8,26 bei (gesunden) Erwachsenen (Paget-Brown et al. 2006).

Die Ergebnisse der Analyse der Parameter Interferon- γ , IL-12p70, IL-6 und

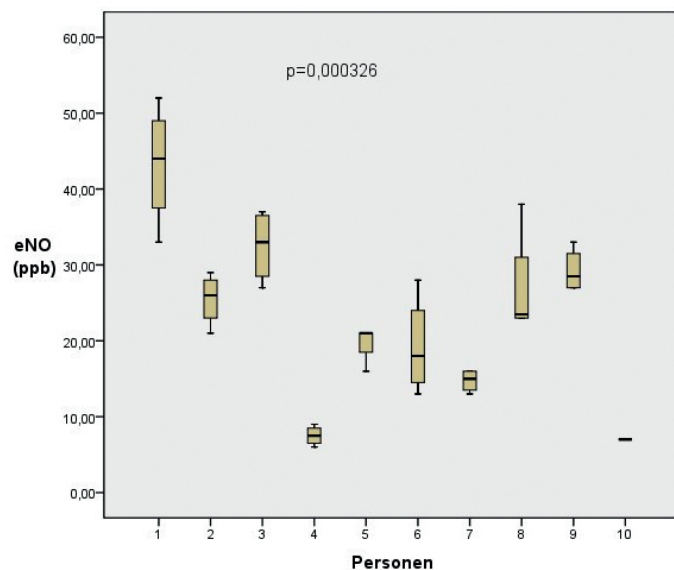


Abbildung 6: eNO-Bestimmung aller Personen am Arbeitsplatz.

Figure 6: eNO-analysis of all persons at the workplace.

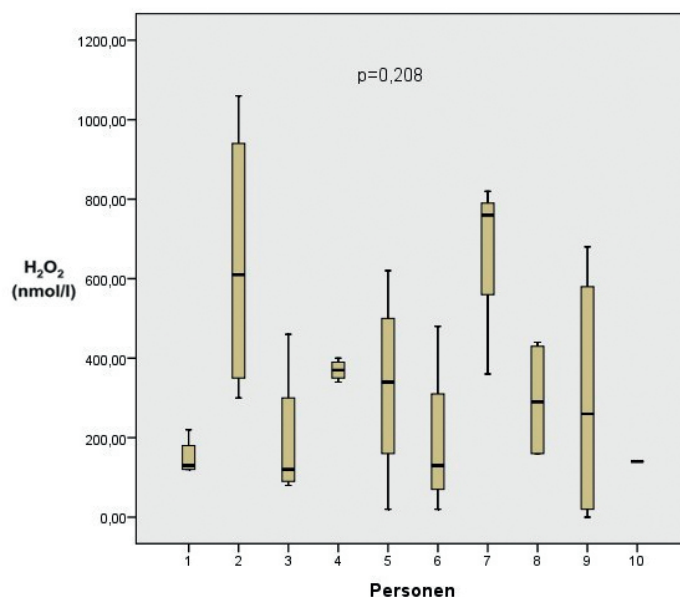


Abbildung 7: H_2O_2 -Bestimmung aller Personen am Arbeitsplatz.

Figure 7: H_2O_2 -analysis of all persons at the workplace.

IL-8 sowie VEGF sind in Tabelle 4 dargestellt. Nur bei 4/10 Personen gelang eine Zytokinbestimmung. Die (bis zu diesem Zeitpunkt ermittelten) LTB4-Werte im Atemexhalat werden ebenfalls in Tabelle 4 dargestellt.

3.4.4 Peak-Flow-Messung

5/10 Personen (mit obstruktiver Ventilationsstörung, variabler Atemwegsobstruktion, peripherer Flusslimitation und grenzwertigem Residualvolumen) ermittelten den Spitzenfluss beim forcierten Ausatemmanöver mehrfach am Tage sowohl am Arbeitsplatz als auch in der Freizeit über einen Zeitraum von 3 Wochen und dokumentierten die Messwerte. Anhand des Peak-Flow-Monitorings konnten relevante zirkadiane Schwankungen bei diesen Personen ausgeschlossen werden, zudem lagen bei 4/5 Personen die Peak-Flow-Werte durchgehend oberhalb der individuellen Normwerte (die sich auf Alter, Größe, Geschlecht und Gewicht beziehen). Bei einer Person (mit peripherer Flusslimitation) wurden intermittierend Werte unterhalb des Normwertes dokumentiert. Eine tätigkeitsparallele Dynamik der Lungenfunktion war bei keinem der Messenden ersichtlich.

3.4.5 Biomonitoring

Am Ende eines Arbeitstages wurden bei 2 Personen entsprechend dem derzeitigen beruflichen Expositionsprofil Zirkonium und Barium bzw. Aluminium im Urin bestimmt einschließlich Kreatinin-Analyse. Durch Bezug auf die Kreatinin-Konzentration konnten Diureseeffekte berücksichtigt und eine eindeutige Beurteilung der Analyse-Ergebnisse erzielt werden. Alle Parameter lagen innerhalb des jeweiligen Referenzbereiches für nicht belastete Personen.

3.5 Partikelmessung mit Analyse

Während der beruflichen Tätigkeit bzw. parallel zu typischen Verfahrensabläufen und Arbeitsschritten erfolgte eine Partikelmessung in den Laborräumen aller untersuchter Personen.

Zusammenfassend zeigte sich z.B. beim portionsweisen Umfüllen kleinerer Mengen (Al_2O_3)-nanopartikelhaltigen Pulvers mit einem Löffel keine Ände-

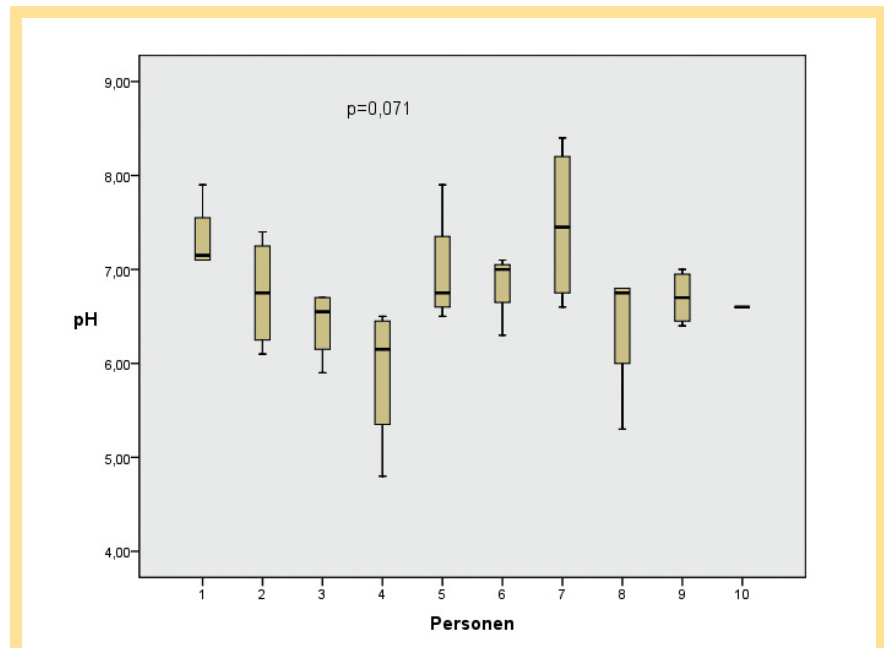


Abbildung 8: pH-Bestimmung aller Personen am Arbeitsplatz.

Figure 8: pH-analysis of all persons at the workplace.

rung der Partikelkonzentration im Vergleich zu einer Raumkonzentration im Labor von 4.000 pt/cm^3 . Ein forciertes Schütteln des Al_2O_3 -Behälters, Öffnen dieses und Messung in der Nähe der Verschlussöffnung bei gleichzeitig sichtbarer Staubwolke ergab kurzfristige Spitzen bis 72.000 pt/cm^3 . Das Einfüllen größerer Mengen nanopartikulären ZrO_2 aus einer Schale in einen Trichter (unter dem gleichzeitig laufenden Abzug) zeigte innerhalb des Abzugs Maxima bis 15.700 pt/cm^3 , ohne Inbetriebnahme des Abzuges lagen die Maxima bei 16.400

pt/cm^3 , allerdings nur für wenige Sekunden, dann war die vorbestehende Hintergrundkonzentration wieder erreicht (Abbildung 9).

Im Gegensatz dazu zeigten Partikelmessungen während einer Spritzlackierung (mit einem Böhmit-Lack: Böhmit ($AlO(OH)$), Methacrylpropoxytrimethoxysilan, Hexandiolmethacrylat, 1-Butanol und Methanol) Maxima bis 140.000 pt/cm^3 (Druck 5 bar) bzw. 71.000 pt/cm^3 (Druck 3,5 bar), (Abbildung 10). Hier wurde vor dem Abzug, unter dem die Lackierung vorgenommen wurde, und



Abbildung 9: Umfüllen großer Mengen ZrO_2 unter dem Abzug.

Figure 9: Filling of large quantities of ZrO_2 under the extractor hood.



Abbildung 10: Spritzlackieren mit Böhmit-Lack unter dem Abzug.
Figure 10: Spray painting with Böhmit-paint under the extractor hood.



Abbildung 11: Atemschutzmaske mit Frischluftzufuhr.
Figure 11: Protective respiratory mask.

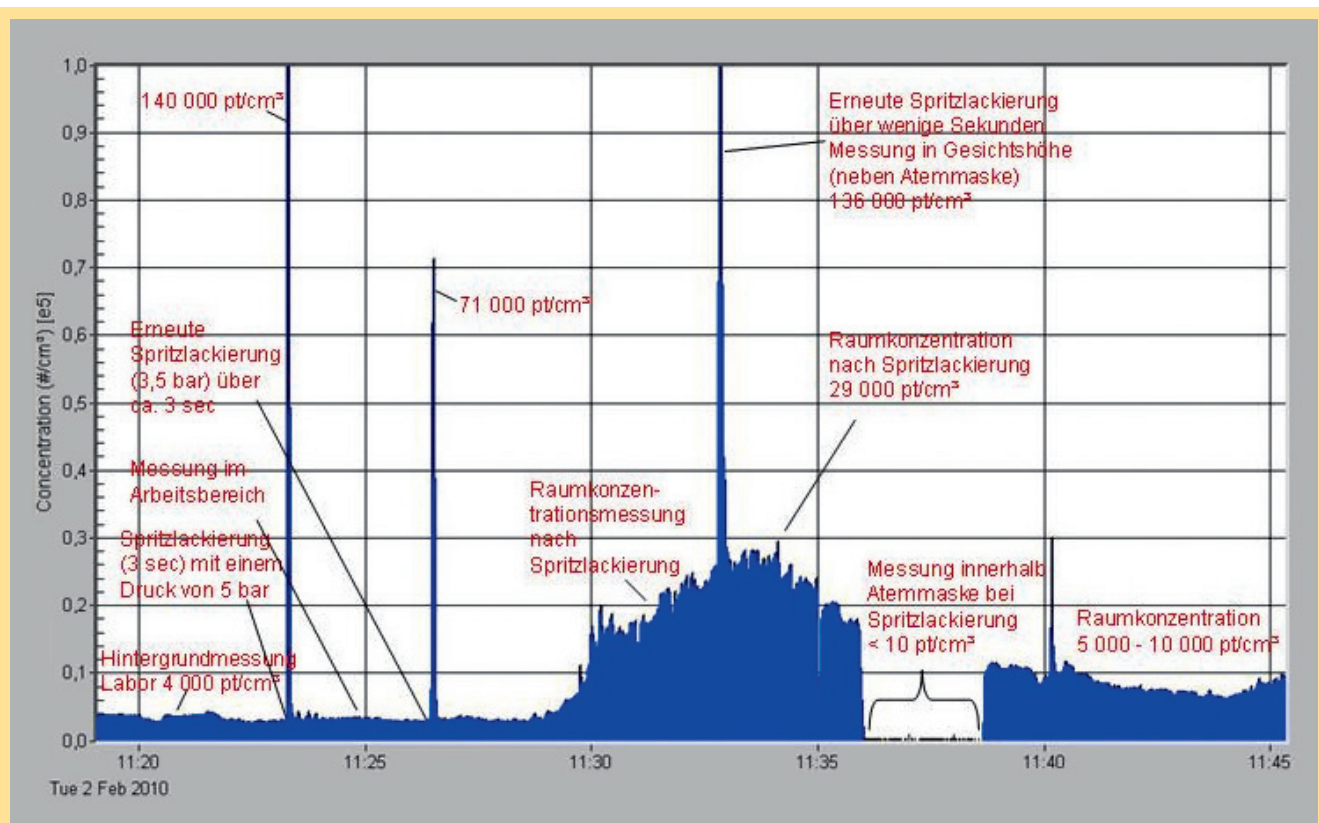


Abbildung 12: Messprofil beim Spritzlackieren mit Böhmit-Lack. Figure 12: Measurement profile: Spray painting with Böhmit-paint.

in Gesichtshöhe des Lackierers gemessen. Auch hier kam es nach der 1. Lackierung nach wenigen Sekunden zu einem Erreichen der Ausgangs-Raumkonzentration von 3.000 pt/cm^3 (Anmerkung: Abluft durch 2 kontinuierlich in Betrieb befindliche Abzüge, kontinuier-

liche Zuluft in Deckenhöhe). Nach der 2. Lackierung zeigte sich eine deutlich erhöhte Partikelkonzentration von 28.000 bzw. 29.000 pt/cm^3 im gesamten Laborraum über mehr als 25 Minuten.

Zu berücksichtigen ist, dass der Anwender bei diesem Arbeitsschritt eine

Atemschutzhaube mit Frischluftzufuhr (Abbildung 11). Eine Partikelmessung innerhalb dieser Haube zeigte – auch bei gleichzeitiger Spritzlackierung – Konzentrationen von $< 10 \text{ pt/cm}^3$ (Abbildung 12). Abbildung 13 zeigt eine TEM-Aufnahme des yttriumdotierten

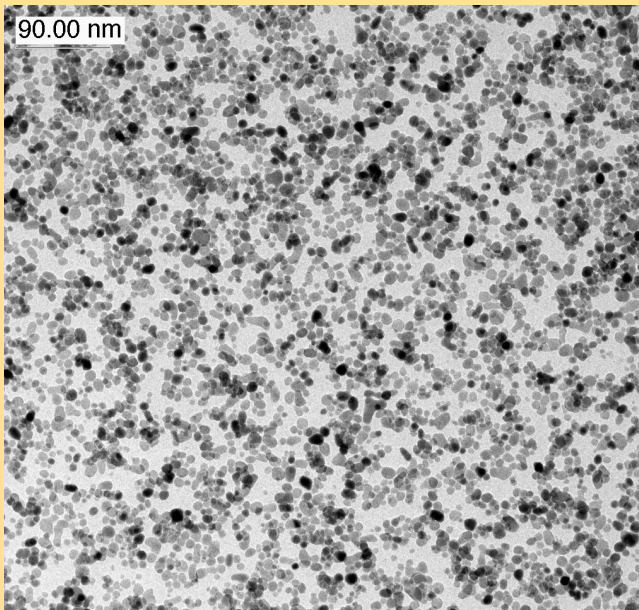


Abbildung 13:
TEM-Aufnahme des
yttriumdotierten
 ZrO_2 .

Figure 13:
TEM-analysis of
yttrium-stabilized
 ZrO_2 .

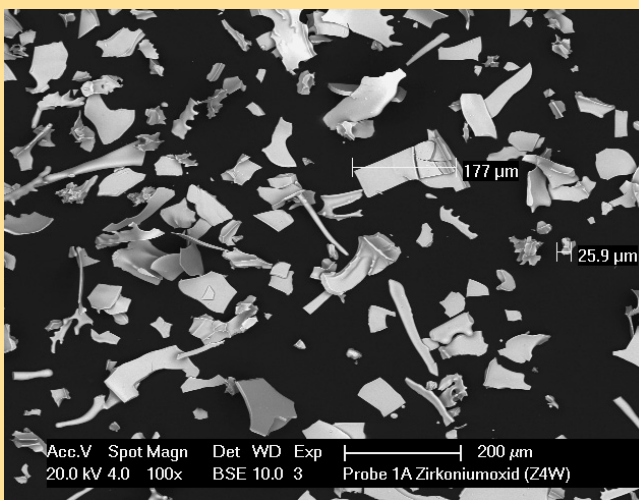


Abbildung 14:
Rasterelektronen-
mikroskopische
Darstellung von
yttriumdotiertem
 ZrO_2 .

Figure 14:
REM-analysis of
yttrium-stabilized
 ZrO_2 .

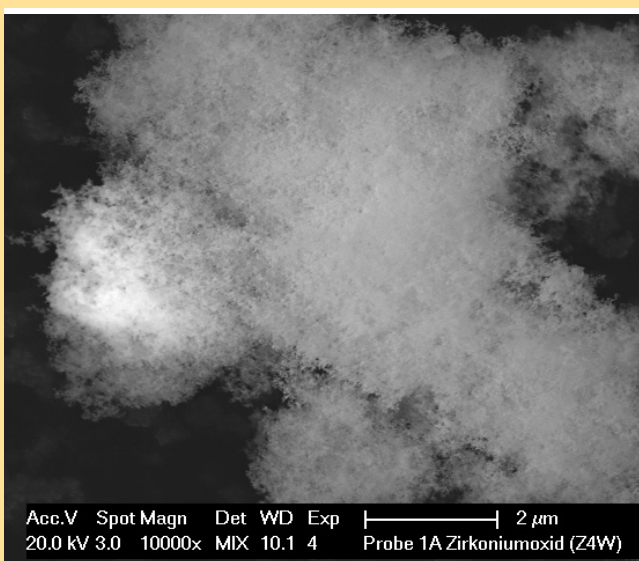


Abbildung 15:
Rasterelektronen-
mikroskopische
Darstellung von
 ZrO_2 .

Figure 15:
REM-analysis of
 ZrO_2 .

ZrO_2 , welches in Form einer Suspension für die Mikroskopie präpariert wurde, Abbildungen 14 und 15 rasterelektronenmikroskopische Darstellungen des yttriumdotierten ZrO_2 (Abbildung 14) bzw. des undotierten ZrO_2 (Abbildung 15) aus den am Arbeitsplatz gewonnenen Raumluftproben einschließlich Elementaranalysen (Abbildungen 16 und 17).

Eine Übersicht über relevante Tätigkeiten und Partikelkonzentrationen erlaubt Tabelle 5. Abbildung 18 zeigt die beschriebenen Messprofile an den drei dargestellten Arbeitsplätzen.

Eine ausführliche Übersicht über Partikelmessungen an einzelnen Arbeitsplätzen einschließlich genauer Analysen der Partikelgrößenverteilung ist im Rahmen einer weiteren Publikation geplant.

4. Diskussion

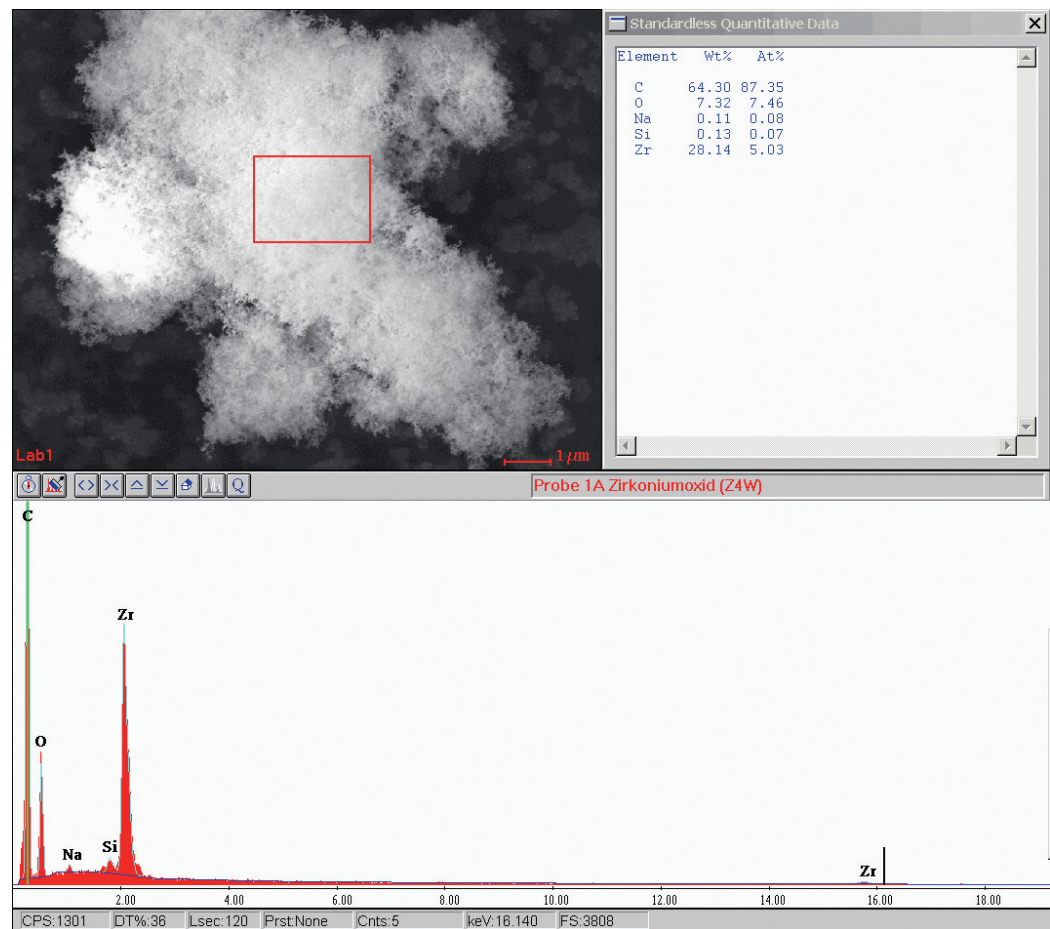
Das überwiegend langjährige Tätigkeitsspektrum der (in dieser Hinsicht homogenen) Kleingruppe umfasste die Synthese, Oberflächenmodifikation und Weiterverarbeitung oxidischer Nanopartikel. Die durch sogenannte Bottom-up- und Top-down-Verfahren hergestellten Primärpartikel lagen in einem Größenbereich von <10 bis 100 nm. Multiple Elemente des Periodensystems bzw. Verbindungen wurden zur Synthese von ZrO_2 , Al_2O_3 , SiO_2 , CeO_2 , $Ce_2(MoO_4)_3$, $BaTiO_3$ und TiO_2 sowie weiteren oxidischen Nanopartikeln (siehe Kapitel 3.2) eingesetzt, welche überwiegend in suspensierter Form vorlagen.

Relevante Inhalationsmöglichkeiten von Nanopartikeln bestanden laut Anamnese dennoch bei Herstellungsverfahren gefriergetrockneten Pulvers bzw. bei vorbereitenden Maßnahmen wie Umfüllen, weniger beim Abwiegen u.ä. Dies wird anamnestisch vor allem für die vergangenen Jahre angegeben, da einerseits Verfahrensabläufe teilweise noch nicht vollständig etabliert und standardisiert, sondern noch im Entwicklungsprozess befindlich waren, gleichzeitig arbeitssicherheitstechnische Vorkehrungen und individuelle gesundheitsorientierte Verhaltensweisen noch nicht so ausgeprägt und entsprechend ausgeführt wurden wie zum aktuellen Zeitpunkt.

Partikelmessungen während relevanter Tätigkeitsabläufe beschäftigter Per-

Abbildung 16:
Elementanalyse:
Nachweis von
Zirkonium
(aus Abbildung 15).

Figure 16:
Element analysis:
Presence of
Zirconium.



sonen ließen Aussagen zu Partikel-Spitzenkonzentrationen mit jeweiligen Zeiträumen im Vergleich zu Hintergrundkonzentrationen zu. Bei Raumkonzentrationen zwischen 4.000 bis 10.000 pt/cm³ Luft (Labor mit speziellen Ablufteinrichtungen: 3.000 pt/cm³) kam es bei vorsichtigem Umfüllen von kleinsten Mengen nanopartikelhaltiger Pulver zu keinem Anstieg der Partikelkonzentration, dagegen bei Umfüllarbeiten von größeren Mengen zu kurzzeitigen Maxima bis 15.700 (innerhalb des laufenden Abzugs) bzw. 16.400 pt/cm³ (ohne Abzug).

Spitzenkonzentrationen bis 140.000 Partikel/cm³ waren beim Spritzlackieren mit nanopartikelhellen Lacken zu dokumentieren, wobei die Person eine Atemschutzhaube mit Frischluftzufuhr trug. Eine Messung innerhalb der Haube beim Spritzlackieren zeigte Konzentrationen < 10 pt/cm³. Mindestens 30 Minuten nach den über Sekunden anhal-

tenden Spitzenkonzentrationen konnten immer noch Konzentrationen bis 28.000 pt/cm³ im Laborraum gemessen werden, hinweisend auf eine mögliche inhalative Belastung des Anwenders, sollte die Atemschutzhaube frühzeitig entfernt werden.

Bereits an dieser Stelle sollte angemerkt werden, dass mögliche adverse Gesundheitseffekte nicht nur auf die nanopartikelhellen Bestandteile zurückgeführt, sondern auch durch weitere Inhaltsstoffe nanopartikelheller Systeme hervorgerufen werden können. Hier sind – am Beispiel des Böhmit-Lacks – Lösemittel und Hexandioldimethacrylat (HDDMA), eine hochallergene Substanz, zu nennen, ferner die Trioxadecansäure (TODS), der eine ätzende und gewebeschädigende Wirkung auf die Schleimhäute und die oberen Atemwege zugeschrieben wird. Denkbar wäre auch eine primäre (durch allergische oder irritativ

toxische Mechanismen hervorgerufene) epithelschädigende Wirkung mit konsekutiver verbesserter Aufnahme der Nanopartikel.

Zusammenfassend zeigen die Ergebnisse der Partikelmessungen, dass bei derzeitigen Tätigkeiten bzw. realen Arbeitsabläufen keine relevanten Partikelspitzenkonzentrationen zu dokumentieren waren bzw. lediglich bei speziellen Techniken, wie dem Spritzlackieren, bei denen effektive persönliche Schutzmaßnahmen erforderlich sind und angewendet wurden.

Vor dem Hintergrund der zurückliegenden Belastung der vorgestellten Kleingruppe sind die möglichen inhalativen Expositionen der Einzelnen gegenüber den unterschiedlichsten Nanopartikeln kritisch zu betrachten. Die Inhalation gilt als wichtigster Aufnahmepfad für luftgetragene Nanopartikel, die im Alveolarbereich mit hoher Effizienz deponiert werden (Kreyling et al. 2004).

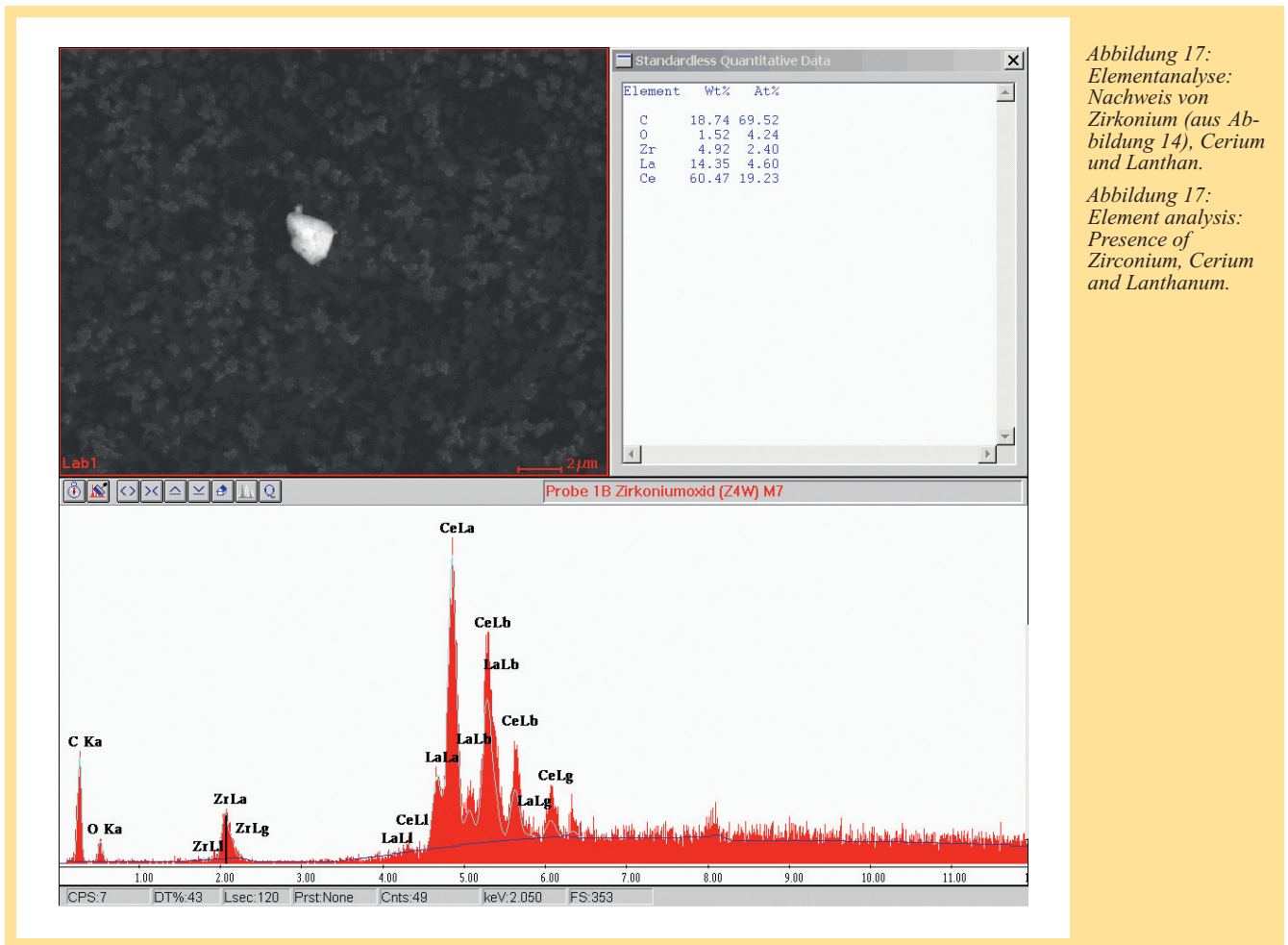


Abbildung 17:
Elementanalyse:
Nachweis von
Zirkonium (aus Ab-
bildung 14), Cerium
und Lanthan.

Abbildung 17:
Element analysis:
Presence of
Zirconium, Cerium
and Lanthanum.

Die biologische Wirkung der Partikel hängt von der chemischen Zusammensetzung, der Größe, der spezifischen Oberfläche, der Reaktivität und dem Löslichkeitsverhalten in biologischen Kompartimenten ab. Zu potentiellen Wirkprinzipien (von Nanopartikeln) zählen entzündliche, chemisch-toxische, fibrosierende, allergisierende und kanzerogene Effekte. Dabei begründen sich toxikologische Erkenntnisse über gezielt hergestellte Nanomaterialien bisher auf Analogien zu Erfahrungen mit Ultrafeinstäuben, Tierexperimenten und In-vitro-Versuchen auf Zellebene.

Solche In-vitro-Untersuchungen wurden z.B. im Rahmen des NanoCare-Projektes an mit organischer Polyoxa-Säure stabilisiertem ZrO_2 (Primärpartikelgröße 36,8 nm) durchgeführt. Dabei zeigte sich gegenüber 10 verschiedenen menschlichen und tierischen Zelllinien in der jeweils eingesetzten Konzentration kein Effekt auf die Stoffwechselaktivität, die

Membranintegrität und die Bildung reaktiver Sauerstoff-Spezies, die Caspase-3-Aktivität oder den trans-epithelialen Widerstand. In Cokultur-Systemen führte die Exposition gegenüber ZrO_2 nicht zu einer erhöhten Freisetzung von IL-8 (Kuhlbusch et al. 2009).

Eine Sonderstellung – sowohl im Hinblick auf die Exposition des Kollektivs als auch auf die Toxizitätsbetrachtung – nehmen Nanomaterialien auf Basis des Zirkoniums ein.

Das anorganische Metalloxid Zirkonoxid (ZrO_2) ist eine der am häufigsten – insbesondere in der Nanotechnologie – anzutreffende Verbindung des Elementes Zirkonium. In der Natur kommt Zirkonoxid als Modifikation im monoklinen Kristallgitter als Baddeleyit vor (Falbe & Regitz 1995). Aufgrund seiner besonderen Beständigkeit gegenüber chemischen, thermischen und mechanischen Einflüssen wird ZrO_2 u.a. zur Verbesserung der Kratzfestig-

keit von Farben und Lacken und der mechanischen Eigenschaften von Polymermaterialien sowie in der Implantat- und Dentalmedizin z.B. als Basis für die Anfertigung von Kronen- und Brückengerüsten eingesetzt. Zusätze wie Yttriumoxid (Y_2O_3) werden zur Optimierung der mechanischen Eigenschaften, Verhinderung eines Hochtemperatur-Phasenübergangs beim Sintern und der Erhöhung der Sauerstoff-Ionen-Leitfähigkeit in Lambda-Sonden verwendet.

Gesundheitliche Auswirkungen einer Zirkonium-Exposition können vielfältig sein. In zahlreichen tierexperimentellen Studien wurden Verdickungen der Alveolarsepten, Fibrosen, peribronchiale und perivaskuläre Sklerosen und Granulome, Bronchiolarabszesse, Lobär- und diffus interstitielle Pneumonien sowie Emphyse beobachtet (DFG 1998). Beim Menschen sind *chronische Bronchitiden, Asthma bronchiale* (DFG 1998), *Lungenfibrosen – im Sinne eines*

direkt toxischen Effektes – (Bartter et al. 1991) und *granulomatöse interstitielle Pneumonien mit Fibrose vereinbar mit einer Hypersensitivitätspneumonitis als fulminante Verlaufsform* nach kurzer aber intensiver Exposition (Liippo et al. 1993) bzw. *epitheloidzellige Granulomatosen als allergisch-hyperergische Alveolitis* nach langjähriger Exposition beschrieben. In letzterem Fall konnte analytisch bzw. durch eine energie-dispersive Röntgenmikroanalyse kleiner Kristallite Zirkonium als überwiegender Bestandteil inkorporierter Elemente von epitheloidzelligen Granulomen mit Fremdkörpereinschlüssen in Riesenzellen nachgewiesen werden. Im Ultradünnschnitt fand sich Zirkonium auch intrazellulär in Riesenzellen und Epitheloidzellen (Kotter & Zieger 1992). Andere Autoren fanden keine bronchopulmonalen Effekte bzw. gesundheitlichen Auswirkungen bei mehrjähriger beruflicher Exposition gegenüber Zirkonium (Reed 1956; Marcus et al. 1996).

Desweiteren sind granulomatöse Haut- und Lymphknoten-Reaktionen beschrieben – z.B. nach Verwendung zirkoniumhaltiger Deodorantien – (Rubin et al. 1956). Zudem wurde über eine hypochrome Anämie berichtet, da Zirkonium

im biologischen System mit Eisen konkurriert und mit Hämoglobin einen stabilen Chelatkomplex bilden kann. *Ferner besteht für Zirkonium und Chrom eine Kreuzallergie.* Bei einer Person, die bereits gegen Zirkonium sensibilisiert ist, kann es somit durch Inokulation von Chrom zur gleichen humoralen Immunantwort kommen (Kotter & Zieger 1992). Shima vermutete, dass eine *längerfristige Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen von Zirkoniumstäuben am Arbeitsplatz die humorale (IgM-) Immunantwort erhöhen könnte mit Folge der Induktion einer Hypersensitivität* bei Exponierten (Shima et al. 1987).

Aufgrund obiger Befunde wurde für wasserunlösliche Zirkoniumverbindungen (wie ZrO_2) ein MAK-Wert von 1 mg/m^3 (inatembare Fraktion: E) festgelegt. Für wasserlösliche Zirkoniumverbindungen, die bei inhalativer Aufnahme eine höhere Toxizität aufweisen, kann kein MAK-Wert angegeben werden. Sowohl lösliche als auch unlösliche Zirkoniumverbindungen wurden mit Sah (atemwegs- und hautsensibilisierend) gekennzeichnet (DFG 2009).

Die *Verursachung pulmonaler und auch generalisierter Granulome* ist be-

reits für organische Stoffe, Isozyanate und *Beryllium beschrieben* (Kotter & Zieger 1992; Werfel et al. 1998).

Beryllium kann einerseits zu unspezifischen Entzündungen der Atemwege in Form einer Tracheobronchitis und Pneumonitis führen, ferner zu einem Lungenödem nach Latenz, andererseits kann sich eine *Berylliose* entwickeln. *Bei der chronischen Form handelt es sich um eine allergische Erkrankung vom Typ der Hypersensitivitätspneumonitis* (Typ IV nach Gell und Coombs). Auch scheinbar irrelevant niedrige Expositionen von kurzer Dauer können mit zeitlicher Verzögerung von Jahrzehnten eine Berylliose verursachen. Für Exponierte sind Erkrankungsdaten von 2–16% angegeben. Pro Jahr entwickeln 10% der Sensibilisierten eine manifeste Berylliose (Müller-Quernheim et al. 2007). Obwohl ein Schwellenwert der maximalen Arbeitsplatzkonzentration, dessen Einhaltung eine Sensibilisierung verhindern könnte, nicht bekannt und bei einer hypersensitiven Erkrankung auch nicht zu erwarten ist, ist die Wahrscheinlichkeit einer Sensibilisierung durch Minimierung der Exposition zu reduzieren (Henneberger et al. 2006).

Tabelle 5: Partikel-Konzentrationen bei bestimmten Tätigkeiten.

Table 5: Particle concentrations during different activities.

Tätigkeiten	Raumkonzentration vor Tätigkeit (pt/cm ³)	Konzentrationen bei Tätigkeit (pt/cm ³)	Max. Konzentrationen bei Tätigkeit (pt/cm ³)
Umfüllen von ZrO_2 -Pulver (yttrium-dotiert), < 10 nm (mit Absaugung)	6 000 bis 10 000	6 000 bis 10 000	15 700
Umfüllen von ZrO_2 -Pulver (yttrium-dotiert), < 10 nm (ohne Absaugung)	6 000 bis 10 000	6 000 bis 10 000	16 400
Spritzlackieren mit Al_2O_3 -Lack (mit Absaugung), 5 bar	2 000 bis 4 000	4 000 bis 30 000	140 000
Spritzlackieren mit Al_2O_3 -Lack (mit Absaugung), 3 Bar	2 000 bis 4 000	4 000 bis 30 000	71 000
Raummessung, dann Messung in belüfteter Atemschutzhaube	20 000	10	10
Messung in belüfteter Atemschutzhaube vor und bei Spritzlackieren	< 10	10	10
Umfüllen von Al_2O_3 mit Löffel (nur Laborlüftung)	4 000	4 000	4 000
Schütteln des Al_2O_3 -Behälters und Messung an Gefäßöffnung	4 000	4 000 bis 20 000	100 000

Als diagnostisches Kriterium gilt die *In-vitro*-Lymphozytenproliferation, wenn diese gemeinsam mit Beryllium kultiviert werden, mittels Beryllium-Lymphozyten-Proliferations- bzw. Transformationstest (LTT) (Müller-Quernheim et al. 2007).

Vor dem Hintergrund der Analogie von Beryllium und Zirkonium erfolgte die Konzeption der umfangreichen aller-

gologischen Diagnostik, die unserem Kollektiv angeboten wurde. Der LTT ließ Aussagen zu zellulären Sensibilisierungen gegenüber Metallen zu. Die Hälfte der Untersuchungsgruppe war gegenüber Zirkonium sensibilisiert, darunter eine Person sehr stark mit einem Stimulationsindex (SI) > 10. Diese Sensibilisierung wurde durch eine nochmalige Kontrolle bestätigt. Anamnestisch

wurde u.a. das Tragen zirkoniumhaltiger Dentalmaterialien bei den Sensibilisierten ausgeschlossen, so dass die nachgewiesene Sensibilisierung mit großer Wahrscheinlichkeit auf die berufliche Exposition zurückgeführt werden kann. Eine klinische Symptomatik vereinbar mit einer wahrscheinlichen Typ-IV-Sensibilisierung bestand zu diesem Zeitpunkt bei keiner Person.

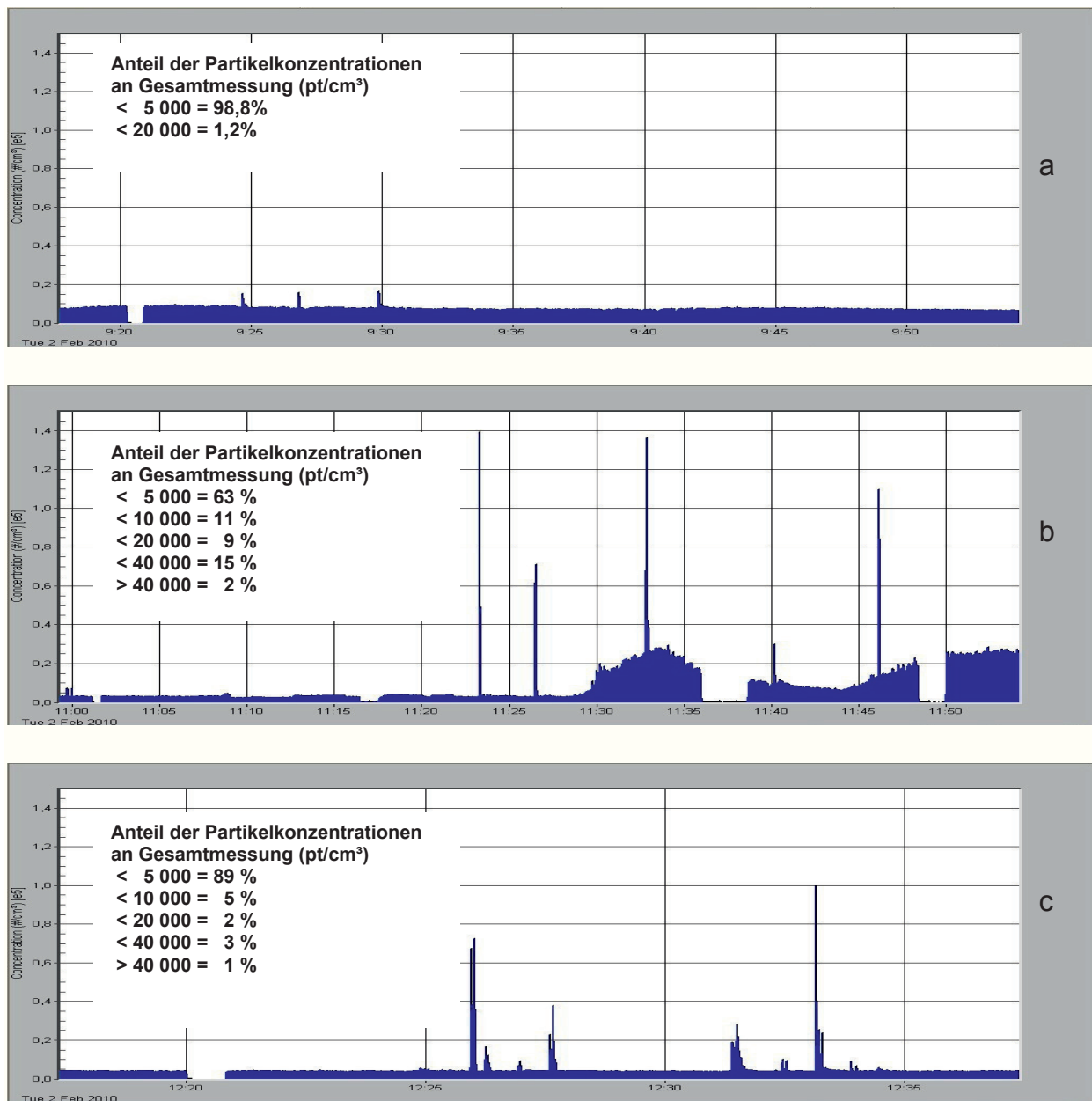


Abbildung 18: Messprofile bei verschiedenen Tätigkeiten: a) Umfüllen von ZrO_2 , b) Spritzlackieren mit Böhmit-Lack, c) Umfüllen und Abwiegen von Al_2O_3 .
Figure 18: Measurement profile during different activities: a) Filling of ZrO_2 , b) Spray painting with Böhmit-paint, c) Filling and Weighing of Al_2O_3 .

Da 4 der 5 Sensibilisierten schleimhautassoziierte teils tätigkeitsparallele Beschwerden angaben, erfolgte zum Ausschluss einer möglichen und klinisch relevanten Typ-I-Sensibilisierung eine Prick-Testung mit Zirkoniumchlorid. Diese zeigte bei Person 7 (mit starker Reaktion im LTT) eine positive Reaktion. Klinisch bestand hier eine eindeutige rhinopathische Symptomatik am Arbeitsplatz bei Kontakt mit nanopartikulärem ZrO_2 , deren Genese nach HNO-ärztlicher Konsultation als allergisch angesehen wurde. Bei dieser Person blieb die weitere Allergiediagnostik vollkommen unauffällig, so dass Zirkonium tatsächlich als einziges allergenes (Berufs-)Agens in Frage kommt.

Bei weiteren 3 Personen mit positiven LTT-Reaktionen auf Zirkonium lagen zudem Typ-I-Sensibilisierungen (entweder serologisch oder kutan verifiziert) im Rahmen einer atopischen Diathese vor, die ursächlich für die oben genannte Beschwerdesymptomatik in Betracht gezogen werden müssen. Nur bei einer Person (Person 10) mit schwacher LTT-Reaktion auf Zirkonium zeigten sich keine weiteren Sensibilisierungen. Auch diese Person gab beim beruflichen Umgang mit überwiegend nanopartikulärem ZrO_2 eine rhinokonjunktivale bzw. bronchitische Symptomatik an.

Angesichts der Anamnese, des Sensibilisierungsstatus und der Lungenfunktion wurde insbesondere der Person mit positiver Testreaktion auf Zirkonium im Prick- und LTT eine Expositions-karenz bzw. eine Minimierung unter effizienten personenbezogenen Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz nahegelegt.

Von Relevanz war ferner die Tatsache, dass die Hälfte des Kollektivs eine obstruktive Ventilationsstörung (u.a. mit Überblähung) aufwies. Bei 4 der 5 Personen muss ein ehemaliger Zigarettenkonsum und/oder eine atopische Diathese als außerberuflich (mit-)ursächlich neben der beruflichen Exposition gegenüber Nanopartikeln diskutiert werden. Eine Person (Person 8) war weder Atopiker noch Ex-Raucher, so dass eine berufliche Verursachung wahrscheinlich ist.

Bei 5 Personen wurde radiologisch ein Emphysem beschrieben, welches zudem bei 3 Personen computertomographisch

bestätigt wurde. Eine Atopie und/oder ein Ex-Nikotinkonsum kommt bei 4 der 5 radiologischen Emphysematikern ursächlich in Betracht. Beruflich inhalative Noxen müssen ätiologisch bei der 5. Person, Person 10, als wahrscheinlich diskutiert werden.

Bevor inhalierte Nanopartikel Bronchialsystem und Alveolen erreichen, sind Nase, Mund und Rachen exponiert. In Anbetracht potentieller Entzündungsreaktionen im Bereich der nasalen Mukosa wurden bei dem untersuchten Kollektiv laborchemische Entzündungsmarker, eine anteriore Rhinoskopie und zytopathologische Untersuchungen von Nasenabstrich und Sputum veranlasst. Immerhin 4 Personen wiesen eine mukosale Rötung der Nase auf (bei 2 dieser Personen zeigte sich auch zytopathologisch ein florid entzündliches Zellbild, bei 3 Personen bestand eine positive LTT-Reaktion auf Zirkonium). Dagegen waren systemische Inflammationsmarker wie CRP, BSG und Leukozyten bzw. Differentialblutbild bei dem gesamten Kollektiv unauffällig.

Zu den konsistent außerhalb des Referenzbereiches liegenden Labor- und Urinparametern zählte u.a. ein erhöhtes MPV, was seitens des verantwortlichen Analyselabors auf die Methodik zurückgeführt wurde. Morgendliche Diureseeffekte wurden als ursächlich für die bei mehreren Personen vorliegende verminderte glomeruläre Filtrationsrate angesehen. Erhöhte Transferrinwerte im Urin begründeten sich darauf, dass der Referenzbereich unterhalb der Nachweisgrenze lag.

Auffällig waren zudem Pathologien des Lipidstatus. Hier zeigte die Hälfte des Kollektivs eine Hypercholesterinämie (u.a. einschließlich LDL-Erhöhung) und/oder eine Hypertriglyceridämie. Einmalig konnte eine Typ-IV-Hyperlipidämie bei erhöhtem atherogenem Index diagnostiziert werden. Mit Ausnahme einer Person (mit anamnestisch familiärer Hypercholesterinämie) bestand bei den übrigen Personen ein erhöhter Body-Mass-Index (Präadipositas bis Adipositas Grad I), so dass Ernährungsfaktoren ätiologisch in Frage kommen, möglicherweise bereits ein beginnendes metabolisches Syndrom (mit begleitender Hypertonie) angenommen werden

muss. 3 Personen mit Hypercholesterinämie bzw. Hypertriglyceridämie wiesen zudem einen erhöhten $Lp(a)$ -Wert – als eigenständigen kardiovaskulären Risikofaktor – auf. Bei 3 der prä- bzw. adipösen Personen mit Hypercholesterinämie konnte sonographisch eine Steatosis hepatis Grad I bzw. Grad II diagnostiziert werden. Leberspezifische Parameter waren jedoch nicht erhöht.

Insbesondere bei vorbestehendem kardiovaskulärem Risikoprofil – wie bei diesem Kollektiv – müssen additive kardiovaskuläre Effekte, systemische Entzündungsreaktionen und Alterationen von Koagulationsmarkern durch Nanopartikel (Müller et al. 2007) bei der individual- und präventivmedizinischen Beurteilung berücksichtigt werden.

Diskutiert werden weitere Effekte durch Nanomaterialien wie Hämolyse, Steigerung der Thrombogenität des Blutes (Borm et al. 2006; Oberdörster 2005) und eine verstärkte Plättchenaggregation (Khandoga et al. 2004). Dementsprechend ergänzten wir unser Laborprogramm um einen Thrombozytenfunktionstest. Dieser war bei 3 Personen pathologisch, was anamnestisch und laboranalytisch auf die Einnahme von Acetylsalicylsäure zurückgeführt werden konnte. Weitere konsistent vorliegende immunologische Auffälligkeiten des Kollektivs bestanden nicht.

Die im Rahmen der tätigkeitsparallelen Diagnostik veranlasste Bestimmung des exhalieren Stickstoffmonoxids (eNO) zeigte individuell reproduzierbare Werte ohne ausgeprägte Tagesdynamik vergleichbar zu den eNO-Werten, die einige Wochen zuvor im Rahmen der poliklinischen Untersuchung gewonnen wurden. In Übereinstimmung mit Literaturangaben wies Person 1 mit obstruktiver Ventilationsstörung und multiplen Sensibilisierungen auf ubiquitäre Inhalations- und Sofortallergene durchgehend deutlich erhöhte eNO-Werte bis 54 ppb auf, ebenso – allerdings weniger signifikant – alle weiteren Personen mit Nachweis von Sensibilisierungen, wenn man von Normwerten zwischen 5 und 20 ppb (Baur & Barbinova 2007), 10 und 25 ppb (Olin et al. 2006) bzw. 2,6 und 28,8 ppb für Männer sowie 1,6 und 21,5 ppb für Frauen (Olivieri et al. 2006) ausgeht.

Weitere frühe Hinweise auf entzündliche Veränderungen im Bronchopulmonalsystem können Analysen von Biomarkern im Atemexhalat liefern. Die Methode gilt als nicht invasiv, reproduzierbar und wird von den Untersuchten gut toleriert. Für die klinische Routine ist jedoch bisher kein Biomarker ausreichend validiert trotz vielversprechender Ergebnisse.

Konform mit den Ergebnissen der Studie von Paget-Brown (2006), in der der mediane EBC-pH Gesunder bei 8 (7,8–8,1) lag, der maximale pH-Wert 8,4 und der minimale 4,5 betrug, lagen die pH-Werte im Atemkondensat unseres Kollektivs ebenfalls zwischen 4,8 und 8,4.

Als Marker der Atemwegsazidifikation weisen reduzierte pH-Werte im Atemexhalat auf eine Inflamationsreaktion hin, in der Neutrophile eine Rolle zu spielen scheinen (Kostikas et al. 2002). Eine Erniedrigung des Atemwegs-pH wurde in Zusammenhang mit einer Bronchokonstriktion, einer verminderten Zilienmotilität und einer Zunahme der Viskosität des Bronchialsekretes gesehen, die wiederum zu inflammatorischen Atemwegserkrankungen führen können (Kostikas et al. 2002). Bei entzündlichen Prozessen, insbesondere bei Asthma bronchiale, COPD und zystischer Fibrose ist der pH-Wert im Atemkondensat erniedrigt (Baur & Barbinova 2007).

In Diskrepanz zu diesen Zusammenhängen konnten in unserem Kollektiv bei Person 1 mit chronischer Bronchitis relativ hohe pH-Werte bestimmt werden. Person 4, die den niedrigsten pH-Wert mit 4,8 aufwies, zeigte klinisch lediglich eine variable Atemwegsobstruktion und tätigkeitsparallel einen diskreten Anstieg der Resistenzwerte (bei normgerechtem Tiffeneau-Index) in der Spirometrie. Zu den H_2O_2 -Werten bestand eine negative Korrelation.

H_2O_2 als Marker für die Aktivität des oxidativen Stoffwechsels ist bei Rauchern, Asthmatikern, COPD'lern (Dekhuijzen et al. 1996; Nowak et al. 1999; Kostikas et al. 2003) sowie bei Patienten mit Bronchiektasien (Loukides et al. 1998) und ARDS (Baldwin et al. 1986) erhöht. Als wesentlicher und sehr sensibler Entzündungsmarker wird er von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten

sowie von Makrophagen und Epithelzellen freigesetzt (Horvath et al. 2005). Bei moderaten und schweren Erkrankungsformen besteht eine Korrelation zu FEV_1 , Neutrophilen-Zahl und Dyspnoe-Score (Kostikas et al. 2003). Zudem korreliert H_2O_2 mit der Höhe der Eosinophilen im Speichel und der Hyperreaktivität der Bronchien bei Asthma bronchiale (IPA 2002). Auch wurde für H_2O_2 ein Geschlechterunterschied festgestellt: Frauen atmeten weniger H_2O_2 ab als Männer (IPA 2002). Werte unter 500 nmol/l gelten als normal (Becher 2005).

Entgegen den Angaben der Literatur zeigten die höchsten H_2O_2 -Werte in unserem Kollektiv eine (derzeit) klinisch unauffällige Person sowie eine Person mit sinusitisch-bronchitischen Beschwerden und peripherer Flußlimitation in der Lungenfunktionsanalyse. Zufälligerweise (?) zeigten diese beiden Personen eine stark positive Reaktion im LTT auf Zirkonium. Person 1 mit chronischer Bronchitis und fortgeschrittenem Emphysem zeigte lediglich Werte zwischen 100 und 220 nmol/l, die bei gesunden Personen auftreten können. Werte > 600 wurden von Dekhuijzen et al. (1996), Kostikas et al. (2003) und Nowak et al. (1999) z.B. bei COPD'lern beschrieben, Becher (2005) gibt sogar Werte > 1.000 nmol/l bei Patienten mit exacerbiertem Asthma/COPD an.

Als präklinische Marker entzündlicher Veränderungen im Bereich des Respirationstraktes erfolgte die Analyse der Biomarker im EBC, um frühzeitig Abweichungen im entzündlichen Mediatorspektrum – in einem Stadium, in dem noch keine Funktionseinschränkungen messbar sind – verifizieren zu können. Leider konnte für die meisten Proben kein Zytokinnachweis (IFN- γ , IL-12p70, IL-6, IL-8 und VEGF) geführt werden, wobei die Detektionsgrenze nach Angaben des Herstellers bei 1 pg/ml lag (vgl. 0-Wert in Tabelle 4), was gegebenenfalls als präanalytisches Problem (Stabilität bei Transport?) angesehen werden kann. Da in den gleichen EBC-Proben LTB4 (durch unser Zentrallabor) analysiert werden konnte, scheint die Gewinnung des Atemkondensates und die initiale Weiterverarbeitung (Tiefgefrierung, Lyophilisierung und Lagerung

bei -72°C) nicht ursächlich für die negativen Ergebnisse zu sein.

Eine Vervollständigung der LTB4-Analyse einschließlich Messung der alpha-Amylase-Aktivität zum Ausschluss einer Speichelkontamination und ein Vergleich nach Bestimmung aller oben genannten Biomarker im Atemexhalat zwischen unterschiedlich exponierten Kollektiven ist derzeit im Rahmen einer weiteren Publikation in Planung, so dass wir an dieser Stelle keine differenzierte Bewertung der (noch) lückenhaften Befunde vornehmen.

Allerdings erscheint uns vor dem Hintergrund der vorliegenden Ergebnisse die aufwendige und kostenintensive Gewinnung des Atemexhalates mit Bestimmung oben genannter Biomarker für die Fragestellung derzeit nicht geeignet.

Aus arbeits- und präventivmedizinischer Sicht müssen – basierend auf den Ergebnissen der hier vorgestellten Diagnostik – Konsequenzen für den Arbeitsschutz gezogen werden.

Zunächst sollten staubförmige Nanomaterialien – falls möglich – in flüssigen oder festen Medien gebunden werden, z.B. durch Verwendung von Dispersionen, Pasten oder Compounds (Substitution). Geschlossene Apparaturen sind zu bevorzugen. Falls eine Staubexposition dennoch unvermeidbar ist, sind effiziente Absaugeinrichtungen (evtl. mit spezieller Abluftreinigung) anzuwenden. Den unterwiesenen Mitarbeitern sollte – falls technische Schutzmaßnahmen nicht ausreichend sind – ein adäquater Atemschutz bzw. eine erweiterte Schutzbekleidung zur Verfügung gestellt werden.

Im Rahmen einer verantwortungsbewussten betriebsmedizinischen Betreuung sollte neben der Diagnostik potentiell adverser Effekte von Nanomaterialien auf das zirkulatorische System eine (erweiterte) Lungenfunktions-Analytik und eine zielgerichtete Allergie-Diagnostik im Vordergrund stehen.

Zukünftig bedarf es in Ergänzung zu der hier dargestellten orientierenden Partikelkonzentrationsmessung bei der Herstellung und Weiterverarbeitung von Nanomaterialien einer differenzierteren Konzentrations- und Partikel-Größenbestimmung, ferner weiterer Untersuchungen an größeren Kollektiven von

BSM

Das Standardwerk
von Bernhard Tenckhoff
und Silvester Siegmann

Exponierten hinsichtlich Gesundheits-
effekten zur optimierten Risikobewer-
tung und Ableitung adäquater Arbeits-
schutzmaßnahmen.

5. Literatur:

Auffan M, Rose J, Bottero JY, Lowry GV, Jolivet JP, Wiesner MR (2009). Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. *Nature Nanotechnology* 4: 634–641

Baldwin SR, Simon RH, Grum CM, Ketai LH, Boxer LA, Devall LJ (1986). Oxidant activity in expired breath of patients with adult respiratory distress syndrome. *Lancet* 1:11–14

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

Baur X, Barbinova L (2007). Messung von exhalierem Stickstoffmonoxid. *Dtsch Arztebl* 104 (12): 790–796

Becher G (2005). Entzündungsmarker im Exhalat. In: Voshaar T & Scheuch G (Hrsg.) *Aerosole in der Inhalationstherapie*. 122–130. Dusti Verlag Dr. K. Feistle

Borm PJA, Robbins D, Haubold S, Kuhlbusch T, Fissan H, Donaldson K, Schins R, Stohe V, Kreyling W, Lademann J, Krutmann J, Wahrheit D, Oberdorster E (2006). The potential risks of nanomaterials: a review carried out for ECE-TOC. *Part Fibre Toxicol* 3: 1–35

Borrill ZL, Roy K, Singh D (2008). Exhaled breath condensate biomarkers in COPD. *Eur Respir J* 32: 472–486

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

Dekhuijzen PN, Aben KK, Dekker I, Aarts LP, Wielders PL, van Herwaarden CL, Bast A (1996). Increased exhalation of hydrogen peroxide in patients with stable and unstable chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med*. Vol 154,3: 813–816

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

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). MAK- und BAT-Werte-Liste 2007, Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 43. Verlag Chemie, Weinheim

Falbe J und Regitz M (Hrsg. 1995). Zirkonium. In: *Römpp Chemie Lexikon*. Georg Thieme Verlag, Stuttgart

Henneberger PK, Goe Sk, Miller WE et al. (2006). Prevention of beryllium sensitization and chronic beryllium disease. *J Occup Environ Hyg* 3: 42–43

Horvath J, Hunt J, Barnes PJ (2005). Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 26: 523–548

IPA (Institut für Prävention und Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Institut der Ruhr-Universität Bochum) (2002). BGFA-Info Atemkondensat. <http://www.iparuhr-uni-bochum.de>

Khandoga A, Stampf A, Takenaka S, Schulz H, Radykewicz R, Kreyling W, Krombach F (2004). Ultrafine particles exert prothrombotic but not inflammatory effects on the hepatic microcirculation in healthy mice in vivo. *Circulation* 109: 1320–1325

Kostikas K, Papatheodorou G, Ganas K, Psathakis K, Panagou P, Loukides S (2002). pH in expired breath condensate of patients with inflammatory airway diseases. *A J Respir Crit Care Med* 165: 1364–1370

Kostikas K, Papatheodorou G, Psathakis K, Panagou P, Loukides S (2003). Oxidative stress in expired breath condensate of patients with COPD. *Chest* 124: 1373–1380

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

Kreyling WG, Semmler M, Möller W (2004). Dosimetry and toxicology of ultrafine particles. *J Aerosol Med* 17: 140–152

Kuhlbusch TAJ, Krug HF, Nau K (2009). Nano-Care health related aspects of nanomaterials, Final scientific report. <http://www.nanopartikel.info>

Lippo KK, Anttila SL, Taikina-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

Loukides S, Horvath I, Wodehouse T, Cole PJ and Barnes PJ (1998). Elevated levels of expired breath hydrogen peroxide in bronchiectasis. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 991–994

Luther W, Bachmann G (2009). Nano. DE-Report. Status Quo der Nanotechnologie in Deutschland. In: Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) Referat „Nanomaterialien, Neue Werkstoffe“, Bonn

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

Müller-Quernheim J, Gaede KJ, Prasse A, Zissel G (2007). Chronische Berylliose. *Pneumologie* 61: 109–116

Nel A, Xia T, Mädl L, Li N (2006). Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* 311, 622

Nowak D, Kasielski M, Ahtczak A, Pietras T, Bialasiewicz P (1999). Increased content of thiobarbituric acid – reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir Med* 93: 389–396

Oberdoerster G (2005). Biokinetik von Nanopartikeln: Grund zur Besorgnis? Vortrag am 11. Oktober 2005 im BUM Bonn unter <http://dialog-nanopartikel.de/05%20Oberdoerster.pdf>



„Vernetztes Betriebssicherheitsmanagement“ ist mehr als ein Fachbuch. Es ist eine übersichtliche und praxisnahe Anleitung. Hier finden Sie alles, was Sie über Aufbau und Möglichkeiten eines Management-Systems für Betriebssicherheit wissen müssen.

1. Auflage 2009 | 536 Seiten, gebunden | 49,90 EUR | ISBN 978-3-87284-061-5

Jetzt bestellen für
EUR 49,90

Ja, ich möchte das
Buch BSM kaufen.

Bestellung und Infos bei:

Vanessa Debus

Tel.: +49 62 21 64 46-36

Fax: +49 62 21 64 46-40

Dischingerstraße 8
69123 Heidelberg

vanessa.debus@konradin.de

Olin AC, Rosengren A, Thelle DS et al. (2006). Height, age and atopy are associated with fraction of exhaled nitric oxide in a large adult general population sample. *Chest* 130: 1319–1325

Olivieri M, Talamini G, Corradi M, Perbellini L, Mutti A, Tantucci C, Malerba M (2006). Reference values for exhaled nitric oxide (reveno) study. *Respir Res* 7: 94

Paget-Brown A, Ngamtrakulpanit L, Smith A, Bunyan D, Hom S, Nguyen A, Hunt JF (2006). Normative data for pH of exhaled breath condensate. *Chest* 129: 426–430

Reed CE (1956). A study of the effects on the lungs of industrial exposure to zirconium dusts. *Arch Ind Hlth* 13: 578–580

Rubin L, Slepian AH, Weber LF, Neuhauser J (1956). Granulomas of the axillae caused by deodorants. *JAMA* 162: 953–5

Shima S, Morita K, Tachikawa S et al. (1987). IgM antibody production in mice intraperitoneally injected with zirconium oxychloride. *Br J Ind Med* 44: 633–637

Schmidt HK, Schmitt KP, Tabellion F, Drumm R (2004). Potential of ceramic nanoparticles. In: *Cfi-yearbook*: 47–56

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

Werfel U, Schneider J, Rödelsperger K, Kotter J, Popp W, Woitowitz HJ, Zieger G (1998). Sarcoid granulomatosis after zirconium exposure with multiple organ involvement. *Eur Respir J* 12: 750

Xia T, Li N, Nel, AE (2009). Potential health impact of nanoparticles. *Annu Rev Public Health* 30: 137–50

6. Fußnoten

Kooperationspartner

¹Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes und Präventivmedizinisches Zentrum für arbeits- und umweltmedizinische Erkrankungen, Leiter: Univ.-Prof. Dr. med. Axel Buchter, Universitätsklinikum des Saarlandes, Gebäude 80.2, 66421 Homburg/Saar, E-Mail: amabuc@uniklinikum-saarland.de

²Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Thomas Vogt, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

³Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Arno Bücken, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

⁴Klinik Innere Medizin V, Klinik für Pneumologie, Allergologie, Beatmungs- und Umweltmedizin, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Robert Bals, Gebäude 91, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

⁵INM Leibniz-Institut für Neue Materialien gGmbH, Wissenschaftlicher Geschäftsführer (Vorsitzender) Prof. Dr. Eduard Arzt, Campus D2 2, 66123 Saarbrücken

⁶Institut für Anatomie und Zellbiologie der Universität des Saarlandes, Geschäftsführender Professor: Univ.-Prof. Dr. med. Gunther Wennemuth, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

⁷Klinik für Zahnerhaltung, Parodontologie und Präventive Zahnheilkunde, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. dent. Matthias Hannig, Universitätsklinikum des Saarlandes, Gebäude 73, 66421 Homburg/Saar

⁸Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin – Zentrallabor –, Leitung: Prof. Dr. med. Jürgen Geisel, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

⁹Medizinisches Labor Bremen, 28357 Bremen

¹⁰Medizinisches Versorgungszentrum Dr. Stein & Kollegen, 42508 Velbert

¹¹Klinik Innere Medizin II, Gastroenterologie, Hepatologie, Endokrinologie, Diabetologie, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Frank Lammert, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

¹²Institut für Allgemeine und Spezielle Pathologie, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Rainer M. Bohle, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

¹³Medizinische Biochemie und Molekularbiologie, Geschäftsführender Professor: Univ.-Prof. Dr. rer. nat. Mathias Montenarh, Universität des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

¹⁴Institut für Klinische Immunologie und Transfusionsmedizin, Universitätsklinikum Leipzig, Prof. Dr. med. Ulrich Sack, Max-Bürger-Forschungszentrum (MBFZ), Johannisallee 30, 04103 Leipzig

¹⁵Klinik für Urologie und Kinderurologie, Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Michael Stöckle, Universitätsklinikum des Saarlandes, 66421 Homburg/Saar

7. Dankvermerk:

Besonderer Dank gilt allen Kooperationspartnern, insbesondere Frau Dr. Annette Kraegeloh und Herrn Dipl.-Ing. Robert Drumm für ihre ausführlichen Informationen zur Nano-Technologie und die Unterstützung bei unseren Untersuchungen, Herrn Prof. Dr. Jürgen Geisel und Herrn Dr. Ulrich Hübner für die Ausführung der Laboranalytik und die Diskussion der Befunde, Herrn Univ.-Prof. Dr. Rainer M. Bohle und Herrn Jens Krämer für die zytopathologischen Untersuchungen und die zur Verfügung gestellten Zytopathologie-Bilder (Abbildungen 4 und 5), Frau Dr. rer. nat. M. F. Ong für die epidemiologische Datenerhebung einschließlich der Abbildungen 6 bis 8, Herrn Norbert Pütz für die elektronenmikroskopischen Untersuchungen und Herrn Rudolf Jung für die Durchführungen der Partikelmessungen vor Ort einschließlich graphischer Darstellungen.

Zuletzt gilt unser Dank dem Ministerium für Wirtschaft und Wissenschaft (LFFP 08/47), das uns aufgrund der Forschungsförderung die Durchführung dieser umfassenden Untersuchungen ermöglichte.