Arbeitsmedizinische Diagnostik bei Exposition gegenüber Nanopartikeln

Das Arbeitsmedizinische Symposium zu diesem Thema fand am Samstag, 18. September 2010, unter der Leitung von Prof. Dr. med. A. Buchter, Leiter des Instituts und der Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes, in Homburg/Saar statt.

Einführung: Neues Wirkungsspektrum

Univ.-Prof. Dr. med. Axel Buchter,
Leiter des Instituts und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes

Eine Exposition gegenüber ultrafeinen Stäuben – zurückzuführen auf natürlich freigesetzte und unbeabsichtigt erzeugte nanoskalige Partikel – ist seit langem bekannt. Neu dagegen ist die Exposition gegenüber gezielt industriell synthetisierten Nanomaterialien, die möglicherweise eine neue Kategorie von potentiell toxischen Substanzen darstellen können.

So wurde in China 2009 eine Fallserie bei Arbeiterinnen bekannt, die mit Polyacrylat-Nanopartikeln Umgang hatten und u.a. an rezidivierenden Pleuraergüssen und Lungenfibrosen erkrankten. Auf diesen Fall wird im Folgenden noch näher eingegangen.

Durch die gezielte Herstellung, Verarbeitung oder Freisetzung von **Nanopartikeln und neuen Materialien** treten **potentiell neue Gefährdungen und ggf. Krankheiten** auf. Hierzu zählt das Erkrankungsbild der Zirkoniumlunge, einer exogen allergischen Alveolitis, mit Fibrose, intrapulmonalen und auch dermalen Granulomen und einer obstruktiven Bronchitis, vergleichbar mit der Berylliose.

Die partikuläre Luftverunreinigung führt nicht nur durch Feinstaub (0,1 – 10 µm) sondern auch durch ultrafeine Partikel mit einer Größe unter 0,1 µm zu gesundheitlichen Problemen. Die Langzeitbelastung mit solchen Partikeln stellt ein generelles Risiko insbesondere für Kinder, Kranke und Senioren dar. Ein Anstieg von Morbidität und Mortalität ist bereits bei kurzen Spitzenbelastungen z.B. bei kardiopulmonal vorbelasteten Patienten denkbar. Es besteht eine Korrelation von Feinstaub, insbesondere UFP, mit chronischem Husten, Bronchitis, verminderter Lungenfunktion, Lungenkrebs, kardiovaskulären Effekten und verkürzter Lebenserwartung!

Der allgemeine Staubgrenzwert für alveolengängigen Feinstaub beträgt 1,5 mg/m^3, für einatembaren Gesamtstaub 4 mg/m^3. **Jedoch ist keine Staubkonzentration ohne Wirkung ableitbar (NOEL, DFG 1997).**
Für Nanopartikel gibt es noch keine Richtwerte, obwohl bekannt ist, dass sie zur Beeinträchtigung der Atemwegsclearance, chronisch entzündlichen Bronchialschleimhautveränderungen und obstruktiven Ventilationsstörungen führen können. Ultrafeine Aerosolteilchen, deren Agglomerate (lockere Verbindung) und Aggregate (feste Verbindung) z.B. in technischen Rußen und industriellen Rauchen enthalten sind, zeigen eine Alveolardeposition von 50 bis 60 % bei 20 bis 50 nm. Die toxische Wirkung entspricht der Anzahlkonzentration schwerlöslicher ultrafeiner Partikel. Agglomerate sind hierbei toxischer als Aggregate.

Nanopartikel sind vermutlich an der Entstehung von vielfältigen Krankheitsbildern beteiligt. Diese können sein: **Rhinitis, Bronchitis, Allergie- und Asthmaförderung, allergische Alveolitis, Pneumonie, Lungenfibrose, Mesotheliome und Karzinome**. Auch am kardiovaskulären System können sie z.B. zu **Thrombozytenaggregation und Destabilisierung arteriosklerotischer Plaques sowie zu Herzfrequenzveränderungen** führen.

Aufgrund ihrer geringen Größe ist eine Verteilung in alle Organe möglich, auch in das Gehirn, wie wir es von Substanzen wie Mangan und Aluminium bereits kennen. In den Organen können sie spezifische Partikel- und Stoffwirkungen entfalten, jedoch sind auch neue unbekannte Wirkprofile zu erwarten.

Auffallend sind auch unsere Befunde der **Typ IV-Sensibilisierung** im LTT auf Zirkonium bei der Hälfte der untersuchten Zirkonium-exponierten Personen aus der chemischen Nanotechnologie, bei etwa einem Viertel der Mitarbeiter der Zahnklinik, aber bei keinem Studienanfänger der Zahnmedizin.

Nanopartikel werden heute schon in großem Umfang eingesetzt und verarbeitet, ohne dass wir ihre Wirkung im Körper kennen. Aufgrund des noch nicht gänzlich abschätzbaren Gefährdungspotentials von Nanopartikeln sollte die Nanotechnologie sicherheitstechnisch überwacht und arbeitsmedizinisch intensiv betreut werden.

Insgesamt haben wir aufgrund der bisher bekannten Staubwirkungen, der Literatur, der neuen wissenschaftlichen Begründung zu Aluminium und aus unseren untersuchten Personengruppen als **vorläufiges Ergebnis**, dass eine (massive frühere) Exposition mit (verschiedenen) Nanomaterialien in Abhängigkeit von der Dosis bzw. dem Wirkungsmechanismus sowie verstärkt durch zusätzliches Zigarettenrauchen im Einzelfall zu Symptomen führen kann und potentiell zu **Rhinitis, Bronchitis, Sensibilisierung, Atemwegsobstruktion, peribronchialer Verdickung, interstitiellen Lungenveränderungen oder Lungenemphysem**. Unter bestimmten Bedingungen ist ein **karzinogenes Potential** zu erwarten.

Aktuelle industrielle Entwicklungen und Expositionen mit Nanomaterialien

Dr. Thomas Brock,
Leiter des Fachbereichs Gefahrstoffe und biologische Arbeitsstoffe, Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI),
Kurfürsten-Anlage 62, 69115 Heidelberg

Schon 1959 sagte der bekannte Physiker Richard Feynman voraus, dass sich im Jahr 2000 die Menschen darüber wundern würden, warum Nanotechnologie nicht schon früher entdeckt worden und die Menschheit im Stande sei, einzelne Atome zu manipulieren. Seine Vorhersagen haben sich bestätigt.

Nanotechnologie beinhaltet die Möglichkeit, Partikel in einer Größenordnung von 1 bis 100 nm zu messen, zu sehen, zu manipulieren und herzustellen. Eine weitere industrielle Revolution ist mit der Entwicklung dieser Materialien eingetreten, die neue Eigenschaften aufweisen, aber auch neue potentielle Gefährdungen darstellen.

Nanoobjekte kommen in den unterschiedlichsten Formen wie z.B. in Filmen und in Röhren vor. Sie **können nur eine nanoskalige Dimension (Nanoplättchen, -filme) haben, zweidimensional nanoskalig (Röhrchen, Fasern, Drähte)** und auch dreidimensional nanoskalig sein (**Nanopartikel**). Weiterhin können verschiedene Materialien Nanoobjekte enthalten, entweder auf der Oberfläche, im Material gebunden oder in freier Form.

Nanoröhrchen und -partikel sind fast unvorstellbar klein und diese geringe Größe bedingt im Wesentlichen die Eigenschaften der Nanopartikel. Durch die winzigen Strukturen ist das Verhältnis der Oberfläche zur Masse immens groß, man hat also viel Raum für Interaktionen und die Oberfläche ist reaktiver. Somit sind auch komplexe Interaktionen denkbar und das chemische und physikalische Verhalten gleicht bei kleineren Nanoobjekten eher Gasen als Stäuben.

Ohne besonderen Schutz lagern sich die Partikel in der Regel zu fester gebundenen Aggregaten oder lockerer gebundenen Agglomeraten zusammen, wobei nur eingeschränkt vorherzusehen ist, wie sich diese Zusammenschlüsse im Körper verhalten. Unklar ist dabei, ob sie wieder aufbrechen und somit ggf. toxische Effekte erzeugen.
Denkbar ist auch eine neue Gefahrenquelle im Hinblick auf Brennbarkeit und Explosionsgefahr.
Mindestzündenergien können im Nanobereich erheblich absinken; unter Umständen bis hin zur Selbstentzündlichkeit.

Es ist noch nicht abzusehen, ob möglicherweise neue Umweltprobleme durch Verwendung von Nanopartikeln auftreten.
Die wirtschaftliche Bedeutung der Nanoindustrie steigt stetig an. Schon im Jahr 2000 umfasste diese einen Markt von ca. 10 Milliarden Euro und es ist zu erwarten, dass dieser in weniger Zukunft auf ca. 3 Billionen Euro ansteigen kann. Außerdem wird prognostiziert, dass der Einsatz von Nanotechnologie in vielen Industriezweigen bis zu 10 Millionen neue Arbeitsstellen schaffen kann.

Schon heute finden Nanopartikel in den vielfältigsten Produkten Anwendung. So gibt es mittlerweile damit ausgerüstete Kleidungsstücke, Schuhe und Regenschirme. Weiterhin finden Nanopartikel Verwendung in Reinigern, Geschirr, Sanitäranlagen, Beschichtungsstoffen z.B. für die Automobilindustrie, Lithiumakkus, Filtersystemen, Sprengstoffen und im Elektronikbereich. Gerade hier ist die Herstellung von Graphitlagen möglich, die nur eine Atomlage dick sind und neue, verbesserte Eigenschaften aufweisen, dem sogenannten Graphen, für das der Physik-Nobelpreis 2010 vergeben wurde. Auch UV-abweisende Kleidung, sogar antibakterielle Stoffe können mit Hilfe von Nanostrukturen hergestellt werden. In der Medizin finden sie mittlerweile vielfältige Verwendung z.B. in speziellen Hautcremes und der Zahnheilkunde. In der Krebstherapie ist es möglich, Nanopartikel, die in den Tumor injiziert werden und zur Apoptose führen, einzusetzen. Allerdings muss immer eine Risiko-Nutzen-Abwägung stattfinden, da die Studienlage noch nicht ausreichend und es nicht sicher ist, inwieweit die verbleibenden Nanopartikel im Körper nicht zur Entstehung von anderen Krankheiten beitragen können.

In diesen Beispielen wurden Nanomaterialien gezielt hergestellt und genutzt. Es kann jedoch auch zu einer unfreiwilligen Herstellung von Nanopartikeln kommen, z.B. bei Verbrennungsvorgängen und der Entstehung von Abgasen. Die Problematik der ultrafeinen Stäube ist inzwischen jedermann ein Begriff und stellt gerade im Hinblick auf die zukünftige Verkehrsentwicklung ein großes Problem dar.

Bei der Auflistung der mannigfaltigen Produktpalette mit Nanopartikeln wird schnell klar, dass auch hier Probleme mit der Bezeichnung Nanopartikel auftreten können. So verkaufen sich Produkte mit der Bezeichnung „Nano“ besonders gut und werden oft für Werbeaktionen genutzt. Sogar „Bio-Nano“-Produkte werden angeboten.
Andererseits sind Nanoprodukte auch schon in vielen Konsumartikeln vorhanden wie z.B. in Zahn- und Sonnencremes, ohne dass sie darin deklariert sind. Der Begriff „Nano“ ist noch nicht speziell geschützt, so werden auch viele Produkte mit Nano beworben, die gar keine Nanotechnologie einsetzen. Für die Zukunft ist es eine Herausforderung zu entscheiden, ob Produkte, in denen Nanomaterialien enthalten sind, einer Kennzeichnung bedürfen, wie diese aussehen soll und welche Zusatzangaben erforderlich werden.

Bei der Ölkrise im Golf von Mexiko diesen Jahres plante man diese mit Nanopartikeln zu bekämpfen, die mit langen Kohlenwasserstoffketten des Öls wasserlösliche Mizellen formen und so eine Emulsion bilden sollten. So gelöst könnte das Öl von Kleinstorganismen verstoffwechselt werden. Allerdings wurden diese Nanopartikel damals nicht eingesetzt, weil man

Bedenken hatte, dass Nanopartikel wiederum nicht absehbare Umweltschäden verursachen könnten.
Betrachtet man die Umweltrisiken durch Nanopartikel näher, bemerkt man schnell, dass Nanopartikel auch natürlich in unserer Umgebung vorkommen. Sie entstehen z.B. bei Feuer, Vulkanausbrüchen, kommen in Ozeanen und bei Viren vor. Nanoskalige Strukturen benutzt die Natur schon lange, um z.B. große Oberflächen zu schaffen, die wasserabweisend sind, wie wir das von Lotusblättern kennen. Auch die Schale des Seeohres besteht aus Mineralschichten, die von nanometerdicken Proteinschichten verklebt werden, die eine derartige Stabilität aufweisen, so dass man sich diese Strukturen der Natur zum Vorbild genommen hat, um neue Materialien zu schaffen, die heute z.B. im Brückenbau eingesetzt werden. An den Füßen eines Geckos sind die Kontaktstellen nur nanometergroß. Auch dieses hat man sich für speziell entwickelte, extrem feste Verschlüsse zum Vorbild gemacht.

Wenn man Produktionsanlagen von Nanopartikeln in der Industrie betrachtet, so stellt man fest, dass diese in sauberen, geschlossenen Systemen hergestellt werden. Bei Messungen bei der BASF haben sich lediglich 10^4 Partikel/cm^3 gefunden. Konzentrationen an Industriearbeitsplätzen (BGIA) haben 10^5 Partikel/cm^3 ergeben, in einer Bäckerei fanden sich 6,4 x 10^5 pt/cm^3. Vergleichsweise sind im Zigarettenrauch 10^6 pt/cm^3 und in Dieselabgasen mehr als 10^{10} pt/cm^3 zu erwarten. Man sieht also, dass **bei der industriellen Herstellung von Nanopartikeln im Vergleich eher geringe Partikelkonzentrationen zu finden sind**.
Bei Messungen kann man **Partikel, die unfreiwillig hergestellt bzw. unfreiwillig freigesetzt werden, detektieren, wenn z.B. Leckagen im System vorhanden sind**. Weiterhin hat man Messungen in- und außerhalb von Laborabzügen durchgeführt und konnte feststellen, dass **die klassischen Schutzmaßnahmen auch bei Nanopartikeln wirksam sind**, da die Exposition von Arbeitern, die mit Abzügen arbeiten, deutlich geringer ist als ohne Benutzung eines Solchen.

Der Gebrauch und die Herstellung der Nanopartikel werden in den kommenden Jahren stark zunehmen. **Zunächst entstand eine erste Generation von Nanopartikeln, welche im Wesentlichen passive Nanostrukturen** darstellten. Eine zweite Generation von aktiven Nanostrukturen folgte, wie sie in Transistoren verwendet werden. **Heute steht man bereits an der Schwelle zur dritten Generation, Systemen von Nanopartikeln**. Diese bilden 3-D-Konstruktionen, quasi „kleine Roboter“ im Nanobereich, die interaktiv sind und miteinander agieren können. Die neuesten Veröffentlichungen beschreiben nanoskalige interaktive Strukturen, die sich an die DNA anlagern und deren Verbindungen trennen. Man kann davon ausgehen, dass die Entwicklung weitergeht und vielleicht die **vierte Generation von Nanosystemen hergestellt werden kann**. Für die Zukunft ist es denkbar, dass diese nanopartikulären Strukturen wie biologische Systeme reagieren und sich selbst reproduzieren können – ähnlich wie Lebewesen. Die Bedeutung ist aktuell noch nicht abzusehen.

Expositionen gegenüber Nanopartikeln – Eine Analyse klinischer und diagnostischer Befunde

Dr. med. Michaela Mittmann-Frank,
Oberärztin am Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes

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 durch uns die **Konzeption eines vielschichtigen Diagnostik-Programms, welches einer Gruppe von 10 Mitarbeitern der chemischen Nanotechnologie angeboten wurde**.
Das untersuchte Kollektiv war langjährig in der Herstellung, Oberflächenmodifikation und Weiterverarbeitung oxidischer Nanomaterialien mit Primärpartikelgrößen zwischen < 10 und 100 nm tätig (Abb. 1 – 3). Entsprechend einem heterogenen Expositionsprofil bestand primär Kontakt zu Zirkoniumdioxid (ZrO_2), Siliciumdioxid (SiO_2), Aluminiumoxid (Al_2O_3), Ceroxid (CeO_2), Cermolybdat ($Ce_2 (MoO_4)_3$) und Titandioxid (TiO_2).

Bodyplethysmographisch konnte bei der Hälfte des nichtrauchenden Kollektivs eine obstruktive Ventilationsstörung, zum Teil mit Überblähung, **diagnostiziert werden**.
Anamnestisch bestand – überwiegend korrelierend – eine Schleimhaut-assoziierte (Konjunktiven, Nase und Atemwege betreffend), zum Teil auch tätigkeitsparallele Beschwerdesymptomatik.
In einer konventionellen **Röntgenthoraxaufnahme zeigte sich bei 5/10 Personen ein Lungenemphysem**, welches bei drei Personen auch im CT verifiziert werden konnte.
Eine serologische und kutane Allergiediagnostik wies lediglich bei 2/5 Personen mit radiologischem Emphysem bzw. Obstruktion eine Sensibilisierung auf ubiquitäre Inhalations- und Soforttyp-Allergene im Sinne einer atopischen Diathese auf.

Bei der Hälfte des Kollektivs fand sich darüber hinaus eine positive Reaktion im LTT (Lymphozytentransformationstest) auf Zirkonium – ein metallisches Element, welches in Form des nanopartikulären ZrO_2 eine zentrale Rolle innerhalb des hier geschilderten Expositionsspektrums einnimmt. Eine manifeste Allergie bei möglicher Typ IV-Sensibilisierung zeigte sich derzeit bei keiner Person.

Bei allen Personen mit erhöhtem Stimulationsindex im LTT erfolgte ergänzend eine Prick-Testung auf Zirkonium. Hier zeigte sich **bei der Person mit dem höchsten Stimulationsindex von > 10 eine positive Reaktion – vereinbar mit einer Typ-I-Sensibilisierung auf Zirkonium**. (**Berufs-**)

Abb. 1- 3: Repräsentative Tätigkeiten in der chemischen Nanotechnologie.

Anamnestisch und klinisch bestand hier eine allergische Rhinopathie. Bei fehlendem Hinweis auf eine atopische Diathese kommt nur Zirkonium als auslösendes (Berufs-)Agenz in Frage. Bei dieser Person wurde ferner makroskopisch und histologisch sowie computertomographisch eine **chronische Bronchitis** verifiziert. Ätiologisch müssen bei der nie-rauchenden Person neben Zirkonium weitere Allergene und irritativ-toxische Arbeitsstoffe in Betracht gezogen werden.

Im Folgenden wurden **vor bzw. nach Tätigkeit und damit Exposition am Arbeitsplatz des Kollektivs eine Spirometrie und Bestimmung der exhalierten Stickstoffmonoxid-Fraktion (FeNO) durchgeführt sowie Atemexhalat (EBC) zur Analyse verschiedenster Biomarker gewonnen**.

Die arbeitsparallele Spirometrie zeigte keine eindeutige Dynamik der statischen und dynamischen Lungenvolumina. Die FeNO-Werte waren individuell reproduzierbar und tageszeitunabhängig. Erhöhte FeNO-Werte korrelierten mit klinischen Symptomen einer obstruktiven Atemwegserkrankung und dem Vorliegen von Sensibilisierungen auf ubiquitäre Inhalations- und Soforttyp-Allergene. Die Werte für H_2O_2 – Marker der Aktivität des oxidativen Stoffwechsels – lagen in einem Bereich zwischen 0 und 1.060 nmol/l und stiegen im Tagesverlauf bei der Hälfte des Kollektivs an. Der EBC-pH – Marker der Atemwegsazidifikation – lag zwischen 4,8 und 8,4 ohne eine konsistente zirkadiane Dynamik.

Zur orientierenden Quantifizierung der derzeitigen inhalativen Belastung des Kollektivs am Arbeitsplatz erfolgte eine Partikelmessung mit einem Kondensationspartikelzähler (CPC 3007 der Firma TSI), der luftgetragene Festkörper oder nicht flüchtige Tröpfchen in einem Konzentrationsbereich von 0 bis 100.000 pt/cm³ in einer Größenordnung von 10 bis 1.000 nm misst.

Die Messungen während relevanter Tätigkeitsabläufe ließen Aussagen zu Spitzen- im Vergleich zu Hintergrundkonzentrationen zu. **Bei Raumkonzentrationen zwischen 4.000 bis 10.000 pt/cm³ Luft kam es bei vorsichtigem Umfüllen von kleinsten Mengen Nanopartikel-haltiger Pulver zu keinem relevanten Anstieg der Partikelkonzentration**, dagegen bei Anwendung größerer Mengen zu kurzzeitigen Maxima bis 15.700 (innerhalb des laufenden Abzugs) bzw. bis 16.400 pt/cm³ (ohne Abzug). **Spitzenkonzentrationen bis 140.000 pt/cm³ waren beim Spritzlackieren mit nanopartikulären Lacken zu dokumentieren, wobei der Anwender eine**

Abb. 4: Spritzlackieren mit nanopartikulären Lacken.

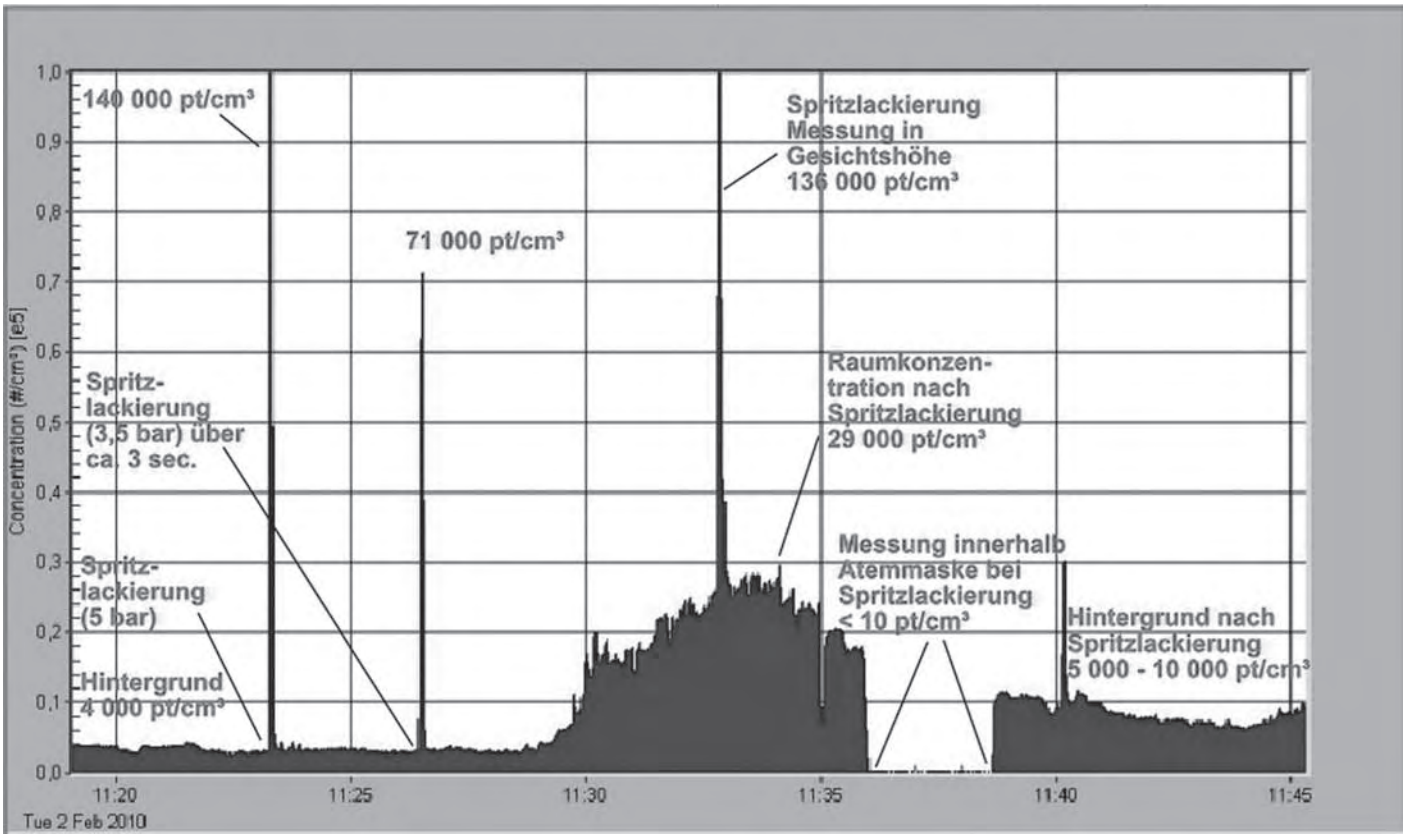

Abb. 5: Messprofil bei Spritzlackierung mit nanopartikulären Lacken.

Atemschutzhaube mit Frischluftzufuhr trug, innerhalb der – auch beim Spritzlackieren – nur Konzentrationen < 10 pt/cm³ gemessen werden konnten (Abb. 4 und 5).

Bei repräsentativen Tätigkeiten wurden zudem Raumluftproben gewonnen, die – elektronenmikroskopisch und elementanalytisch untersucht – u.a. als Zirkonium-Nanopartikel verifiziert werden konnten (Abb. 6 und 7).

Aufgrund der vorliegenden Untersuchungsergebnisse sind aus präventivmedizinischer Sicht folgende Arbeitsschutz-Maßnahmen sinnvoll: Eine Substitution pulverförmiger Nanopartikel durch Bindung in flüssigen oder festen Medien (Pasten, Suspensionen etc.), technische Maßnahmen (Verwendung geschlossener Apparaturen bzw. Absaugung von Stäuben direkt an der Quelle) sowie organisatorische und personenbezogene Schutzmaßnahmen (z.B. Atemschutz, P2, FFP2, P3, FFP3).

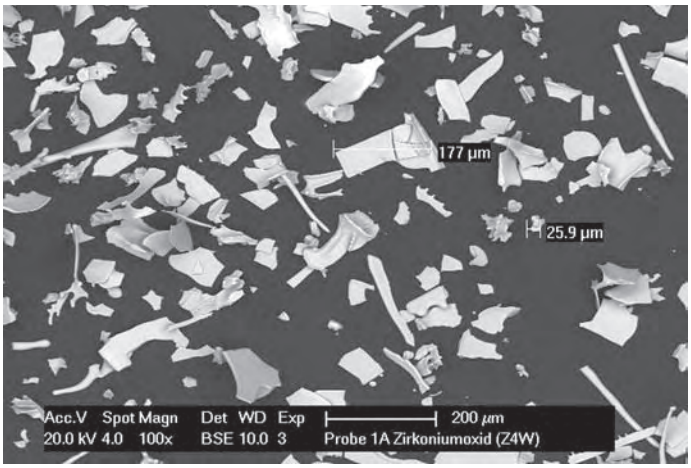

Abb. 6: REM: Zirkonium-Partikel.

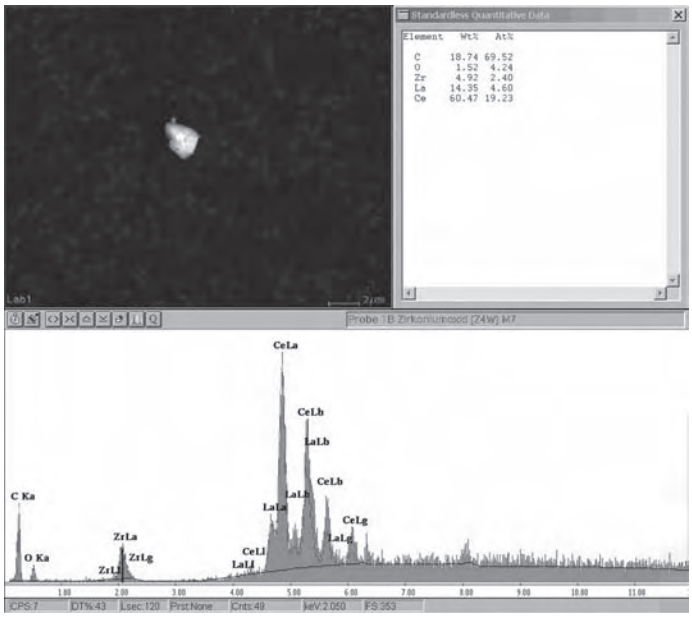

Abb. 7: EDX: Nachweis von Zirkonium sowie Lanthan und Cerium.

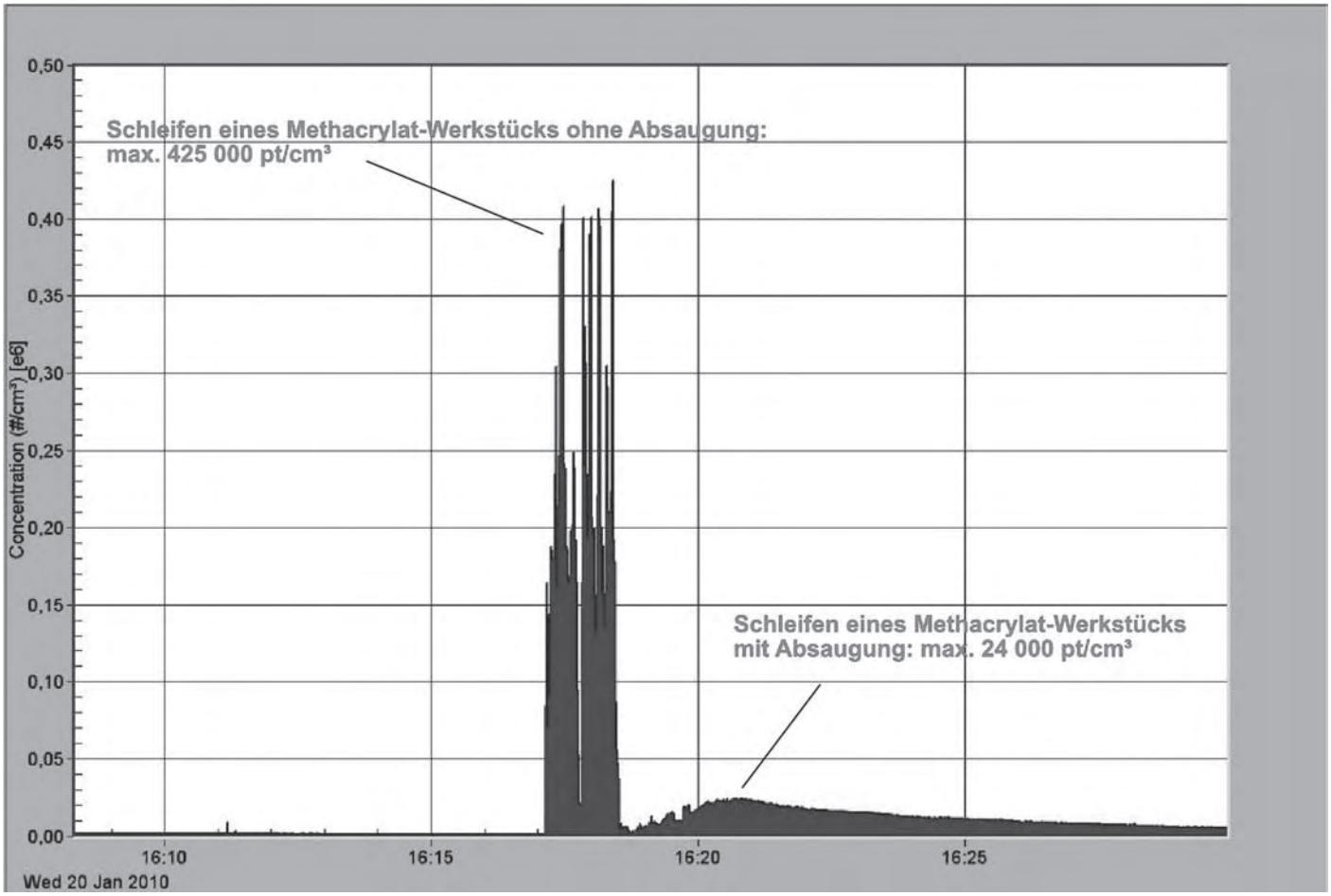

Abb. 8: Beschleifen von temporärem Zahnersatz aus Komposit-Kunststoff.

Letztendlich sollte eine adäquate, verantwortungsvolle betriebsärztliche Betreuung eine sensitive Lungenfunktionsanalyse, eine zielgerichtete Allergiediagnostik und ggf. die Berücksichtigung eines kardiovaskulären Risikoprofils beinhalten.

Nanopartikel und Gefährdungen in der Zahnheilkunde

Hendrik Berger, Ass.-Arzt, Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin der Universität des Saarlandes

In der Zahnheilkunde beschäftigte Personen sind gegenüber zahlreichen, teils gesundheitsgefährdenden Arbeitsstoffen exponiert. Materialien wie Amalgam treten in den Hintergrund, stattdessen werden zunehmend (neue) **Materialien wie Zirkonium oder auch nanopartikuläre Werkstoffe** eingesetzt. Es werden **Arbeitsmaterialien mit sensibilisierendem** (Methylmethacrylate, Latex etc.), **fibrogenem** (Quarz oder bis zum Verwendungsverbot 1993 auch Asbest) und auch **irritativ-toxisch** (Glyoxal, 2-Phenylphenol) **wirkendem Potential** verwendet.
Zur Untersuchung möglicher gesundheitlicher Auswirkungen gegenüber exponierten Beschäftigten wurde von uns ein umfassendes Untersuchungsprogramm konzipiert, das den Mitarbeitern der Universitätszahnkliniken des Saarlandes angeboten wurde. Zusätzlich wurden Studienanfänger der Zahnheilkunde im ersten Semester untersucht.

Insgesamt nahmen an unseren Untersuchungen 26 Personen teil (13 Frauen, 13 Männer, mittleres Alter 33 Jahre). Die Dauer der Beschäftigung betrug durchschnittlich 17 Jahre.
Schwerpunkte unseres Diagnostikprogramms waren die **(Berufs-)Anamnese, Lungenfunktions- und Allergiediagnostik** sowie **Expositionsmessungen mit tätigkeitsassoziierter Bestimmung der Partikelkonzentration und -freisetzung am Arbeitsplatz** einschließlich **elektronenmikroskopischer Analyse von aus der Raumluft gewonnenen Partikelproben**.

Von den 26 teilnehmenden Personen klagten 14 Klinikmitarbeiter und drei Studienanfänger über schleimhautassoziierte Beschwerden, wie z.B. Rhinitis, Konjunktivitis oder Stockschnupfen. Über tätigkeitsassoziierte Beschwerden klagten 11 der Klinikmitarbeiter.

Bodyplethysmographisch zeigten 12 Personen eine variable oder bereits manifeste obstruktive Ventilationsstörung.

In der Allergiediagnostik zeigte keiner der Untersuchten einen positiven Befund auf die Allergene **Methylmethacrylat, Latex**

Abb. 9: Beschleifen von temporärem Zahnersatz (Komposit-Kunststoff) unter Absaugung.

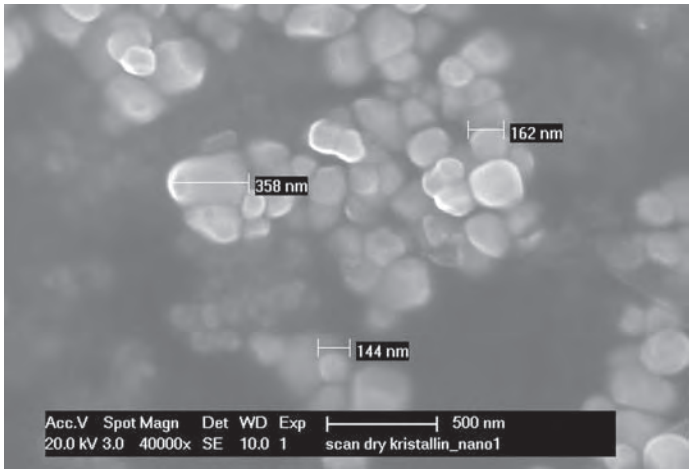

Abb. 10: REM: Nachweis von nanopartikulären Strukturen bei Anwendung von Mattierungsspray.

oder Formaldehyd. Bei 4 von 9 Klinikmitarbeitern sowie 2 von 3 Studienanfängern ließ sich teils serologisch, teils auch im Prick-Test eine Sensibilisierung auf **ubiquitäre Inhalations- und Sofortallergene** als mögliche Ursache für eine Atemwegsobstruktion aufzeigen.

Im Lymphozyten-Transformation-Test (LTT) konnte bei keinem der Teilnehmer eine Reaktion auf Beryllium festgestellt werden. Auf **Zirkonium reagierten zwei Zahnärzte sowie zwei Studierende im höheren klinischen Semester im LTT positiv**. Bei einem weiteren zahnärztlichen Mitarbeiter konnte eine Sensibilisierung nicht eindeutig ausgeschlossen werden. Letztendlich konnte bei 4 Klinikmitarbeitern sowie einem Studierenden im ersten Semester auf Grund bisher vorliegender Ergebnisse noch kein möglicher Auslöser für eine Atemwegsobstruktion verifiziert werden.

Die **Expositionsmessungen** am Arbeitsplatz zeigten bei der routinemäßigen zahnärztlichen und auch zahntechnischen Tätigkeit keine wesentlichen Anstiege der Partikelkonzentration im Vergleich zur Hintergrundkonzentration (ca. 3.000 bis 10.000 pt/cm^3).

Bei verschiedenen repräsentativen Tätigkeiten wie z.B. im Rahmen einer Wurzelkanalbehandlung, bei der **offene Flammen** verwendet werden oder der **Verwendung eines Kältesprays** zur Sensibilitätsprüfung waren Anstiege der Partikelkonzentration von z.T. deutlich über 100.000 pt/cm^3 zu messen. Auch **das Beschleifen von Methylmethacrylathaltigem, temporärem Zahnersatz** erzeugte Partikelkonzentrationen von ca. 425.000 pt/cm^3 (Abb. 8 und 9).

Unter **Verwendung eines Handsaugers** ließ sich die Partikelkonzentration auf unter 24.000 pt/cm^3 reduzieren.
Elementanalytisch zeigten sich Partikel in der Größenordnung von 100 nm, in denen Silizium, Aluminium, Fluor und Ytterbium als Inhaltsstoffe identifiziert werden konnten.

Das **Beschleifen von Zirkonkeramik** erzeugte Partikelkonzentrationen von ca. 45.000 pt/cm^3, die unter Verwendung einer **adäquaten Wasserspülung und Absaugung** auf Hintergrundniveau (ca. 3.000 pt/cm^3) reduziert werden konnten.

Elektronenoptisch zeigten sich Partikel in der Größenordnung von deutlich unter 1µm, die als zirkoniumhaltig verifiziert werden konnten.

Simulationsversuche mit einem Mattierungsspray, wie es zur Herstellung von Zahnersatz mittels CAD/CAM-Systemen Verwendung findet, erzeugte in Laborversuchen Partikelkonzentrationen bis 410.000 pt/cm^3. In den teils nanoskaligen Partikeln konnten Silizium, Magnesium und Titan als Hauptbestandteile ausgemacht werden (Abb. 10 und 11).

Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass von 26 Teilnehmern 12 Personen eine variable oder bereits manifeste obstruktive Ventilationsstörung aufwiesen. Eine Sensibilisierung auf ubiquitäre Inhalations- und Sofortallergene konnte bei vier Klinikmitarbeitern und zwei Studienanfängern als möglicher Auslöser für diese Atemwegsobstruktion identifiziert werden.
Bei insgesamt vier Mitarbeitern der Universitäts-Zahnkliniken sowie einem Studierenden im ersten Semester konnte bis dato kein auslösendes Allergen ausgemacht werden, so dass ein beruflicher Zusammenhang nicht ausgeschlossen werden kann.

Auf Beryllium konnte im LTT keine Sensibilisierung nachgewiesen werden, dagegen zeigten 4 (5) der 19 untersuchten Mitarbeiter der Universitäts-Zahnkliniken eine Sensibilisierung auf Zirkonium. Keine Sensibilisierung war dagegen bei den Studienanfängern im ersten Semester nachweisbar.

Eine relevante Partikelfreisetzung während zahnärztlichen und zahntechnischen Tätigkeiten ließ sich im Allgemeinen, insbesondere unter Verwendung einer Absaugung, nicht feststellen. Lediglich bei verschiedenen spezifischen Tätigkeiten kam es zu einem Anstieg der Partikelkonzentration. Die **Freisetzung von**

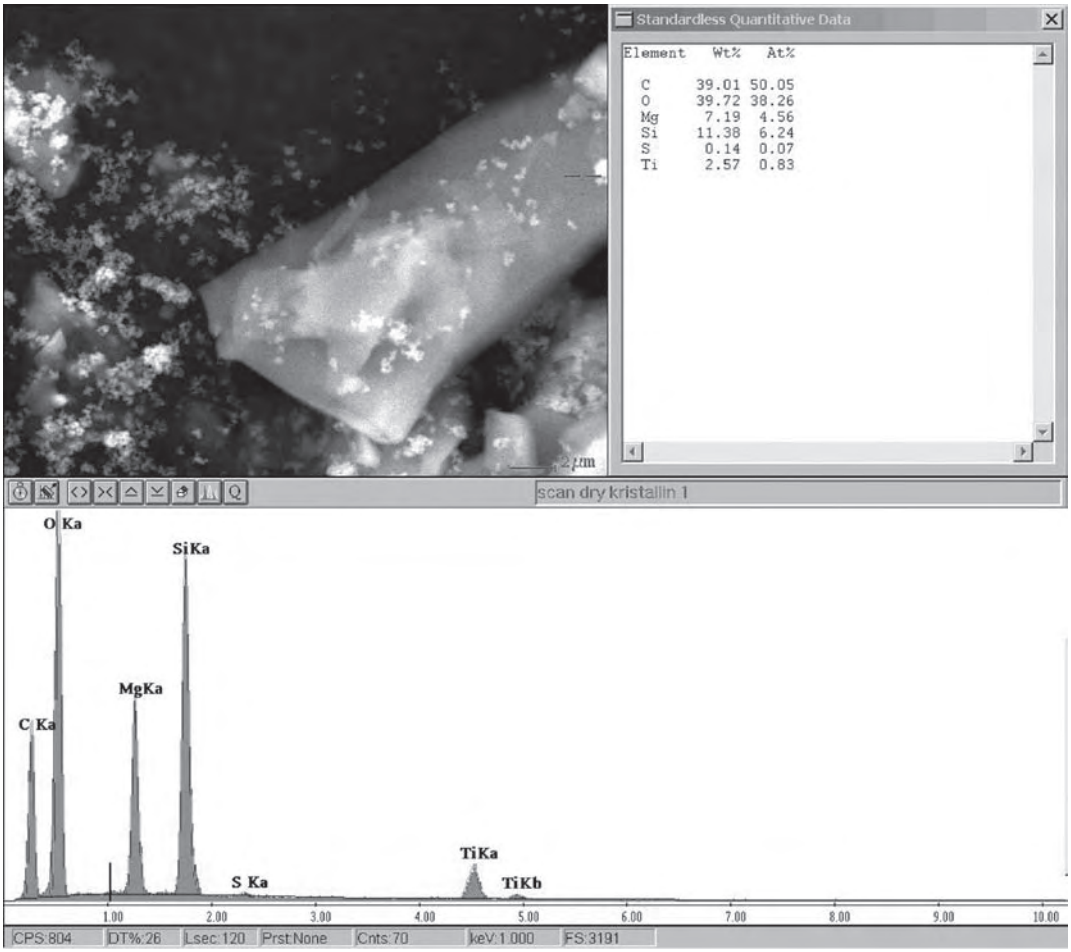

Abb. 11: EDX: Nachweis von Silizium, Magnesium und Titan bei Anwendung von Mattierungsspray.

alveolengängigen und nanoskaligen Partikeln im Rahmen verschiedener Tätigkeiten konnte durch die Verwendung einer adäquaten Absaugung deutlich reduziert werden.

Im Hinblick auf die erkannten Atemwegsobstruktionen und Zirkonium-Sensibilisierungen sind weitere Präventionsmaßnahmen erforderlich.

Kanzerogenität von Nanopartikeln

Prof. Dr. med. Ernst Hallier,
Direktor des Instituts für Arbeits- und Sozialmedizin,
Zentrum für Arbeits-, Sozial-, Umweltmedizin und Dermatologie,
Medizinische Fakultät,
Georg-August-Universität Göttingen, Waldweg 37,
37073 Göttingen

Betrachtet man die Erkenntnislage zur Kanzerogenität bzw. toxischen Wirkung von Nanopartikeln, so erkennt man, dass sie doch eher spärlich ist.

Ein Artikel von Schulte et al. (2009) beschäftigte sich mit epidemiologischen Studien über Arbeiter, die gegenüber Nanopartikeln exponiert waren. Das Ergebnis war, dass es praktisch keine epidemiologischen Studien mit aussagekräftigen Daten über Kanzerogenität und Nanopartikel gibt. Eine Studie von Baan et al. (2006) untersuchte die Kanzerogenität von Carbon black, Titaniumdioxid und Talkum. Die Studie hatte jedoch eine unzureichende Evidenz.

Es finden sich diverse „positive“ Kanzerogenitätsstudien an Ratten, welche eine sehr empfindliche Tierspezies darstellen. In diesen Tierversuchen wurden Dieselmotoremissionen, Talkum, Toner, Kohlenstaub, Titaniumdioxid und Carbon black getestet. Diese Stoffe begünstigten die Entstehung von Tumoren. Versucht man diese Studien zu beurteilen und die **Entstehung und den Mechanismus der Tumoren** zu sehen, **so stellt sich die Frage, ob die Tumorrate mit der kumulativen Massenkonzentration assoziiert ist, der kumulativen Oberflächenkonzentration oder der kumulativen Volumenkonzentration. Ein erstes Fazit ergibt, dass bei Verwendung der Masse als Dosismaß ultrafeine Nanopartikel bis zu fünfmal stärker wirksam sind als Mikropartikel.**

Bei der Betrachtung des Mechanismus ist wohl die **sekundäre Genotoxizität der Hauptmechanismus**. Hier werden Makrophagen und neutrophile Granulozyten angelockt und aktiviert. Es entstehen reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies im Rahmen dieser Entzündungsreaktion und antioxidative Schutzmechanismen und DNA-Reparaturkapazität reichen nicht mehr aus. Bei diesem Vorgang ist eine Schwellendosis (overload) zu finden.

Die Frage nach der primären Genotoxizität (Schädigung des Erbguts ohne Entzündung durch direkte Interaktion der Nanopartikel mit der DNA oder Schädigung des Spindelapparats) ist sehr umstritten und eher fraglich. Hier gibt es keine Schwellendosis.

Es stellt sich die Frage, ob diese, mit einzelnen ultrafeinen Partikeln gewonnenen Erkenntnisse auf industriell gefertigte Nanoprodukte übertragbar sind. Man sieht, dass die Zelltoxizität für verschiedene Nanopartikel sehr unterschiedlich ist. In der Studie von Karlsson et al. (2008) wurden 8 verschiedene Nanopartikel untersucht (Carbon black, TiO_2, Fe_3O_4, FeO_3,

$CuZnFe_2O_4$, Nanotubes, ZnO und CuO). Während in der Kontrollgruppe nur wenige Zellen zugrunde gegangen sind, waren es bei Nanoröhren schon ca. 20%, bei Zinkoxid ca. 40% und bei Kupferoxid über 90 %. Auch bezüglich der Entstehung von DNA-Schäden ist von den verglichenen Nanopartikeln Kupferoxid die Substanz, welche die meisten Schäden hervorgerufen hat. Anders verhält es sich bei den oxidativen Zellschäden, bei denen TiO_2, Fe_3O_4, FeO_3, $CuZnFe_2O_4$ und CuO die „schädlichste“ Wirkung hatten. Auch die Freisetzung intrazellulärer Sauerstoffradikale wurde von Karlsson untersucht, hier waren CuO, TiO_2 und $CuZnFe_2O_4$, dann Carbon black und Zinkoxid die „schädlichsten“ Substanzen.

Wichtig für die Unterscheidung der Toxizität und Kanzerogenität ist auch, in welcher Form die Nanopartikel vorliegen. Nach DFG 2010 sind Primärteilchen kompakte einzelne Teilchen, die im Elektronenmikroskop als solche erkennbar sind, auch wenn sie mit anderen zu Aggregaten oder Agglomerationen verknüpft sind. Aggregate sind Gruppen fest miteinander verbundener Primärteilchen und Agglomerate Gruppen von Teilchen (Primärteilchen oder Aggregate), die durch schwache Kräfte (insbesondere Van-der-Waals-Kräfte) zusammengehalten werden. **Einzelne Partikel sind gefährlicher als aggregierte bzw. agglomerierte**.

Nanopartikel werden praktisch immer als Aggregate bzw. als Agglomerate eingeatmet. Unklar ist, ob und mit welcher Kinetik sie z.B. in der Alveolarflüssigkeit wieder deaggregieren können.

Besonders gut wissenschaftlich untersucht wurden bisher vor allem Nanoröhren (Nanotubes), die in Verdacht stehen, asbestfaserähnliche Eigenschaften zu haben.

In einer Pilotstudie von Poland et al. (2008) wurden Kohlenstoffnanoröhrchen in die Bauchhöhle von Mäusen injiziert und zeigten dort eine Pathogenität wie Asbest. In der Studie wurden verschiedene Kohlenstoffnanotubes (CNT) verabreicht, wobei starre lange Röhren diese Krankheitseffekte zeigten, während kurze bzw. weiche/geknäulte Röhren diese nicht induzierten.

In Studien, bei denen CNT mit Strukturdefekten bzw. starre CNT verwendet wurden, zeigte sich **bei intraperitonealer Applikation die Bildung von Mesotheliomen** (Tagagi et al. 2008)**, ebenfalls nach intraskrotaler Applikation** (Sakamoto et al. 2009). Im Gegensatz dazu existiert eine Studie von Muller et al. (2009), bei der intakte, weiche, geknäulte CNTs intraperitoneal injiziert wurden und keine Mesotheliome verursachten. Eine weitere Studie von Shvedova et al. (2009) konnte beweisen, dass Kohlenstoffnanotubes von Granulozyten phagozytiert werden.
Es ist daher sinnvoll, einen physikalischen und chemischen Vergleich zwischen Asbest und starren Kohlenstoffnanotubes durchzuführen (Jaurand et al. 2009). Beide sind faserförmig, Asbest hat einen Durchmesser von ca. 100 nm, Chrysotyl von ca. 50 nm, etwa in der Größenordnung wie CNT. Chrysotyl spleisst auf, während CNT aggregieren. Chemisch sind sie verschieden, beide jedoch metallkontaminiert. Beide Substanzen können sich an Biomaterialien anheften und werden in Zellen aufgenommen (Exozytose wohl nur bei CNT). Eine Zytotoxizität sowie DNA-Schäden können ebenfalls beide Substanzen hervorrufen. Asbest sowie CNT können durch das Lymphsystem transportiert werden und gelangen in verschiedene Organe des Körpers. Zu Entzündungen, Granulomatosen und Fibrosen können ebenfalls beide führen, jedoch ist die Entstehung solcher Erkrankungen sehr dimensionsabhängig. Mesotheliome werden durch beide verursacht, was die o.g. tierexperimentellen Studien nachweisen konnten. Diese Eigenschaften gelten jedoch nicht für weiche, geknäulte CNT!

Song et al. veröffentlichten 2009 einen Artikel über acht Fabrikmitarbeiter, die mit Nanopartikeln Umgang hatten. Die Angestellten (im Alter von 18 bis 47 Jahren) arbeiteten seit 5 bis 13 Monaten auf 70 qm an einer Maschine, die **Polyacrylat-Nanopartikel** versprüht, erhitzt und trocknet. Die Absauganlage der Firma war seit 5 Monaten defekt. Die Arbeiterinnen banden sich Baumwolltücher als Atemschutz um. Verarbeitet wurde ein Beschichtungsmaterial (weißes Polyacrylat), das von den Arbeiterinnen löffelweise in die Maschine gegeben werden musste. Dieses wurde mit 100 – 120 kPa auf Polystyrolbretter gesprüht. Die Trocknung erfolgte bei 75 – 100 °C. Es wurden in dieser Zeit ca. 6 kg Nanopartikel der Größe 30 nm auf einer Fläche von 5.000 qm verteilt.

Jede der Frauen zeigte einen Pleuraerguß und fünf Personen einen Perikarderguß. Die klinische Symptomatik bestand aus Juckreiz, Belastungsluftnot und Zyanose. Im Blutbild zeigte sich bei 5 Frauen eine Monozytose und Neutropenie. Die Lungenfunktionsuntersuchung ergab eine Restriktion mit Reduktion der Vitalkapazität auf 25 – 35 %. In der BAL fand man bei 5 Frauen eine Lymphozytose und eine Neutrophilie. Des Weiteren konnte man **Nanopartikel im Pleuraerguß, im Karyoplasma der Epithelzellen und in „apoptotischen“ Zellen finden.** 2 der Frauen starben in Folge respiratorischer Insuffizienz. Bei einer Patientin musste eine Perikardfensterung und eine Pleurektomie erfolgen. **Alle der überlebenden Arbeiterinnen zeigten noch nach 20 Monaten eine langsam progrediente Fibrose und rezidivierende Pleuraergüsse.** Dieser Fall zeigt eindrücklich die Gefährdung durch Nanomaterialien kombiniert mit Lösungsmitteln und Hitze bei inadäquaten Schutzmaßnahmen.

Zusammenfassend kann man sagen, dass bei partikulären Nanomaterialien kein grundsätzlicher Unterschied des Wirkungsmechanismus im Vergleich zu Mikropartikeln besteht, lösliche Partikel entsprechend ihrer chemischen Zusammensetzung wirken und granuläre biobeständige (unlösliche) Partikel bei Überlastung der bronchoalveolären Clearance ein kanzerogenes Risiko durch Makrophagen induzierten oxidativen Stress in sich bergen. Die Wirkstärke der Nanopartikel ist massenbezogen um den Faktor 2 – 5 höher gegenüber

Mikropartikeln. Durch eine Aggregatbildung kann die Gefährdung reduziert werden. Metallische Nanopartikel, metallische oder andere Oberflächenmodifikationen (Coating) und Reste von metallischen Katalysatoren können ein zusätzliches Risiko bezüglich oxidativem Stress bedingen oder sogar direkte Genotoxizität zeigen.

In Bezug auf CNT hat sich gezeigt, dass weiche, knäuelartige Röhren nicht auflösbare Agglomerate bilden und somit keine asbestartigen Wirkungen entfalten. **Starre Tubes dagegen zeigten in tierexperimentellen Studien kanzerogene Wirkungen, die denen von Asbest ähneln**. Allerdings ist die Relevanz für den Menschen noch nicht geklärt.

Autoren:
Bianca Karabin-Kehl
Dr. med. Michaela Mittmann-Frank
Hendrik Berger
Univ.-Prof. Dr. med. Axel Buchter
Institut und Poliklinik für Arbeitsmedizin
der Universität des Saarlandes und Präventivmedizinisches
Zentrum für arbeits- u. umweltbedingte Erkrankungen
Universitätsklinikum des Saarlandes
Gebäude 80.2
66421 Homburg/Saar
Tel. (0 68 41) 162 – 68 01, Fax (0 68 41) 162 – 68 10
E-Mail: arbeitsmedizin.sekretariat@uniklinikum-saarland.de
Web: www.uniklinikum-saarland.de/arbeitsmedizin

Dankvermerk:
Die Referenten haben uns freundlicherweise ihre Präsentationen übermittelt, so dass wir, wie vereinbart, die Vorträge dieses Arbeitsmedizinischen Fortbildungssymposions zusammenfassen konnten.

Literatur:

Baan R, Straif K, Grosse Y, Secretan B, El Ghissassi F, Cogliano V; WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group: Carcinogenicity of carbon black, titanium dioxide and talc. Lancet Oncol 7, 295-296 (2006).
Berger H, Mittmann-Frank M, Hannig M, Wennemuth G, Buchter A: (Nano-) Partikel und neue Materialien in der Zahnheilkunde. Posterbeitrag DGAUM, Dortmund (2010).
Böcher A, Müller M, Buchter A: Nanopartikel in der Arbeitsmedizin – gesundheitliche Risiken und Präventionsbedarf. Saarländisches Ärzteblatt 08/2005, 17-23 (2005).
Jaurand MC, Renier A, Daubriac J: Mesotheliom: do asbestos and carbon nanotubes pose the same health risk? Particle and Fibre Toxicology 6: 16 (2009).
Karlsson HL, Cronholm P, Gustafsson J, Möller L: Copper oxide nanoparticles are highly toxic: a comparison between metal oxide nanoparticles and carbon nanotubes. Chem. Res Toxicol 21, 1726-1732 (2008).
Mittmann-Frank M, Berger H, Buchter A: Arbeitsmedizinisches und präventivmedizinisches Untersuchungsprogramm bei Exposition mit Nanopartikeln und speziellen oder neuen Materialien. Zbl Arbeitsmed. 59, 336–343 (2009).
Mittmann-Frank M, Berger H, Pföhler C, Bücker A, Wilkens H, Arzt E, Schmitt K-P, Wennemuth G, Hannig M, Buchter A: Klinische und diagnostische Befunde bei Expositionen gegenüber Nanopartikeln und neuen Materialien. Zbl Arbeitsmed. 60, 328-348 (2010).
Mittmann-Frank M, Berger H, Pföhler C, Bücker A, Wilkens H, Buchter A: Klinische und diagnostische Befunde bei beruflicher Exposition gegenüber Nanopartikeln und neuen Materialien – I. Posterbeitrag DGAUM, Dortmund (2010).
Mittmann-Frank M, Berger H, Kraegeloh A, Hannig M, Wennemuth G, Buchter A: Tätigkeitsparallele Diagnostik bei beruflicher Exposition gegenüber Nanopartikeln und neuen Materialien – II. Posterbeitrag DGAUM, Dortmund (2010).
Mittmann-Frank M, Berger H, Rupf ST, Wennemuth G, Pospiech P, Hannig M, Buchter A: Expositionen gegenüber Nanopartikeln und neuen Materialien in der Zahnheilkunde. Beim Zbl Arbeitsmed in Druck.
Mittmann-Frank M, Karabin B, Berger H, Neis O, Hübner U, Gräber ST, Buchter A: LTB4 im Atemkondensat und exhaliertes Stickstoffmonoxid – eine vergleichende Analyse bei Exposition gegenüber Nanopartikeln. Beim Zbl Arbeitsmed zur Veröffentlichung eingereicht.
Muller J, Delos M, Panin N, Rabolli V, Huaux F, Lison D: Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a 2-year bioassay in the peritoneal cavity of the rat. Toxicol Sci 110, 442-448 (2009).
Müller M, Fritz M, Buchter A: Nanotoxikologie. Zbl Arbeitsmed. 58, 238–252 (2008).
Poland CA et al.: Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. Nature Nanotechnology 3, 423-428 (2008).
Sakamoto Y, Nakae D, Fukumori N, Tayama K, Maekawa A, Imai K, Hirose A, Nishimura T, Ohashi N, Ogata A: Induction of mesothelioma by a single intrascrotal administration of multiwall carbon nanotube in intact male Fischer 344 rats. J Toxicol Sci 34, 65-76 (2009).
Schulte PA, Schubauer-Berigan MK, Mayweather C, Geraci CL, Zumwalde R, McKernan JL: Issues in the development of epidemiologic studies of workers exposed to engineered nanoparticles. J Occup Environ Med 51, 323-335 (2009).
Shvedova AA, Kisin ER, Porter D, Schulte P, Kagan VE, Fadeel B, Castranova V: Mechanisms of pulmonary toxicity and medical application of carbon nanotubes: Two faces of Janus? Pharmacol Therapeutics 121, 192-204 (2009).
Song Y et al.: Exposure to nanoparticles is related to pleural effusion, pulmonary fibrosis and granuloma. Eur Respir J 34, 559-567 (2009).
Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, Kitajima S, Kanno J: Induction of mesothelioma in p53+/- mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. J Toxicol Sci 33, 105-116 (2008).

Abbildungsverzeichnis:

Abb. 1 und 2:
Mittmann-Frank M, Berger H, Pföhler C, Bücker A, Wilkens H, Buchter A: Klinische und diagnostische Befunde bei beruflicher Exposition gegenüber Nanopartikeln und neuen Materialien. Poster DGAUM (2010).

Abb. 4, 5, 6, 7:
Mittmann Frank M, Berger H, Kraegeloh A, Hannig M, Wennemuth G, Buchter A: Tätigkeitsparallele Diagnostik bei beruflicher Exposition gegenüber Nanopartikeln und neuen Materialien.
Poster DGAUM (2010).

Online-Ärzteblatt **www.aerzteblatt-saar.de**
verfügbar 5 Arbeitstage vor der Druckausgabe!