



Nanomaterialien aus arbeitsmedizinischer Sicht

RAK Göttingen
17. November 2016





Häufige Nanomaterialien

- **Silber** **22%** **antimikrobielle Wirkung**
- **Kohlenstoff** **6%** **Materialverstärkung,
Schwärzungsmittel, Abriebminderung**
- **Titandioxid** **4%** **Kosmetika, Sonnenschutzmittel**
- **Siliziumdioxid
Silikat** **3%** **Lacke, Farben, Lebensmittel**
- **Zinkoxid** **2%** **UV-Schutz, Schweißen**
- **Gold** **2%** **Kirchenfenster, Textilien, Medizin**



Expositionsmöglichkeit

- **Herstellung, Handhabung , Verwendung**
- **abtragende maschinelle Bearbeitung**
- **nicht vollständig geschlossene Prozesse** (z. B. thermische Prozesse, bis 10^6 Partikel / cm^3 beim Plastikschiweißen)
- **Schnittstellen** zwischen geschlossenen und offenen Verfahrensschritten
- **Abfallentsorgung**
- **Aufwirbelung von Oberflächen**
- **Reinigung, Wartung, Instandsetzung**
- **Unfallereignisse**
- **Nicht:** Anwendung von Produkten mit in Matrix fest integrierten Nanomaterialien



Aufnahmewege

- **Inhalation:** Hauptaufnahmeweg
- **Haut:** wenig relevant, bei Schädigung der Hautbarriere möglich
- **Magen-Darm-Trakt:** nicht relevant
- **Nase:** über Riechschleimhaut direkt ins Gehirn, Relevanz unklar



Inhalation

Pulmonale Dosis abhängig von

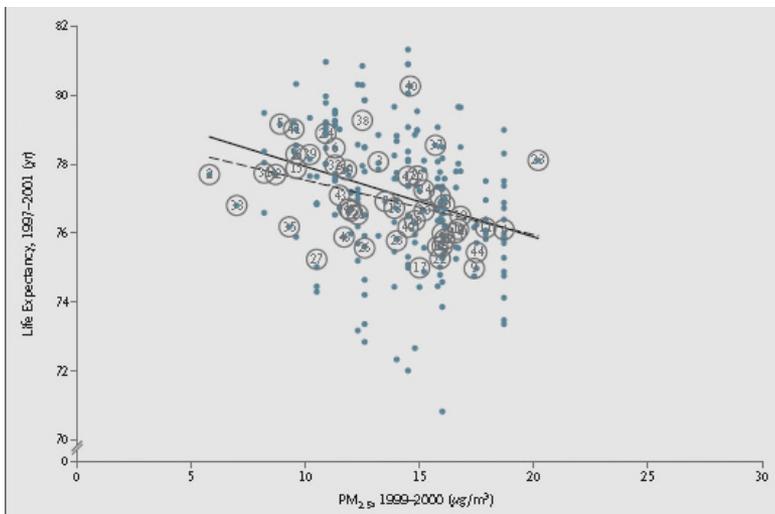
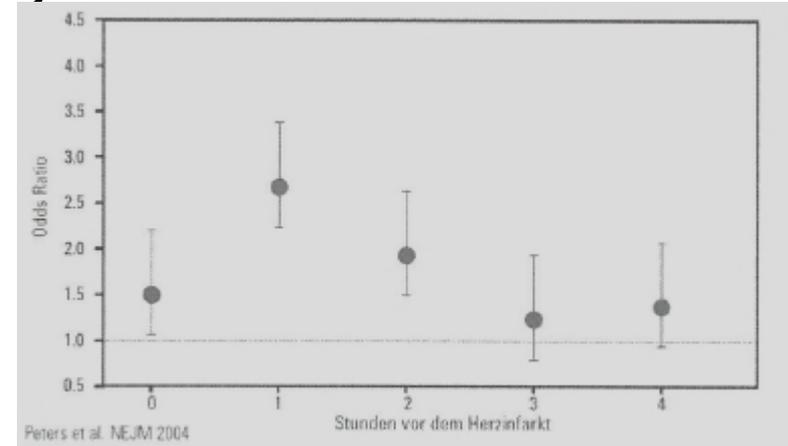
- Alter, Geschlecht, Mund-/Nasenatmung, Gesundheitszustand
- Aktivitätslevel
- Partikeleigenschaften:
 - Durchmesser
 - Dichte
 - Form (Fasern!)
 - Hygroskopie

Nicht Deponierung sondern Akkumulation entscheidend



Gesundheitliche Effekte, Umweltmedizin

- Risiko für Herzinfarkt und vorheriger Aufenthalt in einem Verkehrsmittel



Pope et al. NEJM 2009

- Lebenserwartung und Ultrafeinstaubkonzentration (PM_{2,5})



Gesundheitliche Effekte, Epidemiologie

- TiO_2 -Partikel: kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko
- Industrieruß: keine eindeutigen Ergebnisse
- Schweißen: z. B. fieberartige Symptome (Mikropartikel?, Gase?)
- urbane Umweltaerosole und Ruß/Black Carbon : Mortalität und Morbidität besonders pulmonal und kardiovaskulär steigen (welche Staubfraktion? Transportvehikel?)
- Partikelanzahl: Kurzzeiteffekte → Asthma, Herz-Kreislaufbeschwerden; Langzeit → unklar, keine Studien



Gesundheitliche Effekte, klinische Studien

nur **Kurzzeiteffekte** untersucht

- **Zinkoxid ohne Metaldämpfe:** keine Effekte
- **Kohlenstoffe-Nanomaterialien:** bei gesunden Probanden bei moderater Aktivität lediglich bei höchster Expositionsstufe milde Atemwegsdysfunktion
 - deutlichere aber nur geringe vaskuläre Effekte
 - keine signifikanten Effekte im EKG
 - Monozyten: geringe Veränderungen im Expressionsprofil von Adhensionsmolekülen
- **Dieselpartikel:** pulmonale und systemische Thrombogenese erhöht (Partikeleffekt?)



Gesundheitliche Effekte, Fallstudien

- **Spray-Beschichtungsfirma in China:**
pulmonale Entzündung, Pleuraerguss, Lungenfibrose
(Nanopartikel ursächlich? hohe Konzentrationen
verschiedenster gas- und partikelförmiger Toxine!)
- **World Trade Center:**
Lungenerkrankungen und Kohlenstoff-Nanoröhrchen in
der Lunge (Nanopartikel ursächlich? Komplexes Staub-
Asche-Gas-Gemisch!)



Gesundheitliche Effekte beim Menschen

Zusammenfassung der Studienergebnisse

- kausaler Zusammenhang zwischen Nanomaterialexposition und Gesundheitsgefährdung nicht zweifelsfrei belegt
 - Erhöhung des Lungenkrebsrisikos nicht belegt
 - statistische Korrelation zwischen Masse von Ruß, PM_{2,5} und PM₁₀ und erhöhter Mortalität aufgrund pulmonaler und vaskulärer Effekte belegt, aber kein kausaler Zusammenhang
 - Kurzzeitinhalationen: keine oder klinisch nicht relevante pulmonale, kardiovaskuläre und immunmodulatorische Effekte
- Kein erhöhtes Gefahrenpotential am Arbeitsplatz aufgrund „Nanoskaligkeit“ ableitbar**





Inhalation und Schutzmechanismen

Bronchien:

- Mukusschicht 5-50 μ m, undurchdringlich außer für Partikel < 500 nm mit nicht-adhäsiven Oberflächen, z. B. niedermolekulares Polyethylenglykol, Fullerene (Relevanz unklar)
- **Mukuziliäre Clearance** (Halbwertszeit max. 1 Tag)



Inhalation und Schutzmechanismen

Alveolen:

- Lining Fluid (70 nm), Epithelbarriere (z. T. weniger als 1 μm), Makrophagen
- **Alveoläre Clearance:** (Halbwertszeit 700-900 Tage, keine Humandaten für Nanostäube)
 - Phagozytose durch Alveolarmakrophagen (langsamer als für mikroskalige Strukturen) und anschließend mukuciliäre Clearance
 - Phagozytose größenabhängig: < 100 nm ca. 20%, > 500 nm > 80%
 - Phagozytose und Transport in das lymphatische System (geringe Relevanz)
 - Systemische oder lokale Translokation ins Blut oder Gewebe (Geschwindigkeit abhängig von Größe und Ladung, Stunden bis Woche)



Einflussfaktoren

Systemische Translokation

- Translokationseffizienz in Sekundärorgane abhängig von Größe (< 18 nm bis 10%; > 18 nm 0,1% bis 1%)
- Relevanz unklar (Humandaten vs. Tierversuch)

Lokale Translokation

- Endozytose (ggf. Trojanischer-Pferd-Effekt: intracelluläre Freisetzung hoher Konzentrationen, z. B. Metalle), abhängig von Ladung
→ Relevanz für Metaldampffieber?



Einflussfaktoren

- **Makrophagen-Overload** ($> 6\%$ alveoläre Makrophagen), Reduktion der Clearance-Rate (Halbwertszeit der Lungenretention steigt mehr als 10fach) \rightarrow Grenzwert $0,2 \text{ mg/m}^3$ bei Dichte $2,5 \text{ g/cm}^3$
- auch darunter akute und transiente Entzündungsreaktionen
- **Proteinkorona**, veränderbar, beeinflusst Löslichkeit, könnte Veränderung der Zusammensetzung der Alveolären Lining Fluid und damit Toxizität beeinflussen. Bedeutung unklar
- Ladung beeinflusst ggf. Serumproteine \rightarrow Entzündungsreaktion
- Erkrankungen können erhöhen Biodistribution und insbesondere pulmonale Verweildauer und Translokation erhöhen (z. B. COPD), Relevanz unklar



Ergebnisse von Tierversuchen

Fibrose:

Partikeloberfläche

- ↓ oxidativer Zellstress, Überschreitung der antioxidativen Kapazität
- ↓ Entzündungsreaktion (größere inflammatorische Antwort als Mikropartikel)
- ↓ chronische Entzündung
- Fibrose
 - auch nach Kurzzeitexposition anhaltende Entzündungsreaktionen
 - unterschiedliche pathologische Prozesse bei Fasern und Metallnanopartikel (ZnO, Ni, Ceroxid)
 - keine fibrogene Wirkung: Gold und Platin; Silber?



Ergebnisse von Tierversuchen

Krebs, Partikel

Partikeloberfläche

- ↓ oxidativer Zellstress, Überschreitung der antioxidativen Kapazität
- ↓ Entzündungsreaktion
- Karzinogenität (2fach höhere Potenz als Mikromaterialien)

- Karzinogenität von Kohlenstoff-Partikeln strittig (kein Risiko bei Arbeitern in Kohleminen nachgewiesen)
- metallbasierte Nanomaterialien: höhere Toxizität, Studien zur Karzinogenität fehlen aber



Wirkmechanismus für GBS-Nanomaterialien

- Freisetzung von Radikalen → Oxidativer Stress → Entzündungsprozess
- Überlastung der Abwehrmechanismen (Overload der Makrophagen) = schwellenabhängiges Wirkprinzip
- Chronische Entzündung → Fibrose → Karzinom
- Auf Massensbasis ca. 2-3 höhere Wirkstärke in der Kanzerogenität als Mikropartikel wegen größerem Verdrängungsvolumen der Agglomerate / Aggregate



Ergebnisse von Tierversuchen

Krebs, Nanoröhrchen

- hohe mechanische Stabilität
- richten sich im Atemtrakt aus
- Translokation ins Mesothel, nicht ins Blut
- unbehandelt nicht wasserlöslich → Agglomeration
- besonders große Oberfläche → Transportvehikel
- **Faser-Paradigma** / WHO-Fasern Länge > 5 μm , Durchmesser < 3 μm , Länge/Durchmesser > 3:1
- **Frustrierte Phagozytose** (ab ca. 15 μm) → anhaltende lokale inflammatorische Stimulation
- andere pathologische Reaktion als Asbest



Ergebnisse von Tierversuchen

Asthma:

- Adjuvans-Wirkung von Kohlenstoff-Partikeln und Silber
- Immunmodulierung über Leukozyten, auch durch Fasern



Einteilung der Nanomaterialien (BekGS 527)

- **Lösliche Nanomaterialien** (z. B. NaCl, amorphes SiO₂)
- **Biobeständige Nanomaterialien mit spez. tox. Eigenschaften** (z. B. Gold, Silber, Zinkoxid)
→ stoffspezifische Beurteilungsmaßstäbe
- **Biobeständige Nanomaterialien ohne spez. tox. Eigenschaften** (GBS-Nanomaterialien, z. B. Industrieruß, Titandioxid, Aluminiumoxid, Aluminiumsilikat)
→ Beurteilungsmaßstab 0,5 x AGW für A-Staub (aber max. 0,5 mg/m³) → FFP2 bei Einhaltung bzw. FFP3 bei Überschreitung
- **Biobeständige faserförmige Nanomaterialien mit ggf. asbestartigen Wirkungen**
→ < 10.000 F/m³ anzustreben (NIOSH 0,001 mg/m³), → FFP3



arbeitsmedizinische Prävention

1) Mitwirkung an der **Gefährdungsbeurteilung**

2) **Arbeitsmedizinische Beratung** im Rahmen der Unterweisung

- U. a. bekannte und vermutete Gefahren
- Aufnahmewege

3) **Arbeitsmedizinische Vorsorge**, Anlässe

- A-Staub (AGW)
- spezifische Bestandteile (AGW bzw. Expositions-Risikobeziehungen nach TRGS 910)
- Atemschutz
- Wunschvorsorge





Zusammenfassung

- Toxische Wirkung wegen
 - toxischer Bestandteile
 - vergrößerter Oberfläche
 - Struktur
- dosisabhängig ist mit Entzündung, Fibrose und Lungenkrebs beim Menschen zu rechnen
- Wirkungen sind jedoch bisher nicht gesichert
- keine „nanospezifische“ arbeitsmedizinische Vorsorge
- noch zahlreiche Fragen offen



Vielen Dank!

Fragen?

Dr. med. Stefan Baars
Gewerbeärztlicher Dienst
Gewerbeaufsichtsamt Hannover
Tel. 0511 / 9096 – 230
e-mail: stefan.baars@gaa-h.niedersachsen.de