



LGL

Nanomaterialien am Arbeitsplatz

Exposition, gesundheitliche Risiken
und Präventionsmaßnahmen

Band 5 der Schriftenreihe
Arbeitsschutz und Produktsicherheit

Für eine bessere Lesbarkeit haben wir bei manchen Personenbezeichnungen auf ein Ausschreiben der weiblichen Form verzichtet. Selbstverständlich sind in diesen Fällen Frauen und Männer gleichermaßen gemeint.

Herausgeber: Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)
Eggenreuther Weg 43, 91058 Erlangen

Telefon: 09131 6808-0
Telefax: 09131 6808-2102
E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de
Internet: www.lgl.bayern.de
Bildnachweis: Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)

Druck: Kaiser Medien GmbH, Nürnberg
Stand: November 2012

Autorinnen und Autoren des Berichts:

Wolfgang Schober¹, Richard Winterhalter¹, Martina Kohlhuber¹,
Hermann Fromme¹

¹ Sachgebiet Chemikaliensicherheit und Toxikologie
Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit, München



Bayerische
Gewerbeaufsicht

© Bayerisches Landesamt für Gesundheit und Lebensmittelsicherheit
alle Rechte vorbehalten

Gedruckt auf Papier aus 100 % Altpapier

ISSN 1863-3455	Druckausgabe
ISSN 1864-1075	Internetausgabe
ISBN 978-3-942018-68-5	Druckausgabe
ISBN 978-3-942018-69-2	Internetausgabe

Diese Druckschrift wird kostenlos im Rahmen der Öffentlichkeitsarbeit der Bayerischen Staatsregierung herausgegeben. Sie darf weder von den Parteien noch von Wahlwerbern oder Wahlhelfern im Zeitraum von fünf Monaten vor einer Wahl zum Zweck der Wahlwerbung verwendet werden. Dies gilt für Landtags-, Bundestags-, Kommunal- und Europawahlen. Missbräuchlich ist während dieser Zeit insbesondere die Verteilung auf Wahlveranstaltungen, an Informationsständen der Parteien sowie das Einlegen, Aufdrucken und Aufkleben parteipolitischer Informationen oder Werbemittel. Untersagt ist gleichfalls die Weitergabe an Dritte zum Zweck der Wahlwerbung. Auch ohne zeitlichen Bezug zu einer bevorstehenden Wahl darf die Druckschrift nicht in einer Weise verwendet werden, die als Parteinahme der Staatsregierung zugunsten einzelner politischer Gruppen verstanden werden könnte. Den Parteien ist es gestattet, die Druckschrift zur Unterrichtung ihrer eigenen Mitglieder zu verwenden. Bei publizistischer Verwertung – auch von Teilen – wird um Angabe der Quelle und Übersendung eines Belegexemplars gebeten. Das Werk ist urheberrechtlich geschützt. Alle Rechte sind vorbehalten. Die Broschüre wird kostenlos abgegeben, jede entgeltliche Weitergabe ist untersagt. Diese Broschüre wurde mit großer Sorgfalt zusammengestellt. Eine Gewähr für die Richtigkeit und Vollständigkeit kann dennoch nicht übernommen werden. Für die Inhalte fremder Internetangebote sind wir nicht verantwortlich.



BAYERN | DIREKT ist Ihr direkter Draht zur Bayerischen Staatsregierung.
Unter Tel. 089 122220 oder per E-Mail unter direkt@bayern.de erhalten Sie Informationsmaterial und Broschüren, Auskunft zu aktuellen Themen und Internetquellen sowie Hinweise zu Behörden, zuständigen Stellen und Ansprechpartnern bei der Bayerischen Staatsregierung.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	3
1 Einleitung.....	4
1.1 Nanotechnologie – Eine Risikotechnologie?	4
1.2 Nanomaterialien – Definitionen und Bezeichnungen.....	6
1.3 Vorkommen und Verwendung.....	9
1.4 Besondere Arten von Nanomaterialien.....	12
1.5 Staubfraktionen im Arbeits- und Umweltschutz.....	18
1.6 Toxizität-induzierende Eigenschaften von Nanomaterialien.....	20
1.6.1 Transportverhalten.....	20
1.6.2 Größe und Oberfläche	22
1.6.3 Oberflächenchemie.....	24
2 Aufnahme und Translokation von Nanomaterialien	26
2.1 Respirationstrakt	26
2.1.1 Epitheliale Translokation aus den Alveolen in den Blutkreislauf.....	28
2.1.2 Neuronale Translokation ins Gehirn	30
2.2 Haut.....	33
2.2.1 Transepidermale Penetration.....	33
2.2.2 Follikuläre Penetration	36
2.2.3 Lymphatische und neuronale Translokation	37
2.3 Gastrointestinaltrakt	38
3 Gesundheitliche Risiken von Nanomaterialien.....	43
3.1 Evidenzen aus Umweltstudien	43
3.2 Toxische Wirkungen.....	45
3.2.1 Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS)	45
3.2.2 Respirationstrakt.....	46
3.2.3 Haut.....	52
3.2.4 Herz-Kreislaufsystem.....	55
3.2.5 Leber, Niere und Milz.....	56
3.2.6 Gastrointestinaltrakt.....	57
3.2.7 Gehirn und Nervensystem	58
3.2.8 Immunsystem	61
4 Expositionsmessungen an Arbeitsplätzen	63
4.1 Messmethoden.....	63
4.2 Qualitätssicherung.....	64
4.3 Messergebnisse	64
4.3.1 Arbeitsplatz 1: Herstellung von Dispersionen mit Nanopartikeln.....	64
4.3.2 Arbeitsplatz 2: Abfüllung und Handhabung von Rußpartikeln.....	65

4.3.3	Arbeitsplatz 3: Polieren von Autolacken mit Nanopolitur	69
4.3.4	Arbeitsplatz 4: Lackversiegelung mit Nanopolitur	71
4.3.5	Arbeitsplatz 5: Herstellung von Sattelauflegern	72
4.3.6	Arbeitsplatz 6: Losbriefdruckerei.....	73
4.3.7	Arbeitsplatz 7: Herstellung von Nanomaterialien aus Zeolithen.....	74
4.3.8	Arbeitsplatz 8: Herstellung von Kohlenstoffnanoröhren	75
4.4	Bewertung der Arbeitsplatzmessungen.....	77
5	Präventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz	79
5.1	Allgemeine Regelungen zum Arbeitsschutz	79
5.2	Schutz der Arbeitnehmer bei Umgang mit Nanomaterialien.....	80
5.2.1	Informationsermittlung	80
5.2.2	Gefährdungsbeurteilung	80
5.2.3	Festlegung der Schutzmaßnahmen	80
5.2.3.1	Substitutionsmöglichkeiten.....	82
5.2.3.2	Technische Schutzmaßnahmen	82
5.2.3.3	Organisatorische Schutzmaßnahmen	82
5.2.3.4	Personenbezogene Schutzmaßnahmen	83
5.2.4	Überprüfung der Wirksamkeit der getroffenen Maßnahmen	84
5.2.5	Dokumentation.....	84
6	Risikobewertung von Nanomaterialien im betrieblichen Umfeld	85
6.1	Kritische Expositionen am Arbeitsplatz	85
6.2	Risikorelevante Nanostoffgruppen	86
7	Zusammenfassung	90
8	Literaturverzeichnis.....	94
9	Anhang	114
9.1	Verzeichnis der Abbildungen.....	114
9.2	Verzeichnis der Tabellen.....	116

Abkürzungsverzeichnis

AGW	Arbeitsplatzgrenzwert
BAuA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitssicherheit
BImSchV	Bundesimmissionschutzverordnung
CEN	Comité Européen de Normalisation
CNTs	carbon nanotubes
DIN	Deutsches Institut für Normung
EG	Europäische Gemeinschaft
EN	Europäische Norm
EU	Europäische Union
GBS	granuläre biobeständige Stäube
ICRP	International Commission on Radiological Protection
ISO	International Organization for Standardization
LED	Licht emittierende Diode
MWCNTs	multi walled carbon nanotubes
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
nm	Nanometer
PEN	Project on Emerging Nanotechnologies
PLGA	Poly(lactid-co-Glycolid)
PM	particulate matter
QDs	Quantum Dots
RLT-Anlage	raumluftechnische Anlage
ROS	reactive oxygen species
sNP	synthetische Nanopartikel
SRU	Sachverständigenrat für Umweltfragen
SWCNTs	single walled carbon nanotubes
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
UFP	ultrafeine Partikel
VCI	Verband der Chemischen Industrie

1 Einleitung

1.1 Nanotechnologie – Eine Risikotechnologie?

Die Nanotechnologie ist im Fokus der Hightech-Strategie 2020 für Deutschland ein Schlüssel für die Industrieproduktion von morgen. Durch Verkleinerung oder synthetische Herstellung werden Nanomaterialien auf atomarer, molekularer und makromolekularer Ebene erzeugt, die im Vergleich zum Ursprungsmaterial völlig neue Eigenschaften haben. Dadurch eröffnen sich innovative Möglichkeiten, Anwendungen und Produktionsprozesse entscheidend zu verbessern. Die Nanotechnologie besitzt damit das grundsätzliche Potenzial zur Veränderung ganzer Technikfelder. Bereits heute ist eine Vielzahl von Produkten auf Basis synthetischer Nanomaterialien auf dem Markt, wie etwa Kosmetikartikel, extrastabile Kompositmaterialien oder Lebensmittelverpackungen, die eine längere Haltbarkeit erlauben. Darüber hinaus versprechen nanotechnologische Anwendungen in der Forschung neue Beiträge im Umwelt- und Gesundheitsschutz sowie in der Ressourceneffizienz, etwa bei der Energiegewinnung, Energienutzung und dem Rohstoffverbrauch. In der Medizin werden neue Formulierungen von pharmazeutischen Wirkstoffen entwickelt, die zu verbesserten Therapiemethoden führen (Wurster, 2009). Automobilindustrie, chemische Industrie und Kommunikationstechnik nutzen bereits heute Nanomaterialien für die Herstellung von Abgaskatalysatoren, Oberflächenbeschichtungen oder organischen Leuchtdioden.

Trotz der in den vergangenen Jahren rasanten Entwicklung der Nanotechnologie und der mittels Nanotechnik hergestellten Produkte ist noch wenig über die Exposition von Mensch und Umwelt durch Nanomaterialien bekannt. Messtechniken in Nanodimension sind apparativ sehr aufwendig und für Messungen in Innenräumen und im Außenbereich nur unzureichend entwickelt. Problematisch ist insbesondere, dass Nanomaterialien im Vergleich zu herkömmlichen Materialien abweichende Eigenschaften haben, die für pathobiologische Folgen relevant sein können, sowie höhere Mobilität in Umweltmedien und im Organismus besitzen als größer strukturiertes Festmaterial. Der Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) empfiehlt daher Nanomaterialien auch im Hinblick auf ihre biologische Wirkungen nicht mit herkömmlichen Materialien gleichzusetzen, sondern als neue Stoffe zu bewerten (SRU, 2011). Experimentelle Evidenzen deuten schon jetzt auf ein sehr heterogenes Risikopotenzial, das schwer prognostizierbar ist. Dies hängt sowohl mit den neuen Eigenschaften der Materialien als auch mit der Vielfalt von Strukturen, Produkten und Anwendungsfeldern zusammen. Die hohe Reaktivität bestimmter Nanopartikel, die Fähigkeit, Körper- und Zellbarrieren zu durchdringen, und ihre Biopersistenz geben berechtigten Anlass

zur Besorgnis. Dazu gehören insbesondere Nanopartikel in verbrauchernahen Sprays, die zunehmende Vermarktung von Produkten, die Silbernanopartikel enthalten sowie die Herstellung und der Umgang mit faser- und röhrenförmigen Kohlenstoffnanomaterialien (SRU, 2011). Zu erwarten ist, dass in den nächsten Jahren zahlreiche weitere Nanoprodukte auf den Markt kommen und damit deren Menge in Herstellungsprozessen, Produkten, Abwasser und Abfall weiter zunimmt. Sowohl auf europäischer als auch auf nationaler Ebene wird daher geprüft, wie nanotechnologische Produkte und Anwendungen künftig zu behandeln sind. Die Empfehlungen der EU-Kommission für einen Verhaltenskodex für verantwortungsvolle Forschung im Bereich der Nanowissenschaften und -technologien setzen dabei auf Freiwilligkeit und Verantwortungsbewusstsein. Auf nationaler Ebene führt das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit den Nano-Dialog, in dessen Rahmen mit Industrievertretern, Wissenschaftlern und Verbänden diskutiert wird, wie zukünftig ein verantwortungsvoller Umgang mit Nanomaterialien sichergestellt werden kann (BMU, 2008). Der SRU spricht sich in seinem aktuellen Sondergutachten für eine konsequente Anwendung des Vorsorgeprinzips aus, das potenzielle Risiken für Mensch und Umwelt auch dann präventiv vermeidet, wenn noch wissenschaftliche Unsicherheiten bestehen (SRU, 2011). Im Sinne dieser Risikovorsorge empfiehlt der SRU insbesondere den Anteil der Risikoforschung an der öffentlich geförderten Nanotechnologieforschung zu erhöhen und bestehende Kennzeichnungspflichten auch auf Produkte anzuwenden, die Nanomaterialien enthalten oder freisetzen.

Die derzeit verfügbaren toxikologischen Daten sind für eine valide Risikoeinschätzung unzureichend, da insgesamt nur wenige Studien für einzelne Nanopartikelarten vorliegen, die Expositionszeiten für mögliche chronische Effekte zu kurz sind oder die Applikationswege in Tierversuchen nicht den realen Bedingungen entsprechen. Eine sichere Risikoextrapolation von ultrafeinen Umweltstäuben auf Nanopartikel ist nicht möglich, da Nanomaterialien zum großen Teil andere Strukturen und physikochemische Eigenschaften haben. Der vorliegende Bericht gibt einen detaillierten Überblick über den aktuellen toxikologischen Kenntnisstand von Nanomaterialien und beschreibt die gegenwärtige Belastungssituation für Verbraucher und Arbeitnehmer in Deutschland. Dabei werden insbesondere Arbeitsschutzaspekte näher betrachtet, da die Konzentration von Nanomaterialien am Arbeitsplatz größer ist als in der Anwendung der Produkte und die Exposition im Allgemeinen über einen längeren Zeitraum stattfindet. Für die Abschätzung potenzieller Risiken am Arbeitsplatz bestehen derzeit weder etablierte Messverfahren noch spezifische Arbeitsplatzgrenzwerte. Arbeitgeber sind jedoch gesetzlich verpflichtet, für den Schutz der Gesundheit ihrer Arbeitnehmer zu sorgen, indem sie die in ihrem Betrieb auftretenden Gefährdungen beurteilen und geeignete Schutzmaß-

nahmen ergreifen. An Arbeitsplätzen ergeben sich nach heutigem Kenntnisstand Expositionen gegenüber Nanomaterialien vor allem durch Prozesse, die ungebundene Nanopartikel als Ausgangsstoffe nutzen oder bei denen diese als Nebenprodukte erzeugt werden (Wurster, 2009). Da die direkte Herstellung der Produkte meist in geschlossenen Systemen erfolgt, werden Arbeitnehmer vor allem beim Mischen, Abfüllen, Transport sowie bei der Weiterverarbeitung der Produkte und bei der Reinigung der Arbeitsplätze exponiert. Der Bericht stellt daher Strategien zur Verbesserung der Expositionssituation am Arbeitsplatz vor und beschreibt, welche technischen, organisatorischen und personenbezogenen Schutzmaßnahmen zur Risikominimierung sinnvoll sein können. Denn nur auf Basis einer konsequenten Risikovorsorge lassen sich Mensch und Umwelt wirksam vor Gefahren schützen und gleichzeitig die großen Chancenpotenziale der Nanotechnologie nutzen.

1.2 Nanomaterialien – Definitionen und Bezeichnungen

Im Zusammenhang mit Nanotechnologie und der Herstellung, Verarbeitung und Freisetzung von Nanomaterialien herrscht derzeit eine Begriffsvielfalt im Hinblick auf die Bezeichnung einzelner Nanomaterialien und nanoskaliger Staubfraktionen. Die Begriffe werden daher im Folgenden eindeutig definiert:

Die **Nanotechnologie** beinhaltet Verfahren zur gezielten Herstellung, Untersuchung und Anwendung von nanoskaligen Strukturen und Materialien. Sie macht sich charakteristische Effekte und Phänomene zunutze, die im Übergangsbereich zwischen atomarer und meso-mikroskopischer Größenordnung auftreten. Als nanoskalig gilt dabei ein Größenbereich von 1 bis 100 Nanometern. Ein Nanometer entspricht einem Milliardstel Meter und liegt damit in der Nähe des Größenbereichs von einzelnen Atomen (Abbildung 1).

Nanomaterialien (Nanoobjekte) sind technisch hergestellte synthetische Materialien, die aus abgrenzbaren strukturellen Bestandteilen (Kristalle, Fasern, Partikel) in der Größenordnung von 100 Nanometern oder weniger in mindestens einer äußeren oder inneren Dimension bestehen (DIN CEN ISO/TS 27687, 2008; ISO/TS 80004-1:2010). Folgende Nanostrukturen können unterschieden werden (Abbildung 2):

- Nanoplättchen - eine Dimension im Nanometerbereich
- Nanostäbchen - zwei Dimensionen im Nanometerbereich
 - Nanodraht
 - Nanoröhre
 - Nanofaser
- Nanopartikel - drei Dimensionen im Nanometerbereich

Nanostrukturierte Materialien haben dagegen eine innere oder äußere nanoskalige Struktur. Dazu gehören vor allem Nanokomposite oder Polymere mit nanostrukturierter Oberfläche (Abbildung 2). Um Nanomaterialien als isoliert vorliegende Nanopartikel zu erzeugen, sind in der Regel besonders aufwendige chemische und physikalische Verfahren erforderlich. Bei den kommerziell in großem Maßstab hergestellten Produkten liegen allerdings Nanopartikel in den meisten Fällen nicht als einzelne Teilchen, sondern aggregiert und agglomeriert als Verbund mehrerer Teilchen vor. Bei den zumeist makroskaligen Zusammenlagerungen handelt es sich nicht mehr um Nanopartikel im Sinne der Definition, sondern um nanostrukturierte Materialien (Abbildung 2). Die Freisetzung einzelner Nanopartikel aus solchen Agglomeraten und Aggregaten ist ohne größere Energiezufuhr oft nicht möglich.

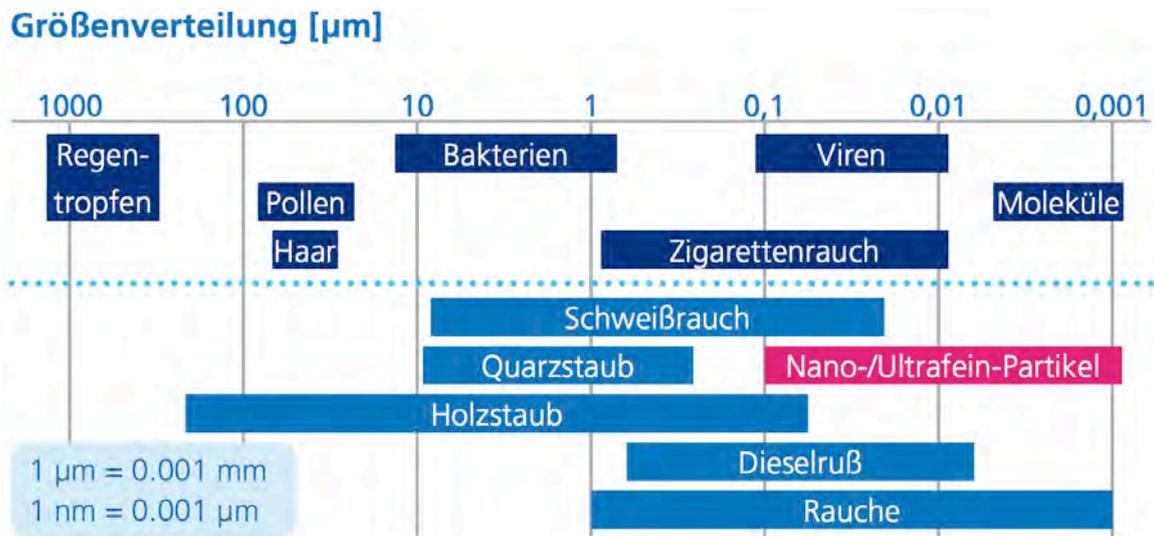


Abbildung 1: Übersicht über die Größeneinteilung verschiedener Staub- und Aerosolfraktionen.

Ultrafeinstaub umfasst alle Partikel natürlichen Ursprungs sowie als Nebenprodukt bzw. Schadstoff oder Abfall freigesetzte Partikel, deren aerodynamischer Durchmesser weniger als 100 nm beträgt. Ultrafeine Partikel (UFP) entstehen vor allem im Straßenverkehr als Reifenabrieb oder bei der unvollständigen Verbrennung fossiler Kraftstoffe. Sie kommen in großer Anzahl im Umweltstaub vor und bilden den Hauptanteil der Umweltpartikel. Aufgrund des geringen Durchmessers besitzen UFP eine extrem kleine Masse, so dass sie nur zu etwa 1 % zur Gesamtmasse des Umweltstaubes beitragen. Für die einzelnen Staubpartikel dieser Fraktion werden die Begriffe Nanopartikel und ultrafeine Partikel vielfach synonym

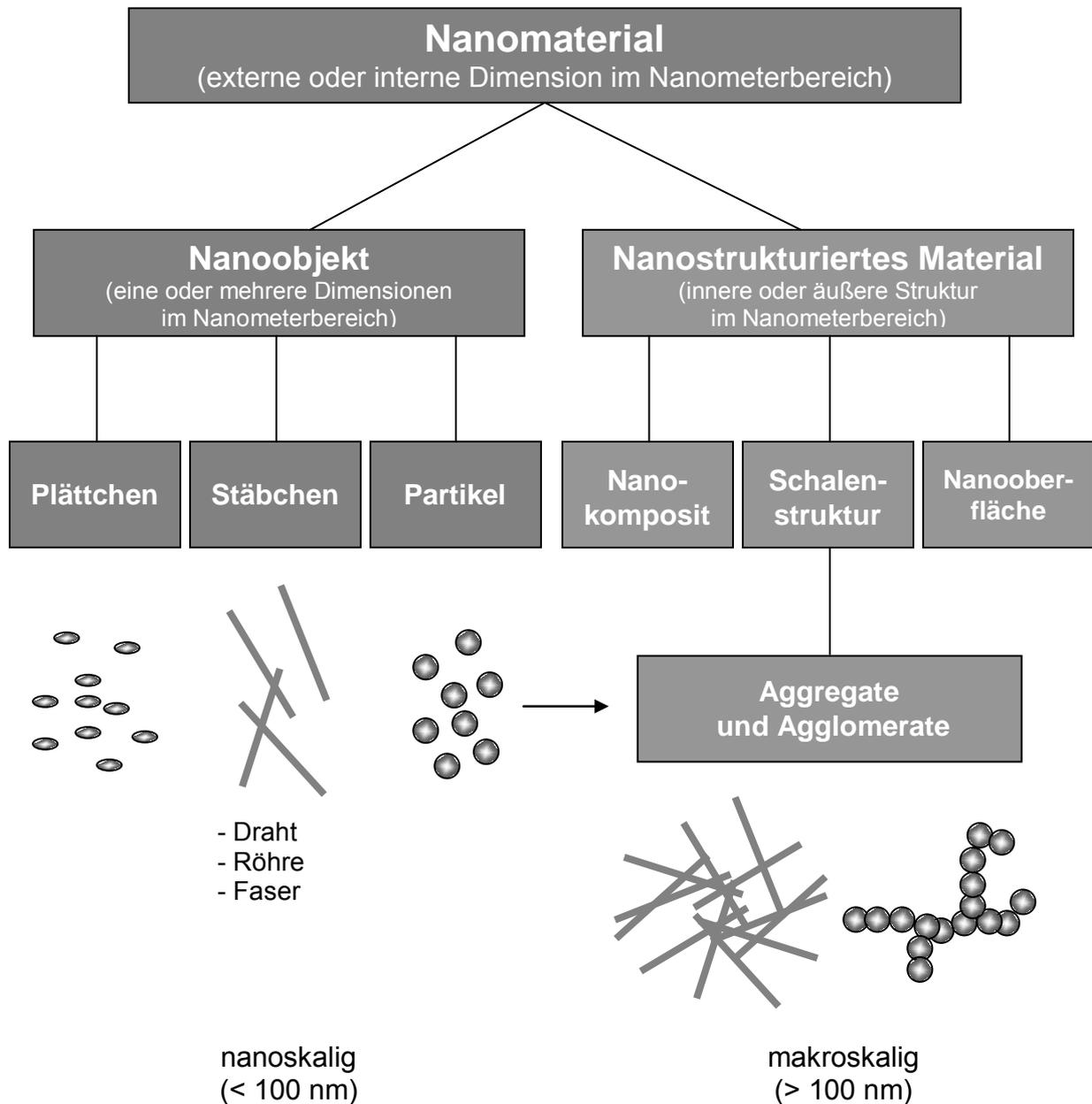


Abbildung 2: Definition und Einteilung von Nanomaterialien (DIN EN ISO/TS 27687, 2008).

verwendet. Als Nanopartikel im engeren Sinne sollten allerdings nur Partikel mit einer Größe unter 100 nm bezeichnet werden, die auf nanotechnologischem Weg gezielt synthetisch hergestellt wurden. In diesem Sinne wird der Begriff auch im vorliegenden Bericht verwendet und nachfolgend mit sNP für synthetische Nanopartikel abgekürzt. Für eine möglichst genaue Beschreibung materialspezifischer Wirkungen und Risiken werden andere Nanoobjekte entsprechend ihrer geometrischen Form bzw. strukturellen Charakteristika bezeichnet z.B. Nanoröhren oder Nanoplättchen (Abbildung 2).

1.3 Vorkommen und Verwendung

Synthetische Nanomaterialien sind für die Entwicklung neuer Produkte und Anwendungen von großer Bedeutung, da sie andere physikochemische Eigenschaften besitzen als vergleichbare Materialien herkömmlicher Größe. Diese neuen Stoffeigenschaften (Löslichkeit, Reaktivität, Leitfähigkeit) beruhen auf quantenphysikalischen Prinzipien, die erst bei geringer Größe auftreten. Daher unterscheiden sich die Wechselwirkungen zwischen Nanomaterialien und anderen Stoffen erheblich von denen makroskopischer Materialien, obwohl sie aus den gleichen chemischen Komponenten bestehen. Dies liegt an den besonderen Oberflächen- und Grenzflächeneigenschaften sowie an der geometrischen Form des Nanomaterials.

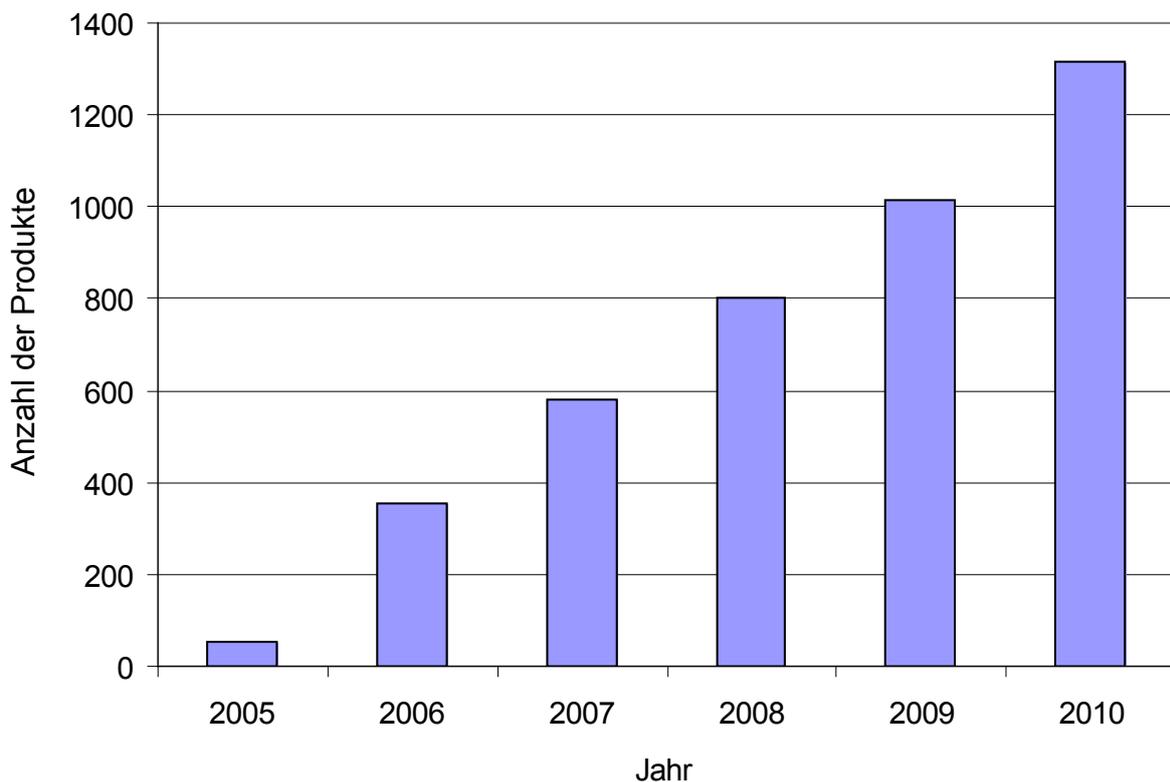


Abbildung 3: Anzahl der weltweit kommerziell verfügbaren Nanoprodukte von 2005 bis 2010. Nach (PEN, 2011).

Nanomaterialien am Arbeitsplatz sind nicht neu. In Farben und Lacken oder Medikamenten kommen sNP in Form von Titan- und Zinkoxid bereits seit mehr als 30 Jahren zum Einsatz. Bei der Produktion von Autoreifen werden seit vielen Jahren nanoskalige Rußpartikel zur Verbesserung der Abrolleigenschaften verwendet. Der Markt für Nanomaterialien wächst seit 2006 allerdings rasant. Neueste Daten des Project on Emerging Nanotechnologies (PEN)

zeigen, dass sich von 2006 bis 2010 die Zahl der Verbraucherprodukte, die synthetische Nanomaterialien enthalten, weltweit vervierfacht hat (Abbildung 3) (PEN, 2011). Die Mehrzahl der konsumnahen Produkte auf Nanotechnologiebasis wird derzeit in den USA hergestellt, gefolgt von Europa und ostasiatischen Ländern wie China, Taiwan oder Japan (Abbildung 4). Dazu gehören vor allem der Kosmetikbereich (z.B. Zinkoxid und Titandioxid in Sonnencremes), die Lebensmittelbranche, die z.B. silberdotierte Verpackungen zur besseren Haltbarkeit verwendet, und die Textilindustrie, die verstärkt auf eine erhöhte Funktionalität durch Nanomaterialien setzt.

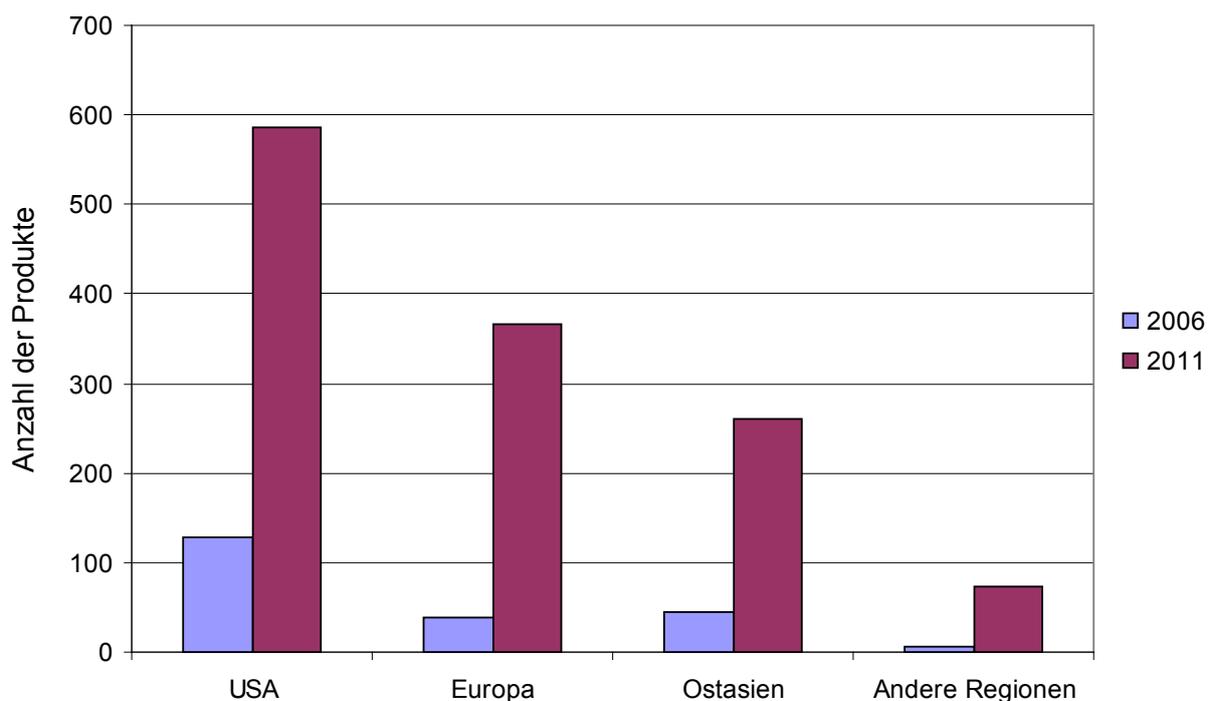


Abbildung 4: Anzahl der im Jahr 2006 und 2011 verfügbaren Nanoprodukte geordnet nach regionaler Herkunft. Nach (PEN, 2011).

Ihr einzigartiges biokinetisches Verhalten (zelluläre Endozytose, Transzytose, neuronale und zirkuläre Translokation und Distribution) macht synthetische Nanomaterialien zu einem attraktiven Werkzeug in der medizinischen Therapie und in diagnostischen Anwendungen. Pharmazeutische Industrie und Medizin sehen daher große Chancen bei der Entwicklung neuartiger Arzneistoffe und der Implantationsmedizin. Verbundwerkstoffe in der Autoindustrie (Kohlenstoffnanoröhren), Nanotone im Baubereich sowie Beschichtungen und Farben zur Herstellung von Oberflächen mit verbesserten Eigenschaften wie Kratzfestigkeit und biozider Wirkung (Silber) sind weitere Anwendungsfelder. Gebiete mit hohen Erwartungen an die Nanotechnologie sind die Bereiche Elektronik (Brennstoffzellen, Batterien, Displays, Laser),

Kraftstoffadditive (Cerdiioxid), Katalysatoren und Werkstoffe oder Schneidwerkzeuge aus nanokristallinem Material wie Wolframcarbide, Tantalcarbide und Titancarbid. Die Mehrzahl der Nanoprodukte wird aber für den Bereich Gesundheit und Fitness entwickelt (Abbildung 5).

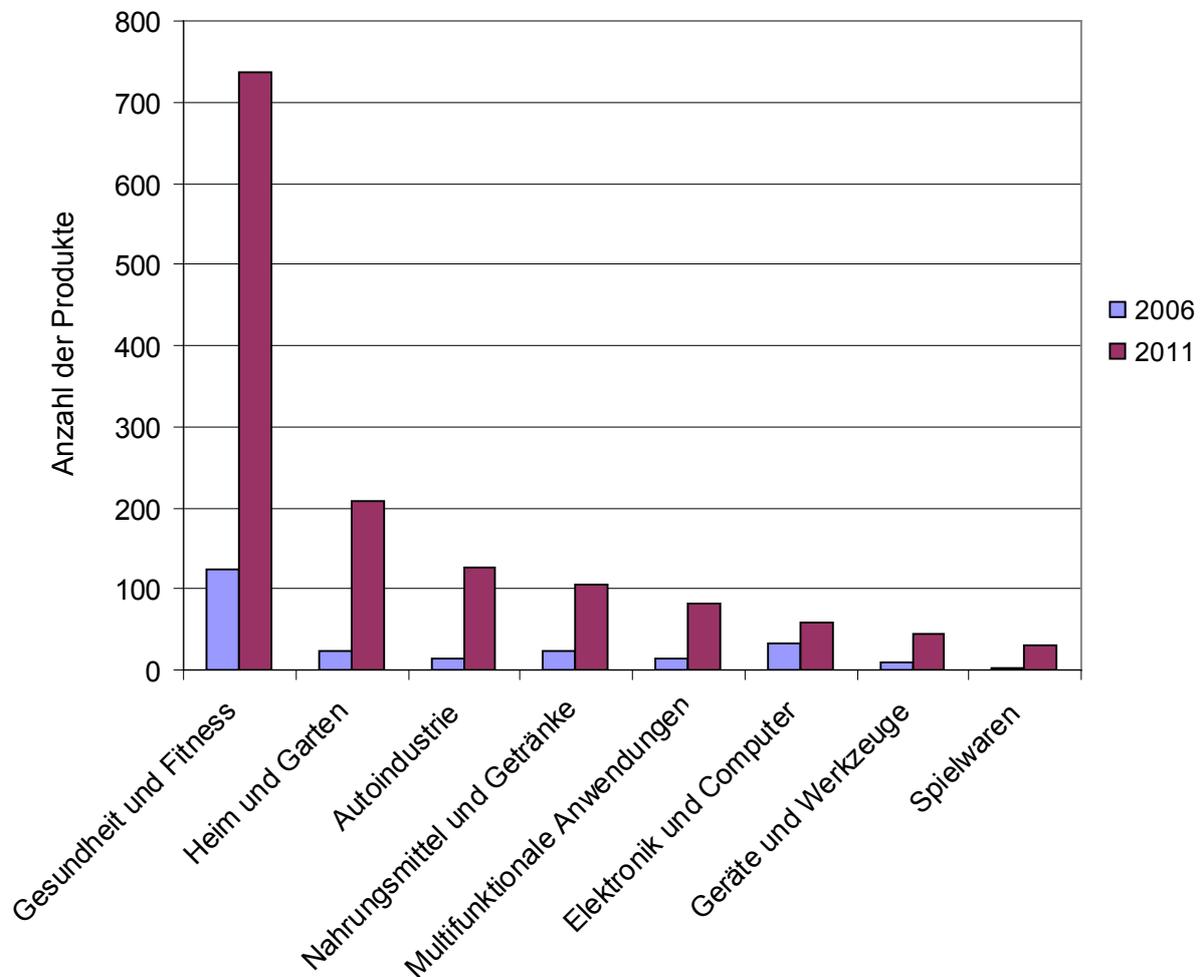


Abbildung 5: Anzahl der im Jahr 2006 und 2011 verfügbaren Nanoprodukte geordnet nach verschiedenen Anwendungsbereichen. Nach (PEN, 2011).

In der industriellen Produktion werden synthetische Nanomaterialien oft als Rohstoff, meist in modifizierter Form, als Teil des Produktionsprozesses suspendiert, in Komposite eingebaut oder auf bestehende, nicht-nanoskalige Materialien aufgetragen. Häufig verwendete Formen von sNP als Rohstoff in der Industrie sind oxidische sNP aus Aluminium, Mangan, Silizium oder Titan, nicht-oxidische sNP (z.B. Titan- oder Siliziumcarbide) und metallische sNP aus Silber, Gold oder Kupfer (Abbildung 6). Zudem werden in jüngster Zeit verstärkt Kohlenstoffnanoröhren, Fullerene, und Quantum Dots industriell genutzt (Tabelle 1).

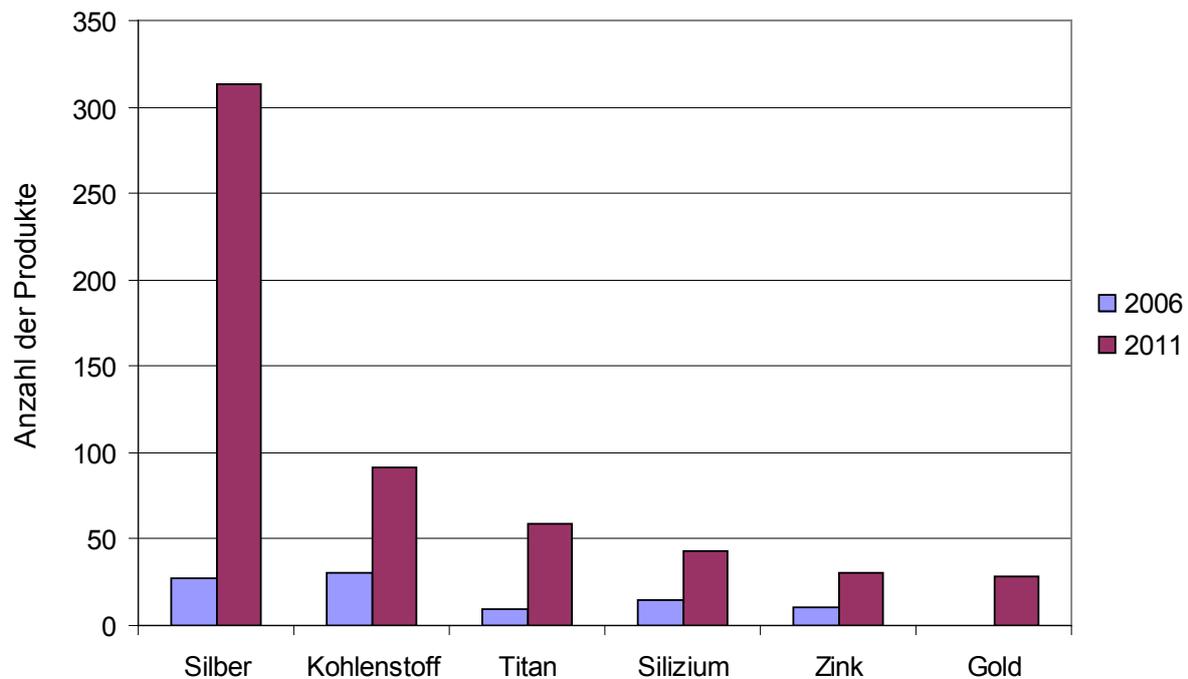


Abbildung 6: Anzahl der im Jahr 2006 und 2011 verfügbaren Nanoprodukte geordnet nach chemischen Elementen. Nach (PEN, 2011).

1.4 Besondere Arten von Nanomaterialien

Dendrimere

Dendrimere sind chemische Verbindungen mit hoher radialer Symmetrie, die aus repetitiven Einheiten aufgebaut sind. Auf Grund ihrer klar definierten Struktur sind sie monodispers und ähneln eher biologischen Molekülen, wie Proteinen.

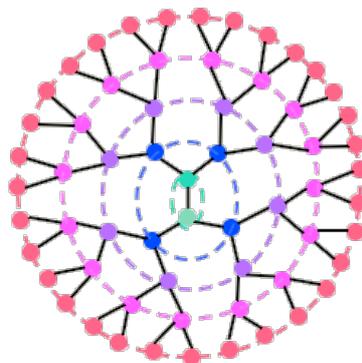


Abbildung 7: An jeder Verknüpfungsstelle des Dendrimers findet eine Verzweigung statt, so dass im Idealfall gleich aufgebaute baumförmige Gebilde (griech. dendron) an einem Zentrum hängen.

Variationen des Verzweigungsgrades und Funktionalisierungen der Oberfläche erlauben die Konstruktion maßgeschneiderter Moleküle für verschiedenste Anwendungen. So werden Dendrimere als Trägermoleküle für Medikamente, Bindemittel für Überzüge, Schmiermittel und Katalysatoren verwendet.

Mizellen

Mizellen, auch Assoziationskolloide genannt, sind kugelförmige Strukturen mit einem Durchmesser von 5-100 nm (Abbildung 8). Sie bilden sich spontan, wenn ein Tensid in Wasser gelöst wird. Mizellen haben die Fähigkeit, nicht-polare Moleküle, wie Lipide, Geschmacksstoffe, antimikrobielle Substanzen, Antioxidantien und Vitamine einschließen zu können (Nanokapsel). Komponenten, die normalerweise nicht wasserlöslich sind, können mit Hilfe von Mizellen wasserlöslich gemacht werden. Mizellen werden in der Pharmazie schon seit längerem verwendet, finden aber erst seit kurzem das Interesse der Lebensmittelindustrie.

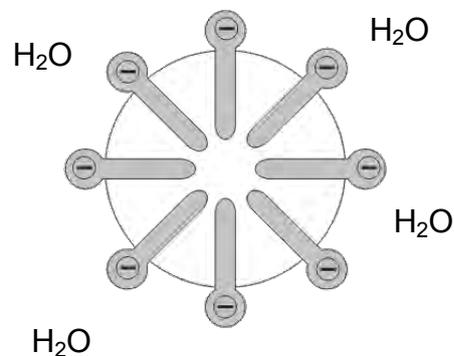


Abbildung 8: Mizellen sind 5-100 nm große Aggregate aus amphiphilen Molekülen bzw. grenzflächenaktiven Substanzen, die sich in einem Dispersionsmedium spontan zusammenlagern.

Liposome

Liposome sind kugelförmige, polymolekulare Aggregate mit einer doppelagigen Schale. Die Größe variiert von 20 nm bis einige hundert Mikrometer (Abbildung 9). Liposome werden durch polare Lipide gebildet, die häufig in der Natur zu finden sind (z.B. Lecitin). Liposome bilden sich aus, wenn solche Verbindungen als möglichst dünne Schicht mit Wasser suspendiert werden. Dabei ordnen sich die oberflächenaktiven Teilchen mit der hydrophilen Seite nach außen an und der lipophile Rest bildet eine Membran. Wie auch Mizellen können Liposome ein breites Spektrum von funktionalen Komponenten umschließen. Der Unterschied ist allerdings, dass Liposome sowohl wasser- als auch fettlösliche Komponenten ein-

kapseln können (Nanokapsel). Liposome werden in der Pharmazie und Lebensmittelindustrie erfolgreich eingesetzt, um empfindliche Proteine einzuschließen oder die Lagerfähigkeit von Lebensmitteln (z.B. von Milchprodukten) zu erhöhen.

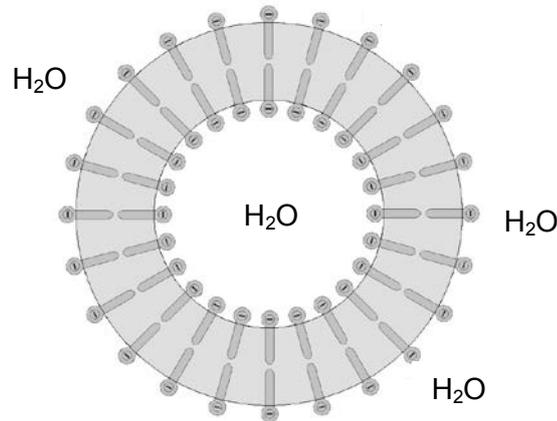


Abbildung 9: Liposome sind 20–100 nm kugelförmige, polymolekulare Aggregate mit einer doppel-lagigen Schale, die ein breites Spektrum von funktionalen Komponenten umschließen können.

Quantenpunkte (Quantum Dots, QDs)

Quantenpunkte sind 100 nm große pyramidenförmige Materialstrukturen, die typischerweise aus 1000 bis 10.000 Atomen eines Halbleiters bestehen, der in einen anderen eingebettet ist. Hierfür gibt es viele unterschiedliche Möglichkeiten, z.B. Germanium (Ge) in Silizium (Si), oder Cadmium (Cd) in Selen (Se) (Abbildung 10).

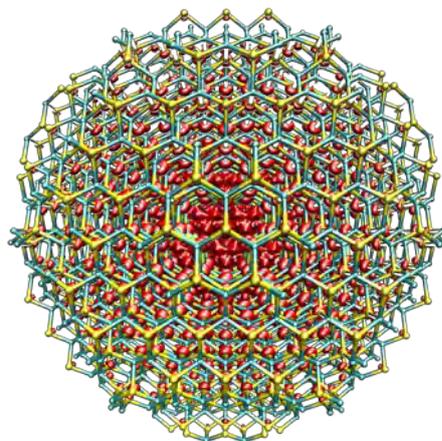


Abbildung 10: Nanoskopische Materialstruktur eines Cadmiumselenid-Quantenpunkts, der je nach Größe Licht in verschiedenen Farben aussendet und in der digitalen Bildverarbeitung eingesetzt wird.

Quantenpunkte verhalten sich also ähnlich wie Atome, jedoch kann ihre Form, Größe oder die Anzahl von Elektronen in ihnen beeinflusst werden. Dadurch lassen sich elektronische und optische Eigenschaften von Quantenpunkten maßschneidern. Sie finden daher vor allem Anwendung in der digitalen Bildverarbeitung z.B. in LEDs und Bildsensoren oder auch in der Biologie als Markersubstanzen.

Fullerene

Fullerene sind sphärische Makromoleküle aus Kohlenstoffatomen mit hoher Symmetrie, die neben Diamant und Graphit die dritte Modifikation des chemischen Elements Kohlenstoff darstellen. Das mit Abstand am besten erforschte Fulleren ist das C_{60} , das zu Ehren des Architekten Richard Buckminster Fuller „Buckminster-Fulleren“ (engl. „Bucky Ball“) genannt wurde, da es den von ihm konstruierten geodätischen Kuppeln ähnelt. Es hat einen Durchmesser von etwa 1 nm und besteht aus 12 Fünfecken und 20 Sechsecken, die zusammen ein abgestumpftes Ikosaeder (Archimedischer Körper) bilden (Abbildung 11).

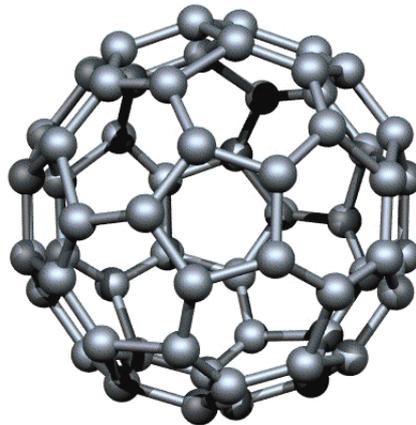


Abbildung 11: Fullerene sind sphärische Moleküle aus Kohlenstoffatomen mit hoher Symmetrie. Der bekannteste Vertreter ist das C_{60} -Molekül, das aus 12 Fünfecken und 20 Sechsecken besteht, die zusammen ein abgestumpftes Ikosaeder (Archimedischer Körper) bilden.

Fullerene werden als Katalysatoren, Schmiermittel, zur Herstellung von künstlichen Diamanten, aber auch als Halb- und Supraleiter genutzt. Darüber hinaus wird insbesondere das C_{60} als Radikalfänger in Anti-Aging-Cremes eingesetzt, da es aufgrund der besonderen Bindungsverhältnisse im Molekül viele Radikale aufnehmen kann, die für den Alterungsprozess der Haut mitverantwortlich gemacht werden. Die medizinische Wirkung von Fullerenen ist jedoch nicht wissenschaftlich belegt.

Kohlenstoffnanoröhren (Carbon Nanotubes, CNTs)

Kohlenstoffnanoröhren sind nanoskalige röhrenförmige Gebilde aus reinem Kohlenstoff, wobei die Kohlenstoffatome eine wabenartige Struktur mit Sechsecken und jeweils drei Bindungspartnern einnehmen (Abbildung 12). Die Nanoröhren sind meist über 10 µm lang und besitzen einen Durchmesser von 1-50 nm. Man unterscheidet ein- (single walled) und mehrwandige (multi walled) Nanoröhren, offene und geschlossene Röhren mit einem Deckel aus Fullerenstruktur sowie leere und mit Silber, flüssigem Blei oder Edelgasen gefüllte Röhren.

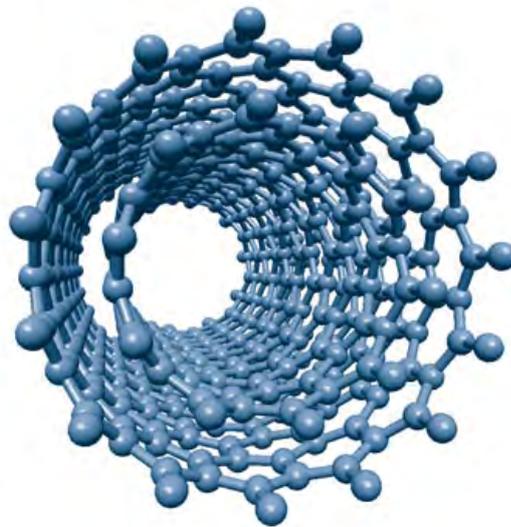


Abbildung 12: Offenes, mehrwandiges Kohlenstoffnanorohr mit typischer hexagonaler Struktur.

Bisher sind bis auf wenige Nischen noch keine Anwendungen oder Produkte mit Nanoröhren auf dem Markt. In der universitären und industriellen Forschung werden jedoch verschiedene Applikationen entwickelt. Durch ihre leitenden und halbleitenden Eigenschaften sind Nanotubes als Transistoren, nicht flüchtige Datenspeicher, aber auch für Displays oder als Spitzen für leistungsfähige Rastertunnelmikroskope einsetzbar. Werden sie Kunststoffen zugemischt, lassen sich deren mechanische und elektrisch leitende Eigenschaften erheblich verbessern. Elektrisch leitfähige Kunststoffe gelten im Fahrzeugbau aufgrund ihrer Online-Lackierbarkeit als zukünftig weit verbreitetes Material. Nanoröhren werden bereits heute zur Leitfähigmachung von Antistatikfolien verwendet. Außerdem können in naher Zukunft antistatische Kunststoffschläuche hergestellt werden, wodurch Staubexplosionen beim Transport von feinen Partikeln verhindert werden.

Tabelle 1: Eigenschaften und Anwendungen von Nanomaterialien

Nanoobjekt	Wirkungen/Eigenschaften	Anwendungen
Aluminiumoxid-Nanopartikel	Oberflächenversiegelung, Oberflächenveredelung, Träger für Metalle	Putzmittel, Sanitärkeramik, Abgaskatalysatoren
Cerdiioxid-Nanopartikel	Senkung der Verbrennungstemperatur von Kohlenstoff, Einfluss auf Schadstoffbildung, Verbrennungseffizienz	Dieselmotoren, Katalysatoren
Eisenoxid-Nanopartikel	abrasionsresistent, erhöhte Druckfestigkeit	Baumaterialien (Beton)
Gold-Nanopartikel	Farbreaktionen	Markerstoffe in der Medizin und für biologische Schnelltests (Schwangerschaftstest)
Keramik-Nanomaterial	Kratzfestigkeit, Glanzeffekt, Stabilität	Autolackierungen, Baumaterial, Sanitärbereich
Kohlenstoff-Nanoobjekte - SWCNT - MWCNT - Fullerene	Strukturverstärkende Wirkung: verbesserte mechanische und thermische Eigenschaften, Quanteneffekte, Antioxidantien	Autoreifen, Sportgeräte, orthopädische Implantate, Prozessoren, Speichereinheiten, Solarzellen, Beton, Keramik, Kosmetika, Medikamententräger
Kupfer-Nanopartikel	korrosionsresistent, verbesserte Schweiß- und Formbarkeit	Stahlkonstruktionen
Organische Nanopartikel	verbesserte physiologische Wirksamkeit von Pharmaka und technischen Wirkstoffen	Pharmaka, Farben, Lacke, Klebebänder, Beschichtungssysteme
Quantum Dots	programmierbare elektronische und optische Eigenschaften	LEDs, Displays, Quantenpunktlaser, Bildsensoren für digitale Kameras, Markersubstanzen in der Biologie
Silber-Nanopartikel	antimikrobielle Wirkung, Hemmung der Geruchsentwicklung	Kosmetik, Kühlschränke, Staubsauger, Klimaanlagefilter, Textilien
Siliziumdioxid-Nanopartikel	Stabilität, Altersbeständigkeit, Feuerfestigkeit, Isolation, hohe Dichte, geringes Gewicht, selbstreinigend, öl- und wasserabweisend, verringerte Haftfähigkeit, Sämigkeit, erhöhte Rieselfähigkeit	Baumaterialien, Füllmaterialien, Imprägnierungen, Versiegelungen, Reinigungsmittel, Glasfenster, Lebensmittelerzeugung
Titandioxid-Nanopartikel	schmutzabweisend, selbstreinigend, wasserabweisend, UV-Schutz	Textilien, Farben und Lacke, Reinigungsmittel, Kosmetika, Sonnencremes
Ton-Nanopartikel	hohe Dichte, Stabilitäts- und Geschmackserhaltung	gas- und feuchtigkeitsdichte Folien, Bierfässer
Zinkoxid-Nanopartikel	UV-Schutz	Sonnencremes

1.5 Staubfraktionen im Arbeits- und Umweltschutz

Die Beurteilung von Staubbelastungen an Arbeitsplätzen erfolgt im Arbeitsschutz nach den Konventionen der DIN EN 481 (Arbeitsplatzatmosphäre - Festlegung der Teilchenverteilung zur Messung luftgetragener Partikel), die zwei Staubfraktionen mit allgemeinen Staubgrenzwerten unterscheidet: E-Staub und A-Staub (Abbildung 13): Als E-Staub oder einatembare Fraktion bezeichnet man den Massenanteil aller Schwebstoffe bis 100 µm aerodynamischer Durchmesser, der durch Mund und Nase eingeatmet wird. Der aerodynamische Durchmesser ist definiert als der Durchmesser einer Kugel mit der normierten Dichte von 1 g/m³, die die gleiche Sinkgeschwindigkeit in ruhender oder laminar strömender Luft hat wie die Partikel selbst. Während Teilchen unter 5 µm fast vollständig eingeatmet werden, nimmt die Inhalierbarkeit zu größeren Teilchen hin ab (nicht-einatembare Anteil). E-Staub lässt sich, je nach Ablagerungsort im Atemtrakt, in weitere Staubfraktionen unterteilen (z.B. thorakale oder tracheobronchiale Fraktion). Unter A-Staub oder alveolengängiger Fraktion versteht man den Teil des einatembaren Schwebstaubs, der so fein ist, dass er bis in die nicht-ziliären Verzweigungen der Lunge, in die Alveolen (Lungenbläschen), vordringen kann.

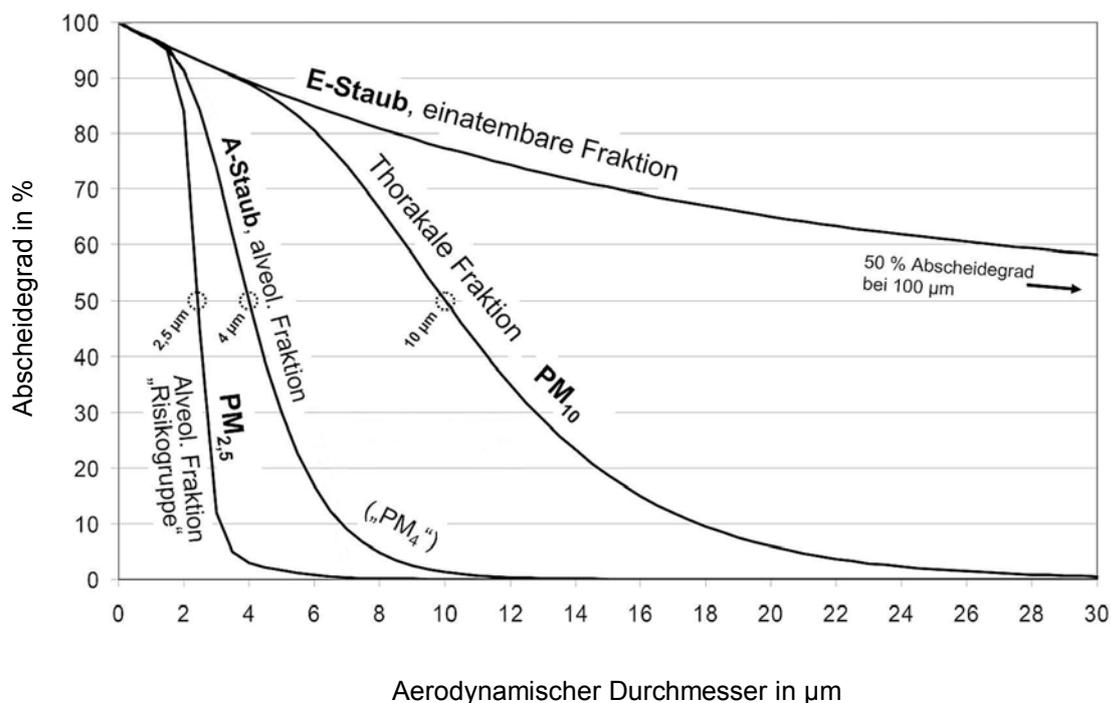


Abbildung 13: Konventionen definierter Staubfraktionen nach DIN EN 481, die zur Staubprobenahme im Bereich Arbeitsschutz und der Überwachung von Emissions- und Immissionsbelastungen in Deutschland verbindlich sind. Nach (Mattenklott, 2009).

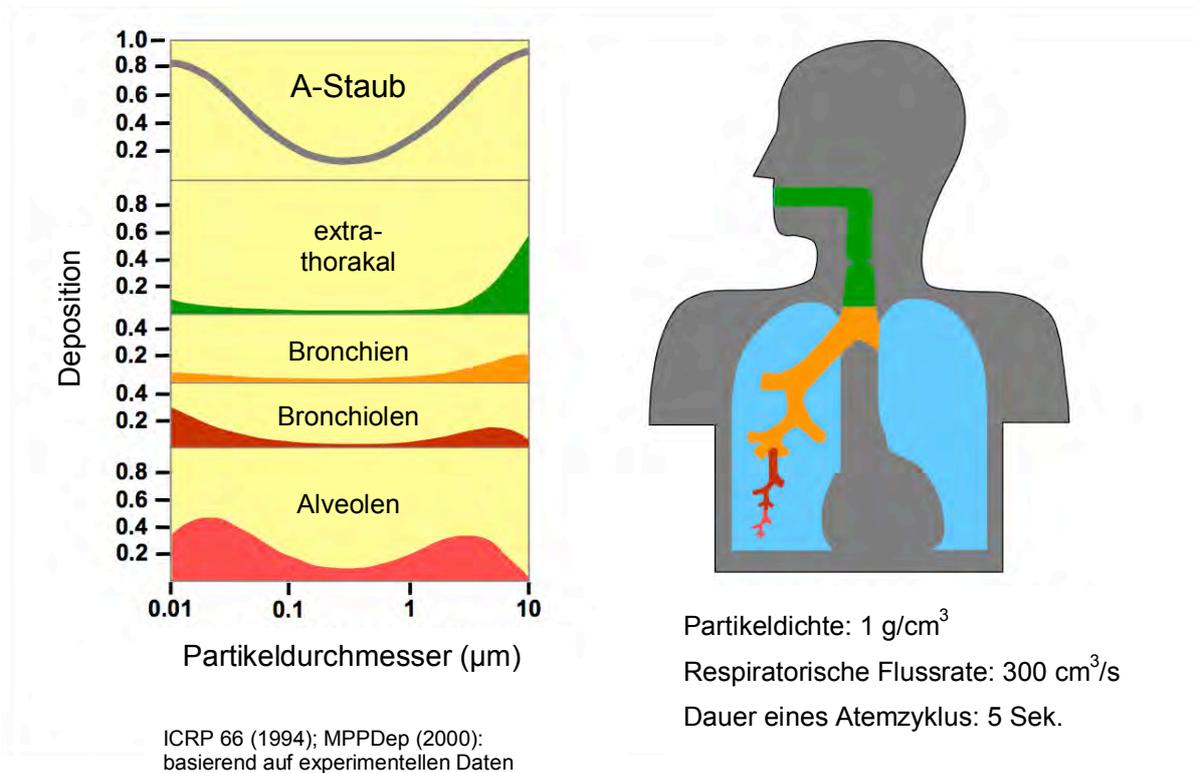


Abbildung 14: Depositions-wahrscheinlichkeiten von alveolengängigem Staub (A-Staub) in den verschiedenen Regionen des menschlichen Atemtrakts für Mundatmung unter Ruhebedingungen. Nach (ICRP, 1994).

Für diese sehr kleinen Teilchen lässt sich keine genaue Größe angeben, sondern nur eine Größenverteilung. Die Kurve für die A-Fraktion in Abbildung 14 stellt die Wahrscheinlichkeit dar, mit der Teilchen mit einem aerodynamischen Durchmesser von $0,01$ bis $10 \mu\text{m}$ in den Alveolen abgeschieden werden (z.B. Depositionsgrad bei $4 \mu\text{m}$ -Partikel 50% , davon 30% in den Alveolen und jeweils 10% in den Bronchien und Bronchiolen). Bei der Probennahme werden Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser bis $15 \mu\text{m}$ erfasst. E-Staub und A-Staub sind die einzigen Staubfraktionen, für die Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) existieren. Gemäß TRGS 900 für E-Staub 10 mg/m^3 und für A-Staub 3 mg/m^3 (TRGS 900, 2006). Extrathorakale Fraktion (Massenanteil der eingeatmeten Partikel, der nicht über den Kehlkopf hinaus vordringt), thorakale Fraktion (Massenanteil der eingeatmeten Partikel, der über den Kehlkopf hinaus vordringt), und tracheobronchiale Fraktion (Massenanteil der eingeatmeten Partikel, der über den Kehlkopf hinaus vordringt, aber nicht bis in die nicht-ziliären Luftwege) sind weitere Staubfraktionen, die allerdings in der Praxis des Arbeitsschutzes keine Anwendung finden.

Die Definition der beiden im Umweltschutz relevanten Staubfraktionen erfolgt in der Richtlinie über die Luftqualität und saubere Luft in Europa (Richtlinie 2008/50EG), die mit der 39. BImSchV 2010 in deutsches Recht umgesetzt wurde. Dort sind die Konventionen zur Abscheidecharakteristik von $PM_{2,5}$ bzw. PM_{10} (PM, particulate matter) durch Festlegung einer definierten Abscheidewirksamkeit von 50 % der Partikel bei einem aerodynamischen Durchmesser von 2,5 bzw. 10 μm festgelegt. Die PM_{10} -Fraktion entspricht im Wesentlichen der in der DIN EN 481 gegebenen Konvention für die thorakale Staubfraktion (Abbildung 13). Der seit 2005 einzuhaltende Grenzwert liegt für das Jahresmittel bei 40 $\mu g/m^3$ und für das 24-Stundenmittel bei 50 $\mu g/m^3$. Die $PM_{2,5}$ -Fraktion erfasst kleinere Partikel als A-Staub (PM_{10}) und entspricht der alveolengängigen Staubfraktion für die sogenannte Risikogruppe, einem schutzbedürftigen Personenkreis aus Kindern, Kranken und geschwächten Personen. Die Fraktion für die Risikogruppe findet im Arbeitsschutz keine Anwendung. Im Umweltschutz wurde 2010 ein $PM_{2,5}$ -Zielwert von 25 $\mu g/m^3$ als Jahresmittelwert eingeführt, der ab 2015 als Grenzwert gilt.

1.6 Toxizität-induzierende Eigenschaften von Nanomaterialien

1.6.1 Transportverhalten

Ein wesentliches Merkmal, das die Toxizität von Nanomaterialien bestimmt, ist deren Transportverhalten (Beyersmann, 2008). sNP werden neben Phagozytose durch eine Reihe weiterer Transportmechanismen in Zellen aufgenommen (Limbach, 2007) und können dort pathobiologisch relevante Folgereaktionen auslösen (Abbildung 15). Nanoobjekte mit einem Durchmesser < 100 nm gelangen nahezu über jede Form des vesikulären Transports ins Zellinnere (Jin, 2009; Schleh, 2009). Darüber hinaus können sie durch Bindung an Rezeptoren auf der Zelloberfläche (Kanno, 2007; Dobrovolskaia, 2007) oder sogar durch Diffusionsprozesse (Geiser, 2005; Simon-Deckers, 2008) die Plasmamembran passieren (Abbildung 15). Gehr und Mitarbeiter wählten Erythrozyten als Modell für nicht-phagozytische Zellen und beobachteten nach Stimulation eine nicht Vesikel-vermittelte Aufnahme von nanoskaligen Partikeln (Rothen-Rutishauser, 2006).

Toxische Effekte von Nanomaterialien werden maßgeblich beeinflusst durch die Art der Zellaufnahme. Im Fall eines vesikulären Transportes, z.B. in Caveolen (sackförmige Einbuchtungen der Plasmamembran), sind die Partikel von einer schützenden Membran umgeben (Abbildung 15). Der freie Transport ins Zellinnere hingegen ist kritischer, da die sNP in direktem Kontakt mit Plasmaproteinen und anderen Zellmolekülen stehen.

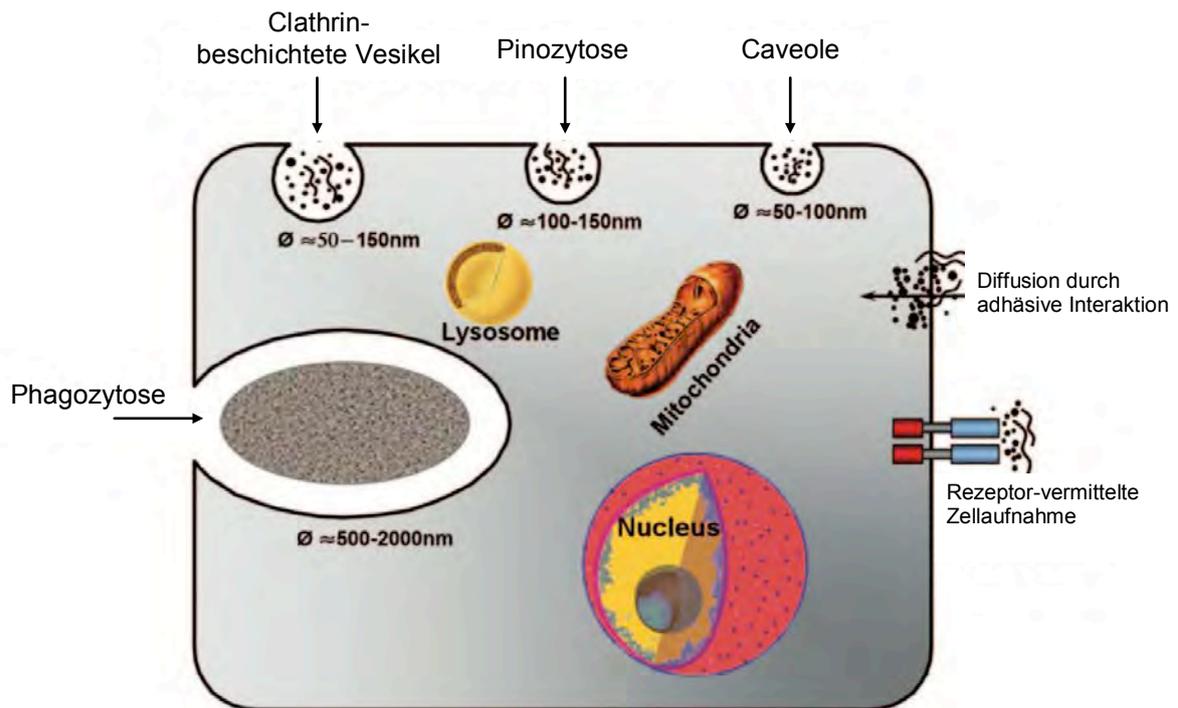


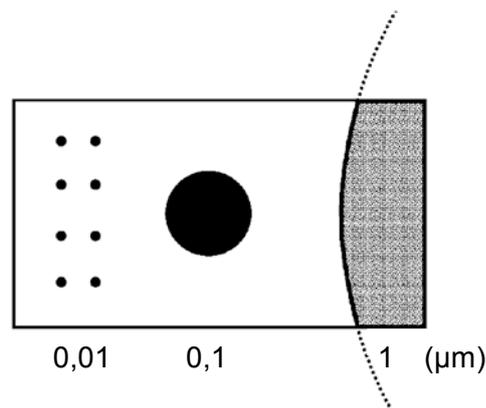
Abbildung 15: Mögliche Transportmechanismen für Nanoobjekte ins Zellinnere. Im Gegensatz zu größeren Partikeln (> 500 nm), die ausschließlich durch Phagozytose aufgenommen werden, können Nanoobjekte über verschiedene Transportrouten in das Zytoplasma einwandern. Nach (Krug, 2011).

Vor allem die Aufnahme von nicht-biokompatiblen Metall-sNP und deren Entgiftung zu Lasten der zellulären Homöostase sind häufig mit toxischen Folgereaktionen assoziiert.

Zink ist ein essentielles Spurenelement, das der Mensch täglich über die Nahrung zuführen muss, um die Bereitschaft der Körperzellen zur Kontrolle wichtiger Prozesse, wie die Genregulation, sicherzustellen (Choo, 2000). Eine Überlastung mit Zink beeinträchtigt hingegen die Kontrollfunktionen einer Zelle und induziert Apoptose (Haase, 2001). Ein 10-50 nm-Zinkpartikel besteht aus rund 50.000 bis 8 Millionen Zinkatomen. Dies entspricht bei gleichmäßiger Verteilung in der Zelle einer Konzentration von 150 nM bis 25 µM. Zink-Konzentrationen über 100 µM wirken zellschädigend, so dass bereits toxische Mengen durch Auflösen von nur wenigen Zinkoxid-sNP erreicht werden (Deng, 2009; George, 2010; Xia, 2008). Das Beispiel zeigt, dass der Transport von Materialien mit inhärenter Toxizität vor allem dann von besonderer Relevanz ist, wenn die Objekte nanoskalig dimensioniert sind. Nanomaterialien hingegen, die sich nicht auflösen und über längere Zeit stabil bleiben (biopersistente Nanoobjekte), akkumulieren in der Zelle und können auf Grund ihrer hohen Oberflächenaktivität toxische Wirkungen induzieren.

1.6.2 Größe und Oberfläche

Die Nanotechnologie nutzt das quantenchemische Phänomen, dass Atome an der Oberfläche eines Festkörpers andere Energiezustände aufweisen, als die im Inneren des Materials liegenden. Wenn die Oberfläche eines Festkörpers vergrößert wird, nimmt der Einfluss der Oberflächenatome auf die physikalischen und chemischen Eigenschaften zu. Reduziert man den Durchmesser eines Partikels um den Faktor 10, z.B. von 1 μm auf 100 nm, nehmen Oberfläche (A) und Volumen (V) um den Faktor 100 bzw. 1000 ab (Abbildung 16). Die spezifische Oberflächengröße (spez. A) von Partikeln mit einem Durchmesser von 1 μm , 100 nm und 10 nm steigt allerdings bei gleich bleibender Masse mit jeder Dezimale um den Faktor 10, die Anzahl der Partikel (N) sogar um den Faktor 1000 (Abbildung 16).



\varnothing (μm)	A (μm^2)	V (μm^3)	Anzahl* (N)	spez.A* (μm^2)
1	3,1425000	0,523625000	1	3,143
0,1	0,0314250	0,000523625	1000	31,425
0,01	0,0003143	0,000000524	1000000	314,250

Abbildung 16: Übersicht über die Beziehung zwischen Größe, Oberfläche und Volumen (Anzahl) von Nanopartikeln. Die beiden rechten Zahlensäulen spiegeln das Verhältnis zwischen spezifischer Oberflächengröße (A/N) und der Partikelanzahl (N) wider, wenn bei gleich bleibender Masse (*) der Partikeldurchmesser um den Faktor 10 reduziert wird. Nach (Krug, 2011).

Je kleiner die Partikel sind, desto mehr Atome sind auf der Oberfläche verfügbar und desto größer ist die Wahrscheinlichkeit einer Interaktion mit biologischen Systemen. Abbildung 17 zeigt, dass ab 100 nm die Zahl der Oberflächenmoleküle mit abnehmender Partikelgröße exponentiell ansteigt. Die damit verbundene Zunahme der chemisch-biologischen Aktivität führt neben positiven, nutzbaren Eigenschaften von Nanomaterialien (z.B. Penetration von Zellbarrieren, Trägermaterial für Therapeutika) auch zu einer Reihe unerwünschter, Toxizität-induzierender Wirkungen (z.B. oxidativer Stress, Störung der Zellhomöostase).

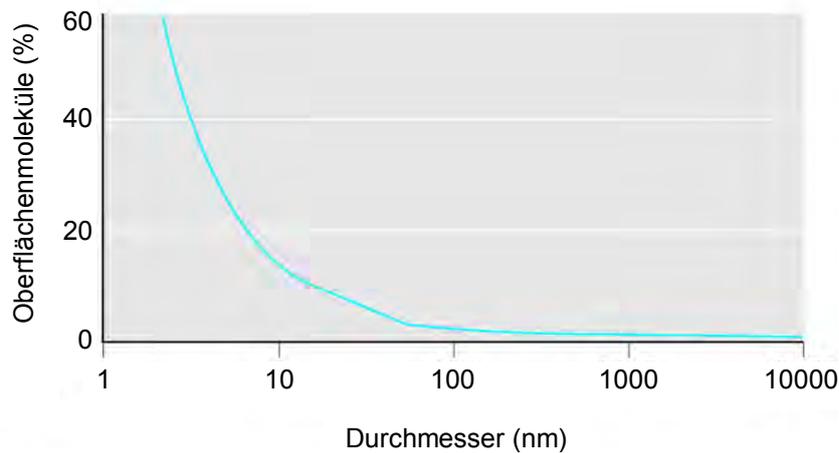


Abbildung 17: Anzahl der Oberflächenmoleküle als Funktion der Partikelgröße. Nach (Oberdörster, 2005b).

Nel und Mitarbeiter zeigten, dass die chemische Reaktivität von Nanomaterialien nicht allein auf der hohen Zahl von Reaktionspartnern auf der Partikeloberfläche beruht, sondern auch auf Oberflächeneffekten (z.B. Defekten in der Kristallstruktur), die durch die starke Wölbung der Partikel oder durch Adsorption von Photonen entstehen (Nel, 2006 ; Xia, 2009). Die vom Partikel aufgenommene und gespeicherte Energie wird schließlich bei der Bildung von Sauerstoffradikalen oder der Degradation von Kohlenwasserstoffen wieder freigesetzt (Abbildung 29). Darüber hinaus können Biomoleküle, die dieselbe Größe besitzen wie der Partikel (z.B. Proteine), als Liganden direkt an die Oberfläche binden und dadurch inhibiert oder deaktiviert werden (Lundqvist, 2008; Cedervall, 2007). Die Beziehung von Partikelgröße und biologischer Wirkung wurde in vielen Untersuchungen übereinstimmend beobachtet. Oberdörster und Mitarbeiter zeigten im Tiermodell, dass die in der Lunge durch Titandioxidpartikel ausgelösten Entzündungen direkt proportional sind zur spezifischen Oberfläche der sNP (Oberdörster, 2000b). Dasselbe Phänomen wurde auch für Partikel aus Verbrennungsprozessen (Stoeger, 2009), Nickelpartikel (Zhang, 2003) und anderen Nanomaterialien nachgewiesen (Monteiller, 2007). Weitere größenabhängige Effekte zeigten Polystyrol- (Brown, 2001) und Kohlenstoffpartikel (Sager, 2009), CNTs (Magrez, 2006) sowie Siliziumdioxid- (Wottrich, 2004) und Vanadiumpartikel (Wörle-Knirsch, 2007). In allen Studien war die biologische Reaktivität der sNP direkt von der Größe und der spezifischen Oberfläche abhängig (Nel, 2009).

Neben physikalischen Parametern tragen aber auch chemische Eigenschaften von Nanomaterialien maßgeblich zu deren Toxizität bei (Karlsson, 2009). Obwohl kleinere

Partikel häufig toxischer wirken als größere (z.B. CuO), sind größere sNP oftmals effektiver in ihrer zellschädigenden Wirkung als kleinere Festkörper (z.B. Titandioxid). Andere Partikel, wie Eisenoxide, zeigen hingegen keine Größen-, sondern Material-spezifische Effekte.

1.6.3 Oberflächenchemie

Das Gefährdungspotenzial für biologische Systeme, die mit sNP in Kontakt kommen, wird nicht zuletzt auch durch die chemische Beschaffenheit des Materials bestimmt. So entfalten Nanobjekte, die aus Zinkoxid bestehen, deutlich andere Wirkungen als vergleichbare Metalloxide aus Eisen, Silizium, Aluminium oder Cer (Gojova, 2007; Brunner, 2006). Das bedeutet, dass das biologische Gesamtrisiko von Nanomaterialien nicht ausschließlich durch ihre Nanoskaligkeit begründet wird. Die Partikelreaktivität hängt vielmehr auch davon ab, in welchem Umfang chemische Reaktionen auf der Oberfläche ablaufen oder katalysiert werden und ob sich Atome aus dem Festkörper lösen können, die dann innerhalb der Zelle adverse Effekte verursachen (Abbildung 18).

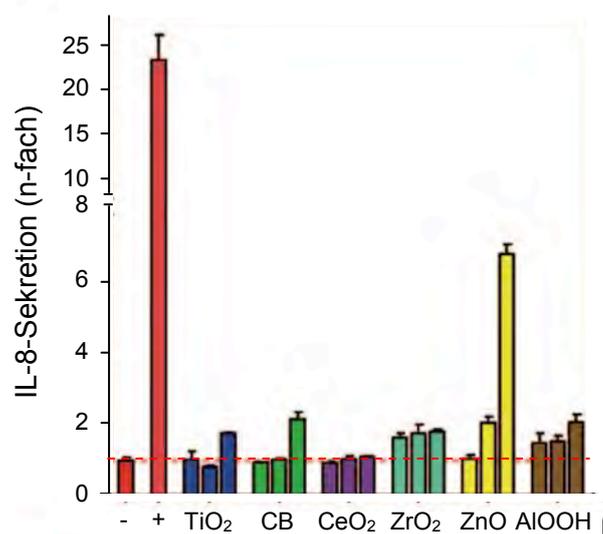


Abbildung 18: Vergleich der IL-8-Produktion in humanen Alveolarepithelzellen (A549) nach Stimulation (0,5, 5 und 25 $\mu\text{g}/\text{cm}^2$) mit chemisch unterschiedlichen Partikeln ähnlicher Größe (\varnothing : 10 – 40 nm). -, unbehandelte Kontrolle; +, Stimulation mit 1 ng/ml TNF- α (Positivkontrolle); CB, Carbon Black. Nach (Landsiedel, 2010).

Betrachtet man statt der Toxizität verschiedener Materialien gleicher Größe adverse Effekte verschiedener Konformationen und Modifikationen desselben Materials, wird das Bild noch komplexer. Kohlenstoff kommt in vielen Modifikationen vor, die alle unterschiedliche Wirkungen auf biologische Systeme haben. Während für nanoskalige Diamanten bislang noch keine

Tabelle 2: Toxizität-bestimmende Parameter von Nanomaterialien

Größe (aerodynamisch, hydrodynamisch)		<p>Eigenschaften können sich ändern:</p> <ul style="list-style-type: none"> - mit der Produktionsmethode, dem Herstellungsprozess, der Lagerung - bei Aufnahme in Umweltmedien, Organismus
Größenverteilung		
Form		
Agglomeration/Aggregation		
Transportverhalten		
Oberflächeneigenschaften		
- Fläche (Porosität)		
- Ladung		
- Reaktivität		
- Chemie (Beschichtung, Kontaminanten)		
- strukturelle Defekte		
Löslichkeit (Fett, Wasser, in-vivo)		
Kristallinität		

toxische Wirkung beobachtet werden konnte (Vial, 2008), verursacht Industrierauflage (Carbon Black), wenn meist auch nur bei hoher Dosierung, zellschädigende Effekte (Sager, 2009; Monteiller, 2007). Fullerene scheinen, insbesondere in lösungsmittelfreien Suspensionen, keine biologische Wirkung zu besitzen (Sayes, 2007; Spohn, 2009), CNTs hingegen lösen in Zellsystemen häufig toxische Effekte aus, die abhängig sind von der Faserlänge (Poland, 2008) und vom Ausmaß der Aggregation (Wick, 2007). Darüber hinaus können auch Kontaminanten auf der Partikeloberfläche, z.B. Metalle, die für die katalytische Synthese verwendet werden, toxische Reaktionen innerhalb der Zelle induzieren (Pulskamp, 2007; Kagan, 2006).

Die in Tabelle 2 beschriebenen Faktoren bestimmen maßgeblich das gesundheitsgefährdende Potenzial von Nanomaterialien. Ob ein nanoskaliger Festkörper auf biologische Systeme potenziell toxisch wirkt, kann nur im Rahmen einer Einzelfallanalyse unter Berücksichtigung aller Eigenschaften beurteilt werden. Am Arbeitsplatz und in der Umwelt beträgt der Anteil nanoskaliger Teilchen an der Gesamtstaubmasse nur einige Prozente, stellt aber den Hauptanteil der gesamten Partikelzahl und -oberfläche dar. Dadurch ist die Anwendbarkeit der Grenzwerte für E- und A-Staub, die alle auf der Masse des Staubes basieren, nicht mehr gegeben. Anzahlkonzentration und Oberflächengröße sind wesentlich besser geeignet, um ein Teilchenkollektiv zu beschreiben. Da Nanoobjekte fast keine Masse besitzen, findet auch keine gravitationsbedingte Sedimentation statt. Dadurch steigt nicht nur das Inhalationsrisiko, sondern auch die Möglichkeit, mit anderen Umweltsubstanzen zu reagieren, was wiederum zu einer Veränderung der Toxizität der sNP führen kann (Tabelle 2).

2 Aufnahme und Translokation von Nanomaterialien

2.1 Respirationstrakt

Der Hauptaufnahmepfad von Nanomaterialien ist der Atemtrakt. Inhalierete sNP werden dort überwiegend durch Diffusionsvorgänge deponiert, die durch Kollisionen der Partikel mit Luftmolekülen entstehen. Andere Mechanismen, die für die Ablagerung größerer Partikel von Bedeutung sind, wie Trägheitsimpaktion, Gravitation oder Haftung, spielen für die Deposition von sNP in den Atemwegen keine Rolle. Elektrostatische Präzipitation tritt nur auf, wenn die Nanomaterialien signifikant elektrisch geladen sind (Oberdörster, 2005b).

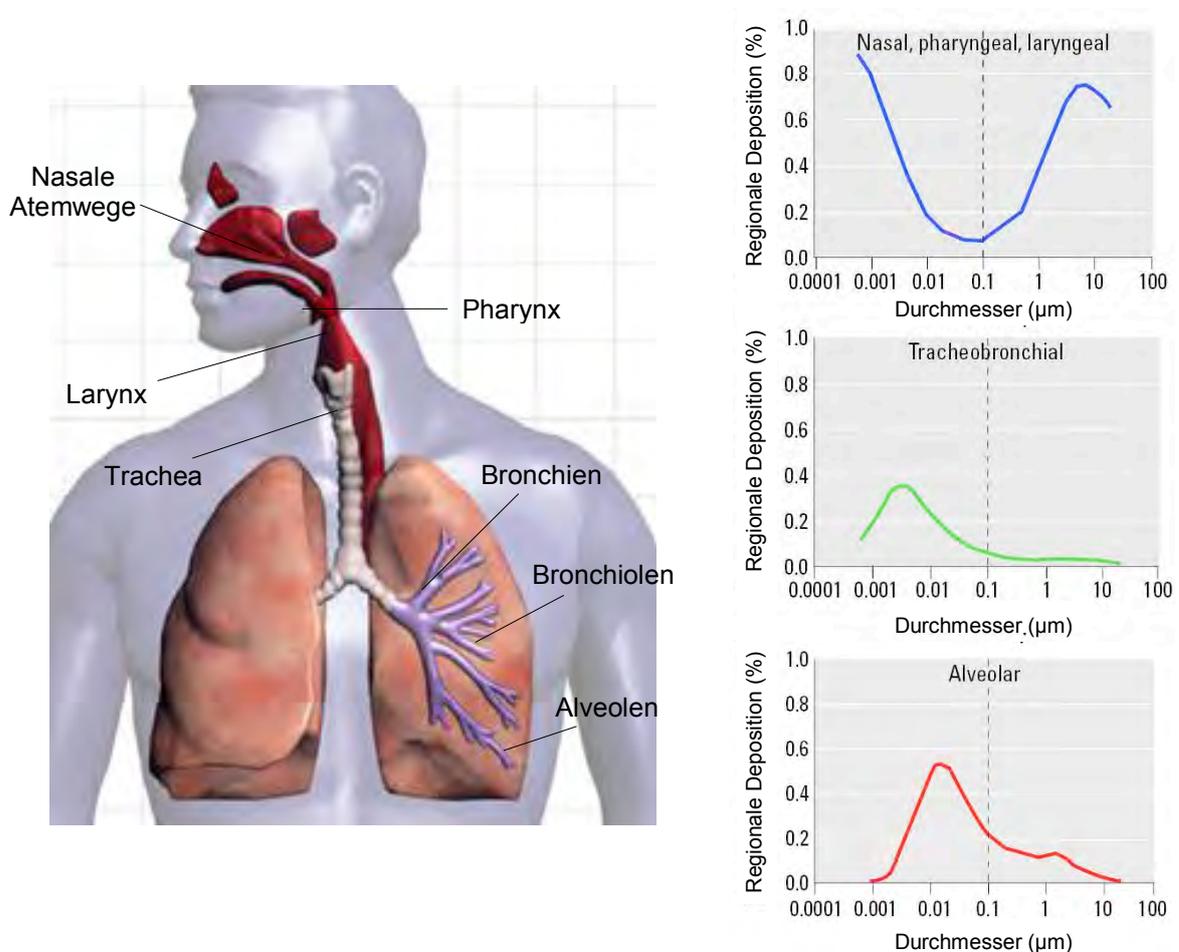


Abbildung 19: Fraktionierte Deposition von inhalierten sNP im nasopharyngealen, tracheobronchialen und alveolaren Bereich des menschlichen Respirationstrakts bei normaler Nasenatmung. Nach (Oberdörster, 2005b).

Abbildung 19 zeigt die fraktionierte Deposition von sNP in den Hauptregionen des Atemtrakts (nasopharyngeal, tracheobronchial, alveolar) basierend auf einem prädiktiven Rechenmodell (International Commission on Radiological Protection, ICRP). Dabei wird angenommen, dass die sNP nicht als Aggregate, sondern als Einzelpartikel definierter Größe über die Nase inhaled werden. Die Deposition nanoskaliger Objekte (1-100 nm) ist in allen drei Hauptregionen des Atemtrakts zu beobachten. Dabei werden Partikel mit einem Durchmesser von 1 nm zu 90 % im nasopharyngealen Kompartiment abgelagert, zu etwa 10 % in der tracheobronchialen Region und nahezu gar nicht im Alveolarbereich (Oberdörster, 2004b).

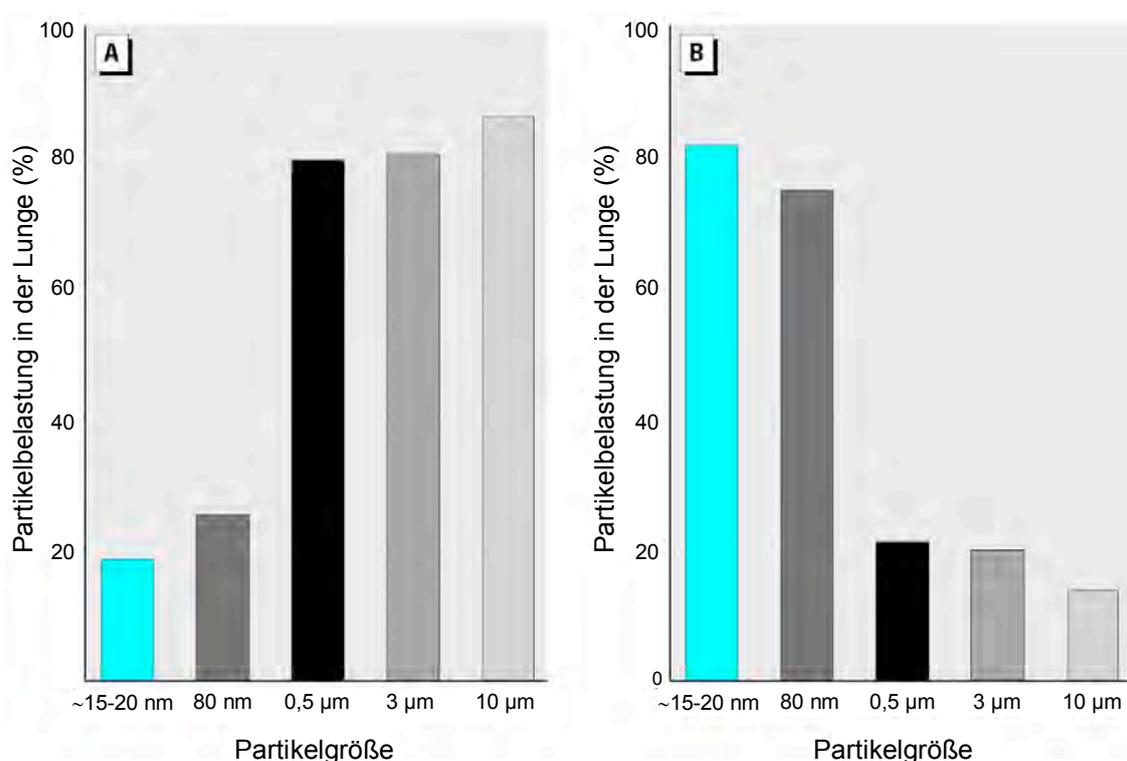


Abbildung 20: In-vivo-Retention von nanoskaligen und größeren Partikeln in Alveolarmakrophagen (A) und in intensiv lavagierten Rattenlungen (epitheliale und interstitiale Retention, B) 24 Std. nach Exposition. Nach (Oberdörster, 2005b).

5 nm-Partikel zeigen dagegen in allen Regionen eine gleichmäßige Deposition von 30 %, während sich 20 nm-Partikel zu über 50 % in der Alveolen anreichern (ICRP, 1994). Die verschiedenen Depositionseffizienzen sind maßgebend für potenziell toxische Effekte inhalierter sNP unterschiedlicher Größe und für deren Weiterverteilung in extrapulmonale Organe. Ein wichtiger Mechanismus für die Partikelclearance in der Alveolarregion ist die Komplement-vermittelte Phagozytose durch Makrophagen. Die Fresszellen werden chemo-

taktisch zum Depositionsort gelockt, internalisieren feine und ultrafeine Feststoffe und wandern über die mukoziliäre Treppe schrittweise den Atemtrakt empor bis sie abgeschluckt werden können. Die Retentionshalbwertszeit von Partikeln in der Alveolarregion, basierend auf diesem Clearance-Mechanismus, beträgt beim Menschen rund 700 Tage (Oberdörster, 2005b). Expositionsstudien an Ratten haben allerdings gezeigt, dass die Reinigungseffizienz der Makrophagen stark von der Größe der deponierten Partikel abhängt (Kreyling, 2002; Oberdörster, 1992b; Semmler, 2004). So konnten nach mehrmaliger Lungenlavage rund 80 % der 0,5 µm-, 3 µm- und 10 µm-Polystyrolpartikel in den Makrophagen wiedergefunden werden, jedoch nur 20 % der nanoskaligen Partikel (Abbildung 20A). Tatsächlich verblieben 80 % der sNP im lavagierten Lungengewebe, aber nur 20 % der Modellpartikel > 0,5 µm (Abbildung 20B). Die Studien zeigen, dass sNP nur unzureichend phagozytiert werden und dadurch in der Lage sind, über die Epithelzellen in das alveolare Interstitium einzuwandern.

Schlussfolgerung: Die interstitiale Translokation von nanoskaligen Partikeln wurde in verschiedenen Provokationsstudien an Ratten und Mäusen übereinstimmend nachgewiesen (Oberdörster, 2000a, 1992a). Da der Einwanderungsprozess von feinen Partikeln in den Interstitialraum bei größeren Tierspezies (nicht-humane Primaten, Hunde) stärker ausgeprägt ist als bei Nagern (Kreyling, 2000; Nikula, 1997), ist davon auszugehen, dass die hohe Translokationsrate von Nanomaterialien, die in der Rattenlunge beobachtet wurde, auch im Menschen vorkommt.

2.1.1 Epitheliale Translokation aus den Alveolen in den Blutkreislauf

Die Translokation von sNP durch Epithel und Endothel ist stark von der Partikelgröße, der Ladung und der Oberflächenchemie (Beschichtung) abhängig. Zudem erleichtern Surfactant-komponenten, wie Albumin und Phospholipide, die Zellaufnahme nach Deposition in den Alveolen. Selbst 240 nm-Polystyrolpartikel translozierten durch die alveokapilläre Barriere, sobald sie mit dem Phospholipid Lecitin beschichtet waren. Partikel ohne Lecitin zeigten dagegen diesen Effekt nicht (Kato, 2003). Insgesamt werden vier Mechanismen für die Zellaufnahme von sNP diskutiert: (1) Phagozytose, (2) Makropinozytose, (3) Clathrin-vermittelte und (4) Caveolen-vermittelte Endozytose (Abbildung 15). Rejman und Mitarbeiter konnten nachweisen, dass nicht-phagozytische Zellen Latex-Mikrosphären < 200 nm in-vitro vorrangig über Clathrin-beschichtete Vesikel internalisieren, während größere Partikel bis 500 nm über Caveolen transportiert werden (Rejman, 2004). Die Beschichtung von sNP mit Albumin führt allerdings klar zur Aufnahme selbst kleinster Partikel über Caveolen. Caveolen sind 50-100 nm große sackförmige Einbuchtungen der Plasmamembran, die eine wichtige

Rolle bei Umwandlung eines mechanischen Reizes in einen Nervenimpuls (Mechanotransduktion) spielen und mit Caveolin-1 als charakteristischem Strukturelement ausgekleidet sind. Caveolen kommen in den meisten Zelltypen vor, besonders zahlreich sind sie vor allem in den Lungenkapillaren und Alveolar-Typ-1-Zellen (Gumbleton, 2001). Während der Atmung entstehen und verschwinden durch Expansion und Kontraktion der Alveolarwand Caveolen mit Öffnungen von etwa 40 nm. Sie bilden Vesikel und dienen Makromolekülen als Transportmittel für die Translokation durch verschiedene Zellbarrieren (Abbildung 21).

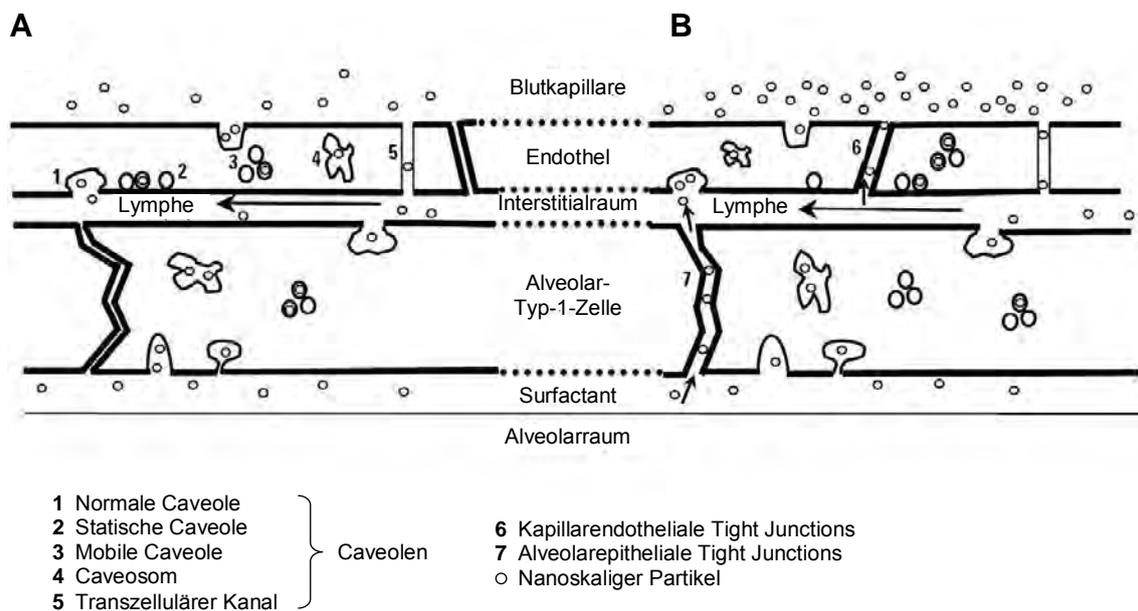


Abbildung 21: Nanoskalige Partikel wandern mittels Caveolen-vermittelter Endozytose durch das Alveolarepithel in den Interstitialraum und transmigrieren von dort über das Kapillarendothel in den Blutstrom. In gesunden Zellen erfolgt kein Transport über Tight Junctions (A), in kranken Zellen, z.B. bei Endotoxin-Exposition, translozieren die sNP auch entlang der weit geöffneten Tight Junctions (B). Nach (Oberdörster, 2005b).

Experimentelle Evidenzen für die Translokation von inhalierten sNP in den Blutstrom beim Mensch sind uneindeutig. Mills und Mitarbeiter exponierten Probanden inhalativ mit radioaktiv markierten Kohlenstoff-sNP (4-20 nm) und untersuchten danach die Partikelmengen im Blutstrom (Mills, 2006). Die Autoren beobachteten keine Akkumulation der sNP in Leber und Milz und folgerten, dass über 95 % der Partikel auch 6 Std. nach Inhalation noch in der Lunge verbleiben und nicht direkt ins Blut einwandern. In einer anderen Studie, bei der Probanden ebenfalls radioaktiv markierte 20 nm-Kohlenstoffpartikel inhalierten, war dagegen

eine schnelle 3-5 %ige sNP-Aufnahme in den Blutstrom und eine Akkumulation in der Leber zu beobachten (Nemmar, 2002). Eine dritte Humanstudie mit denselben sNP konnte allerdings keine Partikelmengen außerhalb der Lungen oder dem Anteil aus der Lungenreinigung über Luftwege und Gastrointestinaltrakt nachweisen (Brown, 2002). Bezieht man jedoch die Ergebnisse weiterer Human- und auch Tieruntersuchungen (Geiser, 2005; Kreyling, 2009) mit ein, ist es sehr wahrscheinlich, dass die extrapulmonale Translokation von inhalierten sNP auch im Menschen vorkommt.

Nach Übertritt in den Blutkreislauf sind sNP im gesamten Körper systemisch verfügbar. Hauptverteilungsorgan ist die Leber, die sNP über die Kupffer-Zellen aufnimmt, gefolgt von der Milz als weiteres Organ des Retikuloendothelialen Systems. Die Beschichtung der sNP mit Polyethylenglykol verhindert fast vollständig eine Lokalisation in Leber und Milz, so dass es möglich ist, Nanomaterialien gezielt in anderen Organen anzureichern (Akerman, 2002). Eine Weiterverteilung der Partikel zu Herz, Niere und immunmodulatorischen Organen (z.B. Milz, Knochenmark) wurde mehrfach beschrieben.

2.1.2 Neuronale Translokation ins Gehirn

Die neuronale Aufnahme von sNP verläuft über sensorische Nervenenden des Riechnervs (Abbildung 22) und des Trigemini-Nervs sowie über ein komplexes Netzwerk sensorischer Nervenenden in der Tracheobronchialregion. In früheren Untersuchungen an Affen konnte bereits nachgewiesen werden, dass Silber-ummantelte kolloidale 50 nm-Goldpartikel nach intranasaler Instillation antegrad in den Axonen der olfaktorischen Nerven zum Riechkolben wandern (de Lorenzo, 1970). Sie überbrückten sogar die Synapsen im olfaktorischen Glomerulus und erreichten bereits nach 1 Std. die Dendriten der Mitralzellen (Abbildung 22). Überraschend war die Beobachtung, dass die in den Riechkolben eingewanderten sNP nicht mehr frei verteilt im Zytoplasma vorlagen, sondern präferentiell in den Mitochondrien lokalisiert waren. Unter anderem besteht beim Menschen die Nasenschleimhaut nur zu 5 % aus olfaktorischer Mukosa, bei der Ratte zu 50 %. Zudem sind Ratten obligate Nasenatmer. Berechnungen auf Grundlage prädiktiver Partikeldepositionsmodelle und speziesspezifischer Parameter (Atemweise, Anteil nasaler Luftfluss, der die olfaktorische Mukosa erreicht, Größe Nasenschleimhaut, Größe olfaktorische Mukosa, Gewicht des Riechkolben) zeigen jedoch, dass die Konzentration neuronal translozierter 20 nm-Partikel im Riechkolben des Menschen tatsächlich 1,6-10-fach höher sein kann als in der Ratte (Oberdörster, 2005b). Alternativ werden sNP auch über den Trigemini-Nerv und über sensorische Nerven in der Tracheobronchialregion aufgenommen. Hunter und Dey konnten in einer Rattenstudie nachweisen,

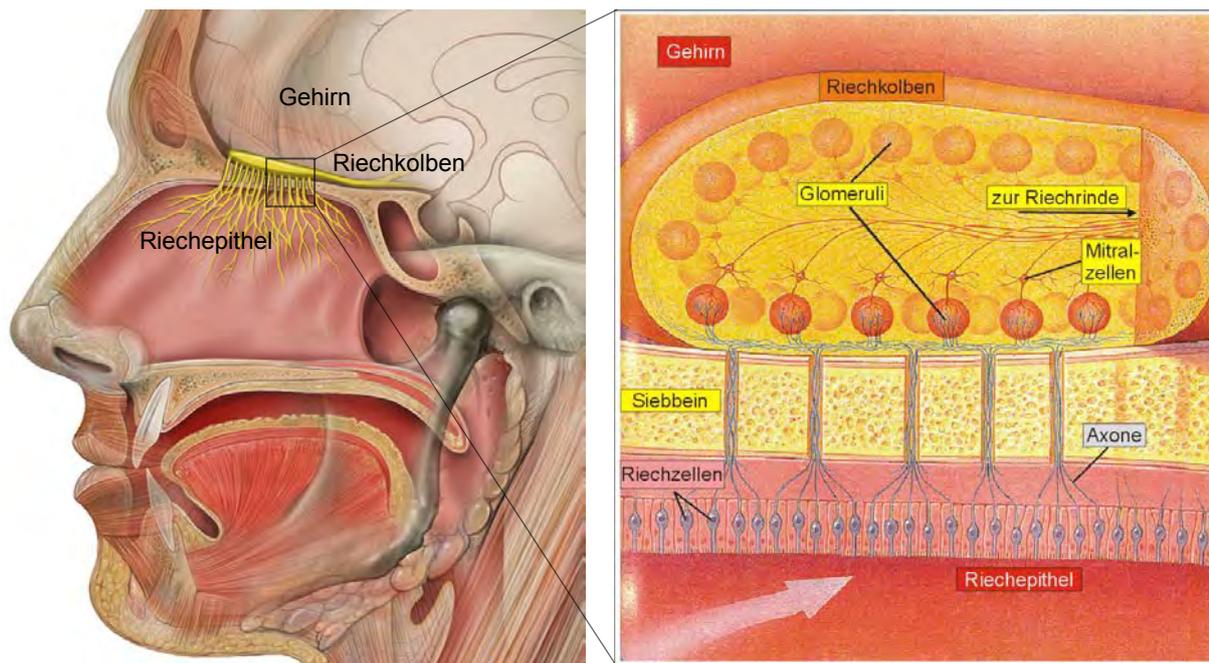


Abbildung 22: Die olfaktorische Mukosa steht in enger Nachbarschaft zum Riechkolben des ZNS. Inhalierter sNP, insbesondere < 10 nm, lagern sich durch Diffusion effizient im Riechepithel ab. Die neuronale Aufnahme und Translokation inhalierter sNP entlang der Axone des Riechnervs wurde mehrfach in nicht-humanen Primaten und Nagern beobachtet. Aus (Axel, 1995).

dass intranasal instillierte Rhodamin-markierte Mikrosphären (20-200 nm) bis ins Ganglion trigeminale innerhalb des Schädels wanderten. Die Translokation erfolgte durch Aufnahme der Partikel in kiefer- und augenständige Äste des Trigeminus-Nervs, der die sensorischen Nervenenden der gesamten Nasalmukosa versorgt (Hunter, 1998). Eine andere Tierstudie mit denselben Mikrosphären zeigte die neuronale Translokation der Partikel nach intratrachealer Instillation zum Ganglion nodosum, das mit dem vegetativen Nervensystem in Verbindung steht (Hunter, 1999). Die Beobachtung ist vor allem für UFP von Bedeutung, da die in epidemiologischen Studien mit Partikelexposition assoziierten kardiovaskulären Effekte möglicherweise auf migrierte UFP zurückzuführen sind, die über sensorische Nervenenden im Respirationstrakt direkt auf das autonome Nervensystem wirken.

Im Mausmodell führte die intranasale Instillation von nanoskaligen (80 nm) und feinen (155 nm) Titandioxidpartikeln zur einer Aufnahme beider Größentypen über olfaktorische Neuronen in den Riechkolben und zur Akkumulation in Nerven- und Granularzellschichten des Riechkolbens (Wang, 2008). Alle untersuchten Gehirnregionen (zerebraler Kortex, Hippocampus, Zerebellum und Riechkolben) zeigten erhöhte Titandioxidgehalte, wobei der stärkste Anstieg im Hippocampus zu beobachten war. Die Präsenz von Titandioxidpartikeln im Hippocampus war begleitet von morphologischen Veränderungen der Neuronen. Zudem

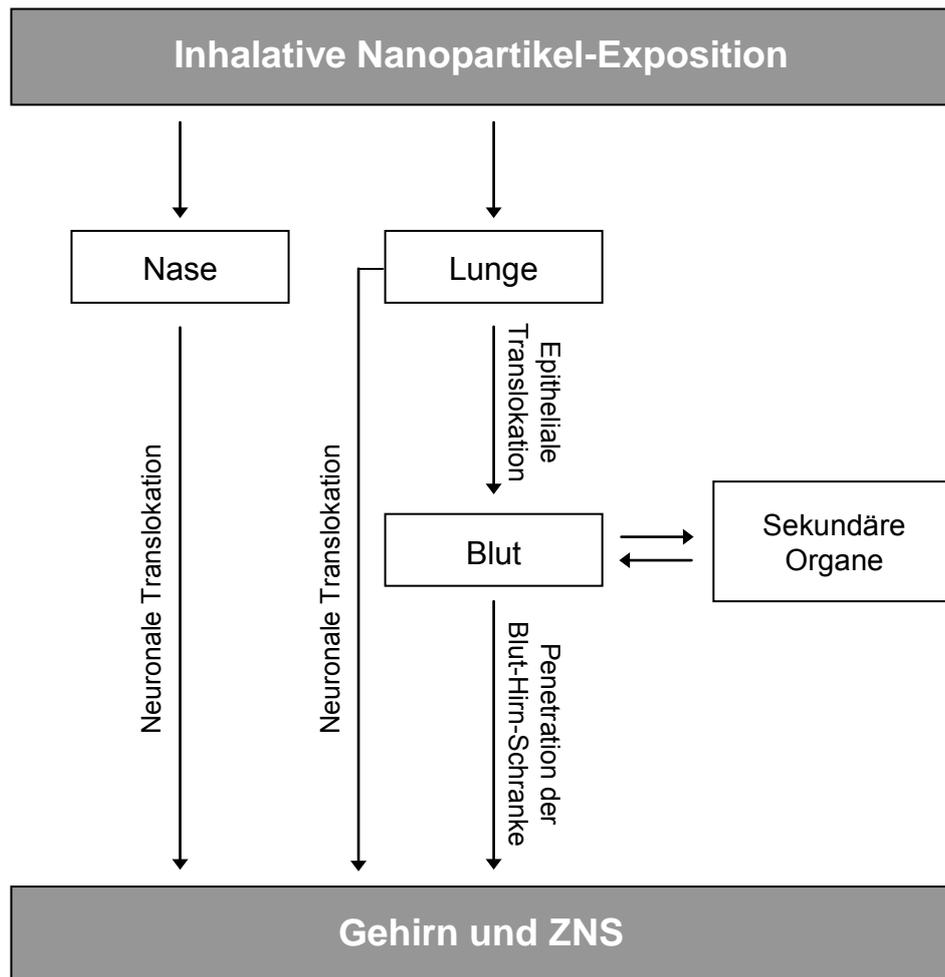


Abbildung 23: Überblick über die verschiedenen Transportrouten von Nanopartikeln zum Gehirn nach inhalativer Aufnahme über Nase oder Lunge. Nach (Simko, 2010).

waren in allen untersuchten Hirnarealen die zellulären Marker für oxidativen Stress erhöht. Yu und Mitarbeiter konnten in einer ähnlichen Tierstudie 15 Tage nach inhalativer Exposition von 20 nm-Goldpartikeln signifikante sNP-Mengen im Hirnseptum und dem Assoziationskortex detektieren. Beide Gehirnstrukturen stehen in direkter neuronaler Verbindung mit dem Riechkolben und spielen eine wichtige Rolle bei der Aufmerksamkeit und der Speicherung neuer Informationen (Yu, 2007).

Schlussfolgerung: Die neuronale Translokation von inhalierten sNP zu Gehirn und ZNS gilt als wahrscheinlich (Abbildung 23). Die Transportrate von 20 nm-Partikeln in den humanen Riechkolben ist 2-10-mal höher als bei der Ratte (Oberdörster, 2005b). Dadurch können beim Menschen Nanoobjekte in kürzerer Expositionszeit in tiefere Gehirnstrukturen eindringen (Simko, 2010). Allerdings ist derzeit unklar, inwieweit der axonale Transport im Vergleich zum Transport durch den Blutstrom zur Partikelakkumulation im Gehirn beiträgt.

2.2 Haut

2.2.1 Transepidermale Penetration

Eine potenziell wichtige Aufnahmeroute von sNP, vor allem bei beruflicher Exposition, verläuft über die Haut. Die Haut ist das größte Organ des Menschen. Sie bildet die primäre Grenzschicht zwischen Individuum und Umwelt und ist aus Epidermis, Dermis und Subcutis aufgebaut (Abbildung 24). Die Epidermis wiederum besteht aus der äußeren Hornzellschicht (Stratum corneum) sowie der Stachelzell- (Stratum spinosum) und der Basalzellschicht (Stratum basale) und bildet eine schützende Barriere für die darunterliegende Dermis. Die Dermis ist reich an Blut- und Lymphgefäßen, verschiedenen Typen sensorischer Nervenenden sowie Gewebsmakrophagen und Dendritischen Zellen (Langerhans Zellen), die auch im Stratum spinosum vorkommen.

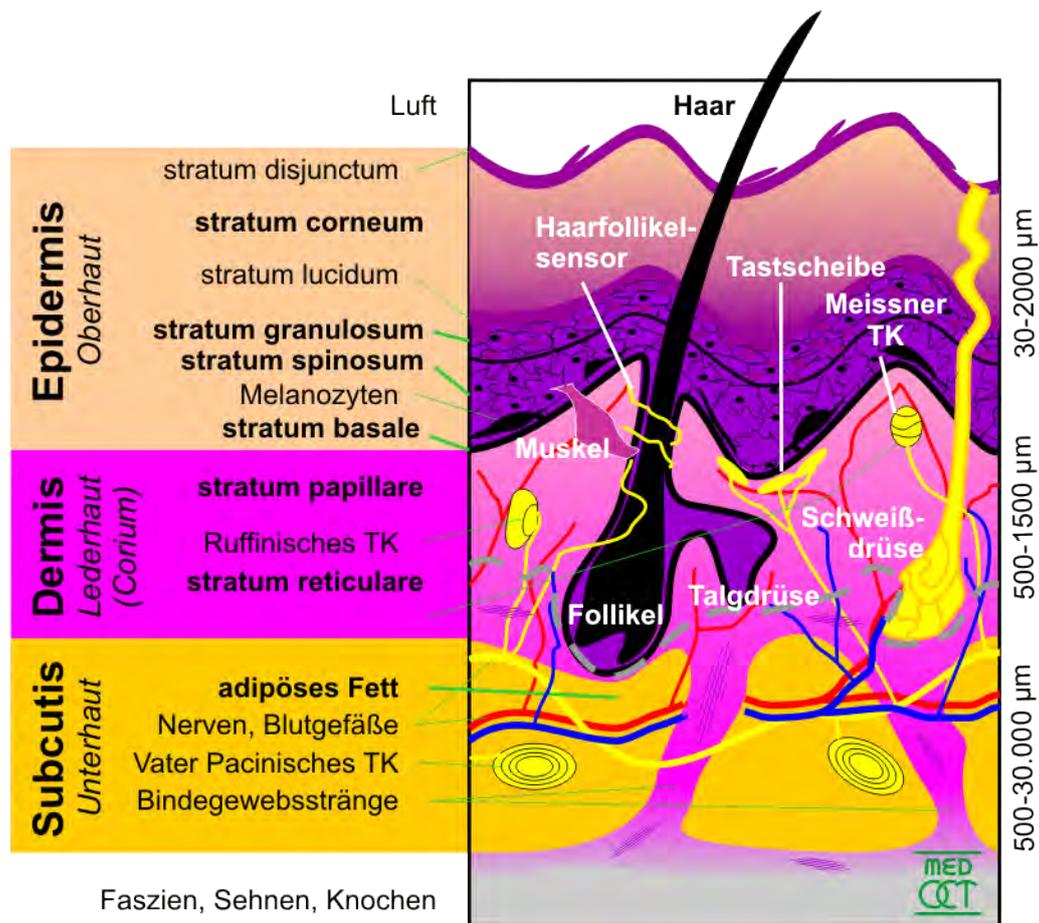


Abbildung 24: Die Epidermis ist eine wirksame Barriere gegen die Penetration von sNP durch die Haut. Unter normalen Bedingungen werden sNP nicht über die Haut aufgenommen. Die Wahrscheinlichkeit einer dermalen Resorption erhöht sich aber dort, wo die Haut gedehnt oder verletzt ist. Von: MedOCT-Group at the Centre of Biomedical Technology and Physics, Medical University Vienna.

Das Stratum corneum der Epidermis besteht aus verhornten, abgestorbenen Korneozyten, die keine Zellorganelle mehr enthalten. Fette zwischen den Zellen bilden zusammen mit den Hornzellen eine wasserabweisende Schutzschicht. Entscheidend für die dermale Resorption ist, ob Nanomaterialien bis in den vitalen Bereich der Haut, dem Stratum basale, vordringen (Schneider, 2009). Das Stratum basale ist eine einlagige innerste Zellschicht oberhalb der Dermis, in der Zellteilung stattfindet und die der Regeneration abgestorbener Hautzellen dient. Eine Tochterzelle beginnt die Wanderung zur Oberfläche, die andere verbleibt und teilt sich erneut. Die Nährstoffversorgung ist in der Basalzellschicht noch vergleichsweise gut, denn die Epidermis selbst enthält keine Blutgefäße. Die Wahrscheinlichkeit einer dermalen Resorption von Nanomaterialien erhöht sich allerdings stark in den Hautarealen, die gedehnt oder verletzt sind. Untersuchungen zur Penetrationsrate von Dextranpartikeln verschiedener Größe in mechanisch gestresster und ungestresster Haut lieferten eine Resorptionsgrenze für Partikel $\leq 1 \mu\text{m}$ in mechanisch beanspruchten Hautarealen (Tinkle, 2003). Kohli und Alpar beobachteten ebenfalls eine erhöhte Resorption von Latexpartikeln bis 500 nm unter mechanischem Stress der Hautbarriere (Kohli, 2004).

Verschiedene Studien beschreiben auch eine dermale Aufnahme von nanoskaligen Metallpartikeln. Nanogold unterschiedlicher Größe (15, 102 und 198 nm) penetrierte die Haut behandelter Ratten, wobei 15 nm-Partikel in tieferen Hautschichten akkumulierten als größere sNP, die nur bis ins Stratum basale einwanderten (Sonavane, 2008). Humanstudien zeigten, dass Beryllium-sNP an Hautarealen, die in Bewegung sind, z.B. am Handgelenk, das Stratum corneum penetrieren und bis in die Gewebsschichten der Dermis vordringen (Tinkle, 2003). Ähnliche Penetrationsverhalten wurden auch für nanoskaliges Maghemit ($\gamma\text{-Fe}_2\text{O}_3$) und Eisenkernschalen-sNP ($\leq 20 \text{ nm}$) beobachtet (Baroli, 2007). Larese und Mitarbeiter untersuchten in-vitro die Penetration und Permeation von Nanosilber und Nanogold durch gesunde und läsionale menschliche Haut (Larese, 2009; Filon, 2011). Die dermale Resorption der Silberpartikel, die mit Polyvinylpyrrolidon beschichtet waren, war für beide Hauttypen zwar ähnlich gering, aber detektierbar. Das Nanosilber zeigte jedoch in läsionaler Haut eine höhere Permeationrate und erreichte verschiedene Schichten der Epidermis und Dermis. Gold-sNP wanderten im Vergleich zu Nanosilber in größeren Mengen in Epidermis und Dermis ein, wobei der Goldgehalt in vorgeschädigter Haut vierfach höher lag als in intakten Hautarealen. Mineralische sNP (Titandioxid, Zinkoxid), die insbesondere in Kosmetikprodukten als UV-Schutz eingesetzt werden, verbleiben auf der Hautoberfläche und wandern nicht bis zum Stratum basale (Dussert, 1997; Tan, 1996; Lademann, 1999). Auch spätere Untersuchungen an gesunder menschlicher und tierischer Haut belegen übereinstimmend, dass Titandioxid- und Zinkoxidpartikel in der Größe zwischen 10 und 100 nm

dermal nicht resorbiert werden (Gamer, 2006; Mavon, 2007; Schulz, 2002; Pflücker, 2001; Crosera, 2009; Nohynek, 2007). Die Ergebnisse wurden auch durch das EU-weite Projekt NanoDerm bestätigt (NanoDerm, 2007).

Nur wenige Studien haben bislang das Penetrationsverhalten von Fullerenen und QDs in Epidermis und Dermis untersucht. Rouse und Mitarbeiter konnten nach Behandlung von Schweinehaut mit Fluoreszenz-gekoppelten Fullerenen (3,5-400 nm) keine dermale Resorption beobachten (Rouse, 2007). Wurde die Haut aber vor Exposition mechanisch gestresst, drangen die Partikel in tiefere Schichten der Epidermis ein, wobei das Penetrationsverhalten von der Dauer der mechanischen Beanspruchung abhing. Sphärische und ellipsoide QDs mit neutraler, anionischer und kationischer Beschichtung penetrierten hingegen nach dermalen Applikation in arbeitsplatzrelevanten Konzentrationen innerhalb von 8 Std. die ungestresste Schweinehaut (Ryman-Rasmussen, 2006). Dabei hatten weder die Partikelgröße noch die Oberflächenchemie einen Einfluss auf die Resorption. Chu und Mitarbeiter behandelten Mäusehaut in-vitro und in-vivo mit QDs und beobachteten die dermale Penetration und Translokation der sNP zu Lunge, Herz, Leber und Niere (Chu, 2007). Über eine Woche waren vergleichbar hohe QD-Mengen in den Mäusen detektierbar. Nicht bewiesen ist allerdings die Präsenz der QDs in den Organen als sNP, da die spektroskopischen Methoden nur Metallionen und nicht partikuläres Material erfassen. Eine andere Tierstudie zeigte, dass carboxylierte QDs, die in einem Glycerolvehikel auf Mäusehaut appliziert wurden, stärker die Epidermis penetrierten, wenn die Haut gleichzeitig ultravioletter Strahlung (290-400 nm) ausgesetzt war (Mortensen, 2008).

Schlussfolgerung: Insgesamt werden Nanomaterialien unter normalen Bedingungen nicht über die Epidermis resorbiert, da das Stratum corneum eine wirksame Schutzschicht gegen Penetration darstellt. Die Resorption von sNP $\leq 2 \mu\text{m}$ ist allerdings in mechanisch beanspruchten, geschädigten oder durch Kontakt mit Lösungsmitteln irritierten (Xia, 2010) Hautarealen, die bei Tätigkeiten am Arbeitsplatz durchaus vorkommen können, deutlich erhöht. Drei Studien mit humanem Hautmaterial beschreiben eine passive Permeation von Metall-sNP durch das mechanisch beanspruchte oder geschädigte Stratum corneum (Baroli, 2007; Larese, 2009; Filon, 2011). In zwei Untersuchungen wurden allerdings sehr kleine Eisen- und Silberpartikeltypen (5-25 nm) eingesetzt, von denen wenigstens zwei Typen Agglomerate bildeten. Aus diesem Grund waren nur geringe Partikelmengen in vitalen Hautschichten detektierbar. Nanogoldpartikel wanderten hingegen stärker als andere Metall-sNP in die Epidermis und Dermis ein, setzten aber unter physiologischen Bedingungen keine Goldionen frei. Ionisation wird unter anderem für die dermale Resorption von Metall-sNP verantwortlich gemacht.

2.2.2 Follikuläre Penetration

In nicht-geschädigter Haut spielen die Haarfollikel eine zentrale Rolle für die Penetration von festen Nanomaterialien (Lademann, 2007). Haarfollikel sind Einstülpungen der Epidermis, die bis tief in die Fettschichten der Unterhaut (Subcutis) reichen (Abbildung 25). Eine dem Stratum corneum ähnliche Schutzschicht im oberen Bereich und Tight Junctions im unteren

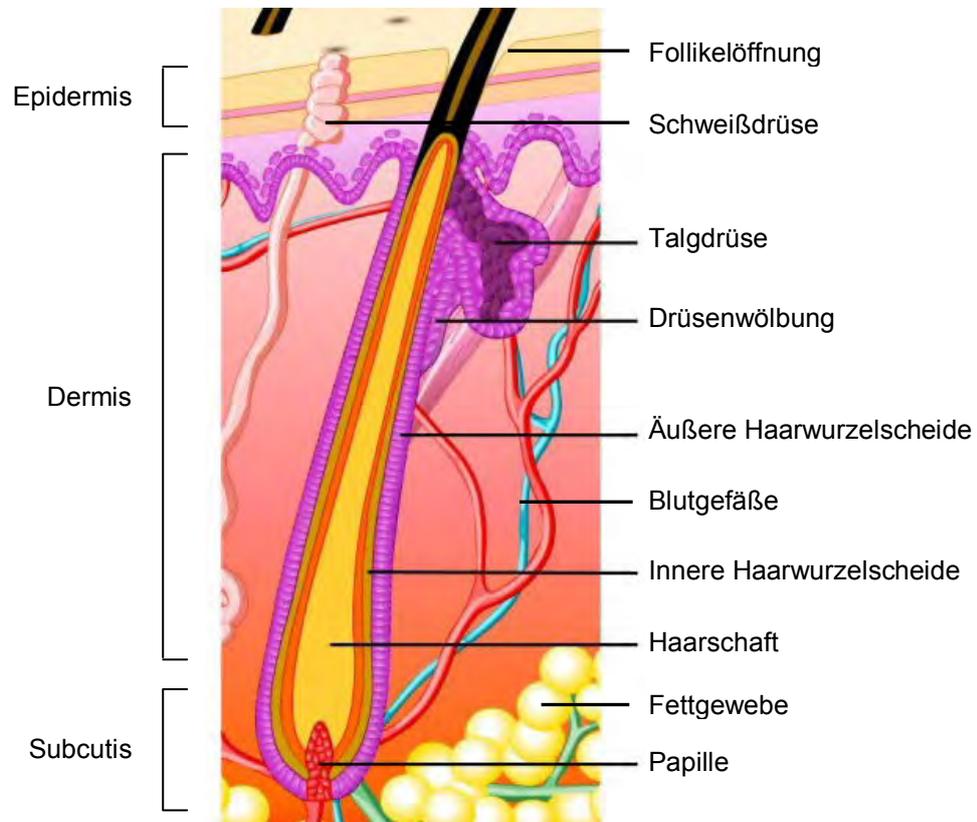


Abbildung 25: Aufbau eines Haarfollikels. Der Haarschaft liegt in einer länglichen Einstülpung der Oberhaut, dem Haarfollikel oder Haarbalg, an dessen unteren Ende das Haar in der Haarwurzel gebildet wird. In den Follikel mündet eine Talgdrüse. Der Haarfollikel ist seiner Länge nach von einer inneren und einer äußeren epithelialen Haarwurzelscheide umgeben. Nanomaterialien können über die Follikelöffnungen einwandern und haben damit direkten Zugang zu vitalen Hautarealen sowie Blutgefäßen in der Dermis und Subcutis.

Bereich der Follikel verhindern ein leichtes Eindringen von sNP in Hautareale, in denen Zellteilung stattfindet (Nohynek, 2007). Partikel, die dennoch über die Follikelöffnungen eingewandert sind, werden zunächst gespeichert und allmählich durch Haarwachstum und Talgproduktion entfernt. Die Clearance verläuft langsam, da die Partikel größtenteils vor natürlichem Abbau, Textilkontakt und Auswaschung geschützt sind. Das macht die Haarfollikel zu einem geeigneten Speicherplatz für sNP mit direktem Zugang zu proliferierenden

Zellschichten und systemischer Zirkulation. Lademann und Mitarbeiter berichteten, dass nur Follikel, die wachsende Haare enthielten und Talg produzierten, in der Lage waren, Partikel aufzunehmen (Lademann, 2009). Der Befund war überraschend, da Haarwachstum und Talgfluss entgegen der Penetrationsrichtung der sNP verlaufen. Dies legt die Vermutung nahe, dass es einen aktiven Mechanismus für den Transport von Nanomaterialien in tiefe Bereiche der Follikel gibt (Lademann, 2007). Experimente an biopsierter Schweinehaut mit und ohne Massage zeigten, dass der Partikeltransport ein rein mechanischer Prozess ist. Die natürliche Haarbewegung und die schuppige Struktur der Haarcuticula wirken wie eine Pumpe, die Partikel mit entsprechender Größe in den Follikel transportiert. Die optimale Größe lag bei 400-700 nm (Lademann, 2009) und entsprach damit genau der Größe der Schuppen der Cuticula. Die Materialeigenschaften der Partikel schienen dabei weder die Aufnahme noch die Penetrationstiefe zu beeinflussen. Allerdings zeigten weitere Untersuchungen, dass auch Partikel mit kleinerem Durchmesser, wie 20 nm-Polystyrolpartikel (Alvarez-Roman, 2004) oder eisenhaltige sNP (Baroli, 2007), in der Lage sind, in humane Haarfollikel einzuwandern.

2.2.3 Lymphatische und neuronale Translokation

Provokationsstudien mit kleinen Asbestfasern legen nahe (Oberdörster, 1988), dass sNP nach dermalen Aufnahme in die Lymphknoten und in den Blutstrom einwandern. Kim und Mitarbeiter konnten im Tiermodell zeigen, dass QDs nach intradermaler Injektion sofort in die regionalen Lymphknoten translozieren (Kim, 2004). Der Transport wird vermutlich durch Makrophagen und Langerhans Zellen vermittelt (Ohl, 2004; Sato, 1998). Die Interaktion von sNP-tragenden Dendritischen Zellen und T-Zellen im Lymphknoten könnte nachfolgend zur Modulation der Immunantwort führen. So gelang es Chen und Kollegen, in der Maus nach intraperitonealer Injektion von C₆₀-Fulleren, das an Thyroglobulin und Serum Albumin gekoppelt war, C₆₀-spezifische Antikörper herzustellen (Chen, 1998). Weitere Untersuchungen müssen klären, ob und unter welchen Bedingungen sNP in der Lage sind, das Immunsystem des Menschen zu beeinflussen. Darüber hinaus ist unklar, in wieweit sNP über sensorische Nervenenden in der Haut aufgenommen und neuronal transportiert werden können. Erste Hinweise darauf liefern Tierstudien, die zeigten, dass nanoskaliges Ferritin und Eisen-Dextran nach Injektion in die Mäusezunge Neurone der hypoglossalen Nervenkerne färben. Die Injektion in die Gesichtsmuskeln führte ebenfalls zu einer synaptischen Aufnahme der sNP. Der Nachweis von kationischem Ferritin in den Zellen der Facialneurone impliziert, dass die elektrische Ladung von Nanomaterialien wichtig ist für die Inkorporation in

Axone und den axonalen Transport (Arvidson, 1994). In anderen Untersuchungen führte die intramuskuläre Injektion von Ferritin (112 nm), Eisen-Dextran (11 oder 21 nm) und Goldprotein (20-25 nm) zu einer raschen Penetration durch die Basallamina in den synaptischen Spalt der neuromuskulären Verbindung. Da die Aufnahme auf kleinere sNP beschränkt war, ist davon auszugehen, dass die Zellpenetration größenabhängig verläuft mit einem Grenzwert zwischen 10 und 20 nm (Oldfors, 1983).

2.3 Gastrointestinaltrakt

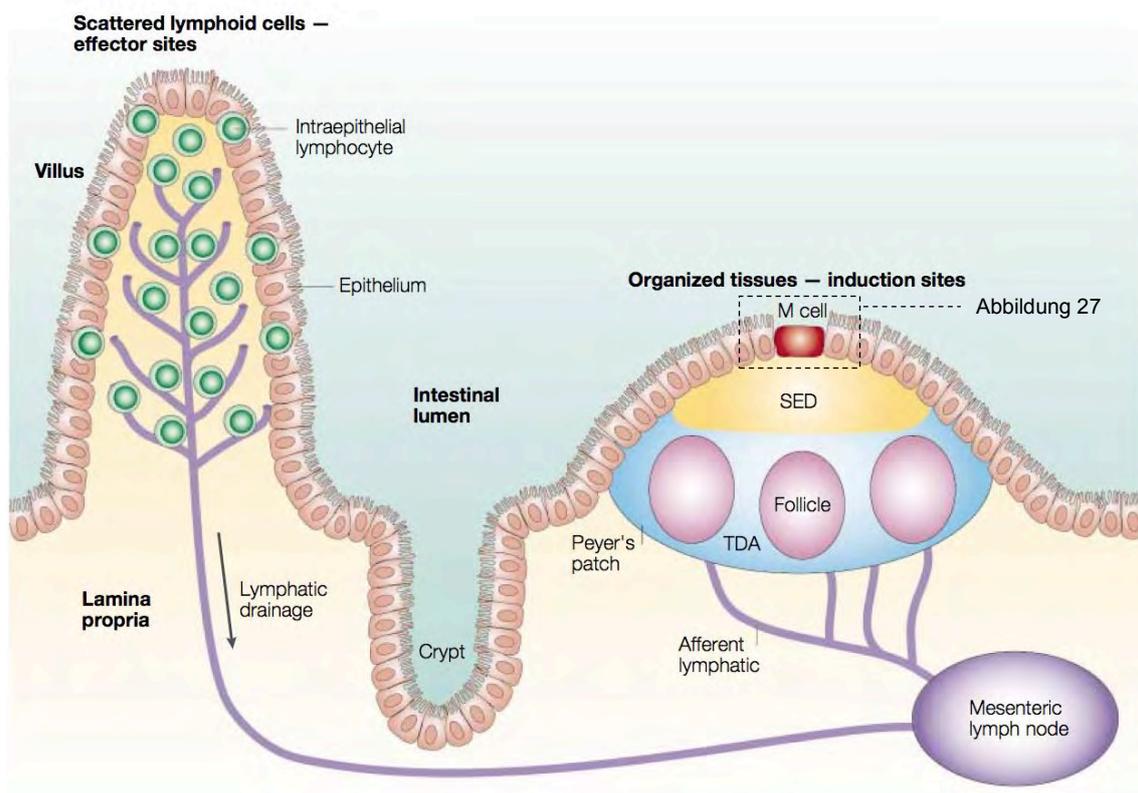


Abbildung 26: Schematischer Aufbau der Darmwand. Die Peyerschen Plaques liegen in der Tela submucosa und der Lamina propria der Darmschleimhaut. Wo die Lymphfollikel in die Mukosa ragen, fehlen die sonst üblichen Zotten (Villi) und Krypten. An den sich kuppelartig in das Lumen vorwölbenden Stellen, die auch als subepitheliale Dome (SED) bezeichnet werden, befinden sich phagozytische Epithelzellen, die M-Zellen. Peyersche Plaques und Villi werden durch afferente Gefäße des mesenterialen Lymphknotens drainiert. TDA, Thymus-abhängiges Areal. Aus (Mowat, 2003).

Nanomaterialien können auch über den Gastrointestinaltrakt in den Körper aufgenommen werden. Der Resorptionspfad spielt allerdings bei beruflicher Exposition eine untergeordnete Rolle. Nanoskalige Partikel gelangen vorwiegend über die Nahrung oder durch Verwendung

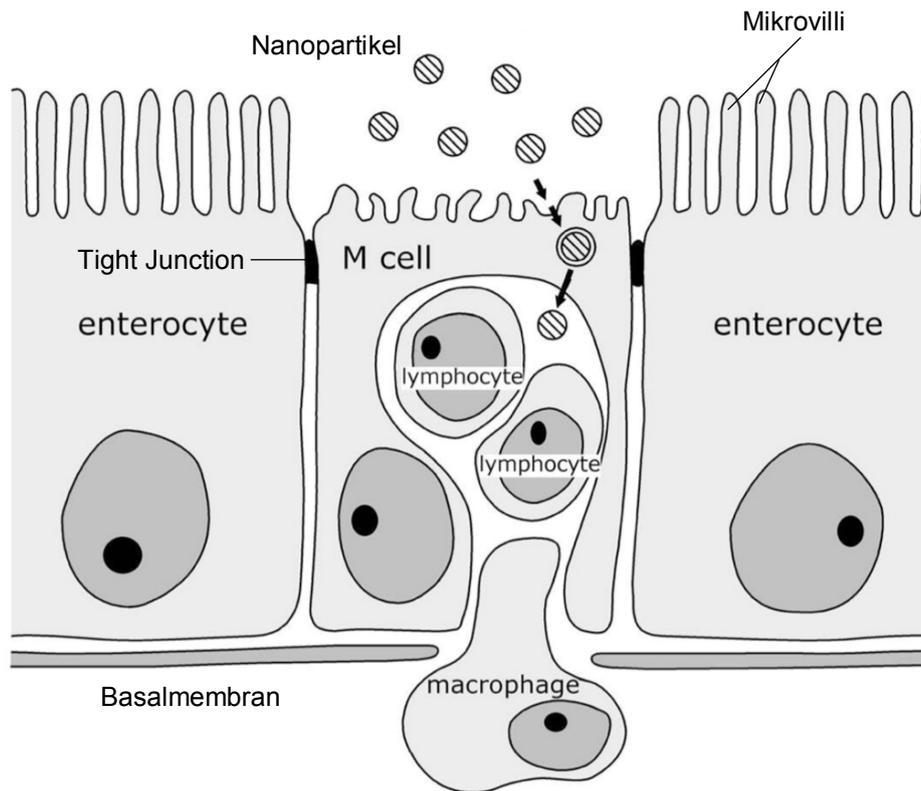


Abbildung 27: Aufnahme von Nanopartikeln über spezialisierte phagozytische Epithelzellen (M-Zellen) der Darmschleimhaut. M-Zellen besitzen typischerweise eine im Vergleich zu normalen Enterozyten reduzierte Zahl von irregulären Mikrovilli und verfügen im Bereich der Basalmembran über eine zyttoplasmatische Tasche, in der sich Lymphozyten und Makrophagen befinden. M-Zellen haben eine hohe Transportkapazität und repräsentieren ein effizientes Resorptionsportal für partikuläre Feststoffe. Eine parazelluläre sNP-Aufnahme zwischen den Epithelzellen wird durch Tight Junctions weitgehend verhindert. Nach (Clark, 2001).

von Kosmetika und Arzneistoffen in den Magen-Darm-Trakt. Ein Teil der inhalierten sNP wird auch im Rahmen der Lungenclearance durch den Mukoziliartransport oral aufgenommen (Oberdörster, 2005a). Die Wand des Dünndarms ist gefaltet und aus Zotten (Villi) und Vertiefungen (Krypten) aufgebaut. Dadurch wird die Darmoberfläche für Verdauungs- und Resorptionsprozesse erheblich vergrößert (Abbildung 26). Die Zotten sind Fortsätze der unteren Bindegewebsschicht (Lamina propria), die von Epithelzellen überzogen sind und in das Darmlumen hineinragen. Das Epithel selbst ist aus hochprismatischen Enterozyten aufgebaut, an deren Oberfläche sich eine Bürstensaummembran mit etwa 1 µm langen Mikrovilli befindet. Zwischen den Darmzotten liegen zahlreiche Drüsenzellen (Becherzellen), die täglich bis zu drei Liter Verdauungssaft in das Darmlumen abgeben. Nahrungsbestandteile werden hauptsächlich durch Enterozyten resorbiert, die sich auf den Zotten der Darmwand befinden. Sie kontrollieren auch die Passage von Makromolekülen und Pathogenen. Darüber hinaus existieren im Epithel zahlreiche Lymphfollikel (Payersche Plaques) und M-Zellen, die

als integrale Bestandteile des Mukosa-assoziierten-lymphatischen Gewebes (MALT) Fremdstoffe aus dem Darm filtern und im Rahmen der Immunabwehr zu den darunterliegenden Makrophagen und Lymphozyten transportieren (Abbildung 27).

Die intestinale Resorption von sNP resultiert aus (1) der Diffusion der Partikel durch die Darmschleimhaut, (2) dem initialen Kontakt mit Enterozyten und M-Zellen, sowie (3) dem interzellulären Transport und (4) Posttranslokationen (Hoet, 2004). Humanstudien zeigten, dass kolloidale 4,5 nm-Bismutpartikel nach oraler Gabe rasch die Darmmukosa von Patienten mit Verdauungsstörungen penetrieren und in kurzer Zeit den Blutstrom erreichen. Die Partikel wanderten dabei durch geschädigte Schleimhautareale in die Blutkapillaren ein (Nwokolo, 1992). In Belastungsversuchen mit gesunden Probanden ließen sich bereits wenige Minuten nach oraler Einnahme von 160 und 380 nm-Titandioxid signifikante Mengen Titan in der Blutbahn nachweisen (Böckmann, 2000).

Tierexperimentelle Untersuchungen belegen, dass 50 bis 60 nm-Polystyrolpartikel stärker über Enterozyten und Peyersche Plaques (Abbildung 26) resorbiert werden als über das strukturell größere, nicht-lymphatische Gewebe (Jani, 1992; Hillery, 1994). Peyersche Plaques sind zusammenhängende Ansammlungen von 10 bis 50 Lymphfollikeln, die im gesamten Dünndarm vorkommen. Sie sind Teil des Darm-assoziierten-lymphatischen Gewebes und spielen eine wichtige Rolle bei der Infektionsabwehr im Magen-Darm-Trakt und bei der Weiterverbreitung immunologischer Signale. Untersuchungen an Mäusen, die Nanogold verschiedener Größe über das Trinkwasser aufnahmen, zeigten, dass die Partikel über Lücken in der Darmmukosa resorbiert werden, die degradierte Enterozyten nach Entfernen aus dem Villus hinterlassen (Hillyer, 2001). Die Menge der Goldpartikel in den peripheren Organen korrelierte dabei invers zur Partikelgröße. Nach oraler Dosierung von Fluoreszenz-markierten 50 nm-Polystyrolpartikeln erschienen 18 % der sNP innerhalb von 24 Std. in der Galle und 9 % im Blut der behandelten Tiere, jedoch keine im Urin (Jani, 1996). Bei Ratten, die mit radioaktiv markierten C₆₀-Fullerenen instilliert wurden, ließen sich 98 % der sNP innerhalb von 48 Std. im Fäces der Tiere nachweisen, der Rest wurde über den Urin ausgeschieden (Yamago, 1995). Andere Untersuchungen mit ultrafeinem ¹⁹²Iridium zeigten allerdings keine signifikante Resorption der sNP über den Gastrointestinaltrakt (Semmler, 2004; Kreyling, 2002). Studien mit größeren Titandioxidpartikeln (150-500 nm) beobachteten die Aufnahme in den Blutstrom und den Weitertransport in die Leber (Böckmann, 2000; Jani, 1994). Offenkundig beeinflussen die Größe und die Oberflächenchemie von Nanomaterialien das Resorptionsverhalten im Magen-Darm-Trakt. Jani und Mitarbeiter konnten tatsächlich nach oraler Gabe verschiedener Polystyrolpartikel (50-3.000 nm) eine größenabhängige Aufnahme über die Magen-Darm-Mukosa von Ratten nachweisen (Jani,

1990). Die Resorption erfolgte hauptsächlich über Peyersche Plaques mit Translokation der Partikel in den mesenterialen Lymphknoten und Weiterverteilung zu systemischen Organen, wie Leber, Milz, Knochenmark und Niere (Abbildung 28). Andere Tierstudien beobachteten ebenfalls, dass biologisch abbaubare 100 nm-PLGA-Partikel 15 bis 250-fach effizienter über die Darmschleimhaut resorbiert werden als größere Partikel gleichen Materials (Desai, 1996). Die sNP-Aufnahme erfolgte bis zu 200-fach stärker über Payersche Plaques als über nicht-lymphatisches Gewebe derselben Darmregion. Während makroskalige Partikel überwiegend im Darmepithel lokalisiert waren, wanderten die 100 nm-Partikel präferentiell zu den submukosalen Gewebsschichten.

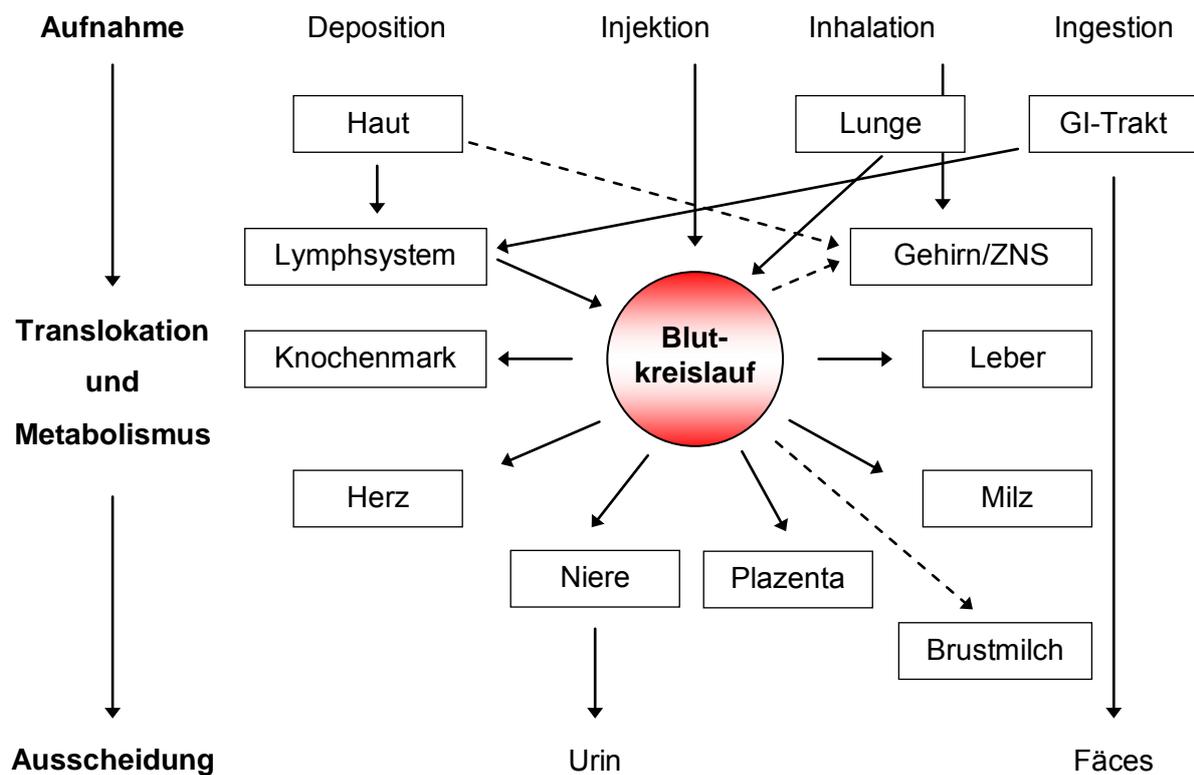


Abbildung 28: Übersicht der experimentell nachgewiesenen (durchgängige Pfeile) und hypothetischen (gestrichelte Pfeile) Aufnahme-, Translokations- und Ausscheiderouten von Nanomaterialien im menschlichen Organismus.

Schlussfolgerung: Verschiedene In-vivo-Studien zeigen übereinstimmend, dass sNP über das lymphatische Gewebe des Dünndarms aufgenommen werden können, wobei die Resorption invers zur Größe der Partikel korreliert ist. Die Aufnahme erfolgt bevorzugt in Schleimhautarealen mit gestörter Integrität der epithelialen Barriere und einem niedrigem Anteil an strukturgebenden Bestandteilen im Darmschleim (geringer Mucingehalt) (Yokel,

2011). Sobald sNP Zugang zum Blutkreislauf haben, können sie in zahlreiche Organe des Körpers einwandern und dort akkumulieren (Abbildung 28). Allerdings lassen sich auf Grundlage der derzeit verfügbaren Erkenntnisse keine generellen Schlussfolgerungen zur Aufnahme, Verteilung und Toxizität von synthetischen Nanomaterialien im Menschen ableiten (Hagens, 2007; Aschberger, 2011). Auch wenn oftmals für eine Materialform Daten zur Verfügung stehen, besitzen diese nicht zwangsläufig auch für andere sNP Gültigkeit, da das toxikokinetische Verhalten von den physikochemischen Parametern des Partikels bestimmt wird (Tabelle 2). Translokationsstudien im Tiermodell deuten aber auf eine systemische Weiterverteilung von sNP zu sekundären Zielorganen (Deng, 2007).

3 Gesundheitliche Risiken von Nanomaterialien

3.1 Evidenzen aus Umweltstudien

Epidemiologische Studien zu gesundheitlichen Effekten von synthetischen Nanomaterialien existieren bislang nicht (Eisen, 2011). Im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung ist es daher sinnvoll, zunächst bekannte partikelinduzierte Gesundheitseffekte zu betrachten, die unter ähnlichen umwelt- oder arbeitsplatzbezogenen Expositionen auftreten. Dazu können viele Erkenntnisse aus Umweltstudien zur toxischen Wirkung feiner ($PM_{2,5}$) und ultrafeiner Partikel (UFP, siehe 1.2) aus Verkehrsemissionen genutzt und mit Partikeleffekten am Arbeitsplatz bei vergleichbarer Größenverteilung und Partikelkomposition korreliert werden. Auch wenn synthetische Nanomaterialien neuartige, eigene Wirkmechanismen der Toxizität besitzen, stellen Untersuchungen an Arbeiterkohorten, die gegenüber $PM_{2,5}$ mit hohem UFP-Anteil exponiert sind (z.B. Kesselhersteller, Schweißer, Kfz-Mechaniker), eine toxikologisch wertvolle Basis dar, um das akute und chronische Gefährdungspotenzial von sNP, vor allem bei berufsbedingter Exposition, zu identifizieren.

Kardiovaskuläre Erkrankungen und Luftverschmutzung wurden erstmals in der US-amerikanischen Sechs-Städte-Studie miteinander korreliert (Dockery, 1993). Durch Vergleich der am stärksten mit der am wenigsten belasteten Stadt ermittelten Dockery und Mitarbeiter ein adjustiertes Mortalitätsrisiko für Herz-Kreislauf-Erkrankung von 1,26 (95 % Konfidenzintervall (CI) = 1,08 bis 1,47). Seit dieser Zeit lieferten zahlreiche Untersuchungen auf Grundlage von Krankenhauseinweisungen (Peng, 2008; Dominici, 2006) und Sterblichkeiten (Schwartz, 2008; Pope, 2009a) weitere Evidenzen für ein erhöhtes Herz-Kreislauf-Risiko, das vor allem auf $PM_{2,5}$ -Belastung aus Verkehrsemissionen zurückgeführt wurde (Brook, 2010). Neuere Studien zur kardiopulmonalen Sterblichkeit (Stolzel, 2007) und Biomarkern der Platelet-Aktivierung (Rückerl, 2007) legten jedoch nahe, dass UFP aus Straßenverkehr wegen des höheren Gehaltes an kanzerogenen Verbrennungsprodukten toxischer sind als $PM_{2,5}$. Nachfolgend wurden verschiedene potenzielle Wirkmechanismen identifiziert, die die Entstehung von Herz-Kreislauf-Erkrankungen bei verkehrsbezogener UFP-Exposition erklären könnten (Mills, 2009). Ultrafeine Umweltpartikel kommen relativ zur Masse in großer Anzahl in der Atmosphäre vor und können nach Inhalation, wie synthetische Nanomaterialien (Abbildung 28), in den Blutstrom einwandern und systemische Effekte verursachen (Pope, 2009b).

Populationsbasierte Studien lieferten weitere Hinweise auf einen Zusammenhang von PM-Belastung und Exazerbation einer bereits bestehenden chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD). Entsprechende Untersuchungen konnten zeigen, dass die Höhe der

PM-Exposition sowohl mit der Anzahl der Patienten korreliert, die auf Grund von COPD und anderer respiratorischer Erkrankungen (Arbex, 2009) Notaufnahmen besuchten oder stationär behandelt wurden, als auch mit der Höhe der COPD-Mortalitäten (Laden, 2000). Extrapoliert man diese Ergebnisse, sind die am wahrscheinlichsten auftretenden Gesundheitseffekte bei sNP-Exposition chronische Erkrankungen an Herz und Lunge (Eisen, 2011).

Obwohl die meisten mechanischen Prozesse nur geringe UFP-Konzentrationen am Arbeitsplatz erzeugen, können bei hitzeintensiven Produktionsverfahren, die Verdampfungs- und Abkühlungsprozesse beinhalten, stark erhöhte Anzahlkonzentrationen in der Innenraumluft gemessen werden. Elihn und Mitarbeiter beobachteten in einer norwegischen Kohortenstudie, dass Bitumenarbeiter neben Mineralölen und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) einer UFP-Konzentration von 34.000 Partikel cm^{-3} exponiert waren (Elihn, 2008). UFP werden zudem auch bei Verbrennungsprozessen (Dieselmotoren) und mechanischen Hochgeschwindigkeitsverfahren (Schleifen, Mahlen) freigesetzt. In einer anderen Expositionsstudie in sieben schwedischen Metallfabriken konnten genau an den Arbeitsplätzen hohe UFP-Konzentrationen gemessen werden, an denen sich Dieselmotoren befanden, Schweiß- oder Verhüttungsarbeiten (30.000 bis 100.000 Partikel cm^{-3}) durchgeführt wurden oder Hochgeschwindigkeitsschleifprozesse (10.000 Partikel cm^{-3}) stattfanden (Elihn, 2009). Bisher gibt es jedoch keine epidemiologischen Daten zu potenziellen Gesundheitseffekten von UFP am Arbeitsplatz. Die verfügbaren Studien bei beruflicher Exposition gegenüber $\text{PM}_{2,5}$ sind jedoch nur auf Kurzzeituntersuchungen von akuten biologischen Effekten beschränkt (Eisen, 2011). Entsprechende Studien an Kesselherstellern zeigten, dass der Anstieg der Biomarker für kardiovaskuläre Effekte, einschließlich der Marker für Entzündung (Fang, 2008; Fang, 2009) und Herzrhythmusstörungen (Cavallari, 2007), gut mit der am Arbeitsplatz gemessenen $\text{PM}_{2,5}$ -Belastung korrelierte. Auf Grundlage der American-Cancer-Society-Kohorte mit über einer Million US-Bürgern analysierten Pope und Mitarbeiter Daten zur kardiovaskulären Mortalität, Umwelt- $\text{PM}_{2,5}$ sowie PM-Exposition durch Aktiv- und Passivrauchen. Daraus ermittelten die Wissenschaftler eine logarithmisch-lineare Expositions-Wirkungsbeziehung mit einem bereits bei niedrigen PM-Konzentrationen erhöhten Mortalitätsrisiko (Pope, 2009a).

In vielen Industriebetrieben sind die Arbeiter $\text{PM}_{2,5}$ -Konzentrationen ausgesetzt, die zwischen der umweltbedingten PM-Belastung und der Partikelbelastung beim Aktivrauchen liegen. Weiterführende Studien sind daher notwendig, um das attributable Risiko für kardiovaskuläre Mortalität bei chronischer $\text{PM}_{2,5}$ -Exposition zu bestimmen und neue Risikogruppen unter den Arbeitnehmern zu identifizieren. Die gewonnenen Ergebnisse sind für die Planung zukünftiger Untersuchungen zu gesundheitlichen Effekten von sNP am Arbeitsplatz relevant.

3.2 Toxische Wirkungen

3.2.1 Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS)

In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen haben übereinstimmend gezeigt, dass sNP in der Lage sind, Zellsysteme unter oxidativen Stress zu setzen. C₆₀-Fullerene, SWCNTs oder QDs stimulieren die intrazelluläre Produktion von ROS, insbesondere bei Koexposition mit Tageslicht, UV-Strahlung oder Übergangsmetallen (Abbildung 29) (Brown, 2000; Nagaveni, 2004; Brown, 2001; Oberdörster, 2004a; Rancan, 2002; Wilson, 2002; Yamakoshi, 2003). Zudem wurde beobachtet, dass sNP verschiedener Größe und chemischer Komposition präferentiell in die Mitochondrien wandern (Savic, 2003; Li, 2003b). Dadurch können sie die inhärente ROS-Produktion der Mitochondrien stimulieren und nachfolgend zu einer Störung oder Überlastung der antioxidativen Schutzmechanismen führen. Der exakte Mechanismus, über den Nanomaterialien die ROS-Bildung induzieren, ist allerdings noch nicht vollständig verstanden. Diskutiert wird vor allem (1) die Bildung von freien Elektronen durch Photoexzitation von Fullerenen und SWCNTs, (2) die Entstehung redoxaktiver Intermediate durch metabolische Aktivierung, insbesondere durch Cytochrome P450, und (3) die Freisetzung von Oxyradikalen aus Makrophagen bei akuten Entzündungsreaktionen (Xia, 2006).

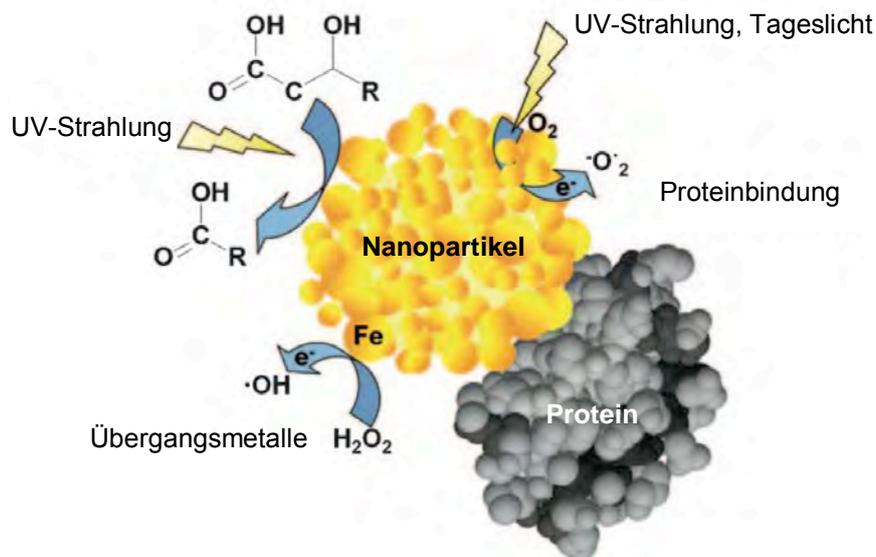


Abbildung 29: Nanomaterialien besitzen eine hohe Oberflächenreaktivität. Kristalline Strukturen oder Quantum-Effekte können Energie absorbieren und transportieren. Dies führt zur Bildung von Sauerstoffradikalen (Superoxidanionen, Hydroxylradikale) und zur Degradation von Kohlenwasserstoffen. Darüber hinaus können Nanomaterialien an DNA oder Proteine binden und damit die zelluläre Homöostase nachhaltig stören. Nach (Krug, 2011).

Werden die Sauerstoffradikale nicht die durch endogene Antioxidantien abgefangen oder über entsprechende Enzymsysteme entgiftet, können sie lokale Entzündungsreaktionen auslösen. Inflammation ist eine natürliche Reaktion des Organismus auf Verletzungen, die den Heilungsprozess initiiert und das Immunsystem aktiviert. Im Laufe einer Entzündung werden Zytokine ($\text{TNF}\alpha$) und Interleukine (IL-8, IL-6 oder IL-2) in das betroffene Gewebe sezerniert. Führt die ROS-Bildung zu einer Überlastung der antioxidativen Schutzmechanismen, können die Radikale mit zellulären Makromolekülen, wie DNA oder Proteinen, reagieren (Abbildung 29) und pathobiologisch relevante Folgereaktionen auslösen (Nel, 2006).

3.2.2 Respirationstrakt

Nanomaterialien können im Lungengewebe genotoxische Effekte durch direkten Kontakt mit der DNA oder durch Produktion von ROS verursachen. ROS wiederum entstehen durch den Partikel selbst, durch aufgelagerte Metalle oder durch vermehrte Makrophagentätigkeit im Rahmen der Lungenclearance (3.2.1). In-vitro-Untersuchungen zeigten, dass agglomerierte CNTs stärker toxisch auf Lungenzellen wirken als Nanofasern in dispergierter Form (Wick, 2007). Einwandige CNTs induzierten im Zellversuch chromosomale Abberationen (Aneuploidie) durch Störung der Mitose (Sargent, 2009). Das akute Gefährdungspotenzial von Nanoröhren scheint jedoch im Vergleich zur chronischen Toxizität eher gering zu sein (Pulskamp, 2007; Thurnherr, 2009). Ein- und mehrwandige CNTs werden in verschiedenen industriellen Prozessen und Anwendungen zur Verbesserung von Produkteigenschaften eingesetzt. Epidemiologische Studien zum lungentoxischen Potenzial von Nanoröhren bei beruflicher Exposition gibt es bislang nicht (Becker, 2011). Die genaue Höhe der Arbeitsplatzkonzentration ist vielfach unklar. Kontrollierte Messungen in CNT-verarbeitenden Betrieben deuten jedoch auf ein reales Expositionsrisiko für Arbeitnehmer (Lee, 2010; Tsai, 2009; Han, 2008).

Im Gegensatz zu spährischen Partikeln werden lange unbiegsame Fasern nicht über mukoziliäre Reinigungsprozesse aus der Lunge entfernt. Vor allem biopersistente Fasern mit einer Länge $> 20 \mu\text{m}$ und einem Durchmesser $< 3 \mu\text{m}$, wie z.B. Asbestfasern, können von Makrophagen nicht effektiv aufgenommen werden und induzieren lokale Entzündungsreaktionen sowie Fibrose und Lungenkrebs (Oberdörster, 2002). So beträgt die Halbwertszeit von kompakten, inerten inhalierbaren Partikeln oder kurzen Fasern im Atemtrakt von Ratten rund 60 Tage. Lange biopersistente Mineralfasern werden auf Grund unvollständiger Phagozytose wesentlich langsamer aus der Lunge entfernt (Abbildung 30) und können im Bronchial- und Alveolarraum akkumulieren (Searl, 1999).

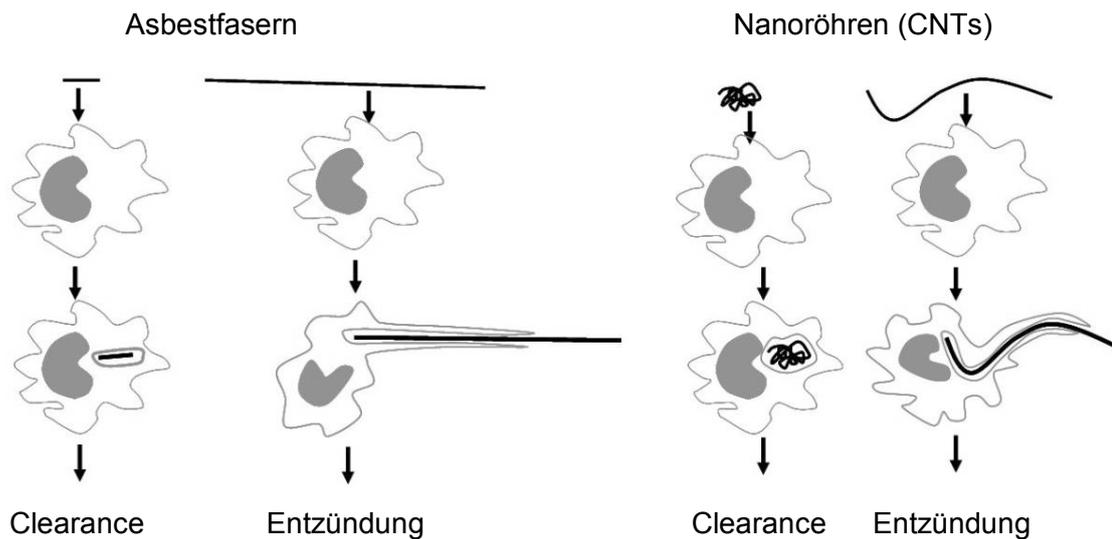


Abbildung 30: Makrophagen-vermittelte Lungenclearance von kurzen und langen Asbestfasern (links) und verschiedenen Formen von Nanoröhren (rechts). Kurze Asbestfasern oder kompakte, verknäulte CNTs können von Makrophagen problemlos aufgenommen und aus der Lunge entfernt werden (Clearance). Lange Fasern oder Röhren werden hingegen schlecht phagozytiert, da sich die Makrophagen nicht ausreichend dehnen können, um die Festkörper vollständig aufzunehmen. Dies führt zu einer Deposition der Partikel und nachfolgend zu Entzündungsreaktionen im Lungengewebe. Aus (Donaldson, 2010).

Faserförmige Nanoröhren sind hinsichtlich ihrer biopersistenten und morphologischen Eigenschaften Asbestfasern sehr ähnlich (Helland, 2007; Poland, 2008). Tierstudien haben gezeigt, dass CNTs ein zum Teil größeres lungentoxisches Potenzial besitzen als andere am Arbeitsplatz inhalierbare Partikel (z.B. ultrafeiner Ruß, kristallines Siliziumdioxid) (Muller, 2005; Shvedova, 2005). Bei Kurzzeit- oder subchronischer CNT-Exposition entwickelten die Versuchstiere eine früh beginnende und persistierende Lungenfibrose (Shvedova, 2008; Porter, 2010; Pauluhn, 2010). Akute Entzündungsreaktionen und Fibrosen, die die Lungenfunktion der Tiere zum Teil stark beeinträchtigten, wurden auch in anderen In-vivo-Studien mit CNT-Exposition beobachtet (Ryman-Rasmussen, 2009a; Kisin, 2010). Im Gegensatz zu kurzen Nanoröhren ($< 5 \mu\text{m}$) (Muller, 2009) verursachen lange ($> 20 \mu\text{m}$) und dicke ($> 80 \text{nm}$) CNTs Asbest-ähnliche Veränderungen im Lungengewebe (Takagi, 2008; Poland, 2008). Insbesondere mehrwandige CNTs können aus dem Alveolarraum in die Pleura einwandern und die Bildung von Mesotheliomen induzieren (Mercer, 2010; Porter, 2010; Donaldson, 2010). Auf Grund ihrer strukturverstärkenden Eigenschaften werden CNTs zunehmend industriell genutzt. Da das Gefährdungspotenzial bei chronischer Exposition am Arbeitsplatz als hoch einzustufen ist, wird der Pathomechanismus der CNT-induzierten Mesotheliombildung im Folgenden eingehender erläutert.

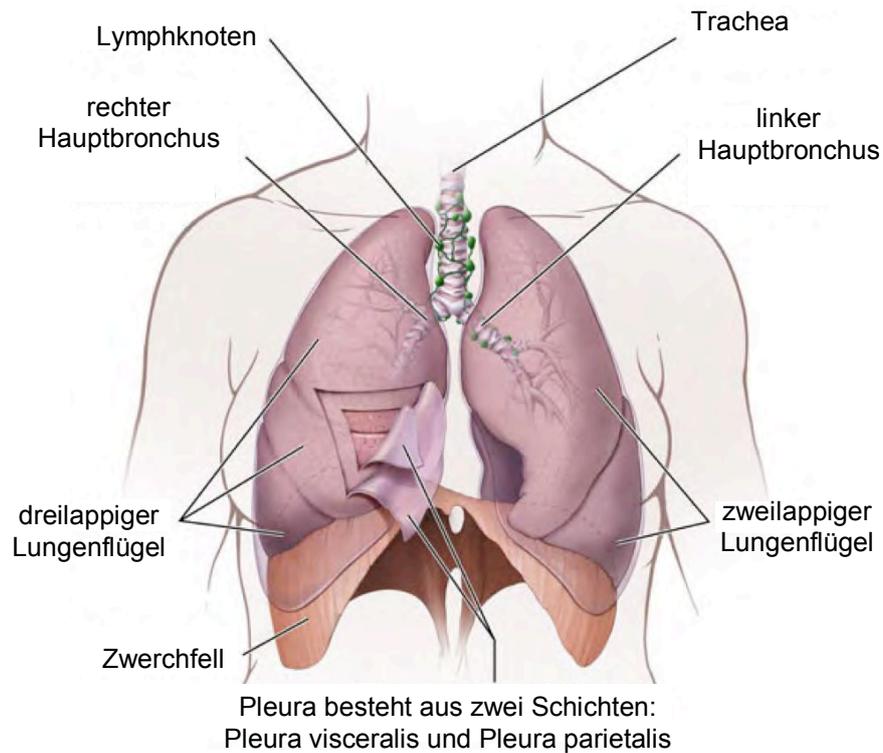


Abbildung 31: Die Pleura ummantelt beide Lungenflügel und kleidet die Brusthöhle von innen aus. Die beiden Schichten der Pleura bilden einen druckdichten Spalt (Pleurahöhle), der geringe Mengen Pleuraflüssigkeit enthält. Die Pleura ist eine gleitende Verschiebeschicht für die Lungenbewegungen. Sie ist ein unbedingt notwendiges, Sog-vermittelndes Medium für die Atmung. Durch relativen Unterdruck im Pleurazwischenraum und die kapillare Adhärenz der Pleurablätter müssen die Lungen beim Einatmen der aktiven Ausdehnung von Brustwandmuskeln und dem Zwerchfell folgen. Wird der relative Unterdruck zwischen beiden Pleurablättern aufgehoben (wie etwa durch einströmende Luft bei Stichverletzung), so folgt die Lunge dem sich ausdehnenden Brustkorb beim Einatmen nicht mehr, was schließlich zum Zusammenfallen des auf Entfaltung angewiesenen Lungenflügels führt.

Die Pleura ist eine dünne seröse Haut, die als Lungenfell (Pleura visceralis) die Lungen überzieht sowie als Brustfell (Pleura parietalis) die Brusthöhle von innen auskleidet (Abbildung 31). Beide Pleuren sind von einer durchgängigen mesothelialen Zellschicht bedeckt und durch einen dünnen, druckdichten Spalt (Pleurahöhle) voneinander getrennt, in dem sich Makrophagen und geringe Mengen Pleuraflüssigkeit befinden (Abbildung 32). Das Pleurafluid verlässt über Stomata, kleine Öffnungen in der Pleura parietalis, kontinuierlich den Spalt und wird über Lymphkapillaren zu den drainierenden Lymphknoten des Mittelfells und der Lunge transportiert. Dieser Mechanismus spielt für die Clearance von Partikeln und Fasern, die die Pleurahöhle erreichen, eine bedeutende Rolle. Durch die ständige Drainage des Fluids können eingewanderte Festkörper aus dem Pleuraspalt ausgewaschen und über das Lymphsystem gereinigt werden (Liu, 2006). Lange Fasern haben allerdings große

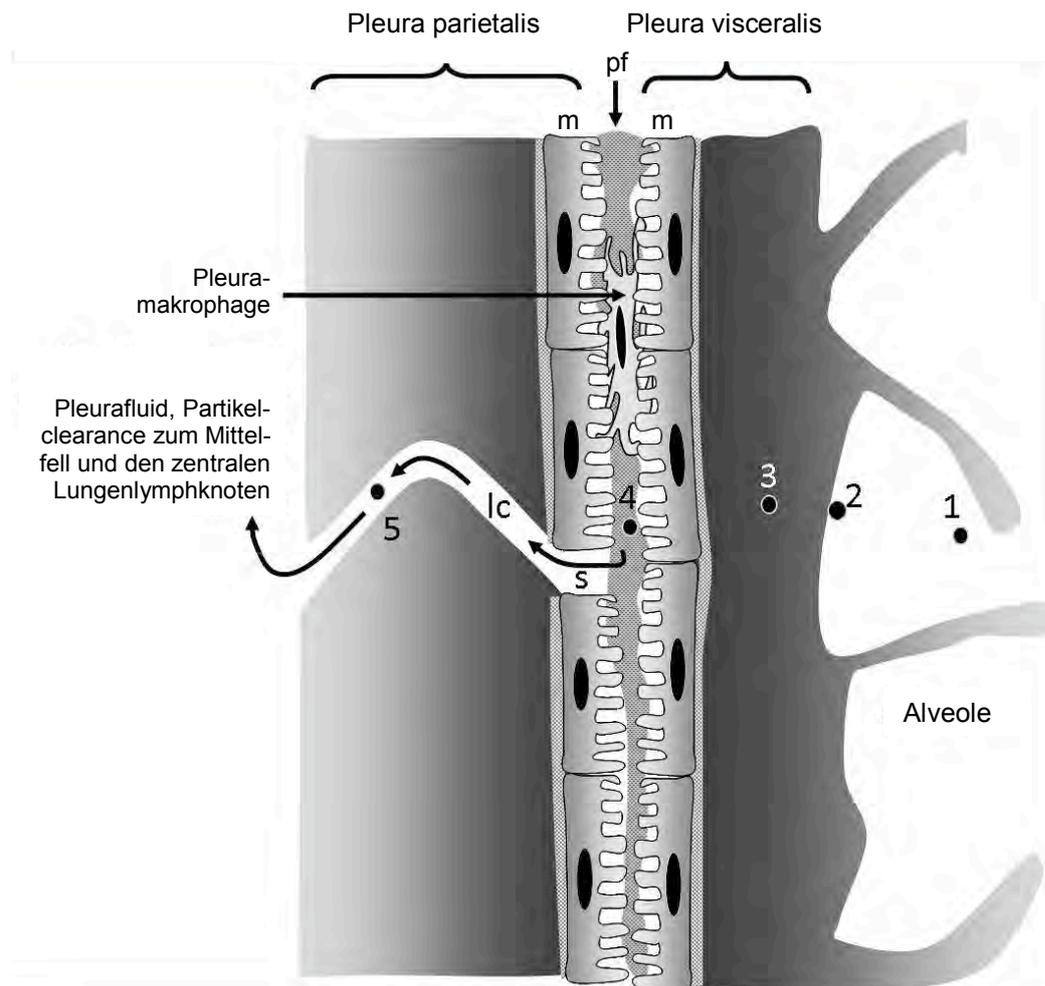


Abbildung 32: Schematische Darstellung der Partikelinteraktion zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis. Die beiden Pleurablätter sind durch einen Spalt (Pleurahöhle) von einander getrennt, der Makrophagen und geringe Mengen Pleuraflüssigkeit (pf) enthält. Der Kontakt zwischen den Pleuren wird durch eine mesotheliale Zellschicht (m) vermittelt. Feine und ultrafeine Partikel werden nach Inhalation (1) in den Alveolen abgelagert (2) und können über das Interstitium (3) in die Pleurahöhle eindringen (4). Über Stomata (s), kleine Öffnungen in der Pleura parietalis, verlassen die Partikel den Spalt und wandern schließlich über lymphatische Kapillaren (lc, 5) zu den Lymphknoten des Mittelfells und der Lunge. Aus (Donaldson, 2010).

Schwierigkeiten, sich durch die 3 bis 10 μm großen Spaltöffnungen zu winden. Sie kollidieren an den Wänden der Stomata und Lymphgefäße und blockieren in der Folge die Öffnungen in der Pleura parietalis (Donaldson, 2010). Dies führt an den betroffenen Stellen zu meso- und endothelialen Zellschäden, Entzündungsreaktionen und zur Akkumulation von Pleura-makrophagen, die versuchen, die zurückgehaltenen Fasern aufzunehmen (Abbildung 33). Die dabei freigesetzten Zytokine verstärken wiederum Entzündungsprozesse, Fibrose und Genotoxizität in den angrenzenden Mesothelzellen entlang der Spaltöffnungen. Unklar ist, mit welcher Geschwindigkeit Partikel und Fasern aus der Alveole in die Pleurahöhle einwandern.

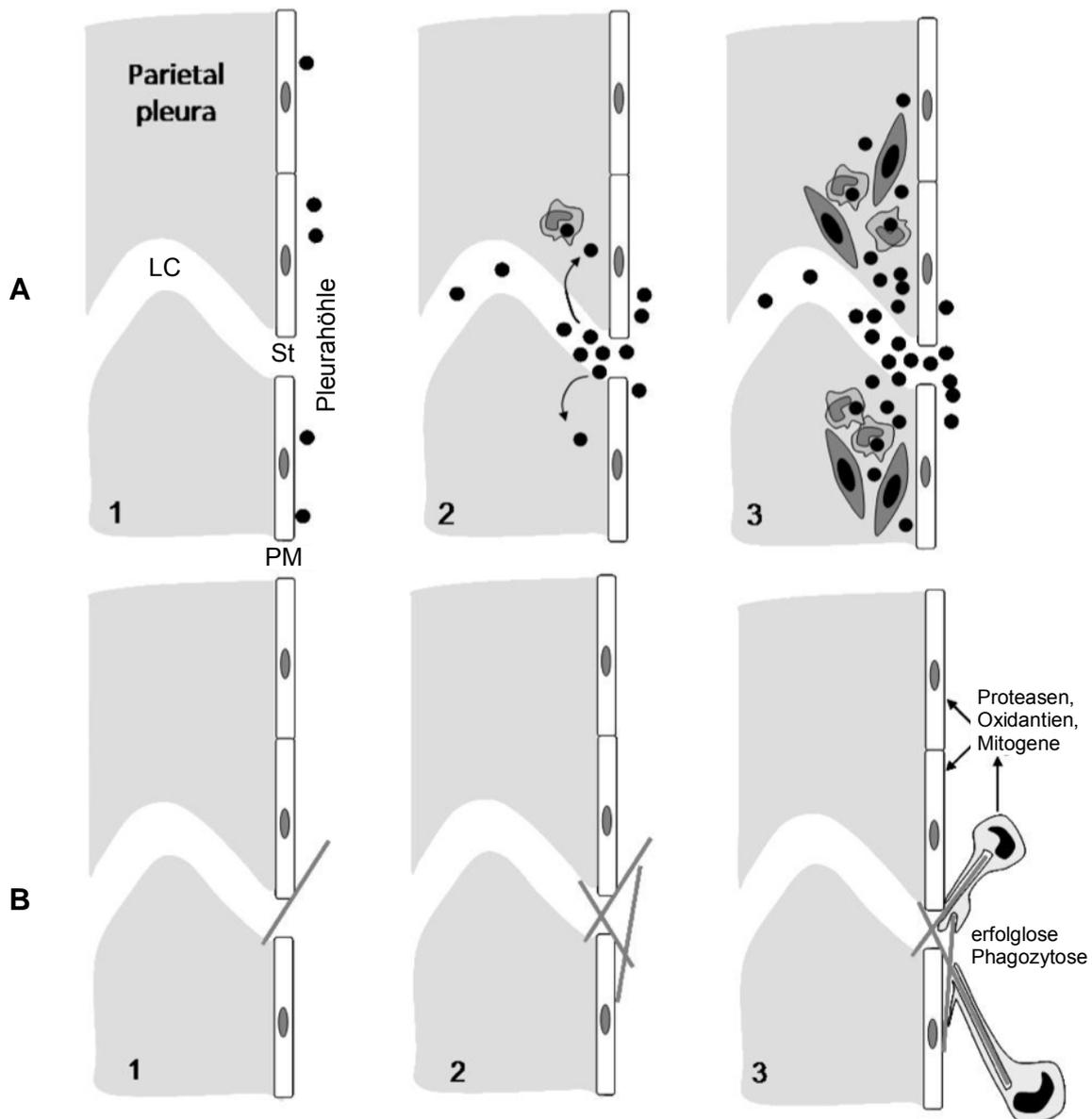


Abbildung 33: Mechanismus der partikelinduzierten Bildung von Pleuramesotheliomen. (A1) Die aus dem Alveolarraum in die Pleurahöhle eingewanderten Partikel verlassen den Spalt (A2) wenig später über Stomata (St), wobei einige der Partikel in das bewegliche Endothel der Lympfkapillare (LC) eindringen. (A3) Die Partikel formen zusammen mit den angelockten Pleuramakrophagen sogenannte „Black spots“, die in Abhängigkeit von Toxizität und Dosis der Partikel mesenchymale Zellen aktivieren und zur Proliferation anregen. (B1) Einzelne lange Fasern werden bei dem Versuch, die Pleurahöhle über die Stomata zu verlassen, zurückgehalten und (B2) akkumulieren im Laufe der Zeit vor den Spaltöffnungen. (B3) Makrophagen versuchen vergeblich die Fasern zu internalisieren und setzen unmittelbar am Pleuramesothel (PM) eine Reihe von proinflammatorischen, genotoxischen und mitogenen Mediatoren frei. Aus (Donaldson, 2010).

Untersuchungen an Mäusen zeigten, dass bereits innerhalb eines Tages nach Inhalation von kurzen CNTs signifikante Mengen in der extrazellulären Matrix der Subpleura nachgewiesen werden konnten (Ryman-Rasmussen, 2009b). Inhalationsstudien mit langen Nanoröhren wurden bislang noch nicht durchgeführt, aber CNTs, die groß genug sind, um an den Spalt-

öffnungen hängen zu bleiben, dürften sich deutlich langsamer aus dem Lungenparenchym in die Pleurahöhle bewegen, da ihre größeren Dimensionen den Fluidtransport abbremsten. In einer aktuellen In-vivo-Studie wurden Mäusen kurze und lange Asbestfasern, CNTs sowie Carbon Black in die Pleurahöhle injiziert (Murphy, 2011). Anschließend wurde der Spalt lavagiert und die Lavage auf Entzündungsmarker hin untersucht. Murphy und Mitarbeiter beobachteten eine signifikant längenabhängige Entzündungsneigung im Pleuraspalt. Lange Asbestfasern und CNTs verursachten eine starke, über viele Tage gleich bleibende Inflammation des Pleuramesothels. Kurze Fasern und Röhren zeigten diesen Effekt dagegen nicht. Darüber hinaus konnten lange Fasern und Röhren, die einen Tag nach Injektion auf der Oberfläche der Pleura parietalis sichtbar waren, auch noch nach sieben Tagen in den dort gebildeten Granulomen histologisch nachgewiesen werden. Kurze Fasern wurden in den Pleuraschnitten weder an Tag 1 noch an Tag 7 gefunden. Das Mesothel war einen Tag nach Injektion verdickt und bildete sich am siebten Tag auf Normalgröße zurück, was darauf hindeutet, dass die kurzen Partikel vollständig aus dem Pleuraspalt gereinigt wurden (Murphy, 2011). Insgesamt induziert die Retention von langen, biopersistenten Fasern und CNTs an den Öffnungen der Pleura parietalis zusammen mit der erfolglosen Phagozytose durch Leukozyten eine chronisch entzündliche Reaktion in der Mesothelzellschicht. Chronische Entzündung ist ein Auslöser für Proliferation, Genotoxizität und die Synthese und Freisetzung von Wachstumsfaktoren. Ein solches Milieu kann wiederum pathobiologische Veränderungen im Lungengewebe hervorrufen, die sich als Granulome, Fibrosen, Pleuraerguss oder Mesotheliome manifestieren.

Die kanzerogene Wirkung von Titandioxid-sNP wurde bislang nur in wenigen Langzeitstudien untersucht. Heinrich und Mitarbeiter beobachteten im Rattenmodell die Bildung von Lungentumoren nach chronischer Inhalation hoher Dosen Titandioxid-sNP (Heinrich, 1995). Eine erhöhte Lungentumorinzidenz wurde später auch bei Ratten nachgewiesen, die wiederholt mit nanoskaligem Titandioxid instilliert wurden (Pott, 2005). Für die Effekte wurden verminderte Partikelclearance und direkte zytotoxische Wirkung der sNP verantwortlich gemacht. Die Ergebnisse einer subchronischen Instillationsstudie mit ultrafeinem Anatas und Rutil (zwei Kristallsysteme des Titandioxids) deuteten jedoch darauf hin, dass auch Partikelbeschichtung und Kristallinität das lungentoxische Potenzial von nanoskaligem Titandioxid mitbestimmen (Warheit, 2007b). Als Hauptmechanismus für die Tumorbildung wird jedoch die sekundäre Genotoxizität durch ROS-Bildung und Induktion von chronischen Entzündungsreaktionen diskutiert. Die tierexperimentellen Ergebnisse lassen sich jedoch zur Abschätzung eines chronischen Expositionsrisikos für den Menschen nicht in den Niedrigdosisbereich extrapolieren, da die Partikelmenge häufig zu einer Überladung der

Lungen führte. Epidemiologische Studien zum kanzerogenen Potenzial von Titandioxidstaub am Arbeitsplatz zeigten dagegen weder ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko noch eine erhöhte Sterblichkeit unter den exponierten Fabrikarbeitern (Chen, 1988; Boffetta, 2001; Fryzek, 2003, Boffetta, 2004). Allerdings enthielten alle Untersuchungen keine konkreten Angaben über die primäre Größe oder Verteilung der Titandioxidpartikel. Auf Basis der verfügbaren tierexperimentellen Daten kann aber ein kanzerogenes Gefährdungspotenzial für den Menschen bei inhalativer Exposition nicht ausgeschlossen werden (Becker, 2011).

Kristallines Siliziumdioxid erzeugt akute und chronische Entzündungsreaktionen im Respirationstrakt (Bowden, 1984). Die chronische Inhalation induziert Fibrosen (Reiser, 1979) und maligne Tumoren in der Rattenlunge (Saffiotti, 1992). Der Schaden wird durch zytotoxische Effekte und durch die Persistenz der kristallinen Form im Gewebe hervorgerufen. Amorphes nanoskaliges Silika besitzt nach aktueller Datenlage dagegen kein kanzerogenes Potenzial (Becker, 2011). Allerdings kann sich nach Inhalation von hohen Mengen eine Pneumokoniose entwickeln, die sich in Fibrose, Verdickung der Pleura sowie einer Lungenfunktionsstörung äußert (Mazziotti, 2002; Merget, 2002). Amorphes synthetisches Silika besteht aus ultrafeinen Primärpartikeln mit einer großen Oberfläche. Da die Partikel gut löslich sind, werden sie nach Inhalation rasch aus der Lunge entfernt. Es kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass die Partikel nach Übertritt aus den Alveolen ins Interstitium toxische Effekte verursachen (Abbildung 21).

Schlussfolgerung: Die skizzierten tierexperimentellen Untersuchungen zeigen, dass die Inhalation von Nanomaterialien Entzündungsprozesse im Lungengewebe induziert und mit der Entstehung von Granulomen, Lungenfibrose und Lungenkrebs assoziiert ist. Da die Ergebnisse jedoch von vielen Faktoren (Charakterisierung der sNP, Dosis, Expositionspfad, Testsystem, Endpunkt) abhängen, sind die verfügbaren Daten zum lungentoxischen Potenzial noch nicht hinreichend belastbar, um daraus ein generelles Inhalationsrisiko für den Menschen ableiten zu können (Singh, 2009; Johnston, 2009; Johnston, 2010a-c).

3.2.3 Haut

Verschiedene In-vivo-Studien belegen, dass weder mineralische sNP (Titandioxid, Zinkoxid) noch CNTs oder lipophile C₆₀-Fullerene Hautirritationen induzieren oder zur Sensibilisierung der intakten Haut beitragen (Cross, 2007; Kiss, 2008; Aoshima, 2009; Xia, 2010; Warheit, 2007a; Kishore, 2009). Nur in wenigen Fällen wurden lokal begrenzte grau-bläuliche Farbveränderungen der Haut (Argyrose) nach Anwendung von nanosilberhaltigen Wundauflagen (Trop, 2006) oder ungereinigten SWCNTs beobachtet (Murray, 2009). Insgesamt stehen

Tabelle 3: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung spezifischer Nanomaterialien auf humane Hautzellen

Wirkung	Nanomaterial	Zelltyp	Referenz
Effekte auf Vitalität, Proliferation, Apoptose und Differenzierung	TiO ₂ (9 nm)	Keratinocyten ^a , Fibroblasten ^b , pri- märe Melanozyten	(Kiss, 2008)
Zytotoxizität und Entzündung bei sehr hohen Konzentrationen	TiO ₂ (3-10 nm)	Fibroblasten ^b	(Sayes, 2006b)
Disruption des Zytoskeletts und verminderte Proliferation	Fe ₂ O ₃ (10 nm)	Fibroblasten ^b	(Berry, 2004)
Zellzyklusarrest und Anstieg von Apoptose/Nekrose	MWCNTs	Fibroblasten ^b	(Ding, 2005)
Inhibition der Proliferation, reduzierte Zellvitalität, Anstieg von oxidativem Stress, Zellveränderungen, Anstieg der IL-8-Freisetzung	SWCNTs, Carbon Black	Keratinocyten ^a	(Herzog, 2007) (Zhang, 2007) (Manna, 2005) (Shvedova, 2003)
Freisetzung von inflammatorischen Zytokinen, Veränderung der Proteinexpression (Metabolismus, Signalkaskade, Vesikeltransport)	MWCNTs	Keratinocyten ^a	(Monteiro-Riviere, 2005; Witzmann, 2006)
Zytotoxizität abhängig vom Grad der Funktionalisierung der CNTs: je höher, desto weniger toxisch	SWCNTs	Fibroblasten ^b	(Sayes, 2006a)
Oxidativer Stress, erhöhte Expression Stress-responsiver Gene	SWCNTs	Vorhautzellen	(Sarkar, 2007)
SWCNT induzierten am stärksten Apoptose/Nekrose. Oberflächengröße war der beste Prädiktor für Toxizität aller Kohlenstoffverbindungen	SWCNTs, Carbon Black, MWCNTs, Graphit	Fibroblasten ^b	(Tian, 2006)
Letale Dosis änderte sich je nach Ausmaß der Derivatisierung der sNP-Oberfläche. Oxidativer Schaden (Lipidperoxidation) an den Zellmembranen führte zum Zelltod	Fullerene (60 nm)	Fibroblasten ^b	(Sayes, 2005) (Sayes, 2004)
Erhöhte Produktion und Freisetzung von Zytokinen (IL-6, IL-8) sowie QD-Aufnahme, Abfall der Zellvitalität	QD (4,6 nm, 6x12 nm, 39/40 nm)	Keratinocyten ^a	(Rouse, 2008; Ryman- Rasmussen, 2007; Zhang, 2008)
Inhibition der Proliferation, reduzierter Metabolismus, Abfall der Vitalität	Silber	Keratinocyten ^a , Fibroblasten ^b	(Lam, 2004; Poon, 2004)
DNA-Schaden, Aneuploidie, Zytotoxizität	Kobaltchrom- sNP (30 nm)	Fibroblasten ^b	(Papageorgiou, 2007)

^a immortalisierte Zellen aus der humanen Epidermis

^b immortalisierte Zellen aus der humanen Dermis

die In-vivo-Ergebnisse zur dermalen Toxizität von Nanomaterialien im Widerspruch zu In-vitro-Untersuchungen mit humanen Keratinozyten und Fibroblasten (Tabelle 3). Hier wurden sowohl die Partikelaufnahme als auch eine deutliche Beeinträchtigung der Zellfunktionen bei sehr hohen Konzentrationen von nanoskaligem Titandioxid (3-10 nm) beobachtet (Kiss, 2008; Sayes, 2006b). Ein- und mehrwandige CNTs lösten in Keratinozyten durch Produktion von ROS toxische Reaktionen aus (Zhang, 2010), induzierten die Synthese von Entzündungsfaktoren (Zhang, 2007) oder verursachten Zelltod (Nekrose, Apoptose) (Tian, 2006). In-vitro-Studien zeigten, dass kleine Titandioxid- und Zinkoxid-sNP photokatalytische Effekte auslösen können, die in Zellen der äußersten Hautschichten (Abbildung 24) die Bildung DNA-schädigender Radikale nach sich ziehen (Serpone, 2002) oder die Zellfunktionalität beeinträchtigen (Pan, 2009).

Ryman-Rasmussen und Mitarbeiter untersuchten toxische Effekte von löslichen QDs mit verschiedener Oberflächenbeschichtung auf humane Keratinozyten und beobachteten eine starke Zunahme der Freisetzung inflammatorischer Zytokine (IL-1b, IL-6 und IL-8) (Ryman-Rasmussen, 2007). Die Ergebnisse legen nahe, dass die Art der Partikelbeschichtung primär die Zyto- und Immuntoxizität bestimmt, aber die Zellaufnahme nicht beeinflusst. Ähnliche Befunde wurden auch bei In-vitro-Untersuchungen mit anderen wasserlöslichen QDs erhoben (Zhang, 2008). Die Koexposition von Bakterien und QDs führte in Keratinozyten nicht nur zu einer erhöhten Partikelaufnahme, sondern auch zu einem Anstieg der Zytokinproduktion und Toxizität. Die Daten implizieren, dass eine Stimulation unter physiologischen Bedingungen die Membranpermeabilität und damit auch die QD-Konzentration in den Zellen erhöhen kann (Rouse, 2008). Extrakte, die von nanosilberbeschichteten Wundauflagen gewonnen wurden, beeinträchtigten die Morphologie von Keratinozyten und inhibierten signifikant die Zellproliferation (Lam, 2004; Paddle-Ledinek, 2006). Poon und Burd beobachteten, dass nanokristallines Silber sowohl auf Keratinozyten als auch auf Fibroblasten toxisch wirkt, wobei die Fibroblasten deutlich empfindlicher reagierten (Poon, 2004). In verschiedenen Zelltypen wurde auch die Aufnahme und DNA-Interaktion von 1,4 nm-Goldclustern nachgewiesen (Liu, 2003; Tsoi, 2005; Connor, 2005). Pernodet und Mitarbeiter fanden heraus, dass sich in Fibroblasten als Folge einer intrazellulären Präsenz von Goldpartikeln die Aktin-Stressfasern auflösen, wodurch Wachstum und Zelladhäsion sowie die Synthese extrazellulärer Matrixproteine stark beeinträchtigt waren (Pernodet, 2006).

Schlussfolgerung: Insgesamt ist die große Diskrepanz zwischen In-vitro- und In-vivo-Ergebnissen der Tatsache zuzuschreiben, dass der größte Teil der sNP die Hornzellschicht (Stratum corneum) nicht durchdringen kann (2.2.1). So war im Tiermodell nur dann die

Bildung von Granulomen zu beobachten, wenn den Ratten CNTs oder agglomerierte Nanofasern subcutan implantiert wurden (Sato, 2005; Yokoyama, 2005). Das NanoDerm-Projekt hat gezeigt, dass die topische Anwendung von Titandioxid-sNP-haltigen Sonnencremes auf gesunder Haut nicht mit adversen Effekten assoziiert ist (NanoDerm, 2007). Allerdings bestätigen zahlreiche Untersuchungen zur Wirkung von CNTs und QDs eine Interaktion von humanen dermalen Zellen und nanoskaligen Partikeln (Crosera, 2009). Für eine valide Risikobewertung sind daher weiterführende In-vivo-Studien notwendig, die verschiedene Expositionsvariablen, wie Dauer der Einwirkung (chronische Toxizität), Größe und Ort des exponierten Hautareals (z.B. Gesicht oder Arme), Existenz von Hautkrankheiten sowie die Koexposition von Reinigungssubstanzen und Penetrationsvermittlern eingehender untersuchen.

3.2.4 Herz-Kreislaufsystem

Bei der Entwicklung von Herz-Kreislauferkrankungen spielen Blutplättchen (Platelets) eine dominante Rolle, da sie für die Thrombenbildung und die Aktivierung der Koagulationskaskade verantwortlich sind. Nanomaterialien können nach Inhalation aus den Alveolen in den Blutstrom einwandern (Abbildung 28) und mit verschiedenen Blutzellen, einschließlich Platelets, interagieren. Im Tiermodell wurde gezeigt, dass Nanoröhren proaggregierende Effekte im Kreislaufsystem entfalten (Nemmar, 2007; Radomski, 2005) und damit prothrombotisches Potenzial besitzen. Ähnliche Ergebnisse lieferten Untersuchungen an frisch isolierten humanen Platelets, die mit Nanosilber behandelt wurden. Die sNP verstärkten die Thrombusbildung durch Erhöhung der Plateletaggregation und der prokoagulierenden Aktivität (Jun, 2011). Im Tierversuch war nach pulmonaler Exposition von Titandioxid-sNP nicht nur die Zahl der mononukleären Zellen (Lymphozyten, Monozyten), sondern auch deren Adhärenz an den Wänden von Mikroblutgefäßen stark erhöht. Nachfolgend kam es zu einem hohen Anstieg der ROS-Produktion am Ablagerungsort (Nurkiewicz, 2006). Die Inhalation von Titandioxid-sNP vergrößerte im Tierversuch die systemische mikrovaskuläre Dysfunktion und resultierte in einer diffusen Alveolitis mit verstärkter Rekrutierung phagozytischer Zellen und Ödembildung (Nurkiewicz, 2008). LeBlanc und Mitarbeiter bestätigten die Ergebnisse, indem sie nachwiesen, dass inhalierte Titandioxid-sNP die Vasodilatation der Herzarteriolen beeinträchtigen (LeBlanc, 2010). Für die Dysfunktion machen die Wissenschaftler neben einer veränderten Bildung von Prostanoiden (Prostaglandine, Prostacyclin, Thromboxan) vor allem den lokalen Anstieg der ROS-Bildung im mikrovaskulären Endothel verantwortlich. Solche Störungen im oxidativen Haushalt der Zelle wurden bereits in früheren

Studien mit myokardialer Ischämie (Garlick, 1987; Ferrari, 1985) und Myokardinfarkt (Grech, 1996) assoziiert. Weiterführende Untersuchungen an Ratten deuten jedoch darauf hin, dass inhalierte sNP die Vasoreaktivität der Arteriolen nicht ausschließlich durch endothelabhängige Mechanismen beeinträchtigen, sondern zum Teil auch über den sympathischen Teil des autonomen Nervensystems und über Cyclooxygenase-vermittelte Signalwege systemisch herabsetzen (Knuckles, 2011).

Fibrinogen ist ein Kofaktor für die Thrombozytenaggregation und wird bei der Blutgerinnung durch Thrombin und Calcium in Fibrin umgewandelt, das wiederum für die Bildung des sekundären Thrombus verantwortlich ist. Unter Entzündung ist Fibrinogen hochreguliert und wird bei umweltbedingter Partikelexposition mit kardiovaskulären Effekten assoziiert (Peters, 2009). In-vitro-Stimulationen von humanem Fibrinogen mit Carbon Black sowie Polystyrol- und Silika-sNP zeigten, dass die sNP-Aggregationsrate in der Fibrinogenlösung deutlich vom Oberflächentyp abhängt, funktionalisierte Partikel langsamer aggregieren und die Partikelmorphologie stark die biologisch verfügbare Oberfläche für die Proteinbindung beeinflusst (Kendall, 2011). Die sNP-Interaktion mit prokoagulierenden Polymeren bestimmt somit die Größe der für die Reaktion mit Zellen und Zellorganellen zur Verfügung stehenden Partikeloberfläche sowie nachfolgende zelluläre Effekte.

Schlussfolgerung: In-vivo- und In-vitro-Studien liefern eine Reihe von Evidenzen, dass Nanomaterialien nach inhalativer Aufnahme und Translokation in den Blutstrom nicht nur die Blutgerinnung und Thrombusbildung steigern können, sondern auch die Reaktivität der Blutgefäße, insbesondere der Herzarteriolen, beeinflussen.

3.2.5 Leber, Niere und Milz

Ein wesentlicher Faktor für die Verteilung und Toxizität von Nanomaterialien im Organismus ist das Ausmaß der Interaktion mit Zellen des retikuloendothelialen Systems (RES), z.B. mit Endothelzellen, Fibrozyten, Makrophagen oder retikulären Zellen der Milz und Leber. Kleine wasserlösliche Partikel, die in das System eindringen, werden hauptsächlich über die Niere ausgeschieden (Abbildung 28). Große Partikel und solche mit entsprechender Oberflächenladung wandern präferentiell zu den retikuloendothelialen Zellen von Leber und Milz. Dort können sie sich im Laufe der Zeit anreichern und adverse biologische Effekte verursachen (Riviere, 2009). Im Mausmodell führte die orale Aufnahme von 20 nm-Zinkoxidpartikeln, wenn auch bei sehr hohen Konzentrationen, zu Ablagerungen in Bauchspeicheldrüse, Leber und Knochen (Wang, 2008). Histologisch waren deutlich Zellschäden in Milz und Leber erkennbar. Auch In-vitro-Studien an humanen Leberzellen konnten zeigen, dass Zinkoxid-

sNP oxidative DNA-Schäden induzieren und nachfolgend Apoptose auslösen (Sharma, 2012). Ähnliche Ergebnisse lieferte eine murine Provokationsstudie, die die Verteilung von Mikro- (17 µm) und Nanokupfer (23,5 nm) zu verschiedenen Organen nach oraler Aufnahme untersuchte (Chen, 2007). Tiere, die mit Mikrokupfer behandelt wurden, zeigten in allen Geweben weder pathologische Veränderungen noch erhöhte Kupferspiegel. Nanokupfer hingegen lagerte sich hauptsächlich in Niere, Milz und Leber ab. Die Kupferpartikel setzten im Magen unter Säureverbrauch Kupferionen frei, die rasch ins Blut aufgenommen wurden. Die zunehmende Alkalisierung des Magensaftes reduzierte den pH-Wert in der Niere und damit die Löslichkeit der Kupfersalze. Nachfolgend kam es zu einer massiven Kupferablagerung, die eine Reihe pathologischer Veränderungen im Nierengewebe induzierte. Darüber hinaus wurden Kupfer-sNP von Zellen des Immunsystems aufgenommen und verursachten toxische Effekte in der Milz. Der Übertritt in den Blutstrom führte zu einer massiven Überladung der Leber mit Kupferionen und hatte eine Schädigung des Lebergewebes zur Folge.

Schlussfolgerung: Toxische Effekte von sNP in Leber, Niere und Milz sind kritisch, da sie zentrale Organe für Metabolisierung, Ausscheidung und Immunabwehr darstellen. Nach derzeitigem Kenntnisstand lagern sich sNP durch systemische Weiterverteilung präferentiell in diesen Organen ab. Dies kann die Zellhomöostase empfindlich stören (ROS-Produktion) und pathobiologisch relevante Folgereaktion auslösen (DNA-Schaden, Zelltod).

3.2.6 Gastrointestinaltrakt

Experimentelle Daten zur Toxizität von Nanomaterialien im Magen-Darm-Trakt liegen nur in begrenztem Umfang vor. Tierstudien mit ¹⁴C-markierten Fullerenen und ultrafeinem ¹⁹²Iridium zeigten nur eine geringe intestinale Resorption der Partikel ohne akute Toxizität (Kreyling, 2002; Yamago, 1995). In-vitro-Stimulationen von humanen Intestinalzellen mit mineralischen sNP (Titan, Zink, Silizium) induzierten bei relativ hohen Konzentrationen von 80 µg/cm² Zellschicht zytotoxische und gentoxische Effekte (Gerloff, 2009). Einige Nanomaterialien, wie etwa Nanosilber, besitzen starke antimikrobielle Aktivität, aber bislang liegen noch keine Daten zur toxischen Wirkung auf die natürliche Mikroflora des Darms vor.

Schlussfolgerung: Die Wirkung und Interaktion von sNP im Gastrointestinaltrakt ist insgesamt noch weitgehend unklar. Es ist jedoch davon auszugehen, dass Nanomaterialien aufgrund von Veränderungsprozessen im Magen-Darm-Trakt (Agglomeration, Aggregation, Bindung an andere Nahrungsbestandteile, Reaktion mit Säure und Verdauungsenzymen) nicht mehr in freier Form vorliegen (Chaudhry, 2008). Eine vollständige Bewertung des toxischen Potenzials für Zellstrukturen des Magen-Darm-Trakts ist derzeit nicht möglich, da wesentliche Informationen, insbesondere zur chronischen Toxizität, fehlen.

3.2.7 Gehirn und Nervensystem

Die Blut-Hirn-Schranke schützt das zentrale Nervensystem vor potenziell toxischen Xenobiotika und endogenen Molekülen. Sie wird durch Kapillarendothelzellen gebildet, die über Tight Junctions miteinander verbunden sind und zusammen mit benachbarten Astrozyten den Transfer der meisten Substanzen aus dem Blutstrom ins Gehirn unterbinden (Abbildung 34). Da die Tight Junctions nur 4-6 nm große Öffnungen besitzen, ist es sehr wahrscheinlich, dass sNP eher durch die endotheliale Zellmembran ins Gehirn einwandern als über die interendothelialen Verbindungskanäle (Kniesel, 2000).

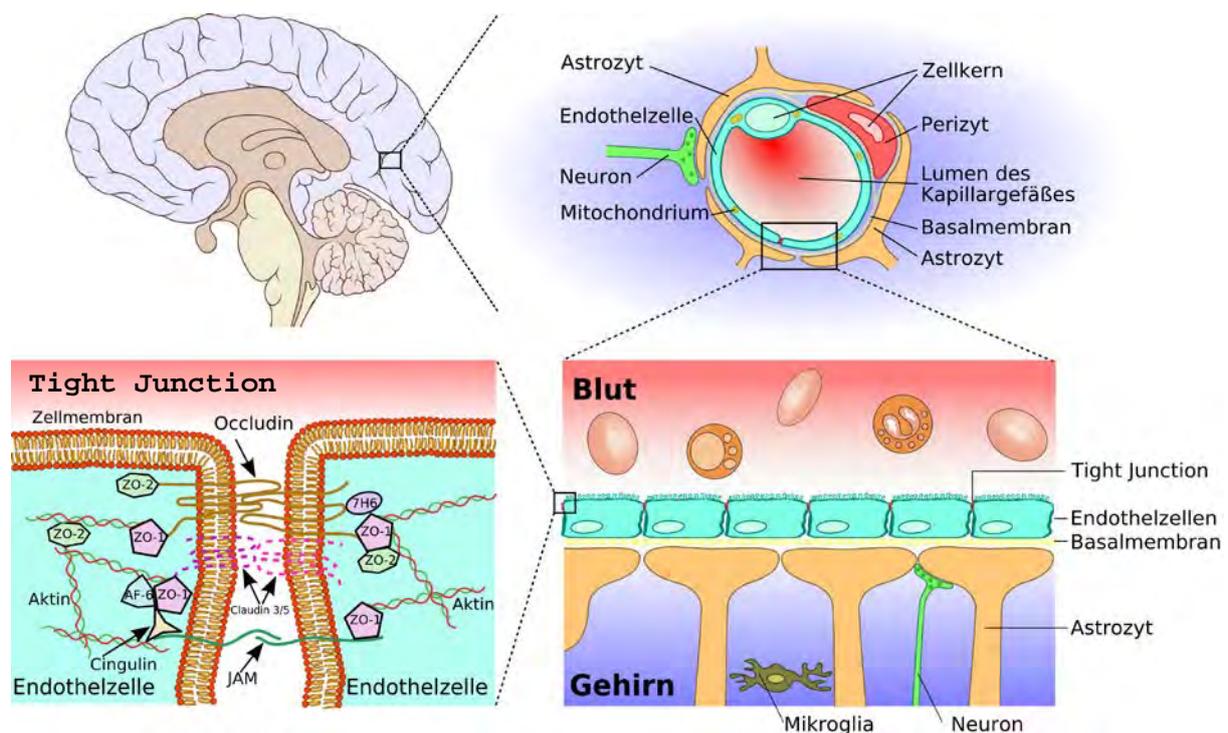


Abbildung 34: Die Blut-Hirn-Schranke ist eine physiologische Barriere, die dazu dient, die Milieubedingungen (Homöostase) im Gehirn aufrechtzuerhalten und das Gehirn vor im Blut zirkulierenden Krankheitserregern, Toxinen und Botenstoffen zu schützen. Endothelzellen bilden zusammen mit Tight Junctions und Astrozyten einen hochselektiven Filter, der die vom Gehirn benötigten Nährstoffe zuführt und entstandene Stoffwechselprodukte entfernt. Aus (Wikipedia, 2011).

Untersuchungen im Tiermodell und an humanen Gehirnendothelzellen haben gezeigt, dass Aluminiumoxid-sNP nach Translokation in den Blutstrom die Integrität der endothelialen Zellmembran beeinflussen und die Blut-Hirn-Schranke zerstören können (Chen, 2008). Darüber hinaus induzieren sie einen vesikulären Transport, um Zugang zum Nervensystem zu erlangen. Die Aluminiumoxid-sNP verändern Stoffwechselprozesse in den Mitochondrien,

wodurch vermehrt reaktive Sauerstoffradikale gebildet werden, die nachfolgend die Blut-Hirn-Schranke schädigen. Unbeschichtete sNP werden jedoch überwiegend durch Phagozyten internalisiert, so dass Nanomaterialien ohne entsprechende Oberflächenchemie die Blut-Hirn-Schranke in nur sehr geringen Konzentrationen erreichen.

Ein weiterer wichtiger Faktor für die sNP-Passage durch die Blut-Hirn-Schranke ist die elektrostatische Ladung. Kationisch geladene sNP besetzen anionische Areale des Endothels (Nagy, 1983) und erhöhen dort die Permeabilität der Zellen (Hardebo, 1985). In-vitro-Studien konnten nachweisen, dass kationische sNP dadurch leichter ins Gehirn wandern als anionische oder neutrale sNP (Fenart, 1999). Lockman und Mitarbeiter untersuchten in einem Perfusionsmodell am Rattenhirn die Wirkung unterschiedlich geladener sNP auf die Integrität der Blut-Hirn-Schranke (Koziara, 2006; Lockman, 2004). Neutrale und geringe Konzentrationen von anionischen sNP hatten keinen Effekt, während kationische und hohe Konzentrationen an anionischen sNP die Blut-Hirn-Schranke zerstörten. Vor allem die kationischen sNP zeigten eine akut toxische Wirkung auf Endothelzellen. Die hohe Toxizität kationischer sNP wird vielfach mit einer Weitung der Tight Junctions (Abbildung 34) in Verbindung gebracht (Nagy, 1983), wobei sich die strukturellen Veränderungen in den Tight Junctions ohne Abfall des elektrischen Widerstands im zerebralen Endothel vollziehen. Der Befund einer sNP-induzierten Schwächung der Blut-Hirn-Schranke durch Wirkung auf die Tight Junctions wird auch durch andere Studien gestützt. Chen und Mitarbeiter konnten im Tiermodell zeigen, dass die Transmembranproteine Occludin und Claudin-5 (Abbildung 34), die an der Bildung von Tight Junctions beteiligt sind, in Blutgefäßen sNP-exponierter Ratten herunterreguliert waren (Chen, 2008).

Von den beiden Grundzelltypen des Nervensystems (Neurone, Gliazellen) sind die Neuronen mit ihren fragilen Dendriten und Axonen besonders empfindlich gegenüber einer Vielzahl von Stressoren. Neurone reagieren vor allem sensitiv auf oxidativen Stress, der für die Entstehung neurodegenerativer Erkrankungen mitverantwortlich gemacht wird. Zudem können sich Neurone in Säugetieren bis auf wenige Ausnahmen nicht erneuern. Dies macht das Nervensystem des Menschen besonders anfällig gegenüber toxischen Substanzen. Ein gemeinsames Merkmal vieler neurodegenerativer Erkrankungen ist die Bildung von extra- und intrazellulären Proteinkomplexen. Bei Alzheimer formen β -Amyloidpeptide neurotoxische Aggregate, die lokal Entzündungen hervorrufen und damit Neurone dauerhaft schädigen. Wu und Mitarbeiter beobachteten in-vitro, dass 20 nm-Titandioxidpartikel dosisabhängig die Fibrillation beschleunigen und damit in Lösung die Aggregatbildung von β -Amyloidpeptiden induzieren (Wu, 2008). Die Autoren postulieren, dass der Nukleationsprozess, der geschwindigkeitsbestimmend ist für die Fibrillenbildung, durch Titandioxid-sNP verkürzt wird.

Tabelle 4: Experimentelle Befunde zur Wirkung spezifischer Nanomaterialien auf das Nervensystem

Wirkung	In-vivo^a	In-vitro^b	Referenz
Zellmorphologische Veränderungen	Al ₂ O ₃ , TiO ₂	Fe ₂ O ₃ , QDs	(Chen, 2008; Ma, 2010; Wang, 2008; Maysinger, 2007; Pisanic, 2007)
Erhöhte Entzündungsneigung, Anstieg von Entzündungsmarkern	MnO ₂		(Elder, 2006; Sarkozi, 2009)
Anstieg von oxidativem Stress	TiO ₂ , QDs	Degussa P25, C ₆₀ Ferritin, Ag	(Wang, 2008; Ma, 2010; Maysinger, 2007; Alekseenko, 2008)
Antioxidative Effekte (inkonsistente Befunde)		CeO ₂ , YO, C ₆₀	(Schubert, 2006; Sayes, 2005; Jin, 2000; Dugan, 1996)
Modulation neuronaler Funktionen (Blockade, erhöhte Reizleitung)	MnO ₂ , Zn, TiO ₂ , QDs	Mn, Ag, ZnO, CuO, CNTs, TiO ₂ , QDs	(Wang, 2008; Ma, 2010; Tang, 2009; Hussain, 2006; Tang, 2008)
Verhalten (negativer Effekt)	MnO ₂		(Sarkozi, 2009)
Entwicklung und Differenzierung (inkonsistente Befunde)	TiO ₂	Fe ₂ O ₃ , Ag, TiO ₂	(Shimizu, 2009; Takeda, 2009; Powers, 2010)
Beschleunigte Proteinfibrillation		TiO ₂ , CNTs, QDs, CeO ₂ , Polymerpartikel	(Wu, 2008; Linse, 2007)

^a In-vivo-Befunde wurden im Ratten- oder Mausmodell erhoben

^b In-vitro-Daten wurden mit primären oder permanenten Zellkulturen von Maus, Ratte oder Mensch erhoben

Auch andere Nanomaterialien, wie Cerdioxid, QDs oder CNTs, stimulierten eine schnellere Fibrillenbildung des β_2 -Mikroglobulin-Proteins (Linse, 2007). Beide Studien implizieren, dass Nanomaterialien die Bildung neurotoxischer Proteinfibrillen beschleunigen und auf diese Weise zur Ausprägung neurodegenerativer Erkrankungen beitragen könnten. Da es sich jedoch um In-vitro-Befunde handelt, ist deren Relevanz für den Menschen unklar.

Schlussfolgerung: Die Datenlage zur Beurteilung eines neurotoxischen Risikos bei humaner sNP-Exposition ist insgesamt unzureichend. Die verfügbaren Kenntnisse stützen sich überwiegend auf tierexperimentelle Untersuchungen und In-vitro-Studien (Tabelle 4), die in einigen Fällen mit unrealistisch hohen sNP-Konzentrationen durchgeführt wurden. Darüber hinaus untersuchten alle referierten Arbeiten ausschließlich akute sNP-Effekte auf Gehirn

und Nervensystem. Für eine valide Risikobewertung sind aber vor allem Langzeitstudien, die toxische Wirkungen bei chronischer Exposition berücksichtigen, von Bedeutung. Dies gilt in besonderem Maße für nicht-biologisch abbaubare und nicht-ausscheidbare Nanomaterialien, die über Jahre hinweg im Gehirn akkumulieren und so Langzeiteffekte hervorrufen könnten. Auch ist denkbar, dass selbst biologisch abbaubare Nanomaterialien bei längerer Exposition im Niedrigdosisbereich ein chronisches Entzündungsmilieu induzieren, das wiederum pathobiologische Prozesse im ZNS verstärkt oder nach sich zieht. Da entsprechende Langzeituntersuchungen fehlen, sind Aussagen zur chronischen Neurotoxizität bislang spekulativ. Bei akuter Exposition allerdings kann die Zahl der Partikel, die nach Inhalation über olfaktorische Nerven das ZNS erreicht, höher sein als die Menge, die durch epitheliale Translokation über den Blutstrom zum Gehirn transportiert wird (Simko, 2010). Dieser Umstand könnte vor allem bei Expositionen am Arbeitsplatz relevant sein. Das Risiko einer akuten ZNS-Schädigung bei Exposition im Hochdosisbereich ist dennoch, unabhängig von der chemischen Natur der Nanomaterialien, als sehr gering einzustufen. Toxikologisch bedeutsamer sind Langzeitexpositionen gegenüber geringer Mengen biopersistenter Nanomaterialien, die sich im Gehirn anreichern und pathobiologische Prozesse auslösen oder aggravieren können.

3.2.8 Immunsystem

Sobald Bakterien oder sNP in den menschlichen Organismus gelangen, werden sie unmittelbar mit dem angeborenen Teil des Immunsystems konfrontiert. Monozyten und Neutrophile zirkulieren als integrale Bestandteile der innate Immunabwehr im Blutstrom und eliminieren Pathogene und nanosaklige Partikel durch Phagozytose (Abbildung 15) (Gref, 1994; Schwarzer, 1999; Mollinedo, 1999). Neue Erkenntnisse deuten darauf hin, dass neben Monozyten und Makrophagen insbesondere neutrophile Granulozyten sNP auch durch Freisetzung extrazellulärer Strukturen abfangen können. Die Strukturen (neutrophil extracellular traps), die hauptsächlich aus DNA und Proteinen bestehen (Brinkmann, 2004), wirken als physikalische Barriere für nanoskalige Partikel und repräsentieren einen bislang unbekanntem Clearancemechanismus für Nanoobjekte im Blutstrom (Bartneck, 2010). Andere Untersuchungen haben gezeigt, dass QDs nach dermalen Aufnahme durch Makrophagen und Dendritische Zellen in den regionalen Lymphknoten transportiert werden (Kim, 2004; Ohl, 2004; Sato, 1998). Es ist denkbar, dass die Interaktion von sNP-tragenden Dendritischen Zellen und T-Zellen im Lymphknoten zu einer Modulation der Immunantwort führt. Chen und Kollegen konnten bereits in Mäusen nach intraperitonealer Injektion von C₆₀-Fulleren sNP-spezifische Antikörper nachweisen (Chen, 1998).

Über die toxische Wirkung von synthetischen Nanomaterialien auf das Immunsystem ist bislang wenig bekannt. Epidemiologische und experimentelle Studien belegen allerdings die Allergie-fördernde Wirkung von UFP aus Verkehrsemissionen (Diaz-Sanchez, 2003; Li, 2003a; Heinrich, 2004; Morgenstern, 2008). Nanoskalige Dieselrußpartikel entfalten adjuvante Wirkung in Tier und Mensch, verstärken die Allergen-induzierte IgE- und Th2-Zytokinproduktion und aggravieren lokal die Schleimhautentzündung. Ihre Interaktion mit Allergenen begünstigt einen Isotypen-Switch zu IgE in der nasalen Schleimhaut (Fujieda, 1998). Darüber hinaus fördern sie die Sensibilisierung auf Neoantigene in Richtung einer Th2-dominierten Immunantwort (Diaz-Sanchez, 1999) und induzieren einen starken Anstieg der lokalen IL-4-Produktion in der Mukosa. Die frühe IL-4-Freisetzung wird auch als Schlüsselereignis für den Allergie-fördernden Effekt von partikulären Deselemissionen angesehen (Wang, 1999). Ferner erhöhen Dieselrußpartikel die Allergen-induzierte Freisetzung von Histamin aus Mastzellen und verstärken damit den Schweregrad der klinischen Symptome von Allergikern (Diaz-Sanchez, 2000). Aufgrund ihres hohen Gehaltes an Übergangsmetallen induzieren sie nach Deposition im Respirationstrakt ROS (siehe 3.2.1) und wirken damit stärker toxisch als Partikel größerer Staubfraktionen (Saxon, 2005; Maier, 2008). ROS aktivieren wiederum eine Reihe von redoxsensitiven Signalwegen und zellulären Vorgängen, die synergistisch auf die Expression proinflammatorischer Zytokine, Chemokine und Adhäsionsproteine wirken (Li, 2003a). Diese Effekte stehen im Verdacht, chronisch entzündliche Prozesse oder akute Symptome im Respirationstrakt zu verursachen oder zu aggravieren (Li, 2002; Dellinger, 2001; Squadrito, 2001; Saxon, 2005). In-vitro-Studien stützen diese These, indem sie zeigen, dass Makrophagen, Neutrophile, Eosinophile und Epithelzellen ROS als Antwort auf die Stimulation mit Dieselrußpartikeln oder deren chemischen Komponenten generieren. Der Anstieg oxidativer Stressmarker wurde auch nach Exposition mit Dieselrußpartikeln oder atmosphärischem Feinstaub in Mensch und Tier gemessen. Unbeladene Kohlenstoffpartikel erwiesen sich jedoch als deutlich schwächerer Modulator der IgE-vermittelten Immunantwort (Diaz-Sanchez, 2000). Aus Tierstudien geht hervor, dass die Exposition mit ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln vor Allergenprovokation stark fördernd auf die Manifestation einer allergischen Atemwegsentzündung wirkt. Bereits sensibilisierte Individuen wären demnach besonders empfindlich für die gesundheitsschädlichen Wirkungen nanoskaliger Partikel (Alessandrini, 2006).

Schlussfolgerung: Zahlreiche Human- und Tierstudien zeigen, dass nanoskalige Dieselrußpartikel fördernd auf der Ebene der Sensibilisierungs- und Auslösephase in den allergischen Prozess eingreifen. Auch wenn für synthetische Nanomaterialien noch keine entsprechenden Daten vorliegen, ist eine ähnliche Wirkung auf das Immunsystem denkbar.

4 Expositionsmessungen an Arbeitsplätzen

Um erhöhte durch Nanopartikel verursachte Belastungen an Arbeitsplätzen zu erkennen und die Effektivität der Schutzmaßnahmen (siehe 5.2.4) zu prüfen, ist die Messung der Anzahlkonzentration und Größenverteilung der Partikel notwendig. Die übliche Bestimmung der Masseanteile der einatembaren und alveolengängigen Staubfraktion (E- und A-Staub) reicht im Falle der Nanopartikel nicht aus, da der Masseanteil der Nanopartikel nur sehr gering ist. Zur Abgrenzung gegenüber anderen Ultrafeinstaubquellen, wie natürlichen Nanopartikeln und Verbrennungspartikeln (Verkehr, Heizung), ist eine Messung der Hintergrundbelastung ohne Tätigkeiten mit synthetischen Nanopartikeln notwendig (Brouwer, 2009). Das LGL Bayern hat verschiedene Arbeitsplatzmessungen durchgeführt, um mögliche Expositionen gegenüber synthetischen Nanopartikeln zu bestimmen, die von der Herstellung über die Verarbeitung bis hin zur Anwendung nanopartikelhaltiger Produkte reichen. Zum Vergleich wurden auch Arbeitsplätze untersucht, bei denen nanoskalige Partikel durch andere Prozesse freigesetzt werden.

4.1 Messmethoden

Die Messungen wurden an verschiedenen Orten des Arbeitsplatzes durchgeführt: (a) im unmittelbaren Arbeitsbereich (tätigkeitsbezogen), (b) in der Umgebung des Arbeitsbereiches (raumbezogen, worunter der Arbeitsraum bzw. die Arbeitshalle und Nebenräume zu zählen sind) sowie (c) in der Außenluft zur Abgrenzung möglicher Einträge von außen. Die Ermittlung der Hintergrundbelastung im unmittelbaren Arbeitsbereich wurde in der Regel während Zeiten ohne Tätigkeiten (z.B. nachts) durchgeführt. Die Gesamtpartikelanzahl wurde mit zwei Kondensationskernzählern (CPCs) (TSI 3025; TSI 3007, tragbares CPC) bestimmt. Mit dem tragbaren CPC wurden zudem mögliche zusätzliche Einträge in den Untersuchungsbereich untersucht, wobei das Hauptaugenmerk auf der Exposition der Beschäftigten durch den Arbeitsprozess lag. Die Größenverteilung von Nanopartikeln und Ultrafeinstaub wurde mit einem Scanning-Mobility-Particle-Sizer (SMPS) (Grimm 5.400) im Größenbereich von 5 bis 350 nm ermittelt. Für die Arbeitsschutzmessungen wurden E- und A-Staubfraktionen mittels Streulichtmessung (Grimm OPC 1.108, 0,30 bis 20 µm) bestimmt. Beide Geräte wurden gekoppelt als Wide-Range-Aerosol-Spektrometer betrieben (WRAS System der Fa. Grimm). Zusätzlich wurden Klimaparameter wie Temperatur, relative Luftfeuchtigkeit und Kohlendioxid-Konzentration kontinuierlich aufgezeichnet (Messgerät Testo 435).

4.2 Qualitätssicherung

Die SMPS-Geräte werden jährlich durch den Hersteller gewartet und kalibriert. Vor jeder Messung werden die Volumenströme der Geräte gemessen und eine Nullmessung mit HEPA-Filtern durchgeführt. Die vorhandenen SMPS-Systeme wurden unter verschiedenen Bedingungen (Partikelanzahlkonzentrationsbereich von 3.000 bis 120.000 cm⁻³) verglichen, wobei Laborluft (jeweils mit geschlossenen und offenen Fenstern) und die Luft in einer 2 m³ großen Expositions-kammer, in die verschiedene Aerosole eingesprüht wurden (handelsübliche Sprayprodukte), untersucht wurden. Die Abweichungen der drei SMPS-Systeme lagen bei 60 Vergleichsmessungen im Partikelanzahlkonzentrationsbereich von 3.000 bis 120.000 cm⁻³ bei 3,7 % ± 1,4 %, wobei die minimale Abweichung der drei Systeme bei 0,2 % und die maximale bei 9,5 % liegt.

4.3 Messergebnisse

4.3.1 Arbeitsplatz 1: Herstellung von Dispersionen mit Nanopartikeln

An dem untersuchten Arbeitsplatz werden wässrige Dispersionen mit nanoskaligen Partikeln (ZnO, TiO₂ und SiO₂) hergestellt. Typische Mengen, die für einen Ansatz verwendet werden, sind 12 kg Wasser, 8 kg NaOH und z.B. 4 kg ZnO. Alle in diesem Arbeitsbereich durchgeführten Tätigkeiten stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit dem Herstellen von Dispersionen. Der Arbeitsraum ist 9 m x 9 m und 6,5 m hoch, die Wände und Decken sind aus Beton, der Boden ist versiegelt und die Raumluft wird gefiltert. Beim Herstellen der Dispersionen und überall dort, wo pulverige Feststoffe vorkommen, wird eine P3-Maske getragen. Zur Herstellung der Dispersionen werden Nanopartikel in einen Mischbehälter, in dem sich bereits Natronlauge befindet, unter Rühren aus einem Vorratsgebilde eingesaugt. Direkt über dem Mischbehälter befindet sich eine trichterförmige Absauganlage. Während des Arbeitsprozesses wurde die Partikelgrößenverteilung an zwei Messpunkten im unmittelbaren Arbeitsbereich der Mischanlage gemessen. Zur Abschätzung der realen Exposition eines Arbeiters wurde jeweils in ca. 1 m Entfernung von der Mischanlage und direkt über dem Mischbehälter unterhalb der Absauganlage gemessen, um die Partikelkonzentration auch direkt an der Quelle zu bestimmen. Bei bewusst hervorgerufenen Störungen des Arbeitsprozesses, mit dem Ziel die Konzentrationen bei Worst-Case-Szenarien zu simulieren, wurde auch direkt über dem Mischbehälter gemessen, um die maximal zu erwartenden Belastungen abschätzen zu können.

Hintergrundkonzentration:

Am Messtag betrug die Partikelkonzentration in der Außenluft bis zu 80.000 Partikel cm^{-3} , was durch eine morgendliche Inversionslage bedingt war. Die Hintergrundkonzentration im Arbeitsraum wurde über Nacht ermittelt und betrug 7.900 Partikel cm^{-3} , der geometrische Mittelwert des Partikeldurchmessers lag bei 60 nm (Tabelle 5). Die minimale bzw. maximale Partikelanzahlkonzentration betrug 6.000 und 10.700 Partikel cm^{-3} .

Partikelkonzentration beim Herstellen der Dispersionen:

Während der Arbeitszeit wurden bei Normalbetrieb der Mischanlage etwas erhöhte Anzahlkonzentrationen mit durchschnittlich 13.600 Partikel cm^{-3} im unmittelbaren Arbeitsbereich gemessen, wobei das Minimum bei 9.700 und das Maximum bei 22.900 Partikel cm^{-3} lag. Wenn die Ansauggeschwindigkeit entgegen der üblichen Arbeitsvorschrift erhöht wurde, gab es kurzzeitige, hohe Konzentrationsspitzen an Partikeln sowohl direkt über der Mischanlage (291.000 Partikel cm^{-3}), als auch in 1 m Abstand (31.200 Partikel cm^{-3}). Der geometrische Mittelwert der Größenverteilung lag in diesem Fall bei 100 nm. Sobald die Störung beendet wurde, sank die Partikelkonzentration schnell wieder auf unter 14.000 Partikel cm^{-3} . Die mittlere A-Staubkonzentration betrug $26 \mu\text{g m}^{-3}$, die mittlere E-Staubkonzentration $96 \mu\text{g m}^{-3}$. Somit waren die gemessenen A- und E-Staubkonzentrationen während der ganzen Messung weit unterhalb der Arbeitsplatzgrenzwerte von 3 bzw. 10mg m^{-3} .

4.3.2 Arbeitsplatz 2: Abfüllung und Handhabung von Rußpartikeln

Untersucht wurde ein Betrieb, in dem die Wirksamkeit von Dieselpartikelfiltern getestet wird. Betrachtet wird der Bereich vor den Prüfständen (Arbeitsbereich 1), die in Containern verbaut sind. Von hier aus besteht Zugang zu der Rußumfüllung (Arbeitsbereich 2) und einem weiteren Arbeitsbereich, in dem mit Dieseldieselkraftstoffen umgegangen wird (zwischen Tor und Containern). Die Wände sind gemauert, die Decken profilverstärkt (Holz gestrichen), der Boden ist kunststoffversiegelt. Die Halle ist 20 m breit, 28 m lang und 6 m hoch. Oberhalb der Container ist auf ca. 3 m eine begehbare Stahlbühne eingezogen. Der Bereich oberhalb der Stahlbühne ist ebenfalls begehrbar und beherbergt die Lüftungsanlage, sowie die allgemeine Containerversorgung. Die Halle hat zwei Ausgänge, ein Tor auf der Vorderseite und eine Tür (Notausgang) hinter den Prüfstandcontainern. An den Messtagen waren die Ausgänge teilweise für längere Zeit geöffnet, wie es auch im Normalbetrieb üblich ist. Überall dort, wo pulverige Feststoffe vorkommen, wird eine P2-Maske getragen.

Tabelle 5: Ergebnisse der Arbeitsplatzmessungen

Nr.	Beschreibung	Verwendete Messgeräte	Hintergrund				Arbeitszeit			
			Partikelanzahl (cm ⁻³)			D _p ^b (nm)	Partikelanzahl (cm ⁻³)			D _p ^b (nm)
			Mittelwert (± SD ^a)	Min	Max	Mittelwert (± SD)	Mittelwert (± SD)	Min	Max	Mittelwert (± SD)
1	Herstellung von Dispersionen	System 2 Normal Scan System 3 Fast Scan ^c	7.900 (± 1.400)	6.000	12.700	60 (± 14)	13.700 (± 2.600)	9.700	22.900	57 (± 10)
			6.800 (± 1.200)	5.100	11.300	54 (± 11)	12.000 (± 4.200)	8.200	34.500	55 (± 17)
2	Partikelfilter-Prüfstand Tag 1	System 1 Rußumfüllung System 2 Halle	5.800 (± 1.600)	4.000	9.900	49 (± 8)	19.200 (± 14.000)	6.500	73.800	29 (± 9)
			8.600 (± 1.700)	6.000	11.700	44 (± 10)	20.300 (± 25.900)	5.200	173.000	29 (± 9)
	Partikelfilter-Prüfstand Tag 2	System 1 Rußumfüllung System 2 Halle	5.600 (± 1.700)	4.200	10.300	59 (± 10)	19.500 (± 12.100)	5.900	50.900	43 (± 17)
			8.300 (± 2.400)	6.200	15.400	63 (± 12)	18.800 (± 9.700)	5.000	42.900	50 (± 19)
3	Lackversiegelung (Werkstatt 1)	System 2 Arbeitsplatz System 3 Halle/Tornähe	32.600 (± 13.400)	16.500	79.200	35 (± 8)	41.300 (± 7.400)	33.100	51.500	23 (± 4)
			26.100 (± 7.100)	15.200	36.900	40 (± 6)	29.700 (± 2.300)	26.200	33.600	28 (± 2)
4	Lackversiegelung (Werkstatt 2)	System 2 Eingang System 3 Arbeitsplatz	217.000 (± 35.800)	148.000	252.500	16,0 (± 0,77)	zu hohe Hintergrundwerte ^d			
			196.000 (± 43.900)	139.000	274.000	15,6 (± 0,72)				
5	Sattelaufleger Schweißen	System 2 Halle 11 System 3 Halle 12	158.000 (± 24.400)	120.000	203.000	137 (± 15)	271.000 (± 232.000)	96.400	1.074.000	88 (± 28)
			213.000 (± 46.000)	145.000	274.000	107 (± 20)	240.000 (± 119.000)	84.700	536.000	78 (± 20)
6	Druckerei	System 1 Arbeitsplatz System 2 Absaugung	3.800 (± 900)	2.700	5.900	66 (± 13)	12.300 (± 19.700)	1.400	141.000	53 (± 19)
			9.100 (± 4.600)	1.300	22.500	37 (± 15)	20.400 (± 27.800)	1.400	123.000	38 (± 14)
7	Herstellung von Nanomaterialien	TSI 3007	700 (± 60)	610	990	Nicht gemessen ^e	Mörsern: 1.200 Öffnen: 22.000			Nicht gemessen ^e
8	Herstellung von Kohlenstoff-nanoröhren	TSI 3007	< 10	< 10	< 10	Nicht gemessen ^e	1.200 - 2.500	1.200	2.500	Nicht gemessen ^e

^a SD: Standardabweichung

^b D_p: Geometrischer Mittelwert des Partikeldurchmessers

^c WRAS im „Fast Scan“ Modus betrieben

^d Durch die hohen Hintergrundwerte ist eine Zuordnung der Partikelkonzentration zu Tätigkeiten, die in Verbindung mit Nanopolitur stehen, nicht möglich

^e An diesen Arbeitsplätzen wurde nur die Gesamtpartikelanzahl bestimmt

Der Applikationsprozess, bei dem an den mechanischen Dichtflächen der Rohrverbindungen infolge thermischer Verformungen nanoskalige Partikel freigesetzt werden, lief im Inneren der Prüfplatzumhausung ab, die über einen Abgasventilator zwangsentlüftet wird. Die Berußung erfolgt über einen außerhalb des Containers aufgestellten, abgekapselten Dosierer der Rußumfüllung, der technisch verschlaucht mit dem Prüfaufbau im Inneren des Containers verbunden ist, und rechnergesteuert die Rußpartikel eindosiert. Für die Dauer der Partikelmessung wurde an den Prüfständen ein standardisiertes Beladeprogramm zur Lebensdauererprobung von Dieselpartikelfiltern gefahren. Während dieses zyklischen Ablaufes wurde ein Serienfilter jeweils 20 Minuten bei einer spezifischen Betriebstemperatur von 350 °C mit 50 Gramm Ruß beladen und periodisch bei 650 °C regeneriert.

Hintergrundkonzentration:

Die Partikelkonzentration der Außenluft lag in den Morgenstunden bei Temperaturen von etwa 26 °C bei 10.000 Partikel cm⁻³. Am ersten Tag wurde um 10:45 Uhr ein Höchstwert von 90.000 Partikel cm⁻³ in der Außenluft gemessen. Für die Zeit zwischen 11:00 Uhr und 11:45 Uhr pendelte sich der Wert dann bei 30.000 bis 46.000 Partikel cm⁻³ ein. Der zeitliche Verlauf der Partikelanzahlkonzentrationen in der Halle und der Rußabfüllung ist in (Abbildung 35) dargestellt. Die Hintergrundkonzentration im Arbeitsbereich wurde außerhalb der Arbeitszeit ermittelt (17:00 bis 7:00 Uhr). Bei diesen Messungen stellte sich heraus, dass direkt nach Schichtende bis etwa Mitternacht eine stark erhöhte Partikelanzahlkonzentration bis zu 773.000 Partikel cm⁻³ im Arbeitsbereich vorhanden ist, wobei die Konzentrationen in der Halle größer sind als in der Rußabfüllung. Die mittleren Partikeldurchmesser liegen hierbei bei 10 nm. Prozesse und damit verbundene Geräte, die eventuell durch ihre Abluft abgelagerten Staub aufwirbeln können, werden bewusst außerhalb der Arbeitszeit durchgeführt (Gewinnung von Stickstoff mittels eines Luftzerlegers, Fördern von Ruß in die Vorratsbehälter). Nach einigen Stunden sinkt die Partikelanzahlkonzentration wieder ab, während die mittleren Partikeldurchmesser erneut auf 50 bis 60 nm ansteigen. Anscheinend finden nun keine Vorgänge mehr statt, die nanoskalige Partikel mit mittleren Durchmessern von 10 nm freisetzen. Nach Mitternacht bzw. 1:00 Uhr in der zweiten Nacht sinkt die Anzahl auf Hintergrundwerte unter 10.000 Partikel cm⁻³ ab, so dass bis zu Beginn der Arbeitszeit keine erhöhten Partikelkonzentrationen mehr vorliegen. Die als Bezug für die Arbeitsplatzmessungen gewählte Hintergrundkonzentration (0:00-7:00 Uhr) in der Rußabfüllung betrug 5.800 Partikel cm⁻³ in der ersten und 5.600 Partikel cm⁻³ in der zweiten Nacht (1:00-7:00 Uhr). In der Halle betrug die Hintergrundbelastung 8.600 und 8.300 Partikel cm⁻³ über diesen Zeitraum, der geometrische Mittelwert des Partikeldurchmessers lag bei 44 nm und 63 nm.

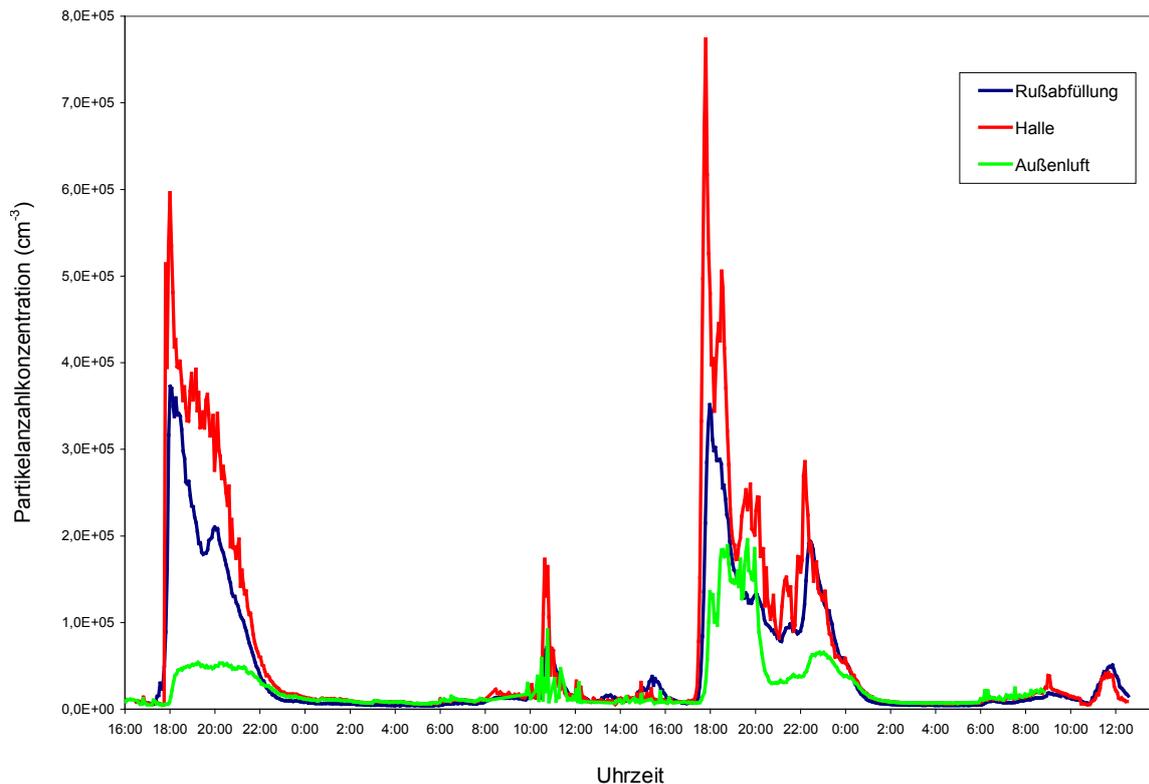


Abbildung 35: Dieselrußfilterprüfstand (Tabelle 5, Nr. 2): Verlauf der Partikelanzahlkonzentration in der Rußabfüllung, Halle und der Außenluft (während der Nacht wurde das Messgerät ebenfalls in der Halle in der Nähe des Eingangs betrieben).

Partikelkonzentrationen während der Arbeitszeit

Während der Arbeitszeiten betrug die mittlere Partikelkonzentration in der Rußabfüllung 19.200 Partikel cm^{-3} am ersten Tag und 19.500 Partikel cm^{-3} am zweiten Tag. Die maximalen Werte betragen jeweils 73.800 und 50.900 Partikel cm^{-3} . Der geometrische Mittelwert des Partikeldurchmessers lag bei 29 nm und 43 nm (Tabelle 5). Die Partikelkonzentrationen in der Halle betragen 20.300 am ersten Tag und 18.800 Partikel cm^{-3} am zweiten Tag, der geometrische Mittelwert des Partikeldurchmessers lag bei 29 nm und 50 nm. Die maximale Partikelkonzentration betrug 173.200 und 42.900 Partikel cm^{-3} an den jeweiligen Tagen. Die im Vergleich zu den Hintergrundwerten höheren Partikelkonzentrationen während der Arbeitszeit stammen hauptsächlich von Einträgen der Außenluft. Insbesondere in der Zeit von 10:30 Uhr bis 11:30 Uhr wurden stark erhöhte Konzentrationen beobachtet. Das Maximum der Partikelgrößenverteilung lag bei Partikeln mit Durchmessern kleiner als 10 nm. Die mittlere Konzentration an A-Staub betrug $14 \mu\text{g m}^{-3}$, die mittlere E-Staubkonzentration $20 \mu\text{g m}^{-3}$. Auch hier waren die gemessenen A- und E-Staubkonzentrationen während der ganzen Messung unterhalb der Arbeitsplatzgrenzwerte.

4.3.3 Arbeitsplatz 3: Polieren von Autolacken mit Nanopolitur

Das beprobte Unternehmen versiegelt Autolacke mittels einer Politur, die als „Nano-versiegelung“ ausgelobt wird. Nach einer Fahrzeugwäsche wird der Lack mit einer Feinschleifpaste und einer Poliermaschine behandelt. Die Versiegelung besteht aus 2 Komponenten, die aufgetragen und abgerieben werden. Komponente 1 (Nano-Basis) besteht aus Lösemitteln, Komponente 2 (Nano-Netzwerk) aus Silanonen und Silikonderivaten in organischen Lösemitteln. Das Unternehmen ist in zwei miteinander verbundenen Hallen tätig. Betrachtet wird nur der Versiegelungsplatz in der hinteren Halle (Breite: 13 m, Länge: 14 m, Höhe: 5 m). Die räumlichen Verhältnisse sind aufgrund der Auftragslage sehr eingengt. Während in einer Nische der Halle der Lack von Fahrzeugen versiegelt wird, werden in unmittelbarer Nähe andere, UFP-freisetzende Arbeiten durchgeführt, wie z.B. Staubsaugen von Fahrzeuginnenräumen.

Hintergrundkonzentration:

Aufgrund der winterlichen Witterung (Schneefall, Außentemperaturen unter 0 °C und relative Luftfeuchtigkeit von 72%) waren keine längeren Außenmessungen durchführbar. Während der Messung im Innenraum wurde die Außenluft zum Vergleich mehrfach mittels des tragbaren CPC (TSI 3007) überprüft, wobei Partikelkonzentrationen von bis zu 15.000 Partikel cm^{-3} gemessen wurden. Die Halle hat 3 Tore, die am Messtag arbeitsbedingt teilweise geöffnet waren. Das Öffnen des Hallentores in der Zeit von ca. 13:00 bis 14:55 Uhr führt zu einer guten Durchlüftung der Halle. Dabei sinkt in Tornähe die Raumtemperatur auf bis zu 10 °C ab. Im Arbeitsbereich für die Lackversiegelung ist die Durchlüftung ebenfalls zu spüren, die Temperatur sinkt hier nicht ganz so stark ab (von 17 °C auf 14 °C). In Abbildung 36 ist der zeitliche Verlauf der Partikelanzahlkonzentrationen am Arbeitsplatz und in der Halle in Tornähe dargestellt. Die Zeiten, in denen die Nanopolitur angewendet wurde, sind grün gekennzeichnet, Zeiten, in denen die Hintergrundwerte bestimmt wurden, sind grau dargestellt. Als Bezug für die Arbeitsplatzmessungen wurde die mittlere Hintergrundkonzentration zwischen 11:00-12:30 Uhr gewählt. Am Arbeitsplatz betrug sie 32.600 Partikel cm^{-3} und in der Halle in Tornähe 26.100 Partikel cm^{-3} , der geometrische Mittelwert des Partikeldurchmessers lag bei 35 nm und 40 nm. Die minimale bzw. maximale Partikelkonzentration betrug 16.500 und 79.200 Partikel cm^{-3} am Arbeitsplatz und 15.200 und 36.900 Partikel cm^{-3} in der Halle in Tornähe.

Partikelkonzentrationen während der Arbeitszeit

Am Arbeitsplatz wurden Konzentrationsspitzen bis 375.000 Partikel cm^{-3} beobachtet, die durch Einsatz eines Staubsaugers (13:00 Uhr) und Schweißen in der Nebenhalle (13:54 Uhr) verursacht wurden. Bei den eigentlichen Tätigkeiten mit Nanopolitur wurden keine erhöhten Konzentrationen gemessen. Hier lag die mittlere Konzentration bei 41.300 Partikel cm^{-3} , der geometrische Mittelwert des Partikeldurchmessers lag bei 23 nm. Die minimale bzw. maximale Partikelkonzentration betrug 33.100 und 51.500 Partikel cm^{-3} am Arbeitsplatz und 26.200 und 33.600 Partikel cm^{-3} in der Halle in Tornähe. Da die Nanoversiegelung als Lösung aufgetragen wird, kommt es zu keiner signifikanten Freisetzung von nanoskaligen Partikeln. Die aus anderen Prozessen (Staubsauger, Schweißarbeiten) freigesetzten Partikel überwiegen hier deutlich.

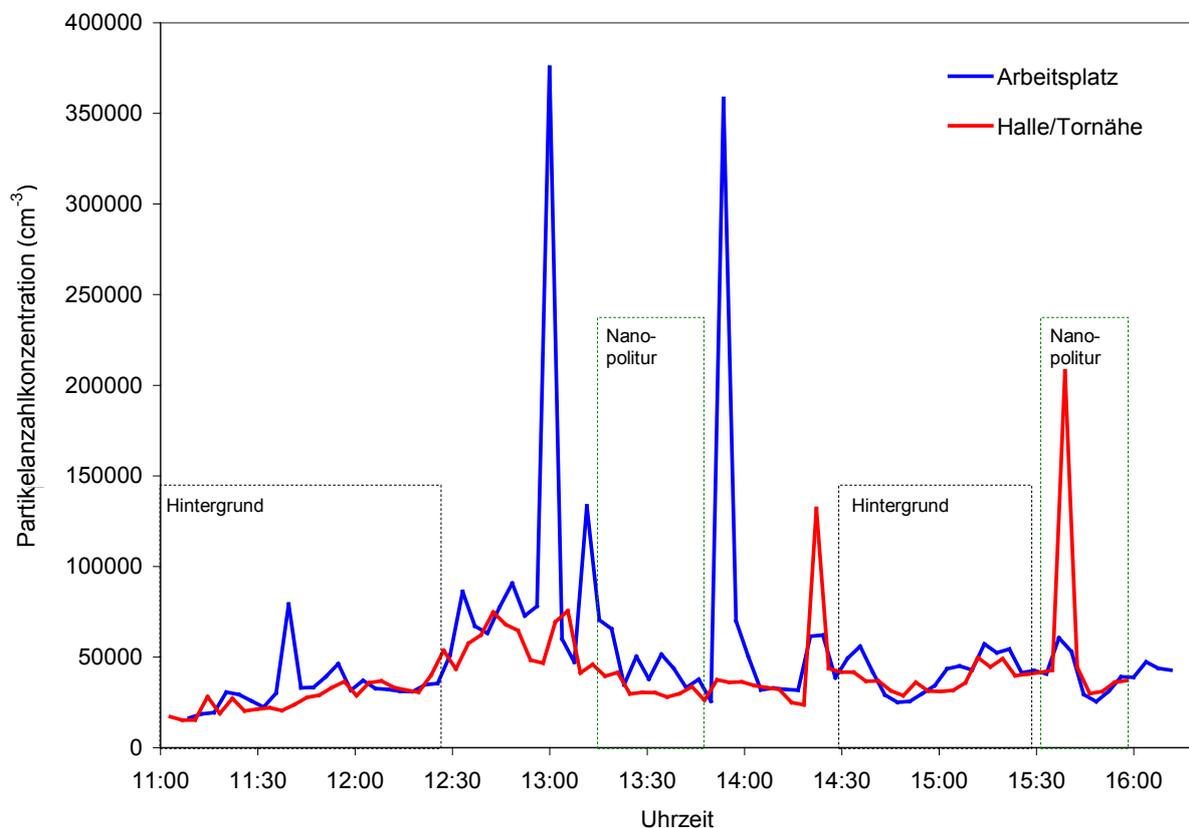


Abbildung 36: Anwendung von Nanopolitur zur Kfz-Lackveredelung (Tabelle 5, Nr. 3): Verlauf der Partikelanzahlkonzentration in der Halle und am Arbeitsplatz. Die Zeiten der Anwendung der Nanopolitur sind grün umrandet, die Hintergrundwerte grau.

4.3.4 Arbeitsplatz 4: Lackversiegelung mit Nanopolitur

Hierbei handelt es sich ebenfalls um einen Kfz-Betrieb, der auch Lackveredelung von Fahrzeugen betreibt. Die Halle ist 14 m breit, ca. 23 m lang und 5 m hoch. Die Fahrzeugaufwertung findet in einer Nische (4 x 5 m) vor dem Farblager statt. Neben dieser Nische befindet sich die Trockenkabine. Die Halle ist durch ein Tor gegenüber der Trockenkabine befahrbar. In der gegenüberliegenden Ecke ist ein Durchgang zur Nachbarhalle. Ein mit einem Heizölbrenner betriebenes Heizgebläse erwärmt die Hallenluft. Durch die Heizanlage mit Ölbrenner werden große Mengen Partikel im nanoskaligen Bereich freigesetzt, wobei bis zu 300.000 Partikel cm^{-3} direkt an der Heizanlage gemessen werden. Während der Messung im Innenraum wurde die Außenluft mehrfach mittels des tragbaren CPC überprüft. Die maximalen Außenmesswerte lagen bei 15.000 Partikel cm^{-3} .

Hintergrundkonzentration:

Die Hintergrundkonzentration im Eingangsbereich der Halle betrug 217.000 Partikel cm^{-3} mit einem mittleren Durchmesser von 16 nm. Im Arbeitsbereich betrug die Hintergrundkonzentration 196.000 Partikel cm^{-3} mit einem mittleren Durchmesser von 15,6 nm (Tabelle 5). Die minimale bzw. maximale Partikelkonzentration betrug 139.000 und 274.400 Partikel cm^{-3} (Arbeitsbereich). Diese hohen Werte ultrafeiner Partikel werden eindeutig durch die Heizungsanlage verursacht.

Partikelkonzentrationen während der Arbeitszeit

Nach der Mittagspause wurde um 13:23 Uhr mit dem Abletern des zu versiegelnden Lackes begonnen. Der Lack wurde mit der Polierscheibe und einer Schleifpolitur angeraut und für weitere 3 Minuten mit der Lackreinigung wieder eingeebnet. Am Messtag war der zu betrachtende Arbeitsgang (Nanopolitur) innerhalb von 10 Minuten abgeschlossen. Die Messungen in dieser Zeit ergeben jedoch keine erhöhten Konzentrationen, da der Hintergrund schon so hoch ist, dass eventuelle synthetische Nanopartikel nicht auffallen würden. Die mittlere A- und E-Staubkonzentration liegt mit 52 bzw. 322 $\mu\text{g m}^{-3}$ zwar deutlich unter dem Arbeitsplatzgrenzwert, die Partikelanzahlkonzentration überwiegt jedoch die durch den eigentlich zu betrachtenden Arbeitsgang freigesetzten nanoskaligen Partikel.

4.3.5 Arbeitsplatz 5: Herstellung von Sattelaufliegern

In einem Unternehmen, welches Sattelaufleger herstellt, werden zwei Schweißarbeitsplätze untersucht. In Halle 12 war eine Person ausschließlich mit Schweiß Tätigkeiten beschäftigt und bewegte sich während der ganzen Arbeitsschicht im gesamten Bereich (Breite: 10 m, Länge: 40 m). In Halle 11 waren zwei Personen mit Schweiß Tätigkeiten beschäftigt, wobei diese im Laufe der Schicht die Position im Arbeitsbereich nur einmal veränderten. Eine weitere Person putzte die Schweißnähte mit einem Winkelschleifer mit Wellenscheibe. Von 13:10 bis 13:20 Uhr wurde das Tor in Halle 11 geöffnet, um den fertig gestellten Sattelaufleger aus der Halle zu ziehen. Das Öffnen der Halle führt aufgrund des Luftzuges zu einer Aufwirbelung des abgesetzten Staubes. Kurzfristig verdreifachen sich dadurch die Konzentrationen an A- und E-Staub. Es gibt keine sich in Betrieb befindliche technische Raumlüftung. Beschäftigte mit Schweiß Tätigkeiten tragen zum Teil Airstream-Helme, auf jeden Fall immer einen Schweißschirm. Staubintensive Arbeiten werden mit Schutzbrille und P3-Maske ausgeführt. Handschuhe und Schürze bzw. robuste Arbeitskleidung wird generell getragen.

Nach der Mittagspause wurden in Halle 12 wieder Schweißarbeiten durchgeführt. Die raumbezogenen Messungen zeigten für diese Zeit einen Anstieg der Partikelkonzentration auf über 1.000.000 Partikel cm^{-3} . Mit einer klaren Verteilung in den Größenbereichen um 10 nm. In dieser Zeit stieg die Konzentration an einatembarem Staub von 1 mg m^{-3} auf über 3 mg m^{-3} und die Konzentration an alveolengängigem Staub von 0,3 mg m^{-3} auf über 1 mg m^{-3} . Ebenso wurde ein Absinken der Luftfeuchtigkeit und der Raumtemperatur in diesem Bereich gemessen. Vermutlich wurde durch das Öffnen des Hallentores zum Wechsel der Werkstücke abgelagerter Staub aufgewirbelt und hat die Staubkonzentration in der Halle beeinflusst. In Halle 11 waren diese Auswirkungen nicht eindeutig nachweisbar. Die Partikelkonzentration schwankte während der dort durchgeführten Tätigkeiten zwischen 150.000 Partikel cm^{-3} und 400.000 Partikel cm^{-3} . Durch die dort aufgestellten Schutzvorhänge wird der Luftaustausch verringert.

Die einzelnen stationären Messungen zeigen einen räumlich begrenzten Einfluss der Emissionsquellen auf die Hallenluft. Beim Vergleich der Arbeitsbereiche wird deutlich, dass durch die Aufstellung von Schutzvorhängen die Konzentrationserhöhungen durch die Tätigkeiten örtlich voneinander getrennt werden und sich nur schwach gegenseitig beeinflussen. Die Konzentrationserhöhungen scheinen zwar niedriger als die im sich gegenseitig beeinflussenden Bereich, bleiben aber deutlich länger bestehen.

4.3.6 Arbeitsplatz 6: Losbriefdruckerei

In einer Losbriefdruckerei werden mittels 2 Laserdruckereinheiten á 4 Laserdruckern Felder auf Papierbahnen gedruckt. Die Bahnen werden in 6 schmalere Bahnen aufgeteilt, welche dann geschnitten, verklebt und anschließend gebündelt werden. Bis hier werden die Losbriefe maschinell gefertigt. Mitarbeiter prüfen dann diese Bündel stichprobenartig und verpacken sie. Der Raum ist 25 m lang und 5 m breit. Die Decke befindet sich in 3 m Höhe. Die Qualitätskontrolle ist durch Glasscheiben vom übrigen Raum abgeschirmt. Die Absauganlage befindet sich in der Nähe der Qualitätskontrolle. Die Laserdruckereinheiten und die Schneidemaschine werden abgesaugt, wobei die Absaugung der Laser über Filter zum Teil nach außen geführt wird und zum Teil wieder zurück in den Arbeitsbereich. Die Absaugung der Schneidemaschine füllt die Abschnitte mittels Zyklone in Säcke, die täglich gewechselt werden müssen.

Hintergrundkonzentration:

Die Hintergrundkonzentration am Arbeitsplatz betrug $3.800 \text{ Partikel cm}^{-3}$ mit einem mittleren Durchmesser von 66 nm. Im Bereich der Absaugung betrug die Hintergrundkonzentration $9.100 \text{ Partikel cm}^{-3}$ mit einem mittleren Durchmesser von 37 nm (Tabelle 5). Bis 11:30 Uhr wurde mit einem der Messgeräte eine Messung der Außenluft durchgeführt, wobei $27.000 \text{ Partikel cm}^{-3}$ gemessen wurden.

Partikelkonzentrationen während der Arbeitszeit

Beim Starten der Laserdrucker steigt die Partikelkonzentration an und das Spektrum der Partikelgrößen verschiebt sich mit steigender Betriebsdauer hin zu Partikeln deutlich kleiner 10 nm. Zu Beginn des Losbriefdrucks werden die Laserdrucker in Betrieb genommen, ohne dass die Lasereinheiten arbeiten. Dadurch werden ebenfalls Partikel erzeugt, die kleiner sind als die in der Raumluft. Die Gesamtpartikelanzahlkonzentration ist im Arbeitsbereich geringer als die in der Außenluft gemessene. Dies ist auf die Absauganlage an den Druckern und die raumluftechnische Anlage (RLT-Anlage) zurückzuführen. Die Messungen am Drucker zeigen eine deutliche Verschiebung zu den kleineren Partikeln hin. Während die Absaugung die größeren Partikel scheinbar leichter erfassen kann, bleiben die kleineren Partikel länger im Arbeitsbereich. Nach Schichtende wird die Absaugleistung bzw. die Leistung der RLT-Anlage zurückgenommen. Um ca. 15:30 Uhr kommt es zu einem kurzzeitigen Anstieg der Partikelanzahlkonzentration um das 10-fache. Hier sieht man klar ein Altern bzw. die Agglomeration der Partikel. Durch ein Ereignis freigesetzt und nicht wie beim Drucken kontinuierlich nachgefördert, agglomerieren sie zu größeren Partikeln.

4.3.7 Arbeitsplatz 7: Herstellung von Nanomaterialien aus Zeolithen

Die untersuchte Firma stellt Nanomaterialien aus Zeolithen her. An vier verschiedenen Messorten in der Firma wurden jeweils unterschiedliche Gegebenheiten gemessen bzw. Tätigkeiten nachgestellt und gemessen: Messort 1: Die Messgeräte wurden neben einer kleinen Waage auf einem Labortisch aufgestellt, der als Arbeitsplatz zum Wiegen und Messen der Nanoprodukte dient. Messort 2: Die Geräte wurden im angrenzenden Labor aufgestellt. In ca. 20 cm Abstand von den Ansaugköpfen wurde durch einen Mitarbeiter eine Partikelmischung (im μm -Bereich) in einer Reibschale verrieben. Messort 3: Im selben Laborraum wurden die Messgeräte auf einer Anrichte neben einigen mit Nanomaterial beschichteten Blechen aufgestellt, die dort getrocknet wurden. Messort 4: In einem weiteren benachbarten Labor wurden die Geräte wieder auf einem Labortisch aufgestellt. Durch einen Mitarbeiter wurden nacheinander fünf verschiedene Flaschen, die nanoskaliges Pulver enthalten, geschlossen geschüttelt, geöffnet und direkt vor die Ansaugköpfe der Messgeräte gehalten. Am selben Messort wurde danach ein Staubsauger auf dem Boden für kurze Zeit in Betrieb genommen.

Hintergrundkonzentration:

Die Hintergrundkonzentration an Messort 1 betrug aufgrund einer Raumlufffilterung nur 700 Partikel cm^{-3} mit minimalen Konzentrationen von 610 und einer maximalen von 990 Partikel cm^{-3} ; im benachbarten Labor wurden ca. 400 bis 500 Partikel cm^{-3} gemessen.

Partikelkonzentrationen während der Tätigkeiten

Wie in Abbildung 37 deutlich wird, zeigten sich bei den ersten drei Messorten bzw. Tätigkeiten (Waage, Mörsern in Reibschale, beschichtete Bleche), die in der Zeit von 10:31 Uhr bis 10:47 Uhr stattfanden, nur geringe Konzentrationserhöhungen. Beim Mörser-Vorgang (Messort 2) schwankten die Konzentrationen am stärksten und stiegen von den anfänglichen Hintergrundwerten von 700 Partikel cm^{-3} auf Werte bis 1.120 Partikel cm^{-3} . Die auffälligsten Konzentrationsspitzen wurden am Messort 4 durch die geöffneten Flaschen mit Nanopartikelpulver verursacht. Die höchsten Konzentrationen lieferte allerdings das Staubsaugergerät um 11:06 Uhr mit einem Wert von 66.900 Partikel cm^{-3} . Bei den Messungen neben der Waage, beim Mörsern und neben den beschichteten Blechen wichen die Konzentrationen bei allen Partikelgrößen nicht von der Hintergrundkonzentration ab. Aufgrund der stetigen Durchlüftung durch eine RLT-Anlage wird die Hintergrundkonzentration in allen Laborräumen sehr gering gehalten.

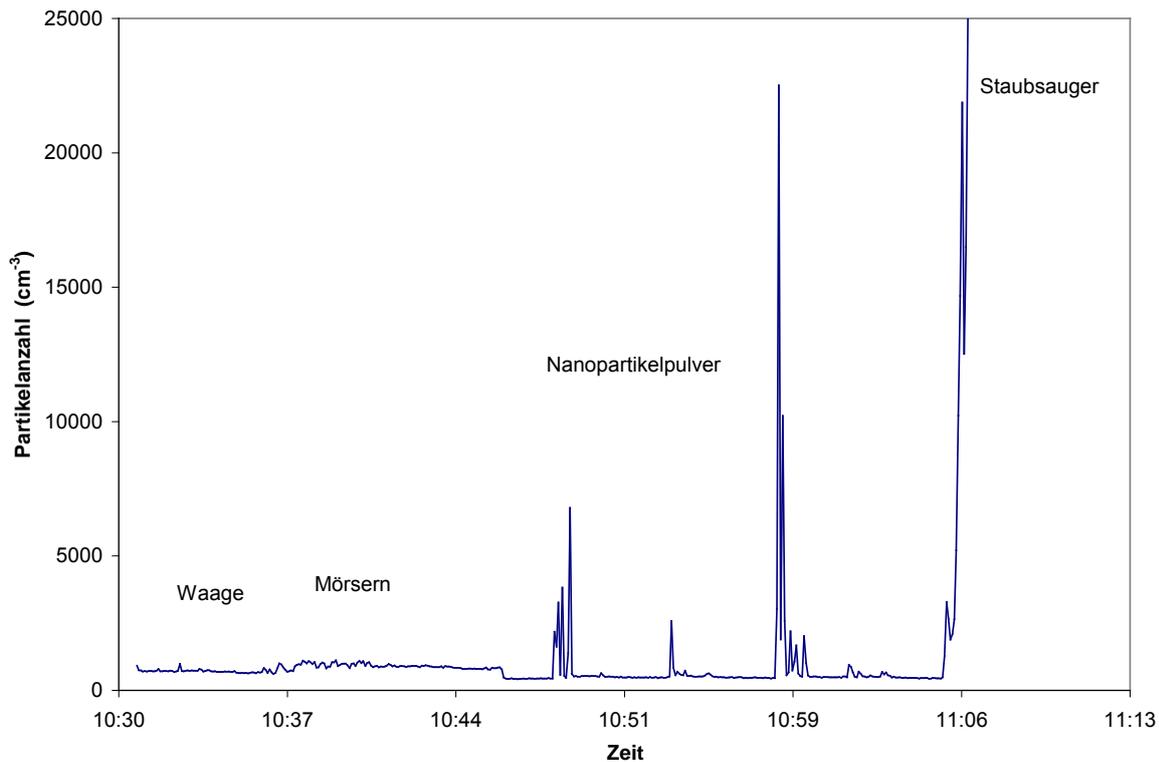


Abbildung 37: Partikelkonzentrationen bei Tätigkeiten mit Nano-Zeolithen (Tabelle 5, Nr. 7). Der starke Anstieg um 11:06 stammt von einem Staubsauger.

Die Konzentrationserhöhungen, die durch die geöffneten Pulver-Fläschchen auftraten, waren nur sehr kurzzeitig (Sekunden bis maximal Minuten) stark erhöht. Auch ist zu erwähnen, dass die nachgestellten Tätigkeiten für Versuchszwecke übertrieben waren (Worst-Case), da normalerweise bei diesen Arbeitsvorgängen vorsichtiger bzw. im Abzug gearbeitet wird. So kann davon ausgegangen werden, dass die Mitarbeiter im „Normalbetrieb“ keinen signifikant erhöhten Nanopartikelkonzentrationen ausgesetzt sind. Der Test mit dem Staubsauger zeigt, dass durch ein gewöhnliches Alltagsgerät die Nanopartikelexposition deutlich höher ist, als beim direkten Umgang mit Nanopartikeln.

4.3.8 Arbeitsplatz 8: Herstellung von Kohlenstoffnanoröhren

Betrachtet wird ein Arbeitsplatz, an dem einwandige Kohlenstoffnanoröhren (SWCNTs) synthetisiert werden. Die beiden Messgeräte befanden sich etwa in Einatemhöhe an den jeweiligen Messorten im Abstand von ca. 20 cm von der Emissionsquelle. Nach dem die Apparatur konditioniert war, wurde zuerst der Katalysator (Ferrocen-Pulver) am linken Glasrohr eingebracht. Später wurden dann die Targets auf der rechten Seite ein- und ausgebracht. Am Schluss wurden noch andere Gasflüsse (Methan bzw. Argon) eingestellt.

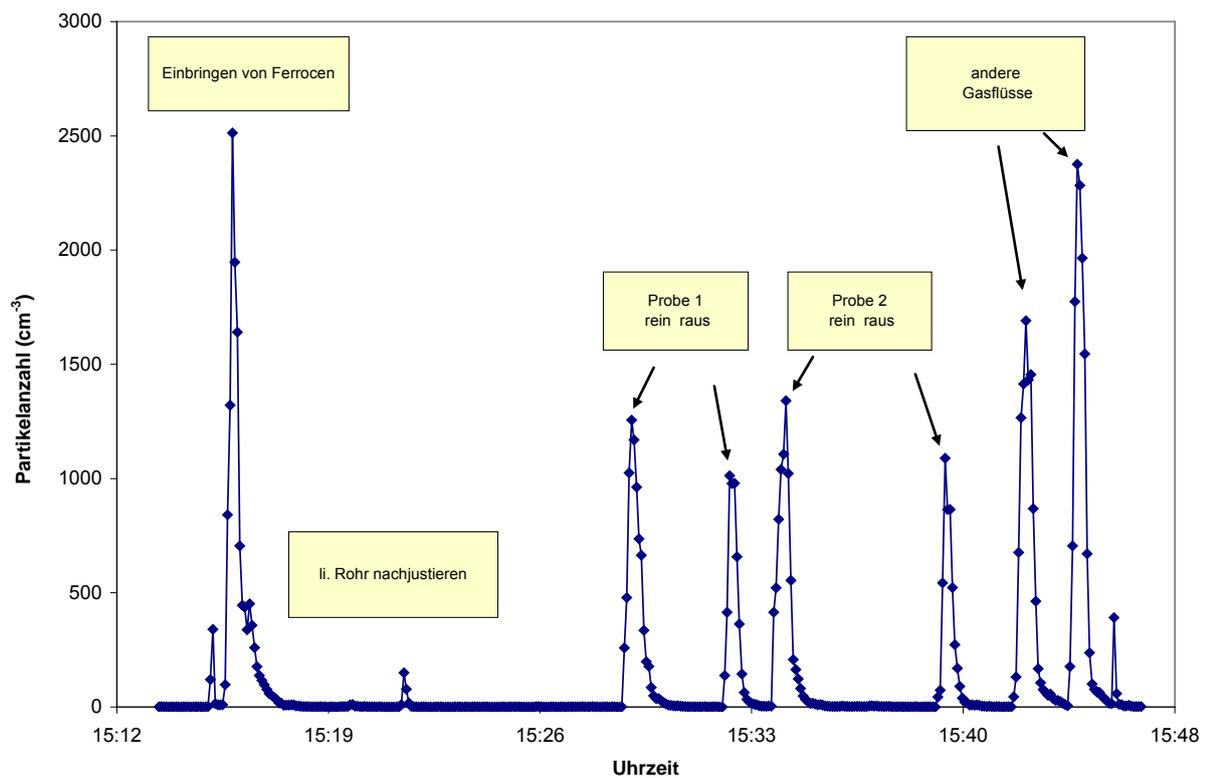


Abbildung 38: Partikelkonzentrationen bei der Herstellung von einwandigen Kohlenstoffnanoröhren (SWCNTs) (Tabelle 5, Nr. 8).

Der zeitliche Gesamtverlauf der Konzentrationen des TSI 3007 ist in Abbildung 38 dargestellt. Da die Raumluft mit einer sehr hohen Luftwechselrate gefiltert wird, lagen die Partikelkonzentrationen generell unter $10 \text{ Partikel cm}^{-3}$. Wie ersichtlich, gab es aber bei den einzelnen Aktivitäten kurze Konzentrationsspitzen bis ca. $2.500 \text{ Partikel cm}^{-3}$. Überraschend war, dass bereits beim Einbringen des Ferrocens Nanopartikel emittiert werden. Das Streulichtgerät zeigte in dem Messraum auf allen Kanälen von $0,30 \mu\text{m}$ bis $> 20 \mu\text{m}$ keinerlei Konzentrationserhöhungen an. Dies galt auch während der oben genannten Aktivitäten.

Durch die Lüftungsanlage mit hohen Luftwechselraten ist die Hintergrundkonzentration an Partikeln äußerst gering. Die Konzentrationserhöhungen, die durch die kurzzeitige Öffnung der Glasrohre auftraten, waren deutlich erkennbar, aber mit bis zu $2.500 \text{ Partikel cm}^{-3}$ nicht sehr hoch. Die bisher eingesetzten Schutzmaßnahmen (P3-Masken) scheinen ausreichend, allerdings sollten diese auch bei der Einführung des Katalysators verwendet werden, da bereits hier offensichtlich Nanopartikel freigesetzt werden.

4.4 Bewertung der Arbeitsplatzmessungen

Die Ergebnisse der einzelnen Arbeitsplatzuntersuchungen ergaben, dass die Exposition durch synthetische Nanopartikel bei Einhaltung der Arbeitsschutzrichtlinien eher als gering zu bewerten ist. Durch geschlossene Systeme bei der Herstellung und geeignete Absaugung bei der Verarbeitung von Nanopartikeln kann eine Emission weitgehend vermieden werden. Anders verhält es sich mit ultrafeinen Partikeln aus Prozessen und Quellen, die nicht mit der Herstellung, Verarbeitung und Anwendung von synthetischen Nanopartikeln verbunden sind. Hier sind vor allem Verbrennungsprozesse in der Außenluft (Verkehrsemissionen) und Heizungsanlagen verantwortlich. Eine besonders starke Quelle bilden auch Schweißprozesse. Die beiden Messungen in der Firma der Nanopartikelherstellung (Nr. 7) und im Labor bei der SWCNT-Herstellung (Nr. 8) zeigen sehr interessante Verläufe. In beiden Fällen war zu sehen, dass Dank der vorgenommenen Schutzmaßnahmen, insbesondere aufgrund der hohen Luftaustauschrate durch die Lüftungsanlage, die Hintergrundkonzentration sowie die entstehenden Nanopartikelkonzentrationen vergleichsweise niedrig gehalten werden konnten. Im Vergleich zum Betrieb von elektrischen Geräten (z.B. eines Staubsaugers) bzw. zur Außenluft in der Stadt (Vergleichsmessung auf der Straße) sind die Konzentrationen am Arbeitsplatz in diesen Fällen gering. Beim Öffnen der Glasrohre bei der SWCNT-Produktion traten zwar kurzzeitige Konzentrationen bis zu 2.500 Partikel cm^{-3} auf. Aber durch das Tragen von P3-Masken kann eine Exposition weitgehend vermieden werden. Im Rahmen der Nanopartikelherstellung war ein Anstieg der Partikelanzahlkonzentrationen beim Öffnen der Pulverfläschchen zu beobachten (zum Teil über 22.000 Partikel cm^{-3}). Hier ist jedoch zu betonen, dass die nachgestellten Tätigkeiten bewusst übertrieben wurden (starkes Schütteln der Fläschchen vor dem Öffnen). Üblicherweise werden diese Arbeitsvorgänge vorsichtiger und im Abzug ausgeführt. Obwohl in diesem Fall mit dem Messgerät nur die Partikelanzahl, nicht die Größenverteilung gemessen wurde, kann man davon ausgehen, dass es sich bei der SWCNT-Herstellung bei den gemessenen ultrafeinen Partikeln um Kohlenstoffnanoröhren handelt.

Die an den einzelnen Arbeitsplätzen eingesetzten jeweiligen Schutzmaßnahmen (P2- oder P3-Masken, Arbeiten im Abzug, Lüftungsanlagen) waren ausreichend, allerdings sollten diese bei der SWCNT-Herstellung auch bei der Einführung des Katalysators verwendet werden, da bereits hier offensichtlich Nanopartikel freigesetzt werden. Eine Studie der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) kommt zu dem Ergebnis, dass im direkten Arbeitsumfeld, wo Nanopartikel, Nanofasern oder Nanopulver hergestellt und aufbereitet werden, keine signifikante Erhöhung der Nanopartikelanzahl vorliegt, solange die

Schutzmaßnahmen (Arbeiten in geschlossenen Systemen, Abzugshaube) eingehalten werden (Plitzko, 2009). Auch Messungen in einer Fulleren-Fabrik im Rahmen einer Studie in Japan ergaben während verschiedener Arbeitstätigkeiten keine auffallende Erhöhung der Partikelfraktion < 50 nm. Erst bei Betrieb eines Staubsaugers stiegen die Partikelkonzentrationen an (Fujitani, 2008). Auch andere Studien am Arbeitsplatz zeigen, dass nicht die Mitarbeiter der künstlichen Nanopartikelproduktion, sondern vor allem Mitarbeiter an Arbeitsplätzen, an denen ultrafeine Partikel ungewollt entstehen, exponiert sind. So sind zum Beispiel das Personal im Operationssaal durch Elektrokauterisation (Brüske-Hohlfeld, 2008), Arbeiter beim Bau von Asphaltstraßen (Elihn, 2008) oder in einer Raffinerie in der Nähe von Brennöfen (Miller, 2010) sehr hohen Konzentrationen ultrafeiner Partikel ausgesetzt. Einschränkend muss aber darauf hingewiesen werden, dass hier nur Ergebnisse zu den Partikelanzahlkonzentrationen bzw. der Partikelverteilung erhoben wurden. Wichtig wären darüber hinaus aber auch Kenntnisse zur Struktur und Zusammensetzung der jeweiligen Partikel, um gesundheitliche Risiken besser abschätzen zu können, da zu erwarten ist, dass unterschiedliche Nanomaterialien auch unterschiedliche gesundheitliche Auswirkungen haben werden. Auch wurde nur ein einzelner Arbeitstag betrachtet. Langzeitmessungen wären hier sicherlich eine sinnvolle Ergänzung.

Schlussfolgerung: Zusammenfassend kann gesagt werden, dass, insbesondere auf Grund der begrenzten Datenlage zur Exposition und zu den Wirkungen von Nanopartikeln, bei jedem direkten Umgang entsprechende organisatorische und technische Arbeitsschutzmaßnahmen ergriffen werden sollten.

5 Präventionsmaßnahmen am Arbeitsplatz

5.1 Allgemeine Regelungen zum Arbeitsschutz

Die chemische Industrie erzeugt Nanomaterialien überwiegend durch Reaktion in Lösung oder durch Synthese in der Gasphase (z.B. in einer Flamme). Bei der Gasphasenreaktion verbinden sich die einzelnen Primärpartikel schnell zu größeren Einheiten. In Lösung können durch Zusatz von stabilisierenden Agenzien und in Abhängigkeit vom Lösungsmittel isolierte sNP erzeugt werden, die entweder als Dispersion weiterverarbeitet oder nach Abdampfen des Lösungsmittels gewonnen werden (BAuA, 2011, 2012). Bei Arbeiten in flüssigen Medien, etwa bei Fällungsreaktionen oder bei Dispergierung in der Flüssigphase, ist eine inhalative Aufnahme in der Regel durch Vermeidung von Aerosolbildung ausgeschlossen. Die Gasphasensynthese erfolgt aus technischen Gründen überwiegend in geschlossenen Systemen, die oft zusätzlich im Unterdruck betrieben werden. Eine Exposition von Arbeitnehmern während des Herstellungsprozesses kann insbesondere an Schnittstellen, wie bei Abfüll- oder Mischvorgängen, bei der Probennahme, bei Reinigungs- und Wartungsarbeiten sowie bei Störungen des Normalbetriebes stattfinden.

Bei Tätigkeiten mit Nanomaterialien sind, wie beim Umgang mit allen Gefahrstoffen, die Bestimmungen des Arbeitsschutzgesetzes und die Bestimmungen der Gefahrstoffverordnung anzuwenden. Basis bilden die entsprechenden Richtlinien der EU. Der Arbeitgeber hat mit einer Beurteilung der für die Beschäftigten mit ihrer Arbeit verbundenen möglichen Gefährdung festzulegen, welche Maßnahmen des Arbeitsschutzes durchzuführen sind. Hierzu zählen neben der Gestaltung und Einrichtung der Arbeitsstätte und des Arbeitsplatzes auch Maßnahmen zur Expositionsminderung gegenüber physikalischen, chemischen und biologischen Einwirkungen. Zusätzlich ist das Regelwerk der Technischen Regeln für Gefahrstoffe (z.B. TRGS 500 und 401) zu beachten. Bei vielen unlöslichen Nanomaterialien ist derzeit nicht auszuschließen, dass die inhalative Aufnahme dieser besonders kleinen Partikel am Arbeitsplatz zu Gefährdungen führen kann, dies unabhängig von der Einstufung, die diese Stoffe aufgrund ihrer chemischen Zusammensetzung haben. Die Gefahrstoffverordnung legt folgende Vorgehensweise zum Schutz der Beschäftigten vor Gefährdungen fest: 1. Informationsermittlung, 2. Gefährdungsbeurteilung, 3. Festlegung notwendiger Schutzmaßnahmen, 4. Überprüfung der Wirksamkeit der Maßnahmen, 5. Dokumentation. Berücksichtigt werden müssen alle Arbeitsvorgänge und Betriebszustände einschließlich Wartung, Instandsetzung, Störungen und Überwachungstätigkeiten. Spezielle Grenzwerte für Nanomaterialien am Arbeitsplatz wurden bisher nicht festgelegt. Leitfäden sollen daher die Betriebe bei der Gefährdungsbeurteilung und Festlegung von Schutzmaßnahmen unterstützen (BAuA, 2012).

5.2 Schutz der Arbeitnehmer bei Umgang mit Nanomaterialien

5.2.1 Informationsermittlung

Zur Informationsermittlung gehören:

- Informationen über das eingesetzte Produkt (Eigenschaften, Menge, Verwendungsart und Verwendungsform)
- Informationen über die Tätigkeit (insbesondere Arbeitsschritte, die zu inhalativer, dermalen oder oraler Aufnahme führen können). Brand- und Explosionsgefahren bei oxidierbaren Materialien sind gleichfalls einzubeziehen
- Informationen über Möglichkeiten der Substitution von Gefahrstoffen (einschließlich des Einsatzes von Verfahren oder Zubereitungen des Stoffes, die zu einer geringeren Gefährdung führen)
- Ebenso zu ermitteln sind Informationen über die Wirksamkeit bereits getroffener Schutzmaßnahmen und gegebenenfalls Informationen über durchgeführte arbeitsmedizinische Vorsorge
- Sind Datenlücken vorhanden, sind diese fehlenden Informationen bei der Festlegung von Schutzmaßnahmen angemessen zu berücksichtigen

Quellen zur Informationsermittlung über Stoffeigenschaften sind insbesondere Sicherheitsdatenblätter, Angaben auf dem Etikett, Mitteilungen des Herstellers, technische und berufsgenossenschaftliche Regelwerke, Veröffentlichungen von Behörden und Organisationen sowie Literaturdaten.

5.2.2 Gefährdungsbeurteilung

Die Durchführung der Gefährdungsbeurteilung erfolgt auf der Grundlage der Informationsermittlung. Sie muss nach dem Arbeitsschutzgesetz neben den stofflichen auch alle weiteren Gefährdungen (z.B. mechanische und elektrische) berücksichtigen. Der Anwendungsbereich des Ablaufschemas zur Gefährdungsbeurteilung am Arbeitsplatz sind gezielte Tätigkeiten mit Nanomaterialien.

5.2.3 Festlegung der Schutzmaßnahmen

Die notwendigen Schutzmaßnahmen am Arbeitsplatz werden aufgrund der Gefährdungsbeurteilung (Abbildung 39) festgelegt. Da für den Umgang mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz noch keine spezifischen, gesundheitsbasierten Grenzwerte existieren, ist im Sinne der Vorsorgeprinzips generell eine Minimierung der Exposition anzustreben.

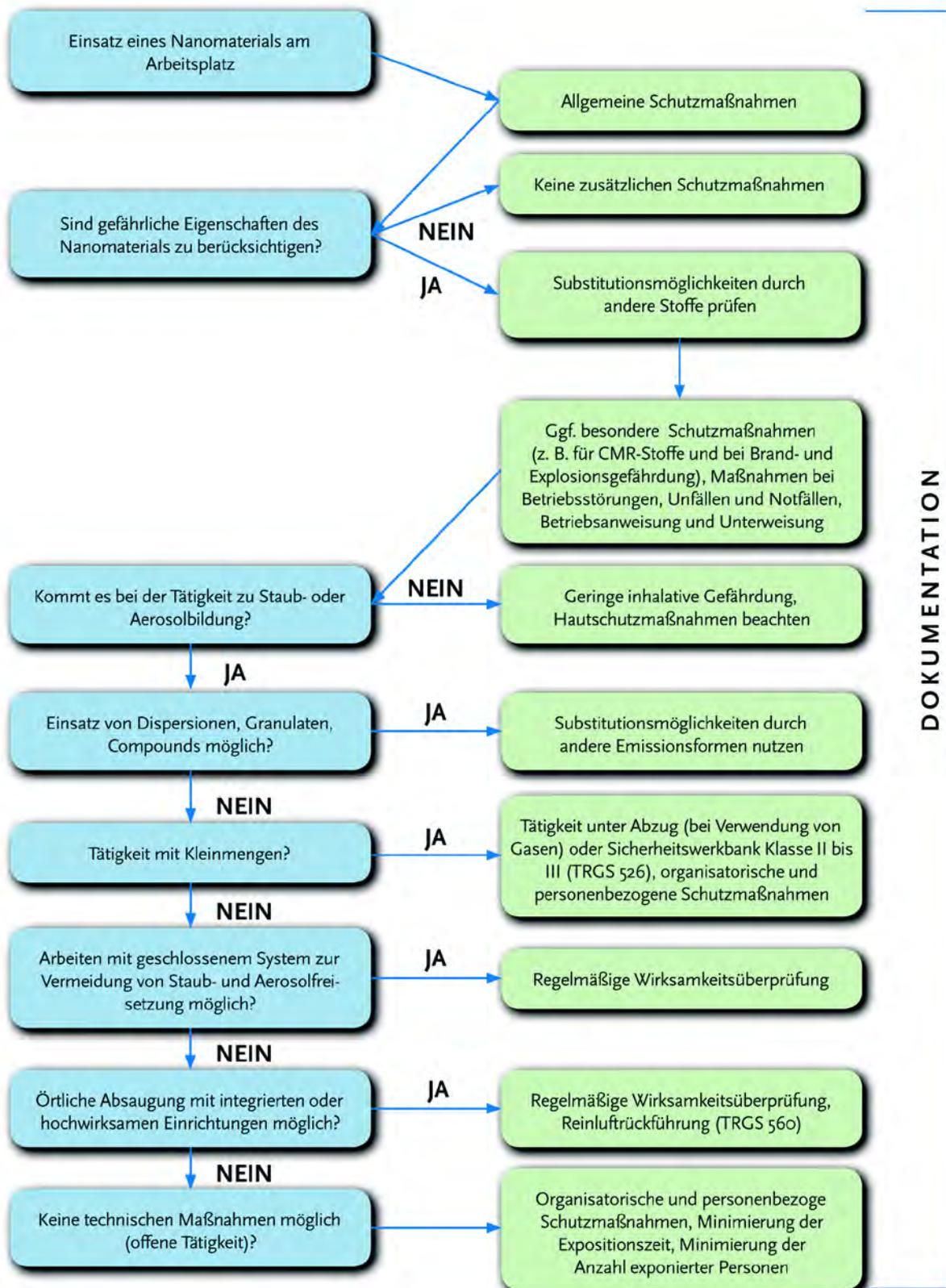


Abbildung 39: Ablaufschema der Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz bei inhalativer Exposition. Aus (BAuA, 2012).

Geltende Grenzwerte, wie etwa die Allgemeinen Staubgrenzwerte für die einatembare und alveolengängige Staubfraktion oder stoffspezifische Grenzwerte sind daher in jedem Fall einzuhalten. Nach aktuellem Kenntnisstand kann jedoch nicht ausgeschlossen werden, dass bei Expositionen gegenüber Nanomaterialien auch spezifische Wirkungen auftreten, die sich von den Wirkungen mikroskaliger Partikel unterscheiden. Nach TRGS 900 gelten die Allgemeinen Staubgrenzwerte nicht zur Beurteilung für ultrafeine Stäube. Bei dermalen Exposition ist die TRGS 401 zu beachten, die die Auswahl persönlicher Schutzmaßnahmen für Tätigkeiten mit hautgefährdenden und hautresorptiven Gefahrstoffen regelt. Die BAuA und der Verband der Chemischen Industrie (VCI) empfehlen folgendes Vorgehen zum Schutz der Arbeitnehmer beim Umgang mit Nanomaterialien (BAuA, 2012).

5.2.3.1 Substitutionsmöglichkeiten

Bindung von staubförmigen Nanomaterialien in flüssigen oder festen Medien. Verwenden von Dispersionen, Pasten oder Compounds anstatt pulverförmiger Stoffe, soweit technisch möglich und wirtschaftlich zumutbar.

5.2.3.2 Technische Schutzmaßnahmen

Durchführen der Arbeiten möglichst in geschlossenen Apparaturen. Ist dies nicht möglich, ist das Entstehen von Stäuben oder Aerosolen zu vermeiden. Hierzu sind in Abhängigkeit vom produzierten Material und den Produktionsbedingungen ggf. Stäube oder Aerosole direkt an der Quelle abzusaugen (z.B. bei Befüll- und Entleervorgängen). Die Absaugeinrichtungen sind regelmäßig zu warten und einer Funktionsprüfung zu unterziehen. Abgesaugte Luft darf nicht ohne Abluftreinigung zurückgeführt werden.

5.2.3.3 Organisatorische Schutzmaßnahmen

Die Arbeitnehmer sind gezielt über die besonderen physikalischen Eigenschaften von freien Nanopartikeln, die Notwendigkeit besonderer Maßnahmen und über die möglichen Langzeitwirkungen von nanoskaligen Stäuben zu unterweisen. Entsprechende Informationen sind in die Betriebsanweisung aufzunehmen. Die Anzahl der möglicherweise exponierten Mitarbeiter ist soweit wie möglich zu begrenzen. Darüber hinaus ist unbefugten Personen der Zugang zu entsprechenden Arbeitsbereichen nicht zu gestatten. Für saubere Arbeitskleidung ist zu sorgen. Die Arbeitskleidung ist vom Arbeitgeber zu reinigen. Arbeitskleidung und private Kleidung sind getrennt aufzubewahren. Die Arbeitsplätze sind regelmäßig zu reinigen. Ablagerungen oder verschüttete Stoffe sind ausschließlich aufzusaugen oder feucht aufzuwischen und nicht abzublasen.

5.2.3.4 Personenbezogene Schutzmaßnahmen

Sind technische Schutzmaßnahmen nicht ausreichend oder können diese nicht installiert werden, sind persönliche Schutzmaßnahmen wie Atemschutz (z.B. Atemschutzmasken P2, FFP2, P3 oder FFP3, die Auswahl erfolgt in der Gefährdungsbeurteilung) geeignet. In Abhängigkeit von den Stoffeigenschaften kann das Tragen von Schutzhandschuhen, Schutzbrille mit Seitenschutz sowie Schutzbekleidung notwendig sein. Dabei sind die geltenden Tragezeitbegrenzungen und arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen beim Tragen von Atemschutz zu beachten. Für Partikel mit einem Durchmesser von 2-200 nm steigt die Wirksamkeit von Filtern mit abnehmender Partikelgröße, da sNP unter 200 nm in Folge stärkerer Diffusionsneigung vermehrt mit Fasern des Filtermediums kollidieren und gebunden werden. Messungen des Berufsgenossenschaftlichen Instituts für Arbeitsschutz (BGIA) haben eine „total number penetration efficiency“ von P3-Filtern für Natriumchlorid-Partikel zwischen 14 und 100 nm von 0,011 bis 0,026 %, bezogen auf die Partikelanzahl, nachgewiesen. Die Daten zu P2-Filtern zeigen eine Durchdringung von 0,2 % bezogen auf die Partikelzahl. Bei der Auswahl der erforderlichen Schutzhandschuhe ist die chemische Kompatibilität mit dem jeweiligen Nanomaterial zu berücksichtigen. Ein weiteres wichtiges Kriterium ist die Permeationszeit, dass heißt die Durchbruchzeit in Abhängigkeit des Handschuhmaterials und der Materialstärke. Im Diffusionstest zeigten folgende Materialien eine ansteigende Durchlässigkeit von Heliumgas (0,3 nm): Neopren < Vinyl < Nitril < Latex (nanoSAFE, 2008). Da Nanomaterialien handelsübliche Schutzhandschuhe prinzipiell durchdringen können, sollten mindestens zwei Handschuhschichten übereinander getragen werden. Das Handschuhmaterial muss dabei der maximalen Tragedauer unter Praxisbedingungen gerecht werden. Neben dem Schutz der Hände kann es zudem erforderlich sein, andere Hautpartien durch Schutzausrüstung zu schützen. Hierzu gehören vor allem Schutzanzüge, Schürzen und Stiefel. Der Schutzanzug sollte nicht aus Wolle oder Baumwolle bestehen, sondern aus Polyethylen hoher Dichte oder einem gleichwertigen Material gefertigt sein (BAuA, 2012).

Zusätzlich zu beachten sind neben den hier aufgeführten Staubschutzmaßnahmen weitere Maßnahmen, die sich aufgrund spezieller Stoffeigenschaften ergeben, wie etwa zusätzliche Explosionsschutzmaßnahmen beim Umgang mit reaktiven oder katalytisch wirksamen Nanomaterialien. Neben den speziell auf Nanomaterialien ausgerichteten Maßnahmen sind alle Maßnahmen, die sich aus der Gefährdungsbeurteilung ergeben, einzuhalten, damit unter anderem die Arbeitsplatzgrenzwerte weiterer Arbeitsstoffe, z.B. von Lösemitteln, eingehalten werden. Auch eventuell vorhandene toxikologisch-arbeitsmedizinische Informationen über den Stoff, wie etwa Derived-No-Effect-Level-Werte, sind bei der Erstellung der Gefährdungsbeurteilung in Erwägung zu ziehen.

5.2.4 Überprüfung der Wirksamkeit der getroffenen Maßnahmen

Wie bei anderen Arbeitsstoffen ist auch bei Nanomaterialien die Wirksamkeit der getroffenen Maßnahmen regelmäßig zu überprüfen. Auch wenn bisher noch kein gesundheitsbasierter Grenzwert festgelegt werden konnte, sollte die Exposition der Beschäftigten mit geeigneten Messverfahren ermittelt werden, nachdem die oben beschriebenen Maßnahmen umgesetzt wurden.

5.2.5 Dokumentation

Die Dokumentation der Gefährdungsbeurteilung ist eine verbindliche Forderung der Gefahrstoffverordnung. Gerade im Zusammenhang mit Nanomaterialien, für die noch keine gesundheitsbasierten Grenzwerte aufgestellt werden können, ist es besonders wichtig, die getroffenen Schutzmaßnahmen, die verwendeten Stoffe, die Arbeitsbedingungen und etwaige Messwerte zur Belastung für eine spätere Beurteilung aufzuzeichnen.

6 Risikobewertung von Nanomaterialien im betrieblichen Umfeld

6.1 Kritische Expositionen am Arbeitsplatz

Das Gefährdungspotenzial von Nanomaterialien wird in erster Linie durch die stoffliche Identität, die physikochemischen Eigenschaften sowie den Expositionspfad bestimmt. An Arbeitsplätzen stehen primär die inhalative und dermale Belastung im Vordergrund, wobei für die Beurteilung möglicher Gesundheitsgefahren der inhalative Expositionsweg maßgeblich ist. Das Inhalationsrisiko wird durch die Freisetzungswahrscheinlichkeit, die Emissionsrate, das Staubungsverhalten und durch die eingesetzten Schutzmaßnahmen vor Ort beeinflusst. Vor allem an Schnittstellen zwischen geschlossenen und offenen Produktionsprozessen, wie bei der Abfüllung und Probenahme, bei Reinigungs- und Wartungsarbeiten oder bei Betriebsstörungen, können Arbeitnehmer gegenüber Nanomaterialien exponiert sein. Toxikologisch bedeutsam ist die Inhalation von nanopartikelhaltigen Aerosolen, die immer dann entstehen, wenn Nanoobjekte in ungebundener, staubender Form verarbeitet werden (z.B. bei offenen Transport-, Misch- und Umfüllprozessen). Vor allem aktive Verstaubungsvorgänge durch Einsatz von Sprays können zu kritischen Expositionen führen. Das Gefährdungspotenzial ist deutlich reduziert, sobald Nanoobjekte nicht in freier Pulverform vorkommen, sondern in einer festen Matrix eingeschlossen oder in Flüssigkeiten suspendiert sind. Die Sekundärfreisetzung aus Lacken oder Beschichtungsmaterialien ist in betrieblichem Umfeld dagegen von geringer Bedeutung, da Nanoobjekte auf Grund ihrer hohen Oberflächenreaktivität während der Herstellung und Weiterverarbeitung häufig Aggregate und Agglomerate bilden. Eine Freisetzung von Partikeln aus den zumeist makroskaligen Zusammenlagerungen ist ohne größere Energiezufuhr oft nicht mehr möglich.

Dermale Expositionen können bei manuellen Tätigkeiten mit staubförmigen oder dispergierten Nanomaterialien auftreten. Allerdings werden Nanoobjekte von Hautgesunden nicht über die Epidermis resorbiert, da das Stratum corneum eine wirksame Schutzschicht gegen Penetration darstellt. Ist die Hautbarriere vorgeschädigt oder irritiert, können auch geringe Partikelmengen dermal aufgenommen werden. Sind die Nanoobjekte jedoch in einer Feststoffmatrix eingebunden, ist eine Belastung gesunder sowie vorgeschädigter Hautareale gleichermaßen auszuschließen. Nach derzeitigem Kenntnisstand sind dermale und auch orale Expositionen am Arbeitsplatz und daraus resultierende adverse Effekte generell von untergeordneter Bedeutung. Der für die Gefährdungsbeurteilung maßgebliche Expositionspfad ist die inhalative Aufnahme von Nanomaterialien.

6.2 Risikorelevante Nanostoffgruppen

Das Freisetzungsvermögen von Nanomaterialien und die Streubreite ihrer toxischen Effekte sind vielfältig. Im Rahmen der Risikobewertung lassen sich dennoch vier unterschiedliche Stoffgruppen mit spezifischen Wirkprinzipien identifizieren (Abbildung 40): (1) Nanoobjekte, die in zellulären Systemen toxische Stoffe und Ionen freisetzen oder durch chemisch funktionalisierte Oberflächen katalytische Wirkung entfalten (z.B. Kobalt). Für diese Materialien wird die Toxizität durch die Menge der freigesetzten Stoffe und durch das Ausmaß der spezifischen chemischen Reaktion bestimmt. Nanoobjekte, die unter dieses Wirkprinzip fallen, können nur im Rahmen einer Einzelfallbetrachtung bewertet werden. (2) Nanoobjekte, die unter das Faserprinzip fallen und asbestartige Wirkungen in der Lunge hervorrufen. Analoge Effekte wurden mehrfach im Tiermodell für biobeständige CNTs in entsprechender Dimensionierung gezeigt. (3) Nanoobjekte, die aufgrund ihres toxikokinetischen Verhaltens als alveolengängige granuläre biobeständige Stäube (GBS) ohne bekannte spezifische Toxizität zu beschreiben sind. Solche GBS-Nanoobjekte besitzen keine über die Partikelwirkung hinausgehende stoffspezifische Toxizität (z.B. Titandioxid). Bei Bewertung von GBS-Nanoobjekten steht mutmaßlich die Kanzerogenität der Lunge im Vordergrund. (4) Nanoobjekte, die in biologischen Medien löslich oder abbaubar sind und keine Anzeichen einer signifikanten Toxizität zeigen.

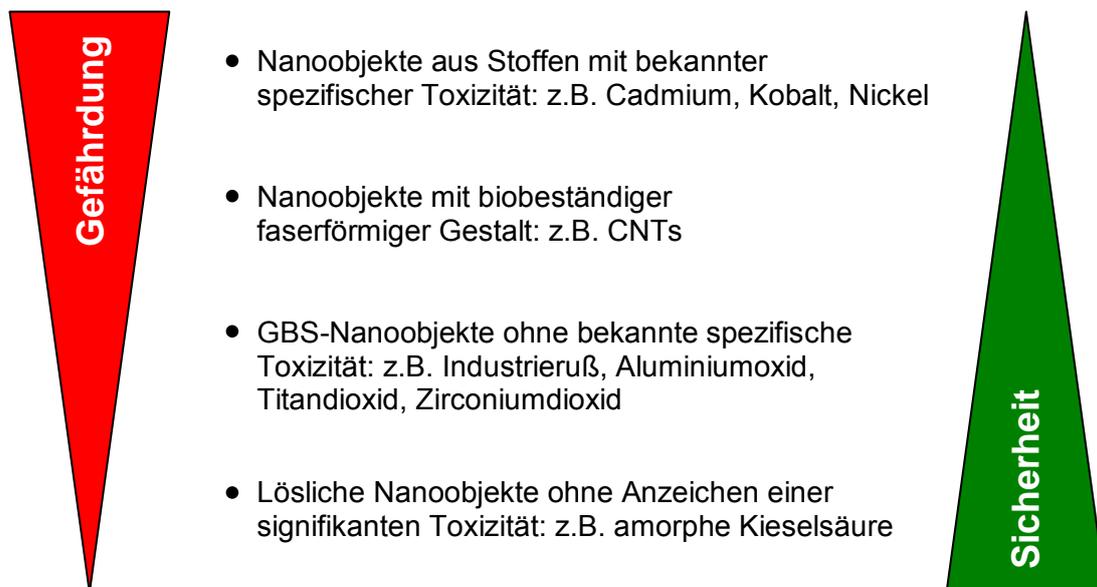


Abbildung 40: Einteilung arbeitsplatzrelevanter Nanomaterialien in risikobezogene Stoffgruppen.

Europäische und nationale Vorschriften zur Chemikaliensicherheit gewährleisten derzeit eine Basissicherheit beim Umgang mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz. Für den Arbeitsschutz maßgeblich sind die entsprechenden Bestimmungen des Arbeitsschutzgesetzes und der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV, 2010). Gesundheitliche Risiken, die sich aus speziellen Partikeleigenschaften (Fasern, GBS) ergeben, sind in den Regularien zwar berücksichtigt, die genaue Identifizierung der Partikelgestalt ist aber oft lückenhaft. Im Rahmen eines vorsorgenden Risikomanagements ist eine verbesserte morphologische Charakterisierung von Nanomaterialien, die Staub freisetzen können, von zentraler Bedeutung.

Biobeständige ein- oder mehrwandige CNTs, die unter das Faserkriterium fallen (Längen/Durchmesser-Verhältnis $> 3:1$), können sich leicht im Lungengewebe ablagern und durch mechanische Reizung lang anhaltende Entzündungsprozesse im Alveolar- und Pleuragewebe induzieren. Das chronische Entzündungsmilieu begünstigt die Entstehung von Granulomen, Fibrosen sowie Pleuramesotheliomen (siehe 3.2.2). Kurzzeituntersuchungen und subchronische Tierstudien beobachteten bereits bei geringen CNT-Konzentrationen eine reduzierte Lungenclearance sowie das frühe Auftreten von persistierenden Lungenfibrosen. Die entzündlichen und fibrotischen Effekte zeigten sich in einer mit Asbest vergleichbaren Potenz. Aus toxikologischer Sicht ist eine Minimierung der CNT-Exposition am Arbeitsplatz dringend erforderlich. Das US-amerikanische National Institute for Occupational Safety and Health (NIOSH) empfiehlt einen Grenzwert von $7 \mu\text{g}/\text{m}^3$ trotz eines vermuteten Exzessrisikos von über 10 % für adverse pulmonale Effekte unterhalb dieser Konzentration (NIOSH, 2010). Bis verbesserte Probenahme- und Messmethoden zur Verfügung stehen, erscheint die Einhaltung eines massebezogenen Grenzwertes für CNTs am Arbeitsplatz sinnvoll. Langfristig sollte dazu übergegangen werden, das Expositionsrisiko durch Parameter zu beschreiben, die eine höhere biologische Relevanz besitzen als die Massenkonzentration (z.B. Faserzahl). Kontrollierte Messungen der CNT-Anzahlkonzentration in der Umgebungsluft verschiedener Arbeitsplätze deuten jedenfalls auf eine reale Belastung der Beschäftigten (Tabelle 6).

Die Toxizität von GBS-Nanoobjekten ist - bezogen auf die Partikeloberfläche - mit der von feinen und ultrafeinen Partikeln vergleichbar. Über diese GBS-Effekte hinaus ist in der Regel mit keiner stoffspezifischen Toxizität zu rechnen. Ein kanzerogenes Risiko besteht dagegen bei chronischer Exposition gegenüber hoher Massenkonzentrationen. Für Titandioxid schlägt NIOSH einen Luftgrenzwert von $2,4 \text{ mg}/\text{m}^3$ für feine und $0,3 \text{ mg}/\text{m}^3$ für ultrafeine Partikel sowie für Titandioxid-sNP vor (NIOSH, 2011). Aufgrund fehlender stoffspezifischer Toxizität erscheint eine Risikobewertung von GBS-Nanoobjekten über massebezogene Sicherheitsfaktoren durchaus sinnvoll. Arbeitsplatzmessungen zeigen, dass Beschäftigte auch gegenüber GBS-Nanoobjekten (z.B. Carbon Black) exponiert sein können (Tabelle 6).

Tabelle 6: Anzahlkonzentration von Nanomaterialien an verschiedenen Arbeitsplätzen

Nanoobjekt	Partikelgröße (nm)	Partikelzahl (cm⁻³)	Hintergrund (cm⁻³)	Referenz
Carbon Black ^a (Verpackung, Abtüten)	< 100	10.000 - 100.000	10.000 - 100.000 (Umgebungsluft)	(Kuhlbusch, 2004)
Carbon Black ^a (Pelletieren)	< 100	10.000 - 100.000	10.000 - 100.000 (Umgebungsluft)	(Kuhlbusch und Fissan, 2006)
Fullerene ^a (Bürsten, Aus- schöpfen, Scha- blonieren)	4 - 160 14 - 673	4.800 5.400 - 63.000	4.600 13.000 - 63.000	(Yeganeh, 2008)
Fullerene ^a (Verpackung, Abtüten)	< 100	> 16.000	12.000 - 16.000	(Fujitani, 2008)
MWCNTs ^b (CNT-Nutzung, Mischen von Kompositen)	14 - 630	> 40.000 (Öldunst)	10.000	(Han, 2008)
CNTs ^b (Entfernen und Ablösen von CNTs)	10 - 1.000	3.000 - 4.000	3.500 - 4.000	(Bello, 2008)
Metall-sNP ^b (Reaktorreini- gung, Wartung, Verpackung)	10 - 1.000	59.000	8.500	(Demou, 2008)
Metall-sNP ^b (Reaktor- entleerung)	10 - 1.000	29.000	12.000	(Methner, 2008)
Metall-sNP ^a (Abtüten, Sie- ben, Fräsen)	< 300	150.000	150.000	(Peters, 2009)

^a Einsatz im kommerziellen Maßstab im Bereich Produktion

^b Einsatz im Pilot- bzw. Forschungsmaßstab im Bereich Produktion

Derzeit gibt es nur wenige Informationen zur Belastung der Raumluft durch Nanomaterialien am Arbeitsplatz. Tabelle 6 gibt einen Überblick über die Anzahlkonzentration toxikologisch relevanter Nanoobjekte während verschiedener Produktions-, Verpackungs- und Reinigungsprozesse (Brouwer, 2010). Die Konzentration von Objekten bis 300 nm Größe schwankte in

der Raumluft von 3.000 bis 150.000 Partikel pro cm^3 . In den meisten Fällen waren die Messwerte mit der Hintergrundbelastung ohne berufliche Aktivität vergleichbar. Die Lebenszeit von primären Nanoobjekten war relativ kurz, da sich die Teilchen unmittelbar nach der Freisetzung zu Aggregaten und Agglomeraten zusammenlagerten (Demou, 2008). Die Wahrscheinlichkeit einer Exposition gegenüber freien, bioverfügbaren Primärpartikeln ist daher eher als gering einzustufen. Aerosole, die makroskalige Zusammenlagerungen von Nanoobjekten enthalten, könnten toxikologisch dennoch bedeutsam sein. Für die Risikobeurteilung wäre es relevant zu wissen, welche Arten von Aggregaten und Agglomeraten am Arbeitsplatz vorhanden sind und inwieweit solche Strukturen nach Inhalation im Körper deagglomerieren. Darüber hinaus müsste für eine genaue Analyse der individuellen Exposition der jeweilige Nanoanteil an der Gesamtbelastung in der Atemzone des Arbeitnehmers quantifiziert werden. Die in Tabelle 6 zusammengefassten Arbeitsplatzmessungen wurden mit statischen Messgeräten erhoben, die nicht in der Atemzone der Beschäftigten lagen. Sie spiegeln daher die Belastungssituation der Raumluft am Arbeitsplatz insgesamt wider. Häufige Raumbewegungen der Arbeiter und dreidimensionale Verteilungsunterschiede blieben unberücksichtigt. Zukünftige Studien sollten daher tragbare Partikelmessgeräte (Personal Sampler) in die Arbeitsplatzmessungen miteinbeziehen. Diese Daten könnten zur Begründung von weiteren Arbeitsschutzmaßnahmen und zur Entwicklung von Minimierungsstrategien herangezogen werden.

7 Zusammenfassung

Die Nanotechnologie besitzt das Potenzial zur Veränderung ganzer Technikfelder und gilt als Schlüsseltechnologie des 21. Jahrhunderts. Bereits heute ist eine Vielzahl von Produkten auf Basis synthetischer Nanomaterialien auf dem Markt. Automobilindustrie, chemische Industrie und Kommunikationstechnik nutzen Nanomaterialien für die Herstellung von Katalysatoren, Oberflächenbeschichtungen oder organischen Leuchtdioden. In der Medizin werden neue Formulierungen von pharmazeutischen Wirkstoffen entwickelt, die zu verbesserten Therapiemethoden führen. Trotz dieser raschen Entwicklung ist noch wenig über das gesundheitliche Risiko für Mensch und Umwelt durch Nanomaterialien bekannt. Vor allem Arbeitnehmer stellen eine potenzielle Risikogruppe dar, da die Belastungssituation am Arbeitsplatz größer ist als in der Anwendung der Produkte und die Exposition im Allgemeinen über einen längeren Zeitraum stattfindet. Die verfügbaren toxikologischen Daten deuten schon jetzt auf ein sehr heterogenes Gefährdungspotenzial, das schwer prognostizierbar ist.

Nanomaterialien werden inhalativ, dermal und oral resorbiert, wobei der größte Teil über die Atmung aufgenommen wird. Tierexperimentelle Studien zeigen, dass die Inhalation von Nanomaterialien, vor allem von Kohlenstoffnanoröhren (CNTs), Entzündungsprozesse im Lungengewebe induziert und mit der Entstehung von Granulomen, Lungenfibrose und Lungenkrebs assoziiert ist. Inhalierte sNP können nach Ablagerung im Lungengewebe in den Blutstrom einwandern und sind damit im gesamten Körper systemisch verfügbar. Hauptverteilungsorgan ist die Leber, die Nanomaterialien über die Kupffer-Zellen aufnimmt, gefolgt von Niere und Milz. Eine Anreicherung in diesen zentralen Organen für Metabolismus, Ausscheidung und Immunabwehr kann dort die Zellhomöostase empfindlich stören und adverse Folgereaktionen auslösen (DNA-Schaden, Zelltod). Alternativ werden Nanomaterialien auch über sensorische Nervenenden der respiratorischen Schleimhaut aufgenommen und zu Gehirn und ZNS weitergeleitet. Toxikologisch bedeutsam sind damit Langzeitexpositionen gegenüber geringer Mengen biopersistenter Nanomaterialien, die sich im Gehirn anreichern und pathobiologische Prozesse auslösen oder aggravieren können. Nach Übertritt in den Blutstrom können Nanomaterialien auch mit Thrombozyten interagieren und auf diese Weise die Blutgerinnung und Thrombusbildung steigern. Darüber hinaus besitzen sie das Potenzial, durch Induktion von oxidativem Stress die Gefäßreaktivität der Herzarteriolen zu beeinträchtigen. Solche Störungen werden schon seit längerem mit myokardialer Ischämie und Myokardinfarkt assoziiert. Bezieht man Erkenntnisse aus epidemiologischen Umweltstudien in die Bewertung mit ein, sind die am wahrscheinlichsten auftretenden Gesundheitseffekte bei beruflicher Exposition gegenüber Nanomaterialien chronische Erkrankungen an Herz und Lunge.

Auf Grundlage der überwiegend tierexperimentellen Ergebnisse lassen sich allerdings derzeit keine generellen Schlussfolgerungen zur Aufnahme, Verteilung und Toxizität von synthetischen Nanomaterialien im Menschen ableiten. Auch wenn oftmals für eine Materialform Daten zur Verfügung stehen, besitzen diese nicht zwangsläufig auch für andere Nanoobjekte Gültigkeit, da das toxikokinetische Verhalten stark von den physikochemischen Parametern des Partikels bestimmt wird. Die derzeitige Datenlage lässt zwar eine abschließende Risikobewertung von Nanomaterialien im betrieblichen Umfeld noch nicht zu, dennoch gelten folgende Erkenntnisse zu kritischen Expositionen, gesundheitlicher Gefährdung und geeigneten Schutzmaßnahmen als hinreichend gesichert:

Kritische Expositionen

- Der für die Gefährdungsbeurteilung maßgebliche Expositionspfad ist die inhalative Aufnahme von Nanomaterialien. Dermale und orale Expositionen am Arbeitsplatz und daraus resultierende adverse Effekte sind generell von untergeordneter Bedeutung.
- Toxikologisch bedeutsam ist die Exposition gegenüber nanopartikelhaltigen Aerosolen, die immer dann entstehen, wenn Nanoobjekte in ungebundener, staubender Form verarbeitet werden, z.B. bei offenen Transport-, Misch- und Umfüllprozessen.
- Das Gefährdungspotenzial ist deutlich reduziert, sobald Nanoobjekte nicht mehr in freier Pulverform vorkommen, sondern in einer festen Matrix eingeschlossen oder in Flüssigkeiten suspendiert sind.

Risikorelevanz von Nanostoffgruppen (in absteigender Toxizität)

- Nanoobjekte, die in zellulären Systemen toxische Stoffe und Ionen freisetzen oder durch chemisch funktionalisierte Oberflächen katalytische Wirkung entfalten, z.B. Nickel, Quarz, Kobalt, Cadmium. Gefährdungsbeurteilung nur im Rahmen einer Einzelfallbetrachtung.
- Nanoobjekte, die unter das Faserprinzip fallen und asbestartige Wirkungen in der Lunge hervorrufen. Analoge Effekte wurden mehrfach im Tiermodell für biobeständige CNTs in entsprechender Dimensionierung gezeigt.
- Nanoobjekte, die aufgrund ihres toxikokinetischen Verhaltens als alveolengängige granuläre biobeständige Stäube (GBS) ohne bekannte spezifische Toxizität zu beschreiben sind. GBS-Nanoobjekte besitzen keine über die Partikelwirkung hinausgehende Toxizität, z.B. Titandioxid.
- Nanoobjekte, die in biologischen Medien löslich oder abbaubar sind und keine Anzeichen einer signifikanten Toxizität zeigen, z.B. amorphe Kieselsäure.

Gesundheitliche Gefährdung

- Biobeständige CNTs, die unter das Faserkriterium fallen, können sich leicht im Lungengewebe ablagern und dort durch mechanische Reizung lang anhaltende Entzündungsprozesse induzieren. Das chronische Entzündungsmilieu begünstigt die Entstehung von Granulomen, Fibrosen sowie Pleuramesotheliomen. Die entzündlichen und fibrotischen

Effekte zeigten sich im Tierversuch in einer mit Asbest vergleichbaren Potenz. Eine vergleichbare Wirkung beim Mensch gilt als wahrscheinlich.

- Die Toxizität von GBS-Nanoobjekten ist, bezogen auf die Partikeloberfläche, mit der von feinen und ultrafeinen Partikeln vergleichbar. Ein lungenkanzerogenes Risiko besteht bei chronischer Exposition gegenüber hoher Massenkonzentrationen. Über diese GBS-Effekte hinaus ist in der Regel mit keiner stoffspezifischen Toxizität zu rechnen.

Schutzmaßnahmen

- Als technische Schutzmaßnahme zur Minimierung der Exposition am Arbeitsplatz sollten insbesondere für Nanoobjekte mit gesundheitlicher Relevanz geschlossene Systeme zur Anwendung kommen. Eine Alternative bietet der Einsatz nicht staubender Verfahren in flüssiger oder pastöser Phase. Ist dies nicht möglich, sind Stäube oder Aerosole direkt an der Quelle abzusaugen. Auch aus Gründen des Brand- und Explosionsschutzes sollten reaktive Nanomaterialien grundsätzlich nicht in die Raumluft freigesetzt werden können.
- Als organisatorische Schutzmaßnahme sollten Arbeitsbereiche deutlich abgegrenzt und gekennzeichnet werden. Die Anzahl der möglicherweise exponierten Mitarbeiter ist so weit wie möglich zu begrenzen. Ablagerungen oder verschüttete Stoffe sind aufzusaugen oder feucht aufzuwischen und nicht abzublasen. Die Arbeitsplätze sind regelmäßig und gründlich zu reinigen.
- Sind technische Schutzmaßnahmen nicht ausreichend oder können diese nicht installiert werden, sind persönliche Schutzmaßnahmen wie Atemschutz (z.B. Atemschutzmasken P2, FFP2, P3 oder FFP3,) geeignet, das Expositionsrisiko zu minimieren. In Abhängigkeit von den Stoffeigenschaften kann das Tragen von Schutzhandschuhen aus Neopren oder Vinyl, Schutzbrille mit Seitenschutz sowie Schutzbekleidung notwendig sein.

Empfehlungen/Ausblick

Kontrollierte Messungen in Betrieben, die Nanomaterialien einsetzen, deuten auf ein reales Expositionsrisiko für Arbeitnehmer hin. Die derzeit verfügbaren Messtechniken sind jedoch als Standardmessverfahren ungeeignet, da sie noch unzureichend entwickelt und apparativ zu aufwendig sind. Aufgrund dieser technischen Limitierung muss im Moment die Einhaltung eines massebezogenen Grenzwertes für Nanoobjekte am Arbeitsplatz vorläufig akzeptiert werden. Langfristig sollte jedoch dazu übergegangen werden, das Expositionsrisiko durch Parameter zu beschreiben, die eine höhere biologische Relevanz besitzen als die Massenkonzentration, z.B. die Anzahlkonzentration. In diesem Zusammenhang sind weiterführende Untersuchungen im Rahmen einer anwendungsbezogenen Forschung dringend notwendig. Von zentraler Bedeutung ist dabei eine verbesserte morphologische Charakterisierung von Nanoobjekten, die Staub am Arbeitsplatz freisetzen können. Tragbare Partikelmessgeräte, die direkt in der Atemzone der Beschäftigten liegen, könnten die individuelle Belastungssituation besser abbilden als statische Messverfahren, da auch Raumbewegungen und dreidimensionale Verteilungsunterschiede berücksichtigt werden. Die Informationen könnten zur

Begründung von weiteren Arbeitsschutzmaßnahmen und zur Entwicklung von Minimierungsstrategien herangezogen werden.

Insgesamt sieht die EU-Vorsorgestrategie strenge Arbeitsschutzmaßnahmen zum Schutz der Gesundheit von Beschäftigten vor, die mit zunehmenden Erkenntnissen schrittweise an die tatsächlichen Risiken angepasst werden müssen. Mit Gutachten, Leitfäden und weiteren Informationen auf Grundlage des Vorsorgeprinzips soll das regulatorische Handeln auf gesetzlicher und untergesetzlicher Ebene sowie die Selbstverantwortung von Betrieben im Bereich der Nanotechnologie unterstützt werden. Dazu bedarf es einer gemeinsamen Anstrengung aller Beteiligten – Wissenschaft, Industrie und Gesellschaft. Nur so lassen sich Mensch und Umwelt wirksam vor Gefahren schützen und gleichzeitig die großen Chancenpotenziale der Nanotechnologie nutzen.

8 Literaturverzeichnis

- Akerman ME, Chan WC, Laakkonen P, Bhatia SN, Ruoslahti E. 2002. Nanocrystal targeting in vivo. *Proc Natl Acad Sci USA* 99: 12617-12621.
- Alekseenko AV, Waseem TV, Fedorovich SV. 2008. Ferritin, a protein containing iron nanoparticles, induces reactive oxygen species formation and inhibits glutamate uptake in rat brain synaptosomes. *Brain Res* 1241: 193-200.
- Alessandrini F, Schulz H, Takenaka S, Lentner B, Karg E, Behrendt H, Jakob T. 2006. Effects of ultrafine carbon particle inhalation on allergic inflammation of the lung. *J Allergy Clin Immunol* 117: 824-830.
- Alvarez-Roman R, Naik A, Kalia YN, Guy RH, Fessi H. 2004. Skin penetration and distribution of polymeric nanoparticles. *J Control Release* 99: 53-62.
- Aoshima H, Saitoh Y, Ito S, Yamana S, Miwa N. 2009. Safety evaluation of highly purified fullerenes (HPFs): based on screening of eye and skin damage. *J Toxicol Sci* 34: 555-562.
- Arbex MA, de Souza Conceicao GM, Cendon SP, Arbex FF, Lopes AC, Moyses EP, Santiago SL, Saldiva PH, Pereira LA, Braga AL. 2009. Urban air pollution and chronic obstructive pulmonary disease-related emergency department visits. *J Epidemiol Community Health* 63: 777-783.
- Avidson B. 1994. A review of axonal transport of metals. *Toxicology* 88: 1-14.
- Aschberger K, Micheletti C, Sokull-Klüttgen B, Christensen FM. 2011. Analysis of currently available data for characterising the risk of engineered nanomaterials to the environment and human health--lessons learned from four case studies. *Environ Int* 37: 1143-1156.
- Axel R. 1995. Die Entschlüsselung des Riechens. *Spektrum der Wissenschaften*. 72-78.
- Baroli B, Ennas MG, Loffredo F, Isola M, Pinna R, Lopez-Quintela MA. 2007. Penetration of metallic nanoparticles in human full-thickness skin. *J Invest Dermatol* 127: 1701-1712.
- Bartneck M, Keul HA, Zwadlo-Klarwasser G, Groll J. 2010. Phagocytosis independent extracellular nanoparticle clearance by human immune cells. *Nano Lett* 10: 59-63.
- BAuA. 2011. Sicherheit und Gesundheit bei Tätigkeiten mit Nanomaterialien. 1-14.
- BAuA, VCI. 2012. Empfehlung für die Gefährdungsbeurteilung bei Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz. 1-30.
- Becker H, Herzberg F, Schulte A, Kolossa-Gehring M. 2011. The carcinogenic potential of nanomaterials, their release from products and options for regulating them. *Int J Hyg Environ Health* 214: 231-238.
- Bello D, Hart AJ, Ahn K, Hallock M, Yamamoto N, Garcia EJ, Ellenbecker MJ, Wardie BL. 2008. Particle exposure levels during CVD growth and subsequent handling of vertically-aligned carbon nanotube films. *Carbon* 266: 974-981.
- Berry CC, Charles S, Wells S, Dalby MJ, Curtis AS. 2004. The influence of transferrin stabilised magnetic nanoparticles on human dermal fibroblasts in culture. *Int J Pharm* 269: 211-225.
- Beyersmann D, Hartwig A. 2008. Carcinogenic metal compounds: recent insight into molecular and cellular mechanisms. *Arch Toxicol* 82: 493-512.

- BMU. 2008. Nano-Dialog: Verantwortungsvoller Umgang mit Nanotechnologien. Bericht und Empfehlungen der Nanokommission der deutschen Bundesregierung.
- Böckmann J, Lahl H, Eckert T, Unterhalt B. 2000. Titan-Blutspiegel vor und nach Belastungsversuchen mit Titandioxid. *Pharmazie* 55: 140-143.
- Boffetta P, Gaborieau V, Nadon L, Parent MF, Weiderpass E, Siemiatycki J. 2001. Exposure to titanium dioxide and risk of lung cancer in a population-based study from Montreal. *Scand J Work Environ Health* 27: 227-232.
- Boffetta P, Soutar A, Cherrie JW, Granath F, Andersen A, Anttila A, Blettner M, Gaborieau V, Klug SJ, Langard S, Luce D, Merletti F, Miller B, Mirabelli D, Pukkala E, Adami HO, Weiderpass E. 2004. Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control* 15: 697-706.
- Bowden DH, Adamson IY. 1984. The role of cell injury and the continuing inflammatory response in the generation of silicotic pulmonary fibrosis. *J Pathol* 144: 149-161.
- Brinkmann V, Reichard U, Goosmann C, Fauler B, Uhlemann Y, Weiss DS, Weinrauch Y, Zychlinsky A. 2004. Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science* 303: 1532-1535.
- Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA, 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC, Jr., Whitsel L, Kaufman JD. 2010. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 121: 2331-2378.
- Brouwer D. 2010. Exposure to manufactured nanoparticles in different workplaces. *Toxicology* 269: 120-127.
- Brouwer D, van Duuren-Stuurman B, Berges M, Jankowska E, Bard D, Mark D. 2009. From workplace air measurement results toward estimates of exposure? Development of a strategy to assess exposure to manufactured nano-objects. *J Nanopart Res* 11: 1867-1881.
- Brown DM, Stone V, Findlay P, MacNee W, Donaldson K. 2000. Increased inflammation and intracellular calcium caused by ultrafine carbon black is independent of transition metals or other soluble components. *Occup Environ Med* 57: 685-691.
- Brown DM, Wilson MR, MacNee W, Stone V, Donaldson K. 2001. Size-dependent proinflammatory effects of ultrafine polystyrene particles: a role for surface area and oxidative stress in the enhanced activity of ultrafines. *Toxicol Appl Pharmacol* 175: 191-199.
- Brown JS, Zeman KL, Bennett WD. 2002. Ultrafine particle deposition and clearance in the healthy and obstructed lung. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1240-1247.
- Brunner TJ, Wick P, Manser P, Spohn P, Grass RN, Limbach LK, Bruinink A, Stark WJ. 2006. In vitro cytotoxicity of oxide nanoparticles: comparison to asbestos, silica, and the effect of particle solubility. *Environ Sci Technol* 40: 4374-4381.
- Brüske-Hohlfeld I, Preissler G, Jauch KW, Pitz M, Nowak D, Peters A, Wichmann HE. 2008. Surgical smoke and ultrafine particles. *J Occup Med Toxicol* 3: 31.
- Cavallari JM, Eisen EA, Chen JC, Fang SC, Dobson CB, Schwartz J, Christiani DC. 2007. Night heart rate variability and particulate exposures among boilermaker construction workers. *Environ Health Perspect* 115: 1046-1051.

- Cedervall T, Lynch I, Lindman S, Berggard T, Thulin E, Nilsson H, Dawson KA, Linse S. 2007. Understanding the nanoparticle-protein corona using methods to quantify exchange rates and affinities of proteins for nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 2050-2055.
- Chaudhry Q, Scotter M, Blackburn J, Ross B, Boxall A, Castle L, Aitken R, Watkins R. 2008. Applications and implications of nanotechnologies for the food sector. *Food Addit Contam Part A Chem Anal Control Expo Risk Assess* 25: 241-258.
- Chen BX, Wilson SR, Das M, Coughlin DJ, Erlanger BF. 1998. Antigenicity of fullerenes: antibodies specific for fullerenes and their characteristics. *Proc Natl Acad Sci USA* 95: 10809-10813.
- Chen JL, Fayerweather WE. 1988. Epidemiologic study of workers exposed to titanium dioxide. *J Occup Med* 30: 937-942.
- Chen L, Yokel RA, Hennig B, Toborek M. 2008. Manufactured aluminum oxide nanoparticles decrease expression of tight junction proteins in brain vasculature. *J Neuroimmune Pharmacol* 3: 286-295.
- Chen Z, Meng H, Yuan H, Xing G, Chen C, Zhao F, Wang Y, Zhang C, Zhao Y. 2007. Identification of target organs of copper nanoparticles with ICP-MS technique. *J Radioanal Nucl Chem* 272: 599-603.
- Choo Y, Isalan M. 2000. Advances in zinc finger engineering. *Curr Opin Struct Biol* 10: 411-416.
- Chu M, Wu Q, Wang J, Hou S, Miao Y, Peng J, Sun Y. 2007. In vitro and in vivo transdermal delivery capacity of quantum dots through mouse skin. *Nanotechnology* 18.
- Clark MA, Jepson MA, Hirst BH. 2001. Exploiting M cells for drug and vaccine delivery. *Adv Drug Deliv Rev* 50: 81-106.
- Connor EE, Mwamuka J, Gole A, Murphy CJ, Wyatt MD. 2005. Gold nanoparticles are taken up by human cells but do not cause acute cytotoxicity. *Small* 1: 325-327.
- Crosera M, Bovenzi M, Maina G, Adami G, Zanette C, Florio C, Filon Larese F. 2009. Nanoparticle dermal absorption and toxicity: a review of the literature. *Int Arch Occup Environ Health* 82: 1043-1055.
- Cross SE, Innes B, Roberts MS, Tsuzuki T, Robertson TA, McCormick P. 2007. Human skin penetration of sunscreen nanoparticles: in-vitro assessment of a novel micronized zinc oxide formulation. *Skin Pharmacol Physiol* 20: 148-154.
- de Lorenzo AJ. 1970. The olfactory neuron and the blood-brain barrier. In: Wolstenholme G, Knight J, editors. *Taste and Smell in Vertebrates*. London:Churchill. 151-176.
- Demou E, Peter P, Hellweg S. 2008. Exposure to manufactured nanostructured particles in an industrial pilot plant. *Ann Occup Hyg* 52: 695-706.
- Deng X, Jia G, Wang H, Sun H, Wang X, Yang S, Wang T, Liu Y. 2007. Translocation and fate of multi-walled carbon nanotubes in vivo. *Carbon* 45: 1419-1424.
- Deng X, Luan Q, Chen W, Wang Y, Wu M, Zhang H, Jiao Z. 2009. Nanosized zinc oxide particles induce neural stem cell apoptosis. *Nanotechnology* 20: 115101.
- Desai MP, Labhasetwar V, Amidon GL, Levy RJ. 1996. Gastrointestinal uptake of biodegradable microparticles: effect of particle size. *Pharm Res* 13: 1838-1845.

- Diaz-Sanchez D, Garcia MP, Wang M, Jyrala M, Saxon A. 1999. Nasal challenge with diesel exhaust particles can induce sensitization to a neoallergen in the human mucosa. *J Allergy Clin Immunol* 104: 1183-1188.
- Diaz-Sanchez D, Penichet-Garcia M, Saxon A. 2000. Diesel exhaust particles directly induce activated mast cells to degranulate and increase histamine levels and symptom severity. *J Allergy Clin Immunol* 106: 1140-1146.
- Diaz-Sanchez D, Proietti L, Polosa R. 2003. Diesel fumes and the rising prevalence of atopy: an urban legend? *Curr Allergy Asthma Rep* 3: 146-152.
- DIN CEN ISO/TS 27687. 2008. Nanotechnologien - Terminologie und Begriffe für Nanoobjekte - Nanopartikel, Nanofasern und Nanoplättchen.
- DIN EN 481. 1993. Arbeitsplatzatmosphäre - Festlegung der Teilchenverteilung zur Messung luftgetragener Partikel. Beuth Verlag GmbH Berlin.
- Ding L, Stilwell J, Zhang T, Elboudwarej O, Jiang H, Selegue JP, Cooke PA, Gray JW, Chen FF. 2005. Molecular characterization of the cytotoxic mechanism of multiwall carbon nanotubes and nano-onions on human skin fibroblast. *Nano Lett* 5: 2448-2464.
- Dobrovolskaia MA, McNeil SE. 2007. Immunological properties of engineered nanomaterials. *Nat Nanotechnol* 2: 469-478.
- Dockery DW, Pope CA, 3rd, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Jr., Speizer FE. 1993. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 329: 1753-1759.
- Dominici F, Peng RD, Bell ML, Pham L, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. 2006. Fine particulate air pollution and hospital admission for cardiovascular and respiratory diseases. *JAMA* 295: 1127-1134.
- Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA. 2010. Asbestos, carbon nanotubes and the pleural mesothelium: a review of the hypothesis regarding the role of long fibre retention in the parietal pleura, inflammation and mesothelioma. *Part Fibre Toxicol* 7: 5.
- Dugan LL, Gabrielsen JK, Yu SP, Lin TS, Choi DW. 1996. Buckminsterfullerenol free radical scavengers reduce excitotoxic and apoptotic death of cultured cortical neurons. *Neurobiol Dis* 3: 129-135.
- Dussert AS, Gooris E, Hemmerle J. 1997. Characterization of the mineral content of a physical sunscreen emulsion and its distribution onto human stratum corneum. *Int J Cosmet Sci* 19: 119-129.
- Eisen EA, Costello S, Chevrier J, Picciotto S. 2011. Epidemiologic challenges for studies of occupational exposure to engineered nanoparticles; a commentary. *J Occup Environ Med* 53: S57-61.
- Elder A, Gelein R, Silva V, Feikert T, Opanashuk L, Carter J, Potter R, Maynard A, Ito Y, Finkelstein J, Oberdörster G. 2006. Translocation of inhaled ultrafine manganese oxide particles to the central nervous system. *Environ Health Perspect* 114: 1172-1178.
- Elihn K, Berg P. 2009. Ultrafine particle characteristics in seven industrial plants. *Ann Occup Hyg* 53: 475-484.
- Elihn K, Ulvestad B, Hetland S, Wallen A, Randem BG. 2008. Exposure to ultrafine particles in asphalt work. *J Occup Environ Hyg* 5: 771-779.

- Fang SC, Cavallari JM, Eisen EA, Chen JC, Mittleman MA, Christiani DC. 2009. Vascular function, inflammation, and variations in cardiac autonomic responses to particulate matter among welders. *Am J Epidemiol* 169: 848-856.
- Fang SC, Eisen EA, Cavallari JM, Mittleman MA, Christiani DC. 2008. Acute changes in vascular function among welders exposed to metal-rich particulate matter. *Epidemiology* 19: 217-225.
- Fenart L, Casanova A, Dehouck B, Duhem C, Slupek S, Cecchelli R, Betbeder D. 1999. Evaluation of effect of charge and lipid coating on ability of 60-nm nanoparticles to cross an in vitro model of the blood-brain barrier. *J Pharmacol Exp Ther* 291: 1017-1022.
- Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Guarnieri C, Caldarera CM, Albertini A, Visioli O. 1985. Oxygen-mediated myocardial damage during ischaemia and reperfusion: role of the cellular defences against oxygen toxicity. *J Mol Cell Cardiol* 17: 937-945.
- Filon FL, Crosera M, Adami G, Bovenzi M, Rossi F, Maina G. 2011. Human skin penetration of gold nanoparticles through intact and damaged skin. *Nanotoxicology* 5: 493-501.
- Fryzek JP, Chadda B, Marano D, White K, Schweitzer S, McLaughlin JK, Blot WJ. 2003. A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J Occup Environ Med* 45: 400-409.
- Fujieda S, Diaz-Sanchez D, Saxon A. 1998. Combined nasal challenge with diesel exhaust particles and allergen induces In vivo IgE isotype switching. *Am J Respir Cell Mol Biol* 19: 507-512.
- Fujitani Y, Kobayashi T, Arashidani K, Kunugita N, Suemura K. 2008. Measurement of the physical properties of aerosols in a fullerene factory for inhalation exposure assessment. *J Occup Environ Hyg* 5: 380-389.
- Gamer AO, Leibold E, van Ravenzwaay B. 2006. The in vitro absorption of microfine zinc oxide and titanium dioxide through porcine skin. *Toxicol In Vitro* 20: 301-307.
- Garlick PB, Davies MJ, Hearse DJ, Slater TF. 1987. Direct detection of free radicals in the reperfused rat heart using electron spin resonance spectroscopy. *Circ Res* 61: 757-760.
- GefStoffV. 2010. Gefahrstoffverordnung vom 26. November 2010 (BGBl. I S. 1643, 1644), geändert durch Artikel 2 des Gesetzes vom 28. Juli 2011 (BGBl. I S. 1622).
- Geiser M, Rothen-Rutishauser B, Kapp N, Schurch S, Kreyling W, Schulz H, Semmler M, Im Hof V, Heyder J, Gehr P. 2005. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ Health Perspect* 113: 1555-1560.
- George S, Pokhrel S, Xia T, Gilbert B, Ji Z, Schowalter M, Rosenauer A, Damoiseaux R, Bradley KA, Madler L, Nel AE. 2010. Use of a rapid cytotoxicity screening approach to engineer a safer zinc oxide nanoparticle through iron doping. *ACS Nano* 4: 15-29.
- Gerloff K, Albrecht C, Boots AW, Förster I, Schins RPF. 2009. Cytotoxicity and oxidative DNA damage by nanoparticles in human intestinal Caco-2 cells. *Nanotoxicology* 3: 355-364.
- Gojova A, Guo B, Kota RS, Rutledge JC, Kennedy IM, Barakat AI. 2007. Induction of inflammation in vascular endothelial cells by metal oxide nanoparticles: effect of particle composition. *Environ Health Perspect* 115: 403-409.
- Grech ED, Dodd NJ, Jackson MJ, Morrison WL, Faragher EB, Ramsdale DR. 1996. Evidence for free radical generation after primary percutaneous transluminal coronary angioplasty recanalization in acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 77: 122-127.

- Gref R, Minamitake Y, Peracchia MT, Trubetsky V, Torchilin V, Langer R. 1994. Biodegradable long-circulating polymeric nanospheres. *Science* 263: 1600-1603.
- Gumbleton M. 2001. Caveolae as potential macromolecule trafficking compartments within alveolar epithelium. *Adv Drug Deliv Rev* 49: 281-300.
- Haase H, Wätjen W, Beyersmann D. 2001. Zinc induces apoptosis that can be suppressed by lanthanum in C6 rat glioma cells. *Biol Chem* 382: 1227-1234.
- Hagens WI, Oomen AG, de Jong WH, Cassee FR, Sips AJ. 2007. What do we (need to) know about the kinetic properties of nanoparticles in the body? *Regul Toxicol Pharmacol* 49: 217-229.
- Han JH, Lee EJ, Lee JH, So KP, Lee YH, Bae GN, Lee SB, Ji JH, Cho MH, Yu IJ. 2008. Monitoring multiwalled carbon nanotube exposure in carbon nanotube research facility. *Inhal Toxicol* 20: 741-749.
- Hardebo JE, Kahrstrom J. 1985. Endothelial negative surface charge areas and blood-brain barrier function. *Acta Physiol Scand* 125: 495-499.
- Heckel K, Kiefmann R, Dorger M, Stoeckelhuber M, Goetz AE. 2004. Colloidal gold particles as a new in vivo marker of early acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 287: L867-878.
- Heinrich J, Wichmann HE. 2004. Traffic related pollutants in Europe and their effect on allergic disease. *Curr Opin Allergy Clin Immunol* 4: 341-348.
- Heinrich U, Fuhst R, Rittinghausen S, Creutzenberg O, Bellmann B, Koch W, Levsen K. 1995. Chronic inhalation exposure of wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhal Toxicol* 7: 533-556.
- Helland A, Wick P, Koehler A, Schmid K, Som C. 2007. Reviewing the environmental and human health knowledge base of carbon nanotubes. *Environ Health Perspect* 115: 1125-1131.
- Herzog E, Casey A, Lyng FM, Chambers G, Byrne HJ, Davoren M. 2007. A new approach to the toxicity testing of carbon-based nanomaterials--the clonogenic assay. *Toxicol Lett* 174: 49-60.
- Hillery AM, Jani PU, Florence AT. 1994. Comparative, quantitative study of lymphoid and non-lymphoid uptake of 60 nm polystyrene particles. *J Drug Target* 2: 151-156.
- Hillyer JF, Albrecht RM. 2001. Gastrointestinal persorption and tissue distribution of differently sized colloidal gold nanoparticles. *J Pharm Sci* 90: 1927-1936.
- Hoet PH, Bröske-Hohlfeld I, Salata OV. 2004. Nanoparticles - known and unknown health risks. *J Nanobiotechnology* 2: 12.
- Hunter DD, Dey RD. 1998. Identification and neuropeptide content of trigeminal neurons innervating the rat nasal epithelium. *Neuroscience* 83: 591-599.
- Hunter DD, Udem BJ. 1999. Identification and substance P content of vagal afferent neurons innervating the epithelium of the guinea pig trachea. *Am J Respir Crit Care Med* 159: 1943-1948.
- Hussain SM, Javorina AK, Schrand AM, Duhart HM, Ali SF, Schlager JJ. 2006. The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion. *Toxicol Sci* 92: 456-463.
- ICRP. 1994. Human respiratory tract model for radiological protection. ICRP Publication 66. *Ann ICRP* 24 (1-3).

ISO/TS 80004-1:2010. Nanotechnologies - Vocabulary - Part 1: Core terms.

Jani P, Halbert GW, Langridge J, Florence AT. 1990. Nanoparticle uptake by the rat gastrointestinal mucosa: quantitation and particle size dependency. *J Pharm Pharmacol* 42: 821-826.

Jani PU, Florence AT, McCarthy DE. 1992. Further histological evidence of the gastrointestinal absorption of polystyrene nanospheres in the rat. *Int J Pharm* 84: 245-252.

Jani PU, McCarthy DE, Florence AT. 1994. Titanium dioxide (rutile) particle uptake from the rat GI tract and translocation to systemic organs after oral administration. *Int J Pharm* 105: 157-168.

Jani PU, Nomura T, Yamashita F, Takakura Y, Florence AT, Hashida M. 1996. Biliary excretion of polystyrene microspheres with covalently linked FITC fluorescence after oral and parenteral administration to male Wistar rats. *J Drug Target* 4: 87-93.

Jin H, Chen WQ, Tang XW, Chiang LY, Yang CY, Schloss JV, Wu JY. 2000. Polyhydroxylated C(60), fullereneols, as glutamate receptor antagonists and neuroprotective agents. *J Neurosci Res* 62: 600-607.

Jin H, Heller DA, Sharma R, Strano MS. 2009. Size-dependent cellular uptake and expulsion of single-walled carbon nanotubes: single particle tracking and a generic uptake model for nanoparticles. *ACS Nano* 3: 149-158.

Johnston HJ, Hutchison G, Christensen FM, Peters S, Hankin S, Stone V. 2010a. A review of the in vivo and in vitro toxicity of silver and gold particulates: particle attributes and biological mechanisms responsible for the observed toxicity. *Crit Rev Toxicol* 40: 328-346.

Johnston HJ, Hutchison GR, Christensen FM, Aschberger K, Stone V. 2010b. The biological mechanisms and physicochemical characteristics responsible for driving fullerene toxicity. *Toxicol Sci* 114: 162-182.

Johnston HJ, Hutchison GR, Christensen FM, Peters S, Hankin S, Aschberger K, Stone V. 2010c. A critical review of the biological mechanisms underlying the in vivo and in vitro toxicity of carbon nanotubes: The contribution of physico-chemical characteristics. *Nanotoxicology* 4: 207-246.

Johnston HJ, Hutchison GR, Christensen FM, Peters S, Hankin S, Stone V. 2009. Identification of the mechanisms that drive the toxicity of TiO₂ particulates: the contribution of physicochemical characteristics. *Part Fibre Toxicol* 6: 33.

Jun EA, Lim KM, Kim K, Bae ON, Noh JY, Chung KH, Chung JH. 2011. Silver nanoparticles enhance thrombus formation through increased platelet aggregation and procoagulant activity. *Nanotoxicology* 5: 157-167.

Kagan VE, Tyurina YY, Tyurin VA, Konduru NV, Potapovich AI, Osipov AN, Kisin ER, Schwegler-Berry D, Mercer R, Castranova V, Shvedova AA. 2006. Direct and indirect effects of single walled carbon nanotubes on RAW 264.7 macrophages: role of iron. *Toxicol Lett* 165: 88-100.

Kanno S, Furuyama A, Hirano S. 2007. A murine scavenger receptor MARCO recognizes polystyrene nanoparticles. *Toxicol Sci* 97: 398-406.

Karlsson HL, Gustafsson J, Cronholm P, Moller L. 2009. Size-dependent toxicity of metal oxide particles--a comparison between nano- and micrometer size. *Toxicol Lett* 188: 112-118.

Kato T, Yashiro T, Murata Y, Herbert DC, Oshikawa K, Bando M, Ohno S, Sugiyama Y. 2003. Evidence that exogenous substances can be phagocytized by alveolar epithelial cells and transported into blood capillaries. *Cell Tissue Res* 311: 47-51.

- Kendall M, Ding P, Kendall K. 2011. Particle and nanoparticle interactions with fibrinogen: the importance of aggregation in nanotoxicology. *Nanotoxicology* 5: 55-65.
- Kim S, Lim YT, Soltesz EG, De Grand AM, Lee J, Nakayama A, Parker JA, Mihaljevic T, Laurence RG, Dor DM, Cohn LH, Bawendi MG, Frangioni JV. 2004. Near-infrared fluorescent type II quantum dots for sentinel lymph node mapping. *Nat Biotechnol* 22: 93-97.
- Kishore AS, Surekha P, Murthy PB. 2009. Assessment of the dermal and ocular irritation potential of multi-walled carbon nanotubes by using in vitro and in vivo methods. *Toxicol Lett* 191: 268-274.
- Kisin E, Murray AR, Schwegler-Berry D, Scabilloni J, Mercer RR, Chirila M, Young S, Leonard S, Keohavong P, Fadeel B, Kagan VE, Castranova V, Shvedova AA. 2010. Pulmonary response, oxidative stress and genotoxicity induced by carbon nanotubes. *The Toxicologist* 114: A793.
- Kiss B, Biro T, Czifra G, Toth BI, Kertesz Z, Szikszai Z, Kiss AZ, Juhasz I, Zouboulis CC, Hunyadi J. 2008. Investigation of micronized titanium dioxide penetration in human skin xenografts and its effect on cellular functions of human skin-derived cells. *Exp Dermatol* 17: 659-667.
- Kniesel U, Wolburg H. 2000. Tight junctions of the blood-brain barrier. *Cell Mol Neurobiol* 20: 57-76.
- Knuckles TL, Yi J, Frazer DG, Leonard HD, Chen BT, Castranova V, Nurkiewicz TR. 2011. Nanoparticle inhalation alters systemic arteriolar vasoreactivity through sympathetic and cyclooxygenase-mediated pathways. *Nanotoxicology*.
- Kohli AK, Alpar HO. 2004. Potential use of nanoparticles for transcutaneous vaccine delivery: effect of particle size and charge. *Int J Pharm* 275: 13-17.
- Koziara JM, Lockman PR, Allen DD, Mumper RJ. 2006. The blood-brain barrier and brain drug delivery. *J Nanosci Nanotechnol* 6: 2712-2735.
- Kreyling WG, Scheuch G. 2000. Clearance of particles deposited in the lungs. In: Gehr P, Heyder J, editors. *Particle-Lung Interactions*. New York: Marcel Dekker. 323-376.
- Kreyling WG, Semmler M, Erbe F, Mayer P, Takenaka S, Schulz H, Oberdörster G, Ziesenis A. 2002. Translocation of ultrafine insoluble iridium particles from lung epithelium to extrapulmonary organs is size dependent but very low. *J Toxicol Environ Health A* 65: 1513-1530.
- Kreyling WG, Semmler-Behnke M, Seitz J, Scymczak W, Wenk A, Mayer P, Takenaka S, Oberdörster G. 2009. Size dependence of the translocation of inhaled iridium and carbon nanoparticle aggregates from the lung of rats to the blood and secondary target organs. *Inhal Toxicol* 21: 55-60.
- Krug HF, Wick P. 2011. Nanotoxicology: An Interdisciplinary Challenge. *Angew Chem Int Ed Engl* 50: 1260-1278.
- Kuhlbusch TA, Fissan H. 2006. Particle characteristics in the reactor and pelletizing areas of carbon black production. *J Occup Environ Hyg* 3: 558-567.
- Kuhlbusch TA, Neumann S, Fissan H. 2004. Number size distribution, mass concentration, and particle composition of PM1, PM2.5, and PM10 in bag filling areas of carbon black production. *J Occup Environ Hyg* 1: 660-671.
- Lademann J, Meinke M, Sterry W, Patzelt A. 2009. (How safe are nanoparticles?). *Hautarzt* 60: 305-309.

- Lademann J, Richter H, Teichmann A, Otberg N, Blume-Peytavi U, Luengo J, Weiss B, Schaefer UF, Lehr CM, Wepf R, Sterry W. 2007. Nanoparticles—An efficient carrier for drug delivery into the hair follicles. *Eur J Pharm Biopharm* 66: 159-164.
- Lademann J, Weigmann H, Rickmeyer C, Barthelmes H, Schaefer H, Mueller G, Sterry W. 1999. Penetration of titanium dioxide microparticles in a sunscreen formulation into the horny layer and the follicular orifice. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 12: 247-256.
- Laden F, Neas LM, Dockery DW, Schwartz J. 2000. Association of fine particulate matter from different sources with daily mortality in six U.S. cities. *Environ Health Perspect* 108: 941-947.
- Lam PK, Chan ES, Ho WS, Liew CT. 2004. In vitro cytotoxicity testing of a nanocrystalline silver dressing (Acticoat) on cultured keratinocytes. *Br J Biomed Sci* 61: 125-127.
- Landsiedel R, Ma-Hock L, Kroll A, Hahn D, Schnekenburger J, Wiench K, Wohlleben W. 2010. Testing metal-oxide nanomaterials for human safety. *Adv Mater* 22: 2601-2627.
- Larese FF, D'Agostin F, Crosera M, Adami G, Renzi N, Bovenzi M, Maina G. 2009. Human skin penetration of silver nanoparticles through intact and damaged skin. *Toxicology* 255: 33-37.
- LeBlanc AJ, Moseley AM, Chen BT, Frazer D, Castranova V, Nurkiewicz TR. 2010. Nanoparticle inhalation impairs coronary microvascular reactivity via a local reactive oxygen species-dependent mechanism. *Cardiovasc Toxicol* 10: 27-36.
- Lee JH, Lee SB, Bae GN, Jeon KS, Yoon JU, Ji JH, Sung JH, Lee BG, Yang JS, Kim HY, Kang CS, Yu IJ. 2010. Exposure assessment of carbon nanotube manufacturing workplaces. *Inhal Toxicol* 22: 369-381.
- Li N, Hao M, Phalen RF, Hinds WC, Nel AE. 2003a. Particulate air pollutants and asthma. A paradigm for the role of oxidative stress in PM-induced adverse health effects. *Clin Immunol* 109: 250-265.
- Li N, Sioutas C, Cho A, Schmitz D, Misra C, Sempf J, Wang M, Oberley T, Froines J, Nel A. 2003b. Ultrafine particulate pollutants induce oxidative stress and mitochondrial damage. *Environ Health Perspect* 111: 455-460.
- Limbach LK, Wick P, Manser P, Grass RN, Bruinink A, Stark WJ. 2007. Exposure of engineered nanoparticles to human lung epithelial cells: influence of chemical composition and catalytic activity on oxidative stress. *Environ Sci Technol* 41: 4158-4163.
- Linse S, Cabaleiro-Lago C, Xue WF, Lynch I, Lindman S, Thulin E, Radford SE, Dawson KA. 2007. Nucleation of protein fibrillation by nanoparticles. *Proc Natl Acad Sci USA* 104: 8691-8696.
- Liu J, Wong HL, Moselhy J, Bowen B, Wu XY, Johnston MR. 2006. Targeting colloidal particulates to thoracic lymph nodes. *Lung Cancer* 51: 377-386.
- Liu Y, Meyer-Zaika W, Franzka S, Schmid G, Tsoli M, Kuhn H. 2003. Gold-cluster degradation by the transition of B-DNA into A-DNA and the formation of nanowires. *Angew Chem Int Ed Engl* 42: 2853-2857.
- Lockman PR, Koziara JM, Mumper RJ, Allen DD. 2004. Nanoparticle surface charges alter blood-brain barrier integrity and permeability. *J Drug Target* 12: 635-641.
- Lundqvist M, Stigler J, Elia G, Lynch I, Cedervall T, Dawson KA. 2008. Nanoparticle size and surface properties determine the protein corona with possible implications for biological impacts. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 14265-14270.

- Ma L, Liu J, Li N, Wang J, Duan Y, Yan J, Liu H, Wang H, Hong F. 2010. Oxidative stress in the brain of mice caused by translocated nanoparticulate TiO₂ delivered to the abdominal cavity. *Biomaterials* 31: 99-105.
- Magrez A, Kasas S, Salicio V, Pasquier N, Seo JW, Celio M, Catsicas S, Schwaller B, Forro L. 2006. Cellular toxicity of carbon-based nanomaterials. *Nano Lett* 6: 1121-1125.
- Maier KL, Alessandrini F, Beck-Speier I, Hofer TP, Diabaté S, Bitterle E, Stöger T, Jakob T, Behrendt H, Horsch M, Beckers J, Ziesenis A, Hültner L, Frankenberger M, Krauss-Etschmann S, Schulz H. 2008. Health effects of ambient particulate matter--biological mechanisms and inflammatory responses to in vitro and in vivo particle exposures. *Inhal Toxicol* 20: 319-337.
- Manna SK, Sarkar S, Barr J, Wise K, Barrera EV, Jejelowo O, Rice-Ficht AC, Ramesh GT. 2005. Single-walled carbon nanotube induces oxidative stress and activates nuclear transcription factor-kappaB in human keratinocytes. *Nano Lett* 5: 1676-1684.
- Mattenklott M, Höfert N. 2009. Stäube an Arbeitsplätzen und in der Umwelt - Vergleich der Begriffsbestimmungen. *Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft* 69: 127-129.
- Mavon A, Miquel C, Lejeune O, Payre B, Moretto P. 2007. In vitro percutaneous absorption and in vivo stratum corneum distribution of an organic and a mineral sunscreen. *Skin Pharmacol Physiol* 20: 10-20.
- Maysinger D, Behrendt M, Lalancette-Hebert M, Kriz J. 2007. Real-time imaging of astrocyte response to quantum dots: in vivo screening model system for biocompatibility of nanoparticles. *Nano Lett* 7: 2513-2520.
- Mazziotti S, Costa C, Ascenti G, Lamberto S, Scribano E. 2002. Unusual pleural involvement after exposure to amorphous silicates (Liparitis): report of two cases. *Eur Radiol* 12: 1058-1060.
- Mercer RR, Hubbs AF, Scabilloni JF, Wang L, Battelli LA, Schwegler-Berry D, Castranova V, Porter DW. 2010. Distribution and persistence of pleural penetrations by multi-walled carbon nanotubes. *Part Fibre Toxicol* 7: 28.
- Merget R, Bauer T, Küpper HU, Philippou S, Bauer HD, Breitstadt R, Bruening T. 2002. Health hazards due to the inhalation of amorphous silica. *Arch Toxicol* 75: 625-634.
- Methner MM. 2008. Engineering case reports. Effectiveness of local exhaust ventilation (LEV) in controlling engineered nanomaterial emissions during reactor cleanout operations. *J Occup Environ Hyg* 5: D63-69.
- Miller A, Drake PL, Hintz P, Habjan M. 2010. Characterizing exposures to airborne metals and nanoparticle emissions in a refinery. *Ann Occup Hyg* 54: 504-513.
- Mills NL, Amin N, Robinson SD, Anand A, Davies J, Patel D, de la Fuente JM, Cassee FR, Boon NA, Macnee W, Millar AM, Donaldson K, Newby DE. 2006. Do inhaled carbon nanoparticles translocate directly into the circulation in humans? *Am J Respir Crit Care Med* 173: 426-431.
- Mills NL, Donaldson K, Hadoke PW, Boon NA, MacNee W, Cassee FR, Sandstrom T, Blomberg A, Newby DE. 2009. Adverse cardiovascular effects of air pollution. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 6: 36-44.
- Mollinedo F, Borregaard N, Boxer LA. 1999. Novel trends in neutrophil structure, function and development. *Immunol Today* 20: 535-537.

- Monteiller C, Tran L, MacNee W, Faux S, Jones A, Miller B, Donaldson K. 2007. The pro-inflammatory effects of low-toxicity low-solubility particles, nanoparticles and fine particles, on epithelial cells in vitro: the role of surface area. *Occup Environ Med* 64: 609-615.
- Monteiro-Riviere NA, Nemanich RJ, Inman AO, Wang YY, Riviere JE. 2005. Multi-walled carbon nanotube interactions with human epidermal keratinocytes. *Toxicol Lett* 155: 377-384.
- Morgenstern V, Zutavern A, Cyrys J, Brockow I, Koletzko S, Krämer U, Behrendt H, Herbarth O, von Berg A, Bauer CP, Wichmann HE, Heinrich J. 2008. Atopic diseases, allergic sensitization, and exposure to traffic-related air pollution in children. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1331-1337.
- Mortensen LJ, Oberdörster G, Pentland AP, Delouise LA. 2008. In vivo skin penetration of quantum dot nanoparticles in the murine model: the effect of UVR. *Nano Lett* 8: 2779-2787.
- Mowat AM. 2003. Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nat Rev Immunol* 3: 331-341.
- Muller J, Delos M, Panin N, Rabolli V, Huaux F, Lison D. 2009. 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.
- Muller J, Huaux F, Moreau N, Misson P, Heilier JF, Delos M, Arras M, Fonseca A, Nagy JB, Lison D. 2005. Respiratory toxicity of multi-wall carbon nanotubes. *Toxicol Appl Pharmacol* 207: 221-231.
- Murphy FA, Poland CA, Duffin R, Al-Jamal KT, Ali-Boucetta H, Nunes A, Byrne F, Prina-Mello A, Volkov Y, Li S, Mather SJ, Bianco A, Prato M, Macnee W, Wallace WA, Kostarelos K, Donaldson K. 2011. Length-dependent retention of carbon nanotubes in the pleural space of mice initiates sustained inflammation and progressive fibrosis on the parietal pleura. *Am J Pathol* 178: 2587-2600.
- Murray AR, Kisin E, Leonard SS, Young SH, Kommineni C, Kagan VE, Castranova V, Shvedova AA. 2009. Oxidative stress and inflammatory response in dermal toxicity of single-walled carbon nanotubes. *Toxicology* 257: 161-171.
- Nagaveni K, Sivalingam G, Hegde MS, Madras G. 2004. Photocatalytic degradation of organic compounds over combustion-synthesized nano-TiO₂. *Environ Sci Technol* 38: 1600-1604.
- Nagy Z, Peters H, Huttner I. 1983. Charge-related alterations of the cerebral endothelium. *Lab Invest* 49: 662-671.
- NanoDerm. 2007. Quality of skin as a barrier to ultra-fine particles. Final Report. (Projekt Number: QLK4-CT-2002-02678). <http://www.uni-leipzig.de/~nanoderm/>.
- nanoSAFE. 2008. Safe production and use of nanomaterials. Are conventional protective devices such as fibrous filter media, respirator cartridges, protective clothing and gloves also efficient for nanoaerosols? Dissemination report. DR-325/326-200801-1. 1-8.
- Nel A, Xia T, Madler L, Li N. 2006. Toxic potential of materials at the nanolevel. *Science* 311: 622-627.
- Nel AE, Madler L, Velegol D, Xia T, Hoek EM, Somasundaran P, Klaessig F, Castranova V, Thompson M. 2009. Understanding biophysicochemical interactions at the nano-bio interface. *Nat Mater* 8: 543-557.

- Nemmar A, Hoet PH, Vandervoort P, Dinsdale D, Nemery B, Hoylaerts MF. 2007. Enhanced peripheral thrombogenicity after lung inflammation is mediated by platelet-leukocyte activation: role of P-selectin. *J Thromb Haemost* 5: 1217-1226.
- Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B. 2002. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation* 105: 411-414.
- Nikula KJ, Avila KJ, Griffith WC, Mauderly JL. 1997. Lung tissue responses and sites of particle retention differ between rats and cynomolgus monkeys exposed chronically to diesel exhaust and coal dust. *Fundam Appl Toxicol* 37: 37-53.
- NIOSH. 2010. Occupational exposure to carbon nanotubes and nanofibers. Current Intelligence Bulletin Draft document.
- NIOSH. 2011. Occupational Exposure to Titanium Dioxide. Current Intelligence Bulletin 63.
- Nohynek GJ, Lademann J, Ribaud C, Roberts MS. 2007. Grey goo on the skin? Nanotechnology, cosmetic and sunscreen safety. *Crit Rev Toxicol* 37: 251-277.
- Nurkiewicz TR, Porter DW, Barger M, Millecchia L, Rao KM, Marvar PJ, Hubbs AF, Castranova V, Boegehold MA. 2006. Systemic microvascular dysfunction and inflammation after pulmonary particulate matter exposure. *Environ Health Perspect* 114: 412-419.
- Nurkiewicz TR, Porter DW, Hubbs AF, Cumpston JL, Chen BT, Frazer DG, Castranova V. 2008. Nanoparticle inhalation augments particle-dependent systemic microvascular dysfunction. *Part Fibre Toxicol* 5: 1.
- Nwokolo CU, Lewin JF, Hudson M, Pounder RE. 1992. Transmucosal penetration of bismuth particles in the human stomach. *Gastroenterology* 102: 163-167.
- Oberdörster E. 2004a. Manufactured nanomaterials (fullerenes, C60) induce oxidative stress in the brain of juvenile largemouth bass. *Environ Health Perspect* 112: 1058-1062.
- Oberdörster G. 2000a. Toxicology of ultrafine particles: in vivo studies. *Philos Trans R Soc Lond A* 358: 2719-2740.
- Oberdörster G. 2002. Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles. *Inhal Toxicol* 14: 29-56.
- Oberdörster G, Ferin J, Gelein R, Soderholm SC, Finkelstein J. 1992a. Role of the alveolar macrophage in lung injury: studies with ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 97: 193-199.
- Oberdörster G, Ferin J, Morrow PE. 1992b. Volumetric loading of alveolar macrophages (AM): a possible basis for diminished AM-mediated particle clearance. *Exp Lung Res* 18: 87-104.
- Oberdörster G, Finkelstein JN, Johnston C, Gelein R, Cox C, Baggs R, Elder AC. 2000b. Acute pulmonary effects of ultrafine particles in rats and mice. Health Effects Institute. Research Report. Cambridge, MA 96.
- Oberdörster G, Maynard A, Donaldson K, Castranova V, Fitzpatrick J, Ausman K, Carter J, Karn B, Kreyling W, Lai D, Olin S, Monteiro-Riviere N, Warheit D, Yang H. 2005a. Principles for characterizing the potential human health effects from exposure to nanomaterials: elements of a screening strategy. *Part Fibre Toxicol* 2: 8.

- Oberdörster G, Morrow PE, Spurny K. 1988. Size dependent lymphatic short term clearance of amosite fibers in the lung. *Ann Occup Hyg* 32: 149-156.
- Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. 2005b. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 113: 823-839.
- Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Kreyling W, Cox C. 2004b. Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. *Inhal Toxicol* 16: 437-445.
- Ohl L, Mohaupt M, Czeloth N, Hintzen G, Kiafard Z, Zwirner J, Blankenstein T, Henning G, Forster R. 2004. CCR7 governs skin dendritic cell migration under inflammatory and steady-state conditions. *Immunity* 21: 279-288.
- Oldfors A, Fardeau M. 1983. The permeability of the basal lamina at the neuromuscular junction. An ultrastructural study of rat skeletal muscle using particulate tracers. *Neuropathol Appl Neurobiol* 9: 419-432.
- Paddle-Ledinek JE, Nasa Z, Cleland HJ. 2006. Effect of different wound dressings on cell viability and proliferation. *Plast Reconstr Surg* 117: 110S-118S; discussion 119S-120S.
- Pan Z, Lee W, Slutsky L, Clark RA, Pernodet N, Rafailovich MH. 2009. Adverse effects of titanium dioxide nanoparticles on human dermal fibroblasts and how to protect cells. *Small* 5: 511-520.
- Papageorgiou I, Brown C, Schins R, Singh S, Newson R, Davis S, Fisher J, Ingham E, Case CP. 2007. The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro. *Biomaterials* 28: 2946-2958.
- Pauluhn J. 2010. Subchronic 13-week inhalation exposure of rats to multiwalled carbon nanotubes: toxic effects are determined by density of agglomerate structures, not fibrillar structures. *Toxicol Sci* 113: 226-242.
- PEN. 2011. www.nanotechproject.org/inventories/consumer/analysis_draft/. The Project on Emerging Nanotechnologies.
- Peng RD, Chang HH, Bell ML, McDermott A, Zeger SL, Samet JM, Dominici F. 2008. Coarse particulate matter air pollution and hospital admissions for cardiovascular and respiratory diseases among Medicare patients. *JAMA* 299: 2172-2179.
- Pernodet N, Fang X, Sun Y, Bakhtina A, Ramakrishnan A, Sokolov J, Ulman A, Rafailovich M. 2006. Adverse effects of citrate/gold nanoparticles on human dermal fibroblasts. *Small* 2: 766-773.
- Peters A, Greven S, Heid IM, Baldari F, Breitner S, Bellander T, Chrysohoou C, Illig T, Jacquemin B, Koenig W, Lanki T, Nyberg F, Pekkanen J, Pistelli R, Ruckerl R, Stefanadis C, Schneider A, Sunyer J, Wichmann HE. 2009. Fibrinogen genes modify the fibrinogen response to ambient particulate matter. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 484-491.
- Peters TM, Elzey S, Johnson R, Park H, Grassian VH, Maher T, O'Shaughnessy P. 2009. Airborne monitoring to distinguish engineered nanomaterials from incidental particles for environmental health and safety. *J Occup Environ Hyg* 6: 73-81.
- Pflücker F, Wendel V, Hohenberg H, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Gers-Barlag H. 2001. The human stratum corneum layer: an effective barrier against dermal uptake of different forms of topically applied micronised titanium dioxide. *Skin Pharmacol Appl Skin Physiol* 14: 92-97.
- Pisanic TR, 2nd, Blackwell JD, Shubayev VI, Finones RR, Jin S. 2007. Nanotoxicity of iron oxide nanoparticle internalization in growing neurons. *Biomaterials* 28: 2572-2581.

- Plitzko S. 2009. Workplace exposure to engineered nanoparticles. *Inhal Toxicol* 21: 25-29.
- Poland CA, Duffin R, Kinloch I, Maynard A, Wallace WA, Seaton A, Stone V, Brown S, Macnee W, Donaldson K. 2008. Carbon nanotubes introduced into the abdominal cavity of mice show asbestos-like pathogenicity in a pilot study. *Nat Nanotechnol* 3: 423-428.
- Poon VK, Burd A. 2004. In vitro cytotoxicity of silver: implication for clinical wound care. *Burns* 30: 140-147.
- Pope CA, 3rd, Burnett RT, Krewski D, Jerrett M, Shi Y, Calle EE, Thun MJ. 2009a. Cardiovascular mortality and exposure to airborne fine particulate matter and cigarette smoke: shape of the exposure-response relationship. *Circulation* 120: 941-948.
- Pope CA, 3rd, Ezzati M, Dockery DW. 2009b. Fine-particulate air pollution and life expectancy in the United States. *N Engl J Med* 360: 376-386.
- Porter DW, Hubbs AF, Mercer RR, Wu N, Wolfarth MG, Sriram K, Leonard S, Battelli L, Schwegler-Berry D, Friend S, Andrew M, Chen BT, Tsuruoka S, Endo M, Castranova V. 2010. Mouse pulmonary dose- and time course-responses induced by exposure to multi-walled carbon nanotubes. *Toxicology* 269: 136-147.
- Pott F, Roller M. 2005. Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur J Oncol* 10: 249-281.
- Powers CM, Wrench N, Ryde IT, Smith AM, Seidler FJ, Slotkin TA. 2010. Silver impairs neurodevelopment: studies in PC12 cells. *Environ Health Perspect* 118: 73-79.
- Pulskamp K, Diabaté S, Krug HF. 2007. Carbon nanotubes show no sign of acute toxicity but induce intracellular reactive oxygen species in dependence on contaminants. *Toxicol Lett* 168: 58-74.
- Radomski A, Jurasz P, Alonso-Escolano D, Drews M, Morandi M, Malinski T, Radomski MW. 2005. Nanoparticle-induced platelet aggregation and vascular thrombosis. *Br J Pharmacol* 146: 882-893.
- Rancan F, Rosan S, Boehm F, Cantrell A, Brellreich M, Schoenberger H, Hirsch A, Moussa F. 2002. Cytotoxicity and photocytotoxicity of a dendritic C(60) mono-adduct and a malonic acid C(60) tris-adduct on Jurkat cells. *J Photochem Photobiol B* 67: 157-162.
- Reiser KM, Last JA. 1979. Silicosis and fibrogenesis: fact and artifact. *Toxicology* 13: 51-72.
- Rejman J, Oberle V, Zuhorn IS, Hoekstra D. 2004. Size-dependent internalization of particles via the pathways of clathrin- and caveolae-mediated endocytosis. *Biochem J* 377: 159-169.
- Riviere JE. 2009. Pharmacokinetics of nanomaterials: an overview of carbon nanotubes, fullerenes and quantum dots. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol* 1: 26-34.
- Rothen-Rutishauser BM, Schurch S, Haenni B, Kapp N, Gehr P. 2006. Interaction of fine particles and nanoparticles with red blood cells visualized with advanced microscopic techniques. *Environ Sci Technol* 40: 4353-4359.
- Rouse JG, Haslauer CM, Loba EG, Monteiro-Riviere NA. 2008. Cyclic tensile strain increases interactions between human epidermal keratinocytes and quantum dot nanoparticles. *Toxicol In Vitro* 22: 491-497.
- Rouse JG, Yang J, Ryman-Rasmussen JP, Barron AR, Monteiro-Riviere NA. 2007. Effects of mechanical flexion on the penetration of fullerene amino acid-derivatized peptide nanoparticles through skin. *Nano Lett* 7: 155-160.

- Rückerl R, Phipps RP, Schneider A, Frampton M, Cyrus J, Oberdörster G, Wichmann HE, Peters A. 2007. Ultrafine particles and platelet activation in patients with coronary heart disease--results from a prospective panel study. *Part Fibre Toxicol* 4: 1.
- Ryman-Rasmussen JP, Cesta MF, Brody AR, Shipley-Phillips JK, Everitt JI, Tewksbury EW, Moss OR, Wong BA, Dodd DE, Andersen ME, Bonner JC. 2009a. Inhaled carbon nanotubes reach the subpleural tissue in mice. *Nat Nanotechnol* 4: 747-751.
- Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. 2006. Penetration of intact skin by quantum dots with diverse physicochemical properties. *Toxicol Sci* 91: 159-165.
- Ryman-Rasmussen JP, Riviere JE, Monteiro-Riviere NA. 2007. Surface coatings determine cytotoxicity and irritation potential of quantum dot nanoparticles in epidermal keratinocytes. *J Invest Dermatol* 127: 143-153.
- Ryman-Rasmussen JP, Tewksbury EW, Moss OR, Cesta MF, Wong BA, Bonner JC. 2009b. Inhaled multiwalled carbon nanotubes potentiate airway fibrosis in murine allergic asthma. *Am J Respir Cell Mol Biol* 40: 349-358.
- Saffiotti U. 1992. Lung cancer induction by crystalline silica. *Prog Clin Biol Res* 374: 51-69.
- Sager TM, Castranova V. 2009. Surface area of particle administered versus mass in determining the pulmonary toxicity of ultrafine and fine carbon black: comparison to ultrafine titanium dioxide. *Part Fibre Toxicol* 6: 15.
- Sargent LM, Shvedova AA, Hubbs AF, Salisbury JL, Benkovic SA, Kashon ML, Lowry DT, Murray AR, Kisin ER, Friend S, McKinstry KT, Battelli L, Reynolds SH. 2009. Induction of aneuploidy by single-walled carbon nanotubes. *Environ Mol Mutagen* 50: 708-717.
- Sarkar S, Sharma C, Yog R, Periakaruppan A, Jejelowo O, Thomas R, Barrera EV, Rice-Ficht AC, Wilson BL, Ramesh GT. 2007. Analysis of stress responsive genes induced by single-walled carbon nanotubes in BJ Foreskin cells. *J Nanosci Nanotechnol* 7: 584-592.
- Sarkozi L, Horvath E, Konya Z, Kiricsi I, Szalay B, Vezer T, Papp A. 2009. Subacute intratracheal exposure of rats to manganese nanoparticles: behavioral, electrophysiological, and general toxicological effects. *Inhal Toxicol* 21: 83-91.
- Sato K, Imai Y, Irimura T. 1998. Contribution of dermal macrophage trafficking in the sensitization phase of contact hypersensitivity. *J Immunol* 161: 6835-6844.
- Sato Y, Yokoyama A, Shibata K, Akimoto Y, Ogino S, Nodasaka Y, Kohgo T, Tamura K, Akasaka T, Uo M, Motomiya K, Jeyadevan B, Ishiguro M, Hatakeyama R, Watari F, Tohji K. 2005. Influence of length on cytotoxicity of multi-walled carbon nanotubes against human acute monocytic leukemia cell line THP-1 in vitro and subcutaneous tissue of rats in vivo. *Mol Biosyst* 1: 176-182.
- Savic R, Luo L, Eisenberg A, Maysinger D. 2003. Micellar nanocontainers distribute to defined cytoplasmic organelles. *Science* 300: 615-618.
- Saxon A, Diaz-Sanchez D. 2005. Air pollution and allergy: you are what you breathe. *Nat Immunol* 6: 223-226.
- Sayes CM, Fortner JD, Guo W, Lyon D, Boyd AM, Ausman KD, Tao YJ, Sitharaman B, Wilson LJ, Hughes JB, West JL, Colvin VL. 2004. The differential cytotoxicity of water-soluble fullerenes. *Nano Lett* 4: 1881-1887.

- Sayes CM, Gobin AM, Ausman KD, Mendez J, West JL, Colvin VL. 2005. Nano-C60 cytotoxicity is due to lipid peroxidation. *Biomaterials* 26: 7587-7595.
- Sayes CM, Liang F, Hudson JL, Mendez J, Guo W, Beach JM, Moore VC, Doyle CD, West JL, Billups WE, Ausman KD, Colvin VL. 2006a. Functionalization density dependence of single-walled carbon nanotubes cytotoxicity in vitro. *Toxicol Lett* 161: 135-142.
- Sayes CM, Marchione AA, Reed KL, Warheit DB. 2007. Comparative pulmonary toxicity assessments of C60 water suspensions in rats: few differences in fullerene toxicity in vivo in contrast to in vitro profiles. *Nano Lett* 7: 2399-2406.
- Sayes CM, Wahi R, Kurian PA, Liu Y, West JL, Ausman KD, Warheit DB, Colvin VL. 2006b. Correlating nanoscale titania structure with toxicity: a cytotoxicity and inflammatory response study with human dermal fibroblasts and human lung epithelial cells. *Toxicol Sci* 92: 174-185.
- Schleh C, Mühlfeld C, Pulskamp K, Schmiedl A, Nassimi M, Lauenstein HD, Braun A, Krug N, Erpenbeck VJ, Hohlfeld JM. 2009. The effect of titanium dioxide nanoparticles on pulmonary surfactant function and ultrastructure. *Respir Res* 10: 90.
- Schneider M, Stracke F, Hansen S, Schaefer UF. 2009. Nanoparticles and their interactions with the dermal barrier. *Dermatoendocrinol* 1: 197-206.
- Schubert D, Dargusch R, Raitano J, Chan SW. 2006. Cerium and yttrium oxide nanoparticles are neuroprotective. *Biochem Biophys Res Commun* 342: 86-91.
- Schulz J, Hohenberg H, Pflücker F, Gärtner E, Will T, Pfeiffer S, Wepf R, Wendel V, Gers-Barlag H, Wittern KP. 2002. Distribution of sunscreens on skin. *Adv Drug Deliv Rev* 54: S157-163.
- Schwartz J, Coull B, Laden F, Ryan L. 2008. The effect of dose and timing of dose on the association between airborne particles and survival. *Environ Health Perspect* 116: 64-69.
- Schwarzer E, De Matteis F, Giribaldi G, Ulliers D, Valente E, Arese P. 1999. Hemozoin stability and dormant induction of heme oxygenase in hemozoin-fed human monocytes. *Mol Biochem Parasitol* 100: 61-72.
- Searl A, Buchanan D, Cullen RT, Jones AD, Miller BG, Soutar CA. 1999. Biopersistence and durability of nine mineral fibre types in rat lungs over 12 months. *Ann Occup Hyg* 43: 143-153.
- Semmler M, Seitz J, Erbe F, Mayer P, Heyder J, Oberdörster G, Kreyling WG. 2004. Long-term clearance kinetics of inhaled ultrafine insoluble iridium particles from the rat lung, including transient translocation into secondary organs. *Inhal Toxicol* 16: 453-459.
- Serpone N, Salinaro A, Emeline AV, Horikoshi S, Hidaka H, Zhao J. 2002. An in vitro systematic spectroscopic examination of the photostabilities of a random set of commercial sunscreen lotions and their chemical UVB/UVA active agents. *Photochem Photobiol Sci* 1: 970-981.
- Sharma V, Anderson D, Dhawan A. 2012. Zinc oxide nanoparticles induce oxidative DNA damage and ROS-triggered mitochondria mediated apoptosis in human liver cells (HepG2). *Apoptosis*.
- Shimizu M, Tainaka H, Oba T, Mizuo K, Umezawa M, Takeda K. 2009. Maternal exposure to nanoparticulate titanium dioxide during the prenatal period alters gene expression related to brain development in the mouse. *Part Fibre Toxicol* 6: 20.
- Shvedova AA, Castranova V, Kisin ER, Schwegler-Berry D, Murray AR, Gandelsman VZ, Maynard A, Baron P. 2003. Exposure to carbon nanotube material: assessment of nanotube cytotoxicity using human keratinocyte cells. *J Toxicol Environ Health A* 66: 1909-1926.

- Shvedova AA, Kisin E, Murray AR, Johnson VJ, Gorelik O, Arepalli S, Hubbs AF, Mercer RR, Keohavong P, Sussman N, Jin J, Yin J, Stone S, Chen BT, Deye G, Maynard A, Castranova V, Baron PA, Kagan VE. 2008. Inhalation vs. aspiration of single-walled carbon nanotubes in C57BL/6 mice: inflammation, fibrosis, oxidative stress, and mutagenesis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 295: L552-565.
- Shvedova AA, Kisin ER, Mercer R, Murray AR, Johnson VJ, Potapovich AI, Tyurina YY, Gorelik O, Arepalli S, Schwegler-Berry D, Hubbs AF, Antonini J, Evans DE, Ku BK, Ramsey D, Maynard A, Kagan VE, Castranova V, Baron P. 2005. Unusual inflammatory and fibrogenic pulmonary responses to single-walled carbon nanotubes in mice. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 289: L698-708.
- Simko M, Mattsson MO. 2010. Risks from accidental exposures to engineered nanoparticles and neurological health effects: a critical review. *Part Fibre Toxicol* 7: 42.
- Simon-Deckers A, Gouget B, Mayne-L'hermite M, Herlin-Boime N, Reynaud C, Carriere M. 2008. In vitro investigation of oxide nanoparticle and carbon nanotube toxicity and intracellular accumulation in A549 human pneumocytes. *Toxicology* 253: 137-146.
- Singh N, Manshian B, Jenkins GJ, Griffiths SM, Williams PM, Maffei TG, Wright CJ, Doak SH. 2009. NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. *Biomaterials* 30: 3891-3914.
- Sonavane G, Tomoda K, Sano A, Ohshima H, Terada H, Makino K. 2008. In vitro permeation of gold nanoparticles through rat skin and rat intestine: effect of particle size. *Colloids Surf B Biointerfaces* 65: 1-10.
- Spohn P, Hirsch C, Hasler F, Bruinink A, Krug HF, Wick P. 2009. C60 fullerene: a powerful antioxidant or a damaging agent? The importance of an in-depth material characterization prior to toxicity assays. *Environ Pollut* 157: 1134-1139.
- SRU. 2011. Sachverständigenrat für Umweltfragen. Vorsorgestrategien für Nanomaterialien. Sondergutachten. Berlin
- Stoeger T, Takenaka S, Frankenberger B, Ritter B, Karg E, Maier K, Schulz H, Schmid O. 2009. Deducing in vivo toxicity of combustion-derived nanoparticles from a cell-free oxidative potency assay and metabolic activation of organic compounds. *Environ Health Perspect* 117: 54-60.
- Stolzel M, Breitner S, Cyrys J, Pitz M, Wolke G, Kreyling W, Heinrich J, Wichmann HE, Peters A. 2007. Daily mortality and particulate matter in different size classes in Erfurt, Germany. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 17: 458-467.
- Takagi A, Hirose A, Nishimura T, Fukumori N, Ogata A, Ohashi N, Kitajima S, Kanno J. 2008. Induction of mesothelioma in p53^{+/-} mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J Toxicol Sci* 33: 105-116.
- Takeda K, Suzuki K, Ishihara A, Kubo-Irie M, Fujimoto R, Tabata M, Oshio S, Nihei Y, Ihara T, Sugamata M. 2009. Nanoparticles transferred from pregnant mice to their offspring can damage the genital and cranial nerve systems. *J Health Sci* 55: 95-102.
- Tan MH, Commens CA, Burnett L, Snitch PJ. 1996. A pilot study on the percutaneous absorption of microfine titanium dioxide from sunscreens. *Australas J Dermatol* 37: 185-187.
- Tang M, Li Z, Chen L, Xing T, Hu Y, Yang B, Ruan DY, Sun F, Wang M. 2009. The effect of quantum dots on synaptic transmission and plasticity in the hippocampal dentate gyrus area of anesthetized rats. *Biomaterials* 30: 4948-4955.

- Tang M, Wang M, Xing T, Zeng J, Wang H, Ruan DY. 2008. Mechanisms of unmodified CdSe quantum dot-induced elevation of cytoplasmic calcium levels in primary cultures of rat hippocampal neurons. *Biomaterials* 29: 4383-4391.
- Thurnherr T, Su D, Diener L, Weinberg G, Manser P, Pfänder N, Arrigo R, Schuster ME, Wick P, Krug HF. 2009. Comprehensive evaluation of in vitro toxicity of three large-scale produced carbon nanotubes on human Jurkat T cells and a comparison to crocidolite asbestos. *Nanotoxicology* 3: 319-338.
- Tian F, Cui D, Schwarz H, Estrada GG, Kobayashi H. 2006. Cytotoxicity of single-wall carbon nanotubes on human fibroblasts. *Toxicol In Vitro* 20: 1202-1212.
- Tinkle SS, Antonini JM, Rich BA, Roberts JR, Salmen R, DePree K, Adkins EJ. 2003. Skin as a route of exposure and sensitization in chronic beryllium disease. *Environ Health Perspect* 111: 1202-1208.
- TRGS 900. 2006. Allgemeiner Staubgrenzwert. *BArbBI* 1: 41-55.
- Trop M, Novak M, Rodl S, Hellbom B, Kroell W, Goessler W. 2006. Silver-coated dressing acticoat caused raised liver enzymes and argyria-like symptoms in burn patient. *J Trauma* 60: 648-652.
- Tsai SJ, Hofmann M, Hallock M, Ada E, Kong J, Ellenbecker M. 2009. Characterization and evaluation of nanoparticle release during the synthesis of single-walled and multiwalled carbon nanotubes by chemical vapor deposition. *Environ Sci Technol* 43: 6017-6023.
- Tsoli M, Kuhn H, Brandau W, Esche H, Schmid G. 2005. Cellular uptake and toxicity of Au55 clusters. *Small* 1: 841-844.
- Vial S, Mansuy C, Sagan S, Irinopoulou T, Burlina F, Boudou JP, Chassaing G, Lavielle S. 2008. Peptide-grafted nanodiamonds: preparation, cytotoxicity and uptake in cells. *Chembiochem* 9: 2113-2119.
- Wang B, Feng W, Wang M, Wang T, Gu Y, Zhu M, Ouyang H, Shi J, Zhang F, Zhao Y, Chai Z, Wang H, Wang J. 2008. Acute toxicological impact of nano- and submicro-scaled zinc oxide powder on healthy adult mice. *J Nanopart Res* 10: 263-276.
- Wang J, Liu Y, Jiao F, Lao F, Li W, Gu Y, Li Y, Ge C, Zhou G, Li B, Zhao Y, Chai Z, Chen C. 2008. Time-dependent translocation and potential impairment on central nervous system by intranasally instilled TiO₂ nanoparticles. *Toxicology* 254: 82-90.
- Wang M, Saxon A, Diaz-Sanchez D. 1999. Early IL-4 production driving Th2 differentiation in a human in vivo allergic model is mast cell derived. *Clin Immunol* 90: 47-54.
- Warheit DB, Hoke RA, Finlay C, Donner EM, Reed KL, Sayes CM. 2007a. Development of a base set of toxicity tests using ultrafine TiO₂ particles as a component of nanoparticle risk management. *Toxicol Lett* 171: 99-110.
- Warheit DB, Webb TR, Reed KL, Frerichs S, Sayes CM. 2007b. Pulmonary toxicity study in rats with three forms of ultrafine-TiO₂ particles: differential responses related to surface properties. *Toxicology* 230: 90-104.
- Wick P, Manser P, Limbach LK, Dettlaff-Weglikowska U, Krumeich F, Roth S, Stark WJ, Bruinink A. 2007. The degree and kind of agglomeration affect carbon nanotube cytotoxicity. *Toxicol Lett* 168: 121-131.
- Wikipedia. 2011. Blut-Hirn-Schranke. <http://de.wikipedia.org/wiki/Blut-Hirn-Schranke>.

- Wilson MR, Lightbody JH, Donaldson K, Sales J, Stone V. 2002. Interactions between ultrafine particles and transition metals in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 184: 172-179.
- Witzmann FA, Monteiro-Riviere NA. 2006. Multi-walled carbon nanotube exposure alters protein expression in human keratinocytes. *Nanomedicine* 2: 158-168.
- Wörle-Knirsch JM, Kern K, Schleh C, Adelhelm C, Feldmann C, Krug HF. 2007. Nanoparticulate vanadium oxide potentiated vanadium toxicity in human lung cells. *Environ Sci Technol* 41: 331-336.
- Wottrich R, Diabaté S, Krug HF. 2004. Biological effects of ultrafine model particles in human macrophages and epithelial cells in mono- and co-culture. *Int J Hyg Environ Health* 207: 353-361.
- Wu WH, Sun X, Yu YP, Hu J, Zhao L, Liu Q, Zhao YF, Li YM. 2008. TiO₂ nanoparticles promote beta-amyloid fibrillation in vitro. *Biochem Biophys Res Commun* 373: 315-318.
- Wurster U, Ott G, Wehrle G. 2009. *Nanomaterialien: Arbeitsschutzaspekte*. Karlsruhe: LUBW Landesanstalt für Umwelt, Messungen und Naturschutz Baden-Württemberg.
- Xia T, Kovoichich M, Brant J, Hotze M, Sempf J, Oberley T, Sioutas C, Yeh JI, Wiesner MR, Nel AE. 2006. Comparison of the abilities of ambient and manufactured nanoparticles to induce cellular toxicity according to an oxidative stress paradigm. *Nano Lett* 6: 1794-1807.
- Xia T, Kovoichich M, Liong M, Madler L, Gilbert B, Shi H, Yeh JI, Zink JI, Nel AE. 2008. Comparison of the mechanism of toxicity of zinc oxide and cerium oxide nanoparticles based on dissolution and oxidative stress properties. *ACS Nano* 2: 2121-2134.
- Xia XR, Monteiro-Riviere NA, Riviere JE. 2010. Skin penetration and kinetics of pristine fullerenes (C₆₀) topically exposed in industrial organic solvents. *Toxicol Appl Pharmacol* 242: 29-37.
- Yamago S, Tokuyama H, Nakamura E, Kikuchi K, Kananishi S, Sueki K, Nakahara H, Enomoto S, Ambe F. 1995. In vivo biological behavior of a water-miscible fullerene: ¹⁴C labeling, absorption, distribution, excretion and acute toxicity. *Chem Biol* 2: 385-389.
- Yamakoshi Y, Umezawa N, Ryu A, Arakane K, Miyata N, Goda Y, Masumizu T, Nagano T. 2003. Active oxygen species generated from photoexcited fullerene (C₆₀) as potential medicines: O₂^{-•} versus ¹O₂. *J Am Chem Soc* 125: 12803-12809.
- Yeganeh B, Kull CM, Hull MS, Marr LC. 2008. Characterization of airborne particles during production of carbonaceous nanomaterials. *Environ Sci Technol* 42: 4600-4606.
- Yokel RA, Macphail RC. 2011. Engineered nanomaterials: exposures, hazards, and risk prevention. *J Occup Med Toxicol* 6: 7.
- Yokoyama A, Sato Y, Nodasaka Y, Yamamoto S, Kawasaki T, Shindoh M, Kohgo T, Akasaka T, Uo M, Watari F, Tohji K. 2005. Biological behavior of hat-stacked carbon nanofibers in the subcutaneous tissue in rats. *Nano Lett* 5: 157-161.
- Yu LE, Lanry Yung L-Y, Ong C-N, Tan Y-L, Suresh Balasubramaniam K, Hartono D, Shui G, Wenk MR, Ong W-Y. 2007. Translocation and effects of gold nanoparticles after inhalation exposure in rats. *Nanotoxicology* 1: 235-242.
- Zhang LW, Monteiro-Riviere NA. 2010. Lectins modulate multi-walled carbon nanotubes cellular uptake in human epidermal keratinocytes. *Toxicol In Vitro* 24: 546-551.

- Zhang LW, Yu WW, Colvin VL, Monteiro-Riviere NA. 2008. Biological interactions of quantum dot nanoparticles in skin and in human epidermal keratinocytes. *Toxicol Appl Pharmacol* 228: 200-211.
- Zhang LW, Zeng L, Barron AR, Monteiro-Riviere NA. 2007. Biological interactions of functionalized single-wall carbon nanotubes in human epidermal keratinocytes. *Int J Toxicol* 26: 103-113.
- Zhang Q, Kusaka Y, Zhu X, Sato K, Mo Y, Kluz T, Donaldson K. 2003. Comparative toxicity of standard nickel and ultrafine nickel in lung after intratracheal instillation. *J Occup Health* 45: 23-30.

9 Anhang

9.1 Verzeichnis der Abbildungen

Abbildung 1: Größeneinteilung verschiedener Staub- und Aerosolfraktionen	7
Abbildung 2: Definition und Einteilung von Nanomaterialien	8
Abbildung 3: Anzahl der weltweit kommerziell verfügbaren Nanoprodukte	9
Abbildung 4: Anzahl der im Jahr 2006 und 2011 verfügbaren Nanoprodukte geordnet nach regionaler Herkunft.....	10
Abbildung 5: Anzahl der im Jahr 2006 und 2011 verfügbaren Nanoprodukte geordnet nach verschiedenen Anwendungsbereichen.....	11
Abbildung 6: Anzahl der im Jahr 2006 und 2011 verfügbaren Nanoprodukte geordnet nach chemischen Elementen.....	12
Abbildung 7: Darstellung eines Dextrimers.....	12
Abbildung 8: Struktur einer Mizelle.....	13
Abbildung 9: Aufbau eines Liposoms	14
Abbildung 10: Materialstruktur eines Cadmiumselenid Quantenpunkts	14
Abbildung 11: Geometrie eines C ₆₀ -Fullerens.....	15
Abbildung 12: Struktur eines offenen, mehrwandigen Kohlenstoffnanorohrs mit typischer hexagonaler Struktur	16
Abbildung 13: Konventionen definierter Staubfraktionen nach DIN EN 481	18
Abbildung 14: Depositionswahrscheinlichkeiten von alveolengängigem Staub (A-Staub) in den verschiedenen Regionen des menschlichen Atemtrakts.....	19
Abbildung 15: Transportmechanismen für Nanoobjekte ins Zellinnere	21
Abbildung 16: Übersicht über die Beziehung zwischen Größe, Oberfläche und Volumen (Anzahl) von Nanopartikeln	22
Abbildung 17: Anzahl der Oberflächenmoleküle als Funktion der Partikelgröße	23
Abbildung 18: Vergleich der IL-8-Produktion in humanen Alveolarepithelzellen nach Stimulation mit chemisch unterschiedlichen Partikeln ähnlicher Größe	24
Abbildung 19: Fraktionierte Deposition von inhalierten sNP im menschlichen Respirationstrakt.....	26
Abbildung 20: In-vivo-Retention von nanoskaligen und größeren Partikeln in Alveolarmakrophagen und in intensiv lavagierten Rattenlungen.....	27
Abbildung 21: Caveolen-vermittelte Endozytose von sNP durch das Alveolarepithel	29

Abbildung 22: Lokalisation von olfaktorischer Mukosa und Riechkolben.....	31
Abbildung 23: Überblick über die verschiedenen Transportrouten von Nanopartikeln zum Gehirn nach inhalativer Aufnahme über Nase oder Lunge.....	32
Abbildung 24: Struktureller Aufbau von Epidermis, Dermis und Subcutis	33
Abbildung 25: Anatomie eines Haarfollikels	36
Abbildung 26: Schematischer Aufbau der Darmwand	38
Abbildung 27: Aufnahme von Nanopartikeln über M-Zellen der Darmschleimhaut	39
Abbildung 28: Übersicht der experimentell nachgewiesenen und hypothetischen Aufnahme-, Translokations- und Ausscheiderouten von Nanomaterialien im menschlichen Organismus.	41
Abbildung 29: Induktion von reaktiven Sauerstoffspezies durch Nanomaterialien	45
Abbildung 30: Makrophagen-vermittelte Lungenclearance von kurzen und langen Asbestfasern und verschiedenen Formen von Nanoröhren.....	47
Abbildung 31: Lokalisation und Funktion der Pleura	48
Abbildung 32: Schematische Darstellung der Partikelinteraktion zwischen Pleura visceralis und Pleura parietalis.....	49
Abbildung 33: Mechanismus der partikelinduzierten Bildung von Pleuramesotheliomen.	50
Abbildung 34: Physiologie der Blut-Hirn-Schranke	58
Abbildung 35: Dieselrußfilterprüfstand: Verlauf der Partikelanzahlkonzentration in der Rußabfüllung, Halle und der Außenluft.....	68
Abbildung 36: Anwendung von Nanopolitur zur Kfz-Lackveredelung: Verlauf der Partikelanzahlkonzentration in der Halle und am Arbeitsplatz.	70
Abbildung 37: Partikelkonzentrationen bei Tätigkeiten mit Nano-Zeolithen.....	75
Abbildung 38: Partikelkonzentrationen bei der Herstellung von SWCNTs	76
Abbildung 39: Ablaufschema der Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Nanomaterialien am Arbeitsplatz bei inhalativer Exposition.....	81
Abbildung 40: Einteilung arbeitsplatzrelevanter Nanomaterialien in risikobezogene Stoffgruppen	86

9.2 Verzeichnis der Tabellen

Tabelle 1: Eigenschaften und Anwendungen von Nanomaterialien	17
Tabelle 2: Toxizität-bestimmende Parameter von Nanomaterialien	25
Tabelle 3: In-vitro-Untersuchungen zur Wirkung spezifischer Nanomaterialien auf humane Hautzellen.....	53
Tabelle 4: Experimentelle Befunde zur Wirkung spezifischer Nanomaterialien auf das Nervensystem.....	60
Tabelle 5: Ergebnisse der Arbeitsplatzmessungen	66
Tabelle 6: Anzahlkonzentration von Nanomaterialien an verschiedenen Arbeitsplätzen.....	88

Schriftenreihe Arbeitsschutz und Produktsicherheit

Bisher sind in dieser Schriftenreihe folgende Bände erschienen:

- Band 1 Biostoffverordnung
Ratgeber für Arbeitgeber und Beschäftigte (2006)
- Band 2 Heben und Tragen von Lasten
Ratgeber zur ergonomischen Lastenhandhabung (2007)
- Band 3 Neue EU-Chemikalienverordnung REACH
Ratgeber für kleine und mittlere Unternehmen (KMU) (2007, 2. Auflage 2008)
- Band 4 Exposition am Arbeitsplatz
Staub bei Elektroinstallationsarbeiten (2009)

sowie der vorliegende Band

- Band 5 Nanomaterialien am Arbeitsplatz
Exposition, gesundheitliche Risiken und Präventionsmaßnahmen (2012)

**Bayerisches Landesamt für
Gesundheit und Lebensmittelsicherheit (LGL)**

Telefon: 09131 6808-0
Telefax: 09131 6808-2102
E-Mail: poststelle@lgl.bayern.de
Internet: www.lgl.bayern.de

91058 Erlangen
Eggenreuther Weg 43

85764 Oberschleißheim
Veterinärstraße 2

80538 München
Pfarrstraße 3

97082 Würzburg
Luitpoldstraße 1