

Expositionen in der Chemischen Nanotechnologie – Eine Analyse klinischer und diagnostischer Befunde

**Michaela Mittmann-Frank¹,
Hendrik Berger¹, Claudia Pföhler², Arno Bücken³,
Heinrike Wilkens⁴, Eduard Arzt⁵, Karl-Peter Schmitt⁵,
Gunther Wennemuth⁶, Joachim Schneider⁷ und Axel Buchter¹**

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

² Klinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie,

³ Klinik für Diagnostische und Interventionelle Radiologie,

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

⁵ INM Leibniz-Institut für Neue Materialien gGmbH Saarbrücken,

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

⁷ Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin, Justus-Liebig-Universität Giessen

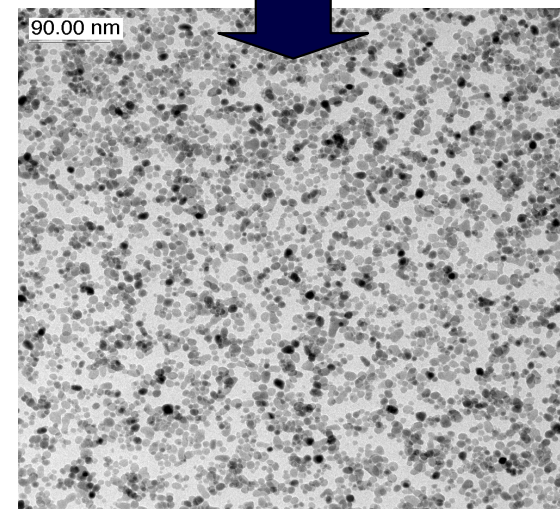
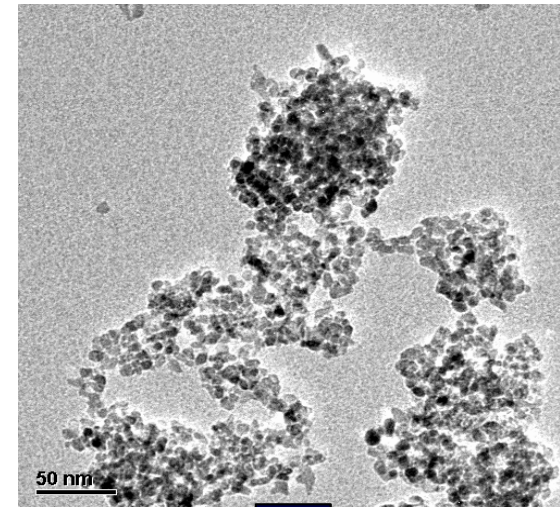


Übersicht

- **Untersuchungs-Kollektiv und Expositionsspektrum**
- **Untersuchungsergebnisse**
 - Individual-Diagnostik
 - Tätigkeitsparallele Diagnostik
 - Arbeitsplatz-Analyse
(orientierende Partikelmessung mit CPC 3007 und Respicon einschließlich Bildgebung (REM/EDX) von Partikelproben - in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. J. Schneider, Giessen)
- **Zusammenfassung und Bewertung**

Untersuchungs-Kollektiv und Expositionsspektrum

- **Untersuchungs-Kollektiv**
 - 10 Mitarbeiter eines Bereiches der chemischen Nanotechnologie
 - 7 Männer & 3 Frauen im mittl. Alter von 45 (28 – 53) Jahren
 - 12-jährige Tätigkeit (3,5 – 18 Jahre)
- **Expositionsspektrum**
 - Herstellung oxidischer Nanomaterialien (bottom-up-Verfahren)
 - Oberflächenmodifikation (3,6,9-Trioxadecansäure)
 - Weiterverarbeitung (top-down-Verfahren zur Zerkleinerung agglomerierter Partikel über Mahlprozesse auf Primärpartikelgröße)



TEM:
Deagglom. ZrO₂
nach OFM und
Reaktivmahlung

Expositionsspektrum

System	Primärpartikelgröße (nm)	Dotierung (Me, mol%)	Mögliche Anwendungen
ZrO ₂	5 - 10	Y ³⁺ , Pr ³⁺ , Sc ³⁺ 0-8	Gassensoren, Filtermembranen SOFC, Kratzfestschichten
SnO ₂	3 - 5		Sensoren, Elektroden
ATO	3 - 5	Sb ³⁺ , 1-10	IR Schutz, elektromagn. Abschirmung
PZT	50 - 100		Sensoren, Aktoren
Y ₂ O ₃	10 - 20	Eu ³⁺ , 0-3	lumineszente Pigmente, Displaytechnik,
TiO ₂	5 - 8	Al ³⁺ , 0,5	UV Schutz, Kosmetik, Grätzel-Cell, Abwasserreinigung-
In ₂ O ₃	10 - 15		IR Schutz, elektrisch leitfähig
ITO	10 - 15	Sn ⁴⁺ , 1-10	IR Schutz, elektrisch leitfähig
α-Al ₂ O ₃	40 - 60		Substrate, Filtermembranen
HAP	10 - 40		Biokeramik, Bioaktive Schichten
Fe ₂ O ₃ /Fe ₃ O ₄ .	5 - 10		Medizin, Datenspeicher
ZnO	5 - 10	Al ³⁺ , 0,1-5	UV- IR Schutz, Varistoren
Zn ₂ SiO ₄	10 - 20	Mn ⁴⁺ , 0,1-10	lumineszente Pigmente, Displaytechnik,
Talkum	x,y: 500 z: 5-10		Füllstoffe für Polymere
BaTiO ₃	5 - 10		Kondensatoren, Sensoren
CaWO ₄	5 - 10		lumineszente Pigmente, Displaytechnik,
Y ₂ SiO ₅	50-60	Eu ³⁺ , Ce ³⁺ , Tb ³⁺ , 1-10	lumineszente Pigmente, Datensicherheit

Ergebnisse Individualdiagnostik



Person	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rhinokonjunktivitis/Dyspnoe	++	-	+	-	-	-	+	+	-	+
Tätigkeitsassoziierte Symptomatik	-	-	+	+	-	-	++	-	-	+
Ex-Zigarettenabusus (py)	12	25	3	-	10	-	-	-	80	-
Lungenfunktion										
• <i>Obstruktion</i>	++	-	+	(+)	-	-	-	+	+	-
• <i>Periphere Flusslimitation</i>	++	-	+	-	-	-	(+)	+	+	-
• <i>Überblähung</i>	++	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
Rö-Th pa										
• <i>Emphysem</i>	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+
• <i>Bronchialwandverdickung</i>	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
HR-/Spiral-CT										
• <i>Emphysem</i>	++	-			-		-		+	+
• <i>Bronchialwandverdickung</i>	+	-			+		+		+	+
• <i>Interstitielle ZV</i>	+	-			-		+		-	-
Serologischer Inhalations-Screen	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
LTT - Zirkonium	(+)	+	-	+	-	-	++	-	-	(+)
Prick - Test Zirkonium	-	-		-			+			-

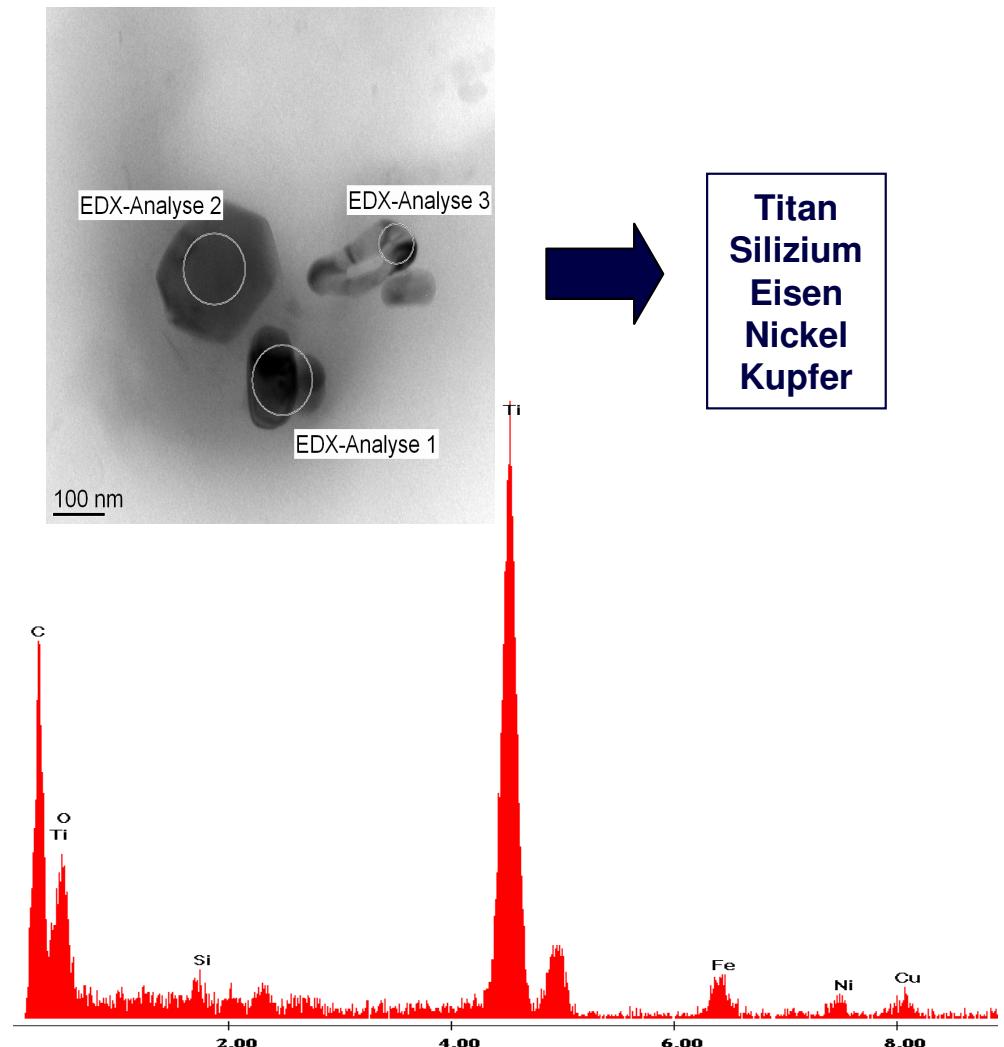
Ergebnisse Individualdiagnostik



Person	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rhinokonjunktivitis/Dyspnoe	++	-	+	-	-	-	+	+	-	+
Tätigkeitsassoziierte Symptomatik	-	-	+	+	-	-	++	-	-	+
Ex-Zigarettenabusus (py)	12	25	3	-	10	-	-	-	80	-
Lungenfunktion										
• <i>Obstruktion</i>	++	-	+	(+)	-	-	-	+	+	-
• <i>Periphere Flusslimitation</i>	++	-	+	-	-	-	(+)	+	+	-
• <i>Überblähung</i>	++	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
Rö-Th pa										
• <i>Emphysem</i>	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+
• <i>Bronchialwandverdickung</i>	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
HR-/Spiral-CT										
• <i>Emphysem</i>	++	-			-		-		+	+
• <i>Bronchialwandverdickung</i>	+	-			+		+		+	+
• <i>Interstitielle ZV</i>	+	-			-		+		-	-
Serologischer Inhalations-Screen	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
LTT - Zirkonium	(+)	+	-	+	-	-	++	-	-	(+)
Prick - Test Zirkonium	-	-		-			+			-

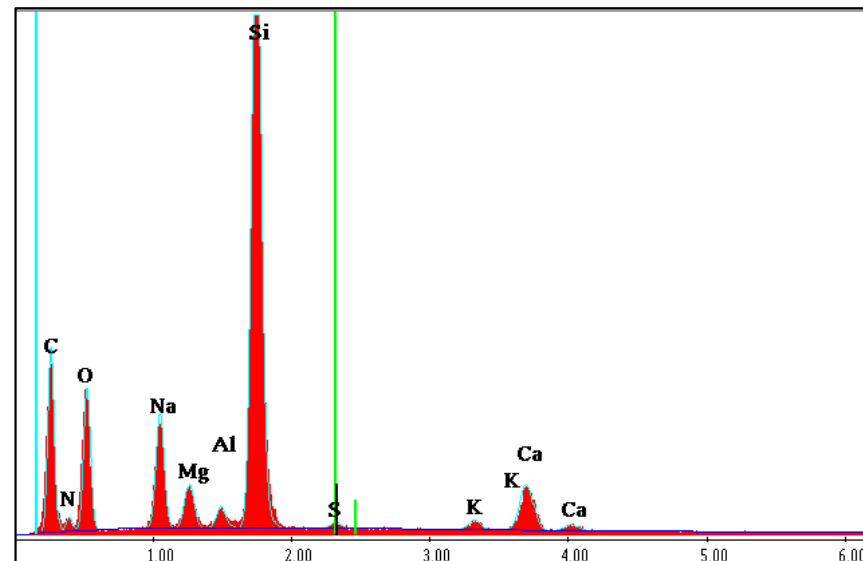
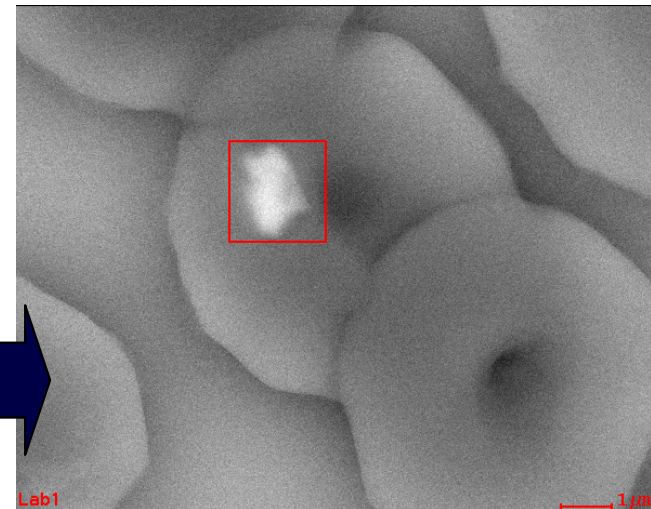
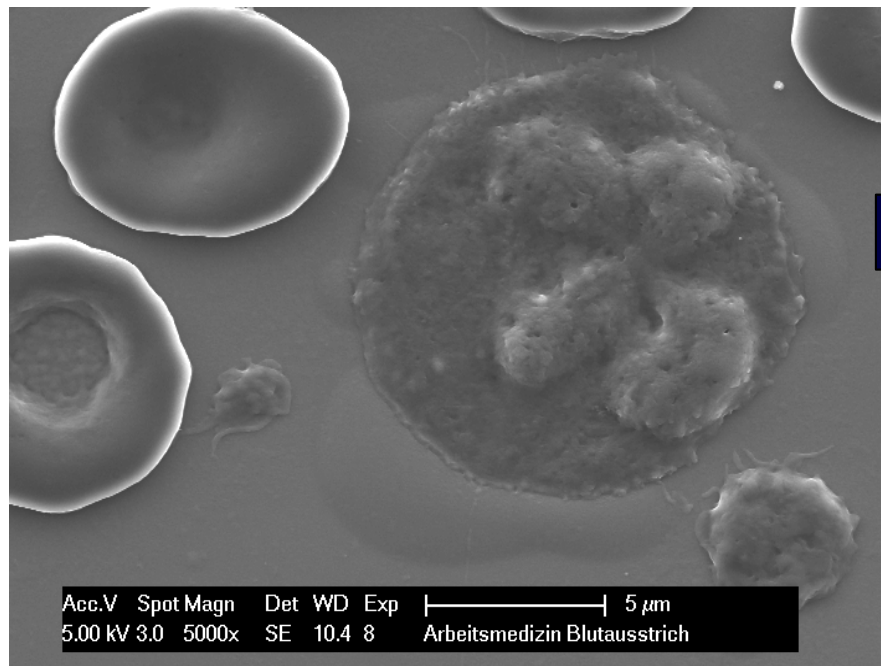
Ergebnisse Individualdiagnostik - BK-Relevanz

- Typ-I- und -IV-Sensibilisierung auf Zirkonium mit klinischer Relevanz
- **Allergische Rhinopathie (4301)**
 - (Berufs-) Anamnese
 - HNO-Status (lokal Steroide)
 - Allergie-Diagnostik
- **Chronische Bronchitis** mit variabler Atemwegsobstruktion (4301/4302)
 - LUFU
 - Bronchoskopie (makroskopisch/histologisch)
 - CT: Peribronchiolitis (Hypersensitivität ?)
 - REM/TEM/EDX-Analyse von asserv. Bronchialgewebe



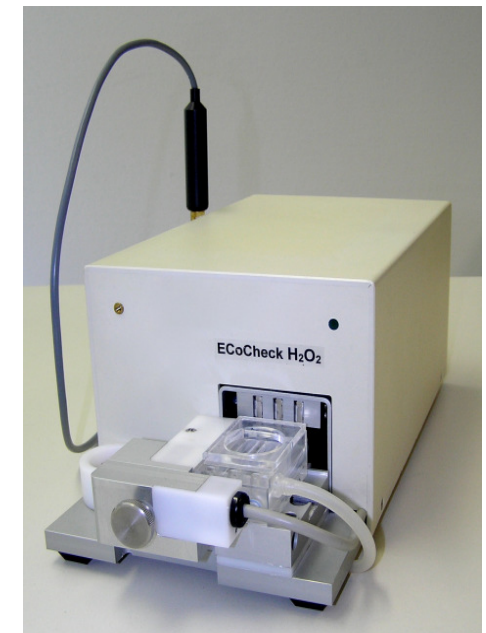
Ergebnisse Individualdiagnostik

REM: Blutausstrich: Silizium-Partikel

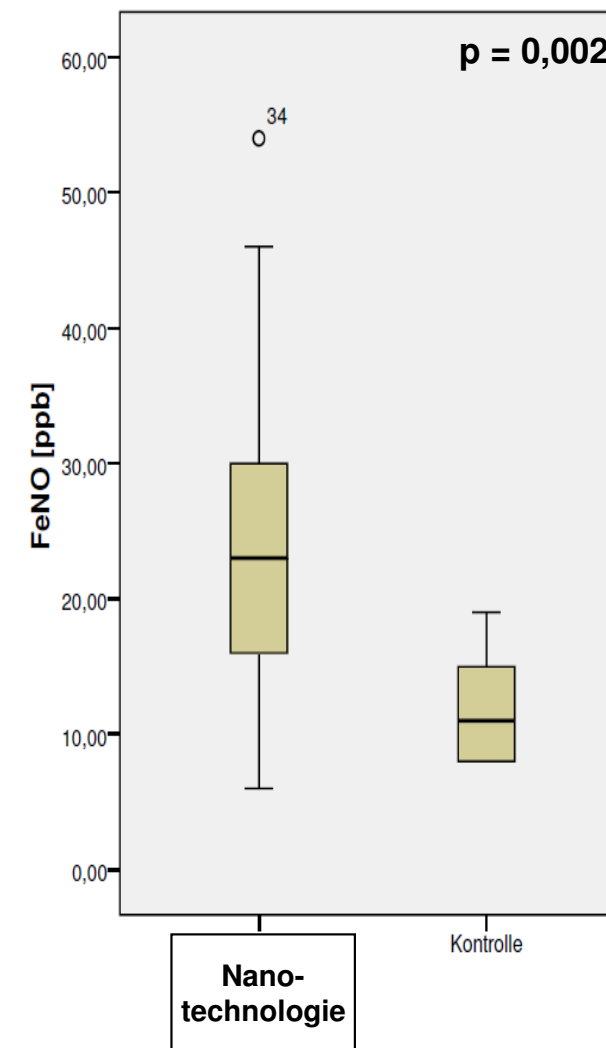
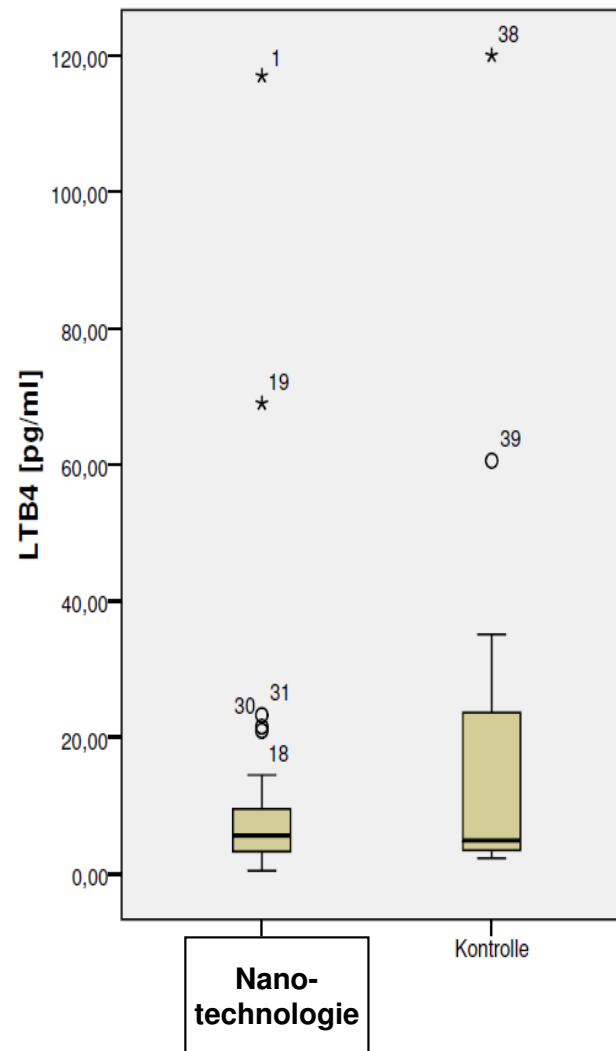


Arbeitsplatz-Diagnostik

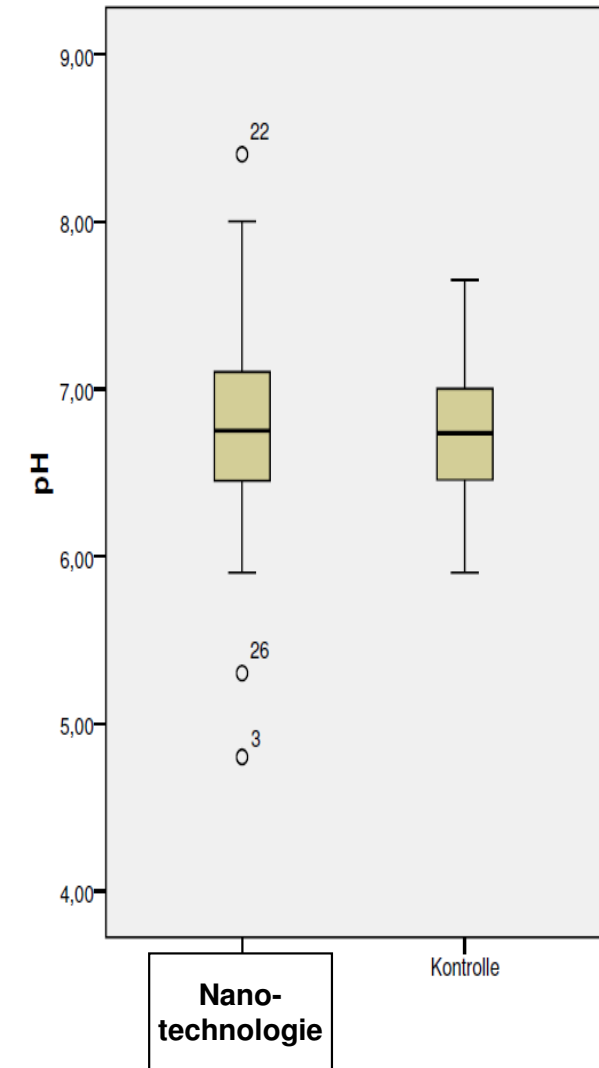
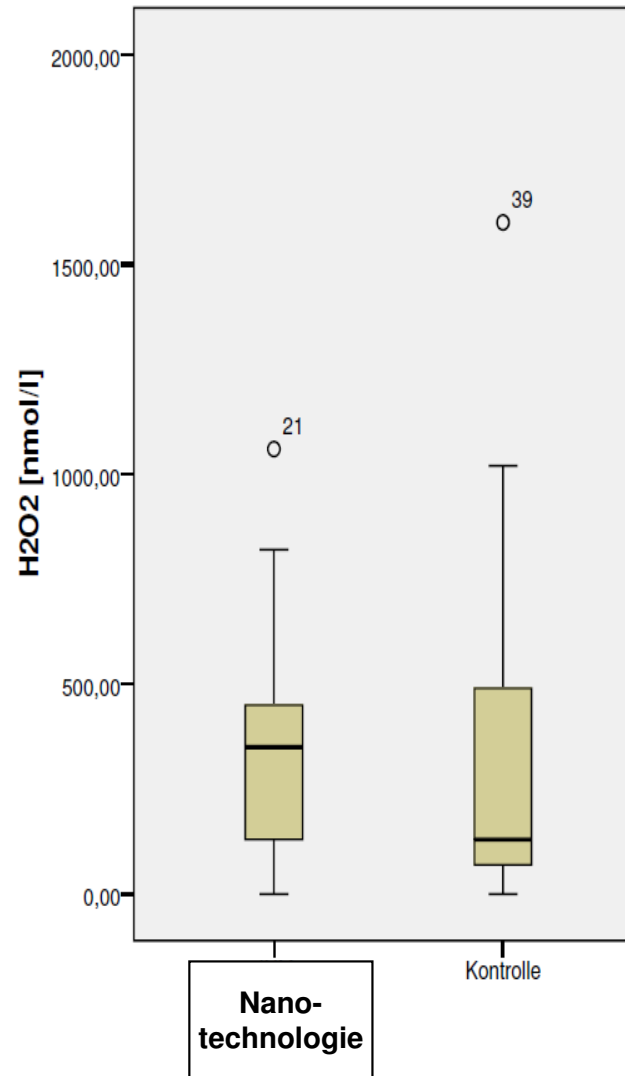
- Prä- & postexpositionell
- **Spirometrie**
- **Exhalierete NO-Fraktion**
- **EBC-Analyse**
 - H_2O_2
 - pH
 - LTB4
 - Zytokine (IFN- γ , Il-12p70, Il-6, Il-8 & VEGF)
- Keine konsistente tätigkeits-assozierte Tages- und/oder Wochendynamik der bisher untersuchten Parameter
- Vergleich mit Kontroll-Kollektiv
 - n = 10
 - 7 Frauen / 3 Männer
 - Altersdurchschnitt 35 Jahre (22 - 52 Jahre)



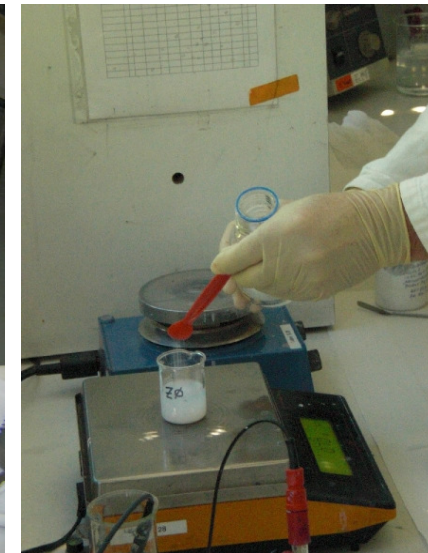
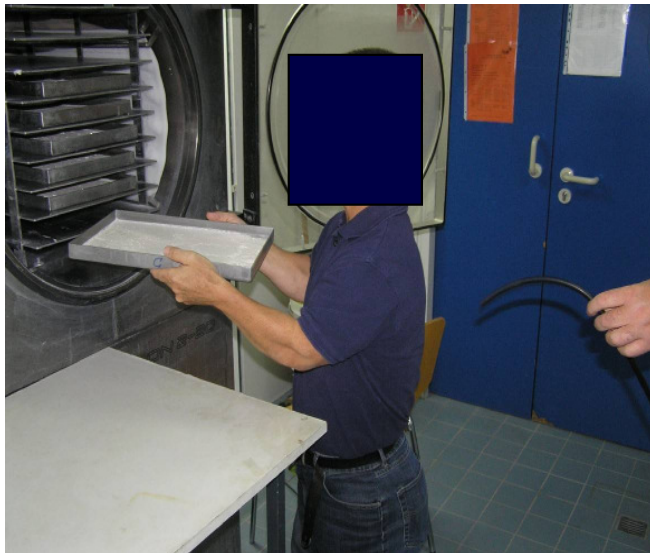
Gruppe		LTB4 [pg/ml]	FeNO [ppb]
Nano- Techn.	N	31	37
	Mittelwert	12,68	23,89
	Standardabw.	23,04	11,26
	Median	5,60	23,00
	Minimum	0,50	6,00
	Maximum	117,00	54,00
Kon- trolle	N	17	10
	Mittelwert	20,09	12,10
	Standardabw.	30,29	3,99
	Median	4,90	11,00
	Minimum	2,30	8,00
	Maximum	120,00	19,00



Gruppe		H2O2 [nmol/l]	pH
Nano-Techn.	N	36	36
	Mittelwert	334,44	6,76
	Standardabw.	259,21	0,70
	Median	350,00	6,75
	Minimum	0,00	4,80
	Maximum	1060	8,40
Kontrolle	N	20	20
	Mittelwert	348,00	6,76
	Standardabw.	420,50	0,47
	Median	130,00	6,74
	Minimum	0,00	5,90
	Maximum	1600	7,65

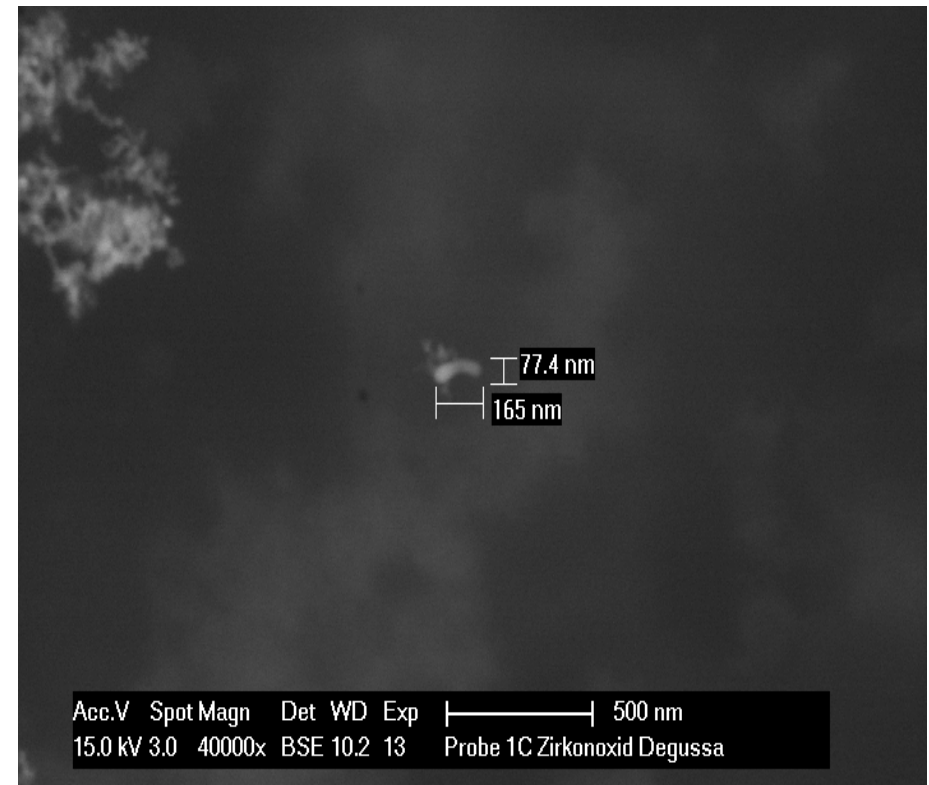
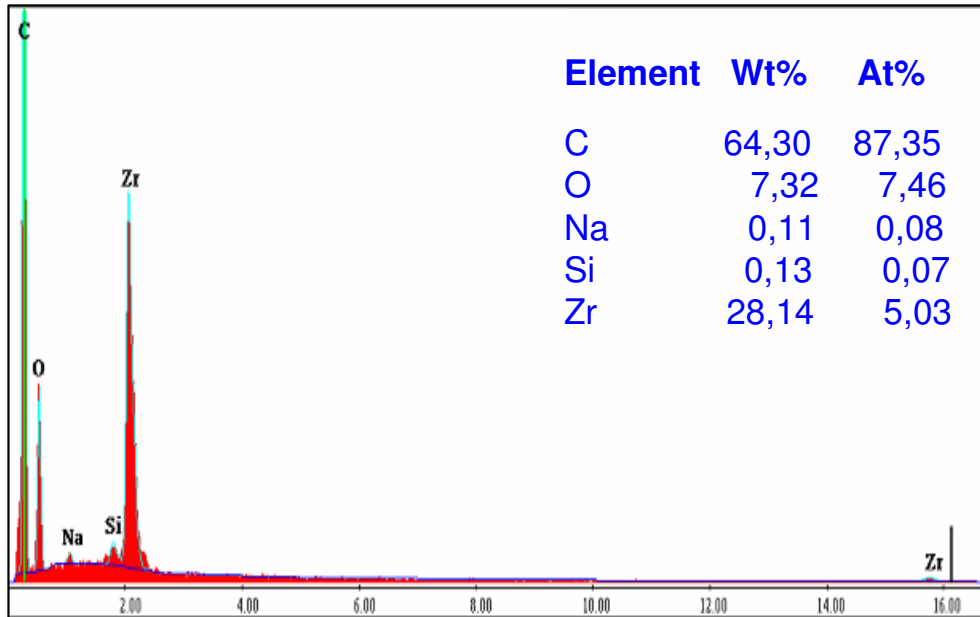


Arbeitsplatz-Analyse: Partikelmessung mit CPC 3007, TSI, Aachen, Germany

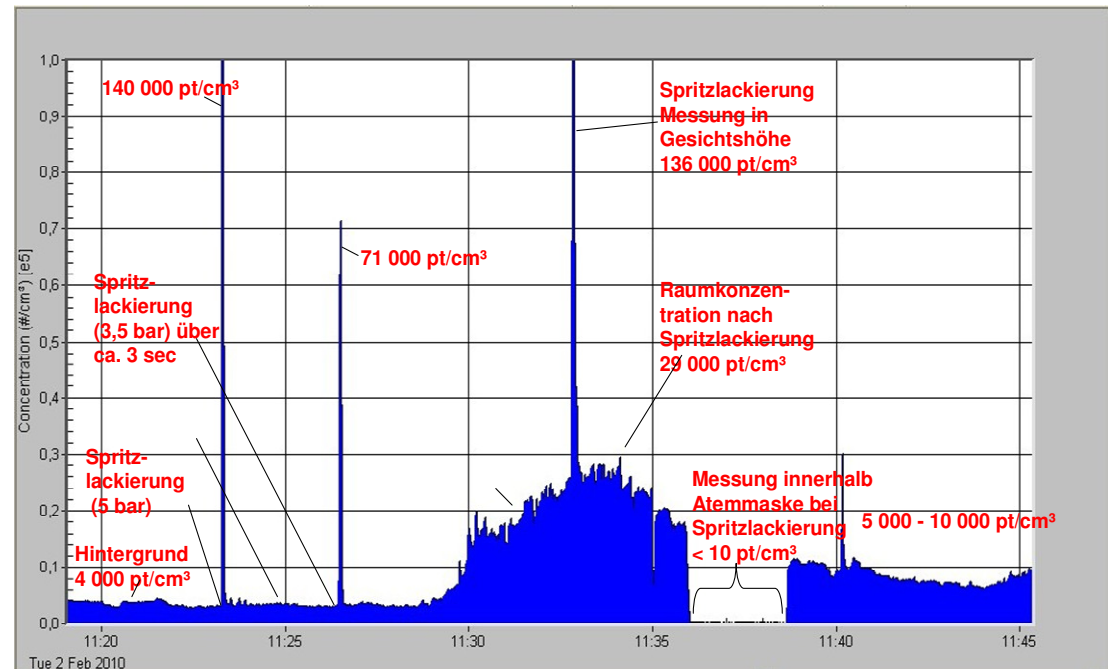


Tätigkeit	Raum-Konz. [pt/cm ³]	Maxima [pt/cm ³]
Transport / Umfüllen v. ZrO ₂ (gefriergetrocknet)	3 000	3 000
Einrühren v. ZrO ₂	6 000	6 000

Arbeitsplatz-Analyse: ZrO₂

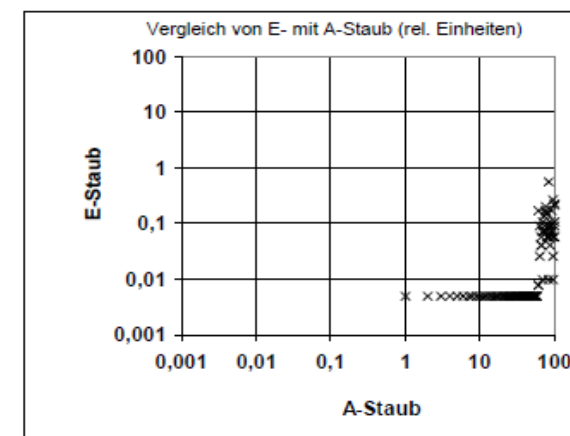
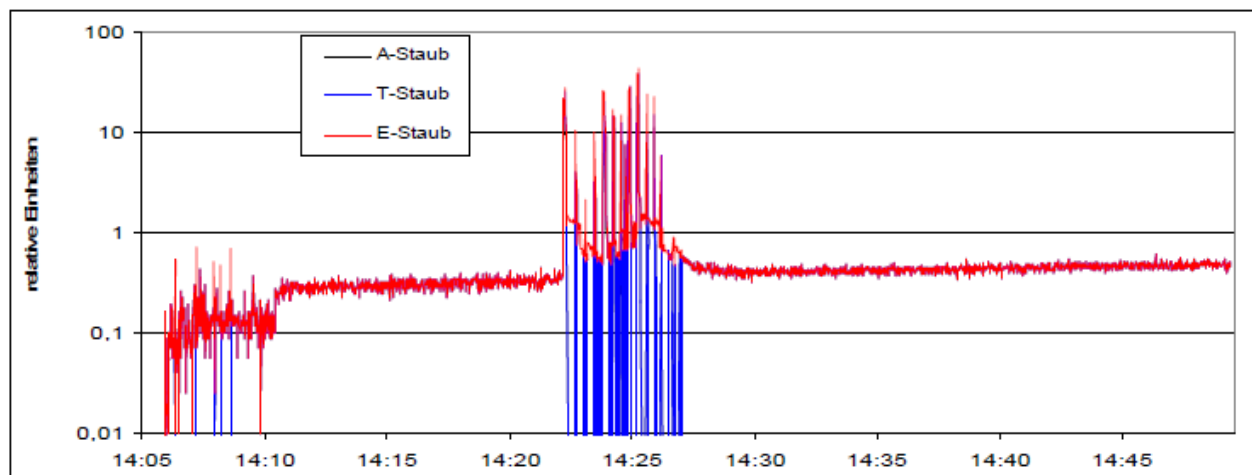
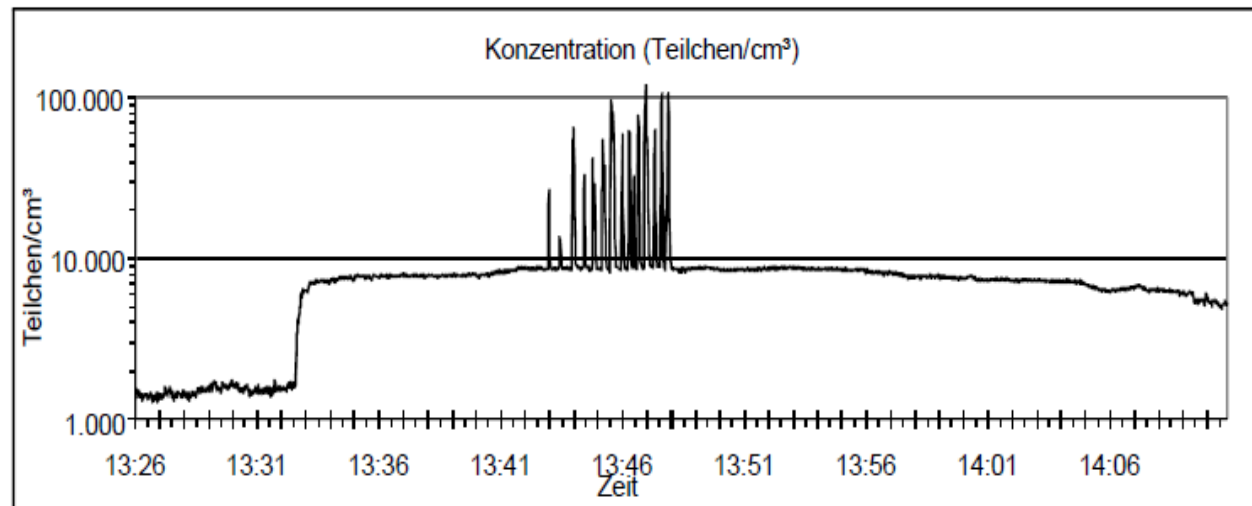


Tätigkeit	Raum-Konz. [pt/cm ³]	Maxima [pt/cm ³]
Umfüllen v. ZrO ₂ mit Absaugung	6 000 - 10 000	15 700
Umfüllen v. ZrO ₂ ohne Absaugung	6 000 - 10 000	16 400



Tätigkeit	Raum-Konz. [pt/cm ³]	Maxima [pt/cm ³]
Spritzlackierung mit Böhmit-Lack (AlO(OH)), 5 bar	2 000 - 4 000	140 000
Gleiche Messung: 3 bar	2 000 - 4 000	71 000
Messung in „Atemmaske“	10	10
Messung in „Atemmaske“ während Spritzlackierung	10	10

Arbeitsplatz-Analyse



Zusammenfassung der Ergebnisse

- Atemwegsobstruktion und/oder emphysematöse Lungenveränderungen (5/10)
- Sensibilisierung auf Zirkonium
 - Als Typ IV-Sensibilisierung (5/10) ohne manifeste Allergie
 - Als Typ I-Sensibilisierung mit klinischer Relevanz (1/10)
- Aktuell keine hohen Spitzenkonzentrationen bei verschiedensten und repräsentativen Tätigkeiten
- Ausnahme: Spritzlackierung – keine Belastung des Anwenders durch effizienten Atemschutz und aktueller Inbetriebnahme einer neuen Spritzkabine
- Relevante Inhalationsmöglichkeiten bestanden anamnestisch v.a. in den vergangenen Jahren



Vielen Dank für Ihre Aufmerksamkeit.

Ergebnisse Individualdiagnostik



Person	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
Rhinokonjunktivitis/Dyspnoe	++	-	+	-	-	-	+	+	-	+
Tätigkeitsassoziierte Symptomatik	-	-	+	+	-	-	++	-	-	+
Ex-Zigarettenabusus (py)	12	25	3	-	10	-	-	-	80	-
Lungenfunktion										
• <i>Obstruktion</i>	++	-	+	(+)	-	-	-	+	+	-
• <i>Periphere Flusslimitation</i>	++	-	+	-	-	-	(+)	+	+	-
• <i>Überblähung</i>	++	-	-	-	-	(+)	-	-	-	-
Rö-Th pa										
• <i>Emphysem</i>	+	+	-	-	+	-	-	-	+	+
• <i>Bronchialwandverdickung</i>	-	+	+	-	-	-	-	-	+	-
HR-/Spiral-CT										
• <i>Emphysem</i>	++	-			-		-		+	+
• <i>Bronchialwandverdickung</i>	+	-			+		+		+	+
• <i>Interstitielle ZV</i>	+	-			-		+		-	-
Serologischer Inhalations-Screen	+	+	+	-	-	+	-	-	-	-
LTT - Zirkonium	(+)	+	-	+	-	-	++	-	-	(+)
Prick - Test Zirkonium	-	-		-			+			-