

Nanopartikler i arbejdsmiljøet – stor ståhej for ingenting eller tid til rettidig omhu?

Her giver vi en status på, hvad man ved om nanopartiklers helbreds-skadende effekter set i en arbejdsmiljømæssig sammenhæng.

Af Ulla Vogel, Nicklas R. Jacobsen, Anne T. Saber, Keld A. Jensen, Karin S. Hougaard, Håkan Wallin, Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø (NFA)

Nanoteknologi er godt i gang med at skabe teknologiske fremskridt og industrielle anvendelser. En del af denne teknologi omfatter produktion og anvendelse af specielt fremstillede nanopartikler med mere eller mindre kompleks kemi. Udviklingen betyder, at vi fremover kan blive udsat for flere og nye typer af nanopartikler i arbejdsmiljøet. Denne artikel er et bearbejdet uddrag af LO's Grønbog om nanoteknologi.

Hvad er nanopartikler ?

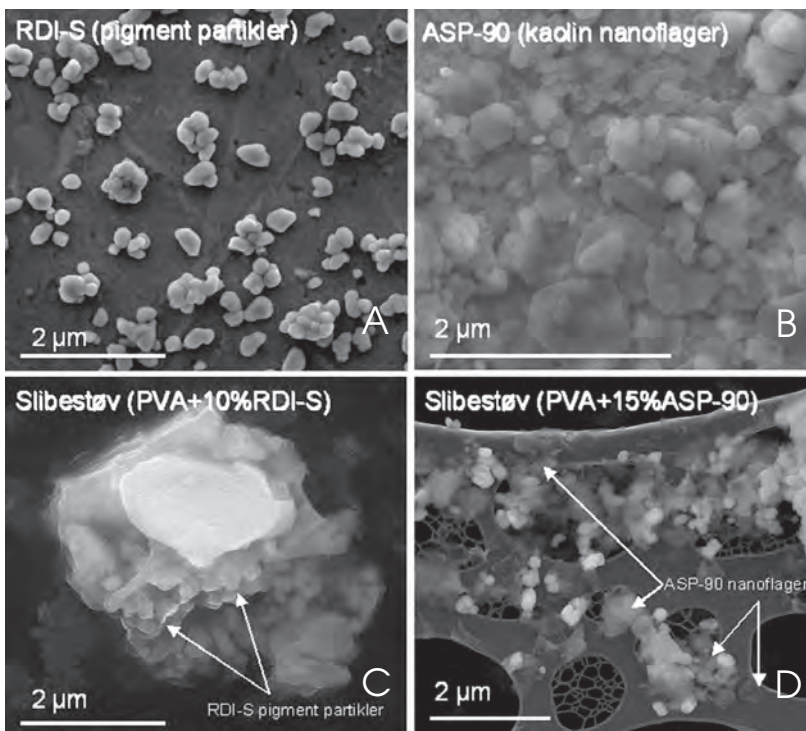
Nanopartikler er partikler, som er mindre end 100 nm i mindst en dimension. Den lille størrelse betyder, at partiklerne kan have andre egenskaber, end man normalt forbinder med udgangsstoffet. Partiklerne kan have alle mulige kemiske sammensætninger. De består typisk af et enkelt kemisk stof, f.eks. TiO_2 , eller en kerne af et stof og en skal eller coating bestående af et andet stof. Partiklerne kan også være funktionaliserede på overfladen, således at syregrupper eller andre forbindelser er kemisk bundet på nanopartiklens overflade. De mest anvendte nanopartikler er titaniumdioxid (TiO_2), der anvendes som hvidt pigment og som UV-filter, samt carbon black, der bruges som sort pigment (figur 1). Her bruges betegnelsen nanopartikler for fremstillede nanopartikler til forskel fra naturligt forekommende nanopartikler og partikler i nanostørrelse, som opstår ved forbrænding o.l.

Kulstofnanorør består af kulstofatomer, som danner et oprullet gitterværk, der ligner hønsenet (figur 2). Hvis der kun er et lag, er der tale om et enkeltvægget kulstofnanorør. Har rørene et, to eller flere lag, der ligger uden om hinanden, kaldes de flervæggede kulstofnanorør. Enkeltvæggede kulstofnanorør har en diameter på ca. 1 nm. Diameteren på flervæggede kulstofnanorør kan være op til 100 nm eller mere. Rørene kan variere i længde fra nogle få nm op til flere cm.

Eksponeringspotentiale af nanopartikler og nanofibre

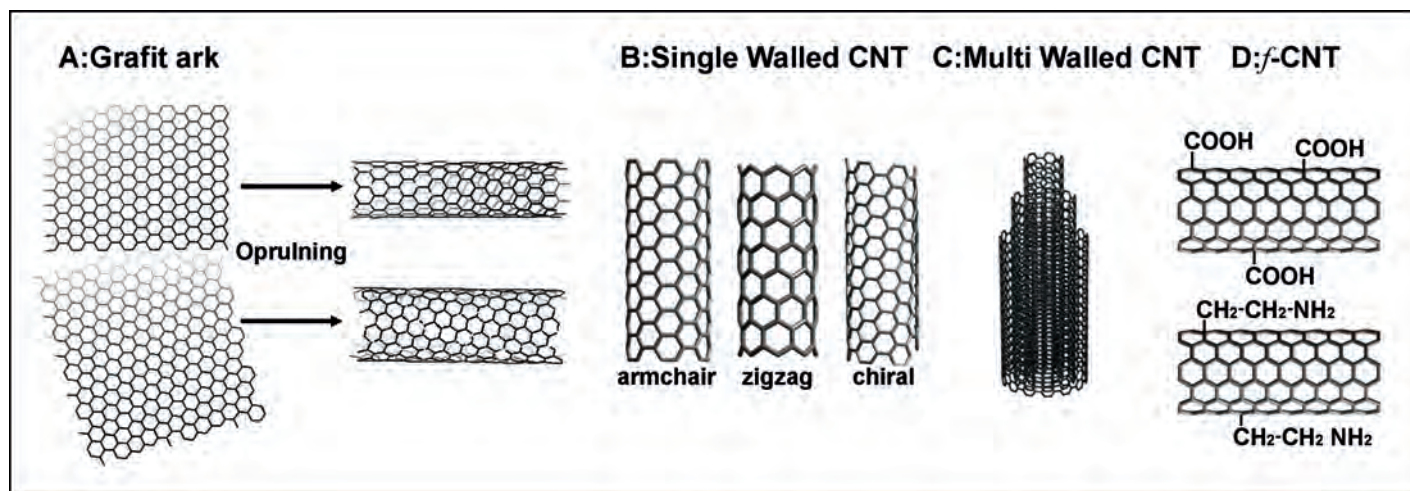
Ud over størrelsen er nanopartikler karakteriseret ved at have en stor overflade i forhold til voluminet. Den lille størrelse be-

tyder, at hver partikel vejer meget lidt. De spredes derfor mere som gasser end almindeligt støv og de hvirvles ofte op i luften ved håndtering. Det er i støvningstest vist, at TiO_2 -partikler i nanostørrelse (med en diameter på 17 nm) støver ca. 300 gange mere end almindeligt TiO_2 -pigment [1]. Nanopartikler støver ikke altid mere end pigmenter og mikrometerstore partikler af samme stof. Det afhænger af en række parametre, såsom produktionsmetode, efterbehandling, opbevaringsforhold etc. Nanopartikulært pulver har generelt en stor tendens til at klumpe sammen (agglomerere) og danne større partikler. Sammenklumpning kan også foregå i luften, men hvor fremtrædende processen er, og hvor hurtigt det sker, afhænger af partikelkoncentration og tid. Derfor kan det være vanskeligt at estimere risikoen for inhalation uden målinger eller kendskab til de specifikke eksponeringssituationer. Hvis man erstatter et bulk-kemikalie



Figur 1. Elektronmikroskopiske billeder af nanopartikler som potentielt kan bruges i farver og lakker. A: TiO_2 -pigmentet RDI-S i nanostørrelse; B: Kaolin-nanoflager som bruges i maling. C: slibestøv af maling indeholdende pigmentet RDI-S. D: slibestøv af maling indeholdende kaolin.

Figur af Keld Alstrup Jensen, NFA.



Figur 2. Kulstofnanorør. A og B: Gitterstrukturen i kulstofnanorør kan variere, og det giver kulstofnanorør med forskellige egenskaber. C: Multivæggede kulstofnanorør. D: funktionaliserede kulstofnanorør. Figur af Nicklas Raun Jacobsen, NFA.

med det samme kemikalie i nanostørrelse, må man derfor tage højde for, at det muligvis støver meget mere.

Nanopartikler som komponent i en matrice

Nanopartikler vil normalt indgå i en matrice, når de anvendes, dvs. indlejret i f.eks. plast, cement, maling eller lak. Eksponeringspotentialet for frie nanopartikler er meget lille i fremstillingsfasen, hvis der er tale om lukkede produktionssystemer, mens den kan være betydelig, hvis der er tale om åbne produktionssystemer.

Man har meget begrænset viden om, hvad der sker med nanopartiklerne, når en nanopartikelholdig matrice nedbrydes. Det sker f.eks., når nanopartikelholdig maling slibes, eller når bygninger af cement forstærket med kulstofnanorør bygges om eller rives ned.

Vi har undersøgt støvdannelsen ved slibning af forskellige nanopartikelholdige malinger og lakker [2]. Nogle nanopartikelholdige malinger støvede mere og andre mindre end den samme maling uden nanopartikler, afhængig af maling- og nanopartikeltype. De malinger, der støvede mere, forøgede mængden af partikler i størrelsen 50-150 nm.

Indånding af nanopartikler

Er der partikler i luften, indånder man dem. En del af de indåndede partikler deponeres i luftvejene. Hvor i luftvejene er afhængig af størrelse på de indåndede partikler. Partikler der er større end 10 µm, som f.eks. træstøv, fanges i næsen. Derfor har ansatte i træ- og møbelindustrien øget risiko for den meget sjældne kræftform næsekraft. Mindre partikler (2-5 µm i diameter) deponeres hovedsagligt i bronkierne. Fimrehårene i bronkierne transporterer partiklerne op i svelget, hvorefter man synker og spiser dem.

Partikler, der er mindre end ca. 100 nm i diameter, deponeres hovedsageligt i alveolerne (lungeblæserne). Der er ingen fimrehår i alveolerne, så partiklerne fjernes af makrofager, der fungerer som en slags skraldemænd. Makrofager optager partikler og bakterier, som derefter nedbrydes eller transporteres bort fra lungerne. Makrofagerne fjerner en eller få partikler ad gangen, så hvis der er mange små partikler, går det meget langsommere, end hvis der er en stor partikel.

I et samarbejde med forskere fra DTU Fødevareinstituttet har vi vist, at 24% af de TiO₂-nanopartikler mus indåndede, kunne genfindes efter 5 dage, og 21% kunne genfindes i lungen efter 25 dage [3]. TiO₂-partiklerne var altså meget længe om at blive

fjernet fra lungerne. Det er derfor sandsynligt, at en erhvervs-mæssig eksponering for nanopartikler fører til akkumulering af nanopartikler i lungerne på de eksponerede medarbejdere. Forsøg med indånding af kulstofnanorør har vist, at de fjernes endnu langsommere fra lungen [4].

Når lange, tynde fibre som f.eks. enkelte kulstofnanorør indåndes, deponeres de afhængigt af den aerodynamiske størrelse, som er ca. 3 gange så stor som diameteren på fiberen [5]. Hvis kulstofnanorørene danner agglomerater, er det agglomeratets størrelse, der afgør, hvor det deponeres.

Langvarig akkumulering af nanopartikler i lungen kan have en direkte helbredsskadede effekt i lungen, eller indirekte helbredsskadede effekter, der øger risikoen for hjerte-kar-sygdomme.

Translokation

En mindre del af de akkumulerede partikler kan vandre (translokere) over basalmembranen mellem lunge og blodbanen. Mængden af partikler der translokerer er meget afhængig af partiklernes størrelse og overflade. Små partikler overføres lettere end store partikler. Translokationen er i størrelsesordenen promiller. Graden af translokation forventes at være højere hos personer med lungesygdomme [6].

Når de først er kommet over i blodbanen, udskilles meget små nanopartikler (mindre end 5-6 nm i diameter) med urinen gennem nyrene. De større nanopartikler akkumuleres i forskellige organer, men primært i leveren [7]. Et studie viste, at over 90% af de nanoguldpartikler, der blev doseret i blodbanen på mus, kunne genfindes i en specifik celletype i leveren (makrofagceller) efter 6 måneder [8].

Det radioaktive kontrastmiddel Thorotrast, der blev brugt som røntgenkontrastmiddel i 30'erne og 40'erne, viste sig at forårsage leverkræft hos de behandlede patienter, fordi de radioaktive Thorotrast-partikler akkumulerede i leveren. På samme måde kan man forestille sig, at nanopartikler med en reaktiv overflade som opkoncentreres i relativt få celler i leveren i lang tid, kan have utilsigtede og helbredsskadede effekter.

Optag af nanopartikler gennem mave-tarm-kanalen

En del indåndede partikler transporteres op gennem bronkierne, hvorefter de sluges. Nyere forskning tyder på, at nanopartikler også kan optages i kroppen fra mave-tarm-kanalen. Man har fundet effekter på leveren hos rotter, som spiste kulstofnanorør, ►



Figur 3. NFA fik en hel tønde kulstofnanorør forærende. Da tønden skulle åbnes og kulstofnanorørene udportioneres i mindre portioner, skete det i et asbesttelt for at mindske en eventuel eksponering. Billedet er taget udefra gennem en plastikrude. Fotograf: Per Axel Clausen, NFA.

hvorimod der ikke var effekter på tarmcellerne [9]. Det tyder på, at nanopartikler også optages gennem mave-tarm-kanalen, og via blodbanen opsamles i leveren.

Biologiske effekter af eksponering for nanopartikler

Inflammation

Når man indånder partikler, udløses der et inflammatorisk respons. Normalt er et inflammatorisk respons kortvarigt og udgør kroppens reaktion på tilstedeværelsen af fremmedlegemer. Når nanopartikler akkumuleres i lungen, udløses der et langvarigt eller kronisk inflammatorisk respons. Kronisk inflammation medvirker til udvikling af bl.a. asbestrelateret lungekræft og heliobakterrelateret mavekræft.

Størrelsen af det inflammatoriske respons er proportionalt med partiklernes samlede overfladeareal [10,11]. Særligt indånding af kulstofnanorør forårsager et stort og langvarigt inflammatorisk respons i dyreforsøg [4].

Kræftfremkaldende effekter af nanopartikler

Indåndede partikler kan virke kræftfremkaldende ved at forårsage akkumulering af mutationer i DNA'et. Partiklerne virker enten direkte mutagene, eller indirekte fordi de forårsager inflammation, der så forårsager DNA-skader. Forskning fra NFA har vist, at den rene kulstofpartikel carbon black i nanostørrelse er ligeså mutationsfremkaldende som dieseludstødningspartikler i celleforsøg [12].

Kulstofnanorør mistænkes for at have asbestlignende egenskaber og for at være kræftfremkaldende ligesom asbest. Ifølge fiber-paradigmet forårsager asbest kræft, fordi det danner lange, tynde og biopersistente fibre, som ikke nedbrydes i lungen. Fibrene er for store til, at makrofagerne kan indkapsle dem. Makrofagerne bliver derfor ved med at forsøge at indkapsle fibrene. Denne proces er et væsentligt bidrag til den kræftfremkaldende kroniske inflammation, som forårsager asbestmedieret kræft.

Nogle, men måske ikke alle, kulstofnanorør kan ligesom asbest danne biopersistente, lange, stive fibre. Det er endnu ikke vist, at indånding af kulstofnanorør forårsager kræft hos mennesker. Det er vist, at indsprøjtning af en type kulstofnanorør forårsagede kræft i bughulen i en dyremodel [5], mens en lignende eksponering for anden type kulstofnanorør ikke forårsagede kræft [13]. Sandsynligvis skyldes forskellene, at det kræftfremkaldende kulstofnanorør var mere stift, og derfor bevarede sin asbestlignende lange form, hvorimod det ikke-kræftfremkaldende kulstofnanorør var mere bøjeligt og filtrerede sammen som et garnnøgle. Pga. de mulige asbestlignende egenskaber af kulstofnanorør tog vi ingen chancer, da vi skulle åbne en tønde med kulstofnanorør. Vi lejede et asbest telt og åbnede tønden og udportionerede kulstofnanorørene under sikre forhold (figur 3).

Hjerte-kar-sygdom

Luftforurening er anerkendt som en vigtig risikofaktor for hjerte-kar-sygdom. Mekanismerne bag partikelrelaterede sygdomme i hjerte-kar-systemet er endnu ikke endelig afklaret. De foreslåede hypoteser for partiklers effekter på hjerte-kar-systemet er, at den partikelinducerede lungeinflammation fører til systemiske effekter enten direkte ved translokation fra lungerne eller indirekte via frigørelse af forskellige mediatorer. Sammenlignet med større partikler vil nanopartikler både forårsage en større og mere langvarig inflammation og i større grad være i stand til at translokere fra lunge til blodbanen.

Reproduktionsskader

Forskning i nanopartiklers potentiale for at skade evnen til at få sunde børn er begrænset. For at kemikalier kan skade det ufødte barn forventer man traditionelt, at stofferne skal passere moderkagen og påvirke fostret direkte. Moderkagen danner en barriere for nogle, men ikke alle, nanopartikler. Meget tyder på, at partiklernes overfladeegenskaber bestemmer, om partiklerne kan passere fra moderens blodbane til fostret. Resultaterne fra de få publicerede dyrestudier om nanopartikler og fosterudvikling giver endnu ikke entydige resultater, men peger mere på typer af effekter, der bør undersøges nærmere. Umiddelbart ser nanopartikler ikke ud til at påvirke f.eks. fødselsvægt og antal unger [3]. Nogle resultater indikerer imidlertid, at moderens udsættelse for partikler i drægtigheden kan påvirke funktionen af f.eks. immun- og reproduktionssystem senere i livet [14].

Konklusion

Arbejdsmæssig eksponering for nanopartikler vil primært ske ved indånding af nanopartikler, og når indåndede partikler efterfølgende transporteres op fra luftvejene og sluges. Nogle nanopartikler støver meget mere end de konventionelle produkter, de erstatter, og det kan føre til store utilsigtede eksponeringer.

Når man indånder nanopartikler, trænger de dybere ned i lungerne end større partikler, og de fjernes meget langsommere end partikler, der deponeres i de øvre luftveje. Nanopartikler forårsager generelt et større biologisk respons end større partikler. Det skyldes det større overfladeareal og den langsommere clearing af partikler. Derfor må man forvente at indånding af nanopartikler giver de samme helbreds-skader som større par-

tikler, men at de målt pr. masseenhed giver meget større effekt, fordi de er mere reaktive og fjernes meget langsommere.

Grænseværdierne for støv i arbejdsmiljøet ligger afhængig af støvtype typisk mellem 3,5 mg/m³ og 5 mg/m³. De senest forslåede grænseværdier for kulstofnanorør er til sammenligning på hhv. 2.5 ug/m³ [15] og 7 ug/m³ (NIOSH, www.cdc.gov/niosh/docket/review/docket161A/)

LO's Grøn bog om nanoteknologi kan bestilles eller downloades på http://www.lo.dk/kontakt/Bestilpublikationer/Arbejdsmiljoe/4403_OPA_nano_sept2010.aspx

E-mail-adresser

Ulla Vogel: ubv@nrcwe.dk

Nicklas R. Jacobsen: nrj@nrcwe.dk

Anne T. Saber: ats@nrcwe.dk

Keld A. Jensen: kaj@nrcwe.dk

Karin S. Hougaard: ksh@nrcwe.dk

Håkan Wallin: hwa@nrcwe.dk

Referencer

- Schneider T, Jensen KA. Combined single-drop and rotating drum dustiness test of fine to nanosize powders using a small drum. *Ann Occup Hyg* 2008; 52: 23-34.
- Koponen IK, Jensen KA, Schneider T. Comparison of dust released from sanding conventional and nanoparticle-doped wall and wood coatings. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2010.
- Hougaard KS, Jackson P, Jensen KA, Sloth JJ, Loschner K, Larsen EH, Birkedal RK, Vibenholt A, Boisen AM, Wallin H, Vogel U. Effects of prenatal exposure to surface-coated nanosized titanium dioxide (UV-Titan). A study in mice. *Part Fibre Toxicol* 2010; 7: 16.
- Pauluhn J. Subchronic 13-Week Inhalation Exposure of Rats to Multi-walled Carbon Nanotubes: Toxic Effects Are Determined by Density of Agglomerate Structures, Not Fibrillar Structures. *Toxicological Sciences* 2010; 113: 226-242.
- Donaldson K, Murphy FA, Duffin R, Poland CA. 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* 2010; 7: 5.
- Oberdorster G, Oberdorster E, Oberdorster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environ Health Perspect* 2005; 113: 823-839.
- Sadauskas E, Wallin H, Stoltenberg M, Vogel U, Doering P, Larsen A, Danscher G. Kupffer cells are central in the removal of nanoparticles from the organism. *Part Fibre Toxicol* 2007; 4: 10.
- Sadauskas E, Danscher G, Stoltenberg M, Vogel U, Larsen A, Wallin H. Protracted elimination of gold nanoparticles from mouse liver. *Nanomedicine* 2009; 5: 162-169.
- Folkman JK, Risom L, Jacobsen NR, Wallin H, Loft S, Møller P. Oxidatively damaged DNA in rats exposed by oral gavage to C60 fullerene and single-walled carbon nanotubes. *Environ Health Perspect* 2009; 117: 703-708.
- Duffin R, Tran L, Brown D, Stone V, Donaldson K. Proinflammatory effects of low-toxicity and metal nanoparticles in vivo and in vitro: highlighting the role of particle surface area and surface reactivity. *Inhal Toxicol* 2007; 19: 849-856.
- Jacobsen NR, Møller P, Jensen KA, Vogel U, Ladefoged O, Loft S, Wallin H. Lung inflammation and genotoxicity following pulmonary exposure to nanoparticles in ApoE^{-/-} mice. *Part Fibre Toxicol* 2009; 6: 2.
- Jacobsen NR, Saber AT, White P, Møller P, Pojana G, Vogel U, Loft S, Gingerich J, Soper L, Douglas GR, Wallin H. Increased mutant frequency by carbon black, but not quartz, in the lacZ and cII transgenes of mutant mouse lung epithelial cells. *Environ Mol Mutagen* 2007; 48: 451-461.
- Muller J, Delos M, Panin N, Rabolli V, Huaux F, Lison D. Absence of carcinogenic response to multiwall carbon nanotubes in a 2-year bioassay in the peritoneal cavity of the rat. *Toxicol Sci* 2009; 110: 442-448.
- Hougaard KS, Fadeel B, Gulamian M, Kagan V, Savolainen KM. Developmental toxicity of engineered nanoparticles. In: Gupta R, editor. *Reproductive and Developmental Toxicology*. Academic Press, Amsterdam, 2011.
- Aschberger K, Johnston HJ, Stone V, Aitken RJ, Hankin SM, Peters SAK, Tran CL, Christensen FM. Review of carbon nanotubes toxicity and exposure-Appraisal of human health risk assessment based on open literature. *Critical Reviews in Toxicology* 2010; 40: 759-790

Industripris 2010

Danmarks Naturvidenskabelige Akademi har tildelt Akademiets industripris for 2010 (i form af en medalje) til professor og dekan Sven Frøkjær, Det Farmaceutiske Fakultet (FARMA), Københavns Universitet.

Sven Frøkjær har delt sin karriere ligeligt mellem industrien og universitetet. Efter 2 år som adjunkt ved den Kongelige Farmaceutiske Højskole tog han til Novo i 1974 for at udfylde en række job inden for fysisk kemi og farmaceutisk formulering og lægemiddeludvikling. I 1993 blev Sven Frøkjær udnævnt til professor i farmaci ved den Kongelige Farmaceutiske Højskole. I perioden 2003-2006 var han rektor ved det nyetablerede Farmaceutiske Universitet - for efter fusionen med Københavns Universitet at fortsætte som dekan ved det Farmaceutiske Fakultet.

Efter sin ansættelse ved Farmaceutisk Højskole nu FARMA har Sven Frøkjær konstant arbejdet for at optimere den faglige og entreprenørmæssige udveksling mellem industrien og universitetet.

Tine Rask Licht får Danisco Prisen 2010

Professor Tine Rask Licht fra DTU Fødevareinstituttet har modtaget Danisco Prisen på 250.000 kr. for sin forskning inden for fødevarers og fødevarer ingrediensers effekt på tarmens mikroflora og deres påvirkning af vores sundhed.

Den nyeste forskning peger på, at tarmens mikrobiota har stor betydning for vores immunsystem og påvirker risikoen for at udvikle livsstilssygdomme.

700 mio. kr. til grundforskning i bioteknologi på DTU

En historisk stor donation på 700 mio. kroner fra Novo Nordisk Fonden til DTU skal sikre, at Danmark kan få en fremtrædende position i kapløbet om udvikling af en bæredygtig, biobaseret industri.

På baggrund af donationen etablerer DTU grundforskningscentret "The Novo Nordisk Foundation Center for Biosustainability". Centrets opgave bliver bl.a. at skræddersy bakterier og svampe, der kan erstatte brugen af råolie i varefremstillingen. Derudover skal det undersøges, hvordan man effektivt kan bruge overskudsbiomasse og andet affald i produktionen.

Centret får teknologiske platforme på Chalmers Tekniska Högskola i Göteborg og Kungliga Tekniska högskolan i Stockholm ligesom stærke kompetencer på KU-LIFE inddrages.

Pris for overvågning af antibiotikaforbrug og -resistens

Forskerne bag DANMAP-programmet (Danish integrated ANtimiticrobial resistance Monitoring and reseArch Programme) modtager årets Fritz Kauffmann-pris for deres internationalt banebrydende arbejde med overvågning af antibiotikaforbrug og forekomst af resistente bakterier.

Prisen uddeles af Fritz Kauffmanns Mindefond til forskere, der har gjort en særlig indsats inden for infektionsmikrobiologi. Prisen tildeles professor Frank Møller Aarestrup fra DTU Fødevareinstituttet og seniorforsker Anette M. Hammerum fra Statens Serum Institut, som hver modtager 100.000 kr.

DANMAP drives i samarbejde mellem DTU Fødevareinstituttet, DTU Veterinærinstituttet, Lægemiddelstyrelsen og Statens Serum Institut. Programmet har eksisteret siden 1995, hvor det blev oprettet af Ministeriet for Fødevarer, Landbrug og Fiskeri og Sundhedsministeriet. Hvert år opgør parterne bag programmet det årlige forbrug af antibiotika og forekomsten af resistente bakterier i dyr, fødevarer og mennesker i den såkaldte DANMAP-rapport.