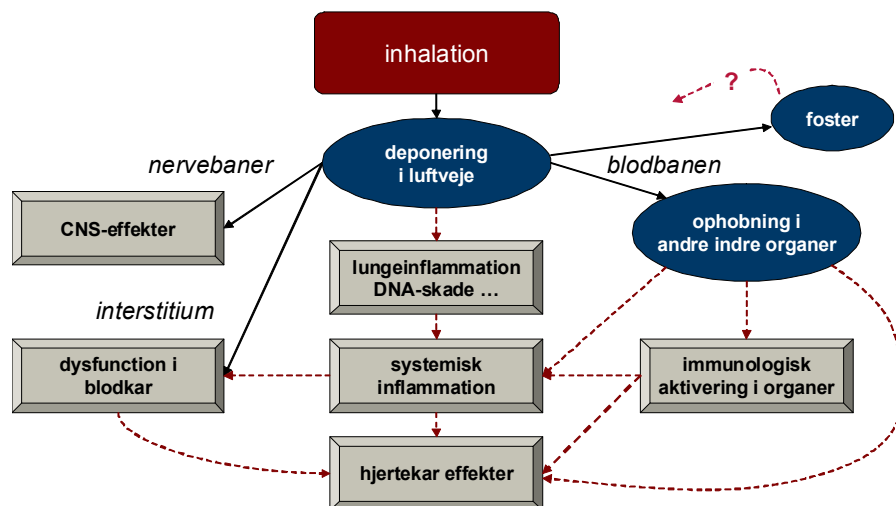


4. Nanopartiklers potentielle helbredseffekter

De største eksponeringsrisici for nanopartikler i arbejdsmiljøet opstår ved indånding af luftbårne nanopartikler og aerosoler. Dette afsnit fokuserer derfor på helbredseffekter, som kan optræde efter indånding af partikler. Der kan dels være tale om effekter i lungerne dels i resten af kroppen ved spredning fra lungerne.

Figur 4.1: Nanopartiklers mulige transport og effekter i kroppen



Figur 4.1 viser den mulige partikeltransport (optrukne linje) og indirekte effektkaskade (stiplede linjer) via biologiske signalstoffer efter respiratorisk eksponering og deponering af nanopartikler i luftvejene. Partikeltransporten kan ske via penetration af cellevægge (translokation) og transport langs blod og nervebaner.

Dyreforsøg har vist, at nanopartikler kan optages i blodbanen og herfra føres videre til celler, organer og nervesystemet (10). Mekanismerne, der styrer disse processer, afhænger af partikelstørrelse, og nanopartikler kan lettere optages end større partikler (10). I den forbindelse kan det pointeres, at uopløselige og svagt opløselige nanopartikler kræver opmærksomhed i arbejdsmiljøsammenhænge. Når en opløselig nanopartikel trænger ind i kroppen, vil den opløses og opføre sig som almindelige opløselige stoffer (31). Uopløselige stoffer derimod vil bevare deres særlige nanostruktur, når de trænger ind i kroppen (31), og det er derfor denne type nanopartikler, der kan udvise sundhedsskadelige effekter.

Kroppens forsvarsmekanismer

Der er en række forsvarsmekanismer i luftvejene, som holder slimhinderne fri for partikler og andet fremmed materiale. I svælg og bronkier fungerer et rensningsanlæg; det såkaldte mukuciliære system. Det mukuciliære system virker ved at opfange partikler i slimlaget og transportere dem op til svælget, hvorfra de synkes. Det mukuciliære system er et hurtigt og effektivt rensningssystem. Hvis partiklerne kommer længere ned i alveolerne er fjernelsen af partikler meget langsommere. Dette skyldes, at alveolerne benytter sig af andre forsvarsmekanismer. I alveolerne fjernes partikler sædvanligvis af makrofager (cellens skraldemænd). Makrofagerne kan optage partiklerne ved fagocytose. Derefter fjernes partikler fra lungerne ved, at makrofagerne krydser lungeepithelet eller ved, at partiklerne opløses i makrofagerne efter optag.

Partikler kan være fanget i lungerne i meget lang tid. De kan være koncentreret i bestemte områder af lungen og her føre til en omdannelse af lungevæv til bindevæv. Denne proces kaldes fibrose. Enkelte studier tyder på, at nanopartikler i begrænset omfang også kan krydse lungeepithelet ved andre mekanismer. Herved kan de havne i blodbanen (translokation) og føres med blodet rundt til andre organer (10).

Nanopartikler kan have de samme dimensioner som biologiske molekyler og kan interagere med disse. Nanopartikler kan i visse tilfælde bevæge sig fra lungerne til blodbanen. Herefter kan de transporteres til andre organer som fx lever og hjerte.

Inflammation

Langvarig inflammation disponerer patienter for udvikling af kræft. Det ses hos patienter med autoimmune sygdomme, infektionssygdomme og ved kemisk/mekanisk irritation. Partikelinduceret lungeinflammation kan også være forbundet med udvikling af andre luftvejslidelser såsom kronisk obstruktiv lungesygdom (en effekt lig rygerlunger) og astma. Studier i rotter har vist, at nanopartikler resulterer i øget inflammatorisk respons sammenlignet med større partikler med den samme kemiske sammensætning.

Astma, kronisk obstruktiv lungesygdom og lungekræft er lungesygdomme, som mennesker har øget risiko for at udvikle, når de indånder partikelholdig luft.

Kræft

Antallet af undersøgelser af kræftforekomst hos mennesker efter eksponering for industrielt fremstillede nanopartikler er meget begrænset. Den viden, man har om effekter på mennesker, stammer primært fra befolkningsundersøgelser. Her har man set på forekomsten af lunge- og hjerte-karsygdomme og relateret forekomsterne til eksponeringen for atmosfærisk luftforurening, primært bestående af ultrafine partikler fra forbrændingsprocesser (fx dieseludstødningspartikler). Sodpartikler indeholder typisk delvist uforbrændte tjærestoffer, som forventes at spille en vigtig rolle i kræftudviklingen ved udsættelse for luftforurening.

Der findes en række studier, hvor man har undersøgt forekomsten af lungekræft blandt ansatte i brancher, hvor der foregår eksponering for karbon black og titaniumdioxid. Disse studier har dog ikke kunnet påvise en øget forekomst af lungekræft hos de ansatte. Det er opgjort, at ca. 9 % af alle lungekræfttilfælde i verden i år 2000 kunne tilskrives eksponeringer i arbejdsmiljøet (4; 5). Disse tilfælde er især associeret med eksponering for krystalinsk silica, kulstøv og asbest.

Hvis man indånder partikler, kan det give lungekræft på to forskellige måder. Den ene er, at partiklerne forvolder skade ved at reagere direkte med DNA. Den anden skyldes, at der opstår en betændelsesreaktion i lungerne efter indånding af partikler. Betændelsestilstanden er karakteriseret ved, at specielle hvide blodlegemer (neutrofile celler) tiltrækkes til lungerne. Ved betændelsesreaktionen udskiller neutrofile celler reaktive iltforbindelser, som kan give skader på DNA.

Effekter i hjerte-karsystemet

Luftforurening er anerkendt som en vigtig risikofaktor for hjerte-karsygdom i bysamfund. Nanopartikler fra forbrændingsprocesser øger risikoen for hjerte-karsygdomme og slagtilfælde. Mekanismerne for partikelrelaterede sygdomme i hjerte-karsystemet er endnu ikke endelig afklaret. De foreslåede hypoteser er, at den partikelinducerede lungeinflammation fører til systemiske effekter. Enten direkte ved translokation fra lungerne eller indirekte via frigørelse af forskellige mediatorer.

Der er en meget begrænset viden om syntetiske nanopartiklers effekter på hjertekarsystemet. På baggrund af enkelte studier samt eksisterende viden fra studier af forbrændingspartikler vurderes det at være sandsynligt, at fremstillede nanopartikler kan have potentiale til at forårsage effekter på hjerte-karsystemet.

Udsættelse for partikelholdig luft øger risikoen for at udvikle visse sygdomme i hjerte-kar systemet. Åreforkalkning er et eksempel på en sygdom i blodkarrene, hvis forekomst øges ved partikeleksponering. Åreforkalkning er en kendt risikofaktor for slagtilfælde og hjertetilfælde.

Effekter i centralnervesystemet (CNS)

Nanopartikler kan nå hjernen fra lungerne via to forskellige mekanismer: 1) transport langs nervebaner fra det olfaktoriske epitel – altså lugtesansen, 2) optag gennem blod-hjerne barrieren efter translokation fra lungen til blodbanen. CNS-effekter er velkendte fra tungmetal eksponeringer (fx mangan og bly), men det er stadig uklart, om nanopartikler generelt skulle kunne forårsage uønskede CNS-effekter.

Fysisk-kemiske faktorer af betydning for partiklers toksicitet

Når man vurderer nanopartiklers risici og helbredseffekter, tages en række parametre i brug. Det skyldes, at mange traditionelle metoder og vurderingsværktøjer, som baserer sig alene på koncentration (dosis/respons), ikke er anvendelige og/eller praktisk mulige at anvende på mange nanopartikler. Nedenfor er en liste over de mest anerkendte fysisk-kemiske risikofaktorer, man kan anvende til at vurdere et givent nanopartikulært pulver.

Størrelse

Nanopartiklers størrelse bevirker, at de ofte besidder andre egenskaber end det samme stof i en større partikler (32). Det er netop disse egenskaber, der giver nanopartikler et væld af nye anvendelsesmuligheder, som også giver anledning til potentielle sundhedseffekter (10).

Når man i arbejdsmiljø sammenhænge taler om nanopartikler, bruges begrebet typisk om en kombination af størrelse og funktionalitet. De særlige egenskaber, der adskiller nanopartikler fra større partikler, vil typisk (men ikke kun) forekomme i størrelsesordenen 1-300nm.

Det specifikke overfladeareal er større på nanopartikler end større partikler. Det er med til at skabe specielle reaktive egenskaber i overfladen, fordi relativt store andele af partiklens atomer sidder i overfladen. Det er formentlig en af forklaringerne på, at en række nanopartikler er mere toksiske end større partikler af samme materiale, når toksiciteten gøres op på massebasis.

Det specifikke overfladeareal af nanopartikler er en meget vigtig parameter for, hvordan partiklerne opfører sig i arbejdsmiljøet og for deres giftighed. Overfladearealet bruges derfor som en central indikator for risikovurdering af partiklerne.

Kemisk sammensætning

Et materiales kemiske sammensætning er af betydning for de toksiske egenskaber. Desuden kan kemiske overflademodificeringer enten øge eller mindske et materiales toksiske egenskaber.

Form

Det er sandsynligt, at formen af nanopartikler er af betydning for toksicitet. Der er dog generelt meget begrænset viden på dette område.

Man ved dog, at der kan være øget risiko for udvikling af lungesygdomme efter udsættelse for uopløselige (svagt opløselige) lange fibre. Der er mistanke om, at dette også gælder for lange fiberformige nanopartikler.

Dette er omtalt senere i eksemplet om karbon nanorør.

Opløselighed/biopersistens

Uopløselige nanopartikler kan udgøre et større helbredsproblem end opløselige partikler, fordi de kan opholde sig i kroppen over længere tid. De uopløselige partikler kan føre til kronisk inflammation i lungerne. Ved inflammation frigøres reaktive forbindelser, som kan føre til udvikling af kræft.

Uopløselige nanopartikler forventes at udgøre et større helbredsproblem end opløselige nanopartikler, fordi uopløselige partikler kan opholde sig i kroppen over længere tid. Opløselige nanopartikler bestående af toksiske stoffer vil også være et problem, men de vil opføre sig mere som kendte vandopløselige kemikalier.

Krystalfase

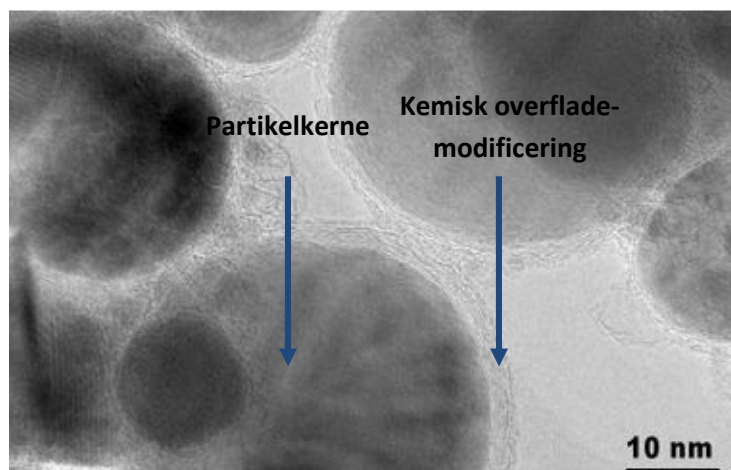
Silica (SiO₂) er et eksempel på et stof, hvor krystalfasen er af stor betydning for toksiciteten. SiO₂ findes på flere forskellige krystallinske og amorfe faser. Indånding af krystallinsk silica (kvarts) kan føre til udviklingen af silikose, bronkitis og lungekræft. Disse skadelige sundhedseffekter ses ikke ved udsættelse for amorf silica.

Overflademodificering af partikler

Overflademodificering er vigtig at medtage i risikovurderingen af nanopartikler, da det påvirker mange forskellige egenskaber i partiklen. Egenskaberne inkluderer blandt andet kemisk reaktivitet og opløselighed i vand og fedt.

Nanopartiklers toksicitet er afhængig af overflademodificeringen (10; 33). Nanopartiklers evne til at trænge ind i kroppen og opkoncentreres i levende organismer er i vid udstrækning afhængig af deres overfladekemi og overfladens modificeringer (10).

Figur 4.2: Kemisk overfladefunktionalisering



Også nanopartiklers opførsel i kroppen er afhængig af overfladefunktionaliseringen. Eksempelvis kan overfladefunktionaliseringen af nanopartikler være afgørende for, hvilke organer de potentielt ophobes i (2), samt i hvilket omfang de kan trænge ind i enkelte celler (10). Det kan også have betydning for om et nanopartikel kan trænge forbi naturlige barrierer og forsvarsmekanismer i kroppen - fx mellem blodbanen og hjernen (2).

Industrielt fremstillede nanopartikler er i stort omfang kemisk overfladefunktionaliseret og sammensætningen heraf kan variere meget alt efter anvendelsesformål. Enhver modificering af nanopartiklers overflade vil påvirke deres toksicitet (33).

Hvordan vurderer vi sundhedsrisiciene i praksis?

Alle nye nanopartikler, der indføres i produktionen eller på laboratoriet, bør vurderes enkeltvis for mulige sundhedsrisici. Det vil være relevant at søge svar på følgende spørgsmål:

- Hvad er det for et specifikt materiale, der håndteres?
- Er der tale om et nyt (nano)materiale eller et kendt materiale?
- Hvilke eventuelle toksikologiske egenskaber har det?
- Under hvilke betingelser og mængder vil man acceptere eksponering?

Normalt bruges sikkerhedsdatabladet som reference for dette arbejde, og data fra sikkerhedsdatabladet vil ofte være den eneste lettilgængelige information i hænde. Ny forskning (se eksempelvis (20)) har dog sat spørgsmålstegn ved anvendeligheden af de målemetoder (ex. dosis-respons) og klassificeringsprincipper (ex. tonnagekrav og indholdsprocent), der ligger til grund for sikkerhedsdatabladet.

Udfordringer for vurderingen af nanopartikler og den aktuelle regulering på området er uddybet i kapitel 2 og 3, der også giver bud på relevante data til at supplere sikkerhedsdatabladet. Visse af disse data kan fremskaffes via kemikaliedatabaser (fx ESIS (34)) eller ved at kontakte leverandøren

af produktet. Andre kan findes ved fysisk/kemisk karakterisering i laboratoriet (internt eller eksternt).

Supplerende data til sikkerhedsdatabladet kan være nødvendige for at lave en risikovurdering. Visse af disse data kan fremskaffes via kemikaliedatabaser eller ved at kontakte leverandøren af materiale/produktet. Andre kan findes ved fysisk/kemisk karakterisering i laboratoriet (internt eller eksternt).

Som hjælp til at besvare ovenstående spørgsmål er der i tillæg til indeværende katalog udviklet et evalueringsværktøj (NanoSafer), som kan bruges til at evaluere risikoen ved specifikke materialer og processer. NanoSafer giver samtidig en indikation af, hvilket sikkerhedsniveau man bør sigte efter i det forebyggende arbejde (se nærmere beskrivelse i kapitel 8)

Partikeleksempel - Titaniumdioxid

Titaniumdioxid er blevet produceret kommercielt siden 1923 og udgør i dag på volumenbasis næsten 70 % af den totale produktion af pigmenter. Titaniumdioxid (TiO₂) anvendes som hvidt pigment i en lang række industrielle produkter som maling, plastik, papir, fødevarer og tandpasta. Desuden anvendes titaniumdioxid i kosmetik og hudplejeprodukter. Herunder solcremer, hvor TiO₂ beskytter huden mod UV lys. Siden 1960'erne er titaniumdioxid blevet overflademodificeret med andre materialer, som f.eks. silica og aluminium til forskellige kommercielle anvendelser.

Der er foretaget rigtig mange undersøgelser af titaniumdioxids effekter. Dette skyldes, dels at titaniumdioxid tidligere blev inkluderet i studier som negativ kontrol (typisk sammen med kvarts), og dels at titaniumdioxid er blevet anvendt i så stort omfang i mange forskellige forbrugerprodukter.

De fleste studier har fokuseret på titaniumdioxids lungeeffekter. Rotter, som bliver udsat for høje koncentrationer af titaniumdioxid, udvikler lungekræft. Undersøgelser af arbejdere eksponeret for titaniumdioxid i pigmentstørrelse har dog ikke påvist en sammenhæng mellem erhvervsmæssig eksponering for titaniumdioxid og øget risiko for lungekræft.

På grund af titaniumdioxids anvendelse i solcremer og kosmetik er eksponering og optag gennem huden blevet undersøgt i enkelte studier. De få tilgængelige studier tyder på, at optag af titaniumdioxid gennem (rask) hud er minimal. Dog kunne man forestille sig, at situationen ville være anderledes ved hudsygdomme/ødelagt hud. Dette er dog ikke systematisk undersøgt.

Titaniumdioxid anvendes i en række fødevarer, medicin og tandpasta og eksponering gennem mave-tarmkanalen er også undersøgt. I et nyt litteraturstudie af titaniumdioxids toksiske effekter blev der blot identificeret et enkelt studie af konsekvenserne af udsættelse for titaniumdioxid via mave-tarmkanalen. Studiet viste, at partiklerne i mus kunne transporteres gennem mave-tarm slimhinden til blodet og herefter via blodet videreføres til andre organer ved en meget høj eksponering for titaniumdioxid partikler i nanostørrelse.

Når man ser på de fysisk-kemiske egenskaber, som er afgørende for titaniumdioxids toksiske effekter, viser studierne gennemgående, at partikelstørrelse (og dermed overfladeareal) er af stor betydning for titaniumdioxids toksicitet. En lang række undersøgelser har vist, at

partikeltoksiciteten øges med faldende partikelstørrelse/stigende overfladeareal. Der er dog også en række andre fysisk-kemiske faktorer som påvirker toksiciteten. Det drejer sig fx om forhold som aggregering, krystalstruktur og overflademodifikation.

Den amerikanske arbejdsmiljøstyrelse (NIOSH) har i et forslag anbefalet, at der sættes forskellige grænseværdier for titaniumdioxidpartikler i nanostørrelse og pigmentstørrelse. NIOSH har foreslået grænseværdier på henholdsvis 1,5 mg/m³ for fine titaniumdioxidpartikler og 0,1 mg/m³ for ultrafine partikler (tidsvægtede gennemsnit i op til 8 timer per dag ved en 40 timers arbejdsuge).

Partikeleksempel - Carbon black

Carbon black er et eksempel på en nanopartikel, som består af kulstof. Carbon black bruges i meget store mængder i industrien, hvor det anvendes som sort pigment i trykfarver og til at forstærke gummiprodukter. Carbon black fremstilles ved en kontrolleret gas-fase pyrolyse og delvis forbrænding af hydrokarboner (kulbrinter). Carbon black partikler er karakteriseret ved at have et stort specifikt overfladeareal. Desuden kan carbon black partikler i mindre grad have forskellige kemikalier som fx polyaromatiske hydrokarboner og metaller adsorberet til overfladen. Dette er i kontrast til dieseludstødningspartikler, som har betydelige mængder af kemikalier i overfladen.

Der er foretaget mange undersøgelser af carbon blacks toksiske effekter. Særlig carbon black typen 'Printex 90' er undersøgt i en lang række studier, da den både anvendes som referencepartikel mellem forskellige studier og som model for en partikeltype (næsten) uden adhærerende organiske forbindelser.

Kulstof findes i stort set alt organisk materiale, og normalt betragter vi ikke kulstof som toksisk. Hvis kulpartiklerne er små, kan de imidlertid føre til sygdomme som blandt andet lungekræft, hvis de indåndes. Det er ansatte i produktionen af carbon black samt i trykkeribranchen, der er særligt udsatte for at blive påvirket af carbon black. WHO's kræftforskningsinstitut 'IARC' har klassificeret carbon black som muligvis kræftfremkaldende for mennesker (gruppe 2B). Baggrunden for denne klassificering er, at rotter, som eksponeres for carbon black, har forhøjet forekomst af lungekræft. Undersøgelser af arbejdere beskæftiget i carbon black produktion og gummiindustrien giver dog ikke nogen entydig sammenhæng mellem eksponering for carbon black og udvikling af lungekræft.

Carbon black er, som titanium dioxid, blevet undersøgt for inflammationsfremmende egenskaber. Studier, hvor gnavere er blevet eksponeret for carbon black i nanostørrelse, har da også analogt til titaniumdioxid vist, at dette giver større inflammation end en tilsvarende masse af større partikler af samme materiale.

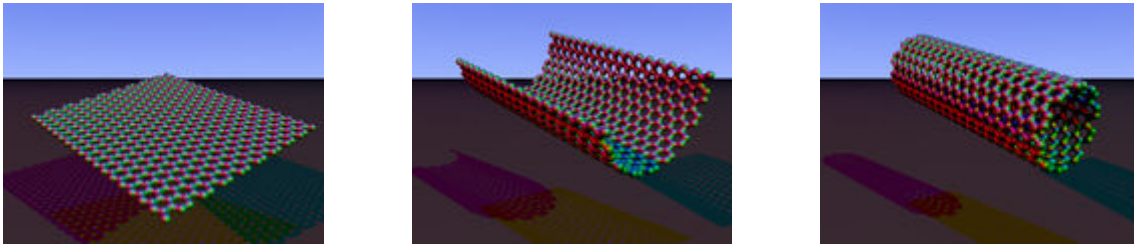
Partikeleksempel - Karbon nanorør

Karbon nanorør er et andet eksempel på et kulstofbaseret produkt. Karbon nanorør er et meget let materiale og er alligevel meget stærkere end stål. Karbon nanorør er således et af de mest lovende nye nanopartikler på markedet. Man kan derfor forvente, at det i fremtiden vil blive anvendt i produkter, hvor man ønsker et let og stærkt materiale. Karbon nanorør anvendes allerede nogle steder indenfor batteriteknologi og elektronik, da materialet er bedre til at lede strøm end kobber og tilmed kan fungere som halvleder.

Karbon nanorør (carbon nanotubes, CNT) findes i mange udgaver. Overordnet set kan de deles op i enkelt-væggede (single walled karbon nanorør, SWCNT) og flervæggede karbon nanorør (multi

walled karbon nanorør, MWCNT). SWCNT består af et enkelt grafenlag, som principielt er rullet op som en cylinder, mens MWCNT består af adskillige af disse "cylindre" pakket lagdelt inden i hinanden (se figur 8). Karbon nanorør kan være mange mikrometer i længde og kaldes typisk for "lange", hvis de er længere end 15/20 μm . Der findes adskillige derivater af CNT samt variationer af strukturen. En nyere type CNT kaldes nanobuds og er kulstof nanorør med udvækster af fullerener (fx C-60)

Figur 4.3: Grafen og karbon nanorør



Billederne viser, hvordan et net af kulstof (grafen) rulles og danner et enkeltvægs kulstof nanorør

Kilde: Wikimedia Commons

Karbon nanorørs fiberlignende struktur har en form, som er sammenlignelig med asbestfibre. Anvendelsen af asbest som flammehæmmende og isolerende byggemateriale havde sit højdepunkt i efterkrigstiden. Det viste sig imidlertid, at arbejdere udsat for de lange, tynde asbestfibre havde en øget forekomst af den ellers meget sjældne lungekræftform (mesotheliom). På den baggrund blev anvendelse af asbest forbudt i Danmark i 1986. Med asbest i tankerne har forskere og myndigheder i både ind- og udland været meget opmærksomme på eventuelle sundhedsskadelige effekter forbundet med industriel anvendelse af karbon nanorør.

Fordi anvendelsen af karbon nanorør er i sin startfase, findes ingen undersøgelser af karbon nanorørs sundhedseffekter hos mennesker. For at undgå en eventuel ny asbestlignende sag har der igennem de seneste 5-6 år været en intensiv forskning i karbon nanorørs effekter på cellekulturer og dyr (primært gnavere).

Celleforsøgene har generelt kun vist svage effekter af karbon nanorør i modsætning til mange af de forsøg, hvor mus er blevet udsat for karbon nanorør i lungerne eller maven. Her opstod der i de fleste tilfælde opstod små knuder af celler (granulomaer), fortykkelse af lungevæggen samt arvæv i lungerne hos musene i løbet af nogle uger. Disse lungeskader kan sammenlignes med tidlige skader efter indånding af asbest i mus.

Flere udenlandske forskergrupper er lige nu i gang med at undersøge langtidseffekter af karbon nanorør, og resultaterne antyder, at visse typer af karbon nanorør potentielt kan være lige så sundhedsskadelige som asbest.

For få år siden blev resultaterne fra det første langtidsstudie om eksponering af mus med karbon nanorør publiceret (35). Studiet blev gennemført af japanske forskere. Det viste, at karbon nanorør under de givne betingelser kan forårsage bughindekræft. Studiet blev dog kritiseret for at anvende genmodificerede mus, og at musene blev eksponeret for meget høje doser af karbon nanorør. I et

nyere studie har forskerne taget højde for kritikken ved at eksponere vildtype (ikke gensplejsede) rotter for en 120 gange lavere dosis (36). Partiklerne blev deponeret i pungen på rotterne, hvorfra der er direkte adgang til bughulen. Partiklerne spredte sig fra pungen ud i bughulen, hvor der blev observeret flere kræftkuder i løbet af den 1 år lange forsøgsperiode. Flere af dyrene udviklede også såkaldte dattersvulster i hjertets yderste cellelag eller i hjertesækken.

De japanske undersøgelser er kun indledende forsøg på at karakterisere faren ved karbon nanorør, og det er endnu for tidligt at udtale sig om kræftrisikoen for mennesker. Effekterne minder om dem, asbestfibre forårsager ved indånding. Der er derfor grund til at være ekstra opmærksom, hvis man skal arbejde med karbon nanorør.

På grund af den stigende anvendelse af karbon nanorør er potentialet for en bred eksponering stort. Erhvervsmæssig eksponering for karbon nanorør i produktion og forskning må betragtes som den mest betydningsfulde. Man kan dog også på sigt forestille sig, at den generelle befolkning kan blive udsat for nanorør ved frigivelse fra produkter indeholdende karbon nanorør.

På nuværende tidspunkt er der meget begrænset viden om aktuelle eksponeringsniveauer. På trods heraf peger de få eksisterende undersøgelser på, at indånding af luftbårne karbon nanorør er et potentielt arbejdsmiljøproblem. Et studie har rapporteret luftbårne niveauer af respirable SWCNT partikler på op til $53 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (37). Et nyere studie rapporterer om peak-niveauer op til $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$ i et forskningslaboratorium (38). Enkelte producenter af karbon nanorør har fastsat grænseværdier for deres egne produkter. Fx har producenten af Baytubes® fastsat grænseværdien til $0.05 \text{ mg}/\text{m}^3$ (39).