

Samenvatting proefschrift

Nanomaterialen op de werkplek: Meten en modelleren van inhalatoire blootstelling¹

Cindy Bekker²

Chemische stoffen met afmetingen binnen de nanoschaal (<100 nm) kunnen andere en nieuwe fysisch-chemische eigenschappen hebben in vergelijking met dezelfde materialen met grotere afmetingen. Deze nieuwe eigenschappen bieden de mogelijkheid om materialen te maken met aantrekkelijke eigenschappen: sterker, lichter, flexibeler, betere geleidbaarheid, water- en vuilafstotend, enzovoort. Hierdoor worden nanomaterialen al in een groot aantal producten toegepast (cosmetica, coatings, voedselproducten, antibacteriële kleding). Hoewel nanomaterialen veel mogelijkheden bieden, geven de toenemende productie en gebruik aanleiding tot vragen en bezorgdheid over de mogelijke gezondheidsrisico's van nanomaterialen. Door hun kleine afmetingen kunnen nanodeeltjes door lichaamsbarrières zoals celwanden heengaan en zo bijvoorbeeld de longcellen doordringen en via de bloedbaan andere organen bereiken. Deeltjes in de nanorange hebben een groter oppervlakte per volume dan grotere deeltjes wat leidt tot een sterkere reactiviteit. De hoge reactiviteit kan leiden tot bijvoorbeeld weefsel schade en verstoring van normale lichaamsfuncties. Werknemers die regelmatig werken met nanomaterialen of producten waar nanomaterialen in verwerkt zijn (nanoproducten), lopen het risico (dagelijks) blootgesteld te worden aan nanodeeltjes, hetzij in ongebonden toestand of als een cluster zwak (agglomeraat) of sterk (aggregaat) gebonden deeltjes. Voor deze ongebonden en gebonden nanodeeltjes samen wordt de term NOAA (nano-objects, and their aggregates and agglomerates) gebruikt. Kennis over de mogelijke beroepsmatige blootstelling aan NOAA is essentieel om te bepalen of de werknemers risico lopen op negatieve gezondheidseffecten als gevolg van het werken met nanomaterialen/-producten. Daarnaast is informatie over de beroepsmatige blootstelling aan NOAA belangrijk voor het toepassen van beheersmaatregelen om de blootstelling op de werkplek te verminderen. In dit proefschrift is een onderzoek beschreven dat tot doel had 1) een overzicht te geven van de blootstellingssituaties en de niveaus van beroepsmatige blootstelling aan NOAA gedurende de gehele levenscyclus, 2) meer inzicht te verschaffen in de factoren die de blootstelling aan NOAA beïnvloeden, en 3) een wetenschappelijke basis te bieden voor toekomstige en bestaande modellen die gebruikt worden voor het schatten van de beroepsmatige blootstelling aan NOAA. In dit proefschrift ligt de focus op blootstelling via inademing (inhalatoire blootstelling) aangezien dat als belangrijkste blootstellingsroute wordt gezien voor beroepsmatige blootstelling aan NOAA.

Beroepsmatige blootstelling aan NOAA in Nederland

In hoofdstuk 2 wordt een overzicht gegeven van de blootstellingssituaties en de niveaus van beroepsmatige blootstelling aan NOAA in Nederland. In totaal zijn 40 brancheorganisaties/kennisinstellingen, 350 random geselecteerde bedrijven en 110 gericht gezochte bedrijven in Nederland benaderd voor een telefonische enquête. Bij contactpersonen die aangaven dat binnen hun bedrijf met nanomaterialen/-producten gewerkt wordt, is een gestructureerde vragenlijst afgenomen om meer informatie te verkrijgen over de toepassingen van nanomaterialen/-producten, de toegepaste blootstellingsmaatregelen en het aantal werknemers binnen het bedrijf dat mogelijk blootgesteld wordt aan NOAA. De resultaten van deze telefonische enquête laten zien dat de productie en/of gebruik van nanomaterialen/-producten het meest voorkomt in de schoenherstel-, textielverzorging- en autoschadeherstelsector, bouw, en verf- en metaalindustrie. De productie van nanomaterialen vindt niet op grote schaal plaats in Nederland, enkel op kleine schaal voor onderzoeks- en ontwikkelingsdoeleinden.

Activiteiten met nanoproducten die plaatsvinden aan het eind van de levenscyclus, zoals breken en schuren van nanoproducten, afvalverwerkingsprocessen en recycling, vinden naar verwachting regelmatig plaats. Echter, des te verder je afdaalt in de levenscyclus van een product des te minder specifieke productinformatie er beschikbaar is en zowel werkgevers als werknemers hebben onvoldoende kennis over de samenstelling van het product om te beoordelen of zij mogelijk werken met een product waarin nanomaterialen verwerkt zitten. Hierdoor zijn de activiteiten met nanoproducten aan het einde van de levenscyclus lastig te identificeren. De meeste bedrijven nemen beheersmaatregelen om de blootstelling aan potentieel schadelijke stoffen te verminderen. Echter, de beheersmaatregelen worden niet specifiek ingezet om de blootstelling aan NOAA te verminderen. Naar aanleiding van de resultaten van de telefonische enquête worden naar schatting circa 3.000 werknemers in Nederland potentieel blootgesteld aan NOAA tijdens de productie en/of toepassing van nanomaterialen/-producten. De resultaten van de telefonische enquête hebben gediend als een bron van informatie voor de uitgebreide blootstellingsstudie. Tijdens de blootstellingsstudie zijn een groot aantal blootstellingsmetingen uitgevoerd onder (Nederlandse) werknemers die werken met

¹ Supported by NanoNextNL of the Government of the Netherlands and 130 partners

² Promotie instituut: IRAS, Universiteit Utrecht i.s.m. TNO afdeling RAPID, Zeist; promotiedatum: 25 oktober 2016

nanomaterialen/-producten. Persoonlijke/stationaire en taakgerichte blootstellingsconcentraties zijn bemeaten in de verschillende fasen van de levenscyclus van nanomaterialen. Met verschillende meetinstrumenten en –methodes is tijd-specifieke data verzameld over de deeltjesaantallen en de bijbehorende grootte van de deeltjes (deeltjesgrootteverdeling). Daarnaast is informatie verzameld over de deeltjesmorfologie en is uitgebreide contextuele informatie verzameld over de blootstellingssituatie. Om de blootstellingsdata op een consistente en objectieve manier te analyseren is gebruik gemaakt van een beslissingslogica. In totaal zijn er 46 blootstellingsmetingen uitgevoerd bij 15 verschillende bedrijven en zijn 18 verschillende blootstellingssituaties bemeaten in de verschillende fasen van de levenscyclus van nanomaterialen. De hoogste blootstellingsconcentraties zijn gevonden tijdens het vervangen van big bags (<math><1.000-76.000\text{ deeltjes/cm}^3</math>), handmatig (<math><1.000-52.000\text{ deeltjes/cm}^3</math>) of mechanisch (<math><1.000-100.000\text{ deeltjes/cm}^3</math>) storten (en mixen) van nanopoeiders en het sprayen van vloeibare producten waarin nanomaterialen verwerkt zijn ($2.000-800.000\text{ deeltjes/cm}^3$).

De resultaten tonen niet alleen een aanzienlijke variabiliteit in blootstellingsconcentraties tussen de verschillende activiteiten met nanomaterialen/-producten maar ook tussen blootstellingssituaties met dezelfde activiteit zijn grote variaties aangetroffen. Dit laat zien dat de variabiliteit in blootstellingsconcentraties veroorzaakt wordt door de activiteit maar ook door allerlei contextuele factoren, zoals de specifieke kenmerken van het nanomateriaal, het gedrag van de werknemer (gaat de werknemer rustig en voorzichtig te werk of ruw) en beheersmaatregelen.

De invloed van verschillende factoren op de blootstelling aan NOAA

In hoofdstuk 3 worden zes experimentele studies beschreven waarin de invloed van verschillende factoren op de blootstelling aan NOAA is onderzocht. Tijdens de experimentele studies zijn onder gecontroleerde omstandigheden verschillende beroepsmatige blootstellingssituaties nagebootst, namelijk het sprayen van vloeibare nanoprodukten, storten van nanopoeiders en schuren van hout voorzien van een nanocoating. Resultaten van de experimentele studie met spray-producten laten zien dat werknemers tijdens het sprayen van een vloeibaar nanoprodukt blootgesteld kunnen worden aan NOAA (gedispergeerd in grotere druppels). De blootstelling kan plaats vinden vlakbij de activiteit maar ook op enige afstand van de activiteit wat betekent dat ook omstanders (bijvoorbeeld andere werknemers aanwezig in de ruimte) mogelijk blootgesteld worden aan NOAA tijdens het sprayen van vloeibare nanoprodukten. Daarnaast tonen de resultaten aan dat NOAA enige tijd in de lucht aanwezig blijven wat betekent dat werknemers ook nadat de activiteit beëindigd is nog blootgesteld kunnen worden aan NOAA. Tijdens het sprayen van

een vloeibaar nanoprodukt en een vloeibaar product zonder nanomaterialen zijn vergelijkbare concentraties deeltjes in de lucht gevonden bestaande uit druppeltjes in de nanorange en NOAA. De aanwezigheid van nanomaterialen in het product heeft dus geen invloed op het aantal gegenereerde deeltjes in de nanorange en aangezien de beschikbare meetinstrumenten op dit moment niet in staat zijn om een onderscheid te maken tussen verschillende typen deeltjes in de nanorange (druppels of NOAA), is het momenteel lastig om een goede beoordeling te maken van de blootstelling aan NOAA tijdens het sprayen van vloeibare nanoprodukten.

Tijdens een viertal experimentele studies, waarin het storten van een ~100% nanopoeider is nagebootst, is onderzocht wat de invloed is van elf verschillende factoren op het emissiepotentieel van het nanomateriaal en de stortactiviteit. De resultaten laten zien dat de intrinsieke eigenschappen van een nanopoeider (deeltjesgrootte, vochtgehalte van het poeder en aanwezigheid van een functionele coating om de nanodeeltjes) de stoffigheid van het poeder bepalen en een aanzienlijke invloed hebben op zowel de concentratie als de grootte van deeltjes in de lucht. Het storten van een nanopoeider resulteert in meer en grotere deeltjes in de lucht dan het storten van een poeder bestaande uit grotere deeltjes in de microrange. Een toename van het vochtgehalte van een nanopoeider resulteert in een afname van het aantal en de grootte van deeltjes in de lucht. De aanwezigheid van een functionele coating om de nanodeeltjes leidt tot grotere deeltjes in de lucht. Daarnaast tonen de resultaten aan dat het emissiepotentieel van de stortactiviteit wordt bepaald door het type en de hoeveelheid energie. Een toename van de storthoogte, stortsnelheid, en hoeveelheid gestort materiaal resulteert in een hogere concentratie deeltjes in de lucht.

Tenslotte is onderzoek gedaan naar de emissie van NOAA als gevolg van het schuren van hout voorzien van een nanocoating. Analyses van de deeltjes aanwezig in de lucht laten zien dat als gevolg van het schuren, de NOAA in de lucht alleen voorkomt gebonden aan grotere houtdeeltjes (in de microrange) en niet als losse ongebonden deeltjes. Het aantal deeltjes in de lucht neemt toe met toenemende rotatiesnelheid van de schuurmachine. De korrelgrootte van het schuurpapier heeft geen effect op het aantal deeltjes in de lucht.

Het modelleren van beroepsmatige blootstelling aan NOAA

Het verzamelen van voldoende metingen om de beroepsmatige blootstelling aan NOAA te beoordelen is belangrijk maar vergt veel tijd en geld. Blootstellingsmodellen waarmee de beroepsmatige blootstelling aan NOAA geschat kan worden kunnen daarom handige hulpmiddelen zijn. Momenteel zijn er een paar nano-specifieke control banding tools beschikbaar waarmee een kwalitatieve blootstellingsbeoordeling

gemaakt kan worden. Deze tools kunnen ingezet worden voor een kwalitatieve risicoprioritering. Voor het schatten van de kwantitatieve blootstelling (deeltjesconcentratie waaraan werknemers worden blootgesteld) zijn meer geavanceerde modellen nodig. Echter, deze nano-specifieke kwantitatieve blootstellingsmodellen zijn (nog) niet ontwikkeld/beschikbaar. In hoofdstuk 4 ligt de focus op het kwantitatief modelleren van de beroepsmatige blootstelling aan NOAA. In het proefschrift wordt een systematische review beschreven waarin een overzicht wordt gegeven van de beschikbare kennis over de emissie van NOAA op de werkplek.

De gereviewde data zijn gestandaardiseerd en vervolgens zijn emissielevels afgeleid die gebruikt kunnen worden voor de ontwikkeling van nano-specifieke kwantitatieve blootstellingsmodellen. De review toont aan dat van de verschillende productiemethodes van nanomaterialen de mechanische bewerking en gasfase synthese resulteren in hogere emissies van NOAA dan natte chemie en chemische dampdepositie. Tijdens het vervoeren van/handelingen met nanopoeiers kunnen in de gereviewde literatuur vijf activiteiten onderscheiden worden, namelijk het verzamelen, storten, mixen en vervoeren van het nanomateriaal en het schoonmaken van de reactor. Het verzamelen en storten van nanopoeiers resulteerde in de hoogste emissies. De activiteiten met vloeibare nanoprodukten kunnen ingedeeld worden in sprayen (drijfgas, hoge druk en pomp), sonicatie en aanbrenge van een vloeistof met behulp van een kwast of roller. Hierbij zijn de hoogste emissies gevonden tijdens het sprayen met drijfgas en hoge druk. Tenslotte zijn tijdens het bewerken van nanoprodukten de hoogste emissies gevonden tijdens het slijpen van nanoprodukten. De review geeft een waardevol overzicht van de emissielevels gevonden op werkplekken waar activiteiten met nanomaterialen/-producten plaatsvinden. Daarbij moet wel geconcludeerd worden dat geavanceerde data analyses, die nodig voor de verdere ontwikkeling van nano-specifieke kwantitatieve blootstellingsmodellen, belemmerd worden door de relatief beperkte beschikbare hoeveelheid blootstellingsdata, de grote verschillen tussen de manier waarop in de verschillende studies de emissielevels verzameld en geanalyseerd zijn en de grote variabiliteit binnen de blootstellingsscenario's.

De 102 datasets die verzameld zijn tijdens de werkplekmetingen en experimentele studies zijn gebruikt om te evalueren hoe een niet-nano specifieke kwantitatief blootstellingsmodel (Advanced REACH tool – ART) presteert bij de beoordeling van blootstelling aan NOAA. De ART schattingen en de gemeten concentraties vertoonden matige tot sterke correlaties. Echter, ART overschatte de gemeten NOAA concentraties met een factor 2 tot 27. De overschatting was het hoogste bij lage concentraties en daalde naarmate de concentraties hoger werden. De correlaties worden sterker wanneer apart naar blootstellingsscenario's met dezelfde nanomaterialen

gekeken wordt. Dit geeft aan dat de karakteristieken van een nanomateriaal niet goed worden meegenomen door ART. Over het algemeen kan geconcludeerd worden dat niet-nano specifieke kwantitatief blootstellingsmodellen in hun huidige vorm niet in staat zijn om de beroepsmatige blootstelling aan NOAA te schatten.

Conclusies

Dit proefschrift geeft een overzicht van de blootstellingsscenario's van beroepsmatige blootstelling aan NOAA tijdens de verschillende fasen van de levenscyclus. De gevonden blootstellingsniveaus geven inzicht in de mate van blootstelling aan NOAA tijdens het werken met nanomaterialen of de producten waarin nanomaterialen verwerkt zitten. De experimentele studies beschreven in dit proefschrift geven inzicht in het effect van factoren die invloed hebben op de concentratie NOAA in de lucht tijdens het verrichten van activiteiten met nanomaterialen/-producten. Daarnaast bieden de resultaten van de experimentele studies wetenschappelijke ondersteuning bij de ontwikkeling van bestaande en toekomstige modellen voor het kwantitatief schatten van de inhaleerbare blootstelling aan NOAA op de werkplek. Het promotieonderzoek beschreven in dit proefschrift laat zien dat niet nano-specifieke kwantitatieve blootstellingsmodellen mogelijk zo aangepast kunnen worden dat ze bruikbaar zijn voor het schatten van blootstelling aan NOAA. Hiervoor is het essentieel dat voldoende blootstellingsdata verzameld wordt door de datasets beschikbaar vanuit de verschillende studies te bundelen (datapooling). Echter, het gebrek aan een eenduidige meet- en analyse strategie maakt het lastig om de uitkomsten van de verschillende meetstudies onderling met elkaar te vergelijken. Om tot een eenduidige meetstrategie te komen is het essentieel dat toxicologisch onderbouwde en internationaal overeengekomen aanbevelingen over de meest geschikte meeteenheid voor het beoordelen van (beroepsmatige) blootstelling aan NOAA beschikbaar komen. Vervolgens moeten de meetmethoden op basis van de aanbevelingen geoptimaliseerd en geharmoniseerd worden.

In dit proefschrift worden scenario's met hoge blootstelling aan NOAA geïdentificeerd. Deze resultaten kunnen onderzoekers, beleidmakers en werkgevers gebruiken om hun inspanningen om werknemers te beschermen tegen blootstelling aan NOAA op de werkplek te prioriteren. Een vergelijking van de gemeten beroepsmatige blootstellingsniveaus met de Nanoreferentiewaarden laat zien dat in de meeste gevallen de 8-uurse (langdurige blootstelling) en 15-min (kortdurende/peik blootstelling) grenswaarden niet werden overschreden. Daarbij moet wel vermeld worden dat de Nanoreferentiewaarden niet gezondheidskundig onderbouwd zijn en dat daarom beschermende maatregelen genomen moeten worden, gebaseerd op het voorzorgsprincipe, totdat er gezondheidskundig onderbouwde grenswaarden beschikbaar komen. Uit het promotieonderzoek

beschreven in dit proefschrift blijkt dat, door het verlies aan productinformatie, activiteiten met nanoprodukten aan het eind van de levenscyclus lastig te identificeren zijn. Een algemeen aanvaarde en toegepaste regelgeving (op Europees niveau) voor het labelen en registreren van producten waarin nanomaterialen verwerkt zijn, is essentieel om te komen tot een meer transparant gebruik van nanoprodukten gedurende alle fasen van de levenscyclus.

Een digitale versie van het proefschrift is verkrijgbaar via de Universiteit Utrecht:
<https://dspace.library.uu.nl/bitstream/handle/1874/343772/Bekker.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

Literatuur

- C. Bekker, D.H. Brouwer, E. Tielemans, A. Pronk. Industrial production and professional application of manufactured nanomaterials-enabled end products in Dutch industries: potential for exposure. *Ann. Occup. Hyg.* (2013); 57(3): 314–327. doi: 10.1093/annhyg/mes072
- C. Bekker, E. Kuijpers, D.H. Brouwer, R. Vermeulen, W. Fransman. Occupational exposure to nano-objects and their agglomerates and aggregates across various life cycle stages; a broad-scale exposure study. *Ann. Occup. Hyg.* (2015); 59(6): 681-704. doi: 10.1093/annhyg/mev023
- C. Bekker, D.H. Brouwer, B. van Duuren-Stuurman, I.L. Tuinman, P. Tromp, and W. Fransman. Airborne manufactured nano-objects released from commercially available spray products: Temporal and spatial influences. *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* (2014); 24(1): 74-81. doi: 10.1038/jes.2013.36
- C. Bekker, W. Fransman, R. Boessen, A. Oerlemans, I.B. Ottenbros, R. Vermeulen. Substance-, and activity emission potential of exposure to nano-objects and their agglomerates and aggregates. *Ann Work Expo Health* (2017) 61 (1): 98-109. doi: 10.1093/annweh/wxw013
- W. Fransman, C. Bekker, P. Tromp, W.B. Duis. Potential release of manufactured nano-objects during sanding of surface coatings. *Ann. Occup. Hyg.* (2016) doi: 10.1093/annhyg/mew031
- E. Kuijpers, C. Bekker, D. Brouwer, M. le Feber & W. Fransman. Understanding workers' exposure: Systematic review and data-analysis of emission potential for NOAA, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene* (2017); 14 (5): 349-359. doi: 10.1080/15459624.2016.1252843
- C. Bekker, E. Voogd, W. Fransman, R. Vermeulen. The validity and applicability of using a non-nano specific exposure assessment model for occupational exposure to nano-objects, and their aggregates and agglomerates. *Ann Occup Hyg.* (2016); 60(9): 1039-1048. doi: 10.1093/annhyg/mew048.