

PARTICELLE ULTRAFINI E NANOPARTICELLE: TECNICHE DI MISURA CONVENZIONALI ED AVANZATE PER LA DETERMINAZIONE DELL'ESPOSIZIONE INALATORIA

A. MARCONI*, C. FANIZZA**, G. CASTELLET Y BALLARÀ***

Introduzione.

L'esposizione a particelle nanometriche (PN; < 100 nm) è un fatto sperimentato frequentemente dagli umani attraverso i loro stadi evolutivi, ma solo con l'avvento della rivoluzione industriale tale esposizione ha raggiunto livelli drammatici a causa delle sorgenti antropiche, quali motori a combustione interna, impianti per la produzione di energia, e molte altre basate sulla termodegradazione. Il settore in rapida crescita delle nanotecnologie è molto probabilmente destinato a costituire un'ulteriore sorgente di esposizione alle PN, non solo attraverso la via inalatoria, ma anche per ingestione, contatto dermico o introduzione nel flusso sanguigno. In attesa di una definitiva e generale categorizzazione, le sorgenti di PN possono suddividersi in naturali e antropiche, e queste ultime in intenzionali (o costruite) e non intenzionali (Tabella 1).

Tabella 1

Diversi tipi e sorgenti occupazionali di Particelle Nanometriche (PN)/Ultrafini (UF), non esaustiva.

Sorgente di PN/UF	Tipologia di particelle PN/UF	Applicazione/uso
Combustione (non intenzionali)	Particelle emesse da motori (diesel, benzina) Ceneri volanti	Varie attività lavorative (inquinamento atmosferico)
Processi a caldo (non intenzionali)	Particelle metalliche da saldatura o fusione. Particelle prodotte da processi meccanici ad alta velocità	Varie operazioni lavorative
UF/PN artificiali in massa (intenzionali)	TiO ₂ Nero di carbone Silice amorfa (fumed) Allumina, Ossidi di Fe	Cosmetici Pigmenti, pneumatici, toner; Pitture, riempitivi
PN costruite (intenzionali)	Nanotubi di C Fullereni Nanofilamenti Nanocristalli Ossidi ceramici, metalli	Somministrazione di farmaci, materiali compositi, rinforzo, componenti elettronici, schermi elettromagnetici, monitor piatti, batterie.

* Istituto Superiore di Sanità - ISS, Dipartimento Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria - Roma.

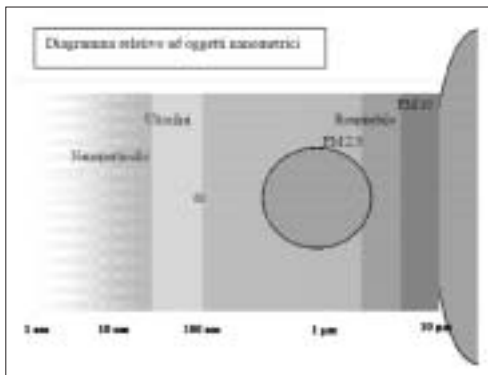
** Istituto Superiore per la Prevenzione e la Sicurezza sul Lavoro - ISPESL, DIPIA - Roma.

*** Istituto Nazionale per l'Assicurazione contro gli Infortuni sul Lavoro - INAIL, Contarp Centrale - Roma.

Le differenze tra le PN di origine antropica non intenzionali ed intenzionali sono la natura polidispersa e chimicamente complessa (composizione elementare, solubilità, presenza di composti organici più o meno volatili e di inorganici più o meno solubili) delle prime, di fronte alle caratteristiche di monodispersione, precisa composizione chimica e forma solida delle seconde. Le PN intenzionali trovano un utilizzo in un numero sempre più crescente di prodotti e materiali (chiamati nanomateriali) e tale attività costituisce il settore denominato nanotecnologie. Malgrado le differenze tra i due tipi di PN, gli stessi principi tossicologici sono verosimilmente applicabili ad ambedue le classi, in quanto oltre alle dimensioni, molti altri parametri caratteristici delle particelle a scala nanometrica risultano determinanti per la loro attività biologica.

La moltitudine di interazioni tra questi parametri resta ancora da valutare e costituisce argomento di numerosi studi recenti, in corso o futuri.

Le PN sono state chiamate in modo variabile come particelle ultrafini (PUF) dai tossicologi ed igienisti ambientali, nuclei di Aitken dagli esperti di scienze



atmosferiche, e materiali nanostrutturati *costruiti* nel settore delle scienze della materia. Malgrado sia ancora oggetto di discussione, il problema delle definizioni più appropriate da applicare al settore delle nanoscienze e delle nanotecnologie può fare riferimento, almeno finché non si arriverà a decisioni definitive, ad una serie di concetti scientifici basati sulle seguenti considerazioni: per scala nanometrica s'intende un intervallo dimensionale (per una o più dimensioni) dell'ordine di 100

nm o inferiore [1-2-3]. In questo intervallo i materiali possono presentare proprietà sostanzialmente diverse da quelle possedute dagli stessi materiali con dimensioni maggiori. Tipicamente aumentano il rapporto tra area superficiale e massa ed il numero per unità di massa.

In questo lavoro distingueremo le PN di origine antropica non intenzionali (PNnI), o anche particelle ultrafini (PUF), da quelle intenzionali o costruite (PNI).

Mentre esiste una non trascurabile serie di informazioni, anche se non definitive, sui livelli di esposizione e sugli effetti sanitari di varie tipologie di PUF prodotte da processi di combustione, saldatura, o da emissioni diesel, sono essenzialmente molto scarse e preliminari quelle relative alle PNI.

Il settore delle nanotecnologie è attualmente in rapida crescita ed è previsto il suo significativo impatto anche sugli ambienti di lavoro [4], ma sono ancora molte le incertezze sui potenziali rischi sanitari eventualmente derivanti dalle particolari ed uniche caratteristiche delle PNI, le stesse, d'altra, parte che ne determinano il grande interesse commerciale.

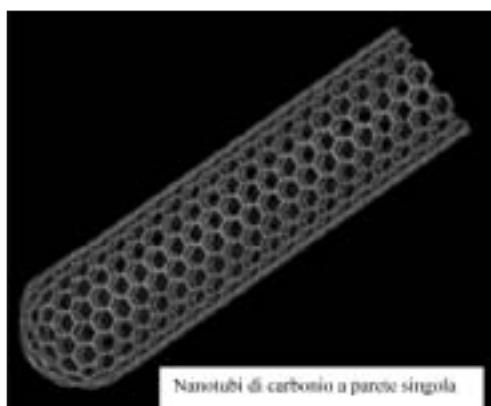
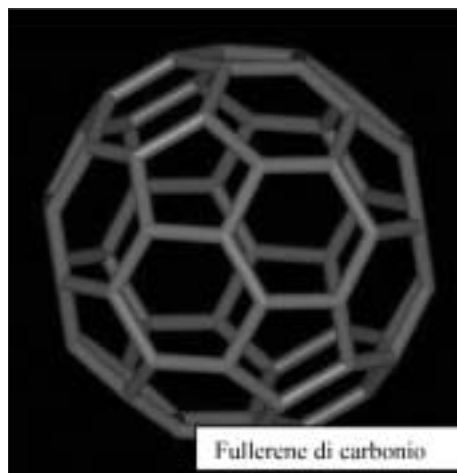
Effetti sanitari.

Malgrado l'incompletezza delle conoscenze sui fattori essenziali per la stima dei rischi sanitari, i risultati degli studi esistenti sugli animali o gli umani riguardo l'esposizione e la risposta alle PUF, o ad altre particelle respirabili, possono fornire la base per anticipare ipotesi preliminari sui possibili effetti negativi dell'esposizione a materiali di dimensioni nanometriche simili.

Gli studi sperimentali su animali hanno mostrato che dosi in massa equivalenti di PUF insolubili sono più potenti di particelle di maggiori dimensioni con simile composizione nell'induzione di infiammazione polmonare, danno ai tessuti, e tumore polmonare [5-6-7-8-9].

Gli studi epidemiologici su lavoratori esposti a particelle fini e PUF hanno riportato decrementi nella funzione polmonare, sintomi respiratori negativi, patologie ostruttive croniche, e fibrosi [10-11-12]. Inoltre, alcuni studi hanno riscontrato aumento di incidenza di cancro polmonare tra i lavoratori esposti a PUF emesse dai diesel [13-14] o dai fumi di saldatura [12-15]. Le implicazioni di questi studi, tuttavia, sono ancora incerte poiché altri studi non hanno ottenuto gli stessi risultati ed il contributo preciso della frazione ultrafine agli effetti negativi osservati è ancora in discussione e materia di attive ricerche.

Anche gli studi epidemiologici nella popolazione generale hanno mostrato associazioni tra livelli atmosferici di particelle fini e PUF ed incrementi di morbidità e mortalità per patologie respiratorie e cardiovascolari [16-17-18-19-20-



21-22]. Benché gli studi sperimentali sulle PNI siano appena agli esordi, alcuni risultati preliminari indicano un'attività tossica differenziata in funzione della specifica forma da esse posseduta, in analogia con quanto è conosciuto nel caso delle fibre minerali. Ad esempio nanotubi di carbonio (che possono raggiungere rapporti di allungamento > 100 e lunghezza $> 5 \mu\text{m}$) a singola parete (SWCNT) instillati nei polmoni di animali hanno prodotto fibrosi, granulomi, e tossicità nel-

l'interstizio polmonare con effetti infiammatori più o meno transitori [23-24-25]. Anche i primi studi *in vitro* hanno indicato una accentuata citotossicità molto maggiore da parte dei SWCNT, rispetto a quella dei nanotubi di carbonio a parete multipla o dei fullereni [26-27]. In questi studi resta da valutare il possibile contributo delle impurezze metalliche derivanti dal processo di generazione dei nanotubi.

I risultati degli studi *in vivo* hanno anche fornito indicazioni che le PUF ed i fullereni possono essere traslocati in altri organi, direttamente o no, attraverso il flusso sanguigno o le vie linfatiche [28-29-30].

Benché le caratteristiche delle PUF e delle PNI possano sostanzialmente differire, i principi tossicologici e dosimetrici derivati dagli studi esistenti dovrebbero essere considerati rilevanti per ambedue le classi di particelle. Tra queste caratteristiche, l'area e l'attività di superficie, il numero di particelle e la loro solubilità sembrano costituire migliori parametri anticipatori del potenziale rischio rispetto alla massa.

Esposizione.

La via di esposizione più comune alle particelle aerodisperse negli ambienti lavorativi è quella inalatoria. Come avviene per altri tipi di particelle, la deposizione di PN nel tratto respiratorio è determinata dal loro diametro. Gli agglomerati di PN si depositeranno in funzione del loro diametro e non di quello delle PN costituenti. Conformemente al modello di deposizione accreditato [31] è prevista una sostanziale deposizione delle PN in tutte le diverse regioni polmonari, in modo predominante nella regione alveolare, ma anche nelle regioni tracheobronchiale ed extra-toracica [32-2] (Figura 1).

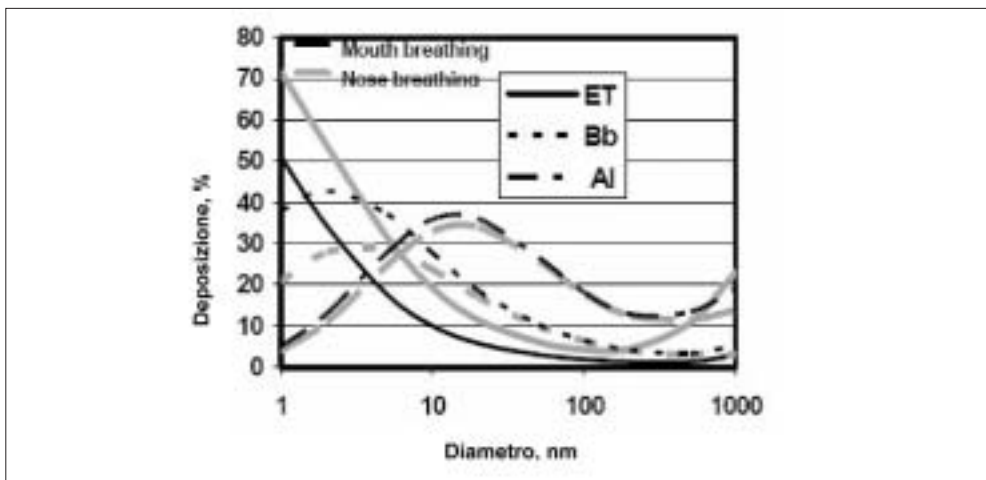


Figura 1: Deposizione in apparato respiratorio; ET: extratoracica; Bb: bronchiale; Al: alveolare.

Occorre, altresì, considerare che a seguito della deposizione, il destino delle PN dipende dalla loro biopersistenza, e dal loro potenziale trasloco ad altri organi e tessuti. Sono tuttora in corso ricerche per determinare i fattori che regolano tali fenomeni ed i meccanismi che contribuiscono all'agglomerazione e deagglomerazione delle PN, nonché il loro ruolo nell'attività tossica dopo l'inhalazione [33].

Oltre alla via inalatoria, è stato suggerito che anche le vie di esposizione ingestiva e dermica possono avere un rilievo importante durante l'attività lavorativa comportante la manipolazione di PN [34-25]. Mentre numerose sono le occasioni di esposizioni derivanti da sorgenti naturali o antropiche atmosferiche (35-36-37-38), esistono molte circostanze comportanti esposizione a PN anche in molti ambienti lavorativi (Tabella 2) [39]. Diverse condizioni lavorative sono in grado di generare livelli di esposizione spesso più elevati di quelli tipici ambientali, fino a diverse centinaia di microgrammi per metro cubo. L'attesa diffusione delle applicazioni industriali delle PNI ed il loro utilizzo determineranno verosimilmente occasioni di esposizione il cui rilievo deve essere valutato.

Tabella 2

Livelli tipici di concentrazione di PUF associati a varie attività lavorative (riadattato da Möhlmann, 2004).

Attività lavorative	Concentrazione numerica di particelle totali nell'intervallo 14-673 nm (p/cm ³)	Intervallo dimensionale con il massimo di concentrazione (nm)
Aria esterna/interna pulita	≤ 10.000	
Fusione della silice	100.000	280-520
Rettifica di metalli	≤ 130.000	17-170
Saldatura	≤ 400.000	36-64
Taglio al plasma	≤ 500.000	120-180
Cottura al forno	≤ 640.000	32-109
Motore di aeroplano (aeroporto)	≤ 700.000	< 45
Saldatura a forte	54.000 - ≤ 3.500.000	33-126
Saldatura a raggio laser	1000 - ≤ 40.000.000	40-600

Nella tabella 3 vengono illustrati in modo sintetico le potenziali sorgenti espositive a PNI associate alle diverse fasi dei possibili processi produttivi.

Tabella 3

Rischi di esposizione potenziale nei processi produttivi di PN intenzionali

Processi di sintesi	Formazione delle particelle	Rischi potenziali di inalazione	Rischio cutaneo potenziale / Rischio di ingestione
Da fase gassosa	In aria	Dispersione diretta dal reattore; Recupero del prodotto; Lavorazioni successive al recupero e imballaggio	Contaminazione da p. aerodisperse nell'ambiente di lavoro; Manipolazione del prodotto Pulizia / manutenzione dell'impianto
Da fase vapore	Sul substrato	Recupero del prodotto Lavorazioni successive al recupero e imballaggio	Contaminazione da polveri asciutte nell'ambiente di lavoro; Manipolazione del prodotto Pulizia / manutenzione dell'impianto
Colloidale	Sospensione liquida	Essiccamento del prodotto Lavorazione e travaso	Travaso/Contaminaz.ne dell'ambiente di lavoro; Manipolazione del prodotto Pulizia / manutenzione dell'impianto
Attrito meccanico	Sospensione liquida	Essiccamento del prodotto Lavorazione e travaso	Travaso/Contaminaz.ne dell'ambiente di lavoro; Manipolazione del prodotto Pulizia / manutenzione dell'impianto

In questo contesto merita particolare attenzione lo studio delle caratteristiche espositive negli ambienti lavorativi in cui sono presenti ambedue le sorgenti di PUF o di PNI.

Misura dell'esposizione.

Fintantoché non saranno disponibili informazioni sui meccanismi di azione biologica associati alle PN, non vi è certezza sulla più appropriata tecnica di misura per determinare l'esposizione lavorativa. Sulla base delle conoscenze disponibili, numerosi sono i parametri con potenziale rilievo sanitario che occorrerebbe conoscere per caratterizzare l'esposizione alle PN.

Per la valutazione dell'esposizione, e della dose, oltre alle informazioni tradizionali sulla massa, e la sua caratterizzazione, sarebbero necessari dati sulla distribuzione dimensionale, sul numero e/o sulla area superficiale, e, possibilmente, sul chimismo superficiale delle particelle.

Benché esistano le tecniche appropriate alla misura di questi parametri, solo alcune di queste tecniche sono applicabili per la determinazione routinaria dell'esposizione.

Nel caso delle PN, la completa caratterizzazione dell'esposizione mediante la determinazione di tutti i parametri che possono avere rilevanza tossicologica, appare di difficile realizzazione.

La valutazione delle emissioni, dell'efficienza dei controlli, e dell'esposizione umana sono basate su criteri diversi. Il monitoraggio dell'esposizione sul luogo di lavoro, ad esempio, richiede tecniche di misura robuste, compatte, con costi moderati e rilevanti per il confronto con gli standard esistenti.

La misura gravimetrica della concentrazione rappresenta la continuità con l'approccio al monitoraggio storico ed attuale, ma risulta molto poco sensibile alle PN.



Nella tabella 4 vengono indicati i potenziali sistemi di campionamento ed analisi per le PN e le loro principali caratteristiche.

I campioni di aerosol possono essere prelevati con sistemi che selezionano la frazione inalabile, la toracica e la respirabile. Poiché le attuali conoscenze suggeriscono che le regioni di scambio gassoso sono potenzialmente più suscettibili alle PN [31-32], la frazione da prelevare dovrebbe essere quella respirabile.

Tale determinazione di massa (associata eventualmente alla sua caratterizzazione chimica), tuttavia non fornisce informazioni sul numero, le dimensioni, e la superficie, ma può essere utilizzata come una misura surrogata se si possiedono informazioni sulla distribuzione dimensionale o sull'area superficiale specifica [39]. L'uso dei sistemi ad impatto convenzionali per la determinazione dell'esposizione alle PN risulta limitato, in quanto la dimensione limite di impatto è situata in pratica tra 200 e 300 nm. Esistono impattori a bassa pressione del tipo ELPI (www.dekati.com), il quale campiona le particelle dopo averle caricate elettrica-

mente. La loro carica in ogni stadio di impatto viene misurata da un elettrometro multicanale. Un sistema simile (nano-MOUDI) è stato introdotto recentemente sul mercato (<http://appliedphysicsusa.com/moudi.asp>). Questi strumenti possono misurare particelle fino a circa 10 nm, ma come prelevatori statici, poiché le loro dimensioni e complessità precludono l'utilizzo come campionatori personali.

Tabella 4

Metodi per la misura di PNIUF

Misura	Metodo	Commento
Massa	Campionatore personale con separazione in classi dimensionali	Attualmente non esiste un dispositivo che campioni la frazione con un taglio nell'intervallo dimensionale del nanometro ma, potrebbe essere sviluppato. Un dispositivo statico potrebbe superare i problemi di campionamento
	Optical Particle Counter	Non rilevabili particelle minori di 300 nm
Numero	Condensation Particle Counters (CPC)	Analisi in tempo reale di particelle fino a 100 nm
	Scanning Mobility Particle Sizer (SMPS)	Analisi in tempo reale e suddivisione delle particelle in classi dimensionali, si basa sulla mobilità elettrica delle particelle; intervallo da 3 a 800 nm
	Electrical Low Pressure Impactor (ELPI)	Analisi in tempo reale, si basa sulla separazione inerziale e la carica delle particelle. Misura della concentrazione numerica. Raccolta dei campioni
Area di superficie	Epiphaniometer	Misura la radioattività indotta delle particelle che è proporzionale all'area superficiale attiva
	Caricatori a diffusione	Misura dell'area superficiale attiva sotto 100 nm in funzione dell'aderenza alla superficie di ioni positivi. Necessitano di preseparatori
	BET	Si basa sulla misura dell'assorbimento di un gas (N ₂) sulla superficie delle particelle
Analisi d'immagine	Scanning Electron-Microscopes (SEM); Transmission Electron-Microscopes (TEM)	Analisi indiretta dell'area proiettata delle PN. I campioni possono essere raccolti da campionatori personali o campionatori statici a selezione dimensionale

Attualmente, tuttavia, è disponibile sul mercato (distribuito dalla SKC) un tipo di impattore personale che fornisce una dimensione di taglio a 250 nm [41] e potrebbe essere usato per approssimare la misura della concentrazione di massa di PN nella zona respiratoria del lavoratore.



Impattore personale Sioutas

Questi strumenti offrono il vantaggio di consentire la caratterizzazione chimico-fisica delle particelle raccolte sui singoli substrati, ma hanno la limitazione di non discriminare gli agglomerati di PN da singole particelle con le stesse dimensioni.

La concentrazione numerica di particelle aerodisperse a partire da 10 nm risulta relativamente semplice da misurare mediante i contatori a condensazione (Condensation Particle Counters-CPC) e può essere estesa senza difficoltà fino a 3 nm. Questi sistemi convogliano le particelle entranti in una camera sovrasatura di vapore (alcool butilico, isopropilico), in tal modo sulle particelle più piccole si ha la formazione di goccioline da 100 a 1000 volte maggiori delle dimensioni iniziali delle particelle [42]. Le goccioline, quindi, attraversano un sensore

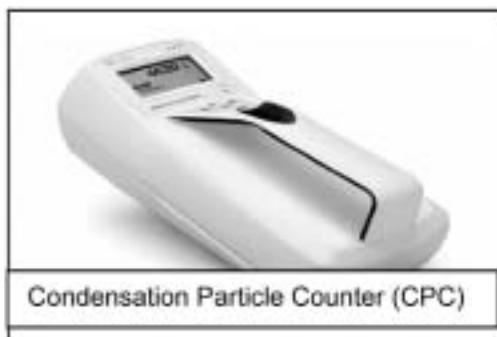
ottico che misura l'attenuazione della luce ed i risultati vengono convertiti in concentrazione.

Questi strumenti vengono largamente utilizzati per la misura delle PUF nell'atmosfera urbana [35-36-37-38].

Poiché questi sistemi non forniscono la separazione in classi dimensionali (salvo l'eventuale selezione all'ingresso), risulta difficile distinguere tra diverse sorgenti di PN generate dai singoli processi, o tra queste e quelle presenti nel fondo dell'ambiente. Queste limitazioni sono state evidenziate nel recente studio in un impianto per la produzione di nero di carbone [43]. Malgrado ciò, l'utilizzo di queste

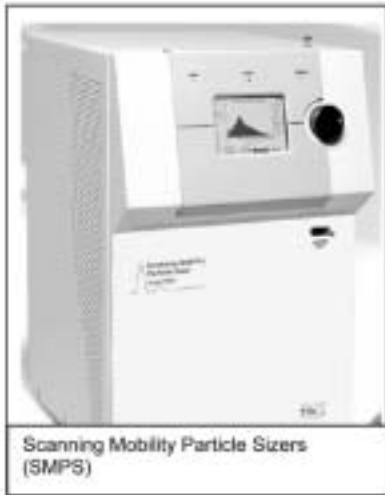
misure, eseguite vicino alle potenziali sorgenti, è stato proposto per l'identificazione grezza delle PN emesse dalle sorgenti lavorative [44].

I dispositivi di questo tipo sono utilizzabili solo in modo statico, ma recentemente è disponibile un tipo portatile che opera in un intervallo da 10-1000 nm ed a concentrazioni fino a 10^5 p/cm³ (www.tsi.com).



Condensation Particle Counter (CPC)

Strumenti che forniscono ambedue le informazioni sul numero e le dimensioni sono oggi disponibili commercialmente. Benché siano più complessi e costosi, gli Scanning Mobility Particle Sizers (SMPS) consentono la misura della distribuzione dimensionale approssimativamente da 3 nm a 800 nm [45;



www.tsi.com]. Questi dispositivi operano fornendo una carica elettrostatica alle particelle e separandole in funzione della loro mobilità elettrica tramite il passaggio tra due elettrodi o tra una nube di ioni generati da una sorgente radioattiva. Le particelle così separate vengono conteggiate mediante un CPC. La più recente versione di questo tipo di strumentazione, il Fast Mobility Particle Sizer (FMPS), consente di ottenere la distribuzione dimensionale ancora più rapidamente (in pochi secondi, rispetto a qualche minuto dello SMPS) e, grazie ad una serie di elettrometri come sensori della carica delle particelle, evita l'uso della sorgente radioattiva.

Le tecniche finora descritte, benché sensibili per la determinazione di particelle con dimensioni di qualche nanometro, sono limitate nella loro capacità di distinguere le singole PN da quelle formate da agglomerati di particelle più piccole. Diversi studi tossicologici supportano la necessità di misurare l'area superficiale delle PN, in quanto maggiormente correlata con i potenziali effetti biologici [46-25-47]. Tradizionalmente questo parametro viene misurato con la tecnica analitica BET (Brunauer-Emmet-Teller), che viene applicata ai materiali polverulenti in massa, sfruttando le caratteristiche di assorbimento di gas quali azoto, kripton, argon. I campioni forniti dal monitoraggio (su filtri o substrati) negli ambienti lavorativi non consentono di ottenere una massa sufficiente per questo tipo di analisi, che potrebbe, invece, avere un ruolo in una complessiva strategia di monitoraggio se applicato al materiale in massa entrante nel processo lavorativo in esame.

Lo strumento che attualmente consente la misura diretta dell'area superficiale delle particelle aerodisperse è l'epifaniometro [48]. Esso misura la quantità di radioattività generata da ioni aderenti alla superficie delle particelle, la quale risulta proporzionale all'area superficiale attiva, almeno per dimensioni inferiori a 100 nm. L'epifaniometro, non risulta adatto ad un largo utilizzo negli ambienti lavorativi a causa della sua dipendenza da una sorgente radioattiva.

Strumenti di più recente generazione (elettrometri a carica diffusa) potrebbero trovare un uso più largo in ambienti lavorativi, in quanto basati sullo stesso principio del precedente dispositivo, ma operanti con la generazione e l'adesione di ioni positivi unipolari alla superficie delle particelle di aerosol [49].

Tali strumenti sono soggetti a possibili errori se le particelle aerodisperse sono dotate di cariche preesistenti o multiple, tuttavia studi di laboratorio hanno mostrato una buona correlazione con le misure di area superficiale derivate dall'esame in TEM per particelle < 100 nm [50], mentre una recentissima versione di questo tipo di strumento ha fornito dati che correlano bene con l'area superficiale delle particelle depositate nel tratto respiratorio umano [51].

Per la misura dell'area superficiale è possibile partire dalle informazioni sulla distribuzione dimensionale, in quanto è stata dimostrata l'associazione tra il diametro di mobilità delle particelle e l'area superficiale nel campo del cammino libero molecolare [52-50]. In tal modo può essere effettuata una stima ragionevole dell'area superficiale, partendo dalla distribuzione dimensionale che abbia un diametro modale fino a 100 nm [53]. Questo approccio, tuttavia, richiede strumentazione e sistemi di calcolo difficilmente applicabili al monitoraggio sistematico dell'esposizione.

Infine un metodo largamente usato per la misura dell'area superficiale delle PN è la TEM, che fornisce una misura areale della proiezione delle particelle, che può non rappresentare l'effettiva tridimensionalità delle stesse, inoltre è una tecnica off-line.

Una considerazione particolare merita la strategia per la valutazione dell'esposizione negli ambienti lavorativi. Attualmente le stime dell'esposizione personale vengono derivate da misure ottenute con strumenti statici. Per un'affidabile interpretazione dei risultati è essenziale identificare tutte le potenziali sorgenti di PN, interne all'ambiente lavorativo ed esterne, registrare il regime di correnti d'aria, e gli spostamenti dell'addetto rispetto alle sorgenti ed alla posizione dello strumento.

Conclusioni.

Sulla base degli aspetti di igiene occupazionale descritti in questa rassegna, si può concludere che attualmente non esiste un metodo di campionamento per caratterizzare l'esposizione a PN. Risulta, quindi, necessario adottare un approccio basato sull'uso di diversi strumenti e su di una appropriata strategia di campionamento. E' importante rilevare che questo approccio non è privo di limitazioni, in quanto è basato su campionamenti di area che possono rendere difficoltosa l'interpretazione dei risultati e aumentare l'inaccuratezza della stima dell'esposizione.

Uno strumento utile a caratterizzare l'esposizione, ma anche a supportare le ricerche riguardanti i fondamentali aspetti che regolamentano la tossicità delle PN (intenzionali e non intenzionali), appare la creazione di una banca di materiali ben caratterizzati in termini di proprietà chimico-fisiche, che dovrebbe essere resa disponibile ai ricercatori.

RIASSUNTO

L'esperienza dell'esposizione a particelle aerodisperse di dimensioni nanometriche (PN, dimensioni < 100 nm) negli ambienti lavorativi e di vita (scarichi diesel, fumi di saldatura, particelle ultrafini in aria urbana) è risultata responsabile di effetti negativi per la salute, anche se i meccanismi di azione biologica non sono ancora sufficientemente noti. Nel frattempo il rapido sviluppo del settore delle nanotecnologie, basato sull'impiego di una varietà di tipi di PN, sta creando ulteriori scenari di esposizione a questa classe di particelle. La considerevole base di dati sanitari e ambientali sulle particelle aerodisperse negli ambienti lavorativi e di vita fornisce indicazioni sulle caratteristiche che possono influenzare la tossicità e la relazione dose-risposta. Diversamente dalle particelle con dimensioni supermicrometriche caratterizzate tradizionalmente in termini di massa, i parametri apparentemente più rilevanti nel caso delle PN comprendono il numero, la morfologia, la solubilità, l'area superficiale e la sua reattività chimica.

La preoccupazione dei potenziali effetti sanitari associati all'esposizione alle PN, comprese quelle dotate di proprietà uniche e specifiche, intenzionalmente costruite per le nanotecnologie, in questi ultimi anni ha accelerato l'attività di studio per caratterizzare l'esposizione associata alle diverse potenziali sorgenti di PN.

In questa breve rassegna vengono descritti i principali problemi attualmente esistenti per affrontare le esigenze di una caratterizzazione completa dei livelli di concentrazione/esposizione negli ambienti lavorativi in cui sono presenti sorgenti di PN (generate intenzionalmente o non).

Malgrado i più recenti sviluppi della tecnologia offrano strumentazioni in grado di misurare gran parte dei parametri considerati più significativi, le caratteristiche di questi strumenti non ne consentono l'uso personale, inoltre la determinazione simultanea di più caratteristiche richiede l'impiego contemporaneo di apparecchiature multiple. In attesa dello sviluppo di strumentazione personale in grado di fornire la misura del/dei parametro/i appropriato/i, applicabile al monitoraggio sistematico dell'esposizione, è necessario operare disegnando un'appropriata strategia di campionamento che tenga conto delle limitazioni interpretative per la stima dell'esposizione basata su campionamenti di area.

SUMMARY

Exposure experience to nanometers airborne particles (PN, diameters < 100 nm) in the working and living environments (diesel exhaust, welding fume, ultrafine particles in urban area) resulted accountable for negative effects on health, even if the mechanism of biological action are not yet sufficiently clear. In the meantime the rapid growth of the sector of the nanotechnology, based on the employment of a variety of PN, is causing new exposure scenarios to this class of particles.

The amount of toxicological and environmental data on the airborne particles in the working and living environments provides (furnishes) indications on the characteristics that are able to influence the toxicity and the dose-effect relationship. Unlike particles with supermicrometric dimension traditionally characterized in terms of mass, the parameters apparently more remarkable in the case of the PN are number, morphology, solubility, superficial area and its chemical reactivity. The concerns of the potential toxicological effects due to the exposure to the PN, including the ones with unique and specific features, intentionally build for the nanotechnology, have accelerated in the last few years the research activities to characterize the exposure due to the different potential sources of PN.

This short review describes the principal existing problems to face the demands of a complete characterization of the levels of concentration/exposure in the working environments where there are sources of PN (intentionally produce or not). Although the more recent technology developments offers instruments capable to measure almost all relevant parameters, the characteristics of these systems do not allow a personal use. Besides the simultaneous determination of various characteristics requires contemporary use of different instruments. Waiting the development of personal instruments able to furnish right parameter measurements applicable to systematic monitoring of the exposure, it is necessary to conduct an appropriate sampling strategy that takes into appropriate consideration interpretative limitations for exposure measurements based on area samplings.

BIBLIOGRAFIA

- [1] EUROPEAN COMMISSION: *Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks* (SCENIHR), 2005.
- [2] INTERNATIONAL STANDARDIZATION ORGANIZATION (ISO): *Workplace Atmospheres-Ultrafine, nanoparticle and nano-structured aerosol-Exposure characterization and assessment*, Working document ISO/TC 146/SC 2 N 399, 15 dicembre 2005.
- [3] AMERICA SOCIETY FOR TESTING AND MATERIALS (ASTM): *Standard Terminology Relating to Nanotechnology*, Standard E 2456 - 06, 2006.
- [4] LUX RESEARCH: *The Nanotech report*, 4th edn., New York, NY, Lux Research Inc.
- [5] LEE K.P., TROCHIMOWICZ H.J., REINHARDT C.F.: *Pulmonary response of rats exposed to titanium dioxide (TiO₂) by inhalation for two years*, in *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 1985, 79: 179-192.

- [6] HEINRICH U., FUHST R., RITTINGHAUSEN S., CREUTZENBERG O., BELLMAN B., KOCH W., LEVSEN K.: *Chronic inhalation exposure of wistar rats and two different strains of mice to diesel-engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide*, in *Inhal. Toxicol.* 7, 1995, (4): 533-556.
- [7] OBERDÖRSTER G., YU C.: *The carcinogenic potential of inhaled diesel exhaust: a particle effect?*, in *J. Aerosol Sci.*, 1990, 21: S397-S401.
- [8] OBERDÖRSTER G., FERIN J., LEHNERT B.E.: *Correlation between particle-size, in-vivo particle persistence, and lung injury*, in *Environ. Health Perspect.*, 1994, 102: 173-179.
- [9] RENWICK L.C., BROWN D., CLOUTER A., DONALDSON K.: *Increased inflammation and altered macrophage chemotactic response caused by two ultrafine particle type*, in *Occup. Environ. Med.*, 2004, 61: 442-447.
- [10] KREISS K., MROZ M.M., ZHEN B., WIEDEMANN H., BARNA B.: *Risks of beryllium disease related to work processes at a metal, alloy, and oxide production plant*, in *Occup. Environ. Med.*, 1997, 54 (8): 605-612.
- [11] GARDINER K., VAN TONGEREN M., HARRINGTON M.: *Respiratory health effects from exposure to carbon black: results of the phase 2 and 3 cross sectional studies in the European carbon black manufacturing industry*, *Occup. Environ. Med.*, 2001, 58 (8): 496-503.
- [12] ANTONINI J.M., LEWIS A.B., ROBERTS J.R., WHALEY D.A.: *Pulmonary effects of welding fumes: review of worker and experimental animal studies*, *Am. J. Ind. Med.*, 2003, 43: 350-360.
- [13] STEENLAND K., DEDDENS J., STAYNER L.: *Diesel exhaust and lung cancer in the trucking industry: exposure-response analyses and risk assessment*, *Am. J. Ind. Med.*, 1998, 34 (3): 220-228.
- [14] GARSHICK E., LADEN F., HART J.E., ROSNER B., SMITH T.J., DOCKERY D.W., SPEIZER F.E.: *Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust*, *Environ. Health Perspect.*, 2004, 112 (15): 1539-1543.
- [15] KIM J.Y., CHEN J.C., BOYCE P.D., CHRISTIANI D.C.: *Exposure to welding fumes is associated with acute systemic inflammatory response*, *Occup. Environ. Med.*, 2005, 62: 157-163.
- [16] PETERS A., WICHMANN H.R., TUCH T., HEINRICH J., HEYDER J.: *Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles*, *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 1997, 155: 1376-1383.
- [17] WICHMANN H.E., PETERS A.: *Epidemiological evidence of the effects of ultra-fine particle exposure*, *Phil. Trans. R. Soc. London*, 2000; A358: 2751-2769.

- [18] PENTTINEN P., TIMONEN K.L., TITTANEN P., MIRME A., RUUSKANEN J., PEK-KANEN J.: *Ultrafine particles in urban air and respiratory health among adult asthmatics*, *Eur. Respir. J.*, 2001,17: 428-435.
- [19] IBALD-MULLI A., WICHMANN H.E., KREYLING W., PETERS A.: *Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles*, *J. Aerosol Med.*, 2002, 15: 189-201.
- [20] POPE C.A., BURNETT R.T., THUN M.J., CALLE E.E., KREWSKI E., ITO K., THURSTON G.D.: *Lung cancer, cardiopulmonary mortality and long term exposure to fine particulate air pollution*, *JAMA* , 2002, 287 (9): 1132-1141.
- [21] POPE C.A., BURNETT R.T., THURSTON G.D., THUN M.J., CALLE E.E., KREWSKI D., GODLESKI J.J.: *Cardiovascular mortality and long-term exposure to particulate air pollution: epidemiological evidence of general pathophysiological pathways of disease*, *Circulation*, 2004,109 (1): 71-74.
- [22] STAFOGGIA M., PICCIOTTO S., FORESTIERE F., D'IPPOLITI D., CATTANI G., MARCONI A., PEDUCCI C.: *Inquinamento atmosferico ed eventi coronarici fatali e non fatali a Roma*, *Epid. Prev.*, 2005, 29 (1): 40-47.
- [23] WARHEIT D.B., LAURENCE B.R., REED K.L., ROACH D.H., REYNOLDS G.A., WEBB T.R.: *Comparative pulmonary toxicity assessment of single-wall carbon nanotubes in rats*, *Toxicol Sci*, 2004, 77: 117-125.
- [24] LAM C.W., JAMES J.T., MCCLUSKEY R., HUNTER R.L.: *Pulmonary toxicity of single-wall carbon nanotubes in mice 7 and 90 days after intratracheal instillation*, *Toxicol. Sci.*, 2004, 77: 126-134.
- [25] NIOSH (2005): *Approaches to Safe Nanotechnology, an Information Exchange with NIOSH, CDCP*, October 1, 2005.
- [26] HUCZKO A., LANGE H., CALKO E., GRUBECK-JAWORSKA H., DROSZEZ P.: *Physiological testing of carbon nanotubes: Are they asbestos-like?*, *Fullerene Sci. Technol.*, 2001, 9 (2): 251-254.
- [27] MONTIERO-RIVIERE N.A., NEMANICH R.J., INMAN A.O., YUNYU Y.W., RIVIERE J.E.: *Multi-walled carbon nanotubes interactions with human epidermal keratinocytes*, *Toxicol. Lett.*, 2005, 155 (3): 377-384.
- [28] NEMMAR A., HOET P.H., VANQUICKENBORNE B., DINSDALE D., THOMEER M., HOYLAERTS M.F., VANBILLOEN H., MORTENLMANS L., NEMERY: *Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans*, *Circulation*, 2002, 105: 411-414.
- [29] OBERDÖRSTER G., SHARP Z., ATUDOREI V., ELDER A., GELEIN R., KREYLING

W., COX C.: *Translocation of inhaled ultrafine particles to the brain. Inhal Toxicol.*, 2004, 16 (6-7): 437-445.

[30] OBERDÖRSTER G., OBERDÖRSTER E., OBERDÖRSTER J.: *Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles, Environ. Health Perspect.*, 2005, 113 (7): 823-839.

[31] INTERNATIONAL COMMISSION ON RADIOLOGICAL PROTECTION-ICRP: *Human respiratory tract model for radiological protection*, 1994, Oxford, England: Pergamon, Elsevier Science Ltd., ICRP Publication No. 66.

[32] YEH H.C., CUDDIHY R.G., PHALEN R.F., CHANG I.Y.: *Comparison of calculated respiratory-tract deposition of particles based on the proposed NCRP model and the new ICRP 66 model, Aerosol Sci. Technol.*, 1996, 25: 134-140.

[33] MAYNARD A.D., KUEMPEL E.D.: *Airborne nanostructured particles and occupational health, Journal of Nanoparticle Research*, 2005, 7: 587-614.

[34] MAYNARD A.D., BARON P.A., FOLEY M., SHVEDOVA A.A., KISIN E.R., CASTRANOVA V.: *Exposure to carbon nanotube material: Aerosol release during the handling of unrefined single walled carbon nanotube material, J. Toxicol. Environ. Health*, 2004, 67 (1): 87-107.

[35] KIM S., SHEN S., SIOUTAS C., ZHU Y., HINDS W.: *Size distribution and diurnal and seasonal trends of ultrafine particles in source and receptor sites of the Los Angeles Basin, J. Air Waste Manag. Assoc.*, 2002, 52:297-307.

[36] ZHU Y., HINDS W.C., KIM S., SIOUTAS C.: *Concentration and size distribution of ultrafine particles near a major highway, J. Air Waste Manag. Assoc.*, 2002, 52(9):1032-42.

[37] AALTO P., PAATERO P., KULMALA M., HAMERI K., FORASTIERE F., CATTANI G., MARCONI A., CYRYS J., VON LOT S., ZETZSCHE K., PETERS A., BOUSO L., CASTANOVINYALS G., SUNYER J., LANKI T., PEKKANEN J., SJOVALL B., BERGLUND N., BELLANDER T., NYBERG F.: *Aerosol number concentration measurements in five European cities using TSI-3022 condensation particle counter over three year period during HEAPSS (Health Effects of Air Pollution on Susceptible Subpopulations), J. Air Waste Mang. Assoc.*, 2005, 55:1064-1076.

[38] MARCONI A., CATTANI G., CUSANO M., FERDINANDI M., INGLESSIS M., VIVIANO G., SETTIMO G.: *Two years of fine and ultrafine particles measurements in Rome, Italy, J. Toxicol. Environ. Health*, 2007, Part A 70:213-221.

[39] MÖHLMANN C.: *German activity on the ultra-fine particles in the workplaces, in: First International Symposium on Occupational Health Implications of*

Nanomaterials-Nanomaterials: a risk to health at work? 12-14 October 2004, Buxton, UK, 2004, p. 128-130.

[40] MAYNARD A.D.: *Estimating aerosol surface area from number and mass concentration measurements*, *Ann. Occup. Hyg.*, 2003, 47 (2): 123-144.

[41] MISRA C., SINGH M., SHEN S., SIOUTAS C., HALL P.M.: *Development and evaluation of a personal cascade impactor sampler (PCIS)*, *J. Aerosol. Sci.*, 2002, 33 (7): 1027-1048.

[42] MCMURRY P.H.: *A review of atmospheric aerosol measurements*, *Atmos. Environ.*, 2000, 34: 1959-1999.

[43] KUHNBUSCH T.A.J., NEUMANN S., FISSAN H.: *Number Size Distribution, Mass Concentration, and Particle Composition of PM₁, PM_{2.5} and PM₁₀ in Bag Filling Areas of Carbon Black Production*, *Journal of Occupational and Environmental Hygiene*, 2004, 1: 660-671.

[44] BROUWER D.H., GIJSBERS J.H., LURVINK M.W.: *Personal exposure to ultrafine particles in the workplace: exploring sampling techniques and strategies*, *Ann. Occup. Hyg.*, 2004, 48 (5): 439-453.

[45] FLAGAN R.C.: *Electrical techniques*, in: *Aerosol measurement: principles, techniques and applications*, Baron PA and Willeke K. John Wiley & Sons, New York, 2001, pp. 537-568.

[47] HEALTH AND SAFETY EXECUTIVE (HSE): *Nanoparticles: An occupational hygiene review*, Research report 274, 2004 (<http://www.hse.uk>).

[47] ENVIRONMENTAL PROTECTION AGENCY (EPA): *External Review Draft Nanotechnology White Paper*, EPA 2005. (<http://www.epa.org>).

[48] BALTENSBERGER U., GAGGELER H.W., JOST D.T.: *The Epiphaniometer, a new device for continuous aerosol monitoring*, *J. Aerosol Sci.*, 1988, 19 (7): 931-934.

[49] KELLER A., FIERZ M., SIEGMANN K., SIEGMANN H.C., FILLIPPOV A.: *Surface science with nanosized particles in a carrier gas*, *J. Vacuum Sci. Technol. a Vacuum Surface Films*, 2001, 19 (1): 1-8.

[50] KU B.K., MAYNARD A.D.: *Comparing aerosol surface-area measurement of monodisperse ultrafine silver agglomerates using mobility analysis, transmission electron microscopy and diffusion charging*, *J. Aerosol Sci.*, 2005, In press, disponibile on-line (www.elsevier.com).

[51] WILSON W.E.: *Use of the electrical aerosol detector as an indicator for the*

total particle surface area deposited in the lung, in: *Proceedings of the 2004 Air and Waste Management Association Conference*, 2004.

[52] ROGAK S.N., FLAGAN R.C., NGUYEN H.V.: *The mobility and structure of aerosol agglomerates*, *Aerosol Sci. Technol.*, 1993, 18 (1): 25-47.

[53] MAYNARD A.D., ZIMMER A.T.: *Evaluation of grinding aerosols in terms of alveolar dose: The significance of using mass, surface-area and number metrics*, *Ann. Occup. Hyg.*, 2002, 46 (Suppl. 1): 320-322.