

# Toxikologische Bewertung neuer Arbeitsstoffe

*14. Wiener Forum Arbeitsmedizin, 4.10.2013*

*Hermann M. Bolt*

*Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund*

# Was sind „neue Arbeitsstoffe“ ?

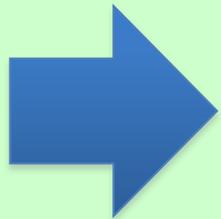
- Stoffe, die es bisher/früher (überhaupt) nicht gab ?
- Stoffe, die zwar bekannt waren,  
die aber keine wesentliche Bedeutung hatten ?  
(z. B. „Seltene Erden“)
- Stoffe mit aktueller/plötzlicher politischer Brisanz ?  
(z.B. *abgereichertes Uran, Flugzeug-Kabinenluft, Flugzeugemissionen*)

# Nanomaterialien in der toxikologischen Debatte

-EU-Definition: Partikel mit einer Größenverteilung von 1 bis 100 nm  
(Off J Eur Union L 275: 38-40)

-Heftige Diskussion über Nanomaterialien: Anstieg der Zahl von Publikationen und internationalen Konferenzen!

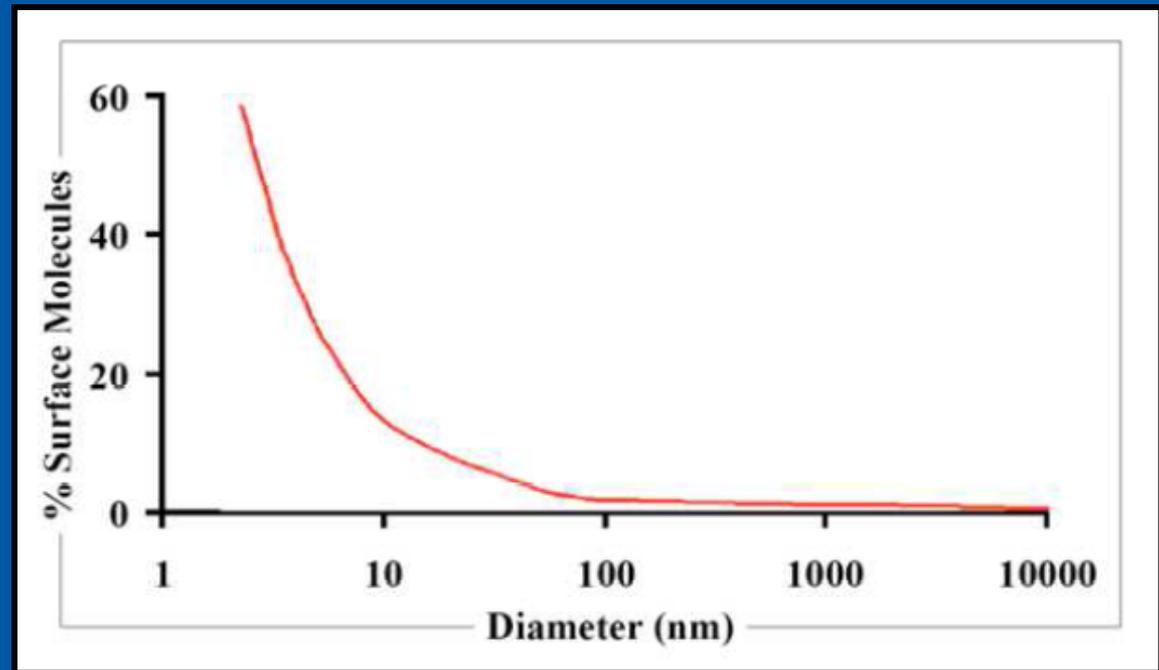
-Besonderheiten! Nanopartikel/Nanofasern können Stellen im Organismus erreichen, die von größeren Partikeln nicht erreicht werden.



Akkumulation in Zellen/Organen?  
Kardiovaskuläre Effekte?  
Schwellenwerte?

(Foth et al. Arch Toxicol 86:983-984, 2012)

Kleinere Partikel:  
Größere Oberfläche  
pro Masseneinheit



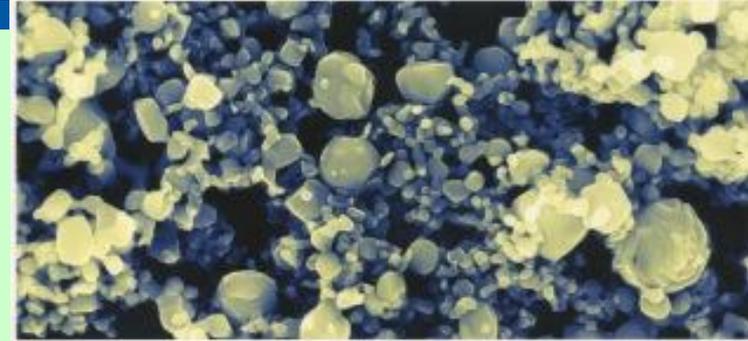
## Ergebnisse der MAK-Kommission der DFG (2013)

Fragen der **Messung/Meßtechnik** zu klären:  
Aggregation, Agglomeration,  
Massen-Bezug ( $\text{mg}/\text{m}^3$ ) nicht optimal!

In der Regel bei Nanopartikeln ähnliche **Effekte** wie  
Mikropartikeln, aber quantitative Unterschiede  
(z.B. Entzündung, oxidativer Stress, Genotoxizität).  
Besondere Probleme bei Metall-basierten  
Nanopartikeln!

Lokale / systemische Wirkungen?

*Forschungsbedarf!*



### Nanomaterials

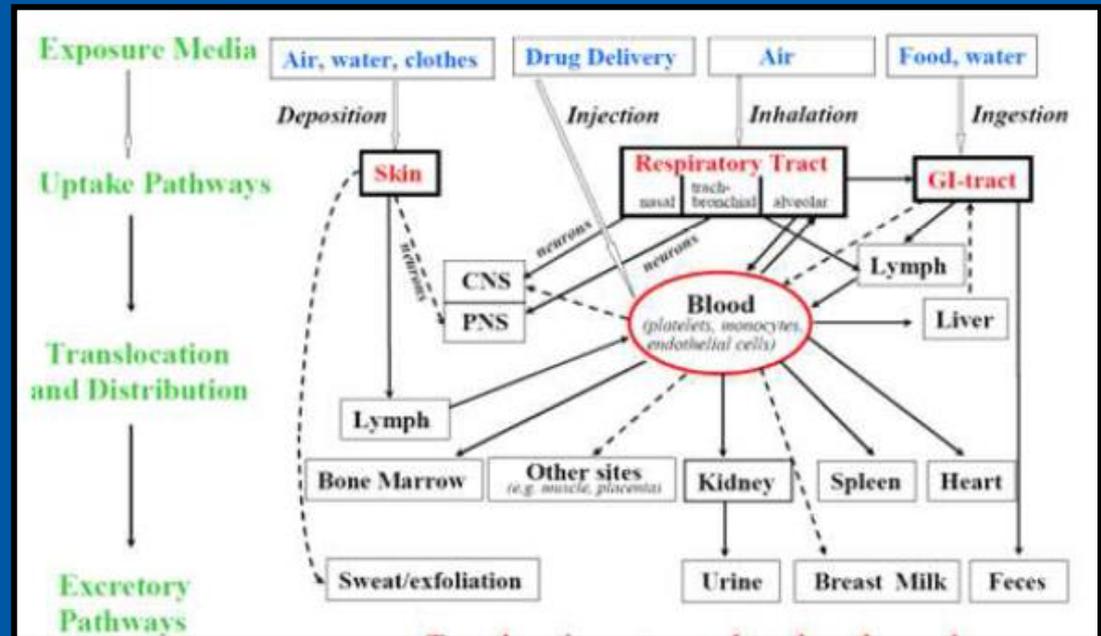
Commission for the Investigation  
of Health Hazards of Chemical Compounds  
in the Work Area

Report

# Nanopartikel können nicht nur lokale, sondern auch systemische Wirkungen haben! Systemische Wirkungen sind meist wenig erforscht!

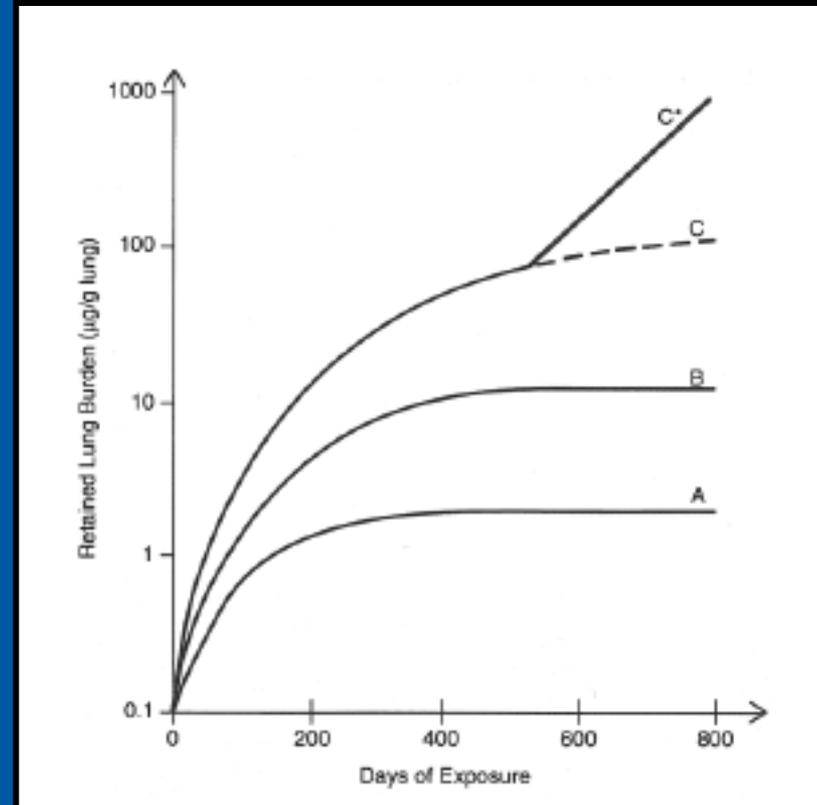
## In Diskussion:

- Transport über N. olfactorius in das ZNS
- Kardiovaskuläre Effekte
- Persistenz in Organen



*Zeitdauer und Höhe der  
pulmonalen Exposition:*

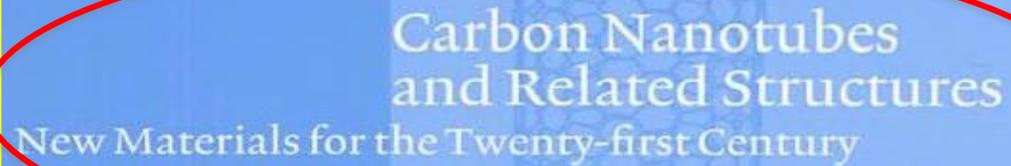
Überladungseffekt?  
Schwellenwerte?  
Grenzwerte?



**Vision** für neue  
Materialien  
im Jahre **1999**:

**Kohlenstoff-  
Nanoröhren**

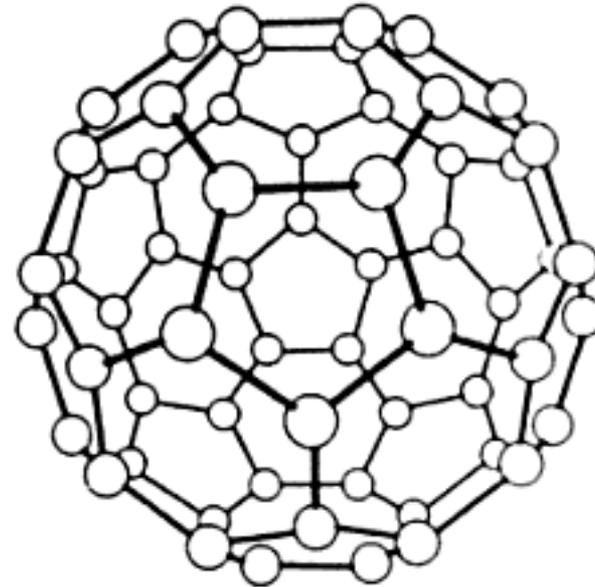
**(Carbon Nanotubes)**  
**= CNT**



Carbon Nanotubes  
and Related Structures  
New Materials for the Twenty-first Century

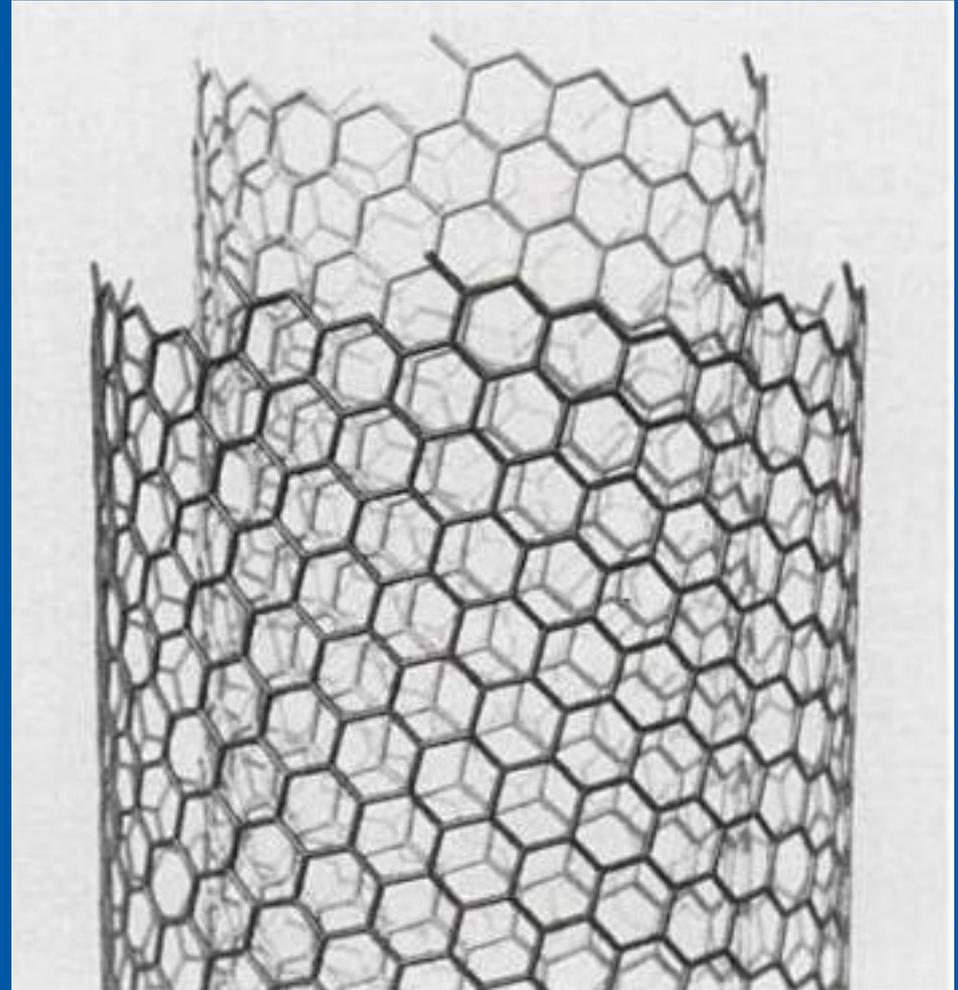
Peter J.F. Harris

1985: Erste Publikation  
in Nature;  
Entdeckung des  
C<sub>60</sub>- Fullerenes

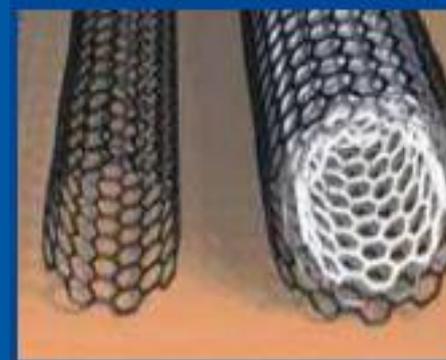


# Schema zweier konzentrischer Röhren:

*„Single-Walled“  
und  
„Multi-Walled“*



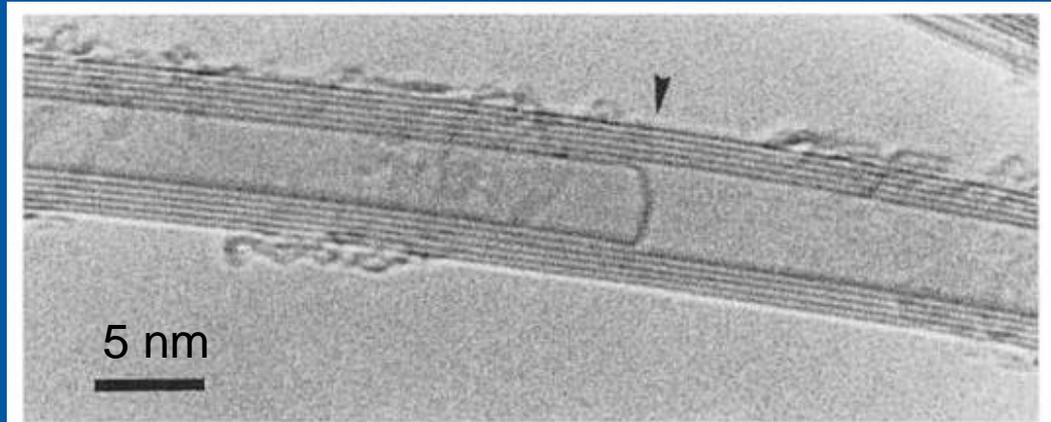
# SMCNT / MWCNT



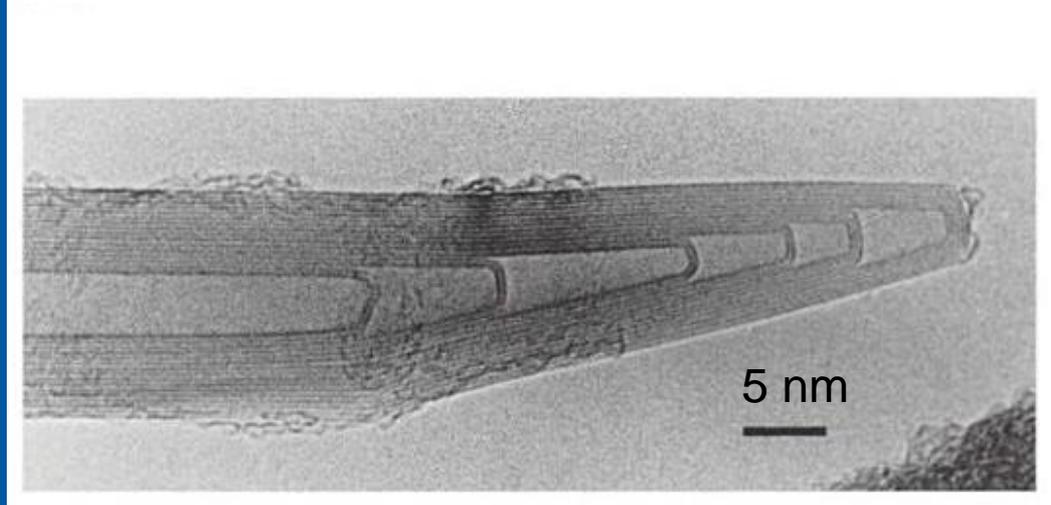
**Table 2: Carbon nanotube diameter ranges**

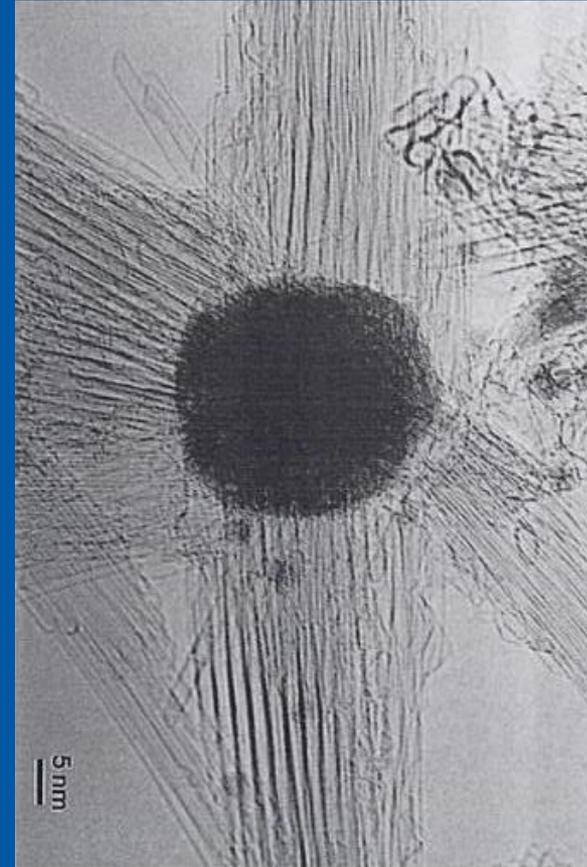
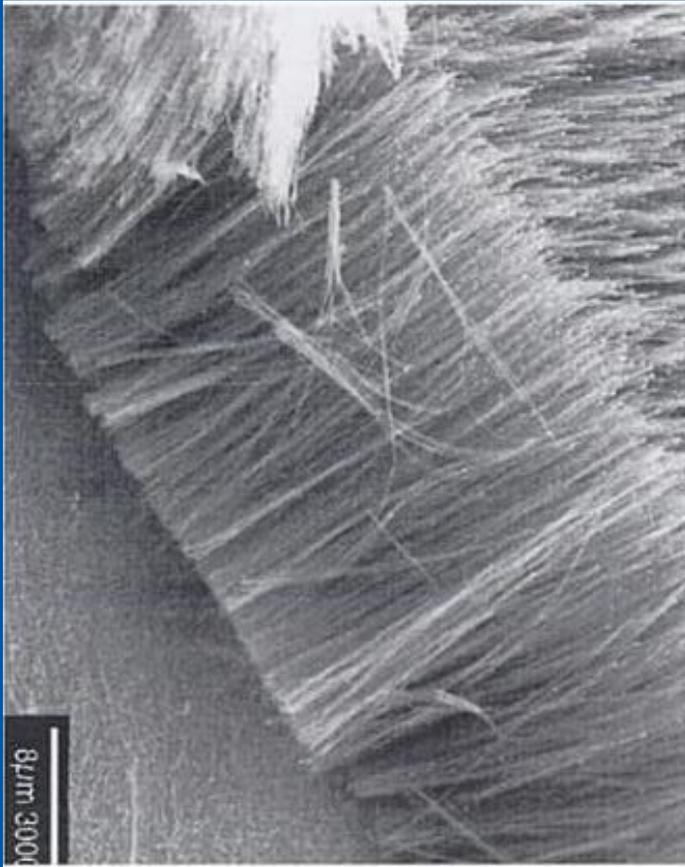
Carbon Nanotube	Typical Diameter Range (nm)
Single Walled (SWCNT)	0.7 – 3 (Jorio et al 2001)
Double Walled (DWCNT)	2 – 6 (Nie et al 2011)
Multi Walled (MWCNT)	10 – 200 (Hou et al 2003)

„Multiwalled Nanotubes“  
= MWCNT



*MWNT-Kappe*

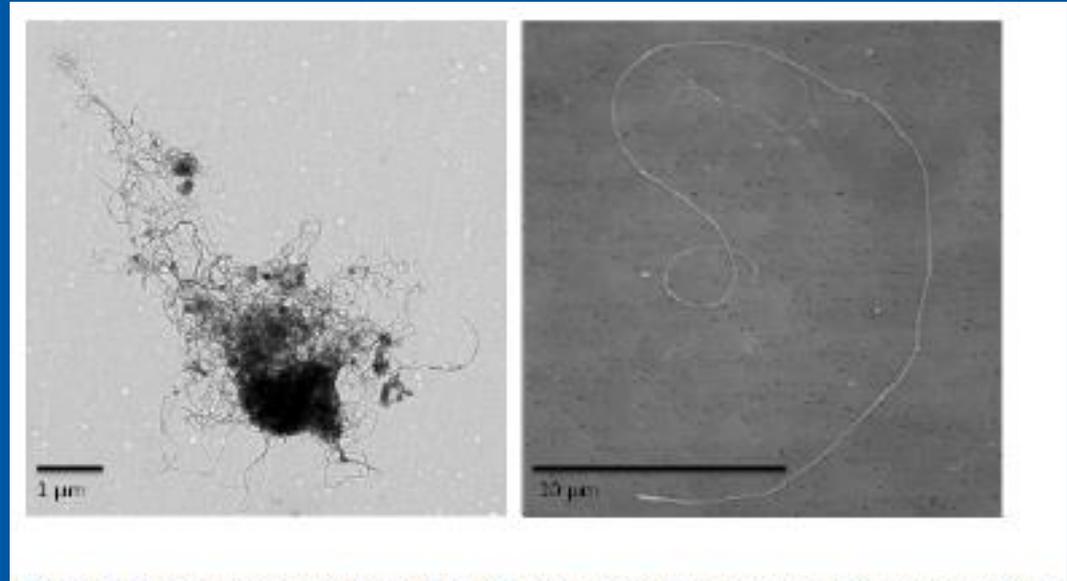
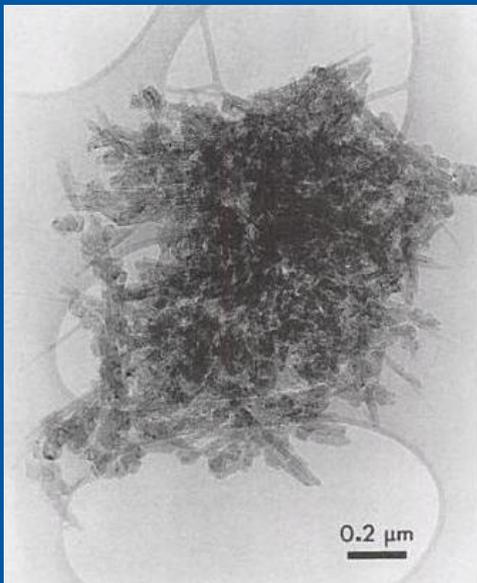




Beispiele für SWCNT, gezüchtet auf Glas oder Lanthanpartikeln

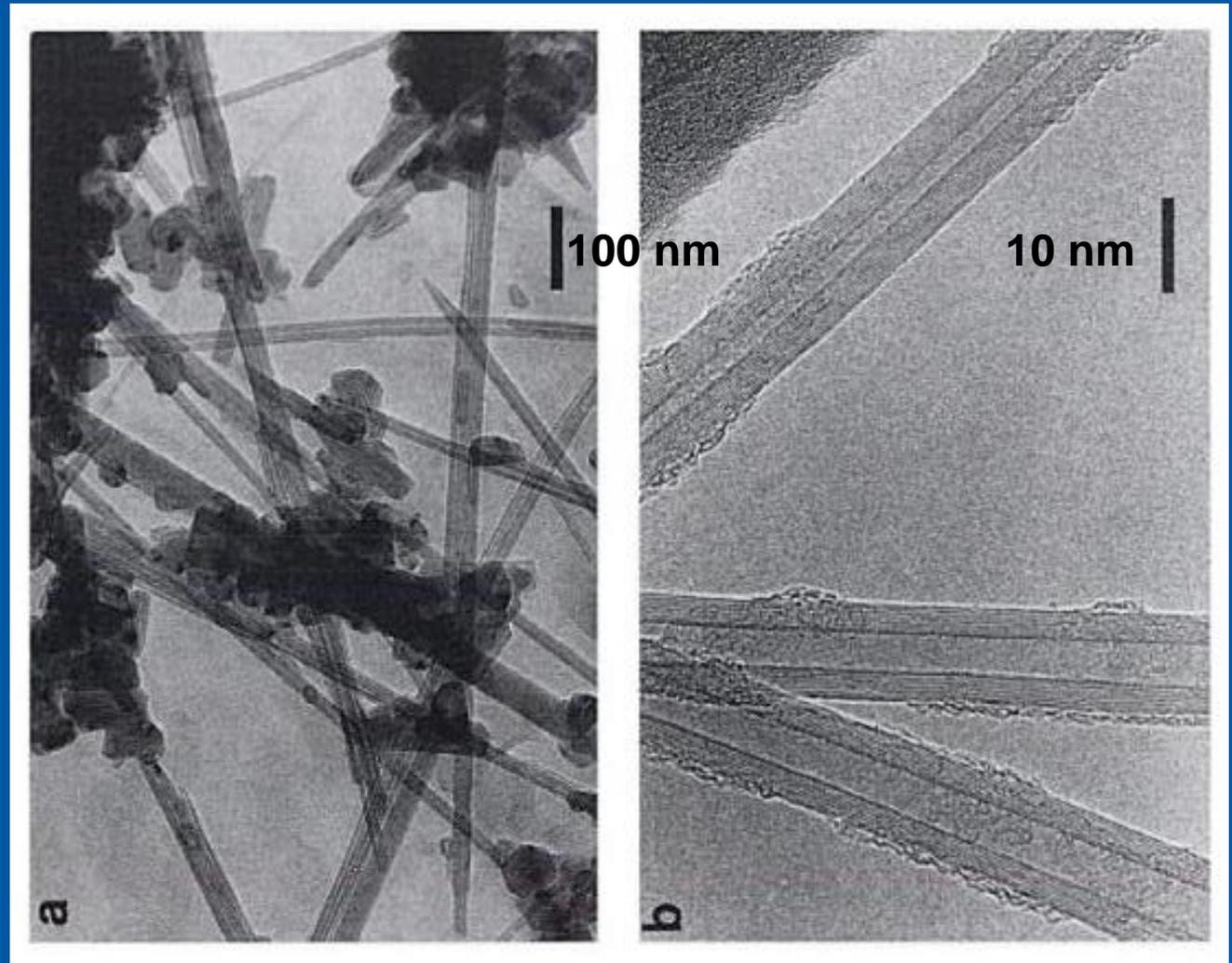
## MWCNT:

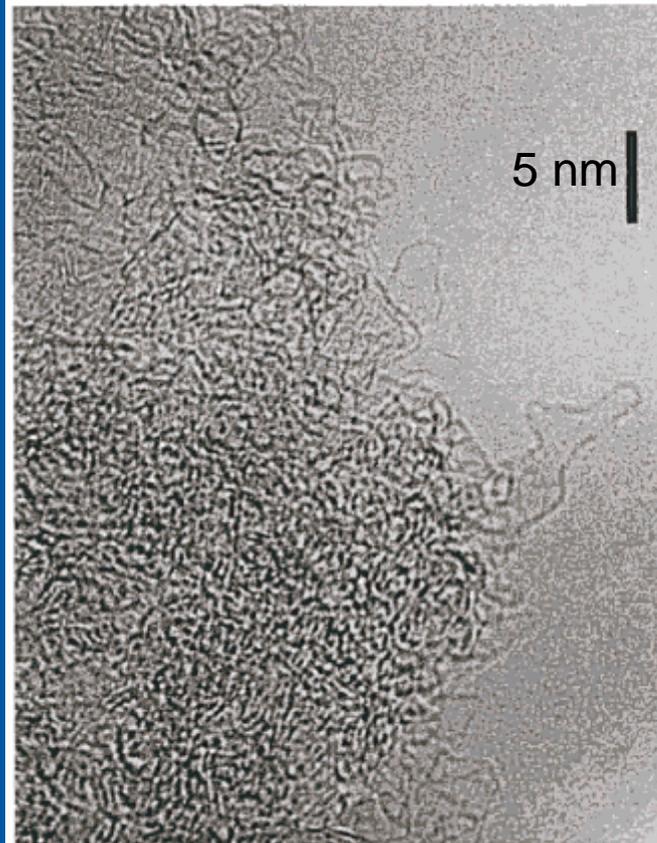
- als Knäuel  
oder als Faser



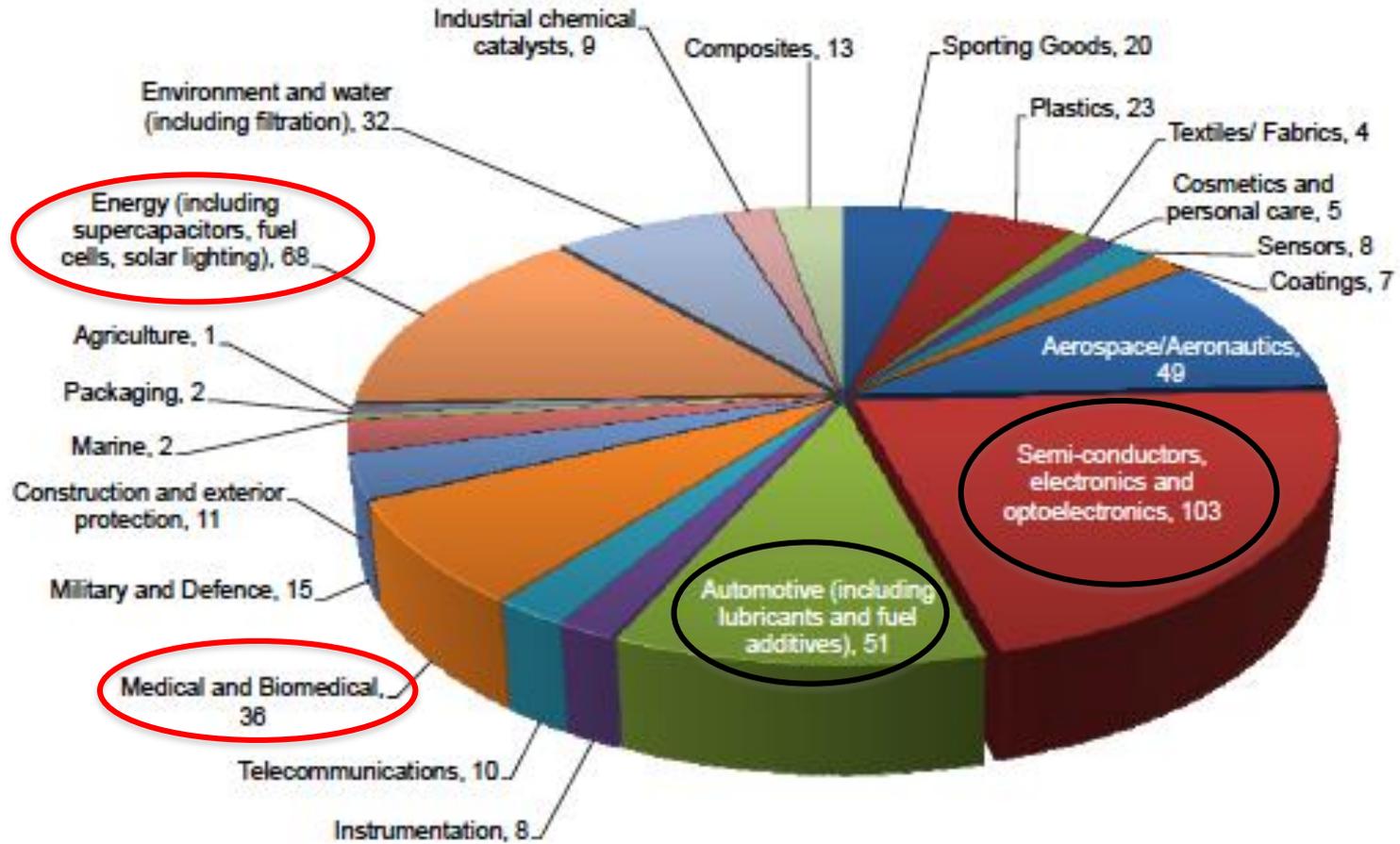
-> Probleme der Meßtechnik/Quantifizierung !

Transmissions-  
Elektronenmikroskopie:  
Nanotubes in Ruß





## Fulleren-Rußpartikel



Source: Nanomaterials Chart #9: Nanotubes Copyright Future Markets, Inc 2011.

## Industrielle Verwendungsbereiche (Beispiele)

Industry Sector	Application/Material
Materials and Chemistry	Ceramic and metallic CNT composites
	Polymer CNT composites (heat conducting polymers)
	Coatings (e.g. conductive surfaces)
	Membranes and catalysts
	Tips of scanning probe microscopes (SPM)
Medicine and Life Science	Medical diagnosis (e.g. lab on a chip)
	Medical applications (e.g. drug delivery)
	Cosmetics
	Chemical sensors
	Filters for water and food treatment
Electronics and ICT	Lighting elements, CNT-based field emission displays
	Microelectronics: single electron transistor
	Molecular computing and data storage
	Ultra-sensitive electromechanical sensors
	Microelectro-mechanical systems (MEMS)
Energy	Hydrogen Storage, energy storage (super capacitors)
	Solar cells
	Fuel cells
	Superconductive materials

# Tierexperimentelle Studien an Nagern

Mitglied der

*Leibniz*  
Leibniz-Gemeinschaft

Sample Information					Test Conditions				Result	Reference
HARN	Morphology	Diameter* (nm)	Length* (µm)	Mass Median Aerodynamic Diameter (µm)	Species	Exposure Period	Exposure Conc. (mg/m <sup>3</sup> )	Observation Points		
MWCNT	Individual fibres and larger agglomerates	50	10	-	M	5d, 10d, 15d (6h/d)	32.61	8d, 16d, 24d	Agglomerations found associated with the wall of the bronchi and alveoli with mild proliferation and thickening of alveolar walls	Li et al. 2009
	Individual fibres and larger agglomerates	10-20	5-15	0.7-1 (for 0.3 & 1.0 mg/m <sup>3</sup> ), 1.8	M	7d, 14d (6h/d)	0.3, 1.0, 5	0	No inflammation or tissue damage observed. Evidence of systemic immunosuppression after 14 days	Mitchell et al. 2007
	Individual fibres and larger agglomerates	50	10	-	M	30d, 60d (once every 2d, 6h/d)	32.61	30d, 60d	No obvious pulmonary toxicity after 30d, severe toxicity after 60d	Li et al. 2009
	Individual fibres and larger agglomerates	-	0.5-40	183	M	6h	30	1d, 2wk, 6wk, 14wk	Sub pleural fibrosis	Ryman-Rasmussen et al. 2009a
	Individual fibres and larger agglomerates	30-50	0.3-50	0.71	M	6h	100	1d, 14d	Acute inflammation (resolving). Airway fibrosis in allergically sensitised mice only	Ryman-Rasmussen et al. 2009b
	Spherical agglomerates	5-15	0.1 - 10	2.0, 1.5, 0.7	R	90 days (6h/d, 5d/wk, 13wk)	0.1, 0.5, 2.5	0	OECD TG 413: Increased lung weights, inflammation, granuloma formation at 0.5 and 2.5 mg/m <sup>3</sup> and granuloma formation at 0.1 mg/m <sup>3</sup>  LOAEL = 0.1 mg/m <sup>3</sup>	Ma-Hock et al. 2009
	Spherical agglomerates	10-15	-	1.9, 2.0	R	6h	11, 241	1wk, 4wk, 13wk	Acute inflammatory response with some association to the presence of contaminating catalyst (cobalt) which regressed with time	Wagner et al. 2008

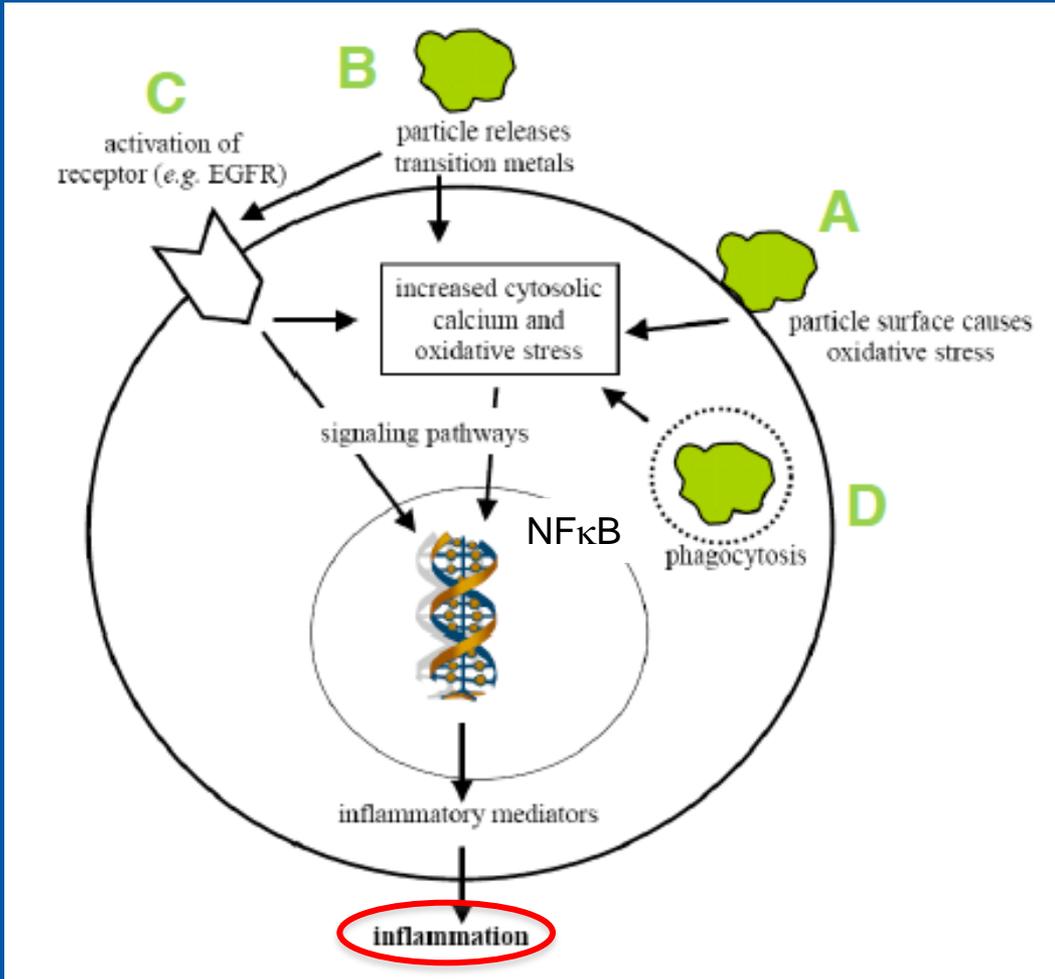
**Lokale Entzündungseffekte Lunge**

**Agglomerate!**

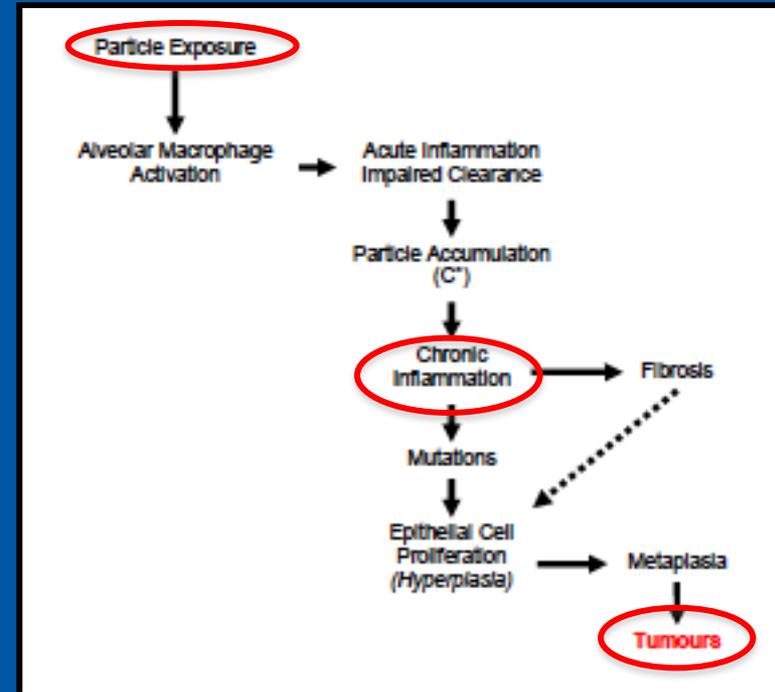
Table 5: Summary of Carbon Nanotube Inhalation Study Results (Continued)

Sample Information					Test Conditions				Result	Reference
HARN	Morphology	Diameter* (nm)	Length* (µm)	Mass Median Aerodynamic Diameter (µm)	Species	Exposure Period	Exposure Conc. (mg/m <sup>3</sup> )	Observation Points		
MWCNT	Spherical agglomerates	~10	0.2-0.3	NA, 3.05, 2.74, 3.42	R	90 days (6h/day, 5d/wk, 13wk)	0.1, 0.4, 1.5, 6.0	~4wk, 0wk, 4wk, 13wk, 26wk	OECD TG 413: No detectable systemic toxicity. Evidence of particle overload phenomena at 1.5 mg/m <sup>3</sup> with resultant inflammation and fibrosis, borderline changes at 0.4 mg/m <sup>3</sup>  NOAEL = 0.1 mg/m <sup>3</sup>	Pauluhn 2010
	Agglomerates and individual tubes (>70% individual fibres)	63	1.1	-	R	4wk (6h/day, 5d/wk)	0.37	3d, 4wk, 12wk	minimal transient inflammation and no granulomatous lesions in the lung	Morimoto et al. 2011
SWCNT	Small fibre-like agglomerates	0.8-1.2	0.1-1	4.2 (count mode aerodynamic diameter ~240nm)	M	4 days (5h/day)	5.53	1d, 1wk, 4wk	Inflammation and fibrosis	Shvedova et al. 2008

**N(L)OAEL: 0.1 mg/m<sup>3</sup>**



## Reaktionskaskade (Vorschlag Oberdörster)



# Penetration von MWCNT durch die Pleura

**Kernfrage: Krebsauslösende Wirkungen?**

Epidemiologie: Stoffe sind noch zu neu!

Tierversuch: Langzeituntersuchungen mit  
repräsentativen CNT-Spezies notwendig!

Photo: *Castranova, 2009*

(presented at the „4th International  
Conference on Nanotechnology –  
Occupational and Environmental Health“  
in August 2009 in Helsinki)

## Existierende

### OEL-Vorschläge: Masse oder Faserzahl?

Von 0,007 bis 0,21 mg/m<sup>3</sup>

und

von 0,01 bis 0,1 Fasern/mL

**Table 6: Suggested Occupational Exposure Limits (OELs) for Carbon Nanotubes**

Metric	Occupational Exposure Limit (OEL)	Reference
Mass	0.21 mg/m <sup>3</sup> *	Kobayashi et al. 2009
	0.05 mg/m <sup>3</sup> TWA for MWCNT	Pauluhn 2010
	0.007 mg/m <sup>3</sup> TWA for CNT	NIOSH 2010
Fibre Number	0.01 fibres/ml for fibrous nanomaterials with high aspect ratios (<3:1 and length >5 µm)	BSI 2007
	0.01 fibres/ml for fibrous nanomaterials with high aspect ratios (<3:1 and length >5 µm)	German Institute for Occupational Safety and Health
	0.1 fibres/ml for fibrous nanomaterials with high aspect ratios (<3:1 and length >5 µm)	Safe Work Australia 2010

Note: \* NIOSH recalculated the OEL based on the details reported by Kobayashi et al. 2010 and derived a lower OEL of 0.021 mg/m<sup>3</sup>.

## **Stand bei der EU: Zusammenfassung für SCOEL**

- Niedrige lokale Toxizität für Haut und Augen
- CNT selbst nicht sensitivierend, aber Verstärkungseffekt möglich!
- Niedrige Toxizität in oralen Tierstudien, aber Langzeiteffekte nicht untersucht
- Effekte auf die Leibesfrucht beim Tier nur nach i.v. Injektion
- Kanzerogenität und Mutagenität unzureichend untersucht.



WORKING FOR A HEALTHY FUTURE

Contract No. CCR.IHCP.C438631.X0 – Lot 7

### **Criteria Documents for the Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents (SCOEL):**

#### **CARBON NANOTUBES (Lot 7)**

Document prepared by:

Craig Poland BSc MSc PhD MSB (IOM)

Steve Hankin BSc PhD DipMedTox PgD MRSC (IOM)



SAFENANO

## Literaturbeispiel:

MWCNT und  
Asthma?

Archives of Toxicology  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013  
10.1007/s00204-013-1116-3

### Organ Toxicity and Mechanisms

## Exposure to multi-walled carbon nanotubes results in aggravation of airway inflammation and remodeling and in increased production of epithelium-derived innate cytokines in a mouse model of asthma

Carole Ronzani<sup>1</sup>, Anne Casset<sup>1</sup> and Françoise Pons<sup>1</sup> ✉

(1) Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Conception et Application de Molécules Bioactives, CNRS, Université de Strasbourg, 74 route du Rhin, BP 60024, 67401 Illkirch Cedex, France

✉ **Françoise Pons**  
Email: [pons@unistra.fr](mailto:pons@unistra.fr)

**Received:** 7 June 2013

**Accepted:** 1 August 2013

**Published online:** 15 August 2013

## EU: Stellungnahme der Technical Working Group (2012)

- Verweis auf unterschiedliche existierende Grenzwertvorschläge
- Ein universeller OEL für CNT macht wohl keinen Sinn!
- Daten zur OEL-Ableitung nur für „*curled agglomerated MWCT*“ vorhanden
- Langzeiteffekte bislang unklar (konservative Sicherheitsannahmen nötig?)
- Zur Problemen der Messung:

*„Methods like total elemental carbon may over-estimate whilst fibre counting may underestimate the risk in terms of agglomerated or short fibre materials. Both are off line and relatively laborious.“*

## Fazit für CNT:

Es gibt durchaus Anlass zur Vorsicht!

Vertiefte Erforschung (Bestimmung/Analytik,  
Toxikologie, Arbeitsmedizin)  
ist unbedingt notwendig.

*Wir stehen erst am Beginn der Entwicklung!*

# Albekanntes neu und in aller Munde: „ Seltene Erden“

Dienstag, 10. September 2013

## **Suche nach seltenen Erden Bund unterstützt Forschung mit Millionen**

Seltene Metalle sind in jedem Handy, Computer oder Windrad zu finden. Der Weltmarkt wird von China beherrscht. Damit Deutschlands Industrie bei diesen High-Tech-Rohstoffen nicht völlig von Importen abhängig wird, hat jetzt die Regierung ein neues Forschungsprojekt gestartet. Dafür gibt der Bund bis zu 60 Millionen Euro bis 2018 aus.

Dabei sollen vor allem Verfahren zur Gewinnung, Aufbereitung und insbesondere zum Recycling von nichtenergetischen mineralischen Rohstoffen entwickelt werden. Forschungsministerin Johanna Wanka (CDU) sagte dazu: "Seltene Erden und andere wichtige Rohstoffe sind für die Produktion von Zukunftstechnologien aus Deutschland unersetzlich."

**Mehr zum Thema**

**Hochsicherheitsbunker für Seltene Erden**

Quelle: n-tv.de , dpa

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18												
1 <b>H</b> Wasserstoff 1,008	2 <b>He</b> Helium 4,002602	<div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 15%;"> <p><b>C</b> Fest</p> <p><b>Hg</b> Flüssig</p> <p><b>H</b> Gasförmig</p> <p><b>Rf</b> Unbekannt</p> </div> <div style="width: 30%;"> <p>Halbmetalle</p> <p>Nichtmetalle</p> <p>Metalle</p> <p>Alkalimetalle Erdalkalimetalle</p> <p>Lanthanoide Actinoide</p> <p>Übergangsmetalle Post-transition metals</p> </div> <div style="width: 15%;"> <p>Nichtmetalle</p> <p>Halogene</p> <p>Edelgase</p> </div> <div style="width: 15%;"> <p>273</p> </div> </div>														2 <b>He</b> Helium 4,002602													
3 <b>Li</b> Lithium 6,94	4 <b>Be</b> Beryllium 9,012182	5 <b>B</b> Bor 10,81	6 <b>C</b> Kohlenstoff 12,011	7 <b>N</b> Stickstoff 14,007	8 <b>O</b> Sauerstoff 15,999	9 <b>F</b> Fluor 18,998...	10 <b>Ne</b> Neon 20,1797	11 <b>Na</b> Natrium 22,989...	12 <b>Mg</b> Magnesium 24,305	13 <b>Al</b> Aluminium 26,981...	14 <b>Si</b> Silicium 28,085	15 <b>P</b> Phosphor 30,973...	16 <b>S</b> Schwefel 32,06	17 <b>Cl</b> Chlor 35,45	18 <b>Ar</b> Argon 39,948														
19 <b>K</b> Kalium 39,0983	20 <b>Ca</b> Calcium 40,078	21 <b>Sc</b> Scandium 44,955...	22 <b>Ti</b> Titan 47,867	23 <b>V</b> Vanadium 50,9415	24 <b>Cr</b> Chrom 51,9961	25 <b>Mn</b> Mangan 54,938...	26 <b>Fe</b> Eisen 55,845	27 <b>Co</b> Cobalt 58,933...	28 <b>Ni</b> Nickel 58,6934	29 <b>Cu</b> Kupfer 63,546	30 <b>Zn</b> Zink 65,38	31 <b>Ga</b> Gallium 69,723	32 <b>Ge</b> Germanium 72,63	33 <b>As</b> Arsen 74,92160	34 <b>Se</b> Selen 78,96	35 <b>Br</b> Brom 79,904	36 <b>Kr</b> Krypton 83,798												
37 <b>Rb</b> Rubidium 85,4678	38 <b>Sr</b> Strontium 87,62	39 <b>Y</b> Yttrium 88,90585	40 <b>Zr</b> Zirkonium 91,224	41 <b>Nb</b> Niob 92,90638	42 <b>Mo</b> Molybdän 95,96	43 <b>Tc</b> Technetium (98)	44 <b>Ru</b> Ruthenium 101,07	45 <b>Rh</b> Rhodium 102,90...	46 <b>Pd</b> Palladium 106,42	47 <b>Ag</b> Silber 107,8682	48 <b>Cd</b> Cadmium 112,411	49 <b>In</b> Indium 114,818	50 <b>Sn</b> Zinn 118,710	51 <b>Sb</b> Antimon 121,760	52 <b>Te</b> Tellur 127,60	53 <b>I</b> Iod 126,90...	54 <b>Xe</b> Xenon 131,293												
55 <b>Cs</b> Caesium 132,90...	56 <b>Ba</b> Barium 137,327	57-71	72 <b>Hf</b> Hafnium 178,49	73 <b>Ta</b> Tantal 180,94...	74 <b>W</b> Wolfram 183,84	75 <b>Re</b> Rhenium 186,207	76 <b>Os</b> Osmium 190,23	77 <b>Ir</b> Iridium 192,217	78 <b>Pt</b> Platin 195,084	79 <b>Au</b> Gold 196,96...	80 <b>Hg</b> Quecksilber 200,59	81 <b>Tl</b> Thallium 204,38	82 <b>Pb</b> Blei 207,2	83 <b>Bi</b> Bismut 208,98...	84 <b>Po</b> Polonium (209)	85 <b>At</b> Astat (210)	86 <b>Rn</b> Radon (222)												
87 <b>Fr</b> Francium (223)	88 <b>Ra</b> Radium (226)	89-103	104 <b>Rf</b> Rutherfordium (267)	105 <b>Db</b> Dubnium (268)	106 <b>Sg</b> Seaborgium (271)	107 <b>Bh</b> Bohrium (272)	108 <b>Hs</b> Hassium (270)	109 <b>Mt</b> Meitnerium (276)	110 <b>Ds</b> Darmstadtium (281)	111 <b>Rg</b> Roentgenium (280)	112 <b>Cn</b> Copernicium (285)	113 <b>Uut</b> Ununtrium (284)	114 <b>Ff</b> Flerovium (289)	115 <b>Uup</b> Ununpentium (288)	116 <b>Lv</b> Livermorium (293)	117 <b>Uus</b> Ununseptium (294)	118 <b>Uuo</b> Ununoctium (294)												
<b>Seltene Erden (Lanthanoide)</b>																													
57 <b>La</b> Lanthan 138,90...	58 <b>Ce</b> Cer 140,116	59 <b>Pr</b> Praseodym 140,90...	60 <b>Nd</b> Neodym 144,242	61 <b>Pm</b> Promethium (145)	62 <b>Sm</b> Samarium 150,36	63 <b>Eu</b> Europium 151,964	64 <b>Gd</b> Gadolinium 157,25	65 <b>Tb</b> Terbium 158,92...	66 <b>Dy</b> Dysprosium 162,500	67 <b>Ho</b> Holmium 164,93...	68 <b>Er</b> Erbium 167,259	69 <b>Tm</b> Thulium 168,93...	70 <b>Yb</b> Ytterbium 173,054	71 <b>Lu</b> Lutetium 174,9668	88 <b>Ac</b> Actinium (227)	90 <b>Th</b> Thorium 232,03...	91 <b>Pa</b> Protactinium 231,03...	92 <b>U</b> Uran 238,02...	93 <b>Np</b> Neptunium (237)	94 <b>Pu</b> Plutonium (244)	95 <b>Am</b> Americium (243)	96 <b>Cm</b> Curium (247)	97 <b>Bk</b> Berkelium (247)	98 <b>Cf</b> Californium (251)	99 <b>Es</b> Einsteinium (252)	100 <b>Fm</b> Fermium (257)	101 <b>Md</b> Mendelevium (258)	102 <b>No</b> Nobelium (259)	103 <b>Lr</b> Lawrencium (262)

Die Toxizität seltener Erden  
ist weithin unerforscht!

**Aber: Tierversuche !**

Lanthanchlorid-Effekte auf die  
Entwicklung des ZNS  
(Schwangerschaft, Muttermilch,  
Entwicklungsphase)

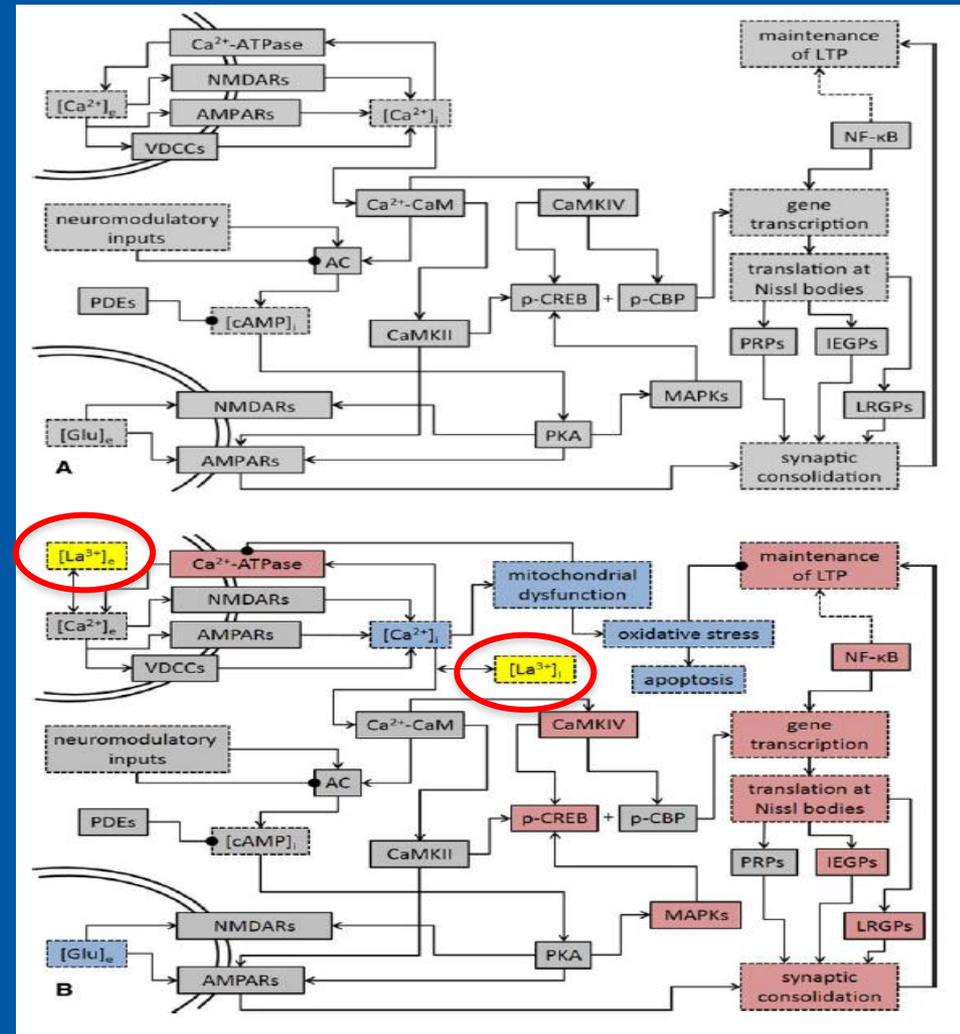
Arch Toxicol  
DOI 10.1007/s00204-013-1076-7

INORGANIC COMPOUNDS

Lanthanum chloride impairs spatial learning and memory  
and downregulates NF- $\kappa$ B signalling pathway in rats

Linlin Zheng · Jinghua Yang · Qiufang Liu ·  
Fei Yu · Shengwen Wu · Cuihong Jin · Xiaobo Lu ·  
Lifeng Zhang · Yanqiu Du · Qi Xi · Yuan Cai

**Forschungsbedarf**



## **Schlußfolgerung**

**Das typische Problem bei der toxikologischen Bewertung  
„neuer Arbeitsstoffe“ ist:**

- Tierexperimentell unzureichend untersucht!**
- Arbeitsmedizinische Daten zu Langzeiteffekten nicht vorhanden!**
- Daher: *Vorsicht ist die Mutter der Porzellanankiste!***



## Mein besonderer Dank gilt:

- Frau Dr. Maren Beth-Hübner, BG RCI, Heidelberg
- IOM Edinburgh, Schottland, UK
- Joint Research Centre,  
Institute for Health and Consumer Protection, Ispra, VA, Italien
- den Kollegen von SCOEL, DG Employment, Luxemburg