

Roller, Markus

**Working Paper**

## Krebserzeugende Wirkung von Nanomaterialien am Arbeitsplatz

Arbeitspapier, No. 221

**Provided in Cooperation with:**

The Hans Böckler Foundation

*Suggested Citation:* Roller, Markus (2010) : Krebserzeugende Wirkung von Nanomaterialien am Arbeitsplatz, Arbeitspapier, No. 221, Hans-Böckler-Stiftung, Düsseldorf

This Version is available at:

<https://hdl.handle.net/10419/116680>

**Standard-Nutzungsbedingungen:**

Die Dokumente auf EconStor dürfen zu eigenen wissenschaftlichen Zwecken und zum Privatgebrauch gespeichert und kopiert werden.

Sie dürfen die Dokumente nicht für öffentliche oder kommerzielle Zwecke vervielfältigen, öffentlich ausstellen, öffentlich zugänglich machen, vertreiben oder anderweitig nutzen.

Sofern die Verfasser die Dokumente unter Open-Content-Lizenzen (insbesondere CC-Lizenzen) zur Verfügung gestellt haben sollten, gelten abweichend von diesen Nutzungsbedingungen die in der dort genannten Lizenz gewährten Nutzungsrechte.

**Terms of use:**

*Documents in EconStor may be saved and copied for your personal and scholarly purposes.*

*You are not to copy documents for public or commercial purposes, to exhibit the documents publicly, to make them publicly available on the internet, or to distribute or otherwise use the documents in public.*

*If the documents have been made available under an Open Content Licence (especially Creative Commons Licences), you may exercise further usage rights as specified in the indicated licence.*

Arbeitspapier **221**

Markus Roller

**Krebserzeugende Wirkung  
von Nanomaterialien  
am Arbeitsplatz**

**Arbeitspapier 221**

Markus Roller

**Krebserzeugende Wirkung von Nanomaterialien  
am Arbeitsplatz**

**Dr. rer. nat. Markus Roller**, Diplom-Biologe, war 1986-1998 im Medizinischen Institut für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf mit der Untersuchung und Bewertung krebserzeugender Stoffe befasst. Seit 1999 betreibt er das Beratungsbüro für Risikoabschätzung mit Forschungs- und Beratungstätigkeiten in der regulatorischen Toxikologie.

## Impressum

Herausgeber: Hans-Böckler-Stiftung  
Mitbestimmungs-, Forschungs- und Studienförderungswerk des DGB  
Hans-Böckler-Straße 39  
40476 Düsseldorf  
Telefon: (02 11) 77 78-185  
Fax: (02 11) 77 78-4-185  
E-Mail: Hartmut-Klein-Schneider@boeckler.de

Redaktion: Hartmut Klein-Schneider, Leiter des Referats Betriebliches Personal- und Sozialwesen in der Abteilung Mitbestimmungsförderung

Best.-Nr.: 11221  
Produktion: Setzkasten GmbH, Düsseldorf

Düsseldorf, September 2010  
€ 22,00

## Kurzfassung

Die Recherchen und Auswertungen haben bestätigt, dass die Hinweise auf krebserzeugende Wirkungen von atembaren Stäuben aus Nanomaterialien ernst zu nehmen sind. Ganz allgemein ist es sehr schwierig, Lungenkrebs erzeugende Wirkungen von Arbeitsstoffen mittels Untersuchungen an Menschen nachzuweisen. Dies liegt zum einen an der langen Zeitspanne, die zwischen dem Beginn der Belastung mit einem Stoff und dem Auftreten der Krebserkrankung liegen kann. Außerdem ist derzeit Lungenkrebs die Todesursache bei rund 7 % der Männer in der Allgemeinbevölkerung in Deutschland. Um einzelne Einflüsse auf das Lungenkrebsrisiko in gezielten Untersuchungen an staubbelasteten Arbeitergruppen gegen dieses „Hintergrundrisiko“ durch Rauchen und andere Ursachen abgrenzen zu können, wären sehr langwierige Studien an sehr großen Gruppen erforderlich. Und auch dann könnte nur ein relativ hohes zusätzliches Risiko überhaupt nachgewiesen werden. Auch wenn Stoffe bereits seit Jahrzehnten auf dem Markt sind, ist daher der Nachweis an Menschen nicht zu erwarten, selbst wenn tatsächlich ein inakzeptabel oder intolerabel erhöhtes Lungenkrebsrisiko besteht. Aus diesem Grund werden in der EU bzw. ihren Mitgliedsstaaten Arbeitsstoffe auch aufgrund von Tierversuchen und unter Nutzung bestehender Erkenntnisse zu Stoffen mit ähnlicher Struktur als krebserzeugend anerkannt, d.h. „eingestuft“. Dabei spielt das Vorsorgeprinzip eine Rolle.

Es gibt Nanomaterialien von sehr unterschiedlicher chemischer Zusammensetzung und Beschaffenheit. Bei Nanopartikeln, die in wesentlichem Umfang bekanntermaßen krebserzeugende chemische Stoffe, z.B. Cadmium- oder Nickelspezies, enthalten, ist die spezifische krebserzeugende Wirkung dieser Bestandteile zu berücksichtigen. Für bestimmte Nanomaterialien, die faserförmige Strukturen besitzen, wurde im Tierversuch eine ähnlich starke Wirkung wie von Asbest festgestellt; es handelte sich dabei um Proben von so genannten Multi-Wall Carbon Nanotubes (MWCNT). Es gibt auch Nanomaterialien, die Aggregate oder Agglomerate von granulären Nanopartikeln enthalten, welche aus chemischen Stoffen bestehen, die man früher als Inertstäube bezeichnete. Man kann Stäube aus solchen Materialien als Nano-GBS bezeichnen (GBS = *alveolengängige granuläre bio-beständige Stäube ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität*). Auch für diese Stäube sollte eine krebserzeugende Wirkung in der Lunge angenommen werden. Sie wurde exemplarisch im Tierversuch festgestellt. Dabei ist der so genannte Overload als Ursache nicht nachgewiesen. Aus der Gesamtheit aller Daten ist für die Bewertung von Nano-GBS als Anhaltspunkt abzuleiten, dass ihre krebserzeugende Wirkungsstärke in einer ähnlichen Größenordnung zu suchen ist, wie sie als untere Schätzung aus epidemiologischen Studien für Dieselruß bzw. Umwelt-Feinstaub ( $PM_{2,5}$ ) berechnet wurde. Daraus ergibt sich, dass unter pragmatischen Gesichtspunkten für die Regulation Nano-GBS wie Umwelt-Feinstaub (Fraktionen  $PM_{2,5}$  bzw.  $PM_{10}$ ) oder Dieselruß behandelt werden sollten. Staub aus Carbon Nanotubes sollte dagegen wie Asbest behandelt werden, solange nicht nachgewiesen

ist, dass ein bestimmtes Nanotube-Material die entsprechenden Eigenschaften *nicht* besitzt.

## Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung .....	3
1. Empfehlungen für die Bewertung von Nanomaterialien am Arbeitsplatz – in einer Phase noch unzureichenden Wissens .....	7
2. Einleitung – Was sind Nanopartikel, was sind Nanomaterialien? .....	11
3. Übersicht zu bekannten gesundheitsschädigenden Eigenschaften von Nanomaterialien .....	15
3.1 Nanopartikel, die Substanzen mit bekannter spezifischer Toxizität enthalten .....	15
3.2 Nanopartikel mit einer bio-beständigen faserförmigen Gestalt, z.B. so genannte Carbon Nanotubes (CNT).....	18
3.3 Granuläre (d.h. nicht-faserförmige) bio-beständige Nanopartikel aus Material, das früher als <i>inert</i> bezeichnet wurde (Abkürzung: Nano-GBS), also z.B. Industrieruß, Titandioxid (TiO <sub>2</sub> ), Aluminiumoxid, Zirkonoxid .....	19
3.3.1 Allgemeines.....	19
3.3.2 Epidemiologie und Feinstaubproblematik.....	21
3.3.3 Langzeit-Tierversuche .....	24
3.3.4 Gentoxizitätstests und In-vitro-Daten.....	29
3.3.5 Sonstige mechanistische Daten und Überlegungen .....	31
3.4 Lösliche Nanopartikel ohne Anzeichen einer signifikanten Toxizität.....	39
4. Aktuellste Entwicklungen: NanoKommission und NanoCare .....	41
4.1 NanoKommission der deutschen Bundesregierung .....	41
4.2 NanoCare – keinerlei gesundheitliche Bedenken? .....	44
5. Zusammenfassende Diskussion und Schlussfolgerungen zu Nano-GBS.....	55
5.1 Die Fakten und meine Schlussfolgerung.....	55
5.2 Grundsätzliches zu den Erkenntnismöglichkeiten von Wissenschaft und regulatorischer Toxikologie .....	59
5.3 Die Overload-Fiktion und der Vertrauensverlust.....	64
5.4 Hinweise zur Expositionsmessung (Nano-GBS am Arbeitsplatz).....	72
6. Literatur .....	77
7. Abkürzungsverzeichnis/Glossar .....	93

Anhang A.....	99
Tabelle (und Erläuterungen) zum Projekt NanoCare nach dem Bericht von Kuhlbusch et al. (2009) .....	99
Anhang B .....	103
Pott, F.: Erweiterte Diskussionsbemerkungen zum Workshop Paradigmenwechsel in der Regulatorischen Toxikologie, Hannover, 12.– 13. Mai 2009 .....	103
Literatur zum Anhang B.....	117
Über die Hans-Böckler-Stiftung .....	119

## 1. Empfehlungen<sup>1</sup> für die Bewertung von Nanomaterialien am Arbeitsplatz – in einer Phase noch unzureichenden Wissens

Es ist generell von einem Risiko gesundheitsschädigender Wirkungen insbesondere **nach Einatmen** von Stäuben oder Rauchen aus ultrafeinen Partikeln bzw. aus Nanomaterialien auszugehen. Nicht alle Nanomaterialien sind aber als gleich stark wirksam zu betrachten. Zur Orientierung kann anhand von 4 Punkten vorgegangen werden.

### Punkt 1

#### **Enthält das Material chemische Substanzen mit bekannter spezifischer Toxizität bzw. Kanzerogenität (*Einstufungen der einschlägigen Institutionen*)?**

Besondere Vorsicht ist geboten, wenn das Material einen oder mehrere als krebs-erzeugend anerkannte Stoffe enthält, z.B. die folgenden:

- Arsen bzw. Arsenverbindungen (z.B. in Quantum Dots)
- Cadmium bzw. Cadmiumverbindungen (z.B. in Quantum Dots)
- Chrom(VI)-Verbindungen
- Nickel bzw. Nickelverbindungen (wie Nickelsulfid oder Nickeloxid)
- kristallines Siliziumdioxid (Quarz)

Auch amorphes Siliziumdioxid (z.B. Staubproben von Aerosil®) hat sich in Tierversuchen als toxisch und als krebs-erzeugend bei Ratten gezeigt. Manche Nanopartikel, z.B. aus Titandioxid oder Siliziumdioxid, können auch durch Beschichtung (*coating*) mit organischen Siliziumverbindungen hydrophobiert sein; es gibt zumindest in *einem* Fall Hinweise auf spezifische Toxizität einer solchen Beschichtung.

1 Die Empfehlungen stützen sich nicht in allen Fällen auf institutionell anerkannte Erkenntnisse (wie „Legaleinstufungen“) über mit Sicherheit eintretende Schadwirkungen oder über exakt bezifferbare Risikohöhen. Die Empfehlungen stützen sich jedoch zumindest auf veröffentlichte und wissenschaftlich begründete Schlussfolgerungen unter Berücksichtigung vieler einzelner wissenschaftlich-toxikologischer Informationen. In ihrem Bericht von 2008 beschreibt es die NanoKommission als ihr Ziel, „*Empfehlungen zu erarbeiten, wie in einer Phase noch unzureichenden Wissens ... freiwillige Verpflichtungen einen Beitrag für einen verantwortungsvollen Umgang mit Nanomaterialien leisten können*“. Für den Wissenschaftler wird es auch in Zukunft „eine Zeit vollständigen Wissens“ nicht geben, jeder Zeitpunkt kann als „Phase unzureichenden Wissens“ aufgefasst werden! Der Schwerpunkt des Berichts der NanoKommission liegt allerdings nicht auf dem Arbeitsschutz aus der Perspektive der Beschäftigten (eher auf Verbraucher- und Umweltschutz), außerdem wurden von der NanoKommission einige toxikologische Daten wie z.B. die Krebsbildungen in den Lungen von Ratten, die Stäube aus Nanomaterialien inhalierten, unverständlicher Weise nicht explizit angesprochen. Es erscheint daher gerechtfertigt, unabhängig von freiwilligen Verpflichtungen der Arbeitgeber, auch den Arbeitnehmern Empfehlungen zu geben, sich im Sinne einer Risikovorsorge vor schädlichen Einwirkungen zu schützen (zumal da sich in Sicherheitsdatenblättern ganz einseitige Beurteilungen finden). Andernfalls wäre es problematisch, von „Vorsorgeprinzip“ zu sprechen. Vor diesem Hintergrund werden hier – allgemein gehalten und notwendigerweise vereinfacht – einige Hinweise gegeben.

## Hinweis zu Punkt 1

Selbstverständlich sind auch nicht alle unter Punkt 1 angesprochenen Materialien als gleichartig bedenklich oder risikobehaftet zu betrachten. Je nach Chemikalie oder Löslichkeit kann die Wirkungsstärke und Bioverfügbarkeit der wesentlichen Agenzien unterschiedlich sein. Es ist aber zu betonen, dass bei der Beurteilung von Nanomaterialien als erster Schritt auf das Vorkommen bekannter spezifisch eingestufte Stoffe zu achten ist. Für diese Stoffe sollten die einschlägigen Bewertungen und Vorschriften beachtet werden (s. auch CMR-Gesamtliste, [www.baua.de](http://www.baua.de)). In der Regel dürften die Erkenntnisse zu diesen Stoffen nicht auf Nanomaterialien beruhen. Es ist kein Grund erkennbar, warum Nanomaterialien, also besonders feine Teilchen dieser Stoffe (mit bekannter spezifischer Toxizität) weniger gesundheitsgefährdend oder weniger krebserzeugend sein sollten als größere Primärteilchen der gleichen Stoffe. Die bestehenden Regelungen sind daher im Falle von Nanomaterial als **Mindeststandards** zu betrachten, weil in diesen Fällen wegen der relativ großen spezifischen Oberfläche von Nanomaterialien die Bioverfügbarkeit eher erhöht sein dürfte und dann eine eher höhere kanzerogene Wirkungsstärke zu erwarten ist. Im Falle schwerlöslicher Partikel sind **zusätzlich** die für **Punkt 3** geltenden Standards zu beachten.

## Punkt 2

### **Enthält das Material biobeständige faserförmige Strukturen (z.B. Carbon Nanotubes)?**

Bereits vor Jahrzehnten wurden Materialien produziert, die seinerzeit im Zusammenhang mit Asbestwirkungen untersucht und als Faserstäube oder künstliche Mineralfasern bezeichnet wurden und die heute der Definition von Nanomaterialien genügen. Bei solchen Materialien ist z.B. an so genannte *special purpose glass fibers* sowie an extrem feine faserförmige Eisenoxidpartikel zu denken, die sich in Tierversuchen als krebserzeugend gezeigt haben. Asbest und andere Mineralfasern sind, zum Teil in unterschiedlichen Kategorien, als krebserzeugend anerkannt. Auch Carbon Nanotubes (CNT) können als Varianten von künstlichen Mineralfasern aufgefasst werden. Einige CNT-Proben haben experimentell asbestähnliche Eigenschaften bis hin zur Tumorerzeugung gezeigt.

**Bei Carbon Nanotubes ist daher grundsätzlich mit asbestähnlichen Eigenschaften einschließlich krebserzeugender Wirkung zu rechnen, solange nicht nachgewiesen ist, dass ein bestimmtes Nanotube-Material die entsprechenden Eigenschaften nicht besitzt.**

## Punkt 3

**Besteht das Material aus granulären biobeständigen Partikeln und enthält im wesentlichen nur chemische Stoffe, die vormals als „inert“ bezeichnet wurden, d.h.**

**von denen keine signifikante spezifische Toxizität bekannt ist (z.B. Industrieruß, Titandioxid, Aluminiumoxid, Aluminiumsilikat, Zirkonoxid)?**

Auch bei Stäuben aus granulären biobeständigen Nanopartikeln ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität (sowie ihren Agglomeraten und Aggregaten) ist grundsätzlich von krebserzeugenden Eigenschaften auszugehen, die Wirkungsstärke pro Masseneinheit des Materials ist aber als mehr oder weniger deutlich geringer als bei den unter Punkt 1 und Punkt 2 genannten Beispielen einzuschätzen. Es ist nicht nachgewiesen, dass die experimentell mit solchen Stäuben ähnlich wie mit Dieselruß erzeugten Tumoren lediglich eine auf Ratten beschränkte, für den Menschen bedeutungslose Folge von Lungenüberladung (Overload) sind. Anmerkung: Bei Aluminiumverbindungen gibt es auch Hinweise auf gewisse spezifische Toxizität, es liegen jedoch keine belastbaren Hinweise vor, dass sich dies auf die Kanzerogenität auswirkt.

**Hinweis zu Punkt 3**

**Folgende Nanomaterialien** sind in ihrer potentiell toxischen Wirkung nach Einatmen ungefähr **wie Dieselruß** anzusehen:

Nanomaterialien aus nicht-faserigen schwerlöslichen Stoffen wie z.B. Industrieruß, Titandioxid (z.B. TiO<sub>2</sub> P25), Aluminiumoxid, Aluminiumsilikat, Zirkonoxid.

Die Wirkungsstärke solcher Partikel mag man sich folgendermaßen verdeutlichen: Dieselrußpartikel in der Stadtluft führen nicht zu unmittelbar und auffällig hohen Risiken, sondern sind allenfalls mit einem „statistischen Risiko“ verbunden, das von den meisten Menschen „toleriert“ wird. Ebenso besteht bei den hier genannten Stäuben kein Anlass für „Angst“. Es ist auch nicht damit zu rechnen, dass arbeitsmedizinische Untersuchungen nach relativ geringen Expositionen mit heutigen Methoden Effekte in der Lunge beim Einzelnen nachweisen können. Ein Bewusstsein dafür, dass solche Stäube gesundheitsschädigend ähnlich „Feinstaub“ in der Umwelt sein können, sollte aber geschaffen werden.

**Messtechnische Hinweise:**

Zur Beurteilung einer möglichen Gefährdung und zur Kontrolle des Erfolgs von Maßnahmen sind Staubmessungen in der Luft am Arbeitsplatz zu empfehlen. Dabei sollte der Schwerpunkt nach wie vor auf gravimetrischen Daten liegen, d.h. die gemessene Staubkonzentration in der Luft sollte in den Einheiten mg/m<sup>3</sup> oder µg/m<sup>3</sup> angegeben werden. Langzeit-Tierversuche sprechen dafür, als „Dosismaß“ eine Verbindung aus Volumen und Partikelgröße zu verwenden. Die Bandbreite der Dichte realistischer Stäube ist aber begrenzt, und viele Stäube werden Partikelmischungen sein, für die eine mittlere Dichte von 2 g/cm<sup>3</sup> angenommen werden darf. In der Praxis wird daher die Bestimmung der Massenkonzentration oft ausreichend sein. In jüngerer Zeit werden häufiger Anzahlkonzentrationen von Staubteilchen in der Luft angegeben. In Verbindung mit Massenkonzentrationen können solche Daten Information über

Partikelgrößen liefern. Aber ohne sonstige Daten über die Partikelgrößen und über die Massenkonzentrationen sind Anzahlkonzentrationen allein nicht interpretierbar, weil gleiche Partikelzahlen durch ganz unterschiedliche Kombinationen von Massenkonzentration und Partikelgröße bedingt sein können. Ein **Schichtmittelwert von  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ )** in der Luft am Arbeitsplatz sollte für den elementaren Kohlenstoff von Dieselruß und auch für Stäube aus schwerlöslichen Nanopartikeln sowie ihren Aggregaten und Agglomeraten (wie z.B. Industrieruß, Titandioxid, aber auch spezifisch toxische Stoffe, sofern diese nicht anderweitig begrenzt sind) nicht überschritten werden.

#### **Punkt 4**

**Besteht das Material praktisch ausschließlich aus löslichen Nanopartikeln, die aus einem erwiesenermaßen nicht toxischen Stoff bestehen?**

Für solche Nanomaterialien ist auch nach Inhalation ein Null-Risiko theoretisch denkbar. Dies könnte möglicherweise bei Vitamin-Nanopartikeln der Fall sein. Ein gut untersuchtes Beispiel ist uns gegenwärtig nicht bekannt.

## 2 Einleitung – Was sind Nanopartikel, was sind Nanomaterialien?

Die Begriffe *Nanomaterialien* und *Nanopartikel* sind relativ neu. Sie verbreiteten sich im Zuge der politisch beförderten Diskussion um die so genannten Nanotechnologien. Das Wörtchen *Nano* soll signalisieren, dass es dabei um sehr kleine Teile oder sehr feine Strukturen geht. Ein Nanogramm ist der millionste Teil eines Milligramms, **ein Nanometer ist der millionste Teil eines Millimeters**. Es ist schwierig, die Begriffe *Nanomaterialien* und *Nanopartikel* exakt zu definieren. Im Rahmen der Forschungsstrategie der Bundesoberbehörden zur Nanotechnologie wurden Nanomaterialien definiert als Materialien, die aus *diskreten funktionellen Teilen* zusammengesetzt sind, von denen viele eine oder mehrere Dimensionen von **weniger als 100 Nanometer (nm)** aufweisen (Orthen et al., 2007). Bestandteil aktueller Definitionen ist auch, dass der Begriff Nanopartikel für **beabsichtigt hergestellte Materialien** reserviert wurde, und von unbeabsichtigt entstandenen *ultrafeinen Partikeln* – mit denselben Partikelgrößen – unterschieden wird (NanoKommission, 2008). Es wurden mittlerweile relativ detaillierte Definitionen entwickelt, insbesondere im Rahmen von OECD (Organization for Economic Cooperation and Development) und ISO (International Organization for Standardization; Blind, 2007). Problematisch dabei ist, dass es sich bei *Nanomaterialien* um einen **neuen Oberbegriff für ganz unterschiedliche Stoffe** handelt. Dabei sind sowohl alte, seit Jahrzehnten bekannte Materialien als auch neue Materialien mit toxikologisch unbekanntem Eigenschaften unter einem neuen „Ordnungskriterium“ zusammengefasst. Eine allzu scharfe Begriffsdefinition kann dabei entgegen der Erwartung zu Kommunikationsproblemen bzw. Missverständnissen im Rahmen der regulatorischen Toxikologie führen.

Nach der ISO/OECD-Begrifflichkeit soll die Bezeichnung *Nanopartikel* nicht nur ausschließlich für synthetische Materialien verwendet werden, sondern auch ausschließlich für *Primärteilchen*. Partikel, die in (festen) *Aggregaten* oder (losen) *Agglomeraten* aus Primärpartikeln vorliegen, sollten demnach nicht als Nanopartikel bezeichnet werden. Der Begriff der Nanopartikel ist auch ausschließlich für in allen 3 Dimensionen nanoskalige (d.h. nicht-faserförmige) synthetische Primärpartikel zu verwenden. Sowohl Aggregate als auch Agglomerate aus Nanopartikeln sind demnach gleichermaßen als nanostrukturierte Materialien zu bezeichnen (obwohl der Unterschied in der biologischen Wirkung zwischen Aggregaten und Agglomeraten erheblich sein kann, es aber vor der Exposition nicht ohne weiteres feststellbar ist, ob Aggregate oder Agglomerate vorliegen). Als Oberbegriff über isometrische, plättchenförmige und längliche oder faserförmige Teilchen wurde der Begriff der *Nanoobjekte* geschaffen (*Nanoobjekte* und *nanostrukturierte Materialien* sind in der ISO/OECD-Definition unter dem Oberbegriff der *Nanomaterialien* zusammengefasst). Längliche Bruchstücke von *Nanotubes* oder *Nanofibres* dürfen nach dieser Terminologie *nicht* als *Nanopartikel* bezeichnet werden. Wie gesagt, dies ist *eine* Definitionsweise. Es gibt auch andere Vorschläge. So

wird z.B. in einer angesehenen Fachzeitschrift diskutiert, nur Partikelgrößen unterhalb 30 nm und das Vorhandensein von Eigenschaften zu berücksichtigen, die das Material von der Nicht-Nanoform unterscheiden („*A definition of nanoparticles based on their non-bulk size-dependent properties is needed ... engineered nanoparticles are likely to be of concern owing to unique properties when they have diameters of 30 nm or less*“, Auffan et al., 2009).

Der Begriff der Nanomaterialien stellt die regulatorische Toxikologie vor besondere Aufgaben, denn unter dem neuen Oberbegriff werden – wie gesagt – sowohl alte, seit Jahrzehnten bekannte Materialien, als auch neue Materialien mit toxikologisch unbekanntem Eigenschaften neu zur Bewertung aufgerufen. Dabei ergibt es sich auch, dass Materialien mit sehr ähnlichen Eigenschaften wie bestimmte Nanomaterialien nicht zu den Nanomaterialien gezählt werden und zum Teil getrennt betrachtet wurden. Nach den aktuellen Definitionen zählen z.B. manche Industrieruße und bestimmte Titandioxide zu den Nanomaterialien. Verfahren zur Herstellung von Industrieruß gab es bereits im 19. Jahrhundert. In Abhängigkeit vom Herstellungsverfahren können Industrieruße einen Bereich der mittleren Primärpartikelgröße von 10 bis 50 nm (Nanomaterial) haben, oder auch von 120 bis 500 nm (Degussa, 1991). Das Verfahren zur Herstellung von „ultrafeinem“ Titandioxid gibt es seit den 1940er Jahren. In den 1980er und 90er Jahren wurden toxikologische Studien mit Nanomaterialien (z.B. TiO<sub>2</sub> P25 und Industrieruß Printex 90) durchgeführt, bevor die Begriffe der Nanomaterialien und der Nanopartikel gebräuchlich waren. Die Stoffe wurden seinerzeit als *ultrafeine Partikel* oder *ultrafeine Stäube* bezeichnet. Der Begriff „*ultrafein*“ war seinerzeit modern und wurde in den Veröffentlichungen so verwendet. In diesen Veröffentlichungen ist daher auch heute der Begriff der ultrafeinen Partikel für synthetische Nanomaterialien nachzulesen. In einigen jüngeren Publikationen verwenden andere Wissenschaftler – der Modernität des Begriffs „*Nano*“ folgend – die Bezeichnung *Nanopartikel* gleichermaßen für unbeabsichtigt entstandene Materialien (z.B. Dieselruß) und für synthetische Nanomaterialien (z.B. Industrieruß).

Ruß entsteht zum Beispiel, wenn Holz oder Kerzen „brennen“ (d.h. wenn das organische Material unter Energiefreisetzung chemisch mit Sauerstoff reagiert), wenn Verbrennungsmotoren betrieben werden und wenn Öl oder Gas beabsichtigt zur Herstellung von Industrieruß mit Sauerstoff zur Reaktion gebracht werden. Durch Waldbrände entsteht Ruß seit Jahrtausenden. Dieselmotoren werden seit mehr als 100 Jahren betrieben, und Industrieruß-Herstellung gibt es grundsätzlich ungefähr genauso lange. In der englischen Sprache gibt es eine Unterscheidung zwischen unbeabsichtigt entstandenem Ruß (*soot*) und beabsichtigt hergestelltem Ruß (*carbon black*), die es im Deutschen so nicht gibt. Es ist einerseits davon auszugehen (und im vorliegenden Bericht beschrieben), dass es unbeabsichtigt entstandene und beabsichtigt hergestellte Ruße mit ähnlichen Primärpartikelgrößen und ähnlichen biologischen Wirkungen gibt (z.B. die Kohlenstoffkerne von Dieselruß und bestimmte Industrieruße). Dabei wäre aber trotz der Ähnlichkeiten nur die beabsichtigt hergestellte Variante als Nanomaterial

zu bezeichnen. Gleichzeitig gibt es andererseits Industrieruße mit mittleren Primärpartikelgrößen deutlich unterhalb von 100 nm und oberhalb von 100 nm. Auch hierbei wäre nur die eine Variante als Nanomaterial zu bezeichnen, obwohl zwischen der kanzerogenen Wirkung von Industrieruß mit mittleren Primärpartikelgrößen von 80 und von 150 nm sicherlich kein wesentlicher Unterschied besteht (auf die Daten, die diese Schlussfolgerung stützen, wird im vorliegenden Bericht hingewiesen). Der elementare Kohlenstoff von Rußkernen und auch Titandioxid sind chemisch reaktionsträge Stoffe, für sie ist keine *signifikante spezifische* Toxizität bekannt. Gleichzeitig gibt es aber Materialien, die Cadmium oder Arsen enthalten, auf die ebenfalls die Definition der Nanomaterialien zutrifft (z.B. die so genannten *Quantum Dots*). Zu den vielen Herausforderungen an die regulatorische Toxikologie im Zusammenhang mit der „Nanotechnologie“ gehört es, dass mit dem Begriff des Nanomaterials so reaktionsträge Stoffe wie elementarer Kohlenstoff und so toxische Stoffe wie Cadmiumverbindungen unter einem neuen gemeinsamen Oberbegriff zusammengefasst werden. **Der Oberbegriff der Nanomaterialien kann also ähnliche Stoffe trennen und unterschiedliche Stoffe vereinen.** Unter toxikologischen Gesichtspunkten ist es aber nicht wesentlich, ob ein Material natürlich oder bei technischen Prozessen unbeabsichtigt entstanden ist oder ob es beabsichtigt hergestellt wurde. Entscheidend für die Bewertung potentieller gesundheitsschädigender Wirkungen sind die Eigenschaften des Materials und die empirischen Befunde in toxikologischen Untersuchungen.

In diesem Bericht wird versucht, die Begriffe unter toxikologisch sinnvollen Gesichtspunkten zu verwenden. Der Begriff *Nanomaterialien* bezieht sich insbesondere auf Pulver, die granuläre Nanopartikel oder faserförmige Nanopartikel (z.B. Nanotubes) bzw. deren Aggregate oder Agglomerate enthalten. Der Begriff *Nanopartikel* kann sich gegebenenfalls auch auf deren Aggregate oder Agglomerate erstrecken. Zur Verdeutlichung, dass es sich um beabsichtigt hergestellte Materialien handelt, werden gegebenenfalls die Begriffe *synthetische Nanopartikel* oder *synthetische Nanomaterialien* benutzt.

Der Schwerpunkt in diesem Bericht liegt auf einer Gruppe von Nanomaterialien mit Partikeln einer solchen chemischen Zusammensetzung, dass sie früher als inert – im Sinne von chemisch nicht reagierend – galten. Diese Nanomaterialien haben einerseits eine besonders große wirtschaftliche Bedeutung und andererseits bestehen über ihre toxikologische Bewertung wohl die größten Kontroversen. Auf diese Stoffgruppe wird hier in Abschnitt 3.3 etwas näher eingegangen. Dabei habe ich versucht, trotz der wissenschaftlich zum Teil weit fortgeschrittenen Diskussion in Abschnitt 3.3 eine Sprache zu wählen, die auch dem „interessierten Laien“ grundsätzlich einen Zugang ermöglicht. Es konnte aber nicht ausbleiben, dass einige Fachbegriffe verwendet und einige spezielle Zusammenhänge dargestellt werden; dies ist der großen Kontroverse um das Thema in der regulatorischen Toxikologie geschuldet. Aus diesem Grund musste dort auch auf „mechanistische“ Details eingegangen werden. Im Kapitel 5 werden die wesentlichen Punkte nochmals kompakter dargestellt. Der eilige Leser sei deshalb bereits

hier auf Kapitel 5 hingewiesen. Ein Überblick über die verschiedenen Typen von Nanomaterialien, auch solche aus chemischen Stoffen mit bekannter spezifischer Toxizität, findet sich in Kapitel 3. Dort ist eingangs auch eine terminologische Gliederung unterschiedlicher Typen von Nanomaterialien angegeben. Kapitel 4 befasst sich mit den politisch initiierten Bereichen der „NanoKommission“ und des Projektes „NanoCare“.

### 3 Übersicht zu bekannten gesundheitsschädigenden Eigenschaften von Nanomaterialien

Der Begriff *Nanopartikel* trifft auf Materialien mit chemisch ganz unterschiedlicher Zusammensetzung zu. Demzufolge muss man auch mit toxikologisch ganz unterschiedlichen Eigenschaften verschiedener Nanomaterialien rechnen. Insgesamt liegt in der wissenschaftlichen Literatur eine außerordentlich große Datenfülle über verschiedene Feinstäube, Ultrafeinstäube und Rauche sowie über Stäube aus synthetischen Nanomaterialien und über mögliche Bestandteile und Inhaltsstoffe von Nanomaterialien vor. Für eine wissenschaftlich-toxikologische Übersicht können die verschiedenen Stoffe nach unterschiedlichen Kriterien eingeteilt oder geordnet werden. Wichtig erscheint, ob ein Nanomaterial chemische Elemente bzw. Stoffe enthält, für die weitgehend anerkannte Informationen über spezifische Toxizität – einschließlich krebserzeugenden Potentials – vorliegen. Dies trifft z.B. für einige Metalle wie Arsen, Cadmium und Nickel zu. Es gibt auch Nanomaterialien, deren Partikel eine langgestreckte Gestalt besitzen und somit als „Fasern“ zu bezeichnen sind. Aufgrund der Kenntnisse zu Asbest und zu künstlichen Mineralfasern ist für solche Materialien eine „spezifische Toxizität“ in Betracht zu ziehen, die nicht auf der Chemie des Materials, sondern auf der besonderen Partikelgestalt beruht. Im Sinne eines möglichst einfachen Gliederungssystems sind hier die Nanopartikel bzw. Nanomaterialien in folgende 4 Gruppen eingeteilt.

1. Nanopartikel, die Substanzen mit bekannter spezifischer Toxizität enthalten
2. Nanopartikel mit einer bio-beständigen faserförmigen Gestalt, z.B. so genannte Carbon Nanotubes (CNT)
3. Granuläre (d.h. nicht-faserförmige) bio-beständige Nanopartikel aus Material, das früher als *inert* bezeichnet wurde, also z.B. Industrieruß, Titandioxid (TiO<sub>2</sub>), Aluminiumoxid, Zirkonoxid
4. Lösliche Nanopartikel ohne Anzeichen einer signifikanten Toxizität.

Nachfolgend werden die Gruppen 1 und 2 relativ kurz erläutert. Der Schwerpunkt in diesem Bericht liegt auf der Gruppe 3, die einerseits eine besonders große wirtschaftliche Bedeutung besitzt und über deren toxikologische Bewertung andererseits wohl die größten Kontroversen bestehen. Auf diese 3. Gruppe soll deshalb hier in Abschnitt 3.3 etwas näher eingegangen werden. Im Kapitel 5 werden die wesentlichen Punkte nochmals kompakter dargestellt.

#### 3.1 Nanopartikel, die Substanzen mit bekannter spezifischer Toxizität enthalten

Nanopartikel, die Substanzen mit bekannter spezifischer Toxizität enthalten, können relativ leicht löslich oder relativ schwer löslich sein. Die Toxizität kann z.B. auf der

Freisetzung von Agenzien oder auf Oberflächeneigenschaften beruhen. Es werden z.B. auf der Internetseite [www.americanelements.com](http://www.americanelements.com) Nanopartikel aus praktisch reinem Nickel angeboten. Nickel und seine Verbindungen sind bekannte toxische (auch krebserzeugende) Stoffe. Nickeloxide und Nickelsulfid sind in der EU in die höchste Kategorie krebserzeugender Stoffe eingestuft: Kategorie K1 (1A GHS) – krebserzeugend beim Menschen (EU, 2008). Metallisches Nickel wurde von der EU zwar „nur“ in die Verdachtskategorie 3 (2 GHS) krebserzeugender Stoffe eingestuft, metallisches Nickel wurde aber z.B. von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (bereits vor vielen Jahren) ebenfalls als krebserzeugend beim Menschen bewertet (DFG, 2009). Es liegt auch ohne langwierige neue toxikologische Untersuchungen auf der Hand, dass Partikel aus reinem Nickel umso stärker toxisch im Körper wirken, je kleiner die Partikel sind. Sie sind dann wahrscheinlich besser im Körper „mobil“ und sie weisen eine relativ größere Oberfläche auf, so dass die Bioverfügbarkeit der schädlichen Nickelionen erhöht ist.

Solche Überlegungen gelten selbstverständlich nicht nur für Nickel, sondern auch für andere toxische Metalle. Eine technisch viel versprechende Variante von Nanomaterialien sind so genannte Quantum Dots (Anwendung z.B. in der Biomedizin und in der Elektronikindustrie, nach Hardman, 2006). Solche Quantum Dots können Cadmium- und Arsenverbindungen (z.B. Galliumarsenid) enthalten, wobei diese Elemente für die Funktion wichtig sind. Arsen und Arsenverbindungen sind als humankanzerogen anerkannt. Galliumarsenid hat sich im Inhalationsversuch in den USA als krebserzeugend gezeigt (NTP, 2000) und wird in den Monographien des Internationalen Krebsforschungsinstituts der Weltgesundheitsorganisation als krebserzeugend beim Menschen geführt (*carcinogenic to humans*, IARC, 2006). Die Herstellung von Quantum Dots aus Cadmiumsulfid durch Studenten ist bereits Teil des Fortgeschrittenen-Praktikums im Chemie-Studium (Stock, 2009). Jacobsen et al. (2009) führten die nach intratrachealer Instillation bei Mäusen beobachtete hohe Toxizität und Gentoxizität von Quantum Dots auf die Freisetzung von Cadmium zurück.

Ein weiterer Typus von Nanopartikeln ist Nano-Silber. Zur Zytotoxizität von Silber-Nanopartikeln liegen einige Publikationen vor. Dort heißt es z.B. (aus dem englischen Original hier ins Deutsche übersetzt): „Zusammengefasst: das Silber war hochgradig giftig“ (Hussain et al., 2005), „Silber-Nanopartikel (15 nm) mit bekannter Zytotoxizität“ (Hussain et al., 2006), „ein schädlicher biologischer Effekt wurde am Tag 30 beobachtet, und die mit Nano-Silber behandelten Ratten hatten stärkere Entzündung als die mit Mikro-Silber behandelten Ratten“ (Chen et al., 2007). Die Autoren einiger

In-vitro-Studien mit Silber-Nanopartikeln<sup>2</sup> haben ihre Ergebnisse als Hinweise auch auf Gentoxizität bewertet (Ahamed et al., 2008; Arora et al., 2008; AshaRani et al., 2009; Kim et al., 2009). Außerdem: Auch für relativ schwer lösliche Silber-Nanopartikel ist ein „allgemeiner Partikeleffekt“ (d.h. letztlich auch ein krebserzeugendes Potential für die Lunge) wie z.B. bei Rußen und Titandioxiden anzunehmen.

Spezifische Toxizität von Nanomaterialien muss nicht an Metalle geknüpft sein, sie kann auch auf anderen Prinzipien beruhen, wie z.B. bei toxischem Siliziumdioxid und bei Nanopartikeln, die mit toxischen Silan-Verbindungen auf ihrer Oberfläche beschichtet sind (Pott et al., 1998a,b). Beim Siliziumdioxid (SiO<sub>2</sub>) wird in der Toxikologie zwischen kristallinem und amorphem Siliziumdioxid unterschieden. Bei kristallinem Siliziumdioxid ist meist Quarz gemeint, der von der Deutschen Forschungsgemeinschaft ebenfalls als krebserzeugend beim Menschen bewertet wurde (DFG, 2009). Amorphes Siliziumdioxid wird zwar generell als weniger toxisch als Quarz betrachtet, jedoch liegen – bereits seit Jahrzehnten – auch deutliche Erkenntnisse über schädliche Wirkungen von amorphem Siliziumdioxid auf verschiedene Organe von Versuchstieren vor (Klosterkötter, 1965, 1966, 1968; Mohn, 1963, 1965). Bereits 1979 schrieben Reiser und Last: „*Aerosil, another form of amorphous silica, has also been reported to be very cytotoxic to macrophages*“. Bei Ernst et al. (2005) heißt es (S. 7): „*Amorphes SiO<sub>2</sub> ist akut toxisch und kann eine Fibrose erzeugen*“. Von Kolling et al. (2008) sowie Ernst et al. (2005) wurde auch eine krebserzeugende Wirkung von amorphem Siliziumdioxid in den Lungen von Ratten veröffentlicht. Bei der dort geprüften Substanz handelte es sich um ein Pulver aus der Aerosil®-Reihe (Aerosil® 150). Aerosil® bezeichnet einen Typ von Nanomaterial, der seit Jahrzehnten in großem Umfang produziert und derzeit in 10kg-Papiersäcken zum Verkauf angeboten wird ([www.aerosil.com](http://www.aerosil.com)).

Grundsätzlich ist auch beim Menschen zumindest *eine* Form von Staublungenenerkrankung bekannt, deren Ausprägung insbesondere amorphem Siliziumdioxid zugeschrieben wird. Mazziotti et al. (2004) haben sich mit der so genannten Liparitose befasst, eine Staublungenenerkrankung, die beim Abbau von Bimsstein auf der italienischen Insel Lipari entsteht. Die Autoren geben dabei an, dass der Bimsstein zu ungefähr 70 % aus amorphem Siliziumdioxid bestehe, und sie weisen darauf hin, dass wegen der verbreiteten industriellen Verwendung von amorphem Siliziumdioxid die Kenntnis des Krankheitsbilds der Liparitose auch von allgemeiner Bedeutung sei.

2 Im Handel werden für den Endverbraucher Textilien angeboten, die mit Begriffen wie „Nano Silber“ werben. So trägt z.B. die Verpackung eines Spül- und Wischtuchs folgende Aufschrift: „Nano Silber – Spül- und Wischtuch – keine Bakterienbildung und keine unangenehmen Gerüche im Tuch – MIT SILBERIONEN – GERUCHS-STOP“. Es findet sich aber kein Hinweis, ob bzw. in welcher Weise das Tuch tatsächlich Silber-Nanopartikel enthält. Der Begriff „Nano“ auf einer Produktverpackung allein muss nicht bedeuten, dass tatsächlich Nanopartikel enthalten sind. Dies zeigte das Beispiel des Magic Nano Imprägniersprays, das vor einigen Jahren für Aufsehen sorgte, aber keine Nanopartikel enthielt. Es sollte durch entsprechende Kennzeichnung für den Verbraucher erkennbar sein, welche Nanopartikel in Produkte eingebracht werden.

### 3.2 Nanopartikel mit einer bio-beständigen faserförmigen Gestalt, z.B. so genannte Carbon Nanotubes (CNT)

Nanopartikel mit einer bio-beständigen faserförmigen Gestalt kann man auch als eine Spielart von *künstlichen Mineralfasern* auffassen. Außer Carbon Nanotubes gibt es seit langem andere Materialien, die langgestreckte Partikel mit Durchmessern von weniger als 100 nm enthalten, z.B. die so genannten *special purpose glass fibers* und bestimmte Eisenoxid-Materialien. Solche Materialien wurden bereits vor Jahrzehnten hergestellt, als die Begriffe der *Nanopartikel* und *Nanomaterialien* nicht gebräuchlich waren. Es gibt aber in der Logik der heutigen Terminologie keinen vernünftigen Grund, diese *special purpose glass fibers* und die betreffenden Eisenoxid-Materialien nicht als Nanomaterialien zu bezeichnen. Für faserförmige Stäube gibt es wiederum eine geradezu unüberschaubare Fülle toxikologischer Information, so gibt es auch für künstliche Mineralfasern (seit mehr als 10 Jahren) verschiedene Einstufungen der EU und des deutschen Ausschusses für Gefahrstoffe in unterschiedliche Kategorien krebserzeugender Stoffe (EU, 2008; BAuA, 2009). Bei den Bewertungen haben seinerzeit auch die Erkenntnisse zu den dramatischen Wirkungen von Asbest eine Rolle gespielt, wonach Asbest schwere Fibrosen der Lunge (Asbestose), Lungenkrebs und die besonders bösartige Krebserkrankung des malignen Mesothelioms hervorrufen kann. In Tierversuchen haben auch künstliche Mineralfasern einschließlich von *special purpose glass fiber*-Nanomaterial und von Nanomaterial aus faserförmigen Eisenoxidpartikeln Mesotheliome hervorgerufen (Pott et al., 1984, 1987, 1989).

Es ist daher folgerichtig, auch z.B. für Carbon Nanotubes (CNT), die ähnliche physikalische Eigenschaften wie andere Mineralfasern haben, ähnliche toxikologisch bedeutsame Eigenschaften zu erwarten. Tatsächlich haben z.B. Garza et al. (2008) und Takagi et al. (2008) CNT mit verschiedenen Asbestarten verglichen. Garza et al. (2008) haben durch Mikrofotografien die strukturelle Ähnlichkeit von zwei CNT-Typen mit Chrysotilasbest deutlich gemacht und sie haben in einem In-vitro-Testsystem ähnliche Effekte von CNT und Chrysotilasbest gefunden. Takagi et al. (2008) haben durch Mikrofotografien die strukturelle Ähnlichkeit eines CNT-Typs mit Krokydolithasbest deutlich gemacht und sie haben in einem In-vivo-Testsystem bei Mäusen eine mindestens ebenso starke krebserzeugende Wirkung (Mesotheliome) dieser CNT wie mit dem – als besonders gefährlich geltenden – Krokydolithasbest gefunden.

### 3.3 Granuläre (d.h. nicht-faserförmige) bio-beständige Nanopartikel aus Material, das früher als *inert* bezeichnet wurde (Abkürzung: Nano-GBS), also z.B. Industrieruß, Titandioxid (TiO<sub>2</sub>), Aluminiumoxid, Zirkonoxid

#### 3.3.1 Allgemeines

Wegen ihrer besonderen wirtschaftlichen Bedeutung einerseits und der besonderen Kontroverse hinsichtlich ihrer toxikologischen Bewertung andererseits ist hier besonderes Gewicht auf eine Stoffgruppe gelegt, die mit dem Kürzel Nano-GBS zusammengefasst ist. Die drei Buchstaben *GBS* stehen für die neun Worte *alveolengängige granuläre biobeständige Stäube ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität*; die Vorsilbe *Nano* schränkt diese Stoffgruppe auf Materialien ein, deren Primärpartikel kleiner sind als 100 Nanometer. Stäube, die Aggregate oder Agglomerate aus solchen Primärpartikeln enthalten, sind hier definitionsgemäß eingeschlossen. Beispiele für Nano-GBS sind Nanomaterialien aus Industrieruß, Titandioxid, Aluminiumoxid und Zirkonoxid. Solche Partikel weisen mit den Rußkernen von Dieselpartikeln die Gemeinsamkeit auf, dass sie schlecht löslich in Körpergewebe sind und dass sie aus einem Stoff bestehen, der chemisch als relativ reaktionsträge („inert“) gilt. Für die toxikologische Bewertung von Nano-GBS ist es deshalb unter anderem von wesentlicher Bedeutung, wie man Dieselruß bewertet.

Dieselruß enthält zwar neben den „inerten“ Kohlenstoffkernen eine Vielzahl weiterer Stoffe und auch als krebserzeugend bekannte organische Verbindungen. Aufgrund der Kenntnisse zu den Wirkungsstärken solcher Verbindungen und den relativ geringen Anteilen dieser Verbindungen in Dieselruß war es aber berechenbar, dass die bei Ratten beobachteten Tumoren nach Dieselrußexposition nicht durch die organischen Verbindungen erklärt werden können. Die experimentell beobachteten ähnlichen Wirkungsstärken von Dieselruß und Nano-GBS bestätigen die Einschätzung, dass bei all diesen Stoffvarianten der wesentliche Wirkungsanteil in der Rattenlunge den biobeständigen Partikelanteilen zuzuschreiben ist. Dies wird übereinstimmend von Vertretern ansonsten divergierender Interpretationsrichtungen so gesehen (Nikula et al., 1995; Oberdörster, 2002; Hesterberg et al., 2005; Roller, 2008). Es ist daher gerechtfertigt, *Dieselruß* und *Nano-GBS* als *strukturverwandt* zu bezeichnen.

An dieser Stelle erscheint es zunächst angebracht, eine Vorbemerkung zur Bedeutung von Tierversuchen im Allgemeinen zu machen, weil nach meinem Eindruck von größeren Bevölkerungsgruppen Tierversuche ganz grundsätzlich und ausnahmslos abgelehnt werden. Mit einem Verzicht auf Tierversuche würde aber auf ein ganz wesentliches Erkenntnisinstrument der regulatorischen Toxikologie verzichtet. Es würde hier zu weit führen, die Aussagekraft von Tierversuchen im Allgemeinen zu diskutieren; nach meiner umfangreichen vergleichenden Auswertung experimenteller und epidemiologischer Studien ist eine Überschätzung des Krebsrisikos durch inhalierte Gefahr-

stoffe anhand von Tierversuchen relativ unwahrscheinlich (Roller et al., 2006). Es sei darauf hingewiesen, dass z.B. beim Internationalen Krebsforschungsinstitut (IARC) der Weltgesundheitsorganisation, im System der Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen und Gemischen der Europäischen Union und bei der MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft die Ergebnisse von Tierversuchen eine ganz wesentliche Rolle bei der Bewertung der krebserzeugenden Eigenschaften von Stoffen spielen. Diese Ergebnisse sind Grundlage von so genannten Einstufungen. Die Einstufungen der entsprechenden EU-Verordnung sind rechtlich bindend (EU, 2008). Nach der Krebsrichtlinie der EU und nach der deutschen Gefahrstoff-Verordnung gelten für Stoffe, die in die so genannte Kategorie 2 (im wesentlichen anhand von Tierversuchen) eingestuft sind, dieselben Bestimmungen zum Gesundheitsschutz wie für Stoffe, die in die Kategorie 1 anhand epidemiologischer Erkenntnisse eingestuft sind (EU, 2004; GefStoffV, 2004). Diese Vorbemerkung bezieht sich nicht speziell auf Nanomaterialien, sie soll lediglich die Stellung der Tierversuche in der regulatorischen Toxikologie verdeutlichen. Wegen der äußerst begrenzten Erkenntnismöglichkeiten zum Lungenkrebs anhand von epidemiologischen Daten und wegen der bis heute unklaren Aussagekraft von In-vitro-Versuchen hätte ein Verzicht auf die Nutzung von Tierversuchsdaten in jedem Fall gravierende Auswirkungen, auch gesellschaftlicher und wirtschaftlicher Art. Im nächsten Absatz komme ich nun zurück zu den Nanopartikeln.

Mehrere Arten von Nano-GBS haben sich in besonders aufwendigen Langzeit-Tierversuchen als krebserzeugend in den Lungen von Ratten gezeigt. Dabei wurden sowohl Inhalationsversuche durchgeführt als auch Versuche mit intratrachealer Instillation. Die Versuchsdaten wurden in Form von Originalarbeiten international in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. In Inhalationsversuchen wurden Industrieruß sowie das synthetische Nanomaterial  $\text{TiO}_2$  P25 geprüft (in den USA: Nikula et al. 1995; in Deutschland: Heinrich et al., 1994, 1995). In zweien dieser Inhalationsversuche wurden parallel zu den synthetischen Nanomaterialien Dieselmotoremissionen (DME) geprüft. Bezogen auf die Konzentration der Partikelmasse in den Inhalationskammern waren die DME dabei nicht signifikant stärker wirksam als die synthetischen Nanomaterialien. Bezogen auf die nach einem Jahr in den Lungen der Ratten gemessene Partikelmenge waren die synthetischen Nanomaterialien fast doppelt so stark krebserzeugend wie der Dieselruß.

Langzeit-Inhalationsversuche sind sehr kostenintensiv (heute ist mit zirka 1 Million Euro pro Stoff zu kalkulieren), deshalb wurde eine größere Zahl synthetischer Nanomaterialien mit der etwas kostengünstigeren Methode der intratrachealen Instillation geprüft (Dasenbrock et al., 1996; Pott und Roller, 2005; Mohr et al., 2006; Kolling et al., 2008; Übersicht bei Roller, 2008). Die Ergebnisse waren sehr gut vergleichbar mit den Inhalationsstudien: Die untersuchten Nano-GBS haben sich als ungefähr doppelt so stark krebserzeugend gezeigt wie Dieselruß. Für Dieselruß gibt es umfangreiche epidemiologische Information, die für eine krebserzeugende Wirkung beim Menschen spricht (Langzeit-Studien an Beschäftigten der US-amerikanischen Eisenbahn, an

Lkw-Fahrern, Bergleuten und anderen beruflich gegenüber DME exponierten Personengruppen; Übersichten z.B. bei Jöckel et al., 1995; Bhatia et al., 1998; Lipsett und Campleman, 1999; UBA, 1999; Hoffmann und Jöckel, 2006; Wichmann, 2007). Bellmann et al. (2006) analysierten die in Rattenlungen durch Nanomaterialien hervorgerufenen Entzündungen und Fibrosen näher.

In einem umfangreichen Abschlussbericht zu einem Forschungsprojekt der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Roller, 2008) sowie in einer Publikation in einer internationalen wissenschaftlichen Zeitschrift (Roller, 2009) habe ich näher begründet, weshalb Nano-GBS als krebserzeugend gemäß der EU-Kategorie 2 (Carc. Cat. 2; R49) der Richtlinie 67/548/EWG angesehen werden sollten (Roller, 2008, 2009). Dies entspricht der Kategorie Carc. 1B 350i nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (CLP-Verordnung, CLP = *classification, labelling and packaging*; bzw. GHS-Verordnung, GHS = *Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals*; EU, 2008). Die Argumente betreffen epidemiologische und tierexperimentelle Daten sowie In-vitro-Daten und mechanistische Überlegungen. Nachfolgend sind diese Punkte jeweils in einem Unterabschnitt kurz erläutert.

### 3.3.2 Epidemiologie und Feinstaubproblematik

Es liegen keine geeigneten Erfahrungen mit synthetischen Nano-GBS vor, anhand derer unmittelbar geschlossen werden könnte, ob die Exposition beim Menschen zu einem erhöhten Lungenkrebsrisiko führt. Das Fehlen des Nachweises eines erhöhten Risikos darf aber nicht als Beleg dafür interpretiert werden, dass beim Menschen kein erhöhtes Risiko besteht. Derzeit beträgt der Anteil der Todesursache Lungenkrebs unter allen Todesfällen in Deutschland zirka 4,5 %, bei den Männern sind es sogar rund 7 %. Daher beträgt auch das so genannte Lebenszeitrisiko für einen Mann, an Lungenkrebs zu erkranken, im statistischen Durchschnitt rund 7 %. In anderen Industriestaaten ist es ähnlich. Selbstverständlich ist bei allen Bevölkerungsgruppen, z.B. also bei Arbeiterkohorten, die einer bestimmten Exposition ausgesetzt sind, eine zufällige (statistische) Streuung des Auftretens von Lungenkrebs in Betracht zu ziehen (siehe dazu auch: Weitowitz et al., 1996).

In der Epidemiologie zu Ursache-Wirkungszusammenhängen zwischen Arbeitsplatzexpositionen und erhöhten Krebsrisiken wird als Maßzahl das so genannte relative Risiko erfasst. Das relative Risiko gibt z.B. an, um welchen Faktor das Lungenkrebsrisiko in einer exponierten Gruppe im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung erhöht ist. Dabei kann man manchmal dann von einer nachgewiesenen Erhöhung sprechen, wenn das relative Risiko gleich 2 ist, d.h. wenn das Risiko in der exponierten Gruppe doppelt so hoch ist wie in der Allgemeinbevölkerung. Bei einem Lungenkrebsrisiko in der männlichen Allgemeinbevölkerung von 7 % ist eine Risikoverdoppelung gleichbedeutend mit einem absoluten Risiko von 14 % bei exponierten Arbeitern. Dies entspricht einem zusätzlichen absoluten Risiko in Höhe von  $14\% - 7\% = 7\%$ . Ein expositionsbedingtes

Lungenkrebsrisiko in Höhe von 7 von 100 ist ethisch nicht akzeptierbar oder tolerierbar (AGS, 2008). Bei geringeren Risikoerhöhungen als Risiko-Verdoppelungen bleiben aber in der Regel Zweifel an der statistischen Aussagekraft einer Studie oder Zweifel an den wahren Ursachen einer Risikoerhöhung (so genanntes Confounding). Hinter dem Fehlen des Nachweises eines erhöhten Lungenkrebsrisikos am Arbeitsplatz kann sich aufgrund der statistischen Streuung in der Regel ohne weiteres ein zusätzliches (expositionsbedingtes) Lungenkrebsrisiko in Höhe von 1 zu 100 verbergen.

Umfangreiche epidemiologische Daten liegen zu Expositionen von Beschäftigten gegenüber Dieselmotor-Emissionen und zur Exposition von Teilen der Allgemeinbevölkerung gegenüber so genanntem Feinstaub in Form der Partikelfractionen  $PM_{2,5}$  bzw.  $PM_{10}$  vor. Die relativen Risiken, die dabei auftraten, liegen in der Regel unterhalb von 2,0, weshalb von manchen Autoren Zweifel an den wahren Ursache-Wirkungszusammenhängen geäußert werden. Andere Autoren sehen dagegen einen ursächlichen Zusammenhang zwischen den Dieselruß-Expositionen und den erhöhten Lungenkrebsrisiken wegen des insgesamt großen Umfangs der Daten und ihrer Konsistenz als praktisch erwiesen an (Bhatia et al., 1998; Lipsett und Campleman, 1999; MSHA, 2001, 2006; US EPA, 2003; Garshick et al., 2004, 2006, 2008; Hoffmann und Jöckel, 2006; Wichmann, 2004, 2007). Die epidemiologischen Daten zu Dieselruß und Feinstaub haben in der EU und in Deutschland zu relativ strengen Regulationen für die Umwelt geführt.

Die EU-Feinstaubrichtlinie (RL 1999/30/EG) – in Deutschland umgesetzt durch die BImSchV 22 2002 – schreibt einen für den Schutz der menschlichen Gesundheit einzuhaltenen über 24 Stunden gemittelten Immissionsgrenzwert für Partikel  $PM_{10}$  von  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (50 Mikrogramm pro Kubikmeter Luft) vor, bei 35 zugelassenen Überschreitungen im Kalenderjahr; für den Schutz der menschlichen Gesundheit muss außerdem ein über ein Kalenderjahr gemittelter Immissionsgrenzwert für Partikel  $PM_{10}$  von  $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$  eingehalten werden. Das Wort „Diesel“ kommt in diesen Regularien zwar nicht vor, es ist aber aufgrund sowohl des Umsetzungsumfelds (Fahrverbote in „Umweltzonen“ für ältere Diesel-Kfz, Förderung von Partikelfiltern, Diskussion bei Dieselloks – s.u.) als auch des Umfelds wissenschaftlicher Publikationen (z.B. WHO, 2006) eindeutig, dass „Dieselruß“ in diesem Sinne unter „Feinstaub“ fällt. Für die nahe Zukunft wird eine weitere Absenkung der Feinstaub-Konzentrationen in Städten angestrebt: In der Richtlinie 1999/30/EG sind für den Zeitraum **ab 1. Januar 2010 folgende Richtgrenzwerte** genannt: weiterhin  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  für den 24-Stunden-Mittelwert von  $PM_{10}$ , es sind jedoch nur noch 7 Überschreitungen pro Jahr erlaubt;  **$20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  für den Jahresmittelwert von  $PM_{10}$** . In der Schweiz ist der Jahresmittelwert von  $20 \mu\text{g} PM_{10}/\text{m}^3$  bereits durch die dortige Luftreinhalte-Verordnung, in der z.B. auch Baustellen angesprochen sind, vorgeschrieben (LRV, 2009). Zwei Punkte sind bei diesen Regelungen hervorzuheben. Erstens: Die Partikelfraktion  $PM_{10}$  umfasst in Bezug auf die Partikelgröße einen viel größeren Bereich als die alveolengängige Fraktion der Regelung am Arbeitsplatz bzw. als die „ultrafeine“ Fraktion; d.h. ein Konzentrationswert

von  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{10}$  entspricht in der Regel einer deutlich niedrigeren Konzentration an alveolengängigen Partikeln. Zweitens: Der Partikelgrenzwert von 40 bzw.  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$   $\text{PM}_{10}$  für die Umwelt schließt Partikel **jeder chemischen Zusammensetzung** ein; der Grenzwert gilt auch dann, wenn keine kanzerogenen Übergangsmetalle und keine wesentlichen Anteile an krebserzeugenden PAK enthalten sind; der Wert bezieht sich auf lösliche und unlösliche, auf organische und anorganische Partikel.

Die Regelungen der EU und der deutschen BImSchV 22 2002 zu „Feinstaub“ beziehen sich zwar nicht unmittelbar auf den Arbeitsplatz, haben aber Auswirkungen auf die Ausstattung von dieselbetriebenen Kfz (einschließlich Nutzfahrzeugen) und auf Dieselrußkonzentrationen z.B. in Städten. Eine enge Verflechtung von Feinstaub-Regelungen für „Umwelt“ und Arbeitsplatz zeigen besonders deutlich Beispiele aus der Schweiz. Die Schweizerischen Bundesbahnen bestellten nach Angaben in ihrem Umweltbericht 2002/2003 bereits im Jahr 2003 für den Einsatz im Zustell-, Rangier- und Baudienst 59 mit einem speziellen Partikelfilter ausgerüstete Diesellokomotiven (SBB, 2004). Ebenfalls ein durch „Feinstaubregelungen“ betroffener Bereich sind Baustellen. In der Schweiz schreibt die dortige „Baurichtlinie Luft“ Maßnahmen zur Emissionsminderung durch Baumaschinen auf grundsätzlich allen Baustellen vor. Es sind dort zwar keine *speziellen Immissionsgrenzwerte* (d.h. Konzentrationsgrenzwerte für Partikel in der Luft am Arbeitsplatz) genannt; für Dieselmotoren werden – insbesondere für den Fall einer Überschreitung der „allgemeinen“ Immissionsgrenzwerte der schweizerischen Luftreinhalte-Verordnung (s.o.) – *Emissionsgrenzwerte* vorgeschrieben, die z.B. durch **geeignete Partikelfiltersysteme** einzuhalten sind (BAFU, 2009).

Anhand der epidemiologischen Daten wurden auch quantitative Risikoabschätzungen durchgeführt. In der Tab. 1 sind die Ergebnisse dieser Risikoabschätzungen zusammengefasst. In der Tab. 1 ist auch das Ergebnis von Wichmann (2004) aufgenommen, das auf der epidemiologischen Studie von Pope et al. (2002) zu  $\text{PM}_{2,5}$  beruht. Für seine Berechnungen hat Wichmann (2004) Dieselruß und  $\text{PM}_{2,5}$  gleichgesetzt. Insgesamt ist aus der Tab. 1 abzulesen, dass die Schätzung des zusätzlichen Lebenszeit-Lungenkrebsrisikos nach einer 40jährigen Exposition am Arbeitsplatz gegenüber einem Langzeit-Mittelwert von  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Dieselrußpartikeln oder elementarer Kohlenstoff = *elemental carbon* = EC) aufgrund der epidemiologischen Daten im Bereich von ungefähr 1 % (1 zu 100) angesetzt wurde. Die Ergebnisse der Studie von Pope et al. (2002), die Wichmann (2004) für seine Berechnungen verwendet hat, haben einen statistischen „Vertrauensbereich“; im Ergebnis berührt die untere Grenze der Risikoabschätzung von Wichmann (2004) ungefähr den oberen Bereich der Risikoabschätzungen anhand der Inhalationsversuche an Ratten. D.h. die epidemiologischen Studien sprechen hier für ein deutlich höheres Risiko als die Versuche mit Ratten dies tun.

**Tab. 1: Zusammenfassungen der Ergebnisse von quantitativen Risikoabschätzungen, die aufgrund epidemiologischer Daten durchgeführt und als Werte für das expositionsbedingte Lungenkrebsrisiko durch Dieselmotor-Emissionen veröffentlicht wurden. Die zum Teil auf Umweltszenarien bezogenen Werte aus den angegebenen Veröffentlichungen sind für diese Tabelle auf das Arbeitsplatzszenario (40 Stundenwoche, 40 Jahre) umgerechnet.**

Autor(en) der Risikoabschätzung oder Review-Arbeit	Aus epidemiologischen Daten berechnetes absolutes Lebenszeit-Exzess-Risiko für Lungenkrebs pro 100 µg/m <sup>3</sup> , 40 J. Exposition am Arbeitsplatz	
	Punkt-schätzung	Bereich
Beruhend auf Studien am Arbeitsplatz, bezogen auf Diesel(-Gesamt)-Partikel (DP)		
Cal/EPA (1998)	0,5 %	0,23 bis 4,2 %
Stayner et al. (1998)		1,0 bis 9,2 %
Dawson und Alexeeff (2001a,b)		0,37 bis 1,0 %
MSHA (2001, 2006)		0,75 bis 26 %
Beruhend auf Studie am Arbeitsplatz, bezogen auf <i>elemental carbon</i> (EC)		
Steenland et al. (1998)	32 %	
Beruhend auf Studie an Allgemeinbevölkerung; Berechnungsergebnis bezogen auf Diesel(-Gesamt)-Partikel (DP)		
Wichmann (2004)	1,2 %	

### 3.3.3 Langzeit-Tierversuche

An dieser Stelle sei zunächst nochmals auf die allgemeine Vorbemerkung zu Tierversuchen weiter oben hingewiesen (Abschnitt 3.3.1). In den frühen 90er Jahren wurden Langzeit-Inhalationsversuche an Ratten mit Industrieruß und mit Titandioxid P25 durchgeführt. Diese Stäube wurden im direkten Vergleich mit Dieselmotor-Emissionen geprüft, weil man davon ausging, dass die geringe Primärpartikelgröße von Dieselruß in besonderer Weise zu den bereits zuvor beobachteten Lungentumoren bei Ratten beigetragen hatte. Die Partikel aus Dieselruß, aus Industrieruß Printex 90 und aus Titandioxid P25 wurden damals als *ultrafein* bezeichnet. Der Begriff *Nanopartikel* war damals nicht gebräuchlich. Man traf damals auch keine begriffliche Unterscheidung nach unbeabsichtigt entstandenen ultrafeinen Partikeln und gezielt hergestellten Nanopartikeln. Industrieruße von der Art z.B. des Printex 90 und Titandioxide von der Art z.B. des P25 sind aus heutiger Sicht als Nanopartikel oder Nanomaterialien zu bezeichnen, auch wenn die Primärteilchen in Agglomeraten oder Aggregaten vorliegen.

Die englischen Bezeichnungen für Industrieruß und Titandioxid sind *carbon black* und *titanium dioxide*. Das internationale Krebsforschungsinstitut (IARC) in Lyon hat die Datenlage bei diesen Stoffen mit *sufficient evidence in experimental animals for the*

*carcinogenicity of carbon black (Group 2B) und mit sufficient evidence in experimental animals for the carcinogenicity of titanium dioxide (Group 2B)* bewertet (IARC, 1996; Baan, 2007; <http://monographs.iarc.fr>). Seit mehreren Jahren diskutiert eine Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der MAK-Kommission (der Deutschen Forschungsgemeinschaft) und des zuständigen Unterausschusses des Ausschusses für Gefahrstoffe die krebserzeugende Wirkung von Stäuben, die früher als inert bezeichnet worden waren; dabei wurden auch Nanopartikel betrachtet (Greim und Ziegler-Skylakakis, 2007).

Tab. 2 enthält die Ergebnisse der Inhalationsversuche derjenigen Labors, in denen sowohl Dieselmotor-Emissionen als auch Stäube aus Industrieruß bzw. Titandioxid auf lungenkrebserzeugende Wirkung geprüft wurden. Die Versuche wurden in hochqualifizierten renommierten Instituten durchgeführt: das ITRI in Albuquerque in den USA und das Fraunhofer-Institut für Inhalationstoxikologie in Hannover. Die Ergebnisse wurden international als Originalarbeiten in anerkannten Fachzeitschriften veröffentlicht. Von besonderer Bedeutung ist dabei, dass die Wirkungsstärke von Dieseleruß – trotz der daran anhaftenden Übergangsmetalle und organischen Verbindungen (PAK) – nicht höher, sondern eher geringer war als die Wirkungsstärke der praktisch PAK-freien Industrieruße. Dieser Sachverhalt ist in den Abbildungen 1 und 2 grafisch dargestellt. Dieselbe Beobachtung war auch in der umfangreichen 19-Stäube-Studie zu machen, in der neben Industrieruß und Titandioxid auch Nanopartikel aus anderem Material geprüft wurden. Die Verhältnisse der kanzerogenen Wirkungsstärken von Stäuben mit unterschiedlichem Bereich der mittleren Partikelgrößen sind in Abb. 3 illustriert. Die Wirkungsstärken von ultrafeinen Partikeln (= Nanopartikeln), von „klein-feinen“ und von „groß-feinen“ Partikeln verhielten sich ungefähr wie 6 zu 2 zu 1.

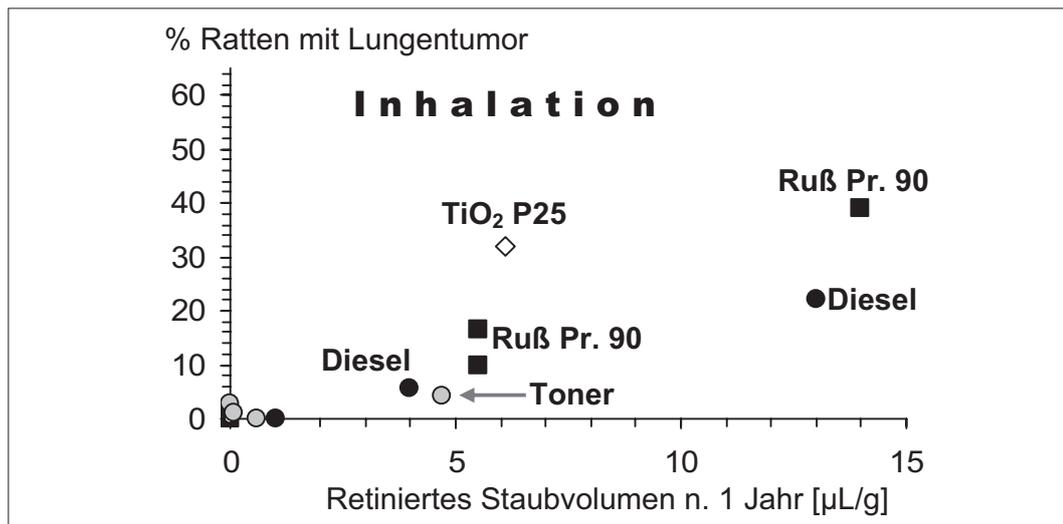
**Tab. 2: Vergleich der kanzerogenen Wirkungsstärke auf Basis der in der Lunge gefundenen (retinierten) Staubmenge in Inhalationsversuchen an Ratten mit Dieselmotor-Emissionen, Industrieruß und ultrafeinem Titandioxid (Tabelle gekürzt nach Roller, 2008)**

Konzentration in der Atemluft [mg/m <sup>3</sup> ]	Expositions-dauer		Retin. Staub n. 1 J. [mg]	Tiere m. Lungentumor	Tiere, auswertbar	% Tumortiere	% Tumortiere pro mg retin. Staub <sup>a</sup>
	d/Wo	h/d					
<b>Dieselmotor-Emissionen</b>							
Mauderly et al. (1987) <sup>b</sup> ; F344/N-Ratten; 30 Monate Exposition							
0	5	7		2	230 m+w	0,9	
3,5	5	7	2,18	8	221 m+w	3,6	1,2
7,1	5	7	7,29	29	227 m+w	12,8	1,6
Heinrich et al. (1995); Wistar-Ratten; 24 Monate Exposition							
0	5	18		1	217 w	0,5	
2,5	5	18	11	11	200 w	5,5	0,45
7,5	5	18	36	22	100 w	22	0,60
Nikula et al. (1995); F344/N-Ratten; 24 Monate Exposition							
0	5	16		3	214 m+w	1,4	
2,4	5	16	10,9	13	210 m+w	6,2	0,44
6,3	5	16	24,5	38	212 m+w	17,9	0,67
<b>Industrieruß</b>							
Heinrich et al. (1994); Wistar-Ratten; 10-20 Monate Exposition (Printex 90)							
0				0	72 w	0,0	
6 (10 Mon.)			15,4	12	72 w	16,7	1,1
6 (20 Mon.)			15,4	7	72 w	9,7	0,63
Heinrich et al. (1995); Wistar-Ratten, 24 Monate Exposition (Printex 90)							
7,5/12	5	18	38	39	100 w	39,0	1,0
Nikula et al. (1995); F344/N-Ratten; 24 Monate Exposition (Ruß Elfex)							
2,5	5	16	7,1	10	213 m+w	4,7	0,46
<b>TiO<sub>2</sub> P25 (ultrafein = Nano)</b>							
Heinrich et al. (1995); Wistar-Ratten, 24 Monate Exposition							
6,6	5	16	13,5	32	211 m+w	15,2	1,0
7,5-15	5	18	35	32	100 w	32,0	0,9

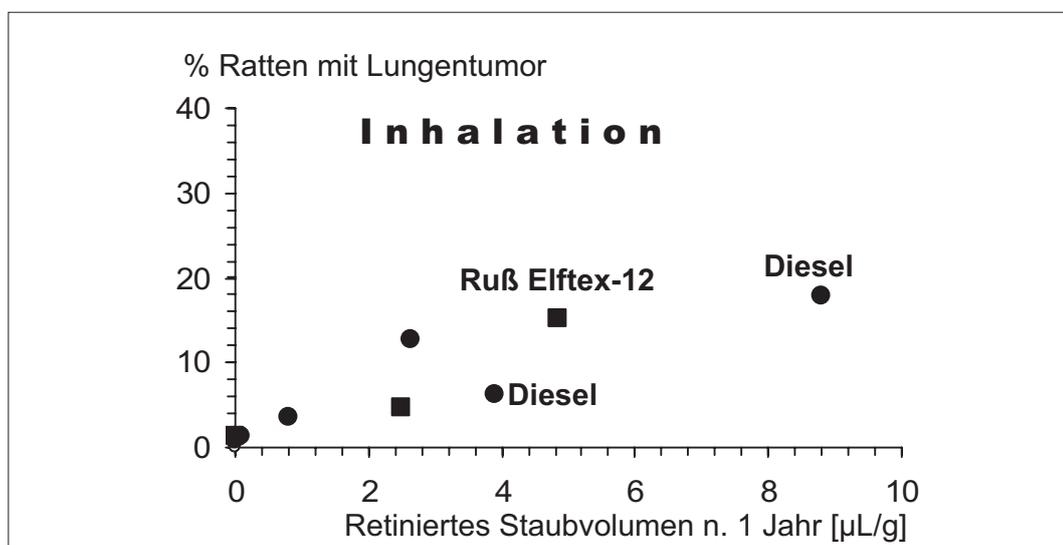
a % Tumortiere abzüglich Reinluft-Kontrolle dividiert durch mg retinierten Staub nach 1 Jahr.

b Die Versuche von Mauderly et al. (1987) und Nikula et al. (1995) liefen im selben Institut. Zwar wurde von Mauderly et al. (1987) kein Industrieruß geprüft; die Daten sind aber zu Vergleichszwecken nützlich, weil in der Studie von Nikula et al. (1995) im Unterschied zu der früheren Studie bestimmte zystisch-keratinisierende Veränderungen nicht als Tumoren, sondern nur als Zysten gewertet wurden. Dies ist bei der im Vergleich zu Mauderly et al. (1987) relativ niedrigen dosisbezogenen Tumorfrequenz durch Dieselruß bei Nikula et al. (1995) zu berücksichtigen.

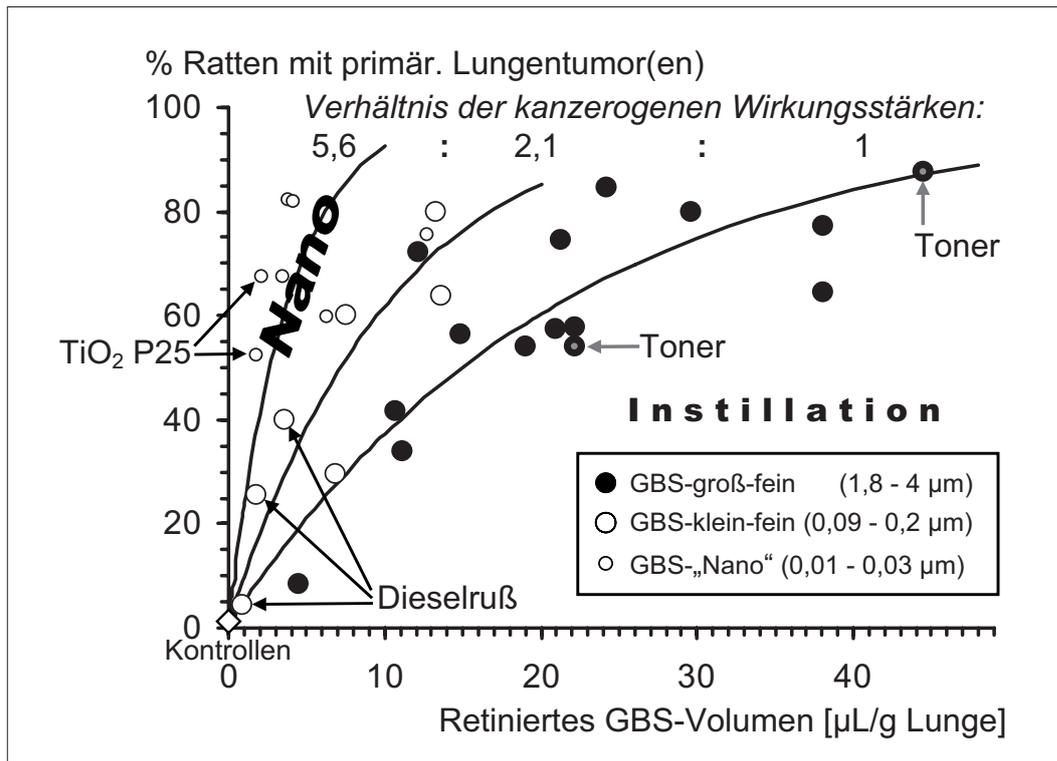
**Abb. 1:** Ergebnisse von Inhalationsversuchen mit Nano-GBS ( $\text{TiO}_2$  P25, Industrieruß = *Carbon black*) und Vergleichsstäuben (Dieselmotor-Emissionen, Test-Toner) in einem Labor in Hannover (Fraunhofer Institut für Toxikologie und Aerosolforschung; Daten bei Bellmann et al., 1991; Muhle et al., 1991; Heinrich et al., 1994, 1995). Die Nano-GBS sind hier rechnerisch ungefähr doppelt so stark wirksam wie der Dieselruß und 6mal stärker wirksam als der Test-Toner (siehe auch Roller, 2006; BAuA, 2008).



**Abb. 2:** Ergebnisse von Inhalationsversuchen mit Industrieruß (= *Carbon black*) und Dieselmotor-Emissionen in einem Labor in den USA (Inhalation Toxicology Research Institute, Albuquerque; Daten bei Mauderly et al., 1987; Nikula et al. 1995; Tab. 2). Die dosisbezogenen Tumorziffern sind bei Nikula et al. (1995) niedriger als bei Mauderly et al. (1987), wegen relativ großer Tiergruppen sind jedoch relativ niedrige Tumorziffern bereits statistisch signifikant gegenüber den Reinluft-Kontrollen erhöht (Diesel, 0,8 µL/g: 3,6 % = 8 / 221 versus 2 / 230,  $p = 0,046$ ; Ruß, 2,5 µL/g: 4,7 % = 10 / 213 versus 3 / 214,  $p = 0,043$ ).



**Abb. 3:** Ergebnisse einer Versuchsreihe mit intratrachealer Instillation von Nano-GBS ( $\text{TiO}_2$  P25, Industrieruß = *Carbon black*, Aluminiumoxid C, Aluminiumsilikat P820) und Vergleichsstäuben (z.B. Dieselruß, Test-Toner; Kohlengrubenstäube) in einem Labor in Düsseldorf (Medizinisches Institut für Umwelthygiene an der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf; Daten bei Pott und Roller, 2005; Roller und Pott, 2006; Roller, 2008). Die Nano-GBS sind hier rechnerisch ungefähr doppelt so stark wirksam wie der Dieselruß und 6mal stärker wirksam als der Test-Toner (siehe auch Roller, 2006; BAuA, 2008; vgl. Abb. 1).



In Tab. 2 sind nicht alle Langzeit-Inhalationsversuche mit Dieselmotor-Emissionen aufgeführt, sondern nur diejenigen, die direkte Vergleiche mit Nano-GBS bieten. Die insgesamt umfangreiche Datenbasis über Kanzerogenitätsversuche mit Diesel wurden auch von mehreren Autoren bzw. Gremien für quantitative Risikoabschätzungen benutzt; in der Tab. 3 sind die wesentlichen zusammengefasst. Insgesamt ist aus der Tab. 3 abzulesen, dass die Schätzung des zusätzlichen Lebenszeit-Lungenkrebsrisikos im Szenario einer 40jährigen Exposition am Arbeitsplatz gegenüber einem Langzeit-Mittelwert von  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  (Dieselrußpartikeln oder elementarer Kohlenstoff = EC) aufgrund der Inhalationsversuche im Bereich von ungefähr 0,1 % (1 zu 1.000) angesetzt wurde. Sie liegt damit deutlich niedriger als die Risikoabschätzungen anhand der epidemiologischen Daten; die oberen Grenzen der Risikoabschätzungen anhand der experimentellen Daten (Tab. 3) erreichen kaum die unteren Grenzen der Risikobereiche von Tab. 1. Unter Einbeziehung auch der Daten der 19-Stäube-Studie habe ich für Dieselruß ein Risiko in Höhe von 0,07 % pro  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und für **Nano-**

**GBS (Materialdichte zirka 2 g/cm<sup>3</sup>) ein Risiko in Höhe von 0,17 % pro 100 µg/m<sup>3</sup>** berechnet (Roller, 2008). Im Vergleich mit den deutlich höheren Risiken für Dieselruß gemäß der Epidemiologie sind diese Risikowerte als „eher niedrig angesetzt“ zu betrachten.

**Tab. 3: Zusammenfassungen der Ergebnisse von quantitativen Risikoabschätzungen, die aufgrund von Daten aus Inhalationsversuchen an Ratten durchgeführt und als Werte für das expositionsbedingte Lungenkrebsrisiko durch Dieselmotor-Emissionen veröffentlicht wurden. Die zum Teil auf Umweltszenarien bezogenen Werte aus den angegebenen Veröffentlichungen sind für diese Tabelle auf das Arbeitsplatzszenario (40 Stundenwoche, 40 Jahre) umgerechnet.**

Autor(en) der Risikoabschätzung oder Review-Arbeit	Aus experimentellen Daten berechnetes absolutes Lebenszeit-Exzess-Risiko für Lungenkrebs pro 100 µg/m <sup>3</sup> , entsprechend 40 J. Exposition am Arbeitsplatz
<b>Bezogen auf Diesel(-Gesamt)-Partikel (DP)</b>	
LAI (1992), Csicsaky et al. (1993)	0,12 %
Cal/EPA (1997, zitiert nach UBA, 1999)	0,03 bis 0,5 %
Stayner et al. (1998)	0,003 bis 0,4 %
Pepelko und Chen (1993), WHO (1996)	0,018 bis 0,12 % (diverse kinetische Modelle)
WHO (1996)	0,03 % (biologically based model)
<b>Bezogen auf elemental carbon (EC)</b>	
UBA (1999)	0,18 %

### 3.3.4 Gentoxizitätstests und In-vitro-Daten

Neben der Bewertung von Tierversuchen zur krebserzeugenden Wirkung ist es in der regulatorischen Toxikologie üblich, auch Experimente zu betrachten, in denen Schädigung des Erbguts von Zellen untersucht wird. Verursachung solcher Schäden am Erbmaterial (DNA = Desoxyribonukleinsäure) der Zellen – was auch als Gentoxizität bezeichnet wird – ist im Hinblick auf mögliche krebserzeugende Wirkung deshalb von Interesse, weil die DNA-Schäden die Gefahr einer Entartung der Zellen hin zu Tumorzellen bergen können. Die Tests, die hierzu durchgeführt werden, tragen Namen wie Comet-Assay oder Mikrokerntest (micronucleus assay).

**Tab. 4: Veröffentlichungen, in denen über signifikante gentoxische Effekte von Titandioxid und Industrieruß berichtet wird (in vitro, sofern nicht anders angegeben).**

Autor(en)	Partikelgrößenklasse	Test- / Effektart
<b>Titandioxid</b>		
Reeves et al. (2008)	?	Comet
Türkez and Geyikoğlu (2007)	?	SCE, MN
Wang et al. (2007)	nano	CBMN, Comet, hprt-Mutationen
Gurr et al. (2005)	nano	Comet, MN
Rahman et al. (2002)	nano	MN
Lu et al. (1998)	?	MN, CBMN, SCE
<b>Industrieruß (Carbon black)</b>		
Mroz et al. (2007, 2008)	nano	Comet
Jacobsen et al. (2007)	nano	Comet
Poma et al. (2006)	?	MN
Don Porto Carero et al. (2001)	?	Comet
Saber et al. (2005)	nano	Comet (in vivo)

CBMN = cytokinesis block micronucleus assay; MN = micronucleus assay; SCE = Schwesterchromatidaustausch

In Tab. 4 sind die Test- bzw. Effektarten aus Publikationen genannt, die über Nachweise gentoxischer Effekte („positive“ Befunde) mit TiO<sub>2</sub> und Industrieruß berichten. Es handelt sich dabei in der Regel um Zellkulturversuche (in vitro), in einem Fall auch um einen Tierversuch mit Mäusen. Für TiO<sub>2</sub> wird auch so genannte Photogentoxizität diskutiert, d.h. man postuliert, TiO<sub>2</sub> könne Gentoxizität nur nach Aktivierung mit Licht oder UV-Strahlung entfalten, in der Dunkelheit der Lunge sei dies nicht relevant. Andere Autoren haben keine Photogentoxizität von TiO<sub>2</sub> festgestellt oder haben auch in Dunkelheit Gentoxizität von TiO<sub>2</sub> festgestellt. So wurde von Nakagawa et al. (1997) beschrieben, dass zwei von vier TiO<sub>2</sub>-Proben gentoxische Effekte nur nach Bestrahlung mit einem Sonnenlicht-Simulator zeigten (eine dritte Probe zeigte positive Effekte im Comet-Assay auch in Dunkelheit, die vierte Probe zeigte überhaupt keinen Effekt; die gentoxischen Effekte nach Bestrahlung, aber nicht die Effekte in Dunkelheit, waren von wesentlich reduzierten Überlebensraten der Zellen begleitet). Hirakawa et al. (2004) fanden DNA-Schäden durch TiO<sub>2</sub> in der Gegenwart von Cu(II), nachdem die Mischung mit UV-A-Licht von einer UV-Lampe bestrahlt worden war. Struwe et al. (2007) dagegen klassifizierten TiO<sub>2</sub> als nicht-photogentoxisch. Es ist hier zu betonen, dass diese genannten Studien, die sich mit potentieller Photogentoxizität von TiO<sub>2</sub> be-

fassen, in Tab. 4 nicht aufgeführt sind. Vielmehr sind in Tab. 4 nur diejenigen Studien aufgeführt, in denen signifikant gentoxische Effekte ohne absichtliche Bestrahlung berichtet werden. In einem Teil der in Tab. 4 aufgeführten Studien wird die Problematik der Photogentoxizität von  $\text{TiO}_2$  ausdrücklich angesprochen. Der Titel des Artikels von Gurr et al. (2005) heißt übersetzt: *„Ultrafeine Titandioxidpartikel können in der Abwesenheit von Lichtaktivierung oxidative Schäden bei menschlichen Bronchial-epithelzellen verursachen“*. In der „Diskussion“ dieses Papiers heißt es übersetzt: *„Im Gegensatz zu früheren Berichten zeigen die aktuellen Ergebnisse klar an, dass die Behandlung mit 10- und 20-nm- $\text{TiO}_2$ -Partikeln oxidative DNA-Schäden verursacht hat ... in Abwesenheit von Photokatalyse“* und *„die aktuellen Ergebnisse sprechen dafür, dass intratracheale Instillation von ultrafeinen Partikeln oxidativen Stress hervorrufen kann“*. Das bedeutet, dass diese Autoren ihre Ergebnisse für relevant für die In-vivo-Situation in der Lunge halten.

Für die positiven Gentoxizitätsbefunde mit Industrieruß, der praktisch frei ist von löslichen krebserzeugenden Substanzen, gibt es gar keine Indizien für „Lichtabhängigkeit“. Bemerkenswert ist dabei, dass eine Autorengruppe die Effekte durch Ruß in die Nähe strahleninduzierter Mechanismen rückt; der Titel des Papiers von Mroz et al. (2008) lautet übersetzt: *„Nanopartikel-verursachte DNA-Schädigung ahmt strahlungs-assoziierte Wege der Krebsentstehung nach“*. Weiterhin bemerkenswert ist der Versuch von Saber et al. (2005), die Gentoxizität von Ruß-Nanomaterial in vivo fanden. Sie verwendeten sowohl „normale“ C57/BL-Mäuse als auch genetisch veränderte TNF-/--Mäuse. Zellen aus der Lungenspülflüssigkeit zeigten ein positives Ergebnis (gentoxischer Effekt) im Comet-Assay, nachdem die normalen C57/BL-Mäuse Ruß-Nanomaterial inhaliert hatten (Schweiflänge 29,4  $\mu\text{m}$  gegenüber 18,2  $\mu\text{m}$  bei den Kontrollen). Gleichzeitig war der Befund von Zellen aus der Spülflüssigkeit der C57/BL-Mäuse im Comet-Assay *nicht* signifikant, nachdem die Mäuse *Dieseluß* inhaliert hatten (Schweiflänge 25,0  $\mu\text{m}$ ). Der stärkere gentoxische Effekt beim Industrieruß ist hier deshalb besonders bemerkenswert, weil der Dieseluß stärkere Entzündungssymptome (aber schwächere Gentoxizität) verursacht hatte. Diese Ergebnisse sprechen daher dagegen, dass die gentoxischen Effekte des Industrierußes letztlich ausschließlich auf Entzündung zurückzuführen sind. Das Experiment mit den TNF-/--Mäusen betrifft einen zusätzlichen mechanistischen Aspekt (Beteiligung des so genannten Tumornekrosefaktors), der hier nicht näher erörtert werden muss. Das Experiment bestätigte im Grunde die gentoxischen Befunde an den „normalen“ Mäusen.

### 3.3.5 Sonstige mechanistische Daten und Überlegungen

Der Wirkungsmechanismus der lungenkrebserzeugenden Wirkung von Dieseluß und von Nano-GBS bei Ratten ist nicht aufgeklärt (Schins und Knaapen, 2007). Industrieruß und Nano-GBS haben gentoxische (erbgutverändernde) Wirkung in Zellkulturen (in vitro) gezeigt (Abschnitt 3.3.4). Mehrere Autoren berichten über Befunde, wonach Partikel in Epithelzellen der Lunge aufgenommen werden (Gore und Patrick, 1982;

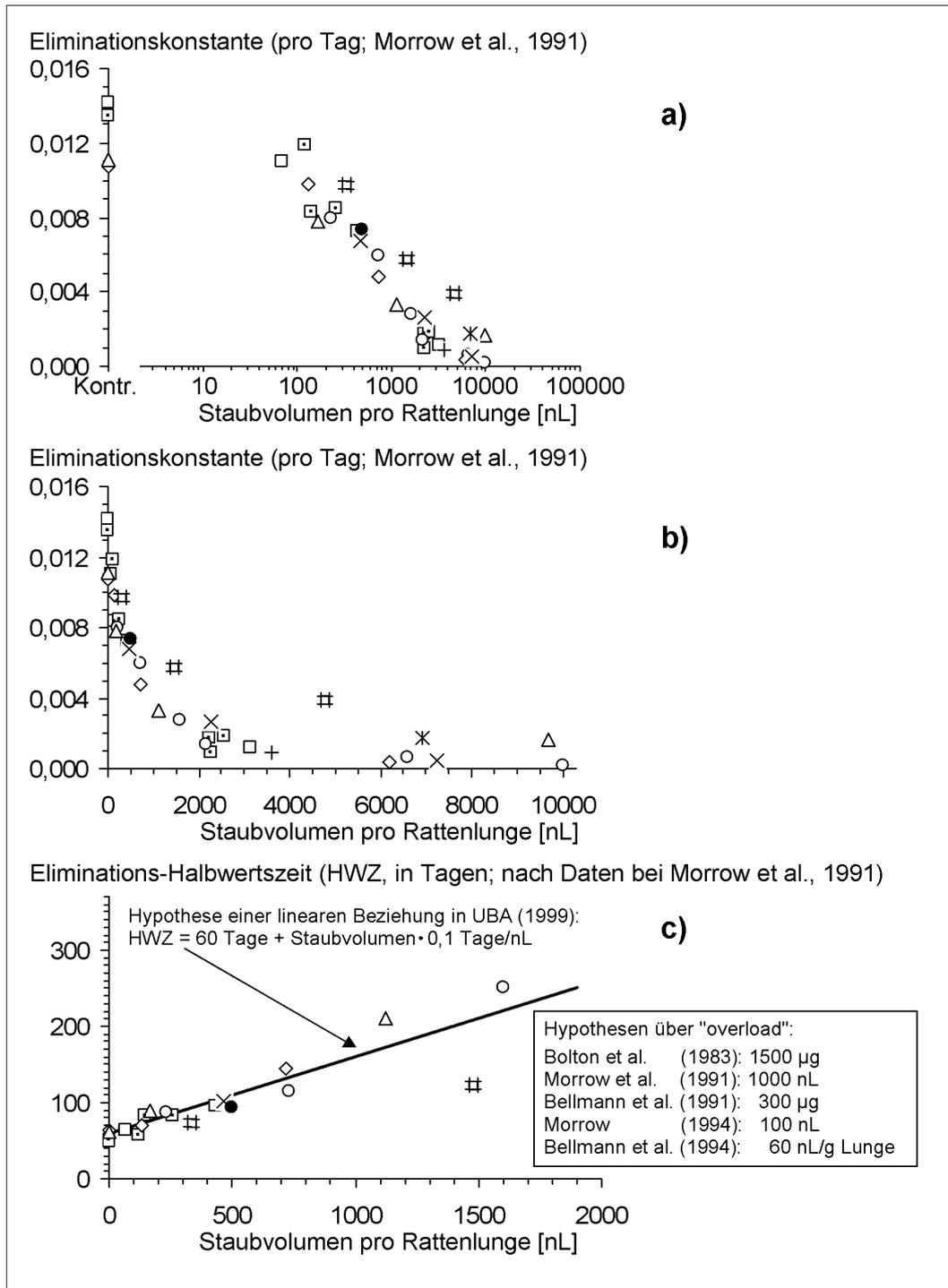
Churg, 1996; Dai et al., 1998; Geiser et al., 2005). Deshalb könnten Partikel von Nano-GBS direkt in Lungenepithelzellen Prozesse in Gang setzen, die lange Zeit später zur Entstehung eines Tumors führen. Dieselruß enthält zwar grundsätzlich krebserzeugende organische Substanzen, jedoch in so geringen Mengen, dass auch bei Dieselruß genauso wie z.B. bei Industrieruß und Nano-GBS die bei Ratten beobachtete Wirkung weitgehend übereinstimmend in der Literatur dem schwerlöslichen Partikelteil zugeschrieben wird, jedoch mit unterschiedlichen Schlussfolgerungen (z.B. Oberdörster, 2002; Roller, 2008; UBA, 1999).

Auch Hesterberg et al. (2005) ziehen aus den Langzeit-Versuchen mit Dieselruß und mit Nano-GBS die Schlussfolgerung, dass die Lungentumoren bei Ratten eine Folge der Partikelbeladung und nicht durch organische Kanzerogene zu erklären sind. Wörtlich schreiben sie, bezogen auf Dieselruß: „*Subsequent research has shown that similar chronic high concentration exposure to particulate matter generally considered innocuous (such as carbon black and titanium dioxide) also caused lung tumors in rats.*“ Für die Interpretation ist es dabei wichtig, dass Industrieruß und Titandioxid dort als „gemeinhin als unschädlich betrachtete“ Substanzen beschrieben werden und dass die bei Ratten beobachteten Lungentumoren – auch für Dieselruß – nicht als relevant für die Gefährdungs- bzw. Risikobeurteilung beim Menschen erachtet werden. Hesterberg et al. (2005) schreiben diesbezüglich (S. 390): „*epidemiology ... does not provide persuasive evidence*“ und (S. 401) „*extrapolation from directly exposed bacterial or cell line cultures to intact human beings ... is problematic at best*“ sowie schließlich (S. 407) „*A third phase of research has now provided convincing evidence that the rat findings are a species-specific, protracted high concentration exposure-specific effect that is not relevant to evaluating the human cancer hazard/risk of ambient or occupational exposures to diesel exhaust*“. Sie ziehen also die Aussagekraft sowohl der epidemiologischen als auch der experimentellen Daten zur Dieselrußkanzerogenität stark in Zweifel und fordern das Internationale Krebsforschungsinstitut (IARC) der Weltgesundheitsorganisation auf, die Bewertung von Dieselruß (als im Tierversuch erwiesenes Kanzerogen und als wahrscheinliches Kanzerogen beim Menschen) zu revidieren: „*The findings from this third phase of research need to be used by IARC in re-evaluating the carcinogenic potential of exhaust from traditional diesel engines*“. Eine ähnliche Einschätzung der Bedeutung der Lungentumoren bei Ratten (als irrelevant) findet sich auch in zahlreichen anderen Publikationen. Als wesentlich wird dabei das dominierende Wirkprinzip bei Ratten erachtet. Es wird mit dem Begriff „*overload*“ (Überladung) charakterisiert. Weil aber statistisch signifikante Risikoerhöhungen in der Epidemiologie vorliegen, lässt sich diese Interpretation nur dann aufrecht erhalten, wenn man entweder alle einschlägigen epidemiologischen Ergebnisse (d.h. sowohl von „Diesel-Arbeitsplätzen“ als auch „Umweltstudien“) als grob irreführend verzerrt oder verfälscht einschätzt oder wenn man bisher nicht bekannte Wirkungsstärken mehr oder weniger gut erfasster Stoffe in Dieselruß und in Umwelt-PM<sub>2,5</sub> postuliert, die nur beim Menschen, aber nicht bei Ratten, Mäusen und Hamstern wirksam sind. Diese letztgenannte Möglichkeit ist derzeit spekulativ. Auch die Möglichkeit, dass nur das

Rauchverhalten oder andere nicht näher fassbare Einflüsse die epidemiologischen Ergebnisse verursacht haben, ist in Anbetracht der Fülle der epidemiologischen Daten derzeit als Spekulation zu betrachten. Es ist daher auch und besonders die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, dass in der Lunge retinierte schwerlösliche Partikel sowohl bei Ratten als auch bei Menschen Prozesse in Gang setzen, die dosisabhängig ein erhöhtes Lungentumorrisiko bedingen.

Ein exakte Definition des Begriffes *overload* im Zusammenhang mit der GBS-Problematik ist schwierig. Es ist zu unterscheiden zwischen einer „Überladung“, die sich lediglich auf die so genannte *Kinetik* bezieht (d.h. auf die Vorgänge des Einstroms von Partikeln mit der Atemluft und ihren Abtransport aus der Lunge durch körpereigene Mechanismen), und einer „Überladung“ im Sinne einer „Überdosis“, die bezüglich der gesundheitsschädlichen Wirkungen mit einer Wirkungsschwelle verbunden ist. Der Begriff *Overload* wurde in der Folge einer Publikation von Morrow et al. (1991) zunehmend mit Partikeleffekten in der Rattenlunge in Verbindung gebracht, u.a. von Oberdörster (1995). Grundlage war die Beobachtung, dass die Eliminations-Halbwertszeit von radioaktiven Tracerpartikeln bei Ratten abhängig von der Vorbelastung der Lunge mit Staub war. Hier ist man zunächst auf dem Gebiet der „Pharmakokinetik“ oder „Toxikokinetik“ mit den diesem Fachgebiet eigenen Begriffen. In der Theorie dieses Fachgebiets wurde früher die Retention inhalierter Partikel in der Lunge als „Invasion Nullter Ordnung“ und „Elimination 1. Ordnung“ beschrieben. Demnach gäbe es eine so genannte *Eliminationskonstante* ( $k$ ), die nach  $HWZ = \ln 2/k$  mit der Halbwertszeit (HWZ) in Verbindung steht. Tatsächlich ist aber „ $k$ “ keine Konstante, sondern wird umso kleiner je größer die bereits retinierte Staubmenge ist – entsprechend wird die Halbwertszeit länger. Bei der *Overload*-These ging man nun zunächst davon aus, dass es einen gewissen Bereich der Partikelbelastung gibt, bei dem Eliminationsrate ( $k$ ) bzw. Halbwertszeit tatsächlich konstant sind, d.h. die Elimination nicht beeinträchtigt ist, und dass erst oberhalb einer gewissen Menge die Elimination beeinträchtigt wird. Es ist dann der Schluss von diesen „kinetischen“ Beobachtungen und Berechnungen auf die gesundheitsschädigende Wirkung, dass erst oberhalb einer Staubmenge, welche das kinetische „Gleichgewicht“ stört, eine Überladung (*overload*) vorliege, die mit „adversen“ (schädlichen) Effekten verbunden sein könnte.

**Abb. 4:** Zusammenhang zwischen dem retinierten Staubvolumen verschiedener Stäube (Toner, Dieselruß, TiO<sub>2</sub> und andere) in der Rattenlunge und der Lungenreinigung (siehe auch UBA, 1999). In Bild a) sind die experimentellen Daten über einer logarithmisch geteilten x-Achse wie bei Morrow et al. (1991) dargestellt. Bild b) zeigt genau dieselben Daten wie Bild a), jedoch in einem Koordinatensystem mit linear geteilter x-Achse. Für Bild c) wurden die Eliminationsraten *k* nach Bild a) und b) ber  $HWZ = \ln(2)/k$  in Halbwertszeiten umgerechnet (Werte bis 2000 nL Staubvolumen).



Die Abb. 4 enthält in ihrem Teil a) eine Darstellung ähnlich Morrow et al. (1991), die zu zeigen scheint, wie über einen relativ weiten Bereich die Eliminationskonstante auf einem gleichmäßig hohen Niveau bleibt und erst oberhalb einer Staubbeldung der Lunge mit einem Volumen von mehr als 100 nL abfällt. In dem Diagramm von Morrow et al. (1991) ist aber eine logarithmisch geteilte x-Achse verwendet, mit der immer der Eindruck einer „Schwelle“ erzeugt werden kann (selbst dann, wenn die Daten der Einheitsgeraden entsprechen). Abb. 4 zeigt in ihrem Teil b) anhand genau derselben Daten, dass der Schwellencharakter bei gleichmäßig geteilten Achsen verschwindet und dass vielmehr auch bei relativ geringer Zunahme der Staubbeldung die Eliminationsrate sich verändert. Die „Schwellenwerte“, die mittels Regressionsanalysen anhand der Daten von Ratten ermittelt wurden, nahmen im Laufe der Zeit ab, von 1000 nL bei Morrow et al. (1991) zu 60 nL/g Lunge bei Bellmann et al. (1994; Abb. 4c). Abb. 4 zeigt in ihrem Teil c), dass die Abhängigkeit der Halbwertszeit der Elimination ( $HWZ = \ln 2/k$ ) auch plausibel durch eine lineare Beziehung beschrieben werden kann. Auch Yu (1996) hat eine Beziehung abgeleitet, in der die alveoläre Eliminationsrate *kontinuierlich (ohne Schwelle)* vom retinierten Partikelvolumen abhängt.

In Ergänzung des *Overload*-Begriffs ist in den letzten Jahren die Frage nach *primären* und *sekundären* Mechanismen der Kanzerogenität in den Vordergrund getreten. Bereits zu Anfang der 1990er Jahre wurde für Dieselruß und andere Partikel ein Gedankenmodell entwickelt, bei dem reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies (*reactive oxygen species*, ROS, *reactive nitrogen species*, RNS) als Mittler der Adversität eine Rolle spielten. Zwei Möglichkeiten sind dabei vorstellbar: 1.) Partikel werden in Epithelzellen aufgenommen und lösen innerhalb der Zelle die Bildung von ROS aus, die die DNA dieser Zelle schädigen können. 2.) Phagozyten (Fresszellen, d.h. Makrophagen, neutrophile Granulozyten) setzen nach der Aufnahme von Partikeln ROS frei, die letztlich das umliegende Gewebe schädigen können. In beiden Fällen spielen letztlich genotoxische Ereignisse, d.h. Schädigung der DNA – vermittelt durch aggressive Formen von Sauerstoff (ROS) – eine Rolle. Die zweite der genannten Möglichkeiten wird auch mit dem Begriff „entzündungsvermittelter Wirkungsmechanismus“ charakterisiert. Dabei würde die Aufnahme der Partikel insbesondere durch Makrophagen zeitlich am Anfang der Ereignisse stehen, wobei durch Signale der Makrophagen „Entzündungszellen“, d.h. weitere Phagozyten, angelockt würden. Man mag nun darüber streiten, ob nur der entzündungsvermittelte Mechanismus oder auch die direkte Freisetzung von ROS durch Partikel in Epithelzellen als „sekundärer Mechanismus“ betrachtet wird. **Entscheidend ist, ob man diese Mechanismen als relevant beim Menschen bewertet und ob man von einer Wirkungsschwelle im beurteilungsrelevanten Bereich ausgeht oder nicht** (Oberdörster, 1995, 2002; Mauderly, 1996; UBA, 1999; Roller und Pott, 2006; Morfeld et al., 2006; Baan, 2007; Greim und Ziegler-Skylakakis, 2007; Roller, 2007, 2009; Valberg et al., 2009).

Interessant ist in diesem Zusammenhang, dass die Kriterien eines sekundären Mechanismus auch auf Asbest zutreffen, dass man für Asbest aber keine Wirkungsschwelle

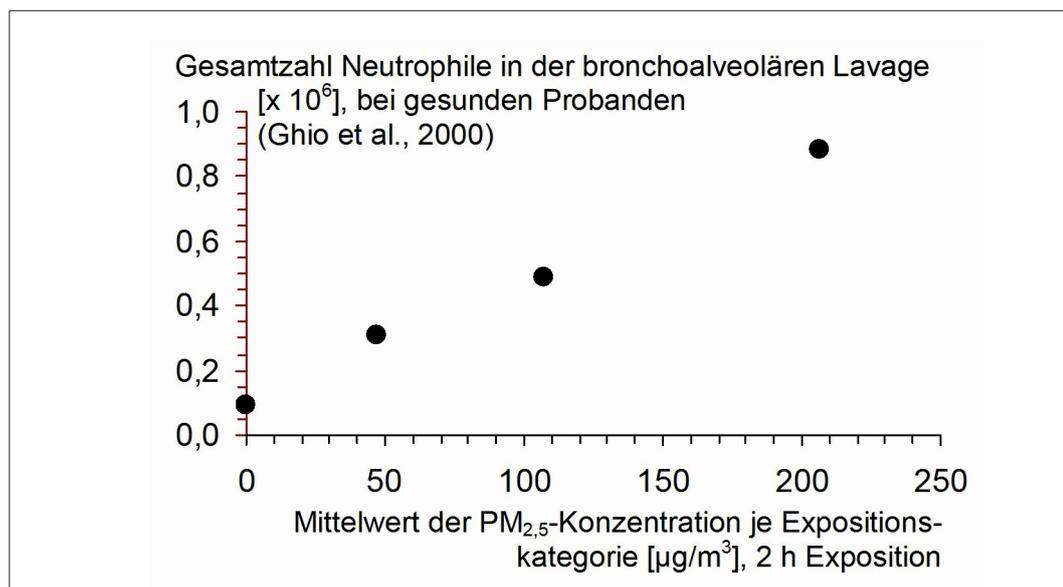
annimmt (AGS, 2008). Bei näherer Betrachtung ist der Schluss von einem „sekundären“ Mechanismus auf eine relevante Wirkungsschwelle überhaupt nicht zwingend. „Entzündungsreaktionen“ in einem weiteren Sinn (Vermehrung der Phagozyten, ROS-Produktion) und in einem geringen Grade können auch erfolgen, ohne dass der Betroffene etwas davon bemerkt, ohne dass sie mit klinischen Methoden leicht nachweisbar sind und ohne dass sie ein epidemiologisch nachweisbares Krebsrisiko verursachen. In einem „Standard-Lehrbuch“ der Pharmakologie und Toxikologie heißt es zum Thema reaktiver Sauerstoffspezies: *„Die Radikalbildung von Phagozyten steht eindeutig im Dienste der Infektabwehr. ... Im Falle von Infektionskrankheiten scheint die simultane Wirtsgewebsschädigung ein kaum verzichtbarer Preis für eine effiziente Infektabwehr zu sein. Unglücklicherweise antworten Phagozyten jedoch weitestgehend ähnlich auf nichtinfektiöse Entzündungsreize, im Prinzip auf alles, was als „fremd“ erkannt wird, vorzugsweise, wenn es korpuskulärer Natur ist. ... Es besteht daher theoretisch kaum eine Chance, daß ein wie auch immer gearteter Entgiftungsmechanismus mit diesen extrem schnellen Reaktionen in vivo konkurrieren könnte. Man muß vielmehr davon ausgehen, daß OH<sup>•</sup> (Anm.: eine reaktive Sauerstoffspezies, ROS) die biologischen Strukturen schädigt, wenn immer die zuvor geschilderten Oxidationsschutzmechanismen dessen Bildung nicht verhindern können“* (Forth et al., 1998). Realistischerweise ist stets mit einer Grundbelastung an ROS-Bildung in der Lunge zu rechnen – ein relativ kleines, aber nicht auszuschließendes Risiko. Nach humanmedizinisch/epidemiologischen Studien liegt die Vermutung nahe, dass diese Grundbelastung an ROS bereits infolge von PM-Konzentrationen an heutigen verkehrsreichen Straßen (und dementsprechend auch durch vergleichbare Expositionen am Arbeitsplatz) erhöht wird und dass dosisabhängig in diesem Expositionsbereich ein zusätzliches Lungentumorrisiko verursacht wird.

Zusätzlich zu den in Abschnitt 3.3.2 genannten epidemiologischen Ergebnissen erscheinen hier auch neuere Befunde aus einer Art von „klinischen Studien“ an menschlichen Probanden interessant. Bei diesen Probanden-Studien waren insgesamt Forscher bzw. Mittel aus mehreren Ländern beteiligt (England, Skandinavien, Indien, USA). In den Studien wurde ein sehr hoher Aufwand getrieben. Bemerkenswert ist zunächst einmal auch, dass solche Studien überhaupt durchgeführt und von den regionalen Ethikkommissionen genehmigt wurden. Schließlich wurden hier durch Mediziner so etwas wie Krankheitszustände erzeugt und durch zumindest unangenehme Diagnosemethoden (Bronchoskopie, Bronchoalveoläre Lavage, Biopsien) überprüft. Bemerkenswert ist weiterhin die hohe Zahl an Messungen, die durchgeführt wurden. Es soll hier nicht auf die einzelnen molekularbiologischen Parameter eingegangen werden und auch nicht auf mögliche Unterschiede oder Besonderheiten bei Probanden, die über Erkrankungen wie Asthma zu klagen hatten. All diese Forschergruppen haben aber auf die eine oder andere Weise stoffinduzierte Entzündungen in Form einer Vermehrung von neutrophilen Granulozyten in den Atemwegen von definitionsgemäß gesunden Probanden gefunden – also genau der Effekt, der auch für die Ratten als Ausgangspunkt der zu

den Lungentumoren führenden Prozesse vermutet wurde. Hier die diesbezüglichen Ergebnisse der Probandenstudien in Kürze:

Nightingale et al. (2000) exponierten für 2 Stunden gegenüber resuspendierten Dieselrußpartikeln in einer Konzentration von  $200 \mu\text{g PM}_{10}/\text{m}^3$ . Sie fanden nach der Exposition statistisch signifikant einen erhöhten Anteil an Neutrophilen in induziertem Sputum. Salvi et al. (1999) exponierten für 1 Stunde gegenüber Dieselmotor-Emissionen mit  $300 \mu\text{g PM}_{10}/\text{m}^3$ . Sie fanden nach der Exposition statistisch signifikant erhöhte Anteile an Neutrophilen in der bronchialen Waschflüssigkeit, in Bronchialbiopsien und im peripheren Blut. Stenfors et al. (2004) exponierten für 2 Stunden gegenüber Dieselmotor-Emissionen mit  $108 \mu\text{g PM}_{10}/\text{m}^3$ . Sie fanden nach der Exposition statistisch signifikant einen erhöhten Anteil an Neutrophilen in der bronchialen Waschflüssigkeit. [Der Anstieg wurde tatsächlich bei den gesunden Probanden gefunden; die Fig. 1 der Publikation, die den Effekt den Asthma-Kranken zuzuordnen scheint, enthält diesbezüglich einen Druckfehler; persönliche Mitteilung von T. Sandström an M. Roller, 2008 „*The healthy subjects respond with a neutrophilic inflammation*“.]

**Abb. 5: Expositions-Wirkungsbeziehung für die Anzahl neutrophiler Granulozyten in der bronchoalveolären Lavage (BAL) nach Kurzzeit-Exposition menschlicher Probanden gegenüber Umgebungsluft mit angereichertem Partikelgehalt in einer Studie von Ghio et al. (2000).**



Die Veröffentlichungen von Ghio et al. (2000) und Harder et al. (2001) beziehen sich auf dieselbe Studie. Es wurde für 2 Stunden exponiert. Da hier Umgebungsluft als „Rohstoff“ verwendet wurde, konnte die Expositionskonzentration nicht vorgegeben werden, sondern hing – nach Partikelkonzentrierung – von der momentanen Partikelkonzentration in der Außenluft ab. Sie war dann wohl bei jedem Probanden unterschiedlich, und zur Auswertung und Präsentation der Ergebnisse haben die Autoren Quartile der Probanden gebildet, wobei das erste Quartil eine Reinluftexposition als

Kontrolle repräsentierte. Die mittleren  $PM_{2,5}$ -Konzentrationen für das zweite bis vierte Quartil betragen 47, 107 und 207  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ . Es wurde ein dosisabhängiger Anstieg der Neutrophilen in der bronchoalveolären Waschflüssigkeit gefunden. Trägt man die Absolutwerte für die Neutrophilen über den mittleren Konzentrationen der Expositions-kategorien auf, erkennt man einen praktisch linearen Zusammenhang (Abb. 5). Für die Gruppe aller partikelexponierten Probanden – mit einer mittleren Konzentration von 120  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  – war die Erhöhung des Anteils der Neutrophilen im Vergleich mit den Reinluftkontrollen statistisch signifikant.

Ghio et al. (2000) haben unter Bezug auf die Studien von Gordon et al. (1998) und Clarke et al. (1999) darauf hingewiesen, dass bei solchen – für ein Experiment relativ niedrigen – Expositionskonzentrationen bei Ratten noch keine Effekte in der Lunge festzustellen waren; wörtlich haben sie geschrieben: *„these data lend credence to the notion that humans may be more sensitive to the effects of CAPS, at least as measured by lung inflammation“* (CAPS = *concentrated ambient air particles*). Gordon et al. (1998) haben Ratten für 3 Stunden gegenüber konzentrierten Umwelt-PM in Konzentrationen von 110 – 350  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  exponiert. Sie fanden keine Erhöhung der Anteile an Neutrophilen in der BAL und auch sonst keine Entzündungszeichen in der BAL und in Lungenschnitten.

In Diskussionen oder Kommentaren wurden hinsichtlich der genannten Studien verschiedene Einwände oder Relativierungen vorgetragen. Im Titel der Arbeit von Ghio et al. (2000) ist von „milder“ Entzündung die Rede, dies wurde in einer Stellungnahme aus der Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN zu den „Wirkungen von Feinstaub auf die menschliche Gesundheit“ von 2003 folgendermaßen aufgegriffen (KRdL, 2003; S. 24): *„außer einer milden Entzündungsreaktion ergaben sich keine pathologischen Befunde“*. Hierzu ist zu bemerken, dass die Expositionen im Bereich realistischer Konzentrationen an verkehrsreichen Straßen lagen und kurzzeitig waren, dass sie für eine „toxikologische“ Untersuchung also relativ niedrig waren. Der Begriff „mild“ sollte deshalb nicht falsch gewichtet werden. Falls die Vermehrung der Neutrophilen tatsächlich so – dosisabhängig – stattgefunden hat, dann ist dies ein sehr bemerkenswerter Befund. Man beachte: Bereits bei im Mittel 47  $\mu\text{g} PM_{2,5}/\text{m}^3$  war die Zahl der Neutrophilen verdreifacht, bei 200  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  auf das Neunfache erhöht. Weiterhin wurde in Diskussionen eingewandt, die Effekte hätten von einer anderen Arbeitsgruppe nicht reproduziert werden können. Es mag sein, dass eine andere Arbeitsgruppe mit einem etwas anderen Ansatz andere Ergebnisse erhalten hat. Eine klare – und als solche ihrerseits reproduzierte – Widerlegung der Ergebnisse der genannten „klinischen Studien“ ist aber nicht bekannt. Vielmehr sind hier die Ergebnisse von drei unterschiedlichen Forschergruppen einander so ähnlich, dass sie derzeit als reproduziert angesehen werden müssen. Schließlich ist auch zu fragen, wie viele solcher „Menschenversuche“ ethisch vertretbar sind, bevor ein Ergebnis als reproduziert gilt.

Eine höhere Empfindlichkeit des Menschen wurde auch in der im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit angefertigten Bewertung

aus der Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN zu den „Wirkungen von Feinstaub auf die menschliche Gesundheit“ zum Ausdruck gebracht (KRdL, 2003; S. 22, Fettdruck hinzugefügt): „*Der Wirkungsmechanismus einer partikelbedingten Entzündungsreaktion im Respirationstrakt mit entsprechenden Folgereaktionen wie sie auch für das Versuchstier Ratte beschrieben sind, ist daher auch für den Menschen von Bedeutung ... Hier scheint der Mensch empfindlicher zu reagieren als die Ratte*“.

Es bleibt der Einwand, die Entzündungseffekte seien nicht maßgeblich durch die Partikel als solche verursacht, sondern durch anhaftende Metalle oder organische Verbindungen. Dabei bewegt man sich wiederum in einem eher spekulativen Bereich, zumal da die Recherchen von Roller (2005) zeigen, dass die Gehalte von Übergangsmetallen in der Umgebungsluft als gering einzuschätzen sind (Bereich Nanogramm pro Kubikmeter) und eine Wirkungsstärke besitzen müssten, die auch die bis 2004 zulässigen Konzentrationen dieser Metalle am Arbeitsplatz in einem ganz neuen Licht erscheinen lassen würden (z.B. TRK-Wert für Nickel in Höhe von  $0,5 \text{ mg/m}^3 = 500.000 \text{ ng/m}^3$ ). Besonders bemerkenswert ist dabei, dass bei Diskussionen um die Bewertung von Stoffen wie z.B. Nickel und Cadmium am Arbeitsplatz für diese Stoffe ihrerseits Wirkungsschwellen diskutiert werden (Bolt, 2009). Es kann nicht sein, dass Nickelionen in Konzentration von  $100 \text{ ng/m}^3$  in der Umwelt *nachweisbare* Erhöhungen des Lungenkrebsrisikos verursachen und dass gleichzeitig bei Ni-Konzentrationen am Arbeitsplatz von  $100.000 \text{ ng/m}^3$  eine Wirkungsschwelle unterschritten ist.

Mit den Probandenstudien und entsprechenden Inhalationsversuchen mit den grundsätzlich gleichen Aerosolen (Dieselruß, Umwelt-PM) an Ratten liegen nun Ergebnisse vor, die zwei Feststellungen nahelegen:

1. Für die Entzündungsreaktionen in den Atemwegen des Menschen nach Exposition gegenüber Dieselrußpartikeln und Umwelt-Feinstaub lässt sich auch nach nur geringen Expositionszeiten von 1 bis 3 Stunden kein *no-observed-adverse-effect-level* (NOAEL) im Bereich von  $100 \text{ µg/m}^3$  oder größer festmachen. Die Daten sprechen eher gegen eine praxisrelevante Wirkungsschwelle im Hinblick auf Langzeit-Expositionen.
2. Im Vergleich mit Ratten scheint die menschliche Lunge eine höhere Empfindlichkeit gegenüber Dieselrußpartikeln und Umwelt-Feinstaub aufzuweisen. Unabhängig davon, auf welchen Aerosolbestandteilen die Reaktionen beruhen mögen, ist diese Schlussfolgerung berechtigt, weil Daten aus Untersuchungen mit vergleichbaren Aerosolen, z.B. Dieselmotoremissionen, für beide Spezies vorliegen.

### 3.4 Lösliche Nanopartikel ohne Anzeichen einer signifikanten Toxizität

In einem Fragebogen der BAuA sind neben vielen anderen auch Vitamine als Typus von Nanomaterialien erwähnt (Questionnaire nanomaterials, baua, May 2006; www.baua.de). Offenbar handelt es sich dabei um eine besondere medikamentöse Darreichungs-

form. Ohne diese Art von Nanomaterialien näher beurteilen zu können, erscheint es möglich, dass solche im Körper relativ leicht löslichen Partikel, bestehend aus „nicht-toxischen“ Stoffen, als generell „unbedenklich“ gelten dürfen.

## 4 Aktuellste Entwicklungen: NanoKommission und NanoCare

### 4.1 NanoKommission der deutschen Bundesregierung

Zu Anfang des Jahres 2009 wurden im Internet auf der Website des Bundesumweltministeriums Berichte der NanoKommission der Bundesregierung verfügbar ([www.bmu.de](http://www.bmu.de)). Hier sei insbesondere auf den Abschlussbericht „*Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien – Bericht und Empfehlungen der NanoKommission der deutschen Bundesregierung 2008*“ sowie auf den begleitenden Bericht der Arbeitsgruppe 2 (AG2) der NanoKommission „*NanoDialog 2006 – 2008: Ergebnisse der Arbeitsgruppe 2: „Risiken und Sicherheitsforschung“*“ geblickt.

Zunächst sei als Hintergrundinformation über die „NanoKommission“ als solche aus dem Bericht zitiert (Hervorhebungen hinzugefügt), zunächst von Seite 4: „*Die **Berufung** der NanoKommission **durch das BMU** erfolgte im Rahmen der High-Tech-Strategie der Bundesregierung Ende 2006. Eine solche Kommission ist bislang international ohne Vorbild. Die NanoKommission ist als „**Stakeholder-Dialog**“ strukturiert: Vertreter von Umwelt- und Verbraucherorganisationen, Gewerkschaften, Wissenschaft, Wirtschaft und Regierungsvertreter (Ministerien, Bundesbehörden) tauschen sich in einem kontinuierlichen Prozess über ihre jeweiligen Positionen und Einschätzungen zu spezifischen Themenbereichen auf dem Gebiet der Nanotechnologien aus.*“ Auf S. 13 wird die so genannte Nano-Initiative erwähnt: „*Im Rahmen ihrer Hightech-Strategie verabschiedete die Bundesregierung 2006 die **ressortübergreifende „Nano-Initiative – Aktionsplan 2010**“ als Rahmenprogramm zur Nanotechnologie. Beteiligt sind **unter der Führung des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF) sieben Bundesministerien**: Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU), für Arbeit und Soziales (BMAS), für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), für Gesundheit (BMG), für Wirtschaft und Technologie (BMWi) sowie das Bundesministerium für Verteidigung (BMVg).*“ Als Herausgeber ist in dem Bericht genannt: *NanoKommission der deutschen Bundesregierung*. Auf eine mögliche besondere Rolle des Umweltministeriums weist die Bezugsquelle hin (*Verfügbar im Internet unter: [www.bmu.de/nanokommission](http://www.bmu.de/nanokommission), Bestellungen schriftlich an den Herausgeber Bundesumweltministerium – NanoKommission*) sowie die Druckerei (*Druck: BMU*). Die NanoKommission ist als „*Stakeholder-Dialog*“ strukturiert, auf Seite 12 findet sich eine Übersetzung für *Stakeholder: gesellschaftliche Anspruchsgruppen*. Eine Doppelseite in dem Bericht gibt eine Übersicht über den Dialog und die beteiligten Gruppen; dort sind z.B. der Verband der chemischen Industrie VCI und die DECHEMA aufgeführt, die Ministerien BMBF und BMU, das Bundesinstitut für Risikobewertung BfR, der Bund für Umwelt und Naturschutz Deutschland BUND, Verbraucherverbände, das Deutsche Museum München und auch der Deutsche Evangelische Kirchentag.

Zu Aufbau und Zielen der NanoKommission findet man auf S. 21 des Berichts: „Die Deutsche NanoKommission wurde Ende 2006 als **zentrales Dialoggremium im Rahmen der Nano-Initiative der Bundesregierung** geschaffen. Sie ist eine wichtige Plattform für verschiedene Interessengruppen und berät die beteiligten Ministerien und ihre Bundesbehörden z.B. zu Forschungsfragen und hinsichtlich Bewertungsfragen bei aktuellen Entwicklungen. **Chancen und Risiken, wissenschaftliche und technische Fragen sowie Transparenz und Informationsweitergabe** stehen gleichermaßen im Mittelpunkt der Arbeit.“ Es ist erkennbar, dass ein deutlicher Schwerpunkt auf der Förderung (neuer) technischer und wirtschaftlich nutzbarer Entwicklungen liegt. Gleichzeitig wird die Berücksichtigung möglicher Risiken betont. Dies wird z.B. an den ersten der Stichpunkte deutlich, die auf S. 14 bei NanoKommission (2008) genannt sind:

„Ziel ist es

- *Forschung und Entwicklung in den Schwerpunktbereichen Elektronik, Automobilbau, Chemie, Medizin, Lichttechnik, Energie ressortübergreifend und interdisziplinär zu fördern,*
- *mögliche Risiken für Mensch und Umwelt zu erforschen,*
- *die Umsetzung der Forschungsergebnisse für nachhaltige Innovationen zu beschleunigen und Innovationshemmnisse abzubauen, ...“*

Bezüglich möglicher Risiken wird in dem Abschlussbericht von NanoKommission (2008) ausgedrückt, die Nanotechnologie befinde sich in einem frühen Stadium und das Wissen über Risiken durch Nanomaterialien sei noch unzureichend; gleichzeitig wird der Vorsorgegedanke betont. So heißt es z.B. im Vorwort (S. 4, Hervorhebungen hinzugefügt): „Vorwort – Die Nanotechnologien sind eine Schlüsseltechnologie von strategischer Bedeutung. Wir haben bei ihr in einem vergleichsweise frühen Stadium der Technologieentwicklung die Chance, eine neue Qualität von Innovationskultur zu verwirklichen, die den **Prinzipien der Nachhaltigkeit und der Risikovorsorge verpflichtet ist**“. Ein Ziel wird folgendermaßen formuliert: „Die Nano-Kommission hat ihre Arbeit auf Nanomaterialien fokussiert und sich zu Beginn folgende Ziele gesetzt: .... 3. Empfehlungen zu erarbeiten, wie in einer Phase noch unzureichenden Wissens zum einen freiwillige Verpflichtungen einen Beitrag für einen verantwortungsvollen Umgang mit Nanomaterialien leisten können (Prinzipienpapier). Und zum anderen inwiefern eine vorläufige Einstufung von Nanomaterialien zu möglichen Risikopotenzialen erfolgen kann, damit Innovationen Kriterien der Nachhaltigkeit und der Risikovorsorge entsprechen.“ An anderer Stelle heißt es (S. 15): „Die NanoKommission empfiehlt, die Forschungsanstrengungen in diesem Bereich deutlich zu erhöhen und das **Vorsorgeprinzip** hier besonders ernst zu nehmen.“ Ferner (S. 16): „Außerdem müssen im Sinne des **Vorsorgeprinzips** geeignete Maßnahmen zur Risikominimierung ergriffen werden“ und „Auf der Basis dieser Einordnungen können in einem nächsten Schritt dann entsprechende Maßnahmen nach dem **Vorsorgeprinzip** erfolgen.“ Zu den Ergebnissen der Arbeit der NanoKommission (S. 25): „Die Arbeit der Deutschen NanoKommission ist geprägt vom **Grundsatz der Vorsorge**.“

Aus all diesen Äußerungen ergibt sich sehr klar ein offensichtlicher Anspruch der NanoKommission, sehr stark dem *Vorsorgeprinzip* verpflichtet zu sein. Ein Anspruch der AG2 wird in deren Bericht folgendermaßen formuliert (S. 1): „Die Arbeitsgruppe 2 erhielt bei der konstituierenden Sitzung im März 2007 folgenden Rahmen von der NanoKommission hinsichtlich gewünschter Produkte der Arbeit: – **Schaffung eines Überblicks: Was wissen wir über Risiken für Mensch und Gesundheit durch Nanomaterialien?** (z.B. auch Kenntnisse über Exposition) ...“ Dies kann nur als klarer Auftrag verstanden werden, einen Überblick über den Stand der toxikologischen Erkenntnisse zu Nanomaterialien zu geben.

Vor diesem Hintergrund war es überraschend, wie wenig über die bekannten biologischen Wirkungen – bis hin zur Tumorinduktion – aus den Berichten hervorgeht. Weder der Bericht der NanoKommission 2008 noch der Bericht ihrer AG2 enthalten eine Übersicht über den toxikologischen Stand der Erkenntnisse – etwa in der Art, wie es hier im Kapitel 3. mit seinen Unterabschnitten zusammengefasst ist. Scharfe Aussagen zu gesundheitsschädigenden Wirkungen bestimmter Stoffe finden sich bei NanoKommission (2008) nicht. Beim Durchsuchen des Textes stellt man fest:

**Keiner der Begriffe *Entzündung, Fibrose, Tumor, Krebs* oder *Mesotheliom* ist in dem Bericht der NanoKommission 2008 enthalten.**

Dasselbe gilt grundsätzlich auch für den Bericht der AG2; die Silbe *Krebs* kommt dort zwar vor, aber nicht im Sinne einer Krebserkrankung, sondern als Bezeichnung eines Tieres *Ruderfußkrebs* (ein Kriebstierchen aus dem Meeresplankton). Stattdessen heißt es in dem Bericht der NanoKommission 2008 (S. 6): „In einer Situation von **unzureichendem Wissen** stellt sie **Kriterien** für eine **vorläufige** Bewertung von Nutzen und Risiken zur Verfügung“. Das Wissen wird hier als unzureichend bezeichnet. Es wird nicht ausgesagt, dass man eine Bewertung vornehme, sondern lediglich dass man Kriterien für eine Bewertung zur Verfügung stelle. Etwas konkreter heißt es weiter unten (S. 8): „Das höchste Risikopotenzial sehen die Wissenschaftler beim Einatmen von Nanomaterialien.“ Hier findet sich also ein Hinweis auf ein mögliches „Risiko“ beim Einatmen, aber kein Hinweis auf die Art des Risikos. Eine konkrete gesundheitsschädigende Wirkung oder Erkrankung wird nicht genannt. Auf Seite 16 heißt es: „In der NanoKommission setzen sich verschiedene Stakeholdergruppen mit **Unsicherheiten und Wissenslücken** auseinander, die in diesem frühen Stadium der Entwicklung von Nanotechnologien bestehen. Vorgeschlagen wird ein zweistufiges Verfahren: Den etablierten Verfahren des Risikomanagements – mit wissenschaftlicher Wirkungsabschätzung, Expositionsabschätzung, Risikobewertung und den darauf aufbauenden Maßnahmen des Gesundheits- und Umweltschutzes – wird eine ‚vorläufige Risikoabschätzung‘ (preliminary assessment) vorgeschaltet.“ Es ist aber nicht erkennbar, zu welchen konkreten Schlussfolgerungen diese vorläufige Risikoabschätzung führt.

## 4.2 NanoCare – keinerlei gesundheitliche Bedenken?

Im Sommer 2009 wurden im Internet Informationen zu Ergebnissen eines umfangreichen Forschungsprojektes über „Gesundheitsrelevante Aspekte synthetischer Nanomaterialien“ verfügbar ([www.nanopartikel.info](http://www.nanopartikel.info)). Das Projekt wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert, und es ist offenkundig, dass das Projekt Beziehungen auch zur Arbeit der NanoKommission bzw. zu den so genannten Nanodialogen aufweist. So sind bzw. waren zwei „federführende“ Mitarbeiter bei NanoCare (H. Krug, T. Kuhlbusch) auch Mitglieder der AG2 der NanoKommission. Nachfolgend wird insbesondere auf zwei Informationsquellen der Website [www.nanopartikel.info](http://www.nanopartikel.info) Bezug genommen, ein deutschsprachiger Bericht von 19 Seiten (NanoCare, 2009) und ein englischsprachiger Bericht von 158 Seiten, der als wissenschaftlicher Abschlussbericht (*Final Scientific Report*) ausgewiesen ist (Kuhlbusch et al., 2009). Der englischsprachige Bericht enthält mehrere Kapitel, an deren Anfang jeweils einzelne Autoren genannt sind.

Im Oktober 2009 wurde auf der Website außerdem eine Stellungnahme von Krug (2009) veröffentlicht, die folgende zusammenfassende Bewertung der Ergebnisse des NanoCare-Projekts enthielt: „*NanoCare, dessen Sprecher ich ja 3 Jahre gewesen bin, hat auf seiner Internetseite ([www.nanopartikel.info](http://www.nanopartikel.info)) den Abschlussbericht und eine Broschüre veröffentlicht aus denen ersichtlich ist, dass für die 30 verschiedenen Materialien und Modifikationen, die getestet wurden, keinerlei gesundheitliche Bedenken bestehen.*“

Zunächst sei auf die Zusammensetzung des „NanoCare-Konsortiums“ hingewiesen. Sie findet sich auf S. 102 bei Kuhlbusch et al. (2009) folgendermaßen:

### „*NanoCare Partners*“

*BASF SE, Ludwigshafen (R. Landsiedel, W. Wohlleben)*

*Bayer MaterialScience AG, Leverkusen (J. Ragot, Bayer MaterialScience AG; J. Pauluhn, Bayer Shering Pharma AG; M. Voetz, Bayer Technology Services GmbH)*

*DECHEMA Gesellschaft für Chemische Technik und Biotechnologie e.V., Frankfurt a.M. (A. Förster, C. Steinbach)*

*Evonik Degussa GmbH, Hanau-Wolfgang (N. Krüger, M. Kroell, C. Schulze-Isfort)*

*Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Eggenstein-Leopoldshafen*

*Institut für Toxikologie und Genetik (K. Nau, H.F. Krug)*

*Institut für Angewandte Informatik (O. Kusche, M. Dickerhof)*

*Institut für Technikfolgenabschätzung und Systemanalyse (C. Quendt, T. Fleischer)*

*Institut für Technische Chemie – Bereich Thermische Abfallbehandlung (S. Müllhopt, H.-R. Paur)*

*IBE R&D Institute for Lung Health gGmbH, Marl (J. Bruch, M. Wiemann)*

*Institute of Energy and Environmental Technology (IUTA) e.V., Air Quality & Sustainable Nanotechnology Unit, Duisburg (T. A. J. Kuhlbusch, C. Asbach, B. Stahlmecke, S. Wagener, H. Kaminski, H. Fissan)*

*Institut für Gefahrstoffforschung (IGF) der Bergbau Berufsgenossenschaft, Bochum (D. Dahmann, C. Monz)*

*ItN Nanovation AG, Saarbrücken (C. Goebbert)*

*Kompetenznetz Nanomaterialien, Forschungszentrum Karlsruhe GmbH, Eggenstein-Leopoldshafen (R. Hedderich, S. Dierig)*

*Saarland University, Department of Biopharmaceutics and Pharmaceutical Technology, Saarbrücken (C.-M. Lehr, U. F. Schäfer, C. Schulze)*

*Solvay Infra Bad Hönningen GmbH, Hannover (K. H. Kampmann, F. Hardinghaus, S. Thun-Battersby)*

*University of Bielefeld, Institute for Biophysics and Nanoscience (BINAS), Bielefeld (D. Anselmetti, K. Tönsing, D. Wesner, S. Zünkeler)*

*University of Münster, Gastroenterological Molecular Cell Biology (GMZ), Department of Medicine B, Münster (J. Schnekenburger, D. Hahn, A. Kroll, M. H. Pillukat)*

*VDI Technologiezentrum GmbH (VDI-TZ), Düsseldorf (N. Malanowski, W. Luther)*

Der Bericht von Kuhlbusch et al. (2009) ist umfangreich und enthält Ergebnisse zu verschiedenen Fragestellungen die Nanomaterialien betreffend, das heißt z.B. zu physikalischen/chemischen Eigenschaften der Stäube, zu Expositionsmöglichkeiten an Arbeitsplätzen und zu toxikologischen Untersuchungen. Ich befasse mich hier ausschließlich mit den Teilen, welche die Toxikologie betreffen. Dabei ist zunächst festzustellen, dass es relativ schwierig ist, die toxikologischen Ergebnisse des NanoCare-Projektes zu diskutieren, weil die Darstellungsweise in dem Bericht ungewöhnlich ist. Aus den zum Teil knappen oder ineinander verwobenen Darstellungen lässt es sich manchmal nur unsicher ermitteln, welche Untersuchungen genau durchgeführt bzw. welche Ergebnisse erhalten wurden.

Besonders ungewöhnlich ist, dass in dem NanoCare-Bericht überhaupt keine Zahlenwerte über die Ergebnisse bzw. Merkmalsausprägungen direkt angegeben sind. Mit „Merkmalsausprägung“ sind Messwerte oder z.B. auch Mittelwerte von Messwerten für die einzelnen toxikologischen Parameter (LDH, ROS-Bildung etc.) gemeint. Unter einem „Effekt“ versteht man meist die signifikante Änderung einer Merkmalsausprägung im Vergleich zum „Normalzustand“ (also z.B. eine Erhöhung der Zahl der neutrophilen Granulozyten oder einer Enzymaktivität auf das Zehnfache). Der

NanoCare-Bericht enthält keinerlei Tabelle mit solchen Zahlenwerten für die Messungen. Stattdessen enthält der Bericht für einige Versuche begrenzt Informationen über relative Effektausprägungen in Form von Grafiken. Für andere Versuche enthält er die Angabe derjenigen Dosisstufen, die nach der Bewertung der Autoren die höchste Dosis darstellen, die nicht zu einem „Effekt“ führte (NOEL), oder die niedrigste Dosis, die zu einem „Effekt“ führte (LOEL). Angaben zur Streuung (z.B. Standardabweichung) und zur statistischen Bewertung (statistische Tests, Signifikanzniveau) fehlen völlig. Auf der Website wurden im Sommer 2009 wissenschaftliche Zeitschriftenpublikationen der NanoCare-Ergebnisse angekündigt. Diese lagen aber bei Redaktionsschluss dieses Berichts nicht vor. Bei einer Analyse und Bewertung der Ergebnisse von Kuhlbusch et al. (2009) müssen deshalb zwangsläufig – aufgrund der Struktur des NanoCare-Berichts – Aussageunsicherheiten bleiben.

Daher wurde für den vorliegenden Bericht versucht, anhand der verfügbaren Informationen in dem NanoCare-Bericht eine Übersicht zu erstellen, die über die An- bzw. Abwesenheit von NOELs und den jeweiligen Dosisbereich informiert. Diese Auswertung ist im Anhang dieses Berichts in einer Tabelle zusammengefasst. Demnach wurden in praktisch allen Versuchsansätzen Effekte gefunden, die für ein gesundheitsschädigendes Potential zumindest der meisten der untersuchten Nanomaterialien sprechen. Zum Teil wurden bei den niedrigeren eingesetzten Dosen keine „signifikanten Effekte“ (bezüglich z.B. Zytotoxizität oder Bildung reaktiver Sauerstoffspezies in vitro, Entzündung in vivo) festgestellt, d.h. es werden so genannte NOELs angegeben. In toxikologischen Untersuchungen lassen sich aber mit allen Stoffen, Kanzerogenen oder Giften NOELs finden, dazu muss nur die Dosis hinreichend klein gewählt werden. Ein NOEL ist nicht identisch mit einer biologischen Schwelle (s.w.u.). Vor dem Hintergrund bereits vorliegender Erkenntnisse, z.B. zur Tumorbildung in der Rattenlunge, erscheint eine Schlussfolgerung, dass die Ergebnisse des NanoCare-Projekts zu *keinerlei gesundheitlichen Bedenken* führen würden, rätselhaft. Dazu nachfolgend Erläuterungen.

Die toxikologischen Untersuchungen in dem NanoCare-Projekt umfassen drei Grundansätze: In-vitro-Zytotoxizitätstests (mehrere Zellarten), Toxizitätstests nach einmaliger intratrachealer Instillation bei Ratten und Kurzzeit-Inhalationsversuche an Ratten (5 bzw. 28 Tage Exposition). Insgesamt wurde eine größere Zahl an Proben von Nanomaterialien eingesetzt (im Bereich 20 bis 30; es wurden aber nicht alle Materialien in allen Ansätzen untersucht, s. Tabelle im Anhang). Bedauerlich ist, dass nur in geringem Umfang Kontrollstäube mitgeführt wurden. Die wesentliche Frage im Vorfeld war doch: Weisen Nano-Stäube mit einer bestimmten chemischen Zusammensetzung (TiO<sub>2</sub>, ZrO<sub>2</sub> usw.) andere toxische Eigenschaften auf als „normale“ Feinstäube derselben chemischen Zusammensetzung? Es hätte sich daher angeboten, wie z.B. in der 19-Stäube-Studie (Roller, 2008) mehrere „Paare“ von Nano- und Feinstäuben aus vergleichbaren Stoffen zu prüfen. Offenbar wurde dies nur in geringem Umfang realisiert. Es hätte sich ferner angeboten, Dieselruß als Kontrollstaub mitzuführen. Auch dies ist nicht geschehen. Es wurde allerdings Quarz DQ12 als Kontrollmaterial eingesetzt. Von

besonderer Bedeutung erscheint die Inhalationsstudie mit 5 Tagen Exposition. Dieser Ansatz wird von den Autoren auch als „Standard“ hervorgehoben. Dort wurden zwei Paare von Nano-/Mikrostäuben vergleichbarer chemischer Zusammensetzung eingesetzt:  $\text{TiO}_2$  und  $\text{ZnO}$ . Leider haben wir so etwas wie Zahlenwerte für die Ergebnisse zum  $\text{ZnO}$  nicht gefunden, sondern nur – in Form von Netzgrafiken – relative Werte (keine absoluten Messwerte, keine Streuungen) für das  $\text{TiO}_2$ . Darauf komme ich weiter unten zurück, zunächst zitiere ich aus den zusammenfassenden Aussagen zu den Ergebnissen, die sich verstreut in den Berichten finden lassen.

Bei NanoCare (2009) findet sich auf Seite 11 eine große Kapitel-Überschrift „*Multitalent Titandioxid*“. Offensichtlich zugehörig zu diesem Kapitel finden sich dann auf S. 13 unter der Abschnittsüberschrift „*Eingeatmetes nanostrukturiertes Titandioxid*“ folgende Zusammenfassungen (wörtlich):

*„Kurz zusammengefasst lauten die Ergebnisse dieser Experimente:*

- *In den getesteten niedrigen Konzentrationen (die für den Alltag allerdings schon als hoch gelten) rufen die Nanopartikel keine krankhaften Reaktionen in der Lunge hervor.*
- *Höhere Konzentrationen lösen im Tierversuch eine Entzündungsreaktion aus, die sehr gut mit den Ergebnissen der In-vitro-Experimente übereinstimmt.*
- *Es war deutlich nachweisbar, dass größere Partikel bei gleicher Masse geringere Reaktionen hervorrufen als die Nanopartikel.“*

Der letzte Punkt scheint bisherige Ergebnisse und Einschätzungen zu bestätigen:

**Nanopartikel rufen bei gleicher Masse stärkere Reaktionen hervor als größere Partikel.**

Leider haben wir in dem umfangreichen Bericht von Kuhlbusch et al. (2009) keine ähnlich deutliche zusammenfassende Aussage gefunden. Dort werden vielmehr andere Schwerpunkte gesetzt. Den englischen Text auf S. 51 bei Bruch et al. (2009) mag man folgendermaßen übersetzen:

*„Deshalb wurde eine valide Methode für einen Inhalationsversuch entworfen und verwendet, um sowohl Aufnahme als auch Effekte inhalierter Partikel in der Lunge zu messen.“*

*Eine Kurzzeit-Inhalationsstudie wurde als die Standard-Inhalationsmethode entwickelt, um die Toxizität von Aerosolen aus Nanomaterialien zu prüfen. Eine Kurzzeit-Studie ist eine angemessene und hinreichende (Orig.: adequate and sufficient) Methode, um die Toxizität inhalierter Partikel zu bestimmen auf der Grundlage der Hypothese, dass die Haupteffekte in der Lunge Entzündung und / oder Zytotoxizität sind. Demnach stünden alle beobachteten Effekte in Beziehung zu diesen ersten Ereignissen; d.h. Langzeit-Effekte (einschließlich Fibrose und Krebs) wären das Ergebnis des Fort-*

*schreitens dieser ersten Entzündungen oder zytotoxischen Veränderungen. Deshalb ist es möglich, die Toxizität inhalierter Nanomaterialien durch Messung dieser frühen, primären Effekte zu bestimmen.“*

Diese grundsätzlichen Aussagen sind von Bedeutung im Zusammenhang mit Äußerungen auf S. 92 bei Krug et al. (2009), die sich folgendermaßen übersetzen lassen:

*„Alle untersuchten Proben brachten no-effect-levels (NEL) oder lowest-observed-effect-levels (LOEL) in dem Mehr-Dosis-Ansatz hervor, wie er in den Inhalationsstudien oder in den Tierversuchen mit intratrachealer Instillation (akute Toxizität für 3 Tage) durchgeführt wurde.*

*Die In-vitro-Experimente mit Ex-vivo-Alveolarmakrophagen mit dem standardisierten Vektormodell (VM) lieferten ein abwechslungsreiches (Orig.: varied) Muster von Toxizitäten im Dosisbereich der typischen Beladung mit alveolengängigen Partikeln von 15 – 120 pg/Zelle. NELs konnten für alle Proben gefunden werden.*

*Die In-vitro-Daten mit den Alveolarmakrophagen zeigten eine gute Korrelation mit Ergebnissen der Tierversuche.*

*Innerhalb der In-vitro-Versuche an Zell-Linien konnte keine Konzentration ähnlich dem Arbeitsplatzszenario angewandt werden, die zu einem messbaren Effekt geführt hätte; die NanoCare-Experimente brachten für alle untersuchten Materialien nur leichte oder keine Effekte hervor. ..*

*... keines der untersuchten Nanomaterialien wies einen ernsten Effekt in dem Sinne auf, dass Zellen oder Tiere Zeichen akuter Toxizität zeigen oder dass ein biologischer Effekt infolge einer Behandlung mit niedrigen Konzentrationen demonstriert werden konnte.“*

Dies ist nun sicherlich zu den Hauptaussagen auf S. 13 des deutschen Kurzberichtes (NanoCare, 2009) in Bezug zu setzen (s.o.):

*„In den getesteten niedrigen Konzentrationen (die für den Alltag allerdings schon als hoch gelten) rufen die Nanopartikel keine krankhaften Reaktionen in der Lunge hervor.“*

Später wurde dann folgende, prägnantere Interpretation der Ergebnisse nachgeliefert (Fettdruck hinzugefügt): *„NanoCare, dessen Sprecher ich ja 3 Jahre gewesen bin, hat auf seiner Internetseite ([www.nanopartikel.info](http://www.nanopartikel.info)) den Abschlussbericht und eine Broschüre veröffentlicht aus denen ersichtlich ist, dass für die 30 verschiedenen Materialien und Modifikationen, die getestet wurden, **keinerlei gesundheitliche Bedenken bestehen**“ (Krug, 2009).*

Die Aussage, dass keinerlei gesundheitliche Bedenken bestünden, wird bei Krug (2009) nicht näher wissenschaftlich begründet. Stattdessen wird darauf verwiesen, dies sei

aus den NanoCare-Dokumenten „*ersichtlich*“. Damit bleibt dem Leser die Aufgabe, die Dokumente zu interpretieren und die Schlussfolgerung „zu ersehen“. Eine Schwierigkeit dabei ist, was man unter „Bedenken“ versteht. Eine Aussage wie „Ich habe keine Bedenken“ drückt eine subjektive Haltung oder Einschätzung aus. Sie muss nicht notwendigerweise bedeuten, dass keine schädlichen Stoffeigenschaften oder gar kein Risiko bestehen. Deshalb ist es hier nicht möglich, mit sicheren Aussagen die Formulierung „*keinerlei gesundheitliche Bedenken*“ bei Krug (2009) zu kommentieren, weil nicht genau bekannt ist, wie der Autor seine Einschätzung begründet. Gleichzeitig erscheint die Aussage aber vor dem Hintergrund im Tierversuch nachgewiesener krebserzeugender Effekte so gravierend, dass sie nicht ignoriert werden kann. Die Veröffentlichungen von NanoCare (2009) und Kuhlbusch et al. (2009) enthalten Aussagen, die als Hinweise zur Interpretation gedeutet werden können. In diesem Sinne sei nachfolgend kommentiert. Als *einen* Baustein zu einem möglichen Verständnis kann man die oben zitierte Aussage bei NanoCare (2009) ansehen, dass die Nanopartikel in den getesteten niedrigen Konzentrationen („*die für den Alltag allerdings schon als hoch gelten*“) *keine krankhaften Reaktionen* in der Lunge hervorriefen. Dabei legt es die Formulierung „*für den Alltag*“ nahe, dass damit Expositionen von Verbrauchern bzw. in der allgemeinen Umwelt gemeint sind. Es ist unklar, ob damit auch Arbeitsplatzexpositionen gemeint sind. Jedenfalls scheinen die Autoren ihre Studien so zu interpretieren, dass die Ergebnisse nicht für eine „akute“ Toxizität (Giftigkeit) der getesteten Materialien sprechen.

Trotzdem bleibt zunächst die Frage offen, weshalb trotz der in anderen Studien festgestellten Tumorbefunde und In-vitro-Gentoxizität auf eine gesundheitliche Unbedenklichkeit geschlossen wird. Denn tumorerzeugende Wirkungen werden erst nach langer Zeit erkennbar und üblicherweise kann darüber mit Daten zur so genannten akuten Toxizität keine Aussage gemacht werden. Anzumerken ist an dieser Stelle auch, dass die Ergebnisse anderer Autoren zur krebserzeugenden und gentoxischen Wirkung von Nano-GBS in dem langen Bericht von Kuhlbusch et al. (2009) fast gar nicht erwähnt oder diskutiert werden. Im Text haben wir die Nennung von nur *einer* Kanzerogenitätsstudie gefunden, in der Nano-GBS geprüft wurden, nämlich einen einzigen Satz mit dem Hinweis auf die Arbeit von Heinrich et al. (1995). Im Literaturverzeichnis von Kuhlbusch et al. (2009) ist aber die zugehörige Publikation nicht aufgeführt. Im Text sind außerdem kurz die Zitate der Langzeit-Inhalationsversuche von „Muhle et al. (1991)“ und „Lee et al. (1985)“ erwähnt, auch dazu finden sich aber im Literaturverzeichnis die Publikationszitate nicht. Auf die Versuche wird auch im Text nicht näher eingegangen. Der Langzeit-Inhalationsversuch mit Industrieruß von Nikula et al. (1995) wird überhaupt nicht erwähnt. Auch keine der internationalen Veröffentlichungen zu den Langzeit-Kanzerogenitätsversuchen mit intratrachealer Instillation, z.B. von Dasenbrock et al. (1996), Mohr et al. (2006) und Roller und Pott (2006), wird überhaupt zitiert. Auch In-vitro-Gentoxizitätsdaten (siehe hier Tab. 4) aus der internationalen Literatur werden nicht beschrieben. Auch die Anerkennung der experimentellen Tumorbefunde durch das internationale Krebsforschungsinstitut (IARC) der Weltgesundheitsorganisation und die diesbezügliche wissenschaftliche Publikation von Baan (2007; *overall*

*evaluation: possibly carcinogenic in humans*) werden in dem *Final Scientific Report* von Kuhlbusch et al. (2009) nicht erwähnt. Sie werden auch in der Broschüre von NanoCare (2009) nicht erwähnt. Als Schlüssel, weshalb dennoch am Ende von gesundheitlicher Unbedenklichkeit gesprochen wird, muss deshalb wahrscheinlich von dem oben zitierten Text auf S. 51 bei Bruch et al. (2009) ausgegangen werden. Zunächst ist dabei auch auf folgenden Satz bei NanoCare (2009) hinzuweisen (s. 10):

*„Als Vergleichsmaterial verwendeten die Wissenschaftler des Forschungsprojektes NanoCare zwei bereits gut untersuchte Nanomaterialien: Titandioxid und den Industrierauß Carbon Black.“*

Hier ist von „gut untersuchten Nanomaterialien: Titandioxid und Industrierauß“ die Rede und gemäß den Aussagen auf S. 51 Bruch et al. (2009) wird gravierend auf (vermeintliches) Vorwissen zurückgegriffen. Es wird nämlich eine „Hypothese“ zugrunde gelegt, wonach eine inhalative Exposition für 5 Tage praktisch alle relevanten Informationen auch für chronische Expositionen liefere. Es wird vorausgesetzt, dass einzig Entzündungseffekte bzw. Zytotoxizität auch für chronische Wirkungen einschließlich Kanzerogenität verantwortlich sind. Und die Annahme von „Hypothesen“ als Tatsache wird noch weiter ausgedehnt: Offenbar sieht man es als (nahezu) erwiesen an, dass man eine Wirkungsschwelle gefunden hat, wenn unter 10 oder 20 Tieren kein Effekt nachweisbar ist. Das Zutreffen dieser „Hypothesen“ und eine etwaige Schlussfolgerung, dass deshalb keine Bedenken bestünden, sind aber in Frage zu stellen. Gründe für Zweifel an der Unbedenklichkeit sind hier in den Abschnitten 3.3.1 bis 3.3.5 beschrieben, eine weitere Diskussion findet sich im Kapitel 5. dieses Berichts.

Beim Studium der NanoCare-Ergebnisse kann man sich die Frage stellen, inwiefern sich die Ergebnisse mit den früheren Langzeit-Inhalationsstudien und auch mit der 19-Stäube-Studie vergleichen lassen. Trotz des großen Datenumfanges bei NanoCare bieten sich relativ wenige Vergleichsmöglichkeiten, da – wie gesagt – weder Dieselruß als Vergleichsmaterial noch in größerem Umfang Nicht-Nano-Feinstäube mitgeführt wurden. Eine Vergleichsmöglichkeit deutet sich aber bei den Proben Quarz DQ12 – Nano-TiO<sub>2</sub> – Pigment-TiO<sub>2</sub> der 5-Tage-Studie an. Für diesen Vergleich habe ich – in Ermangelung klarer Zahlenangaben in den Berichten – die Werte für die *polymorph-kernigen neutrophilen Granulozyten* (= *polymorphonuclear neutrophilic granulocytes* = PMN) in der Lungenspülflüssigkeit aus den Grafiken bei Bruch et al. (2009) und bei Landsiedel (2009) abgegriffen. Damit wurde hier die Tab. 5 erstellt. Der Gehalt von PMN in der Lungenspülflüssigkeit ist ein gebräuchliches Maß, um den Grad einer pulmonalen Entzündungsreaktion zu charakterisieren. In der Tab. 6 sind zu Vergleichszwecken die kanzerogenen Wirkungsstärken für Quarz DQ12, Nano-TiO<sub>2</sub> und „feinem“ TiO<sub>2</sub> aus der 19-Stäube-Studie aufgeführt. Damit ergibt sich ein Vergleich der relativen Wirkungsstärken zwischen Quarz DQ12 und Nano-TiO<sub>2</sub> einerseits sowie von Nano-TiO<sub>2</sub> und Pigment-TiO<sub>2</sub> andererseits in den jeweiligen Versuchsansätzen. Die „Spreizung“ ist zwar für das Entzündungsmaß in dem Kurzzeitversuch stärker als für das Kanzerogenitätsmaß, beide Versuchsansätze haben aber übereinstimmend gezeigt,

dass die Wirkungsstärke von Nano-TiO<sub>2</sub> größer ist als diejenige von Pigment-TiO<sub>2</sub> und die Wirkungsstärke von Quarz DQ12 größer als diejenige von Nano-TiO<sub>2</sub>. Dabei ist ferner übereinstimmend zwischen den Versuchsansätzen der **Abstand in der Wirkungsstärke zwischen dem Vergleichs-TiO<sub>2</sub> und dem Nano-TiO<sub>2</sub> größer als zwischen dem Nano-TiO<sub>2</sub> und dem Quarz**. Dies ist in Abb. 6 illustriert.

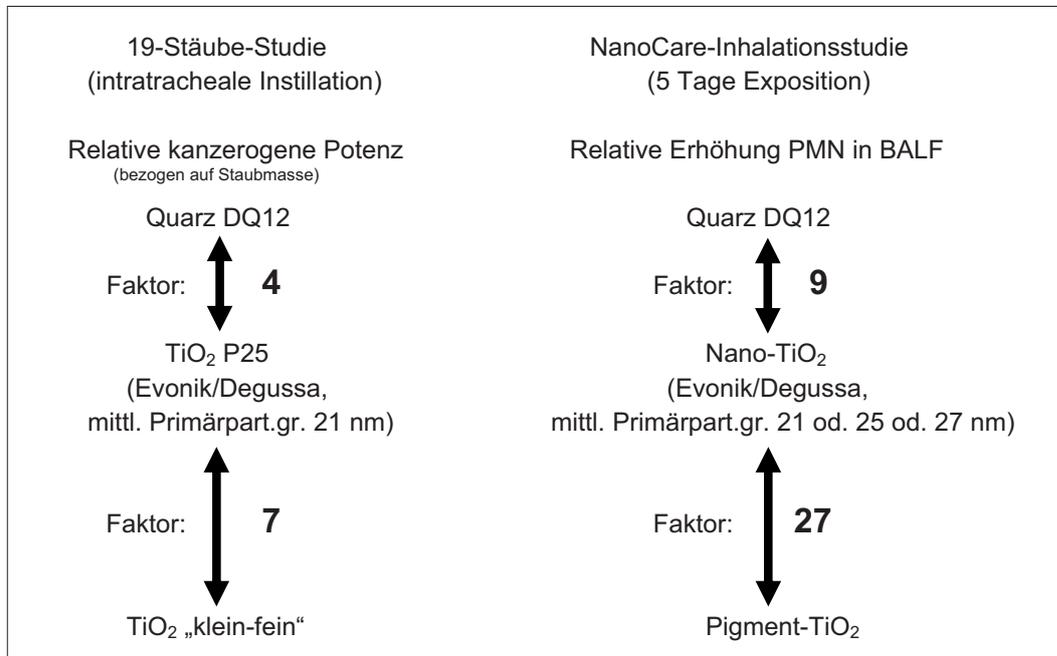
**Tab. 5: Ergebnisse zur Zunahme von Zahl oder Anteil polymorphkerniger neutrophiler Granulozyten (PMN) in der Lungenspülflüssigkeit in 5-Tage-Inhalationsversuchen des Projektes NanoCare, nach Angaben und Grafiken bei Bruch et al. (2009) sowie Landsiedel (2009)**

Stoff	Expositions-konz. (6 h/d, 5 d) mg/m <sup>3</sup>	mg Staub detektiert je Lunge	Relativer Effekt (PMN)	Relativer Effekt (PMN) je mg/m <sup>3</sup>
Studie 1				
Quarz	100	--	6000	60
n-TiO <sub>2</sub>	100	2,0188	700	7,0
p-TiO <sub>2</sub>	250	9,1514	65	0,26
Studie 2				
n-TiO <sub>2</sub>	50	1,6347	200	4,0
n-TiO <sub>2</sub>	10	0,5449	30	3,0
n-TiO <sub>2</sub>	2	0,1185	1,5	0,8
Studie 3-4				
n-CeO <sub>2</sub>	10	0,4172	370	37
n-CeO <sub>2</sub>	2,5	0,1656	170	68
n-CeO <sub>2</sub>	0,5	0,0519	4,5	9
n-BaSO <sub>4</sub>	2; 10; 50	--	ca. 1	--

**Tab. 6: Ergebnisse zur Induktion von Lungentumoren bei Ratten nach intra-trachealer Instillation ähnlicher Stäube wie sie auch in der Studie 1 gemäß Tab. 5 geprüft wurden, Auszug der Daten von Roller (2008)**

Stoff	Instillierte Staubmasse je Tier	% Tiere mit primärem Lungentumor „Tumortiere“	% Tumortiere je mg instillierte Gesamtdosis
Quarz	5 x 1 mg	65,7	13,1
n-TiO <sub>2</sub>	5 x 3 mg	52,4	3,5
p-TiO <sub>2</sub>	10 x 6 mg	29,5	0,5

**Abb. 6: Abstände in den relativen Wirkungsstärken zwischen Quarz DQ12, Nano-TiO<sub>2</sub> und „feinem“ TiO<sub>2</sub> in der Langzeit-Studie mit 19-Stäuben (Roller, 2008) und in dem Kurzzeit-Inhalationsversuch von NanoCare (Bruch et al., 2009; Landsiedel, 2009).**



Aus der Sicht des Gesundheitsschutzes sei hervorgehoben, dass NanoCare keine Ergebnisse hervorgebracht hat, die sich gravierend von bisherigen Erkenntnissen bzw. Schlussfolgerungen unterscheiden. Stäube z.B. aus Titandioxid wurden in der 19-Stäube-Studie als „granuläre biobeständige Stäube *ohne* bekannte signifikante *spezifische Toxizität*“ bezeichnet (Roller und Pott, 2006; Roller, 2008). Es ist daher nicht überraschend, wenn NanoCare für Titandioxid nur eine relativ geringe akute Toxizität gefunden hat. Sehr wohl wurde aber in der 19-Stäube-Studie eine signifikant höhere Wirkungsstärke von ultrafeinem Titandioxid (= Nano-Titandioxid, Typ P25) gefunden als von Titandioxid mit größerem Nenn-Durchmesser. Auch dies war bereits vor der Planung der 19-Stäube-Studie im Jahr 1994 aufgrund schon damals vorliegender Befunde zu erwarten, es wird nun – erwartungsgemäß – mehr als 20 Jahre nach Bildung der Hypothese durch die NanoCare-Ergebnisse erneut bestätigt. Einen relativ neuen Gesichtspunkt und gegebenenfalls Ansatzpunkt für weitergehende Untersuchungen stellen möglicherweise die Ergebnisse mit Bariumsulfat (BaSO<sub>4</sub>) dar, das auch in der hohen Konzentration von 50 mg/m<sup>3</sup> nicht zu nachweisbaren Effekten geführt hat (Tab. 5). Dem sollte nachgegangen werden.

Ebenfalls nachgegangen werden sollte z.B. der relativ hohen Wirkungsstärke von Nano-CeO<sub>2</sub>. Im Kurzzeit-Inhalationsversuch war die Wirkung von Nano-CeO<sub>2</sub> (Variante Nr. 3.5) deutlich stärker als diejenige von Nano-TiO<sub>2</sub>: Bei den Expositionskonzentrationen von 10 und von 2 bzw. 2,5 mg/m<sup>3</sup> erscheint die anhand der PMN gemessene Entzündung beim n-CeO<sub>2</sub> um rund einen Faktor von 10 stärker als beim n-TiO<sub>2</sub> (Tab.

5). Bei  $2,5 \text{ mg/m}^3$  n-CeO<sub>2</sub> erkennt man eine auf fast das 200fache erhöhte PMN-Entzündung. Dies ist bemerkenswert, weil es für CeO<sub>2</sub> keinen MAK-Wert gibt und die CeO<sub>2</sub>-Konzentration von  $2,5 \text{ mg/m}^3$  mit erheblichem Entzündungseffekt bei NanoCare unterhalb des Allgemeinen Staubgrenzwerts der TRGS 900 von  $3 \text{ mg/m}^3$  liegt. In der Abbildungsunterschrift von Fig. 4.23 bei Bruch et al. (2009) heißt es ausdrücklich, dass die Entzündungsmarker auch in der niedrigsten Konzentration von  $0,5 \text{ mg/m}^3$  erhöht waren. Auch diese Befunde lassen eine summarische Beurteilung der NanoCare-Ergebnisse mit „keine Bedenken“ nicht zu.

Nochmals hervorzuheben ist gleichwohl, dass das Nano-TiO<sub>2</sub> vom Typ P25 in der Langzeit-Inhalationsstudie eines sehr erfahrenen und renommierten Fraunhofer-Instituts bereits in den frühen 90er Jahren eindeutig zu Lungentumoren geführt hat (Heinrich et al., 1995). Wegen der seit langem vorhandenen Erkenntnisse heißt es in den Definitionen der Allgemeinen Staubgrenzwerte der DFG (2009) und der TRGS 900, dass der **Allgemeine Staubgrenzwert für ultrafeine Partikelfractionen nicht gilt.**



## 5 Zusammenfassende Diskussion und Schlussfolgerungen zu Nano-GBS

### 5.1 Die Fakten und meine Schlussfolgerung

Wegen ihrer besonderen wirtschaftlichen Bedeutung einerseits und der besonderen Kontroverse hinsichtlich ihrer toxikologischen Bewertung andererseits ist hier besonderes Gewicht auf eine Stoffgruppe gelegt, die mit dem Kürzel **Nano-GBS** zusammengefasst ist. Die drei Buchstaben *GBS* stehen für die neun Worte *alveolengängige granuläre biobeständige Stäube ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität*; die Vorsilbe *Nano* schränkt diese Stoffgruppe auf Materialien ein, deren Primärpartikel kleiner sind als 100 Nanometer. Stäube, die Aggregate oder Agglomerate aus solchen Primärpartikeln enthalten, sind hier definitionsgemäß eingeschlossen. Beispiele für Nano-GBS sind Nanomaterialien aus Industrieruß, Titandioxid, Aluminiumoxid und Zirkonoxid. Es ist zu betonen, dass es neben Nano-GBS verschiedene Nanomaterialien gibt, für die spezifische Toxizität erwiesen oder begründet zu vermuten ist, z.B. Nickel-Nanopartikel, Silber-Nanopartikel, Siliziumdioxid-Nanopartikel, Quantum Dots aus Cadmiumsulfid, Multiwall Carbon Nanotubes. Die Toxizität solcher Nanomaterialien ist von Fall zu Fall zu beurteilen und es ist zu berücksichtigen, dass auch spezifisch toxische Nanopartikel zusätzlich zu der spezifischen Toxizität die Wirkung von Nano-GBS haben, wenn sie relativ wenig bio-beständig sind.

Hier nun zunächst nochmals zusammengefasst die „Fakten“ zur Toxikologie von **Nano-GBS**. Nanomaterialien aus Titandioxid und aus Industrieruß werden seit Jahrzehnten produziert. Sie wurden in vielen toxikologischen Studien untersucht. Im Abschlussbericht des Projektes NanoCare (2009) werden Nanopartikel aus Titandioxid und aus Industrieruß als „gut untersucht“ bezeichnet, sie werden dort als „Referenzmaterial“ geführt. Bereits vor über 10 Jahren haben Langzeit-Inhalationsversuche gezeigt, dass Stäube aus Titandioxid- und aus Industrieruß-Nanomaterialien in der Lunge von Ratten Tumoren induzieren. Die Versuche sind in renommierten wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht, die Tumoren wurden feingeweblich (histologisch) untersucht und typisiert, die Stäube entstammten charakterisiertem kommerziellem Material, die Stäube in den Inhalationskammern wurden zusätzlich charakterisiert, z.B. in Bezug auf den so genannten aerodynamischen Partikeldurchmesser. Die krebserzeugende Wirkung der Titandioxid- und Industrieruß-Nanomaterialien war dabei nicht schwächer, sondern eher stärker als diejenige von gleichzeitig geprüftem Dieselruß. Die Ergebnisse aus den Inhalationsversuchen wurden in Versuchen mit so genannter intratrachealer Instillation bestätigt und auf eine größere Zahl von Nanomaterialien ausgedehnt (aus Siliziumdioxid, Aluminiumoxid und Aluminiumsilikat). Dabei waren die beabsichtigt hergestellten Nanopartikel im Mittel rund doppelt so stark wirksam wie Dieselruß. Das Internationale Krebsforschungsinstitut (IARC) der Weltgesundheitsorganisation hat die Daten zu Industrieruß und Titandioxid begutachtet und

diese Stoffe als „krebserzeugend im Tierversuch“ und als „möglicherweise krebserzeugend beim Menschen“ bewertet (Baan, 2007).

Nano-GBS weisen mit den Rußkernen von Dieselpartikeln die Gemeinsamkeit auf, dass sie schlecht löslich in Körpergewebe sind und dass sie aus einem Stoff bestehen, der chemisch als relativ reaktionsträge („inert“) gilt. Für die toxikologische Bewertung von Nano-GBS ist es deshalb unter anderem von wesentlicher Bedeutung, wie man Dieselruß bewertet. Dieselruß enthält zwar neben den „inerten“ Kohlenstoffkernen eine Vielzahl weiterer Stoffe und auch als krebserzeugend bekannte organische Verbindungen. Aufgrund der Kenntnisse zu den Wirkungsstärken solcher Verbindungen und den relativ geringen Anteilen dieser Verbindungen in Dieselruß war es aber berechenbar, dass die bei Ratten beobachteten Tumoren nach Dieselrußexposition nicht durch die organischen Verbindungen erklärt werden können. Die ähnlichen Wirkungsstärken von Dieselruß und Nano-GBS bestätigen die Einschätzung, dass bei all diesen Stoffvarianten der wesentliche Wirkungsanteil in der Rattenlunge den biobeständigen Partikelanteilen zuzuschreiben ist. Dies wird übereinstimmend von Vertretern ansonsten divergierender Interpretationsrichtungen so gesehen (Nikula et al., 1995; Oberdörster, 2002; Hesterberg et al., 2005; Roller, 2008). Es ist daher gerechtfertigt, *Dieselruß* und *Nano-GBS* als *strukturverwandt* zu bezeichnen.

Für die Exposition gegenüber Dieselmotor-Emissionen sowie gegenüber Umwelt-Feinstaub liegen epidemiologische Erkenntnisse vor, die von manchen Autoren als Beleg für einen Kausalzusammenhang zwischen Dieselruß- bzw. Feinstaub-Exposition und einem erhöhten Lungenkrebsrisiko beim Menschen angesehen werden (Bhatia et al., 1998; Lipsett und Campleman, 1999; MSHA, 2001, 2006; US EPA, 2003; Garshick et al., 2004, 2006, 2008; Hoffmann und Jöckel, 2006; Wichmann, 2004, 2007). Auch aufgrund solcher Befunde wurde in der EU Umwelt-Feinstaub relativ streng reguliert, und es sind mehrere öffentliche Anstrengungen erkennbar, die Dieselruß-Exposition in Innenstädten zu begrenzen: Partikelfilter, Fahrverbote für ältere Diesel-Fahrzeuge etc. Für die nahe Zukunft wird gemäß Richtlinie 1999/30/EG eine Absenkung des Jahresmittelwerts der Feinstaub-Konzentrationen  $PM_{10}$  auf  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  angestrebt: Dabei sind Partikel jeder chemischen Zusammensetzung eingeschlossen. In der Schweiz ist der Jahresmittelwert von  $20 \mu\text{g } PM_{10}/\text{m}^3$  bereits durch die dortige Luftreinhalteverordnung vorgeschrieben (LRV, 2009). Quantitative Risikoabschätzungen anhand epidemiologischer Daten zu Dieselrußexpositionen sprechen für ein deutlich höheres expositionsbezogenes Risiko des Menschen im Vergleich mit den Inhalationsversuchen an Ratten (Tab. 1 und Tab. 3).

Toxikologische Versuche mit Zellkulturen, die auf die Erkennung von Schäden am Erbmateriale der Zellen – insbesondere vor dem Hintergrund der Frage nach genetischer Veränderung der Zellen im Hinblick auf eine mögliche krebserzeugende Wirkung der geprüften Stoffe – zielen, bezeichnet man als In-vitro-Gentoxizitätstests. Solche In-vitro-Gentoxizitätstests zeigten schädliche Effekte von Titandioxid- und Industrieruß-Nanomaterialien und bestätigen insofern ein schädigendes Potential. Dennoch ist der

Mechanismus der Tumorbildung durch Nano-GBS in den Rattenlungen nicht geklärt. Es mögen dabei direkte Mechanismen nach Aufnahme der Partikel in Epithelzellen beteiligt sein. Es mag auch sein, dass die Tumoren ganz wesentlich als Folge der Bildung reaktiver Sauerstoffspezies (ROS, *reactive oxygen species*) oder anderer so genannter Radikale durch Entzündungszellen (Phagozyten, d.h. Makrophagen und neutrophile Granulozyten) entstanden sind. Bereits vor vielen Jahren hieß es in einem Standard-Lehrbuch der Pharmakologie und Toxikologie (Forth et al., 1998): *„Die Radikalbildung von Phagocyten steht eindeutig im Dienste der Infektabwehr. ... Im Falle von Infektionskrankheiten scheint die **simultane Wirtsgewebsschädigung ein kaum verzichtbarer Preis** für eine effiziente Infektabwehr zu sein. Unglücklicherweise antworten Phagocyten jedoch weitestgehend ähnlich auf nichtinfektiöse Entzündungsreize, im Prinzip auf alles, was als „fremd“ erkannt wird, vorzugsweise, wenn es korpuskulärer Natur ist. ... Es besteht daher theoretisch kaum eine Chance, daß ein wie auch immer gearteter Entgiftungsmechanismus mit diesen extrem schnellen Reaktionen in vivo konkurrieren könnte. Man muß vielmehr davon ausgehen, daß OH<sup>•</sup> (Anm.: eine reaktive Sauerstoffspezies, ROS) die biologischen Strukturen schädigt, wenn immer die zuvor geschilderten Oxidationsschutzmechanismen dessen Bildung nicht verhindern können“.*

Es ist nicht belegt, dass die ROS, welche durch Phagozyten nach Partikelaufnahme produziert werden, bis zu einer gewissen Grenze oder Schwelle gänzlich (d.h. zu 100 %) durch Antioxidantien bzw. durch DNA-Reparatur unschädlich zu machen sind. Ein 100%iger Schutz ist auch vor dem Hintergrund biologisch/chemischer Grundzusammenhänge nicht plausibel. So wird z.B. bereits die ohne Einwirkung schädlicher Fremdstoffe im Organismus produzierte ROS-Bildung – außerhalb der Partikeldiskussion – für Alterungsprozesse verantwortlich gemacht. Diese Alterung würde folglich gar nicht stattfinden, wenn endogene – und bis zu einer gewissen Grenze auch fremdstoff-induzierte – ROS zu 100 % durch Antioxidantien unschädlich gemacht würden. In wissenschaftlichen Diskussionen an anderer Stelle – d.h. wenn es *nicht* um GBS geht – wird neben dem Altern sehr deutlich auch ein unvermeidbares Krebsrisiko auf endogene ROS zurückgeführt, z.B. Feinendegen (2006): *„So sind ROS einerseits generell, ob sie durch Strahlen induziert sind **oder endogen entstehen**, potentiell toxisch durch ihre Bildung sekundärer molekularer Strukturveränderungen mit womöglich Kaskaden von sekundären biochemischen Reaktionen, wo immer sich dazu die Gelegenheit bietet. ... Man rechnet bei Normalpersonen mit etwa einer Mutation pro Zelle pro Tag allein als Resultat der von endogenen ROS schließlich dauerhaft bleibenden DNS-Veränderungen in überlebenden Zellen. Diese Mutationen sind wesentlich verantwortlich für zelluläres Altern und damit auch für das Altern des Organismus. **Die spontane Krebshäufigkeit in der Bevölkerung wird hauptsächlich auf Fehler der DNS-Reparatur nach endogener Schädigung und das Versagen anderer Abwehrmechanismen zurück geführt.**“* Vor diesem Hintergrund ist es nicht naheliegend, dass gerade die durch Phagozyten gebildeten ROS bis zu einem erheblichen Überladungszustand vollständig unschädlich gemacht werden. Realistischerweise ist stets mit einer

Grundbelastung an ROS-Bildung in der Lunge zu rechnen – ein relativ kleines, aber nicht auszuschließendes Risiko. Selbst wenn es eine Schwelle gibt, ist es nicht möglich, diese Schwelle allgemeingültig für eine große Population mit vielen unterschiedlich empfindlichen Individuen zu bestimmen.

Somit liegen eindeutige Befunde aus Langzeit-Tierversuchen und aus In-vitro-Genotoxizitätstests vor. Wegen der grundsätzlichen Grenzen wissenschaftlicher Methoden (siehe nächster Abschnitt) kann anhand der vorliegenden *epidemiologischen* Daten zu Titandioxid und Industrieruß ein krebserzeugendes Potential beim Menschen weder bestätigt noch ausgeschlossen werden. Epidemiologische Studien mit strukturverwandtem Dieselruß sprechen eher für als gegen ein krebserzeugendes Potential beim Menschen; quantitative Risikoabschätzungen haben zu höheren Werten geführt als die Inhalationsversuche an Ratten. Der Mechanismus der Tumorbildung durch Nano-GBS in den Rattenlungen ist nicht geklärt, möglicherweise beruht die Tumorbildung weniger auf „primärer“ als auf „sekundärer“ Genotoxizität (d.h. vermittelt durch Abwehrreaktionen von Entzündungszellen). Bei nüchterner wissenschaftlicher Beurteilung der möglichen Abläufe im Organismus ist es aber keineswegs zwingend, von einer Schwelle auszugehen.

Zusammengefasst nochmals ganz kurz die „Eckpunkte“:

1. Nanomaterialien aus Industrieruß und aus Titandioxid in Inhalationsversuchen (und Instillationsversuchen) an Ratten tendenziell stärker krebserzeugend als Dieselruß (Lungentumoren).
2. Keine geeigneten epidemiologischen Daten zum Krebsrisiko durch synthetische Nanomaterialien; aber expositionsbezogene Risikoabschätzungen für Lungenkrebs durch Dieselruß anhand epidemiologischer Daten höher als anhand der Inhalationsversuche mit Ratten.
3. Erbgutschädigende Effekte von synthetischen Nanomaterialien in Zellkulturversuchen (in vitro) festgestellt.
4. Wirkungsmechanismus der Tumorbildung bei Ratten letztlich nicht geklärt. So genannter sekundärer Wirkungsmechanismus möglich (vermittelt durch reaktive Sauerstoffspezies), aber nicht notwendigerweise mit einer Wirkungsschwelle (d.h. unschädlichen Dosis) verbunden. „Overload“ keine nachgewiesene Ursache.

In einer zusammenfassenden Betrachtung von epidemiologischen und tierexperimentellen Befunden sowie von In-vitro-Daten und mechanistischen Überlegungen habe ich deshalb begründet, dass Nano-GBS als krebserzeugend gemäß der EU-Kategorie 2 (Carc.Cat. 2; R49) der Richtlinie 67/548/EWG angesehen werden sollten (Roller, 2008, 2009). Dies entspricht der Kategorie Carc. 1B 350i nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 (= *Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemi-*

als = GHS; EU, 2008). Dabei ist es wichtig, auf die Zusätze R49 bzw. 350i zu achten; dies bedeutet, dass die Evidenz nur für die **inhalative** Aufnahme für ausreichend erachtet wird. Für orale und dermale Aufnahme gibt es keine ausreichenden Daten.

## 5.2 Grundsätzliches zu den Erkenntnismöglichkeiten von Wissenschaft und regulatorischer Toxikologie

Der Ausschuss für Gefahrstoffe hat „im Rahmen einer gesellschaftspolitischen Setzung ein Gesamtkonzept zur Festlegung risikobasierter Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe erarbeitet“ (AGS, 2008). Der entsprechende Beschluss enthält die „Beschreibung eines stoffunabhängigen gestuften Maßnahmekonzeptes zur Risikominderung in Abhängigkeit von der Höhe des Risikos“ und die „Festlegung stoffübergreifender Risikogrenzen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen“. Dabei hat der Ausschuss für Gefahrstoffe Zahlenwerte für Krebsrisiken genannt, die an heutigen Arbeitsplätzen für möglich erachtet werden, d.h. er hat „folgende stoffübergreifende Risikogrenzen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen beschlossen: ein Akzeptanzrisiko: übergangsweise von 4 : 10 000, spätestens ab 2018 von 4 : 100 000, unterhalb dessen ein Risiko akzeptiert und oberhalb dessen ein Risiko unter Einhaltung der im Maßnahmenkatalog spezifizierten Maßnahmen toleriert wird, sowie ein Toleranzrisiko: von 4 : 1 000, oberhalb dessen ein Risiko nicht tolerabel ist“. Eine ethische oder ökonomische Diskussion dieses Konzepts ist nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts (zu ethischen Fragen siehe aber: Pott, 2009). Es geht hier vielmehr um die Frage der empirischen Zugänglichkeit solcher relativ niedrigen Risikohöhen. Es geht um den Gesichtspunkt, dass expositionsbedingte Risikohöhen von 4 zu 100.000 bis 4 zu 1.000 fast immer einen rein statistischen, abstrakten Charakter haben. Das heißt, dass nur in seltenen Einzelfällen ein Expositionsszenario mit einem Krebsrisiko von z.B. 1 zu 1.000 im Sinne eines wissenschaftlich exakt belegten Kausalzusammenhangs verbunden ist. Vielleicht trifft dies bei Nasentumoren nach gewissen Holzstaubexpositionen zu. Das Risiko dieser Nasentumoren in der Allgemeinbevölkerung ist so niedrig, dass bereits relativ wenige Fälle nach Holzstaubexpositionen einigermaßen klar der Holzstaubexposition zugeschrieben werden können und gleichzeitig einem Eintrittsrisiko von weniger als 1 % entsprechen. Im Falle der Erkrankung „Lungenkrebs“ können dagegen Eintrittswahrscheinlichkeiten von weniger als 1 % einer einzelnen Stoffexposition nicht mit Sicherheit zugeordnet werden. Ein Lungenkrebsrisiko von weniger als 1 % hat stets den Charakter einer Extrapolation, wenn es der Exposition gegenüber einem einzelnen Stoff am Arbeitsplatz zugeschrieben wird. Dies ist bedingt durch die Höhe des Lungenkrebsrisikos in der männlichen Allgemeinbevölkerung von zirka 7 %. Um den Einfluss einer bestimmten Exposition von dieser „Hintergrundhäufigkeit“ und ihrer Zufallsstreuung mit Sicherheit abgrenzen zu können, ist in der Regel eine Risikoverdopplung erforderlich. Die Verdopplung eines Risikos von 7 % bedeutet ein zusätzliches Risiko von 7 % ( $2 \times 7 = 7 + 7 = 14$ ).

Man muss es sich bewusst machen: Wenn man ein Lungenkrebsrisiko durch eine Stoffexposition nur dann als gegeben annimmt, wenn genau durch diese Exposition ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko bei Menschen epidemiologisch mit statistischer Signifikanz und entsprechend den so genannten Kausalitätskriterien „nachgewiesen“ ist, dann sind bereits viele Menschen durch diese Exposition schwer erkrankt bzw. deshalb verstorben. Das rechnerische Risiko liegt dann zwangsläufig nicht nur im Bereich von 4 zu 10.000, sondern mehr als einen Faktor 100 höher, also z.B. bei 700 zu 10.000. Sonst hätte das Risiko gar nicht epidemiologisch erkannt werden können. Dies ist keine Gesetzmäßigkeit, die speziell für Nanomaterialien gilt, sie gilt für alle Stoffe. Dies ist der Grund dafür, dass es sehr wahrscheinlich mehr Lungenkrebs erzeugende Stoffe gibt als in epidemiologischen Studien erkannt wurden. Dies ist auch ein Grund dafür, dass man praktisch für all diejenigen Stoffe, die bereits beim Menschen als Lungenkrebs erzeugend erkannt und anerkannt sind, Hypothesen formulieren kann, die Lungenkrebs erzeugende Wirkung sei nur oberhalb einer bestimmten Expositionshöhe von Bedeutung, unterhalb einer Schwelle bestünde kein Risiko oder kein nennenswertes Risiko. Nachfolgend wird an Beispielen erläutert, dass sich auch für Stoffe, die generell als krebserzeugend – auch als Umweltkanzerogene – angesehen werden, in der wissenschaftlichen Literatur Aussagen finden, die krebserzeugende Wirkung sei im Bereich realistischer Expositionen nicht vorhanden oder nur von relativ geringer Bedeutung. Einen wissenschaftlich zweifelsfreien Nachweis einer krebserzeugenden Wirkung unter den Bedingungen heutiger Arbeitsplätze oder Umweltexpositionen gibt es **auch für diese Stoffe nicht**. Es gibt aber das Vorsorgeprinzip.

So wurden z.B. folgende Stoffe von der Deutschen Forschungsgemeinschaft als krebserzeugend beim Menschen anerkannt und zwar anhand der Lungenkrebs erzeugenden Wirkung in epidemiologischen Studien: Arsen(verbindungen), Asbest, Cadmium(verbindungen), Chrom(VI)-Verbindungen, Nickelverbindungen und Quarz. Für alle diese Stoffe gibt es wissenschaftliche Arbeiten, in denen für eine Schwelle oder zumindest für ein niedrigeres Risiko plädiert wird als es einer linearen Extrapolation aus den empirischen Risikomaßzahlen entspricht. In einer neueren Arbeit zu Lungenkrebs durch Arsen werden die epidemiologischen Daten so interpretiert, dass vor allem hohe Expositionsspitzen ein besonderes Risiko bedingten, bei niedrigeren Konzentrationen würde demnach das Risiko erheblich geringer sein als entsprechend einem linearen Verlauf zu erwarten (Lubin et al, 2008). Dagegen wird Arsen als störende Einflussgröße in einer Studie zum Lungenkrebsrisiko durch Cadmium angeführt: Das Risiko durch Cadmium sei kleiner als es scheine, wegen des Einflusses gleichzeitiger Arsenexposition (Sorahan und Lancashire, 1997). Manche Autoren lassen insbesondere für den so genannten Weißasbest (Chrysotil) die Möglichkeit einer Wirkungsschwelle oberhalb umweltrelevanter Belastungen durchblicken (Camus et al., 1998). Zum Teil wird das Risiko durch reinen Weißasbest überhaupt als vernachlässigbar bezeichnet (Yarborough, 2007; Eggertson, 2008). Bei Quarz wird immer wieder die Frage aufgegriffen, ob der Stoff als solcher überhaupt krebserzeugend sei und nicht vielmehr Lungenkrebs nur als Folge einer schweren Fibrose (Silikose) ausgelöst werde.

Demnach sollte Quarz „eigentlich“ kein kanzerogenes Potential beim Menschen besitzen und die Vermeidung einer Silikose auch zuverlässig jedes Lungenkrebsrisiko durch Quarzexposition vermeiden (z.B. Kurihara und Wada, 2004). Die Autoren einer epidemiologischen Studie zur Kanzerogenität von Chrom haben ihre Ergebnisse so interpretiert, dass bei Konzentrationen, die um das Vielfache oberhalb der Umweltkonzentrationen liegen, eine Wirkungsschwelle bestehen könnte (Luippold et al., 2003). Auch für Nickel gibt es so etwas wie Schwellen-Postulate. So hat die international besetzte Expertengruppe zur Bewertung der Kanzerogenität von Nickelionen ICNCM (1990) in ihrem Resumee darauf hingewiesen, dass beobachtete erhöhte Lungenkrebsrisiken durch Nickelexpositionen auf Konzentrationen oberhalb von  $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  beschränkt seien und dass demzufolge das Risiko durch umweltrelevante Konzentrationen unterhalb von  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  verschwindend gering sein könnte – wenn es überhaupt vorhanden wäre. Alle diese Thesen können empirisch nicht zweifelsfrei widerlegt werden, weil die Grundgesetze der Mathematik eine Beweisführung anhand epidemiologischer Daten nicht zulassen (zu den Grenzen epidemiologischer Studien siehe auch: Woitowitz et al., 1996).

Für Dieselruß gibt es besonders umfangreiche epidemiologische Studien mit besonders großen Kohorten. Es wurden konsistent statistisch signifikante Erhöhungen des Lungenkrebsrisikos festgestellt. Dennoch ist Dieselruß institutionell nicht als erwiesenes Humankanzerogen anerkannt. Es werden z.B. nicht näher quantifizierbare Störeinflüsse unterschiedlichen Rauchverhaltens angeführt. Es ist auch plausibel, dass sich nach Abschluss einer epidemiologischen Untersuchung die technischen Expositionsbedingungen gegenüber jener verflossenen Zeit geändert haben, in der die Exposition der untersuchten Beschäftigten begann. Die MAK-Kommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat die epidemiologischen Studien zu Dieselruß mit folgender Begründung als nicht hinreichend aussagefähig bewertet: *„Aufgrund der neuen Technologie der Dieselmotoren haben sich die Emissionen qualitativ und quantitativ erheblich geändert. Da man davon ausgehen muss, dass erst Ende der 90er Jahre diese neuen Dieselmotoren eingesetzt wurden, beruhen alle vorliegenden epidemiologischen Studien, die 2007 bewertet wurden, auf Expositionen gegen ältere Dieselmotoremissionen. Eine Bewertung der neuen Dieselmotoremissionen kann erst bei Vorliegen geeigneter Studien erfolgen“* (DFG, 2009; S. 144). Selbst wenn also die hohen Hürden der statistischen Voraussetzungen und der Kausalitätskriterien zum epidemiologischen Nachweis eines erhöhten Lungenkrebsrisikos erfüllt sind, dann kann die „Relevanz“ der Ergebnisse mit dem Hinweis auf quantitativ oder qualitativ veränderte Expositionsbedingungen in Zweifel gezogen werden.

All diese Erkenntnisse zu den grundsätzlichen Grenzen naturwissenschaftlicher Methoden sind nicht neu. Die erheblichen Schwierigkeiten, epidemiologisch Kausalzusammenhänge zwischen bestimmten Stoffexpositionen und erhöhten Krebsrisiken nachzuweisen, waren der Grund dafür, weshalb vor Jahrzehnten nach Alternativen, z.B. in Form von Tierversuchen gesucht wurde. Tierversuche bieten die Möglichkeit,

kontrolliert höhere Expositionen zu verwenden, damit höhere Risiken bei den Versuchstieren zu „provizieren“ und so mit realisierbaren Gruppengrößen statistisch signifikante Nachweise zu ermöglichen. Die spontane Häufigkeit von Lungentumoren bei manchen Rattenstämmen liegt bei ungefähr 1 %. Realistische Gruppengrößen liegen bei 50 Tieren. Das Auftreten von 1 % Tieren mit Lungentumor unter 50 Tieren ist nicht möglich (dies wären 0,5 Tiere). Das Auftreten von 1 Tier mit Lungentumor unter 50 Tieren entspricht einem Risiko von  $1 / 50 = 2 \%$ . Das kann bereits expositionsbedingt sein, es kann aber auch eine zufällige Ausprägung des „Spontanrisikos“ sein. Statistisch signifikant sind Tumorfrequenzen in der Regel erst oberhalb von 10 %. Man wählt daher so hohe Expositionen, dass Risikohöhen von 20, 30, 40 oder mehr Prozent möglich sind und dass somit die statistische Aussagekraft unzweideutig ist und zusätzlich die Form einer Expositions-Häufigkeitsbeziehung beschrieben werden kann. Die Aussagekraft solcher Tierversuche wurde international akzeptiert und auch formal in einen rechtlichen Rahmen aufgenommen (EU, 2004, 2008; GefStoffV, 2004).

Man kann zwar die relativ hohen Expositionen in Tierversuchen als Nachteil auffassen, sie sind aber nicht ein vermeidbarer Design-Fehler individueller Studien, sondern sie sind die Voraussetzung für den „Sinn“ der Versuche. Vereinfacht gesagt: Würde man in Kanzerogenitätsversuchen nur Expositionen wie an heutigen Arbeitsplätzen verwenden, dann müsste das Risiko an den heutigen Arbeitsplätzen bei 10 % oder höher liegen, um im Tierversuch „etwas erkennen“ zu können. Wenn dann in einem solchen Versuch kein signifikanter Nachweis eines erhöhten Risikos erfolgt, dann könnte das daran liegen, dass die Substanz nicht krebserzeugend ist, es könnte aber auch daran liegen, dass das Risiko nicht 10, sondern nur 5 % beträgt. Ein – nicht erkanntes – Risiko von 5 % liegt aber um mehr als einen Faktor 10 höher als die „Toleranzgrenze“ von AGS (2008), es würde unter 100.000 Exponierten das wahrscheinliche Eintreten von 5.000 stoffbedingten Krebserkrankungen bedeuten.

Nach meinem Eindruck werden Langzeit-Tierversuche zum Krebsrisiko in der Gesellschaft vor allem mit zwei „Argumenten“ kritisiert. Eines dieser Argumente ist, die Expositionen seien zu hoch, artifiziell, die Ergebnisse nicht auf „realistische“ Expositionsverhältnisse übertragbar. Das andere Argument ist, Tierversuche seien an sich unethisch, der Schutz aller Lebewesen (zumindest mit einem gut entwickelten Nervensystem, also aller Säugetiere) sei mit dem Schutz der menschlichen Gesundheit (zumindest) gleichzusetzen. Das zweite Argument hat einen so stark philosophischen oder „religiösen“ Charakter (siehe Buddhismus), dass es nicht naturwissenschaftlich zugänglich ist, es kann nur respektvoll zur Kenntnis genommen werden, auch wenn es nicht geteilt wird. Sofern ein drittes Argument verwendet wird, die Entstehung von Krankheiten sei bei „Menschen und Tieren“ grundsätzlich verschieden, Tierversuche seien „nicht auf den Menschen übertragbar“, scheinen auch dort tatsächlich andere Motive beteiligt (darüber kann zwar wissenschaftlich diskutiert werden, das würde aber hier den Rahmen sprengen; hier nur der nochmalige Hinweis auf geltendes nationales und EU-Recht, s. Abschnitt 3.3). Es ist klar, dass der völlige Verzicht auf Tierversuche

für die Bewertung bzw. technische Verwendung von Gefahrstoffen erhebliche Konsequenzen von unabsehbarem Ausmaß hätte: Entweder würden die Stoffe ungeprüft verwendet und eventuelle Spätfolgen würden in Kauf genommen oder man müsste in „radikaler Vorsorge“ gänzlich auf technische Neuerungen verzichten. Das erste Argument der hohen Expositionen in Tierversuchen wurde bereits im vorausgegangenen Absatz erläutert. Niedrigere Expositionen würden die Versuche *ad absurdum* führen, sie hätten dann keine Chance auf einen sinnvollen Erkenntnisgewinn (das Risiko am Arbeitsplatz ist sicherlich nicht höher als 10 %, ein niedrigeres Risiko kann aber im Versuch gar nicht sicher erkannt werden) und wären als „unsinnig“ tatsächlich nicht mit dem Tierschutz in Einklang zu bringen, dürften meines Erachtens also auch von den Kommissionen, die solche Versuche genehmigen müssen, gar nicht genehmigt werden.

In Tab. 4 sind Publikationen aufgeführt, die Effektnachweise in Zellkulturversuchen beschreiben. Titandioxid- und Industrierußstäube haben sich eindeutig als gentoxisch *in vitro* gezeigt. Aber diese Ergebnisse sind bisher nicht als Beleg für eine krebs-erzeugende Wirkung von Nano-GBS anerkannt worden. Vielmehr wird allgemein die Aussagekraft von *In-vitro*-Gentoxizitätstests stark in Zweifel gezogen, insbesondere dann, wenn in solch einem Test ein gentoxischer Effekt gefunden wird. Hierzu gibt es sehr umfangreiche Publikationen. So hat z.B. eine Arbeitsgruppe die Voraussagekraft von *In-vitro*-Gentoxizitätstests im Hinblick auf den gesetzlich vorgeschriebenen Ersatz von Tierversuchen zur Testung von Kosmetika untersucht. In den Publikationen (rund 300 Seiten in der renommierten Zeitschrift *Mutation Research*) kommen Kirkland et al. (2005, 2007a, b) zu dem Ergebnis, dass insbesondere die Häufigkeit so genannter falsch positiver Ergebnisse in Relation zu Karzinogenitätstests zu beklagen ist, also gewissermaßen die Häufigkeit „falschen Alarms“. „Positiv“ bei einem solchen Test bedeutet, dass ein schädlicher („negativer“) Effekt gefunden wurde.

Die Arbeiten von Kirkland et al. (2007a,b) haben bereits Eingang in den „amtlichen“ Leitfaden des AGS (2008) zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen gefunden, indem es dort heißt: *„Bei der Bewertung von Gentoxizitätstests ist zu bedenken, dass bis zu 80 Prozent der Stoffe, die negativ in Karzinogenitätstests an Nagern sind (Anm.: die keinen Effekt im Tierversuch gezeigt haben), in einem oder mehreren In-vitro-Tests positiv sind (Anm.: dort einen Effekt zeigen). Dies betrifft vor allem Chromosomenaberrationstests, Mikrokerntests und den Maus-Lymphom-Test. Hierfür gibt es in Abhängigkeit vom verwendeten Testsystem und von der Substanzklasse zahlreiche Gründe, die die Übertragbarkeit der In-vitro-Ergebnisse auf die In-vivo-Situation nicht gestatten“*. Dies bedeutet, dass Gentoxizitätsbefunde aus einem großen Teil der üblichen *In-vitro*-Gentoxizitätstests einschließlich der Standard-Tests wie Ames-Test und Maus-Lymphom-Test als nicht aussagefähig zu beurteilen sind, weil sie *„die Übertragbarkeit der In-vitro-Ergebnisse auf die In-vivo-Situation nicht gestatten“*. Letztlich ist damit generell die Aussagekraft von *In-vitro*-Gentoxizitätstests in Frage gestellt. Insofern erscheint es folgerichtig, wenn Kirkland et al. (2007b) einen Wunsch nach **radikal neuen**

**In-vitro-Verfahren** zum Ausdruck bringen und damit eine Einschätzung der bisherigen fast als wertlos nahelegen: „*Finally, the future of in vitro testing may lie with **radically new assays** rather than supplementary investigations to interpret the relevance of results from existing assays. If new assays with improved prediction of human hazard were available, there would be fewer in vitro positive results to investigate.*“

Aus den obigen Ausführungen in diesem Abschnitt folgt, dass ohne einen gewissen Vorsorgegedanken ein Schutz gegen krebserzeugende Stoffe an heutigen Arbeitsplätzen oder gegen Umweltexpositionen überhaupt nicht möglich ist. Ein zweifelsfreier Nachweis eines Risikos unter diesen Expositionsbedingungen ist extrem unwahrscheinlich. Stoffe wie Arsen, Asbest, Benzol, Cadmium, Chrom und Nickel gelten nach verbreiteter Wahrnehmung nicht nur als „Arbeitsplatzkanzerogene“, sondern auch als „Umweltkanzerogene“. Es gibt aber keinen epidemiologischen Nachweis, dass genau diese Stoffe krebserzeugend unter heutigen Umweltbedingungen sind. Es gibt keine Tierversuche, in denen krebserzeugende Wirkung dieser Stoffe unter vergleichbaren Expositionsbedingungen nachgewiesen wurde. Die Aussagekraft von Zellkulturversuchen (in vitro) ist unklar, die vorhandenen in-vitro-Daten zu den genannten Stoffen beweisen keineswegs eine krebserzeugende Wirkung unter Umweltbedingungen (teilweise wird anhand solcher Daten sogar die „Niedrigdosisrelevanz“ wegen eines „sekundären“ Wirkprinzips eher in Frage gestellt). **Wenn man Stoffe wie Arsen, Asbest, Benzol, Cadmium, Chrom und Nickel nicht nur als „Arbeitsplatzkanzerogene“, sondern auch als „Umweltkanzerogene“ bezeichnet, so setzt das deshalb die Anwendung eines „Vorsorgeprinzips“ voraus. Man muss sich dieser Zusammenhänge und der Grenzen naturwissenschaftlicher Erkenntnis bewusst sein, wenn man sagt, man kenne die schädlichen Wirkungen von Nanopartikeln nicht oder es sei bisher kein Fall bekannt, bei dem ein Mensch nachweislich durch Nanopartikel krank wurde, oder eine 5-Tagesstudie mit einem *no-observed-effect-level* bei 20 Ratten hätte keine gesundheitlichen Bedenken ergeben.**

### 5.3 Die Overload-Fiktion und der Vertrauensverlust

In dem Abschlussbericht der NanoKommission (2008) wird ausgedrückt, die Nanotechnologie befinde sich in einem frühen Stadium und das Wissen über Risiken durch Nanomaterialien sei begrenzt; der Vorsorgegedanke wird betont. So heißt es z.B. im Vorwort (S. 4) „*Vorwort – Die Nanotechnologien sind eine Schlüsseltechnologie von strategischer Bedeutung. Wir haben bei ihr in einem vergleichsweise frühen Stadium der Technologieentwicklung die Chance, eine neue Qualität von Innovationskultur zu verwirklichen, die den Prinzipien der Nachhaltigkeit und der Risikovorsorge verpflichtet ist*“ und weiter unten (S. 25): „*Die Arbeit der Deutschen NanoKommission ist geprägt vom Grundsatz der Vorsorge*“. Gleichzeitig ist aber in dem 70 Seiten starken Bericht der NanoKommission keiner der Begriffe *Entzündung, Fibrose, Tumor, Krebs* oder *Mesotheliom* enthalten, obwohl umfangreiche Tierversuche einschließlich Tumor-

induktion längst vorlagen und obwohl es bekannt sein musste, dass manche Nanopartikel toxische Metallspezies enthalten, z.B. Cadmium in Quantum Dots.

*Die Deutsche NanoKommission wurde Ende 2006 als zentrales Dialoggremium im Rahmen der Nano-Initiative der Bundesregierung geschaffen* (NanoKommission, 2008, S. 21; s. Abschnitt 4.1). Das Projekt NanoCare wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (www.nanopartikel.info). Das Bundesministerium für Bildung und Forschung war auch in der NanoKommission vertreten (Dr. Wolfgang Stöffler; außerdem: der Vorsitzende der Nanokommission, Wolf-Michael Catenhusen, war bis 2005 Staatssekretär im Bundesministerium für Bildung und Forschung); auch die großen im NanoCare-Konsortium beteiligten Industrieunternehmen waren in der NanoKommission bzw. deren Arbeitsgruppen (AG) vertreten, führende Wissenschaftler des NanoCare-Projektes waren Mitglieder der AG 2 „Risiken und Sicherheitsforschung“ der NanoKommission. Im Abschlussbericht des Projektes NanoCare findet sich ebenfalls keine breite Diskussion der krebserzeugenden Wirkung von Nanomaterialien bei Ratten, es wird aber der Langzeit-Inhalationsversuch mit Nano-TiO<sub>2</sub> kurz erwähnt und es wird davon gesprochen, dass man „zwei bereits gut untersuchte Nanomaterialien: Titandioxid und den Industrieruß Carbon Black“ ausgewählt habe. Hier ist also diesbezüglich nicht mehr von einem Mangel an Information die Rede, sondern von *gut untersuchten* Stoffen. Aus der Berichterstattung von NanoCare geht aber hervor, dass man die Tumoren bei Ratten für Schwellenwertphänomene hält. Die Autoren sind dabei offensichtlich auf derselben Linie, die auch zuvor in mehreren Publikationen vertreten wurde mit dem Schlagwort des *Overload* (siehe z.B.: Oberdörster, 1995, 2002; Mauderly, 1996; UBA, 1999; Hesterberg et al., 2005; Morfeld et al., 2006; Baan, 2007; EVONIK, 2007a, 2008; Greim und Ziegler-Skylakakis, 2007; Roller, 2007, 2009; Valberg et al., 2009).

Dabei drängt sich der Verdacht auf, dass bereits innerhalb der NanoKommission intern die Tumoren als nicht relevant bewertet wurden und deshalb die Öffentlichkeit auf der Grundlage „unsicherer“ oder „irrelevanter“ Befunde „nicht beunruhigt“ werden sollte. Mit dieser Interpretation scheint die „Selbsteinstufung“ in Sicherheitsdatenblättern zu TiO<sub>2</sub> übereinzustimmen (s. auch Pott, 2009). Offenbar ist dem Produzenten bekannt, dass das Internationale Krebsforschungsinstitut (IARC) der Weltgesundheitsorganisation die vorliegenden Rattenstudien als ausreichenden Beleg für die Kanzerogenität von Titandioxid im Tierversuch bewertet hat (Baan, 2007). Gleichwohl heißt es in den Sicherheitsdatenblättern, dass *die wissenschaftliche Diskussion zur tumorigenen Wirkung anorganischer schwerlöslicher Partikel – wie Titandioxid – noch nicht abgeschlossen* sei; auf *Overload* wird dort folgendermaßen Bezug genommen: **„Nach Ansicht vieler Inhalationstoxikologen resultiert die in Experimenten an Ratten beobachtete Tumorbildung aus einem artspezifischen Mechanismus bei Überlastung der Rattenlunge (Overload-Phänomen). Entsprechende Befunde sind bei der**

*Exposition des Menschen bisher nicht aufgetreten.*<sup>3</sup> (Evonik, 2007a, 2008). Trotz der Zitierung der IARC-Bewertung von Titandioxid als erwiesenermaßen krebserzeugend im Tierversuch lautet daher – juristisch wohl korrekt – die Aussage zu *möglichen Gefahren* in den Sicherheitsdatenblättern folgendermaßen: „Das Produkt ist aufgrund uns vorliegender Daten kein gefährlicher Stoff im Sinne des Chemikaliengesetzes beziehungsweise der Gefahrstoffverordnung in der zur Zeit gültigen Fassung“. Bei Nano-Kommission (2008) wurden gleichzeitig intensiv das Vorsorgeprinzip und „Transparenz“ thematisiert. Die schwerwiegenden Befunde aus Tierversuchen und die Frage des „Overload“ wurden aber dort gar nicht erwähnt.

In der Fachliteratur zu GBS und in Gremiendiskussionen spielt der Begriff des „Overload“ eine große Rolle. Man kann sogar die Schlussfolgerung ziehen, dass die Frage, wie man den so genannten Overload-Mechanismus bewertet, den Schlüssel zur Bewertung der GBS und der Nano-GBS darstellt. Näheres zu den wissenschaftlichen Hintergründen ist in Abschnitt 3.3.5 dargestellt. Wesentlich bei der Overload-These ist, dass eine Wirkungsschwelle postuliert wird, d.h. eine Grenzbelastung der Lunge, unterhalb derer eingeatmete Partikel keine langfristig schädlichen Wirkungen auslösen. Dabei wird gelegentlich auch postuliert, dass dieses Wirkprinzip überhaupt nur bei Ratten, aber nicht bei Menschen eine Rolle spiele. Aus unserer Sicht ist die Overload-These eine unbewiesene Behauptung, wobei es besonders problematisch ist, dass sie letztlich auch nicht bewiesen oder widerlegt werden kann. Es ist zwar richtig, dass sich die „Abtransportgeschwindigkeit“ von Partikeln aus der Rattenlunge mit zunehmender Staubbeladung der Lunge verringert (Abschnitt 3.3.5), die Verbindung dieser Verlangsamung der Lungenreinigung mit der Tumorbildung ist aber ein unbewiesenes gedankliches Konstrukt. Diese gedankliche Verbindung ist bei Oberdörster (1995) mit einer Grafik illustriert (s. Pott, 2009, Folie 14). Es handelt sich dabei um ein Diagramm mit x- und y-Achse und mehreren Kurven, „von Hand“ gezeichnet, ohne konkrete Skalierung (*arbitrary units*, willkürliche Skaleneinheiten) und ohne Zahlenwerte an der y-Achse. Das Diagramm zeigt Kurven, welche die Abhängigkeit der Partikelmenge in der Lunge von der Zeit seit Beginn einer inhalativen Exposition symbolisieren. Eine der Kurven erreicht ein waagerechtes Niveau, ein „Plateau“, sie soll den Zustand des Gleichgewichts unterhalb des Overload symbolisieren; daran ist geschrieben: *no lung tumors*

3 An dieser Stelle ist unklar, was mit „entsprechende Befunde“ gemeint ist. In den Sicherheitsdatenblättern heißt es weiter: „Für den Menschen bestehen nach IARC keine ausreichenden Hinweise auf eine kanzerogene Wirkung von Titandioxid.“ Diese Formulierungen mögen bei Nicht-Experten den Eindruck erwecken, es lägen aussagefähige Ergebnisse von Studien an Arbeitsplätzen vor, die belegten, dass dort keine Lungenkrebskrankungen verursacht wurden. Tatsächlich ist es aber epidemiologisch sehr schwierig, ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko nachzuweisen. So wurde z.B. in einer umfangreichen Studie in der Titandioxid produzierenden Industrie in Europa mit 306 Lungenkrebstodesfällen ein statistisch signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko festgestellt (Bofetta et al., 2004). Aufgrund der mannigfaltigen möglichen Einflüsse in solchen großen Studien und dem hohen Hintergrundrisiko bei Männern kann diese Risikoerhöhung nicht mit ausreichender Aussagesicherheit der Titandioxidexposition als Ursache zugeschrieben werden (siehe auch Abschnitt 5.2 sowie Roller, 2009). Eine andere, kleinere Studie in den USA, in der mit 61 Lungenkrebstodesfällen empirisch kein erhöhtes Lungenkrebsrisiko festgestellt wurde, darf deshalb auch nicht als Beleg für das Fehlen krebserzeugender Eigenschaften des Materials interpretiert werden (Fryzek et al., 2003). Im übrigen dürfte es sich bei diesen Arbeitsplätzen überwiegend um „herkömmliches“ TiO<sub>2</sub> und nicht um Nanomaterial gehandelt haben.

or fibrosis. Zwei weitere Kurven steigen darüber stetig an. Sie sollen die Überlastung der Lungenreinigung, den Overload, symbolisieren, daran ist geschrieben: *fibrosis likely and lung tumors may occur*. In der Abbildungsunterschrift bei Oberdörster (1995) heißt es: „*indicating the existence of a threshold below which no fibrogenic or tumorigenic pulmonary responses occur*“. *Threshold* ist das englische Wort für Schwelle. Es gibt aber keinen Beleg dafür, dass unterhalb einer bestimmten Belastung keine expositionsbedingten Tumoren auftreten können. Es ist hier in Abschnitt 5.2 ausführlich erläutert, dass bei allen Stoffen unterhalb gewisser Expositionen kein erhöhtes Risiko mehr *nachgewiesen* (gemessen) werden kann; dies bedeutet keineswegs, dass dort kein Risiko verursacht wird. Auch die Höhe dieser Risikowerte ist in Abschnitt 5.2 erläutert. Die Zeichnung mit ihren Beschriftungen bei Oberdörster (1995) ist eine Behauptung, eine Meinung oder „Fiktion“. Es gibt noch nicht einmal einen empirischen Beleg dafür, dass es ein Gleichgewicht der Partikelbeladung in der Lunge im Sinne des gezeichneten Plateaus überhaupt gibt (bei Oberdörster, 1995: *arbitrary units*, d.h. willkürliche Skalenabstände, keine Zahlen, keine Messwerte). Alle entsprechenden Langzeit-Tierversuche zeigen einen Anstieg der Partikelmenge in der Lunge auch bei relativ niedrigen Langzeitexpositionen (Mauderly et al., 1987; Bellmann et al., 1991; Heinrich et al., 1995; Analyse bei Roller, 2003). Ein Anstieg des Staubgehalts in Lungen wurde auch bei Frauen ohne berufliche Exposition innerhalb von 80 Lebensjahren gefunden (Einbrodt und Dohmes, 1967; die Hypothese von Kuempel, 2000, über die reaktionslose Ablagerung des Staubüberschusses in der Menschenlunge ist nicht durch entsprechende Messergebnisse belegt).

Den englischen Text auf S. 51 bei Bruch et al. (2009) in dem ausführlichen (wissenschaftlichen) NanoCare-Report mag man folgendermaßen übersetzen:

*„Deshalb wurde eine valide Methode für einen Inhalationsversuch entworfen und verwendet, um sowohl Aufnahme als auch Effekte inhalierter Partikel in der Lunge zu messen.*

*Eine Kurzzeit-Inhalationsstudie wurde als die Standard-Inhalationsmethode entwickelt, um die Toxizität von Aerosolen aus Nanomaterialien zu prüfen. Eine Kurzzeit-Studie ist eine angemessene und hinreichende (Orig.: adequate and sufficient) Methode, um die Toxizität inhalierter Partikel zu bestimmen auf der Grundlage der Hypothese, dass die Haupteffekte in der Lunge Entzündung und / oder Zytotoxizität sind. Demnach stünden alle beobachteten Effekte in Beziehung zu diesen ersten Ereignissen; d.h. Langzeit-Effekte (einschließlich Fibrose und Krebs) wären das Ergebnis des Fortschreitens dieser ersten Entzündungen oder zytotoxischen Veränderungen. Deshalb ist es möglich, die Toxizität inhalierter Nanomaterialien durch Messung dieser frühen, primären Effekte zu bestimmen.“*

Es ist offensichtlich, dass hier der Overload-Fiktion gefolgt wird. In dem 5-Tage-Inhalationsversuch wurden Effekte festgestellt. Bei der niedrigsten eingesetzten Expositi-

onskonzentration waren sie aber relativ schwach oder nicht nachweisbar. Nur so lässt es sich verstehen, weshalb es in der kürzeren „Broschüre“ von NanoCare (2009) heißt:

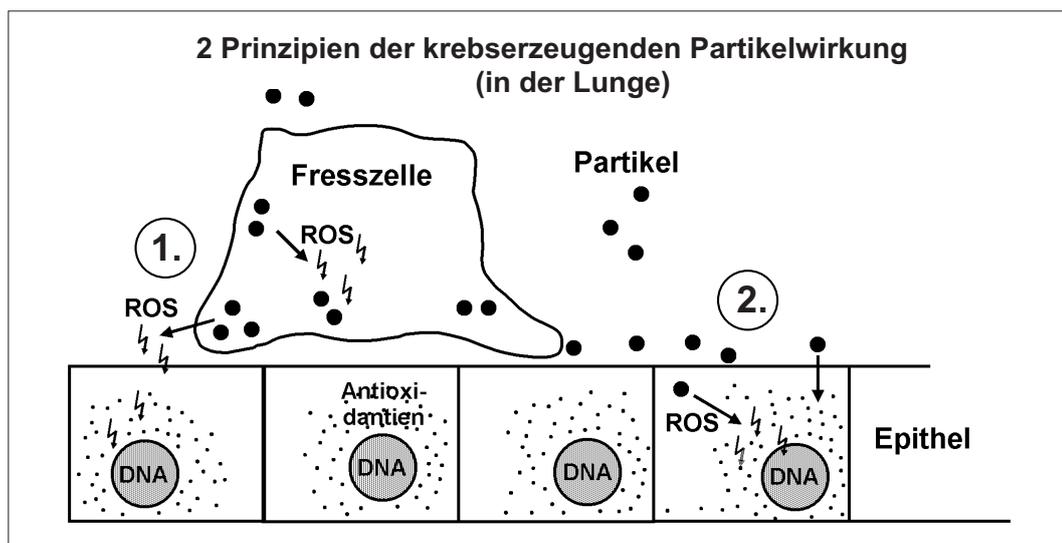
*„In den getesteten niedrigen Konzentrationen (die für den Alltag allerdings schon als hoch gelten) rufen die Nanopartikel keine krankhaften Reaktionen in der Lunge hervor.“*

Noch prägnanter wurde eine „Entwarnung“ im Oktober 2009 auf der Internetseite des NanoCare-Projektes formuliert, wo es hieß *„zahlreiche Projekte und umfassende Studien, die vor allem im BMBF-geförderten Projekt NanoCare durchgeführt wurden, hätten bisher bei den getesteten Nanomaterialien keine gesundheitlichen Bedenken ergeben“* (Krug, 2009). Der Wortlaut in der verlinkten Datei mit Auszügen aus einer offenen E-Mail von H.F. Krug an das Umweltbundesamt lautet: *„NanoCare, dessen Sprecher ich ja 3 Jahre gewesen bin, hat auf seiner Internetseite (www.nanopartikel.info) den Abschlussbericht und eine Broschüre veröffentlicht aus denen ersichtlich ist, dass für die 30 verschiedenen Materialien und Modifikationen, die getestet wurden, keinerlei gesundheitliche Bedenken bestehen.“* Damit ist implizit ausgedrückt, dass man die Lungentumoren bei Ratten (hier Tab. 2) und die In-vitro-Befunde aus positiven Gentoxizitätstests anderer Autoren (hier Tab. 4) nicht als Anlass für *„gesundheitliche Bedenken“* erachtet. Die Argumentation mag dort also im Ergebnis darin bestehen, dass mit Hilfe von In-vitro-Tests, eines 5-Tage-Inhalationsversuchs und einer „Hypothese“ zum Wirkprinzip (Overload) die Bedenken auszuräumen seien, die durch Tumorbildung in Langzeitversuchen entstanden sind. **Ein solcher Ansatz kommt einem Paradigmenwechsel in der regulatorischen Toxikologie gleich** (siehe auch Pott, 2009). Es ist erstens anzumerken, dass auch bei NanoCare in den In-vitro-Tests bei manchen Dosen Effekte gefunden wurden, dass die Dosen relativ niedrig waren (siehe Anhang), dass auch in dem 5-Tage-Inhalationsversuch Effekte gefunden wurden und dass dabei Nano-TiO<sub>2</sub> erheblich stärker wirksam war als Pigment-TiO<sub>2</sub> (Tab. 5, Abb. 6). Zweitens ist nochmals besonders zu betonen: Die Lungenkrebs erzeugende Wirkung von Nano-GBS bei Ratten war tendenziell stärker als diejenige von gleichzeitig geprüftem Dieselruß. Wenn man die Bedeutung der Lungentumoren für die Bewertung von Nano-GBS abwertet, dann ist auch die Aussagekraft der Befunde mit Dieselruß in Frage gestellt. Dieselruß wurde aber in dem NanoCare-Projekt nicht geprüft. Dieser Gesichtspunkt wird bei NanoCare auch nicht diskutiert. Zur Erläuterung der Argumentation um das Wirkprinzip, die den Schlüssel zur Bewertung der GBS und der Nano-GBS enthält, ist hier die Abb. 7 gezeichnet.

Man sollte Folgendes im Bewusstsein behalten: Wenn man von der Bedeutung eines Overload-Effekts überzeugt ist, dann wird es auch mit zukünftigen epidemiologischen Studien, Langzeit-Tierversuchen oder In-vitro-Tests nicht möglich sein, das Gegenteil zu beweisen, auch dann, wenn es tatsächlich keine Schwelle gibt. Man wird stets Expositionen finden, bei denen sich kein Effekt „nachweisen“ lässt. Durch Wahl einer hinreichend kleinen Dosis lässt sich für jeden Stoff mit jeder epidemiologischen, tierexperimentellen und In-vitro-Methode ein *no-observed-effect-level* finden. Auch dies

ergibt sich aus den Grenzen der naturwissenschaftlichen Methoden (Abschnitt 5.2). **Wegen dieser Grenzen der Erkenntnismöglichkeit hat man vor Jahrzehnten das „Vorsorgeprinzip“ geschaffen. Ab einem gewissen Grad der Evidenz geht man von einem schädigenden Potential auch unter Bedingungen aus, für die sich ein solches Potential nicht zweifelsfrei nachweisen lässt.** Kriterien für den Grad der Evidenz gibt z.B. die EU-Verordnung 1272/2008 vor (EU, 2008). Bei Roller (2008, 2009) wurde begründet, weshalb dieser Grad der Evidenz bei Nano-GBS erreicht ist. Diese Bewertung entspricht der Position A in der Abb. 7, in der die mechanistischen Vorstellungen und ihre Interpretation illustriert sind. Die Äußerungen im Sommer und Herbst 2009 aus dem Bereich von NanoCare sprechen dafür, dass man dort die Position B der Abb. 7 eingenommen hat.

**Abb. 7: Zwei Modelle zum Mechanismus oder Prinzip der Kanzerogenese durch Nano-GBS und andere Partikel (z.B. Dieselruß) in der Lunge. Zur Bedeutung dieser Wirkprinzipien für die Risikobewertung des Menschen gibt es unterschiedliche Interpretationen, die sich auf zwei gegensätzliche (sich gegenseitig ausschließende) Positionen zuspitzen lassen. Position B ist mit dem Vorsorgeprinzip nicht vereinbar.**



**Erläuterung:**

1. Wirkprinzip: Partikel werden von Fresszellen im Lungeninnern aufgenommen. Als Abwehrreaktionen gegen die vermeintlichen Keime produzieren die Fresszellen aggressive Formen von Sauerstoff (*reactive oxygen species* = ROS). Die ROS können auch das Wirtsgewebe, d.h. das Lungenepithel, schädigen. Schädigung der Erbsubstanz (DNA im Zellkern) kann den Ausgangspunkt für die Bildung von Mutationen und schließlich von Tumorzellen bilden.

2. Wirkprinzip: Partikel werden direkt in Lungenepithelzellen aufgenommen bzw. dringen in diese ein. Auf ungeklärte Weise, z.B. ebenfalls durch Anstoßen einer Bildung von ROS in der Epithelzelle, können sie zur entsprechenden Schädigung der DNA führen.

### Positionen zur Bedeutung der Wirkprinzipien:

#### Position A (Roller, 2008, 2009)

Auch kleine Partikelmengen können grundsätzlich zur 1. Wirkkette führen. Schutzmechanismen (Antioxidantien gegen die ROS) wirken nie 100%ig, stets mit Wahrscheinlichkeitskomponente: bei kleiner Belastung Risiko (unmessbar) klein, aber nicht Null. Bedeutung des 2. Wirkprinzips bisher unbekannt, hinsichtlich Schutzmechanismen ähnliche Überlegungen wie beim 1. Wirkprinzip. Vorsorgeprinzip verlangt Risikoabschätzung ohne Schwelle.

#### Position B (z.B. Oberdörster, 1995; Greim und Ziegler-Skylakakis, 2007; Krug, 2009)

Das 1. Wirkprinzip hat nur eine praktische Bedeutung, nachdem eine Grenzbelastung der Fresszellen überschritten wurde (*Overload*). Unterhalb *Overload* wird eine bedeutsame DNA-Schädigung mit Hilfe von Schutzmechanismen 100%ig verhindert. Die Mess-Sicherheit moderner toxikologischer Methoden darf als absolut zuverlässig betrachtet werden: Wenn *in vitro* und bei 20 Ratten keine Schädigung der Zellen bzw. DNA nachgewiesen wird, dann ist auch langfristig ein erhöhtes Krebsrisiko auszuschließen. So kann für die Praxis zuverlässig eine Wirkschwelle auch für eine große Bevölkerung ermittelt werden. Die Bedeutung des 2. Wirkprinzips ist vernachlässigbar.

---

Wie gesagt wurde in der Nano-Diskussion stark das Vorsorgeprinzip betont. Die Vermutung, dass diesem Begriff unterschiedliche Bedeutungen beigemessen werden, wird genährt durch die oben zitierte Aussage von Krug (2009), es hätten sich *keinerlei gesundheitliche Bedenken* ergeben, und durch den nachfolgend erläuterten Zusammenhang, in dem die Aussage erfolgte. Kurz bevor diese Aussage im Internet veröffentlicht wurde, war in öffentlichen Mitteilungen aus dem Umweltbundesamt ein Nano-Melderegister gefordert worden (Becker et al., 2009; Dubbert, 2009). In dem „Hintergrundpapier“ von Becker et al. (2009) heißt es u.a. (Fettdruck hinzugefügt): *„Im Sinne der Erhöhung der Transparenz zu Nanomaterialien in Produkten empfiehlt das Umweltbundesamt die Einführung einer Meldepflicht. Das Chemikaliengesetz ermöglicht die Einführung solcher Meldeverpflichtungen für Zubereitungen. Für die Wahlfreiheit der Verbraucherinnen und Verbraucher ist ein geeignetes Kennzeichnungssystem anzustreben, das informiert, ohne eine Gefahr zu suggerieren. Trotz der zunehmenden Zahl wissenschaftlicher Untersuchungen bestehen noch erhebliche Informationslücken und damit hoher, gezielter Forschungsbedarf zur Risikobewertung, der gemeinsam von den betroffenen Branchen finanziert werden sollte. Das Umweltbundesamt empfiehlt weiterhin, die Verwendung von Produkten, die Nanomaterialien enthalten oder frei setzen können, im Sinne eines vorsorgenden Umweltschutzes so lange zu vermeiden, als ihre Wirkungen in der Umwelt und auf die menschliche Gesundheit noch weitgehend unbekannt sind. So lange nicht die erforderlichen Daten für eine abschließende Bewertung von Produkten vorliegen, steht das Umweltbundesamt der Vergabe des „Blauen Engels“ an Nanomaterialien enthaltende Produkte ablehnend gegenüber.“*

Daraufhin veröffentlichte der Bundesverband der Chemischen Industrie eine Stellungnahme, ein Melderegister sei überflüssig (VCI, 2009). Auf der Website des Projektes NanoCare ([www.nanopartikel.info](http://www.nanopartikel.info)) wurde gleichzeitig als Reaktion auf die öffentlichen Äußerungen aus dem UBA die offene E-Mail von Krug (2009) veröffentlicht. In der E-Mail wurden 7 Fragen formuliert, z.B. *„Warum wird immer wieder nur auf die Wissenslücken verwiesen? ... Warum wird völlig ignoriert, dass es seit mehr als 8*

*Jahren Programme gibt, die sich mit den möglichen Folgen der Nanotechnologie beschäftigen? ... Warum lassen Sie die Leser allein mit der Tatsache, dass es kein Wissen gibt, während wir alle es besser wissen und viele Daten schon vorhanden sind, die wir auf unserer Homepage des neuen Projektes DaNa (aus NanoCare stammend) zeigen und in den kommenden Jahren erweitern werden?“. Außerdem wird dort die Sorge um ein „**technologisches Desaster**“ zum Ausdruck gebracht: „Ich denke, wir sollten in Zukunft ehrlicher und umfassender berichten und aufklären, um ein erneutes technologisches Desaster zu vermeiden, für das es eigentlich keinen Grund gibt.“*

In der Stellungnahme des Umweltbundesamts ist klar der Vorsorgegedanke erkennbar; sie bezieht sich außerdem auf „Nanomaterialien“ und nicht eingeschränkt nur auf Nano-GBS. Toxikologisch ist unseres Wissens nicht geklärt, welche Schäden für den Verbraucher z.B. Silber-Nanopartikel in Putztüchern verursachen können oder welche langfristigen Folgen eine massenhafte Verwendung von Nano-Silber haben würde. Auch in dem Projekt NanoCare wurden Silber-Nanopartikel *nicht* geprüft. Die Toxikologie zur inhalativen Aufnahme von Nano-GBS und bestimmten anderen Nanopartikeln ist umfangreich bearbeitet, die Toxikologie zur oralen Aufnahme und zur systemischen Wirkung sowie die Ökotoxikologie bieten noch relativ großen Forschungsbedarf. Insofern ist es gut zu verstehen, wenn das Umweltbundesamt mit der Vergabe von „Gütesiegeln“ wie dem „Blauen Engel“ zurückhaltend ist. In jedem Fall würde nur eine Kennzeichnungspflicht dem Verbraucher eine Wahlfreiheit ermöglichen. Damit würde auch Fehlschlüssen wie bei „Magic nano“ entgegengewirkt (Abschnitt 3.1). „Für die Wahlfreiheit der Verbraucherinnen und Verbraucher ist ein geeignetes Kennzeichnungssystem anzustreben, das informiert, ohne eine Gefahr zu suggerieren“. Einer solchen Forderung kann man schwerlich widersprechen, wenn man es mit dem auch bei NanoKommission (2008) betonten Vorsorgegedanken ernst meint.

Die Internetveröffentlichung von Krug (2009) „dass für die 30 verschiedenen Materialien und Modifikationen, die getestet wurden, keinerlei gesundheitliche Bedenken bestehen“ und dass „ein erneutes technologisches Desaster zu vermeiden“ sei, erschien dagegen auf der NanoCare-Startseite zusammen mit dem Link zu VCI (2009; „Das vom UBA geforderte Melderegister für Verbraucherprodukte ist überflüssig“) als Reaktion auf die Forderung nach einer Kennzeichnungspflicht bzw. einem Melderegister. Sie hat daher den Anschein, dass bei NanoCare der Sorge um ein technologisches Desaster und um wirtschaftliche Nachteile besondere Priorität eingeräumt wird. Selbstverständlich sind große Chemieunternehmen an dem NanoCare-Konsortium beteiligt. Dies ist sinnvoll, weil diese Unternehmen sowohl von den Chancen als auch Risiken betroffen sind und weil sie naturgemäß über große Sachkompetenz verfügen. Diese Forschung ist aber im akademischen Sinn somit nicht als „unabhängig“ (von Vermarktungsinteressen) zu betrachten. Zusammen mit dem Verschweigen der Tumoren bei NanoKommission (2008), der einseitigen Bewertung in den Sicherheitsdatenblättern und dem – schwer nachvollziehbaren – Schluss von einem 5-Tagetest auf eine vieljährige Exposition beschädigt diese Abwehrreaktion gegen das Melderegister das Ver-

trauen, dass im Bereich von NanoKommission und NanoCare transparent über mögliche Risiken kommuniziert bzw. konsequent dem Vorsorgeprinzip Rechnung getragen wird. Der in den Nanodialogen formulierte Anspruch, im Beispiel der Nanomaterialien eine offenere Kommunikation als bei Asbest, Kerntechnik oder Gentechnik zu führen, ist dadurch gefährdet.

Über viele Jahre hat in Deutschland öffentlich finanzierte, von Vermarktungsinteressen einzelner Stoffe oder Produkte unabhängige Risikoforschung in Bewertungsfragen ein Gegengewicht zu (verständlichen und notwendigen) ökonomischen Interessen ermöglicht. Das Schwinden dieser öffentlichen Forschung ist bedauerlich. Hinter den Entwicklungen, die sich in der neuen Chemikalienregulation (REACH- und CLP-Verordnung: EU, 2006, 2008) und auch in der NanoKommission ausdrücken, mag die Hoffnung stehen, öffentliche Forschungsmittel für Risikobewertungen einsparen zu können. Damit mag die Hoffnung verbunden sein, es stattdessen privaten Unternehmen übertragen zu können, in Verantwortung gegenüber dem Vorsorgeprinzip oder gegenüber „*freiwilligen Verpflichtungen*“ mögliche Risiken zu erforschen und offenzulegen. Auch in dem Papier des Umweltbundesamtes heißt es, dass der Forschungsbedarf zur Risikobewertung von den betroffenen Branchen finanziert werden sollte (s.o., Becker et al., 2009). Dies bedeutet aber, dass die Unternehmen dabei zwangsläufig auch in Konflikt mit ihren ökonomischen Interessen geraten. Dieses Konzept kann deshalb unabhängige Kompetenzbildung nicht ersetzen. Bei NanoCare ist die geballte Kompetenz von großen Chemieunternehmen, Instituten und Universitäten sowie einer Großforschungseinrichtung versammelt. Der Sprecher dieses Konsortiums hat veröffentlicht, die Ergebnisse zeigten, dass bei den untersuchten Stoffen keinerlei gesundheitliche Bedenken bestehen. Es ist aber bereits heute keine auch nur annähernd starke Kompetenzballung vorhanden, die unabhängig von Interessen an der Nutzung der Stoffe eine Gegenprüfung vornehmen kann. Es ist damit zu rechnen, dass sich dieses Ungleichgewicht in Zukunft verstärken wird.

#### 5.4 Hinweise zur Expositionsmessung (Nano-GBS am Arbeitsplatz)

Zum Schutz vor Nano-GBS-Feinstaub erscheinen grundsätzlich die bekannten diversen Staubbekämpfungs- bzw. -vermeidungsmaßnahmen angezeigt. Die diesbezüglichen technischen Details sind nicht Gegenstand dieses Berichts. Zur Beurteilung einer möglichen Gefährdung und zur Kontrolle des Erfolgs von Maßnahmen sind Staubmessungen in der Luft am Arbeitsplatz zu empfehlen. Dabei sollte der **Schwerpunkt** nach wie vor auf **gravimetrischen Daten** liegen, d.h. die gemessene Staubkonzentration in der Luft sollte in den Einheiten  $\text{mg}/\text{m}^3$  oder  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  angegeben werden. Die Langzeit-Tierversuche sprechen dafür, als „Dosismaß“ eine Verbindung aus Volumen und Partikelgröße zu verwenden. Die Bandbreite der Dichte realistischer Stäube ist aber begrenzt, und viele Stäube werden Partikelmischungen sein, für die eine mittlere Dichte von  $2 \text{ g}/\text{cm}^3$  angenommen werden darf. In der Praxis wird daher die

**Bestimmung der Massenkonzentration oft ausreichend** sein. In der Tab. 7 sind für diese Dichte und für drei Partikel-Größenklassen die Expositions-Risikobeziehungen dargestellt, so wie sie sich nach Berechnungen aus den Langzeit-Versuchen mit Ratten ergeben haben (Pott und Roller, 2005; Mohr et al., 2006; Roller und Pott, 2006; Roller, 2008). Dabei sind in der Tab. 7 die Risikowerte der Bekanntmachung 910 des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS, 2008) aufgeführt; und außerdem sind die Risikowerte aufgeführt, die sich jeweils ergeben, wenn man für die einzelnen Größenklassen einen Schichtmittelwert von  $3 \text{ mg/m}^3$  ( $= 3.000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ ) einsetzt. Der Schichtmittelwert von  $3 \text{ mg/m}^3$  für die A-Fraktion (s.u.) entspricht dem derzeitigen Allgemeinen Staubgrenzwert der TRGS 900, der „eigentlich“ nicht für ultrafeine Partikel gilt. Die Zeile mit dem „Toleranzrisiko“ gemäß AGS (2008) ist in Tab. 7 fett gedruckt. Es ist darauf hinzuweisen, dass aktuelle Daten auch eine Risikoabschätzung für den Kohlenstoffkern (EC) von Dieselrußpartikeln anhand epidemiologischer Ergebnisse rechtfertigen können (Abschnitt 3.3.2). Demnach wäre das Risiko höher, vielleicht bei 4 : 1.000 für einen Langzeit-Mittelwert von  $100 \text{ } \mu\text{g EC/m}^3$  – anstatt von  $200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$  – anzusetzen.

**Tab. 7: Expositions-Risikobeziehungen für GBS (Dichte  $2 \text{ g/cm}^3$ ) auf Basis experimenteller Daten (nach Roller, 2008)**

Konzentration A-Staub [ $\mu\text{g/m}^3$ ], Schichtmittel			Lebenszeit-Risiko im Szenario 40jähriger Arbeitsplatz- Exposition
Größenklasse „groß-fein“ 1,8 – 4 $\mu\text{m}$	Größenklasse „klein-fein“ 0,09 – 0,2 $\mu\text{m}$	Größenklasse nano = ultrafein	
15.000	7.500	3.000 <sup>a</sup>	60 : 1.000
6.000	3.000 <sup>a</sup>	1.200	24 : 1.000
3.000 <sup>a</sup>	1.500	600	12 : 1.000
<b>1.000</b>	<b>500</b>	<b>200</b>	<b>4 : 1.000</b>
100	50	20	4 : 10.000
10	5	2	4 : 100.000

- <sup>a</sup> Der Allgemeine Staubgrenzwert (A-Staub) beträgt nach TRGS 900  $3 \text{ mg/m}^3 = 3.000 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ , er gilt nicht für ultrafeine Partikelfractionen, der Allgemeine Staubgrenzwert von  $3 \text{ mg/m}^3$  wird jedoch z.B. auch im Sicherheitsdatenblatt als Expositionsbegrenzung für TiO<sub>2</sub> P25 genannt, dessen mittlere Größe der Primärteilchen in der Produktinformation mit 21 nm angegeben ist (EVONIK, 2007b, 2008).

Entgegen einer verbreiteten Meinung haben sich weder die Stauboberfläche noch die Partikelzahl als universelles Dosismaß zur Beschreibung der krebserzeugenden Wirkung unterschiedlicher Partikelgrößen im Langzeit-Tierversuch erwiesen (Pott und Roller, 2005; Roller, 2008).

**Tab. 8: Beziehungen zwischen den Massen- und Anzahlkonzentrationen eines Modellstaubs mit kugelförmigen Partikeln der Dichte 2 g/cm<sup>3</sup> (Beispiele mit gerundeten Werten)**

Massenkonzentration [µg/m <sup>3</sup> ]	Partikeldurchmesser [µm]	Anzahlkonzentration [1/cm <sup>3</sup> ]
10.000	2	1000
1.000	1	1000
10	0,2	1000
1.000	0,45	10.000
100	0,2	10.000
10	0,1	10.000
<b>10.000</b>	<b>0,45</b>	<b>100.000</b>
1.000	0,2	100.000
100	0,1	100.000
10	0,045	100.000
1	0,02	100.000
<b>0,1</b>	<b>0,01</b>	<b>100.000</b>
1.000	0,1	1.000.000
100	0,045	1.000.000
10	0,02	1.000.000
1.000	0,045	10.000.000
100	0,02	10.000.000
10	0,01	10.000.000

In jüngerer Zeit werden häufiger **Anzahlkonzentrationen** von Staubteilchen in der Luft angegeben. In Verbindung mit Massenkonzentrationen können solche Daten **Information über Partikelgrößen** liefern. Aber ohne sonstige Daten über die Partikelgrößen und über die Massekonzentrationen sind Anzahlkonzentrationen allein nicht interpretierbar, weil gleiche Partikelzahlen durch ganz unterschiedliche Kombinationen von Massenkonzentration und Partikelgröße bedingt sein können. Dies ist in der Tab. 8 veranschaulicht, wobei ein fiktiver „Modellstaub“ mit kugelförmigen Partikeln der Dichte 2 g/cm<sup>3</sup> den Berechnungen zugrunde gelegt ist. Zur Orientierung sei erwähnt, dass 10.000 Partikel pro cm<sup>3</sup> Luft als „Hintergrundbelastung“ in der Umwelt gelten und dass 1.000.000 Partikel pro cm<sup>3</sup> einen relativ hohen an einem Arbeitsplatz gemessenen Wert repräsentieren. Man beachte: 100.000 Partikel pro cm<sup>3</sup> können sowohl 10.000 µg als auch 0,1 µg pro m<sup>3</sup> entsprechen!

Bei der Bestimmung von Massenkonzentrationen sollte allerdings nach relevanten Staubfraktionen differenziert werden. Die für Arbeitsplatzmessungen definierten Staubfraktionen (auf die auch der Allgemeine Staubgrenzwert abgestellt ist) sind der

so genannte alveolengängige Staub, die A-Fraktion, und der einatembare Staub, die E-Fraktion. Für die Beurteilung der Luftqualität in der Umwelt sind andere Definitionen üblich. Dort haben sich die Fraktionen der so genannten  $PM_{2,5}$  und  $PM_{10}$  eingebürgert, und auch die EU-Feinstaub-Richtlinie und die Bundes-Immissionsschutz-Verordnung (BImSchV 22 2002) sind auf diese Fraktionen, insbesondere auf  $PM_{10}$ , abgestellt. Die in Tab. 7 aufgeführten Expositions-Risikobeziehungen gelten für die A-Fraktion, da diese Fraktion bei Arbeitsplatzbeurteilungen im Vordergrund steht. Die A-Fraktion ist weder mit  $PM_{2,5}$  noch mit  $PM_{10}$  identisch.

Im Hinblick auf einen Vergleich möglicher Partikel-Expositionen einerseits an „Gefahrstoff-Arbeitsplätzen“ und andererseits in der „Umwelt“, d.h. auch an Arbeitsplätzen „auf der Straße“ (z.B. Briefzusteller, Müllabfuhr, Berufskraftfahrer), könnten auch Informationen über  $PM_{10}$ -Konzentrationen an Arbeitsplätzen von Interesse sein. Die BImSchV 22 2002 sieht für  $PM_{10}$  „für den Schutz der menschlichen Gesundheit“ recht klare Regelungen vor. Nach §4 der BImSchV 22 2002 darf ein *Tagesmittelwert* (24 h) von  $50 \mu\text{g } PM_{10}/\text{m}^3$  höchstens an 35 Tagen pro Jahr überschritten werden, gleichzeitig darf ein *Jahresmittelwert* von  $40 \mu\text{g } PM_{10}/\text{m}^3$  nicht überschritten werden. Dabei werden alle Arten von Partikeln erfasst: organisch, anorganisch, leicht löslich, schwer löslich, unlöslich. Der Europäische Gerichtshof (EuGH) hat mit Urteil vom 25. Juli 2008 entschieden, dass unmittelbar betroffene Einzelne im Fall der Gefahr einer Überschreitung der Feinstaub-Grenzwerte oder der Alarmschwellen bei den zuständigen nationalen Behörden – klagbar – die Erstellung eines Aktionsplans erwirken können müssen – dabei werden keine Bedingungen hinsichtlich des Alters oder etwaiger Vorerkrankungen des „Bürgers“ gestellt. Es kann hier nicht juristisch erörtert werden, inwieweit unter diesen Gesichtspunkten die Arbeitsplatzexposition anders – d.h. mit höherer Risikotoleranz und -akzeptanz – zu beurteilen ist. Das Vorliegen von Expositionsdaten in derselben Definition der Messgröße könnte jedoch zu einem klareren Bild über die Expositionen insgesamt beitragen. Es wird daher hier angeregt, bei Staubmessungen am Arbeitsplatz neben A- und E-Fraktion auch die  $PM_{2,5}$ - und  $PM_{10}$ -Fraktion zu beschreiben.



## 6 Literatur

AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen – Bekanntmachung zu Gefahrstoffen – Bekanntmachung 910 – Ausgabe: Juni 2008 – bekannt gegeben vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBL). [www.baua.de](http://www.baua.de), 2008.

Ahamed, M, Karns M, Goodson M, Rowe J., Hussain S. M., Schlager J. J., Hong Y.: DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells. *Toxicol Appl Pharmacol.* 233 (2008) 404-410.

Arora, S., Jain, J., Rajwade, J.M., Paknikar, K. M.: Cellular responses induced by silver nanoparticles: In vitro studies. *Toxicol Lett* 179 (2008) 93-100.

AshaRani, P. V., Low Kah Mun G., Hande M. P., Valiyaveetil S.: Cytotoxicity and genotoxicity of silver nanoparticles in human cells. *ACS Nano* 3 (2009) 279-290.

Auffan, M., Rose, J., Jean-yves Bottero, Gregory V. Lowry, Jean-Pierre Jolivet and Mark R. Wiesner: Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective. *Nature Nanotechnology* 4 (2009) 634-641.

Baan, R. A.: Carcinogenic hazards from inhaled carbon black, titanium dioxide, and talc not containing asbestos or asbestiform fibers: Recent evaluations by an IARC Monographs working group. *Inhal. Toxicol.* 19 suppl. 1 (2007) 213-228.

BAFU. Bundesamt für Umwelt (Hrsg.): Luftreinhalte auf Baustellen. Richtlinie über betriebliche und technische Massnahmen zur Begrenzung der Luftschadstoff-Emissionen von Baustellen (Baurichtlinie Luft). Inkraftsetzung: 1. September 2002. Aktualisierte Ausgabe vom 1. Januar 2009. Umwelt-Vollzug Nr. 0901. Bundesamt für Umwelt, Bern, Schweiz. 27 S., 2009, [www.umwelt-schweiz.ch/uv-0901-d](http://www.umwelt-schweiz.ch/uv-0901-d).

BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin): Tonerstäube am Arbeitsplatz. 4 Seiten, PDF-Datei. [www.baua.de](http://www.baua.de). 2008.

BAuA (Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin): Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe, Tätigkeiten und Verfahren nach Anhang VI Teil 3 der Verordnung (EG) Nr. 1272/20081, TRGS 905 und TRGS 906. Stand: Januar 2009. Ausschuss für Gefahrstoffe – AGS-Geschäftsführung – BAuA – [www.baua.de](http://www.baua.de). 2009.

Becker, H., W. Dubbert, K. Schwirn, D. Völker: Nanotechnik für Mensch und Umwelt – Chancen fördern und Risiken mindern. Herausgegeben vom Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau, 2009. [www.umweltbundesamt.de](http://www.umweltbundesamt.de).

Bellmann, B.; Muhle, H.; Creutzenberg, O.; Dasenbrock, C.; Kilpper, R.; McKenzie, J. C.; Morrow, P.; Mermelstein, R.: Lung clearance and retention of toner, utilizing a tracer technique, during chronic inhalation exposure in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17 (1991), 300-313.

Bellmann, B.; Creutzenberg, O.; Ale, H.; Mermelstein, R.: Models of deposition, retention and clearance of particles after dust overloading of lungs in rats. *Ann. occup. Hyg.* 38, Suppl. 1 (1994), 303-311.

Bellmann, B., Ernst, H., Kolling, A., and Pott, F.: Histologische und bildanalytische Untersuchungen über die entzündliche und fibrotische Wirkung von Ultrafeinstäuben aus der 19-Stäube-Kanzerogenitätsstudie. Abschlussbericht für die Vereinigung der Metall-Berufgenossenschaften, Düsseldorf. 15. März 2006.

Bhatia, R., Lopipero, P., Smith, A. H.: Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 9 (1998) 84-91.

BlmschV 22 2002: Zweiundzwanzigste Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes. BGBl I 2002, 3626.

Blind, K.: NanoNormung – Normung im Bereich der Nanotechnologien als Chance für hessische Unternehmen. Band 8 der Schriftenreihe der Aktionslinie Hessen-Nanotech des Hessischen Ministeriums für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung. Herausgegeben von HA Hessen Agentur GmbH, Wiesbaden. © Hessisches Ministerium für Wirtschaft, Verkehr und Landesentwicklung. 2007. [www.hessen-nanotech.de](http://www.hessen-nanotech.de).

Boffetta, P., Soutar, A., Cherrie, J. W., Granath, F., Andersen, A., Anttila, A., Blettner, M., Gaborieau, V., Klug, S. J., Langard, S., Luce, D., Merletti, F., Miller, B., Mirabelli, D., Pukkala, E., Adami, H. O., and Weiderpass: E. 2004. Mortality among workers employed in the titanium dioxide production industry in Europe. *Cancer Causes Control* 15(7):697–706.

Bolt, H.M.: Differenzierte Erkenntnisse zu Krebsmechanismen erfordern differenzierte regulatorische Konsequenzen. Vortrag beim Workshop „Paradigmenwechsel in der Regulatorischen Toxikologie“ am 12.5.2009 in Hannover; Powerpoint-Präsentation veröffentlicht auf <http://www.item.fraunhofer.de>. 2009.

Bolton, R. E., J. H. Vincent, A. D. Jones, J. Addison und S. T. Beckett: An overload hypothesis for pulmonary clearance of UICC amosite fibres inhaled by rats. *Br. J. ind. Med.* 40 (1983) 264-272.

Bruch, J., R. Landsiedel, L. Ma-Hock, J. Pauluhn, J. Ragot, M. Wiemann: 4.4. In vivo Test Systems. In: Kuhlbusch, T.A.J.; H.F. Krug; K. Nau (Hrsg.): NanoCare – Health related Aspects of Nanomaterials – Final Scientific Report. DECHEMA e.V., Frankfurt am Main, 2009, S. 48-67.

Cal/EPA (Californian Environmental Protection Agency): 1998. Findings of the Scientific Review Panel on THE REPORT ON DIESEL EXHAUST as adopted at the Panel's April 22, 1998, Meeting. (Attachment A to Resolution 98-35 of State of California Air Resources Board, August 27, 1998). <http://www.calepa.ca.gov>.

Camus, M., Siemiatycki, J., Meer, B.: Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N. Engl. J. Med.*, Vol. 338, 1998, S. 1565-1571.

Chen, D., Xi, T., Bai, J.: Biological effects induced by nanosilver particles: in vivo study. *Biomed. Mater.* 2 (2007) S126-S128.

Churg, A. 1996: The uptake of mineral particles by pulmonary epithelial cells. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 154:1124-1140.

Clarke, RW, Catalano, P. J, Koutrakis, P, Murthy, G. G., Sioutas, C, Paulauskis, J., Coull, B., Ferguson, S., Godleski, J. J.: Urban air particulate inhalation alters pulmonary function and induces pulmonary inflammation in a rodent model of chronic bronchitis. *Inhal Toxicol* 11 (1999) 637-656.

Csicsaky, M., M. Roller und F. Pott: Quantitative Risikoabschätzungen für ausgewählte krebserzeugende Arbeitsstoffe. Bundesanstalt für Arbeitsschutz (Hrsg.) Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz. – Sonderschrift – S 31. Dortmund 1993. – Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft, 1993.

Dai, J., Gilks, B., Price, K., and Churg, A.: 1998. Mineral dusts directly induce epithelial and interstitial fibrogenic mediators and matrix components in the airway wall. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 158:1907-1913.

Dasenbrock, C., Peters, L., Creutzenberg, O., Heinrich, U.: The carcinogenic potency of carbon particles with and without PAH after repeated intratracheal administration in the rat. *Toxicol. Lett.* 110 (1996) 1-7.

Dawson, S. V., and Alexeeff, G. V.: 2001. Multi-stage model estimates of lung cancer risk from exposure to diesel exhaust, based on a U.S. railroad worker cohort. *Risk Anal.* 21:1-18.

Degussa: Was ist Ruß? PT 17-15-3-1191 Be, 1991.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste 2009. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 45. Weinheim: WILEY-VCH, 2009.

Don Porto Carero, A., Hoet, P.H., Verschaeve, L., Schoeters, G., and Nemery, B.: 2001. Genotoxic effects of carbon black particles, diesel exhaust particles, and urban air particulates and their extracts on a human alveolar epithelial cell line (A549) and a human monocytic cell line (THP-1). *Environ. Mol. Mutagen.* 37(2):155-163.

Dubbert, W.: Mündliche Stellungnahme in der Tagesschau des Ersten deutschen Fernsehens vom 21.10.2009. Videodatei der Sendung verfügbar im Internet, 2009, <http://www.tagesschau.de/multimedia/sendung/ts15356.html>.

Eggertson, L.: Asbestos panelists accuse government of misusing science. CMAJ, Vol. 179, 2008, S. 886-887.

Einbrodt, H.J.; Dohmes, H.B.: Die Staubablagerung in den Lungen weiblicher Bewohner industrieller Ballungszentren. Arch. Hyg. Bakt. 150 (1967), 413-418.

Ernst, H., Kolling, A., Bellmann, B., Rittinghausen, S., Heinrich, U., Pott, F.: Pathogenetische und immunbiologische Untersuchungen zur Frage: Ist die Extrapolation der Staubkanzerogenität von der Ratte auf den Menschen gerechtfertigt? Teil II: Histologie. Abschlussbericht. Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. November 2005. <http://www.umweltdaten.de/publikationen/fpdf-l/3033.pdf>.

EU (Europäische Union): Berichtigung der Richtlinie 2004/37/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. April 2004 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch Karzinogene oder Mutagene bei der Arbeit (Sechste Einzelrichtlinie im Sinne von Artikel 16 Absatz 1 der Richtlinie 89/391/EWG des Rates (kodifizierte Fassung) (ABl. L 158 vom 30.4.2004), Amtsblatt Nr. L 229 vom 29/06/2004 S. 23 – 34.

EU (Europäische Union): Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Agentur für chemische Stoffe, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission. Amtsblatt der Europäischen Union L 396/1, 2006.

EU (Europäische Union): Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Amtsblatt der Europäischen Union L 353/1-1355. 2008.

EVONIK: Sicherheitsdatenblatt (EC 1907/2006) AEROXIDE® TiO<sub>2</sub> T 805. Version 5.2 / DE. Druckdatum 01.10.2007. Evonik Degussa GmbH, Aerosil & Silanes, Hanau. 2007a.

EVONIK: Produktinformation. AEROXIDE® TiO<sub>2</sub> P 25. Hydrophiles pyrogenes Titandioxid. EVONIK Industries. Feb 07 / [www.aerosil.com](http://www.aerosil.com). 2007b.

EVONIK: Sicherheitsdatenblatt (EC 1907/2006) AEROXIDE® TiO<sub>2</sub> P 25. Version 4.4 / DE. Druckdatum 26.01.2008. Evonik Degussa GmbH, Aerosil & Silanes, Hanau. 2008.

Feinendegen, L.: Biologische Grundlagen. In: Radioaktivität, Röntgenstrahlen und Gesundheit – Strahlenschutz. Bayerisches Staatsministerium für Umwelt, Gesundheit und Verbraucherschutz. Oktober 2006.

Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum akademischer Verlag, 1998.

Fryzek, J. P., Chadda, B., Marano, D., White, K., Schweitzer, S., McLaughlin, J. K., and Blot, W. J.: 2003. A cohort mortality study among titanium dioxide manufacturing workers in the United States. *J. Occup. Environ. Med.* 45(4):400–409.

Garshick, E.; Laden, F.; Hart, J. E.; Rosner, B.; Smith, Th.J.; Dockery, D. W.; Speizer, F. E.: Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *Environ. Health Perspect.* 112 (2004) 1539-1543.

Garshick, E, Laden, F, Hart, J. E., Smith, T. J., Rosner, B.: Smoking imputation and lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *Am. J. Ind. Med.* 49 (2006) 709-718.

Garshick, E., Laden, F., Hart, J. E., Rosner, B., Davis, M. E., Eisen, E. A., Smith, T.J.: Lung cancer and vehicle exhaust in trucking industry workers. *Environ. Health Perspect.* 116 (2008) 1327-1332.

Garza, K. M.; Soto, K. F.; Murr, L. E.: Cytotoxicity and reactive oxygen species generation from aggregated carbon and carbonaceous nanoparticulate materials. *International Journal of Nanomedicine* 3 (2008) 83-94.

GefStoffV (Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen: Gefahrstoffverordnung – GefStoffV). Vom 23. Dezember 2004 (BGBl. I S 3758), geändert durch Artikel 2 der Verordnung vom 23. Dezember 2004 (BGBl. I S 3855), 2004. <http://www.baua.de/prax/>.

Geiser, M., Rothen-Rutishauser, B., Kapp, N., Schürch, S., Kreyling, W., Schulz, H., Semmler, M., Im Hof, V., Heyder, J., and Gehr, P.: 2005. Ultrafine particles cross cellular membranes by nonphagocytic mechanisms in lungs and in cultured cells. *Environ. Health Perspect.* 113:1555–1560.

Ghio, A.J., Kim, C., and Devlin, R. B.: 2000. Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162:981-988.

Gordon, T., Nadziejko, C., Schlesinger, R., Chen, L. C.: Pulmonary and cardiovascular effects of acute exposure to concentrated ambient particulate matter in rats. *Toxicol. Lett.* 96-97 (1998) 285-288.

Gore, D. J., and Patrick, G.: 1982. A quantitative study of the penetration of insoluble particles into the tissue of the conducting airways. *Ann. occup. Hyg.* 26:149-161.

Greim, H. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen) der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Allgemeiner Staubgrenzwert. Loseblattsammlung, 25. Lieferung.* Weinheim: Wiley-VCH, 1997.

Greim, H. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen). Siliciumdioxid, kristallin. Quarz-, Cristobalit-, Tridymitstaub (Alveolengängiger Anteil).* Loseblattsammlung, 29. Lieferung 1999. Wiley-VCH, Weinheim 1999.

Greim, H., Ziegler-Skylakakis, K.: Risk assessment for biopersistent granular particles. *Inhal. Toxicol.* 19 suppl. 1 (2007) 199-204.

Gurr, J. R., Wang, A. S., Chen, C. H., and Jan, K. Y.: 2005. Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. *Toxicology* 213(1-2):66-73.

Harder, S.D., Soukup, J.M., Ghio, A. J., Devlin, R. B., Becker, S.: Inhalation of PM<sub>2.5</sub> does not modulate host defense or immune parameters in blood or lung of normal human subjects. *Environ. Health Perspect.* 109 Suppl 4 (2001) 599-604.

Hardman, R.: A Toxicologic Review of Quantum Dots: Toxicity Depends on Physicochemical and Environmental Factors. *Environ. Health Perspect.* 114 (2006) 165–172.

Heinrich, U., Dungworth, D. L., Pott, F., Peters, L., Dasenbrock, C., Levsen, K., Koch, W., Creutzenberg, O., Schulte, A.: The carcinogenic effects of carbon black particles and tar-pitch condensation aerosol after inhalation exposure of rats. *Ann. occup. Hyg.* 38 suppl. 1 (1994) 351-356 (Inhaled Particles VII).

Heinrich, U., Fuhst, R., Rittinghausen, S., Creutzenberg, O., Bellmann 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. *Inhal. Toxicol.* 7 (1995) 533-556.

Hesterberg, T. W., Bunn, W. B., McClellan, R.O., Hart, G. A., Lapin, C. A.: Carcinogenicity studies of diesel engine exhausts in laboratory animals: a review of past studies and a discussion of future research needs. *Crit. Rev. Toxicol.* 35 (2005) 379-411.

Hirakawa, K., Mori, M., Yoshida, M., Oikawa, S., and Kawanishi, S.: 2004. Photo-irradiated titanium dioxide catalyzes site specific DNA damage via generation of hydrogen peroxide. *Free Radic. Res.* 38(5):439-447.

Hoffmann, B.; Jöckel, K.-H.: Lung cancer risk of occupational exposure to diesel motor emissions and coal mine dust. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1076 (2006) 253-265.

Hussain, S.M., Hess, K. L., Gearhart, J. M., Geiss, K. T., Schlager, J. J.: In vitro toxicity of nanoparticles in BRL 3A rat liver cells. *Toxicol. In Vitro* 19 (2005) 975-983.

Hussain, S. M., Javorina, A. K., Schrand, A. M., Duhart, H. M., Ali, S. F., Schlager, J. J.: The interaction of manganese nanoparticles with PC-12 cells induces dopamine depletion. *Toxicol. Sci.* 92 (2006) 456-463.

IARC (International Agency for Research on Cancer): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 65: Printing Processes and Printing Inks, Carbon Black and Some Nitro Compounds. Carbon Black 149-262. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon 1996.

IARC (International Agency for Research on Cancer): IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Volume 86. Cobalt in Hard Metals and Cobalt Sulfate, Gallium Arsenide, Indium Phosphide and Vanadium Pentoxide. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon 2006.

ICNCM (International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man): 1990. Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand. J. Work Environ. Health* 16:1-82.

Jacobsen, N. R., Moller, P., Jensen, K. A., Vogel, U., Ladefoged, O., Loft, S., Wallin, H.: Lung inflammation and genotoxicity following pulmonary exposure to nanoparticles in ApoE<sup>-/-</sup> mice. Part. *Fibre Toxicol.* 6 (2009) 2 <http://www.particleand-fibretoxicology.com/content/6/1/2>.

Jacobsen, N. R., Saber, A. T., White, P., Møller, P., Pojana, G., Vogel, U., Loft, S., Gingerich, J., Soper, L., Douglas, G. R., and Wallin, H.: 2007. Increased mutant frequency by carbon black, but not quartz, in the lacZ and cII transgenes of muta mouse lung epithelial cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 48(6):451-461.

Jöckel, K.-H., Ahrens, W., Jahn, I., Pohlabein, H., Bolm-Audorff, U.: Untersuchungen zu Lungenkrebs und Risiken am Arbeitsplatz (Schlußbericht), Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Forschung Fb 01 HK 546. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1995.

Kim, S., Choi J. E., Choi J., Chung K. H., Park K., Yi J., Ryu D. Y.: Oxidative stress-dependent toxicity of silver nanoparticles in human hepatoma cells. *Toxicol In Vitro* 23 (2009) 1076-1084.

Kirkland D, Aardema M, Henderson L, Müller L.: Evaluation of the ability of a battery of three in vitro genotoxicity tests to discriminate rodent carcinogens and non-carcinogens I. Sensitivity, specificity and relative predictivity. *Mutat Res.* 584 (2005), 1-256.

Kirkland, D., Pfuhler, S., Tweats, D., Aardema, M., Corvi, R., Darroudi, F., Elhajjoui, A., Glatt, H., Hastwell, P., Hayashi, M., Kasper, P., Kirchner, S., Lynch, A., Marzin, D., Maurici, D., Meunier, J.R., Müller, L., Nohynek, G., Parry, J., Parry, E., Thybaud, V., Tice, R., van Benthem, J., Vanparys, P., White, P.: How to reduce false positive results when undertaking in vitro genotoxicity testing and thus avoid unnecessary follow-up animal tests: Report of an ECVAM Workshop. *Mutat. Res.*, Vol. 628, 2007a, S. 31-55.

Kirkland, D. J., Aardema, M., Banduhn, N., Carmichael, P., Fautz, R., Meunier, J. R., Pfuhler, S.: In vitro approaches to develop weight of evidence (WoE) and mode of action (MoA) discussions with positive in vitro genotoxicity results. *Mutagenesis*, Vol. 22, 2007b, S. 161-175.

Klosterkötter, W.: Gewerbehygienisch-toxikologische Untersuchungen mit hydrophoben amorphen Kieselsäuren, I. Aerosol-R. 972. *Arch. Hyg. Bd. 149* (1965) 577-598.

Klosterkötter, W.: Erzeugung einer Silikose durch Inhalation amorpher Lichtbogen-Kieselsäure im Tierexperiment. *Arch. Hyg.* 150 (1966) 542-557.

Klosterkötter, W.: Gewerbehygienisch-toxikologische Untersuchungen mit hydrophoben amorphen Kieselsäuren. II. Fällungs-Kieselsäure D500. *Arch. Hyg.* 152 (1968) 7-22.

Kolling, A., Ernst, H., Rittinghausen, S., Heinrich, U., Pott, F.: Comparison of primary lung tumor incidences in the rat evaluated by the standard microscopy method and by multiple step sections. *Exp. Toxicol. Pathol.* 60 (2008) 281-288.

KRdL (Kommission Reinhaltung der Luft): Bewertung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes zur gesundheitlichen Wirkung von Partikeln in der Luft. Bericht der Arbeitsgruppe „Wirkungen von Feinstaub auf die menschliche Gesundheit“ der Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN. Im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Juli 2003.

Krug, H. F.: Aktuell (23.10.2009) Risikodiskussion Nanomaterialien: Experten beziehen Stellung. Statement auf der Website [www.nanopartikel.info](http://www.nanopartikel.info) und Link zu „7 Fragen zur Pressemitteilung des UBA (Auszug aus der offenen Mail von Prof. H. Krug an das UBA)“, Datei [Statement\\_Krug\\_.pdf](#). Internet-Zugriff am 27.10.2009.

Krug, H. F., T. A. J. Kuhlbusch and the NanoCare-Consortium: 6. Conclusions. In: Kuhlbusch, T.A.J.; H.F. Krug; K. Nau (Hrsg.): NanoCare – Health related Aspects of

Nanomaterials – Final Scientific Report. DECHEMA e.V., Frankfurt am Main, 2009, S. 89-92.

Kuempel, E. D.: Comparison of human and Rodent lung dosimetry models for particle clearance and retention. *Drug and Chemical Toxicology*, 23 (2000), 203-222.

Kuhlbusch, T. A. J.; H. F. Krug; K. Nau (Hrsg.): NanoCare – Health related Aspects of Nanomaterials – Final Scientific Report. DECHEMA e.V., Frankfurt am Main, 2009. [www.nanopartikel.info](http://www.nanopartikel.info).

Kurihara, N.; Wada, O.: Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind. Health* 42 (2004) 303-314.

LAI (Länderausschuss für Immissionsschutz): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen – Entwicklung von „Beurteilungsmaßstäben für kanzerogene Luftverunreinigungen“ im Auftrage der Umweltministerkonferenz. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes NW, Düsseldorf, 1992.

Landsiedel, R.: In vivo Studien für die Sicherheitsbewertung von Nanomaterialien. NanoCare Abschlussveranstaltung am 16. Juni 2009 in Berlin. Pdf-Datei einer Präsentation, verfügbar unter [www.nanopartikel.info](http://www.nanopartikel.info), Download August 2009.

Lipsett, M., Campleman, S.: Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am. J. Public Health* 89 (1999) 1009-1017.

LRV. Luftreinhalte-Verordnung (der Schweiz): Vom 16. Dezember 1985 (Stand am 1. Januar 2009). Verordnet durch den Schweizerischen Bundesrat, gestützt auf die Artikel 12, 13, 16 und 39 des Bundesgesetzes vom 7. Oktober 1983 über den Umweltschutz. 2009. <http://www.admin.ch/ch/d/sr/8/814.318.142.1.de.pdf>.

Lu, P. J., Ho, I. C., and Lee, T. C.: 1998. Induction of sister chromatid exchanges and micronuclei by titanium dioxide in Chinese hamster ovary-K1 cells. *Mutat. Res.* 414(1-3):15-20.

Lubin, J. H., Moore, L. E., Fraumeni, J. F. Jr, Cantor K. P.: Respiratory cancer and inhaled inorganic arsenic in copper smelters workers: a linear relationship with cumulative exposure that increases with concentration. *Environ. Health Perspect.* 116 (2008), 1661-1665.

Luippold, R. S., Mundt, K. A., Austin, R. P., Liebig, E., Panko, J., Crump, C., Crump, K., and Proctor, D.: 2003. Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup. Environ. Med.* 60:451-457.

Mauderly, J. L.: Lung Overload: The Dilemma and Opportunities for Resolution. *Inhalation Toxicology* 8 (1996) 1-28.

Mauderly, J. L., Jones, R. K., Griffith, W. C., Henderson, R. F., and McClellan, R.O.: 1987. Diesel exhaust is a pulmonary carcinogen in rats exposed chronically by inhalation. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9:208-221.

Mazziotti, S., Gaeta, M., Costa, C., Ascenti, G., Barbaro Martino, L., Spatari, G., Settineri, N., Barbaro, M.: Computed tomography features of liparitis: a pneumoconiosis due to amorphous silica. *Eur. Respir. J.* 23 (2004) 208-213.

Mohn, G.: Histopathologische Veränderung von Rattenorganen bei protrahierter intravenöser Verabreichung von kolloidaler Kieselsäure und ihre Beeinflussung durch Polyvinylpyrrolidon. *Silikose-Forsch. S-Bd Grundfragen Silikoseforsch. Bd. 5* (1963) 133-151.

Mohn, G.: Die Reaktion von Organen der Ratte auf kolloidale Kieselsäure in Gegenwart von Polyvinylpyridin-N-oxid und Polyvinylpyrrolidon. *Beitr. Silikose-Forsch. H.* 88 (1965) 1-43.

Mohr, U.; Ernst, H.; Roller, M.; Pott, F.: Pulmonary tumor types induced in Wistar rats of the so-called "19-dust study". *Exp. Toxicol. Pathol.* 58 (2006) 13-20.

Morfeld, P.; Albrecht, C.; Drommer, W.; Borm, P. J. A.: Dose-response and threshold analysis of tumor prevalence after intratracheal instillation of six types of low- and high-surface-area particles in a chronic rat experiment. *Inhal. Toxicol.* 18 (2006) 215-225.

Morrow, P. E., Muhle, H., and Mermelstein, R.: 1991. Chronic inhalation study findings as a basis for proposing a new occupational dust exposure limit. *J. Am. Coll. Toxicol.* 10:279-289.

Mroz, R. M., Schins, R. P., Li, H., Drost, E. M., Macnee, W., and Donaldson, K.: 2007. Nanoparticle carbon black driven DNA damage induces growth arrest and AP-1 and NFkappaB DNA binding in lung epithelial A549 cell line. *J. Physiol. Pharmacol.* 58(suppl. 5):461-470.

Mroz, R. M., Schins, R. P., Li, H., Jimenez, L. A., Drost, E. M., Holownia, A., MacNee, W., and Donaldson, K.: 2008. Nanoparticle-driven DNA damage mimics irradiation-related carcinogenesis pathways. *Eur. Respir. J.* 31(2):241-251.

MSHA (Mine Safety and Health Administration): Diesel Particulate Matter Exposure of Underground Metal and Nonmetal Miners. Final rule. Department of Labor. Mine Safety and Health Administration. 30 CFR Part 57. Federal Register 66, 5706-5910. 2001.

MSHA (Mine Safety and Health Administration): Diesel Particulate Matter Exposure of Underground Metal and Nonmetal Miners. Final rule. Department of Labor. Mine

Safety and Health Administration. 30 CFR Part 57. Federal Register 71, 28924-29012. 2006.

Muhle, H.; Bellmann, B.; Creutzenberg, O; Dasenbrock, C.; Ernst, H.; Kilpper, R.; MacKenzie, J.C.; Morrow, P.; Mohr, U.; Takenaka, S.; Mermelstein, R.: Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17 (1991), 280-299.

Nakagawa, Y., Wakuri, S., Sakamoto, K., and Tanaka, N.: 1997. The photogenotoxicity of titanium dioxide particles. *Mutat. Res.* 394(1-3):125-132.

NanoCare – Konsortium des Projekts NanoCare, gefördert von Bundesministerium für Bildung und Forschung (Hrsg.): *Gesundheitsrelevante Aspekte synthetischer Nanomaterialien*. Redaktion: Prof. Dr. H. Krug, St. Gallen, Schweiz; Dr. T. Kuhlbusch, Duisburg; Dr. K. Nau, Karlsruhe; Dr. C. Steinbach, Frankfurt am Main; Dr. A. Förster, Frankfurt am Main. Seltersdruck, Selters/Taunus, 2009. [www.nanopartikel.info](http://www.nanopartikel.info).

NanoKommission (NanoKommission der deutschen Bundesregierung, Hrsg.): *Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien – Bericht und Empfehlungen der NanoKommission der deutschen Bundesregierung 2008*. Bundesumweltministerium (BMU), Berlin. 2008. [www.bmu.de/nanokommission](http://www.bmu.de/nanokommission).

Nightingale, J. A., Maggs, R., Cullinan, P., Donnelly, L. E., Rogers, D. F., Kinnersley, R., Chung, K. F., Barnes, P. J., Ashmore, M., and Newman-Taylor, A.: 2000. Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162:161-166.

Nikula, K. J., Snipes, M. B., Barr, E. B., Griffith, W. C., Henderson, R. F., Maulderly, J. L.: Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 25 (1995) 80-94.

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of gallium arsenide (CAS No. 1303-00-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (inhalation studies). NTP TR 492. NIH Publication No. 00-3951. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2000.

Oberdörster, G.: 1995. Lung particle overload: Implications for occupational exposures to particles. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 27:123-135.

Oberdörster, G: 2002. Toxicokinetics and effects of fibrous and nonfibrous particles. *Inhal. Toxicol.* 14:29-56.

Orthen, B., Rappolder, M., Zimmer, R., Arndt, R., Kleine-Balderhaar, J., Lotz, G., Pletzko, S., Wardenbach, P., Wolf, T., Gundert-Remy, U., Gürtler, R., Heine-meyer, G., Hertel, R., Krätke, R., Pfaff, K., Richter-Reichhelm, H., Ahlers, J., Becker, H., Dubbert, W., Kolossa-Gehring, M., Leuschner, C., Märkel, K., Marschner, A.: Nanotechnologie: Gesundheits- und Umweltrisiken von Nanomateri-alien – Forschungsstrategie. Bundesanstalt für Arbeitsschutz (BAuA), Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR), Umweltbundesamt (UBA). Dezember 2007. [www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Nanotechnologie/Forschungsstrategie.html](http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/Nanotechnologie/Forschungsstrategie.html).

Pepelko, W. E., Chao Chen: Quantitative assessment of cancer risk from exposure to Diesel engine emissions. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 17 (1993) 52-65.

Poma, A., Limongi, T., Pisani, C., Granato, V., and Picozzi, P.: 2006. Genotoxicity induced by fine urban air particulate matter in the macrophages cell line RAW 264.7. *Toxicol. in Vitro* 20(6):1023-1029.

Pope, C. A., Burnett, R. T., Thun, M. J., Calle, E. E., Krewski, D., Ito, K., and Thurston, G. D.: 2002. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term expo-sure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287:1132-1141.

Pott, F.: Erweiterte Diskussionsbemerkungen zum Workshop Paradigmenwechsel in der Regulatorischen Toxikologie, Hannover, 12.–13. Mai 2009. s. Anhang B.

Pott, F., Roller, M.: Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur. J. Oncol.* 10 (2005) 249-281.

Pott, F., H.-W. Schlipkötter, U. Ziem, K. Spurny, F. Huth: New results from implan-tation experiments with mineral fibres. In: Biological effects of man-made mineral fibres. Proceedings of a WHO/IARC Conference 1984, Vol. 2.- Copenhagen: WHO Regional Office for Europe, pp. 286-302, 1984.

Pott, F., Ursula Ziem, F.-J. Reiffer, F. Huth, H. Ernst, U. Mohr: Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Experimental Patho-logy* 32 (1987) 129-152.

Pott, F., M. Roller, U. Ziem, F.-J. Reiffer, B. Bellmann, R. Rosenbruch, F. Huth: Carcinogenicity studies on natural and man-made fibres with the intraperitoneal test in rats. [Symposium Mineral fibres in the Non Occupational Environment. Lyon, 8.-10.9.1987]. In: Non-occupational Exposure to Mineral Fibres. Ed. by J. Bignon, J. Peto and R. Saracci.- Lyon: International Agency for Research on Cancer, 1989. S. 173-179. (=IARC Scientific Publ. No. 90).

Pott, F., Roller, M., Althoff, G.-H., Höhr, D., and Friemann, J.: Acute lung toxic-ity of hydrophobic titanium dioxide in an intratracheal carcinogenicity study with nineteen dusts in rats. In: Vostal, J.J. (Hrsg.) Health effects of particulate matter in ambient air. Proc. Intern. Conf. sponsored by the Air & Waste Management Assoc. and

the Czech Medical Assoc. J. E. Purkyne, Prague, Czech Republic, April 23-25, 1997. VIP-80. Prague: Czech Medical Assoc. J.E. Purkyne. Pittsburgh, PA: Air and Waste Management Assoc.. pp. 301-307, 1998a.

Pott, F., Althoff, G.-H., Roller, M., Höhr, D., Friemann, J.: High acute toxicity of hydrophobic ultrafine titanium dioxide in an intratracheal study with several dusts in rats. In: Mohr, U. et al. (Hrsg.): Relationships between respiratory disease and exposure to air pollution. ILSI-Monographs. Washington, D.C.: ILSI-Press. pp. 270-272, 1998b.

Rahman, Q., Lohani, M., Dopp, E., Pemsel, H., Jonas, L., Weiss, D. G., and Schiffmann, D.: 2002. Evidence that ultrafine titanium dioxide induces micronuclei and apoptosis in Syrian hamster embryo fibroblasts. *Environ. Health Perspect.* 110(8):797-800.

Reeves, J. F., Davies, S. J., Dodd, N. J., and Jha, A. N.: 2008. Hydroxyl radicals (\*OH) are associated with titanium dioxide (TiO<sub>2</sub>) nanoparticle-induced cytotoxicity and oxidative DNA damage in fish cells. *Mutat. Res.* 640(1-2):113-122.

Reiser, K. M., Last, J. A.: Silicosis and fibrogenesis: fact and artifact. *Toxicology* 13 (1979) 51-72.

Roller, M.: 2003. Dose-response relationships of granular bio-durable dusts in rat lungs: does a cancer threshold exist? *Eur. J. Oncol.* 8:277-293.

Roller, M.: 2005. Die Risikoabschätzungen des LAI vor dem Hintergrund der Feinstaubdiskussion im Jahre 2005 (The LAI risk assessments in the light of the fine dust discussion in 2005). *Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft* 65:425-434.

Roller, M.: Quantitative Risikoabschätzung für die Exposition gegenüber Toneremissionen aus Kopiergeräten. *Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft* 66 (2006) 211-216.

Roller, M.: Differences between the data bases, statistical analyses, and interpretations of lung tumors of the 19-dust study – two controversial views. *Exp. Toxicol. Pathol.* 58 (2007) 393-405.

Roller, M.: Untersuchungen zur krebserzeugenden Wirkung von Nanopartikeln und anderen Stäuben (Research on the carcinogenicity of nanoparticles and other dusts). Projektnummer F 2083. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 309 S., 2008. [http://www.baua.de/nn\\_5846/sid\\_E567AC76AED2733F6D815953B-AFF29FB/de/Publikationen/Fachbeitraege/F2083.html\\_\\_nnn=true](http://www.baua.de/nn_5846/sid_E567AC76AED2733F6D815953B-AFF29FB/de/Publikationen/Fachbeitraege/F2083.html__nnn=true).

Roller, M.: Carcinogenicity of inhaled nanoparticles. *Inhal. Toxicol.* 21(S1) (2009) 144–157.

Roller, M., Pott, F.: Lung tumour risk estimates from rat studies with not specifically toxic granular dusts. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1076 (2006) 266-280.

Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F.: Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen (Extrapolating the risks of workplace carcinogens from laboratory animals to humans). Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin – Forschung – Fb 1078. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW. 432 S., 2006. Ausführliche Zusammenfassung (deutsch und englisch, jeweils ca. 20 S.) unter [http://www.baua.de/nn\\_5846/sid\\_0322DA188968267D36C2257C9B6B106B/nsc\\_true/de/Publicationen/Forschungsberichte/2006/Fb1078.html\\_\\_nnn=true](http://www.baua.de/nn_5846/sid_0322DA188968267D36C2257C9B6B106B/nsc_true/de/Publicationen/Forschungsberichte/2006/Fb1078.html__nnn=true) (deutsch) bzw. [http://www.baua.de/nn\\_7554/sid\\_77418B0D315268FE1744C68DAA91C589/nsc\\_true/en/Publications/Research-reports/2006/Fb1078.html\\_\\_nnn=true](http://www.baua.de/nn_7554/sid_77418B0D315268FE1744C68DAA91C589/nsc_true/en/Publications/Research-reports/2006/Fb1078.html__nnn=true) (englisch).

Saber, A. T., Bornholdt, J., Dybdahl, M., Sharma, A. K., Loft, S., Vogel, U., and Wallin, H.: 2005. Tumor necrosis factor is not required for particle-induced genotoxicity and pulmonary inflammation. *Arch. Toxicol.* 79:177-182.

Salvi, S., Blomberg, A., Rudell, B., Kelly, F., Sandström, T., Holgate, S. T., and Frew, A.: 1999. Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after shortterm exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159:702-709.

SBB. Schweizerische Bundesbahnen: Umweltbericht 2002/2003. SBB AG Generalsekretariat BahnUmwelt-Center, Bern, 2004. [www.sbb.ch/umwelt](http://www.sbb.ch/umwelt).

Schins, R. P., and Knaapen, A. M.: Genotoxicity of poorly soluble particles. 2007. *Inhal. Toxicol.* 19(suppl. 1):189-198.

Schnekenburger, J., R. Landsiedel, M. Wiemann, S. Brill, J. Bruch, D. Geiger, D. Hahn, A. Kroll, H.F. Krug, C.-M. Lehr, L. Ma-Hock, S. Mülhopt, K. Nau, J. Pauluhn, H.-R. Paur, M. H. Pillukat, J. Ragot, U. F. Schäfer, C. Schulze, K. Tönsing, D. Wesner, K. Wiench, W. Wohlleben, S. Zünkeler: 4. Toxicological Studies. In: Kuhlbusch, T.A.J.; H.F. Krug; K. Nau (Hrsg.): NanoCare – Health related Aspects of Nanomaterials – Final Scientific Report. DECHEMA e.V., Frankfurt am Main, 2009, S. 22-47.

Sorahan, T.; Lancashire, R.J.: Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. *Occup. Environ. Med.* 54 (1997), 194-201.

Stayner, L., Dankovic, D., Smith, R., and Steenland, K.: 1998. Predicted lung cancer risk among miners exposed to diesel exhaust particles. *Am. J. Ind. Med.* 34:207-219.

Steenland, K., Deddens, J., and Stayner, L.: 1998. Diesel exhaust and lung cancer in the trucking industry: exposure-response analyses and risk assessment. *Am. J. Ind. Med.* 34:220-228.

Stenfors, N., Nordenhall, C., Salvi, S. S., Mudway, I., Soderberg, M., Blomberg, A., Helleday, R., Levin, J. O., Holgate, S. T., Kelly, F. J., Frew, A. J., and Sandstrom, T.: 2004. Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur. Respir. J.* 23:82-86.

Stock, N.: Versuch K2 – Cadmiumsulfid Quantum Dots. Versuchsvorschrift als Download im Internet unter: Universität Kiel – Lehrstuhl I: Anorganische Festkörperchemie – Prof. Dr. Wolfgang Bensch – Versuchsvorschriften und Vorlesungsfolien zum Fortgeschrittenen-Praktikum „Anorganische Chemie“. Download am 18.4.2009 unter [http://www.uni-kiel.de/anorg/bensch/lehre/Dokumente/versuch\\_k2\\_cds\\_quantum\\_dots.pdf](http://www.uni-kiel.de/anorg/bensch/lehre/Dokumente/versuch_k2_cds_quantum_dots.pdf).

Struwe, M., Greulich, K.O., Suter, W., and Plappert-Helbig, U.: 2007. The photo comet assay--a fast screening assay for the determination of photogenotoxicity in vitro. *Mutat. Res.* 632(1-2):44-57.

Takagi, A., Hirose, A., Nishimura, T., Fukumori, N., Ogata, A., Ohashi, N., Kitajima, S., Kanno, J.: Induction of mesothelioma in p53<sup>+/-</sup> mouse by intraperitoneal application of multi-wall carbon nanotube. *J. Toxicol. Sci.* 33 (2008) 105-116.

Türkez, H., and Geyikoğlu, F.: 2007. An in vitro blood culture for evaluating the genotoxicity of titanium dioxide: the responses of antioxidant enzymes. *Toxicol. Ind. Health.* 23(1):19-23.

UBA. Umweltbundesamt (Hrsg.): Durchführung eines Risikovergleichs zwischen Dieselmotoremissionen und Ottomotoremissionen hinsichtlich ihrer kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Wirkungen. Berichte 2/99 – Forschungsbericht 297 61 001/01. Durchführende Inst.: Fraunhofer Institut für Toxikologie und Aerosolforschung. Bearb.: Mangelsdorf, Inge (Koordination); Aufderheide, Michaela; Boehncke, Andrea; Melber, Christine; Rosner, G.; Höpfner, U.; Borken, J.; Patyk, A.; Pott, F.; Roller, M.; Schneider, K.; Voß, J.-U. Report Nr. UBA FB 99-033. Berlin: Erich Schmidt, 1999.

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). 0642. Diesel engine exhaust. CASRN N.A. Last Revised 02/28/2003. <http://www.epa.gov/iris/subst/0642.htm>. 2003.

Valberg, P. A., Bruch, J., McCunney, R. J.: Are rat results from intratracheal instillation of 19 granular dusts a reliable basis for predicting cancer risk? *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 54 (2009) 72–83.

VCI. Verband der Chemischen Industrie e.V.: VCI-Stellungnahme zum UBA-Hintergrundpapier 'Nanotechnik für Mensch und Umwelt' / Nanomaterialien: Industrie handelt verantwortlich. Verbandspresse, 23.10.2009 10:53. Verband der Chemischen Industrie e.V. (VCI), Pressestelle, Mainzer Landstr. 55, 60329 Frankfurt am Main. Download von der Website Deutsches Verbände Forum [www.verbaende.com](http://www.verbaende.com) am 23.10.2009.

Wang, J. J., Sanderson, B. J., and Wang, H.: 2007. Cyto- and genotoxicity of ultra-fine TiO<sub>2</sub> particles in cultured human lymphoblastoid cells. *Mutat. Res.* 628(2):99-106.

Wardenbach, P.; Rödelsperger, K.; Roller, M.; Muhle, H.: Classification of man-made vitreous fibers: Comments on the reevaluation by an IARC working group. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 43 (2005) 181-193.

WHO (World Health Organization): Diesel Fuel and Exhaust Emissions. IPCS International Programme on Chemical Safety. Eds. United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization. *Environmental Health Criteria* 171. World Health Organization, Geneva, 1996.

WHO (World Health Organization): Air Quality Guidelines – Global Update 2005 – Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2006.

Wichmann, H.-E.: 2004. Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen – Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland. *Umweltmed. Forsch. Prax.* 9:85-99.

Wichmann, H.-E.: Diesel exhaust particles. *Inhal. Toxicol.* 19 suppl.1 (2007) 241-244.

Woitowitz, H.-J.; Lange, H.-J.; Dudeck, J.; Rösler J.; Rödelsperger, K.: Zehn Merksätze zur Interpretation von “negativen” Studien in der arbeitsmedizinischen Epidemiologie. *Arbeitsmedizin Sozialmedizin Umweltmedizin* 31 (1996), 18-19.

Yarborough, C. M.: The risk of mesothelioma from exposure to chrysotile asbestos. *Curr. Opin. Pulm. Med.*, Vol. 13, 2007, S. 334-338.

Yu, C.P.: Extrapolation modeling of particle deposition and retention from rats to humans. In: Mauderly, J.L.; McCunney, R.J. (Hrsg.): Particle overload in the rat lung. Implications for human risk assessment. Washington, London: Taylor and Francis 1996, S. 279-291.

## 7 Abkürzungsverzeichnis/Glossar

### **Agglomerate**

Nicht verwachsener Verband von z.B. an Ecken und Kanten aneinandergelagerten → Primärteilchen und/oder → Aggregaten, dessen Gesamtoberfläche von der Summe der Einzeloberflächen nicht wesentlich abweicht.

### **Aggregate**

Verwachsener Verband von flächig aneinandergelagerten → Primärteilchen, dessen Oberfläche kleiner ist als die Summe der Oberflächen der → Primärteilchen.

### **Bioverfügbarkeit**

Verfügbarkeit eines toxischen Stoffs im Organismus bzw. Gewebe. Die Bioverfügbarkeit toxischer Metallionen hängt z.B. von der Löslichkeit der Metallverbindung ab.

### **CLP**

Classification, labelling and packaging. Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung. (siehe Literaturverzeichnis, EU, 2008)

### **CNT**

Carbon Nanotubes. → Nanotubes aus Kohlenstoff.

### **Exposition**

„Ausgesetztsein“ gegenüber einer Stoffeinwirkung. Eine Exposition am Arbeitsplatz liegt insbesondere vor (ein Arbeitnehmer ist exponiert), wenn ein Stoff in der Luft vorhanden ist und eingeatmet werden kann oder wenn ein Hautkontakt stattfinden kann. Ohne genauere Information kann vom bloßen Bestehen einer „Exposition“ grundsätzlich nicht auf das Risiko möglicher Wirkungen des Stoffes geschlossen werden.

### **GBS**

Nach der bei Pott und Roller (2005) und Roller (2008) eingeführten Terminologie stehen die drei Buchstaben GBS für die neun Worte *alveolengängige granuläre bio-beständige Stäube ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität*.

### **Gentoxizität (Adj. gentoxisch)**

Schädigende Substanzwirkung auf das Erbmaterial biologischer Zellen. Die Prüfung auf eine gentoxische Wirkung von Substanzen auf Körperzellen erfolgt zum einen im Hinblick darauf, dass Schädigung des Erbmaterials Ausgangspunkt für eine maligne Entartung der Zellen sein kann (d.h. im Hinblick auf potentielle krebserzeugende Wirkung). Wenn Substanzen im Organismus die Keimzellen erreichen können, dann kann zum anderen gentoxische Wirkung im Hinblick auf die Verursachung von Erbkrankheiten von Bedeutung sein, was aber in der Regel bei unlöslichen Partikeln keine Rolle spielt.

## **GHS**

Globally Harmonised System of Classification and Labelling of Chemicals (siehe Literaturverzeichnis, EU, 2008).

## **Inhalationsversuch**

Hier: Experimentelle Technik, bei der Gase oder Aerosole (Stäube, Rauche, Nebel) zum Zweck der toxikologischen Prüfung von Versuchstieren eingeatmet werden. Für Inhalationsversuche werden besondere technische Vorrichtungen (z.B. Inhalationskammern) benötigt, die eine kontrollierte und für das Personal gefahrlose Erzeugung der Aerosole ermöglichen. Dies setzt besondere Erfahrung voraus. Inhalationsversuche sind mit einem relativ hohen logistischen (und finanziellen) Aufwand verbunden, ganz besonders wenn sie zur Prüfung der chronischen Toxizität (bzw. krebserzeugenden Wirkung) über mindestens zwei Jahre durchgeführt werden.

## **Instillation, intratracheale**

Hier: Experimentelle Technik, bei der Flüssigkeiten, die Schadstoffe enthalten, unter Vollnarkose in die Lunge von Versuchstieren eingeträufelt werden. Die Technik ermöglicht die toxikologische Prüfung eines größeren Spektrums verschiedener Dosen und Schadstoffe, die wegen des wesentlich höheren logistischen Aufwandes in → Inhalationsversuchen nicht geprüft werden könnten.

## **In vitro**

„Im Reagenzglas“, z.B. eine Kultur lebender Zellen außerhalb des Organismus im künstlichen Medium oder auch eine Versuchsanordnung ohne lebende Zellen („abiotisch“).

## **In vivo**

Im lebenden Organismus. Gemeint sind in der Regel Tierversuche.

## **ISO**

International Organization for Standardization. Internationale Organisation für Normung.

## **Kanzerogen**

Krebserzeugend. Ein krebserzeugender Stoff.

## **LOAEL**

Lowest observed adverse effect level. Spezifizierung des Begriffs des → LOEL mit der Bedingung, dass es sich um einen adversen, d.h. gesundheitsschädlichen, Effekt handelt. Die Ermittlung des LOAEL erfordert eine Definition von „Adversität“.

## **LOEL**

Lowest observed effect level. Niedrigste (in einer toxikologischen Studie) eingesetzte Dosis oder Expositionskonzentration, bei der ein Effekt beobachtet wurde. Ein Effekt gilt in der Regel dann als beobachtet, wenn die Merkmalsausprägung (Messwerte) in

der Testgruppe statistisch → signifikant von der Kontrollgruppe verschieden ist. Der LOEL ist neben der Wirkungsstärke der Substanz vom Studiendesign (Stichprobenumfang, Messmethoden) abhängig.

### **Nanofibre**

Nanofaser. ISO/OECD (Blind, 2007): Flexibler → Nanorod.

### **Nano-GBS**

→ GBS mit mittlerem Durchmesser der Primärteilchen bzw. der vermutlich biologisch relevanten Teilchen von weniger als 100 → Nanometer.

### **Nanomaterialien**

Allgemein: Materialien, die aus sehr kleinen Teilchen oder sehr feinen Strukturen bestehen. ISO/OECD (Blind, 2007): Synthetische Nanomaterialien umfassen → Nanoobjekte und → nanostrukturierte Materialien.

### **Nanometer**

nm, der millionste Teil eines Millimeters,  $1 \text{ nm} = 10^{-6} \text{ mm} = 10^{-9} \text{ m}$ .

### **Nanoobjekt**

ISO/OECD (Blind, 2007): Material, das in ein, zwei oder drei äußeren Dimensionen → nanoskalig ist.

### **Nanorod**

Nanostäbchen. ISO/OECD (Blind, 2007): → Nanoobjekt, das in zwei ähnlichen äußeren Dimensionen → nanoskalig ist und in der dritten Dimension erheblich größer als in den anderen beiden äußeren Dimensionen ist.

### **Nanopartikel**

Allgemein: sehr kleine Partikel, synonym zu → ultrafeine Partikel. ISO/OECD (Blind, 2007): Partikel, das in drei äußeren Dimensionen → nanoskalig ist.

### **Nanoskala (Adj. nanoskalig)**

ISO/OECD (Blind, 2007): Der Größenbereich näherungsweise zwischen 1 → Nanometer (nm) bis 100 nm.

### **Nanostrukturierte Materialien**

ISO/OECD (Blind, 2007): Materialien mit innerer → nanoskaliger Struktur bzw. → nanoskaliger Oberflächenstruktur, z.B. → Agglomerate und → Aggregate von → Nanoobjekten.

### **Nanotube**

ISO/OECD (Blind, 2007): Hohler → Nanorod.

### **NEL**

No effect level. Die Abkürzung NEL ist missverständlich und sollte nicht verwendet werden. Sie kann als Kurzform und Synonym für → NOEL oder → NOAEL verstanden werden, sie kann aber auch im Sinne einer Wirkungsschwelle als „wahrer“ Wert der höchsten unwirksamen Dosis oder Expositionskonzentration verstanden werden. Aus wissenschaftstheoretischen Gründen kann aber der wahre Wert eines No-Effect-Levels nicht beziffert werden. Im Rahmen von → REACH werden aus den empirisch ermittelten → NOAEL-Werten Werte für einen so genannten Derived No Effect Level (DNEL) abgeleitet, wobei versucht wird, die unvermeidbare Aussageunsicherheit mit zusätzlichen Rechenfaktoren auszugleichen.

### **NOAEL**

No observed adverse effect level. Spezifizierung des Begriffs des → NOEL mit der Bedingung, dass es sich um einen adversen, d.h. gesundheitsschädlichen, Effekt handelt. Die Ermittlung des NOAEL erfordert eine Definition von „Adversität“.

### **NOEL**

No observed effect level. Höchste (in einer toxikologischen Studie) eingesetzte Dosis oder Expositionskonzentration, bei der kein Effekt beobachtet wurde. Ein Effekt gilt in der Regel dann als beobachtet, wenn die Merkmalsausprägung (Messwerte) in der Testgruppe statistisch → signifikant von der Kontrollgruppe verschieden ist. Der NOEL ist neben der Wirkungsstärke der Substanz vom Studiendesign (Stichprobenumfang, Messmethoden) abhängig.

### **OECD**

Organization for Economic Cooperation and Development. Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung.

### **Overload**

Überladung. Der Begriff hat viele Bedeutungen. Im Zusammenhang mit der krebserzeugenden Wirkung von → GBS in den Lungen von Ratten bezieht sich der Begriff insbesondere auf das Postulat, die kritischen Prozesse in den Lungen, die zu erhöhter Tumorzahlfrequenz führen, würden nur nach Überschreiten einer Schwellendosis oder Grenzbelastung wirksam.

### **PAK**

Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe.

### **Phagozyten**

„Fresszellen“. Im Gewebe bewegliche Zellen (Makrophagen, neutrophile Granulozyten), die als Teil des Immunsystems von Menschen und Säugetieren der Infektabwehr dienen.

### **Pharmakokinetik**

Lehre vom Schicksal von Fremdstoffen im Organismus (Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsel, Ausscheidung).

### **PMN**

Polymorphkernige neutrophile Granulozyten. Eine Art von →Phagozyten. Die Bestimmung des Gehalts von PMN in Lungenspülflüssigkeit ist eine gebräuchliche Methode, um Entzündungsreaktionen in der Lunge von Versuchstieren zu messen.

### **Primärteilchen**

= Primärpartikel. Durch geeignete physikalische Verfahren (z.B. mit dem Lichtmikroskop, Elektronenmikroskop) als Individuum erkennbares Teilchen.

### **Quantum Dot**

Quantenpunkt. ISO/OECD (Blind, 2007): Kristallines Halbleiter-Nanopartikel, das größenabhängige Eigenschaften aufgrund des so genannten Quantum Confinement Effect aufweist.

### **REACH**

Bei REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals – Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe) handelt es sich um die grundlegende Verordnung im Rahmen des EU-Chemikalienrechts, mit dem eine europaweite Vereinheitlichung erreicht werden soll (EU, 2006).

### **Relatives Risiko**

Faktor der angibt, wieviel mal häufiger (bzw. seltener) ein bestimmtes Ereignis (Erkrankung, Tod) in einer Population auftritt im Vergleich zu einer Vergleichspopulation. In der Epidemiologie wird das relative Risiko anhand verschiedener Maßzahlen bzw. Berechnungsverfahren erfasst.

### **ROS**

Reactive oxygen species. Chemisch sehr reaktionsfähige Formen von Sauerstoff. ROS entstehen im normalen Zellstoffwechsel, ihre Bildung kann auch durch ionisierende Strahlung oder durch Fremdstoffe ausgelöst werden.

### **Signifikanz (Adj. signifikant)**

Hier: statistische Signifikanz. Unterschiede zwischen Messgrößen oder Variablen heißen „statistisch signifikant“, wenn die Wahrscheinlichkeit, dass sie durch Zufall so zustande kommen würden, nur gering ist. Ein Unterschied in den Merkmalsausprägungen (Messwerten) zweier Versuchsgruppen kann dann als signifikant gelten, wenn ein statistisches Berechnungsverfahren (statistischer Test) einen so genannten p-Wert unterhalb eines gewissen Niveaus (in der Regel 5 %, d.h.  $p < 0,05$ ) ergeben hat. Der p-Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, dass die beobachteten oder „extremere“ Unterschiede allein aufgrund der Zufallsstreuung auftreten. Es gibt weitergehende Interpretationen (Irrtumswahrscheinlichkeit, Fehler 1. und 2. Art, Power), die in den

1920/30er Jahren entwickelt und mehr oder weniger konsequent in Lehrbücher übernommen wurden. Die statistische Signifikanz hängt neben der Effektstärke vom Stichprobenumfang, vom gewählten Signifikanzniveau und dem als adäquat ausgewählten statistischen Test ab.

### **Toxikokinetik**

Lehre vom Schicksal giftiger Substanzen im Organismus (Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsel, Ausscheidung).

### **Partikel**

Allgemein: sehr kleine Partikel, synonym zu → Nanopartikel. ISO/OECD (Blind, 2007): Partikel mit einem Äquivalenzdurchmesser kleiner als 100 nm.

### **Wirkungsschwelle**

Im Allgemeinen versteht man unter einer (toxikologischen) Wirkungsschwelle eine Dosis oder Expositionskonzentration (Schwellenwert), bei deren Unterschreitung ein bestimmter Effekt nicht auftritt. Der Begriff sollte nicht mit dem → NOEL gleichgesetzt werden, der eine signifikante beobachtete Effekterhöhung gegenüber einem „Hintergrund“ angibt und vom jeweiligen Studiendesign abhängt. Die Begriffsverwendung ist aber gelegentlich mehrdeutig, weil das tatsächliche Fehlen eines Risikos und der fehlende Nachweis eines Risikos manchmal nicht eindeutig unterschieden werden. Eine naturwissenschaftliche Unterscheidung zwischen den beiden Möglichkeiten

- *Risiko vorhanden, aber nicht messbar, weil unterhalb der Nachweisbarkeit und*
- *tatsächlich kein Risiko vorhanden, weil Dosis unterhalb einer biologischen Schwelle ist außerordentlich schwierig.*

### **Zytotoxizität (Adj. zytotoxisch)**

Schädigende Substanzwirkung auf Gewebezellen. Im Unterschied zum Begriff der → Genotoxizität bezieht sich Zytotoxizität auf Effekte, welche Funktion und Lebensfähigkeit der Zellen beeinträchtigen. Zytotoxizität bezieht sich primär nicht auf eine Schädigung des Erbmaterials.

## Anhang A

Tabelle (und Erläuterungen) zum Projekt NanoCare nach dem Bericht  
von Kuhlbusch et al. (2009)

**Tab. A1: Übersicht über die Dosisbereiche und das Auftreten so genannter NOELs in den toxikologischen Tests des NanoCare Projekts auf der Grundlage des „Final Scientific Report“ von Kuhlbusch et al. (2009). Erläuterungen siehe nächste Seite.**

Expositionsart	in vitro										in vivo						
	RAW					Suspension <sup>a</sup>					Instillation			Inhalation 5 d			28 d
	A549	RAW 264.7	11 Linien	8 Linien	2 Linien	Ko-kult.	MSAM	Ratten	Ratten	Ratten	Ratten	Ratten	Ratten	Ratten	Ratten		
Prüfsystem																	
Dosis bzw. Exposition	0,5 - 50 µg/cm <sup>2</sup>	0,1 - ? µg/cm <sup>2</sup>	0,01 - 10 µg/cm <sup>2</sup>	0,1 - 10 µg/cm <sup>2</sup>	7,5 - 10 µg/cm <sup>2</sup>	1 - 10 µg/cm <sup>2</sup>	18 - 128 µg/cm <sup>2</sup>	0,6 - 4,8 mg	0,6 - 4,8 mg	100/250 mg/m <sup>3</sup>	2 - 50 mg/m <sup>3</sup>	0,5 - 10 mg/m <sup>3</sup>	6 - 30 mg/m <sup>3</sup>				
Quarz DQ12							+ / -	+	+	+							
Korund							- / -										
TiO <sub>2</sub> Pigment																	
1.1a TiO <sub>2</sub>			- / -			- / -											
1.1b TiO <sub>2</sub>			- / -			- / -	+ / +										
1.2 TiO <sub>2</sub>	+ / -	+ / +	+ / -	- / -	- / -	+ / ?	+ / -	+ / + <sup>b</sup>	+ / + <sup>b</sup>	+	+ / ? <sup>c</sup>						
1.3 TiO <sub>2</sub> -40	+ / -																
1.4 TiO <sub>2</sub> -70	+ / -																
1.5 TiO <sub>2</sub> -120	+ / -																
2 Carbon Bl.	+ / +	+ / +	+ / -	- / -	- / -	+ / ?											
3.1 CeO <sub>2</sub> -A	+ / -	+ / -	+ / -			+ / ?	+ / +	+ / + <sup>b</sup>									
3.2 CeO <sub>2</sub> -B	+ / -	+ / +	+ / -			- / -											
3.3 CeO <sub>2</sub> -C	+ / -	+ / -	+ / -			+ / ?											
3.4 CeO <sub>2</sub> -D	+ / -		- / -			- / -	+ / -										
3.5 CeO <sub>2</sub>	+ / -	+ / -	- / -			- / -											
4.4 CeO <sub>2</sub> 5%Al							+ / +	+ / + <sup>b</sup>									
5.1 AlOOH	+ / -		- / -				+ / -	+ / + <sup>b</sup>									
5.2 AlOOH	+ / -	+ / -	- / -				+ / -	+ / + <sup>b</sup>									
6.1 Ti-Zr-oxid			- / -			- / -	+ / -										
6.2 Ti-Zr-oxid			- / -			- / -											
6.3 Ti-Zr-oxid			+ / -	- / -	- / -	- / -	+ / -	+ / + <sup>b</sup>									
7.1 TiAlZr-ox.			- / -			- / -	+ / -										
7.2 TiAlZr-ox.			- / -			- / -											
7.3 TiAlZr-ox.			- / -			- / -	+ / -	+ / + <sup>b</sup>									
8.1 ZrO <sub>2</sub>			- / -	- / -	- / -	- / -	+ / -										
8.2 ZrO <sub>2</sub>	+ / -	+ / +	- / -			- / -	+ / +										
8.3 ZrO <sub>2</sub>			- / -			- / -	+ / +										
9 ZnO	+ / -		+ / -	+ / -	+ / +	+ / ?											
10 BaSO <sub>4</sub>	+ / -	+ / -	+ / -			- / -	- / -	+ / -									
11.1 SrCO <sub>3</sub>	+ / -		- / -			- / -	+ / -	- / -									
11.2 SrCO <sub>3</sub>	+ / +		- / -			- / -	+ / -	- / -									

Synthetische Nanomaterialien

**Anmerkung:** Obige Tabelle A1 ist der Versuch, in Anbetracht der unüblichen Darstellungsweise bei Kuhlbusch et al. (2009) eine Übersicht über die toxikologischen Tests des NanoCare-Projekts zu geben. Die Darstellung in dem NanoCare-Bericht ist u. a. deshalb unüblich, weil keine Zahlenwerte für Merkmalsausprägungen enthalten sind. Mit „Merkmalsausprägung“ sind Messwerte oder z.B. auch Mittelwerte von Messwerten für die einzelnen toxikologischen Parameter (LDH, ROS-Bildung etc.) gemeint. Unter einem „Effekt“ versteht man meist die signifikante Änderung einer Merkmalsausprägung im Vergleich zum „Normalzustand“ (also z.B. eine Erhöhung der Zahl der neutrophilen Granulozyten oder einer Enzymaktivität auf das Zehnfache). Der NanoCare-Bericht enthält keinerlei Tabelle mit solchen Zahlenwerten für die Messungen. Stattdessen enthält der Bericht für einige Versuche die Angabe derjenigen Dosisstufen, die nach der Bewertung der Autoren die höchste Dosis darstellen, die nicht zu einem „Effekt“ führte (NOEL), oder die niedrigste Dosis, die gerade zu einem „Effekt“ führte (LOEL). Aus den verstreuten Informationen in dem NanoCare-Bericht habe ich versucht, eine Übersicht zu erstellen, die über die An- bzw. Abwesenheit von NOELs und den jeweiligen Dosisbereich informiert. Die dafür benutzten +/- Symbole sind nachstehend erläutert sowie teilweise mit Fußnoten ergänzt. Die Erstellung der Tabelle erfolgte mit größter Sorgfalt, Übertragungsfehler oder Missverständnisse können aber nicht ausgeschlossen werden.

Bedeutung der Symbole:

- + / + : Effekt bei allen Dosen, d.h. kein NOEL
- + / - : Effekt zumindest bei der höchsten Dosis, gleichzeitig aber zumindest bei der niedrigsten Dosis kein Effekt, d.h. NOEL festgestellt
- / - : Effekt bei keiner Dosis, d.h. höchste Dosis = NOEL
- + : nur 1 Dosis getestet, dabei Effekt festgestellt, d.h. kein NOEL
- + / ? : Effekt zumindest bei der höchsten Dosis, dabei aber aus der Darstellung der Ergebnisse nicht erkennbar, ob ein NOEL aufgetreten ist
- leer: nicht geprüft

Fußnoten:

- a Außer den In-vitro-Versuchen mit Staubsuspensionen wurde auch ein In-vitro-Versuch mit einem speziellen Expositionssystem durchgeführt, bei dem die Dosierung in Form eines Aerosols erfolgt, so dass die Zellen (A549) über die Aerosol-Flüssigkeits-Übergangsschicht exponiert werden. Mit diesem Modell wurden aber nur Titandioxid 1.2 und Ruß Nr. 2 geprüft. Angabe einer Dosis oder Expositionskonzentration habe ich nicht gefunden. Mit Titandioxid wurde kein Effekt festgestellt, Ruß ergab keine reproduzierbaren Ergebnisse. Dieser Versuch ist aus Platzgründen nicht in obiger Tabelle aufgenommen.
- b In einem ersten Versuch mit intratrachealer Instillation wurde offenbar eine Probenahme (bronchoalveoläre Lavage, BAL) zur Messung der toxikologischen Parameter 3 Tage nach der Instillation vorgenommen; danach war wohl überwiegend kein NOEL festzustellen (Korrelationsrechnungen auch für die niedrigere Dosis). Im zweiten Ansatz wurde die BAL nach 3 Wochen und nach 3 Monaten durchgeführt, dabei wurden dann NOELs festgestellt.
- c Schwächere Merkmalsausprägung 16 Tage nach Expositionsende im Vergleich zu unmittelbar oder 3 Tage nach Expositionsende.

Kommentar zu den Dosishöhen:

Bis in die 1990er Jahre betrug der Allgemeine Staubgrenzwert  $6 \text{ mg/m}^3$  (A-Fraktion).

Gemäß der Begründung von Greim (1997) wurde er auf  $1,5 \text{ mg/m}^3$  (A) erniedrigt. Grundlage war dabei u. a. die Feststellung, dass eine langfristige Staubbelastung von **1  $\mu\text{L}$  Staubvolumen je Gramm Rattenlunge** zu einer *deutlichen* Verlangsamung der Lungenreinigung führt, sowie die Berechnung, dass

eine solche Lungenbelastung im Fall einer langfristigen Exposition des Menschen gegenüber **1,2 mg/m<sup>3</sup>** (Dichte 1) eintreten würde. Für Stäube mit den relativ häufigen Materialdichten von 2-2,5 wurde daraus der Allgemeine Staubgrenzwert (AStGw) der TRGS 900 in Höhe von **3 mg/m<sup>3</sup>** abgeleitet. Der AStGw soll vor gesundheitlichen Schäden auch bei langfristiger vollschichtiger Exposition schützen, er gilt nicht für ultrafeine Partikelfractionen.

Die Materialdichte der bei NanoCare geprüften Stäube war größer als 1. Bei Schnekenburger et al. (2009) heißt es (S. 34): *It may thus be calculated that a lung burden of e.g. **1.2 mg particles** corresponds to a mean cellular dose of **92-120 pg/alveolar macrophage (AM)**.* Und (S. 39): *All tests were performed with nanoparticle concentrations of 0.01 µg/cm<sup>2</sup>, 0.1 µg/cm<sup>2</sup>, 1 µg/cm<sup>2</sup>, 5 µg/cm<sup>2</sup>, 10 µg/cm<sup>2</sup> and standardised according to newly developed SOPs. Cells were used at 3 x10<sup>5</sup> cells/well which corresponds to a concentration of **10 µg/cm<sup>2</sup>** to 10.7 pg/cell or **10.7 µg/10<sup>6</sup> cells** (well area 0.32 cm<sup>2</sup>).* Und (S. 47): *In the majority of the cases there was a dose dependent increase in at least one of these parameters using a concentration range of 15-120 µg/10<sup>6</sup> AM (corresponding to 18-128 µg/cm<sup>2</sup>).*

Daraus ist zu schließen, dass bei einem Staub mit der Dichte 2 das Grenzwertkriterium des AStGw bei zirka 2 mg je Lunge erreicht ist und dass eine Dosis in einem In-vitro-Versuch mit Alveolarmakrophagen (AM) bei zirka 200 µg/10<sup>6</sup> Zellen oder bei zirka 200 µg/cm<sup>2</sup> liegen müsste, um gerade eine (durchschnittliche) Belastung der AM unter Grenzwertbedingungen zu simulieren. In dem NanoCare-Versuch mit frisch präparierten AM wurde diese Dosis in keinem Fall erreicht. Alle Dosen waren dort niedriger als es rechnerisch einer Belastung unter Bedingungen des AStGw entspricht. Trotz dieser „**Unterdosierung**“ wurden mit fast allen Stäuben Effekte festgestellt; bei einigen Stäuben wurden sogar Effekte bei der Dosis von 18 µg/cm<sup>2</sup> festgestellt, die um einen Faktor 10 niedriger ist als es rechnerisch dem AStGw-Szenario entspricht. Die Dosisvergleiche von Schnekenburger et al. (2009) für die In-vitro- und In-vivo-Situation beziehen sich zwar nur auf Alveolarmakrophagen und nicht auf andere Lungenzellen oder auf Zell-Linien, die verschiedenen Organen entstammen. Ohne Bezug zur In-vivo-Situation lassen sich aber die Dosen der übrigen In-vitro-Versuche mit den Dosen in dem AM-Versuch vergleichen. Die niedrigste Dosis war dabei mit **0,01 µg/cm<sup>2</sup>** um einen Faktor von mehr als **1000 niedriger** als die höchste Dosis von 128 µg/cm<sup>2</sup> in dem AM-Versuch, die ja ihrerseits eher niedriger ist als es dem Arbeitsplatz-Szenario entspricht. Selbst wenn man eine etwaige höhere Empfindlichkeit der Zell-Linien berücksichtigt, dann lässt es sich unter den klassischen Kriterien der regulatorischen Toxikologie nicht rechtfertigen, aufgrund von NOELs bei so niedrigen In-vitro-Dosen darauf zu schließen, dass „keinerlei gesundheitliche Bedenken“ bestehen.

## Anhang B

Pott, F.: Erweiterte Diskussionsbemerkungen zum Workshop  
Paradigmenwechsel in der Regulatorischen Toxikologie<sup>4</sup>,  
Hannover, 12.– 13. Mai 2009

### **Vorwort des Veranstalters:**

Der folgende Diskussionsbeitrag von Prof. Dr. Pott wurde inhaltlich nicht mit den Veranstaltern abgestimmt und stellt insofern nicht notwendigerweise die Meinung der Veranstalter wieder.

Der Diskussionsbeitrag stand in der Zeit von Ende Mai 2009 bis September 2009 im Internet des Fraunhofer ITEM zu Verfügung.

Workshop-Organisation: Dr. Fritz Kalberlah, FoBiG GmbH,  
Werthmannstrasse 16, 79098 Freiburg,  
ab 01.07.2009: Klarastraße 63, 79106 Freiburg

---

4 Paradigmenwechsel in der Regulatorischen Toxikologie – Versuch einer Standortbestimmung unter Beteiligung des Umweltbundesamtes und der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Ein Workshop auf Initiative der Herausgebergruppe „Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen – ergänzbares Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihrer Bewertung“ des Erich Schmidt Verlag, Berlin, am 12. und 13. Mai 2009, Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), Hannover.

F. Pott: Paradigmenwechsel bei der Beurteilung der Kanzerogenität – erweiterte Diskussionsbemerkungen. In: Paradigmenwechsel in der Regulatorischen Toxikologie. Workshop, Hannover, 12./13. Mai 09.

Folie 1

**1986** „Mandat u. Arbeitsweise der MAK-Kommission“

**Ideal:** Wissenschaft ohne Ideologie, Ausschluss nicht wiss. Aspekte (z.B. ökonomische, sozialpolitische). - **Allerdings:** „Gesundheit“ und Abweichungen davon erfordern mehr als naturwissensch. Definition.

**1998 Paradigmenwechsel**  
bei der Beurteilung der Kanzerogenität

**1998** Einführung der Gruppen III K4 und K5

**Ideal:** MAK-Werte nach Erkenntnis der Wirkungsmechanismen

**Kritik:** 1. Erkenntnisdefizite werden ausgeblendet und „verdrängt“.

Eine Ideologie rückt nach vorne, um MAK-Werte zu kreieren, trotz Widerspruch: Einerseits MAK-Wert = Gefühl der Sicherheit, andererseits bleibt ein Risiko; dennoch kein Minimierungsgebot. Auffüllen bis MAK-Wert erlaubt. Konsequenz: Unnötige Krebsfälle.

2. Ein „**nicht nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen**“ muss überschritten werden. (Def. Neumann et al. 1997: Höhe des Krebsrisikos durch endogenes Stoffw.produkt, beim Ethylenoxid < 1 : 10.000, wird für Arbeitnehmer von der MAK-Komm. akzeptiert, aber: **Für jeden Stoff der Gruppen K1 - K5 gilt diese ethische Schwelle.**)  
**Sehr fragwürdige ethische Basis, insbesondere für Ärzte**

**Kommentar zur Folie 1:**

Die ethische Basis des Paradigmenwechsels von 1998 wurde seitdem mit mehreren Kollegen erörtert, allerdings ohne weitere Aktivitäten. Beim gegenwärtigen Workshop *Paradigmenwechsel* ist es daher unvermeidbar, die Kritik an der MAK-Kommission deutlich zu machen, damit ernsthaft über Folgerungen und deren Umsetzung nachgedacht wird. Wie immer 1998 der sog. „nicht nennenswerte Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen“ auch gemeint war, so liegt in dieser Wortwahl eine Geringschätzung gegenüber den Betroffenen. Sie ist mit dem Geist unseres Grundgesetzes, das auf dem Boden eines vorangegangenen moralischen Verfalls und einer Ruinenlandschaft entstanden ist, nicht vereinbar. Es handelt sich zumindest um eine Leichtfertigkeit bei der Formulierung ethischer Grundsätze einer DFG-Arbeitsgruppe in einer für viele (zu) leichtlebigen Zeit. Bei „normalem Sprachverständnis“ ist eine solche ethische Basis durch den Senatsbeschluss der DFG vom 1. Juli 1986 über *Grundsätze für Mandat und Arbeitsweise der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe* nicht gedeckt. Sie zeigt einen mangelnden Respekt gegenüber beruflich verursachten Krebstoten, denn diese Erkrankung betrifft nicht nur „sehr kleine“ Zusatzrisiken, wie es für das beispielhaft erwähnte Ethylenoxid mit < 1 : 10.000 genannt wird, weil Ethylenoxid auch als Stoffwechselprodukt physiologisch im Körper produziert wird. Der sog. „nicht nennenswerte Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen“, muss als „ethische Schwelle“ bei jedem Stoff überschritten werden, um in die Gruppen III K1, K2, K4 und K5 zu gelangen. Sinngemäß müsste das auch für die Aufnahme in K3 gelten, obwohl dort als Eingangskriterium nicht ausdrücklich erwähnt. Diese ethische Schwelle liegt offenbar, zumindest für manche Mitglieder der MAK-Kommission, recht hoch, wenn ein Mitglied als Definition einer Wirkungsschwelle veröffentlicht: „lung cancer prevalence not different from control“. Dabei ist entweder nicht bewusst, dass in Tierexperimenten, häufig auch in epidemiologischen Studien, wegen der geringen Fallzahlen ein Exzess-Risiko erst ab etwa 10 % „stati-

stisch signifikant erhöht“ ist, oder die Autoren sorgen sich nicht um solche hohen Risiken, weil sie nach den Konventionen der Statistik nicht als „statistisch signifikant erhöht“ gelten.

Mit Blick auf die deutsche Kultur, auf die wechselvolle deutsche Geschichte und die Entwicklung der aktuellen Werteordnung nach 1945, sollte klar sein, dass eine Änderung der Grundhaltung der MAK-Kommission (nicht nur der Wortwahl) unabdingbar ist, obwohl die Kommission nicht an das Grundgesetz gebunden ist. Es kann nur nachdrücklich davon abgeraten werden, die gegenwärtigen Handlungsweisen als „deutsches Vorbild“ in die EU zu bringen. Dort dürfte es auch noch Erinnerungen daran geben, was in und durch Deutschland möglich war.

Die Haltung gegenüber Menschenopfern für ein politisch begründetes Ziel macht der gegenwärtige Umgang mit gefallenen Soldaten deutlich: Wenn ein Sarg mit einem in Afghanistan gefallenen Bundeswehrsoldaten in der Heimat aus einem Flugzeug zur Trauerfeier getragen wird, wird dem einzelnen Toten Respekt erwiesen. An einem Mahnmal für gefallene Bundeswehrsoldaten wird gerade gebaut. Folglich stellt sich die Frage: Ist Menschen, die an einer beruflich verursachten Krebserkrankung für den Wohlstand unserer Gesellschaft gestorben sind und sterben werden, gerade weil sie häufig als solche unbekannt sterben, nicht in würdigerer Weise zu gedenken als bisher? Außerdem ist zu fragen: Sollte man den Empfehlungen der MAK-Kommission zur Behandlung von krebserzeugenden Stoffen noch Aufmerksamkeit schenken, so lange die Kommission auf das Vorsorgeprinzip bei der Ableitung von Grenzwerten und bei der Anwendung dieser Werte auf das Minimierungsgebot verzichtet und damit in letzter Konsequenz zusätzliche Krebsfälle unnötig erzeugt?

Folgender Lösungsweg im Sinne der MAK-Kommission könnte erwogen werden: Keine „MAK-Werte“ nach alter Definition für Kanzerogene, weil sie ja – zumindest beim Workshop zugegeben – in weitem Rahmen unsicher sind, sondern Entwicklung eines neuen Begriffs mit neuen Inhalten. Die Inhalte sollten unter anderem den Unterschied zwischen Krankheiten mit in der Regel reversiblen Schäden und irreversiblen Gesundheitsschäden herausstellen. Außerdem sollten sie in Anbetracht der vielen Unsicherheiten bei der wissenschaftlichen Bewertung von Daten und ihrer Umsetzung auf eine große Population bekennen, dass auch zunehmende Erkenntnisse über Wirkungsmechanismen noch lange nicht zum Ziel führen werden. Die große Begeisterung über den Weg „mit Kenntnis der Wirkungsmechanismen präzise zum MAK-Wert“ täuschte über die tatsächlichen Möglichkeiten hinweg. Auf die Unsicherheiten, mit denen der gegenwärtige Wissensstand über die Wirkungsmechanismen und seine Übertragbarkeit auf den Menschen durchdrungen sind, sollte man jetzt endlich freimütig hinweisen. In dieser Redlichkeit läge ein Paradigmenwechsel. Darüber hinaus erscheint die ausdrückliche Festlegung auf Handlungsweisen im Sinne eines bei der Grenzwertermittlung anzuwendenden Vorsorgeprinzips notwendig, um das Durchdringen von nicht erlaubten Hintergrundinteressen einzuschränken. Ein aktuelles Beispiel für eine durch massive Wirtschaftsinteressen gelenkte Selbsteinstufung der Industrie ist die Unterbewertung von Tierexperimenten mit Titandioxid (s. Sicherheitsdatenblatt, Folie 17). Der jahrelange Kampf um das Asbestverbot zeigte in den 1980er Jahren, wie intensiv aus Wirtschaftsinteressen gegen ein Verbot von Asbest gekämpft wurde, trotz längst – ausnahmsweise – eindeutig positiver epidemiologischer Befunde, wie wir sie zukünftig (glücklicherweise) bei keinem Stoff mehr erwarten können. In diesem Zusammenhang ist daran zu erinnern, dass eine Gentoxizität von Asbest immer noch nicht klar erwiesen ist, und die Asbestwirkung bei Versuchstieren erheblich schwächer war als beim Menschen, aus nachträglich erklärbaren (aber nicht völlig aufgeklärten) mechanistischen Ursachen. Infolgedessen ist auch die „ethische Öffnungsklausel“ kritisch zu betrachten, nach der ein Krebsrisiko verneint wird, weil eine nicht-gentoxische Ursache als „nicht maßgeblich“ beurteilt wird. Dazu die Frage: Ist ein „nicht maßgeblicher Anteil an Krebstoten“ „nicht nennenswert“, so dass es diesen Toten gegenüber kein Minimierungsgebot zu geben braucht? Eine Mitwirkung von Philosophen mit Schwerpunkt Ethik ist der MAK-Kommission für einen Paradigmenwechsel bei der Beurteilung kanzerogener Stoffe anzuraten.

Die Alternative zur Einstufung von krebserzeugenden Stoffen und Ableitungen von Grenzwerten, die in jedem Falle eine Risikoakzeptanz enthalten, ist der umfangreiche „Leitfaden“ des AGS (TRGS 910). Leider habe ich ihn nicht kritisch geprüft. Sind hier die Darstellung der Unsicherheiten und ethischer Gesichtspunkte ausreichend?

Die VertreterInnen der MAK-Kommission haben auf dem Workshop zur Frage der Höhe eines Krebsrisikos, das aus ihrer Sicht nicht mehr beachtet zu werden braucht, noch keine neue Position bezogen. Meine seit 1998 bestehende Meinung, dass das ärztliche Ethos in der MAK-Kommission nicht mehr hinreichend vertreten wird, bewog mich zur Teilnahme am Workshop Paradigmenwechsel, um meine Kritik zu begründen.

Folie 2

MAK, 30. Lieferung 2000:

„Zur Charakterisierung eines Risikos werden die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen berücksichtigt.“

Dazu die Frage:

- In welcher Weise werden die großen Unterschiede zwischen **Zellzahlen, Zellteilungsraten und Lebenszeiten**, also **Mutationsrisiken** zwischen Mensch und Ratte überbrückt?

Wo wurde das nachvollziehbar im Detail beschrieben?

12.05. Antwort Bolt: „Nebensache, machen wir am Nachmittag“; blieb Antwort schuldig.

Die vorläufige Unlösbarkeit wird verschwiegen, abgeschoben, „verdrängt“.

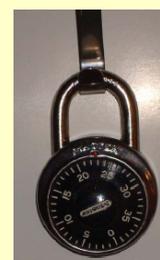
Folie 3

**„In der Bewertung eines krebserzeugenden Stoffes ist die Frage nach dem Wirkungsmechanismus heute eine Schlüsselfrage“** (Bolt 2008)

Aber offenbar gibt es **2 „Schlösser“**, die geöffnet werden müssen, um zwei verschiedene „Geheimnis-komplexe“ zu entschlüsseln.

Nur über das **obere, geöffnete Schloss** wird viel gesprochen. Es öffnet den Zugang zu der Kammer, in der die Teile liegen, aus denen z.B. Vorstellungen über die Wirkung von Entzündungsparametern und Gentoxizität entwickelt werden.

Über das **untere, geschlossene Schloss** und die dahinter liegende Kammer wird geschwiegen. Ihre Existenz wird praktisch verdrängt, weil wir dahinter gegenwärtig nur ein Labyrinth von Wegen zum **quantitativen Mutationsrisiko etc. von Mensch und Ratte** vermuten können, ohne eine wissenschaftlich befriedigende Lösung der Problematik absehen zu können.



## Folie 4

## Zum „Unwort“ des Jahres 1998

1. **Die Menschenwürde wird verletzt:** Jeder Krebstote ist „nennenswert“. - Außerdem fehlt eine Berechnung des „Restrisikos“ beim empfohlenen MAK-Wert für die Beurteilung aus ethischer und aus rechtlicher Sicht. - Die Einschätzungsprärogative für die Höhe des zulässigen Krebsrisikos bleibt dem Gesetzgeber bzw. Verordnungsgeber vorbehalten. Er hat die Verfassung zu berücksichtigen.  
Was bedeutet die engl. Version: „No significant contribution ...“?
2. **Die Erkenntnismöglichkeit** einer Dosischwelle, die diesen Namen verdient, wird von der MAK-Kommission weit überschätzt; denn:
3. **Die genetische Variationsbreite der Betroffenen kann nicht erfasst werden.**  
Beispiel Kanzerogenität von Zig.rauch: Loki u. Helmut Schmidt sind sehr wenig empfindlich; das andere Ende der Gaußschen Verteilungskurve für die Empfindlichkeit dürfte im 3. Lebensjahrzehnt liegen.

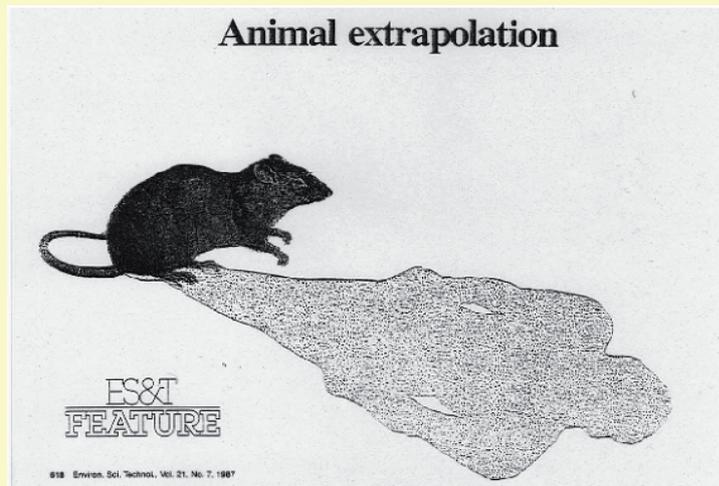
## Folie 5

### 4. Tierversuche:

- Keine zuverlässige Übertragung der Krebsrisiken auf den Menschen möglich, nur mehr oder weniger gut begründete Annahmen nach Analogie-Schlüssen und dem Vorsorgeprinzip. Diese Botschaft sollte auch vermittelt werden.
- **Ähnliche Risiken nach äquivalenter Exposition** (Konz. x Zeit / Woche) setzen unterschiedliche Mechanismen, die nicht erforscht sind, zwingend voraus, weil **große Unterschiede zwischen Zellzahlen, Zellteilungsraten und Lebenszeiten, also Mutationsrisiken**, zwischen Mensch und Ratte überbrückt werden müssen.

Folie 6

Wenn sich **nach äquivalenter Exposition** ungefähr **gleiche Krebsrisiken** ergeben, dann entspricht die Empfindlichkeit der Ratte der des Menschen. Dann ist:  
**Empfindlichkeit Mensch zu Ratte wie 1 : 1**

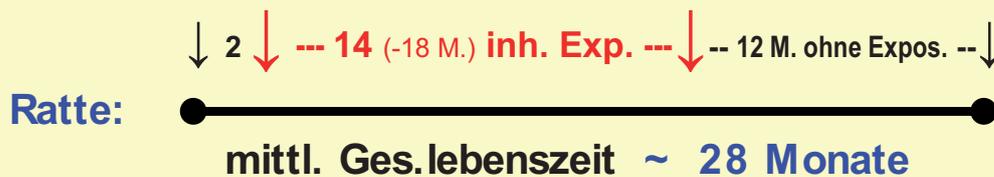


Folie 7

Vergleich der Zeitachsen für Ratte und Mensch:  
**Verhältnis der mittleren Lebenszeiten ca. 35 : 1**



Offenbar ist ein System von „Zeitraffer-Mechanismen“ (Henschler) bzw. Zeitdehner-Mechanismen wirksam. Ohne dieses komplexe System ist ein ähnliches Lungentumorrisiko von Mensch u. Ratte nicht denkbar.



Folie 8

## Das Problem mit der sog. „Normierung der Dosis“

- Die Lungen von Menschen und Ratten unterscheiden sich in vielen Messgrößen (s. nächste Seite). Daher hat man immer wieder versucht, diese Werte durch Korrekturfaktoren anzupassen (z.B. Brown et al.), um für eine Extrapolation exakter zu sein, aber ohne zu wissen, inwieweit das tatsächlich der Fall ist; denn wir kennen die Zusammenhänge nicht ausreichend. Es ist kein Naturgesetz bekannt, das die Bedeutung von großen Unterschieden zwischen Zellzahlen, Zellteilungsraten und Lebenszeiten für das Tumorrisiko verschiedener Spezies erklärt.
- Dieses Nicht-Wissen sollte nicht ignoriert werden. Aber das praktiziert die MAK-Kommission seit über 10 Jahren. Sie agiert unwissenschaftlich „auf einem Auge blind“. Die **Aussetzung des Vorsorgeprinzips** ist eine Konsequenz dieser Teil-Blindheit, denn die Kommission behauptet ja mit dem empfohlenen **MAK-Wert ohne weitere Vorsorge** eine Sicherheit, die keine Gegenargumente gelten lässt. MAK-Werte für die Gruppen K4 und K5 *verursachen in letzter Konsequenz Krebstote*, die zusätzlich und unnötig zu dem vom AGS aus wirtschaftlichen Gründen tolerierten 0,4 % Berufskrebsrisiko auftreten können.

Folie 9

## „Normierung der Dosis“ - ein Ratespiel

**Dosimetric Comparisons ...**

Brown et al., Inhal. Toxicol., 2005

“**Assuming** that comparable doses should cause comparable effects across species and that species respond similarly to a given dose at a target site, extrapolations only require that dose be defined and then characterized. ... **Dose must also be normalized: for example, unit of dose per body mass, respiratory region surface ...**”

Diese „Normierung“ löst das Problem nicht, weil sie auf Annahmen beruht u. das biologische System Lunge weitere Unterschiede zwischen Mensch und Ratte enthält als die *rechts erwähnten*.

**Wer kann das System, z.B. für granuläre Stäube, für ein komplexes Dosismaß optimal normieren?**

	Verhältnis Mensch / Ratte
Lebenszeit	35
Körpergewicht	350 – 200
<b>Lu.feuchtgewicht</b>	<b>1.000 – 770</b>
Totale Lu.kapazität	1.000
Alv.makroph., Volumen	3
Alv.makroph., Ges.volum.	840
Innere Lungenfläche:	
<b>Fimmerepithel</b>	<b>200</b>
<b>Alveolarbereich</b>	<b>150</b>
Mittl. Alveolendurchm.	2
<b>Mutationsrisiko</b>	<b>???</b>
	<b>&gt; 1.000 ?</b>

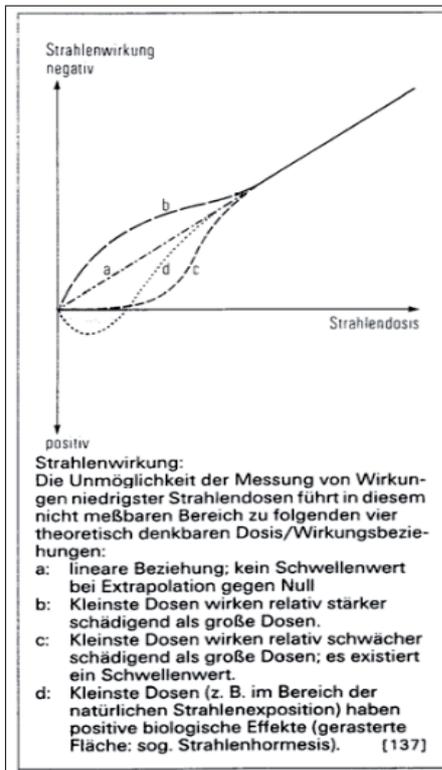
## Folie 10

## Empfehlung an die MAK-Kommission:

**Kritische Diskussion der Ableitung von MAK-Werten für Kanzerogene über NOAELs; eher nach dem LNT- oder Crump-Modell extrapolieren**

- Die vielen **ungelösten Fragen** (z.B. nach dem Einfluss des genetisch bestimmten Spektrums für die Krebsempfindlichkeit einer Population und der Bedeutung der großen Unterschiede zwischen Mensch und Ratte in den Zellzahlen, Zellteilungs-raten, Lebenszeiten etc. für das Krebsrisiko nach äquivalenter Exposition) **machen die gesetzten MAK-Werte für K4- und K5-Kanzerogene bereits vom Grundsatz her unsicher und daher unglaubwürdig**, denn Sicherheit wird durch die Empfehlung eines MAK-Wertes unter Verzicht auf das Vorsorgeprinzip nur behauptet, sie liegt nicht vor.
- Die **Aussetzung des Vorsorgeprinzips** sollte beim sog. „nicht nennenswerten Krebsrisiko“ für Wissenschaftler der MAK-K. ethisch nicht vertretbar sein. Sie **steht dem Mandat der MAK-K. von 1986 entgegen**, obwohl es am Ende der sog.MAK-Liste Jahr für Jahr abgedruckt ist. Die Regulation sollte unserer nationalen Werteordnung entsprechen, auch dann, wenn sie möglicherweise nicht immer eingehalten werden kann. Die MAK-Kommission hat sich über dieses Postulat hinweg gesetzt.
- Im Unterschied dazu erscheinen **das Linear Non-Threshold-Modell (LNT) und das Crump-Modell transparent und klar (s.nächste Folie)**. Sie sind m. E. – in Verbindung mit dem ausdrücklichen Bekenntnis des unzulänglichen Wissens und zum Gesundheitsschutz nach dem Vorsorgeprinzip – ein redlicher Ausweg aus einer wissenschaftlich und ethisch schwierigen Situation. **Die Grenzwerte sind dann risikobezogene politische Toleranzwerte.**
- Im Gegensatz zum LNT entwickelte Waddell et al. (2006) ein statistisches Extrapolationsmodell, das als Ergebnis **zwangsläufig zu einer Wirkungsschwelle** führt (Roller, 2009). Dies erscheint abwegig. Da Waddell von Bolt (2008) ohne Kritik zitiert wird, wäre Bolt um eine Erklärung zur Seriosität des Hintergrundes zu bitten.

## Folie 11

**Extrapolation in den Niedrigdosisbereich**

Kanzerogenitätsversuche werden wegen der kleinen Tierzahlen in der Regel erst über einem Exzess-Risiko von ca. 10 % statistisch signifikant positiv. Das ist ganz erheblich höher als das tolerierte Risiko, über das politisch entschieden werden muss (z.B. 1 : 1.000).

Also muss ein Grenzwert durch Extrapolation bis zu diesem Risiko gefunden werden. Entscheidungen hierüber beruhen bei weitem nicht nur auf Sachargumenten, sondern auch auf Interessen und Grundeinstellungen; das ist die Demokratie auf dem Boden von Emotionen.

Bei all den sachlichen Unsicherheiten, die auch bei dem Workshop vorgetragen wurden, erscheint von den in der linken Abb. angegebenen Möglichkeiten **a)** (lineare Beziehung) i.d.R. konservativ; **sie muss aber politisch durch Festlegung auf das Vorsorgeprinzip gestützt werden, um wirksam zu werden.** Die denkbaren Extreme **b)** und **d)** können hier als eher unrealistisch ausgelassen werden. Das Schwellenmodell **c)** hat viele Fürsprecher, lässt sich aber nicht beweisen, denn die quantitativen Ableitungen blenden Nichtwissen aus. Die Interpretationen passen in der Regel nicht zum Vorsorgeprinzip.

Folie 12

Zur Workshop-Diskussion am 13. Mai über den  
**„nicht nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen“.**  
 Er bleibt für die **Einstufung in III K1 - K5 ohne** Vorsorge und Minimierung.  
**Das bedeutet eine Risikotoleranz weit außerhalb des GG, Art. 2, dem**  
**Recht auf Leben und körperliche Unversehrtheit,**  
 aber die MAK-K. ist davon frei, „sie kann rechtlich machen was sie will.“  
**Aber wie verantwortet sie ihre Grenzwerte für Kanzerogene ethisch?**

---

Die Höhe des Krebsrisikos durch ein endogenes Stoffwechselprodukt, (beim Ethylenoxid < 1 : 10.000), wird für Arbeitnehmer von der MAK-Komm. akzeptiert, ist aber in anderen Fällen höher, z.B. bei nicht spez. toxischen Stäuben [ GBS, Dichte 2 – 2,5 g/mL ] aufgrund von Experimenten an der Ratte. Folgende Exzess-Tumorrisiken wurden nach dem linearen Multistage-Modell berechnet (Roller 08; BAuA-Projekt 2083):

- Für 100 µg/m<sup>3</sup> ultrafeine Partikel/Nanopartikeln: 17 : 10.000
- Für 100 µg/m<sup>3</sup> Dieselruß (bezogen auf den Rußkern): 7 : 10.000
- Für 100 µg/m<sup>3</sup> GBS-groß-fein (mittl. Durchm. > 1 µm): 3,4 : 10.000

Inwieweit diese Risiken auf den Menschen zutreffen, wird unterschiedlich interpretiert, je nach Standpunkt und Interessenlage. Häufigstes Argument gegen die Übertragung ist die Overload-Fiktion, die von Oberdörster (1995) als „Overload-Postulat“ veröffentlicht wurde, das ist eine Wunschvorstellung mit hoher Risikotoleranz .

Folie 13

Porengröße der Kernporenfilter, REM:  
links 0,4 µm, rechts 0,2 µm

---

**Ruß (Degussa Printex 90):**  
 Primärpartikel, mittl. Größe 0,014 µm,  
 große Agglom. ca. 5 µm

**Partikelagglomerate**  
 (per Definition dispergierbar)  
 sind von verwachsenen Aggregaten mit dem EM nicht zu unterscheiden, aber: im Tierversuch stärkere Wirkung:

**Dosis in der Lunge nach i.tr. Instillation:**

- Ruß, 3-facher Staubvolumen-Grenzwert: 67 % Tum.
- TiO<sub>2</sub>, 2,6-facher St.vol.Gr.wert: 52 % d..  
 (St.vol.Gr.wert = 1 µL/g Kontr.lunge)

Rödelsperger et al.: Charakterisierung von ultrafeinen Partikeln für den Arbeitsschutz. Forschungsprojekts F 1804 der BAuA. Dortmund, Berlin, Dresden 2003

Folie 14

Sog. „Overload-Hypothese“ von Oberdörster (1995) über die Existenz einer Wirkungsschwelle. Es war aber nur ein „Overload-Postulat“:  
 „... a threshold dose for the adverse chronic effects can be postulated ...“

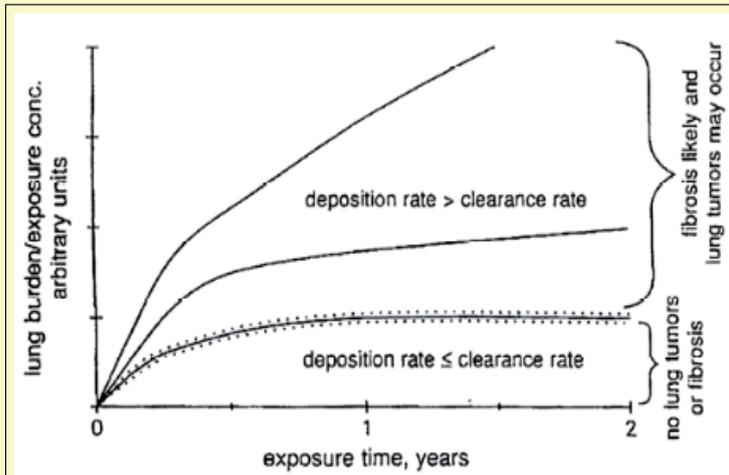


FIG. 7. Pulmonary accumulation of particles normalized by the exposure concentration and the correlation with chronic adverse effects during a chronic rat inhalation study indicating the existence of a threshold below which no fibrogenic or tumorigenic pulmonary responses occur. Dotted lines indicate some variation around normal curve.

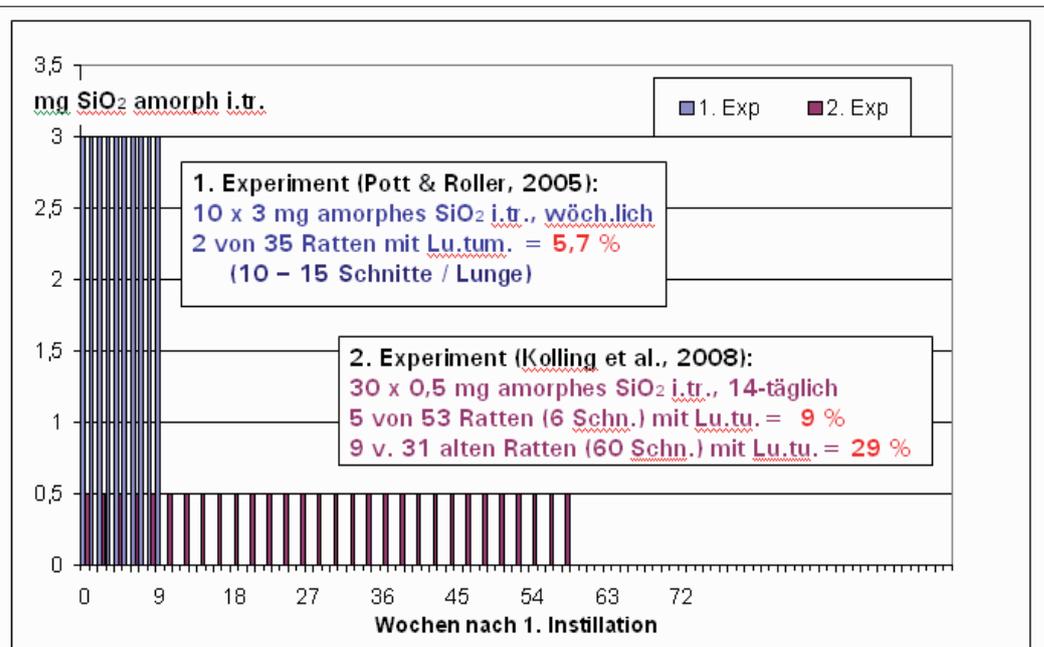
Kein *steady state* durch Daten bei Ratten belegt, („arbitrary units“).

Kein *steady state* in Lungen von Hausfrauen aus Großstädten im Ruhrgebiet gefunden

„no lung tumors or fibrosis“ = falsche Behauptung, nicht einmal Hypothese

Einstein: „Es ist schwieriger, eine vorgefasste Meinung zu zertrümmern als ein Atom.“

Folie 15



Die alle 2 Wochen > 1 Jahr verabreichte niedrigere Dosis (= 2. Experiment) wirkte stärker als die wöchentlich 6-fache Einzeldosis (= doppelte Gesamtdosis).  
Amorphes SiO<sub>2</sub> verschwindet schnell aus der Lunge.

Folie 16

Lungentumoren		
Schadstoff	Mensch Ratte	Hamster
	<b>nach Inhalation</b>	
Pyrolyseabgas, PAK-reich	+	n.p.
Ruß = GBS*	(+)	n.p.
Dieselmot.abgas*	(+)	n.p.
Kohle = GBS?*	n.p.	
Quarz*	+	n.p.
Asbestfasern#	+	n.p.
Cd-Verbindungen	+	n.p.
Ni-Verbindungen	+	n.p.
Bis-chlormethylether	+	n.p.
	<i>gute Assoziation</i>	
	<b>nach Inhalat.</b>	
Benzo[a]pyren	+	+
Ruß = GBS*	(+)	n.p.
Dieselmot. = GBS*	(+)	n.p.
Kohle = GBS?*	n.p.	
Quarz*	+	n.p.
Asbestfasern	+	+
Ni-Verbindungen	+	n.p.
	<b>Instillation</b>	
	+	+
	+	n.p.
	+	n.p.
	+	n.p.
	+	+
	+	n.p.
	<b>Schlechte Assoziation</b>	

n.p. = Nicht positives Ergebnis. Die statist. Power von tierexperimentellen und epidemiologischen Lungenkrebsstudien ist in der Regel so klein, daß Exzess-Risiken erst ab 5 – 10 % statist. signifikant nachweisbar sind.  
 \* Kanzerogenese bei Quarz und GBS ohne bekannten *qualitativen*, aber erheblichen *quantitativen* Unterschied wegen quarzspezifischen Oberflächeneigenschaften.  
 # Mensch deutlich empfindlicher als Ratte [nach gleicher Exposition pro Woche].

Folie 17

	AEROSIL® 150	AEROXIDE® TiO <sub>2</sub> P 25	AEROXIDE® Alu C
Sicherheitsdat.blatt, Stand:	15.02.2008	29.08.2008	22.08.2008
<b>Materialdichte*:</b>	<b>2,2 g/cm<sup>3</sup></b>	<b>3,8 g/cm<sup>3</sup></b>	<b>3,2 g/cm<sup>3</sup></b>
<b>Mittl. Prim.part.größe*:</b>	<b>14 nm</b>	<b>21 nm</b>	<b>13 nm</b>
<b>Spezif. BET-Oberfläche*:</b>	<b>150 ± 15</b>	<b>50 ± 15</b>	<b>100 ± 15</b>
<b>Cancerogenität Krebserzeugend</b>	keine negat. Effekte <i>in der Rattenlunge</i>	in der Rattenlunge IARC: Gruppe 2 B	<i>in der Rattenlunge</i>
<b>Gefährl. Stoff nach Chem.Ges./GefStV</b>	nein <b>CMR (kanzerogen, ...)</b>	nein <b>CMR (kanzerogen, ...)</b>	nein <b>CMR (kanzerogen, ...)</b>
<b>Expositionsart</b>	Atembare Stäube	kein Eintrag	Atembare Stäube
<b>Grenzwerte</b>	4 mg/m <sup>3</sup> AGW TRGS 900	1,5 mg/m <sup>3</sup> MAK (DFG) Exp.art: alveol.gäng. Fraktion: 3 mg/m <sup>3</sup> AGW TRGS 900 Expos.art: einatembare Fraktion: 10 mg/m <sup>3</sup> AGW TRGS 900	10 mg/m <sup>3</sup> AGW: (TRGS 900) <i>gemeint ist wahrscheinlich die einatembare Fraktion</i> <b>Kurzzeitwert 2</b> 3 mg/m <sup>3</sup> AGW: (TRGS 900) <i>gemeint ist wahrscheinlich die einatembare Fraktion</i> <b>Kurzzeitwert 2</b>
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px;"> <p>schwarz: Eintragungen in den Sicherheitsdatenblättern                      blau: AGW, trotz Eintrag nicht für Nanopartikel gültig                      *rot kursiv: keine Inform. im Si.dat.blatt</p> <p>Wo bleibt Responsible Care® des VCI ?</p> </div>			

Degussa geht offenbar davon aus, dass die in der MAK-Liste und der TRGS 900 gemachten Einschränkungen des Geltungsbereichs des AllgSt.-grenzwerts für ihre Produkte nicht gelten. Begründung? – Abschn V, unter f) Allgemeiner Staubgrenzwert:  
 „Der Geltungsbereich erstreckt sich nicht auf ... ultrafeine ... Partikelfractionen.“  
 Es gibt *leider* noch keinen Grenzwert für Nanopartikel – Handlungsbedarf!  
 Wo findet sich der *Leitfaden für Nano-Tätigkeiten von BAuA / VCI* in den Sicherheitsdatenblättern ?

Folie 18

## Vergleich der Empfindlichkeit von Mensch und Ratte gegenüber einigen bekannten Kanzerogenen

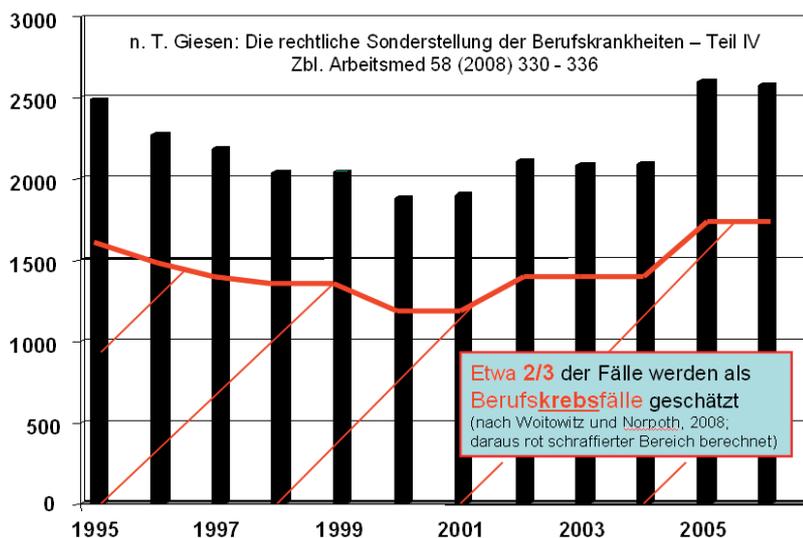
Roller et al. (2006), Schriftenreihe der BAuA – Forschung – Fb 1078.  
Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW

**Asbest, Quarz, Benzol, Chrom(VI), Nickel:**

**Bei keinem dieser Stoffe  
war nach Inhalation das  
expositionsbedingte Krebsrisiko  
im Tierversuch  
höher als in der Epidemiologie**

Folie 19

Berufskrankheiten mit Todesfolge 1995 - 2006



Nach Butz (2005, zitiert in Woitowitz u. Norpoth, 2009) verstarben 1978 – 83 insg. 25.729 Versicherte an ihrer berufskrankheitenrechtlich anerkannten Berufskrebserkrankung, selbstverständlich als Folge von früher deutlich höheren Expositionen als heute. Aber man muss auch mit einer „Dunkelziffer rechnen.“

Folie 20

## Beurteilung der histopatholog. Tumorhäufigkeiten früherer Studien: Paradigmenwechsel notwendig

Bis vor kurzem wurden fast alle Rattenlungen aus Kanzerogenitätsversuchen an nur drei Schnitten untersucht (Methode: Bahnemann et al., 1995). Hierdurch ergeben sich erhebliche Unterbewertungen (s. nächste Seite) insbesondere bei relativ niedrigen Dosen, die zu einer späten Tumorentstehung und daher noch kleinen Tumoren am Lebensende bei niedrigen Tumorhäufigkeiten führen (% Lungen mit Tumor). Hohe Tumorhäufigkeiten nach höheren Dosen sind in der Regel mit größeren Tumoren assoziiert, die auch mit drei Schnitten erkannt werden.

Daraus folgt: **Kurven für die Dosis-Häufigkeitsbeziehungen machten einen eher hypolinearen Eindruck mit der häufig falschen Interpretation einer Wirkungsschwelle.** Wir haben das früher nicht hinreichend berücksichtigt. Genauere Daten erst durch Kolling et al. (2008).

Es erscheint daher - häufiger als früher gedacht - gerechtfertigt, von einem linearen Verlauf der DWB im untersten Bereich auszugehen. Der Beweis einer Schwelle und ihrer Lage ist wissenschaftlich ohnehin nicht möglich, sondern es ist eher eine Gedankenkonstruktion, die das Schutzniveau erniedrigt.

Folie 21

### Wahrscheinlichkeit, einen Tumor mit definiertem Durchmesser bei Untersuchung der angezeigten Schnittzahl nachzuweisen

(Wahrscheinlichkeiten in % = Table 3 aus Kolling et al., 2008; + 2 zusätzl. Spalten rechts)

Tumordurchmesser [mm]	3 Schnitte	7 Schnitte	12 Schnitte	60 Schn. hätten ergeben	Es fehlen bei 3 Schn. [%] #
0,25	7	20	30	100 %	93
0,5	14	40	60	100 %	86
0,75	23	60	90	100 %	77
1,0	34	80	100	100 %	66
1,25	47	100	100	100 %	53
1,5	58	100	100	100 %	42
1,75	65	100	100	100 %	35
2,0	73	100	100	100 %	27
2,25	83	100	100	100 %	17
2,5	94	100	100	100 %	6
2,75	100	100	100	100 %	
4; 4,25; 5; 6,25	100 jeweils	100 jeweils	100 jeweils	100 %	
Durchschnitt *	44	74	86	100 %	

# Früher wurden in der Regel nur drei Lungenschnitte histologisch untersucht

\* Mittl. Wahrscheinlichkeit, berechnet aus der Verteilung der Tumordurchmesser

Folie 22

**Zu guter Letzt ein Hinweis und eine Frage:**

**Am 27. Nov. 2008  
zufällig zwei Ereignisse in Berlin:**

- 1. NanoDialog,**
- 2. Grundsteinlegung** im Bendlerblock zum Mahnmal oder **Ehrenmal** für tote Angehörige der Bundeswehr, den **Bürger Soldat**.  
(kurz zuvor war der 28. und 29. Todesfall beim Einsatz in Afghanistan gemeldet worden).

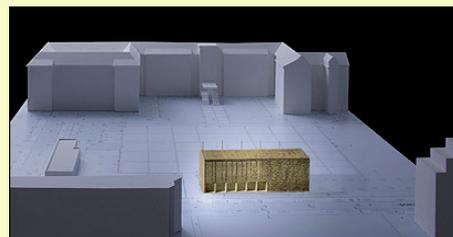
**Eine Bitte: Man möge sich anlässlich der Diskussion über Paradigmenwechsel folgende Frage ernsthaft stellen:**

Wäre ein **Ehrenmal** nicht auch für den *unbekannten* **Bürger Arbeitnehmer** angemessen, der für den Wohlstand unserer Gesellschaft an einer beruflich verursachten Krebserkrankung starb? (AGS: 0,4 % Risiko)

Folie 23

**Wofür stirbt - rechtlich erlaubt -**

- der Bürger Soldat ,**  
z.B. am Hindukusch ?  
Das soll auf dem Ehren- oder Mahnmal stehen, für das am 27.Nov.08 der Grundstein im Bendlerblock, Berlin, gelegt wurde. Hier das Modell →
- der Bürger Arbeitnehmer**  
**a)** der zu den 0,4 % der vom AGS tolerierten Krebstoten gehört ?  
**Für den Wohlstand „unserer“ Gesellschaft. - Wie verteilt? AGS fragen !**  
**b)** der durch das fehlende Minimierungsgebot bei Kat. III 4 u. 5 oder der Voraussetzung für K1 u.K2 der kanz. Stoffe vom „nicht nennenswerten Krebsrisiko“ getroffen wird? (Empfehlung, bisher ohne Rechtskraft)  
**Für eine Fehlleistung der MAK-Komm.**



**Symbol** für ein gedachtes **Mahnmal** für den **unbekannten Krebstoten**, der dem Erhalt unseres Wohlstands diene



## Literatur zum Anhang B<sup>5</sup>

AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen – Bekanntmachung zu Gefahrstoffen – Bekanntmachung 910 – Ausgabe: Juni 2008 – bekannt gegeben vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBL). [www.baua.de](http://www.baua.de), 2008

Bolt, H. M.: Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 43 (2008) 485-493

Borm P. J. A., Schins R. P. F., Albrecht C.: Inhaled particles and lung cancer, part B: paradigms and risk assessment. *Int. J. Cancer*: 2004; 110: 3-14

Brown, J. S. et al.: Dosimetric comparisons of particle deposition and retention in rats and humans. *Inhal Tox* (2005) 17: 355-85

Butz, M.: Beruflich verursachte Krebserkrankungen. Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 2003 anerkannten Berufskrankheiten. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften. Sankt Augustin, 2005

Crump, K.: Modelling lung cancer risk from diesel exhaust: suitability of the railroad worker cohort for quantitative risk assessment. *Risk Anal.* 21 (2001), 19-23

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste 1989. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung XXV. VCH-Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim, 1989, der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mandat und Arbeitsweise S. 110 – 113

Einbrodt, H. J., Dohmes, H. B.: Die Staubablagerung in den Lungen weiblicher Bewohner industrieller Ballungszentren. *Arch. Hyg. Bakt.* 150 (1967), 413-418

*Environ.Sci: Technol.*Vol.21, No. 7, 1987

EVONIK: Sicherheitsdatenblätter für AEROSIL® 150, AEROXIDE® TiO<sub>2</sub> P 25 u. AEROXIDE® AluC. Evonik Degussa GmbH, Aerosil & Silanes, Hanau

Giesen T, Zerlett G: Kommentar Berufskrankheiten und medizinischer Arbeitsschutz. Kohlhammer, Loseblattausgabe, BK-Statistik C 5.5 51, Lfg. Febr. 2008 (zitiert nach Weitowitz & Norpoth)

Gore, D. J., Patrick, G.: 1982. A quantitative study of the penetration of insoluble particles into the tissue of the conducting airways. *Ann. occup. Hyg.* 26:149-161

<sup>5</sup> Dieses Verzeichnis ist unvollständig, zum Teil gekürzt, weil es sich um einen großen Datenhintergrund einer Folien-Präsentation handelt, insbesondere für die Folien 16 und 17. Eine Zitierung ist in diesem Rahmen nicht möglich.

Greim: MAK 30. Lieferung Änderung der Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe MAK, 26. Lieferung 1998, S. 1-10. Nachtrag in 30. Lieferung 2000, S.1-2

Henschler D.: Brief an F. Pott, 24.09.1998

Kolling, A., Ernst, H., Rittinghausen, S., Heinrich, U., Pott, F.: Comparison of primary lung tumor incidences in the rat evaluated by the standard microscopy method and by multiple step sections. *Exp. Toxicol. Pathol.* 60 (2008) 281-288

NanoKommission (NanoKommission der deutschen Bundesregierung, Hrsg.): Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien – Bericht und Empfehlungen der NanoKommission der deutschen Bundesregierung 2008. Bundesumweltministerium (BMU), Berlin. 2008. [www.bmu.de/nanokommission](http://www.bmu.de/nanokommission)

Oberdörster, G. 1995. Lung particle overload: Implications for occupational exposures to particles. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 27:123-135

Pott, F., Roller, M.: Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur. J. Oncol.* 10 (2005) 249-281

Pschyrembel: Klinisches Wörterbuch. 257. Auflage. Walter de Gruyter, Berlin, New York 1994. S. 1474, Stichwort Strahlenwirkung

Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F.: Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen (Extrapolating the risks of workplace carcinogens from laboratory animals to humans). Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin – Forschung – Fb 1078. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW. 432 S., 2006

Roller, M., Pott, F.: Lung tumour risk estimates from rat studies with not specifically toxic granular dusts. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1076 (2006) 266-280

Rödelsperger, K. et al.: Charakterisierung von ultrafeinen Partikeln für den Arbeitsschutz. Abschlussbericht zum Forschungsprojekt F 1804. Dortmund/Berlin/Dresden 2003

Waddell, W. J., Fukushima, S., Williams, G. M.: Concordance of thresholds for carcinogenicity of N-nitrosodiethylamine. *Arch. Toxicol.* 80 (2006) 305-309

Woitowitz, H. J., Norpoth, K., in Baur, X. et al.: Ethik in der Arbeitsmedizin. Orientierungshilfe in ethischen Spannungsfeldern. Schwerpunktthema Jahrestagung DGAUM 2008

## Über die Hans-Böckler-Stiftung

Die Hans-Böckler-Stiftung ist das Mitbestimmungs-, Forschungs- und Studienförderungswerk des Deutschen Gewerkschaftsbundes. Gegründet wurde sie 1977 aus der Stiftung Mitbestimmung und der Hans-Böckler-Gesellschaft. Die Stiftung wirbt für Mitbestimmung als Gestaltungsprinzip einer demokratischen Gesellschaft und setzt sich dafür ein, die Möglichkeiten der Mitbestimmung zu erweitern.

## Mitbestimmungsförderung und -beratung

Die Stiftung informiert und berät Mitglieder von Betriebs- und Personalräten sowie Vertreterinnen und Vertreter von Beschäftigten in Aufsichtsräten. Diese können sich mit Fragen zu Wirtschaft und Recht, Personal- und Sozialwesen oder Aus- und Weiterbildung an die Stiftung wenden. Die Expertinnen und Experten beraten auch, wenn es um neue Techniken oder den betrieblichen Arbeits- und Umweltschutz geht.

## Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliches Institut (WSI)

Das Wirtschafts- und Sozialwissenschaftliche Institut (WSI) in der Hans-Böckler-Stiftung forscht zu Themen, die für Arbeitnehmerinnen und Arbeitnehmer von Bedeutung sind. Globalisierung, Beschäftigung und institutioneller Wandel, Arbeit, Verteilung und soziale Sicherung sowie Arbeitsbeziehungen und Tarifpolitik sind die Schwerpunkte. Das WSI-Tarifarchiv bietet umfangreiche Dokumentationen und fundierte Auswertungen zu allen Aspekten der Tarifpolitik.

## Institut für Makroökonomie und Konjunkturforschung (IMK)

Das Ziel des Instituts für Makroökonomie und Konjunkturforschung (IMK) in der Hans-Böckler-Stiftung ist es, gesamtwirtschaftliche Zusammenhänge zu erforschen und für die wirtschaftspolitische Beratung einzusetzen. Daneben stellt das IMK auf der Basis seiner Forschungs- und Beratungsarbeiten regelmäßig Konjunkturprognosen vor.

## Forschungsförderung

Die Stiftung vergibt Forschungsaufträge zu Mitbestimmung, Strukturpolitik, Arbeitsgesellschaft, Öffentlicher Sektor und Sozialstaat. Im Mittelpunkt stehen Themen, die für Beschäftigte von Interesse sind.

## Studienförderung

Als zweitgrößtes Studienförderungswerk der Bundesrepublik trägt die Stiftung dazu bei, soziale Ungleichheit im Bildungswesen zu überwinden. Sie fördert gewerkschaftlich und gesellschaftspolitisch engagierte Studierende und Promovierende mit Stipendien, Bildungsangeboten und der Vermittlung von Praktika. Insbesondere unterstützt sie Absolventinnen und Absolventen des zweiten Bildungsweges.

## Öffentlichkeitsarbeit

Mit dem 14tägig erscheinenden Infodienst „Böckler Impuls“ begleitet die Stiftung die aktuellen politischen Debatten in den Themenfeldern Arbeit, Wirtschaft und Soziales. Das Magazin „Mitbestimmung“ und die „WSI-Mitteilungen“ informieren monatlich über Themen aus Arbeitswelt und Wissenschaft. Mit der Homepage [www.boeckler.de](http://www.boeckler.de) bietet die Stiftung einen schnellen Zugang zu ihren Veranstaltungen, Publikationen, Beratungsangeboten und Forschungsergebnissen.

### Hans-Böckler-Stiftung

Hans-Böckler-Straße 39    Telefon: 02 11/77 78-0  
40476 Düsseldorf    Telefax: 02 11/77 78-225



[www.boeckler.de](http://www.boeckler.de)

**Hans Böckler  
Stiftung**

Fakten für eine faire Arbeitswelt.

