

Wegleitung zum Vorsorgeraster für synthetische Nanomaterialien



Version 4.0
März 2023

Wir danken allen Personen für die Mitarbeit bei der Erstellung des Vorsorgekonzeptes und früheren Versionen des Vorsorgerasters, insbesondere:

Dr. Katja Knauer (BLW); Dr. Martine Bourqui-Pittet (BAG); Dr. Natalie von Götz (BAG); Dr. Steffen Wengert (BAG); Dr. Varda Furrer (BAFU); Dr. Renata Behra (Eawag); Prof. Dr. Kristin Schirmer (Eawag); Dr. Andrea Ulrich † ((Empa); Dr. Peter Wick (Empa); Dr. Bernd Nowack (Empa); Claudia Som (Empa); Prof. Dr. Heinrich Hofmann (EPFL); Dr. Ludwig Limbach (ETHZ); Prof. Dr. Jan Wendelin Stark (ETHZ); Prof. Dr. Konrad Hungerbühler (ETHZ); Dr. Michael Riediker (SCOEH); Dr. Livia Bergamin (SECO); Dr. Kaspar Schmid (SECO); Christoph Bosshard (SUVA); Dr. Matthias Gautschi (Swissmedic); Dr. Blanca Suarez Merino (TEMAS AG); Prof. Dr. Harald Krug (NanoCase); Dr. Thomas K. Epprecht (Unabhängiger Berater für Risiko und Versicherung); Prof. em. Dr. Peter Gehr (Universität Bern).

Wir danken folgenden Personen beim Mitwirkend der Überarbeitung des Vorsorgerasters für Synthetische Nanomaterialien 4.0:

Bundesamt für Gesundheit

- Sabine Frey
- Dr. Christian Kropf

Eidgenössische Materialprüfungs- und Forschungsanstalt

- Dr. Peter Wick

Bundesamt für Umwelt

- Michel Wildi
- Dr. Simon Eszter

Schweizerische Unfallversicherungsanstalt

- Dr. Simone Dell'Era

Staatssekretariat für Wirtschaft

- Dr. Marguerite-Anne Sidler Pfändler
- Dr. Kaspar Schmid

Schweizerische Zentrum für Arbeits- und Umweltgesundheit

- Dr. Michael Riediker

Adolphe Merkle Institut

- Prof. Barbara Rothen-Rutishauser

VEREALA GmbH

- Dr. Tobias Walser
- Dr. Christoph Studer

TEMAS AG

- Dr. Blanca Suarez Merino
- Dr. Christian Micheletti
- Dr. Beatrice Salieri

Impressum

Herausgeber

Bundesamt für Gesundheit (BAG), Bundesamt für Umwelt (BAFU)

Zitiervorschlag

Höck J., Behra R., Bergamin L., Bourqui-Pittet M., Bosshard C., Epprecht T., Furrer V., Gautschi M., Hofmann H., Höhener K., Hungerbühler K., Knauer K., Kropf C., Krug H., Limbach L., Gehr P., Nowack B., Riediker M., Schirmer K., Schmid K., Som C., Stark W., Suarez Merino B., Ulrich A., von Götz N., Walser T., Wengert S., Wick P., Studer C., Frey S.: Wegleitung zum Vorsorgeraster für Synthetische Nanomaterialien. Bundesamt für Gesundheit und Bundesamt für Umwelt, Bern 2023, Version 4.0

Download PDF

<https://www.bag.admin.ch/vorsorgeraster>

© BAG 2023



Schweizerische Eidgenossenschaft
Confédération suisse
Confederazione Svizzera
Confederaziun svizra

Bundesamt für Gesundheit BAG
Bundesamt für Umwelt BAFU

Inhaltsverzeichnis

1	Kontext	6
2	Zielsetzung und Anwendungsbereich	8
2.1	Zielsetzung	8
2.2	Anwendungsbereich	9
3	Vorgehen beim Erstellen des Vorsorgerasters	13
4	Konzept des Vorsorgerasters	15
4.1	Grundlagen	15
4.2	Parameter	16
4.3	Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters (N)	18
4.4	Informationsstand (I)	21
4.5	Wirkungspotenzial (W)	22
4.6	Potenzielle Exposition des Menschen / potenzieller Eintrag in die Umwelt (E)	28
4.6.1	Expositionsabschätzung mittels Modellwert oder Expositionsmessung	29
4.6.2	Expositionsabschätzung mittels Kontaktmasse	29
4.6.2.1	Staubigkeit	31
4.6.2.2	Räumlichkeiten und Luftwechselrate	31
4.6.2.3	Maximal mögliche Exposition des Menschen	32
4.6.2.4	Maximal möglicher Eintrag in die Umwelt	32
4.6.3	Häufigkeit der Exposition	34
4.7	Kapitel «Unsicherheit der Eingabe»	35
5	Verknüpfung der Parameter, Abschätzung sowie Klassierung des Vorsorgebedarfs	37
5.1	Verknüpfung und Abschätzung der Parameter	37
5.1.1	Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters	37
5.1.2	Informationsstand	37
5.1.3	Wirkungspotenzial	37
5.1.4	Potenzielle Exposition des Menschen	38
5.1.4.1	Übersicht Berechnungsparameter	39
5.1.5	Potenzieller Eintrag in die Umwelt	40
5.2	Abschätzung des Vorsorgebedarfs (V)	41
5.3	Klassierung	42
5.4	Empfehlungen für weitergehende Untersuchungen	45
5.5	Mögliche Schutzmassnahmen am Arbeitsplatz	47
5.6	Auskünfte, Beratung und Datenquelle	47

6	Anhang.....	49
6.1	Beurteilung von Agglomeraten im Rahmen des Vorsorgerasters.....	49
6.2	Grundlagen für die Bewertung von W1	49
6.3	Grundlagen für die Bewertung der Exposition.....	52
6.3.1	Inhalative Referenzwerte	52
6.3.1.1	Referenzwerte für Arbeitnehmende.....	52
6.3.1.2	Referenzwerte für Verbraucher	53
6.3.2	Orale Referenzwerte	53
6.3.2.1	Referenzwerte für Arbeitnehmende.....	53
6.3.2.2	Neue Referenzwerte für Verbraucher	53
6.3.3	Dermale Expositionslimiten	54
6.3.3.1	Referenzwerte für Arbeitnehmende.....	54
6.3.3.2	Neue Referenzwerte für Verbraucher	54
6.4	Grundlagen für die Bewertung von E3.1, E3.2 und E3.3.....	54
6.5	Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Unsicherheitskategorien.....	55

1 Kontext

Nanomaterialien ermöglichen neuartige Funktionen in Produkten und Technologien. Nanomaterialien dürfen aber nur auf den Markt kommen und verwendet werden falls deren bestimmungsgemässe Anwendung Mensch und Umwelt nicht gefährden. Die Verantwortung für den sicheren Umgang mit synthetischen Nanomaterialien liegt beim Hersteller bzw. Importeur¹.

Eine wichtige Grundlage für die Gefahren- und Risikobeurteilung sind Daten zu den physikalischen und toxischen Eigenschaften dieser Materialien. Die OECD spielt bei der Erarbeitung und Standardisierung der Methoden zur Prüfung dieser Eigenschaften eine bedeutende Rolle. Die OECD hat entschieden, dass als Grundlage zu dieser Prüfung grundsätzlich die für konventionelle Chemikalien entwickelten Methoden übernommen werden können, diese aber für nanospezifische Eigenschaften angepasst werden müssen. Einzelne spezifische Methoden für Nanomaterialien sind mittlerweile standardisiert. Es wird aber noch dauern, bis diese vollständig vorhanden sind, um damit die physikalisch-chemischen Eigenschaften, die das Verhalten von Nanomaterialien in Organismen und der Umwelt sowie deren Interaktion mit biologischen Systemen und damit deren Wirkung auf Organismen beeinflussen können².

Dasselbe gilt sinngemäss für die bestehenden Methoden der Gefahren- und Risikobeurteilung, die grundsätzlich auch für Nanomaterialien anwendbar sind. Ergänzungen sind aber notwendig, um die nanospezifischen Eigenschaften miteinbeziehen zu können. Da es hierzu noch keine international harmonisierten Teststrategien gibt, muss fallweise entschieden werden, welche Daten notwendig sind, um die Risiken von Nanomaterialien hinreichend beurteilen zu können.

Diese Situation führt zu Handlungs- und Investitionsunsicherheiten auf Seiten der Wirtschaft und erschwert eine öffentliche Debatte über Chancen und Risiken von Nanomaterialien.

In den Jahren 2008-2019 wurde in der Schweiz der Aktionsplan zum sicheren Umgang mit Nanomaterialien durchgeführt.

Resultate des Aktionsplans:

- Verschiedene Dialogveranstaltungen mit Konsumenten- und Umweltorganisationen, Wirtschaft, Wissenschaft und Behörden wurden durchgeführt.
- Infonano.ch, die Webseite des Bundes zum Thema Nanotechnologie wurde erstellt.
- Mehrere Wegleitungen wurden publiziert, um mögliche Risiken von Nanomaterialien zu erkennen und wichtige Sicherheitsinformationen entlang der Produktions- und Lieferkette weiterzugeben (z.B. «Vorsorgeraster synthetische Nanomaterialien», «Sicherheitsdatenblatt (SDB): Leitfaden für synthetische Nanomaterialien»).
- Diverse nanospezifische Anforderungen wurden im Schweizer Recht definiert und an die in der EU geltenden Bestimmungen für Nanomaterialien angepasst.
- Neue Mess- und Prüfmethoden wurden für Nanomaterialien entwickelt, insbesondere zur Charakterisierung von Nanomaterialien.

¹ Art. 5 Chemikaliengesetz (ChemG, SR 813.1), Art. 26 Umweltschutzgesetz (USG, SR 814.01), Art. 7 Chemikalienverordnung (ChemV, SR 813.11); Art. 82 Unfallversicherungsgesetz (UVG, SR 832.20), 2. Kapitel 1. Abschnitt Verordnung über die Unfallverhütung (VUV, SR 832.20).

² Siehe: <https://www.oecd.org/env/ehs/nanosafety/publications-series-safety-manufactured-nanomaterials.htm>.

Die Entwicklung des **Vorsorgerasters** für Produkte und Anwendungen mit synthetischen Nanomaterialien war eine zentrale Massnahme des Aktionsplans zur Stärkung der Eigenverantwortung von Industrie, Gewerbe und Handel sowie zur zielgerichteten und wirtschaftlichen Umsetzung des Vorsorgeprinzips. Auch nach dem Abschluss des Aktionsplans im Jahr 2019 bestehen Rahmenbedingungen um den Vorsorgeraster in den kommenden Jahren den neuen Erkenntnissen anzupassen.

2 Zielsetzung und Anwendungsbereich

Nanomaterialien müssen je nach Anwendungsbereich wie herkömmliche Lebensmittelzusatzstoffe, Chemikalien, Biozide etc., geprüft und die Risiken für Mensch und Umwelt beurteilt werden. Die Beurteilungsmethoden der unterschiedlichen Zulassungs- und Anmeldeverfahren sind noch nicht gänzlich auf Nanomaterialien zugeschnitten. Der Vorsorgeraster ergänzt die bestehenden nicht nanospezifischen Beurteilungsmethoden mit einer Abschätzung des Vorsorgebedarfs. Er soll deshalb stets parallel zu bestehenden Beurteilungsmethoden und nicht als deren Ersatz eingesetzt werden.

Der Vorsorgeraster ist nicht bindend. Er kann auf freiwilliger Basis angewandt werden und als Nachweis dienen, dass im Rahmen der Vorsorge und des bestehenden Wissens Prozesse oder Produkte geprüft worden sind.

2.1 Zielsetzung

Der Vorsorgeraster hilft der Wirtschaft, den Bedarf für nanospezifische Massnahmen ("Vorsorgebedarf") für synthetische Nanomaterialien und deren Anwendungen für Arbeitnehmer, Verbraucher und Umwelt abzuschätzen. Zudem hilft er bei der Identifizierung möglicher Risikoquellen in Entwicklung, Produktion, Gebrauch und Entsorgung synthetischer Nanomaterialien. Diese pragmatische Vorgehensweise mit einer limitierten Auswahl an aussagekräftigen Parametern soll keinesfalls mit einer nanospezifischen Risikobeurteilung gleichgesetzt werden.

Vielmehr soll mittels einer Klassierung der vorsorgliche Handlungsbedarf für das gewählte Szenario aufgezeigt werden. Die Klassierung des Vorsorgebedarfs erlaubt eine differenzierte und objektive Auseinandersetzung mit den Chancen und Risiken der Nanomaterialien und Nanotechnologien.

“Klasse A“: Der nanospezifische Handlungsbedarf für die betrachteten Materialien, Produkte und Anwendungen kann auch ohne Vorliegen weiterer Abklärungen als gering eingestuft werden.

“Klasse B“: Ein nanospezifischer Handlungsbedarf ist gegeben. Die Prüfung bestehender Massnahmen, weiterführende Abklärungen oder gegebenenfalls Risikoreduktionsmassnahmen bezüglich Entwicklung, Herstellung, Gebrauch und Entsorgung sind im Sinne der Vorsorge erforderlich.

Für die weiterführenden Abklärungen können vom Anwender des Vorsorgerasters eigene Untersuchungen zur Exposition des Menschen, zum Eintrag in die Umwelt oder den Wirkungen der Nanomaterialien durchgeführt bzw. Literaturdaten, Modellierungen sowie Expertenauskünfte beigezogen werden (siehe Kapitel 5.4, 5.5, 5.6).

Abklärungsbedürftige Anwendungen können so selbständig mit Hilfe des Vorsorgerasters erkannt und der Massnahmenbedarf zum Schutz der Gesundheit und der Umwelt geprüft bzw. abgeschätzt werden. Der Vorsorgeraster ist somit ein Instrument, das im Rahmen der Sorgfaltspflicht und der Selbstkontrolle³ von Industrie, Gewerbe und Handel für die Produktion und Vermarktung synthetischer Nanomaterialien eingesetzt werden kann. Er soll dazu dienen, den Vorsorgebedarf bestehender oder neuer Produkte und Prozesse zu beurteilen. Der Vorsor-

³ Gemäss Chemikaliengesetz (SR 813.1), Umweltschutzgesetz (SR 814.01) und Chemikalienverordnung (SR 813.11)

geraster unterstützt eine strukturierte Vorgehensweise und erlaubt, die wichtigsten möglichen Risikoquellen zu identifizieren. Er liefert damit auch die Grundlagen für eine frühzeitige Entscheidung für oder gegen ein geplantes Vorhaben.

Der Vorsorgeraster funktioniert gleichsam als Differenzierungshilfe, Wissenslückendetektor und Frühwarnsystem, um einen sicheren Umgang mit Nanomaterialien zu fördern und so einen Safe-by Design Ansatz bereits von Anfang an mit einzubeziehen. Der Vorsorgeraster ist öffentlich zugänglich und kostenfrei.

2.2 Anwendungsbereich

Zurzeit existieren international verschiedene Definitionen des Begriffs Nanomaterial. Bei den meisten Definitionen spielt die Grösse der Primärpartikel eine entscheidende Rolle, wobei sich hier als Kriterium Aussenmasse von kleiner als 100 nm in mindestens einer Dimension durchgesetzt hat.

Die Verwendung der 100 nm-Grenze stellt aber keine wissenschaftlich begründbare Grösse dar. So können nanospezifische Effekte in Zellen und Organismen auch bei Partikeln auftreten, deren Aussenmasse grösser als 100 nm sind, da Partikel bis zu ca. 500 nm von Zellen besonders leicht aufgenommen werden können^{4 5}.

Der Vorsorgeraster enthält zwei Ansätze zur Beurteilung der Nanorelevanz. Die Wahl des Ansatzes kann je nach Anwendungsbereich und den unterschiedlichen rechtlichen Vorgaben vom Anwender gewählt werden.

Ansatz 1 (Empfehlung Europäische Kommission zur Definition von Nanomaterialien, 2022/C 229/01)⁶

„Nanomaterial“ ist ein natürliches, bei Prozessen anfallendes oder hergestelltes Material, das aus festen Partikeln besteht, die entweder eigenständig oder als erkennbare konstituierende Partikel in Aggregaten oder Agglomeraten auftreten, und bei dem mindestens 50 % dieser Partikel in der Anzahlgrössenverteilung mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen:

- a) ein oder mehrere Aussenmasse der Partikel liegen im Grössenbereich von 1 nm bis 100 nm;
- b) die Partikel haben eine längliche Form wie z. B. Stab, Faser oder Röhre, wobei zwei Aussenmasse kleiner als 1 nm sind und das andere Aussenmass grösser als 100 nm ist;
- c) die Partikel haben eine plättchenartige Form, wobei ein Aussenmass kleiner als 1 nm ist und die anderen Aussenmasse grösser als 100 nm sind.

Bei der Bestimmung der Anzahlgrössenverteilung der Partikel müssen Partikel mit mindestens zwei orthogonalen Aussenmassen von mehr als 100 nm nicht berücksichtigt zu werden.

Ein Material mit einer auf das Volumen bezogenen spezifischen Oberfläche von weniger als 6 m²/cm³ gilt jedoch nicht als Nanomaterial.

⁴ Scientific Committee on Emerging and Newly Identified Health Risks (SCENIHR) Publikation: "Risk Assessment of Products of Nanotechnologies" (2009, S. 26).

⁵ Publikation: A. Bruinink, J. Wang, P. Wick, "Effect of particle agglomeration in nanotoxicology" in Archives of Toxicology (2015) 89:659–675.

⁶ Siehe EUR-Lex: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/EN/TXT/?uri=CELEX%3A32022H0614%2801%29>.

Ansatz 2 (Vorsorgeansatz)

Als nanorelevant gelten gezielt hergestellte Materialien, welche Partikel in ungebundenem Zustand, als Aggregate⁷ oder Agglomerate⁸ enthalten und bei denen ein oder mehrere Aussenmasse zwischen 1 und 500 nm sind. Lungengängige Materialien bis 10 µm mit nanoskaligen Seitenästen können ebenfalls nanospezifische Effekte auslösen und gelten deshalb auch als nanorelevant. Fullerene, Graphenflocken und einwandige Kohlenstoff-Nanoröhren gelten als Nanomaterialien, auch wenn diese Dimensionen kleiner als 1 nm aufweisen.

Ausnahmen vom Anwendungsbereich

Unabhängig vom Vorliegen eines Nanomaterials können nanometergrosse Teilchen auch durch mechanische oder thermische Prozesse entstehen. Die davon ausgehenden möglichen Risiken werden im Zusammenhang mit der Belastung durch Feinstaub sowie sog. ultrafeinen Partikeln behandelt und vom Vorsorgeraster nicht betrachtet. Nicht nanospezifische Gesundheits- oder Umweltrisiken, z.B. durch die Toxizität der chemischen Zusammensetzung eines Nanomaterials (klassische "chemische Toxizität") oder dessen besonderer Struktur (z.B. biopersistente Nanofasern und -röhren mit einer Länge von mehr als 5 Mikrometer⁹) haben auf den Vorsorgeraster keinen Einfluss. Solche Risiken müssen durch übliche Standardverfahren beurteilt werden¹⁰.

Hinweis: Seit dem 1. März 2018 besteht für Hersteller und Importeure eine Meldepflicht für absichtlich hergestellte, biopersistente Nanofasern und -röhren mit einer Länge von mehr als 5 Mikrometern (Art. 48 Abs. 1 ChemV).

Anwendung in verschiedenen Phasen des Lebenszyklus

Mit dem Vorsorgeraster kann der Vorsorgebedarf an verschiedenen Stellen des gesamten Lebenszyklus von Nanomaterialien für die Gesundheit von Arbeitnehmern und Verbrauchern sowie für die Umwelt abgeschätzt werden. Im Lebenszyklus (s. Abbildung 1) werden dabei folgende Prozesse betrachtet:

- Forschung & Entwicklung
- Produktion (inkl. Primärherstellung, Weiter- und Endverarbeitung, Lagerung, Verpackungsprozesse, Transport)
- Gebrauch
- Recycling
- Entsorgung

⁷ Nach ISO/TS 80004-4 (2011): Partikel aus fest gebundenen oder verschmolzenen Partikeln, bei dem die resultierende Oberfläche wesentlich kleiner als die Summe der berechneten Oberflächen der einzelnen Bestandteile sein kann.

⁸ Nach ISO/TS 80004-4 (2011): Ansammlung schwach gebundener Partikel oder Aggregate bzw. Gemische der beiden, in der die resultierende Oberfläche ähnlich der Summe der Oberflächen der einzelnen Bestandteile ist.

⁹ Siehe z.B. Publikation: Schinwald A. *et al.*, "The Threshold Length for Fiber-Induced Acute Pleural Inflammation: Shedding Light on the Early Events in Asbestos-Induced Mesothelioma" in Toxicological Sciences (2012) 128(2): 461-470.

¹⁰ Siehe ECHA website: <https://echa.europa.eu/de/guidance-documents/guidance-on-information-requirements-and-chemical-safety-assessment>.



Abbildung 1: Die Verarbeitungsstufen als Teil des gesamten Lebenszyklus.

Allgemein gilt ein Vorsorgeraster jeweils nur für die gewählte Form eines Nanomaterials in einer genau definierten Umgebung. Ändert sich das Trägermaterial (z. B. Lösungsmittel, Matrix/Substrat, Aggregatzustand,...) oder die Gebrauchsbedingungen, so ist für diesen Fall ein neuer Vorsorgeraster zu erstellen. Ein neuer Vorsorgeraster ist ebenfalls auszufüllen, falls sich die ursprünglichen Nanomaterialien während des Gebrauchs verändern, zum Beispiel durch schnelle Auflösung einer Beschichtung. Unterscheidet sich die gehandhabte Menge pro Tag erheblich von der gelagerten Menge an Nanomaterial oder nanomaterialhaltigem Material, so ist auch für letzteres ein separater Vorsorgeraster im Sinne einer Abbildung des worst-case Szenarios empfohlen.

Bewertungsparameter

Der Vorsorgeraster stützt sich auf eine begrenzte Anzahl von Bewertungsparametern, welche sich in drei Kategorien einteilen lassen.

1. Es wird der **Informationsstand zum Lebenszyklus** des Nanomaterials abgefragt.
2. Das **Wirkungspotenzial**¹¹ wird über die **Reaktivität** und die **Stabilität**¹² der Nanomaterialien abgeschätzt.
3. Die Wahrscheinlichkeit und das Ausmass einer Exposition (= "**potenzielle Exposition**") von Menschen wird mittels Angaben zum Trägermaterial der Nanomaterialien (Nanomaterialkategorie, Emissionsfaktor), zur **Masse der gehandhabten Nanomaterialien**, zur **Häufigkeit der Verwendung**, zum **Expositionsweg**, zu **Räumlichkeiten** und zur **Masse in Gebrauchsprodukten** ermittelt

Das Ausmass des **potenziellen Eintrags in die Umwelt** wird über die **Masse der spezifisch entsorgten Nanomaterialien** bzw. der **Masse in Abluft, Abwasser oder Abfall** aus Entwicklung, Produktion oder Anwendung ermittelt.

¹¹ Fähigkeit von Nanomaterialien, auf ihre Umgebung (Mensch, Umwelt) einzuwirken.

¹² Unter Stabilität eines Nanomaterials wird im Rahmen des Vorsorgerasters die Beständigkeit des Nanomaterials als solchem gegen Veränderung / Umwandlung in der betrachteten Umgebung (also z.B. gegenüber Auflösen, chemischer oder physikalischer Umwandlung, Versintern zu Bulk-Material, Abbau etc.) verstanden.

Der Vorsorgeraster ist aus Modulen für diese Bewertungsparameter aufgebaut. Diese Struktur gewährleistet, dass neue wissenschaftliche Erkenntnisse über Wirkungen, Exposition von Menschen oder den Eintrag in die Umwelt jederzeit berücksichtigt werden können.

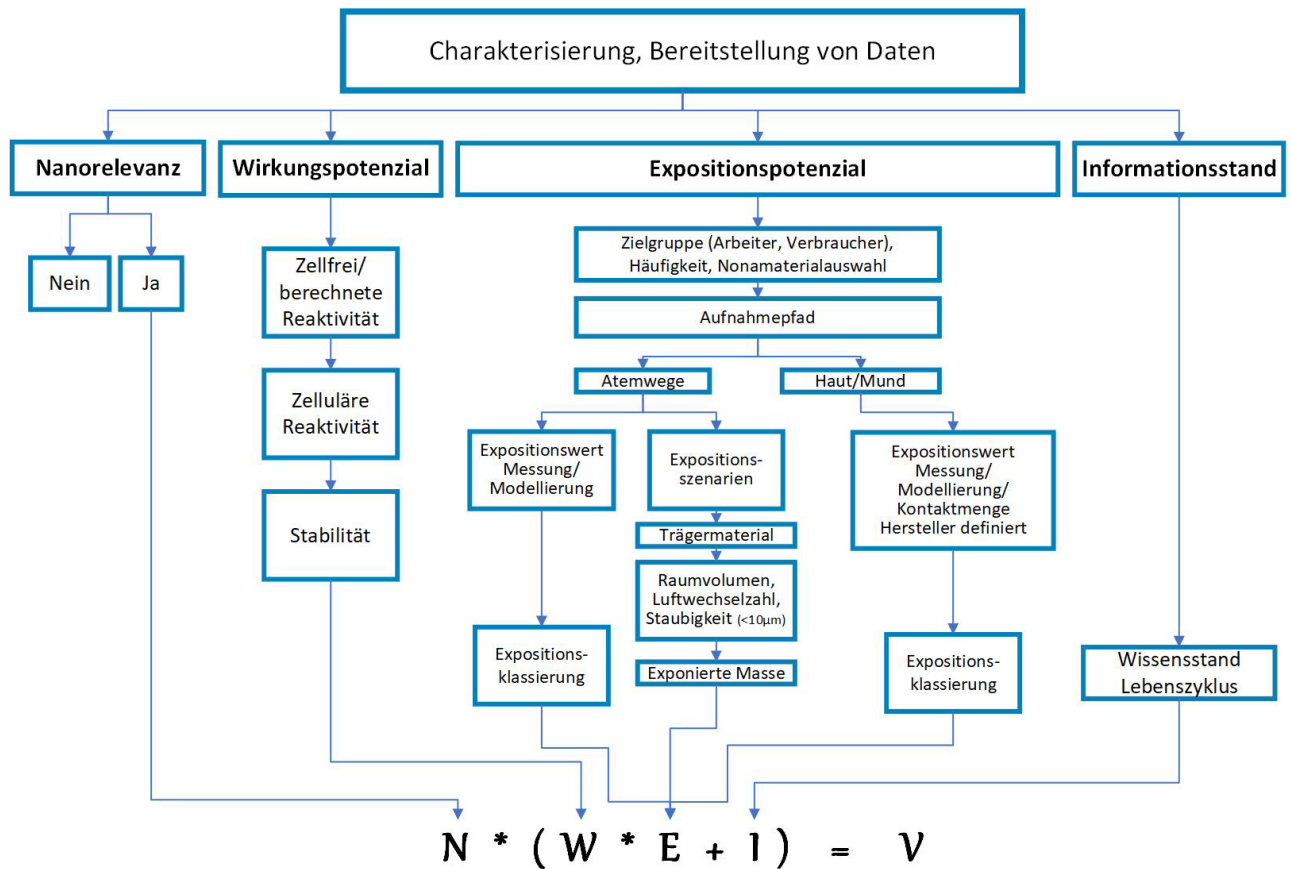


Abbildung 2: Beispielhaft die Entscheidungspfade und Parameter im Vorsorgeraster, welche die menschliche Gesundheit betreffen.

Anmerkung:

Der Vorsorgeraster Version 4.0 existiert als Webapplikation¹³. Hierdurch wird die Bearbeitung und Auswertung deutlich vereinfacht sowie der Zeitaufwand verringert. Die vorliegende Wegleitung beschreibt sowohl grundlegende Überlegungen zum Konzept des Vorsorgerasters als auch die Beschreibung der Auswertungsalgorithmen.

¹³ Vorsorgeraster Nanomaterialien: <https://www.bag.admin.ch/vorsorgeraster>.

3 Vorgehen beim Erstellen des Vorsorgerasters

Der Vorsorgeraster wird mit Hilfe einer Eingabemaske ausgefüllt und auf mögliche Risiken für Gesundheit und die Umwelt ausgewertet. Die Auswertung erfolgt automatisch. Erläuterungen und Hilfestellungen zum Ausfüllen des Vorsorgerasters werden in Kapitel 4 "Konzept des Vorsorgerasters", zur Auswertung des Vorsorgerasters in Kapitel 5 "Verknüpfung der Parameter und Abschätzung sowie Klassierung des Vorsorgebedarfs" gegeben.

Anwendungsfunktionen der Benutzeroberfläche:



Abbildung 3: Benutzeroberfläche des Vorsorgerasters.

- **Daten sichern / laden:** Ermöglicht die Daten in ein XML-Dateiformat zu exportieren und zu einem späteren Zeitpunkt wieder in den Vorsorgeraster zu importieren und weiterzuarbeiten.
- **Druckansicht:** Ermöglicht den Vorsorgeraster mit allen getätigten Eingaben zu drucken.
- **Einstiegsseite:** Gelangt man zur Startseite des online Vorsorgerasters.
- **Navigation:** Durch Anklicken eines Kapitels 1-6 gelangt man direkt zu den Fragen des jeweiligen Kapitels.

Vorgehen zum Ermitteln des Vorsorgebedarfs:

Die Erstellung und Auswertung von Vorsorgerastern erfolgt sinnvollerweise in zwei iterativen Schritten:

1. Eine erste, schnelle Auswertung zeigt Wissenslücken und Unsicherheiten auf und führt zu einem vorläufigen Vorsorgeraster.
2. Genaue Abklärungen auf der Grundlage der Ergebnisse von Schritt 1 und das gezielte Schliessen der gefundenen Wissenslücken ergibt den definitiven Vorsorgeraster.

Ablauf

1. **Erstellen eines Inventars an Materialien/Produkten/Anwendungen**, die auf Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters und Vorsorgebedarfs geprüft werden sollen. Materialien / Produkte / Anwendungen, bei welchen Unsicherheit besteht, ob synthetische Nanomaterialien involviert sind, sollten trotzdem berücksichtigt werden.
2. **Überprüfen der Nanorelevanz** für jedes der im obigen Inventar gelisteten Materialien / Produkte / Anwendungen an Hand der Parameter wie unter Abschnitt 4.3 beschrieben. Ausscheiden von nicht-nanorelevanten Materialien / Produkten / Anwendungen, die nicht in den

Anwendungsbereich des Vorsorgerasters fallen. Falls Zweifel bestehen, ob ein Material nanorelevant ist oder nicht, wird empfohlen, den Vorsorgeraster auszufüllen, um keinerlei mögliche nanospezifische Risiken ausser Acht zu lassen.

Sollten sich verschiedene Nanomaterialien im selben Material / Produkt oder derselben Anwendung befinden, sollte für jedes Nanomaterial ein eigener Vorsorgeraster erstellt werden. Falls sich die Nanomaterialien im Körper oder in der Umwelt spezifisch verändern (z.B. durch Auflösung einer Beschichtung, Oxidation...) und gleichzeitig in diesen neuen Formen vorliegen können, sollte für diese Nanomaterialien ein eigener Vorsorgeraster erstellt werden.

3. **Auffinden und Einteilen von (Prozess-) Schritten** für alle nanorelevanten Materialien / Produkte / Anwendungen, die sich geschlossen mit dem Vorsorgeraster beurteilen lassen (keine Änderung des Trägermaterials der Nanomaterialien); für jeden Schritt sollte ein eigener Vorsorgeraster angelegt werden.
4. **Positionieren in der Wertschöpfungskette** für jeden gefundenen (Prozess-) Schritt mit Abbildung 1: Entscheidung, für welche der Gruppen Arbeitnehmer, Verbraucher und Umwelt der Vorsorgeraster erstellt werden sollte.

Gegebenenfalls müssen separate Vorsorgeraster für Arbeiter mit unterschiedlichen Tätigkeitsprofilen im selben (Prozess-) Schritt oder für unterschiedliche Verbrauchergruppen erstellt werden.
5. **Technischen Teil des Vorsorgerasters ausfüllen**, soweit möglich, gemäss den in Kapitel 4 beschriebenen Parametern.
6. **Informationsquellen bestimmen**: Festlegen der zuständigen Ansprechpartner für fehlende Daten oder Informationen (z.B. Zulieferer, Forschungsabteilung, Hochschulen, Experten...).
7. **Informationen einholen** unter Verwendung der relevanten Fragestellungen aus dem Vorsorgeraster.
8. **Vorsorgeraster abschliessen**, den relevanten Vorsorgebedarf eingrenzen und Klassierung bestimmen.
9. **Handlungsbedarf abklären** und gegebenenfalls Massnahmen einleiten (Auslösen weiterer Abklärungen, zusätzlicher Schutz- und Informationsmassnahmen, Kommunikation...). Siehe Kapitel Empfehlungen für weitergehende Untersuchungen (5.4), Mögliche Schutzmassnahmen am Arbeitsplatz (5.5) und Auskünfte und Beratung (5.6) für weitere Informationen.

4 Konzept des Vorsorgerasters

Im Folgenden werden der Aufbau des Vorsorgerasters und die verwendeten Parameter beschrieben. Die angefügten Tabellen veranschaulichen dabei die jeweiligen Abfragen und möglichen Antworten im Vorsorgeraster sowie die daraus resultierenden Zahlenwerte für die Abschätzung des Vorsorgebedarfs. Die Verknüpfung der Zahlenwerte sowie die Metrik und Auswertung des Vorsorgerasters sind in Kapitel 5 beschrieben.

4.1 Grundlagen

Der Vorsorgebedarf wird primär in Abhängigkeit von Wirkungspotenzial (W) und potenzieller Exposition des Menschen bzw. potenziellem Eintrag in die Umwelt (E) dargestellt. Als zusätzlicher Parameter wurde der Begriff "Informationsstand" (I) eingeführt. Dieser berücksichtigt Unsicherheiten, die einer mangelnden Kenntnis der Vorgeschichte und des weiteren Lebenswegs der Nanomaterialien oder der Unschärfen des betrachteten Systems (Verunreinigungen oder ungenau bestimmte Grössenverteilung der Nanomaterialien, etc.) Rechnung trägt. Als Entscheidungskriterium, ob die Anwendung des Vorsorgerasters angezeigt ist, dient die sogenannte "Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters" (N)¹⁴:

$$\text{Vorsorgebedarf} = f(N, W, E, I)$$

Hier bedeuten:

- N: Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters (Abschnitt 4.3)
- I: Informationsstand zum Lebenszyklus (Abschnitt 4.4)
- W: Wirkungspotenzial (Abschnitt 4.5)
- E: Potenzielle Exposition des Menschen / potenzieller Eintrag in die Umwelt (Abschnitt 4.6)

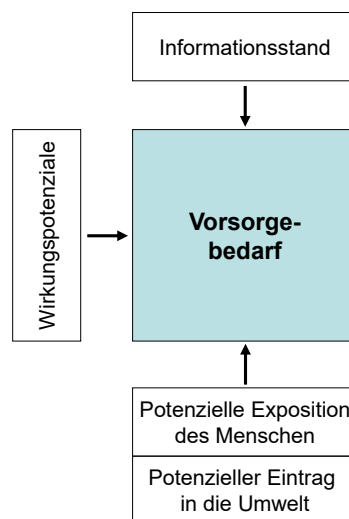


Abbildung 4: Das Konzept der Abschätzung des Vorsorgebedarfs.

Wirkungspotenzial, potenzielle Exposition des Menschen, potenzieller Eintrag in die Umwelt und Informationsstand werden jeweils durch eine Klasse ausgewählter Parameter bewertet und für

¹⁴ Ein System wird im Sinne des Vorsorgerasters als relevant erachtet, wenn es Nanomaterialien gemäss Kapitel 2.2 enthält.

die Ermittlung des Vorsorgebedarfs zueinander in Beziehung gesetzt. Dabei finden sowohl Beziehungstabellen als auch entsprechende, parameterabhängige Funktionen Anwendung. Siehe Kapitel 5 für Details zur Auswertung.

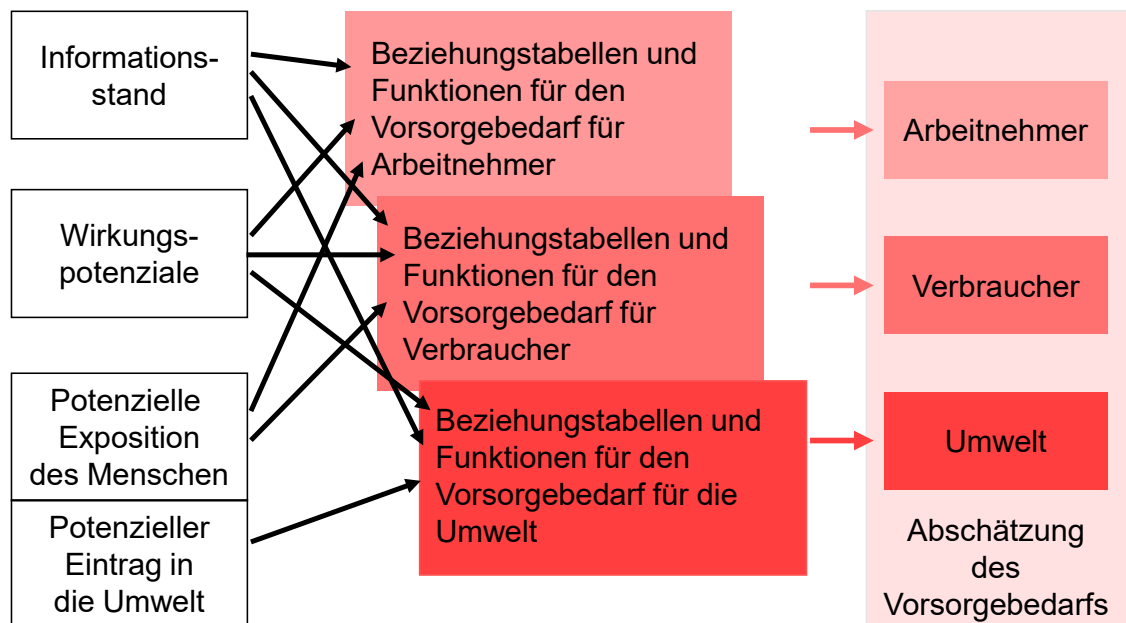


Abbildung 5: Von den Parametern zur Abschätzung des Vorsorgebedarfs.

Für die Berechnung des Vorsorgebedarfs werden den Input-Parametern niedrig, mittel und hoch Zahlen zugeordnet. In allen Fällen, in denen eine Bewertung gemäss den gemachten Vorgaben im Vorsorgeraster (z. B. niedrig, mittel, hoch) nicht möglich ist, weil die Information nicht verfügbar ist, sollte derjenige der angegebenen Werte eingesetzt werden, der den höchsten Vorsorgebedarf zur Folge hat.

4.2 Parameter

Die Parameter sowie deren Unterklassen sind in Tabelle 1 zusammengefasst.

	Parameter	Abkürzung
Allgemein	Allgemein	
	Zielperson	(keine)
	Häufigkeit mit der ein Arbeiter mit dem Nanomaterial umgeht	E2.3
	Häufigkeit mit der ein Verbraucher das Gebrauchsprodukt benutzt	E2.5
	Kategorie Nanomaterial (Kohlenstoffnanoröhrchen und Nanofasern; Nanosilber; andere Nanomaterialien)	(keine)

Nanorelevanz	Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters	
	- Material enthält festen Partikeln, die entweder eigenständig oder als erkennbare konstituierende Partikel in Aggregaten oder Agglomeraten auftreten, und bei dem mindestens 50 % dieser Partikel in der Anzahlgrößenverteilung mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen: - ein oder mehrere Außenmaße der Partikel liegen im Größenbereich von 1 nm bis 100 nm; - die Partikel haben eine längliche Form wie z. B. Stab, Faser oder Röhre, wobei zwei Außenmaße kleiner als 1 nm sind und das andere Außenmaß größer als 100 nm ist; - die Partikel haben eine plättchenartige Form, wobei ein Außenmaß kleiner als 1 nm ist und die anderen Außenmaße größer als 100 nm sind.	N-EU
	- Aussenmasse der in den Materialien in freier, gebundener, aggregierter oder agglomerierter Form enthaltenen Primärpartikel von 1 bis 500 nm - Material besteht aus Fullerenen, Graphenflocken oder einwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren	N1
	Bilden die Primärpartikel Agglomerate oder Aggregate >500 nm	N1a
	Nur für N1a = ja: Findet unter Bedingungen im Körper Deagglomeration von Agglomeraten (oder Aggregaten) zu Primärpartikeln oder Agglomeraten <500 nm statt	N2 _{A,V}
	Nur für N1a = ja: Findet unter den jeweiligen Bedingungen in der Umwelt Deagglomeration von Agglomeraten (oder Aggregaten) zu Primärpartikel oder Agglomeraten <500 nm statt	N2 _U
	Nur für N2_{A,V} = nein: Gibt es Agglomerate zwischen 500 nm und 10 µm, sodass bei Arbeitnehmern oder Verbrauchern eine Aufnahme über die Lunge erfolgen kann	N2a
Informationsstand	Informationsstand	
	Ist die Herkunft der (nanoskaligen) Ausgangsmaterialien bekannt	I1
	Liegen für nanoskalige Ausgangsmaterialien die nötigen Daten zum Ausfüllen des Vorsorgerasters vor	I2
	Sind die nächsten Verwender des betrachteten Nanomaterials bekannt	I3
	Wie genau ist das Materialsystem (z.B. Funktionalisierung) bekannt bzw. sind Störfaktoren (wie z.B. Verunreinigungen) abschätzbar	I4
Wirkungspotenzial	Wirkungspotenzial	
	Zellfreie Reaktivität: Biological Oxidative Damage; Redox-Aktivität (Band Gap Energy); Fotokatalyse. Zelluläre Reaktivität: Induktion von Entzündungsmediatoren, -Induktion von Sauerstoffradikalen, Abnahme des Glutathiongehalts; Induktion der Proteinkarboxylierung	W1
	Stabilität (Halbwertszeit) des Nanomaterials im Körper	W2 _{A,V}
	Stabilität (Halbwertszeit) des Nanomaterials unter Umweltbedingungen	W2 _U
Potenzielle Exposition Menschen / potenzieller Eintrag in die Umwelt	Exposition	
	Expositionswert (modelliert oder gemessen)	E ₀
	Potenzial zur Freisetzung bezogen auf Arbeitnehmer und Verbraucher	E1 _{A,V}
	Potenzial zur Freisetzung bezogen auf Umwelt	E1 _U
	Trägermaterial (Emissionsfaktor)	E1.1
	Staubigkeit (engl. dustiness)	E1.3
	Räumlichkeit	E1.4
	Raumvolumen	E1.5a
	Luftwechselzahl	E1.5b
	Täglicher Aufenthalt in (h)	E1.5c
	Maximal mögliche Exposition des Menschen	
	Masse an Nanomaterial mit der ein Arbeiter pro Tag umgeht	E2.1
	Masse an Nanomaterial mit der ein Arbeiter im "worst case" in Kontakt kommen kann	E2.2
	Masse an Nanomaterial mit der ein Verbraucher pro Tag über das Gebrauchsprodukt umgeht	E2.4
	Maximal möglicher Eintrag in die Umwelt	
	Masse an Nanomaterial pro Jahr, die über Abwasser, Abluft oder Abfall in die Umwelt gelangt	E3.1
	Masse an Nanomaterial in Gebrauchsprodukten pro Jahr	E3.2
	Masse an spezifisch entsorgten Nanomaterial pro Jahr (nach Produktions- bzw. Gebrauchsphase)	E3.3

Tabelle 1: Einteilung der verwendeten Parameter. Es gilt zu beachten, dass je nach gewähltem Eingabepfad nicht alle Eingabeparameter abgefragt werden.

4.3 Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters (N)

Mit Hilfe der Parameter N-EU¹⁵, N1 und N2 wird die Nanorelevanz des Systems abgefragt. Als Messlatte hierzu dienen die im Kapitel 2.2 „Anwendungsbereich“ erwähnten Kriterien.

Ansatz 1 (Empfehlung Europäische Kommission zur Definition von Nanomaterialien, 2022/C 229/01): Material enthält feste Partikel, die entweder eigenständig oder als erkennbare konstituierende Partikel in Aggregaten oder Agglomeraten auftreten, und bei dem mindestens 50 % dieser Partikel in der Anzahlgrössenverteilung mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen: • ein oder mehrere Aussenmasse der Partikel liegen im Grössenbereich von 1 nm bis 100 nm; • die Partikel haben eine längliche Form wie z. B. Stab, Faser oder Röhre, wobei zwei Aussenmasse kleiner als 1 nm sind und das andere Aussenmass grösser als 100 nm ist; • die Partikel haben eine plättchenartige Form, wobei ein Aussenmass kleiner als 1 nm ist und die anderen Aussenmasse grösser als 100 nm sind. Bei der Bestimmung der Anzahlgrössenverteilung der Partikel müssen Partikel mit mindestens zwei orthogonalen Aussenmassen von mehr als 100 µm nicht berücksichtigt zu werden. Ein Material mit einer auf das Volumen bezogenen spezifischen Oberfläche von weniger als 6 m ² /cm ³ gilt jedoch nicht als Nanomaterial.	trifft zu	trifft nicht zu	Nicht bekannt
N-EU	1 (weiter zu N1a)	0	1 (weiter zu N1)

¹⁵ N-EU: Dieser Parameter definiert die Nanorelevanz auf Basis der Empfehlung der Europäischen Kommission zur Definition von Nanomaterialien (vgl. Kapitel 2.2). Weiter Informationen siehe auch: https://ec.europa.eu/environment/chemicals/nanotech/faq/definition_en.htm.

Ansatz 2 (Vorsorgeansatz): Grössenordnung der in den Materialien (in freier, gebundener, aggregierter oder agglomerierter Form) enthaltenen Primärpartikel Fullerene, Graphenflocken und einwandige Kohlenstoff-Nanoröhren gelten als Nanomaterialien, auch wenn diese Dimensionen kleiner als 1 nm aufweisen.	>1 nm, <500 nm (ein oder mehrere Aussenmasse) oder ja		>500 nm
N1	1		0
Bilden die Primärpartikel Agglomerate oder Aggregate >500 nm.	ja	nein	nicht bekannt
N1a	1 (weiter zu N2)	1	1

Tabelle 2: Nanorelevanz.

Liegen die Primärpartikel (Einzelpartikel zwischen 1 und 500 nm) in aggregierter oder agglomerierter Form >500 nm vor, so ist für die Nanorelevanz entscheidend, ob diese unter den jeweiligen Umgebungsbedingungen (im Körper oder der Umwelt) in Primärpartikel oder kleinere Agglomerate (<500 nm) zerfallen können (N2). Liegen stabile Agglomerate neben freien Primärpartikeln (<500 nm) vor, so ist der Parameter N2 auf jeden Fall mit 1 zu bewerten.

Die Stabilität der Nanomaterialien im Körper ist für die Abschätzung des Vorsorgebedarfs für die Gesundheit relevant (N2_{A,V}), die Stabilität unter Umweltbedingungen für den Vorsorgebedarf für die Umwelt (N2_U).

Selbst bei stabilen Agglomeraten >500 nm können Strukturelemente (nanoskalige Seitenäste) auftreten, die in Kontakt mit biologischem Gewebe eine nanospezifische Toxizität aufweisen. Für die Behandlung dieser Fälle im Vorsorgeraster gilt N2a.

Nur für N1a = ja: Findet im Körper Deagglomeration von Agglomeraten (oder Aggregaten) zu Primärpartikel oder Agglomeraten <500 nm statt.	ja	nein
N2_{A,V}	1	1 (weiter zu N2a)
Nur für N1a = ja: Findet unter den jeweiligen Bedingungen in der Umwelt eine Deagglomeration von Agglomeraten (oder Aggregaten) zu Primärpartikel oder Agglomeraten <500 nm statt.	ja	nein
N2_U	1	0
Nur für N2 _{A,V} = nein: Gibt es Agglomerate zwischen 500 nm und 10 µm, sodass bei Arbeitnehmern oder Verbrauchern eine Aufnahme über die Lunge erfolgen kann.	ja	nein
N2a	1	0

Tabelle 3: Nanorelevanz von Agglomeraten.

Die tiefgestellten Buchstaben bedeuten: A = Arbeiter; V = Verbraucher; U = Umwelt.

Das Vorgehen zur Ermittlung der Nanorelevanz ist im folgenden Schema zusammenfassend vereinfacht dargestellt, für eine detailliertere Beschreibung siehe Anhang 6.1.

Ansatz 1: Empfehlung Europäische Kommission zur Definition von Nanomaterialien (2022/C 229/01)

Material enthält feste Partikel, die entweder eigenständig oder als erkennbare konstituierende Partikel in Aggregaten oder Agglomeraten auftreten, und bei dem mindestens 50 % dieser Partikel in der Anzahlgrößenverteilung mindestens eine der folgenden Bedingungen erfüllen:

- ein oder mehrere Außenmaße der Partikel liegen im Größenbereich von 1 nm bis 100 nm;
- die Partikel haben eine längliche Form wie z. B. Stab, Faser oder Röhre, wobei zwei Außenmaße kleiner als 1 nm sind und das andere Außenmaß größer als 100 nm ist;
- die Partikel haben eine plättchenartige Form, wobei ein Außenmaß kleiner als 1 nm ist und die anderen Außenmaße größer als 100 nm sind.

Ansatz 2: Vorsorgedefinition

Material enthält Primärpartikel mit Aussenmassen zwischen 1 - 500 nm
oder Material besteht aus Fullerenen, Graphenflocken oder einwandigen Kohlenstoff-Nanoröhren

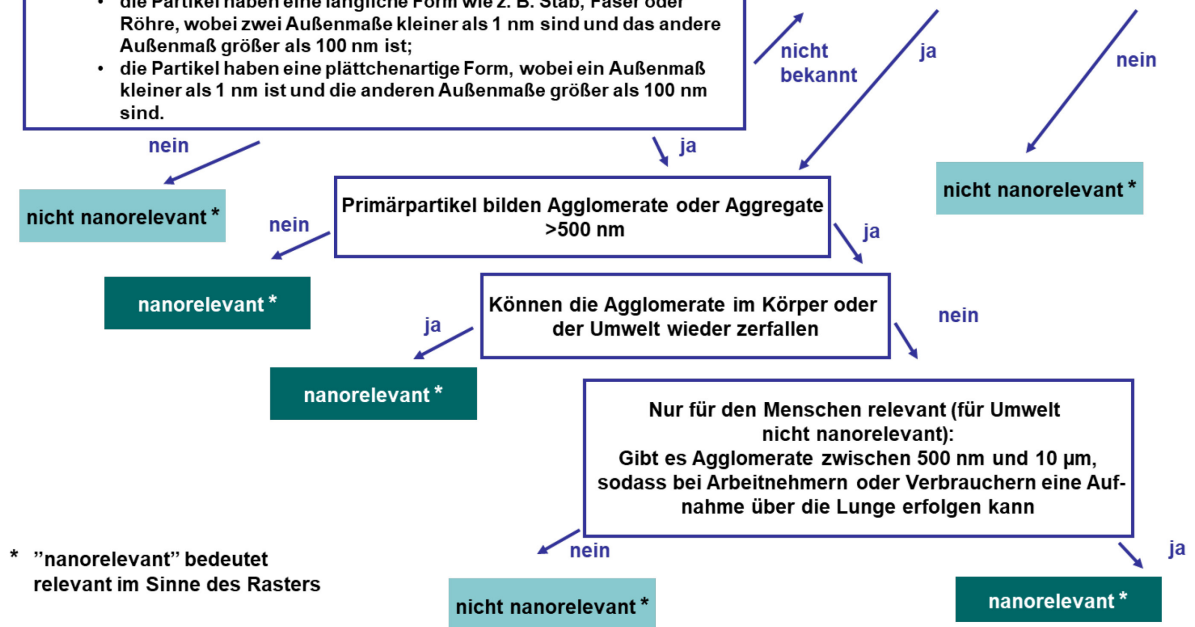


Abbildung 6: Vorgehen zur Ermittlung der Nanorelevanz.

4.4 Informationsstand (I)

Die Parameter I1 bis I3 bewerten die Unsicherheiten, welche aus mangelnder Kenntnis der Vorgeschichte der Nanomaterialien (Abbildung 1) und des weiteren Lebenswegs resultieren. Hierzu gehört auch das Wissen um weitere wahrscheinliche Einwirkungen auf das Nanomaterial während des Lebenswegs. I4 berücksichtigt die Unschärfen des betrachteten Systems, dies sind z.B. Verunreinigungen oder ungenau bestimmte Größenverteilung der Nanomaterialien. Die Summe der Parameter I1 bis I4 ergibt den Faktor I.

Ist die Herkunft der (nanoskaligen) Ausgangsmaterialien bekannt	ja	teilweise	nein
I1	0	4	7
Liegen für nanoskalige Ausgangsmaterialien die nötigen Daten zum Ausfüllen des Vorsorgerasters vor	ja	teilweise	nein
I2	0	4	7
Sind die nächsten Verwender der betrachteten Nanomaterialien bekannt	ja	teilweise	nein
I3	0	4	7
Wie genau ist das Materialsystem bekannt bzw. sind Störfaktoren (wie z.B. Verunreinigungen) abschätzbar	genau	ungenau	unbekannt
I4	0	4	7

Tabelle 4: Informationsstand zum Lebenszyklus.

Für Primärhersteller von Nanomaterialien sind I1 und I2 folgendermassen auszufüllen:

- I1: Beantwortung für nicht-nanoskalige Ausgangsmaterialien vornehmen
- I2: Falls keine nanoskaligen Ausgangsmaterialien vorliegen, ist dieser Parameter mit ja zu beantworten

4.5 Wirkungspotenzial (W)

Dieses Kapitel beschreibt wie das Wirkungspotenzial eines Nanomaterials abgeschätzt werden kann und welche Daten hierzu nötig sind. Die Methoden, um diese Daten zu bestimmen und auszuwerten, werden im Detail erläutert.

Der Vorsorgeraster geht davon aus, dass nanorelevante Materialien mit Zellen und Geweben in Kontakt kommen können oder von ihnen aufgenommen werden können. In Abhängigkeit ihres Wirkungspotenzials können sie dort Effekte hervorrufen. Zur Abschätzung des Wirkungspotenzials von Nanomaterialien verwendet der Vorsorgeraster deren Reaktivität und Stabilität. In verschiedenen Studien wurden unterschiedliche mit zellfreien oder zellulären Methoden gemessene Effekte von Nanomaterialien mit deren *in vivo* Effekten verglichen (Tabelle 5, Ref. a, e, f, h). Die Auswahl der Reaktivitätsparameter gelistet im nachfolgenden Punkt 1, wurde weitgehend aufgrund solcher vergleichenden Studien getroffen. Die Auswahl der aufgeführten Parameter erfolgte zudem aufgrund der heute bekannten, für die Wirkung von Nanomaterialien auf Organismen relevanten Wirkungsmechanismen¹⁶.

Der Vorsorgeraster schlägt vor, das Wirkungspotenzial von Nanomaterialien auf Gesundheit und Umwelt über folgende Reaktivitätsparameter abzuschätzen:

1. Berechnete oder in zellfreien Testsystemen gemessene Parameter: Redoxaktivität berechnet über die Energie zwischen dem Valenz- und Leitungsband (Band Gap), die fotokatalytische Aktivität und den „Biological Oxidative Damage“(W1.1);

Zelluläre gemessene Parameter: die Bildung von Sauerstoffradikalen (Reactive Oxygen Species ROS), die Reduktion des GSH-Gehalts (Glutathion, schwefelhaltiges Tripeptid), die Proteinkarboxylierung und die zelluläre Induktion von Entzündungsmediatoren z.B. von Zytokinen oder Interleukinen (W1.2).

2. Stabilität der Nanomaterialien unter den jeweiligen Bedingungen im Körper (W2_{A,V}) oder der Umwelt (W2_U).

Sind für die Abschätzung des Wirkungspotenzials die notwendigen Angaben nicht vorhanden, ist es möglicherweise erforderlich, diese für das zu beurteilende Nanomaterial zu bestimmen oder zu berechnen, da sonst von einer allenfalls zu hoher Reaktivität ausgegangen werden muss. Berechnungen oder Bestimmungen können insbesondere notwendig sein, falls eine Exposition des Menschen oder ein Eintrag in die Umwelt nicht durch Schutzmassnahmen oder ein geeignetes Produktdesign vermieden werden kann. Für die Bewertung der Reaktivitätsparameter als niedrig- mittel- und hochreaktiv wurden für jede, der in Tabelle 5 aufgeführten, Studien Kriterien abgeleitet (Anhang 6.2). In der Tabelle 5 wurden nur Studien verwendet, bei welchen mehrere gut

¹⁶ Publikation: A. Nel *et al.*, "Nanomaterial toxicity testing in the 21st century: use of a predictive toxicological approach and high-throughput screening" in *Accounts of Chemical Research* (2013) 3: 607-621.

charakterisierte Nanomaterialien mit derselben Methode geprüft wurden. Dies erlaubt eine vergleichende Bewertung der Reaktivitätsparameter innerhalb einer Studie.

Nano-material (nicht beschichtet oder funktionalisiert)	Zellfrei gemessene oder berechnete Reaktivität (W1.1)			Zellulär gemessene Reaktivität (W1.2)			
	Redox-Aktivität (Band Gap)	Foto-katalytische Aktivität	Biologische oxidative Schädigung (BOD)	Induktion von IL-8, IL-1b or TNFa	ROS-Induktion	GSH-Reduktion	Proteinkarboxylierung
Ag (0)			c (Ø: 35-60nm)	d, NM300 (Ø: 8-47nm)	d, NM300	d, NM300	
CeO ₂	a (Ø: 18.3nm)		c (Ø: 7-25nm)	f, h (Ø: 9.7nm)			
Co ₃ O ₄	a (Ø: 10.0nm)		c (Ø: 20nm)	f (Ø: 18.4nm)			
CuO	a (Ø: 12.8nm)		c (Ø: 18-34nm)	f (Ø: 23.1nm)			
Fe ₂ O ₃	a (Ø: 12.3nm)		c (Ø: 30nm)	h (Ø: 15nm)			
Fe ₃ O ₄	a (Ø: 12.0nm)		c (Ø: 25nm)				
Mn ₂ O ₃	a (Ø: 51.5nm)		c (Ø: 45nm)				
SiO ₂ (amorph)	a (Ø: 13.5nm)		c (Ø: 15nm)	h, i (Ø: 14nm)	g, i, NM200, NM203 (Ø: ~15nm)		g (Ø: 15nm)
TiO ₂ (anatase)	a (Ø: 12.4nm)	b (Ø: 10-100nm)	c (Ø: 10-25nm)	h, i, P25 (Ø: 20-80nm)	i, P25	d, NM101 (Ø: 4-100nm)	g, NM105 (Ø: 21nm)
TiO ₂ (rutil)		b (Ø: 100nm)	c (Ø: 5000nm)	f (Ø: 30nm)	d (Ø: 80-400nm)	d (Ø: 80-)	
ZnO	a (Ø: 22.6nm)		c (Ø: 25- >100nm)	d, e, f, h (Ø: <10- >100nm)	d, g, NM110	d, NM110	g (Ø: 80nm)
BaSO ₄				h, NM 220 (Ø: 25nm)			g, NM 220 (Ø: 32nm)
MWCNT			c (Ø: 8nm, L: 20µm)	d, NM400 (Ø: ~14nm, L: ~850nm)	d, NM400	d, NM400	g, NM400
MWCNT			c (Ø: 15nm, L: 1-40µm)	d, NM402 (Ø: ~12nm, L: ~1370nm)	d, NM402	d, NM402	g, NM402

Tabelle 5: Bewertung der Reaktivität (W1) für ausgewählte Nanomaterialien.

In der Tabelle sind Studien zu den berechneten und gemessenen Reaktivitätsparameter zusammengefasst. Berücksichtigt wurden nur Studien, in welchen verschiedenen Nanomaterialien mit der gleichen Methode untersucht wurden. Die Reaktivitäten der Studien e und f sind auf die Oberfläche, diejenigen der übrigen Studien auf das Gewicht der Nanomaterialien bezogen. Für die Einstufung der Reaktivität in „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ wurden für die verschiedenen Studie einheitliche Kriterien festgelegt (siehe Abschnitt Bewertung der Reaktivität).

Grün: niedrige Reaktivität; Gelb: mittlere Reaktivität; Rot: hohe Reaktivität. Ø: Durchmesser Primärmaterial; L: Länge der MWCNT

Quellenangaben:

- a: Zhang, H. *et al.*; *acsnano*, 6(5), 4349-4368, 2012
- b: van Driel, B.A. *et al.*; *Microchemical Journal* 126 (2016) 162-171
- c: Hsieh S.-F. *et al.*; *Small* 2013, 9, 9-10
- d: Kermanizadeh, A. *et al.*; *Particle and Fibre Toxicology* 2012, 9:28
- e: Cho, W.-S. *et al.*; *Nanotoxicology* 2012, 6 (1), 22-35
- f: Cho, W.-S. *et al.*; *Particle and Fibre Toxicology* 2013, 10:55
- g: Driessen, M.D. *et al.*; *Particle and Fibre Toxicology* 2013, 10:55
- h: Wiemann, M. *et al.*; *J Nanobiotechnol* (2016), 14:16
- i: Winter, M. *et al.*; *Nanotoxicology* 2011; 5(3), 326-340

Methoden zur Bestimmung der Reaktivität von Nanomaterialien

Berechnungs- und zellfreie Bestimmungsmethoden:

Als eine der Messgrößen der Reaktivität kann die Redoxaktivität verwendet werden. Redox-aktive Materialien können in Zellen ablaufende Elektronenübertragungsreaktionen stören. Redoxpotenziale von Metallen und Metallverbindungen werden unter Standardbedingungen gegenüber einer Wasserstoffelektrode bestimmt und sind in Fachencyklopädien zu finden. Das Redoxpotenzial einer chemischen Reaktion kann aus der Summe der beiden Halbreaktionen errechnet werden (Oxidations- und Reduktionsreaktion). Je negativer das Potenzial, desto reduzierender wirkt die reduzierte Form. Ein Beispiel hierfür ist Lithium das in seiner metallischen Form Li^0 mit -3.02 V ein starkes Reduktionsmittel ist und sein Valenzelektron leicht abgibt. Je positiver das Potenzial, desto oxidierender wirkt die oxidierte Form. Gold hat z.B. in seiner oxidierten Form Au^{3+} mit +1.42 V ein hohes Oxidationspotenzial und nimmt daher leicht Elektronen auf. Einige metallische Nanomaterialien werden unter Umweltbedingungen zumindest an der Oberfläche schnell oxidiert (Passivierung). Ihr Redoxpotenzial entspricht dann eher demjenigen ihrer Oxide. Größeneffekte bei physikalisch-chemischen Eigenschaften sind erst ab einem Partikeldurchmesser von unter 30 nm zu erwarten¹⁷. Deshalb kann das Redoxpotenzial eines Materials, das sowohl als Bulk wie auch nanoskalig vorkommt, in vielen Fällen aufgrund desjenigen des Bulkmaterials abgeschätzt werden.

Die unter Standardbedingungen geltenden Redoxpotenziale sind in vielen Fällen wenig aussagekräftig und müssen für die jeweils vorherrschenden Bedingungen in lebenden Zellen umgerechnet werden. In der Praxis ist diese Umrechnung aufgrund der vielen Einflussfaktoren schwierig durchzuführen.

Eine gute Möglichkeit die Redoxaktivität von Halbleitern bzw. Metalloxiden abzuschätzen, ist über deren „Band Gap“ (Leitungsband). Dabei wird die Redoxaktivität in biologischen Systemen aufgrund der Energie des Leitungsbandes im Vergleich zu zellulären Redoxpotenzialen abgeschätzt¹⁸. Als redoxaktiv gelten Nanomaterialien mit einer Leitungsband-Energie die mit den Redoxpotenzialen von Zellen überlappen (-4.12 bis -4.84 eV).

Für die Messung der Aktivität von fotokatalytischen Materialien existiert eine ISO-Norm (ISO 22197). Obwohl diese nicht für pulverförmige Materialien vorgesehen ist, kann sie als Basis für die Messungen von Nanomaterialien verwendet werden. Daneben sind auch spezifisch, für Pigmente und Nanomaterialien, entwickelte Methoden zur Bestimmung der fotokatalytischen Aktivität publiziert worden^{19 20}.

¹⁷ Publikation: M. Auffan *et al.*, „Towards a definition of inorganic nanoparticles from an environmental, health and safety perspective“ in *Nature Nanotech.* (2009) 4: 634-641.

¹⁸ Publikation: H. Zhang *et al.*, „Use of Metal Oxide Nanoparticle Band Gap to Develop a Predictive Paradigm for Oxidative Stress and Acute Pulmonary Inflammation“; in *ACS Nano* (2012) 6, 5: 4349-4368.

¹⁹ Publikation: NA Lee *et al.*, „Development of multiplexed analysis for the photocatalytic activities of nanoparticles in aqueous suspensions“ in *Photochem Photobiol Sci* (2011) 10: 1979-1982.

²⁰ Publikation: B.A. van Driel *et al.*, „A quick assessment of the photocatalytic activity of TiO_2 pigments – From lab to conservation studio!“ in *Microchemical Journal* (2016) 126: 162-171.

Für die Bestimmung der Reaktivität von Nanomaterialien können zudem verschiedene zellfreie Testsysteme verwendet werden. Eine dieser Methoden ist die Bestimmung des „Biological Oxidative Damage (BOD)“, der eine nanomaterial-induzierte Abnahme der antioxidativen Kapazität von humanem Blutserum erfasst²¹.

Zelluläre Bestimmungsmethoden:

Neben den zellfreien Methoden zur Bestimmung der Reaktivität eines Nanomaterials können verschiedene *in vitro* Zellsysteme eingesetzt werden. Im Gegensatz zu den zellfreien Testsystemen werden dabei auch Effekte mitberücksichtigt, die auf ein intaktes Zellsystem angewiesen sind.

Als Kriterium für die Reaktivität können Daten zur Induktion von oxidativem Stress²², insbesondere über die Bildung von Sauerstoffradikalen (ROS), eine Reduktion des Glutathiongehalts oder die Proteinkarboxylierung verwendet werden. Auch eine Induktion von Entzündungsmediatoren (z.B. Zytokine, TNF α oder Interleukin IL-8 oder IL-1 β) gibt einen Hinweis auf die Reaktivität eines Nanomaterials. In der Literatur sind für diese verschiedenen Reaktivitätsparameter *in vitro* Methoden beschrieben (siehe Tabelle 5.). Zu beachten ist, dass die Nanomaterial-induzierten Effekte je nach verwendeter Zelllinie variieren können²³.

Bewertung der Reaktivität

Die Einstufungen der Reaktivitäten der Nanomaterialien in Tabelle 5 sind in die Banden „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ eingestuft. Hierzu wurde das Grundkonzept verwendet, dass jeweils dem höchsten in einer Studie gemessenen Messwert 100% zugewiesen wurde. Werte < 10% wurden als „niedrig“, Werte $\geq 10\% < 60\%$ als „mittel“ und Werte $\geq 60\%$ als hoch bezeichnet. Für den Anwender des Vorsorgeraster wird deshalb empfohlen, ein hoch reaktives Nanomaterial in seinen Reaktivitätsexperiment mitlaufen zu lassen um einen relativen Reaktivitätsvergleich anstellen zu können. Sind nur isolierte Reaktivitätsmessungen des Nanomaterials vorhanden, so empfiehlt es sich für die Einordnung der Reaktivität an den Nanomaterialien in Tabelle 5 zu orientieren und einen Abgleich der verwendeten Methode mit derjenigen der Primärliteratur vorzunehmen. Im Fall gleicher experimenteller Bedingungen, könnte die Reaktivitätseinschätzung für das Ziel Nanomaterial übernommen werden.

Tabelle 5 zeigt, dass eine Bewertung auf der Basis von einzelnen Parametern zu unterschiedlichen Bewertungen führen kann. Ein Vergleich der abgeleiteten Reaktivitäten von Nanomaterialien mit akuten und subchronischen Entzündungsreaktionen nach Inhalation, dass die Kombination aus berechneten, zellfreien und zellulären Reaktivitäten die beste Übereinstimmung erzielt (Details siehe Anhang 6.2). Es wird deshalb empfohlen, die Bewertung auf möglichst viele der erwähnten Reaktivitätsparameter abzustützen. Wurden mehrere Werte zu einem Reaktivitätsparameter gefunden, so gilt es denjenigen mit höchster Reaktivität im Vorsorgeraster zu verwenden. Die fotokatalytische Reaktivität sollte insbesondere bei einer Exposition der Umwelt und

²¹ Publikation: S.-F. Hsieh. *et al.*, „Mapping the Biological Oxidative Damage of Engineered Nanomaterials“ in Small (2013) 9: 9-10.

²² Als oxidativer Stress wird das Ungleichgewicht zwischen der Bildung freier Radikale (ROS) und von körpereigenen Antioxidantien bezeichnet. Falls die Konzentration freier Radikale zu hoch wird, werden Redoxsysteme der Zelle gestört, was zu toxischen Effekten führen kann.

²³ Publikation: Cho, W.-S. *et al.*; „Predictive value of *in vitro* assays depends on the mechanism of toxicity of metal oxide nanoparticles“ in Particle and Fibre in Toxicology (2013) 10: 55.

bei Anwendungen, die zu einer Exposition der Haut führen, bei der Bewertung mitverwendet werden.

Falls keine Angaben zur Reaktivität des Nanomaterials vorliegen, sollte im Sinne eines „worst case“ von einer hohen Reaktivität ausgegangen werden. Bei den Resultaten des Vorsorgerasters wird jeweils der auf „Nichtwissen“ zurückzuführende Anteil des Vorsorgebedarfs hingewiesen. Damit wird ersichtlich, durch welche zusätzlichen Abklärungen der Vorsorgebedarf allenfalls reduziert werden kann.

Stabilität

Unter Stabilität wird im vorliegenden Kontext die Beständigkeit der eingesetzten synthetischen Nanomaterialien betrachtet, also deren Resistenz gegenüber einer Auflösung, chemischen oder physikalischen Umwandlung (zum Beispiel Silber-Nanopartikel zu Silbersulfid-Nanopartikeln in Kläranlagen), Versinterung, Sorption, Agglomeration/Aggregation oder einem Abbau bzw. einer Umwandlung in Stoffwechselprodukte.

Die Bedingungen (und damit die Stabilität) können im Körper (in physiologischer Umgebung) und verschiedenen Umweltkompartimenten (Wasser, Sediment, Biota) voneinander abweichen. Aus diesem Grund wurde eine Aufteilung der Stabilität für die beiden Bereiche vorgenommen. Dabei ist zu beachten, dass die jeweiligen Bedingungen für die Betrachtung mit dem Vorsorgeraster genau definiert sein müssen:

- **Bedingungen im Körper:**
Unter Umständen ergibt sich je nach Aufnahmepfad, der chemischen Umwandlung und der Ausscheidung bzw. Anreicherung die Notwendigkeit, mehrere Vorsorgeraster für die jeweils unterschiedlichen Bedingungen (z.B. pH-Wert in der Lunge oder im Magen) zu erstellen. Zur Bestimmung der Löslichkeit von Nanomaterialien in biologischen Medien wurden spezifische Lösungsmittel entwickelt^{24 25}. Für verschiedene Nanomaterialien ist die Löslichkeit in solchen Lösungsmitteln bestimmt worden²⁶.
- **Umweltbedingungen:**
Die möglichen Bedingungen in der Umwelt variieren stark mit dem jeweils betrachteten Kompartiment sowie den dort jeweils vorherrschenden physikalisch-chemischen Gegebenheiten. Hier sollten zuerst die relevantesten Szenarien erarbeitet und dann separat mit jeweils einem neuen Vorsorgeraster die anderen Szenarien bewertet werden.

Streng genommen müsste für die Umwelt eine Unterscheidung zwischen der Stabilität in biotischen und abiotischen Systemen vorgenommen werden. Falls keine Evidenz vorliegt, dass sich die Stabilitäten in abiotischen Systemen von denjenigen in biotischen Systemen unterscheiden, kann in einer ersten Näherung von der gleichen Stabilität ausgegangen werden ($W2_{A,V}$ und $W2_U$).

²⁴ Publikation: Utembe W *et al.*, „Dissolution and biodurability: Important parameters needed for risk assessment of nanomaterials“ in *Particle and Fibre Toxicology* (2015) 12: 11.

²⁵ Publikation: Pelfrène A *et al.*, „In Vitro Investigations of Human Bioaccessibility from Reference Materials Using Simulated Lung Fluids“ in *Int. J. Environ. Res. Public Health* (2017) 14: 112.

²⁶ Publikation: Arts J, Irfan MA *et al.*, „Case studies putting the decision-making framework for the grouping and testing of nanomaterials (DF4nanoGrouping) into practice“ in *Regulatory Toxicology and Pharmacology* (2016) 76: 234-261.

Falls dies nicht der Fall ist, sollten sowohl Abklärungen zur biotischen als auch zur abiotischen Stabilität vorgenommen werden.

Nanomaterial	t $\frac{1}{2}$ Lunge (STIS)	Wasserlöslichkeit	Löslichkeit in biol. Flüssigkeiten
CeO₂ (NM211)	> 40d	< 10 mg/l	< 10 mg/l (DMEM+FCS: 24h; PBF: 28d)
CuO	-	0.4% (pH 7.5)	120 mg/l (PSF: pH 4.3, 28d) 1 mg/l (Gamble: pH 7.5, 28d)
Fe₂O₃	< 40d	< 1mg/l	1 mg/l (PSF: pH 4.3, 28d; Gamble: pH 7.5, 28d)
SiO₂ (NM200, amorph)	-	67-115 mg/l	Löslich (Gamble: 24h); 39 mg/l (DMEM+FCS: 24h)
TiO₂ (anatase)	> 40d	Ti < 1mg/l	
ZnO (NM110)	Rasche clearance	Unlöslich	< 100 mg/l (Gamble: pH 7.4; 72h) > 1800 mg/l (ALF: pH 4.5; 72h)
BaSO₄ (NM220)	< 40d	6 mg/l	7 mg/l (PSF: 28d); 12 mg/l (PBS: 28d)
MWCNT (NM400)	-	Unlöslich	-
MWCNT (NM402)	-	Unlöslich	-

Tabelle 6: Beispiele für Halbwertszeiten (t $\frac{1}{2}$) und Löslichkeiten von Nanomaterialien.

Die Halbwertszeiten in der Lunge wurden aus Daten von akuten Inhalationsstudien an Ratten (STIS) extrapoliert. Nanomaterialien mit Halbwertszeiten von > 40 d oder einer Löslichkeit < 100 mg/l gelten als biopersistent²⁹. ALF (Artificial lysosomal fluid), DMEM (Dulbecco's modified Eagle medium) + FCS (Foetal calf serum). PSF (Phagolysosomal simulant fluid) und PBS, (Phosphate buffered saline) wurden als künstlicher Ersatz für die Lungenflüssigkeit verwendet.

Ist ein Nanomaterial bei einem Verarbeitungsprozess oder während des Gebrauchs bzw. der Anwendung nicht stabil und führt dies zu einem vollständigen Verschwinden des Nanomaterials und seiner Agglomerate/Aggregate, erübrigt sich eine weitere Beurteilung für die folgenden Schritte. Entsteht dabei aber durch Transformation des Original-Nanomaterials ein anderes Nanomaterial, muss für dieses ein eigener Vorsorgeraster erstellt werden.

Das Vorliegen einer Beschichtung oder einer Funktionalisierung stellt im Rahmen der Betrachtung der Stabilität der Nanomaterialien einen besonderen Fall dar. Liegt ein beschichtetes oder funktionalisiertes Nanomaterial vor²⁷, sind folgende Möglichkeiten zu unterscheiden²⁸:

- Ist die Beschichtung/Funktionalisierung stabil, so wird der Vorsorgeraster auf Basis von W1 und W2 des beschichteten/funktionalisierten Nanomaterials ausgefüllt.
- Ist die Beschichtung/Funktionalisierung so konzipiert, dass sie sich bei der Anwendung sehr schnell auflöst und damit keinen zu erwartenden Einfluss auf die Eigenschaften der Nanomaterialien ausübt, ist das Wirkungspotenzial auf Basis der Parameter W1 und W2 der resultierenden unbeschichteten/unfunktionalisierten Nanomaterialien zu verwenden.
- Löst sich die Beschichtung/Funktionalisierung während des Gebrauchs bzw. der Anwendung (oder im Körper bzw. der Umwelt) in einem Zeitraum auf, der das Vorliegen von funktionalisierten neben unbeschichteten/unfunktionalisierten Nanomaterialien nach sich zieht,

²⁷ Unter der Bezeichnung Beschichtung werden im vorliegenden Vorsorgeraster auch alle anderen Arten oberflächlicher Funktionalisierung subsumiert.

²⁸ Diese Überlegungen gelten analog, wenn während der Herstellung bzw. der Anwendung der Nanomaterialien durch chemische Reaktionen (z.B. Oxidationen) neue definierte Nanomaterialien entstehen können.

muss neben dem Vorsorgeraster für die beschichteten/funktionalisierten auch einer für die unbeschichteten/unfunktionalisierten Nanomaterialien ausgefüllt werden.

Im Falle löslicher Nanomaterialien könnte die zugrunde liegende chemische Substanz eine höhere bzw. schnellere Bioverfügbarkeit als in der nicht-nanoskaligen Form aufweisen. Diese könnte eine erhöhte akute Toxizität zur Folge haben, welche durch die klassischen Toxizitätstests für Chemikalien (wenn möglicherweise auch erst bei höherer Dosierung) erkannt wird. Es wird daher verzichtet, diesen möglichen Einfluss auf das Wirkungspotenzial im Vorsorgeraster abzubilden. Für die Beurteilung der Effekte der aufgelösten Beschichtung können die üblichen Standardverfahren für die Chemikalienbeurteilung angewendet werden²⁹.

Beurteilung des Wirkungspotenzials

Die Parameter des Wirkungspotenzials werden folgendermassen bewertet:

Zellfrei gemessene/berechnete Reaktivität (W1.1): (Biological Oxidative Damage; Redox-Aktivität (Band Gap Energy); Fotokatalyse. Zelluläre Reaktivität (W1.2): Induktion von Entzündungsmediatoren,-Induktion von Sauerstoffradikalen, Abnahme des Glutathiongehalts; Induktion der Proteinkarboxylierung.	niedrig	mittel	hoch
W1.1 oder W1.2	1	5	9
Stabilität (Halbwertszeit) des Nanomaterials im Menschen	Stunden	Tage-Wochen	Monate
W2_{A,v}	1	5	9
Stabilität (Halbwertszeit) des Nanomaterials unter Umweltbedingungen	Stunden	Tage-Wochen	Monate
W2_u	1	5	9

Tabelle 7: Wirkungspotenzial.

4.6 Potenzielle Exposition des Menschen / potenzieller Eintrag in die Umwelt (E)

Für die Abschätzung der potenziellen Exposition des Menschen bzw. des potenziellen Eintrags in die Umwelt sind insbesondere zwei Faktoren wichtig:

1. Emissionsmenge von Nanomaterialien bei den jeweiligen Prozess- oder Gebrauchsbedingungen als Mass für die Verfügbarkeit des Nanomaterials (E1)
2. der maximal mögliche Umfang einer Exposition des Menschen (E2) bzw. des Eintrags in die Umwelt (E3) im schlimmsten Fall

Für die Ermittlung der Expositionsmenge können verschiedene Eingabepfade im Vorsorgeraster verwendet werden:

- Modellierungswerte oder Expositionsmessungen

²⁹ Aufgrund ihrer speziellen Toxikokinetik könnten synthetische Nanomaterialien an Orte im Organismus gelangen, die normalerweise für die zugrunde liegenden chemischen Substanzen - in gelöster Form - nicht zugänglich sind. Geht das Nanomaterial an diesen Orten in Lösung, können hohe lokale Konzentrationen dieser chemischen Substanzen mit neuen toxischen Effekten auftreten. Im vorliegenden Kontext wird dieser mögliche Einfluss auf das Wirkungspotenzial nicht berücksichtigt.

- Trägermaterialauswahl (Expositionsszenarien)

4.6.1 Expositionsabschätzung mittels Modellwert oder Expositionsmessung

Der Anwender des Vorsorgerasters kann modellierte oder gemessene Expositionswerte in einem Eingabefeld angeben. Dieser Wert wird anschliessend unter Einbezug des Referenzwertes und der Kontakthäufigkeit klassiert nach niedrig (1), mittel (5) und hoher (9) potenzieller Exposition.

4.6.2 Expositionsabschätzung mittels Kontaktmasse

Je nach Art des Trägermaterials der Nanomaterialien stellt sich das Potenzial für deren Verfügbarkeit unterschiedlich dar (Tabelle 1). Oft kennt der Anwender nur die Gesamtmasse des Nanomaterial, jedoch nicht den Nanoanteil, welcher während der Produktion und der Nutzung freigesetzt wird. Basierend auf neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen werden im Vorsorgeraster generische (feste Matrix, flüssige Medien, Luft) und spezifische Emissionsfaktoren (Plastik, Textilien, Oberflächen, Farben, Pigmente, Composite) für verschiedene Produktkategorien zur Auswahl gestellt. Pro Vorsorgerastszenario kann nur eine der vorgegebenen Emissionsszenarien ausgewählt werden. Mit dieser Auswahl werden vordefinierte Emissionswerte in Bezug auf die potenzielle Humanexposition ($E_{1A,V}$) und den Eintrag in die Umwelt (E_{1U}) zugeordnet.

Sind die Expositionswege Haut (dermal) oder Mund (oral) ausgewählt, so werden keine Expositionsszenarien angezeigt, denn die Kontaktmasse ist vom Hersteller für die jeweilige Anwendung zu definieren.

Trägermaterial	E1 _{A,V}	E1 _U
Feste Matrix, stabil unter den jeweiligen Prozess- oder Gebrauchsbedingungen, Nanomaterial nicht mobil (Exposition des Menschen und Eintrag in die Umwelt unwahrscheinlich)	10 ⁻⁴	10 ⁻⁴
Feste Matrix, stabil unter den jeweiligen Prozess- oder Gebrauchsbedingungen, Nanomaterial mobil (Exposition des Menschen und Eintrag in die Umwelt gering)	10 ⁻²	10 ⁻²
Feste Matrix, nicht stabil unter den jeweiligen Prozess- oder Gebrauchsbedingungen (Aufnahme über Lunge, GIT und die Haut; Eintrag in die Umwelt möglich)	0.1	1
Oberflächen, Farben, Pigmente	2 * 10 ⁻⁴	1
Textilien	7 * 10 ⁻³	1
Plastik	3 * 10 ⁻⁵	1
Komposite	7 * 10 ⁻⁵	1
Flüssige Medien (Aufnahme über den GIT und die Haut; Eintrag in die Umwelt möglich)	0.1	1
Luft, Aerosole >10 µm (Aufnahmepfad Lunge und GIT; Eintrag in die Umwelt möglich)	1	1
Luft, Aerosole <10 µm (Aufnahmepfad Lunge; Eintrag in die Umwelt möglich)	Anwender definiert	1
Emissionsfaktor des Trägermaterials bekannt	Anwender definiert	1

Tabelle 8: Exposition des Menschen und Eintrag in die Umwelt in Abhängigkeit des Trägermaterials der Nanomaterialien.

Sind die Nanomaterialien in oder an feste Matrizen (Kunststoff, Keramik, Metall) gebunden, erfolgt die Bewertung unabhängig vom Expositionsweg mittels der Stabilität dieser Matrizen unter den jeweiligen Gebrauchsbedingungen³⁰ sowie an Hand der Stärke der Bindung der Nanomaterialien an die Matrix³¹ (nur für stabile Matrizen relevant).

Im Falle der Humanexposition wird bei der Bewertung von Nanomaterialien in Luft und flüssigen Medien (inklusive Aerosolen) zwischen einer möglichen Exposition der Lunge (E1_{A,V}=1) und anderen Zielorganen³² (E1_{A,V} = 0.1) differenziert. Eine analoge Differenzierung ist für die Umwelt nicht relevant. Bei der Betrachtung von Aerosolen ist gegebenenfalls die zeitliche Entwicklung der Aerosolgrößen (Aerosolalterung) zu beachten.

Im Fall von Aerosolen <10 µm hat der Anwender zusätzlich die Möglichkeit Messwerte der Staubigkeit zu verwenden.

³⁰ Beispiel für eine "nicht stabile" Matrix wäre etwa ein Ski-Wachs, für eine "sehr stabile" Matrix ein Fahrradrahmen.

³¹ Befinden sich die Nanomaterialien in Abwesenheit eines Lösungsvermittlers in der Matrix, so können sie als stark gebunden bezeichnet werden. Oberflächlich gebundene Nanomaterialien können a priori nicht eingeordnet werden, hier müssen Abklärungen stattfinden.

³² Es ist zu erwähnen, dass Hinweise darauf existieren, dass eine Exposition über die Haut nicht dieselbe Wichtigkeit aufweist wie über den Gastrointestinaltrakt (GIT). Im Rahmen des Vorsorgerasters wird hier im Moment keine weitere Differenzierung vorgenommen.

Für den Fall, dass der Anwender die **Emissionsfaktor** des Trägermaterials kennt, hat er die Möglichkeit über ein Eingabefeld diesen Wert in der Vorsorgeberechnung einfließen zu lassen.

4.6.2.1 Staubigkeit

Die Charakterisierung der Staubigkeit ist einer der relevanten physisch-chemikalischen Endpunkte für die Beurteilung von Nanomaterialien im Bereich Arbeitsexposition. Aus Daten zur Staubigkeit eines Nanomaterials, lässt sich der Anteil des pulverförmigen Nanomaterials berechnen, welcher in die Raumluft gelangt.

Der Anwender hat die Möglichkeit im Fall der Exposition gegenüber pulverförmigen Nanomaterialien (Aerosole $<10\ \mu\text{m}$) die Staubigkeitsdaten über ein Eingabefeld in die Vorsorgebedarfsrechnung einfließen zu lassen.

Falls die Staubigkeit gemessen wurde und robuste Resultate vorhanden sind, kann direkt mit diesem Wert im Vorsorgeraster gearbeitet werden. Andernfalls, kann anhand von Daten zweier Messmethoden (Rotating Drum, Venturi) mittels nachfolgender Tabelle eine Einordnung in vier Staubigkeitskategorien vorgenommen werden.

Staubigkeits-Klassifizierung	Lungengängige Fraktion (%) ermittelt mit Rotating Drum Methode (European Committee for Standardization (CEN) 2013)	Lungengängige Fraktion (%) ermittelt mit Venturi Methode (Boundy, Leith <i>et al.</i> , 2006), drei Grössenordnungen grösser (Evans, Turkevich <i>et al.</i> , 2012)	Emissionsfaktor im Vorsorgeraster
Keine bis sehr tief	<0.002	<2	0.02
Tief	0.002-0.007	2-7	0.07
Mittel	>0.007 -0.03	>7 -30	0.3
Hoch	>0.03	>30	1

Tabelle 9: Staubigkeitskategorien.

4.6.2.2 Räumlichkeiten und Luftwechselrate

Im Fall des inhalativen Expositionsweges und der Abschätzung mittels Expositionsszenarien, hat der Anwender die Möglichkeit Angaben zu den Räumlichkeiten und der Luftwechselzahl zu machen.

Zur Auswahl stehen

- zwei Räumlichkeiten mit definiertem Raumvolumen und Luftwechselrate (Haushalt, Arbeitsplatz)
- die Möglichkeit, freie Eingaben zu Tätigen in Bezug auf Raumvolumen, Luftwechselrate und Aufenthaltsdauer

Die Luftwechselrate in fensterbelüfteten Räumen beträgt 0.2 bis $1\ \text{h}^{-1}$ und in Räumen mit mechanischer Lüftung in der Regel 2 bis $5\ \text{h}^{-1}$ ³³. Im Minimum wird an Arbeitsplätzen oft ein 3-facher Luftwechsel empfohlen oder implementiert und für Haushalte mit einem Minimum von $0.2\ \text{h}^{-1}$ ge-

³³ «Lüftung» in der Wegleitung zu Art.17 ArGV: <https://www.seco.admin.ch/seco/de/home/Arbeit/Arbeitsbedingungen/Arbeitsgesetz-und-Verordnungen/Wegleitungen/wegleitung-zur-argv-3.html>.

rechnet. Damit die Anwendung des Vorsorgerasters einfach bleibt, wurden für Haushalt und Industrie Standardverdünnungsraten definiert und betragen 0.3 h^{-1} für Haushalte und 2 h^{-1} für Arbeitsplätze.

4.6.2.3 Maximal mögliche Exposition des Menschen

Für die Bestimmung der möglichen Exposition, muss der Anwender zwischen drei Massenkategorien auswählen. Die Wahl soll die maximal möglichen Masse an Nanomaterialien entsprechend mit der ein Arbeiter oder Verbraucher pro Tag umgeht.

Die drei Massenkategorien berechnet der Vorsorgeraster aus Angaben zur Zielperson (Verbraucher/Arbeiter) und Nanomaterialkategorie (Referenzwert), der Häufigkeit der Exposition sowie dem gewählten Emissionsfaktor.

4.6.2.3.1 Worst case Szenario

Der Grundgedanke für die Ermittlung eines worst case Szenarios ist, dass bei sonst identischen Bedingungen und gleichem Vorsorgebedarf für den bestimmungsgemässen Umgang mit den Nanomaterialien zwei Arbeitnehmer in unterschiedlichen Firmen einen deutlich unterschiedlichen Vorsorgebedarf bei einem Unfall haben, falls in einer der Firmen eine deutlich grössere Menge an Nanomaterialien gelagert wird.

- Im Fall des inhalativen Pfades und der Ermittlung mittels Expositionsszenarien: Werden dem Anwender für Arbeitnehmer automatisch worst case (WC)³⁴ Massenkategorien vorgeschlagen.
- In allen anderen Fällen: Sollte für die gesamte Menge an vorhandenen Nanomaterialien ein separater Vorsorgeraster ausgefüllt werden um das worst case Szenario abzubilden.

4.6.2.4 Maximal möglicher Eintrag in die Umwelt

Umwelteinträge während der Produktionsphase (inkl. Herstellung, Verarbeitung, Verpackung, Transport und Entsorgung) und der Gebrauchsphase werden getrennt behandelt. Zudem müssen zwei verschiedene Szenarien (**mit** und **ohne** spezifische Entsorgung³⁵) betrachtet werden.

In der Abbildung 7 ist die Behandlung der möglichen Umwelteinträge und nachfolgender rasterrelevanter Prozesse dargestellt. Die Abschätzung der Umwelteinträge wurde durch quantitative Mengenschwellen definiert (Tabelle 10).

³⁴ Als relevante worst case-Szenarien im Rahmen des Vorsorgerasters werden nur Unfälle bei Produktion, Lagerung, Verpackung und Transport betrachtet, die zu einer Erhöhung der Exposition am Arbeitsplatz führen. Die Berücksichtigung von Naturkatastrophen und Anschlägen ist im Rahmen des Vorsorgerasters nicht möglich. Die nicht bestimmungsgemässe Verwendung von Materialien und Produkten fällt in den Bereich der Eigenverantwortung der Arbeiter und Verbraucher und wird deshalb im Rahmen des Vorsorgerasters ebenfalls nicht betrachtet. Nicht berücksichtigt werden ausserdem die Auswirkungen von Störfällen auf die Bevölkerung.

³⁵ Siehe: <https://www.bafu.admin.ch/bafu/de/home/themen/abfall/abfallwegweiser-a-z/nanoabfaelle.html>.

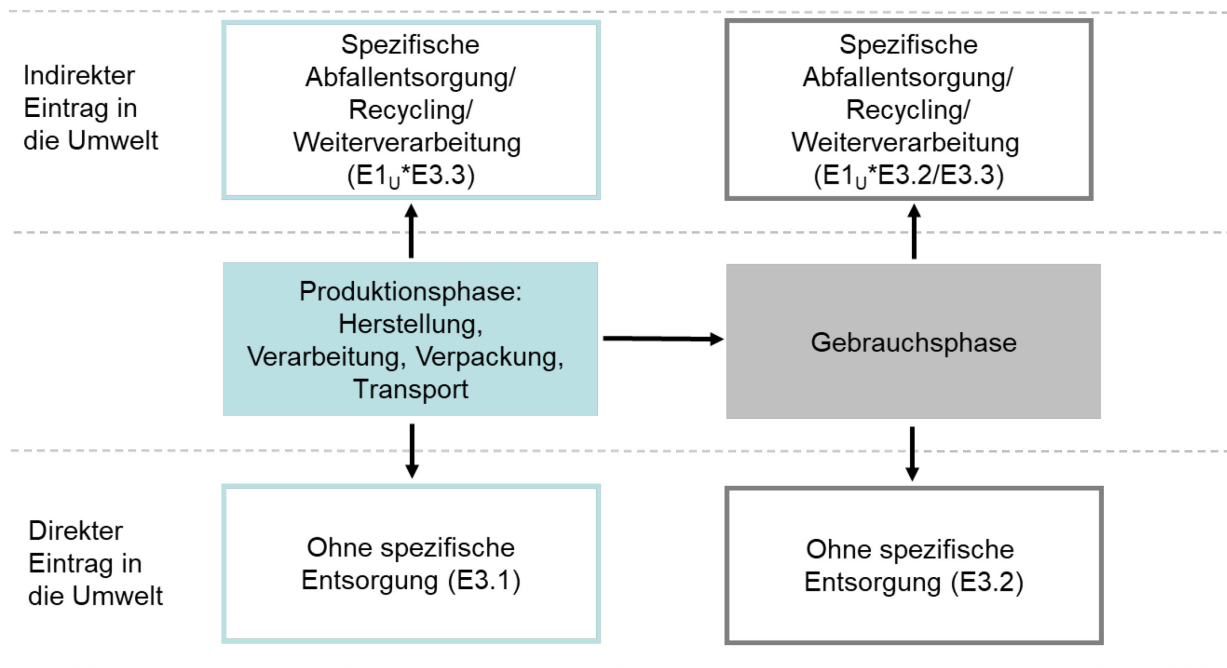


Abbildung 7: Eintragsszenarien für die Umwelt.

1. Produktionsphase (Herstellung, Verarbeitung, Verpackung, Transport, Entsorgung)

In der Produktionsphase der Nanomaterialien kann ein Eintrag von Nanomaterialien in die Umwelt direkt über Abluft, Abwasser oder indirekt über unspezifische Entsorgung erfolgen.

Für die Produktionsphase werden 2 Szenarien berücksichtigt:

- Bei der Produktion **ohne spezifische Entsorgung** erfolgt die Abschätzung im Vorsorgeraster über den Verlust an Nanomaterialien während des betrachteten Prozesses (E3.1). Die Abschätzung des Eintrags in die Umwelt erfolgt ohne Einbezug des Trägermaterials ($E1_U$), da im betrachteten langfristigen Rahmen alle Nanomaterialien unabhängig vom Trägermaterial in die Umgebung eingetragen werden.
- Bei **anschliessender spezifischer Entsorgung** wird nur der Eintrag während der Produktionsphase betrachtet. Dieser Eintrag wird über die spezifische, entsorgte Menge der Nanomaterialien pro Jahr (E3.3) unter Einbezug des Trägermaterials ($E1_U$) abgeschätzt.

Ein allfälliger **Eintrag während einer spezifischen Abfallentsorgung, z.B. als Sonderabfall, eines Recyclings oder eine Weiterverarbeitung, erfolgt in einem separaten Prozessschritt und muss über einen separaten Vorsorgeraster abgeschätzt werden.** Die Abschätzung erfolgt in diesem Fall über die Masse der aus der Produktionsphase stammenden spezifisch entsorgten Nanomaterialien (E3.3). Für die Auswahl einer geeigneten Entsorgungsmethode wird empfohlen, den Vorsorgeraster in Zusammenarbeit mit einem geeigneten Entsorgungsbetrieb auszufüllen. Siehe hierzu auch die Aktivitäten im Rahmen der Entsorgung von Nano-Abfällen³⁵.

2. Gebrauchsphase

Der Eintrag in die Umwelt während der Gebrauchsphase wird «mit» und «ohne» spezifischer Entsorgung unterschieden.

- Bei Gebrauch **ohne spezifische Entsorgung** (z.B. der Gebrauchsprodukte) erfolgt der direkte Eintrag in die Umwelt oft auf nur schwer quantifizierbare Weise. Die Abschätzung

geschieht über die Gesamtmenge der Nanomaterialien in den vermarkteten Gebrauchsprodukten (E3.2). Die Abschätzung des Eintrags in die Umwelt erfolgt ohne Einbezug des Trägermaterials (E1_U), da in dem betrachteten langfristigen Rahmen alle Nanomaterialien unabhängig vom Trägermaterial in die Umgebung eingetragen werden.

- b) Bei Gebrauch **mit anschliessender spezifischer Entsorgung** wird nur der Eintrag während des Gebrauchs sowie nach dem Gebrauch betrachtet.

Der Eintrag während des Gebrauchs wird über die Gesamtmenge der Nanomaterialien in den vermarkteten Gebrauchsprodukten (E3.2) unter Einbezug des Trägermaterials (E1_U) abgeschätzt.

Der Eintrag nach dem Gebrauch stellt eigene Prozessschritte dar und soll deshalb über separate Vorsorgeraster unter der Anwendung der Parameter E3.3 (Masse der nach der Gebrauchsphase spezifisch entsorgten/rezyklierten Nanomaterialien) abgeschätzt werden.

Die umweltrelevanten Parameter werden folgendermassen bewertet:

Masse an Nanomaterialien pro Jahr, die während der Produktionsphase über Abwasser, Abluft oder Abfall in die Umwelt gelangt ³⁶	< 5 kg	< 500 kg	> 500 kg
E3.1	1	5	9
Masse an Nanomaterialien in Gebrauchsprodukten pro Jahr	< 5 kg	< 500 kg	> 500 kg
E3.2	1	5	9
Masse an spezifisch entsorgten Nanomaterialien pro Jahr	< 5 kg	< 500 kg	> 500 kg
E3.3	1	5	9

Tabelle 10: Eintrag in die Umwelt. Diese Mengenschwellen sind nur in einem Szenario mit diffusen Einleitungen schützenswert und sollten nicht auf punktuelle Einträge angewendet werden.

4.6.3 Häufigkeit der Exposition

Ausgehend vom Toxizitätsreferenzwert, der auf der Basis einer chronischen Belastung berechnet ist, werden folgende Faktoren verwendet um den toxikologischen Referenzwert in Abhängigkeit der Häufigkeit einer Exposition auszudrücken:

tägliche Exposition: Faktor 1

wöchentliche Exposition: Faktor 7

monatliche Exposition: Faktor 30

Den toxikologischen Referenzwerten liegen chronische Expositionen zu Grunde (Referenzwert), weshalb der Faktor 1 für tägliche Exposition verwendet wird. Für die Berechnung eines «Derived No-Effect level» (DNEL) für eine chronische Exposition aus subchronischen Daten (Expositionsdauer: 90 Tage) wird gemäss ECHA (2012) ein Beurteilungsfaktor von 2 verwendet. D.h. eine chronische Belastung entspricht rechnerisch somit einer Belastung über 180 d. Eine wöchentliche Exposition bedeutet demnach 26 Expositionstage in einem Zeitraum von 180 d, was einem Faktor ~7-mal geringeren Gesamtexposition gleichkommt (180/26) im Vergleich zur täglichen Ex-

³⁶ Zur Ableitung der angegebenen Werte s. Anhang 6.4.

position. Die ECHA (2012) verwendeten Beurteilungsfaktor von 6 für die Extrapolation einer chronischen Belastung ausgehend von subchronischen Toxizitätsdaten (28 d). Eine monatliche Exposition bedeutet 6 Expositionstage in einem Zeitraum von 180 d. Dies bedeutet eine 30-mal geringere Gesamtexposition (180/6).

4.7 Kapitel «Unsicherheit der Eingabe»

Der Vorsorgeraster unterstützt die Wirtschaft bei der Bewertung des Vorsorgebedarfs für synthetische Nanomaterialien und hilft bei der Identifizierung potenzieller Risikoquellen an verschiedenen Punkten des Lebenszyklus synthetischer Nanomaterialien. Damit der Vorsorgebedarf adäquat interpretiert werden kann, müssen die damit verbundenen Unsicherheiten in geeigneter Weise berücksichtigt und beschrieben werden. Unsicherheitsanalysen in der wissenschaftlichen Bewertung zielen darauf ab, alle Quellen der Unsicherheit zu identifizieren und zu beschreiben. Das Wissen über Szenarien oder Parameter können ungenau, unvollständig oder verzerrt sein.

In dieser Version des Vorsorgerasters kann eine qualitative Unsicherheitsanalyse durchgeführt werden. Die Unsicherheitsabfrage erfolgt in Kapitel «Wirkung» (Zellfreie-, Zelluläre-Reaktivität, Stabilität) und im Kapitel «Exposition».

Die Nutzer des Vorsorgeraster können mit Hilfe der Darstellung Tabelle 11 die Unsicherheit der getätigten Messungen und Eingaben abschätzen. Dazu wird für jede Eingabe die drei Aspekte (Wissensstand, Repräsentativität der Daten und Datenqualität) beurteilt und die Summe der Punktzahlen gebildet. In der Tabelle 12 kann dann die zugehörige Klassifikation der Unsicherheit abgelesen werden und im Vorsorgeraster eingegeben werden.

Tabelle 11: Definition der Grössenordnungen der Unsicherheit (niedrig, mittel, hoch) für Wissensstand, Repräsentativität der Daten und Datenqualität:

Unsicherheit	Niedrig	Mittel	Hoch
Punktezahl	1	3	5
Wissensstand	Selbst Hersteller oder die Daten werden vom Hersteller des NM bereitgestellt	Erfahrung in der chemischen Synthese/NM-Produktion ODER die Daten stammen aus einem technischen Bericht	Keine direkte Erfahrung in der chemischen Synthese UND/ODER folgt externen Ratschlägen
Repräsentativität der Daten	<u>Experimentelle Daten für das untersuchte Nanomaterial</u>	<u>Ähnliche chemische Zusammensetzung ODER basierend auf einem Gruppenansatz</u>	Bulk Material ODER anderes Material
Datenqualität	Experimentelle Daten, die nach standardisierten Protokollen (OECD, ISO, CEN) oder in Übereinstimmung mit von NANoREG oder einer Agentur erstellten Protokollen gemessen wurden oder vom Hersteller von NM bereitgestellt wurden	Daten wurden in Peer-Review-Artikeln veröffentlicht, die Testmethode wurde berichtet, aber ist keine SOP	Graue Literatur, ähnliches Nanomaterial, Testmethode nicht rapportiert

Tabelle 12: Kumulierte Unsicherheitswerte:

Summe der Punkte	Finale Klassifikation
≤ 5	Niedrig
6 - 9	Mittel
> 10	Hoch

Die Unsicherheit fließt auf Ebene der Eingabeparameter mit ein. Ein Parameter erhält somit nicht einen fixen Wert, sondern durch die Wertauswahl des Parameters in Kombination mit der selektierten Unsicherheit wird dem Wert eine Wahrscheinlichkeitsverteilung zugewiesen.

Wird beispielsweise bei der zellulären Reaktivität, eine mittlere Reaktivität ausgewählt (Wert 5) mit einer mittleren Unsicherheit, so ist die Wahrscheinlichkeitsverteilung wie folgt: In 60% der Fälle beträgt der Wert 5, in 25% ist der Wert 9 und in 15% ist der Wert 1.

Ausgehend von allen Eingabeparametern und deren Unsicherheiten wird die Wahrscheinlichkeit aller möglichen Ausgabewerte des Vorsorgerasters errechnet. Im Kapitel «Auswertungen» wird die Wahrscheinlichkeit ausgewiesen (Summe der Wahrscheinlichkeit aller Kombinationen) mit welcher die Vorsorgepunktzahl den Vorsorgebedarf-Schwellwert (5%) überschritten wird.

Die verwendeten Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Unsicherheitskategorien sind im Anhang 5.1.4.1 in Abbildung 8 zu finden.

5 Verknüpfung der Parameter, Abschätzung sowie Klassierung des Vorsorgebedarfs

Die Verknüpfung der in Kapitel 4 vorgestellten und erklärten Parameter, die Abschätzung des daraus folgenden Vorsorgebedarfs, sowie dessen Klassierung werden in den folgenden Abschnitten dargestellt.

5.1 Verknüpfung und Abschätzung der Parameter

Die Grundgleichung des Vorsorgerasters:

$$N * (W * E + I) = V$$

Legende:

N: Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters (Abschnitt 4.3)

W: Wirkungspotenzial (Abschnitt 4.5)

E: Potenzielle Exposition des Menschen / potenzieller Eintrag in die Umwelt (Abschnitt 4.6)

I: Informationsstand zum Lebenszyklus (Abschnitt 4.4)

V: Vorsorgebedarf

A: Arbeiter

V: Verbraucher

U: Umwelt

5.1.1 Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters

Die Nanorelevanz wird über die Anwendung des Flussdiagramms in Kapitel 4.3 bestimmt. Dabei gilt:

$$N = N\text{-}EU^{37} \cdot N1 \cdot N1a^{38} \cdot N2^{39} \cdot N2a$$

N = 1: "nanorelevant" im Sinne des Vorsorgerasters

N = 0: "nicht-nanorelevant" im Sinne des Vorsorgerasters

5.1.2 Informationsstand

Die Summe der Parameter I1 bis I4 ergibt den Faktor I:

$$I = I1 + I2 + I3 + I4$$

5.1.3 Wirkungspotenzial

Die Gesamt-Wirkungspotenziale $W_{A,V}$ auf den Menschen und W_U auf die Umwelt werden über folgende Gleichungen abgeschätzt:

$$W_{A,V} = (W1.1 \text{ oder } W1.2) \cdot W2_{A,V}$$

$$W_U = (W1.1 \text{ oder } W1.2) \cdot W2_U$$

³⁷ Für N-EU = nein: entfallen N1 und N2.

³⁸ Für N1a = nein: entfallen N2 und N2a.

³⁹ Für N2= ja: entfällt N2a.

5.1.4 Potenzielle Exposition des Menschen

Es gibt im Vorsorgeraster drei verschiedene Pfade wie die potentielle Exposition beurteilt wird.

5.1.4.1 Expositionsabschätzung mittels modellierter oder gemessener Werteingaben

Der Anwender kann modelliert oder auch gemessene Expositionswerte eingeben (5. Kapitel «Exposition»: Expositionswert (E0)). Die Klassierung der potenziellen Exposition erfolgt durch den Vorsorgeraster und basiert auf dem Vergleich der errechneten Expositionskategorien (Referenzwert (Zielperson, Expositionspfad, Nanomaterialkategorie), Häufigkeit) und dem eingegebenen Expositionswert (E0). Die Beurteilung der Exposition (E_A oder E_V) erfolgt in die Kategorien niedrig (1), mittel (5) und hoch (9).

5.1.4.2 Expositionsabschätzung mittels Expositionsszenarien (inhalativ)

Potenzielle Exposition von Arbeitern:

Der Anwender des Vorsorgerasters tätigt im Kapitel «Exposition» die Eingaben zu Trägermaterial (E1.1_A) und zu Räumlichkeiten (E1.4).

Das System berechnet unter Zuzug anderer eingegebener Parameter (Zielperson Arbeiter, Nanomaterialkategorie, Häufigkeit) drei Massenkategorien von Nanomaterialien, welcher niedriger, mittlerer und hoher Exposition entsprechen und stellt diese unter «Maximal mögliche Exposition des Menschen (E2.1)» dem Anwender zur Auswahl.

Berechnung des Systems:

$$(\text{Referenzwert} * \text{Häufigkeit}) * ((\text{Luftwechselzahl} * \text{Stunden}) * \text{Raumvolumen}) / (\text{Emissionsfaktor Trägermaterial}) = (R * F) * ((\lambda * t_E) * V_R) / E1.1 = (R * F) * (E1.4) / E1.1 \rightarrow \mathbf{E2.1}$$

$$\text{Für den worst case zusätzlich: } E1.2 \text{ Kategorien} * 10 \rightarrow \mathbf{E2.2}$$

Durch die Auswahl der Massenkategorie E2.1 durch den Anwender erfolgt die Zuordnung der Exposition in niedrig (1), mittel (5) und hoch (9).

Dabei ist:

E1.1 Trägermaterial (Emissionswert)

E1.4 Räumlichkeiten ($= (\lambda * t) * V_R$)

E2.1: Masse an Nanomaterial mit der ein Arbeiter pro Tag in Kontakt kommt

E2.2: Masse an Nanomaterial mit der ein Arbeiter im „worst case“ in Kontakt kommt

F: Häufigkeit mit der ein Arbeiter mit den Nanomaterial in Kontakt kommt (1, 7, 30)

R: Referenzwert

λ : Luftwechselzahl (1/h)

V_R : Raumvolumen

t_E : Expositionsdauer (h)

Potenzielle Exposition von Verbrauchern:

Der Berechnungsweg ist analog der potenziellen Exposition von Arbeitern, ausser dass in diesem Fall der Referenzwert für Verbraucher herangezogen wird und kein worst case Szenario gerechnet wird.

$$(R * F) * ((\lambda * t) * V_R) / E1.1 = (R * F) * (E1.4) / E1.1 \rightarrow \mathbf{E2.4}$$

Durch die Auswahl der Massenkategorie E.2.4 durch den Anwender erfolgt die Zuordnung der Exposition in niedrig (1), mittel (5) und hoch (9).

Dabei ist:

E1.1 Trägematerial (Emissionswert)

E1.4 Räumlichkeiten $(=\lambda * t) * V_R)$

E2.4: Masse des Nanomaterials mit der ein Verbraucher in Kontakt kommt

F: Häufigkeit mit der ein Verbraucher mit dem Nanomaterial in Kontakt kommt (1, 7, 30)

R: Referenzwert

λ : Luftwechselzahl (1/h)

V_R : Raumvolumen

t_E : Expositionsdauer (h)

5.1.4.3 Expositionsabschätzung anhand der Kontaktmasse

Für die Berechnung der oralen oder dermalen Exposition muss die Masse der Nanomaterialien bekannt sein, welche mit der Haut in Kontakt kommt beziehungsweise oral aufgenommen wird. Da der Hautkontakt oder die orale Exposition stark von den Produktionsbedingungen und der Nutzung abhängig ist (z. B. Sprayanwendungen, nanosilberbehandelte Wäsche, Lippenstift, oberflächenbehandelte Spielzeuge, etc.), sollten die Kontakt- bzw. Aufnahmemassen beim Hersteller erfragt oder falls dies möglich ist, vom Anwender des Vorsorgerasters bestimmt werden.

Die Menge an Nanomaterialien, welche über den Mund aufgenommen werden oder mit der Haut in Kontakt kommen, können im Eingabefeld im Kapitel «Exposition» eingegeben werden.

Die Klassierung der potenziellen Exposition erfolgt durch den Vorsorgeraster und basiert auf dem Vergleich der errechneten Expositionskategorien (Referenzwert (Zielperson, Expositionspfad, Nanomaterialkategorie), Häufigkeit) und der im Eingabefeld eingegebenen Menge an Nanomaterialien. Die Beurteilung der Exposition erfolgt in die Kategorien niedrig (1), mittel (5) und hoch (9).

5.1.4.1 Übersicht Berechnungsparameter

Für die Nachvollziehbarkeit der ausgewählten Parameter und der Berechnung, werden im Kapitel 5 unter «Potenzielle Exposition» die Werte in einem grünen Feld ausgewiesen.

✓	Berechnungsparameter für Verbraucher
	Expositionsweg: Atemwege (inhalativ)
	Kategorie: Nanosilber
	Häufigkeits-Faktor: x 7
	Referenzwerte: 0.35, 17.5
	Raumvolumen: 45 m ³ , Luftwechselzahl: 0.3, Aufenthalt: 24 h/Tag
	Emissionsrate: 0.1
	Massenkategorien = Referenzwerte x 3240

Abbildung 8: Beispiel Berechnungsparameter Übersicht.

In der Kategorie «Referenzwert» sind die Mengenschwellen der Expositionskategorie niedrig-mittel und mittel-hoch abzulesen. Diese werden für die Berechnung der vorgeschlagenen Massenkategorien herangezogen in Kombination mit den anderen Eingabeparametern (Häufigkeits-Faktor, Raumvolumen, Luftwechselzahl, Emissionsfaktor).

5.1.5 Potenzieller Eintrag in die Umwelt

Produktionsphase: Eintrag des Nanomaterials über Abluft, Abwasser oder unspezifische Entsorgung. Die Abschätzung erfolgt über den Schwund des Nanomaterials während des betrachteten Prozesses (E3.1):

$$E_U^P = E3.1$$

Dabei ist:

E_U^P : Maximal möglicher Eintrag in die Umwelt in der Produktionsphase

E3.1: Masse des Nanomaterials pro Jahr, das über Abwasser, Abluft oder Abfall in die Umwelt gelangt

Spezifischer Entsorgungsschritt nach der Produktionsphase: Eintrag des Nanomaterials über Abluft oder Abwasser. Die Abschätzung erfolgt über die entsorgte Masse des Nanomaterials während der Entsorgung über das ganze Jahr (E3.3) unter Einbezug des Trägermaterials ($E1_U$):

$$E_U^{PSE} = E1_U \cdot E3.3$$

Dabei ist:

E_U^{PSE} : Maximal möglicher Eintrag in die Umwelt über einen Entsorgungsschritt nach der Produktionsphase

$E1_U$: Art des Trägermaterials, spezifisch für die Umwelt (Abschnitt 4.6.2)

E3.3: Masse des entsorgten Nanomaterials pro Jahr (aus Produktionsphase)

Gebrauchsphase, ohne spezifische Entsorgung: Die Abschätzung des Eintrags in die Umwelt erfolgt ohne Einbezug der Art des Trägermaterials ($E1_U$). Für den eigentlichen Eintrag des Nanomaterials aus Gebrauchsgegenständen in die Umwelt sind Verwitterungs-, Abrieb- und Auswaschprozesse verantwortlich:

$$E_U^G = E3.2$$

Dabei ist:

E_U^G : Maximal möglicher Eintrag beim Gebrauch ohne spez. Entsorgung

E3.2: Masse des Nanomaterials in Gebrauchsprodukten pro Jahr

Gebrauchsphase, mit spezifischer Entsorgung: Der Eintrag wird über die Gesamtmenge des Nanomaterials in den vermarkteten Gebrauchsprodukten (E3.2) unter Einbezug des Trägermaterials (E1_U) abgeschätzt:

$$E_{U}^{G, \text{spez}} = E1_U \cdot E3.2$$

Dabei ist:

$E_{U}^{G, \text{spez}}$: Maximal möglicher Eintrag beim Gebrauch mit spez. Entsorgung

E1_U: Trägermaterial, spezifisch für die Umwelt (Abschnitt 4.6.2)

E3.2: Masse des Nanomaterials in Gebrauchsprodukten pro Jahr

Spezifischer Entsorgungsschritt nach Gebrauchsphase: Die Abschätzung des Eintrags in die Umwelt erfolgt mit Einbezug des Trägermaterials über die Masse des entsorgten Nanomaterials pro Jahr (E3.3):

$$E_U^{GSE} = E1_U \cdot E3.3$$

Dabei ist:

E_U^{GSE} : Maximal möglicher Eintrag in die Umwelt beim Entsorgungsprozess von Gebrauchsprodukten

E1_U: Trägermaterial, spezifisch für die Umwelt (Abschnitt 4.6.2)

E3.3: Masse des entsorgten Nanomaterials pro Jahr (nach Gebrauchsphase)

5.2 Abschätzung des Vorsorgebedarfs (V)

Für die Abschätzung des Vorsorgebedarfs werden die ermittelten Werte für Wirkungspotenzial W und potenzielle Exposition bzw. Eintrag in die Umwelt E miteinander multipliziert, I addiert und das Ergebnis mit N multipliziert:

$$V = N \cdot (W \cdot E + I)$$

Vorsorgebedarf für Arbeitnehmer

$$V_A = N_{A,V} \cdot (W_{A,V} \cdot E_A + I)$$

$$V_A^{WC} = (W_{A,V} \cdot E_A^{WC}) + V_A$$

Vorsorgebedarf für Verbraucher

$$V_V = N_{A,V} \cdot (W_{A,V} \cdot E_V + I)$$

Vorsorgebedarf für die Umwelt

$$V_U^P = N_U \cdot (W_U \cdot E_U^P + I)$$

$$V_U^{PSE} = N_U \cdot (W_U \cdot E_U^{PSE} + I)$$

$$V_U^{G, \text{spez}} = N_U \cdot (W_U \cdot E_U^{G, \text{spez}} + I)$$

$$V_U^{GSE} = N_U \cdot (W_U \cdot E_U^{GSE} + I)$$

$$V_U^G = N_U \cdot (W_U \cdot E_U^G + I)$$

Dabei ist:

V_U^P : Vorsorgebedarf während Produktion

V_U^{PSE} : Vorsorgebedarf während eines Entsorgungsschrittes in der Produktion

$V_U^{G, spez}$: Vorsorgebedarf während Gebrauch mit spezifischer Entsorgung

V_U^{GSE} : Vorsorgebedarf während eines Entsorgungsschrittes eines Gebrauchsprodukts

V_U^G : Vorsorgebedarf während Gebrauch ohne spezifische Entsorgung

5.3 Klassierung

Bei Auswertung eines Vorsorgerasters mit der vorgestellten Metrik wird eine bestimmte Punktzahl erreicht. Die Grösse dieser Punktzahl erlaubt eine allgemeine Klassierung des nanospezifischen Handlungsbedarfs:

Punktzahl	Klassierung	Bedeutung
<25	A	Der nanospezifische Handlungsbedarf kann auch ohne Vorliegen weiterer Abklärungen als gering eingestuft werden
≥25	B	Ein nanospezifischer Handlungsbedarf ist gegeben. Die Prüfung bestehender Massnahmen, weiterführende Abklärungen oder gegebenenfalls Risikoreduktionsmassnahmen bezüglich Herstellung, Gebrauch und Entsorgung sind im Sinne der Vorsorge erforderlich.

Tabelle 13: Nanospezifischer Handlungsbedarf.

Die Grenze für die Unterscheidung zwischen den Klassen A und B wurde sowohl für den Fall Gesundheit als auch den Fall Umwelt unabhängig von den unterschiedlichen Auswertungsalgorithmen als 25 definiert. Diese Definition beruht auf Plausibilitätsüberlegungen zu Fallbeispielen (vgl. Tabelle 14 und Tabelle 15).

Das Ergebnis der Auswertung gibt keine Auskunft über tatsächliche Risiken. Der Anwender soll durch die Ermittlung des Vorsorgebedarfs dazu angeregt werden, sich Gedanken zu machen, ob vorhandene Schutzmassnahmen diesen Vorsorgebedarf abdecken oder ob weitere Massnahmen nötig sind. Dabei ist immer Folgendes zu beachten: Ist ein Nanomaterial bei einem Verarbeitungsprozess, während des Gebrauchs bzw. der Anwendung oder unter den gegebenen Umweltbedingungen nicht stabil und führt dies zu einem vollständigen Verschwinden des Nanomaterials und seiner Agglomerate bzw. Aggregate, erübrigt sich eine weitere Beurteilung für die folgenden Schritte. Entsteht dabei aber ein anderes Nanomaterial, muss für dieses ein eigener Vorsorgeraster erstellt werden.

Im Rahmen der Vorsorge stellt Klasse B eine Bewertung dar, die im Zweifelsfall auf alle nanorelevanten Materialien im Sinne des Vorsorgerasters anwendbar ist. Nur für den Fall, dass gemäss

der Auswertung mit dem Vorsorgeraster eine Zahl unter 25 Punkten erreicht wird, kann der Handlungsbedarf auch ohne Vorliegen weiterer Abklärungen als gering eingestuft werden.

Wirkungspotenzial				
Potenzielle Exposition Mensch		Niedrig Reaktivität niedrig und geringe Stabilität	Mittel Reaktivität mittel und geringe Stabilität oder vice versa	Hoch Reaktivität mittel oder hoch und Stabilität mittel oder hoch
	Niedrig Masse an Nanomaterialien mit der ein Verbraucher / Arbeitnehmer pro Tag umgeht niedrig und Häufigkeit mit der ein Verbraucher ein Produkt benutzt / ein Arbeitnehmer mit den Nanomaterialien umgeht niedrig	Klasse A	Klasse A	Klasse B
	Mittel Masse an Nanomaterialien mit der ein Verbraucher / Arbeitnehmer pro Tag umgeht mittel und Häufigkeit mit der ein Verbraucher ein Produkt benutzt / ein Arbeitnehmer mit den Nanomaterialien umgeht niedrig oder vice versa	Klasse A	Klasse B	Klasse B
	Hoch Masse an Nanomaterialien mit der ein Verbraucher / Arbeitnehmer pro Tag umgeht hoch und Häufigkeit mit der ein Verbraucher ein Produkt benutzt / ein Arbeitnehmer mit den Nanomaterialien umgeht hoch	Klasse A	Klasse B	Klasse B

Tabelle 14: Klassierung eines Nanomaterials, das zu einer Exposition über die Luft (Aerosole <10 µm) führt. Für den Informationsstand (I) wurde der Wert 0 verwendet.

Für die resultierenden Gesamt-Punktzahlen sind die eingetragenen Einschätzungen zu den speziellen Rahmenbedingungen, dem Wirkungspotenzial und der potenziellen Exposition des Menschen bzw. dem potenziellen Eintrag in die Umwelt verantwortlich. Eine Analyse dieser getroffenen Einschätzungen der einzelnen Parameter gestattet eine differenzierte Betrachtung der Lücken und Unsicherheiten und ergibt eine zusätzliche Spezifizierung des Handlungsbedarfs.

Beispielhaft zeigt Tabelle 14 für eine Exposition über die Luft, welche Kombinationen der Parameter zu welcher Klassierung des Vorsorgebedarfs für die Gesundheit führt.

Im Falle eines Konsumprodukts würde dies Folgendes bedeuten: Da hier bei Exposition von Verbrauchern über die Luft in den wenigsten Fällen von einer niedrigen potenziellen Exposition ausgegangen werden kann, würden nur Produkte mit A klassiert, die Nanomaterialien mit niedrigem Wirkungspotenzial enthalten (niedrige Reaktivität und geringe Stabilität).

Analog zu Tabelle 13 zeigt Tabelle 14 ein Beispiel für die möglichen Klassierungen eines Eintrags in die Umwelt über Abwässer aus einem Herstellungsprozess.

Potenzielle Eintrag in die Umwelt	Wirkungspotenzial			
		Niedrig Reaktivität niedrig und geringe Stabilität	Mittel Reaktivität mittel und geringe Stabilität oder vice versa	Hoch Reaktivität mittel oder hoch und Stabilität mittel oder hoch
	Niedrig Masse an entsorgten Nanomaterialien pro Jahr, die über Abwasser, Abluft oder Abfall in die Umwelt gelangt niedrig	Klasse A	Klasse A	Klasse B
	Mittel Masse an entsorgten Nanomaterialien pro Jahr, die über Abwasser, Abluft oder Abfall in die Umwelt gelangt mittel	Klasse A	Klasse B	Klasse B
	Hoch Masse an entsorgten Nanomaterialien pro Jahr, die über Abwasser, Abluft oder Abfall in die Umwelt gelangt hoch	Klasse A	Klasse B	Klasse B

Tabelle 15: Klassierung des Eintrags eines Nanomaterials in die Umwelt über Abwässer aus einem Herstellungsprozess. Für den Informationsstand (I) wurde der Wert 0 verwendet.

Minimal- und Maximalwerte

Für den Fall, dass der Informationsstand keinen zusätzlichen Beitrag liefert ($I=0$) und die Art des Trägermaterials die maximale Verfügbarkeit der Nanomaterialien gestattet ($E1=1$), ergeben sich folgende mögliche Minimal- und Maximalwerte:

Für Arbeitnehmer und Verbraucher:

- Niedrige Reaktivität ($W1.1$ bzw. $W1.2=1$) und Stabilität ($W2_{A,v}=1$), niedrige maximal mögliche Exposition ($E2=1$): 1 Punkt
- Hohe Reaktivität ($W1.1$ bzw. $W1.2=9$) und Stabilität ($W2_{A,v}=9$), hohe maximal mögliche Exposition ($E2=9$): 729 Punkte

Für die Umwelt:

- Niedrige Reaktivität ($W1.1$ bzw. $W1.2=1$) und Stabilität ($W2_u=1$), niedriger Eintrag in die Umwelt ($E3=1$): 1 Punkt
- Hohe Reaktivität ($W1.1$ bzw. $W1.2=9$) und Stabilität ($W2_u=9$), hoher Eintrag in die Umwelt ($E3=9$): 729 Punkte

Fazit: Bedeutung einer hohen Punktzahl

- Der Vorsorgeraster basiert auf der Annahme, dass keinerlei Schutzmassnahmen für Arbeitnehmer, Verbraucher oder die Umwelt umgesetzt sind. Die Höhe der Punktzahl ist deshalb nur ein Mass für die Notwendigkeit, **bestehende Massnahmen zu überprüfen** oder **neue Massnahmen zu evaluieren**, eine Aussage zum genauen Vorsorgebedarf ergibt sich erst durch Analyse der einzelnen Parameter.
- Hohe Punktzahlen können auch durch die vorsorgliche hohe Bewertung einzelner Parameter aus Nicht-Wissen herrühren, auf diese Möglichkeit ist bei der Analyse der Ergebnisse Rücksicht zu nehmen.
- Hohe Punktzahlen bedeuten nicht notwendigerweise, dass vom untersuchten Nanomaterial eine Gefahr oder ein Risiko ausgeht, sondern können auch einen **hohen Bedarf an Wissensbeschaffung, weiteren Abklärungen und Wissensprüfung** sowie eventuell gezielten Massnahmen anzeigen.

5.4 Empfehlungen für weitergehende Untersuchungen

Weist der Vorsorgeraster auf einen Vorsorgebedarf hin, sind Schutzmassnahmen und/oder weitere Abklärungen angezeigt. Diese können sowohl die Wirkung als auch die Exposition des Menschen oder den Eintrag in die Umwelt betreffen.

Es kann sinnvoll sein, als ersten Schritt zu prüfen, ob die Exposition des Menschen oder der Eintrag in die Umwelt durch geeignete Massnahmen vermieden oder zumindest eingeschränkt werden kann. Ist es nicht möglich, den Vorsorgebedarf dadurch genügend zu reduzieren, können zusätzliche Daten beschafft werden, die eine Risikobeurteilung ermöglichen.

Wirkungsparameter:

Als Wirkungsparameter verwendet der Vorsorgeraster die Reaktivität und die Stabilität eines Nanomaterials. Die Reaktivitätsparameter sind Eigenschaften, die darauf hinweisen, dass bei gegebener Exposition beim Menschen und Umweltorganismen kurz- oder langfristige Effekte auftreten können.

Akute und chronische Effekte von Nanomaterialien auf Biota können mit einigen Ausnahmen mit den herkömmlichen, für Chemikalien entwickelten Testmethoden erkannt werden⁴⁰. Die Testmethoden zur subakuten (OECD 412) und subchronischen (OECD 413) Inhalationstoxizität wurden 2017 für die Untersuchung von Nanomaterialien ergänzt⁴¹. Falls eine Exposition über die Atemwege während Herstellung, Verwendung oder Entsorgung möglich ist, sollten zur Risikobeurteilung Inhalationsstudien vorliegen. Auch sollten bei reaktiven und stabilen Nanomaterialien - je nach Akkumulationsverhalten in Organismen - auch Daten zur (sub)chronischen Toxizität beschafft werden. Dabei ist eine mögliche Regeneration nach der Exposition der Versuchstiere bei der Beurteilung miteinzubeziehen.

In Tabelle 16 sind mögliche weitergehende Abklärungen in Abhängigkeit der Reaktivität und Stabilität aufgeführt. Ähnliche Überlegungen sind im Schlussbericht des „REACH Implementation Project on Nanomaterials (RIP-oN 2) Specific Advice on Fulfilling Information Requirements for Nanomaterials under REACH“⁴² enthalten.

Reaktivität	Hoch	Falls Exposition über die Lunge wahrscheinlich: Informationen über akute Inhalationstoxizität beschaffen	Falls Exposition über die Lunge wahrscheinlich: Informationen über akute Inhalationstoxizität beschaffen Falls akkumulierbar: Daten zu Langzeiteffekten beschaffen	Falls Exposition über die Lunge wahrscheinlich: Informationen über akute Inhalationstoxizität beschaffen Falls akkumulierbar: Daten zu Langzeiteffekten beschaffen
	Mittel	Falls Exposition über die Lunge wahrscheinlich: Informationen über akute Inhalationstoxizität beschaffen	Falls Exposition über die Lunge wahrscheinlich: Informationen über akute Inhalationstoxizität beschaffen Falls akkumulierbar: Daten zu Langzeiteffekten beschaffen	Falls Exposition über die Lunge wahrscheinlich: Informationen über akute Inhalationstoxizität beschaffen Falls akkumulierbar: Daten zu Langzeiteffekten beschaffen
	Niedrig	Keine weitergehenden nanospezifischen Untersuchungen notwendig	Keine weitergehenden nanospezifischen Untersuchungen notwendig	Keine weitergehenden nanospezifischen Untersuchungen notwendig
		Niedrig	Mittel	Hoch
	Stabilität			

Tabelle 16: Weitergehende Abklärungen für Nanomaterialien in Abhängigkeit ihrer Stabilität und Reaktivität.

⁴⁰ Bericht OECD (2012), „Six Years of OECD Work on the Safety of Manufactured Nanomaterials: Achievements and Future Opportunities“.

⁴¹ OECD Testguidelines: <http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdguidelinesforthetestingofchemicals.htm>.

⁴² Projektbericht Hankin S.M. et al., „Specific Advice on Fulfilling Information Requirements for Nanomaterials under REACH (RIP-oN 2)“ (1. Juli 2011) Seite 141 ffg.

Exposition Mensch:

Die Abschätzung der Exposition für den Menschen erfolgt im Vorsorgeraster entweder über die Masse an Nanomaterial, mit der eine Person pro Tag in Berührung kommen kann, anhand von Daten aus Modellen oder Expositionsmesswerten jeweils unter Einbezug der Häufigkeit. Falls die Exposition des Menschen nur grob abgeschätzt wurde, müssen für eine genauere Beurteilung zusätzliche Literaturdaten oder eigene Messergebnisse herangezogen werden⁴³.

Im Falle mittlere respektiver hoher Wirkungsparametern in Kombination mit niedriger Exposition, wird ein Vorsorgebedarf (≥ 25 Punktezahl) resultieren. Es ist empfehlenswert in diesem Fall für eine Risikoeinschätzung eine spezifische Beurteilung respektive Messung der Exposition vorzunehmen.

Eintrag in die Umwelt:

Ohne Angabe eines spezifischen Entsorgungswegs wird im Vorsorgeraster davon ausgegangen, dass die gesamte Menge in die Umwelt eingetragen wird. Je nach Eintragsweg können hier zusätzliche Daten zu einer besseren Abschätzung der Eintragsmenge verwendet werden. Abklärungen zum Verhalten des Nanomaterials in Klär- oder Kehrlichtverbrennungsanlagen oder bei mineralischen Baustoffen in Inertstoffdeponien können wertvolle Zusatzinformationen für die Beurteilung liefern.

5.5 Mögliche Schutzmassnahmen am Arbeitsplatz

In Forschungs- und Entwicklungslabors, bei Herstellungs- und Weiterverarbeitungsprozessen sowie bei der Entsorgung und dem Recycling können Arbeitnehmende mit Nanomaterialien in Kontakt kommen. Für die wenigsten Nanomaterialien sind Richt- oder Grenzwerte am Arbeitsplatz abgeleitet worden. Dennoch müssen Arbeitnehmende ausreichend vor Expositionen gegenüber Nanomaterialien geschützt werden. Aus der Arbeitshygiene sind vielfältige, auf der Vermeidung von Feinstaubbelastungen basierende Schutzmassnahmen verfügbar, deren Wirksamkeit auch für ausgewählte Nanomaterialien nachgewiesen wurde. Zeigt der Vorsorgeraster einen Vorsorgebedarf für Arbeitnehmende auf, sind die möglichen Schutzmassnahmen zu prüfen und die für den jeweiligen Fall am besten geeigneten Massnahmen, gegebenenfalls in Absprache mit einem ArbeitshygienikerIn und/oder der für die Berufskrankheitenprophylaxe zuständigen SUVA, zu ergreifen.

5.6 Auskünfte, Beratung und Datenquelle

Die Anlaufstelle www.contactpointnano.ch kann falls nötig Auskünfte über Expertinnen und Experten geben, die bei Fragen zu Schutzmassnahmen, Abklärungen zur Risikoermittlung sowie rechtlichen Aspekten von Nanomaterialien beratend beigezogen werden können. Email: contactpointnano@empa.ch.

⁴³ Eine Möglichkeit zur Messung am Arbeitsplatz ist der nachfolgende Standard: EN17199:2019 Workplace exposure - Measurement of dustiness of bulk materials that contain or release respirable NOA and other respirable particles.

Nebst den Publikationen, können Datenbanken im Bereich Nanomaterialien als hilfreiche Informationsquelle dienen, so zum Beispiel die eNanoMapper Datenbank (<https://search.data.enanomapper.net>).

6 Anhang

6.1 Beurteilung von Agglomeraten im Rahmen des Vorsorgerasters

Neben der Grösse der Primärpartikel ist für die Beurteilung der Nanorelevanz im Sinne des Vorsorgerasters eines betrachteten Systems auch dessen Fähigkeit zur Bildung von Agglomeraten und deren Stabilität von Bedeutung. Hierbei ist wichtig, dass in der Lunge selbst bei stabilen lungengängigen Agglomeraten >500 nm Strukturelemente (nanoskalige Seitenäste) auftreten können, die in Kontakt mit dem Lungengewebe eine nanospezifische Toxizität aufweisen. Dieser Aspekt muss für Arbeitnehmer und Verbraucher beachtet werden.

Folglich müssen drei Fälle unterschieden werden:

1. Die Primärpartikel bilden Agglomerate, die unter den jeweiligen Bedingungen im Körper oder der Umwelt nicht stabil sind und in Primärpartikel <500 nm zerfallen. Dieser Fall wird im Vorsorgeraster als nanorelevant behandelt und bezieht sich auf den Menschen und die Umwelt.
2. Die Primärpartikel bilden Agglomerate, die unter den jeweiligen Bedingungen im Körper stabil sind und nicht in Primärpartikel <500 nm zerfallen. Die Nanomaterialien werden nicht auf eine Weise gefertigt oder in ein Gebrauchsprodukt integriert, die eine Exposition über die Lunge nach sich zieht. Dieser Fall bezieht sich nur auf Arbeitnehmer und Verbraucher und wird im Vorsorgeraster als nicht nanorelevant behandelt.
3. Wie 2., die Nanomaterialien werden aber auf eine Weise gefertigt oder in ein Gebrauchsprodukt integriert, die eine Exposition über die Lunge nach sich zieht (Agglomerate in einem Bereich zwischen 500 nm und 10 µm). In diesem Fall werden die nanoskaligen Seitenäste als nanorelevant bewertet, da diese in der Lunge zu Effekten führen können. Ein Vorsorgeraster sollte erstellt werden (mit E1 = Luft). Dieser Fall bezieht sich nur auf Arbeitnehmer und Verbraucher und ist für die Bewertung der Umwelt nicht relevant.

6.2 Grundlagen für die Bewertung von W1

In Tabelle 5 sind die Reaktivitäten der Nanomaterialien in die Banden „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ eingestuft. Für diese Einteilung wurden für jede der verwendeten Studien Kriterien festgelegt. In den meisten Fällen wurde folgendes Grundkonzept verwendet:

Dem höchsten in einer Studie gemessenen Messwert wurde 100% zugewiesen. Werte < 10% wurden als „niedrig“, Werte $\geq 10\% < 60\%$ als „mittel“ und Werte $\geq 60\%$ als hoch bezeichnet. Über eine Anpassung der Einstufungsbanden liesse sich eine Übereinstimmung zwischen *in vitro* und *in vivo* Studien beeinflussen. Ein „Fitting“ wurde aber nicht durchgeführt.

In Tabelle 17 werden die in Tabelle 5 für die verschiedenen Nanomaterialien abgeleiteten Reaktivitäten mit publizierten Daten zur akuten und subchronischen Entzündungsreaktionen als Folge von Inhalation der Nanomaterialien verglichen.

Nano-material	Zellfrei gemessene oder berechnete Reaktivität (W1.1)	Zelluläre gemessene Reaktivität (W1.2)	Akute Inhalationstoxizität Triggerwert für die Einstufung als "hoch reaktiv": Ratte STIS NOAEC ≤10 mg/m ³ ; Maus oropharyngeale Inhalation NOAEC ≤20 µg/animal	Subchronische Inhalationstoxizität Triggerwert für die Einstufung als "hoch reaktiv" 90d Ratten Studie: NOAEC ≤1 mg/m ³ ; 28d Ratten Studie: NOAEC ≤2 mg/m ³
Ag (0)	M	H	Rat acute inhalation: no adverse effects at 0.076-0.75 mg/m ³ (a)	Rat inhalation 90-day: Chronic alveolar inflammation and small granulomatous pulmonary lesions (49-515 µg/m ³ ; regress in males but not in females after exposure cessation. NOAEC: 0.1 mg/m ³ (b, c)
CeO ₂	L	H	Rat STIS: NOAEC <0.5 mg/m ³ ; partially reversible during post-exposure period at 0.5 mg/m ³ but not at 5 mg/m ³ (overload) (d)	Rat inhalation 90-day: NOAEC <1 mg/m ³ ; Permanent effects during 90d post-exposure period (e)
Co ₃ O ₄	H	L	Mice oropharyngeal aspiration: Increase of IL-6, MCP-1 and Neutrophils in BAL fluid after 40h (f)	
CuO	H	H	Mice oropharyngeal aspiration: Increase of IL-6, MCP-1 and Neutrophils in BAL fluid after 40h (f) Rat STIS: NOAEC 0.6 mg/m ³ . dose-dependent toxicity, which almost completely resolved during a 3-week post-exposure period (g)	
Fe ₂ O ₃	L	L	Rat STIS: NOAEC ≥ 30 mg/m ³ (h)	
Fe ₃ O ₄	L		Mice oropharyngeal aspiration: No Increase of IL-6, MCP-1 and Neutrophils in BAL fluid after 40h (f)	Rat inhalation 90-day: NOAEL 4.7 mg/m ³ ; MMAD approx. 1.3 µm (i)
Mn ₂ O ₃	H		Mice oropharyngeal aspiration: Increase of IL-6, MCP-1 and neutrophils in BAL fluid after 40h (f)	
SiO ₂ (amorph)	L	H	Rat STIS (NM 200, NM 203): NOAEC 1 mg/m ³ ; partially reversible during post-exposure period (h, j)	Rat inhalation 90-day (NM 200, NM 203) NOAEC 1 mg/m ³ (h)
TiO ₂ (anatase)	H	H	Rat STIS (NM 105): NOAEC: <2 mg/m ³ ; partially reversible during post-exposure period (k)	Rat inhalation 90-day (NM105): NOAEC: 0.5 mg/m ³ (h)
TiO ₂ (rutil)	L	H	Rat Instillation: No increase of granulocytes in BAL at 24h after instillation (150cm ² /rat) (l)	
ZnO	L	H	Rat STIS NOAEC (NM110): <8 mg/m ³ ; reversible during post-exposure period (h)	Rat inhalation 28-day: NOAEC: <2 mg/m ³ . Inflammation was not persistent during recovery phase (n)

Nano-material	Zellfrei gemessene oder berechnete Reaktivität (W1.1)	Zelluläre gemessene Reaktivität (W1.2)	Akute Inhalationstoxizität Triggerwert für die Einstufung als "hoch reaktiv": Ratte STIS NOAEC ≤10 mg/m ³ ; Maus oropharyngeale Inhalation NOAEC ≤20 µg/animal	Subchronische Inhalationstoxizität Triggerwert für die Einstufung als "hoch reaktiv" 90d Ratten Studie: NOAEC ≤1 mg/m ³ ; 28d Ratten Studie: NOAEC ≤2 mg/m ³
BaSO ₄		L	Rat STIS NOAEC (NM220): >50 mg/m ³ ; Effects transient effects (m)	Rat Inhalation 90-day NOAEC (NM220): NOAEL:50 mg/m ³ (h)
MWCNT	H	H	Rat STIS NOAEC (NM400): <2 mg/m ³ ; Effects persisting during post-exposure period (m)	Rat inhalation 90-day NOAEC (NM400): <0.1 mg/m ³ . At 0.1 mg/m ³ minimal granulomatous inflammation in the lung and in lung-associated lymph nodes (o)
MWCNT	M	H	Rat STIS NOAEC (NM402): <2 mg/m ³ ; Effects persisting during post-exposure period (m)	Rat Inhalation 90-day NOAEC (NM402): 0.25 mg/m ³ . The slight changes in BALF parameters at 0.25 mg/m ³ recovered and signs of lung clearance were observed. No pathological changes were observed on the pleura (p)

Tabelle 17: Übersicht über die berechneten, zellfrei und zellulär bestimmten Reaktivitäten (vgl. Tabelle 5) sowie die in Tierversuchen gemessenen Entzündungsreaktionen bei Lungenexposition ausgewählter Nanomaterialien. Grün: niedrige Reaktivität/Toxizität; Gelb: mittlere Reaktivität; Rot: hohe Reaktivität/Toxizität

Quellenangaben:

- a Sung JH, Ji JH, Song KS *et al.*, Toxicol. Ind. Health 27(2), 149-154 (2011)
- b Sung JH, Ji JH, Park JD *et al.*, Toxicol. Sci. 108(2), 452-461 (2009)
- c Song KS, Sung JH, Ji JH *et al.*, Nanotoxicology 7(2), 169-180 (2013)
- d Keller J, Wohlleben W *et al.*, Arch. Toxicol. 2014, 88: 2033-59
- e Schwotzer D, Ernst H *et al.*, Particle and Fibre Tox. 2017, 14:23
- f Zhang H, Ji Z *et al.*, ACSnano 6, no. 5, 4349-4368 (2012)
- g Gonsens I, Cassee FR *et al.*, Nanotoxicology 10(8), 1095 (2016)
- h Arts J, Irfan MA *et al.*, Regulatory Toxicology and Pharmacology 76 (2016) 234-261
- i Pauluhn J., J. Appl. Toxicol. 2012; 32: 488-504
- j Arts J, Muijsers H *et al.*, Food Chem Toxicol 2007, 45:1856-67
- k Ma-Hock L, Burkhardt S *et al.*, Inhalation toxicology 2009 21(2): 102-118
- l Cho W-S *et al.*, Particle and Fibre Tox. 2013, 10:55
- m Klein CL, Wiench K. *et al.*, Arch Toxicol (2012) 86: 1137-1151
- n Morimoto Y, Int. J. Mol. Sci. 2016, 17, 1241
- o Ma-Hock L, Treumann S *et al.*, Toxicol. Sci. 2009 112(2): 468-481
- p Pothmann D, Simar S *et al.*, Particle and Fibre Tox. 2015, 12:21

Der Vergleich zeigt, dass die berechneten und zellfrei gemessenen Reaktivitäten eine geringe Übereinstimmung mit den akuten und subchronischen Inhalationstoxizitäten haben. Die zellulären Testsysteme zeigen hier eine bessere Übereinstimmung. Die Kombination von berechneten, zellfreien und zellulär bestimmten Reaktivitäten zeigt die beste Übereinstimmung ohne falsch negative Ergebnisse (Tabelle 18). Eine mögliche Erholung nach der erfolgten Belastung, aufgrund einer geringen Stabilität oder Halbwertszeit des Nanomaterials (z.B. Nanomaterialien aus ZnO oder CuO), wird bei der Beurteilung der Reaktivität nicht betrachtet. Bei der Beurteilung des Wirkungspotenzials fließt die Stabilität eines Nanomaterials hingegen mit ein.

Das Wirkungspotenzial von biopersistenten Fasern und Röhren länger als 5 Mikrometer, die als Nanomaterialien bezeichnet werden können, beruht auf speziellen Mechanismen. Sie sollten deshalb auch speziell beurteilt werden (vgl. Kapitel 2.2).

	Übereinstimmung korrekt	Falsch positiv	Falsch negativ	Total auswertbare Datensätze
Berechnete und zellfrei gemessene Reaktivitäten ⇒ Akute Lungentoxizität (in vivo)	9	1	3	13
Berechnete und zellfrei gemessene Reaktivitäten ⇒ Subchronische Inhalationstoxizität (in vivo)	4	0	3	7
Zellulär gemessene Reaktivitäten (in vitro) ⇒ Akute Lungentoxizität (in vivo)	9	2	1	12
Zellulär gemessene Reaktivitäten (in vitro) ⇒ Subchronische Inhalationstoxizität (in vivo)	8	0	0	8
Berechnete/zellfreizellfrei oder zelluläre gemessene Reaktivitäten (in vitro) ⇒ Akute Lungentoxizität (in vivo)	10	2	0	12
Berechnete/zellfreizellfrei oder zelluläre gemessene Reaktivitäten (in vitro) ⇒ Subchronische Inhalationstoxizität (in vivo)	8	0	0	8

Tabelle 18: Übereinstimmung der berechneten oder zellfrei und zellulär bestimmten Reaktivitäten mit *in vivo* Daten für die Lungentoxizität (Entzündungsreaktionen). Berechnete, zellfrei und zellulär gemessene Effekte: Mittel- und hochreaktive Nanomaterialien wurden für den Vergleich gleich bewertet.

6.3 Grundlagen für die Bewertung der Exposition

Um die potenzielle Exposition für die Bevölkerung und Arbeitnehmenden zu beurteilen, benötigt es eine Einordnung mittels Referenzwert. Der toxikologische Referenzwert bewertet die Exposition und zeigt auf, ob mit einer toxikologisch relevanten Belastung gerechnet werden muss, indem er die potenzielle Exposition in die Klassen „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ einteilt. Die Referenzwert Auswahl und somit die Klassierung erfolgt spezifisch für den Expositionspfad (inhalativ, oral, dermale) und der Zielperson (Arbeiter, Verbraucher). Die Referenzwerte sind das Resultat einer Literaturrecherche und Interpretation bestehender Expositionsgrenzwerten für Nanomaterialien.

6.3.1 Inhalative Referenzwerte

6.3.1.1 Referenzwerte für Arbeitnehmende

Allgemeine Referenzwerte

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>500 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $100\text{--}500 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<100 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Referenzwerte für CNTs und Nanofasern

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>50 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $1\text{--}50 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<1 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Referenzwerte für Nanosilber

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>10 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $0.19\text{-}10 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<0.19 \mu\text{g}/\text{m}^3$

6.3.1.2 Referenzwerte für Verbraucher

Allgemeine Referenzwerte

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>125 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $25\text{-}125 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<25 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Referenzwerte für CNTs und Nanofasern

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>13 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $0.25\text{-}12.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<0.25 \mu\text{g}/\text{m}^3$

Referenzwerte für Nanosilber

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $0.05\text{-}2.5 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<0.05 \mu\text{g}/\text{m}^3$

6.3.2 Orale Referenzwerte

6.3.2.1 Referenzwerte für Arbeitnehmende

Allgemeine Referenzwerte:

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>63'000 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $53\text{-}63'000 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<53 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$

Referenzwerte für Nanosilber:

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>230 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $0.02\text{-}230\text{-}\mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<0.02 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$

6.3.2.2 Neue Referenzwerte für Verbraucher

Allgemeine Referenzwerte:

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>22'500 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $19\text{-}22'500 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<19 \mu\text{g}/\text{kg bw}/\text{d}$

Referenzwerte für Nanosilber:

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>80 \mu\text{g/kg bw/d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $0.006\text{--}80 \mu\text{g/kg bw/d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<0.006 \mu\text{g/kg bw/d}$

6.3.3 Dermale Expositionslimiten

Aufgrund der wenig belastbaren Daten zur dermalen Toxizität, wurde auf eine differenzierte Unterteilung verzichtet.

6.3.3.1 Referenzwerte für Arbeitnehmende

Allgemeine Referenzwerte:

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>7'500 \mu\text{g/kg bw/d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $13\text{--}7'500 \mu\text{g/kg bw/d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<13 \mu\text{g/kg bw/d}$

6.3.3.2 Neue Referenzwerte für Verbraucher

Allgemeine Referenzwerte:

- Referenzwert für die Berechnung „Hohe Exposition“: $>1'339 \mu\text{g/kg bw/d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Mittlere Exposition“: $2.2\text{--}1'339 \mu\text{g/kg bw/d}$
- Referenzwert für die Berechnung „Niedrige Exposition“: $<2.2 \mu\text{g/kg bw/d}$

6.4 Grundlagen für die Bewertung von E3.1, E3.2 und E3.3

Die Herleitung der Bewertungsgrenze von 500 kg für die Masse an entsorgten Nanomaterialien pro Jahr, die über Abwasser, Abluft oder Abfall in die Umwelt gelangt, die Masse an Nanomaterialien in Gebrauchsprodukten pro Jahr und die Masse an entsorgten Nanomaterialien (E3.1, E3.2 und E3.3) basiert auf folgender Modell-Überlegung: Aufbauend auf Ökotoxizitätsdaten von nanoskaligem TiO_2 wird von einem PNEC von $1 \mu\text{g/l}$ ausgegangen. Bei einem geschätzten Verbrauch von 200 l pro Tag für jeden Einwohner der Schweiz (ca. 8 Mio) beträgt das betrachtete Volumen pro Jahr ca. $580 \cdot 10^9 \text{ l}$. Dies ergibt zusammen mit dem angenommenen PNEC ca. 580 kg pro Jahr als Grenze, die keinen Effekt zeigt. Im Rahmen des Vorsorgegedankens werden im Vorsorgeraster 500 kg als Grenze verwendet.

Dieser Ansatz ist sehr pauschal und übergeordnet für die ganze Schweiz erstellt. Es muss aber darauf hingewiesen werden, dass lokal stark unterschiedliche Mengenszenarien möglich sind. Auf diese wird im Rahmen des Vorsorgerasters aber nicht eingegangen.

6.5 Wahrscheinlichkeitsverteilungen der Unsicherheitskategorien

Die Kombination "Parameterwert - Unsicherheitswert" wird in eine Wahrscheinlichkeitsverteilung des Parameterwertes übersetzt.

Die verwendete Wahrscheinlichkeitsverteilung basiert auf nachfolgenden Grundsätzen:

1. Die Wahrscheinlichkeiten sollten auf der vorsichtigen Seite liegen, was bedeutet, dass in den meisten Fällen höhere Unsicherheiten für denselben Wert zu einer höheren Wahrscheinlichkeit für schlechtere Werte führen sollten. Zum Beispiel führt ein Parameterwert von 5 (mittlerer Wert) und eine hohe Unsicherheit zu einer höheren Wahrscheinlichkeit des Wertes 9 (schlechtester Wert) im Vergleich zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens des Wertes 1.
2. Eine logische Folge von Grundsatz 1 ist, dass für den schlechtesten Wert (d. h. 9) der schlechteste Wert unabhängig vom Unsicherheitsgrad immer eine Wahrscheinlichkeit von 1,0 besitzt. Diese Wahl wurde getroffen, um den Vorsorgecharakter des Modells zu wahren.
3. Die Wahrscheinlichkeiten sollten in gleichen Schritten ansteigen, wenn man von einem Unsicherheitswert zum nächsten geht, um den verschiedenen Unsicherheitsgraden in allen Parametern das gleiche Gewicht zu geben, d. h. jeder Unsicherheitsgrad hat die gleiche Wirkung.

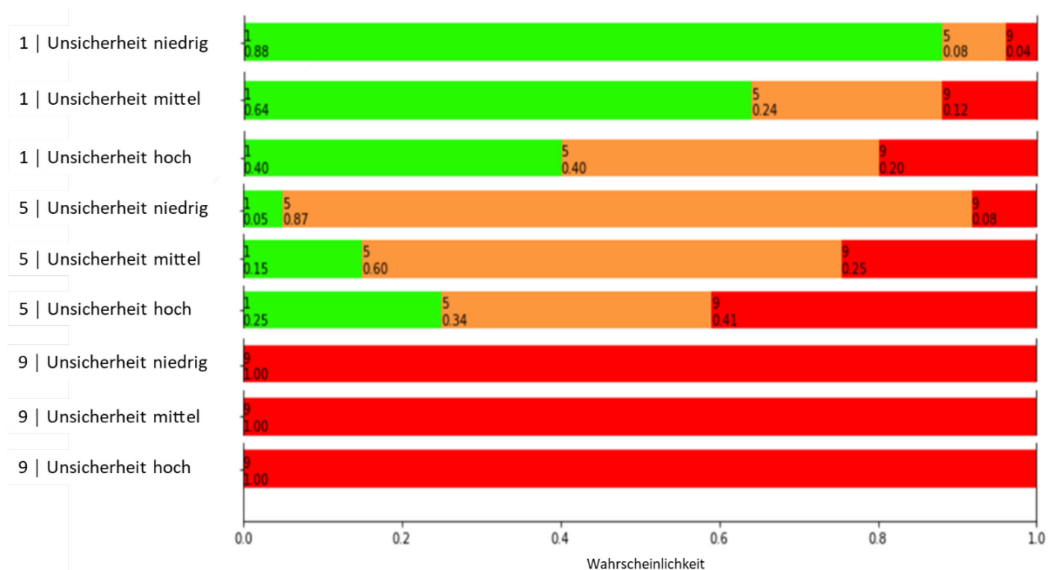


Abbildung 9: Werteverteilung der Parameter in Abhängigkeit der gewählten Unsicherheit.

Notizen: