

ABLEITUNG EINER TOLERABLEN EXPOSITIONSKONZENTRATION ZUR VERMEIDUNG ENTWICKLUNGSTOXISCHER EFFEKTE AM ARBEITSPLATZ FÜR NATRIUMPYRITHION

Im Auftrag von:

Fachbereich Holz und Metall (FBHM),
Wilhelm-Theodor-Römheld Straße, Mainz



Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH
Klarastraße 63 • 79106 Freiburg

Bearbeitung:

Dr. Eva Kaiser

Dr. Fritz Kalberlah

Freiburg, 20. Juni 2013

1 HINTERGRUND UND AUFGABENSTELLUNG

Natriumpyrithion (NP) wird als Fungizid mit einer Konzentration von 0,1 bis 0,5 Gewichtsprozent in Kühlschmierstoffkonzentraten eingesetzt, im gebrauchsfertigen wassergemischten Kühlschmierstoff liegt die Konzentration bei maximal 500 ppm.

Bereits seit 1994 lag eine „maximale Arbeitsplatzkonzentration“ (MAK-Wert) der DFG von 1 mg/m³ vor (Greim, 1994), damals in Verbindung mit einer Kennung „H“ und der Schwangerschaftsgruppe „C“ („*Ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes ... nicht befürchtet werden*“).

Im Jahr 2012 wurde dieser MAK-Wert überprüft und zur Übernahme in die TRGS 900 vorgeschlagen. Die Konzentration in Höhe von 1 mg/m³ und die Kennung „H“ blieben unverändert, jedoch wurde die Schwangerschaftsgruppe in „Gruppe B“ verändert (Hartwig, 2012) und in dieser Form in TRGS 900 als Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) (mit analoger Schwangerschaftsgruppe „Z“) übernommen (AGS, 2012). Die Bemerkung „Z“ wird für Stoffe vergeben, für die ein Risiko der Fruchtschädigung auch bei Einhaltung des AGW nicht ausgeschlossen werden kann. Die Änderung der Schwangerschaftsgruppe war erforderlich, da der NOAEC für entwicklungstoxische Effekte nicht mit einem Faktor ≥ 10 oberhalb des AGW liegt (Vorgabe des AGW-Konzepts; vgl. AGS (2010)).

Bei Vergabe der Schwangerschaftsgruppe „Z“ entsteht im Falle der Beschäftigung von schwangeren Frauen die Besorgnis, dass auch bei Einhaltung des AGW noch entwicklungstoxische Effekte auftreten oder solche Effekte, die unter dem Blickwinkel des Mutterschutzes beachtet werden müssen. Solche möglichen Wirkungen sind im Rahmen einer Gefährdungsabschätzung nach Gefahrstoffverordnung einzuschätzen und ein entsprechender Schutz der Risikogruppen sicherzustellen.

Das vorliegende Gutachten führt eben eine solche Gefährdungsabschätzung durch: es wird eine Konzentration ermittelt, wie sie unter ungünstigen Umständen durch Umgang mit Kühlschmierstoffen auftreten kann. Diese wird einer – unter dem Blickwinkel der Entwicklungstoxizität und des Mutterschutzes – noch als sicher eingeordneten Luftkonzentration gegenübergestellt. Im vorliegenden Fall ist wegen des Hinweises auf Hautresorption („H“-Kennzeichnung) zusätzlich sicherzustellen, dass bei Kontakt über die Haut in der Summenbelastung keine bedenkliche Menge von NP aufgenommen wird.

2 STOFFIDENTITÄT

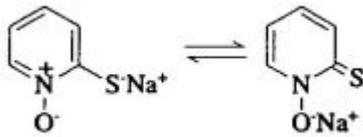
Chemische Bezeichnung:

Natriumpyrithion (NP), 2-Pyridinethiol, 1-oxid, Natriumsalz, 2-Natriumsulfidopyridin-N-oxid, 1-Hydroxy-2(1H)-pyridinthion, Natriumsalz;

Handelsnamen: Natriumomadin[®], Sodium Omadine[®], Natrium-Pyrion[®]

CAS Nr. 3811-73-2; CAS Nr. 15922-78-8

Strukturformel:



Es liegt ein Gleichgewicht zwischen den tautomeren Enthiol- und Thionformen vor.

3 METHODIK

Im vorliegenden Fall gilt es, die Datenlage zur Entwicklungstoxizität von NP zu prüfen und eine sichere Expositionskonzentration für Schwangere anzugeben, bei der kein Risiko für das ungeborene Kind sowie die Mutter selbst besteht.

Zunächst ist eine „no observed adverse effect concentration“ (NOAEC), also eine Konzentration ohne beobachtete nachteilige gesundheitliche Effekte, zu ermitteln. Die Ermittlung des NOAEC erfolgt nach sorgfältiger Prüfung aller zur Verfügung stehender Daten aus dem Tierexperiment oder aus Humanbefunden.

Bei NP liegen ausschließlich tierexperimentelle Daten vor und bezüglich der Entwicklungstoxizität nur solche, bei denen die Verabreichung über den dermalen oder oralen Aufnahmepfad erfolgte. Entsprechend ist eine Abschätzung erforderlich,

1. wie sich eine oral oder dermal aufgenommene Dosis mit einer inhalativ aufgenommenen Dosis vergleicht,
2. wie eine Dosis im Tier in ein Humanäquivalent umzurechnen ist.

Methodische Angaben zum Vorgehen finden sich im AGW-Konzept (AGS, 2010). Bei der Angabe einer wirksamen Körperdosis im Versuchstier ist der unterschiedliche Grundumsatz zwischen Tier und Mensch zu berücksichtigen, was über einen entsprechenden Faktor („allometrisches Scaling“, im Falle der Ratte: Faktor 4) erfolgt. Eine Zeitextrapolation ist nicht erforderlich, sofern eine Exposition der Tiere während der kritischen Tage der Trächtigkeit erfolgte. Die Umrechnung auf humanäquivalente Luftkonzentrationen erfolgt unter Unterstellung einer Exposition für 8 Stunden am Tag und leichter Aktivität (10 m³ Atemvolumen am Tag). Eine Pfad-zu-Pfad - Extrapolation (oral oder dermal → inhalativ) darf nur erfolgen, wenn keine pfadspezifischen Besonderheiten zu beachten sind (z.B. Resorptionsunterschiede, „first path“ Effekt etc.) oder diese müssen in die Abschätzung einbezogen werden. Bei der Berechnung des NOAEC ist es nicht erforderlich, einen Variabilitätsfaktor nach AGW-Konzept einzubeziehen, da der „Margin of Safety“ in Höhe von 10 (im Default) bereits eine entsprechende Sicherheitsmarge bietet. Zudem liegen Testbefunde aus einem Szenario mit empfindlichem Exponiertenkollektiv vor, so dass der übliche Variabilitätsfaktor von 5 hier nicht erforderlich ist. Da im vorliegenden Fall Frauen (Schwangere) berücksichtigt werden, wird die Annahme für das Körpergewicht auf 60 kg reduziert anstelle der Standardannahme von 70 kg Körpergewicht.

4 TOXIKOKINETISCHE DATEN

Im vorliegenden Rahmen interessieren pfadspezifische Kinetikangaben, die bei der Durchführung der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation hilfreich sind. NP ist aufgrund seiner relativ guten Resorption über die Haut mit dem Zusatz „H“ gekennzeichnet. Entsprechend ist die Aufnahme über die Haut näher zu betrachten:

Humanstudien an Freiwilligen, denen 10 µg NP in (Aquaphor-) Creme auf die Haut appliziert wurde, zeigten Ausscheidungsraten im Urin (7 Tage Sammelurin, Applikationsfläche erstmalig nach 24 h gewaschen) von 38 %, wohingegen bei dermalen Applikation von 14 µg Natriumpyrithion in Aceton nur 5,5 % der Dosis im Urin ausgeschieden wurden (keine weiteren Daten verfügbar, zitiert als Olin 1978 in Hartwig, 2012). Da die Haut des Menschen weniger durchlässig ist als die der Ratte, gehen die Autoren der MAK-Begründung davon aus, dass bei Applikation von NP in Aquaphor-Creme bei Ratten von einer 100%igen Resorption auszugehen ist. Unterstützend führen die Autoren an, dass in der als Olin 1980 zitierten Arbeit nach dermalen Exposition von Ratten gegenüber NP in Aquaphor-Creme Mortalität in den Muttertieren und deutliche skelettale Veränderungen bei den Nachkommen festzustellen waren. Dies deutet auf eine hohe dermale Resorptionsrate hin. Allerdings hängt die dermale Absorption stark vom verwendeten Vehikel ab.

Für den vorliegenden Fall von KSS wird beim Menschen von einer 50%igen dermalen Resorption ausgegangen.

Da keine Hinweise auf einen „first path“-Effekt in der Leber vorliegen, ist eine Pfad zu Pfad Extrapolation gerechtfertigt. Es liegen jedoch Hinweise auf eine enterohepatische Zirkulation von NP vor (ACP, 2003).

5 BEGRÜNDUNG DES AGW (2012)

Grundlage des geltenden AGW ist eine unveröffentlichte Studie von Olin aus dem Jahr 1989 (Greim, 1994, zitiert als Olin 1989 c). In dieser Untersuchung wurden Ratten (15 Tiere/Geschlecht und Dosis) für insgesamt 13 Wochen gegenüber 0,46; 1,1; und 3,8 (erste 6 Wochen) bzw. 8,1 (restliche 7 Wochen) mg NP /m³ exponiert. Die Exposition erfolgte 6 h/Tag für 5 Tage/Woche. Vier Tiere der Hochdosisgruppe wiesen am Ende der Behandlung Hinterbeinschwäche und eine Degeneration der Skelettmuskelfasern auf. Zudem waren in der höchsten Dosisgruppe das Urinvolumen signifikant erhöht sowie das Körpergewicht signifikant vermindert. Der NOAEC der Studie wird mit 1,1 mg/m³ beschrieben.

Auf Basis dieses NOAEC-Wertes wurde 1994 der MAK-Wert von 1 mg/m³ festgelegt (Greim, 1994). Sowohl 2001 und 2012 wurde dieser Wert bestätigt (Greim, 2001; Hartwig, 2012). 2001 wurde festgelegt, dass sich der MAK-Wert von 1 mg/m³ bei staubförmig vorliegendem NP auf die einatembare Fraktion (Kennzeichnung „E“) bezieht.

Als AGW (TRGS 900) wurde der MAK-Wert in Höhe von 1 mg/m³ übernommen.

In TRGS 900 wird Natriumpyrithion mit „H“ gekennzeichnet, was auf die Relevanz der dermalen Absorption hinweist.

Auch die Arbeitsplatzgrenzwerte andere Länder (Australien, Dänemark, Schweiz) für NP liegen bei 1 mg/m^3 (IFA, 2013). Ein SCOEL-Wert liegt nicht vor.

Für das dem NP sehr ähnliche Zinkpyrithion (CAS Nr.13463-41-7) liegt kein MAK-Wert vor (Hartwig, 2012). Als Begründung wird angegeben, dass lediglich mit stark verdünnten Zinkpyrithion-Suspensionen NOAEC-Werte bestimmt wurden, und dies keine wissenschaftliche Grundlage für die Ableitung eines MAK-Wertes bietet. Zinkpyrithion wird somit in Abschnitt IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste gelistet. Da kein MAK-Wert abgeleitet wurde, entfällt laut der Begründung für Zinkpyrithion auch die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

6 STUDIEN ZUR ENTWICKLUNGSTOXIZITÄT

6.1 HUMANDATEN

Es liegen keine Daten vor.

6.2 TIEREXPERIMENTELLE DATEN

6.2.1 INHALATIVE EXPOSITION

Es liegen keine Daten zu NP vor.

6.2.2 ORALE EXPOSITION

Die zur Verfügung stehenden entwicklungstoxischen Studien zur oralen Exposition gegenüber NP sind alle unveröffentlicht. Im vorliegenden Gutachten werden die Studien deshalb nach der MAK-Begründung zitiert.

Olin (zitiert als Olin 1989 a in Greim, 1994) exponierten in einer Zwei-Generationenstudie je 25 männliche und weibliche Ratten oral (Schlundsonde) gegenüber 0,5; 1,5 und 3,5 mg NP/kg x d, beginnend 77 Tage vor der Verpaarung. Die weiblichen Tiere wurden bis zum 25. Tag nach der Geburt der Jungtiere exponiert. In der F1-Generation erfolgte die Exposition beider Geschlechter 98 Tage vor der Verpaarung und bei den weiblichen Tieren bis zum 21. Lebenstag der Nachkommen. Bei 1,5 mg/kg x d war bei 3/25 weiblichen Tieren der F1-Generation die Zahl der sarkolemmalen Kerne sowie die Fetteinlagerungen in den Muskelfasern erhöht. Zudem wurde Muskelatrophie der oberen Hinterextremitäten beobachtet. Bei 3,5 mg/kg x d waren bei den männlichen Tieren der F0-Generation das Paarungsverhalten und die Fertilität beeinträchtigt. In beiden Generationen waren jedoch weder die Trächtigkeitsdauer, die Wurfgröße oder die Reproduktionsorgane verändert, jedoch zeigte sich eine dosisabhängige Muskelatrophie der oberen Hinterextremitäten. Die F2-Generation wies keine Missbildungen auf, zur F1-Generation liegen hierzu keine Daten vor. Der NOEL der Studie kann mit 0,5 mg/kg x d beschrieben werden. Der NOAEL_{dev} beträgt in dieser Studie 3,5 mg/kg x d.

Weitere Untersuchungen von Olin (zitiert als Olin 1972 b in Greim, 1994) deuten auf ein embryotoxisches Potenzial von NP hin. Weibliche Ratten wurden (ebenfalls nach Schlundsondenverabreichung) von Trächtigkeitstag 6 bis 15 gegenüber 0; 7,5 bzw. 15 mg/kg

x d in Form von wässriger Lösung exponiert. In beiden Dosisgruppen wurden bei gleichzeitiger maternaler Toxizität (Körpergewichtsabnahme) embryotoxische Effekte in Form von gegabelten, verkürzten, fehlenden oder verschmolzenen Rippen, und/oder verformten oder verschmolzenen Sternumabschnitten festgestellt. Vermutlich handelt es sich bei dieser Studie um die gleiche Studie, die in der MAK-Begründung 2012 unter Literaturangabe „Olin 1976“ zitiert wird.

Eine weitere ältere Studien von Olin (zitiert als 1969 a in Greim, 1994) stützt den Befund der Embryotoxizität bei Ratten, allerdings bei weitaus höheren Expositionsdosen (50 mg/kg x d) und zweifelhafter Maternaltoxizität.

Eine in der MAK-Begründung von 2012 (Hartwig, 2012 hier ebenfalls als Olin 1976 zitiert) zitierte Studie beschreibt eine (Schlundsonden-) Exposition von 20 weiblichen Ratten während der Trächtigkeit (Tag 6 -15) gegenüber 0; 0,3; 1,0; 3,0 und 7,5 mg NP/kg x d. Zur maternalen Toxizität werden keine Angaben gemacht, Rippenfehlbildungen (gebogene Rippen) wurden nicht klar dosisabhängig beobachtet. In der MAK-Begründung wird dargelegt, dass die leicht erhöhte Inzidenz an gebogenen Rippen bei 0,3 mg/kg x d (1,2 %) nicht klar als ein substanzspezifischer Effekt gewertet werden kann, da insbesondere Daten zu historischen Kontrollen fehlen. Es könnte sich somit auch um einen Spontanbefund handeln. In der höchsten Dosisgruppe wurden 2,2 % gebogene Rippen beobachtet. Diese Studie kann somit nur unterstützend herangezogen werden.

Auch zu Zinkpyrithion liegen entwicklungstoxische Studien an Ratten und Kaninchen vor (Nolen and Dierckman, 1979) (SCCNFP, 2002) und (Olin 1992 zitiert nach Hartwig, 2012). Der niedrigste in diesen Studien berichtete LOAEL_{dev} liegt bei Kaninchen bei 1,5 mg/kg x d (Olin 1992 zitiert nach Hartwig, 2012). Dabei wurden eine erhöhte Anzahl an Resorptionen und Postimplantationsverlusten, eine verminderte Anzahl lebender Feten sowie vollständige Resorption (1/20) beobachtet. Bei den Muttertieren waren in derselben Dosis die Körpergewichtszunahme und das Uterusgewicht vermindert. Der NOAEL_{mat} sowie der NOAEL_{dev} liegen bei 0,5 mg/kg x d. Bei Ratten lag der niedrigste NOAEL_{dev} aus diesen Studien bei 3 mg/kg x d (Olin 1992 zitiert nach Hartwig, 2012). Die bei dieser Dosis beobachteten Effekte in den Feten waren zusammengewachsene Rippen (3 Feten/2 Würfe). Sowohl der NOAEL_{mat} als auch der NOAEL_{dev} liegen bei 0,75 mg/kg x d. Ebenfalls bei 3 mg/kg x d wurde maternale Toxizität (verminderte Körpergewichtszunahme, erhöhter Speichelfluss) beobachtet. Weitere Studien berichten deutlich höhere NOAEL_{dev}-Werte (5 mg/kg x d für Kaninchen, 7,5 mg/kg x d für Ratten).

6.2.3 DERMAL EXPOSITION

Olin (zitiert als Olin 1980 in Greim, 1994) exponierten trächtige Ratten dermal gegenüber 0; 0,5; 1,5; 3 und 7 mg NP/kg x d mit Aquaphor-Creme als Trägermaterial. Die Exposition erfolgte von Trächtigkeitstag 6 bis 15, die Tiere wurden am Trächtigkeitstag 20 untersucht. Bei 7 mg/kg x d konnte maternale Toxizität (verminderte Körpergewichtszunahme) und Mortalität (5/25) festgestellt werden unter gleichzeitiger embryonaler Toxizität in Form von krummen Rippen, und Extremitäten. Die Autoren bewerteten diesen Effekt als sekundär bedingt durch die ausgeprägte maternale Toxizität. Der NOAEL für die embryotoxischen Effekte liegt bei 3 mg/kg x d.

In einer pränatalen Entwicklungsstudie an Kaninchen fanden sich bei Dosen bis zu 5 mg/kg x d (0; 1,0; 2,5 und 5 mg/kg x d) keine Effekte auf die Feten (zitiert als Olin 1987 j in Greim, 1994). Der NOAEL_{dev} in Kaninchen ist somit ≥ 5 mg/kg x d.

Eine Untersuchung an weiblichen Schweinen (vier Tiere je Dosisgruppe) mit 10; 30 bzw. 100 mg/kg x d und epikutaner Exposition führte in der höchsten Dosisgruppe zu keiner Konzeption der Muttertiere. In der mittleren und niedrigen Dosisgruppe waren abgesehen von einer verminderten Konzeption keine reproduktions- oder embryotoxischen Effekte zu beobachten.

Dermale Studien zur Entwicklungstoxizität von Zinkpyrithion liegen für Ratten, Kaninchen und Schweine vor (z.B. Nolen and Dierckman, 1979). Alle berichtete LOAEL-Werte liegen in oberhalb der für NP berichteten Werte.

6.2.4 ZUSAMMENFASSUNG

Nach oraler Applikation fanden sich bei Ratten ab einer Dosis von 7,5 mg/kg x d skelettale Veränderungen bei Feten (gegabelte, verkürzte, fehlende oder verschmolzene Rippen, verformte oder verschmolzene Sternumabschnitte). Der NOAEL für Entwicklungstoxizität in Ratten nach oraler Exposition liegt bei $\geq 3,5$ mg/kg x d, der höchsten getesteten Konzentration in dieser Studie.

Nach dermalen Exposition waren bei Ratten bei 7 mg/kg x d verminderte Fetengewichte und ebenfalls skelettale Veränderungen (Rippen, Extremitäten) zu beobachten. Der NOAEL der Entwicklungstoxizität nach dermalen Exposition kann mit 3 mg/kg x d beschrieben werden.

Die MAK-Begründung aus dem Jahr 2012 gibt an, dass sie die skelettalen Veränderungen in Feten als bewertungsrelevanten Effekt betrachtet werden, da diese bei unterschiedlichen Expositionswegen auftraten und vergleichbare Effekte auch nach Exposition gegenüber Zinkpyrithion auftraten. Daher werden diese Effekte nicht als unspezifische Folgewirkung der maternalen Toxizität interpretiert.

Die entwicklungstoxischen Effekte, die bei Exposition gegenüber Zinkpyrithion beobachtet wurden, entsprechen den Effekten, die durch NP verursacht werden (Rippenveränderungen der Feten). Dass Zinkpyrithion in einigen Studien nach oraler Exposition bereits in niedrigeren Dosen Effekte zeigt (NOAEL_{mat}, NOAEL_{dev}: 0,5 mg/kg x d bzw. 0,75 mg/kg x d), ist möglicherweise auf eine etwas höhere Wirkstärke der Substanz zurückzuführen: Zinkpyrithion ist toxischer als NP. Ein Vergleich der Letaldosen (LD₅₀) stützt diese Annahme (Zinkpyrithion LD₅₀ (4 h) inhalativ, Ratte: 140 mg/m³ bei Ganzkörperexposition, 610 mg/m³ bei Kopf-Nasen Exposition, LD₅₀ oral, Ratte 92-266 mg/kg Körpergewicht, Maus 160-1000 mg/kg Körpergewicht, NP LD₅₀ (4 h) inhalativ, Ratte: 800-1300 mg/m³, LD₅₀ oral, Ratte und Maus 1000-2000 mg/kg Körpergewicht).

Bisher ist es unklar, ob die beobachteten Effekte in Feten (Skelettveränderungen) auf die neurotoxische Wirkung von NP zurückzuführen sind. Denkbar wären skelettale Fehlbildungen verursacht durch Muskelatrophie (Hartwig, 2012).

7 EXPOSITION

Nach Expertenaussagen ist bei Anwendung von NP im wassergemischtem KSS mit maximal einer Konzentration von 0,05 % NP (500 ppm) zu rechnen. Zwar sind im Internet

Sicherheitsdatenblätter für das Konzentrat Angaben vorhanden, die bis Konzentrationen von < 1% im Konzentrat ausweisen. Hierbei handelt es sich jedoch um eine ungenaue Obergrenze, die im Rahmen dieses Vorhabens durch Herstellerbefragung spezifiziert und genauer auf $\leq 0,5\%$ eingegrenzt werden konnte. Bei einer Verdünnung (Konzentration: wassergemischter KSS = 1:10) ergeben sich die genannten 0,05%.

7.1 ORIENTIERENDE EXPOSITIONSABSCHÄTZUNG (INHALATION)

Wegen der geringen Flüchtigkeit gehen wir davon aus, dass in der Luft anteilig die gleiche Menge NP enthalten ist wie in der Flüssigkeit. Wir gehen zudem davon aus, dass der Luftorientierungswert von 10 mg KSS/m³ eingehalten wird. Dieser Wert ist eigentlich für gasförmig und als Aerosol vorliegenden KSS vorgesehen (Breuer, 1997; Breuer and Pfeiffer, 1989; Kiechle et al., 1997). Wir unterstellen an dieser Stelle im Sinne einer „worst case“ – Annahme, dass die gesamten 10 mg/m³ als Aerosol vorliegen und dass ein Anteil von 500 ppm im Aerosol als NP vorliegt. Es ergibt sich somit eine Expositionshöhe von $\leq 5 \mu\text{g NP/m}^3$.

Grundsätzlich ist von einer inhalativen Exposition auszugehen, jedoch sollte bei einem Stoff wie NP, der auch dermal gut resorbiert werden kann (Annahme von 50 % dermalen Resorption siehe hierzu auch Abschnitt 4), die Resorption über die Haut ebenfalls berücksichtigt werden (siehe folgender Abschnitt).

7.2 ORIENTIERENDE EXPOSITIONSABSCHÄTZUNG (DERMAL)

Für eine orientierende Abschätzung der dermalen Exposition wurde das RiskofDerm-Modell (Warren et al., 2006) herangezogen, das in einer in MS Excel[®] implementierten Version verwendet wurde. Hierbei wurden folgende allgemeine Eingangsparameter gesetzt:

- Dermal Exposure Operation (DEO) unit 6: „mechanical treatment“, da hier speziell die Verwendung von KSS genannt wird.
- Aggregatzustand: flüssig, da im Modell explizit KSS genannt werden, auch wenn ein festes Objekt bearbeitet wird.
- Dauer: 214 Minuten; dies stellt die Obergrenze des Validitätsbereichs in dieser DEO unit dar; für das Szenario 2 (siehe unten) dürfte dies allerdings einen „worst case“ darstellen.
- Konzentration NP im gebrauchsfertigen KSS: 0,05 %
- Dichte des KSS: 1 mg/ μl ; Riskofderm gibt die Exposition in μL aus, die mit einer Dichte von 1 in mg umgerechnet wurde.

Ferner wurden zwei Szenarien unterschieden:

- Szenario 1 nimmt einen größeren Abstand vom bearbeiteten Objekt (z.B. beim Drehen) an, dafür allerdings einen häufigen/konstanten Kontakt mit dem Kühlschmierstoff an.
- Szenario 2 hingegen nimmt eine größere Nähe zum bearbeiteten Objekt, aber einen seltenen/unregelmäßigen Kontakt an (z.B. beim Einrichten). Die Gesamtdauer von 214 Minuten wurde beibehalten, auch wenn diese Tätigkeit seltener ausgeführt wird als die des ersten Szenarios. Es ist angesichts des Ergebnisses wegen der größeren Nähe zum Produkt (KSS) das kritischere Szenario!

Das vom Modell ausgegebene und hier zusätzlich auf die KSS-Komponente umgerechnete Ergebnis stellt die potentielle dermale Exposition (d.h. ohne Berücksichtigung von Schutzausrüstung) dar.

Sie bezieht sich –unglücklicherweise- nur auf die Exposition des Körpers ohne Hände. Dies ist darin begründet, dass RiskofDerm generell eine Differenzierung der Exposition der Hände und des (Rest-)Körpers vornimmt, für das hier relevante Modell (DEO unit 6) aber nicht ausreichend qualifizierte Daten zur Abschätzung der Exposition der Hände vorlagen. Wir haben unten jedoch eine Abschätzung gemacht, dass die Abschätzung für den umgekehrten Fall: Exposition fast nur über die Handflächen, sehr vorsichtig ist.

Für die beiden Szenarien ergibt sich im 90. Perzentil eine potentielle dermale Exposition gegenüber NP von 6,1 bzw. 9,7 mg/d. Die entsprechenden 75. Perzentile, die bei einer Betrachtung der Exposition über verschiedene Pfade eine realistischere Betrachtung erlauben, liegen in beiden Szenarien etwa um den Faktor 2,6 niedriger. Die variierten Eingangsparameter sowie die Ergebnisse der Expositionsabschätzung sind im Folgenden zusammenfassend dargestellt.

Szenario 1

Parameter	Wert	Begründung		
Abstand	> 1 Armlänge	Typischerweise bei Dreharbeiten?		
Kontakthäufigkeit	Häufig/konstant	Als "worst case" angenommen		
Expositionsabschätzung		Median	75. Perzentil	90. Perzentil
Dermale Exposition (KSS)	mg/d	1.980	5.790	15.200
Dermale Exposition (NP)	mg/d	0,99	2,9	7,6

Szenario 2

Parameter	Wert	Begründung		
Abstand	≤ 1 Armlänge	Als "worst case" angenommen		
Kontakthäufigkeit	Selten/unregelmäßig	Aus Tätigkeit der Einrichterrinnen abgeleitet		
Expositionsabschätzung		Median	75. Perzentil	90. Perzentil
Dermale Exposition (KSS)	mg/d	3.170	9.275	24.300
Dermale Exposition (NP)	mg/d	1,6	4,6	12.2

In der folgenden Berechnung werden zwei Überlegungen diskutiert:

- Kann die Gesamtkörperbelastung ohne Hände gleichgesetzt werden mit einer Belastung im Wesentlichen nur der Hände (wie oben durchgeführt)?
- Sollte abschließend das 75-Perzentil oder das 90-Perzentil in dem jeweiligen Szenario verwendet werden?

Zu a) Die für die KSS selbst oben abgeschätzten Expositionen (15.200 und 24.300 mg im 90. Perzentil) liegen etwa im Bereich der 90. Perzentile die in einer jüngeren Übersichtsarbeit für die Exposition der Hände und Unterarme bei KSS-Verwendungen genannt werden (12.000-36.000 mg). Hierbei dürfte das untere Ende des Bereichs auch Daten aus Untersuchungen beinhalten, in denen Schutzhandschuhe getragen wurden (Cherrie and Semple, 2010). Die Belastungsbereiche „Gesamtkörperbelastung ohne Hände“ (verwendet) und Exposition Hände und Unterarme (keine besseren Daten für die Modellierung) entsprechen sich etwa.

Deshalb ist unsere Übertragung gerechtfertigt. Andere Daten außer dem 90-Perzentil sind in der Arbeit von Cherrie und Semple nicht verfügbar.

Zu b) Das obere Ende des genannten Bereichs (36000 mg) in Cherrie und Semple (2010) soll für beide Hände gelten, bei einer üblicherweise angenommenen Oberfläche von 840 cm² ergäbe sich allerdings eine Beladung von (36.000 mg/840 cm² =) 43 mg/cm², die deutlich über dem gerade noch als realistisch anzusehenden Bereich von 12 mg/cm² (EC, 2003) liegt. Aus diesem Grund und weil die anderen Annahmen bereits überwiegend unter „reasonable worst case“ –Bedingungen errechnet wurden, sehen wir als Vergleichswert das 75. Perzentil als hinreichend konservativ vor (4,6 mg NP/d).

Zusammenfassend erscheint eine dermale Exposition von **4,6 mg NP/d** (Szenario 2 für Körper bei langer Dauer; in Tabelle gelb schattiert hervorgehoben) somit eine konservative Abschätzung auch für Exposition der Hände plus (Rest)Körper darzustellen.

8 EXTRAPOLATION EINER TOLERABLEN KONZENTRATION

Eine detaillierte Darstellung der relevanten entwicklungstoxischen Studien erfolgte in Abschnitt 6.

Die beiden vorliegenden NOAEL-Werte für Entwicklungstoxizität in Ratten liegen bei $\geq 3,5$ mg/kg x d (orale Exposition) (zitiert als Olin 1989 a in Greim, 1994) beziehungsweise 3,0 mg/kg x d (dermale Exposition) (zitiert als Olin 1980 in Greim, 1994).

Der NOAEL in Höhe von 3,0 mg/kg x d nach dermaler Exposition wird als Grundlage herangezogen, um eine humanäquivalente Luftkonzentration am Arbeitsplatz zu berechnen. Nach Division durch einem Faktor 4 (für allometrisches Scaling von der Ratte auf den Menschen) ergibt sich eine humanäquivalente Dosis von:

0,75 mg/kg Körpergewicht x d.

Unter Annahme von 60 kg Körpergewicht (Begründung hierzu siehe Abschnitt 3) kann daraus eine Gesamtdosis von 45 mg/d berechnet werden.

8.1 UMRECHNUNG AUF 100% INHALATIVE AUFNAHME

Da von 100%iger dermaler Resorption, sowie 10 m³ Atemvolumen pro Arbeitstag ausgegangen wird, kann eine humanäquivalente Luftkonzentration am Arbeitsplatz in Höhe von

$$45 \text{ mg/d} / 10 \text{ m}^3/\text{d} = 4,5 \text{ mg/m}^3$$

berechnet werden.

Der in der MAK-Begründung (Hartwig, 2012) errechnete NOAEC_{dev}-Wert in Höhe von 5,25 mg/m³ wird ebenfalls ausgehend vom NOAEL für Entwicklungstoxizität in Höhe von 3 mg/kg x d (dermale Exposition von Ratten) berechnet. Einziger Unterschied zu der hier dargestellten Berechnung ist die Standardannahme von 70 kg Körpergewicht in der MAK-Begründung vs. 60 kg (dieses Gutachten).

Wäre als Grundlage dieser Berechnung die maternale Toxizität, die in entwicklungstoxischen Studien beobachtet wurde herangezogen, so würde ein NOAEL von 0,5 mg/kg x d angesetzt werden. Dieser wird bei Olin 1989 a (zitiert nach Greim, 1994) in einer oralen Zwei-Generationenstudie beschrieben. Der LOAEL für maternale Effekte liegt hier bei 1,5 mg/kg x d (u.a. Muskelatrophie der oberen Hinterextremitäten). Eine Umrechnung in humanäquivalente Luftkonzentrationen ergibt eine NOAEC von 0,75 mg/m³.

Wie bereits erwähnt, ist laut dem AGW-Konzept ein 10-facher Abstand zwischen der Exposition und der NOAEC_{dev} erforderlich um die Schwangerschaftskategorie „Y“ vergeben zu können. Daraus ergibt sich zunächst:

NOAEC = 4,5 mg/m³ dividiert durch 10: „Sichere Luftkonzentration unter Berücksichtigung der Entwicklungstoxizität“ ≤ 0,45 mg/m³ (Annahme: 100% Aulastung über Inhalation; keine Aufnahme des Stoffs über die Haut).

8.2 BERÜCKSICHTIGUNG EINER ANTEILIGEN PERKUTANEN AUFNAHME

Wie in Abschnitt 7.2 dargestellt, muss zusätzlich zur inhalativen Aufnahme auch von einer perkutanen Aufnahme von NP ausgegangen werden. Es wird eine dermale Exposition von 4,6 mg/d (Szenario 2 für Körper bei langer Dauer; 75. Perzentil) angenommen. Unter Annahme von 50 % dermalen Resorption entspricht dies 2,3 mg/d. Diese dermal aufgenommene Menge entspricht einer Luftkonzentration von maximal 0,23 mg/m³ (= 2,3 mg/10 m³) (bei Exposition gegenüber 230 µg/m³ (inhalativ) würde genauso viel aufgenommen, die es der Aufnahme / Tag über die Haut entspricht).

Unter Berücksichtigung der dermalen Exposition der Frauen ergibt sich somit für die tolerierbare Luftexposition ein Wert von

$$0,45 \text{ mg/m}^3 - 0,23 \text{ mg/m}^3 = 0,22 \text{ mg/m}^3$$

Folglich ergibt sich:

Orientierungswert für NP,

der zugleich vor entwicklungstoxischen Schäden schützt und bei dem eine relevante Aufnahme von NP über Hautkontakt berücksichtigt ist (abgerundet):

0,2 mg/m³

9 DISKUSSION UND SCHLUSSFOLGERUNGEN

Die vorliegende Ausarbeitung befasst sich mit den entwicklungstoxischen Effekten von NP. Ausgehend von einem NOAEL für entwicklungstoxische Effekte in Ratten nach dermalen Exposition in Höhe von 3 mg/kg x d kann eine humanäquivalente Luftkonzentration in Höhe von 4,5 mg/m³ berechnet werden. Die Unterstellung einer dermalen Resorption von 100 % im Tierexperiment ist dabei nicht konservativ (niedrigere Effektdosis bei niedrigerer perkutaner Resorption), scheint jedoch gerechtfertigt, da der Wert in gleicher Höhe wie nach oraler Exposition liegt (oral: NOAEL_{dev} = 3,5 mg/kg x d; dermal: NOAEL_{dev} = 3 mg/kg x d);

die Annahme einer niedrigeren Resorption hätte zu einer höheren systemischen Toxizität nach dermalen Aufnahme im Vergleich zur Schlundsondenexposition bei etwa gleicher äußerer Expositionshöhe geführt. Dafür gibt es keine Hinweise.

Auch die mögliche enterohepatische Zirkulation nach oraler Aufnahme scheint sich nicht stark auf den Pfad-zu-Pfad-Vergleich auszuwirken. Maternale Lähmungseffekte nach oraler Exposition liegen in der Ratte in der gleichen Größenordnung wie die gleichen Effekte nach Inhalation: (vgl. Abschnitt 6.2.2): $LOAEC_{\text{aus oral}} = 1,5 \text{ mg/kg} \times \text{d} / 4 = 0,6 \text{ mg/kg} \times \text{d} \times 60/10 = 3,6 \text{ mg/m}^3$; $NOAEC_{\text{aus oral}} = 1,2 \text{ mg/m}^3$. Es liegen also keine Hinweise darauf vor, dass eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (oral → inhalativ) nicht zulässig wäre.

Folgende Unsicherheiten sind jedoch zu beachten:

- Die Bewertung der Skelettveränderungen als advers ist eine vorsichtige Bewertung. Möglicherweise treten diese Effekte nur sekundär zu maternaler Toxizität auf und die beschriebenen Veränderungen sind nicht sicher als nachteilig (advers) einzuordnen.
- Eine Einsicht der Originalarbeiten zur Entwicklungstoxizität war nicht möglich, da alle Arbeiten unveröffentlicht sind.
- Die dermale Resorption von NP beim Menschen wird mit 50 % angenommen. Entsprechende Quantifizierungen sind nicht gut abgesichert, jedoch vorsichtig.
- Bei der anteiligen Hautbelastung wurde ein Szenario aus RiskofDerm übernommen, das nur ungefähre Hautbelastungen abschätzen kann, jedoch handelt es sich wiederum um ein vorsichtig ausgelegtes Szenario.
- Die oben geschätzte Luftkonzentration ist nicht durch Messwerte bestätigt, sondern wurde über die Annahme: „Gleiche Konzentration im Aerosol wie im wassergemischten Kühlschmierstoff“ abgeschätzt. Es handelt sich hierbei also um eine grobe Abschätzung, die jedoch vorsichtig erscheint. Es wäre empfehlenswert, die resultierende Raumluftkonzentration durch Messwerte abzusichern.
- Die genannten Gehalte von NP im Wassergemischten KSS wurden von Herstellerseite genannt, hier jedoch ohne Prüfung übernommen.

Mit diesen Einschränkungen ergibt sich ein eindeutiges Bild:

Die Luftkonzentration, die zugleich vor entwicklungstoxischen Schäden schützt, wobei eine relevante Aufnahme von NP über Hautkontakt berücksichtigt ist, liegt bei $0,2 \text{ mg/m}^3$.

Die zu erwartende Luftkonzentration auf Basis der Expositionsabschätzung liegt bei ca. $5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$.

Es resultiert ein „margin of safety“ (MoS) von ca. 40 ($200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ zu $5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$). Somit ist bei Anwendung von Natriumpyrithion in Kühlschmierstoffen nicht mit entwicklungstoxischen oder maternaltoxischen Effekten für Schwangere zu rechnen.

Die Zuordnung einer Schwangerschaftsgruppe „Z“ in der TRGS 900 hat für das hier zu prüfende Expositionsszenario keine einschränkende Bedeutung.

10 ZUSAMMENFASSUNG

Zu Natriumpyrithion (CAS-Nummer: 3811-73-2; 15922-78-8) liegt ein Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) nach TRGS 900 in Höhe von 1 mg/m^3 vor. Zusätzliche Hinweise sind eine Markierung „H“ (Hinweis auf die Gefahr einer perkutanen Resorption) und Markierung „Z“ (Hinweis auf ein nicht auszuschließendes entwicklungstoxisches Potenzial, das auch bei Einhaltung des AGW noch relevant sein könnte).

Natriumpyrithion wird in wassermischbaren und somit in wassergemischten Kühlschmierstoffen (KSS) als Fungizid eingesetzt. Da auch Frauen an entsprechenden Arbeitsplätzen gegenüber KSS über die Luft (Einatmung von Aerosolen) und über Hautkontakt (Aerosoldeposition und direkter Kontakt mit belasteten Werkstücken oder Benetzung der Haut mit KSS/ Spritzer) exponiert sein können, war eine Gefährdungsabschätzung vorzunehmen und zu prüfen, bei welcher Luftkonzentration ein sicherer Umgang mit Natriumpyrithion-haltigem KSS möglich ist.

Analog dem Vorgehen der MAK-Kommission wurde eine tierexperimentelle Studie mit dermalen Exposition für die Bewertung der Entwicklungstoxizität und maternalen Toxizität herangezogen. Die entsprechende Dosis ohne nachteilige gesundheitliche Effekte liegt bei 3 mg/kg Körpergewicht und Tag. Diese Dosis lässt sich in eine Luftkonzentration von $4,5 \text{ mg/m}^3$ (NOAEC) umrechnen. Als „sicher“ (entsprechend der Möglichkeit, die Schwangerschaftsgruppe „Y“ zuzuordnen) gilt eine Luftkonzentration, die um den Faktor 10 niedriger liegt als dieser berichtete NOAEC. Damit resultiert eine sichere Konzentration von $450 \text{ } \mu\text{g/m}^3$, wenn davon ausgegangen wird, dass keinerlei Hautkontakt mit der Substanz besteht.

Realistischerweise muss jedoch angesichts der Markierung „H“ und der Expositionsbedingungen am KSS-Arbeitsplatz davon ausgegangen werden, dass auch ein relevanter Hautkontakt mit dem KSS auftreten kann. Über eine Modellierung wurde deshalb eine Dosis berechnet, die am Arbeitstag über die Haut aufgenommen werden könnte. Diese Dosis wurde berücksichtigt, um den tolerablen Wert über die Luftaufnahme zu korrigieren (zu reduzieren).

Die Luftkonzentration, die zugleich vor entwicklungstoxischen Schäden schützt, wobei eine relevante Aufnahme von NP über Hautkontakt berücksichtigt ist, liegt dann bei $0,2 \text{ mg/m}^3$ ($200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$). Angesichts der üblichen (und konservativ abgeschätzten oberen) Inhaltmenge von Natriumpyrithion in KSS-Konzentraten und wassergemischten KSS wurde zudem eine maximal zu erwartende Luftkonzentration am KSS-Arbeitsplatz ausgerechnet. Diese liegt bei ca. $5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$. Es wäre zu begrüßen, wenn diese konservative, jedoch nur grob abschätzbare Luftkonzentration durch Messwerte abgesichert werden könnte.

Es resultiert ein „margin of safety“ (MoS) von ca. 40 ($200 \text{ } \mu\text{g/m}^3$ zu $5 \text{ } \mu\text{g/m}^3$). Somit ist bei Anwendung von Natriumpyrithion in Kühlschmierstoffen nicht mit entwicklungstoxischen Effekten oder maternaltoxischen Effekten für Schwangere zu rechnen.

Die Zuordnung einer Schwangerschaftsgruppe „Z“ in der TRGS 900 hat für das hier zu prüfende Expositionsszenario keine einschränkende Bedeutung.

11 LITERATUR

ACP, Advisory Committee on Pesticides (2003)

Evaluation on: ZINC PYRITHIONE: USE AS A BOOSTER BIOCIDES IN ANTIFOULING PRODUCTS. Issue No. 208

Prepared by: The Health and Safety Executive, Biocides & Pesticides Assessment Unit, UK

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2010)

Bekanntmachung zu Gefahrstoffen. Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. BekGS 901

Das Gemeinsame Ministerialblatt, 61 (32), 691-696

http://www.baua.de/cln_135/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/Bekanntmachung-901.html

AGS, Ausschuss für Gefahrstoffe (2012)

Technische Regeln für Gefahrstoffe – Arbeitsplatzgrenzwerte (TRGS 900). Ausgabe: zuletzt geändert und ergänzt: GMBL 2012 S. 715-716 [Nr. 40]

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

online: <http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/TRGS-900.html>

Breuer, D. (1997)

Messen und Beurteilen von Kühlschmierstoffen

Sicherheitsingenieur, 28, 18-23

Breuer, D.; Pfeiffer, W. (1989)

Meßverfahren zur Bestimmung der Ölnebel- und Öldampfkonzentrationen an Arbeitsplätzen

Staub - Reinhaltung der Luft, 49, 353-357

Cherrie, J.W.; Semple, S. (2010)

Dermal exposure to metalworking fluids and medium-chain chlorinated paraffin (MCCP)

Annals of Occupational Hygiene, 54, 228-235

EC, European Commission (2003)

Technical Guidance Document in Support of the Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances and Directive 98/8/EC of the European Parliament and of the Council Concerning the Placing of Biocidal Products on the Market

Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, European Chemicals Bureau, Ispra, Italy

Greim, H. (1994)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 20. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, VCH Verlag Weinheim

Greim, H. (2001)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 33. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

Hartwig, A. (2012)

Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Loseblattsammlung, 52. Lfg

DFG Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag Weinheim

IFA, Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung (2013)

GESTIS-Stoffdatenbank. Gefahrstoffinformationssystem der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung

<http://www.dguv.de/ifa/de/gestis/stoffdb/index.jsp>

Kiechle, A.; Müller, J.; Rocker, M.; Sonnenschein, G.; Storck, J.; Blome, H.; Breuer, D. (1997)

Probleme bei der Anwendung des Luftgrenzwertes für Kühlschmierstoffe

Die BG, 723

Nolen, G.A.; Dierckman, T.A. (1979)

Reproduction and teratology studies of zinc pyrithione administered orally or topically to rats and rabbits

Food and Cosmetics Toxicology, 17, 639-649

SCCNFP, Scientific Committee on Cosmetic Products and Non-Food Products (2002)

Opinion concerning Zinc Pyrithione, Colipa n° P81. SCCNFP/0671/03, final

http://ec.europa.eu/food/fs/sc/sccp/out225_en.pdf

Warren, N.D.; Marquart, H.; Christopher, Y.; Laitinen, J.; van Hemmen, J.J. (2006)

Task-based dermal exposure models for regulatory risk assessment

Annals of Occupational Hygiene, 50, 491-503

