

7 års forskning i nanosikkerhed - status efter Dansk Center for Nanosikkerhed 1 & 2

Ulla Vogel
Professor, NFA
Email: ubv@nfa.dk

Dagbladet Information d 9. september 2019



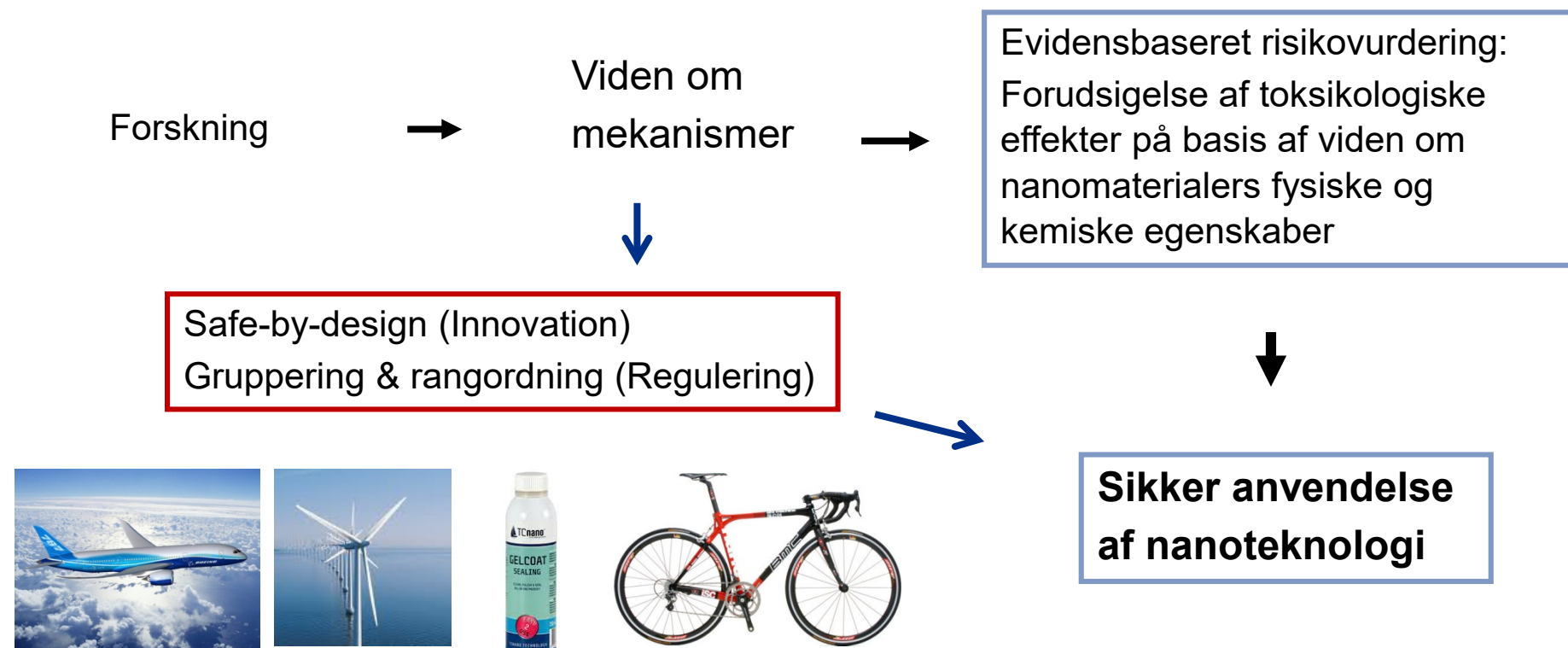
»Og nu kommer det rigtig positive: Partikelforureningen bliver reduceret 20-30 gange. Det er rigtig, rigtig godt, for det er dem, der giver problemer. De er virkelig skadelige og øger risikoen for cancer, fordi de er så små og går ned i lungevævet,« siger Hans Otto Kristensen og pointerer, at der altså også er folkesundhedsmæssige fordele ved Ellen.

Nanosikkerhed på Det Nationale Forskningscenter for Arbejdsmiljø



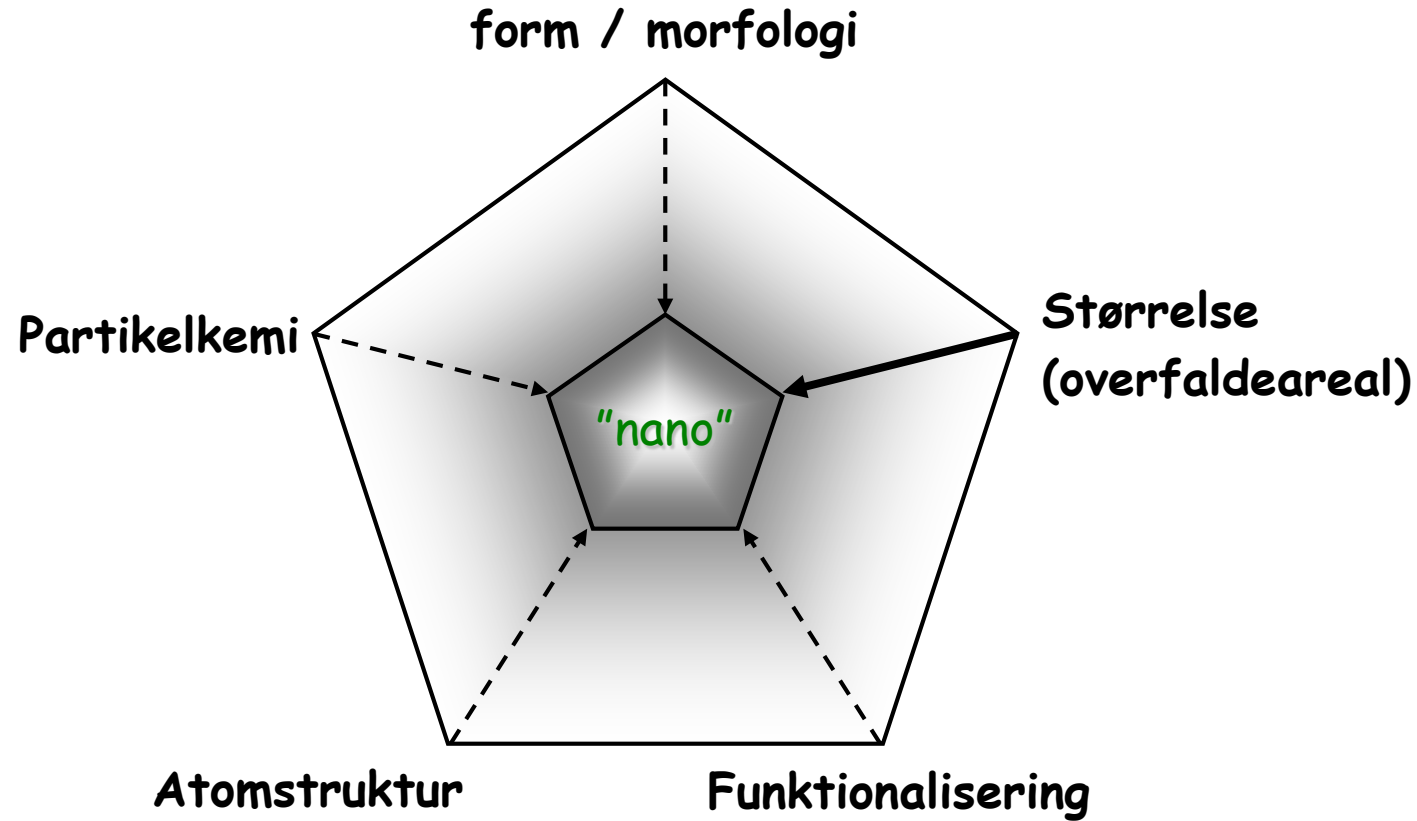
- Sektorforskningsinstitut under Beskæftigelsesministeriet
- Nanosikkerhed som strategisk forskningsområde siden 2005
- 35-40 årsværk indenfor nanosikkerhed
- Rådgiver for Arbejdstilsynet, Miljøstyrelsen, EU, OECD, WHO
- Tidligere og nuværende partner i mere end 25 EU-projekter om nanosikkerhed

Vores vision



Innovationssatsning på nanoteknologi i Danmark

Udfordringen: mange forskellige nanomaterialer



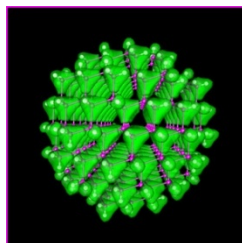
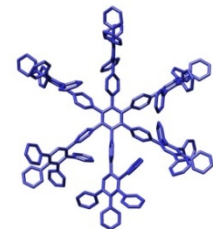
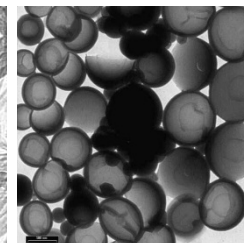
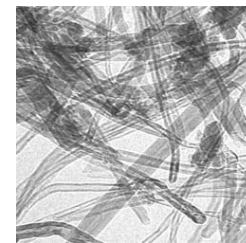
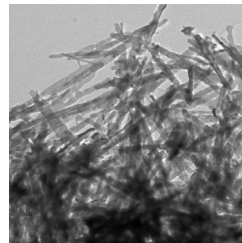
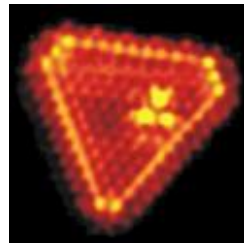
Det periodiske system

Grupper

- Alkalimetaller
- Alkaliske jordmetaller
- Overgangsmetaller

Perioder

www.BioSite.dk



Dansk Center for Nanosikkerhed 1 og 2

Dansk Center for Nanosikkerhed: 30 mio. kr. fra Arbejds miljøforskningsfonden

- 1. maj 2012- 30. april 2016
- Deltagende institutioner: NFA, Københavns Universitet, Syddansk Universitet, Danmarks Tekniske Universitet, Teknologisk Institut

Dansk Center for Nanosikkerhed 2: 30 mio. kr. på finansloven

- 1. januar 2016- 31. august 2019
- Deltagende institutioner: NFA, Københavns Universitet, Danmarks Tekniske Universitet, Teknologisk Institut

Stor synergi med parallelle EU-projekter om nanosikkerhed og omfattende internationalt samarbejde.

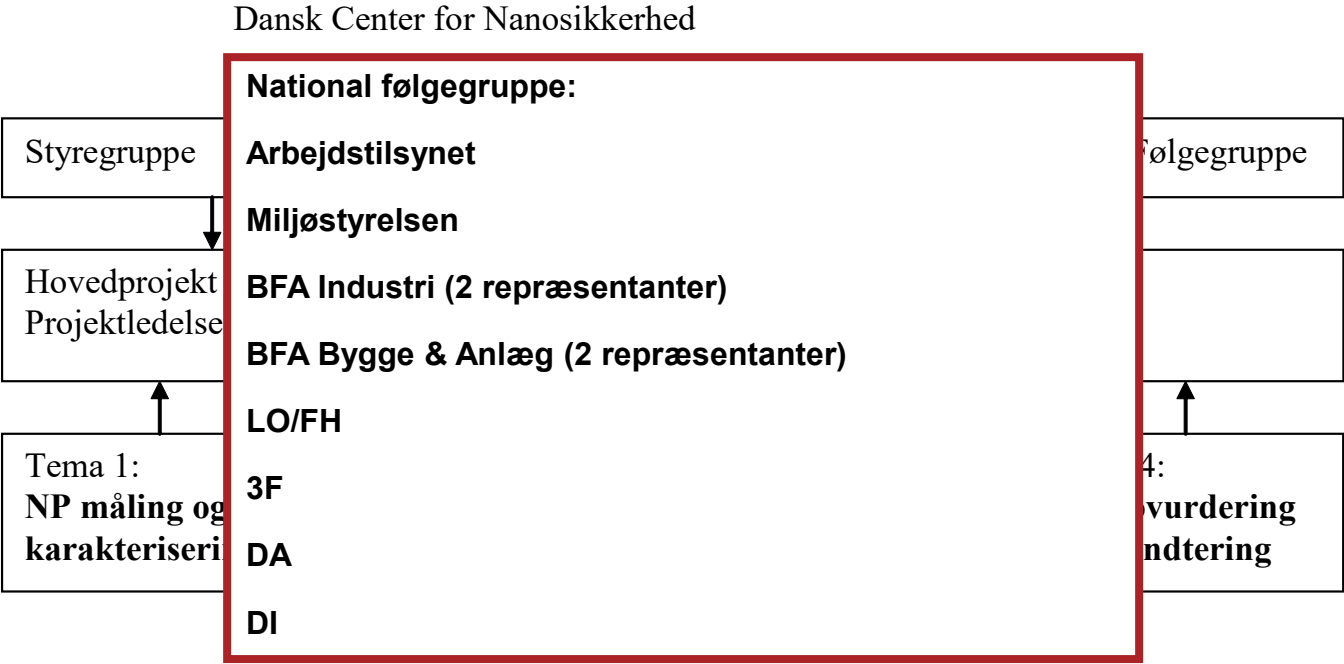
Dansk Center for Nanosikkerhed 1 & 2

Formål

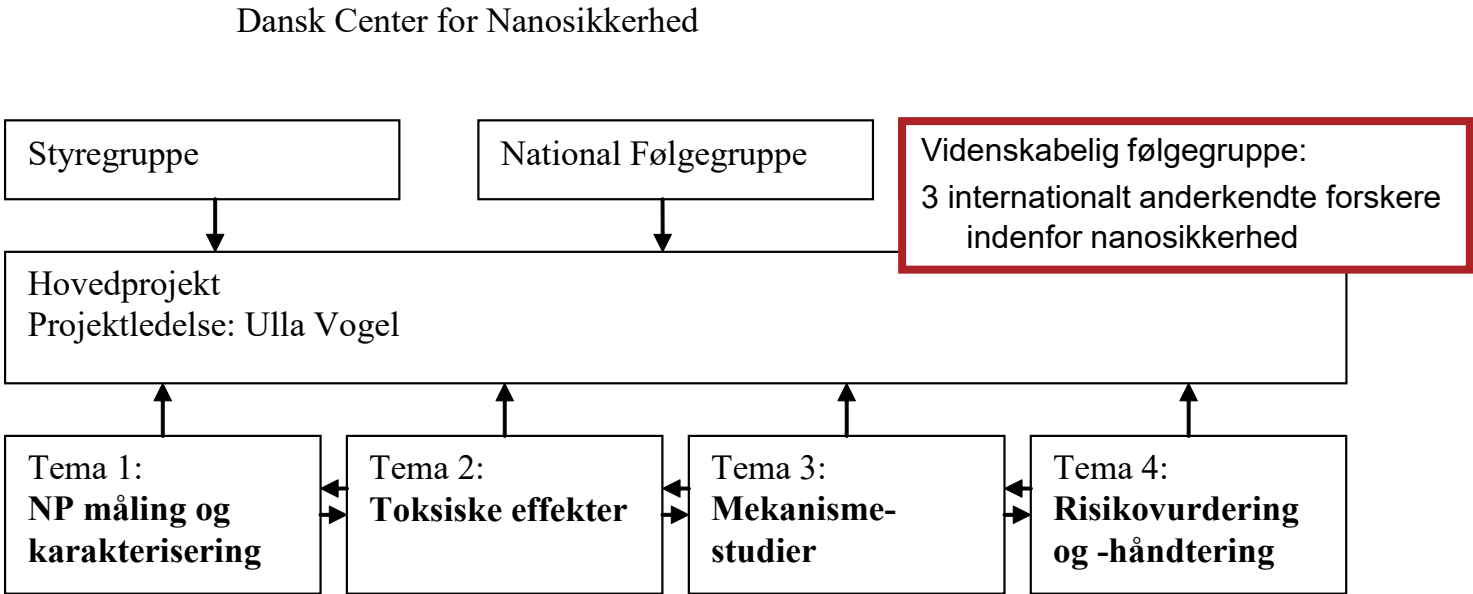
- Bedre eksponeringsvurderinger
- Bedre toksikologiske undersøgelser
- Bedre kendskab til de grundlæggende mekanismer
- Bedre modeller til risikovurdering og risikohåndtering



Centeropbygning



Centeropbygning



Resultater – den meget korte version

Er nanopartikler farligere at indånde end større partikler med samme kemiske sammensætning?

Ja!

Er der udsættelse for nanomaterialer på danske arbejdspladser?

Ja!

Er niveauerne høje nok til at udgøre en potentiel helbredsrisiko?

Ja!

Er det farligt at indånde nanopartikler?

Kulbaserede nanopartikler og risiko for kræft

Biomoniteringsstudier i dieseldrevne tog i samarbejde med DSB:

- 29 frivillige kørte med dieseldrevne tog eller med elektrisk tog i 6 timer dagligt 3 dage i træk.
- Efter 3 dages eksponering for dieseludstødning havde forsøgspersonerne:
 - øget niveau af DNA-skader i blodceller
 - let nedsat lungefunktion.

Kilde: Andersen et al, PF&T 2019

Impact:

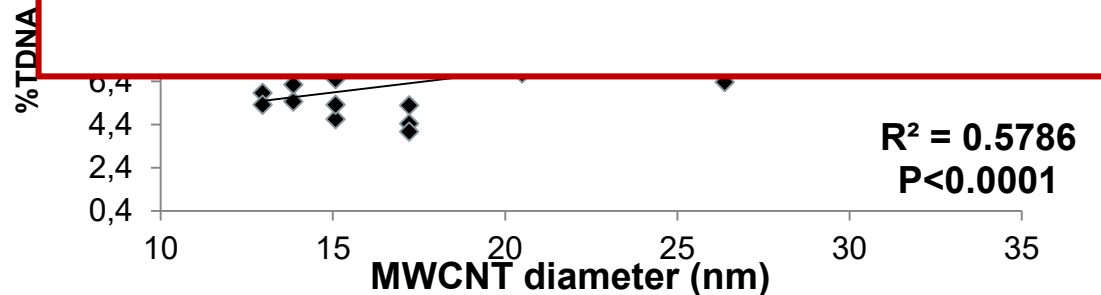
DSB har fremrykket udfasningen af dieseldrevne ME-tog

Dyrestudier med kulstofnanorør:

- Diameter forudsiger DNA-skadende effekt
- Overfladeareal forudsiger inflammation og akutfaserespons
- Det betyder at tykke kulstofnanorør øger risiko for kræft, mens tynde kulstofnanorør mest øger risiko for hjertekarsygdom.

Impact:

Arbejdstilsynet har bedt NFA om at udarbejde dokumentation for en helbedsbaseret grænseværdi for kulstofnanorør som er under behandling i arbejdsmiljøsystemet



Indåndede partikler giver akutfaserespons som forårsager hjertekarsygdom

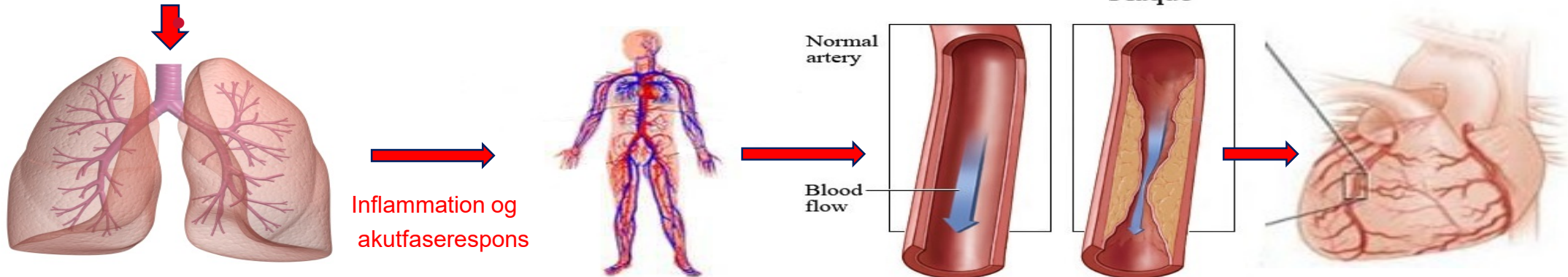
Indånding af partikler forårsager åreforkalkning via akutfaserespons

Indånding af nanopartikler

Akutfaseproteiner i blodbanen

Åreforkalkning

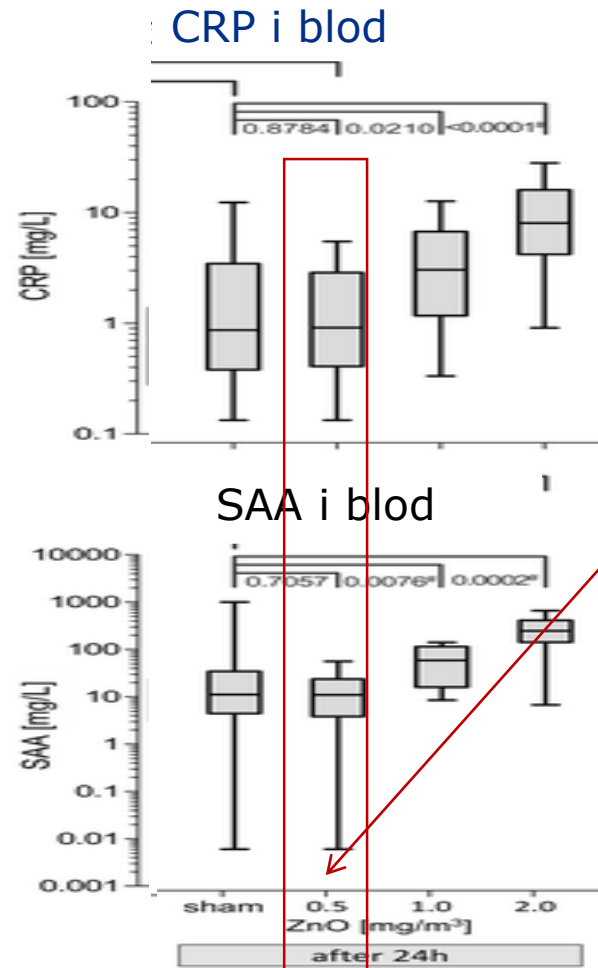
Hjertekarsygdom



Ny viden

Kendt viden

Også i mennesker: Indånding af zinkoxid (ZnO) forårsager dosisafhængigt akutfaserespons hos frivillige forsøgspersoner



Nuleffektniveau:
• 0,5 mg/m³

Studiedesign:

- 16 frivillige forsøgspersoner
- Indåndede 0, 0,5, 1 eller 2 mg/m³ ZnO-partikler i 4 timer
- Grænseværdi: 5 mg/m³ i 8 timer
- Akutfaseresponsproteiner CRP og SAA målt i blod.

Impact:

Arbejdstilsynet har bedt NFA om at udarbejde dokumentation for helbedsbaseret grænseværdi for ZnO. Dokumentationen bliver afleveret til AT i 2020

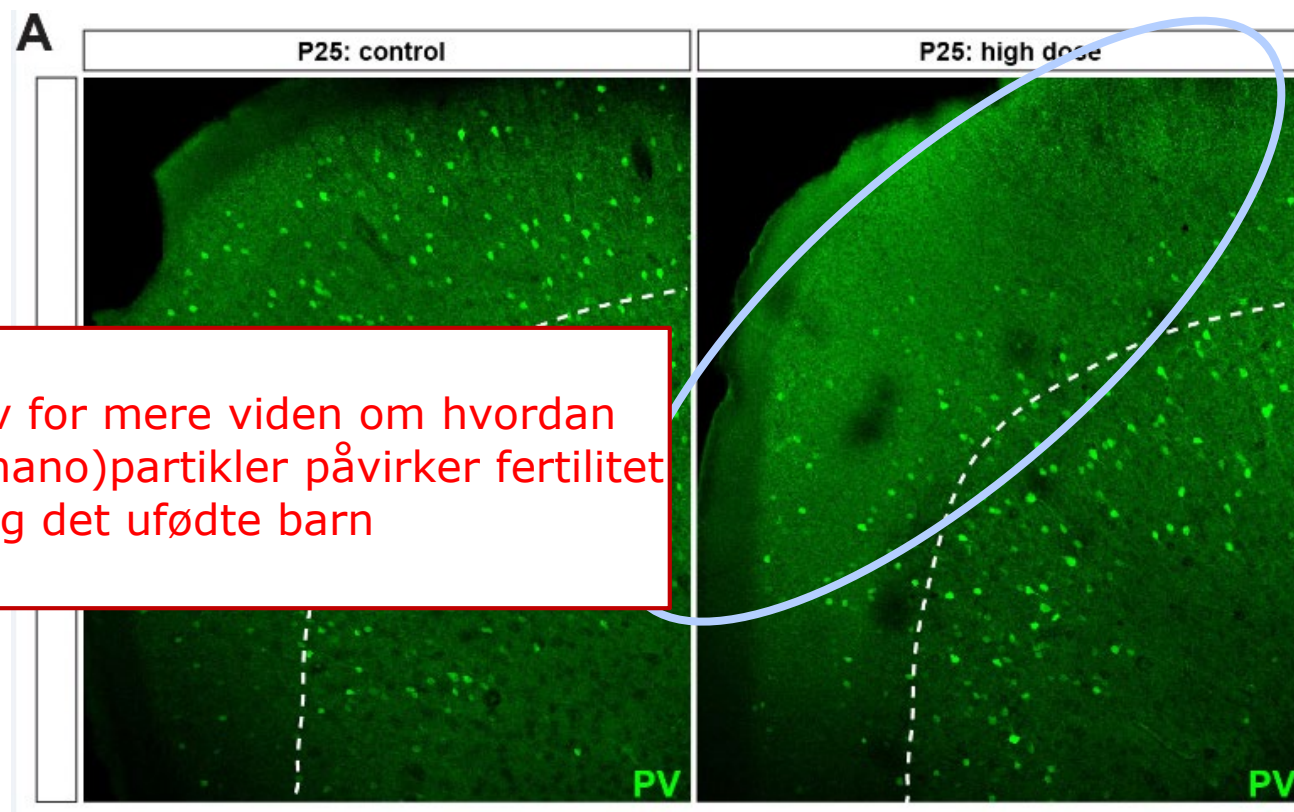
Hvis drægtige mus indånder partikler, kan afkommets hjerneudvikling påvirkes

Studiedesign:

- Drægtige mus indåndede kulstof nanopartikler
- Eksponeringen svarede til 1 og 8 timer ved den danske grænse
- Ungernes hjerner blev undersøgt ved mikroskop da de var mangemåned gamle.

Resultaterne viste, at ungerne fik varige forandringer i hjernevævet.

Der er behov for mere viden om hvordan indånding af (nano)partikler påvirker fertilitet og det ufødte barn



Ungerne havde fx et lavere antal af en bestemt type nerveceller i hjernen (parvalbumin positive interneuroner).

Har vi eksponering for nanomaterialer på danske arbejdspladser?

- Telesurvey i udvalgte brancher
- Arbejdspladsmålinger
- Biomonitoringsstudier



TEKNOLOGISK
INSTITUT

Telesurvey i udvalgte brancher (Teknologisk Institut)

- 1.991 virksomheder kontaktet
- 1.217 deltog.

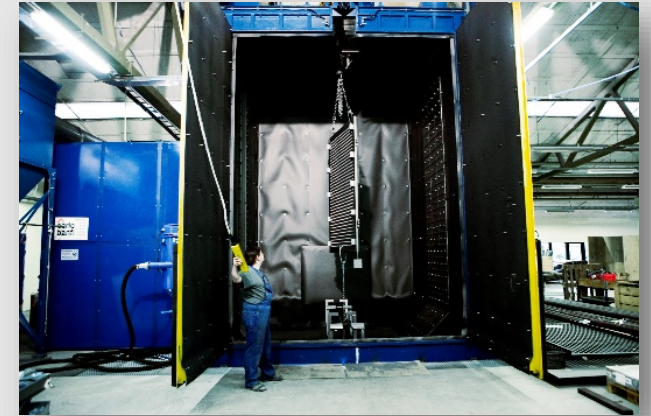


Udvalgte brancher til undersøgelsen

- Føde-, drikke- og tobaksvarer
- Tekstil- og læderindustri
- Træ- og papirindustri og trykkerier
- Olieraffinaderier
- Kemisk industri
- Medicinalindustrien
- Plast-, glas- og betonindustrien
- Metalindustrien
- Elektronikindustrien
- Fremstilling af elektronisk udstyr
- Maskinindustrien
- Transportindustrien
- Møbel- og anden industri mv.
- Forskning og udvikling.



TEKNOLOGISK
INSTITUT





Arbejder virksomhederne med nanomaterialer?

Arbejder virksomhederne med nanomaterialer? (N=1.217)		
	Antal virksomheder	Andel af virksomheder
Forsker i/udvikler eller producerer nanomaterialer	17	1 %
Anvender nanomaterialer i processer	88	7 %
Potentiel bruger af nanomaterialer	150	12 %
Med sikkerhed ikke	962	80 %



POTENTIAL OF FIBERS EXPOSURE



Mechanical tests (sawing) of glass or carbon fibers embedded in epoxy as a matrix

Measurement strategy



Near Field

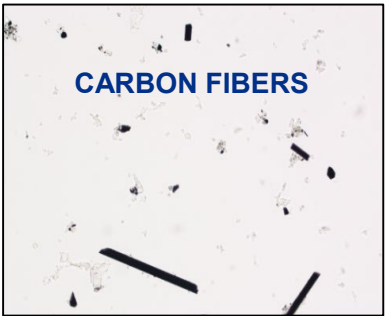
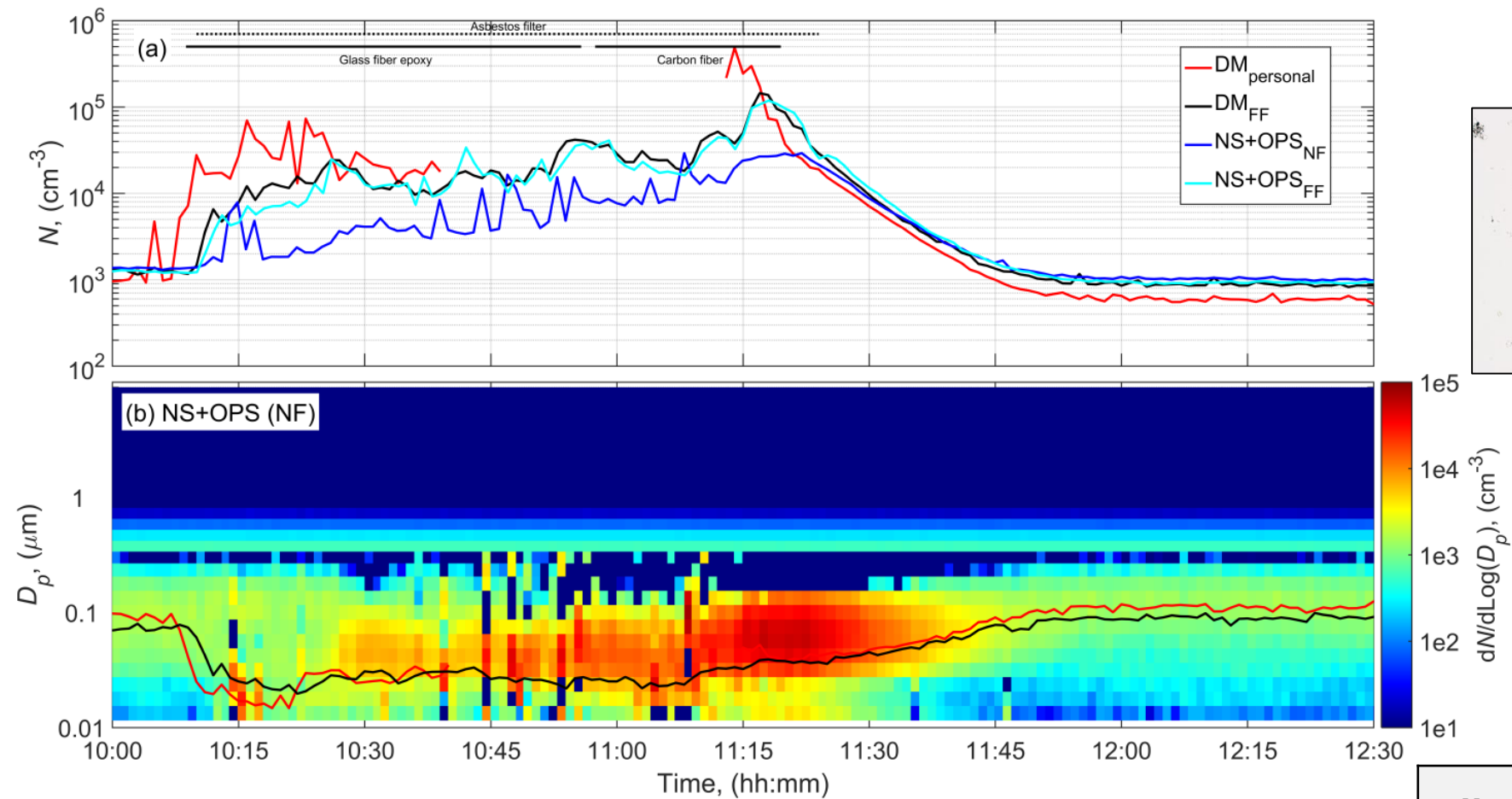
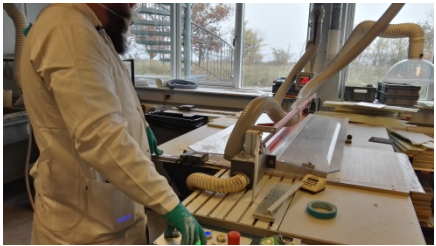
Far Field

Breathing zone

Sawing

RESULTS

Mechanical tests



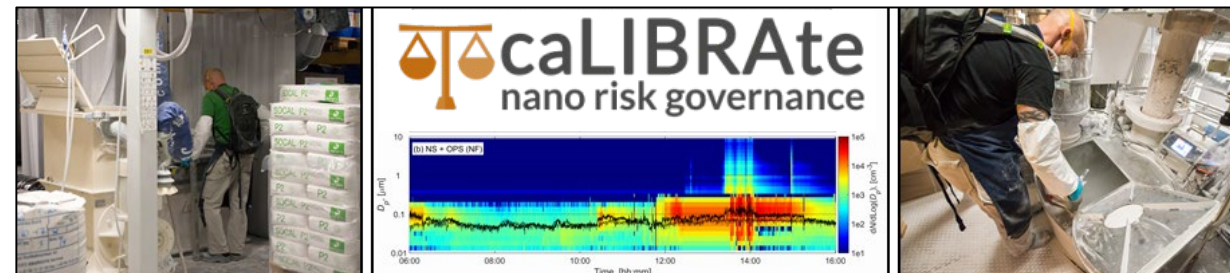
0.06 fibers cm⁻³

- Only 4% fibers according to the WHO definition
- 99% of fibers have width <10 μm

N increased 53 times at BZ and 17 times at FF and the mean particle size decreased when compared to non-activity levels: **exhaust air volume flow rate was not sufficient**

Material	Recommended OEL	Reference
Carbon fibers	0.01 fibres cm ⁻³ (10 times lower than the REL for CNT and nanofibers as proposed by NIOSH)	Precautionary principle

POTENTIAL OF TiO_2 EXPOSURE DURING PAINT PRODUCTION

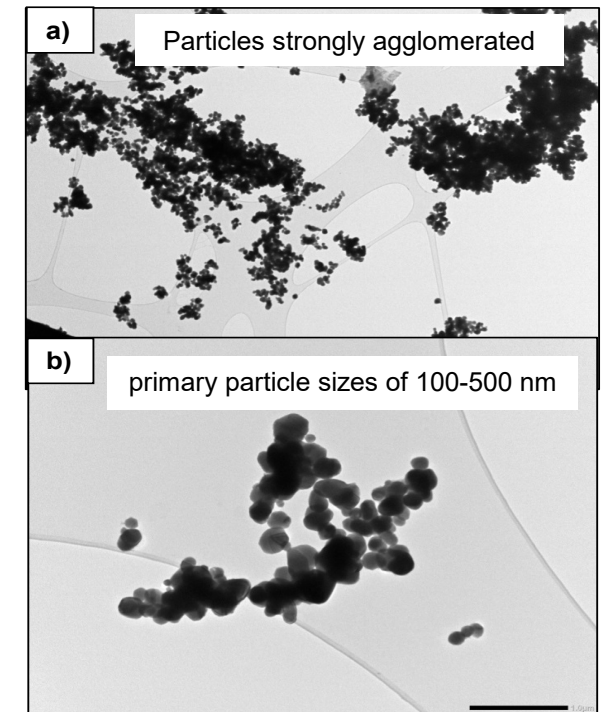
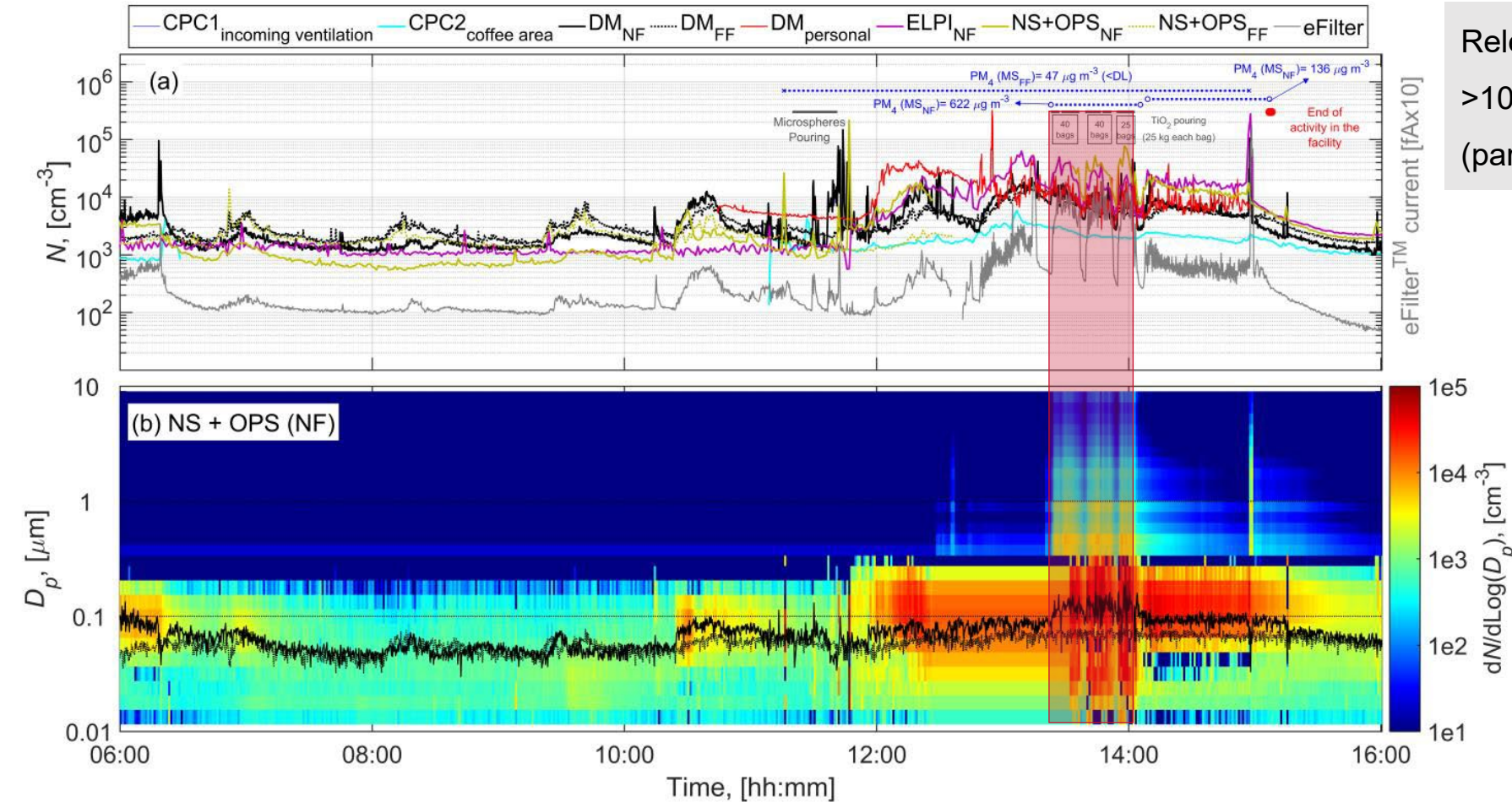


Measurement strategy: simultaneous measurements in emission (near field; NF), background location (far field; FF), in breathing zone (BZ) and emitters

RESULTS

Pouring TiO₂

Relevant exposure levels in NF and personal >10⁴ cm⁻³ during TiO₂ pouring activity (particles > 20 nm)



Respirable mass exposure levels while pouring TiO₂ > 1 mg m⁻³



	Recommended OEL	Reference
Fine TiO ₂ (< 2.5 μm)	2.4 mg m ⁻³	8h TWA (NIOSH, 2011)
Ultrafine TiO ₂ (10 - 100 nm)	0.3 mg m ⁻³	

Eksponering for proces-genererede nanopartikler

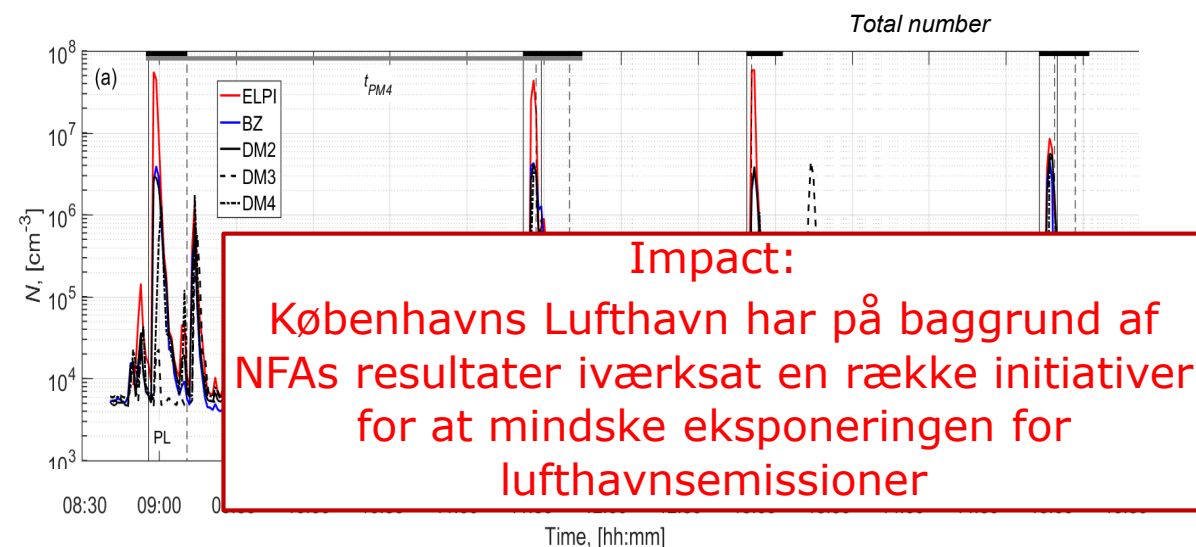
El- og dieseldrevne tog:

Exposure	Electric ($n = 29$)	Diesel ($n = 54$)	Mean difference (95% CI)
Black carbon ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	1.8 (0.5)	10.3 (2.0)	8.5 (7.9; 9.1)***
Ultrafine particles from DiscMini ($\#/\text{cm}^3$) ^{a)}	8100 (2400)	189,200 (91,900)	181,000 (153,700; 208,400)***
Ultrafine particles from NanoTracer ($\#/\text{cm}^3$)	9100 (3500)	133,400 (52,100)	124,300 (110,000; 138,500)***
NO _x ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	45 (16)	363 (73)	317 (297; 338)***
NO ₂ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	18 (9)	54 (16)	36 (31; 42)***

De målte eksponeringsniveauer forårsager DNA skader i blodet på frivillige forsøgspersoner, men er langt under den nye EU grænseværdi for dieseludstødning
(50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ EC= 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ black carbon)

Arbejdspladsmålinger på en ikke-kommerciel flystation:

Op til 1 mg/m^3 flyemissionspartikler i indåndingszonen hos klarmeldere, når fly letter.



Virkemidler og formidling



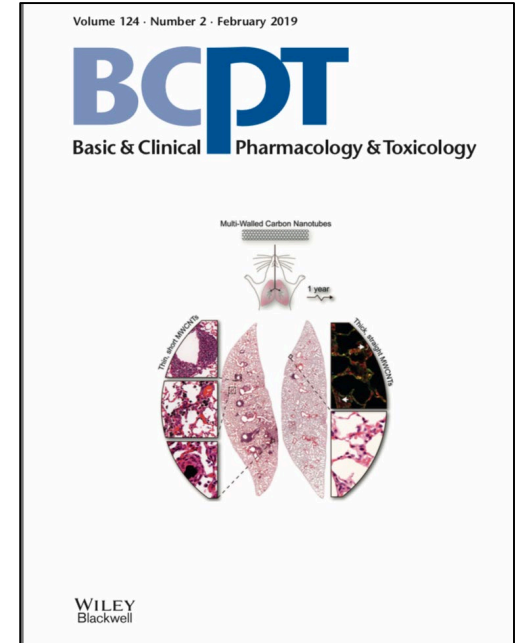
Resultater fra Dansk Center for Nanosikkerhed 1 & 2

Videnskabelige aktiviteter:

- 117 videnskabelige publikationer i peer reviewede tidsskrifter og flere på vej...(vi lovede ca. 100)
- 8 bogkapitler
- 3 forsider – Toxicological Sciences, Experimental and Molecular Medicine, Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology
- 12 uddannede ph.d.'er

Formidling af viden:

- 95 nyheder, NFA's hjemmeside og nyhedsbrev
- 67 foredrag for AM-professionelle
- 59 forelæsninger/undervisningstimer
- 13 temamøder & 1 kursus i NanoSafer
- 10 faktaark
- 56 populærvidenskabelige artikler
- Mindst 110 omtaler i medier



Dialog om safe-by-design med nanoteknologer

- Undervisning i nanosikkerhed på Nanotech-uddannelsen på Danmarks Tekniske Universitet (DTU)
- Adjungeret professor i nanosikkerhed på DTU Nanotech/DTU Health Tech
- Advisory Board Member i NanoLund, Sverige
- Inviteret speaker/key note speaker på
 - Gaphene Week
 - The Nanotube (NT) conference NT18
 - European Aerosol Conference 2019
 - NOSA-FAAR Aerosol Symposium 2018
 - NanoSafe 2019

Arbejdsmiljørådet

- Præsentation af 'behov for sikker håndtering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet' for Arbejdsmiljørådet 10. september 2014
- Nedsættelse af en arbejdsgruppe som skulle udarbejde en rapport inkl. anbefalinger for det videre forløb
- Arbejdsgruppen: 3 fra A-siden (DA, DI, BFA), 3 fra B-siden (LO, 3F, BFA), AT, MST, NFA, sekretariat
- Rapport med 23 anbefalinger, som vil fremme sikker håndtering af nanomaterialer i arbejdsmiljøet

De 23 anbefalinger fra Arbejdsmiljørådet: (www.amr.dk/nano.aspx)

- ✓ Øget informationsflow i leverandørkæden
- ✓ Formidling af viden om sikker håndtering af nanomaterialer
- ✓ Registrering af nanomaterialer i produktregisteret
- ✓ Grænseværdier for 3 specifikke nanomaterialer – 2 højvolumen nanomaterialer (Carbon black (CB) og titaniumdioxid (TiO_2)) og et meget toksisk kulstofnanorør (CNT)
- ✓ Oversigt over viden om værnemidler



Undgå at indånde nanopartikler



ERSTAT
Hvis man anvender nanopartikler, der er farlige, kan man erstatte dem med nogle andre typer, der ikke er farlige at indånde, eller få dem i anden form. (Fx. i en væske)



INDKAPSL ELLER SUG UD
Hvis man ikke kan erstatte de farlige nanopartikler, kan man anvende tekniske løsninger fx. indkapsle dem eller laver punktudsugning



BESKYT
Hvis de tekniske løsninger heller ikke er nok, må man bruge personlige værnemidler.

<https://amid.dk/viden-og-forebyggelse/fysisk-arbejdsmiljoe/nanosikkerhed/hvad-kan-i-goere-nanoteknologi/sikker-haandtering-af-nanomaterialer/>

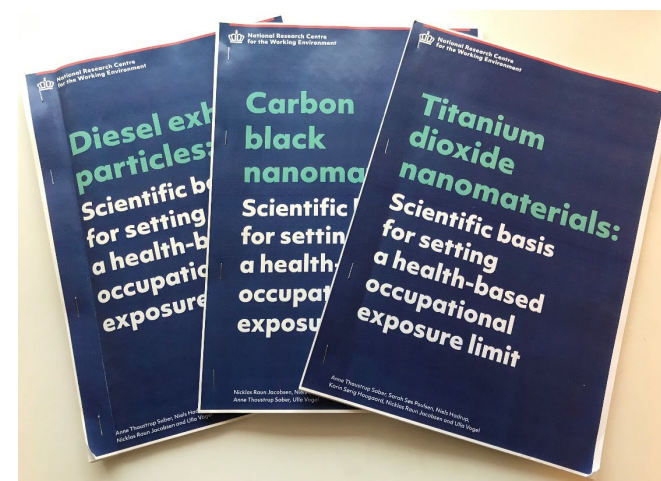
Nanospecifikke grænseværdier

AT har bedt NFA om at udarbejde dokumentation for forslag til helbredsbaseerede grænseværdier for

- Carbon black nanopartikler
- Titaniumdioxid nanopartikler
- Kulstofnanorør
- Dieseludstødningspartikler.

Rapporterne blev afleveret til Arbejdstilsynet september/december 2018, og er blevet kvalitetssikret af AT's kvalitetsudvalg.

Er under viderebehandling i Arbejdstilsynet.



Et eksempel på rettidig omhu..

Tidslinje

1990	Nanomaterialet kulstofnanorør beskrives første gang
Ca. 2000	Dansk innovationssatsning på nanoteknologi
2005	NFA får nanotoksikologi som strategisk forskningsområde
2012	Dansk Center for Nanosikkerhed
2013	WHO klassificerer dieseludstødningspartikler som kræftfremkaldende for mennesker
2015	WHO klassificerer det første nanomateriale som muligvis kræftfremkaldende for mennesker (kulstofnanorør)
2015	Arbejdsmiljørådet udarbejder 23 anbefalinger om sikker håndtering af nanomaterialer
2018	NFA udarbejder dokumentation for helbredsaserede grænseværdier for 3 specifikke nanomaterialer og dieseludstødningspartikler

Tak for tilliden!

- Tak for bevillingerne
- Tak til alle i Dansk Center for Nanosikkerhed 1 & 2 for det store arbejde og engagement
- Tak til de virksomheder som har åbnet dørene for os
- Tak til medlemmerne i Den Nationale Følgegruppe for sparring og støtte
- Tak til arbejdsmarkedets parter for godt samarbejde og for støtte og opbakning



AMR: 3 nye nanogrænseværdier.. Dutch Committee on Occupational Safety (DECOS):

- The DECOS estimates that the exposure concentrations of respirable elemental carbon (REC) in the air, which serve as parameter for exposure to diesel engine exhaust powered by petroleum-diesel fuels, and which corresponds to:
- 4 extra death cases of lung cancer per 100,000 (target risk level), for 40 years of occupational exposure, equals to $0.011 \mu\text{g REC}/\text{m}^3$,
- 4 extra death cases of lung cancer per 1,000 (prohibition risk level), for 40 years of occupational exposure, equals to $1.03 \mu\text{g REC}/\text{m}^3$.
- The exposure levels are 8-hour time-weighted average concentrations.

<https://www.healthcouncil.nl/documents/advisory-reports/2019/03/13/diesel-engine-exhaust>.

Risk estimate for DEP based on epidemiological evidence

Table 1. Exposure–response estimates (lnRR for a 1- $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in EC) from individual studies and the primary combined estimate based on a log-linear model.

Model ^a	Intercept	β (95%CI)
All studies combined	0.088	0.00098 (0.00055, 0.00141)
Silverman et al. (2012) only	−0.18	0.0012 (0.00053, 0.00187)
Steenland et al. (1998) only	−0.032	0.00096 (0.00033, 0.00159)
Garshick et al. (2012) only	0.24	0.00061 (−0.00088, 0.00210)

^aLog-linear risk model ($\ln\text{RR} = \text{intercept} + \beta \times \text{exposure}$). Exposure defined as EC in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -years.

Table 2. Excess lifetime risk per 10,000 for several exposure levels and settings, United States in 2009.

Exposure setting	Average EC exposure ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Excess lifetime risk through age 80 years (per 10,000)
Worker exposed, age 20–65 years	25	689
Worker exposed, age 20–65 years	10	200
Worker exposed, age 20–65 years	1	17
General public, age 5–80 years	0.8	21

Based on linear risk function, $\ln\text{RR} = 0.00098 \times \text{exposure}$, assuming a 5-year lag, using age-specific (5-year categories) all cause and lung cancer mortality rates from the United States in 2009 as referent.

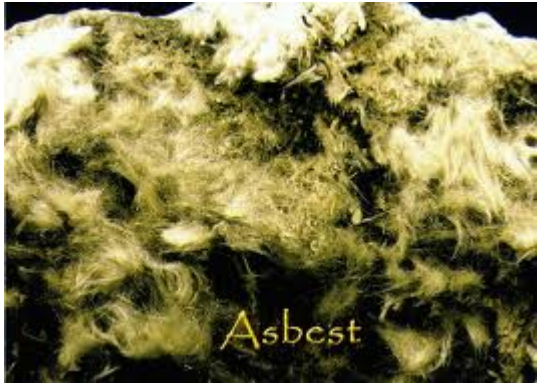
The EU OEL for DEP is 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$

Risikovurdering og risikohåndtering

Øget informationsflow til nanosikkerhedsinteressenter:

- Repræsentation i den Nationale Følgegruppe (AT, MST, BFA Bygge og Anlæg, BFA industri, LO, DI)
- 2 årlige formidlingsmøder (med rød tråd) inkl. faktaark og video tilgængelig på YouTube
- Direkte dialog med AT
- Foredrag for interessenter
- Dialog med interessenter
- Nyheder via nfa.dk.

Eksempler på safe-by-design



Fiber-paradigmet



mineraluld



Malersyndrom



Vandbaseret maling
MAL koder