

# Endokrine Disruptoren – Informationen für eine betriebliche Gefährdungsermittlung

E. Nies, S. Werner, J. Gerding, U. Eickmann

**Zusammenfassung** Endokrine Disruptoren sind Substanzen, die in schädigender Art und Weise Einfluss auf das Hormonsystem des Menschen nehmen. Die Verwendung solcher Stoffe in Verbraucherprodukten wird seit vielen Jahren in Politik und Wissenschaft kontrovers diskutiert. Auch in Bezug auf den Arbeitsschutz ist die wissenschaftliche Bewertung der toxikologischen Eigenschaften von endokrinen Disruptoren noch nicht abgeschlossen. Eine gefahrstoffrechtliche Kennzeichnung entfällt, da mit dem Begriff „endokriner Disruptor“ der toxikologische Wirkmechanismus einer Substanz und nicht wie sonst üblich eine konkrete Gesundheitsgefahr („toxikologischer Endpunkt“) beschrieben wird. Jedoch besitzen viele endokrine Disruptoren einstufigsrelevante gefährliche Stoffeigenschaften, für die das Regelwerk definierte Schutzmaßnahmen vorschreibt. Eine gesonderte Berücksichtigung endokrinschädigender Eigenschaften von Arbeitsstoffen bei der betrieblichen Gefährdungsermittlung ist nicht gefordert.

## Endocrine disrupting chemicals – information for the assessment of occupational hazards

**Abstract** Endocrine disrupting chemicals (EDs) are substances that may exert adverse effects on the human endocrine system. The requirements for a safe use of these substances in consumer goods are still being discussed in both the scientific community and in politics. The toxicological properties of EDs have also not been finally evaluated regarding their influence on occupational health and workers' safety. In accordance with current European chemicals legislation, the endocrine disrupting properties of a substance are not required to be classified or labelled. This is, in part, due to the facts that the term ED does not refer to an actual health hazard (toxicological endpoint) but to the toxicological mode of action of a substance. Many EDs, however, have dangerous properties relevant for classification that lead to adequate protective measures at the workplace. During the assessment of occupational hazards, the endocrine disrupting properties of a chemical do not have to be evaluated separately.

### 1 Problem

Seit mehreren Jahren findet in der Fachwelt eine kritische Auseinandersetzung mit den Auswirkungen endokriner Disruptoren statt. Es handelt sich dabei um Substanzen, die bei Menschen und Tieren in den Hormonhaushalt eingreifen und negative Effekte auf die Gesundheit auslösen können. Auch die Massenmedien haben das Thema aufgegriffen und sorgen mit Beiträgen wie „*betrifft: Gift in Shampoos und Cremes – Chemie, die unter die Haut geht*“ [1] oder „*En-*

*dokrine Disruptoren – in Fastfood, Verpackungen und Kosmetika*“ [2] für die Information einer breiten Öffentlichkeit, möglicherweise aber auch für ihre Verunsicherung. Worum geht es bei diesen Diskussionen? Welche Gefahren gehen von endokrinen Disruptoren aus? Wer ist von ihnen betroffen?

Eine Vielzahl von Chemikalien wird als hormonaktiv angesehen: Man findet sie in Pflanzenschutzmitteln und Bioziden, in Arzneimitteln und Kosmetika, aber auch natürlicherweise in pflanzlichen Lebensmitteln, wie z. B. Soja-Produkten oder Brokkoli. Im Rahmen ihrer Herstellung und Verwendung gelangen viele dieser Stoffe in die Umgebung und somit in die wesentlichen Umweltkompartimente wie Wasser und Boden. Über diesen Weg erreichen sie das Trinkwasser und die Nahrungskette und können so von jedem Menschen aufgenommen werden. Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) und das Umweltbundesamt (UBA) beschäftigen sich folglich mit diesen Chemikalien und nehmen aktiv an der europaweiten Fachdiskussion über die Auswirkungen dieser Substanzen teil.

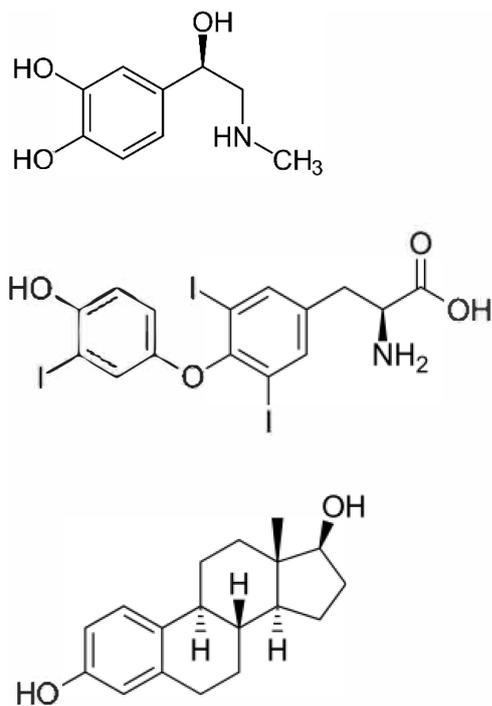
Die Anreicherung hormonaktiver Substanzen in der Umwelt beunruhigt inzwischen auch die Politik. So wurde kürzlich in Frankreich das Thema vom Umweltministerium zur „Chefsache“ erklärt [3]. Die Europäische Union (EU) bereitete den Weg für eine qualifizierte Fachdiskussion, indem eine gemeinsame Arbeitsgrundlage für die toxikologische Untersuchung und eine einheitliche Einstufung der identifizierten Chemikalien geschaffen wurde [4].

Die Arbeitswelt ist von endokrinen Disruptoren ebenfalls betroffen: In der chemischen Industrie werden hormonaktive Substanzen synthetisiert und verarbeitet, Schädlingsbekämpfer bringen Biozide mit entsprechender Wirkung aus, in der Landwirtschaft und im Gartenbau werden Pflanzenschutzmittel verwendet. Auch bestimmte Desinfektionsmittel im Gesundheitsdienst können Substanzen enthalten, die als hormonaktiv angesehen werden. Dies betrifft zudem diverse Arzneimittel und Laborchemikalien. Einige industriell verwendete Metalle sind als endokrinschädigende Substanzen identifiziert. Da in der Regel eine Produktion und Anwendung chemischer Substanzen mit einer inhalativen und/oder dermalen Exposition der Beschäftigten verbunden ist, stellt sich somit die Frage, ob sich für Unternehmen bzw. die Arbeitsschutzverantwortlichen in den Betrieben über die gängigen Arbeitsschutzmaßnahmen hinaus neue Anforderungen ergeben, wenn Tätigkeiten mit hormonaktiven Chemikalien durchgeführt werden.

Die vorliegende Arbeit will einen kurzen Einblick in die Problematik der endokrinen Disruptoren aus der Sicht des Arbeitsschutzes geben. Dabei sollen insbesondere folgende Fragen erörtert werden:

- Was sind endokrine Disruptoren?
- Wo findet man in der Arbeitswelt endokrine Disruptoren?
- Wie sind sie im Gefahrstoffrecht verortet?
- Ist eine betriebliche Gefährdungsbeurteilung für endokrine Disruptoren möglich?

Dr. rer. nat. Eberhard Nies,  
Dr. rer. nat. Sabine Werner,  
Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen  
Unfallversicherung (IFA), Sankt Augustin.  
Prof. Dr.-Ing. Udo Eickmann,  
Dr. rer. nat. Johannes Gerding,  
Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst  
und Wohlfahrtspflege, Köln.



Strukturen ausgewählter Hormone: Adrenalin, Triiodthyronin, Estradiol (von oben nach unten).

- Welche arbeitsschutzbezogenen Folgerungen entstehen für die tägliche Arbeit?

Probleme des Umwelt- und allgemeinen Konsumentenschutzes sollen nur dann angesprochen werden, wenn sie für die Sicherheit der Beschäftigten in den Betrieben relevant sind.

## 2 Was sind endokrine Disruptoren?

Der Begriff „endokrine Disruptoren“ ist seit den 1990er-Jahren gebräuchlich. Er steht für chemische Stoffe, die das Hormonsystem bei Mensch und Tier negativ beeinflussen können.

### 2.1 Das endokrine System des Menschen

Natürliche Hormone werden überwiegend in speziellen Drüsen gebildet. Im menschlichen Gehirn finden sich der Hypothalamus, die Hirnanhangsdrüse (Hypophyse) und die Zirbeldrüse (Epiphyse). Weitere Hormondrüsen sind die Schilddrüse einschließlich der Nebenschilddrüse, die Nebennieren, die Bauchspeicheldrüse sowie die Keimdrüsen (Eierstöcke, Hoden). Im Zielgewebe, das im Regelfall über die Blutbahn erreicht wird, gibt es spezifische Rezeptoren, an die diese Hormone andocken und über teilweise komplexe Signalübertragungsmechanismen bestimmte Reaktionen auslösen.

Zu den vielfältigen Funktionen, die das endokrine System steuert, gehören die Entwicklung des Organismus (z. B. die Ausreifung des Gehirns), der Stoffwechsel und die Fortpflanzung. Aber auch der Blutdruck und der Schlaf-Wach-Rhythmus unterliegen hormoneller Kontrolle.

Enge Wechselbeziehungen bestehen zwischen Hormon-, Nerven- und Immunsystem. Physische und psychische Dauerbelastung führt zur vermehrten Ausschüttung des „Stresshormons“ Cortisol aus der Nebennierenrinde, was wiederum die Produktion von Interleukinen hemmt, denen eine wichtige Rolle als Botenstoffe bei der Immunreaktion

zukommt. Umgekehrt stimuliert ein bestimmtes Interleukin, das die Abwehrzellen des Immunsystems beispielsweise nach einer bakteriellen Infektion freisetzen, den Hypothalamus-Hypophysen-Nebennierenrinden-Regelkreis. Zwischen hormonellen und neuronalen Netzwerken bildet der Hypothalamus eine Schnittstelle, über die Hormone die Informationsverarbeitung im Gehirn, Emotionen und Verhalten beeinflussen können.

Aus chemischer Sicht lassen sich die Hormone des Menschen in drei Gruppen einteilen (**Bild**):

- Abkömmlinge der Aminosäure Tyrosin: Katecholamine (Adrenalin, Noradrenalin, Dopamin), Schilddrüsenhormone (Thyroxin, Triiodthyronin),
- Peptidhormone aus Aminosäureketten (Wachstumshormon, Prolaktin, Insulin, Adrenocorticotropin/ACTH, Calcitonin) sowie Glykoproteinhormone, die zusätzlich einen Zuckerrest aufweisen (Thyreotropin/TSH; Gonadotropine, z. B. follikelstimulierendes Hormon/FSH, luteinisierendes Hormon/LH),
- Steroidhormone (Derivate des Kohlenwasserstoffs Cholesterin): Glucocorticoide, Mineralocorticoide, Estrogene, Gestagene, Androgene sowie Calcitriol.

### 2.2 Wie kann man endokrine Disruptoren identifizieren?

Wegen der Vielfalt physiologischer Prozesse, die von Hormonen kontrolliert werden, ist es unmöglich, die toxikologische Wirkung der Gesamtheit von endokrinen Disruptoren, also der Schadstoffe, die körpereigene Hormone entweder imitieren oder deren Funktion blockieren, durch einige wenige gesundheitliche Effekte zu beschreiben. Epidemiologische Studien geben Hinweise auf Störungen des Wachstums (niedriges Geburtsgewicht) und bestimmter Stoffwechselfunktionen (Diabetes), negative Einflüsse auf die kognitive Entwicklung (Lernschwäche, Aufmerksamkeitsdefizite) oder Effekte auf Sexualorgane und Reproduktionsfähigkeit. Die Ergebnisse sind aber nicht zuletzt wegen der weiten Verbreitung hormonaktiver Substanzen in der Umwelt und der schwierigen Abgrenzung von Untergruppen mit unterschiedlicher Exposition bei möglichst ähnlichem Lebensstil umstritten [5].

Im Gegensatz zu Atemwegsreizstoffen, Hautallergenen oder Nierengiften – um nur drei Beispiele zu nennen – lassen sich endokrine Disruptoren als Gruppe nicht durch einen definierten toxikologischen „Endpunkt“ mit einem mehr oder weniger klar umrissenen Bündel auslösbarer Krankheitssymptome charakterisieren. Gesundheitliche Beeinträchtigungen sind immer davon abhängig, wo und in welcher Richtung eine Chemikalie in einen bestimmten hormonellen Regelkreis eingreift. Entscheidend für die Kategorisierung von Substanzen als endokrine Disruptoren ist ihr Wirkmechanismus, d. h. ihr Potenzial, das außerordentlich komplexe Hormonsystem – an welcher Stelle auch immer – zu stören.

Es gibt Ansätze, endokrin aktive Stoffe durch Struktur-Wirkungs-Analysen zu identifizieren [6]. Dazu wurden Modelle entwickelt, die zumeist auf seriellen Studien zur Bindung von Chemikalien an ausgewählte Hormonrezeptoren basieren. Zu beachten ist jedoch, dass die Rezeptorbindung zwar eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung für die Verursachung rezeptorvermittelter endokriner Effekte darstellt. Solche Studien erlauben es des Weiteren nicht, unmittelbar zu unterscheiden, ob der gebundene

Fremdstoff gleichsinnig (agonistisch) oder gegensinnig (antagonistisch) zum körpereigenen Pendant wirkt. Rezeptoragonisten und -antagonisten sind sich oft strukturell sehr ähnlich. Andere Testsysteme untersuchen die Aktivierung bestimmter Gene nach Rezeptorbindung und bilden damit einen späteren Schritt bei der Signalübertragung ab. Hormonrezeptoren erwiesen sich häufig als erstaunlich wenig selektiv. Als Beleg dafür seien Stoffgruppen genannt, die nachgewiesenermaßen Wechselwirkungen mit den Rezeptoren für die chemisch nahe verwandten steroidal Geschlechtshormone (Estrogene und Androgene) eingehen: Außer den Steroiden fallen darunter auch die nicht steroidal trans-Stilbenderivate sowie substituierte Diphenylmethane, Biphenyle, Dibenzodioxine und -furane, Isoindole, Phthalate, einkernige Phenole und aromatische Phosphorsäureester.

Schließlich darf nicht außer Acht gelassen werden, dass Fremdstoffe auch auf „indirektem“ Weg endokrine Regelkreise beeinträchtigen können, etwa durch die Beschleunigung oder Verzögerung des metabolischen Auf- und Abbaus von körpereigenen Hormonen. Auch hierzu wurden Tests ausgearbeitet, beispielsweise zur Beeinflussung der Steroid-Biosynthese.

Insgesamt steht eine große Fülle von Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die als Indikatoren für eine Wechselwirkung mit dem Endokrinsystem etabliert sind. Allein die Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) führt ein Dutzend von ihr publizierter „Test Guidelines“ auf, die speziell zur Identifizierung endokriner Disruptoren entwickelt oder angepasst wurden; etwa ebenso viele OECD-Verfahren können wertvolle Zusatzinformation in dieser Hinsicht liefern und 16 weitere Tests stehen derzeit auf dem Arbeitsprogramm der Organisation [7]. Neben In-vitro-Modellen, die keine Auskunft über potenziell negative Effekte im Gesamtorganismus geben können, gibt es auch zahlreiche Screening-Assays an lebenden Tieren. Exemplarisch seien die Bestimmung des Gewichts von Uterus bzw. Samenblasen und Prostata nach Verabreichung der Prüfsubstanz an Ratten genannt. Hierbei muss allerdings auch ein „Hintergrundrauschen“ erwogen werden. Zum Beispiel kann Versuchstierernährung, die hormonähnliche Pflanzeninhaltsstoffe enthält, die Effekte von endokrinen Disruptoren maskieren, wodurch unter Umständen auch Niedrigdosisseffekte (siehe Abschn. 2.4) nicht erkannt werden [8; 9].

### 2.3 Stofflisten

Es gibt keinen Einzeltest, der zuverlässig endokrine Effekte in all ihren Facetten aufzudecken vermag, vielmehr können immer nur Teilaspekte des Phänomens untersucht werden. Für Laien sind die so erhaltenen Ergebnisse deshalb extrem schwierig zu interpretieren. Eine eigene Einstufung und Kennzeichnung endokriner Disruptoren, wie man sie für krebserzeugende, erbgutverändernde oder fortpflanzungsgefährdende Stoffe (KMR-Stoffe) kennt, schreibt die Europäische Union nicht vor.

Das Internet hält jedoch eine größere Anzahl an Katalogen bereit, in denen Stoffe aufgeführt sind, die mit hormonähnlichen Wirkungen in Zusammenhang gebracht werden. Die Aussagekraft jeder einzelnen Liste sollte aber kritisch hinterfragt werden. So hat die US-amerikanische Umweltschutzbehörde EPA inzwischen zwei Listen von Stoffen veröffentlicht [10], die aufgrund möglicher Effekte auf das endokrine

System einer Überprüfung unterzogen werden sollten. Ob sich der Verdacht wirklich bestätigen wird, ist allerdings offen.

Grundsätzlich sollten nur solche Tabellen zu Rate gezogen werden, aus denen klar hervorgeht, nach welchen Kriterien die einzelnen Substanzen aufgenommen wurden. Als Muster möge hier die Europäische Kommission dienen. Für ihre Prioritätenliste hat sie im Jahr 2000 nach einer Umfrage und einer Literaturrecherche aus einer Grundgesamtheit von 564 Stoffen zunächst diejenigen ausgewählt, die entweder mit hoher Wahrscheinlichkeit lange in der Umwelt verweilen (biopersistente Substanzen) oder in größeren Mengen produziert werden [11]. Die verbleibenden Chemikalien wurden nach dem Evidenzgrad in drei Gruppen unterteilt:

- Kategorie 1: mindestens ein tierexperimenteller Beleg für Störungen des endokrinen Systems,
- Kategorie 2: Belege aus In-vitro-Versuchen,
- Kategorie 3: negative Befunde oder keine Daten vorhanden.

In der 2007 erschienenen aktualisierten Endocrine Disruptor Priority List, in der auch in geringeren Mengen produzierte Chemikalien berücksichtigt werden, sind insgesamt 194 Substanzen genannt, die in die Kategorie 1 eingestuft wurden [12]. Die Auflistung enthält auch solche Stoffe, deren Anwendung in der EU verboten ist, wie etwa das Insektizid Mirex oder das Pflanzenschutzmittel Alachlor. Einige der 194 Einträge beziehen sich auf polychlorierte oder polybromierte Biphenyle sowie auf Tributylzinnhydrid und seine Derivate, die ebenfalls als Alasten mit hoher Persistenz in der Umwelt einzustufen sind.

Ein zweites Beispiel ist die Kompilation [13] der Nichtregierungsorganisation ChemSec (The International Chemical Secretariat) mit dem etwas skandalisierenden Titel „SIN List“ (SIN: Substitute It Now). Unter Einbeziehung von Fachleuten wurden Literaturdaten bewertet, woraus bis 2014 eine Liste von 57 Substanzen „with proven endocrine disrupting properties“ entstand. Für 32 davon besteht nach Auffassung von ChemSec unmittelbarer Handlungsbedarf. Hervorzuheben ist, dass die Originaltabelle auch stichwortartige Angaben zur toxikologischen Wirkung und zur Verwendung der inkriminierten Stoffe enthält. Eine weitere ChemSec-Liste mit 14 Einträgen führt Substanzen auf, die neben allgemeinen Effekten auf das Hormonsystem noch spezielle gefährliche Eigenschaften wie Biopersistenz oder Fortpflanzungsgefährdung aufweisen. Dazu gehören Bisphenol A, Organozinnverbindungen sowie alkylierte Phenole und ihre Ethoxylate.

Die Auswahlmethode der gelisteten Substanzen beschreibt ChemSec nachvollziehbar in einer Veröffentlichung [14]: Zuerst wurden potenzielle endokrine Disruptoren von ChemSec unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Veröffentlichungen, Reports und von Behörden oder Organisationen aufgestellter Prioritätenlisten identifiziert. Aus dieser Auswahl wurden daraufhin Substanzen selektiert, die in Verbraucherzeugnissen nachweisbar sind. In einem dritten Schritt wurde für jeden einzelnen ausgewählten Stoff eine Literaturrecherche durchgeführt. Hierfür und für die wissenschaftliche Bewertung der Studien waren Fachleute der Organisation „The Endocrine Disrupting Exchange“ (TEDX) verantwortlich. Nach einer Literaturrecherche für jeden einzelnen Stoff wurden die relevanten Studien nach bestimmten Prüfmerkmalen wie Evidenz, Signifikanz etc.

ausgewählt. Für die qualitative Einschätzung wurden beispielsweise zur Bewertung von In-vivo-Studien Kriterien verwendet, die das „NTP Office of Health Assessment and Translation“ (OHAT) im US-amerikanischen Gesundheitsministerium entwickelte.

Die abschließende Bewertung und Aufnahme der Substanzen in die Liste beruhte auf den Zusammenfassungen von TEDX und Diskussionen mit Expertinnen und Experten aus Behörden, Nichtregierungsorganisationen und Forschungseinrichtungen. Beim Entscheidungsprozess wurden besonders der endokrine Wirkungsmechanismus, die Wahrscheinlichkeit von negativen Effekten und die mögliche Verbindung zwischen diesen beiden Aspekten betrachtet. Da in der SIN-Liste solche Stoffe erfasst werden sollen, die als „Substances of Very High Concern“ in die Kandidatenliste von REACH aufgenommen werden könnten, bleiben Pharmazeutika, Biozide und Pflanzenschutzmittel unberücksichtigt. Substanzen, die sowohl in der EU-Liste von 2007 (Kategorie 1) als auch in der SIN-Liste von 2014 verzeichnet sind, sind in **Tabelle 1** aufgeführt.

Die European Trade Union Confederation (ETUC) brachte ebenfalls eine Liste mit problematischen Stoffen, die auch potenzielle endokrine Disruptoren enthält, heraus [18]. Diese enthält Stoffe, die in der Prioritätenliste der Europäischen Kommission in die Kategorie 1 oder 2 für endokrine Stoffe (siehe oben) eingestuft worden sind. Da in der ETUC-Zusammenstellung vor allem Substanzen im Fokus stehen, die aus der Perspektive des Arbeitsschutzes in das Zulassungsverfahren aufgenommen werden sollen, gibt es entsprechende Verweise zu Berufskrankheiten. Die Einstufungen zu Eigenschaften wie Kanzerogenität, Reproduktionstoxizität und endokrinen Disruptoren können in dieser Tabelle direkt miteinander verglichen werden. Substanzen, die in der ETUC-Liste und in der EU-Liste von 2007, aber nicht in der SIN-Liste enthalten sind, werden ebenfalls in Tabelle 1 dieser Veröffentlichung aufgeführt.

Einen Überblick über Gefährlichkeitskriterien, wie z. B. hormonähnliche Wirkung und/oder KMR-Eigenschaften und deren Definitionen, die von unterschiedlichen europäischen und nicht-europäischen Organisationen zur Identifizierung und Auflistung von besorgniserregenden Stoffen verwendet wurden, liefert das SUBSPORT-Portal [19].

#### **2.4 Gelten für endokrine Disruptoren besondere toxikologische Regeln?**

Bei der Regelsetzung zum Schutz der menschlichen Gesundheit geht die Toxikologie oft vom „No Observed Adverse Effect Level“ aus, d. h. der höchsten Konzentration, die – vorzugsweise in Probandenstudien oder Tierversuchen – gerade keine gesundheitsschädigenden Effekte hervorruft. Damit verknüpft ist die Vorstellung einer toxikologischen Schwelle, deren Unterschreitung unerwünschte Wirkungen mit hinreichender Sicherheit ausschließt. Grundsätzlich findet dieses Konzept auch für Fremdstoffe Anwendung, die über eine rezeptorvermittelte Signalkaskade wirksam werden.

In den letzten Jahren ist eine Auseinandersetzung darüber entbrannt, ob dieser Ansatz für endokrine Disruptoren uneingeschränkte Gültigkeit beanspruchen kann. Einige Fachleute stellen in diesem Zusammenhang das „Paracelsus-Prinzip“ infrage, wonach sich die Reaktion des Organismus auf einen Schadstoff mit steigender Konzentration und Expositionsdauer verstärkt. Die Schlagworte lauten „Nied-

rigdosiseffekte“ und „nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Beziehungen“.

Im Gegensatz zur klassischen hyperbolischen Sättigungskurve, die mit wachsender Dosis stetig und asymptotisch einem maximalen Effektniveau zustrebt, zeichnen sich nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Beziehungen dadurch aus, dass die zunächst ansteigende Kurve im weiteren Verlauf wieder absinkt oder umgekehrt. Die resultierenden Profile ergeben dann das Bild einer Glocke oder des Buchstabens „U“. Im zweiten Fall hätte man es mit einem Stoff zu tun, der bei niedrigen und hohen Dosen Schadefekte auslöst, im mittleren Dosisbereich aber keine oder nur geringe Wirkungen auf die Gesundheit entfaltet. Eine solche Konstellation ist für die regulatorische Toxikologie dann besonders heikel, wenn im standardisierten Tierversuch ausschließlich hohe und mittlere Dosen getestet wurden. Dies würde ohne zusätzliche Informationen zu dem Trugschluss verleiten, dass die Wirkschwelle am unteren Wendepunkt der U-förmigen Kurve anzusiedeln ist, was einen Grenzwert zur Folge hätte, der nicht vor den (experimentell übersehenen) Niedrigdosiseffekten schützt.

Tatsächlich scheinen einige Vertreter der chemisch sehr heterogenen endokrinen Disruptoren nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Beziehungen aufzuweisen [20]. Daraus speist sich ihr Nimbus einer systematischen Sonderstellung innerhalb der Toxikologie und der Ruf nach einem grundlegenden Paradigmenwechsel hinsichtlich der Regulation endokriner Disruptoren.

Andererseits sind die beschriebenen Phänomene nichts wirklich Neues [21] und hinlänglich auch von anderen Stoffen bekannt. Um ein Beispiel zu nennen: Das essenzielle Spurenelement Cobalt ist zentraler Bestandteil des Vitamins B<sub>12</sub>, weswegen Cobaltmangel zu Blutbildungsstörungen und Nervenschädigungen führt; eine zu hohe Belastung durch das Metall hingegen hat u. a. Erkrankungen der Leber und des Herzens zur Folge – bis hin zu bösartigen Tumoren bei Nagetieren. Zudem kann Cobalt in relativ niedrigen Konzentrationen allergische Kontaktekzeme an der Haut auslösen.

Nicht-monotone Dosis-Wirkungs-Kurven können ihre (Teil-)Ursache darin haben, dass Sättigungseffekte auftreten, entgiftende Enzyme induziert oder andere Rückkopplungsmechanismen aktiviert werden, bei steigender Konzentration eine Rezeptor-Desensibilisierung oder Bindung an andere Rezeptoren stattfindet und antagonistische Wirkungen bzw. unterschiedliche toxikologische Endpunkte in den Vordergrund treten usw. Solche Mechanismen treten nicht exklusiv bei endokrinen Disruptoren auf. Langjährige pharmakologische Erfahrungen, etwa im Umgang mit Hormonpräparaten zur Bekämpfung der Osteoporose oder mit Empfängnisverhütungsmitteln, belegen, dass auch für hormonaktive Substanzen die fundamentalen Regeln der Toxikologie gelten und für die Risikoabschätzung geeignete Tiermodelle zur Verfügung stehen.

Ebenfalls wird darauf hingewiesen, dass Organismen in verschiedenen Lebensphasen unterschiedlich empfindlich auf Hormone und ihre Analoge reagieren. Aber auch das ist kein Alleinstellungsmerkmal: Säuglinge erleiden besonders leicht eine Nitritvergiftung, weil sie das detoxifizierende Enzym Methämoglobinreduktase noch nicht in ausreichendem Maß bilden.

Tabelle 1. Beispiele für endokrine Disruptoren (modifiziert nach [15]).

\* Verwendung in vielen Einsatzbereichen bereits verboten. \*\* Nicht (mehr) als Pflanzenschutzmittel zugelassen [16].

Substanzklasse	Substanzbeispiele [CAS-Nummer]	Einsatzbereiche [15; 17]
Polychlorierte organische Verbindungen	3,4-Dichloranilin [95-76-1] Hexachlorbenzol [118-74-1]** Pentachlorphenol [87-86-5]**	industrielle Herstellungsprozesse (z. B. Herstellung von Pestiziden oder Lösungsmitteln)
Triazolverbindungen	Amitrol [61-82-5]**	Verwendung als Herbizid
Dithiocarbamate	Metam-Natrium [137-42-8] Thiram [137-26-8] Zineb [12122-67-7]**	Verwendung als Pestizide in der Agrarwirtschaft, in der Schädlingsbekämpfung
Zinnorganische Verbindungen	Bis(tributylzinn)oxid [56-35-9]* Fentinacetat (ISO) (Triphenylzinnacetat) [900-95-8]* Tetrabutylzinn [1461-25-2]* Tributylstannan [688-73-3]* Tripropylzinnchlorid [2279-76-7]*	Verwendung in der Agrarwirtschaft, bei der Holzkonservierung, als Antifoulingmittel
Phthalate	Benzyl-n-butylphthalat [85-68-7] Di-n-butylphthalat [84-74-2] Dicyclohexylphthalat [84-61-7] Diethylphthalat (DEP) [84-66-2] Di-(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP) [117-81-7]	viele industrielle Anwendungen: hochmolekulare Phthalate (z. B. DEHP) vorwiegend als Weichmacher in Polyvinylchlorid (PVC); niedermolekulare Phthalate (z. B. DEP) als Lösungsmittel und Weichmacher in Kosmetika, Klebstoffen, Tinte, Pigmenten und Plastikverpackungen
Bisphenole	Bisphenol A [80-05-7]	Produktion von Polycarbonatkunststoffen und Epoxidharzen
Alkylphenolverbindungen Alkylphenoethoxylate (APEs) Alkylphenole (APs)	Octylphenol [27193-28-8] 4-(1,1,3,3-Tetramethylbutyl)phenol [140-66-9] Nonylphenol [25154-52-3] Nonylphenoethoxylat, Isomere [9016-45-9] 4-Nonylphenol, unverzweigt [104-40-5]	APes: häufig verwendet als Tenside in Detergenzien, Pestiziden und Kosmetika; APs: vorwiegend bei der Produktion von APEs
Benzophenone	4,4'-Dihydroxybenzophenon [611-99-4] Benzophenon-1 [131-56-6] Benzophenon-2 [131-55-5]	UV-Filter in der Kosmetik- und Kunststoffindustrie
Parabene	Butylparaben [94-26-8] Methylparaben [99-76-3] Propylparaben [94-13-3]	weit verbreitete Konservierungsmittel in Kosmetika und Pharmazeutika
Siloxane	Octamethylcyclotetrasiloxan [556-67-2]	Intermediate in der Polymerindustrie und Inhaltsstoffe von Kosmetika und Reinigern
Weitere Verbindungen	Ethylenthioharnstoff [96-45-7]	Ethylenthioharnstoff: Intermediat bei der Herstellung von Pestiziden, Vulkanisationsbeschleuniger
	Trifluralin [1582-09-8]**	Herbizid
	Ethylhexylmethoxycinnamat (EMC) [5466-77-3] 4-Methylbenzylidencampher (4-MBC) [36861-47-9] 3-Benzylidencampher (3-BC) [15087-24-8]	UV-Filter in der Kosmetik- und Kunststoffindustrie
	Quadrosilan [33204-76-1]	synthetisches Estrogen
	Resorcinol [108-46-3]	Herstellung von Farb- und Kunststoffen
	Butylhydroxyanisol [25013-16-5]	Antioxidationsmittel (Lebensmittel)
	Styrol [100-42-5]	Einsatz bei der Produktion von Polystyrolkunststoffen und -harzen
	Methyl-tert-butylether (MTBE) [1634-04-4]	Klopfschutzmittel in Ottokraftstoffen, Lösungsmittel
	Phenolphthalein [77-09-8]	Farbindikator
	Borsäure [10043-35-3]	Glasherstellung, als Konservierungs- und Desinfektionsmittel
	4-Hydroxybenzoesäure [99-96-7]	Herstellung von Parabenen

Von einem Risikokontinuum ohne Wirkschwelle geht man aus Vorsorgegründen in der Regel bei der Regulation krebs-erzeugender Stoffe mit genotoxischem Wirkmechanismus aus, also Substanzen, die direkt mit dem Erbmateriale DNA

reagieren. Dabei wird unterstellt, dass auch geringste Dosen des Kanzerogens im ungünstigen Fall – wenn auch mit sehr geringer Wahrscheinlichkeit – eine Kaskade von Antworten im betroffenen Gewebe auslösen können, die

schließlich in einen klinisch manifesten Tumor münden. Die Frage, ob für endokrine Disruptoren grundsätzlich eine toxikologische Wirkschwelle angegeben werden kann, unterhalb derer nicht mehr mit gesundheitsschädigenden Wirkungen gerechnet werden muss, ist Gegenstand wissenschaftlicher Kontroversen. Analogiebetrachtungen mit körpereigenen Hormonen, die nachweisbare physiologische Effekte erst dann hervorrufen, wenn sie eine Mindestanzahl spezifischer Hormonrezeptoren aktiviert haben und dadurch eine kritische Menge an Zellen reagiert, legen das Vorhandensein eines Schwellenwerts aber nahe [22]. Zusammenfassend ist festzuhalten, dass endokrine Disruptoren ein überaus komplexes Reaktionsmuster hervorrufen können, das durch ein besonders sorgfältig durchdachtes experimentelles Design adäquat abgebildet und quantitativ für die Regelsetzung am Arbeitsplatz sowie im Verbraucher- und Umweltschutz nutzbar gemacht werden muss. Die Annahme einer toxikologischen Wirkschwelle erscheint in Bezug auf endokrine Disruptoren plausibel, wenn sie auch – wie bei körpereigenen Hormonen – in Einzelfällen sehr niedrig liegen könnte.

### 2.5 Wurden die gefährlichen Eigenschaften endokriner Disruptoren bisher nicht ausreichend untersucht?

Die intensive Diskussion um die Gesundheitsgefahren aufgrund der endokrinschädigenden Wirkung der endokrinen Disruptoren verleitet zu der Annahme, dass es sich hierbei um Substanzen handelt, die bisher nicht (ausreichend) auf ihre gefährlichen Eigenschaften untersucht wurden. Bei bestimmten Stoffen ist jedoch das Gegenteil der Fall: Die in Abschn. 2.3 genannten Listen (EU-Liste Kat. 1, SIN-Liste, ETUC-Liste) benennen ca. 250 Substanzen und Substanzgruppen als (potenzielle) endokrine Disruptoren. Etwa die Hälfte dieser Verbindungen ist als krebserzeugend, mutagen oder reproduktionstoxisch (KMR) eingestuft. Weitere Substanzen weisen eine Einstufung als hautsensibilisierend, hautreizend, hautresorptiv oder giftig auf. Zusätzlich ist die Verwendung vieler endokriner Disruptoren (z. B. polychlorierte Biphenyle, Organozinnverbindungen) in der EU aufgrund von umweltschädigenden Eigenschaften stark eingeschränkt oder verboten. Ferner ist zu beachten, dass die endokrinschädigende Wirkung nicht notwendigerweise das bestimmende Kriterium bei der Beurteilung der gefährlichen Eigenschaften einer Substanz ist (vgl. reizender Effekt von Bisphenol A, Abschn. 5.1).

Ein Großteil der besonders relevanten endokrinen Disruptoren steht also bereits heute aufgrund weiterer gefährlicher Eigenschaften im Fokus von Umwelt-, Verbraucher- und Arbeitsschutz. Es ergibt sich ein positiver Nebeneffekt für die betriebliche Gefährdungsbeurteilung: Zwar kann die endokrinschädigende Wirkung wegen der fehlenden Kennzeichnung von Produkten derzeit nicht unmittelbar berücksichtigt werden (siehe auch Abschn. 5.1), die Wahrscheinlichkeit, dass eine endokrinschädigende Substanz bedingt durch weitere gefährliche Eigenschaften oder Verwendungsbeschränkungen bei der Gefährdungsbeurteilung auffällt und substituiert oder mit den vorgesehenen Schutzmaßnahmen sicher gehandhabt werden kann, ist jedoch hoch.

## 3 Europäisches Regelwerk

Die Europäische Kommission prüfte bereits in den 1990er-Jahren, inwieweit endokrine Disruptoren aufgrund ihrer potenziell schwerwiegenden Wirkungen auf Mensch und Umwelt ähnlich wie die umwelterpersistenten, bioakkumulativen und toxischen PBT/vPvB-Stoffe oder die KMR-Stoffe gefahrlichkeitsbasiert reguliert werden sollten.

Mittlerweile werden Verwendung und Einsatz von endokrinen Disruptoren in einigen europäischen Rechtsvorschriften geregelt:

- Die Verordnung EG 1907/2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) [25] charakterisiert chemische Stoffe/Substanzen mit endokrinstörenden Eigenschaften als besonders besorgniserregend (Substances of Very High Concern, SVHC), die grundsätzlich zulassungspflichtig sind.
  - Nach Verordnung EG 1107/2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln [24; 25] werden Pflanzenschutzmittelinhaltsstoffe mit endokrin disruptiven Eigenschaften, die schädlich für Menschen oder Nichtzielorganismen sind, nicht zugelassen. Es gelten folgende Ausnahmeregelungen: Wenn die Exposition unter den Anwendungsbedingungen vernachlässigbar ist, wird die Zulassung nicht verweigert. Eine Zulassung kann auch dann gewährt werden, wenn der Stoff zur Bekämpfung einer ernstesten Gefahr für die Pflanzengesundheit notwendig ist, die nicht mit anderen zur Verfügung stehenden Mitteln abgewehrt werden kann.
  - Ähnliches gilt für Biozide: Die Verordnung EU 528/2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten [26] lässt keine Stoffe mit endokrin disruptiven Eigenschaften in Biozidprodukten zu, es sei denn, das Risiko für Mensch und Umwelt ist vernachlässigbar oder die Substanz essenziell für die Bekämpfung ernsthafter Gesundheitsrisiken. Ausnahmen sind auch möglich, wenn die Nichtzulassung zu unverhältnismäßigen negativen Auswirkungen für die Gesellschaft führen würde.
  - Die Richtlinie zum Ordnungsrahmen für die Wasserpolitik (2000/60/EG) [27] enthält eine Strategie gegen die Verschmutzung von Oberflächenwasser durch chemische Schadstoffe und besonders bedenkliche Substanzen in der EU, einschließlich einiger potenziell endokrin disruptiv wirkender Substanzen.
  - Die Verordnung EG 1223/2009 über kosmetische Mittel [28] enthält derzeit keine spezielle Beschränkung für endokrine Disruptoren. Allerdings sieht Art. 15 (4) explizit vor, dass bei Vorliegen anerkannter Bestimmungskriterien oder spätestens zum Stichtag 11. Januar 2015 die Verordnung hinsichtlich endokrin wirksamer Stoffe überprüft werden sollte. Das Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS) reagierte diesbezüglich mit einem Memorandum im Jahr 2014 und sieht mögliche endokrinschädigende Eigenschaften bei der Sicherheitsbewertung von Kosmetika bzw. Kosmetikinhaltsstoffen bereits heute angemessen berücksichtigt [29].
- In diesen Regelwerken fehlen allerdings Kriterien für die Definition von endokrinen Disruptoren. Diese hätte die Europäische Kommission gemäß Biozid-Verordnung spätestens bis zum 13. Dezember 2013 in Form von delegierten Rechtsakten erlassen müssen. Nach einer Klage des Königreichs Schweden befand das Gericht der Europäischen Union im Dezember 2015, dass die EU-Kommission gegen

EU-Recht verstoßen habe, indem sie dieser Verpflichtung nicht fristgerecht nachgekommen sei.

Am 15. Juni 2016 verabschiedete die Europäische Kommission schließlich eine „Mitteilung an das Europäische Parlament und den Rat über endokrine Disruptoren und die Entwürfe der Kommissionsrechtsakte zur Festlegung der wissenschaftlichen Kriterien für ihre Bestimmung im Kontext der EU-Rechtsvorschriften über Pflanzenschutzmitteln und Biozidprodukte“ [4]. Die vorgeschlagenen wissenschaftlichen Kriterien basieren dabei auf den Definitionen, die die Weltgesundheitsorganisation 2002 bzw. 2009 vorgelegt hat [30]. Danach sind endokrine Disruptoren „von außen zugeführte Stoffe oder Gemische, die die Funktion des Hormonsystems verändern und dadurch gesundheitlich schädliche Wirkungen in einem intakten Organismus, bei den Nachkommen oder in (Teil-)Populationen verursachen“. Die Identifizierung eines Wirkstoffs als Substanz mit endokrinschädigenden Eigenschaften soll unter Heranziehung aller relevanten wissenschaftlichen Erkenntnisse mit einer Gewichtung der Erkenntnisse nach ihrer Beweiskraft („Weight of Evidence“-Ansatz) und mit einer soliden systematischen Überprüfung erfolgen. Die Entwürfe der Kommission setzen eine kausale Beziehung zwischen der endokrinen Wirkung und den schädlichen Effekten voraus, die biologisch plausibel sein muss. Stoffe, deren hormonstörende Wirkung lediglich zu vermuten ist, werden von der Regelung nicht erfasst. Die Wirkstärke der Stoffe geht nach dem derzeit vorliegenden Entwurf nicht in die Bewertung ein. Die Entwürfe müssen noch im Rahmen eines festgelegten Entscheidungsprozesses, in den der Europäische Rat und das Europäische Parlament involviert sind, angenommen werden. Bis zum 7. April 2017 fanden bereits sechs Treffen mit Fachleuten und Delegierten von Mitgliedstaaten statt, bei denen Änderungsvorschläge in den Dokumenten aufgenommen wurden. Der aktuelle Stand der Änderungen kann auf einer eigens eingerichteten Webseite verfolgt werden [31].

Bezüglich der beiden Rechtsakte für Pflanzenschutzmittel und Biozide müssen unter Mitarbeit der Europäischen Lebensmittel- und Chemikalien-Agenturen EFSA und ECHA harmonisierte technische Leitlinien erarbeitet und abgestimmt werden, die für praktikable Entscheidungen aller EU-Behörden geeignet sind und mit denen eine Identifizierung chemischer Stoffe als endokrine Disruptoren möglich ist.

#### 4 Wo findet man endokrine Disruptoren in der Arbeitswelt?

Substanzen mit endokrinschädigenden Eigenschaften finden in vielen Bereichen der Arbeitswelt Anwendung: Sie werden bei der Herstellung chemischer Erzeugnisse eingesetzt, z. B. bei der Herstellung von Pestiziden oder Kunststoffen, und sind Bestandteil von Produkten für den (professionellen) Anwender, z. B. von Pestiziden, Schädlingsbekämpfungsmitteln und Kosmetika. Tabelle 1 nennt einige Substanzbeispiele und Einsatzbereiche endokriner Disruptoren. Als Beispiele wurden Verbindungen ausgewählt, die auf der in Abschn. 2.3 genannten EU-Liste und mindestens einer weiteren Liste (ETUC oder SIN) enthalten sind. Der Fokus dieser Listen liegt auf Substanzen, für deren Verwendung aktuell Handlungsbedarf gesehen wird. Einige der bekannten endokrinen Disruptoren, die aufgrund von Ver-

boten oder Verwendungsbeschränkungen nicht mehr in der Arbeitswelt präsent sind, insbesondere polychlorierte Biphenyle (PCB) oder Organochlorpestizide (z. B. DDT), sind daher nicht Teil der Zusammenstellung, sie können jedoch der Fachliteratur entnommen werden [5]. Des Weiteren ist zu beachten, dass endokrine Disruptoren bei bestimmten Arbeitsprozessen entstehen oder freigesetzt werden können. So werden bei unvollständigen Verbrennungsprozessen polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) gebildet [15].

Ob eine Exposition gegenüber endokrinen Disruptoren an einem konkreten Arbeitsplatz möglich ist, muss im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung ermittelt werden: So werden bei industriellen Herstellungsprozessen häufig geschlossene Systeme eingesetzt, während bei der Verwendung von Produkten für den Anwender eine Freisetzung möglich oder ein direkter Kontakt beabsichtigt ist. Ob und wie die endokrinschädigenden Eigenschaften einer Substanz bei der betrieblichen Gefährdungsbeurteilung berücksichtigt werden kann, wird in Abschn. 5 ausgeführt.

#### 5 Ist eine (betriebliche) Gefährdungsbeurteilung für endokrine Disruptoren und ihre Wirkungen möglich?

Für Gefährdungsbeurteilungen können einerseits die betrieblichen Unfall- und Erkrankungsdaten ausgewertet werden, andererseits stehen Informationen der Hersteller/Inverkehrbringer zu den stoff- und produktbezogenen Gefahren zur Verfügung.

Das arbeitsplatzbezogene Unfall- und Berufskrankheitsgeschehen in Deutschland ist sehr gut dokumentiert. Die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung (DGUV) sowie die einzelnen Unfallversicherungsträger erstellen jährliche Statistiken der gemeldeten und anerkannten Arbeitsunfälle und Berufskrankheiten [32]. So wurden im Jahr 2015 in Deutschland 866 056 Arbeitsunfälle und 179 181 Wegeunfälle gemeldet, hinzu kamen 76 991 Verdachtsfälle auf Vorliegen einer Berufskrankheit. Beruflich bedingte Erkrankungen können in Deutschland grundsätzlich nur dann als Berufskrankheiten anerkannt werden, wenn sie in der gültigen Berufskrankheitenliste aufgeführt sind [33]. Diese sogenannte BK-Liste kennt Erkrankungen durch chemische Stoffe (z. B. BK-Nummer 1102: Erkrankungen durch Quecksilber oder seine Verbindungen) und bestimmte Effekte (z. B. BK-Nr. 5101: Schwere oder wiederholt rückfällige Hauterkrankungen, die zur Unterlassung aller Tätigkeiten gezwungen haben, die für die Entstehung, die Verschlimmerung oder das Wiederaufleben der Krankheit ursächlich waren oder sein können). Zu jeder Berufskrankheit erläutern wissenschaftliche Begründungen des Ärztlichen Sachverständigenbeirats „Berufskrankheiten“ bzw. Merkblätter des zuständigen Bundesministeriums für Arbeit und Soziales, welche Effekte/Erkrankungen für die Anerkennung als Berufskrankheit eine Rolle spielen. Eine spezielle Analyse des Wirkmechanismus „Erkrankung aufgrund einer Störung des menschlichen Hormonsystems“ lag einer Festlegung einer Berufskrankheit bisher nicht zugrunde. Dies würde der Systematik des bisherigen Berufskrankheitenrechts zuwiderlaufen. Folglich lässt sich aus dem dokumentierten Unfall- und Erkrankungs geschehen der DGUV nicht unmittelbar erkennen, ob Beschäftigte durch hormonaktive Substanzen geschädigt wurden.

Die stoff- und produktbezogenen Gefahren ergeben sich für die Anwender aus den Einstufungs- und Kennzeichnungsinformationen der CLP-Verordnung, die sich auf der Produktverpackung und im dazugehörigen Sicherheitsdatenblatt befinden [34; 35]. H-Sätze warnen bekanntlich vor den spezifischen Gefahren, bei denen es sich um physikalische Gefahren (H200 bis H290), Gesundheitsgefahren (H300 bis H373) und Umweltgefahren (H400 bis H420) handeln kann. Bei keinem der existierenden H-Sätze ist bisher erkennbar, dass es sich bei dem eingestuften Stoff/Produkt um eine hormonaktive Substanz handelt. Eine Beurteilung eines Produktes als „endokriner Disruptor“ ist somit aufgrund der Produkteinstufung und -kennzeichnung nicht möglich. Eine fundierte Recherche nach vorliegenden Studien zur endokrinen Wirkung einzelner chemischer Substanzen in wissenschaftlichen Publikationen ist den meisten Arbeitsschutzverantwortlichen nicht zuzumuten, da dies Expertenwissen und in der Regel eine spezialisierte wissenschaftliche Ausbildung verlangt. Hinzu kommt, dass sich die Fachwelt bisher selbst nicht einig ist, welche Stoffe mit welchen Wirkungen eingestuft werden müssen und welche Konsequenzen für die Verwendung und im Umwelt- und Arbeitsschutz daraus zu ziehen sind. Zwar hat die Europäische Kommission 2016 wissenschaftlichen Kriterien für eine Bestimmung der Eigenschaften von endokrinen Disruptoren vorgeschlagen (siehe Abschn. 3), allerdings wird es voraussichtlich mehrere Jahre dauern, bis aufgrund dieser Kriterien eine harmonisierte Liste von Stoffen erarbeitet ist, die als Grundlage möglicher Arbeitsschutzkonsequenzen dienen könnte.

Es muss also festgestellt werden, dass die betrieblichen Verantwortlichen in aller Regel nicht die Möglichkeit haben, eigenständig Stoffe und Produkte zu identifizieren, die als endokrine Disruptoren allgemein anerkannt und bei denen spezielle Schutzmaßnahmen aufgrund ihrer hormonaktiven Wirkung notwendig sind. Sie sind auf die Unterstützung von Fachleuten und Institutionen angewiesen, die in den wissenschaftlichen und regulatorischen Gremien die Detailarbeit der Analyse und Bewertung der Stoffeigenschaften und die Umsetzung der Ergebnisse in das normative System der europäischen Stoffzulassung bzw. -beschränkung vornehmen. Beispielhaft seien folgende Einrichtungen erwähnt:

- Die Europäische Chemikalienagentur (ECHA), die auf EU-Ebene mit diversen Beiträgen zu endokrinen Disruptoren aktiv ist:
  - Die ECHA organisiert die Expertengruppe „Endocrine Disruptor Expert Group“, die sich mit der Detailanalyse einzelner Stoffe beschäftigt, um u. a. besonders besorgniserregende Substanzen (SVHC: substances of very high concern) zu identifizieren.
  - Sie führt eine SVHC-Kandidatenliste und richtet öffentliche Konsultationen aus, etwa zu Bisphenol A, um die hormonaktiven Eigenschaften zu bewerten.
  - Zudem ist sie für den Aktionsplan der Europäischen Gemeinschaft bezüglich besonders problematischer Stoffe zuständig. Dieser CoRAP-Plan (CoRAP: Community Rolling Action Plan) enthält 356 Stoffe (Stand: 21. April 2017) und erwähnt explizit das Problem endokriner Disruptoren.
  - Recherchiert man auf der Internetseite der ECHA, findet man zum Thema „endocrine disruptors“ 664 Ergebnisse (Stand 21. April 2017).

- Die Europäische Behörde für Lebensmittelsicherheit (EFSA):
  - EFSA und ECHA erarbeiten gemeinsam die wissenschaftlichen Leitlinien für die Identifizierung endokriner Disruptoren.
- Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) nimmt Risikoabschätzungen für die Allgemeinbevölkerung vor und ist intensiv in die Arbeiten zu endokrinen Disruptoren eingebunden:
  - Fachleute des BfR sind in der „Endocrine Disruptor Expertengruppe“ der ECHA aktiv.
  - Das BfR hat auf seinen Internetseiten das Thema „Endokrine Disruptoren“ in Form von häufig gestellten Fragen (FAQ, frequently asked questions) aufgearbeitet und seinen Wissensstand dort leicht zugänglich hinterlegt.
  - Zu kontroversen Themen organisiert das BfR immer wieder Diskussionsveranstaltungen mit Expertinnen und Experten, um den Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis, aber auch noch offene Streitpunkte und allfälligen Forschungsbedarf zu ermitteln. Die Ergebnisse eines solchen wissenschaftlichen Meinungsaustauschs zur Identifizierung endokriner Disruptoren wurden in Form eines „Consensus Report“ veröffentlicht [36].
  - Recherchiert man auf der Internetseite des BfR, findet man zum Thema „Endokrine Disruptoren“ 78 Einträge (Stand 21. April 2017), wobei der jüngste Beitrag vom Mai 2016 datiert.

### 5.1 Schutzmaßnahmen

Wird ein direkter Kontakt mit Arbeitsstoffen und die Aufnahme chemischer Substanzen über den dermalen oder inhalativen Aufnahmepfad bei den Beschäftigten verhindert, so können die Chemikalien nicht schädigend auf die Beschäftigten einwirken. Dies gilt sowohl für alle klassischen Gefahren durch Arbeitsstoffe als auch für die Einwirkung (potenzieller) endokriner Disruptoren. Der beste Schutz vor diesen Stoffen ist folglich die Einhaltung der branchenüblichen Schutzmaßnahmen an allen Arbeitsplätzen. Für viele Arbeitsplätze haben die deutschen Unfallversicherungsträger und andere Institutionen „Branchenhilfen“ erarbeitet, die als umfassende Gefährdungsbeurteilungen spezielle Tätigkeiten einer Branche untersuchen und notwendige Schutzmaßnahmen beschreiben. Diese Branchenhilfen basieren auf der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 400 „Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen“ sowie den TRGS für dermale Gefährdungen (TRGS 401) und inhalative Gefährdungen (TRGS 402) [37 bis 39].

National verbindliche Grenzwerte für eine dermale Exposition existieren bekanntlich nicht. Das Prinzip der TRGS 401 besteht darin, einen dermalen Kontakt mit einer Chemikalie durch Einsatz technischer Schutzmaßnahmen (Automaten, Arbeitshilfen etc.) oder durch Schutzhandschuhe und andere persönliche Schutzkleidung zu verhindern. Dies funktioniert bei allen Gefährdungen.

Die TRGS 402 orientiert sich hingegen an der Einhaltung von Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW) und anderen Kriterien zur Beurteilung einer inhalativen Exposition. Die Einhaltung eines AGW schützt vor einer zu hohen inhalativen Aufnahme eines konkreten Stoffes, z. B. Bisphenol A. Zur Festlegung der Grenzwerte werden einzelne toxikologische Endpunkte betrachtet, etwa die Reizwirkung oder eine neurotoxische Wirkung. Ein Grenzwert muss sich am „kriti-

Tabelle 2. Verwendungshinweise und Branchenhilfen für das sichere Arbeiten in der Schädlingsbekämpfung, dem Pflanzenschutz, an Kosmetikarbeitsplätzen und mit Arzneistoffen/-mitteln.

Branche/Tätigkeit	Verwendungshinweise/Branchenhilfen
Schädlingsbekämpfung	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgegebene Maßnahmen der Hersteller von Schädlingsbekämpfungsmitteln gemäß Biozid-Zulassungsverfahren [41]</li> <li>• Maßnahmen gemäß dem Stand der Technik: TNRS – Technische Regeln und Normen der Schädlingsbekämpfung [42]</li> <li>• TRGS 523 „Schädlingsbekämpfung mit sehr giftigen, giftigen und gesundheits-schädlichen Stoffen und Zubereitungen“ [43]</li> </ul>
Pflanzenschutz	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Vorgegebene Maßnahmen der Hersteller von Pflanzenschutzmitteln (Gebrauchsanweisungen etc.)</li> <li>• Pflanzenschutz im Gartenbau (GBG 11) [44]</li> <li>• Gute fachliche Praxis im Pflanzenschutz – Grundsätze für die Durchführung. Hrsg.: Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV) [45]</li> </ul>
Kosmetik (Kosmetikstudios, Nagelstudios, Masseur, Pflege)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendungsvorgaben der europäischen Kosmetik-Verordnung [46]</li> <li>• TRGS 530 „Friseurhandwerk“ [47]</li> <li>• Brancheninformationen (Gruppenmerkblätter) des Industrieverbandes Körperpflege und Waschmittel (IKW), z. B. <ul style="list-style-type: none"> <li>– Gruppenmerkblätter für kosmetische Mittel [48]</li> <li>– Gruppenmerkblätter für Friseurkosmetika [49]</li> <li>– Gruppenmerkblätter für Nagelmodelliermittel [50] (<a href="http://www.ikw.org">www.ikw.org</a>)</li> </ul> </li> </ul>
Arzneistoffe/Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Verwendungsvorgaben des Arzneimittelgesetzes [51]</li> <li>• Sicheres Arbeiten in der pharmazeutischen Industrie, DGUV Information 213-083, Stand: 4/2009 [52] (<a href="http://www.dguv.de">www.dguv.de</a>)</li> <li>• „Zytostatika im Gesundheitsdienst“, BGW-Merkblatt M620, Stand 7/2008 (<a href="http://www.bgw-online.de">www.bgw-online.de</a>) [52]</li> </ul>

sehen Effekt“ orientieren, somit demjenigen adversen Effekt auf die Gesundheit, der bei der niedrigsten Konzentration beobachtet wurde. So orientiert sich für das als endokriner Disruptor bekannte Bisphenol A der AGW von  $5 \text{ mg/m}^3$  – einatembare Staub, Spitzenbegrenzung 1(I) – an der Reizwirkung. Andere Effekte treten erst bei höheren Konzentrationen auf [40]. Dadurch, dass Grenzwertableitungen ihren Ausgangspunkt beim empfindlichsten Gesundheitseffekt nehmen, soll gewährleistet werden, dass die Einhaltung von AGW auch vor endokrinen Wirkungen schützt.

Für bestimmte Arbeitsfelder, die in der Diskussion um endokrine Disruptoren mit diesen Stoffen in Verbindung gebracht werden, führt **Tabelle 2** einige Branchenhilfen und andere Quellen zum sicheren Arbeiten mit den jeweiligen Produkten auf. Die in den Quellen genannten Schutzmaßnahmen können bei der betrieblichen Gefährdungsbeurteilung als Vorinformation für die sichere Ausgestaltung der konkreten Arbeitsplätze/Tätigkeiten herangezogen werden. Ihre Einhaltung gewährleistet, dass nach dem aktuellen Wissensstand die Schutzmaßnahmen für die Beschäftigten ausreichend sind [37].

## 6 Fazit

Die wissenschaftliche und gesellschaftliche Auseinandersetzung um die Gefahren und bestehenden Risiken durch hormonaktive Substanzen wird aufgrund der komplexen Materie und der vielen offenen Fragen noch lange anhalten. Für eine arbeitsschutzbezogene Betrachtung lässt sich der aktuelle Stand um endokrine Disruptoren aus Sicht der Autoren folgendermaßen zusammenfassen:

- Arbeitsstoffe können nach heutigem Wissen Substanzen enthalten, die in den menschlichen Hormonhaushalt eingreifen und ihn negativ beeinflussen können (endokrine Disruptoren).
- Der Begriff „endokrine Disruption“ beschreibt kein Krankheitsbild, sondern einen allgemeinen toxikologischen Wirkmechanismus, der chemisch sehr unterschiedlichen Stoffen unterstellt wird und potenziell eine Vielzahl gesundheitlicher Effekte auszulösen vermag.
- Die Bewertung der endokrin wirksamen Eigenschaften müssen Expertinnen und Experten vornehmen. Dies sind z. B. die Fachleute der ECHA oder des BfR, aber auch die Mitglieder von Beraterkreisen zur Festsetzung von Luftgrenzwerten (in Deutschland: Ausschuss für Gefahrstoffe, „MAK-Kommission“) sowie der wissenschaftlichen Gremien zur europäischen Regulierung von Bioziden, Kosmetika oder Arzneimitteln. Da viele der diskutierten Substanzen aufgrund ihrer Verwendung speziellen Zulassungsregeln unterliegen (Biozide, Pflanzenschutzmittel, Kosmetikinhaltsstoffe, Arzneistoffe), muss schon bei deren Zulassung die Frage einer Hormonaktivität beantwortet werden. Bei der Ableitung von Luftgrenzwerten am Arbeitsplatz müssen auch mögliche endokrine Wirkungen angemessen berücksichtigt werden. Hinweisen auf atypische Dosis-Wirkungs-Beziehungen sollte von den Fachgremien sorgfältig nachgegangen und deren Relevanz für die Regulierung der betroffenen Stoffe am Arbeitsplatz stoffspezifisch beurteilt werden.
- Die wissenschaftliche und gesundheitspolitische Aufarbeitung der Frage, welche Stoffe an welcher Stelle und mit welcher Relevanz hormonelle Regelkreise zu beeinträchtigen vermögen, ist in Europa noch nicht abgeschlossen.

sen. Zwar gibt es verschiedene Listen von nachgewiesenen endokrinen Disruptoren und Verdachtsstoffen, aber eine systematische Untersuchung der Substanzen nach einheitlichen Verfahren und Bewertungskriterien hat erst begonnen und wird wahrscheinlich noch Jahre beanspruchen (siehe Abschn. 2 und 5). Wünschenswert wäre es, wenn dabei – ähnlich wie es bei der Bewertung krebserzeugender oder reproduktionstoxischer Stoffe in Deutschland längst üblich ist – auch quantitative Aspekte zur Wirkstärke (Potenz) eine größere Beachtung fänden. Eine schlichte Ja-oder-nein-Antwort auf die Frage, ob eine Substanz unabhängig von der dazu in den menschlichen Organismus aufzunehmenden Menge als endokriner Disruptor wirken kann, gibt ein zu grobes Raster vor, das für Arbeitsschutzbelange nur schwer handhabbar ist.

- Im deutschen Berufskrankheitenrecht wird nicht auf einen bestimmten Wirkmechanismus abgehoben, sondern auf gesundheitliche Schädigungen durch definierte Arbeitsstoffe/Stoffgruppen oder auf ein bestimmtes Erkrankungsbild. Dies erschwert die Einordnung und den regulatorischen Umgang mit der Gruppe der endokrinen Disruptoren.

- Der Schutz vor den hier beschriebenen Stoffen am Arbeitsplatz kann auf der Grundlage der klassischen Gefährdungsbeurteilung erfolgen. Für viele Substanzen und Substanzgruppen existieren bereits Branchenhilfen. Bis auf Weiteres können die dort bestehenden Regelungen (Tabelle 2) eine gute Orientierung für das Niveau des notwendigen betrieblichen Arbeitsschutzes betrachtet werden. Besondere Unterweisungs- und Informationspflichten ergeben sich bisher aufgrund der Diskussionen um endokrine Disruptoren nicht.

- Ein spezifisches Einstufungs- und/oder Kennzeichnungssystem für endokrine Disruptoren kennt das deutsche Gefahrstoffrecht nicht. Die H-Sätze zur Beschreibung von Gesundheitsgefahren benennen in der Regel Wirkungen (z. B. Hautreizungen, Augenschäden etc.) und keine Wirkmechanismen. Ohne eine normative Kategorisierung ist es einem Laien nicht zuzumuten, Substanzen mit negativen Auswirkungen auf den menschlichen Hormonhaushalt zu identifizieren. Ein Arbeitgeber kann in der Regel nur die Gefahren- und Sicherheitshinweise eines Arbeitsstoffes auswerten, die für ein Produkt ausgewiesen sind, z. B. auf der Produktkennzeichnung und -einstufung, im Sicherheitsdatenblatt, in Produktinformationen etc., und die daraus resultierenden Schutzmaßnahmen ergreifen. Dabei ist es unerheblich, ob im konkreten Einzelfall eine Einstufung nach der überkommenen Systematik, z. B. als reproduktionstoxisch oder krebserzeugend, eine Folge endokriner wirksamer Eigenschaften ist oder andere mechanistische Ursachen hat.

Die Unfallversicherungsträger werden die wissenschaftliche und öffentliche Diskussion um endokrine Disruptoren auch künftig beobachten und begleiten und die damit befassten Gremien national und international fachlich unterstützen.

## Danksagung

Frau Prof. Dr. *Gisela Degen*, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der Technischen Universität Dortmund (IfADo), danken wir für die kritische Durchsicht des Manuskripts.

## Literatur

- [1] betrifft: Gift in Shampoos und Cremes – Chemie, die unter die Haut geht. SWR Fernsehen, Sendung vom 24. Februar 2016.
- [2] Ärztliches Journal. Endokrine Disruptoren – in Fastfood, Verpackungen und Kosmetika. [www.aerztliches-journal.de](http://www.aerztliches-journal.de) (abgerufen am 3. April 2017).
- [3] Perturbateurs endocriniens: la définition proposée par Bruxelles „inacceptable“ selon Royal. Hrsg.: BFMTV 2016. [www.bfmtv.com/sante/perturbateurs-endocriniens-la-definition-proposee-par-bruxelles-inacceptable-selon-royal-1072969.html](http://www.bfmtv.com/sante/perturbateurs-endocriniens-la-definition-proposee-par-bruxelles-inacceptable-selon-royal-1072969.html)
- [4] Mitteilung der Kommission an das Europäische Parlament und den Rat über endokrine Disruptoren und die Entwürfe der Kommissionsrechtsakte zur Festlegung der wissenschaftlichen Kriterien für ihre Bestimmung im Kontext der EU-Rechtsvorschriften über Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte. COM/2016/0350 final. Hrsg.: Europäische Kommission Generalsekretariat 2016.
- [5] *Hoffmann, M.; Gebauer, S.; Nüchter, M.; Baber, R.; Ried, J.* et al.: Endokrine Modulatoren. Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 60 (2017) Nr. 6, S. 640-648.
- [6] Bewertung und Regulation von Umwelthormonen – Teilvorhaben 5: Entwicklung struktur- und risikobasierter Methoden zur Identifizierung von Chemikalien mit Verdacht auf endokrine Wirkungen zur Priorisierung für das Zulassungsverfahren unter REACH. Abschlussbericht F+E-Vorhaben 206 67 448/05. Hrsg.: Umweltbundesamt, Dessau-Roßlau 2009.
- [7] OECD Work Related to Endocrine Disrupters. Hrsg.: Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD), Paris, Frankreich. [www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm](http://www.oecd.org/env/ehs/testing/oecdworkrelatedtoendocrinedisrupters.htm) (abgerufen am 25. Juli 2017).
- [8] *Heindel, J. J.; vom Saal, F. S.*: Meeting report: batch-to-batch variability in estrogenic activity in commercial animal diets – importance and approaches for laboratory animal research. Environ. Health Perspect. 116 (2008) Nr. 3, S. 389-393.
- [9] *Melnick, R.; Lucier, G.; Wolfe, M.; Hall, R.; Stancel, G.*: Summary of the National Toxicology Program's report of the endocrine disruptors low-dose peer review. Environ. Health Perspect. 110 (2002) Nr. 4, S. 427-431.
- [10] Overview of the Second List of Chemicals for Tier 1 Screening under the Endocrine Disruptor Screening Program. Hrsg.: U. S. Environmental Protection Agency (EPA), Washington, USA. [www.epa.gov/endocrine-disruption/overview-second-list-chemicals-tier-1-screening-under-endocrine-disruptor](http://www.epa.gov/endocrine-disruption/overview-second-list-chemicals-tier-1-screening-under-endocrine-disruptor) (abgerufen am 25. Juli 2017).
- [11] Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption – preparation of a candidate list of substances as a basis for priority setting. Hrsg.: European Commission DG Env., 2000. [http://ec.europa.eu/environment/archives/docum/pdf/bkh\\_main.pdf](http://ec.europa.eu/environment/archives/docum/pdf/bkh_main.pdf) (abgerufen am 20. Mai 2017).
- [12] Study on enhancing the Endocrine Disruptor priority list with a focus on low production volume chemicals. Hrsg.: European

- Commission, 2007. [http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final\\_report\\_2007.pdf](http://ec.europa.eu/environment/chemicals/endocrine/pdf/final_report_2007.pdf) (abgerufen am 20. Mai 2017).
- [13] The 32 to leave behind EDC folder. Hrsg.: International Chemical Secretariat (Chem Sec), Göteborg, Schweden 2015. <http://chemsec.org/publication/sin-list/> (abgerufen am 20. Juni 2017).
- [14] Comprehensive methodology for substance inclusion on the SIL List. Hrsg.: International Chemical Secretariat (Chem Sec), Göteborg, Schweden 2014. <http://chemsec.org/publication/sin-list/> (abgerufen am 15. Mai 2017).
- [15] *Brouwers, M. M.; Van Tongeren, M.; Hirst, A. A.; Bretveld, R. W.; Roelvelde, N.*: Occupational exposure to potential endocrine disruptors: further development of a job exposure matrix. *Occup. Environ. Med.* 66 (2009) Nr. 9, S. 607-614.
- [16] EU Pesticides database. Hrsg.: Europäische Kommission, 2017. <http://ec.europa.eu/food/plant/pesticides/eu-pesticides-database/public/?event=homepage&language=EN> (abgerufen am 12. Juni 2017).
- [17] *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*. 7. Aufl. Wiley-VCH: Weinheim 2014.
- [18] Trade Union Priority List for REACH Authorisation. Hrsg.: European Trade Union Confederation (ETUC), Brüssel, Belgien 2010. <https://www.etuc.org/trade-union-priority-list> (abgerufen am 15. Mai 2017).
- [19] Überblick über die häufigsten Kriterien und ihrer Definitionen, die von unterschiedlichen Organisationen verwendet werden, um besorgniserregende Stoffe zu identifizieren. Hrsg.: SUBSPORT – Substitution Support Portal. [http://www.subsport.eu/wp-content/uploads/2012/08/SUBSPORT\\_table\\_criteria\\_substances\\_of\\_concern\\_DE.htm](http://www.subsport.eu/wp-content/uploads/2012/08/SUBSPORT_table_criteria_substances_of_concern_DE.htm) (abgerufen am 25. Juli 2017).
- [20] *Lagarde, F.; Beausoleik, C.; Belcger, S. M.; Belzunces, L. P.; Emond, C.* et al.: Non-monotonic dose-response relationships and endocrine disruptors: a qualitative method of assessment. *Environ. Health* 14 (2015), S. 1-13.
- [21] *Autrup, H.; Barile, F. A.; Blaauboer, B. J.; Degen, G. H.; Dekant, W.* et al.: Principles of pharmacology and toxicology also govern effects of chemicals on the endocrine system. *Toxicol. Sci.* 146 (2015) Nr. 1, S. 1-5.
- [22] *Borgert, C. J.; Baker, S. P.; Matthews, J. C.*: Potency matters: thresholds govern endocrine activity. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 67 (2013) Nr. 1, S. 83-88.
- [23] Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Agentur für chemische Stoffe, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission. ABl. EU (2006) Nr. L 396, S. 1-851.
- [24] Verordnung (EG) Nr. 1107/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Oktober 2009 über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln und zur Aufhebung der Richtlinien 79/117/EWG und 91/414/EWG des Rates. ABl. EU (2009) Nr. L 309, S. 1-50.
- [25] *Costas, L.; Infante-Rivard, C.; Zock, J. P.; Van Tongeren, M.; Bofetta, P.* et al.: Occupational exposure to endocrine disruptors and lymphoma risk in a multi-centric European study. *Br. J. Cancer* 112 (2015) Nr. 7, S. 1251-1256.
- [26] Verordnung (EU) Nr. 528/2012 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 22. Mai 2012 über die Bereitstellung auf dem Markt und die Verwendung von Biozidprodukten. ABl. EU (2012) Nr. L 167, S. 1-123.
- [27] Richtlinie 2000/60/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Oktober 2000 zur Schaffung eines Ordnungsrahmens für Maßnahmen der Gemeinschaft im Bereich der Wasserpolitik. ABl. EG (2000) Nr. L 327, S. 1-73.
- [28] Verordnung (EG) Nr. 1223/2009 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 30. November 2009 über kosmetische Mittel. ABl. EU (2009) Nr. L 342, S. 59-209.
- [29] Memorandum on Endocrine Disruptors, SCCS/1544/14 (2014). Hrsg.: Scientific Committee on Consumer Safety (SCCS), 2014. [https://ec.europa.eu/health/scientific\\_committees/consumer\\_safety/docs/sccs\\_s\\_009.pdf](https://ec.europa.eu/health/scientific_committees/consumer_safety/docs/sccs_s_009.pdf) (abgerufen am 7. Juli 2017).
- [30] International Programme on Chemical Safety (IPCS). Global assessment on the state-of-the-science of endocrine disruptors. Hrsg.: World Health Organisation (WHO), Genf, Schweiz 2002. [www.who.int/ipcs/publications/new\\_issues/endocrine\\_disruptors/en/](http://www.who.int/ipcs/publications/new_issues/endocrine_disruptors/en/) (abgerufen am 10. Mai 2017).
- [31] Endocrine disruptors: next steps. Hrsg.: European Commission DG Health and Food Safety, 2017. [http://ec.europa.eu/health/endocrine\\_disruptors/next\\_steps\\_en](http://ec.europa.eu/health/endocrine_disruptors/next_steps_en) (abgerufen am 12. Mai 2017).
- [32] DGUV-Statistiken für die Praxis 2015. Hrsg.: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e. V. (DGUV), Berlin 2015. [www.dguv.de/medien/inhalt/zahlen/documents/dguvstatistiken2015d.pdf](http://www.dguv.de/medien/inhalt/zahlen/documents/dguvstatistiken2015d.pdf) (abgerufen am 3. April 2017).
- [33] Berufskrankheiten-Verordnung. BGBl. I (1997) Nr. 73, S. 2623-2626; zul. geänd. BGBl. I (2017), S. 626.
- [34] Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (CLP-Verordnung). ABl. EG (2008) Nr. L 353, S. 1-1355.
- [35] Verordnung zum Schutz vor Gefahrstoffen (Gefahrstoffverordnung). BGBl. I (2010) S. 1643, 1644, zul. geänd. BGBl. I (2017), S. 626.
- [36] *Solecki, R.; Kortenkamp, A.; Bergman, A.; Chahoud, I.; Degen, G. H.* et al.: Scientific principles for the identification of endocrine-disrupting chemicals: a consensus statement. *Arch. Toxicol.* 91 (2017) Nr. 2, S. 1001-1006.
- [37] Technische Regel für Gefahrstoffe: Gefährdungsbeurteilung für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen (TRGS 400). *GMBL*. (2011) Nr. 2, S. 19-32; zul. geänd. *GMBL*. (2012) Nr. 40, S. 715.
- [38] Technische Regel für Gefahrstoffe: Gefährdung durch Hautkontakt – Ermittlung, Beurteilung, Maßnahmen (TRGS 401). *GMBL*. (2008) Nr. 40/41, S. 818-845; zul. geänd. *GMBL*. (2011) Nr. 9, S. 175.
- [39] Technische Regel für Gefahrstoffe: Ermitteln und Beurteilen der Gefährdungen bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen: Inhalative Exposition (TRGS 402). *GMBL*. (2010) Nr. 12, S. 231-253; zul. geänd. *GMBL*. (2016) Nr. 43, S. 843-846.
- [40] Bisphenol A. The MAK Collection for Occupational Health and Safety 146. S. 1-28. Hrsg.: Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG), 2011.

- [41] Zulassung von Biozidprodukten. Hrsg.: Europäische Chemikalienagentur (ECHA), Helsinki, Finnland 2017. <https://echa.europa.eu/de/regulations/biocidal-products-regulation/authorisation-of-biocidal-products> (abgerufen am 3. April 2017).
- [42] TRNS – Technische Regeln und Normen der Schädlingsbekämpfung. Hrsg.: Ausschuss TRNS der Schädlingsbekämpfung. 2. Aufl. Lehrte: Beckmann 2013.
- [43] Technische Regel für Gefahrstoffe: Schädlingsbekämpfung mit sehr giftigen, giftigen und gesundheitsschädlichen Stoffen und Zubereitungen (TRGS 523). BArbBl. (1996) Nr. 3, S. 79-84; zul. geänd. BArbBl. (2003) Nr. 11, S. 77.
- [44] Merkblätter der Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau „Pflanzenschutz im Gartenbau“ (GBG 11). Hrsg.: Sozialversicherung für Landwirtschaft, Forsten und Gartenbau, Kassel.
- [45] Gute fachliche Praxis im Pflanzenschutz – Grundsätze für die Durchführung. Hrsg.: Bundesministerium für Ernährung, Landwirtschaft und Verbraucherschutz (BMELV), Berlin 2010. [www.bmel.de/DE/Landwirtschaft/Pflanzenbau/Pflanzenschutz/\\_Texte/GrundsaeetzeDurchfuehrungGuteFachlichePraxisPflanzenschutz.html](http://www.bmel.de/DE/Landwirtschaft/Pflanzenbau/Pflanzenschutz/_Texte/GrundsaeetzeDurchfuehrungGuteFachlichePraxisPflanzenschutz.html) (abgerufen am 25. Juli 2017).
- [46] Verordnung über kosmetische Mittel (Kosmetik-Verordnung). ABl. EU (2010) Nr. L 342, S. 59-209.
- [47] Technische Regel für Gefahrstoffe: Friseurhandwerk (TRGS 530). GMBL. (2007) Nr. 24, S. 500-508.
- [48] Gruppenmerkblätter für kosmetische Mittel. Hrsg.: Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e. V. (IKW), Frankfurt am Main, 2017. [www.ikw.org](http://www.ikw.org) (abgerufen am 20. Mai 2017).
- [49] Gruppenmerkblätter für Friseurkosmetika. Hrsg.: Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e. V. (IKW), Frankfurt am Main, 2015. [www.ikw.org](http://www.ikw.org) (abgerufen am 21. Mai 2017).
- [50] Gruppenmerkblätter für Nagelmodelliermittel. Hrsg.: Industrieverband Körperpflege- und Waschmittel e. V. (IKW), Frankfurt am Main, 2009. [www.ikw.org](http://www.ikw.org) (abgerufen am 12. Mai 2017).
- [51] Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln. BGBl. I (2005) S. 3394; zul. geänd. BGBl. I (2017), S. 1050-1055.
- [52] Sicheres Arbeiten in der pharmazeutischen Industrie (DGUV Information 213-083). Hrsg.: Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung e. V. (DGUV), Berlin 2009.
- [53] Zytostatika im Gesundheitsdienst (BGW-Merkblatt M620). Hrsg.: Berufsgenossenschaft für Gesundheitsdienst und Wohlfahrtspflege (BGW), Berlin 2009.