

BIA-Report 4/98

Symposium

„Grenzwerte für chemische Einwirkungen
an Arbeitsplätzen“

veranstaltet am 5. und 6. Februar 1998
in der Berufsgenossenschaftlichen Akademie
für Arbeitssicherheit und Verwaltung, Hennef



HVBG

Hauptverband der
gewerblichen
Berufsgenossenschaften

| | |
|------------------|--|
| Redaktion | Zentralbereich 2 des Berufsgenossenschaftlichen Instituts für Arbeitssicherheit – BIA |
| Herausgeber: | Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) Alte Heerstraße 111, D-53754 Sankt Augustin Telefon: 0 22 41 / 2 31 - 01 Telefax: 0 22 41 / 2 31 - 13 33 Internet: www.hvbg.de |
| Satz und Layout: | HVBG, Abteilung Öffentlichkeitsarbeit |
| Druck: | DCM – Druck Center Meckenheim |
| ISBN | 3-88383-497-1 |
| ISSN: | 0173-0387 |

Kurzfassung

Das Berufsgenossenschaftliche Institut für Arbeitssicherheit – BIA hat mit den BIA-Symposien eine neue Veranstaltungsreihe konzipiert, die zum Ziel hat, mit dem Meinungsaustausch von Fachleuten zu Lösungen aktueller Probleme beitragen zu helfen.

Anlaß für das Symposium „Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen – wissenschaftliche Erkenntnisse und neue Konzepte“ war, daß für Arbeitsplatzgrenzwerte bzw. -richtwerte zu Gefahrstoffen, zum Teil auch für Schutzkonzeptionen, in nächster Zukunft wesentliche Weiterentwicklungen zu erwarten sind. Hierbei handelt es sich um gravierende Änderungen bzw. Neuerungen auf der Verordnungsebene, um die Vorbereitung von Vorschriften und Konzeptionen im Regel-

werk hinsichtlich der Herkunft der Werte, deren Ableitungskriterien und Beurteilung sowie um die Vorbereitung neuer Grenzwerte und Einstufungen für bedeutende Stoffgruppen bzw. die dazu erforderlichen konzeptionellen Überlegungen.

Der komplexen Materie entsprechend, trugen ausgewiesene Fachleute der Europäischen Union, des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung, von wissenschaftlichen Forschungseinrichtungen, aus der Industrie und den Berufsgenossenschaften ihre Standpunkte und Lösungsvorschläge vor.

Die Vorträge sind in diesem Report zusammengestellt.

Abstract

The Institute for occupational safety of the Berufsgenossenschaften (BIA) has devised a new series of events, in the form of BIA symposia, which are designed to provide a forum for the exchange of opinion between experts, thus playing a part in the process of solving current problems.

It is the fact that major new developments are expected in the near future as regards both limits or reference values for hazardous substances at the workplace, and in part also new protection concepts, that the symposium on "Limits for the effects of chemicals at the workplace – scientific findings and new concepts" was organised. On the horizon are fundamental changes and revisions as far as regulations are concerned and the preparation of provisions and con-

cepts in the set of rules governing the basis for the calculation of these values, the criteria on which they are based and their assessment, as well as the drawing up of new limits and new classifications for important groups of substances and the conceptual considerations necessarily associated with them.

Reputable experts from the European Union, the Federal Ministry of Labour and Social Affairs, scientific research institutions, industry and the Berufsgenossenschaften presented their viewpoints on the complex subject area and made proposals regarding possible approaches to be adopted.

The presentations have been compiled in this report.

Résumé

L'Institut de la sécurité du travail des Berufsgenossenschaften (BIA) a organisé une nouvelle série de rencontres, sous la forme de symposiums du BIA, dont le but est d'offrir un forum permettant à des experts d'échanger leurs points de vue et ainsi de contribuer au processus de résolution des problèmes actuels.

C'est en tenant compte du fait que de nouvelles évolutions importantes sont attendues dans un proche avenir, tant en ce qui concerne les valeurs-limite ou normes de référence régissant les taux de substances toxiques sur le lieu de travail que, dans une certaine mesure, en ce qui concerne les nouveaux concepts de protection, que le symposium sur «Valeurs-limite pour les effets des substances chimiques sur le lieu de travail: découvertes scientifiques et nouveaux concepts» a été organisé. Il faut s'attendre à des changements fondamentaux et à une révision des réglementations, mais aussi

à la préparation d'orientations et de concepts figurant dans l'ensemble des règles qui déterminent la méthode de calcul de ces normes, les critères sur lesquelles elle se fondent et leur évaluation. A venir également: l'établissement de nouvelles valeurs-limite et classifications pour d'importants groupes de substances et les considérations conceptuelles qui leur sont nécessairement associées.

Des experts réputés, qui exercent pour l'Union Européenne, le Ministère Fédéral de l'Emploi et des Affaires Sociales, des institutions de recherche scientifique, le secteur industriel et des Berufsgenossenschaften ont présenté leur opinion sur ce domaine complexe et formulé des propositions au sujet des approches qui peuvent être éventuellement adoptées.

Veillez trouver les présentations, ci-joint dans ce rapport.

Resumen

El Instituto para la seguridad laboral de las Berufsgenossenschaften (BIA) ha concebido una nueva serie de eventos en forma de simposios BIA, que tienen como finalidad ayudar a solucionar problemas actuales mediante el intercambio de opiniones de especialistas.

El simposio «Valores límites de los efectos químicos en los puestos de trabajo – nociones científicas y nuevos conceptos» se realizó debido a que en un futuro próximo se esperan modificaciones fundamentales en los valores límites y en los valores de referencia y, en parte también, en los conceptos de protección, en lo referente a sustancias de riesgo en el puesto de trabajo. Se trata de cambios y reformas importantes a nivel de las ordenanzas y del desarrollo de prescripciones

y conceptos en la reglamentación en lo relacionado a la procedencia de estos valores, sus criterios de desarrollo y su valoración, así como también de la preparación de nuevos valores límites y la clasificación de los grupos de sustancias importantes y las correspondientes consideraciones preliminares necesarias.

Especialistas de renombre de la Unión Europea, del Ministerio de trabajo y orden social, de organizaciones de investigación científica, de la industria y de las Berufsgenossenschaften expusieron sus puntos de vista acerca de este complejo tema y presentaron sus propuestas de solución.

Las exposiciones han sido recogidas en este informe.

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|--|-------|
| Grenzwerte für chemische Einwirkungen am Arbeitsplatz..... | 11 |
| W. Coenen, Geschäftsbereich Prävention Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin | |
| Grenzwertkonzeption der Europäischen Gemeinschaft..... | 13 |
| W. von der Hude Europäische Kommission GD V, Luxemburg | |
| Neugestalteter Aufbau des Gefahrstoff- und Biostoffrechts sowie des Technischen Regelwerks | 19 |
| H. Klein, A. Smola, D. Hadrich, W. Allescher, A. Große-Jäger Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA), Bonn | |
| Grenzwertfindung im Rahmen des Risikomanagements..... | 23 |
| U. Wölcke Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund | |
| Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung | 31 |
| G. Schlüter, H. Lindemann, Bayer AG, Wuppertal D. Beyersmann, Universität Bremen P. Wardenbach, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund | |
| Grenzwertfestsetzung durch die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe..... | 59 |
| H. Sterzl-Eckert, H. Greim GSF-Institut für Toxikologie, Neuherberg | |
| Luftgrenzwerte nach dem ARW-Konzept..... | 71 |
| D. Graßmann Bayer AG, Leverkusen | |

Inhaltsverzeichnis

| | Seite |
|---|-------|
| Anwendungsorientierte Luftgrenzwerte | 81 |
| H. Blome Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin | |
| Überlegungen zum Krebsrisiko durch endogene Gefahrstoffe..... | 91 |
| H.M. Bolt Institut für Arbeitsphysiologie der Universität Dortmund | |
| Exposition und individuelle Disposition: Neue Ansätze im Biomonitoring und ihre Integration in das Regelwerk der Gefahrstoffverordnung..... | 97 |
| E. Hallier Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Georg-August-Universität Göttingen | |
| Neues Einstufungskonzept der DFG für krebserzeugende Stoffe..... | 109 |
| H.A. Greim GSF-Institut für Toxikologie, Neuherberg | |
| Grenzwertunabhängige Konzeptionen | 125 |
| K. Bartels Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg | |
| Krebsrisiko von Trichlorethylen und Perchlorethylen..... | 133 |
| D. Henschler Institut für Toxikologie der Universität Würzburg | |
| Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen: Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube..... | 147 |
| H.-J. Woitowitz, K. Rödelsperger Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin des Klinikums der Justus-Liebig-Universität Gießen | |

| | Seite |
|--|-------|
| Ultrafeine Partikeln | 163 |
| U. Heinrich Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover | |
| Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption | 175 |
| H. Ehnes Steinbruchs-Berufsgenossenschaft, Langenhagen A. Barig, H. Blome Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin | |
| Anschriften der Autoren..... | 197 |

Grenzwerte für chemische Einwirkungen am Arbeitsplatz

W. Coenen
Geschäftsbereich Prävention,
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG),
Sankt Augustin

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich begrüße Sie sehr herzlich und heiße Sie auch im Namen von Vorstand und Geschäftsleitung des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften willkommen.

Ob es darum geht, unsere Gesundheit zu sichern, die Belastung der Umwelt durch Schadstoffe zu minimieren, den Einsatzbereich neuer Medikamente zu beschreiben, die Qualität von Lebensmitteln zu sichern oder allgemein gesetzliche Auflagen umzusetzen, Grenzwerte tangieren uns in den verschiedensten Lebensbereichen. Dabei variieren die Kriterien für die Festlegung der Grenzwerte. Grenzwerte werden in der Öffentlichkeit vielfach als feste Grenze zwischen unbedenklich und gesundheitsgefährdend interpretiert. Überlagert wird dies noch durch die Tatsache, daß in der Öffentlichkeit der Nachweis einer Substanz häufig mit Gefährdung gleichgesetzt wird. Diese vereinfachte Betrachtungsweise wird einer sachgerechten Bewertung nicht gerecht. Es bedarf vielmehr einer sehr differenzierten Behandlung des Themas, was das Verständnis in der Öffentlichkeit leider nicht fördert. Des Weiteren ist vor dem Einsatz von Chemikalien nach dem Vorsorgeprinzip eine Risikoabwägung durchzuführen und die Konsequenz eines Verzichtes auf diese Chemikalien abzuschätzen. Jedoch hat auch ein Verzicht oder ein Verbot von Chemikalien Folgen, durch die u.U. kein

„Null-Risiko“ erreicht wird. Hier sind also schwierige und sensible Überlegungen und Entscheidungen zu treffen. Ein Mittel, um die Gefahr von Fehlinterpretationen zu vermeiden, sind bessere Informationen und der Erfahrungsaustausch von Wissenschaft und Praxis. Diesem Ziel soll auch dieses Symposium dienen, um Brücken zu schlagen und eine Plattform für den offenen Meinungsaustausch anzubieten.

Zusätzlich soll aber auch folgendes bewirkt werden: die immer mehr gefragte Entwicklung von Lösungen spezieller Probleme vor dem Hintergrund des vom Ordnungsgeber vorgegebenen umfassenden Ansatzes. Hier sehe ich übrigens insbesondere eine Aufgabenstellung und einen fruchtbaren Beitrag, den die Berufsgenossenschaften praxisnah, d.h. umsetzbar leisten können. Dem Bäcker und Schreiner und vielen anderen im Betrieb Verantwortlichen ist nicht mit einem Grenzwert und dem Hinweis auf das Regelwerk zu helfen; vielmehr bedarf es zusätzlich einfacher Anwendungshinweise, mit dem das Schutzziel erreicht werden kann. Bei jeglicher Grenzwertsetzung muß beachtet werden, daß die Zielsetzung nicht erreicht wird, wenn er Selbstzweck bleibt und auf dem Papier steht. Es bedarf vielmehr seiner zielgerichteten Anwendung. Der Grenzwert ist bei all seiner wissenschaftlichen Bedeutung für den Arbeitsschutz nur eine Hilfsgröße im Rahmen der Risikoermittlung, und diese ist nur Mittel zur Ableitung gelungener Maßnahmen des

Grenzwerte für chemische Einwirkungen am Arbeitsplatz

Arbeitsschutzes, um Gefahren für Leben und Gesundheit bei der Arbeit zu verhüten.

Lassen Sie mich einige erläuternde Worte zur generellen Zielrichtung dieser neuen Reihe von BIA-Symposien sagen. Es ist nicht vorgesehen, zu diesen Symposien „Call for Papers“ oder offene Einladungen an einen breiten Kreis von Interessierten zu versenden. Wir beabsichtigen vielmehr, gezielt die nationalen und – in besonders gelagerten Fällen – auch die europäischen Experten zu aktuellen Themen zusammenzubringen, um eine fachliche Plattform zum Meinungsaustausch und auch zur Erarbeitung von Problemlösungen zu schaffen. BIA-Symposien werden in zwangloser Folge zu jeweiligen aktuellen Schwerpunktfragen der Prävention durchgeführt. Das 1. Symposium, das im Herbst 1997 stattfand, beschäftigte sich mit der „Schaffung einer besseren Akzeptanz von persönlichen Schutzausrüstungen durch ergonomische Gestaltung“. Wegen der europäischen Dimension dieses Themas kamen hier viele europäische Experten zusammen. Das heute anstehende Thema des 2. BIA-Symposiums „Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen – wissenschaftliche Erkenntnisse und neue Konzepte“ soll hier zunächst einmal im nationalen Rahmen behandelt werden, um dieses Thema auch in die

internationale Diskussion einbringen zu können.

Der Erfolg solcher thematischen Gesprächsschwerpunkte wird sehr von der Bereitschaft der Experten abhängen, dieses Angebot anzunehmen und aktiv, konstruktiv und kreativ am Diskussionsprozeß teilzunehmen. Dies wünschen wir uns und Ihnen für das heute beginnende Symposium „Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen“.

Ich danke allen Experten, die unserer Einladung zum Symposium gefolgt sind. Insbesondere gilt mein Dank den Damen und Herren, die mit ihren Vorträgen die Grundlage für eine breite Diskussion zum Thema legen werden und die dabei helfen soll, einen notwendigen Umbruch vorzubereiten, der darin besteht, Grenzwerte sowie ihre Interpretation und Anwendung in der betrieblichen Situation als Ganzes zu begreifen und zu vermitteln. Diese Herausforderung steht drängender denn je vor uns, und deshalb sind wohl alle aufgefordert, hier in einen notwendigen Lernprozeß einzutreten mit hoffentlich fruchtbaren Ergebnissen. Ich hoffe, daß das Symposium mit dazu beiträgt und wünsche Ihnen allen zwei interessante und nutzbringende sowie auch angenehme Tage in unserer Akademie.

Grenzwertkonzeption der Europäischen Gemeinschaft

W. von der Hude
Europäische Kommission GD V, Luxemburg

1 Entwicklung des europäischen Rechtsrahmens

Seit der Verabschiedung des ersten Aktionsprogramms zur Sicherheit und Gesundheit am Arbeitsplatz 1978 war die herausragende Rolle von Arbeitsplatzgrenzwerten zur Sicherung der Gesundheit der Arbeitnehmer in den europäischen Einrichtungen erkannt worden. Dieses schlug sich nieder im ersten europäischen Arbeitsplatzgrenzwert für Vinylchlorid (78/610/EWG). Die Richtlinie 80/1107/EWG war das erste umfassende europäische Rahmen-Regelwerk zum Schutz der Arbeitnehmer vor den gesundheitlichen Gefährdungen durch chemische, physikalische und biologische Agenzien. In der Folge dieser Rahmenrichtlinie wurden europäische Grenzwerte für Blei (82/605/EWG) und Asbest (83/477/EWG) verabschiedet. Weiterhin wurde auf der Basis der Richtlinie 80/1107/EWG der Umgang am Arbeitsplatz mit bestimmten kancerogenen aromatischen Aminen verboten (88/364/EWG). Mit der Änderung der Rahmenrichtlinie durch die Richtlinie 88/642/EWG wurde der Tatsache Rechnung getragen, daß das bisherige System der Festsetzung von Grenzwerten durch Einzelrichtlinien für jeden Stoff recht schwerfällig war. Aber die Notwendigkeit von Grenzwerten wurde hierdurch noch einmal betont und die Rolle von Richtgrenzwerten ausgedehnt. Ein weiterer Faktor war der durch die „Einheitliche Akte“ 1987 neu eingeführte Arti-

kel 118a des EG-Vertrages, der den europäischen Einrichtungen erlaubte, „Mindestvorschriften“ für den Bereich des Arbeitsschutzes festzulegen, gleichzeitig die Mitgliedstaaten nicht daran hinderte, „...Maßnahmen zum verstärkten Schutz der Arbeitsbedingungen beizubehalten oder zu treffen...“. Auf der Basis dieses Artikels sollte das Finden eines Kompromisses erleichtert sein. Neben den genannten Richtlinien werden durch die Richtlinie 90/394/EWG über Kanzerogene am Arbeitsplatz eine Reihe von am Arbeitsplatz zu treffenden Maßnahmen gefordert, und sie enthält auch eine besondere Aufforderung für die Aufstellung von Grenzwerten für karcinogene Arbeitsstoffe.

Der Rat der Minister hatte sich auf zwei Arten von Grenzwerten geeinigt,

- a) verbindliche Grenzwerte und
- b) Richtgrenzwerte.

Hierbei sollen die verbindlichen Grenzwerte neben dem neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnisse auch sozio-ökonomische Überlegungen berücksichtigen. Diese Grenzwerte sollen durch eine Richtlinie verabschiedet werden, während bei Richtgrenzwerten Beratungen von Sachverständigen übernommen werden, die auf wissenschaftlichen Daten beruhen. Diese Richtgrenzwerte werden als Richtlinie der Kommission verabschiedet. Das Prinzip von zwei unterschiedlichen Grenzwerten ist in einem Vorschlag

Grenzwertkonzeption der Europäischen Gemeinschaft

der Kommission von 1993 für eine neue Richtlinie für chemische Arbeitsstoffe beibehalten worden und immer noch im Text des Artikel 3 im „Gemeinsamen Standpunkt des Rates“ vom Dezember 1997 zu dieser Richtlinie enthalten.

2 Wissenschaftliche Evaluierung

Nachdem der Rat der Minister anlässlich der Verabschiedung der Richtlinie 88/642/EWG die Europäische Kommission aufgefordert hatte, eine Arbeitsgruppe zur Evaluierung der wissenschaftlichen Erkenntnis einzurichten, hat die Europäische Kommission 1990 eine informelle Arbeitsgruppe, die „Scientific Expert Group (SEG)“ einberufen. Diese Arbeitsgruppe ist durch die Kommissionsentscheidung vom 12. Juli 1995 formalisiert worden. Seit dieser Formalisierung heißt die Arbeitsgruppe „Wissenschaftlicher Ausschuss für Grenzwerte berufsbedingter Exposition gegenüber chemischen Arbeitsstoffen“ oder kurz SCOEL als Abkürzung des englischen Namens. SCOEL soll aus nicht mehr als 21 Mitgliedern aus allen Mitgliedsstaaten bestehen, und alle Kenntnisse, die notwendig sind, Grenzwerte abzuleiten, sollen vertreten sein, d.h. insbesondere Kenntnisse über Chemie, Toxikologie, Epidemiologie, Arbeitsmedizin und Arbeitshygiene sowie eine generelle Kompetenz für die Festsetzung von OEL. Das Mandat des Ausschusses ist in Artikel 2 der Kommissionsentscheidung umrissen:

Insbesondere berät der Ausschuss bei der Festsetzung von Grenzwerten für die berufsbedingte Exposition (OEL-Occupational Exposure Limits) auf der Grundlage wissenschaftlicher Daten und schlägt gegebenenfalls Werte vor; dabei kann es sich handeln um

- den über acht Stunden gewichteten Durchschnittswert (TWA),
- Kurzzeitgrenzwerte/Exkursionsgrenzen (STEL),
- biologische Grenzwerte.

Die OEL können gegebenenfalls durch weitere Hinweise ergänzt werden.

Der Ausschuss äußert sich zu jeder Möglichkeit einer Resorption über andere Aufnahmewege (z.B. Haut und/oder Schleimhaut), die bei dem fraglichen Stoff wahrscheinlich ist.

3 Prozedur zum Aufstellen von Arbeitsplatzgrenzwerten in der Europäischen Union

Schon während der Arbeit der informellen Arbeitsgruppe der SEG wurde bald klar, daß neben der rein wissenschaftlichen Evaluierung auch das politische Umfeld in die Arbeit zu Grenzwerten einbezogen werden mußte. Die Kommission begann intensive Beratun-

gen mit dem drittelparitätischen „Beratenden Ausschuß für Sicherheit, Hygiene und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz“. 1994 wurde von diesem „Beratenden Ausschuß“ ein internes Arbeitspapier verabschiedet, das die wichtigsten Schritte zur Verabschiedung von Grenzwerten festlegte. Es enthält außerdem Vorschläge wie und wann interessierte Parteien wie z.B. Regierungen, Arbeitnehmer- und Arbeitgeberorganisationen an den Entscheidungen beteiligt werden und ihre Beiträge leisten können. Tabelle 1 faßt die wichtigsten Schritte der Prozedur zusammen.

SCOEL evaluiert Kriteriendokumente unterschiedlicher Herkunft auf Komplettheit der bekannten Daten und Brauchbarkeit des Dokumentes für die Ableitung von OEL. Kriteriendokumente sollten im allgemeinen die Kriterien erfüllen, die in einem „guidance document“ beschrieben und veröffentlicht sind. Auf der Basis dieses Dokuments und eventuell noch weiterer Daten wird der gesundheitlich kritische Effekt identifiziert und in einem kurzen Dokument (SUM-DOC) beschrieben. In dem SUM-DOC wird der empfohlene Grenzwert mit seiner Ableitung begründet. Dieses Dokument stellt die Kommission nun den interessierten Parteien für sechs Monate zur Kommentierung zur Verfügung. Die Kommentare werden von der Kommission an SCOEL zur Diskussion weitergereicht. Nach einer abschließenden Diskussion und eventuellen Überarbeitung des SUM-DOCs wird dieses verabschiedet und von der Kommission veröffentlicht.

Tabelle 1:
Aufstellung europäischer Grenzwerte für chemische Stoffe am Arbeitsplatz

| | |
|----|--|
| 1. | Erstellung/Identifizierung eines geeigneten Kriteriendokuments |
| 2. | Evaluierung des wissenschaftlichen Dossiers |
| 3. | Grenzwertempfehlung durch SCOEL |
| 4. | Entwicklung eines Grenzwert-Vorschlages durch die Kommission |
| 5. | Anhörung des „Beratenden Ausschusses für Sicherheit, Arbeitshygiene und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz“ |
| 6. | Verabschiedung einer Richtlinie |

Wenn eine Reihe von Grenzwertempfehlungen verabschiedet ist, beginnt die Kommission die Beratungen mit dem drittelparitätischen Ausschuß und entscheidet danach, welche Art von Grenzwertrichtlinie – verbindlicher oder Richtgrenzwert – verabschiedet werden sollte.

4 Die wissenschaftliche Basis für Arbeitsplatzgrenzwerte

Es ist klar, daß es nicht die ideale Datenbasis für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten gibt; vor allem Daten von Untersuchungen am Menschen fehlen häufig. Die Tatsache, daß viele beschriebene Studien nicht nach einheitlichen Protokollen erstellt

Grenzwertkonzeption der Europäischen Gemeinschaft

wurden, wirkt auch nicht erleichternd. Weiterhin gibt es auch kein allgemeingültiges Konzept, nach dem Grenzwerte aufgestellt werden sollten. Aber trotz dieser Unterschiede und Schwierigkeiten herrscht Übereinkunft, daß ein Minimum an Daten vorhanden sein sollte, wenn für einen Stoff ein gesundheitsorientierter Grenzwert abgeleitet werden soll; dieses Minimum besteht aus den physikalischen und chemischen Eigenschaften, den Ergebnissen zur akuten und subakuten sowie chronischen Toxizität via oraler, inhalativer und dermalen Exposition von Tieren oder Menschen. Informationen zur genotoxischen Wirkung, Sensibilisierung und reproduktionstoxischen Wirkung werden berücksichtigt, sofern sie vorhanden sind. Wenn es die Datenlage für einen Stoff erlaubt, einen „no observed adverse effect level (NOAEL)“ zu identifizieren, wird daraus eine Grenzwertempfehlung abgeleitet.

Wenn der kritische Effekt es nicht erlaubt, einen Grenzwert zu definieren, wie z.B. für viele kanzerogene Stoffe, wird angestrebt, den quantitativen Zusammenhang zwischen Expositionshöhe und Krebsrisiko zu beschreiben. Ein Grenzwertvorschlag wird dann von der Kommission im Zusammenwirken mit den Sozialpartnern unter Berücksichtigung von Machbarkeitsüberlegungen erarbeitet und ein entsprechender Richtlinienvorschlag dem Rat der Minister zugeleitet.

Betrachtet man die Arbeit der bereits existierenden nationalen Ausschüsse, ist es leicht zu verstehen, daß zum Teil erhebliche Unterschiede im Verständnis einiger Aspekte zu überbrücken waren. Die Diskussion wichtiger Schlüsselfragen zur Ableitung von Grenzwerten ist daher eine nicht zu unterschätzende Aufgabe für einen wissenschaftlichen Ausschuß. SCOEL hat viele Schlüsselfragen intensiv diskutiert und für viele grundsätzliche Probleme einen Konsens gefunden. Eine Liste der Dokumente, für die bisher ein Konsens gefunden wurde, zeigt Tabelle 2.

Tabelle 2:
Diskutierte Grundprinzipien für die OEL-Ableitung

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> A strategy for short term exposure limits |
| <input type="checkbox"/> A strategy for assigning a skin notation |
| <input type="checkbox"/> A strategy to apply Uncertainty Factors |
| <input type="checkbox"/> Reproductive toxicity |
| <input type="checkbox"/> How to deal with sensitizers |
| <input type="checkbox"/> Biological Limit Values (BLV) |
| <input type="checkbox"/> Interpretation of neurobehavioural studies |
| <input type="checkbox"/> Eight hour Time Weighted Average (8h-TWA) exposure limits |
| <input type="checkbox"/> Role of SCOEL in the evaluation of chemical carcinogens |

Bei diesen Dokumenten soll es nicht darum gehen, eine umfassende methodische Beschreibung der Ableitung von Grenzwerten darzustellen, sondern das Verständnis dieses Ausschusses zu den Sachfragen und wie diese Sachprobleme bei der Empfehlung von Grenzwerten berücksichtigt werden können. Diese Dokumente sollen veröffentlicht werden.

5 Erfahrungen mit der Arbeit zur Aufstellung von Grenzwerten

Nachdem SEG/SCOEL mehr als 70 Grenzwertempfehlungen verabschiedet hat, wobei nicht alle die beschriebene Prozedur durchlaufen haben (dies erklärt sich durch die zeitlich versetzte Beratung in verschiedenen Gremien), kann beobachtet werden, daß die Akzeptanz der SCOEL-Arbeit und die Beiträge zu den Beratungen zugenommen haben. Es ist verständlich, daß einzelne Entscheidungen auch Kritik hervorrufen.

Durch die Entscheidung der Kommission zur Formalisierung der SCOEL wurde auch die Möglichkeit eröffnet, Arbeitsgruppen zu bilden. In der letzten Zeit wurde hiervon mit großem Erfolg Gebrauch gemacht. Zu diesen Arbeitsgruppen wurden neben SCOEL-Mitgliedern auch externe Experten mit Spezialkenntnissen (z.B. Holzstaub) eingeladen, um die Entscheidungen des Ausschusses vorzubereiten. In ähnlicher Weise wurden auch zu ein-

zelnen Tagesordnungspunkten der regulären SCOEL-Meetings externe Spezialisten zur Diskussion mit SCOEL eingeladen; hierbei handelte es sich sowohl um stoffspezifische als auch um grundsätzliche Probleme. Es hat sich gezeigt, daß die Öffnung der Diskussion es erleichtert hat, Kritikpunkte auszuräumen.

Auch wenn die Diskussionen von SCOEL nicht öffentlich sind, bemüht sich die Europäische Kommission doch darum, die Entscheidungen transparent zu gestalten. Die Protokolle der Sitzungen werden Kontaktpersonen in Regierungen und bei den Sozialpartnern nach jeder Sitzung zugeschickt. Es sollte somit für alle betroffenen Parteien möglich sein, die Entscheidungen zu verfolgen und nachzuvollziehen.

6 Zusammenfassung

Die Europäische Kommission hat auf der Basis von Ratsrichtlinien das Mandat Arbeitsplatzgrenzwerte für chemische Arbeitsstoffe aufzustellen und in Richtlinien zu fassen. Hierbei kann es sich um Richtgrenzwerte oder um verbindliche Grenzwerte handeln. Mit der Einrichtung eines „Wissenschaftlichen Ausschusses für Grenzwerte berufsbedingter Exposition gegenüber chemischen Arbeitsstoffen“ (SCOEL) ist eine Basis geschaffen, um die in den Richtlinien geforderte Auswertung wissenschaftlicher Daten vorzunehmen. Der wissenschaftliche Ausschuß hat sich

Grenzwertkonzeption der Europäischen Gemeinschaft

Arbeitsstrukturen geschaffen, und die Kommission hat in Zusammenarbeit mit dem „Beratenden Ausschuß“ eine transparente Prozedur für die Kooperation der beteiligten Parteien zur Erstellung von Grenzwerten entwickelt. Erste Erfahrungen zeigen, daß die Akzeptanz der wissen-

schaftlichen Bewertung durch SCOEL zunimmt. Durch die Verabschiedung einer neuen Arbeitsschutzrichtlinie für chemische Stoffe würden rechtliche Probleme bei der Umsetzung der wissenschaftlichen Empfehlungen in europäisches Recht gemindert werden.

Neugestalteter Aufbau des Gefahrstoff- und Biostoffrechts sowie des Technischen Regelwerks

H. Klein, A. Smola, D. Hadrich, W. Allescher, A. Große-Jäger
Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA), Bonn

Mehr Effektivität und Effizienz, mehr Transparenz und größere Bürger- und Betriebsnähe müssen stärker das Handeln der regelsetzenden Gremien im Arbeitsschutz bestimmen. Einen Beitrag hierzu stellen Verwaltungsvereinfachung und die Reduzierung von Rechtsvorschriften dar. Die Vorschriftenvielfalt im Arbeitsschutz bereitet vielen Betrieben zunehmend Schwierigkeiten und ist häufig nur noch von Fachleuten zu übersehen.

Die Notwendigkeit vorhandener und künftiger Arbeitsschutzvorschriften muß deshalb neu bewertet werden. Arbeitsschutzvorschriften müssen die Sicherheit und den Gesundheitsschutz der Beschäftigten bei der Arbeit gewährleisten und durch die Integration in die Betriebsabläufe möglichst einen Beitrag zur Wettbewerbs- und Innovationsfähigkeit der Betriebe und damit zur Schaffung neuer Arbeitsplätze leisten. Bei dieser Neubewertung geht es um mehr Übersichtlichkeit, bessere Verständlichkeit, Verzicht auf Mehrfachregelungen gleicher Sachverhalte und Abbau überholter oder in sich nicht stimmiger Regelungen bei Gewährleistung eines hohen Standes von Sicherheit und Gesundheitsschutz bei der Arbeit.

Mit dem Arbeitsschutzgesetz und dem Siebten Buch Sozialgesetzbuch (SGB VII) ist der Prozeß der Neuordnung des Arbeitsschutzrechts bereits begonnen worden. Das neue Konzept „einheitliche und flexible Grundvorschriften“ schafft Raum für eine der konkreten Gefährdungssituation angepaßte und be-

triebsnahe Gestaltung der erforderlichen Arbeitsschutzmaßnahmen und Möglichkeiten für Eigeninitiativen.

Wegen der engen Verbindung mit staatlichem Arbeitsschutzrecht muß das Vorschriften- und Regelwerk der Unfallversicherungsträger zukünftig so gestaltet werden, daß es die Vorgaben der staatlichen Regelungen berücksichtigt und nur dann eigene Regelungen erlassen werden, wenn Regelungsdefizite existieren.

Das Vorschriften- und Regelwerk im Arbeitsschutz sollte auch handhabbar und effektiv sein. Gleichzeitig muß die Wirksamkeit des staatlichen Handelns und des Handelns der Unfallversicherungsträger weiter verbessert werden.

Dieser Prozeß der Neuordnung und Fortentwicklung des deutschen Arbeitsschutzrechts muß unter Berücksichtigung entsprechender Beschlüsse der Bundesländer und der Selbstverwaltungen der Unfallversicherungsträger mit einer kritischen Bestandsaufnahme des Vorschriften- und Regelwerks beginnen und unter Beteiligung der Länder, der Unfallversicherungsträger und der Sozialpartner konsequent fortgesetzt werden.

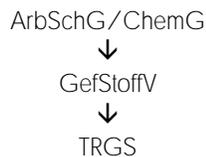
Für den Bereich des Gefahrstoff- und Biostoffrechts bedeutet dies: Vereinheitlichung der Regelungen im gesamten Gefahrstoff- und Biostoff-Bereich einschließlich des untergesetzlichen Regelwerks. Die notwendigen Konkretisierungen der Verordnungen (Gefahr-

Neugestalteter Aufbau des Gefahrstoff- und Biostoffrechts sowie des Technischen Regelwerks

stoffverordnung [GefStoffV], Biostoffverordnung [BioStoffV]) erfolgen über die Arbeit der Ausschüsse (Ausschuß für Gefahrstoffe [AGS], Ausschuß für Biologische Arbeitsstoffe [ABAS]), und zwar ausschließlich durch Technische Regeln. Das nachfolgend erläuterte Modell Gefahrstoffrecht wird unverändert auf den Biostoffbereich übertragen.

Eine Vereinheitlichung der Regelungen für Gefahrstoffe im berufsgenossenschaftlichen Bereich wird auf der Basis der VBG 91 erfolgen. Ein analoges Vorgehen ist für den Biostoff-Bereich vorgesehen. Hierzu werden inhaltsgleiche Umgangsvorschriften in der Gefahrstoffverordnung und der Unfallverhütungsvorschrift eingeführt. Dadurch sind grundsätzlich keine weiteren Regelungen zum Umgang mit Gefahrstoffen in Unfallverhütungsvorschriften mehr notwendig. Mit dem Vorhaben, die Konkretisierungen der Verordnungen ausschließlich durch Technische Regeln vorzunehmen, wird das auf Verordnungsebene praktizierte Vorgehen auch auf das untergesetzliche Regelwerk übertragen.

Für das Gefahrstoffrecht würde sich damit die folgende Struktur ergeben:



Dies führt zu folgenden konkreten Vorgehen der Ausschüsse:

Für die Konkretisierung der Verordnungen durch technische Regeln ist ein transparentes Verfahren erforderlich. Dieses wird mit der fachlich qualifizierten Zusammensetzung der Technischen Ausschüsse und ihrer Verankerung in den Verordnungen erreicht. Dadurch ist die Beteiligung aller betroffenen Kreise sowie die Interessenvertretung auch anderer regelsetzender Gremien und damit ein breiter Konsens gewährleistet.

Die Ausschüsse (AGS, ABAS) stellen in Abstimmung mit dem Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA) jeweils für die Dauer einer Amtszeit ein Arbeitsprogramm auf. Davon ausgehend erarbeiten sie die für den Rechtsunterworfenen maßgeblichen Konkretisierungen der Verordnungen (GefStoffV, BioStoffV). Sie werden nach rechtlicher Prüfung durch den Ordnungsgeber im Bundesarbeitsblatt in – für die jeweilige Verordnung – spezifischer Form als „Technische Regel für Gefahrstoffe“ bzw. „Technische Regel für biologische Arbeitsstoffe“ bekanntgegeben. Von diesen geht die Vermutungswirkung aus, daß bei ihrer Einhaltung auch die Pflichten der Verordnung erfüllt sind.

Alle anderen Regelungen, bei denen es sich nicht um Technische Regeln handelt, sind Handlungshilfen, die nicht der Konkretisierung der Verordnung dienen und von denen nicht die oben beschriebene Vermutungswirkung ausgeht.

Nach § 52 Abs. 2 GefStoffV hat der AGS die Aufgabe:

1. die in § 17 Abs. 1 Satz 2 bezeichneten Regeln und Erkenntnisse über den Umgang mit Gefahrstoffen zu ermitteln,

2. zu ermitteln, wie die in den Vorschriften der Verordnung gestellten Anforderungen erfüllt werden können,

3. dem jeweiligen Stand von Wissenschaft, Technik und Medizin entsprechende Vorschriften vorzuschlagen.“

Zur Erfüllung dieser Aufgabe steht es dem Ausschuß frei, eigenständig die Regeln und Erkenntnisse nach dem Stand der Technik zu ermitteln und zu formulieren oder auf bestehende Festlegungen wissenschaftlicher Gremien (z.B. MAK-Kommission) oder anderer regelsetzender Gremien (z.B. Berufsgenossenschaften) ganz, teilweise oder in geänderter Form zurückzugreifen und als Technische Regel zu veröffentlichen. Konkret bedeutet dies für die Arbeit der Ausschüsse:

- In den Ausschüssen wird geprüft, für welche Bereiche technische Regeln erforderlich sind.
- Es wird geprüft, auf welche vorhandenen Erkenntnisse und Informationen zurückgegriffen werden kann. Dabei kann es sich um berufsgenossenschaftliche Merkblätter, LASI-Leitfäden, VDI-Richtlinien, Veröffentlichungen der MAK-Kommission DIN-Normen oder dgl. handeln.

- Bereits bestehende Regelungen werden in die Ausschüsse eingebracht und auf Übernahmefähigkeit geprüft.

- In den Ausschüssen wird entschieden, ob eine komplette Übernahme dieser Regelungen erfolgt, ob nur Auszüge bestimmter Regelungen übernommen werden oder ob Änderungen bereits bestehender Regelungen erforderlich sind.

- Bei einer kompletten Übernahme erfolgt die Veröffentlichung als technische Regel unter Nennung der Urheberschaft.

- Werden nur Auszüge aus einer Regelung übernommen, hat dies eine neue technische Regel zur Folge, die nicht mit der ursprünglichen Regelung übereinstimmt. Für die ursprüngliche Regelung gelten daher nicht die hinsichtlich der Vermutungswirkung gemachten Aussagen.

- Ergibt die Prüfung, daß eine Regelung prinzipiell als technische Regel übernommen werden sollte, jedoch eine Anpassung an den Stand der Technik erforderlich ist, so hat das BMA im Rahmen seiner Kompetenz und Fachaufsicht darauf hinzuwirken, daß diese Anpassungen auch in der zugrunde gelegten Regelung vorgenommen werden, um ein einheitliches Regelwerk zu garantieren.

Arbeit außerhalb der Ausschüsse: Außerhalb der Arbeit der Ausschüsse können Handlungshilfen (Checklisten, Broschüren, Merk-

Neugestalteter Aufbau des Gefahrstoff- und Biostoffrechts sowie des Technischen Regelwerks

blätter) zum Umgang mit Gefahrstoffen oder für Tätigkeiten mit biologischen Arbeitsstoffen erarbeitet werden. In diesen Handlungshilfen können beispielsweise branchenspezifisch die entsprechenden Texte aus den Verordnungen einschließlich aller für eine Branche relevanten Technischen Regeln zusammengefaßt und praxisgerecht aufbereitet werden. Ein anschauliches Beispiel für eine praxisgerechte Handlungshilfe ist die Broschüre „Richtlinie zur Brandschadensanierung“ des Gesamtverbandes der Deutschen Versicherungswirtschaft e.V.

Es ist allerdings für die Rechtsklarheit notwendig, daß in derartigen Umsetzungshilfen Formulierungen gewählt werden, die den unverbindlichen Charakter deutlich werden lassen. Ihre Anknüpfung bekommen derartige Handlungshilfen durch die allgemeinen Empfehlungen nach § 4 ArbSchG. Dieses Vorgehen ist beispielsweise auch dann geeignet, wenn für einen bestimmten Bereich noch keine technischen Regeln erarbeitet wurden oder nach den Vorstellungen der Ausschüsse derzeit kein Handlungsbedarf gesehen wird.

Grenzwertfindung im Rahmen des Risikomanagements

U. Wölcke

Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund

Der Begriff Risikomanagement ist in der Bundesrepublik Deutschland zumindest auf dem Stoffgebiet erst in jüngerer Zeit häufiger im Gebrauch. Man bezeichnet damit einen Prozeß, an dessen Ende eine risikobeseitigende oder risikomindernde Maßnahme steht. An späterer Stelle will ich eine detailliertere Definition des Begriffes geben. Bereits durch die allgemeine Begriffsbestimmung wird deutlich, daß der Ausschuß für Gefahrstoffe (AGS) Risikomanagement betreibt und dies auch im Zusammenhang mit Grenzwerten für Stoffe mit und ohne Wirkungsschwelle.

Da Risikomanagement also eine Aufgabe des AGS ist und auf internationaler Bühne gegenwärtig Bemühungen zur Systematisierung und Harmonisierung der Risikoabschätzung und des Risikomanagements auf dem Gebiet der chemischen Stoffe festzustellen sind, stellt sich die Frage, ob und ggf. wo methodische oder verfahrensbezogene Aktualisierungen im Risikomanagement des AGS erforderlich sind.

Die Tatsache der verstärkten Frage nach Risiken, deren Zumutbarkeit, nach Risikominderungsmaßnahmen und damit einhergehenden Implikationen kann als Reaktion auf die gegebene nationale und supranationale Regelungsdichte verstanden werden.

Konkreter Anlaß für diese Diskussion ist eine Entscheidung des höchsten Gerichtes der USA zu Benzol im Jahre 1980 [1]. Erstmals mußte die amerikanische Arbeitsschutzbehörde OSHA den Nachweis erbringen, daß

Arbeitsplätze mit Benzolexposition in der Höhe des bis dahin geltenden Grenzwertes nicht ausreichend sicher waren, und daß die von der OSHA geplanten Maßnahmen geeignet waren, die Sicherheit zu erhöhen. Dieses Gerichtsurteil hat die Denkweise zunächst der amerikanischen Bundesbehörden nachhaltig beeinflußt in dem Sinne, daß die Zweckmäßigkeit und die Verhältnismäßigkeit beabsichtigter Maßnahmen zur Risikominderung hinterfragt wurden. In Europa faßte diese Denkweise zunächst in Großbritannien Fuß und dann bei der Kommission der Europäischen Union.

Die EU-Altstoffverordnung von 1993 verlangt erstmals eine Analyse der Vor- und Nachteile, wenn ein Altstoff zur Beschränkung vorgeschlagen werden soll [2]. In einem technischen Leitfaden zur Risikominderungsstrategie (Technical Guidance Document „Risk Reduction Strategy“) von 1997 wird der Abwägungsprozeß näher beschrieben.

Interessanterweise ist das Risikomanagement in der EU bis heute nicht offiziell definiert worden. Vor dem Hintergrund der annähernd 20jährigen Erfahrung, nationalen Diskussionen und Rechtsprechungen in den USA hat die Presidential / Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management im Jahre 1997 folgende Definition empfohlen:

„Risikomanagement bezeichnet den Vorgang der Identifizierung, Beurteilung, Auswahl und Verwirklichung von Maßnahmen, um Risiken

Grenzwertfindung im Rahmen des Risikomanagements

zu verringern. Die Maßnahmen sollen wissenschaftlich gestützt, kosteneffektiv und umfassend sein. Es gilt, soziale, kulturelle, ethische, politische und rechtliche Aspekte zu berücksichtigen" [3].

Diese Definition verdeutlicht die Vielschichtigkeit der Aufgabenstellung, von der noch die Rede sein wird.

Auch wenn der Begriff Risikomanagement innerhalb der EU noch nicht offiziell definiert ist, so beschreibt der o.g. technische Leitfaden Risikominderungsstrategie doch die Abfolge der zu leistenden Arbeitsschritte.

Nachdem die Abschnitte des Lebenslaufes eines Stoffes identifiziert sind, welche Risiken beinhalten, die verringert werden sollten, gilt es diejenigen Handlungsoptionen zu bestimmen, mit denen eine Risikominderung effektiv möglich ist. Neben den üblichen rechtlichen Instrumenten werden auch „sonstige Instrumente“ angesprochen, mit deren Hilfe die Umsetzung erfolgen kann. Schließlich soll sich die Auswahl der geeignetsten Strategie an den Kriterien Wirksamkeit, Durchführbarkeit, wirtschaftliche (und soziale) Auswirkungen sowie Überwachbarkeit orientieren. Falls Vermarktungs- oder Verwendungsbeschränkungen empfohlen werden, ist die Analyse der wirtschaftlichen und sozialen Vor- und Nachteile einer solchen Maßnahme Pflicht. Dieses Vorgehen ist dem AGS im Prinzip vertraut.

Im Folgenden möchte ich die angesprochenen „sonstigen Instrumente“ der Umsetzung sowie die wirtschaftlichen und sozialen Auswirkungen von Schutzmaßnahmen näher betrachten. Außerdem möchte ich eingehen auf einen Entscheidungsgrundsatz der vorgeannten US-Kommission: „Beseitige Risiken, statt sie zu kontrollieren“ und generell auf die Entscheidungsfindung im Risikomanagement. Hintergrund dieser Betrachtungen ist neben dem schon angesprochenen technischen Leitfaden Risikominderungsstrategie und dem Bericht der amerikanischen Kommission die Diskussion in der Projektgruppe „Risikoakzeptanz“ des AGS, die im Jahre 1994 eingerichtet wurde und voraussichtlich in diesem Jahr ihre Arbeit beenden wird. Diese Projektgruppe hat in einem Glossar Begriffe im Zusammenhang mit der Risikoabschätzung und dem Risikomanagement zusammengetragen und definiert, zum anderen erstellt sie eine Handlungsanleitung zwecks Ergänzung und Präzisierung des Risikomanagementverfahrens im AGS. Zur Prüfung ihrer eigenen Vorstellungen hat die Projektgruppe anhand eines Stoffbeispiels einen Risikomanagementprobelauf durchgeführt.

Der technische Leitfaden Risikominderungsstrategie behandelt die Frage der Instrumente zur Umsetzung von Schutzmaßnahmen vergleichsweise ausführlich. Offensichtlich sollen nach den Vorstellungen der EU-Kommission Selbstverpflichtungen der betroffenen Branchen und bilateralen Vereinbarungen in Zu-

kunft größere Bedeutung beigemessen werden, wobei die Überprüfung der Einhaltung eingegangener Verpflichtungen durch die Kommission als selbstverständlich angesehen wird. Daneben werden die Möglichkeiten für wirtschaftliche Anreize zur Durchsetzung von Maßnahmen diskutiert. Nach meinem Eindruck sollten wir uns national für den Bereich des Arbeitsschutzes ebenfalls verstärkt die Frage nach dem jeweils geeigneten Umsetzungsinstrument vorlegen.

Die von mir bereits mehrfach erwähnte amerikanische Kommission, deren Aufgabe es war, die Erfahrungen der amerikanischen Bundesbehörden mit dem Risikomanagement zusammenzutragen und zu beurteilen, um ggf. Vorschläge für die Zukunft daraus abzuleiten, empfiehlt mit Nachdruck den Entscheidungsgrundsatz: „Beseitige Risiken, statt sie zu kontrollieren“. Im Klartext bedeutet dies, daß Behörden öfter den Weg des Stoffverbotes oder der Beschränkungen von Stoffen gehen sollten. Bedenkt man die Probleme kleiner und mittlerer Unternehmen mit der Verwirklichung der technischen und organisatorischen Vorgaben der Gefahrstoffverordnung für einen sicheren Umgang, so kann man diesem Entscheidungsgrundsatz nur zustimmen. Die Kommission, der im übrigen Vertreter aus allen beteiligten Kreisen angehörten, empfiehlt darüber hinaus, das Instrument des Verbotes oder der Beschränkung weniger ängstlich anzuwenden, nämlich auch da, wo das Substitut dem Markt noch nicht unmittel-

bar zur Verfügung steht. Vielmehr sollte nach zeitlich befristeten Übergangslösungen gesucht und durch entsprechende Anreize die Substitutentwicklung beschleunigt werden. Eine so ausgelöste Innovation wird vor allem als Mittel für strategische Wettbewerbsvorteile der amerikanischen Wirtschaft erachtet. Auch in diesem Punkt habe ich den Eindruck, daß man in Deutschland bisher bei weitem zu defensiv denkt und handelt.

Die Berücksichtigung wirtschaftlicher und sozialer Auswirkungen von Schutzmaßnahmen im Risikomanagement ist international unstrittig. Dennoch existieren international bisher keine konkreten methodischen Hilfestellungen zur Abschätzung der Auswirkung. Bei der EU scheint sich ein Vorgehen nach der Devise „learning by doing“ abzuzeichnen. In Großbritannien ist derzeit die Entwicklung einer Abschätzungsmethode, deren Prinzipien für alle Ministerien und nachgeordneten Behörden verbindlich ist, am weitesten gediehen. Vor einer unkritischen Übernahme muß jedoch gewarnt werden. Wirtschaftswissenschaftler weisen darauf hin, daß der Betrachtungsrahmen maßgeblich die Ergebnisse bestimmt, also beispielsweise die Frage, welche Wirtschaftsebenen betrachtet werden und ob eine wirtschaftliche Situation für einen Zeitpunkt beschrieben wird oder ihre dynamische Entwicklung innerhalb eines Zeitraumes.

Zumindest zu bestimmten Grundsätzen besteht zwischen den Mitgliedstaaten der EU

Grenzwertfindung im Rahmen des Risikomanagements

Einvernehmen. So sollen prinzipiell alle Wirtschaftsebenen betrachtet werden, also von der betrieblichen Ebene bis zur Volkswirtschaft – alle Betroffenen sind zu berücksichtigen, und die primäre Lieferpflicht für ökonomische Daten liegt bei der Wirtschaft. Die Abschätzung wirtschaftlicher Auswirkungen soll ein schrittweiser Prozeß sein bei ständiger Prüfung des Erfordernisses weiterer Vertiefungen mit Blick auf die Risikomanagemententscheidung. Konkret kann das bedeuten, daß in übersichtlichen Fällen, z.B. bei der Frage der wirtschaftlichen Vertretbarkeit der Anwendung persönlicher Schutzausrüstungen, pauschale Experteneinschätzungen ausreichen, in anderen Fällen qualitative bis halbquantitative Trendanalysen heranzuziehen sind wie sie beispielsweise die „Technische Regel 440“ zur Gefahrstoffverordnung anbietet und nur bei unbedingtem Erfordernis teilweise bis vollständige Quantifizierungen wirtschaftlicher Auswirkungen erfolgen.

Die Projektgruppe „Risikoakzeptanz“ des AGS ist für sich zu der Entscheidung gekommen, fehlende Wirtschaftsdaten nach dem Prinzip der besten plausiblen Schätzungen zu überbrücken, um handlungsfähig zu bleiben. Die sozioökonomischen Abschätzungen werden ebenso wie Risikoabschätzungen nicht ohne Annahmen auskommen. Annahmen bedeuten natürlich Unsicherheiten in der Aussage. Diese Unsicherheiten sind zu dokumentieren, wie dies auch für die Unsicherheiten bei Risikoabschätzungen üblich ist.

Während der technische Leitfaden Risikominderungsstrategie der EU ökonomische Abschätzungen nur für Beschränkungsvorschläge vorsieht, behält es sich der AGS vor, diese auch für andere Schutzmaßnahmen wie z.B. Grenzwertfestlegung vorzunehmen.

Sind die entscheidungsrelevanten Fakten – soweit erkennbar – zusammengetragen, insbesondere die zur Risikocharakterisierung und zu den Handlungsoptionen einschließlich der diesen Handlungsoptionen zuzuordnenden Risikominderungen sowie der sozioökonomischen Auswirkungen, stellt sich die Aufgabe der Entscheidungsfindung. Es ist naheliegend, nach naturwissenschaftlichen oder wirtschaftswissenschaftlichen Entscheidungskriterien hierfür zu suchen.

Bolt berichtet beispielsweise darüber, daß es für den Menschen ein unvermeidliches Risiko durch endogen gebildetes Ethylenoxid gibt. Er schätzt dieses Risiko auf 1 : 10 000. *Bolt* stellt in diesem Zusammenhang die Frage, ob sich auf dieser Grundlage ein Konzept entwickeln ließe für allgemein akzeptierte, tolerable Grenzwerte für krebs-erzeugende Gefahrstoffe mit genotoxischer Wirksamkeit [4]. Sollte der *Boltsche* Vorschlag so zu verstehen sein, daß das natürliche Risiko von 1 : 10 000 durch endogen gebildetes Ethylenoxid auch ein Maßstab für das Risiko durch exogenes Ethylenoxid oder durch andere exogene genotoxische Noxen

sein könnte, so müßte hier an den Grundsatz der Risikoakzeptanzlehre erinnert werden, daß sich aus einem unvermeidlichen Risiko keine Rechtfertigung für weitere Zivilisationsrisiken ableitet. Jedem einzelnen Zivilisationsrisiko muß eine angemessene Chance gegenüberstehen. Losgelöst von diesem Grundsatz, der es also verbietet, naturwissenschaftlich einen Grenzwertemaßstab abzuleiten, sind *Bolts* Erkenntnisse gleichwohl eine interessante zusätzliche Information für die Entscheidungsträger.

In Großbritannien wird zur Zeit eine Entscheidungsmethode favorisiert, bei der man die Kosten einer Maßnahme dem monetären Wert geretteter Menschenleben oder erhaltener Umweltgüter gegenüberstellt. Die sogenannte „willingness-to-pay“-Methode dient dabei der monetären Selbsteinschätzung der Bürger [5]. Die Kritik an dieser Methode ist international beträchtlich. Ein US-Gericht hat die hierauf basierende Argumentation eines amerikanischen Automobilherstellers zurückgewiesen. Der Hersteller hatte eine preisgünstige Konstruktionslösung zur Unterbringung des Kraftfahrzeugtanks in dem von ihm hergestellten Fahrzeug unter Verwendung eines Geldwertes für menschliches Leben gerechtfertigt, das konstruktionsbedingt durch tödliche Unfälle verloren ging.

Auch dieser Weg zur Entscheidungsfindung bleibt uns demnach versperrt. Lebensrisiken rühren an die Urängste aller Menschen. Entscheidungen über Risiken haben also auch

eine emotionale Komponente. Entscheidungen über Schutzmaßnahmen und damit über verbleibende Risiken und sozioökonomische Auswirkungen können deshalb nicht von Experten für die Betroffenen gefällt werden, sondern nur durch die Betroffenen selbst. Ich erinnere an dieser Stelle an die Definition des Risikomanagements der amerikanischen Kommission, die ausdrücklich darauf verweist, daß neben anderen auch kulturelle und ethische Aspekte bei der Entscheidungsfindung zu berücksichtigen sind, also Aspekte, die das Wertgefüge der Menschen und damit auch ihr Verhältnis zum Leben nachhaltig bestimmen. Wiederum gilt jedoch, daß von Experten bereitgestellte Daten und Informationen zu wirtschaftlichen und sozialen Auswirkungen für eine informiertere Entscheidung durch die Betroffenen wichtig sind.

Die Projektgruppe „Risikoakzeptanz“ hat vor dem beschriebenen Hintergrund nicht den Versuch gemacht „objektive“ Entscheidungskriterien zu finden, sie schlägt vielmehr ein **Entscheidungsverfahren** durch die Betroffenen vor. Zur Operationalisierung der Entscheidungsfindung werden einzelne Entscheidungsaspekte wie Risikohöhen, Kosten der Maßnahmen, volkswirtschaftlicher Nutzen, Auswirkungen auf Beschäftigtenzahlen, strategische Wettbewerbsfähigkeit u.a. in einer Matrix gegen die verschiedenen Handlungsoptionen aufgetragen. Die Beurteilung der Matrix durch die Gruppe erfolgt dann anhand von Beurteilungskategorien. Der Begriff Beurteilungskriterien wurde bewußt vermie-

Grenzwertfindung im Rahmen des Risikomanagements

den, weil die Begriffe keine Maßstäbe beinhalten, sondern lediglich Denkkategorien.

Als Beurteilungskategorien wurden zusammengestellt: die Üblichkeit eines Risikos im Verhältnis zu anderen vergleichbaren Risiken, die Angemessenheit einer Maßnahme im Sinne einer effizienten Zielerreichung, die Verteilungsgerechtigkeit im Hinblick auf die Vor- und Nachteile einer Lösung, der Vorsorgegedanke im Sinne der Berücksichtigung der in allen Annahmen enthaltenen Unsicherheiten und die funktionale Äquivalenz einer Ersatzlösung. Die Entscheidungsfindung vollzieht sich durch Anwendung der einzelnen Beurteilungskategorien auf die einschlägigen Matrixfelder, wodurch Einzelentscheidungen mit dazugehöriger Begründung zustande kommen. Die Einzelentscheidungen werden anschließend zu einer Gesamtentscheidung zusammengefaßt. Die hierbei erforderlichen Diskussionen zwischen den Betroffenen lassen die gegenseitige Hinterfragung der jeweiligen Position zu, ebenso wie jede vertretene Weltanschauung.

Die Projektgruppe hat das vorgestellte Entscheidungsverfahren an einem Beispiel erprobt und für zielführig und erfolgversprechend beurteilt. Das Verfahren stellt die bisherige Vorgehensweise im AGS nicht grundsätzlich in Frage, aber es ergänzt diese inhaltlich und präzisiert sie prozedural. Es wird die Möglichkeit für informiertere, also stärker an Fakten orientierte und konsistente

Beschlüsse gesehen, wenngleich das Verfahren auch einige „Risiken“ in sich birgt. Das Verfahren ist auch bei einer pragmatischen Handhabung in vielen Fällen aufwendig. Deshalb sollte es bei Grenzwertsetzungen nur in besonders schwierigen Fällen angewendet werden. Unsicher ist vor allem zum jetzigen Zeitpunkt noch der Aufwand für ökonomische Abschätzungen, auch wenn zur Vermeidung von Obstruktionsabsichten einer Seite das Instrument der besten plausiblen Schätzung in Ermangelung konkreter Daten von der Projektgruppe vorgeschlagen wird.

Das von mir beschriebene und am Beispiel erprobte Entscheidungsverfahren der Projektgruppe „Risikoakzeptanz“ soll in geeigneter Form dem AGS vorgelegt werden als Empfehlung für eine interne Handlungsanleitung.

Literatur

[1] Industrial Union Dept. vs. American Petroleum Institute. 448 U.S. 607 (1980 a.u.B.), 65 L. Ed. 2nd 1043

[2] Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates vom 23. März 1993 zur Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken chemischer Altstoffe

[3] Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management. Final Report Vol. 1 and 2, US EPA

[4] Bolt, H.M.: Risiko durch Stoffe am Arbeitsplatz – Möglichkeiten der Quantifizierung des endogenen Risikos. Gefahr-

stoffe – Reinhalt. Luft 57 (1997) Nr. 6, S. 241-242

[5] Wölcke, U.: Neue Entwicklungen im Risikomanagement und Arbeiten der Projektgruppe Risikoakzeptanz. Amtliche Mitteilungen der BAuA (1997) Nr. 3, S. 3

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

G. Schlüter¹, D. Beyersmann², P. Wardenbach³, H. Lindemann¹

¹ Bayer AG, Wuppertal

² Universität Bremen, Bremen

³ Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Dortmund

Einleitung

Im nachfolgenden wird die prinzipielle Vorgehensweise des „Beraterkreises Toxikologie“ des AGS bei der Einstufung von Gefahrstoffen gemäß den Bestimmungen der Gefahrstoffverordnung anhand von zwei exemplarischen Beispielen vorgestellt:

- A) Einstufung von anorganischen Faserstäuben
- B) Einstufung von Nickel und seinen Verbindungen.

1 Einstufungskonzept des „Beraterkreises Toxikologie“ des AGS für anorganische Faserstäube

Unter Berücksichtigung der gesamten gegenwärtigen Datenlage ergibt sich, daß die langgestreckte Gestalt von Staubteilchen ein krebserzeugendes Agens darstellt, sofern die Partikeln hinreichend lang, dünn und biobeständig sind [1 bis 5]. Dementsprechend wird davon ausgegangen, daß die kanzerogene Potenz pro Faser mit zunehmender Länge und Biobeständigkeit stärker wird sowie mit zunehmendem Durchmesser abnimmt. Nach der WHO-Definition von faserigen Staubpartikeln muß das Verhältnis von Länge zu Durchmesser mindestens 3 : 1 betragen. Die im Hinblick auf Kanzerogenität und Fibrogenität nach dieser Definition als

relevant angesehenen Fasern müssen mindestens 5 µm lang und dürfen höchstens 3 µm dick sein [6].

Jeder Faserstaub besteht aus einer Mischung unterschiedlich langer und dicker Fasern. Ihre Biobeständigkeit hängt in erster Linie von der chemischen Zusammensetzung des Fasertyps ab, bei wenig beständigen Fasern allerdings auch von ihrer Größe, wobei sich dickere Fasern langsamer auflösen als dünnere und längere Fasern eher zu brechen scheinen als kürzere.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG beurteilt aufgrund ihres Mandats krebserzeugende Stoffe unabhängig von ihrer kanzerogenen Potenz nur nach der wissenschaftlichen Evidenz ihres kanzerogenen Potentials. Der Ausschuß für Gefahrstoffe (AGS) hat darüber hinaus die Aufgabe, bei seinen Vorschlägen auch die kanzerogene Potenz des jeweiligen Stoffes zu berücksichtigen.

Insbesondere war für die vielen derzeit marktüblichen glasigen silikatischen Fasertypen (sie gehören zu den sogenannten künstlichen Mineralfasern) sowie für die naheliegenden Neuentwicklungen ein Bewertungssystem zu entwickeln, das auf den vorhandenen Ergebnissen aus Kanzerogenitätsprüfungen basiert.

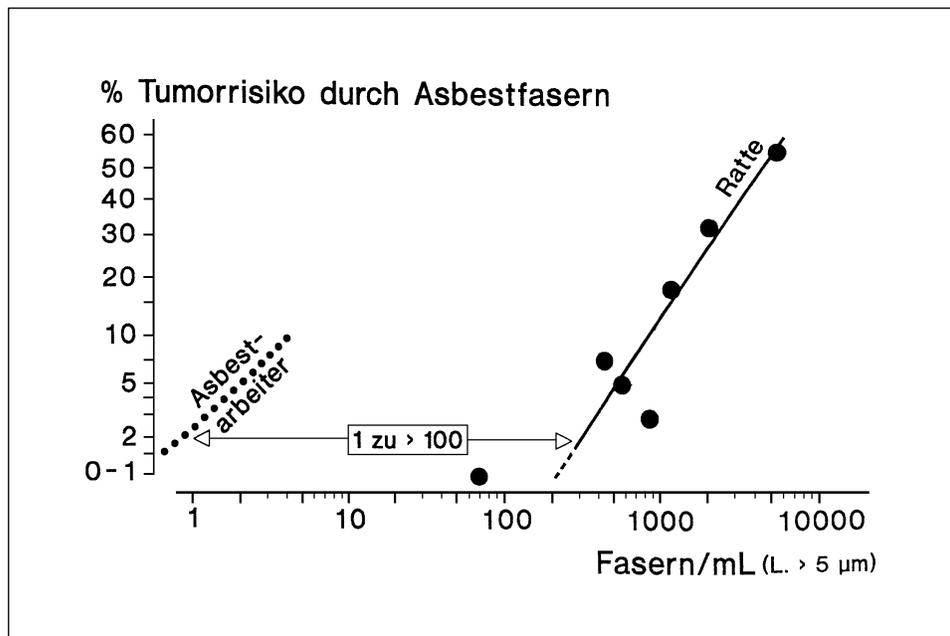
Es hat sich gezeigt, daß in Inhalationsexperimenten bei weitem nicht so hohe Konzentra-

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

tionen der relativ dicken arbeitsplatztypischen Faserstäube aus handelsüblichen Mineralwollen geprüft werden können wie bei den relativ dünnen Asbestfasern. Eine inhalative Kanzerogenitätsprüfung solcher Fasern kann daher selbst dann negativ ausfallen, wenn die kanzerogene Potenz pro Faser kaum geringer ist als die von Keramikfasern, d.h., wenn sie die kanzerogene Potenz von Krokydolith übersteigt.

Beim Vergleich der epidemiologischen Daten mit den Inhalationsstudien zeigt sich, daß bei inhalativer Asbestbelastung von Ratten zum Nachweis einer statistisch signifikant erhöhten Lungentumorhäufigkeit Aerosolfaserkonzentrationen angewendet werden müssen, die um mehr als zwei Größenordnungen über den Aerosolfaserkonzentrationen liegen, die beim Menschen ein signifikant erhöhtes Tumorrisiko bewirken (Abbildung 1) [7].

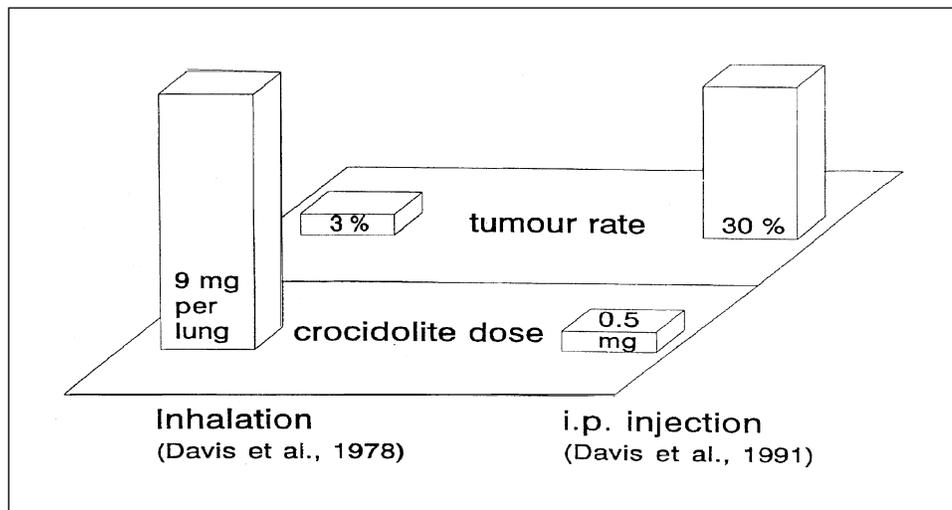
Abbildung 1:
Tumorrisiko durch Asbestfasern



Die inhalative Kanzerogenitätsprüfung von Fasern bei Ratten ist daher nur in besonderen Fällen – insbesondere bei sehr dünnen und zugleich langen und beständigen Fasern – in der Lage, eine unterschiedliche kanzerogene Potenz von Faserproben klar zu erkennen. Häufig wurde die Nachweisgrenze für die Kanzerogenität von Faserstaubproben bei der inhalativen Prüfung von Nicht-Asbestfasern zwangsläufig unterschritten, so daß vor Beginn eines solchen Kanzerogenitätstests geprüft werden sollte, ob sich der enorme Aufwand lohnt.

Demgegenüber können im intraperitonealen Injektionstest (i.p.-Test) erheblich größere Faserzahlen appliziert werden (Abbildung 2). Insbesondere jedoch bei dickeren Fasern, die für den Menschen noch atembar sind, ist der im i.p.-Test noch prüfbare Dosisbereich begrenzt, so daß diese für den Menschen relevanten Faserabmessungen aufgrund von i.p.-Tests nur eingeschränkt beurteilbar sind. Auch sind die Risikounterschiede, die sich aus den i.p.-Tests mit verschiedenen Faserstäuben ergeben, nicht direkt auf die Lunge übertragbar, da Keramikfasern in diesem Ver-

Abbildung 2:
Sensitivity of the carcinogenicity tests inhalation – i.p. injection for UICC crocidolite in rats



Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

suchmodell im Unterschied zum Inhalationstest nicht rund 25mal wirksamer sind als UICC-Krokydolithfasern [7], sondern pro Faser mit einer Länge > 5 µm eine etwa gleich große krebserzeugende Wirkungsstärke aufwiesen [8]. Es sprechen jedoch keine plausiblen Gründe dagegen, daß die Erkenntnisse aus den Injektionsversuchen bezüglich der unterschiedlichen kanzerogenen Potenz von langen und kurzen sowie von beständigen und unbeständigen Fasern zumindest qualitativ auch für den Menschen zutreffen.

Entsprechend Anhang I, Nr. 1.4.2.1, der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) führen

- geeignete Langzeit-Tierversuche,
- sonstige relevante Informationen

zur Einstufung in die Kategorie 2 der krebserzeugenden Stoffe. Nähere Ausführungen hierzu enthält Nr. 1.4.2.1.2 Abs. 2 des Anhangs I GefStoffV. Danach sind zur Einstufung in Kategorie 2

- entweder positive Ergebnisse für zwei Tierarten oder
- ein eindeutig positiver Nachweis für eine Tierart und unterstützende Hinweise wie Genotoxizitätsdaten, Stoffwechsel- oder biochemische Untersuchungen, Auslösung gutartiger Tumoren, Strukturbe-

ziehungen zu anderen bekannten krebserzeugenden Stoffen oder Daten aus epidemiologischen Untersuchungen, die einen Zusammenhang nahelegen,

erforderlich.

Tierversuche mit intraperitonealer Injektion (i.p.-Test) von anorganischen Fasern sind überwiegend an einer Tierart, der Ratte, durchgeführt worden. Positive Ergebnisse mit anorganischen Fasern in diesem Testsystem führen mit unterstützenden Hinweisen zur Einstufung in die Kategorie 2 der GefStoffV, und zwar mit folgenden Begründungen (Abbildung 3):

- Bei i.p.-Versuchen mit Faserstäuben werden die Versuchstiere über die gesamte Lebenszeit beobachtet; sie sind somit Langzeit-Versuche.
- Zur Kanzerogenitätsprüfung von Fasern sind i.p.-Tests als geeignetes Testmodell anzusehen. Sie zeigen die beim Menschen nachgewiesene Lungenkrebs und Mesotheliom induzierende Wirkung von verschiedenen Asbestarten und Erionit sensitiv an. Fasern haben auch bei Mäusen [9] und Goldhamstern [10, 11] zu Lungentumoren und zu Mesotheliomen geführt. Den durch i.p.-Injektion von Fasern bei Ratten erzeugten Mesotheliomen liegt somit kein artspezifischer Wirkungsmechanismus zugrunde.

Einstufungen der MAK-Kommission:

- III A2 (positive Langzeittests inhalativ)
- „als ob III A2“ (z.B.: i.p.-Test positiv)
- III B (Datenlage unzureichend)
- keine Einstufung (i.p.-Test negativ, gut löslich)

Einstufungsempfehlungen des BK Tox:

Grundsatzbewertung:

- Fasergestalt (mit Biopersistenz) als kanzerogenes Prinzip
- i.p.-Test als geeigneter Test (Lebenszeitversuch, sensitiv, faserspezifisch, Zielorgan entspricht dem Zielorgan beim Menschen nach Asbest-Exposition)
- Gentoxizität in vitro als stützender Hinweis

MAK III A2-Faserstäube ---> Carc. 2

MAK „als ob III A2“-Faserstäube ---> Carc. 2/Carc. 3
(je nach kanzerogener Potenz)

MAK III B-Faserstäube ---> Carc. 3/Carc. -
(je nach weiterer Datenlage)

Abbildung 3:
Einstufungskonzept des BK TOX
für Fasern

- Die Hypothese einer unspezifischen Mesotheliombildung als Folge von toxischen Effekten, die z.B. durch eine Überdosierung von Fasern verursacht wurden, werden durch die experimentellen Ergebnisse nicht gestützt. Darüber hinaus kann im i.p.-Test spezifisch zwischen faserigem und nichtfaserigem Staub unterschieden werden, da nach i.p.-Injektion von granulärem Staub derselben chemischen Zusammensetzung keine tumorogene Wirkung zu beobachten war [12 bis 14].

Auch treten peritoneale Mesotheliome spontan nur sehr selten auf. Sie lassen sich jedoch nicht nur mit hohen, sondern auch mit relativ niedrigen Faserzahlen induzieren, falls die Fasern hinreichend lang, dünn und beständig sind.

- Die notwendigen Dosen zum Kanzerogenitätsnachweis hängen von der Ausprägung dieser drei Fasereigenschaften ab, ohne daß die Beteiligung anderer Fasermerkmale ausgeschlossen werden

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

kann. Wenn eine der drei genannten Eigenschaften weniger stark ausgeprägt ist, so läßt sich die schwächere kanzerogene Potenz pro Faser durch eine höhere Dosis ausgleichen, um noch ein positives Versuchsergebnis zu erhalten, ohne daß das positive Ergebnis als unspezifischer Effekt anzusehen ist.

- Auch für die Hypothese, daß eine Fibrose eine unbedingte Voraussetzung für die Faserkanzerogenität sei, liegt kein Nachweis vor. Fibrosegrad und kanzerogene Wirkungsstärke verschiedener Fasertypen korrelieren nicht quantitativ miteinander, so daß die beiden Endpunkte als unabhängig voneinander zu betrachten sind. Offenbar werden sie durch unterschiedliche Partikeleigenschaften induziert.
- Durch Asbeststaub-Inhalation werden beim Menschen Mesotheliome und Lungentumoren verursacht, deren relative Häufigkeit je nach Asbestart variiert. Im i.p.-Test treten Mesotheliome zwar nach unmittelbarer Verabreichung im Bauchraum auf, aber die Serosa ist für den Menschen auch nach Inhalation von Fasern ein relevantes Zielgewebe. Bei Asbestarbeitern wurden nicht nur Mesotheliome der Pleura, sondern auch des Peritoneums vermehrt gefunden [15].

Die umfangreichsten Daten über die Kanzerogenität von künstlichen Mineralfasern wur-

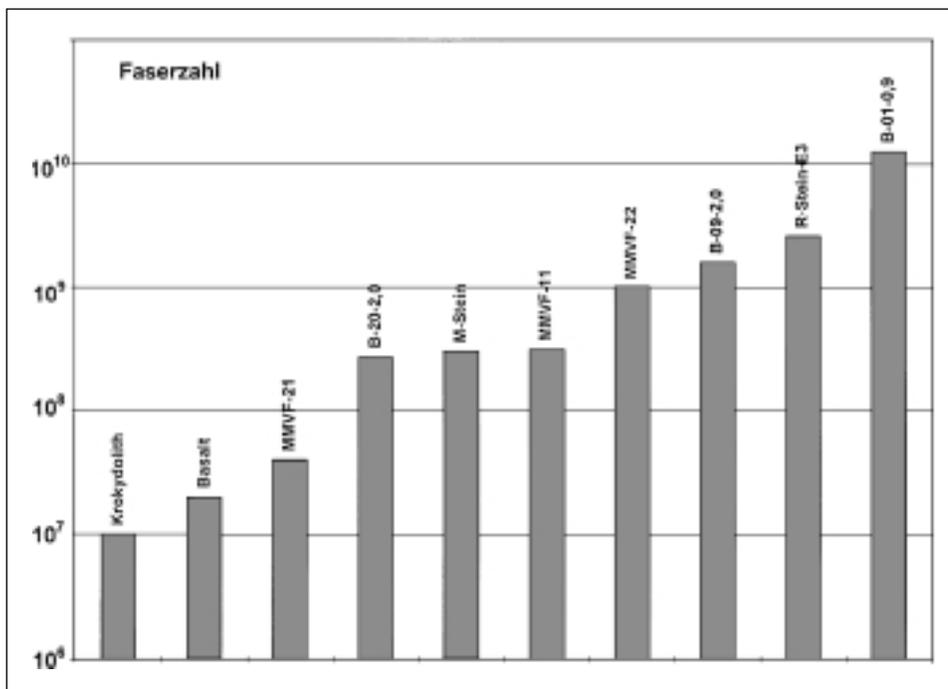
den mit i.p.-Tests an Ratten erhoben. Unter Berücksichtigung von Faserdosen, Faserdimensionen und den resultierenden Tumorzinzenzen ist es angenähert möglich, die Stärke der kreberzeugenden Wirkung im i.p.-Test abzuschätzen und eine Rangfolge zu bilden.

Die in Abbildung 4 aufgeführten Faserproben besitzen abweichende mediane Längen und Durchmesser und ergaben unterschiedliche Tumorraten. Um den Vergleich der kanzerogenen Potenzen zu erleichtern, wurde für die jeweilige Faserart die Faserzahl berechnet, die zur Erzeugung einer Tumorzinzenzen von 25 % erforderlich ist (TD₂₅).

Es ergibt sich angenähert eine Rangfolge der kanzerogenen Potenz, die entsprechend den aufgeführten TD₂₅-Werten von oben nach unten abnimmt. Da hierbei Länge und Durchmesser der Faserarten schon berücksichtigt worden sind, spiegelt diese Ordnung den Einfluß der dritten wesentlichen Determinanten, der Biobeständigkeit, wider. Diese ist, insbesondere bei glasigen Fasern, wiederum wesentlich abhängig von der jeweiligen chemischen Zusammensetzung. Sofern weitere Fasermerkmale die kanzerogene Potenz mitbestimmen, wird davon ausgegangen, daß ein i.p.-Testergebnis diesen Einfluß beinhaltet.

Semiempirisch wurde geprüft, wie die chemische Zusammensetzung des jeweiligen Faser-

Abbildung 4:
Anzahl Fasern zur Erzeugung einer Tumorinzidenz von 25 %



typs dessen in Abbildung 1 abgeschätzte kanzerogene Potenz widerspiegelt. Eine befriedigende Beschreibung liefert die Kennzahl, die sich aus der Differenz zwischen der Summe der Massengehalte (in v.H.) der Oxide von Natrium, Kalium, Bor, Calcium, Magnesium, Barium und dem doppelten Massengehalt (in v.H.) von Aluminiumoxid

(= Kanzerogenitätsindex K_1) ergibt. Dies führt zu folgender Formel:

$$K_1 = \sum (\text{Na}_2\text{O}, \text{K}_2\text{O}, \text{B}_2\text{O}_3, \text{CaO}, \text{MgO}, \text{BaO}) - 2 \times \text{Al}_2\text{O}_3$$

(Abbildung 5)

Aufgrund aktueller Erfahrungen mit experimentellen Bariumfasern und angesichts der

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

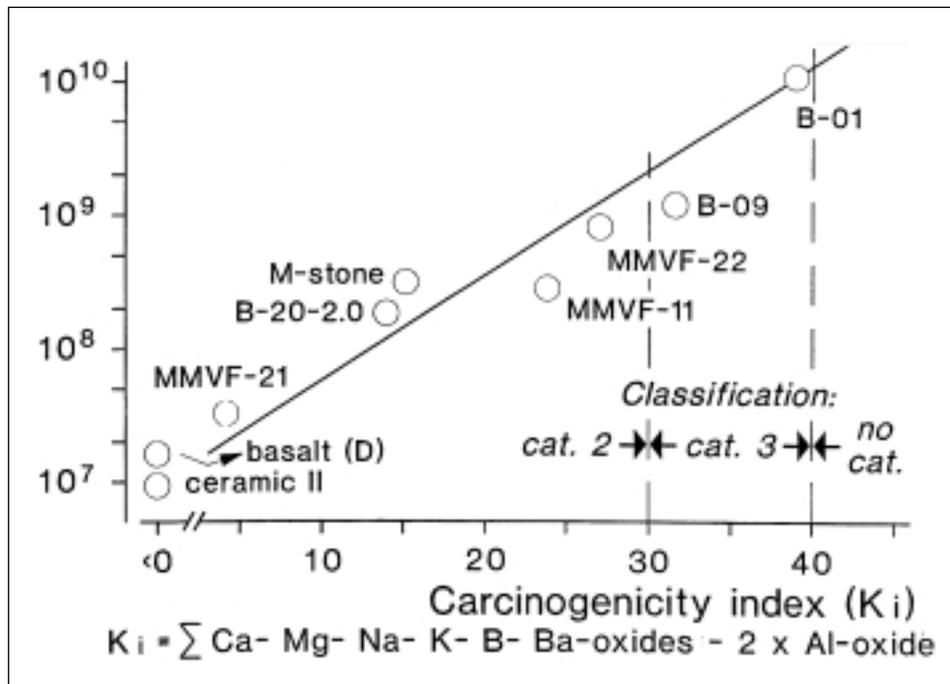
Tatsache, daß bei den herkömmlichen Mineralfasern der Gehalt an Bariumoxid nur sehr gering ist, wurde kürzlich entschieden, Bariumoxid in der K_i -Formel zu streichen.

(niedriger) K_i -Wert liegt vor, wenn die Oxid-Anteile von Natrium, Kalium, Bor, Calcium und Magnesium groß (klein) sind und der Oxid-Anteil von Aluminium klein (groß) ist.

Ein hoher K_i -Wert weist auf eine geringe kanzerogene Potenz aufgrund geringer Bio-beständigkeit hin und umgekehrt. Ein hoher

Eine derartige Beeinflussung der Beständigkeit ist im Prinzip schon lange aus der Chemie

Abbildung 5:
Fibre number i.p. for 25 % tumour rate (TD_{25})
(fibre size distributions similar)



der silikatischen Gläser bekannt (viele künstliche Mineralfasern sind silikatische Gläser). Sie wird durch In-vitro-Untersuchungen von mehreren Fasertypen in physiologischen Modellflüssigkeiten gestützt.

Danach vermindert der Aluminiumoxidgehalt die Auflösungsgeschwindigkeit von glasigen Fasern ungefähr doppelt so stark im Vergleich zur Erhöhung der Auflösungsgeschwindigkeiten durch die Oxide von Bor, Natrium, Calcium und Magnesium. Letztere besitzen ungefähr die gleiche Wirksamkeit [16].

Auch Untersuchungen zur Verweildauer verschiedener Fasertypen in der Lunge zeigen trotz einiger offener Fragen, daß der Kanzerogenitätsindex ein geeignetes Maß für die biologische Beständigkeit darstellt [17].

Nach intratrachealer Instillation und serieller Sektion wurden u.a. die in der Rattenlunge verbliebenen Faserzahlen bestimmt und die Halbwertszeiten der Faserelimination berechnet. Die Gegenüberstellung der so ermittelten Halbwertszeiten mit dem Kanzerogenitätsindex zeigt, daß lange Halbwertszeiten mit kleinen K_f -Werten assoziiert sind und umgekehrt. Diese Befunde können so interpretiert werden, daß bei Fasertypen mit langer Halbwertszeit und kleinem K_f -Wert die Auflösung der Fasern keinen wesentlichen Beitrag zur Lungenclearance liefert.

Wenn die Injektion von ca. 10^7 bis 10^8 Fasern erforderlich ist, um die Kanzerogenität von Asbest im i.p.-Test mit Sicherheit nachzuweisen, der entsprechend § 15 a GefStoffV als besonders gefährlich angesehen wird [18], dann können arbeitsplatzrelevante Faserstäube, die mit 10^9 Fasern positiv sind, nicht als „schwach kanzerogen“ bezeichnet werden. Sie sind somit in Kategorie 2 einzustufen. Ein Faserstaub, der mit 10^9 Fasern im i.p.-Test noch nicht eindeutig kanzerogen wirkt, aber mit der zwei- bis fünffachen Dosis, wird als „schwach kanzerogen“ angesehen und in Kategorie 3a eingestuft. Faserstäube, die noch mit 5×10^8 arbeitsplatztypischen Fasern negativ sind oder kurz darüber nur zu einem schwach positiven Ergebnis führen, fallen nicht unter die Regelungen für krebserzeugende Stoffe.

Liegen geeignete Daten vor (in der Regel nach i.p.-Applikation), so resultiert folgende Einstufung (Abbildung 6, siehe Seite 40):

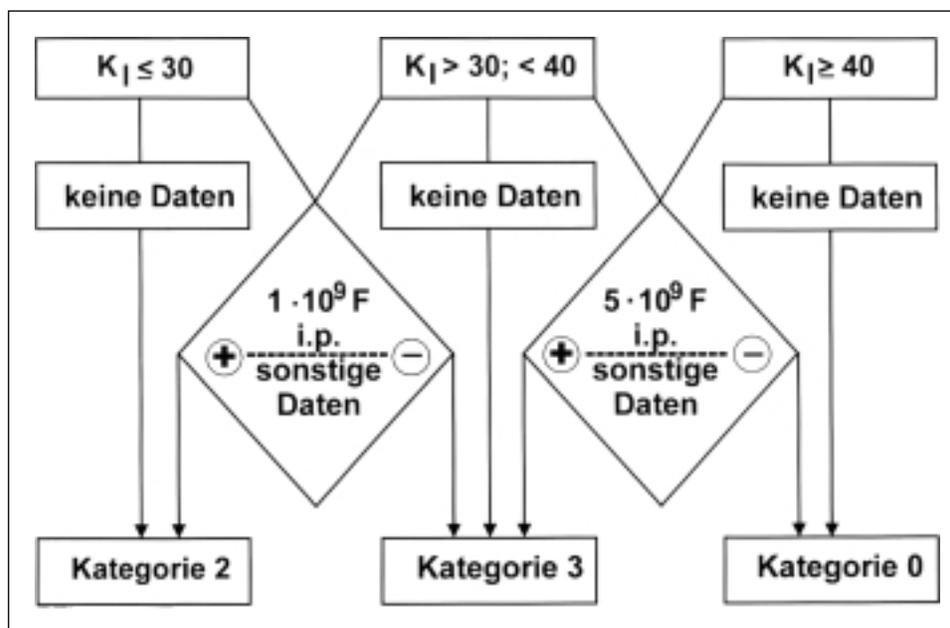
Kategorie 2:
statistisch signifikant positiv nach i.p.-Applikation von bis zu 1×10^9 Fasern oder positive Inhalationsversuche

Kategorie 3:
statistisch signifikant positiv erst nach i.p.-Applikation von mehr als 1×10^9 bis zu 5×10^9 Fasern

keine Kategorie:
statistisch signifikant positiv erst nach i.p.-Applikation von mehr als 5×10^9 Fasern

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

Abbildung 6:
Schematische Darstellung des Einstufungssystems der TRGS 905 (Stand: 5/94)



Liegen keine geeigneten experimentellen Daten vor, werden glasige Fasern entsprechend ihrem Kanzerogenitätsindex eingestuft:

Kategorie 2:
Kanzerogenitätsindex ≤ 30

Kategorie 3:
Kanzerogenitätsindex > 30 und < 40

keine Kategorie:
Kanzerogenitätsindex ≥ 40

Die Formel, die zur Ableitung eines Kanzerogenitätsindex aus der chemischen Zusammensetzung entwickelt wurde, führt nicht in allen Fällen zu einer Rangordnung, die derjenigen entspricht, die sich aus den vorliegenden intraperitonealen Kanzerogenitätstests ableiten läßt. Infolgedessen erscheinen in Zweifelsfällen Kanzerogenitätstests mit arbeitsplatztypischen Staubproben sinnvoll, um gegebenenfalls eine Einstufung zu korrigieren, die sich aufgrund des errechneten Kanzerogenitätsindex ergibt. Dies ist auch

deshalb bedeutsam, um die arbeitsplatz-typische Fasergrößenverteilung zu berücksichtigen, soweit dies realisierbar ist.

Auch aufgrund anderer geeigneter Daten, die durch den Hersteller von Fasern vorzulegen sind, kann eine abweichende Einstufung erfolgen. Dies können zum Beispiel Daten sein, die eine sehr geringe Biobeständigkeit belegen (z.B. vergleichbar mit Gips- oder Wollastonitfasern) oder Ergebnisse aus Tierversuchen, die im Vergleich zum intraperitonealen Test eine ähnliche oder höhere Empfindlichkeit gegenüber der krebserzeugenden Wirkung von Fasern aufweisen.

Alle nicht genannten anorganischen Fasertypen mit Abmessungen nach der WHO-Definition werden in die Kategorie 3 eingestuft, wenn die vorliegenden tierexperimentellen Ergebnisse (einschließlich Daten zur Biobeständigkeit) für eine Einstufung in die Kategorie 2 nicht ausreichen. Für Gips-, Xonotlit- und Wollastonitfasern erfolgt keine Einstufung.

Aufgrund der Datenlage bei Verabschiedung der TRGS 905 war es noch nicht möglich zu entscheiden, welche Verweildauer zu welcher Einstufung in die Kategorien der krebserzeugenden Stoffe des Anhangs I der GefStoffV führt. Zwischenzeitlich sind weitere Untersuchungen zur Verweildauer (Biopersistenz) von anorganischen Fasern in der Lunge von Versuchstieren durchgeführt worden [19 bis 22].

Bei diesen Biopersistenzuntersuchungen wird der Faserstaub den Versuchstieren inhalativ oder intratracheal verabreicht, und nach serieller Sektion werden die in der Lunge verbliebenen Faserzahlen und ihre Größenverteilung bestimmt.

Insbesondere in den Versuchen mit intratrachealer Instillation zeigte sich, daß die Faserelimination näherungsweise einer Kinetik 1. Ordnung folgt. In diesem Fall ist es üblich, die Geschwindigkeit der Faserelimination durch Berechnung der Halbwertszeit zu charakterisieren, d.h. der Zeit, die erforderlich ist, um die anfängliche Lungenbelastung auf die Hälfte zu reduzieren. Bei den Inhalationsuntersuchungen ließen sich die erhaltenen Daten in vielen Fällen besser beschreiben, wenn eine schnelle und eine langsame Elimination zugrunde gelegt wird, für die jeweils getrennt Halbwertszeiten berechnet werden können. Auch die Angabe einer gewichteten Halbwertszeit für den gesamten Eliminationsprozeß ist möglich.

Grundsätzlich ist von drei Mechanismen der Faserelimination aus der Lunge auszugehen:

1. Abtransport intakter Fasern durch mucociliäre und Makrophagen-vermittelte Clearance (physikalische Elimination)
2. Brechen und Zerfall von Fasern
3. Auflösung von Fasern

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

Insbesondere bei der physikalischen Elimination bestehen beträchtliche Unterschiede zwischen der üblicherweise verwendeten Ratte (vergleichsweise schnell) und dem Menschen (vergleichsweise langsam) [23]. Bei den übrigen Mechanismen ist dagegen von ähnlichen Geschwindigkeiten bei Mensch und Ratte auszugehen. Beachtet werden sollte jedoch, daß die Auflösungsgeschwindigkeit von Fasern in verschiedenen Kompartimenten der Lunge unterschiedlich sein kann (Schleimschicht der Bronchien, Wände der Bronchien und Bronchioli; Alveolarmakrophagen, Gewebe zwischen den Alveolen) und letztendlich unbekannt ist, welchem der Kompartimente bei der Tumorentstehung die größere Bedeutung beizumessen ist. Diese Unterschiede sind bei der Bewertung von Biopersistenzdaten zu berücksichtigen.

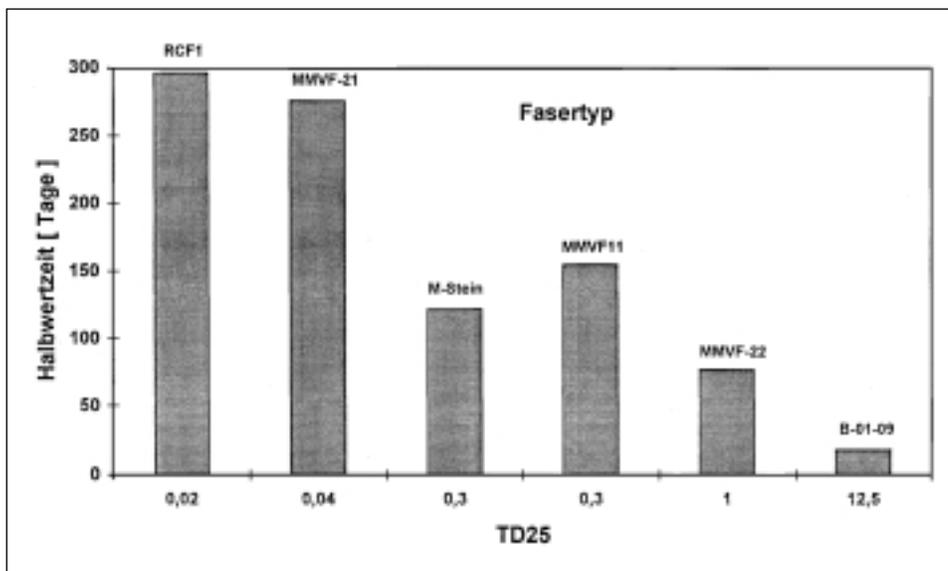
Um aus Daten zur Biopersistenz einen Maßstab für die kanzerogene Wirkungsstärke zu entwickeln, muß ein Abgleich mit den Kanzerogenitätsdaten erfolgen.

Wie aus der Gegenüberstellung von Biopersistenzdaten und den TD_{25} -Werten (Abbildung 7) ersichtlich, ist insbesondere bei den intratrachealen Halbwertzeiten ein Zusammenhang mit den TD_{25} -Werten erkennbar, während bei den inhalativen Halbwertzeiten die Unterschiede zwischen stark und weniger stark wirksamen Fasertypen nur relativ klein sind, die jeweiligen Ver-

trauensbereiche sich zum Teil beträchtlich überlappen und bei den Fasertypen RCF1 und M-475 einander widersprechende Halbwertzeiten erhalten wurden, die möglicherweise auf Unterschiede in den geprüften Faserdimensionen zurückgeführt werden können. Aus diesen Gründen ist es derzeit zu unsicher, um mit Hilfe von inhalativen Halbwertzeiten eine Einstufung in die Kategorien der krebserzeugenden Stoffe vornehmen zu können.

Bei den intratrachealen Halbwertzeiten sind die Unterschiede in den Halbwertzeiten von stark und weniger stark wirksamen Fasern deutlich größer, und bei den WHO-Fasern besteht praktisch keine Überlappung der Vertrauensbereiche bei unterschiedlicher kanzerogener Potenz im i.p.-Versuch. Unter Berücksichtigung des Einstufungssystems der TRGS 905 und der in quantitativer Hinsicht eingeschränkten Vergleichsmöglichkeit zwischen kanzerogener Potenz und zugehöriger Halbwertzeit kann derzeit mit Hilfe von Biopersistenzdaten nur zwischen einer Einstufung in die Kategorie 3 und einer Nichteinstufung unterschieden werden. Die Frage der Einstufungsgrenze zwischen Kategorie 2 und 3 aufgrund von Biopersistenzdaten ist noch Gegenstand intensiver Diskussion im BK Toxikologie und kann erst bei entsprechender Datenlage erarbeitet werden. Eine Einstufung in die Kategorie 3 der krebserzeugenden Stoffe erfolgt, wenn die Halbwertzeit der WHO-Fasern nach

Abbildung 7:
Kanzergene Potenz und intratracheale Halbwertszeit der WHO-Fasern



intratrachealer Verabreichung von 2 mg einer Fasersuspension mehr als 40 Tage beträgt.

Die Bezugnahme auf die Dosis von 2 mg ist erforderlich, da in der Regel mit dieser Dosis die bisherigen Versuche durchgeführt wurden und eine Variation der Dosis auch zu Veränderungen der Halbwertszeiten führen kann. Eine quantitative Berücksichtigung des Dosis-effektes ist derzeit jedoch noch nicht möglich (die intratrachealen Halbwertszeiten des Fasertyps B-01/0,9 erhielt man mit einer Dosis von 0,35 mg).

Risikoabschätzung für den Menschen bei Lebenszeitexposition gegenüber anorganischen Faserstäuben

Aufgrund epidemiologischer Daten ergibt sich für Asbest beim bestehenden TRK-Wert von 0,5 F/ml ein Tumor-Risiko von ca. 1 : 260.

Für Keramikfasern liegt das Tumorrisiko bei Extrapolation der Ergebnisse aus Inhalationsstudien an Ratten bei ca. 1 : 22.

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

Für die Risikoabschätzung für die üblichen künstlichen Mineralfasern und für die K₁-40-Fasern liegen lediglich Ergebnisse aus i.p.-Kanzerogenitätstests an der Ratte vor. Basierend auf diesen Daten ergibt sich ein Tumor-Risiko für den Menschen von ca. 1 : 100 bzw. von ca. 1 : 50 000 (Abbildung 8).

Diese Betrachtung zeigt eindrucksvoll, daß der bestehende TRK-Wert für Faserstäube von Asbest, Keramikfasern und üblichen Mineralfasern mit K₁-40-Fasern aus toxikologisch-arbeitsmedizinischer Sicht zu hoch ist und

daher möglichst bald abgesenkt werden sollte.

2 Einstufungskonzept des „Beraterkreises Toxikologie“ des AGS für Nickel und Nickelverbindungen

Die International Agency for Research of Cancer (IARC) hat Nickelverbindungen mit Ausnahme des metallischen (elementaren) Nickels generell als krebserzeugend für den

| <i>Risikoabschätzungen für den Menschen bei Faserstaub-Expositionen:</i> | | |
|---|-----------------------|------------------|
| Asbest / epidemiologische Daten | | |
| 1 F/ml | ---> 0,77 % Tumoren | |
| 0,5 F/ml | ---> 0,39 % Tumoren | Risiko 1 : 260 |
| 0,05 F/ml | | Risiko 1 : 2600 |
| Keramikfasern / tierexperimentelle Daten (Ratte, inhal.) | | |
| 0,5 F/ml | ---> 4,6 % Tumoren | Risiko 1 : 22 |
| 0,01 F/ml | | Risiko 1 : 1100 |
| übliche KMF / tierexperimentelle Daten (Ratte, i.p.) | | |
| 0,5 F/ml | ---> 1 % Tumoren | Risiko 1 : 100 |
| 0,05 F/ml | | Risiko 1 : 1000 |
| K₁ 40-Faser / tierexperimentelle Daten (Ratte, i.p.) | | |
| 0,5 F/ml | ---> 0,0002 % Tumoren | Risiko 1 : 50000 |
| 5 F/ml | | Risiko 1 : 5000 |

Abbildung 8:
Einstufungskonzept des BK TOX für Fasern

Menschen (Kategorie 1) eingestuft. Nickelmetall ist mit dem Attribut „möglicherweise krebserzeugend für Menschen“ (Kategorie 2B) schwächer bewertet worden [24].

Daten zur Kanzerogenität von Nickel und Nickelverbindungen

Alle bisher untersuchten, in der Praxis relevanten Nickelverbindungen sowie metallisches Nickel haben nach epidemiologischen und/oder tierexperimentellen Erkenntnissen Tumoren erzeugt; dabei ist die unterschiedliche Potenz freilich nicht berücksichtigt. Einschränkend ist festzustellen, daß die Epidemiologie nicht vollständig zwischen den Wirkungen verschiedener Nickelverbindungen zu differenzieren vermag. Einschränkend ist ferner festzustellen, daß die Tierversuche nur für Nickeloxid, -sulfid und -sulfat Inhalationsstudien waren, während Nickelmetall intratracheal, Nickellegierungen intraperitoneal, Nickelcarbonyl intravenös und Nickelhydroxid intramuskulär appliziert wurden.

Besonders auffällig ist, daß lösliche Nickel-salze im Tierversuch nach Inhalation nicht [25, 26] und nach intraperitonealer Anwendung nur schwach [27] kanzerogen waren, während sie aufgrund epidemiologischer Ergebnisse als krebserzeugend klassifiziert wurden [28, 29]. Mögliche Gründe für diese Diskrepanz werden weiter unten diskutiert.

Wegen der von den EU-Einstufungen abweichenden Vorschläge für metallisches Nickel und Nickellegierungen sowie lösliche Nickel-salze werden im folgenden die entscheidenden Daten für diese Nickelformen berichtet (Abbildung 9, siehe Seite 46).

Nickelmetall und Nickellegierungen

Epidemiologie

Bei den gegenüber Nickelmetall hochexponierten Kollektiven handelte es sich in der Regel um Gruppen, die gleichzeitig anderen Nickelverbindungen ausgesetzt waren. Hohe Expositionen gegenüber metallischem Nickel ($> 5 \text{ mg/m}^3$) wurden bei Arbeitern an Calcineröfen und bei der Reinigung von Anlagen in der Nickelproduktion registriert, wo aber zugleich eine hohe Belastung mit oxidischem und sulfidischem Nickel vorlag. Bei zwei Kohorten von Beschäftigten, die 15 oder mehr Jahre in der Nickel-Raffinerie in Clydach, Großbritannien, gegenüber Nickelmetall und zugleich anderen Nickelverbindungen exponiert waren, fanden sich erhöhte Inzidenzen an Lungen- und Nasenkrebs. Dagegen zeigte eine Kohorte von Beschäftigten der Oak Ridge Gaseous Diffusion Plant, USA, die ausschließlich gegenüber der metallischen Form des Nickels exponiert war, keine erhöhte Häufigkeit an Atemwegstumoren; allerdings war dort die Luftkonzentration an Nickel vergleichsweise gering, nämlich unter 1 mg/m^3 [24, 28].

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

Abbildung 9:
Einstufungskonzept des BK TOX für Nickel

| Stoff | MAK-Einstufung | EU-Einstufung | Einstufungsvorschlag des BK Tox |
|---|------------------------|---------------------------|---------------------------------|
| Nickelmetall | III A 1 | C 3 | C 2 |
| Nickellegierungen ≥ 50% Ni < 50% Ni | | | C 2 Vorerst keine Einstufung |
| Lösliche Nickelsalze Nickelsulfat und vergleichbare Salze | III A 1 | C 3 | C 1 |
| Oxidisches Nickel Nickelmonoxid Nickeldioxid Dinickeltrioxid („Nickeltrioxid“) | III A 1 | C 1 C 1 C 1 | C 1 C 1 C 1 |
| Sulfidisches Nickel Nickelsulfid Nickelsubsulfid | III A 1 III A 1 | C 1 C 1 | C 1 C 1 |
| Andere Verbindungen Nickelhydroxid Nickeltetracarbonyl | III A 2 | C 3 C 3 | C 3 b C 3 a |

Aus den vorliegenden epidemiologischen Daten läßt sich somit keine Kanzerogen-Einstufung für metallisches Nickel ableiten (siehe Abbildung 10).

Tierversuche

Brauchbare Inhalationsstudien mit metallischem Nickel liegen nicht vor. Im folgenden

Abbildung 10:
 Einstufungskonzept des BK TOX für Nickel
 Epidemiologische Daten (Doll et al. [28]; Andersen et al. [29])

| Substanz | Exposition (mg Ni / m ³) | Confounder | Resultat |
|-----------------------------|---|---|---------------------------|
| Nickel-Metall | > 5 | Erhebliche Anteile an oxidischem und sulfidischem Ni | Lungen- und Nasentumoren |
| | < 1 | Erhebliche Anteile an oxidischem und sulfidischem Ni | Keine erhöhte Häufigkeit |
| Lösliche Ni-Salze | > 1 bis 15 | geringere Konzentrationen an sulfidischem und oxidischem Ni *) | Lungenkrebs dosisabhängig |
| Oxidische Ni-Verbindungen | 5 - 10 | geringere Konzentrationen (0,3 mg/m ³) an sulfidischem Ni | Lungenkrebs |
| Sulfidische Ni-Verbindungen | 1 - 5 | geringere Konzentrationen (0,1 - 0,5 mg/m ³) an oxidischem Ni | Lungenkrebs |

*) Schwefelsäure-Nebel als Confounder berücksichtigt, aber nicht ausschlaggebend

werden nur die Applikationswege intratracheale Instillation und intraperitoneale Injektion ausgewertet. Subkutane und intramuskuläre Injektionen, die ebenfalls lokale Tumoren hervorriefen, werden hier nicht berücksichtigt, weil die entsprechenden Ergebnisse im allgemeinen nicht ausreichend stoffspezifisch sind. In Tierversuchen mit intratrachealer Instillation bei Ratten erzeugte elementares Nickel maligne Tumoren. Nach intraperitonealer Injektion, ebenfalls bei Rat-

ten, erzeugten Nickelmetall und zwei untersuchte Legierungen mit 50 % und mehr Nickel lokale, maligne Tumoren, während eine Legierung mit 29 % Ni nicht kanzerogen war. Aufgrund dieser Daten werden Nickellegierungen mit ≥ 50 % Ni in die Kategorie C2 eingestuft. Da die Frage des Ausmaßes der Bioverfügbarkeit von Nickelionen aus Legierungen nicht geklärt ist, werden zur Zeit Legierungen mit weniger als 50 % Ni nicht eingestuft (siehe Abbildung 11 auf Seite 48).

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

Abbildung 11:
Einstufungskonzept des BK TOX für Nickel
Kanzerogenität von Nickel im Tierversuch

| Substanz | Dosis/alt | Versuchstier | Expos. | Effekt |
|---|---|--------------|-------------------------------|---|
| Nickel-Metall | 6 mg (In 1 Gabe) 6 mg (In 1 Gabe) | R R | intraper. intraper. | Maligne Lungentumoren Maligne lokale Tumoren |
| Nickel-Legierungen > 50 % Ni < 50 % Ni 6,8 % Ni (Cr-Ni-Stahl) | 30 mg (In 1 Gabe) 30 mg (In 1 Gabe) 36 mg (12 x 3 mg) | R R H | inhal. inhal. intraper. | Maligne lokale Tumoren negativ negativ |
| Lösliches Nickel (NiSO ₄) | bis 0,11 mg / m ³ (MTD) bis 0,12 mg / m ³ (MTD) 50 mg (10 x 5 mg) | R M R | inhal. inhal. intraper. | Negativ Negativ Maligne Tumoren |
| Oxidisches Nickel (NiO) | 1,25 - 2,5 mg / m ³ 1,0 - 2,0 mg / m ³ 25 mg (In 1 Gabe) | R M R | inhal. inhal. inhal. | Leugneten Schwach Maligne Tumoren |
| Sulfidisches Nickel (NiS ₂) | 0,11 - 0,73 mg / m ³ bis 0,88 mg / m ³ 6 mg (In 1 Gabe) | R M R | inhal. inhal. intraper. | Leugneten Negativ Maligne Tumoren |

Lösliche Nickelsalze (Nickelsulfat, Nickelchlorid, Nickelacetat, Nickelcarbonat und vergleichbare Nickelverbindungen)

Epidemiologie

Folgend der Bewertung der epidemiologischen Daten durch die IARC [24], die internationale Nickelstudie [28] und insbesondere die neue, die Expositionen besser quantifizierende norwegische Studie [29] werden lösliche Nickelsalze als kanzerogen für den Menschen bewertet und damit in die Kategorie

C1 eingestuft. Die Einschätzung von löslichem Nickel als Human-Kanzerogen bezieht sich vor allem auf die Krebsinzidenz bei zwei Kollektiven, nämlich einer Gruppe von Arbeitern in Clydach (Wales) und einer Gruppe aus Kristiansand (Norwegen).

Die epidemiologischen Aussagen stehen scheinbar im Widerspruch zu dem Ergebnis der tierexperimentellen NTP-Studie [26], wo Inhalation von Nickelsulfat keine Tumoren bei Ratten und Mäusen erzeugte [25, 26]. Diese Diskrepanz könnte dadurch begründet sein, daß in der NTP-

Studie wegen der bei höherer Dosierung einsetzenden Toxizität bei Ratten keine Konzentration oberhalb von $0,11 \text{ mg/m}^3$ (bei Mäusen $0,22 \text{ mg/m}^3$) an löslichem Nickelsulfat eingesetzt wurde, während die Atemwegstumoren bei mit löslichen Nickelverbindungen Arbeitenden nur bei Konzentrationen von 1 mg/m^3 und höher verzeichnet wurden.

Für die Interpretation der epidemiologischen Befunde zu löslichen Nickelsalzen ist auch zu berücksichtigen, daß Arbeitsplatz-Expositionen nie ganz „sauber“ sind. Wegen der in Kristiansand angewandten elektrolytischen Raffination in schwefelsaurer Lösung wurden schwefelsaure Dämpfe als Cokanzergene diskutiert. Nach den Messungen der Arbeitssicherheitsabteilung in Kristiansand waren die Schwefelsäurekonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz aber stets unter dem derzeit gültigen MAK-Wert (Mitteilung der Falconbridge Nickelwerk Aktiengesellschaft, 1997). Es ist auch nicht auszuschließen, daß lösliche Nickelverbindungen die krebserzeugende Wirkung anderer Begleitsubstanzen wie schwerlösliche Nickelverbindungen oder weitere Metallverbindungen (z.B. des Kupfers und des Arsens) verstärkt haben könnten. Allerdings waren bei dem ausgewerteten Kollektiv die Expositionen gegenüber anderen Nickelformen deutlich geringer als die gegenüber löslichem Nickel, und die anderen Metalle sind selbst auch eher als indirekte Kanzerogene anzusehen.

Tierversuche

Mit löslichen Nickelsalzen wurden auf dem i.p.-Wege lokale Tumoren erzeugt [27]. Die Kombination von Nickelacetat (i.p.) mit dem Promotor Natriumbarbital im Trinkwasser erzeugte bei Ratten Tumoren der Niere [30]. In der einzigen Inhalationsstudie mit Nickelsulfat, die im National-Toxicology-Programm der USA durchgeführt wurde, konnten aber weder bei Ratten noch bei Mäusen Atemwegstumoren erzeugt werden [25, 26]. Allerdings wurden die Konzentrationen an Nickelsulfat wegen der bei höheren Dosen eintretenden Toxizität (Entzündungen) auf $0,11 \text{ mg/m}^3$ bei Ratten und $0,22 \text{ mg/m}^3$ bei Mäusen beschränkt (vergleiche: die beim Menschen krebbsauslösenden Luftkonzentrationen des löslichen Nickels betragen mehr als 1 mg/m^3).

Lösliche Nickelsalze sind somit nach epidemiologischen Untersuchungen krebserzeugend. Allerdings stehen die Ergebnisse der einzigen Inhalationsstudie an Tieren [25, 26] gegen die Erkenntnisse aus der Epidemiologie. Dieser scheinbare Widerspruch läßt sich möglicherweise erklären, wenn man berücksichtigt, daß die Atemwegstumoren bei Arbeitern nur bei hohen Expositionen gegenüber $\geq 1 \text{ mg/m}^3$ löslichem Nickel registriert wurden, während die Tiere mit maximal $0,11 \text{ mg/m}^3$ (Ratten) bzw. $0,22 \text{ mg/m}^3$ (Mäuse) Nickelsulfat belastet wurden.

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

Wegen der Unmöglichkeit, zwischen Wirkungen von Nickelionen zu unterscheiden, die aus verschiedenen leichtlöslichen Nickelsalzen freigesetzt werden, sollen Nickelsulfat, Nickelchlorid, Nickelacetat, Nickelcarbonat und vergleichbare Verbindungen in gleicher Weise eingestuft werden.

Kanzerogenität von Nickelmonoxid, Nickeldioxid, Dinickeltrioxid, Nickelmonosulfid, Nickelcarbonat, Nickelhydroxid und Nickeltetraacarbonyl

Die Daten zur Kanzerogenität dieser Verbindungen werden hier nicht referiert, weil für diese Stoffe keine Änderungen gegenüber den Einstufungen der EU vorgenommen werden sollen.

Gentoxizität von Nickel und Nickelverbindungen

Die folgenden Daten sind, soweit nicht anders gekennzeichnet, nach der IARC-Monographie über Nickel und Nickelverbindungen zitiert [24].

Bei Arbeitern in der Nickelverhüttung, Nickel-elektrolyse und elektrolytischen Vernickelung („Electroplating“) wurden vermehrt Chromosomenaberrationen (überwiegend Metaphasen mit Gaps), aber eine nicht

oder nur sehr schwach erhöhte Häufigkeit an SCE beobachtet.

Bei Mäusen und Chinesischen Hamstern fanden sich nach i.p.-Applikation von Nickelchlorid vermehrt Chromosomen-Aberrationen, aber es wurden bei Mäusen (mit Ausnahme einer Studie) keine erhöhten Mikronuklein-Raten im Knochenmark gefunden. Ein Dominant-Letal-Test mit Nickelchlorid bei Mäusen verlief negativ.

In Studien mit Säugetierzellen war Nickelchlorid nur sehr schwach mutagen, erzeugte aber Chromosomenaberrationen. Schwererlösliche Nickelverbindungen (NiO und kristallines NiS und Ni₃S₂, aber nicht amorphes NiS) waren ebenfalls nur schwach mutagen, erzeugten aber morphologische Zelltransformation. Zusammenfassend gibt es also Hinweise auf schwach mutagene und klastogene Eigenschaften von löslichen Nickelverbindungen und zelltransformierende, schwach mutagene und klastogene Eigenschaften von schwererlöslichen Nickelverbindungen.

Die Daten zur Klastogenität und Mutagenität in vitro sind als unterstützende Hinweise für die generelle Einstufung von Nickelverbindungen als krebserzeugend zu werten, andererseits aber auch als Hinweis auf mögliche erbgutverändernde Eigenschaften von Nickelverbindungen zu sehen, wenn auch eine Einstufung in die Kategorie M3 wegen

der Unzulänglichkeiten und Widersprüche bei den In-vivo-Studien nicht vollzogen wird.

Zur Frage der Bioverfügbarkeit von Nickel und seinen Verbindungen

Schwerlösliche Nickelverbindungen können von Säugetierzellen durch Phagozytose aufgenommen werden. Nickeltetracarbonyl diffundiert aufgrund seines hydrophoben Charakters leicht direkt durch Zellmembranen. Lösliche Nickelsalze werden hingegen vergleichsweise langsam durch Ionenkanäle von Plasmamembranen aufgenommen. Letztendlich führen aber auch die untersuchten schwerer löslichen Nickelverbindungen einschließlich des elementaren Nickels nach der Aufnahme in Säugetierzellen zur Freisetzung von Nickelionen. Diese Verallgemeinerung ist durch den Nachweis von Nickel in Blut und Urin bei exponierten Arbeitern, durch Ergebnisse von Tierversuchen und durch In-vitro-Versuche an Säugetierzellen begründet.

Diese Aussagen betreffen ausdrücklich auch die metallische (elementare) Form des Nickels. Gefunden wurde Phagozytose durch alveolare Makrophagen bei exponierten Ratten [31] und CHO-Zellen in vitro [32], relativ gute Auflösung in Vollblut [33] und Gewebehomogenaten [34].

Die aufgenommenen und an zelluläre Makromoleküle gebundenen Nickelmengen sind

bei phagozytierten Nickelverbindungen um mehrere Zehnerpotenzen größer als bei löslichem Nickel. Bei mit kristallinem Nickelsulfid (10 µg/ml) behandelten CHO-Zellen fand sich 300- bis 2000mal mehr Nickel an Nucleinsäuren gebunden als bei einer Inkubation mit einer gleichen Konzentration löslichen Nickels [35]. Nach der Phagozytose von Nickelsulfid wurden in CHO-Zellen in den Zellkernen sehr stabile ternäre Protein-Nickel-DNA-Komplexe gebildet [36]. Recherisch ergeben sich bei der Aufnahme schwerlöslicher Nickelverbindungen durch Phagozytose und intrazelluläre Auflösung Nickelkonzentrationen im mmol/l-Bereich.

Hinweise auf einen einheitlichen Wirkungsmechanismus für Nickel und seine Verbindungen

Nickelionen sind nach mechanistischen Studien die letztendlich genotoxische Form des Nickels. Lösliche Nickelsalze sind in fast allen bakteriellen Mutagenesetests unwirksam und in Tests mit Säugerzellen nur schwach mutagen. Erst in höheren Konzentrationen (mmol/l) erzeugen Nickelionen in Säugerzellen Chromosomenaberrationen, Schwesterchromatid-Austausch, DNA-Brüche und DNA-Protein-Quervernetzungen [24]. Schwerlösliche Nickelverbindungen werden nach der Inhalation phagozytiert, und es kommt zu relativ hohen intrazellulären Nickelkonzentrationen (s.o.). Bei vergleichsweise

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

niedrigen Konzentrationen unterhalb des mmol/l-Bereichs dominieren eher indirekte genotoxische Effekte des Nickels. Es werden zur Zeit im wesentlichen drei Wirkungsmechanismen diskutiert:

1. die durch Nickelverbindungen katalysierte Verstärkung der Bildung der auch ohne zusätzliche Belastung „spontan“ auftretenden reaktiven Sauerstoff-Spezies wie radikalische Sauerstoffverbindungen,
2. die Verstärkung der Methylierung von Cytosinbasen in kritischen Genen (Tumorsuppressor-Genen) mit der Folge einer vermehrten Zellproliferation,
3. die Hemmung der Reparatur von DNA-Schäden, die durch direkte Mutagene erzeugt werden, aber auch als Untergrund stets vorhanden sind.

Gibt es Schwellenwerte für die kanzerogene Wirkung von Nickelverbindungen?

Die epidemiologischen Untersuchungen haben nur bei relativ hohen Nickerexpositionen erhöhte Häufigkeiten an Atemwegstumoren gefunden. Allerdings kann aus der Epidemiologie wegen des schlechten

Auflösungsvermögens dieser Methode im Bereich kleiner Tumorinzidenzen nicht auf einen Schwellenwert geschlossen werden. Die Inhalationsstudien an Ratten ergaben bei Nickelsulfid ab $0,125 \text{ mg/m}^3$ und bei Nickeloxid ab $1,25 \text{ mg/m}^3$ Atemwegstumoren, während Nickelsulfat bis $0,11 \text{ mg/m}^3$ bei der Ratte und $0,22 \text{ mg/m}^3$ bei der Maus keine Tumoren erzeugte [25, 26]. Das Fehlen erhöhter Tumorfrequenzen bei kleineren Nickelkonzentrationen ist aber auch im Tierversuch kein eindeutiger Beleg für eine Wirkungsschwelle. Die sehr schwach ausgeprägte Mutagenität in vitro und der wahrscheinliche Wirkungsmechanismus über eine Hemmung der DNA-Reparatur sprechen aber für einen indirekten Weg der Nickelwirkung mit einer Wirkungsschwelle. Für eine praktische Umsetzung einer solchen Erkenntnis müßte aber bekannt sein, wo eine solche Grenze der kanzerogenen Wirkung liegt. Ferner würde eine solche Schwelle nur für den reinen Stoff gelten, weil Nickelionen die Reparatur von durch andere Agenzien erzeugten DNA-Schäden hemmen.

Auch die (schwache) Genotoxizität der leichtlöslichen Nickelverbindungen kann nach dem obigen Erklärungsmuster verstanden werden, wenn man annimmt, daß es sich dabei um das Resultat einer verminderten Reparatur „spontan“ auftretender oxidativer DNA-Schäden handelt.

Einstufungsvorschläge für Nickel und Nickelverbindungen des Beraterkreises Toxikologie

Einstufung als Kanzerogen

Alle Einstufungen beziehen sich auf atembare Stäube oder Aerosole. In Übereinstimmung mit der bestehenden EU-legal-einstufung werden folgende Einstufungen vorgeschlagen:

Nickelmonoxid, Nickeldioxid, Dinickeltrioxid, Nickelmonosulfid und Nickelsulfid in Kategorie C1, Nickelhydroxid und Nickeltetracarbonyl in C3

Abweichend von den EU-Einstufungen werden folgende Einstufungen empfohlen:

Lösliche Nickelsalze (Nickelsulfat, Nickelchlorid, Nickelacetat, Nickelcarbonat und vergleichbare Nickelverbindungen) in Kategorie C1

Begründung: Positive Epidemiologie bei Arbeitern der Nickelelektrolyse und unterstützende Hinweise aus Tierversuchen (i.p.) sowie aus In-vitro-Gentoxizitätstests

Metallisches Nickel und Nickellegierungen mit 50 % und mehr Nickel in Kategorie C2

Begründung: Ein positiver Tierversuch (i.t.) und unterstützende Hinweise aus Tierversuchen (i.p.) und der Metabolisierung zu löslichen Nickelionen

Nickellegierungen mit weniger als 50 % Nickelgehalt werden zur Zeit nicht eingestuft.

Begründung: Es fehlenden Kanzerogenese-Daten, und es ist zur Zeit nicht möglich, allgemeine Aussagen über den Grad der Mobilisierung von Nickelionen aus Legierungen in der Lunge zu machen.

Die Zubereitungsrichtlinie kann auf Nickellegierungen nicht angewendet werden.

Einstufung als Mutagen

Zur Zeit keine Einstufung

Begründung: Die teils unzulänglichen, teils widersprüchlichen In-vivo-Daten erlauben keine Einstufung als erbgutverändernd. Die Klastogenität und Mutagenität von Nickelsalzen, sulfidischen und oxidischen Nickelverbindungen in vitro unterstützen jedoch die Einstufung von Nickelverbindungen als krebs-erzeugend.

Einstufung von Zubereitungen nach § 35 GefStoffV

Es gibt keine Gründe für eine niedrigere Konzentrationsgrenze für Nickelverbindungen der Kategorien C1 und C2 als die im § 35 (3) GefStoffV festgelegte allgemeine Grenze mit einem Massengehalt von 0,1 % bezogen auf Nickel.

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

Risikoabschätzung für den Menschen bei Lebenszeitexposition gegenüber Nickel und Nickelverbindungen

Aufgrund der vorliegenden epidemiologischen Daten ergibt sich für Nickelverbindungen ein *unit risk* von ca. $4 \times 10^{-4} / \mu\text{g m}^{-3}$, was einem Tumorrisiko von 1 : 2 500 entspricht (bei Exposition gegenüber 0,001 mg Ni/m³).

Beim gegenwärtigen TRK-Wert für Nickel von 0,5 mg/m³ wäre das Tumorrisiko demnach ungefähr 500mal so hoch (1 : 5). Dies zeigt, daß der bestehende TRK-Wert aus toxikologisch-arbeitsmedizinischer Sicht dringend abgesenkt werden müßte.

An weiteren toxischen Effekten des Nickels und seiner Verbindungen sind vor allem die haut- und teilweise auch atemwegssensibilisierenden Wirkungen bei der Grenzwertfindung zu berücksichtigen.

Literatur

[1] Pott, F.: Krebserzeugende faserige Feinstäube. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 8 (1977), S. 172-176

[2] Pott, F., et al.: Einstufungsvorschlag für anorganische und organische Fasern. Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed. 25 (1990), S. 463-466

[3] DFG: MAK- und BAT-Werte-Liste 1993; Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und biologische Arbeitsstofftoleranzwerte; Mitteilung 29 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1993

[4] Fischer, M. (Hrsg.): Krebsgefährdung durch künstliche Mineralfasern. Ein gemeinsamer Bericht des Bundesgesundheitsamtes, der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und des Umweltbundesamtes. BGA-Schriften 4/1994. MMV Medizin Verlag, München 1994

[5] IARC-Monographs on the Evaluation of the Carcinogenic Risk of Chemicals to Humans. Bd. 43: Man-made mineral fibres and radon. WHO-International Agency for Research on Cancer, Lyon 1988

[6] World Health Organisation: Reference Methods for Measuring airborne man-made mineral fibres (MMMMF). Environmental Health Series 4, Copenhagen, 1985; zitiert in IARC 43, Lyon 1988

[7] Pott, F., Roller, M.: Die krebserzeugende Wirkung von Fasern unter besonderer Berücksichtigung der Inhalationsversuche. Endbericht zum Projekt 1217 der Bundesanstalt für Arbeitsschutz, Dortmund 1993

[8] Pott, F., et al.: Tumors by the intraperitoneal and intrapleural routes and their significance for the classification of mineral fibers.

- In: Mechanism in fiber carcinogenesis (Hrsg.: Brown, R.C., Hoskins, J.A., Johnson, N.F.). NATO ASI Series; Series A, Life Sciences Bd. 223, Plenum Press, New York, London 1991, S. 547-565
- [9] *Goodglick, L.A., Kane, A.B.*: Cytotoxicity of long and short crocidolite fibers in vitro and in vivo. *Cancer Res.* 50 (1990), S. 5153-5163
- [10] *Smith, D.M., et al.*: Health effects in hamsters and rats exposed chronically to man-made vitreous fibres. *Ann. Occup. Hyg.* 31 (1987), S. 731-754
- [11] *Potter, R.M., Mattson, S. M.*: Glass fiber dissolution in a physiological saline solution. *Glastech. Ber.* 64 (1991), S. 16-28
- [12] *Roller, M., et al.*: Detection of inorganic fibre carcinogenicity with the intraperitoneal test-recent results and their validity. *Ann. Occpat. Hyg.* 1994
- [13] *Roller, M., et al.*: Results of current intraperitoneal carcinogenicity studies with mineral and vitreous fibers. 5th International Inhalation Symposium, Hannover, 20.-24. Februar 1995
- [14] *Pott, F., et al.*: Carcinogenicity studies on fibres, metal compounds, and some other dusts in rats. *Exp. Pathol.* 32 (1987), 129-152
- [15] *Doll, R., Peto, J.*: Effects on health of exposure to asbestos. Health and Safety Commission, London: Her Majesty's Stationary Office, 1985
- [16] *Hesterberg, T.W., et al.*: Chronic inhalation toxicity of refractory ceramic fiber in Syrian hamsters .In: Mechanism in Fiber Carcinogenesis (Hrsg.: Brown, R.C., Hoskins J.A., Johnson N.F.). NATO ASI Series A; Life Sciences Bd. 223, Plenum Press, New York, London 1991, S. 531-538
- [17] *Bellmann, B., Muhle, H.*: Untersuchungen über die Verweildauer verschiedener Mineralfasertypen in der Rattenlunge nach intratrachealer Applikation. Endbericht zum BAU-Projekt 1397, Dortmund 1994
- [18] Beschluß des Ausschusses für Gefahrstoffe zur Umstufung von Asbest. *Bundesarbeitsblatt* 9 (1988), S. 84-86
- [19] *Hesterberg, W., et al.*: Biopersistence of man-made vitreous fibers and crocidolite asbestos in the rat lung following inhalation. *Inh. Toxicol.* 29 (1996), S. 267-279
- [20] *Bernstein, D.M., et al.*: Evaluation of soluble fibers using the inhalation biopersistence model, a nine-fiber comparison. *Inh. Toxicol.* 8 (1996), S. 345-385
- [21] *Muhle, H., et al.*: Persistenzuntersuchungen von Mineralfasern in vivo und in vitro und Entwicklung von Beurteilungskriterien für die Biobeständigkeit. Endbericht für Bundesministerium für Forschung und Technologie, Bonn, und Hauptverband der gewerb-

Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung

lichen Berufsgenossenschaften, Sankt Augustin, Mai 1997; siehe auch: BIA-Report 2/98 „Fasern – Tests zur Abschätzung der Biobeständigkeit und zum Verstaubungsverhalten“

[22] *Bellmann, B., Muhle, H.*: Untersuchungen der in-vivo-Löslichkeit von glasigen silicatischen Faserstäuben. Abschlußbericht (Entwurf) für Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, August 1997

[23] *Schlesinger, R.B.*: Deposition and clearance of inhaled particles. In: Concepts in inhalation toxicology (Hrsg.: McClellan, R.O., Henderson, R.F.), Hemisphere Publ. New York 1989, S. 163-192

[24] IARC: IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Chromium, Nickel and Welding 49 (1990), S. 257-445

[25] *Dunnick, J.K., Elwell, M.R., Radovsky, A.E., Benson, J.M., Hahn, F.F., Nikula, K.J., Barr, E.B., Hobbs, C.H.*: Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res.* 55 (1995), S. 5251-5256

[26] NTP: NTP Technical Report on the Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sulfate Hexahydrate (CAS-No. 10101-97-0) in F 344 Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation

Studies). NTP TR 454, U.S. Department of Health and Human Services, Washington, D.C., USA 1995

[27] *Pott, F., Rippe, R.M., Roller, M., Csicsaky, M., Rosenbruch, M., Huth, F.*: Carcinogenicity of nickel compounds and nickel alloys in rats by intraperitoneal injection. In: Nickel and Human Health: Current Perspectives (Hrsg.: Nieboer, E.; Nriagu, J.O.). John Wiley & Sons, New York 1992, S. 491-502

[28] *Doll, R., Andersen, A., Cooper, W.C., et al.*: Report of the international committee on nickel carcinogenesis in man. *Scand. J. Work Environ. Health* 16 (1990), S. 1-82

[29] *Andersen, A., Berge, S.R., Engeland, A., Norseth, T.*: Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occupat. Environ. Med.* 53 (1996), S. 708-713

[30] *Kasprzak, K.S., Diwan, B.A., Konishi, N., Misra, M., Rice, J.M.*: Initiation by nickel acetate and promotion by sodium barbital of renal cortical epithelial tumors in male F 344 rats. *Carcinogenesis* 11 (1990), S. 647-652

[31] *Johansson, A., Camner, P., Jarstrand, C., Wiernik, A.*: Morphology and function of alveolar macrophages after long-term

nickel exposure. *Environ. Res.* 23 (1980), S. 170-180

[32] *Costa, M., Mollenhauer, H.H.*: Phagocytosis of particulate nickel subsulfide particles during the early stages of neoplastic transformation in tissue culture. *Cancer Res.* 40 (1980), S. 2688-2694

[33] *Andersen, I., Högelveit, A.C., Barton, R.T., Glad, W.R.*: Rates of solubilization of nickel compounds in aqueous solutions and biological fluids. In: *Nickel Toxicology* (Hrsg.: Brown, S.S., Sunderman, F.W., Jr.). Academic Press, London 1980, S. 77-80

[34] *Weinzierl, S.M., Webb, M.*: Interaction of carcinogenic metals with tissue and body fluids. *Br. J. Cancer* 26 (1972), S. 279-291

[35] *Harnett, P.B., Robison, S.H., Swartzendruber, D.E., Costa, M.*: Comparison of protein, RNA, and DNA binding and cell-cycle-specific growth inhibitory effects of nickel compounds in cultured cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 64 (1982), S. 20-30

[36] *Lee, J.E., Ciccarelli, R.B., Wetterhahn-Jennette, K.*: Solubilization of the carcinogen nickel subsulfide and its interaction with deoxyribonucleic acid and protein. *Biochemistry* 21 (1982), S. 771-778

Grenzwertfestsetzung durch die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

H. Sterzl-Eckert, H. Greim
GSF-Institut für Toxikologie, Neuherberg

1 Einleitung

Decisions on occupational exposure limits (OELs) are notoriously difficult. The toxicological database is insufficient for most substances, the scientific interpretation of toxicological data is complex and controversial, and in the end decision-makers have to weigh health risks against economic and technological considerations.

S.O. Hansson, 1997 [1]

Mit diesen Sätzen beginnt ein Artikel, der sich kritisch mit den schwedischen Grenzwerten am Arbeitsplatz auseinandersetzt. Entscheidungen über Grenzwerte am Arbeitsplatz sind in der Tat schwierig. Die toxikologische Datenbasis ist für die meisten Stoffe unzureichend, die wissenschaftliche Interpretation der toxikologischen Daten ist komplex und häufig kontrovers, und am Ende ist zwischen technischen und sozioökonomischen Aspekten und den Gesundheitsrisiken abzuwägen. Diese Zweiteilung der Aufgaben findet sich in fast allen Ländern, in denen Grenzwerte am Arbeitsplatz festgelegt werden. Es gibt eine wissenschaftliche Expertenrunde, deren Aufgabe es ist, kritische toxikologische Endpunkte für den jeweiligen Stoff herauszufinden, eine Dosis ohne erkennbare Wirkung zu ermitteln und – evtl. unter Anwendung von Sicherheitsfaktoren – einen Grenzwertvorschlag zu machen. Auf der anderen Seite steht meist ein Gremium, dessen Ent-

scheidung über einen Grenzwert unter Einbeziehung technischer und sozioökonomischer Aspekte getroffen wird.

Die ersten Grenzwerte für Chemikalien am Arbeitsplatz wurden 1886 von K.B. Lehmann [2] in Deutschland veröffentlicht. Es handelte sich dabei um Salzsäure, Ammoniak und Chlor. 1938 wurden auf einem Kongreß in Frankfurt/Main bereits ca. 100 Grenzwerte für den Arbeitsplatz vorgestellt. Zu Beginn der 40er Jahre begannen erste Aktivitäten in den Vereinigten Staaten von Amerika. 1946 wurde die erste Threshold-Limit-Value-(TLV)-Liste der American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) in den USA herausgegeben. 1955 kam es zur Gründung der DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, maßgeblich angeregt von H. Oettel. 1958 erfolgte die Herausgabe der 1. MAK-Werte-Liste der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Basis waren die US-amerikanischen TLV-Werte, aber auch einige Grenzwerte vor allem für Pestizide, die aufgrund der Sachkompetenz in der DFG-Senatskommission festgelegt wurden [3].

Seit 1969 wird die MAK-Werte-Liste jährlich herausgegeben, und zwar unabhängig von den TLV-Listen. Die MAK-Werte-Liste enthält nicht nur Grenzwerte für Stoffe am Arbeitsplatz, sondern seit 1958 Hinweise auf Gefahr der Hautresorption. 1969 wurde der

Grenzwertfestsetzung durch die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

Hinweis auf eine sensibilisierende Wirkung eingeführt, 1970 wurden erstmals krebs-erzeugende Arbeitsstoffe aufgeführt, seit 1976 gibt es dafür ein Bewertungssystem. 1981 wurden die ersten BAT-Werte in Deutschland veröffentlicht, 1983 ein Vorschlag zur Begrenzung von Expositionsspitzen und schließlich 1985 ein Bewertungskonzept für die Risiken am Arbeitsplatz während der Schwangerschaft. Seit 1989 wird auf erbgutverändernde Eigenschaften von chemischen Stoffen hingewiesen.

2 Grenzwertfestsetzung in den USA

Das TLV-Committee, gegründet Anfang der 40er Jahre, ist eine Kommission der American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH). Die ACGIH ist keine Behörde, sondern ein Berufsverband. Das TLV-Committee hat 25 Mitglieder, davon sind sieben nicht stimmberechtigt. Es handelt sich dabei um Experten aus Hochschulen, Industrie und Behörden mit den Arbeitsgebieten Toxikologie, Epidemiologie und Arbeitsmedizin. Das TLV-Committee spricht Empfehlungen für Grenzwerte am Arbeitsplatz aus, auch für krebserzeugende Stoffe, die keine rechtliche Verbindlichkeit haben. Sie wurden aber seither in zahlreichen Ländern für die Beurteilung der Arbeitsplatz-Exposition verwendet, z.B. in Belgien, Deutschland, Dänemark, Finnland, Österreich, Schweiz, Portugal, Spanien, der

Tschechoslowakei, Schweden, Großbritannien, Japan und auch in verschiedenen Entwicklungsländern. Das TLV-Committee erarbeitet seine Grenzwert-Vorschläge zunächst in drei Untergruppen, der D&I-Gruppe, die sich mit Stäuben und anorganischen Stoffen, der HOC-Gruppe, die sich mit Kohlenwasserstoffen und der MISCO-Gruppe, die sich mit den restlichen Chemikalien beschäftigt. Die Vorschläge dieser "Sub-Committees" werden dem "Full-Committee" vorgelegt und nach intensiver Diskussion abgestimmt; dabei sind die sieben Mitglieder aus der Industrie nicht stimmberechtigt. Die Entscheidungen werden schließlich dem ACGIH-BOARD bzw. der gesamten ACGIH-Membership zur Verabschiedung vorgelegt. Das TLV-Committee spricht seine Empfehlungen aufgrund von Fall-zu-Fall-Betrachtungen auf der Basis von „Expert Judgement“ aus.

Zunächst werden alle verfügbaren Daten über einen Stoff gesammelt. Bei der Bewertung haben Daten zur Toxizität beim Menschen Priorität. Auf der Basis der vorliegenden Untersuchungen wird der relevante toxikologische Endpunkt sowie nach Möglichkeit eine Konzentration, bei der keine Wirkung mehr zu erwarten ist, ermittelt. Bei unzureichender Datenlage ist die Anwendung eines Sicherheitsfaktors möglich, der z.B. für kanzerogene Stoffe im Bereich von 100 bis 1000 liegen kann. Analogieschlüsse für verschiedene Stoffe aufgrund

von Struktur-Wirkungs-Betrachtungen sind möglich. Die Begründungen für alle Grenzwert-Empfehlungen werden veröffentlicht [4]. Sie enthalten nicht alle verfügbaren Daten, sondern nur diejenigen, die schließlich für die Empfehlung des Grenzwertes herangezogen wurden. Die Grenzwert-Empfehlungen werden zunächst auf eine Ankündigungsliste, die sogenannte „Notice of Intended Chances (NIC)“, für mindestens ein Jahr gesetzt, bevor sie in die endgültige TLV-Liste übernommen werden [5].

In den Vereinigten Staaten legen weiterhin zwei Behörden Grenzwerte am Arbeitsplatz vor, zum einem die Occupational Safety and Health Administration (OSHA), die Permissible Exposure Limits (PEL) – das sind gesetzlich bindende Grenzwerte, bei deren Festlegungen technische und ökonomische Machbarkeit mit berücksichtigt werden müssen –, zum anderen das National Institute of Occupational Safety and Health (NIOSH) die „Recommended Exposure Levels (REL)“, die nicht gesetzlich bindend sind. Diese REL werden so niedrig wie möglich vorgeschlagen und basieren auf einer qualitativen Risikoabschätzung [6].

3 Niederlande

In den Niederlanden gibt es das Dutch Expert Committee on Occupational Standards

(DECOS) des Health Council of the Netherlands mit zwölf Mitgliedern, zusätzlich drei Beratern aus Arbeits- und Gesundheitsministerium und aus dem technischen Ausschuß (siehe unten) sowie drei Mitarbeitern des Health Council. DECOS schlägt gesundheitsbasierte Grenzwerte (HBR-OEL) vor. Die zugrundeliegende vollständige Datensammlung wird im Auftrag des Ministeriums erstellt.

Das Komitee erarbeitet Grenzwertvorschläge auf der Basis der Dosis ohne erkennbare Wirkung (NOEL), gegebenenfalls unter Verwendung sogenannter Unsicherheitsfaktoren. In jüngster Zeit wird auch die „Benchmark-Dose“-Methode zur Ableitung eines Grenzwertes herangezogen. DECOS fällt Konsensentscheidungen; die Vorschläge stehen dann zur öffentlichen Kommentierung an. Die zu bearbeitenden Stoffe werden nach Beratung durch DECOS und den technischen Ausschuß (siehe unten) vom Ministerium ausgewählt. Weiterhin erfolgt eine Abstimmung mit den Aktivitäten des Scientific Committee for Occupational Exposure Levels (SCOEL) der EU. Die Grenzwert-Vorschläge des DECOS werden dann dem Social and Economic Council (SER) vorgelegt, einem technischen Ausschuß, in dem sie bezüglich ihrer Machbarkeit beraten werden. Schließlich werden die Grenzwerte vom Minister für Soziales und Arbeit festgesetzt, und zwar als gesetzlich bindende Werte oder als sogenannte „Policy Reference Values“, die nicht bindend sind [7].

Grenzwertfestsetzung durch die
Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft
zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

4 Schweden und andere skandinavische Länder

In Schweden wurden 1969 für 70 Stoffe Grenzwerte vom TLV-Committee übernommen. Weitere 30 Grenzwerte wurden 1974 unter Verwendung der Grenzwerte von US-NIOSH, -OSHA (Kapitel 2) und aus der deutschen MAK-Werte-Liste festgesetzt. Die Swedish Criteria Group wurde einberufen, bestehend aus 20 Wissenschaftlern aus Universitäten und Behörden; sie erstellt auf der Basis einer kompletten Datensammlung einen sogenannten Consensus Report, in dem der kritische Effekt definiert sowie – wenn die Datenlage dies erlaubt – die Dosis-Wirkungs-Beziehung für diesen Effekt dargestellt wird. Es erfolgt jedoch kein Grenzwert-Vorschlag. Der Consensus Report wird an die sogenannte Regulators Group übergeben. Diese Gruppe setzt sich aus offiziellen Behörden-, Arbeitnehmer- und Arbeitgeber-Vertretern zusammen. Der Grenzwert-Vorschlag (OEL) wird auf der Basis des Consensus Reports und unter Berücksichtigung technologischer und ökonomischer Aspekte vorgeschlagen. Die Entscheidung über die Festlegung des Grenzwertes trifft dann das National Board of Occupational Safety and Health [8].

Die Swedish Criteria Group arbeitet seit 1977 im Verband der Nordic Expert Group, die vom Nordic Council of Ministers eingesetzt wurde, zusammen mit Dänemark, Finnland, Island und Norwegen. Es werden

gemeinsame Criteria Documents erstellt, die alle über einen Stoff verfügbare toxikologische und arbeitsmedizinische Daten enthalten. Diese Criteria Documents werden seit 1987 jährlich in Arbete och Hälsa publiziert. Ferner besteht eine Zusammenarbeit mit DECOS und NIOSH. Grundidee dieser Zusammenarbeit ist es, gemeinsame wissenschaftliche Datensammlungen zu erstellen und dann die Grenzwerte, unter Berücksichtigung der jeweiligen spezifischen nationalen Situation, festzulegen [9].

5 Großbritannien

In Großbritannien gibt es Richtwerte (Occupational Exposure Standards; OES) für Stoffe mit einer erkennbaren Wirkschwelle, Richtwerte und Maximum Exposure Levels (MEL) für Stoffe, für die kein NOEL ermittelt werden kann. MEL sind gesetzlich bindend, und es gilt für sie gleichzeitig ein Minimierungsgebot. Arbeitsschutzmaßnahmen werden durch die Health and Safety Commission (HSC) festgelegt. Dies ist eine Kommission mit neun Mitgliedern, die vom Umweltminister ernannt sind. HSC hat ca. 20 Advisory Committees für spezielle Aufgabenbereiche. Dazu gehört das Advisory Committee on Toxic Substances (ACTS) und die Working Group on the Assessment of Toxic Chemicals (WATCH). Ferner gibt es die Health and Safety Executive (HSE) zur Unterstützung der Health and Safety Commission, eine Regierungs-

behörde, die für die meisten Aufgaben der HSE verantwortlich ist, inklusive der Durchführung der Arbeitsschutzmaßnahmen. Das Verfahren in Großbritannien ist so, daß die wissenschaftliche Datenbasis von WATCH ermittelt wird. Aufgrund der Daten schlägt WATCH die Festlegung eines OES oder eines MEL vor. Sofern ein OES festgelegt werden kann, macht WATCH auch einen Grenzwert-Vorschlag; falls ein MEL festgelegt werden soll, wird kein Wert vorgeschlagen. Kriterien für die Aufstellung eines OES sind:

- ❑ Die Datenlage erlaubt die Identifizierung einer Wirkschwelle; je nach Datenlage werden dabei Unsicherheitsfaktoren zwischen 1 und 50 angewendet.
- ❑ Kurzfristige Überschreitungen des NOEL, wie sie gesetzlich durch die Control of Substances Hazardous to Health Regulations (COSHH) erlaubt sind, führen vermutlich zu keinen gesundheitlichen Schäden.
- ❑ Die Einhaltung des OES ist mit vertretbarem Aufwand möglich.

Der Vorschlag des WATCH-Committees geht in das ACTS-Committee. Sofern ein OES vorgeschlagen wurde, wird dieser überprüft. Wenn die Festlegung eines MEL empfohlen wurde, wird ein entsprechender Grenzwert vorgeschlagen. Die Aufgaben des ACTS-Committees sind dabei :

- ❑ die Überprüfung der technischen Machbarkeit des Grenzwert-Vorschlags,
- ❑ eine Kosten-Nutzen-Abwägung,
- ❑ die Abschätzung des Risikos, das evtl. bei Einhaltung des Grenzwertes noch gegeben ist. Dabei erfolgt diese Abschätzung auf der Basis von Expert Judgement und nicht unter Verwendung von Rechenmodellen zur Risikoabschätzung, und zwar mit der Begründung, daß diese Modelle zu unterschiedlichen Ergebnissen führen, die Abschätzung der sozialen Akzeptanz dieser evtl. Restrisiken.

Die Grenzwert-Vorschläge und deren Begründungen werden dann einer öffentlichen Kommentierung verfügbar gemacht. Die abschließende Bewertung erfolgt durch HSC, die Festlegung der Grenzwerte durch die Ministerien. Die Stoffe werden unter Berücksichtigung entsprechender Programme in der EU, vor allen Dingen des EU-Altstoffprogramms, der HSC-Prioritätenlisten, in denen die Stoffe nach Gefährlichkeit ausgewählt werden, und ferner unter Berücksichtigung einer evtl. breiten Verwendung oder hoher Produktionsvolumina ausgewählt. Die Datensammlungen werden publiziert, z.B. als HSE-Toxicity Reviews. Das besondere an der Grenzwertsetzung in Großbritannien ist die drittelparitätische Besetzung aller Gremien. Man hält diese drittelparitätische Abstimmung von Anfang an deshalb für wichtig, um etwaige

Grenzwertfestsetzung durch die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

unbewußte Einflußnahme der einzelnen Parteien kompensieren zu können [10].

6 Deutschland

Die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) hat zur Zeit 39 Mitglieder sowie zwei ständige Gäste aus Hochschulen, Industrie und Behörden. Deren Arbeitsgebiete umfassen Toxikologie, Arbeitsmedizin, Epidemiologie und Analytik. Die Kommission erfüllt einen der drei Aufträge gemäß Satzung der DFG, und zwar die Beratung von Parlamenten und Behörden in wissenschaftlichen Fragen. Darauf begründet sich auch das Mandat der Kommission, wissenschaftliche Grundlagen für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz zu erarbeiten.

Die Kommission hat eine strikte Verfahrensordnung. Am 1. Juli des Jahres wird die MAK- und BAT-Werte-Liste veröffentlicht [11]. Sie enthält neu bewertete Stoffe sowie Änderungen und gleichzeitig die Ankündigung von Stoffen, die in den kommenden Jahren bearbeitet werden sollen. Bis zum 1. Februar des darauffolgenden Jahres sind alle interessierten Parteien aufgerufen, ihre Informationen zu den zu bearbeitenden Stoffen vorzulegen. Die Kommission antwortet darauf bis zum 1. Mai. Sofern sich etwaige Fragen oder Widersprüche weder schriftlich noch telefo-

nisch klären lassen, wird eine gemeinsame Beratung in Erwägung gezogen.

Durch die Anbindung an die Deutsche Forschungsgemeinschaft ist die wissenschaftliche Freiheit und Unabhängigkeit der Kommissionsarbeit gewährleistet. Die Kommission ist nicht weisungsgebunden; sie hat sich aber selbst die Verpflichtung auferlegt, Anregungen des für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz zuständigen Bundesministeriums für Arbeit oder aus der betrieblichen Praxis aufzugreifen. Sie hat sich ferner zur Einhaltung ihrer Verfahrensregeln gegenüber den maßgeblich am Arbeitsschutz beteiligten Organisationen verpflichtet, dem Länderausschuß für Arbeitsschutz und Sicherheitstechnik, dem Bundesverband der Deutschen Industrie, dem Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften und dem Deutschen Gewerkschaftsbund.

Die Kommission veröffentlicht seit 1972 jährlich nach der Bekanntgabe der Änderungen und Neueinstufungen in der MAK- und BAT-Werte-Liste für jede Entscheidung ausführliche wissenschaftliche Begründungen in der Reihe „Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologische-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten“ [12]. Die Kommission gibt ihre Entscheidungen neben der Veröffentlichung als Empfehlung an das Arbeitsministerium weiter. Dieses übernimmt in der Regel diese Empfehlungen in das technische Regelwerk, wodurch die Empfehlungen der Kom-

mission Rechtsverbindlichkeit erhalten. Bei den Diskussionen um die Entscheidungsfindung werden in der Kommission ausschließlich wissenschaftliche Argumente berücksichtigt, nicht jedoch konkurrierende sozialpolitische, ökonomische, technologische oder andere nicht wissenschaftliche Gründe. Daher werden auch keine Sachverständige für diese Bereiche hinzugezogen. Als Mitglieder werden Wissenschaftler ad personam berufen, nicht als Vertreter der Institutionen, in denen sie tätig sind. Die ständigen Gäste der Kommission sind weisungsgebundene Angehörige von Behörden. Sie sind deshalb nicht stimmberechtigt, da sie den potentiellen Beratungsnehmern angehören. Die Beratungen der Kommission sind streng vertraulich, ebenfalls die berücksichtigten Daten und Fakten, bis zur Publikation durch die Deutsche Forschungsgemeinschaft.

Die Kommission schlägt Grenzwerte am Arbeitsplatz und Einstufungen der Stoffe als krebserzeugend, mutagen, erbgutverändernd, reproduktionstoxisch, sensibilisierend oder hautresorptiv vor. Reicht die Datenlage für eine entsprechende Empfehlung nicht aus, werden die Stoffe der sogenannten Gruppe IIb der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet. Weitere Daten sind für die Bewertung dringend erforderlich. Für diese Stoffe werden zum Teil vom Ausschuß für Gefahrstoffe sogenannte Arbeitsplatzrichtwerte (ARV) unter Anwendung von Sicherheitsfaktoren festgesetzt. Für krebserzeu-

gende oder krebverdächtige Stoffe erfolgt eine Festlegung von technischen Richtkonzentrationen (TRK). Die Grenzwertempfehlungen der Kommission werden vom Beraterkreis Toxikologie des Ausschusses für Gefahrstoffe auf Plausibilität überprüft und dann dem Ausschuß für Gefahrstoffe zur Übernahme in die TRGS 900 empfohlen. Die Einstufungsempfehlungen der Kommission als krebserzeugend, erbgutverändernd und fortpflanzungsgefährdend oder sensibilisierend werden ebenfalls vom Beraterkreis Toxikologie und in die geltenden EU-Kategorien umgesetzt. Diese Überprüfung dient nicht zuletzt dem Schutz der Deutschen Forschungsgemeinschaft vor etwaigen Schadensansprüchen, die sich z.B. durch wirtschaftliche Benachteiligungen als Folge der Kommissionsempfehlungen ergeben könnten.

7 Beispiele für die Arbeitsweise der MAK-Kommission

7.1 Ammoniak

Ammoniak ist ein Reizgas, das bei 50 ppm und sogar in niedrigeren Konzentrationen Reizeffekte beim Menschen auslösen kann, und zwar vor allem bei erstmalig Exponierten. Sogenannte Gewöhnungseffekte lassen sich sowohl beim Menschen als auch im Tierversuch nachweisen. Dies führt dazu, daß z.B. 100 ppm bei an die Exposition Gewöhnten ohne Beschwerden auch bei Dauer-

Grenzwertfestsetzung durch die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

belastung übertragen werden. Der Mechanismus dieser Gewöhnungseffekte ist bisher nicht aufgeklärt. Der MAK-Wert von 50 ppm wurde vor zwei Jahren aufgrund einer Grenzwertempfehlung der EU-SCOEL überprüft. Es zeigte sich, daß seit der Festlegung 1986 keine wesentlich neuen Daten hinzugekommen waren. Es gibt eine Studie an 58 Arbeitern, die Konzentrationen gegenüber $9,2 \pm 1,4$ ppm ausgesetzt waren mit Spitzenkonzentrationen bis 25 ppm. Die Arbeiter waren bis zu 20 Jahre in diesem Betrieb tätig. Änderungen der Lungenfunktionsparameter und des Geruchsempfindens wurden bei diesen Konzentrationen nicht festgestellt.

Ferner liegt eine Studie an 25 Probanden vor, bei denen bei 12 und auch bei 17 ppm Leistungsbeeinträchtigungen in Form von erhöhten Fehlerraten bei Wahlreaktionen auftraten. Die Studie weist jedoch große methodische Unzulänglichkeiten auf, so daß sie für eine Grenzwertableitung nicht geeignet ist. Die beobachteten Effekte entsprachen im übrigen denen, die auch bei einer Geräuschbelastung von 90 dB auftraten. Der MAK-Wert wurde auf 20 ppm gesenkt mit der Begründung, daß die Mechanismen, die zur Gewöhnung bei Dauerbelastung führen, nicht bekannt sind, so daß auch nicht entschieden werden kann, ob es sich um eine ungefährliche Adaptation oder um einen pathologischen Vorgang handelt [12]. Der gleiche Wert wurde von der EU-SCOEL vorgeschlagen, die Grenzwerte in Großbritan-

nien, Australien und in den USA (TLV- und NIOSH-REL) liegen bei 25 ppm. Die OSHA in den USA hat einen 15-min-Kurzzeitwert von 35 ppm vorgeschlagen. In China gilt ein Grenzwert von 10 ppm.

7.2 Ameisensäure

Ameisensäure ist ein Beispiel für einen Stoff, bei dem keine Daten zur Toxikologie beim Menschen vorliegen, die für die Ableitung eines MAK-Wertes geeignet sind. Man muß sich deshalb auf Ergebnisse aus Tierversuchen stützen. Es gibt eine Studie über 13 Wochen an der Ratte, in der bei 32 ppm noch minimale Degenerationen am olfaktorischen Epithel und geringfügige Lebergewichtserhöhungen festgestellt wurden. Bei 16 ppm liegt der NOEL, das heißt die Dosis ohne erkennbare Wirkung, sowohl für lokale wie auch für systemische Effekte. Nach dem sogenannten „Preferred Value Approach“, wie er seit vielen Jahren in der Europäischen Union vom SCOEL angewendet wird, kam die Kommission zu einem Grenzwert-Vorschlag von 5 ppm. Die Kommission legt, falls nur ein NOEL aus dem Tierversuch vorliegt, den Grenzwert in der Regel nicht beim NOEL, sondern bei der Hälfte dieses NOELs fest [12]. Damit befindet sich die Kommission mit ihrer Grenzwertempfehlung in Übereinstimmung mit Grenzwerten in Australien, Großbritannien, dem TLV-Wert, dem OSHA-PEL und dem

NIOSH-REL in den USA. In China liegt der Grenzwert bei 15 ppm.

7.3 Ethylformiat

Ethylformiat führt bei einer Konzentration von 330 ppm zu leichten Irritationen der Augen und der Nase beim Menschen, festgestellt in einer Studie aus dem Jahre 1931. Die beobachteten Effekte sind sehr leicht, man spricht in diesem Fall von einem LOEL. Bei 10 000 ppm wurden 1992 in einer Studie progressive Irritationserscheinungen beobachtet. Weitere Studien beim Menschen gibt es nicht. Ebenfalls fehlen Daten, bei welcher Konzentration systemische Effekte auftreten. Aufgrund der Daten zur Reizwirkung sah die Kommission keinen Anlaß, den bisher geltenden MAK-Wert von 100 ppm zu verändern, denn die leichten Effekte traten erst bei dreifach höheren Konzentrationen auf. Bezüglich der systemischen Effekte ist festzuhalten, daß aus Ethylformiat Ethanol bzw. Essigsäure und Ameisensäure entsteht. Gravierende systemische Effekte sind daher nicht zu erwarten. Die beiden Säuren könnten gegebenenfalls zu einer metabolischen Azidose führen, die jedoch in diesem Konzentrationsbereich, selbst unter ungünstigsten Bedingungen, nicht auftreten [12]. Ein Grenzwert von 100 ppm gilt auch in Australien, Großbritannien und in den USA.

7.4 Methylformiat

Für diesen Stoff liegen weder Erfahrungen beim Menschen noch aus Tierversuchen zur Ableitung eines Grenzwertes vor. Es ist daher nicht bekannt, wo ein NOEL oder LOEL für lokale Reizwirkungen liegt, die in diesem Fall zu erwarten sind. Ab 1500 ppm, also einer sehr hohen Konzentration, wirkt der Stoff reizend im Tierversuch. Es gibt allerdings auch keinen NOEL oder LOEL für systemische Effekte. In diesem Fall hat die Kommission zu einer Struktur-analogiebetrachtung gegriffen. Sowohl Methanol als auch Methylformiat haben einen gemeinsamen Metaboliten, die Ameisensäure, die eine metabolische Azidose hervorrufen kann. Der MAK-Wert für Methanol, der vor dieser Wirkung schützt, liegt bei 200 ppm. Aus einem Molekül Methylformiat entstehen allerdings zwei Moleküle Ameisensäure, so daß es naheliegend ist, den MAK-Wert von Methylformiat auf die Hälfte des MAK-Wertes für Methanol, also auf 100 ppm festzulegen. Da aber evtl. mit einer schnelleren Anflutung der Ameisensäure bei der metabolischen Freisetzung aus Methylformiat zu rechnen ist, wurde der MAK-Wert aus Vorsorgegründen auf 50 ppm festgelegt. Der MAK-Wert wurde als vorläufiger Wert gekennzeichnet, da die Reizschwelle für Methylformiat wie erwähnt nicht bekannt ist [12]. Für Methylformiat liegen die Grenzwerte in Australien, Großbritannien und in den USA (TLV, OSHA, NIOSH) jeweils bei 100 ppm.

Grenzwertfestsetzung durch die
Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft
zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

7.5 Ethylacetat

Ethylacetat bewirkte bei einer Untersuchung an Freiwilligen 1943 bei 400 ppm über fünf Minuten Reizwirkungen. Es ist nicht auszuschließen, daß der Geruch zu den berichteten Empfindungen geführt hat, denn in einer neuen, sehr sorgfältig durchgeführten Studie wurden bei einer Exposition von Probanden gegenüber 400 ppm über acht Stunden keine signifikant vermehrten Beschwerden beobachtet. Der MAK-Wert bezüglich der reizenden Effekte könnte aufgrund dieser Studie bei 400 ppm bleiben. Es ist allerdings kein NOEL für systemische Effekte bekannt, abgesehen von einer wenig validen Studie an Meeresschweinchen über 60 Tage mit jeweils vier Stunden Exposition gegenüber 2000 ppm, bei der keine Effekte auftraten. Die Kommission führte aufgrund der Metabolisierung von Ethylacetat zu Ethanol und Essigsäure, die möglicherweise zu einer metabolischen Azidose führen könnte, eine Abschätzung durch. Eine Azidose ist aber bei 400 ppm selbst unter ungünstigsten Bedingungen nicht anzunehmen. Der MAK-Wert wurde daher bei 400 ppm belassen [12]. Ein gleicher Wert gilt in Australien, Großbritannien und wurde in den USA von TLV, OSHA, und NIOSH festgelegt. In Schweden gibt es einen Grenzwert von 150 ppm, und in China liegt der Wert sogar nur bei 80 ppm.

7.6 Methylacetat

Methylacetat erzeugt bei 200 ppm über zwei mal zwei Stunden keine Reizwirkungen bei Probanden. Ebenfalls werden bei 325 ppm über fünf Minuten keine Reizwirkungen beobachtet. Lediglich ab 4050 ppm werden leichte reversible Reizwirkungen über fünf Minuten Exposition beschrieben. Aufgrund dieser Daten gibt es keinen Anlaß, den bisher geltenden MAK-Wert von 200 ppm zu verändern. Es gibt auch für diesen Stoff keinen NOEL bezüglich der systemischen Wirkung. Deshalb wurde auch hier wieder die Metabolisierung zu Methanol bzw. Ameisensäure und zu Essigsäure betrachtet. Es gibt eine Untersuchung, in der festgestellt wurde, daß bei Exposition von zwei mal zwei Stunden gegenüber 200 ppm Methanol oder 200 ppm Methylacetat die gleichen Methanolk mengen im Urin ausgeschieden werden [12]. Der gleiche Grenzwert gilt auch in Australien, Großbritannien und in den USA (TLV, OSHA, NIOSH). In China wurde dagegen ein Grenzwert von 30 ppm festgelegt.

7.7 Chlorbenzol

Für Chlorbenzol liegt folgende Datenlage vor: Probanden berichteten nach mehreren Stunden Exposition gegenüber 60 ppm Chlorbenzol über Kopfschmerzen, Augenschmerzen und Schläfrigkeit. Über die Ein-

flüsse des Geruchsempfindens wurde keine Aussage getroffen. Es handelt sich hierbei also um einen LOEL. Desgleichen werden im Tierversuch bei 60 ppm bei einer Mehrgenerationen-Studie an Ratten bei der älteren Generation leichte Nierenveränderungen, bei der Tochter-Generation erhöhte Lebergewichte beobachtet. Beide Effekte verstärken sich mit zunehmender Dosis und sind bei 150 ppm deutlicher zu beobachten.

Ferner gibt es eine Studie an Ratten über elf Wochen, in der bei 75 ppm ebenfalls Leber und Niere als Zielorgane identifiziert wurden, wobei diese Effekte ebenfalls schwach und zum Teil nach 25 Wochen Exposition nicht mehr zu beobachten waren. Bei Kaninchen wurde bei gleicher Dosierung kein Effekt beobachtet. Es handelt sich auch hier um einen LOEL mit relativ leichten Effekten. Der MAK-Wert wurde auf 10 ppm festgelegt. Aus Sicherheitsgründen wurde die Konzentration, bei der noch leichte Effekte beobachtet wurden, zweimal halbiert. In diesem Fall erfolgt die Entscheidung aufgrund sorgfältiger Abwägung bezüglich des Schweregrades der beobachteten Effekte und des dadurch einzuführenden Sicherheitsabstandes [12]. Der Grenzwert-Vorschlag der EU-SCOEL liegt ebenfalls bei 10 ppm. In Australien gilt ein Grenzwert von 75 ppm, in Großbritannien von 50 ppm, in den USA wurde vom TLV-Committee ein Wert von 10 ppm festgelegt, während bei der OSHA noch ein alter Wert von 75 ppm vorliegt.

NIOSH hat in diesem Fall keinen Grenzwert vorgeschlagen. In China liegt der Wert bei 10 ppm. Die etwas heterogene Situation bei den Grenzwerten dürfte hier aber vor allem darauf beruhen, daß die Werte zum Teil nicht den aktuellen Daten angepaßt sind.

7.8 Schwefelkohlenstoff

Hier gibt es sehr viele Tierversuche, aus denen sich ein NOEL von 150 bis 800 mg/m³ ableiten läßt. Es liegen allerdings auch zahlreiche Erfahrungen beim Menschen vor. Dabei zeigt sich, daß der Mensch erheblich empfindlicher reagiert. Die kritischen Endpunkte sind Neurotoxizität und Kardiotoxizität. Es gibt sehr viele epidemiologische Studien, jedoch ist das Problem die Erfassung der Exposition in diesen Berichten. Es sind zum einen analytische Probleme, da früher offenbar niedrigere Werte als tatsächlich vorhanden gemessen wurden. Zum anderen liegt das Problem in der nachträglichen Abschätzung der Exposition, die zwar zum Zeitpunkt der Studie gemessen werden kann, früher jedoch oft höher lag und Schwefelkohlenstoff eine kumulative Wirkung aufweist. In einer dieser Studien ergibt sich ein LOEL von 20 mg/m³, bei dem noch leichte neurotoxische und kardiotoxische Effekte beobachtet werden. Aus einer weiteren Studie wurde ein NOEL bei 40jähriger Exposition von 12 mg/m³ abgeschätzt. Inzwischen liegt noch eine neue, sehr sorgfältig durch-

Grenzwertfestsetzung durch die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

geführte Studie mit gemessenen Expositionsdaten vor, in der ebenfalls ein NOEL von 12 mg/m^3 ermittelt wurde. Die Expositionen lagen dabei früher bei bis zu 60 mg/m^3 . Aufgrund dieser Daten wurde der NOEL von 12 mg/m^3 als Basis für die Festsetzung eines MAK-Wertes benutzt, und zwar nach dem „Preferred Value Approach“ von 15 mg/m^3 bzw. 5 ppm [12]. Dieser Grenzwert gilt auch in Schweden. NIOSH schlug einen Wert von 1 ppm vor, aufgrund technischer Aspekte kam OSHA jedoch auf einen Grenzwert-Vorschlag von 4 ppm. In China liegt der Wert bei 3 ppm, während in Australien, Großbritannien und vom TLV-Committee in den USA ein Grenzwert von 10 ppm festgelegt wurde.

Literatur

- [1] *Hansson, S.O.*: Critical Effects and Exposure Limits. Risk Analysis 17 (1997), S. 227-236
- [2] *Lehman, K.B.*: Experimentelle Studien über den Einfluß technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. Arch. Hyg. 5 (1986), S. 1-126
- [3] *Henschler, D.*: Exposure Limits: History, Philosophy, Future Developments. Ann. Occupat. Hyg. 28 (1984), S. 79-92
- [4] ACGIH: Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices, 6th edition, ACGIH, Cincinnati, Ohio 1991
- [5] ACGIH: TLVs and BEIs. ACGIH, Cincinnati, Ohio 1997/1998
- [6] *Niemeier, R.*: Management of OELs in the US. Arbete och Hälsa 15 (1993), S. 33-40
- [7] Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid: Nationale MAC-lijst 1997-1998. Sdu Uitgevers, Den Haag
- [8] *Nordberg, G.F.*: Swedish Occupational Exposure Limits: Developments in Scientific Evaluation and Documentation. Amer. J. Ind. Med. 14 (1988), S. 217-221
- [9] *Lundberg, P.*: The Development of OELs in the Nordic Countries. Scientific Basis. Arbete och Hälsa 15 (1993), S. 3-8
- [10] HSE: Occupational Exposure Limits. EH40/97, HSE, Sudbury, Suffolk
- [11] Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG): MAK- und BAT-Werte-Liste, Mitteilung 33. Wiley-VCH, Weinheim 1997
- [12] *Greim, H.*: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 1.-25. lfg. Wiley-VCH, Weinheim 1997

Luftgrenzwerte nach dem ARW-Konzept

D. Graßmann
Bayer AG, Leverkusen

Das Arbeitsschutzgesetz fordert im § 5: „Der Arbeitgeber hat durch eine Beurteilung der für die Beschäftigten mit ihrer Arbeit verbundenen Gefährdung zu ermitteln, welche Maßnahmen des Arbeitsschutzes erforderlich sind.“

Diese vom Gesetzgeber verlangte Beurteilung der Gefährdung am Arbeitsplatz setzt möglichst eindeutige und klare Beurteilungskriterien voraus. Dies sind für den Umgang mit Gefahrstoffen vorrangig Luftgrenzwerte. Für viele Gefahrstoffe gibt es weder gesetzlich gültige Luftgrenzwerte noch MAK- oder TRK-Werte. Deshalb haben bereits 1990 die Mitgliedsfirmen des Verbandes der Chemischen Industrie (VCI) in Eigenverantwortung ein Programm zur Festlegung von Arbeitsplatzkonzentrationsrichtwerten (ARW) entwickelt [1]. Am 7. November 1990 hat der Ausschuß für Gefahrstoffe (AGS) des Bundesministeriums für Arbeit und Sozialordnung (BMA) die Konzeption zur Aufstellung von vorläufigen Arbeitsplatzkonzentrationsrichtwerten verabschiedet [2].

In meinem Referat werde ich

- Konzept und Verfahren zur Festlegung von Arbeitsplatzkonzentrationsrichtwerten darstellen,
- einen Überblick über den aktuellen Stand der Richtwertfestsetzung geben und abschließend Möglichkeiten zur Verein-

fachung und Beschleunigung der Aufstellung von ARW aufzeigen.

1 Konzept

Grundlage des Konzeptes zur Aufstellung von Arbeitsplatzkonzentrationsrichtwerten (ARW) waren die Aktivitäten verschiedener Firmen der chemischen Industrie, schon frühzeitig Richtwerte für solche Stoffe festzulegen, für die das vorliegende toxikologische Wissen und die arbeitsmedizinischen Erkenntnisse zur streng wissenschaftlichen Grenzwertfestsetzung nicht ausreichten. So hat sich beispielsweise die Bayer AG bereits 1985 entschlossen, firmeninterne Richtwerte, die sogenannten Bayer-internen Richtwerte, zu erarbeiten (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1:
ARW-Konzept des VCI

- | |
|--|
| <input type="checkbox"/> einheitliche Vorgehensweise |
| <input type="checkbox"/> Berücksichtigung aller verfügbaren Daten |
| <input type="checkbox"/> gleiche Richtwerte für alle VCI-Mitgliedsfirmen |

Mit dem 1991 veröffentlichten VCI-Konzept wurde eine einheitliche Vorgehensweise für die Aufstellung von ARW festgelegt. Damit wird sichergestellt, daß bei allen VCI-Mitgliedsfirmen gleiche Richtwerte angewandt

Luftgrenzwerte nach dem ARW-Konzept

werden. Außerdem können bei der Erarbeitung von Grenzwertvorschlägen alle verfügbaren publizierten sowie nichtpublizierte firmeninterne toxikologische und arbeitsmedizinische Daten berücksichtigt werden.

2 Verfahren

Das Verfahren zur Festlegung von ARW ist in der Abbildung 1 dargestellt.

Nach Auswahl der zu bearbeitenden Stoffe werden von Fachleuten der chemischen Industrie Richtwertvorschläge erarbeitet. Vom VCI werden diese Richtwertvorschläge als ARW verabschiedet und sind damit für alle VCI-Mitgliedsfirmen verbindlich. Im AGS werden die Richtwerte auf Plausibilität überprüft und ggf. in das gesetzliche Regelwerk für Gefahrstoffe (TRGS 900) aufgenommen.

Stoffliste

Kriterien für die Auswahl der Stoffe, für die ARW erarbeitet werden sollen, sind

- die technische Bedeutung,
- das Gefährdungspotential,
- die Möglichkeit der Exposition und
- die Anzahl betroffener Personen

Primäres Auswahlkriterium ist die technische Bedeutung. Hierfür wird die EU-Großstoffliste zugrunde gelegt. Zunächst wurden Stoffe über 1 000 jato bearbeitet. Federführend für die Bearbeitung der Richtwertvorschläge ist in der Regel die Firma, die im Rahmen des Altstoffprogramms den Grunddatensatz bzw. den BUA-Bericht erstellt.

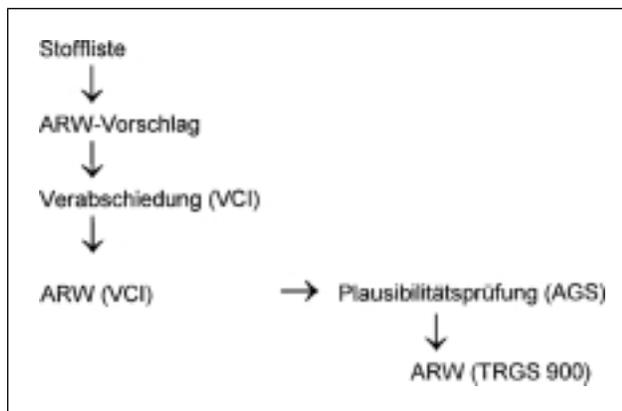


Abbildung 1:
Verfahren zur Festlegung
von Arbeitsplatz-
konzentrationsrichtwerten

Wenn aufgrund des Gefährdungspotentials eine Gefährdung der Arbeitnehmer zu erwarten ist, werden auch für solche Stoffe Arbeitsplatzkonzentrationsrichtwerte erarbeitet, die unter 1 000 jato liegen. Das gleiche gilt für Stoffe, bei denen verfahrensbedingt die Möglichkeit der Exposition der Mitarbeiter besteht. Für Stoffe, für die eine krebserzeugende, erbgutverändernde oder reproduktionstoxische Wirkung nach gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis bekannt ist, werden keine ARW festgelegt.

Die Stoffe, deren Bearbeitung vorgesehen ist, werden in Ankündigungslisten im Mitteilungsblatt des VCI, dem Chemie-Report, veröffentlicht. Mit der Ankündigungsliste werden Firmen, die von diesen Stoffen betroffen sind, aufgefordert, vorliegende toxikologische Daten und arbeitsmedizinische Erkenntnisse der federführenden Firma mitzuteilen. Diese Daten werden bei der Erarbeitung des Richtwertvorschlages ebenfalls berücksichtigt.

ARW-Vorschlag

Als nächstes erfolgt die Erarbeitung des Richtwertvorschlages durch das federführende Unternehmen. Hierfür wird ein Begründungspapier erstellt, in dem alle verfügbaren toxikologischen Daten aus der Literatur und, soweit vorhanden, unpublizierte firmeninterne Untersuchungsergebnisse aufgenommen werden. In das Kriteriendokument gehören auch Erfah-

rungen und Erkenntnisse aus der arbeitsmedizinischen Praxis (Tabelle 2).

Tabelle 2:
ARW-Begründungspapiere

- | | |
|--------------------------|--|
| <input type="checkbox"/> | Substanzcharakteristik |
| <input type="checkbox"/> | Grenzwerte, Einstufungen, Regelungen |
| <input type="checkbox"/> | Herstellung, Verwendung, Exposition |
| <input type="checkbox"/> | Analysenmethode |
| <input type="checkbox"/> | Toxikologische Daten |
| <input type="checkbox"/> | Erfahrungen am Menschen |
| <input type="checkbox"/> | Bewertende Zusammenfassung und ARW-Ableitung |
| <input type="checkbox"/> | Literatur |

Um die Richtwerte in der Praxis umsetzen und überprüfen zu können, müssen die Voraussetzungen für die Konzentrationsmessungen in der Luft am Arbeitsplatz geschaffen werden. Hierfür sind geeignete Analyseverfahren erforderlich. Diese werden von den federführenden Unternehmen erarbeitet und ebenfalls in den Datenkatalog aufgenommen.

Die Ableitung des ARW-Vorschlages geschieht auf der Grundlage der vorliegenden Daten durch die zuständigen Toxikologen. Da definitionsgemäß ARW für solche Stoffe

Luftgrenzwerte nach dem ARW-Konzept

erstellt werden, für die das Datenmaterial zur Ableitung eines MAK-Wertes nicht ausreicht, erfolgt die Ableitung der ARW-Vorschläge stoffspezifisch auf der Grundlage des vorliegenden Datenmaterials. Das bedeutet, es gibt Stoffe, bei denen das Datenmaterial recht umfassend ist, aber auch Stoffe, bei denen die toxikologischen Daten alleine nicht für die Festlegung eines Arbeitsplatzrichtwertes ausreichen. In solchen Fällen werden ggf. vorhandene Luftgrenzwerte ähnlicher Stoffe mit herangezogen. Beispiele für Richtwertvorschläge zeigt Tabelle 3.

Für 1-Chlor-3-nitrobenzol wurde aufgrund des in einer 13-Wochen-Inhalationsstudie an 1-Chlor-2-nitrobenzol erhaltenen LOELs von $6,4 \text{ mg/m}^3$ unter Einbeziehung eines ausreichenden Sicherheitsabstandes ein ARW von 1 mg/m^3 vorgeschlagen. Wegen der

guten Hautresorption erfolgte der Zusatz hautresorptiv, H.

Bei dem zweiten Beispiel tert.-Butylacrylat reichte das toxikologische Datenmaterial für die Festlegung eines ARW nicht aus. Daher wurden hier für den Richtwertvorschlag die MAK-Werte von Methylacrylat und Ethylacrylat, jeweils 5 ml/m^3 , sowie von Butylacrylat, 10 ml/m^3 , herangezogen. Der für tert.-Butylacrylat vorgeschlagene ARW von 5 ml/m^3 orientiert sich an den unteren MAK-Werten der anderen einfachen Acrylester.

Verabschiedung

Die Begründungspapiere mit den ARW-Vorschlägen werden an den VCI geleitet und den an der ARW-Festlegung beteiligten Fir-

Tabelle 3:
Richtwertvorschläge an den Beispielen 1-Chlor-3-nitrobenzol und tert.-Butylacrylat

| | ARW-Ableitung | | ARW |
|-----------------------|---------------|-------------------------|------------------------|
| | | | |
| 1-Chlor-3-nitrobenzol | LOEL | $6,4 \text{ mg/m}^3$ | 1 mg/m^3 H |
| | | MAK (ml/m^3) | |
| tert.-Butylacrylat | Methylacrylat | 5 | $(5 \text{ ml/m}^3)^*$ |
| | Ethylacrylat | 5 | |
| | Butylacrylat | 10 | |

* noch nicht verabschiedet

men zur Kenntnis gebracht. Falls bisher noch nicht geschehen, können Kommentare und ggf. Ergänzungen wie z.B. noch nicht berücksichtigte firmeninterne toxikologische Daten in die Kriteriendokumente eingebracht werden (Abbildungen 2a und 2b).

Außerdem wird schon jetzt geprüft, ob der vorgeschlagene Wert in der Praxis eingehalten werden kann bzw. welche Maßnahmen zur Einhaltung getroffen werden

müssen. Hierzu sind Arbeitsbereichsanalyse und Expositionsmessungen erforderlich. In diesem Zusammenhang muß darauf hingewiesen werden, daß Expositionsdaten in der Regel nur von einigen Firmen vorgelegt werden. Dies sind vorzugsweise die Hersteller oder Verwender aus der Großindustrie. Aus dem Kreis der Anwender in der Klein- und Mittelindustrie stehen uns nahezu keine Expositionsdaten zur Verfügung.

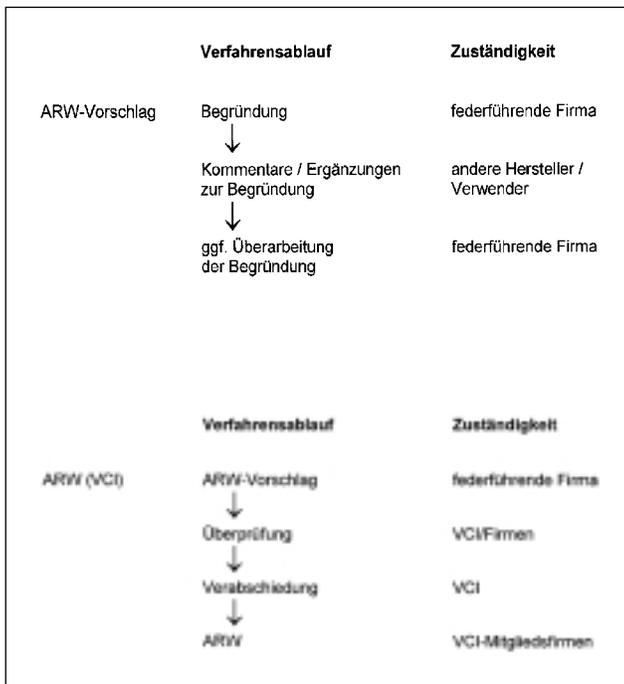


Abbildung 2 a/b:
Verfahrensabläufe der
ARW-Vorschläge

Luftgrenzwerte nach dem ARW-Konzept

Nach abschließender Bewertung des ARW-Vorschlages im VCI-Arbeitskreis „Luftgrenzwerte“ wird der ARW verabschiedet.

Der Arbeitskreis „Luftgrenzwerte“ des VCI ist ein Expertengremium, dem Vertreter des VCI, Toxikologen, Arbeitsmediziner und Arbeitsschutzexperten verschiedener Firmen der chemischen Industrie angehören. Die Mitglieder dieses Arbeitskreises repräsentieren entsprechende Gremien in ihren Firmen.

Die verabschiedeten ARW werden in der VCI-Zeitschrift „Chemie-Report“ veröffentlicht. Im Rahmen der freiwilligen Selbstverpflichtung der beteiligten Unternehmen werden diese Werte dann betriebsintern umgesetzt, d.h., sie müssen eingehalten und überwacht werden.

Den Kunden werden die ARW in den Sicherheitsdatenblättern mitgeteilt. Weiterhin werden die Richtwerte mit den Begründungspapieren dem AGS und der MAK-Kommission zur Verfügung gestellt (Tabelle 4).

3 Aktueller Stand

Seit 1990, dem Beginn der ARW-Aktivitäten im VCI, sind von VCI-Mitgliedsfirmen ARW für 44 Stoffe erstellt worden. Die ARW für

15 Stoffe sind vom AGS in die TRGS 900 aufgenommen worden.

Bei der Bearbeitung des Datenmaterials einiger Stoffe stellte sich heraus, daß ein krebserzeugendes Potential vermutet werden kann. Da für kmr-Stoffe keine ARW aufgestellt werden sollen – ich verweise in diesem Zusammenhang auf die ARW-Definition: „Der ARW soll bei kurzfristigen und chronischen inhalativen Belastungen beruflich exponierte Arbeitnehmer dauerhaft vor gesundheitlichen Schäden schützen“ [3] – wurden diese Stoffe zur Festlegung von TRK-Werten an den AGS weitergeleitet. Hierzu gehören p-Phenetidin und 1,5-Diamino-naphthalin. Weil für diese Stoffe bereits vor Bekanntwerden der kmr-Daten ARW aufgestellt worden sind, bleiben diese Werte bis zur Festlegung eines TRK-Wertes durch den AGS erhalten.

Eine Reihe der vom VCI verabschiedeten ARW ist noch nicht vom AGS übernommen worden. Die Ursache liegt im wesentlichen in konzeptionellen Unterschieden. Während der VCI die ARW als pragmatische Werte auf der Grundlage toxikologischer Daten, arbeitsmedizinischer Erkenntnisse und der technischen Bedingungen am Arbeitsplatz festlegt, basiert das AGS-Konzept auf validierten Toxizitätsdaten, d.h., bei den VCI-ARW handelt es sich sowohl um technisch als auch um gesundheitlich basierte Luftgrenzwerte.

Tabelle 4:
 Neue Konzentrationsrichtwerte für den Arbeitsplatz
 VCI-Programm zur Festlegung von vorläufigen ARW-Werten

| Arbeitsplatzkonzentrationsrichtwerte | | |
|--------------------------------------|-----------------------------|--|
| CAS-Nummer | Stoff | ARW |
| 00079-10-7 | Acrylsäure | 5 ml/m ³ , 15 mg/m ³ |
| 0079-41-4 | Methacrylsäure | 36 mg/m ³ , 10 ppm |
| 00095-76-1 | 3,4-Dichloranilin | 0,67 mg/m ³ , 0,1 ml/m ³ |
| 00099-54-7 | 3,4-Dichlornitrobenzol | 1 mg/m ³ , 0,13 ml/m ³ |
| 00100-29-8 | 1-Ethoxy-4-nitrobenzol | 0,7 mg/m ³ |
| 00104-76-7 | 2-Ethylhexan-1-ol | 106 mg/m ³ , 20 ppm |
| 00115-18-4 | 2-Methyl-3-buten-2-ol | 2 ml/m ³ , 7,2 mg/m ³ |
| 00115-19-5 | 2-Methyl-3-buten-2-ol | 2 ml/m ³ , 7,0 mg/m ³ |
| 00121-73-3 | 1-Chlor-3-nitrobenzol | 1 mg/m ³ |
| 00122-27-6 | Triethylenglykol | 500 mg/m ³ |
| 00122-35-6 | Methyltriglykol | 500 mg/m ³ |
| 00124-17-4 | Butyldiglykolacetat | 100 mg/m ³ |
| 00556-67-2 | Octamethylcyclotetrasiloxan | 123 mg/m ³ , 10 ppm |
| 23783-42-8 | Methyltetraglykol | 500 mg/m ³ |

Konnte in der Anfangsphase der ARW-Bearbeitung auf teilweise umfangreiches toxikologisches Material zurückgegriffen wer-

den, reichte das Datenmaterial der später erarbeiteten ARW für eine streng wissenschaftliche Grenzwertfestsetzung nicht mehr aus.

Luftgrenzwerte nach dem ARW-Konzept

Dies ist auch nicht unbedingt erforderlich. Wichtig ist, daß dem Betriebsleiter, der für den sicheren Umgang mit Gefahrstoffen am Arbeitsplatz eine hohe Verantwortung trägt, ein Werkzeug in die Hand gegeben wird, mit dem er die Expositionsbedingungen durch Gefahrstoffe an den Arbeitsplätzen beurteilen und ggf. erforderliche Arbeitsschutzmaßnahmen durchführen kann.

Vor diesem Hintergrund ein Beispiel: 3,4-Dichlorphenylisocyanat, ein Zwischenprodukt für die Herstellung von Pflanzenschutzmitteln, wird aus 3,4-Dichloranilin hergestellt. 3,4-Dichloranilin wird durch Reduktion von 3,4-Dichlornitrobenzol gewonnen (Abbildung 3).

Da es für keines dieser Produkte offizielle Grenzwerte gibt, wurden Arbeitsplatzkonzentrationsrichtwerte festgelegt. Mit Hilfe dieser Werte können jetzt für diese Produktkette mögliche Expositionen durch diese Stoffe be-

wertet und gezielte Arbeitsschutzmaßnahmen für etwa 500 betroffene Mitarbeiter durchgeführt werden.

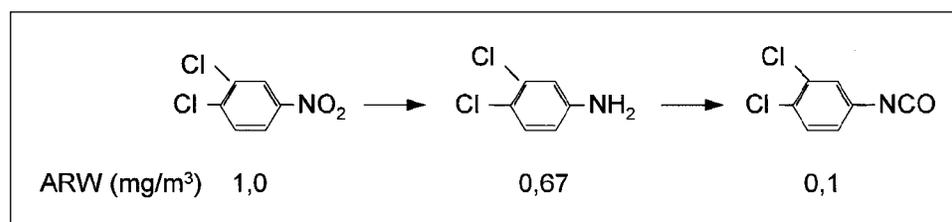
4 Weiteres Vorgehen

Obwohl in den vergangenen Jahren viele neue Luftgrenzwerte, MAK-Werte, TRK und ARW erarbeitet worden sind, stehen immer noch für eine Reihe von Gefahrstoffen keine Luftgrenzwerte zur Verfügung.

Bei der Bearbeitung der EU-Großstoffliste ergab sich, daß noch für ca. 150 Stoffe ARW aufzustellen sind. Wie sich inzwischen gezeigt hat, ist eine intensive Abarbeitung dieser Stoffe mit einem hohen personellen und zeitlichen Aufwand verbunden.

Im VCI wird z.Z. über eine Modifikation des bisherigen Verfahrens nachgedacht, um die

Abbildung 3:
Herstellung von 3,4-Dichlorphenylisocyanat



Erarbeitung von Arbeitsplatzkonzentrationsrichtwerten zu vereinfachen und damit zu beschleunigen. Zur Diskussion steht ein Konzept, mit dem neben stoffspezifischen Richtwerten auch Expositionsbandbreiten verwendet werden können. Es wird zur Zeit überlegt, inwieweit das sogenannte „Bandingkonzept“, das auf der Einstufung und Kennzeichnung basiert, für eine Aufstellung von ARW übernommen werden kann. Dieses Konzept wird von verschiedenen Firmen im Ausland für die Beurteilung möglicher Gefährdungen durch Stoffexposition über die Raumluft herangezogen.

Hierbei ist zu beachten, daß das Bandingmodell nur auf akute toxikologischen Daten (LD50) aufbaut. Vorhandene chronische Daten werden nicht berücksichtigt. Es ist deshalb zu überlegen, ob man das Bandingmodell nicht in diese Richtung ausweitet. Bandingwerte können nur vorläufige Orientierungshilfen sein. Bei ausreichendem Datenmaterial sollten sie in einen höherwertigen Luftgrenzwert umgewandelt werden.

Wie das neue, erweiterte ARW-Konzept des VCI im Detail aussehen wird, ist noch festzulegen. Festzuhalten ist jedoch, daß zur Vereinfachung und Beschleunigung der Erar-

beitung von ARW eine Modifizierung des derzeitigen ARW-Konzeptes erforderlich ist.

Das Konzept, Arbeitsplatzkonzentrationsrichtwerte neben anderen Luftgrenzwerten wie MAK- und TRK-Werten festzulegen, hat sich bewährt. Es hat sich in der betrieblichen Praxis gezeigt, daß mit den ARW eine sinnvolle und pragmatische Ergänzung der Instrumente für die Beurteilung der Gefährdung an Arbeitsplätzen und der Festlegung von Arbeitsschutzmaßnahmen zur Verfügung steht. Die freiwillige Selbstverpflichtung der chemischen Industrie, ARW aufzustellen, ist auch vor dem Hintergrund der Initiative „Verantwortliches Handeln“ ein wesentlicher Beitrag zum Gesundheitsschutz unserer Mitarbeiter.

Literatur

- [1] Chemie Report 4 (1991), S. 5
- [2] Bundesarbeitsblatt 3 (1991), S. 69
- [3] *Schlüter, G., et al.*: Workshop Chemische Grenzwerte, 28.-29.11.1997, Bad Godesberg

Anwendungsorientierte Luftgrenzwerte

H. Blome

Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin

1 Die Entwicklung technisch begründeter Luftgrenzwerte

Bei Einhaltung toxikologisch-arbeitsmedizinisch begründeter Grenzwerte ist nach gegenwärtigem Stand der Kenntnis bei in der Regel achtstündiger Exposition im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt. Die Diskussion über Stoffe, für die keine Wirkschwelle definiert werden kann, nahm im Vorläuferausschuß des Ausschusses für Gefahrstoffe 1974 anhand der klassischen Kanzerogene Asbest, Benzol und Vinylchlorid seinen Anfang. Das Konzept zur Aufstellung von Technischen Richtkonzentrationen (TRK) hatte als Grundlage, daß sich für krebserzeugende Stoffe keine Konzentrationswerte angeben lassen, die mit Sicherheit nicht zu einer Risikoerhöhung führen. Da es nicht möglich schien, eine Wirkschwelle für krebserzeugende Stoffe abzuleiten und andererseits bei Umgang mit verschiedenen krebserzeugenden Stoffen eine Gefahrstoffkonzentration von Null technisch nicht zu erfüllen war und ist, wäre eine Möglichkeit das Verbot krebserzeugender Stoffe. Solange aber mit krebserzeugenden Stoffen umgegangen wird und eine Exposition unvermeidbar ist, braucht der Arbeitsschutz auch hier Grenzwerte, an denen sich die Sicherheitstechnik, organisatorische Maßnahmen, die Meßtechnik und Hinweise für den Einsatz persönlicher Schutzmaßnahmen orientieren können. Dies war und ist das Konzept der Technischen Richtkonzentrationen in der Bundesrepublik

Deutschland. Es richtet sich primär aus an der meßtechnischen Überwachung und dem schwierig festzustellenden Stand der Technik, berücksichtigt aber vorhandene medizinische Kenntnisse mit. Da auch bei Einhaltung der TRK das Risiko einer Beeinträchtigung der Gesundheit nicht völlig ausgeschlossen werden kann, sollten durch fortgesetzte Verbesserung der technischen Gegebenheiten Konzentrationen angestrebt werden, die möglichst weit unterhalb des jeweiligen TRK liegen. Dieses TRK-Konzept wird von den Sozialpartnern, den Aufsichtsbehörden sowie der Wissenschaft und unabhängigen Instituten mitgetragen. Auch in vielen anderen Ländern werden Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe aufgestellt und sind als Ergebnis politischer, sozioökonomischer und technischer Überlegungen aufzufassen. Bedingt durch die Definition des TRK-Wertes können diese im Laufe der Zeit weiter abgesenkt werden, wahlweise im Einzelfall ist auch ein Splitting des Grenzwertes möglich. Beispiele geben die Tabellen 1 und 2 (siehe Seite 82 f.).

2 Stand bei der Aktualisierung der TRGS 900

TRK wurden zunächst für krebserzeugende Stoffe der Kategorien 1 und 2 (früher III A1 bzw. III A2) aufgestellt und orientieren sich an den Luftkonzentrationen, die für einen Stoff am Arbeitsplatz nach dem Stand der Technik erreichbar sind. Die Ausweitung des Gel-

Anwendungsorientierte Luftgrenzwerte

Tabelle 1:
Gesplittete TRK (Auszug) und Prinzipien der Unterteilung

| Gefahrstoff | TRK (mg/m ³) |
|--|---------------------------|
| Beryllium und seine Verbindungen <input type="checkbox"/> ausgewählte Schleifvorgänge <input type="checkbox"/> im übrigen | 0,005 0,002 |
| Cobalt und seine Verbindungen <input type="checkbox"/> ausgewählte Herstellungs- und Verarbeitungsvorgänge <input type="checkbox"/> im übrigen | 0,5 0,1 |
| Dimethylsulfat <input type="checkbox"/> Herstellung <input type="checkbox"/> Verwendung | 0,1 0,2 |
| Nickel und seine Verbindungen unterteilt nach Art des Vorliegens in der Luft (Versuch der Umschreibung ausgewählter Technologien) | 0,5 0,05 |
| Vinylchlorid <input type="checkbox"/> bestehende Anlagen <input type="checkbox"/> im übrigen | 8 5 |
| Benzol (Nitrosamine) --- } ausgewählte Industriebereiche --- } im übrigen | 8 [0,0025] 3,2 [0,001] |

tungsbereiches des TRK-Konzeptes erfolgte 1992 auch auf die krebserzeugenden Stoffe der Kategorie 3 (Stoffe mit Verdacht auf eine krebserzeugende Wirkung, IIIB). Seit 1996 werden auch für komplexe Gemische (z.B. Kühlschmierstoffe, Bitumen) Luftgrenzwerte nach dem TRK-Konzept aufgestellt, wenn

arbeitsmedizinisch-toxikologisch begründete Grenzwerte aufgrund der Datenlage nicht ableitbar sind. Obwohl für diese Stoffe bzw. Gemische Luftgrenzwerte nach dem TRK-Konzept aufgestellt werden, handelt es sich im Sinne der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) um Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen,

Tabelle 2:
In Stufen abgesenkte TRK

| Stoff | Stufen der Absenkung | | | | | |
|---|-----------------------------|-----------|---------------------------|----------------------------|---------|---|
| Benzol (Grenzwert- angabe in ml/m ³) | MAK | 10 | 8 | 5 | 2,5/1 | 2,5/1 mit erweitertem Geltungsbe- reich für 1 ml/m ³ |
| Asbest (Grenzwert- angaben in F/m ³) | masse- bezogener Wert | 2 000 000 | 1 000 000 Jahresmittel | 1 000 000 Schichtmittel | 250 000 | 15 000 |
| Weitere Beispiele | | | | | | |
| Chrom(VI)- Verbindungen | 1,2-Dibrom- ethan | DME | KMF | Holzstaub | Bitumen | Acrylnitril |

damit die Maßnahmen gemäß GefStoffV eindeutig zugeordnet werden können. Für diese Stoffe gilt nicht der 6. Abschnitt der GefStoffV. Mittlerweile gehören zu den maximalen Arbeitskonzentrationen gem. GefStoffV die Grenzwerte der europäischen Union (seit 1992), die Arbeitsplatzrichtwerte (ARW-Konzept seit 1993) und Grenzwerte des Beraterkreises „Toxikologie“ des AGS (seit 1996). Der UA V hatte 1996 den Auftrag erhalten, die Übernahme von ausländischen Luftgrenzwerten in die TRGS 900

vorzubereiten. Die übernommenen ausländischen Luftgrenzwerte sind hinsichtlich der zu treffenden Maßnahmen nach der Gefahrstoffverordnung den national oder von der europäischen Union erarbeiteten Luftgrenzwerten gleichgestellt. Zur Diskussion stehen nur ausländische Luftgrenzwerte von Staaten, die über anerkannte Arbeitsschutzorganisationen verfügen. Ausländische Luftgrenzwerte sollen nur dann übernommen werden, wenn für den Stoff kein nationaler oder europäischer Luftgrenzwert vorliegt bzw. in Vorbereitung ist.

Anwendungsorientierte Luftgrenzwerte

Die erste Liste ausländischer Luftgrenzwerte wurde auf der Basis der ILO-CIS-Datenbank aufgestellt. Die auf diese Weise erhaltene Liste von Luftgrenzwerten enthält Grenzwerte aus folgenden Ländern: Finnland, Schweden, Dänemark, Niederlande, Belgien, Frankreich, Großbritannien, Schweiz, USA und Japan. Die vorgeschlagenen Grenzwerte wurden im UA V beraten, wobei der Beraterkreis „Toxikologie“ und die Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft bei speziellen Fragestellungen eingeschaltet waren. Für eine Reihe von Stoffen wurde die Übernahme der ausländischen Luftgrenzwerte zunächst zurückgestellt, da die Möglichkeit eingeräumt wird, innerhalb kurzer Zeit einen Luftgrenzwert auf der Basis des ARW-Konzeptes abzuleiten. Im Frühjahr 1997 sind für ca. 170 Stoffe ausländische Luftgrenzwerte als MAK in die TRGS 900 eingestellt worden. Derzeit bemüht sich das BIA, die entsprechenden Begründungspapiere der grenzwertsetzenden ausländischen Organisationen zusammenzustellen und die relevanten Informationen verfügbar zu machen. Die Übernahme weiterer ausländischer Luftgrenzwerte ist vorgesehen.

Für eine Reihe von Stoffen existieren Einstufungen als krebserzeugend oder erbgutverändernd. Die Überprüfung im Hinblick auf wirtschaftliche Bedeutung hat aber ergeben, daß eine vergleichsweise große Anzahl von Stoffen nicht verwendet wird. In den Fällen werden die Informationen zu den physikalisch-chemischen Eigenschaften, zur Arbeits-

medizin/Toxikologie und zum Meßverfahren (falls vorhanden) in einem Erläuterungspapier zusammenfassend dargestellt. Gleichzeitig mit dem Erläuterungspapier erfolgt der Aufruf, nachträgliche Hinweise zum Umgang mit diesem Stoff dem AGS zu melden.

In der TRGS 900 werden alle die vorgenannten Luftgrenzwertvorschläge und -typen nach einem entsprechenden Beschluß des AGS in die TRGS 900 aufgenommen und sind als Luftgrenzwerte im Sinne der GefStoffV anzusehen.

Die Luftgrenzwerte für krebserzeugende Stoffe und komplexe Vielstoffgemische betreffend verfügt die Bundesrepublik mittlerweile über eine der zahlenmäßig größten Stofflisten. Die zahlenmäßige Entwicklung bezüglich Luftgrenzwerten in der TRGS 900 sowie die Entwicklung bei technisch abgeleiteten Grenzwerten sind in den Tabellen 3 und 4 dargelegt.

3 Hilfsmittel zur Ausgestaltung und Anwendung der TRGS 900

Zwischenzeitlich hat der UA V zahlreiche Hilfsmittel erarbeitet, die bei der Anwendung der Luftgrenzwerte herangezogen werden können. Zum einen sind es Angaben zum Risiko bei Ausschöpfung des Grenzwertes für krebserzeugende Substanzen. Zur groben

Tabelle 3:
Anzahl der Luftgrenzwerte in der TRGS 900

| Jahr | Zahl | Bemerkungen |
|------|------|---|
| 1990 | 420 | Die Grenzwerte aus den Quellen ➤ DFG |
| 1994 | 450 | ➤ ARW ➤ EG |
| 1998 | 650 | ➤ ILO ➤ AGS (UAV, BK TOX) |

Tabelle 4:
Anzahl der technisch abgeleiteten Luftgrenzwerte

| Jahr | Zahl | Bemerkungen |
|------|------|---|
| 1990 | 28 | Die Grenzwerte werden für Stoffe und Stoffgruppen [z.B. N-Nitrosamine (12 Stoffe), Dioxine und Furane (17) Chrom(VI)-Verbindungen (10)] festgelegt. |
| 1994 | 49 | |
| 1998 | 64 | Daneben gibt es 24 Erläuterungspapiere in der TRGS 901. |

Abschätzung des Krebsrisikos für Beschäftigte mit täglicher achtstündiger Exposition gegen einen krebserzeugenden Stoff bis zur Höhe des Luftgrenzwertes bedient sich der UA V eines einfachen Rechenmodells, das vom Beraterkreis Toxikologie vorgeschlagen worden war. Dabei wird mittels linearer Extrapolation aus den im Tierexperiment beobachteten Tumorinzidenzen ein sogenannter Potenz-Index abgeleitet. Starke Kanzerogene haben einen hohen reziproken Potenzindex. Weil

die Übertragbarkeit der am Versuchstier durch Verabreichung hoher Dosen erhaltenen Zahlenverhältnisse auf den Menschen mit einem Fragezeichen versehen werden muß, legt der UA V bei seinen Risikobetrachtungen jedoch vorzugsweise epidemiologische Daten zugrunde, sofern dieses möglich ist. Die Abbildungen 1 und 2 (siehe Seite 86) geben einen Hinweis auf die Risiken bei der TRK für die bislang verabschiedeten Luftgrenzwerte. Im Falle von „gesplitteten“ Grenzwerten für

Anwendungsorientierte Luftgrenzwerte

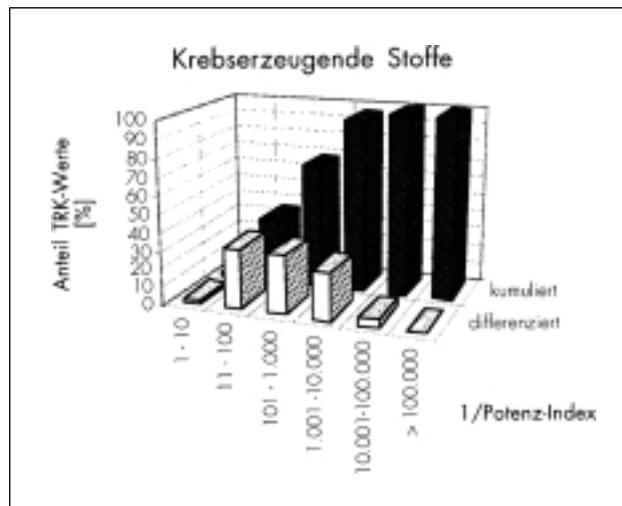


Abbildung 1:
Risiken bei den Luftgrenzwerten
für krebserzeugende Stoffe
(1/Potenz-Index)

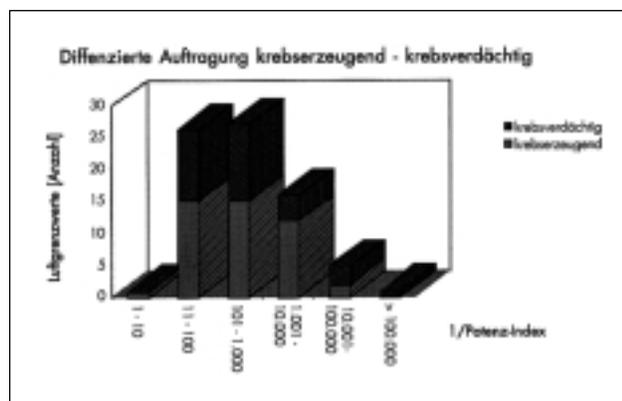


Abbildung 2:
Risiken bei den Luftgrenz-
werten – differenziert nach
krebserzeugend/krebverdächtig

einen Stoff wurde der ungünstigere Wert berücksichtigt.

In begründeten Einzelfällen hat es der UA V für erforderlich gehalten, die epidemiologischen Daten durch eine spezielle Arbeitsgruppe aufzubereiten. Dies ist im Falle des Cadmiums erfolgt. Es stellte sich heraus, daß die Ergebnisse epidemiologischer Studien zum Thema Kanzerogenität von Cadmium und seinen Verbindungen nicht einheitlich sind. Um eine qualitative und quantitative Zusammenfassung der Studienergebnisse zu erhalten, wurde eine Metaanalyse durchgeführt.

Insgesamt existieren etwa 250 einschlägige epidemiologische Veröffentlichungen. Die Selektionskriterien für diese Metaanalyse erfüllten 25 Veröffentlichungen. Eine genaue Prüfung der Datengrundlage ergab, daß diesen 25 Veröffentlichungen nur wenige Kohorten zugrunde liegen. Für die Zusammenfassung wurden nur die aktuellsten Veröffentlichungen zu einer Kohorte verwendet.

Die Ergebnisse belegen ein leicht erhöhtes Lungenkrebsrisiko in Abhängigkeit von der Expositionshöhe, der Latenzzeit, dem Jahr der ersten Exposition sowie dem Alter der Personen. Die quantitative Auswertung der Ergebnisse läßt sich dahingehend relativieren, daß erhöhte Krebsrisiken bei den Personen bestehen, die zusätzlich arsenexponiert und nicht bei Personen, die nur cadmiumexponiert waren.

Wesentlich für die Anwendung von Luftgrenzwerten ist die angewendete Meßstrategie und das heranzuziehende Meßverfahren. Es stellt einen entscheidenden Faktor bei der Meßstrategie dar, ob ein Luftgrenzwert als Jahres- oder Schichtmittelwert abgeleitet worden ist. Bei chemisch eindeutig charakterisierten Stoffen ist in der Regel die Frage des anzuwendenden Meßverfahrens nicht von prioritärer Bedeutung. Aber bei Vielstoffgemischen, z.B. Dieselmotoremissionen und Bitumen, ist es entscheidend, auf welche Meßgröße sich der Luftgrenzwert bezieht. Bei allen partikelförmig auftretenden Stoffen hat sich in der jüngsten Vergangenheit herausgestellt, daß die Partikelmeßtechnik eine entscheidende Rolle bei der Erfassung der relevanten Partikelfractionen spielt.

In einer Reihe von Fällen hat der UA V einen deutlichen Bedarf dahingehend gesehen, daß Papiere für die Praxis erarbeitet werden, die es erleichtern, einen Grenzwert bzw. bei Vorliegen eines Vielstoffgemisches die entsprechenden Grenzwerte anzuwenden. In manchen Fällen ist es nicht angezeigt, eine z.T. höchst komplizierte Meßtechnik zu entwickeln. Beispiele für diese mit den Kürzeln A & S versehenen Papiere sind Stickoxide, Enzyme und Isocyanate. Bei Vorliegen verschiedener Stickstoffoxide und unter Kenntnis der Tatsache, daß es verschiedene Grenzwerte für die jeweiligen Einzelverbindungen gibt, ist es sinnvoll, der Praxis entsprechende Hinweise für die zumeist vorliegen-

Anwendungsorientierte Luftgrenzwerte

den Stickoxidverbindungen in der Luft anzubieten.

Es wäre z.B. auch nicht zu vertreten, für jedes einzelne der verschiedenen Enzyme jeweils ein teures Meßverfahren zu erarbeiten. Vielmehr ist es hier sinnvoll, die Schutzmaßnahmen bei Umgang mit den verschiedenartigen Enzymen zusammenfassend darzustellen.

Im Fall der Isocyanate hat sich herausgestellt, daß die Überwachung anhand der Monomeren in der Luft nicht in jedem Einzelfall dem Ziel der Anwendung geeigneter Arbeitsschutzmaßnahmen dient. Hier kommt es darauf an, auch das Wirkpotential z.B. von Oligomeren unter den verschiedensten Arbeitsbedingungen zu beschreiben und entsprechende praxisnahe geeignete Schutzmaßnahmen festzulegen.

4 Aspekte zukünftiger Regelungen

In Zukunft sollen auch für erbgutverändernde Stoffe der Kategorien 1 bis 3 technisch abgeleitete Luftgrenzwerte nach dem TRK-Konzept erarbeitet werden (z.B. Triglycidylisocyanurat). Auch für erbgutverändernde Stoffe können nach derzeitigen Erkenntnissen keine Schwellenwerte für die Luftgrenzwertsetzung abgeleitet werden. Insofern bietet sich auch hier eine Vorgehensweise wie bei der Ableitung von Luftgrenzwerten auf der Basis des

TRK-Konzeptes an. Es ist erklärte Absicht, in Zukunft sämtliche Luftgrenzwerte der TRGS 900 in einem ersten Schritt daraufhin auch zu überprüfen, ob die toxikologisch-arbeitsmedizinisch abgeleiteten Schwellen so liegen, daß diese nach dem Stand der Technik (eingeschlossen meßtechnische und meßstrategische Aspekte) erreicht werden können. Eine entsprechende Ankündigung des BMA, die die Vorgehensweise näher erläutert, wird im Bundesarbeitsblatt veröffentlicht werden.

Bei der Weiterentwicklung des Grenzwertkonzeptes kommt es ferner darauf an, die gewonnenen Erfahrungen dazu zu nutzen, für die wirtschaftlich bedeutsamen und expositionsrelevanten Stoffe in Zukunft Prioritäten zu setzen und ferner die bewährten Schutzmaßnahmen in grenzwertunabhängige Konzeptionen für weitere Stoffe und Technologien umzusetzen. Hierbei ist allerdings eine Voraussetzung unverzichtbar: Dringend benötigt werden eine Diskussion und Ergebnisse über Modelle zur Risikoermittlung insbesondere bei krebserzeugenden Stoffen, auch und insbesondere dann, wenn keine epidemiologischen Daten vorliegen. Diese Modelle könnten auch im Zusammenhang mit der Verständigung auf Zielkonzentrationen genutzt werden, an der sich das Ausmaß der Schutzmaßnahmen orientiert. Die vorgenannten Überlegungen müssen durch eine entsprechende Novellierung der Gefahrstoffverordnung flankierend begleitet werden. Abschließend sei

auf die in Vorbereitung befindlichen Luftgrenzwerte für allgemeinen Staub in der TRGS 900 hingewiesen. Hierbei handelt es sich faktisch auch um Summenparameter-Grenzwerte. Unter anderer Überschrift und anderer Intention hat hier die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) eine aktuelle Ableitung und Begründung vorgelegt. Im Rahmen dieses Symposiums gehen hierauf Herr Prof. Woitowitz und Herr Dr. Rödelsperger ein (siehe

auch S. 145). Der Ausschuß für Gefahrstoffe wird über den UA V „Luftgrenzwerte“ unter Einbeziehung von Aspekten des Standes der Technik sowie des Geltungsbereiches die Überführung in die TRGS 900 beraten und prüfen.

Mit den genannten Ausgestaltungsmitteln wird der UA V und damit die TRGS 900 Hilfsmittel verfügbar machen, die eine sinnvolle praxisnahe Anwendung der gesetzlichen Luftgrenzwerte ermöglichen.

Überlegungen zum Krebsrisiko durch endogene Gefahrstoffe

H.M. Bolt
Institut für Arbeitsphysiologie der Universität Dortmund

1 Einleitung

In der Regulation gefahrstoffinduzierter Risiken, besonders in bezug auf Krebserkrankungen, spielen Fragen der "Risikoakzeptanz" eine erhebliche Rolle. Die individuelle Perzeption von Risiken ist jedoch sehr unterschiedlich. In der Diskussion könnte daher die Beantwortung der Frage hilfreich sein, inwieweit krebserzeugende Gefahrstoffe auch natürlicherweise („endogen“) im menschlichen Organismus gebildet werden und wie mit diesem Umstand umzugehen ist.

Grenzwerte für den beruflichen Umgang mit ionisierenden Strahlen sind seit langem bezogen auf den unvermeidbar von außen einwirkenden "natürlichen" Hintergrund an Strahlenbelastung in der Vorstellung, daß diese Quantitäten einerseits unvermeidbar sind, und daß sich andererseits im Verlaufe der Evolution gegen den natürlichen Hintergrund wirksame protektive Mechanismen entwickelt haben. Eine Anwendung dieses Prinzips auf die chemische Karzinogenese erscheint zumindest als Ansatz reizvoll und neu.

2 „Endogene“ DNA-Addukte

Gentoxische chemische Karzinogene reagieren (entweder unmittelbar oder über gebildete Metabolite) mit der DNA und bilden "DNA-Addukte". Diese werden zum Teil durch Reparaturenzyme wieder entfernt,

können aber auch persistieren. Bei einer Zellteilung können Mutationen resultieren, die wiederum mit der Karzinogenese in Beziehung stehen.

Das "endogene" Vorkommen von DNA-Addukten ist heute unzweifelhaft belegt [1]. Derzeit fokussiert sich die toxikologische Fachdiskussion auf die sogenannten „I-compounds“ („indigenous compounds“), die durch die spezielle Methodik des sog. „³²P-Postlabelling“ detektierbar sind [2]. Ein Teil dieser DNA-Addukte wird durch Produkte der Lipidperoxidation gebildet (z.B. durch Malondialdehyd), für die meisten sind Struktur und Genese noch unklar. Ferner werden DNA-Basenmodifikationen durch reaktive Sauerstoffspezies hervorgerufen, die ebenfalls im Organismus unvermeidbar entstehen. Es ist vom Tierexperiment her bekannt, daß der physiologische Hintergrund an „I-compounds“ abhängig ist von Geschlecht, Alter und Nahrung, und daß er von Gewebe zu Gewebe schwankt [1]. Die endogene DNA-Adduktmenge an „I-compounds“ bewegt sich in einer Größenordnung von 1 pro 1 Million DNA-Basenpaare [3].

3 „Endogene“ Karzinogene

Ein bislang noch weitgehend unbekannter Aspekt, der künftig noch intensiver Forschung und Bearbeitung bedarf, ist die biologische Wirksamkeit von endogenem Iso-

Überlegungen zum Krebsrisiko durch endogene Gefahrstoffe

pren (2-Methyl-1,3-Butadien). Isopren ist in biologisch aktivierter Form im normalen Stoffwechsel Baustein von Cholesterin, Steroiden, Gallensäuren und der Seitenkette von K-Vitaminen und wird daher auch natürlicherweise im Stoffwechsel freigesetzt [4]. In einem Inhalationsversuch an Mäusen [5] hat sich der Stoff als krebserzeugend erwiesen, wobei seine krebserzeugende Wirksamkeit etwa 1/10 der von 1,3-Butadien ist. Durch oxidative Leberenzyme (Cytochrom P-450; maßgebliches Isoenzym CYP2E1) wird aus Isopren das entsprechende Di-Epoxid (2-Methyl-2,2'-bi-oxiran) gebildet, das bei Bakterien in vitro (Ames-Test) deutlich mutagen ist [6].

Der Kohlenwasserstoff Ethylen wird über verschiedene Stoffwechselwege endogen gebildet [7] und dann zu einem Teil, ebenfalls durch Cytochrom P-450, weiter in sein Epoxid Ethylenoxid überführt. Dies ist auch für den Menschen belegt.

Nach dem derzeitigen Stand des Wissens sind folgende endogene Quellen des Ethylens bzw. Ethylenoxids zu diskutieren [6, 8]:

- Lipidperoxidation
- Oxidation von freiem Methionin
- Oxidation des Häm in Hämoglobin
- Metabolismus der Bakterienflora des Darmes

Diese endogenen Quellen von Ethylen (und entsprechend auch des Metaboliten Ethylenoxid) führen zu einer Hintergrundalkylierung

(2-Hydroxyethylierung) physiologischer Makromoleküle wie Hämoglobin und DNA. Die endogene Hydroxyethylierung von Hämoglobin läßt sich in Form des Adduktes N-Hydroxyethylvalin, das am N-terminalen Valin von Hämoglobin entsteht, analytisch fassen.

Ethylenoxid ist beispielsweise als Rückstand in Polyglykolethern enthalten, die für Körperpflegemittel verwendet werden. Die Gegenwart von Ethylenoxid in Körperpflegeprodukten war Grundlage eines Expositionsszenarios, auf dessen Grundlage eine maximal denkbare täglich aus Körperpflegemitteln resorbierte Ethylenoxid-Dosis von 0,39 µg errechnet wurde [7]. Auf der Basis früherer quantitativer Rechnungen der endogenen Produktion von Ethylen und Ethylenoxid wurde abgeleitet, daß eine täglich resorbierte Dosis von Ethylenoxid von 0,39 µg zu einer Hämoglobinalkylierung führt, die etwa 1/100 bis 1/30 der unvermeidlichen endogenen Alkylierung durch Ethylenoxid entspricht. Das bedeutet, daß die Aufnahme von Ethylenoxid aus Körperpflegemitteln sehr klein ist gegenüber der endogenen Produktion von Ethylenoxid mit der entsprechenden Hydroxyethylierung von endogenen Proteinen [9].

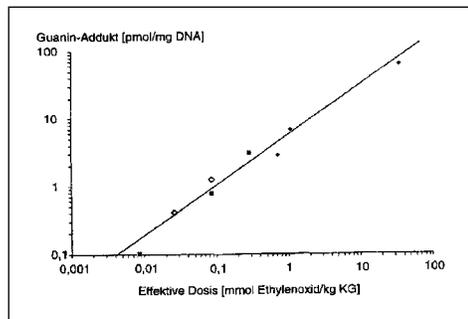
4 DNA-Alkylierung durch endogenes Ethylenoxid

Eine Reihe von Untersuchungen in unterschiedlichen Laboratorien [6, 9] weist aus,

daß in unterschiedlichen Organen von Mensch und Versuchstieren Hintergrundalkylierungen von DNA analytisch faßbar sind, die dem hauptsächlichsten DNA-Addukt von Ethylenoxid entsprechen.

Ethylenoxid reagiert spontan mit DNA; sein hauptsächlichstes DNA-Addukt ist N7(2-Hydroxyethyl)guanin. Die experimentelle Applikation von radioaktiv (^{14}C) markiertem Ethylenoxid an Ratten resultiert in der Entstehung des entsprechenden radioaktiv markierten Adduktes in der DNA verschiedener Organe. In der Abbildung sind entsprechende Daten für die Rattenleber (Messung

Abbildung:
Dosisabhängigkeit des radioaktiv markierten DNA-Adduktes 7-(2-Hydroxyethyl)guanin in der Leber von Ratten nach experimenteller Dosierung mit ^{14}C -Ethylenoxid; vorliegende eigene Daten und Daten aus der Literatur; unterschiedliche Symbole entsprechen unterschiedlichen Autorengruppen (nach Leutbecher [14]); der natürliche Addukt-Untergrund (nicht radioaktiv markiert und daher hier nicht detektiert) liegt im Bereich zwischen 2 und 8 pmol/mg DNA [9]



des entstandenen radioaktiv markierten Adduktes) dargestellt. Natürlicherweise ist das Addukt N7(2-Hydroxyethyl)guanin in Basismengen von ca. 2 bis 8 pmol pro mg DNA (entsprechend ca. 5 bis 20 Addukte pro 1 Million DNA-Basenpaare) zu detektieren [6]. Dies liegt noch über der oben erwähnten Abschätzung der Menge der „I-compounds“ und unterstreicht die potentielle Bedeutung von Etylenoxid als krebserzeugendem Gefahrstoff mit einer unvermeidbaren körpereigenen Produktion.

Legt man die bekannten Daten zur Toxikokinetik von Ethylen- und Ethylenoxid zugrunde [10], so läßt sich errechnen, daß eine DNA-Alkylierung in dieser Größenordnung durch inhalatorisch von außen zugeführtes Ethylenoxid zustande käme bei einer Exposition (6 h/Tag, 5 Tage pro Woche über mehrere Wochen) gegenüber 1 bis 2 ppm Ethylenoxid [6]. Dies ist auch der Bereich der derzeitigen TRK-Wert-Festlegung. Die quantitativen Verhältnisse weisen daraufhin, daß endogenes Ethylenoxid, das aus körpereigen gebildetem Ethylen resultiert, die DNA erheblich leichter erreichen kann, als dies aus der Hydroxyethylierung von Blutproteinen zu errechnen ist.

Die hier umrissenen tierexperimentellen und theoretischen Ableitungen werden gestützt durch Untersuchungen des Einflusses des beim Menschen bestehenden genetischen Polymorphismus der Glutathion-Transferase GSTT1 auf die spontane Schwesterchroma-

Überlegungen zum Krebsrisiko durch endogene Gefahrstoffe

tid-Austauschrate. Bei ca. 15 bis 25 % der mitteleuropäischen Population fehlt das Gen des Glutathiontransferase-Isoenzym GSTT1, welches gegenüber Ethylenoxid entgiftende Wirkung hat [11]. Es ist ferner bekannt, daß in bezug auf den Effekt des Schwesterchromatid-Austausches bei beruflich gegenüber Ethylenoxid Exponierten zwei Populationsgruppen klar voneinander unterschieden werden können [12]. In einer eigenen Untersuchung [13] stellten wir fest, daß die spontane Schwesterchromatid-Austauschrate bei genetisch GSTT1-negativen Personen signifikant höher liegt als bei GSTT1-positiven Personen (Daten bei Nichtrauchern: GSTT1 -, $8,74 \pm 1,24$ SCE pro Mitose, gegenüber GSTT1+, $7,55 \pm 7,7$ SCE pro Mitose; $p < 0,05$). Dieser Befund wurde inzwischen auch von anderen Arbeitsgruppen bestätigt. Nach Lage der Dinge ist dieser Unterschied auf genetische Unterschiede in der Entgiftung von endogenem Ethylenoxid durch das Enzym GSTT1-1 (Genprodukt der GSTT1) zurückzuführen.

5 Regulatorischer Ausblick

Expositionen des Menschen gegenüber niedrigen Konzentrationen bzw. Mengen an Karzinogenen in Umwelt, Nahrung, Verbraucherprodukten und am Arbeitsplatz erscheinen unvermeidbar. Die regulatorische Behandlung von Karzinogenen basiert in aller Regel auf dem Minimierungsgebot, wobei

soziopolitische und ökonomische Randbedingungen einen wesentlichen Einfluß besitzen.

An den hier dargelegten wissenschaftlichen Sachverhalt lassen sich Grundüberlegungen knüpfen, die auf eine vergleichende Expositions- und Risikoabschätzung durch endogenes und exogenes Ethylenoxid hinauslaufen. Ein erster Vorschlag dieser Art für den Fall einer Bewertung von Ethylenoxid-Rückständen in Körperpflegemitteln wurde publiziert [7]. Diese Denkrichtung könnte weiterentwickelt werden mit dem Ziel, für bestimmte krebserzeugende Gefahrstoffe mit genotoxischer Wirksamkeit ein Konzept zu entwickeln, daß das durch äußere Einwirkungen niedriger Dosen auf den Menschen bedingte Risiko in eine quantitative Beziehung setzt mit „endogenen“ gefahrstoffbedingten natürlichen Risiken, welche als solche als unabwendbar zu akzeptieren sind.

Die Etablierung von Grenzwerten für genotoxische Karzinogene ist unvermeidbar (ausgesprochen oder unausgesprochen) mit einer Übereinkunft über die Akzeptierbarkeit der damit assoziierten (realen und theoretischen) Krebsrisiken verbunden. Dies kann zu offenkundigen Über- oder Unterregulierungen führen, wenn wissenschaftliche, politische und ökonomische Argumente nicht klar definiert und voneinander unterschieden werden. Es muß nach Meinung des Autors als wahrscheinlich gelten, daß kostenträchtige Überregulationen auch auf dem Gebiet der

krebserregenden Gefahrstoffe in Zukunft in Politik und Öffentlichkeit anders diskutiert werden, als dies noch in der nahen Vergangenheit der Fall war. Auf diesem Hintergrund ist der Fall des endogenen krebserzeugenden Gefahrstoffs Ethylenoxid besonders interessant, da er eine neue mögliche Argumentationslinie aufzeigt.

Insgesamt stellt dieses Grenzgebiet zwischen Toxikologie, Risikoabschätzung und Risikokommunikation eine neue Herausforderung dar, die neue Grundlagen bieten könnte für die Diskussion der regulatorischen Handlung von genotoxischen Karzinogenen und Mutagenen, besonders im beruflichen Bereich [8]. Es könnte sich eine neue Perspektive ergeben, wie man offenkundige Grundprobleme bisheriger Risikodiskussionen meistern und zu „tolerablen“ Grenzwerten neuer Art für krebserregende Stoffe gelangen könnte.

Dankvermerk

Der Autor dankt der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) (SFB 475) für die finanzielle Förderung der Bearbeitung statistischer Aspekte auf dem hier beschriebenen Gebiet.

Literatur

- [1] Nath, R.G., Randerath, K., Donghui, I., Chung, F.L.: Endogenous production of DNA adducts. *Regulat. Toxicol. Pharmacol.* 23 (1996) S. 22-28
- [2] Randerath, K., Putnam, K.L., Osterburg, H.H., Johnson, S.A., Morgan, D.G., Finch, C.E.: Age-dependent increase of DNA adducts (I-compounds) in human and rat brain DNA. *Mutat. Res.* 295 (1993), S. 11-18
- [3] Marnett, L.J., Burcham, P.C.: Endogenous DNA adducts: potential and paradox. *Chem. Res. Toxicol.* 6 (1993), S. 771-785
- [4] Peter, H., Wiegand, H.J., Bolt, H.M., Greim, H., Walter, G., Berg, M., Filser, J.G.: Pharmacokinetics of isoprene in mice and rats. *Toxicol. Lett.* 36 (1987), S. 9-14
- [5] Placke, M.-E., Griffis, L., Bird, M., Bus, M., Persing, R.L., Cox, L.A.: Chronic inhalation oncogenicity study of isoprene in B6C3F₁ mice. *Toxicology* 110 (1996), S. 253-262
- [6] Bolt, H.M.: Quantification of endogenous carcinogens. The ethylene oxide paradox. *Biochem. Pharmacol.* 52 (1996), S. 1-5

Überlegungen zum Krebsrisiko durch endogene Gefahrstoffe

- [7] *Filser, J.G., Kreuzer, P.E., Greim, H., Bolt, H.M.*: New scientific arguments for regulation of ethylene oxide residues in skin-care product. *Arch. Toxicol.* 68 (1994), S. 401-405
- [8] *Bolt, H.M.*: The carcinogenic risk of ethene (ethylene). *Toxicol. Pathol.* (1998) im Druck
- [9] *Bolt, H.M., Leutbecher, M.*: A note on the physiological background of the ethylene oxide adduct 7(2-hydroxyethyl)guanine in DNA from human blood. *Arch. Toxicol.* 71 (1997), S. 719-721
- [10] *Filser, J.G., Bolt, H.M.*: Inhalation toxicokinetics based on gas uptake studies. IV: Comparative evaluation of ethylene oxide and butadiene monoxide as exhaled reactive metabolites of ethylene and 1,3-butadiene in rat. *Arch. Toxicol.* 55 (1984), S. 219-223
- [11] *Hallier, E., Langhof, T., Dannappel, D., Leutbecher, M., Schröder, K., Goergens, H.W., Müller, A., Bolt, H.M.*: Polymorphism of glutathione conjugation of methyl bromide, ethylene oxide and dichloromethane in human blood: influence on the induction of sister chromatid exchange (SCE). *Arch. Toxicol.* 67 (1993), S. 173-178
- [12] *Fuchs, J., Wullenweber, U., Hengstler, J.G., Bienfait, H.G., Hillth, G., Oesch, F.*: Genotoxic risk for humans due to workplace exposure to susceptibility. *Arch. Toxicol.* 68 (1994), S. 343-348
- [13] *Schröder, K.R., Wiebel, F.A., Reich, S., Dannappel, D., Bolt, H.M., Hallier, E.*: Glutathione-S-transferase (GST) theta polymorphism influences background SCE rate. *Arch. Toxicol.* 69 (1995), S. 505-507

Exposition und individuelle Disposition: Neue Ansätze im Biomonitoring und ihre Integration in das Regelwerk der Gefahrstoffverordnung

Ernst Hallier

Institut für Arbeits- und Sozialmedizin der Georg-August-Universität Göttingen

Unter Biological Monitoring (Biomonitoring) versteht man bislang in erster Linie die Bestimmung von Gefahrstoffen oder deren Metaboliten in biologischem Material. Dabei ist es das Ziel, die Belastung und das damit verbundene Gesundheitsrisiko von Beschäftigten zu erfassen, indem man die erhaltenen Meßwerte mit Grenzwerten oder Richtwerten vergleicht (nach Zielhuis und Henderson [1]). Als Untersuchungsgut dienen in der arbeitsmedizinischen Praxis vornehmlich Harn- und Blutproben. Im Gegensatz zu der durch die Messung von Stoffen in der Luft erfaßten „äußeren Belastung“ stellen die durch die Analyse von biologischem Material erhaltenen Werte die „innere Belastung“ des Menschen dar.

In einer Reihe von Fällen bietet das Biomonitoring erhebliche Vorteile gegenüber dem „ambient monitoring“ (Erfassung der Gefahrstoffkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz):

- Bei hautresorptiven Stoffen: Durch das „Luftmonitoring“ wird nur ein Teil der tatsächlichen Belastung erfaßt. Die Aufnahme des Stoffes in den menschlichen Organismus und die dadurch bedingte Gesundheitsgefährdung hängen in wesentlichem Maße von der Arbeitshygiene, von der Hautkonstitution, von der Anwendung persönlicher Schutzausrüstungen (Handschuhe usw.) ab. Daher wird in der TRGS 150 „Unmittelbarer Hautkontakt mit Gefahrstoffen“ dem Biomonitoring eine besondere Bedeutung zugewiesen.
- Bei Stoffen mit langer biologischer Halbwertszeit: Diese Stoffe (z.B. Blei) reichern sich im Organismus durch Speicherung in Knochen, Fettgewebe o.ä. an, d.h., sie kumulieren. Die Gesundheitsgefährdung hängt bei chronischer Belastung in wesentlichem Maße von der Kinetik des Stoffes, seinen Eigenschaften (z.B. Lipophilie) und von der Gestaltung der Arbeitszeit (Schichtfolge, Länge der arbeitsfreien Zeit am Wochenende) ab. Die aktuelle Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz gibt nicht die tatsächliche Belastung wieder.
- Bei Tätigkeiten mit inhomogener Belastung bzw. Exposition, Stoßbelastung, im Freien: Hier ist eine Erfassung der Konzentration der Gefahrstoffe in der Luft häufig meßtechnisch nicht praktikabel oder unmöglich (z.B. Arbeitsplätze im Baugewerbe).
- Bei körperlicher Arbeit, Hitze: Durch eine verstärkte Atmung (Ventilation) und durch Schweißbildung verändert sich die Aufnahme des Gefahrstoffes.
- Nach betrieblichen Störungen mit wahrscheinlicher Überschreitung des MAK-Wertes: Zur retrospektiven Erfassung der Belastung kann die Speicher- oder Puffer-

Exposition und individuelle Disposition: Neue Ansätze im Biomonitoring und ihre Integration in das Regelwerk der Gefahrstoffverordnung

wirkung des biologischen Materials genutzt werden.

- Zur Überprüfung der Wirksamkeit persönlicher Arbeitsschutzmittel: Es kann mittels Biomonitoring geprüft werden, in welchem Maße eine Gefahrstoffbelastung trotz Anwendung dieser Mittel vorliegt (z.B. durch Undichtigkeiten, Hautresorption).

Im Grenzwertkonzept der Bundesrepublik Deutschland erfolgt die Limitierung der inneren Belastung durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz vor allem anhand der BAT-Werte (Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, Biologische Arbeitsplatztoleranzwerte). Diese werden von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) nach wissenschaftlichen Kriterien aufgestellt und vom Ausschuß für Gefahrstoffe (AGS) beim Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung in die TRGS 903 übernommen. Bei den BAT-Werten handelt es sich (entsprechend den MAK-Werten) um Grenzwerte nicht nur im regulatorischen, sondern auch im medizinischen Sinn. Es wird davon ausgegangen, daß die ermittelte Quantität „...nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn sie durch Einflüsse des Arbeitsplatzes regelhaft erzielt wird“ [2].

Diese Definition stellt besonders hohe Ansprüche an das wissenschaftliche Fundament der BAT-Werte. Bei der Aufstellung der Grenzwerte durch die DFG sind daher nur zwei Varianten der Herleitung möglich:

- a) es kann eine quantitative Korrelation des Meßparameters im biologischen Material mit einem biologischen Effekt bzw. mit dem „no-observed-effect-level“ hergestellt werden, oder
- b) es wird ein indirekter Bezug zum „no-observed-effect-level“ genommen, indem die Korrelation des Parameters im biologischen Material mit der Konzentration des Gefahrstoffs in der Luft am Arbeitsplatz festgestellt und der BAT-Wert vom MAK-Wert abgeleitet wird. Letzterer basiert ja auf dem beim Menschen und im Tierversuch festgestellten „no-observed-effect-level“. Bei krebserzeugenden Stoffen, für die es ja keinen „no-effect-level“ gibt, wird der Meßwert im biologischen Material über die Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) mit der Gefahrstoffkonzentration in der Luft in Beziehung gesetzt und mit dem TRK-Wert verglichen.

Es liegt auf der Hand, daß ein Vorgehen nach Variante b) nur möglich ist, wenn der Parameter im biologischen Material mit der Gefahrstoffkonzentration in der eingeatmeten Luft gut korreliert ist. Dies ist aber gerade in

den oben dargestellten Beispielsituationen, in denen dem Biomonitoring besondere Vorteile gegenüber dem „Luftmonitoring“ zugesprochen werden, nicht der Fall.

Das in der Abbildung dargestellte Beispiel (nach [3]) soll dies verdeutlichen. Es handelt sich um eine Untersuchung an 14 Schädlingsbekämpfern, die Begasungen mit dem stark neurotoxischen Mittel Methylbromid (Brommethan) vornahmen. Solche Begasungen werden ganzjährig durchgeführt, wobei es eine ausgesprochene „Hochsaison“ im Sommer gibt. Eine Überwachung der Tätigkeit durch eine Bestimmung der Methylbromidkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz ist nicht möglich, da die Begaser eine Atemschutz-ausrüstung tragen, Methylbromid in nennenswertem Maße durch die Haut aufge-

nommen wird, die Exposition in Form kurzzeitiger Stoßbelastungen erfolgt und die Einsatzorte sehr unterschiedlich sind. Somit handelt es sich nach den obigen Erläuterungen um eine ideale Indikation für den Einsatz des Biomonitoring. Aufgrund seiner kurzen biologischen Halbwertszeit war das Methylbromid selbst im Blut nicht bestimmbar; Stoffwechselprodukte (Metabolite) konnten wegen ihres Verschwindens im sog. C1-Pool des Stoffwechsels nicht als Meßparameter dienen. Als Parameter im biologischen Material wurde daher ein Bindungsprodukt des chemisch reaktiven Stoffes Methylbromid mit dem Bluteiweiß Albumin, nämlich S-Methylcystein, im Blutserum bestimmt. Personen, die nicht beruflich gegen Methylbromid oder andere Gefahrstoffe exponiert sind (Kontrollen), weisen eine S-Methylcystein-Konzentra-

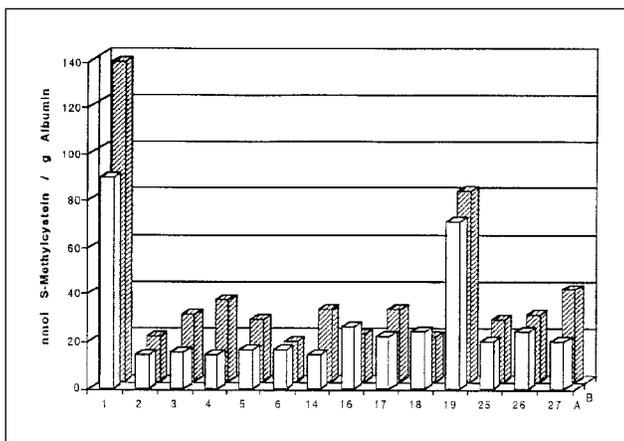


Abbildung:
Vergleich der Albuminaddukte (S-Methylcystein) im Serum von Bodenbegasern am Anfang (vordere Reihe) und am Ende (hintere Reihe) der Begasungssaison

Exposition und individuelle Disposition:
Neue Ansätze im Biomonitoring und ihre Integration
in das Regelwerk der Gefahrstoffverordnung

tion von 15 nmol/g Protein auf, wobei kein Einfluß der individuellen Rauchgewohnheiten festzustellen ist.

Wie aus der Abbildung ersichtlich, wies praktisch jeder der 14 Begaser am Ende der „Hochsaison“ (hintere Reihe) höhere Addukt-werte auf als an deren Anfang (vordere Reihe). Besonders auffällig waren jedoch zwei Arbeiter mit besonders hohen Werten (Nr. 1 und Nr. 19). Durch gezielte Nachforschungen konnten diese „Ausreißer“ mit Besonderheiten im Tätigkeitsprofil dieser beiden Begaser in Zusammenhang gebracht werden: Nr. 1 füllte als Nebentätigkeit das Methylbromid von großen Transportbehältern in kleinere Druckgasflaschen um, und Nr. 19 hatte die Aufgabe, während der Begasung Rohrleitungen umzustecken, durch die das Methylbromid floß. Somit konnten durch die Anwendung des Biomonitoring Schwachpunkte im Arbeitsverfahren aufgedeckt und eine gezielte individuelle Prävention durchgeführt werden.

Es wäre nun für die Prävention sinnvoll, für den Parameter S-Methylcystein einen Grenzwert im biologischen Material aufzustellen, um die Belastung der Begaser mit Methylbromid zu überwachen. Wenn dieser Grenzwert im dargestellten Beispiel bei ca. 40 nmol/g läge, könnten Ausreißer wie Nr. 1 oder Nr. 19 von den sich im üblichen Rahmen des Wertespektrums befindlichen Personen differenziert werden. Allerdings

kann es sich nicht um einen BAT-Wert handeln, da dieser Grenzwert nicht „gesundheitsbasiert“ (health-based) wäre und es sich bei Methylbromid außerdem um einen Stoff handelt, bei dem eine Krebsgefährdung nicht ausgeschlossen ist (Gruppe IIIB der MAK-Werte-Liste). Eine EKA-Korrelation ist (u.a. wegen der Bedeutung der Hautresorption) ebenfalls nicht möglich.

In diesem Fall käme somit eine Orientierung am Referenzwert für die nicht gefahrstoffexponierte Bevölkerung (in diesem Beispiel 14 bis 18 nmol/g) in Frage. Es dürfte jedoch an vielen Arbeitsplätzen nicht möglich sein, diesen „Hintergrundwert“ zu erreichen, so daß der Betriebsarzt häufig mit Werten oberhalb dieses Bereichs konfrontiert wäre. Eine Beurteilung dieser Werte wäre nur möglich, wenn er eine Information über die bei guter Arbeitshygiene vorliegende Konzentration im biologischen Material hätte. In Ad-hoc-Arbeitsgruppen der Arbeitsstoffkommission der DFG und des Unterausschusses III „Arbeitsmedizin“ des AGS werden zur Zeit die Alternativen eines „Referenzwertkonzeptes“ oder eines „Arbeitshygiene-basierten Grenzwertes“ (hygiene-based value) diskutiert, um im Interesse einer Prävention von Gesundheitsgefahren solche bislang vom Grenzwertesystem ausgeklammerten Arbeitsplätze zu erfassen.

Eine zweite wesentliche neue Entwicklung ist die Ergänzung der Bestimmung der „inneren Gefahrstoffbelastung“, also des klassischen

Biomonitoring, durch eine Erfassung von biologischen Wirkungen der Substanzen. Besonders interessant sind solche Wirkungsparameter bei krebserzeugenden und erbgutschädigenden Gefahrstoffen. Die Verwendung dieser Parameter beruht auf dem allgemein anerkannten „Mehrstufenmodell der Kanzerogenese“. Es wird davon ausgegangen, daß ein Krebsleiden u.a. durch eine chemische Reaktion eines Gefahrstoffes oder seines Metaboliten mit der Erbsubstanz der Zelle (DNA) ausgelöst (initiiert) wird. Die „transformierte“ Zelle vermehrt sich in mehreren Stufen der „Promotion“ und der „Progression“ zum manifesten Tumor weiter.

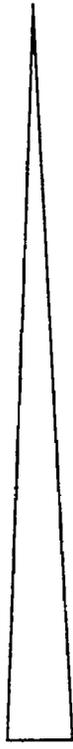
Wie in Tabelle 1 (siehe Seite 102, aus [3]) dargestellt, ist es inzwischen möglich, diverse Parameter im biologischen Material zu bestimmen, die diese Entwicklung auf verschiedenen Stufen erfassen sollen. Von besonderer Bedeutung sind die Bindungsprodukte (sogenannte Addukte) der Gefahrstoffe oder Metabolite mit der DNA (bzw. stellvertretend hierfür mit Blutproteinen). Diese können entweder stoffspezifisch (z.B. durch GC/MS-Analytik) oder unspezifisch (z.B. durch die „Postlabelling“-Technik) erfaßt werden. Die stoffspezifische Addukt-Analytik ist inzwischen für einige Gefahrstoffe so weit entwickelt worden, daß sie zur Überwachung von Arbeitsplätzen durch Biomonitoring angewandt werden kann.

Neben diesen stoffspezifischen Biomonitoring-Parametern und Verfahren können auch, allerdings nicht stoffspezifisch, Veränderungen der DNA-Moleküle (Strangbrüche, Vernetzungen) quantifiziert werden. Ferner können veränderte Chromosomen oder Zellen mittels cytogenetischer Methoden (z.B. Schwesterchromatidaustausch [SCE], Mikrokerne, Chromosomenaberrationen) erfaßt werden. Von der Anwendung solcher Methoden erhofft man sich nicht nur eine Quantifizierung der Belastung des Menschen durch erbgutschädigende Stoffe, sondern möglicherweise eine Beurteilung der hiermit verbundenen Krebsgefährdung.

Die Tatsache, daß diese Parameter nicht stoffspezifisch sind, macht sie auch für die Erfassung von Wirkungen erbgutbelastender Stoffgemische (z.B. beim Tabakrauchen) geeignet. Allerdings befinden sich die Entwicklung und Anwendung solcher, insbesondere cytogenetischer Methoden noch auf dem Stand der wissenschaftlichen Erprobung. Neben dem erheblichen personellen und apparativen Aufwand werden die schwierige Interpretation der Daten, kaum herstellbare (quantitative) Korrelationen mit der erbgutschädigenden bzw. krebserzeugenden Wirkung der Gefahrstoffe in vitro und im Tierversuch sowie die bislang unzureichende Beziehung zu epidemiologischen Befunden beim Menschen eine routinemäßige Anwendung der cytogenetischen Methoden im Arbeitsschutz auf absehbare Zeit verhindern.

Exposition und individuelle Disposition:
 Neue Ansätze im Biomonitoring und ihre Integration
 in das Regelwerk der Gefahrstoffverordnung

Tabelle 1:
 Ebenen der Überwachung von Exposition und Wirkung genotoxischer bzw. krebserzeugender Arbeitsstoffe

| Dosis bzw. Effekte | Untersuchungsparameter | erfaßter Zeitabschnitt | Beeinflussung durch Enzym polymorphismus | Aussage zur Exposition | Aussage zur Krebsgefährdung |
|----------------------------|--|------------------------|--|--|--|
| externe Dosis | Gefahrstoff in der Luft am Arbeitsplatz | momentan | - |  |  |
| interne Dosis | Chemikalien oder deren Metabolite in biologischen Proben (z.B. Blut, Harn) | Minuten bis Stunden | ± | | |
| biologisch effektive Dosis | Bindungsprodukte an Proteinen oder DNA | Tage bis Wochen | + | | |
| frühe biologische Effekte | Chromosomenaberrationen SCE Micronuclei UDS | Wochen bis Monate | + | | |
| späte Effekte | Tumormarker exfoliative Cytologie | Jahre | (+)? noch nicht erforscht | | |
| klinische Manifestationen | Tumor | Jahre | (+)? noch nicht erforscht | | |

Eine dritte wichtige Entwicklung auf dem Gebiet des Biomonitoring ist die Erfassung individueller Unterschiede in der Stoffwechselaktivität. Besonders deutlich sind solche Unterschiede im Falle der Enzym polymorphismen. Hierbei handelt es sich um vererbtes Vorhandensein oder Abwesenheit einer Enzymaktivität. Dieser „Status“ kann häufig „phänotypisch“ anhand eines Testsubstrats oder „genotypisch“ durch Bestimmung des Erbmerkmals mittels Polymerase-Kettenreaktion (PCR) bestimmt werden. In der Pharmakologie ist die Auswirkung solcher Enzym polymorphismen auf die individuelle Wirksamkeit eines Arzneimittels oder auf das Risiko des Auftretens von unerwünschten Wirkungen (Nebenwirkungen) seit langem bekannt. In der Arbeitsmedizin gibt es bislang nur wenige Beispiele für die Bedeutung von Enzym polymorphismen, z.B. das erhöhte Harnblasen-Tumorrisiko durch aromatische Amine bei „langsamen Acetylierern“ [4]. In epidemiologischen Untersuchungen werden jedoch neuerdings immer häufiger Zusammenhänge zwischen Enzym polymorphismen und bestimmten Tumorleiden (z.B. Lungenkrebs, Dickdarmkrebs) aufgedeckt [5]. Die rasche Entwicklung und Verbreitung molekularbiologischer Methoden macht die Aufdeckung vieler solcher „Dispositions faktoren“ in wenigen Jahren und einen zunehmenden Einfluß auf die Arbeitsmedizin und die Toxikologie sehr wahrscheinlich.

Der Stoffwechsel des Menschen ist ein komplexes Zusammenspiel unzähliger, durch

Enzyme katalysierter, (bio)chemischer Reaktionen. Inzwischen ist für eine zweistellige Zahl von Enzymen bekannt, daß sie polymorph exprimiert werden, d.h. daß es „gute“ und „schwache“ Metabolisierer gibt. In bezug auf diese Polymorphismen hat jeder Mensch ein individuelles geerbtes Spektrum; während er für das eine Enzym zu den „guten“ Metabolisierern gehört, kann er für ein anderes zu den schwachen gehören. Dies sei anhand der Tabelle 2 (siehe Seite 104) veranschaulicht. Eine Gruppe von 16 Beschäftigten unseres Hochschulinstitutes ließ freiwillig den individuellen Status für drei polymorphe Enzyme bestimmen. Das Ergebnis zeigt, daß jede Person ein individuelles Muster aufweist; jeder Enzymstatus ist von den anderen unabhängig. Wenn man sich vergegenwärtigt, daß es eine Vielzahl weiterer polymorph exprimierter Enzyme gibt, wird die Einzigartigkeit der individuellen Stoffwechselkonstellation deutlich.

Für das normale, traditionelle Leben, z.B. die Ernährung, spielen diese Enzym polymorphismen wahrscheinlich eine untergeordnete Rolle. Im Laufe der Evolution hat sich der Mensch seiner Umgebung angepaßt und ein komplexes System parallel und sukzessiv ablaufender Stoffwechselschritte aufgebaut. Bei der Auseinandersetzung mit synthetischen Stoffen, insbesondere Arzneimitteln und Industriechemikalien, fehlt jedoch diese evolutionäre Anpassung. Eine bestimmte Konstellation (oder Status) der Enzymexpression kann daher durchaus eine Vervielfachung des indi-

Exposition und individuelle Disposition:
 Neue Ansätze im Biomonitoring und ihre Integration
 in das Regelwerk der Gefahrstoffverordnung

Tabelle 2:
 Individueller Status bezüglich dreier Enzym polymorphismen

| Person | GSTT1 | GSTM1 | NAT |
|--------|-------|-------|------|
| 1 | - | + | n.b. |
| 2 | + | - | - |
| 3 | - | - | - |
| 4 | + | + | - |
| 5 | + | + | - |
| 6 | + | - | - |
| 7 | + | + | + |
| 8 | + | - | - |
| 9 | - | + | - |
| 10 | + | - | + |
| 11 | + | - | - |
| 12 | + | - | - |
| 13 | + | + | - |
| 14 | - | + | - |
| 15 | + | - | - |
| 16 | + | - | + |

GSTT1: Genotyp Glutathion-S-Transferase Theta
 GSTM1: Genotyp Glutathion-S-Transferase Mü
 NAT: Phänotyp N-Acetyltransferase 2 (+ schneller, - langsamer Acetylierer)
 n.B.: nicht bestimmt

viduellen Erkrankungsrisikos (z.B. Krebsrisikos) bedeuten.

Schlußfolgerungen und regulatorische Konsequenzen

In den letzten Jahrzehnten hat das Konzept der Luftgrenzwerte (MAK, TRK) zu einer wesentlichen Verbesserung der Prävention von Erkrankungen geführt, die durch Einatmung (Inhalation) von Gefahrstoffen ausgelöst werden. Dagegen besteht noch dringender Handlungsbedarf in solchen Bereichen, in denen eine Kontrolle durch die Messung von Gefahrstoffkonzentrationen in der Luft nicht möglich ist. Das biologische Monitoring (Biomonitoring) erlebt zur Zeit eine rasante wissenschaftliche Entwicklung und kann zunehmend genutzt werden, um diese problematischen Arbeitsplätze einer gezielten Prävention zuzuführen. Es stellt somit eine wertvolle Ergänzung des „ambient monitoring“ (Luftmonitoring) dar.

In den vorangegangenen Abschnitten wurden neue Ansätze im Biomonitoring aufgezeigt. Diese befinden sich noch in der wissenschaftlichen Entwicklung; während das Addukt-Biomonitoring bereits heute für einen routinemäßigen Einsatz zur Verfügung steht, werden die Effektparameter (z.B. cyto-genetische Parameter) und die Parameter der individuellen Disposition (Enzym polymorphismen) erst in einigen Jahren ihren Nieder-

schlag finden. Die letzteren Ansätze kommen derzeit nur für wissenschaftliche Studien oder im Einzelfall für die Zusammenhangsbeurteilung im Rahmen arbeitsmedizinischer Begutachtungen in Frage. Für eine breite Anwendung im Arbeitsschutz bedarf es dagegen einer eingehenden Diskussion aller praktischen, ethischen und rechtlichen Aspekte in den hierfür vorgesehenen Gremien. Obwohl die Parameter des Effektes und der Disposition aktuell noch nicht von praktischer Bedeutung sind, soll dieser Beitrag die Aufmerksamkeit für diese Entwicklung wecken. Eine informierte und sachliche Begleitung dieser international erfolgenden wissenschaftlichen Entwicklungen – und nicht eine Ausblendung – ist erforderlich, damit die im Arbeitsschutz tätigen Experten und Institutionen nicht schließlich von ihnen überrascht werden.

Da die Auswertung und insbesondere die individuelle Interpretation der mittels Biomonitoring erhobenen Befunde nur durch den arbeitsmedizinisch fachkundigen Arzt erfolgen kann (zumal es sich um persönliche Daten handelt, die der ärztlichen Schweigepflicht unterliegen), ist eine Einbettung des Biomonitoring in die arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen erforderlich. Hierzu werden zur Zeit im Unterausschuß „Arbeitsmedizin“ des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) Entwürfe für eine Technische Regel (TRGS) „Arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen“ (TRGS 700) und eine TRGS „Biomonitoring“ (TRGS 710) vorbereitet.

Exposition und individuelle Disposition: Neue Ansätze im Biomonitoring und ihre Integration in das Regelwerk der Gefahrstoffverordnung

Ergänzend erfolgt eine Beratung des BMA bei der Neugestaltung des Anhangs VI der Gefahrstoffverordnung.

Die Ergebnisse der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen und des Biomonitoring können auch wertvolle Erkenntnisse für die Primärprävention erbringen, da sie nicht nur die Belastung, sondern auch die Beanspruchung des Beschäftigten durch die Arbeitsbedingungen darstellen. Die Formalisierung dieser Informationsvermittlung stößt jedoch wegen der besonderen Stellung der ärztlichen Untersuchung im Hinblick auf das Vertrauen des Untersuchten und die ärztliche Schweigepflicht auf Schwierigkeiten. Eine Hürde, die den Beschäftigten daran hindern könnte, sich bei gesundheitlichen Fragen oder Problemen an den Betriebsarzt zu wenden, darf nicht entstehen. Aus diesen Gründen ist im Interesse des Beschäftigten und des Schutzes seiner Gesundheit eine Einbindung des Betriebsarztes in die Gefährdungsbeurteilung nach dem Arbeitsschutzgesetz unbedingt erforderlich.

Der Arbeitsplatz stellt gemäß einem klassischen Modell eine Mensch-Maschine-Interaktion dar. Für die Beurteilung der Gefährdung der Gesundheit der Beschäftigten ist daher ein enges Zusammenwirken des Experten für die „Maschine“ bzw. Technik, nämlich der Fachkraft für Arbeitssicherheit, und des Experten für die menschliche Gesundheit, nämlich des Arztes, erforderlich. Hier sollten auch Erkenntnisse aus Biomonitoring-Unter-

suchungen einfließen, die in vielen Situationen (z.B. Hautkontakt mit Gefahrstoffen) eine größere Aussagekraft haben als Luftmessungen. Dieses kommunikationsorientierte Vorgehen ist heute von zunehmender Bedeutung, da wir eine Individualisierung der Arbeitsplätze erleben. Kollektive mit mehreren hundert oder gar tausend Beschäftigten, die praktisch die gleiche Tätigkeit ausüben, sind zur Seltenheit geworden. Neben der Individualität der Arbeitstätigkeit bzw. Anforderung und der zunehmenden Erkenntnis über die individuelle Disposition trägt die Flexibilisierung der Arbeitszeit zur Individualisierung der Arbeit bei. Ein wirksamer Arbeitsschutz kann heute und in Zukunft nur betrieben werden, wenn die zuständigen Fachleute die einzelnen Arbeitsplatzsituationen gemeinsam beurteilen und gemeinsam nach Verbesserungsmöglichkeiten suchen. Unsere Aufgabe ist es, hierfür die Rahmenbedingungen zu schaffen.

Literatur

- [1] Zielhuis, R.L., Henderson, P.T.: Definitions of monitoring activities and their relevance for the practice of occupational health. *Int. Arch. Occupat. Environm. Health* 57 (1986), S. 249-257
- [2] DFG (1997): Deutsche Forschungsgemeinschaft. MAK- und BAT-Werte-Liste, Mitteilung 33. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1997

[3] *Haller, E.*: Arbeitsmedizinische Untersuchungen zur Problematik der Durchführung von Begasungen mit Methylbromid. Deutsche Hochschulschriften, 1089, Verlag Hänsel-Hohenhausen, Egelsbach 1996

[4] *Lewalter, J., Miksche, L.W.*: Empfehlungen zur arbeitsmedizinischen Prävention expositions- und dispositionsbedingter Arbeitsstoff-Beanspruchungen. Verh. Deutsch. Ges. Arbeitsmed. 31 (1991), S. 135-139

[5] *Idle, J.R., Armstrong, M., Boddy, A.V., Boustead, C., Cholerton, S., Cooper, J., Daly, A.K., Ellis, J., Gregory, W., Hadi-di, H., Höfer, C., Holt, J., Leathart, J., McCracken, N., Monkman, S.C., Painter, J.E., Taber, H., Walker, D., Yule, M.*: The pharmacogenetics of chemical carcinogenesis. *Pharmacogenetics* 2 (1992), S. 246-258

Neues Einstufungskonzept der DFG für krebserzeugende Stoffe

H.A. Greim
GSF-Institut für Toxikologie, Neuherberg

1 Einleitung

Die von den verschiedenen nationalen und internationalen Gremien angewandten Konzepte zur Einstufung von krebserzeugenden Arbeitsstoffen beruhen auf der Gewißheit, mit welcher eine kanzerogene Wirkung festgestellt werden kann. Es gibt üblicherweise drei Kategorien (siehe Tabelle 1):

- krebserzeugend beim Menschen
- krebserzeugend im Tierversuch, mit begründetem Verdacht auf eine entsprechende Wirkung beim Menschen
- nicht klassifizierbar wegen unzureichender Daten

Tabelle 1:
Einstufungskriterien internationaler Gremien für kanzerogene Stoffe

| MAK | EU | IARC | TLV |
|---|---|---|--|
| A1 Krebserzeugend beim Menschen | 1 Krebserzeugend beim Menschen | 1 Carcinogenic to humans | A1 Confirmed human carcinogen |
| A2 Krebserzeugend im Tierversuch | 2 Begründete Annahme für krebserzeugende Wirkung beim Menschen | 2A Probably carcinogenic to humans | A2 Suspected human carcinogen |
| B Verdacht auf krebserzeugende Wirkung | 3 Unzureichende Anhaltspunkte für krebserregende Wirkung beim Menschen 3a gut untersuchte Stoffe 3 b unzureichend untersuchte Stoffe | 2B Possibly carcinogenic to humans | A3 Animal carcinogen |
| | | 3 Not classifiable as to its carcinogenicity to humans | A4 Not classifiable as human carcinogen |
| | | 4 Probably not carcinogenic to humans | A5 Not suspected as a human carcinogen |

Neues Einstufungskonzept der DFG für krebserzeugende Stoffe

Bisher wurden der Wirkungsmechanismus und die Wirkungsstärke des Stoffes bzw. des Gemisches entweder nicht berücksichtigt oder bestenfalls zur Unterstützung der Argumentation herangezogen. Aufgrund neuerer Erkenntnisse wurde eine Überprüfung der herkömmlichen Konzepte auf diesem Gebiet eingeleitet.

Die International Agency for Research of Cancer [1], die OECD und das General Direktorat XI der Europäischen Union diskutieren derzeit noch über die Verwendung solcher Daten als Kriterien für ein überarbeitetes Einstufungssystem.

Vor kurzem wurden von der US Environmental Protection Agency (EPA) und einer Arbeitsgruppe der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe modifizierte Konzepte veröffentlicht. Von beiden Gremien wurde vorgeschlagen, Daten zum Wirkungsmechanismus und Informationen, ob eine krebserzeugende Wirkung auch bei relativ niedrigen Dosen zu erwarten ist, heranzuziehen.

Das TLV-Committee der American Conference of Governmental Industrial Hygienists [2] verwendet seit 1995 ein Konzept, in dem die kanzerogene Wirkungsstärke zumindest teilweise bei der Einstufung mit berücksichtigt wird.

2 Die verschiedenen Einstufungssysteme

2.1 American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH)

Die fünf Kategorien, die vom TLV-Committee der ACGIH zur Einstufung von krebserzeugenden Stoffen verwendet werden, sind in Tabelle 2 aufgeführt. Der Hauptvorteil der Kriterien, die für die Einstufung in die Kategorien 2 bis 5 angewendet werden, ist, daß Daten zum kanzerogenen Wirkungsmechanismus, zur Dosis-Wirkungs-Beziehung und zur Exposition berücksichtigt werden, obwohl die Wirkungsstärke nicht gezielt erwähnt wird (Tabelle 2).

Durch diese Kriterien besteht die Möglichkeit, schwache Kanzerogene wie DDT, Hexachlorbenzol, PCB bzw. Stoffe, die typischerweise nur im Tierversuch krebserzeugend sind, z.B. α 2-Mikroglobulin-Induktoren, in Kategorie 3 (animal carcinogen) einzustufen.

Andererseits ist die Kategorie 5 (not suspected as a human carcinogen) nicht unumstritten. Die Einordnung in diese Gruppe beruht auf zuverlässigen negativen epidemiologischen Daten, die ein nennenswertes Krebsrisiko beim Menschen ausschließen, sowie auf der Abwesenheit einer krebserzeugenden Wirkung in Tierversuchen. Dadurch sind aber jene Stoffe ausgeschlossen, die negativ in

Tabelle 2:
ACGIH-TLV-Kategorien zur Kanzerogenität

| |
|--|
| <p>A1--Confirmed Human Carcinogen:</p> <p>Der Stoff ist krebserzeugend beim Menschen, beruhend auf entsprechenden Daten aus epidemiologischen Studien oder auf überzeugenden klinischen Befunden bei exponierten Personen.</p> |
| <p>A2--Suspected Human Carcinogen:</p> <p>Der Stoff ist krebserzeugend im Tierversuch bei Expositionshöhe(n), Applikationsweg(en), mit Tumorlokalisation, histologischen Befunden bzw. durch Wirkungsmechanismen, die als relevant für die Situation am Arbeitsplatz angesehen werden. Vorhandene epidemiologische Studien sind widersprüchlich oder sind unzureichend, um bei exponierten Menschen ein erhöhtes Krebsrisiko zu bestätigen.</p> |
| <p>A3--Animal Carcinogen:</p> <p>Der Stoff ist krebserzeugend im Tierversuch bei relativ hohen Dosen, über Applikationswege, mit Tumorlokalisationen, histologischen Befunden bzw. durch Wirkungsmechanismen, die als relevant für die Situation am Arbeitsplatz angesehen werden. Vorhandene epidemiologische Studien bestätigen kein erhöhtes Krebsrisiko bei exponierten Menschen. Die Befunde weisen nicht darauf hin, daß der Stoff einen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko beim Menschen leistet, außer bei ungewöhnlichen bzw. unwahrscheinlichen Applikationswegen oder Expositionshöhen.</p> |
| <p>A4--Not Classifiable as a Human Carcinogen:</p> <p>Die Datenlage ist unzureichend, um den Stoff in bezug auf krebserzeugende Wirkung beim Menschen oder im Tierversuch einzustufen.</p> |
| <p>A5--Not Suspected as a Human Carcinogen:</p> <p>Es besteht für den Stoff kein Verdacht einer krebserzeugenden Wirkung beim Menschen, beruhend auf sorgfältig durchgeführten Untersuchungen beim Menschen. Diese Studien entsprechen folgenden Kriterien: hinreichend lange Nachuntersuchung (follow-up), zuverlässige Expositionsanamnese, hinreichend hohe Dosis, ausreichend statistische Aussagekraft. Daraus läßt sich ableiten, daß Exposition gegenüber dem Stoff keinen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko beim Menschen darstellt. Ergebnisse aus Tierversuchen, die auf keinen nennenswerten Beitrag zur Kanzerogenität hinweisen, werden durch weitere relevante Daten unterstützt.</p> |

epidemiologischen Untersuchungen und in Tierversuchen sind, die jedoch gemäß den Informationen zum Wirkungsmechanismus

und einer fundierten Risikoabschätzung als krebserzeugend beim Menschen mit einer niedrigen Wirkungsstärke anzusehen sind,

Neues Einstufungskonzept der DFG für krebserzeugende Stoffe

z.B. Styrol (s. Abschnitt 2.6 „Deutsche Forschungsgemeinschaft“, Seite 117).

2.2 Europäische Kommission (EU)

Laut Richtlinie 67/548/EEC, Anhang VI 93/21/EEC werden Kanzerogene in drei

Kategorien eingeteilt (Tabelle 3): Kategorie 1 enthält Stoffe, die erwiesenermaßen krebserzeugend für den Menschen sind, Kategorie 2 solche, für die eine krebserzeugende Wirkung anzunehmen ist, vor allem auf der Basis von tierexperimentellen Daten, Kategorie 3 für Stoffe, für die eine abschließende Bewertung noch nicht möglich ist.

Tabelle 3:
EU-Kategorien für Kanzerogene

| |
|---|
| Kategorie 1: Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen. Es gibt hinreichende Anhaltspunkte für einen kausalen Zusammenhang zwischen einer Exposition beim Menschen und der Entwicklung/dem Auftreten von Krebs. |
| Kategorie 2: Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind. Es gibt hinreichende Anhaltspunkte und die starke Vermutung, daß eine Exposition beim Menschen in der Entwicklung/im Auftreten von Krebs, im allgemeinen auf der Basis <input type="checkbox"/> geeigneter/angemessener Langzeit-Tierversuche <input type="checkbox"/> anderer relevanter Hinweise/Informationen |
| Kategorie 3: Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlaß zur Besorgnis geben, die aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. Aus geeigneten Tierversuchen liegen Kenntnisse vor, aber sie sind nicht ausreichend, um den Stoff in die Kategorie 2 einzustufen. |

Um die Wirkungsstärke zu berücksichtigen, welche als das Ausmaß der krebserzeugenden Wirkung in bezug auf die Dosis eines Stoffes in der betrachteten Spezies definiert ist, sollen Kanzerogene in drei Gruppen mit hohen, mittleren und niedrigen Wirkungsstärken eingeteilt werden [3] (Tabelle 4). Nach

Diskussion der verschiedenen Vorgehensweisen zur Beschreibung der Wirkungsstärke, z.B. TD_{50} oder TOX (die niedrigste Lebenszeit-Dosis, die eine spezifische Erhöhung der Tumorzinzidenz hervorruft), wird in drei Wirkungsstärke-Gruppen gemäß der entsprechenden T_{25} unterteilt. Die T_{25} ist die Dosis,

die eine Induktion der Tumorinzidenz von 25 % bei einem exponierten Kollektiv bzw. im Tierversuch hervorruft. Kanzerogene mit hohen, mittleren bzw. niedrigen Wirkungsstärken weisen einen T_{25} -Wert von ≤ 1 mg/kg, ≤ 100 bzw. > 100 mg/kg KG/Tag auf (Tabelle 4). Als Folge dieser Differenzierung werden in Gemischen für Kanzerogene der Kategorie 1 und 2 mit hoher Wirkungsstärke

Grenzkonzentrationen von 0,01 %, für solche mit mittlerer Wirkungsstärke Grenzkonzentrationen von 0,1 %, für die mit niedriger Wirkungsstärke Grenzkonzentrationen von 1 % festgelegt. Für Kategorie 3 sind die Grenzkonzentrationen für Kanzerogene mit hoher Wirkungsstärke 0,1 %, mit mittlerer Wirkungsstärke 1 % und mit niedriger Wirkungsstärke 1 bis 5 % (von Fall zu Fall).

Tabelle 4:
EU-Vorschlag zur Berücksichtigung der Wirkungsstärke

| | |
|---|---|
| Es wird vorgeschlagen, den Deskriptor der Wirkungsstärke T_{25} zu benutzen, um eingestufte Kanzerogene in drei Gruppen nach Wirkungsstärke zu unterteilen. | |
| Kanzerogene mit hoher Wirkungsstärke | T_{25} -Wert ≤ 1 mg/kg Körpergewicht/Tag |
| Kanzerogene mit mittlerer Wirkungsstärke | $1 \text{ mg/kg Körpergewicht/Tag} < T_{25}\text{-Wert} \leq 100 \text{ mg/kg Körpergewicht/Tag}$ |
| Kanzerogene mit niedriger Wirkungsstärke: | T_{25} -Wert > 100 mg/kg Körpergewicht/TAG |

Mehrere Faktoren, wie lineare bzw. sub-lineare Dosis-Wirkung-Beziehungen, Organ-, Spezies-, Stamm- bzw. geschlechtsspezifische Wirksamkeit, Mechanismen einschl. Genotoxizität, Relevanz des Mechanismus für den Menschen, Toxikokinetik, können bei der Einstufung nach der Wirkungsstärke berücksichtigt werden. Dadurch kann die Bewertung modifiziert werden. Wenn ein NOAEL aus den experimentellen Daten abgeleitet wird und ein Schwellenwert durch den zugrundeliegenden Mechanismus anzunehmen ist, kann für den krebserzeugenden

Stoff eine spezifische Konzentrationsgrenze festgelegt werden.

Auf der Grundlage dieser Kriterien sollen die in den Kategorien 1, 2 und 3 aufgeführten kanzerogenen Stoffe charakterisiert und gekennzeichnet werden.

2.3 Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD)

Auf der Basis der Vergleichbarkeit bzw. der Unterschiede in den Einstufungssystemen

Neues Einstufungskonzept der DFG für krebserzeugende Stoffe

für krebserzeugende Stoffe in den OECD-Ländern [4, 5] wurde von einer OECD-Arbeitsgruppe ein harmonisiertes Verfahren zur Einstufung von Kanzerogenen vorgeschlagen [6]. Die Kriterien für nur noch zwei Klassen von Kanzerogenen wurden vorgelegt (siehe Tabelle 5).

Es wird empfohlen, bei der Bewertung der Gewißheit, mit der eine kanzerogene Wirksamkeit festgestellt werden kann, ver-

schiedene Faktoren zu berücksichtigen, z.B. den Tumortyp, die Spontantumorinzidenzen, die Wirkungen an verschiedenen Zielorganen, die Progression der Läsionen bzw. die Tumorlatenzzeit, die Bewertung der Struktur, die Relevanz des im Tierversuch angewendeten Expositionsweges, den qualitativen Vergleich der Toxikokinetik bei Versuchstieren und beim Menschen, die Wirkungsmechanismen und deren Relevanz für den Menschen.

Tabelle 5:
Vorgeschlagene OECD-Einstufung

| |
|--|
| <p>Gruppe 1: Known or presumed human carcinogens (Stoffe mit nachgewiesener oder anzunehmender Wirkung beim Menschen)</p> <p>Untersuchungen beim Menschen weisen auf eine kausale Beziehung zwischen Exposition beim Menschen und Entwicklung von Krebs („known“ human carcinogen) hin, oder es kann aus Tierversuchen abgeleitet werden, daß hinreichende Anhaltspunkte für Kanzerogenität bestehen („presumed“ human carcinogen). Eine entsprechende Einstufung kann erfolgen, wenn sowohl begrenzte Hinweise zur Kanzerogenität beim Menschen als auch aus Tierversuchen vorliegen.</p> <p>Beruhend auf „Weight of evidence“ kann ein Stoff der Klasse 2 in die Klasse 1 umgestuft werden, oder ein Stoff der Klasse 1 kann hauptsächlich aufgrund ausreichender Daten aus Tierversuchen in die Klasse 2 umgestuft bzw. nicht mehr eingestuft werden.</p> |
| <p>Gruppe 2: Suspected human carcinogens (Stoffe mit Verdacht auf krebserzeugende Wirkung beim Menschen)</p> <p>Die Untersuchungen ergeben entweder begrenzte Hinweise zur Kanzerogenität beim Menschen oder begrenzte Hinweise zur Kanzerogenität im Tierversuch.</p> <p>Beruhend auf „Weight of evidence“ kann ein Stoff von der Klasse 2 in die Klasse 1 umgestuft werden, oder es kann trotz unzureichender Daten in Tierversuchen keine Einstufung erfolgen.</p> |

Die Arbeitsgruppe weist jedoch ausdrücklich darauf hin, daß sie eine Harmonisierung der Gefährdungs- und nicht der Risikoabschätzung zum Ziel hat. Letzteres ist Bestandteil einer IPCS-Aktivität.

2.4 US Environmental Protection Agency (EPA)

Vor kurzem wurde von der US EPA ein Vorschlag für Richtlinien zur Risikoabschätzung für Kanzerogene veröffentlicht [7], der auch die Vorschläge des National Research Council enthält [8, 9], welche Informationen zur Risikoabschätzung in vier Bereiche einteilt: Gefährdungsabschätzung, Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Beziehungen, Expositionsabschätzung, Risikocharakterisierung

(Tabelle 6). Der Vorschlag der EPA beinhaltet, die zunehmende Weiterentwicklung von Forschungsmethoden zu berücksichtigen, insbesondere wenn sie Wirkungsmechanismen von Kanzerogenen auf zellulärer und subzellulärer Ebene aufklären oder Erkenntnisse zur Toxikokinetik bzw. zum Stoffwechsel liefern. Obwohl die Klassifizierung von krebs-erzeugenden Stoffen nicht das Hauptziel der EPA ist, schlägt sie drei Standard-Deskriptoren für das kanzerogene Potential für den Menschen vor, die in eine kurze Beschreibung ihres Informationsgehaltes einfließen sollten. Die drei Deskriptoren sind: „known/likely“, d.h. bekannt/wahrscheinlich, „cannot be determined“, d.h. Datenlage für eine Bewertung unzureichend, bzw. „not likely“, d.h. unwahrscheinlich (Tabelle 7, siehe Seite 116).

Tabelle 6:
Vorgeschlagene Richtlinien der EPA zur Risikoabschätzung für Kanzerogene

| | |
|--|---|
| Zur Identifizierung des Gefährdungspotentials wird eine Beschreibung der Befunde und deren Bewertung für die folgenden Elemente der Risikoabschätzung empfohlen: | |
| Gefährdungspotential: | Kann der Stoff krebserzeugend beim Menschen wirken und wenn ja, unter welchen Bedingungen? |
| Dosis-Wirkungs-Beziehungen: | Welche Expositionshöhe kann eine Wirkung auslösen? |
| Exposition: | Unter welchen Bedingungen findet eine Exposition des Menschen statt? |
| Risiko: | Welche Eigenschaften charakterisieren das Risiko? Inwieweit unterstützen die Daten die Folgerungen zu Art und Ausmaß des Risikos? |

Neues Einstufungskonzept der DFG für krebserzeugende Stoffe

Tabelle 7:
Deskriptoren der EPA zur Risikoabschätzung für Kanzerogene

| |
|---|
| Um „Weight of Evidence“ zu berücksichtigen, werden folgende Standard-Deskriptoren eingeführt, verbunden mit einer kurzen Beschreibung der vorliegenden Information: |
| Known/Likely: Daten zu tumorerzeugenden Wirkungen und andere Schlüsseldaten sind vorhanden bzw. ausreichend, um eine krebserzeugende Wirksamkeit beim Menschen überzeugend nachzuweisen. |
| Cannot be Determined: Anhaltspunkt für tumorerzeugende Wirkungen bzw. andere Schlüsseldaten liegen vor, sind aber widersprüchlich bzw. von begrenzter Aussagekraft. Sie reichen nicht aus, um eine krebserzeugende Wirksamkeit beim Menschen überzeugend nachzuweisen. Im allgemeinen sind weitere Forschung und Untersuchungen erforderlich. |
| Not Likely: Experimentelle Hinweise sind ausreichend, um festzustellen, daß kein Anlaß zur Besorgnis bezüglich einer Gefährdung des Menschen vorhanden ist. |

Die Gruppe „known/likely“ beinhaltet Stoffe, die beim Menschen erwiesenermaßen krebserzeugend bzw. vermutlich krebserzeugend wirken. Der Deskriptor „cannot be determined“ wird verwendet, wenn die Daten nicht ausreichen, um eine krebserzeugende Wirkung beim Menschen nachzuweisen. „Not likely“ beinhaltet Stoffe, für die umfassende epidemiologische Untersuchungen keine kanzerogene Wirkung beim Menschen ergaben (in case of extensive human experience demonstrating lack of effect), die im Tierversuch bei zwei Spezies keine kanzerogene Wirkung erkennen ließen, deren Wirkungsmechanismus für den Menschen nicht relevant ist oder für die eine krebserzeugende Wirkung beim Menschen in einem bestimm-

ten Dosisbereich nicht wahrscheinlich ist.

Zu diesen Deskriptoren wird eine kurze Darstellung der erforderlichen Informationen gegeben, die auch die erforderliche Vorgehensweise zur Abschätzung einer Dosis-Wirkungs-Beziehung sowie den zugrundeliegenden Wirkungsmechanismus beschreibt. Auf der Basis dieser Informationen sowie der Extrapolation auf die Exposition beim Menschen erfolgt die Risikoabschätzung für den Menschen. Dafür sollten spezifische Dosis-Wirkungs-Modelle oder Extrapolationsmodelle herangezogen werden. Die Verwendung der linearen Extrapolation wird gegenüber spezifischen Kenntnissen vorgezogen.

Es muß hervorgehoben werden, daß das Ziel der EPA die Risikoabschätzung und nicht die Klassifizierung von krebserzeugenden Stoffen ist. Der Vorschlag stellt einen ausgezeichneten Überblick über die gegenwärtigen Erkenntnisse über Wirkungsmechanismen der Kanzerogenese dar und nutzt alle verfügbaren Methoden für eine Risikoabschätzung. Er stellt eine Verbesserung der Methoden zur Risikoabschätzung dar, obwohl er bisher von der EPA noch nicht umgesetzt wurde.

2.5 International Agency for Research on Cancer (IARC)

In den IARC-Monographien wird der Ausdruck Krebsrisiko für die Wahrscheinlichkeit verwendet, mit der die Exposition des Menschen gegenüber einem Agens zu Krebs führt. Diese Definition steht der toxikologischen Definition von Risiko gegenüber, das ist „die Inzidenz einer Wirkung innerhalb einer definierten Population, die gegenüber einer spezifischen Dosis exponiert war“. Deshalb werden von der IARC die Tumorinzidenzen, die bei einer möglichen Exposition des Menschen erhalten werden, bei der Einstufung von Stoffen nicht berücksichtigt. Allerdings werden in jeder Monographie Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung aus experimentellen bzw. epidemiologischen Untersuchungen, zu den Wirkungsmechanismen der kanzerogenen Effekte, frühere und gegen-

wärtige Exposition des Menschen, Quellen der Exposition, Bevölkerungsgruppen mit der höchsten Wahrscheinlichkeit einer Exposition und die zur Exposition beitragenden Faktoren beschrieben.

2.6 Arbeitsstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG)

Die Arbeitsstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat kürzlich einen Vorschlag zur Einstufung von Kanzerogenen veröffentlicht, der Wirkungsmechanismen, die Exposition und die Wirkungsstärke berücksichtigt [10, 11]. Es werden fünf Kategorien vorgeschlagen (Tabelle 8, siehe Seite 118). Die Kategorien 1 und 2 stimmen mit den Kategorien 1 und 2 der EU bzw. den Deskriptoren der EPA „known/likely“ überein. Kategorie 3 ist mit Kategorie 3 der EU bzw. „cannot be determined“ der EPA vergleichbar. In diesen Gruppen werden Informationen zur kanzerogenen Wirkung berücksichtigt. Bei der Einstufung in die neuen Kategorien 4 und 5 werden jedoch Informationen zur kanzerogenen Wirkungsstärke berücksichtigt. Bei Kategorie 4 werden Daten zum Wirkungsmechanismus herangezogen, die darauf hinweisen, daß bei Einhaltung eines MAK-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko zu erwarten ist. Die Einstufung wird besonders durch Hinweise unterstützt, daß Genotoxizität allenfalls eine untergeordnete Rolle spielt, so daß ein Schwellenwert

Neues Einstufungskonzept der DFG für krebserzeugende Stoffe

Tabelle 8:
Vorschlag der DFG-Arbeitsstoffkommission für neue Einstufungskriterien für Kanzerogene

| |
|--|
| Kategorie 1 Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen. |
| Kategorie 2 Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind. |
| Kategorie 3 Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlaß zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können. |
| Kategorie 4 Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen genotoxische Effekte keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Bei Einhaltung des MAK-Wertes ist kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten. |
| Kategorie 5 Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke jedoch als so gering erachtet wird, daß unter Einhaltung des MAK-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. |

angenommen werden kann. Dosis-Wirkungs-Beziehungen erhöhten Zellproliferation und veränderten Zelldifferenzierung und sind wichtige Aspekte. Ein Kandidat für diese Kategorie ist 1,4-Dioxan. In Kategorie 5 sollen genotoxische Stoffe eingestuft werden, deren Wirkungsstärke als so gering erachtet wird, daß unter Einhaltung des MAK-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Ein Kandidat für diese Kategorie ist Styrol.

3 Beispiele für Stoffe der Kategorien 4 und 5 der DFG-Arbeitsstoffkommission

3.1 1,4-Dioxan

Bei der Ratte führte 1,4-Dioxan zur Entstehung von Nasenhöhlen- und Lebertumoren. Verabreicht wurden Konzentrationen von 0,01; 0,1; 1,0 % im Trinkwasser. Bei den beiden höchsten Dosen traten Tumoren auf, sie waren aber auch hepato- und nephrotoxisch

[12]. Inhalationsversuche mit nicht-toxischen Konzentrationen (2 Jahre, 111 ml/m³) waren negativ. Die Rate der spontanen Lebertumoren bei Mäusen war signifikant erhöht.

Untersuchungen zur Genotoxizität ergaben im wesentlichen negative Ergebnisse [13]. In einem von drei Mikronukleustests wurden bei zytotoxischen Konzentrationen DNA-Strangbrüche in Rattenhepatozyten beobachtet [14 bis 17]. Bei In-vitro- [18] und In-vivo-Versuchen konnte keine nennenswerte Bindung von 1,4-Dioxan an die DNA nachgewiesen werden.

1,4-Dioxan war eine der ersten Substanzen, für die eine nichtlineare Toxikokinetik experimentell nachgewiesen wurde [19]. Morphologische und biochemische Veränderungen wurden erst bei Dioxan-Dosierungen beobachtet, die im Sättigungsbereich des Stoffwechsels liegen, d.h. bei Dosen, die nicht mehr entgiftet werden können. Bei chronischer Verabreichung hoher Dosen konnte eine Induktion des Stoffwechsels [20] sowie eine Stimulierung der Proliferation in der Rattenleber [21] nachgewiesen werden.

2-Hydroxyethoxyessigsäure wird als Entgiftungsprodukt und als Hauptausscheidungsprodukt angesehen, das jedoch im Gleichgewicht mit dem Lacton p-Dioxan-2-on steht. Möglicherweise ist die direkte und induzierbare alpha-Oxidation zu p-Dioxan-2-ol, das Halbacetal darstellt und im Gleichgewicht mit

einem Hydroxyaldehyd steht, der Aktivierungsweg [22].

Daraus wurde geschlossen, daß 1,4-Dioxan bei hohen Expositionskonzentrationen ein kanzerogenes Potential im Tierversuch besitzt. Die verfügbaren Daten sprechen dafür, daß genotoxische Eigenschaften, wenn überhaupt, keine wesentliche Rolle bei der Kanzerogenität spielen [23]. Zytotoxische Effekte stehen im Vordergrund der Prozesse, und diesen kann eine nichtlineare Toxikokinetik zugeordnet werden.

3.2 Styrol

Die bisher vorliegenden epidemiologischen Untersuchungen an Arbeitern in der Styrolproduzierenden und verarbeitenden Industrie [24, 25] gaben keine eindeutigen Hinweise auf eine mögliche kanzerogene Wirkung. Die Befunde hinsichtlich erhöhter Tumorinzidenzen des lymphatischen und hämatopoetischen Systems waren uneinheitlich. Darüber hinaus korrelierten die beobachteten Tumorinzidenzen nicht mit der kumulativen Styrolexposition. In den meisten Studien lagen außerdem Mischexpositionen mit anderen Stoffen vor (z.B. 1,3-Butadien, Ethylbenzol, Farbstoffe, Benzol).

In drei von elf Langzeitstudien mit Nagern wurden erhöhte Tumorinzidenzen gefunden. Zwei zeigten eine Zunahme von Lungentumo-

Neues Einstufungskonzept der DFG für krebserzeugende Stoffe

ren bei Mäusen, eine von Mammatumoren bei Ratten, diese allerdings nur im mittleren Dosisbereich. Vorläufige Daten aus zwei Langzeitstudien (Styrene Information and Research Center, USA) bestätigen, daß Lungentumorinzidenzen bei Mäusen erhöht sind, nicht dagegen bei Ratten.

In Mutagenitätsuntersuchungen *in vitro* war die Gegenwart metabolischer Aktivierungssysteme nötig, um positive Ergebnisse zu erzielen. Zytogenetische Studien an Versuchstieren und bei exponierten Arbeitern ergaben widersprüchliche Befunde [26, 24].

Styrol wird im Körper zu dem Epoxid Styrol-7,8-oxid metabolisiert, das *in vitro* und *in vivo* Makromoleküle alkyliert [24, 27]. Das Epoxid zeigt mutagene Wirkung *in vitro* und ist kanzerogen im Tierversuch [24].

Abschätzungen des Krebsrisikos durch Exposition gegenüber Styrol wurden auf der Grundlage der Bestimmung der inneren Belastung durch Styrol-7,8-oxid bzw. durch seine Addukte an Hämoglobin und DNA sowie unter Berücksichtigung der tierexperimentellen Ergebnisse aus Langzeitstudien durchgeführt [28, 29]. Für eine 40jährige Styrolexposition (20 ml Styroldampf/m³ Luft) am Arbeitsplatz (8h/d, 5d/w, 48w/a) wurden Krebsrisiken abgeschätzt, die im Bereich zwischen 1,7 und 7,5 pro 100 000 exponierte Personen liegen. Diese Risiken liegen unter dem Wert des unvermeidlichen

Risikos für endogen gebildetes Ethylenoxid (1,2 pro 10 000 Personen) [30].

Daraus wurde geschlossen, daß das Risiko, im Laufe des Lebens durch eine 40jährige Exposition am Arbeitsplatz gegen 20 ml Styrol/m³ Luft an Krebs zu erkranken, zwischen 1,7 bis 7,5 per 100 000 liegt. Dieses Risiko ist kleiner als das unvermeidliche Risiko durch endogen gebildetes Ethylenoxid, das bei ca. $1 \cdot 10^4$ liegt. Das Risiko kann daher als sehr gering angesehen werden, obwohl Styrol durch einen genotoxischen Mechanismus krebserzeugend wirken könnte.

Zusammenfassung

Die von den verschiedenen nationalen oder internationalen Gremien benutzten Systeme zur Einstufung von krebserzeugenden Stoffen wurden in den 70er Jahren entwickelt. Diese Einstufungen beruhen auf qualitativen Kriterien und berücksichtigen im wesentlichen Befunde aus Tierversuchen und der Epidemiologie.

Aufgrund fortschreitender Erkenntnisse bezüglich des Wirkungsmechanismus und der Wirkungsstärke von Kanzerogenen arbeiten verschiedene Gremien an einer Modifizierung ihrer Kriterien zur Einstufung von Kanzerogenen.

Die Differenzierung zwischen genotoxischen und nichtgenotoxischen Mechanismen und

die Berücksichtigung der Wirkungsstärke führen zu dem Vorschlag der Arbeitsstoffkommission, zwei weitere Gruppen von krebserzeugenden Stoffen einzuführen:

Stoffe, bei denen nichtgenotoxische Mechanismen bzw. Mechanismen mit einem Schwellenwert im Vordergrund stehen. Bis zu einer bestimmten Expositionshöhe ist kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten.

Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, aber mit einer so niedrigen Wirkungsstärke, daß sich bei einer bestimmten Expositionshöhe kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen ergibt.

Literatur

[1] International Agency for Research of Cancer IARC: IARC Monographs. Preamble, 12. Evaluation, Bd. 68, Lyon 1997

[2] American Conference of Governmental Industrial Hygienists ACGIH: Threshold Limit Values (TLVs) and Biological Exposure Indices (BEIs). ACGIH, Technical Affairs Office, Cincinnati, OH 45240 1997

[3] European Commission: Guidelines for Setting Specific Concentration Limits for Car-

cinogens in Annex I of Directive 67/548/EEC. Inclusion of Potency Considerations. Commission Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances, 16.07.1996

[4] OECD: Classification Systems on Carcinogens in OECD Countries – Similarities and Differences. Prepared by Norway and The Netherlands. Oslo and Bilthoven, Final Report, September 1995 (1995a)

[5] *Sanner, T., Dybing, E., Kroese, D., Roelfzema, H., Hardeng, S.*: Carcinogen Classification Systems: Similarities and Differences. *Reg. Toxicol. Pharmacol* 23 (1996), S. 128 - 138

[6] OECD: Report from the OECD Working Group on Harmonization of Classification and Labeling of Carcinogens, Washington DC, Oktober (1995b), S. 17 - 18

[7] Environmental Protection Agency EPA: Proposed Guidelines for Carcinogenic Risk Assessment. Office of Research and Development. U.S. Environmental Protection Agency. Washington, DC. EPA/600/P-92/003C, April 1996, Federal Register 61 (1996), S. 17 960-18 011

[8] National Research Council NRC: Risk assessment in the federal government. Managing the process. Committee on the Institutional Means for the Assessment of Risks

Neues Einstufungskonzept der DFG
für krebserzeugende Stoffe

to Public Health, Commission on Life Sciences, NRC. Washington, DC: National Academy Press 1983

[9] NRC: National Research Council. Science and judgement in risk assessment. Committee on Risk Assessment of Hazardous Air Pollutants, Commission on Life Sciences, NRC. Washington, DC: National Academy Press 1994

[10] Neumann, H.G., Thielmann, H.W., Filsler, J.G., Gelbke, H.P., Greim, H., Kappus, H., Norpoth, K.H., Reuter, U., Vamvakas, S., Wardenbach, P., Wichmann, H.E.: Vorschläge zur Änderung der Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 32 (1997a), S. 298—304

[11] Neumann, H.G., Thielmann, H.W., Filsler, J.G., Gelbke, H.P., Greim, H., Kappus, H., Norpoth, K.H., Reuter, U., Vamvakas, S., Wardenbach, P., Wichmann, H.E.: Proposed Changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. Regulatory Toxicology and Pharmacology; im Druck (1997b)

[12] Kociba, R.J., McCollister, S.B., Park, C., Torkelsen, T.R., Gehring, P.J.: 1,4-Dioxane. I: Results of a 2-year ingestion study in rats. Toxicol. Appl. Pharmacol. 30 (1974), S. 275 - 286

[13] Greim, H. (Hrsg.): 1,4-Dioxan. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. 23. Lieferung, VCH-Verlag, Weinheim 1996

[14] McFee, A.F., Abbott, M.G., Gultti, D.K., Shelby, M.D.: Results of mouse bone marrow micronucleus studies on 1,4-dioxane. Mutat. Res. 322 (1994), S. 145 - 148

[15] Mirkova, E.T.: Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutat. Res. 322 (1994), S. 142 - 144

[16] Mirkova, E., Ashby, J.: Activity of the rodent carcinogen 1,4-dioxane in the mouse bone marrow micronucleus assay. Mutat. Res. 216 (1989), S. 277

[17] Tinwell, H., Ashby, J.: Activity of 1,4-dioxane in mouse bone marrow micronucleus assay. Mutat. Res. 322 (1994), S. 148 - 150

[18] Woo, Y.T., Argus, M.F., Arcos, J.C.: Tissue subcellular distribution of ³H-dioxane in the rat and apparent lack of microsomal catalyzed covalent-binding in target tissue. Life Sci. 21 (1977), S. 1447 - 1456

[19] Gehring, P.J., Young, J.D.: Application of pharmacokinetic principles in prac-

- lice. Proceedings, 1st Int. Congr. Toxicol. (1978), S. 128 - 133
- [20] *Young, J.D., Braun, W.H., Gehring, P.J.*: The dose-dependent fate of 1,4-dioxane in rats. *J. Environm. Pathol. Toxicol.* 2 (1978), S. 263 - 282
- [21] BASF: Unpublished studies at CIIT, 19.10.1987
- [22] *Woo, Y.T., Lai, D.Y., Arcos, J.C., Argus, M.F.*: Ethylene glycol, diethylene glycol, dioxanes, and related compounds. In: *Chemical Induction of Cancer*, Bd. IIIB, S. 285 - 286. Academic Press, San Diego 1985
- [23] *Ashby, J.*: Series: Current issues in mutagenesis and carcinogenesis, No. 45. The genotoxicity of 1,4-dioxane. *Mutat. Res.* 322 (1994), S. 141 - 50
- [24] International Agency for Research on Cancer IARC: Styrene. IARC Monographs, Bd. 60, Lyon 1994
- [25] *Kolstad, H.A., Juel, K., Olsen, J., Lynge, E.*: Exposure to styrene and chronic health effects: mortality and incidence of solid cancers in the Danish reinforced plastics industry. *Occupat. Environm. Med.* 52 (1995), S. 320 - 327
- [26] *Henschler, D.* (Hrsg.): Styrol: Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 13. Lfg., VCH-Verlag, Weinheim (1987)
- [27] *Osterman-Golkar, S., Christakopoulos, A., Zorec, V., Svensson, K.*: Dosimetry of styrene 7,8-oxide in styrene- and styrene oxide-exposed mice and rats by quantification of haemoglobin adducts. *Chem.-Biol. Interact.* 95 (1995), S. 79 - 87
- [28] *Csanády, G.A., Kessler, W., Filser, J.G.*: Carcinogenic risk estimates for inhaled styrene based on the body burden of its metabolite styrene-7,8-oxide. *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. Pharmacol., Suppl.* 351 (1995), S. 122
- [29] *Filser, J.G., Kessler, W., Csanády, G.A.*: Different approaches to estimate the carcinogenic risk of styrene based on animal studies. *The SIRC Review* 3 (1) (1993b), S. 54
- [30] *Greim, H.* (Hrsg.): Ethylen. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, 19. Lieferung, VCH-Verlag, Weinheim 1993

Grenzwertunabhängige Konzeptionen

K. Bartels
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

1 Einleitung

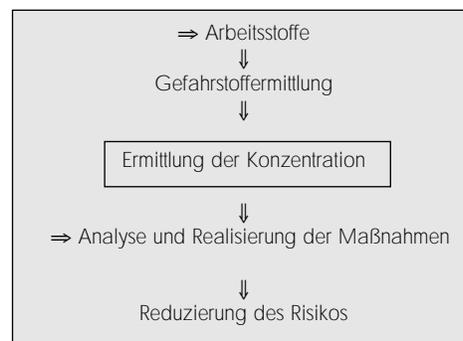
Als das Gefahrstoffrecht vor etwa 20 Jahren entwickelt wurde, war die Hoffnung groß, eine flächendeckende meßtechnische Überwachung in wenigen Jahren erreichen zu können. Diese Hoffnung hat mittlerweile einer nüchternen Beurteilung Platz gemacht. Nach realistischen Abschätzungen sind seit Inkrafttreten der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) insgesamt in weniger als 1 % aller Betriebe Gefahrstoffmessungen durchgeführt worden.

Das heißt, wir sind weit entfernt von einer flächendeckenden meßtechnischen Ermittlung der Gefahrstoffe in den Betrieben. Es drängt sich heute die Frage auf, ob neben der mit hohem Aufwand betriebenen Weiterentwicklung der Meßtechnik nicht auch andere Konzepte verstärkt werden müssen, um das Risiko durch Gefahrstoffe an den Arbeitsplätzen zu reduzieren, zumal die Ermittlung von Grenzwerten und die Realisierung von Maßnahmen nicht zwangsweise miteinander gekoppelt sind und so manch einer die Wiederholungsmessung der Realisierung von Maßnahmen vorzieht. Andere Konzepte können zumindest theoretisch leicht aus dem klassischen Ansatz des Arbeitsschutzes

⇒ Ermittlung ⇒ Analyse ⇒ Maßnahmen

abgeleitet werden. Auf Gefahrstoffe umgesetzt ergibt sich folgendes Bild (siehe Abbildung):

Abbildung:
Reduzierung des Gefahrstoffrisikos



Die drei markierten Ebenen ergeben die Ansatzpunkte für eine unmittelbare Reduzierung des Risikos durch Gefahrstoffe am Arbeitsplatz.

Allgemeine Hygienemaßnahmen, die völlig unabhängig von allen weitergehenden Maßnahmen der Gefahrstoffverordnung und des Arbeitsschutzgesetzes durchgeführt werden, können zu einer unmittelbaren Reduzierung des Gefahrstoffrisikos beitragen.

Der in der Gefahrstoffverordnung verankerte Ansatz des Ersatzes gefährlicher Stoffe durch ungefährliche Stoffe ist ein zweiter grenzwertunabhängiger Ansatz.

Während die Konzentrationsermittlung immer zunächst den Einzelfall betrachtet, ist es auch möglich, Maßnahmen aus übergreifenden

Grenzwertunabhängige Konzeptionen

Betrachtungen heraus abzuleiten und hierbei ganz auf Messungen zu verzichten oder die Einzelfalldaten für vergleichbare Verhältnisse heranzuziehen.

2 Grenzwertunabhängige Ansätze

Die Gefahrstoffverordnung schreibt keine allgemeine Meßverpflichtung vor.

§ 18 (1) GefStoffV

„Ist das Auftreten eines oder verschiedener gefährlicher Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz nicht sicher auszuschließen, so ist zu ermitteln, ob Grenzwerte überschritten sind.“

Das heißt, wenn ein Auftreten von Gefahrstoffen auszuschließen ist, ist keine Ermittlung von Grenzwerten erforderlich; die Ermittlung muß nicht in jedem Fall meßtechnisch erfolgen, es sind auch Abschätzungen (z.B. Rechenverfahren) denkbar.

2.1 Allgemeine Hygienemaßnahmen/ Mindeststandards

Im November 1997 hat der Ausschuß für Gefahrstoffe (AGS) die TRGS 500 "Schutzmaßnahmen: Mindeststandards" verabschiedet. (Die Veröffentlichung ist im März dieses Jahres erschienen.)

Die TRGS 500 beschreibt Schutzmaßnahmen, die beim Umgang mit Arbeitsstoffen generell – d.h. unabhängig von Ermittlungen und Grenzwertbeurteilungen – anzuwenden sind. Diese Maßnahmen sollen einen Mindestschutz des Arbeitnehmers vor stoffbedingten Gesundheits- und Sicherheitsgefahren sicherstellen, insbesondere vor dem Hintergrund, daß

- in Abhängigkeit von der Dosis (Konzentration, Häufigkeit und Dauer der Einwirkung) grundsätzlich alle Stoffe eine Gesundheitsgefahr darstellen können,
- auch nicht gekennzeichnete Arbeitsstoffe gefährliche Stoffe enthalten oder freisetzen können,
- bei vielen Stoffen die gefährlichen Eigenschaften noch nicht hinreichend bekannt bzw. vollständig geprüft sind,
- der wissenschaftliche Erkenntnisstand über das Zusammenwirken verschiedener Stoffe noch unzureichend ist.

Die TRGS enthält neben Maßnahmen zur Gestaltung der Arbeitsstätte und zur Arbeitsorganisation auch Mindeststandards zum Hautschutz und zum Schutz vor Stäuben, Gasen, Dämpfen und Nebeln. Diese leiten sich zum einen aus den Anforderungen des Arbeitsschutzgesetzes und der zugehörigen Verordnungen (z.B. der Arbeitsstättenverord-

nung), zum anderen aus der Gefahrstoffverordnung ab.

Die in dieser TRGS beschriebenen Maßnahmen sind entsprechend der jeweiligen betrieblichen Situation auszuwählen und erforderlichenfalls stoff- und arbeitsplatzbezogen anzupassen.

Beim Umgang mit Gefahrstoffen sind weitergehende Schutzmaßnahmen nach GefStoffV nicht erforderlich, wenn die Schutzmaßnahmen nach dieser TRGS den Gesundheitsschutz der Arbeitnehmer in ausreichendem Maße sicherstellen. Dies ist im Rahmen der Gefährdungsbeurteilung nachzuweisen und erforderlichenfalls zu dokumentieren.

Die in anderen Technischen Regeln formulierten stoff- und verfahrensspezifischen Schutzmaßnahmen sind zu berücksichtigen, wenn sie über die Anforderungen dieser TRGS hinausgehen.

Rechtsbasis für diese Technische Regel ist auch das Chemikaliengesetz, das in § 19 die Ermächtigung enthält,

„bei Stoffen und Zubereitungen, bei deren Verwendung gesundheitliche Beeinträchtigungen für die Beschäftigten auftreten können, allgemeine Grundsätze der Arbeitshygiene vorzuschreiben.“

Dieser Ansatz wird in der vor der Verabschiedung stehenden EG-Richtlinie zum Schutz von Gesundheit und Sicherheit der Arbeitnehmer

vor Gefährdungen durch chemische Stoffe konkretisiert.

Mit dieser Richtlinie werden Mindestanforderungen für den Schutz der Arbeitnehmer gegen tatsächliche oder mögliche Gefährdungen ihrer Gesundheit und Sicherheit durch die Wirkungen von am Arbeitsplatz vorhandenen chemischen Arbeitsstoffen oder aufgrund von Tätigkeiten mit chemischen Arbeitsstoffen festgelegt.

Folgende generelle Maßnahmen werden in der Richtlinie gefordert:

- Gestaltung des Arbeitsplatzes und Arbeitsorganisation
- Bereitstellung geeigneter Arbeitsmittel für den Umgang mit chemischen Arbeitsstoffen und entsprechende Wartungsverfahren zur Gewährleistung der Gesundheit und Sicherheit der Arbeitnehmer bei der Arbeit
- Begrenzung der Anzahl der Arbeitnehmer, die den chemischen Arbeitsmitteln ausgesetzt sind oder ausgesetzt sein können, auf ein Mindestmaß
- Begrenzung der Dauer und Intensität der Exposition auf ein Mindestmaß
- angemessene Hygienemaßnahmen
- Begrenzung der Menge der am Arbeitsplatz vorhandenen chemischen Arbeitsstoffe auf das für die Art der betreffenden Arbeit erforderliche Mindestmaß

Grenzwertunabhängige Konzeptionen

- geeignete Arbeitsverfahren, einschließlich Vorkehrungen für die sichere Handhabung, Lagerung und Beförderung von gefährlichen chemischen Arbeitsstoffen und von Abfällen, die derartige chemische Arbeitsstoffe enthalten, am Arbeitsplatz.

Die TRGS 500 greift die in der Arbeitnehmerschutzrichtlinie genannten Aspekte auf und legt konkrete Anforderungen für die Gestaltung der Arbeitsstätte, der Organisation, den Hautschutz, den Schutz vor Stäuben, Gasen, Dämpfen und Nebeln fest.

Die hier festgelegten Maßnahmen orientieren sich am „GM (gesunden Menschenverstand)“, sind ausgerichtet auf eine generelle Reduzierung des Gefahrstoffrisikos und bewegen sich im Vorfeld der meßtechnischen Beurteilung.

2.2 Ersatz gefährlicher Stoffe

Die TRGS 500 versucht im Vorfeld der Entscheidung, ob ein Gefahrstoff vorhanden ist oder nicht, das allgemeine Risiko durch Stoffeinwirkungen zu senken.

Ist die Ermittlung und Einstufung der Gefahrstoffe abgeschlossen, sieht die Gefahrstoffverordnung eine weitere generelle grenzwertunabhängige Maßnahme zur Reduzierung des Gefahrstoffrisikos vor: die Verpflichtung

zur Suche eines weniger gefährlichen oder gefahrlosen Ersatzstoffes.

Als das Ersatzstoffkonzept in der Gefahrstoffverordnung festgeschrieben wurde, war die Erwartung vieler hinsichtlich einer entscheidenden Verringerung des Stoffrisikos ähnlich hoch wie bei dem Problem der flächendeckenden meßtechnischen Überwachung der Betriebe. Auch in diesem Punkt hat die Realität die Wunschträume eingeholt. Vielfach scheitert ein Ersatz durch weniger gefährliche Stoffe daran, daß eine konkrete Wirkung erreicht werden soll, sich damit die Stoffpalette dramatisch reduziert und gelegentlich ein bekanntes Risiko durch ein zunächst unbekanntes Risiko ersetzt wird – aktuelles Beispiel hierfür ist sicherlich die Faserdiskussion.

Dennoch hat die Verpflichtung, nach weniger gefährlichen Stoffen zu suchen, auch positive Ergebnisse gezeigt, beispielhaft seien die lösemittelarmen Lacke in den unterschiedlichsten Anwendungsbereichen genannt. Das heißt im Einzelfall aber auch, für ganze Verwendungsbereiche senkt der Einsatz weniger gefährlicher Stoffe das Gesundheitsrisiko am Arbeitsplatz unmittelbar.

2.3 Anerkannte Verfahren und Methoden

Eine weitere Möglichkeit, eine direkte Risikominimierung zu erreichen, ist natürlich auf der

unmittelbaren Maßnahmenebene gegeben. Eine auf den Einzelfall ausgerichtete Maßnahme muß im nächsten Fall in aller Regel angepaßt werden. Bewährte verfahrenstechnische Lösungen zu beschreiben, zu verallgemeinern und hierfür die Kriterien nachvollziehbar zu formulieren, eröffnet jedoch die Möglichkeit einer allgemeinen behördlichen oder berufsgenossenschaftlichen Anerkennung.

So sind in den letzten Jahren verschiedene verfahrensspezifische Kriterien (VSK) entwickelt worden.

Das erste Beispiel für den klassischen Fall eines VSK waren die geschlossenen Umfüll- und Dosieranlagen für wäßrige Lösungen von Hydrazin, die im einzelnen in der ZH 1/109 beschrieben sind. Die Bedingungen für die verfahrensspezifischen Kriterien sind hier sehr klar formuliert:

„Die Forderung der Gefahrstoffverordnung, daß Hydrazindämpfe nicht frei werden dürfen, wird durch geschlossene Umfüll- und Dosiereinrichtungen erfüllt, wenn sie ordnungsgemäß installiert und gewartet sowie bestimmungsgemäß betrieben werden.

Wird trotz dieser Maßnahmen der Grenzwert (TRK-Wert) für Hydrazin nicht unterschritten, sind wirksame und hinsichtlich ihrer Trageigenschaften geeignete persönliche Schutzausrüstungen zu benutzen.

Diese Grundsätze enthalten Anforderungen für Bau, Ausrüstung und Betrieb von geschlossenen Umfüll- und Dosieranlagen für den Einsatz in Wasser- und Wasser-/Dampfsystemen. Diese Anforderungen sollen im Zusammenhang mit der Betriebsanleitung sicherstellen, daß beim bestimmungsgemäßen Betrieb der Anlagen

- der Grenzwert (TRK-Wert) für Hydrazin dauerhaft sicher eingehalten wird und*
- Hautkontakt mit Hydrazin ausgeschlossen ist.*

Anerkannte Anlagen

Beim bestimmungsgemäßen Betrieb anerkannter Anlagen kann der Anwender stets davon ausgehen, daß der Grenzwert (TRK-Wert) dauerhaft sicher eingehalten wird. Daher können folgende Schutzmaßnahmen entfallen:

- Konzentrationsmessungen nach § 18 Gefahrstoffverordnung*
- Vorsorgeuntersuchungen nach § 28 Gefahrstoffverordnung und § 3 UVV „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (VBG 100)*

Eine Anerkennung von geschlossenen Umfüll- und Dosiereinrichtungen für wäßrige Lösungen von Hydrazin im Sinne der Gefahrstoffverordnung wird auf Antrag des Herstellers, Vertreibers oder des Betreibers entweder von

Grenzwertunabhängige Konzeptionen

der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie oder von der für den Vollzug der Gefahrstoffverordnung zuständigen Landesbehörde ausgesprochen. Die Anerkennung gilt europaweit.

Dem Antrag sind der ausführliche Prüfbericht der sachverständigen Stelle, eine Skizze der Anlage und die Betriebsanleitung beizufügen.

Die Anerkennung wird ausgesprochen, wenn eine sachverständige Stelle die Anlage(n) einer Prüfung, bei Serienanlagen einer Baumusterprüfung, unterzogen hat und bescheinigt, daß die in diesen Grundsätzen enthaltenen Anforderungen erfüllt werden.

Die Verwendung anerkannter Anlagen wird in § 15 der UVV 'Umgang mit krebserzeugenden Gefahrstoffen' (VBG 113) verlangt. Die Anzeigepflicht nach § 37 Gefahrstoffverordnung bleibt bestehen."

In der TRGS 420 „Verfahrens- und stoffspezifische Kriterien für die dauerhafte sichere Einhaltung von Luftgrenzwerten (VSK)“ sind die Grundsätze für das Aufstellen von verfahrens- und stoffspezifischen Kriterien für die dauerhaft sichere Einhaltung von Luftgrenzwerten festgehalten. In einer Reihe weiterer Technischer Regeln sind darüber hinaus in den letzten Jahren verfahrensspezifische Bedingungen definiert worden.

So sind in der TRGS 554 „Dieselmotoremissionen (DME“ im letzten Jahr Bereiche beschrieben worden, in denen unter bestimmten Bedingungen auf weitergehende Messungen verzichtet werden kann. Beispielhaft sei der Bereich „Instandhaltung, Wartung für LKW-Werkstätten“ zitiert:

„(1) In LKW-Werkstätten werden an den Arbeitsständen allgemeine Wartungs- und Instandsetzungsarbeiten durchgeführt. Dazu zählen z.B. Bremsen-, Motor- und Getriebe-reparaturen, Karosseriearbeiten und Einstellarbeiten am Motor einschließlich AU-Messungen. Werden diese Arbeiten in einer Werkstatthalle ausgeführt, handelt es sich um einen kombinierten Instandsetzungs-, Wartungs- und Prüfbereich für AU-Messungen...

(2) Wird im Rahmen der Arbeitsbereichsanalyse festgestellt, daß die Werkstatthalle der LKW-Werkstatt mit Abgasabsaugungen bzw. Lüftungsanlagen entsprechend ausgerüstet ist, die bestimmungsgemäß verwendet werden, und ergibt eine DME-Expositionsmessung eine Konzentration von weniger als 50 % des TRK-Wertes, kann auf weitere DME-Expositionsmessungen im Rahmen der Arbeitsbereichsanalyse nach TRGS 402 verzichtet werden.

(3) Bei Anwendung von Absatz 2 können die Kontrollmessungen für die DME-Exposition

nach TRGS 402 durch regelmäßige, mindestens jährlich durchzuführende Prüfungen der Abgasabsaugungen bzw. Lüftungsanlagen entsprechend Abschnitt 6 'Sicherheitsregeln für Anlagen zur Luftreinhaltung am Arbeitsplatz' (ZH 1/140) ersetzt werden.

(4) Von 22 aus den Werkstatthallen von LKW-Werkstätten vorliegenden DME-Messungen lagen die Meßergebnisse im Bereich von 0,004 bis 0,100 mg/m³. 85 % der Meßergebnisse unterschritten den Wert von 0,064 mg/m³. Der TRK-Wert von 0,1 mg/m³ wurde von 95 % der Meßergebnisse unterschritten."

Auch in der TRGS 557 „Dioxine (polyhalogenierte Dibenzop-Dioxine und Dibenzofurane)“ sind Bereiche definiert worden, in denen auf weitergehende Messungen verzichtet werden kann, wenn vergleichbare Schutzmaßnahmen realisiert werden.

Ansätze zu einer unmittelbaren Festlegung des Standes der Technik und damit zu anerkannten bewährten Lösungen bzw. Verfahren enthält der Entwurf einer TRGS „Verfahrens- und stoffspezifische Kriterien (VSK) zur dauerhaft sicheren Einhaltung von Luftgrenzwerten bei Anlagen, Teilanlagen und Arbeitsverfahren“.

In dieser Technischen Regel, die in der nächsten AGS-Sitzung verabschiedet werden dürfte, werden in Abhängigkeit von der angewandten Technik (z.B. Funktionselement Faltenbalgdichtung) die Bedingungen für den

Verzicht auf Messungen für Anlagen, Teilanlagen und Arbeitsverfahren festgelegt. Auf Messungen kann verzichtet werden, wenn das Auftreten von Gefahrstoffen ausgeschlossen, d.h. die Dichtheit eines Funktionselementes bzw. einer Funktionseinheit gewährleistet ist, wobei diese Gewährleistung durch eine unmittelbare Überwachung erfolgt.

Die Entwicklung weiterer verfahrensspezifischer Kriterien ist wünschenswert. Die auftretenden Probleme liegen jedoch auf der Hand. Nur bei völlig geschlossenen Systemen spielen der veränderte Stoffeinsatz und die Randbedingungen zur Anwendung der Verfahrenskriterien keine Rolle. Die völlig geschlossenen Systeme sind jedoch leider nicht der häufigste Praxisfall.

Neben der Beurteilung ganzer Verfahren oder entsprechender Funktionseinheiten sind in den vergangenen Jahren auch bauartgeprüfte Maschinen und Geräte als emissionsarm anerkannt worden. Diese Anerkennung ist gewissermaßen ein Sonderfall der verfahrensspezifischen Kriterien; beispielhaft sei die berufsgenossenschaftliche Anerkennung von Staubsaugern genannt.

3 Zusammenfassung

Die Messung von Gefahrstoffen vor Ort hat nach wie vor eine erhebliche Bedeutung. Eine flächendeckende Beurteilung der Expositionsbedingungen ist hierdurch jedoch nicht

Grenzwertunabhängige Konzeptionen

möglich, da immer nur Momentaufnahmen von Einzelfällen erfaßt werden können. Alle anderen Konzepte der unmittelbaren Verringerung der Gefahrstoffexposition sind parallel weiterzuentwickeln.

Zusätzliche tätigkeits- und verfahrensspezifische Kriterien, die dem fortschrittlichen Stand der Technik entsprechen, sind dringend zu erarbeiten.

Die Ermittlung von Gefahrstoffen und die Maßnahmen zur Begrenzung dürfen nicht isoliert weiterentwickelt, sondern in einer gemeinsamen Strategie zusammengeführt werden. Diese Gesamtstrategie kann dazu beitragen, in vielen vergleichbaren Tätigkeitsbereichen Maßnahmen zur Expositionsverringerung generell festzulegen und die Messungen nur dort sinnvoll anzusetzen, wo andere Maßnahmen wegen fehlender Erfahrungen oder spezifischer Gegebenheiten nicht zum Erfolg führen können. So gesehen können sich alle Maßnahmen zur Reduzierung des gesundheitlichen Risikos durch Gefahrstoffe sinnvoll ergänzen.

Literatur

Coenen, W., Blome, H., Stamm, R., Siekmann, H., Lichtenstein, N., Kleine, H., Pfeif-

fer, W.: Gefahrstoffe: Messung, Beurteilung, Schutzmaßnahmen. BIA-Report 4/94. Hrsg.: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), Sankt Augustin 1994

Verordnung zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Gefahrstoffverordnung – GefStoffV) vom 26. Oktober 1993 i. d. F. vom 15. April 1997

Technische Regeln für Gefahrstoffe: Verfahrens- und stoffspezifische Kriterien für die dauerhaft sichere Einhaltung von Luftgrenzwerten (VSK). (TRGS 420) Carl Heymanns Verlag, Köln

Technische Regeln für Gefahrstoffe: Verfahrens- und stoffspezifische Kriterien (VSK) zur dauerhaft sicheren Einhaltung von Luftgrenzwerten bei Anlagen, Teilanlagen und Arbeitsverfahren (noch unveröffentlicht)

Technische Regeln für Gefahrstoffe: Schutzmaßnahmen: Mindeststandards. (TRGS 500) (noch unveröffentlicht)

Technische Regeln für Gefahrstoffe: Dieselmotoremissionen (DME). (TRGS 554) Carl Heymanns Verlag, Köln

Technische Regeln für Gefahrstoffe: Dioxine. (TRGS 557) Carl Heymanns Verlag, Köln

Krebsrisiko von Trichlorethylen und Perchlorethylen

D. Henschler
Institut für Toxikologie der Universität Würzburg

Tri- und Perchlorethylen haben als Lösemittel große technische Bedeutung. Sie sind seit ca. 1920 (TRI) und 1925 (TETRA) in Gebrauch. Ihre Hauptanwendung besteht im Entfetten von Metalloberflächen. TETRA wird seit den 50er Jahren zunehmend auch in der chemischen Kleiderreinigung eingesetzt. Andere Anwendungen, obwohl groß an Zahl, treten anteilmäßig weit zurück. Die Produktion von TRI erreichte weltweit Anfang der 80er Jahre ein Maximum mit ca. 500 000 t, seither ist sie leicht rückläufig, teils weil Luftreinhaltevorschriften und Verbesserung der Rückgewinnung eingeführt wurden, teils weil auf andere Lösemittel, v.a. TETRA, umgestellt wurde. Die Produktionsziffern für TETRA lagen und liegen höher (1983 ca. 650 000 t), die rückläufige Tendenz ist hier schwächer. Bestrebungen zum Übergang auf Ersatzstoffe stoßen auf Schwierigkeiten: 1,1,1-Trichlorethan ist stark klimaschädigend, Dichlormethan bringt bei toxikologisch-gesundheitlicher Betrachtung bisher keine Vorteile, fluorierte Verbindungen sind teurer und genügen nicht voll den technischen Anforderungen.

1976 berichtete das National Cancer Institute in den USA erstmals über krebserzeugende Wirksamkeit von TRI im Tierversuch an Mäusen und Ratten [1]. Dabei sind sehr hohe Dosen mit der Schlundsonde verabfolgt worden – Bedingungen, die der Exposition am Arbeitsplatz nicht vergleichbar sind und die Gefährdungsabschätzung erschweren. Man verwendete technisches TRI, das nach unserer

eigenen Analyse als Stabilisatoren Epichlorhydrin und Epoxybutan enthielt [2], beides notorisch mutagene und krebserzeugende Stoffe. Wiederholung der Versuche mit anderen Stabilisatoren änderte wenig an den Befunden [3]. Seither sind mehrere weitere Tierversuche sowie epidemiologische Untersuchungen durchgeführt worden. Hinzu kommen zahlreiche Befunde aus der toxikologischen Wirkungsforschung, v.a. die Toxikokinetik betreffend, die für die Risikobewertung bedeutsam sind. Im folgenden werden diese drei Felder für TRI und TETRA jeweils getrennt behandelt, wobei der gebotenen Kürze wegen auf Übersichten jüngerer Datums zurückgegriffen wird.

1 Trichlorethylen

Tierversuche

In den vorerwähnten Studien des National Cancer Institute [1] und National Toxicology Program [3] zeigten sich an Mäusen Lebertumoren, an Ratten Nierenzellkarzinome; beide Spezies entwickelten dosisabhängig schwere Nierenschäden bei beiden Geschlechtern. Ähnliche Befunde wurden in einer weiteren Studie erhoben [4]. Inhalationsversuche mit Konzentrationen, die noch im Bereiche derer lagen, die früher an Arbeitsplätzen angetroffen wurden, ergaben an Mäusen erhöhte Raten an Lungentumoren und Lymphomen, an Ratten Leydigzelltumoren

Krebsrisiko von Trichlorethylen und Perchlorethylen

und einige Nierenzellkarzinome, die mit starker Nephrotoxizität einhergingen [4]. Andere Inhalationsversuche an Mäusen, Ratten und Hamstern brachten keine Erhöhung der Tumorraten [5] (Übersichten bei [6, 7]).

Aus diesen Befunden ist zu schließen: TRI erzeugt in sehr hohen, oralen Dosen eine Vermehrung hepatocellulärer Tumoren, die für die benutzten Mäusestämme spezifisch und im Hinblick auf den Menschen schwer zu interpretieren ist. TRI entfaltet starke nephrotoxische Effekte an Mäusen und Ratten und eine schwache nierenkrebserzeugende Wirkung an Ratten. Die International Agency for Research on Cancer (IARC) stufte 1995 TRI als „sufficient evidence for carcinogenicity in experimental animals“ ein [8], in der deutschen MAK-Werte-Liste wird TRI seit 1976 in Kategorie IIIB (begründet krebsverdächtig) geführt.

Epidemiologische Studien

In der IARC-Bewertung sind vier Kohorten- und zehn Fall/Kontroll-Studien ausgewertet worden [8]. Eine neuere Zusammenstellung nennt sechs Kohorten- und sechs Fall/Kontroll-Studien [9]. Die meisten Kohortenstudien erfassen – soweit untersucht – Kollektive mit relativ geringer Exposition, jedenfalls deutlich unter dem früheren MAK-Wert von 50 ml/m^3 . Die Fall/Kontroll-Untersuchungen erfassen die Exposition durchweg unzureichend, überwiegend waren auch andere Arbeitsstoffe bzw. Lösemittel beteiligt oder

nicht klar abzugrenzen. Die IARC mißt den Kohortenstudien höhere Aussagekraft zu und kommt zu dem Ergebnis, daß TRI mit einem erhöhten Risiko für Leber- und Gallengangskrebs sowie Non-Hodgkinlymphomen verknüpft ist. In einer Fall/Kontroll-Studie war die Nierenzellkarzinomrate deutlich [10], in anderen wenig oder nicht erhöht. Wegen der von Studie zu Studie stark schwankenden Resultate stufte IARC TRI in Gruppe 2A (limited evidence for carcinogenicity in humans) ein.

Zwei weitere epidemiologische Studien sind von uns selbst in Deutschland eingeleitet worden. In einer Kartonagenfabrik ereigneten sich unter langfristiger Exposition gegenüber sehr hohen TRI-Konzentrationen fünf Fälle von Tumoren der Harnwege, davon vier Nierenzellkarzinome unter 169 Beschäftigten gegenüber 0,628 erwarteten, was zu einer SIR von 7,97 führte [11]. In einer daraufhin durchgeführten Fall/Kontroll-Studie an 58 Nierenzellkarzinomfällen waren 19 TRI exponiert, und zwar langfristig und schwer. Im Vergleich mit 84 Kontrollen (Unfallpatienten) ergab sich eine OR von 10,80 mit hoher statistischer Signifikanz [12]. Dies veranlaßte die MAK-Kommission, TRI 1996 in die Kategorie III A1 (eindeutig kanzerogen im Menschen) einzustufen [7].

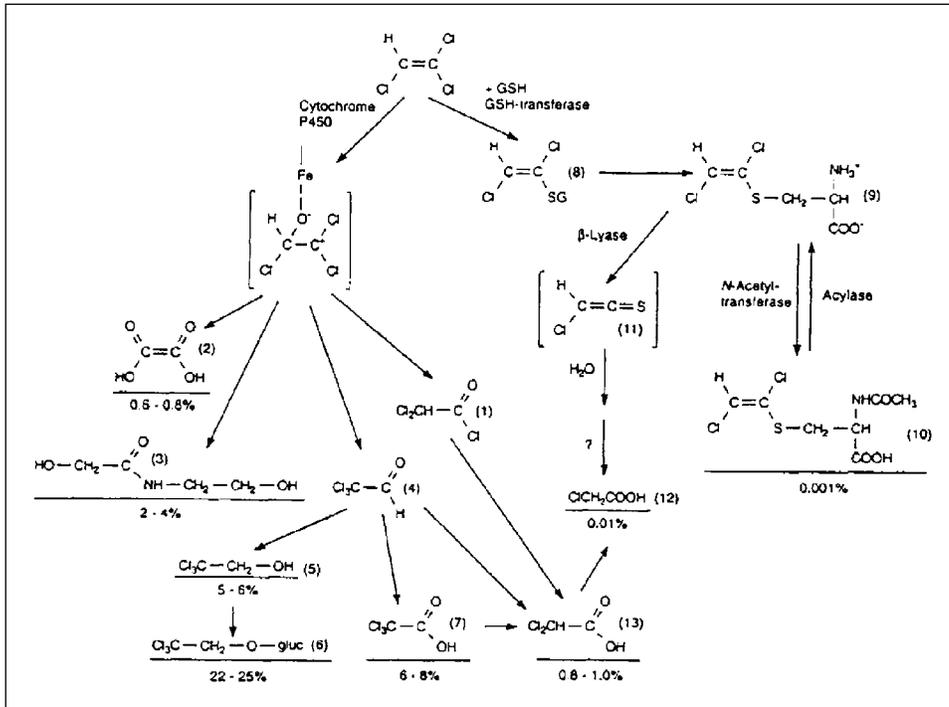
Mechanistische Untersuchungen

Toxikokinetik einschließlich Metabolismus von TRI sind seit langem intensiv untersucht

worden. Von besonderer Bedeutung für die Frage der Kanzerogenität ist der Stoffwechsel (Abbildung 1). Das komplexe Geschehen bei der Biotransformation ist in seinen Wegen und Anteilen erheblichen Schwankungen von Spezies zu Spezies, Stamm zu Stamm, Geschlecht zu Geschlecht und im Menschen

– soweit untersucht – von Individuum zu Individuum unterworfen. Da aber Nephrotoxizität und Nierentumoren sowohl in Ratte und Mensch beobachtet wurden und die Wege in beiden Spezies grundsätzlich gleich sind (Übersicht in [13]), ist hier in Abbildung 1 das Beispiel der Ratte quantitativ spezifiziert.

Abbildung 1:
 Schema des Metabolismus von Trichlorethylen nach einmaliger Verabfolgung an Ratten
 links: oxidativer, rechts: reduktiver Metabolismus
 unterstrichen: im Harn identifizierte und quantifizierte (Prozentzahlen als Anteile der Ausgangsdosis)
 Ausscheidungsprodukte: Zahlen in Klammern



Krebsrisiko von Trichlorethylen und Perchlorethylen

Es existieren zwei Hauptwege: ein oxidativer und ein reduktiver. Im oxidativen wird durch mischfunktionelle Oxigenasen vom P-450-Typ über eine hypothetische Zwischenstufe eine Reihe von harnfähigen Endprodukten gebildet. Den größten Anteil macht Trichlorethanol, frei (Nr. 5 in Abb. 1) oder an Glukuronsäure gekoppelt (6) aus (zusammen ca. 30 %), daneben Trichloressigsäure (7), Dichloressigsäure (13), Oxalsäure (2) und N-Hydroxyacetylaminoethanol (3). Als reaktive Intermediate sind hier die (wegen der hohen Reaktivität nicht identifizierbare) erste oxidative Zwischenstufe (möglicherweise TRI-Epoxid) und Dichloracetylchlorid (1) zu betrachten; evtl. auch Trichloracetaldehyd (4).

Daneben kann TRI auch in einem zweiten Weg enzymatisch durch Glutathiontransferasen an Glutathion gekoppelt werden. Das Glutathionaddukt (8) ist als Galleausscheidungsprodukt identifiziert worden. Es wird – in Leber, Niere und möglicherweise Darm – durch Abspaltung von Glutamat mittels Aminotransferase und von Glycin mittels Peptidase in das Cysteinaddukt (Dichlorvinylcystein, DCVC) übergeführt. Dieses Addukt reichert sich spezifisch in Nierentubuluszellen an und wird dort durch das Enzym β -Lyase so gespalten, daß der Schwefel des Cysteins auf dem Fremdstoffrest des TRI verbleibt; das entstehende vinylische Thiol ist extrem instabil und zerfällt in das ebenfalls hoch reaktive Chlorthioketen (11), das unter Modellbedingungen identifiziert worden ist [14] und mit

essentiellen Makromolekülen wie DNA [15] oder Proteinen [16] reagiert.

DCVC kann daneben durch enzymatische Kopplung an Essigsäure in die entsprechende, harnfähige Mercaptursäure (10) umgewandelt werden; die Reaktion kann in vivo auch umgekehrt ablaufen: Die Mercaptursäure ist dann selbst (wieder) nephrotoxisch, indem durch Hydrolyse die Essigsäure wieder abgespalten und das toxische Intermediat DCVC (9) erneut freigesetzt wird. Das Thioketen kann weiteres durch Hydrolyse in Monochloressigsäure (12) übergeführt werden, die seit langem als Harnmetabolit von TRI bekannt ist. Ihr Anteil am Gesamtumsatz ist gering (bei Mensch und Ratte etwa 0,2 %). Wieviel aber tatsächlich über Glutathionkopplung aktiviert wird, kann z.Z. wegen der komplexen enzymatischen Reaktionen und mangels Meßbarkeit der entscheidenden Intermediate nicht verlässlich abgeschätzt werden; da offensichtlich wegen der hohen Reaktivität des Chlorthioketens vieles an unwichtige Proteine gebunden oder hydrolysiert wird, kann aus den meßbaren Ausscheidungsprodukten nicht ohne weiteres auf die Toxizität geschlossen werden. DCVC existiert in zwei Stellungsisomeren: 1,2- und 2,2-Dichlorvinylcystein. Nur die 1,2-Form ist nephrotoxisch und mutagen (Übersicht bei [13]), es kommt also auf das Verhältnis der beiden Isomeren im Harn an (s.u.).

Ein weiterer Bioaktivierungsweg ist kürzlich aufgefunden worden: Mercaptursäuren des

Typs (9) können am Schwefel durch P 450 3A1/2 zum Sulfoxid oxidiert werden (Abbildung 2). Dieses hat elektrophile Eigenschaften und trägt möglicherweise mehr zur Nephrotoxizität bei als die β -Lyasespaltung [17].

Die Endstufen der Bioaktivierung: β -Lyasespaltung und Sulfoxidierung spielen sich bevorzugt in der Niere ab. Sie liefern im Verein mit der ausgewiesenen Anreicherung der Cysteinaddukte in den Nierentubuluszellen, dem Ursprung der Nephrokanzerogenese,

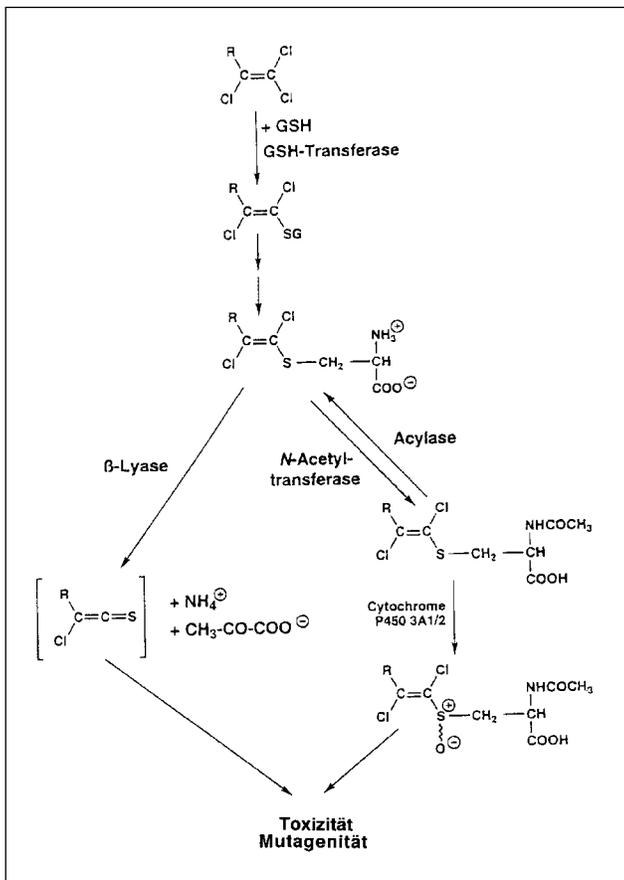


Abbildung 2:
Zweifache Bioaktivierung von Trichlorethylen (R=H) und Tetrachlorethylen (R=Cl) über β -Lyasespaltung (links) und Sulfoxidierung (rechts); Thioketen und Sulfoxid sind beide ultimale reaktive Intermediate und führen zu Nephrotoxizität

eine plausible Erklärung für die hohe Organspezifität von TRI und dessen krebszeugender Wirkung.

2 Tetrachlorethylen

Tierversuche

Es liegen Studien mit oraler Verabfolgung und Inhalation vor. Tägliche Zufuhr hoher Dosen in den Magen führte bei Mäusen zur Zunahme hepatocellulärer Adenome und Karzinome, bei Ratten zu stark ausgeprägten Nierenschäden [18]. Inhalation von 100 und 200 ml/m³ (6 Std. täglich, 5 Tage/Woche, 103 Wochen) führte bei Mäusen ebenfalls zu vermehrter Bildung von Lebertumoren, bei männlichen Ratten (hier 200 und 400 ml/m³) erhöhte sich die Rate monokleärer Leukämien sowie von Nierenzelladenomen und -karzinomen, dazu zeigten sich dosisabhängig Nierenschäden der Art, die als Vorstufe der Tumorbildung gelten [19]. Ein Inhalationsversuch an Ratten mit 300 und 600 ml/m³ blieb negativ; es wurde allerdings nur zwölf Monate lang exponiert, zu kurz für die Tumorausbildung [20]. Aufgrund dieser Befunde stufte IARC TETRA 1995 als „sufficient evidence for carcinogenicity in experimental animals“ ein, in der deutschen MAK-Werte-Liste wird der Stoff seit 1988 in Kategorie IIIB (begründet krebsverdächtig) geführt. Der MAK-Wert wurde 1961 auf 100 ml/m³ festgesetzt und 1982 auf 50 ml/m³ herabgesetzt.

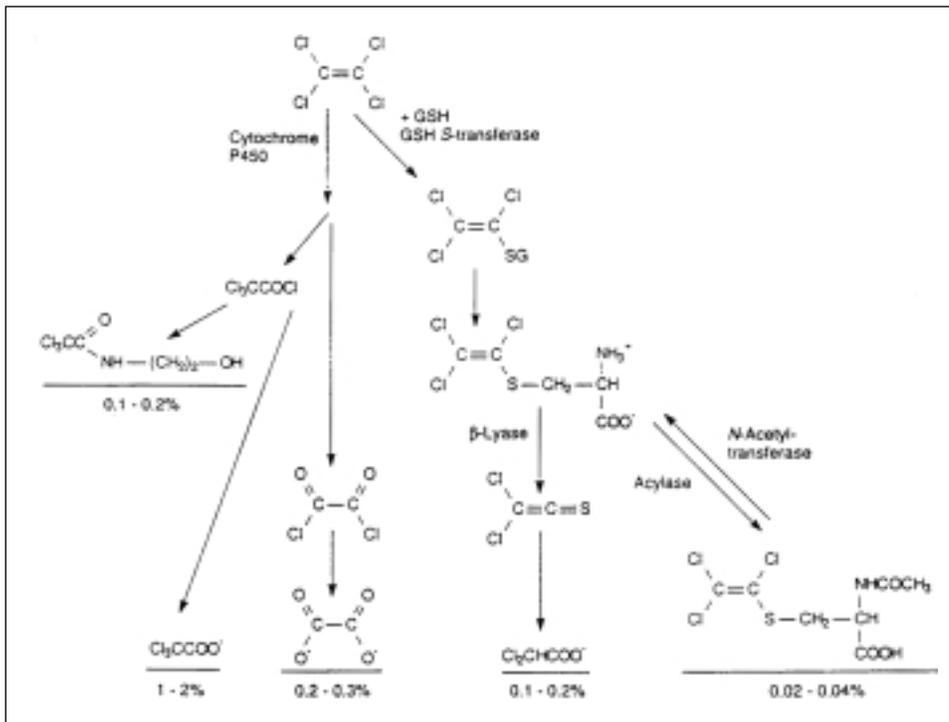
Epidemiologische Studien

Die vorliegenden Untersuchungen sind von IARC 1995 bewertet worden [8]. In fünf Kohortenstudien ergab sich eine signifikante Zunahme von Ösophagus- und Cervixtumoren sowie von Non-Hodgkinlymphomen. Nierenzellkarzinome waren in zwei von fünf Untersuchungen erhöht, in Fall/Kontroll-Studien war diese Tumorart in drei Berichten erhöht. Die Expositionsbeschreibungen erlauben nicht immer eine klare Zuordnung zu TETRA. Die Erhöhung der Nierenzellkarzinomraten ist nur in einer Studie statistisch signifikant. Faßt man alle Untersuchungen, bei denen TETRA-Exposition eindeutig oder wahrscheinlich ausgewiesen ist, in einer Metaanalyse zusammen, so ergibt sich eine OR von 1,49 ($p < 0,05$) [21]. IARC hat TETRA in Gruppe 2A (probably carcinogenic to humans) eingestuft, und zwar wegen einer Erhöhung der Raten an Ösophagus- und Cervixkrebs und Non-Hodgkinlymphomen.

Mechanistische Untersuchungen

Sowohl die Toxikokinetik als auch der Metabolismus von TETRA sind ähnlich intensiv studiert worden wie bei TRI. Während das letztere einem sehr lebhaften Stoffwechsel unterliegt, werden vom aufgenommenen TETRA nur wenige Prozent metabolisiert. Wiederum existieren ein oxidativer und ein reduktiver Weg (Abbildung 3). Der oxidative

Abbildung 3:
 Schema des Metabolismus von Tetrachlorethylen nach einer einmaligen Dosis in den Magen von Ratten
 links: oxidativer, rechts: reduktiver Stoffwechsel
 unterstrichen: im Harn identifizierte und quantifizierte (Prozentzahlen als Anteile der Ausgangsdosis)
 Ausscheidungsprodukte:weitere Erklärung im Text



überwiegt und führt, nach Durchlaufen einer nicht identifizierbaren Zwischenstufe, zu Trichloroessigsäure als Hauptmetabolit, daneben Oxalsäure und N-Trichloroacetyl ethanolamin als Harnausscheidungsprodukte. Der reduktive Weg läuft wiederum über Kopplung an

Glutathion, weitere Prozessierung zu 1,2,2-Trichlorovinylcystein (TCVC) und der Ausbildung eines Dichlorthioketens nach Spaltung von TCVC durch β-Lyase. Dichlorthioketen kann Makromoleküle acylieren oder durch Hydrolyse Dichloroessigsäure liefern, die im Harn

Krebsrisiko von Trichlorethylen und Perchlorethylen

nachweisbar ist. Analog zum TRI kann TCVC durch Kopplung an Essigsäure in die entsprechende Merkaptursäure übergeführt werden, die als wesentlicher Harnmetabolit bestimmt werden kann. Auch bei der Merkaptursäure aus TETRA ist Sulfoxidierung (vgl. Abb. 2) im Modellversuch nachgewiesen [22]. Sowohl oxidativer wie reduktiver Stoffwechsel laufen in Mensch und Ratte gleichermaßen wie bei TRI ab; ein wesentlicher quantitativer Unterschied besteht darin, daß – gemessen an den im Harn bestimmbar Endprodukten (vgl. Abbildungen 1 und 3) – bei TETRA deutlich mehr über den reduktiven Weg läuft als bei TRI.

3 Vergleich von TRI und TETRA

Beide chlorierten Ethenderivate erzeugen im Tierversuch Nierenschäden und Nierenzellkarzinome. Auch beim beruflich exponierten Menschen sind Nierenzellkarzinome nach Einwirkung beider Lösemittel beobachtet worden. Die Bioaktivierungsmechanismen, die zu Nierenschaden und Nierenkrebs führen, sind identisch. Die in epidemiologischen Ansätzen bisher festgestellten Erhöhungen der Nierenzellkrebsraten sind – alle Resultate zusammengenommen – an der Grenze der Signifikanz; bei TETRA ist die Datenlage vergleichsweise dichter, aber noch nicht so gestaltet, daß von einer eindeutigen Korrelation gesprochen werden kann, die einen Ursachenzusammenhang überzeugend macht. In

einer solchen Situation sucht die wissenschaftliche Analyse nach weiterer Evidenz. Sie kann aus der Art der epidemiologischen Ansätze einerseits und aus biologischer Plausibilität andererseits abgeleitet werden:

1. Bei den vorliegenden Kohorten- wie bei den Fall/Kontroll-Studien ist die Exposition – soweit überhaupt hinreichend quantifiziert – meist relativ niedrig gewesen, d.h. deutlich unter dem damals gültigen MAK-Wert. Anders bei den neuen Untersuchungen mit hohen Inzidenzraten [11, 12], wo exorbitant hohe Dosen über lange Zeiträume eingewirkt haben. Insofern besteht kein grundsätzlicher Widerspruch zu den unterschiedlichen Ergebnissen.
2. Die Expositionsbeschreibung ist in den früheren Studien z.T. wenig spezifisch, d.h. neben TRI bzw. TETRA haben oft andere Lösemittel eingewirkt. Anders bei der neuen deutschen Cluster-Studie [11], wo ausschließlich TRI vorgelegen hat und wo extensive Arbeitsplatzanalysen im Einzelfall vorgenommen worden sind [12].
3. Frühere Studien erfaßten überwiegend die Mortalität. Diese ist bei Nierenkarzinomen kein geeigneter Indikator für das Risiko, da unter heutigen Bedingungen Nephrektomie überwiegend zur Heilung führt. Erfassung der Inzidenz wird der Situation weitaus mehr gerecht.

Für eine Ursachenbeziehung sprechen folgende Tatsachen:

- ❑ Die Tumorart ist bei Mensch und Versuchstier identisch.
- ❑ Die metabolischen Bioaktivierungsvorgänge laufen in Mensch und Versuchstier in gleicher Weise ab, was direkte Extrapolation auf diesem Felde ermöglicht.
- ❑ Die abgeleitete Theorie der Wirkung wird in ihrer Konsistenz erhöht durch den Nachweis, daß zwei weitere, strukturverwandte Verbindungen ebenfalls nephrotoxisch und nephrokanzerogen sind: Hexachlorbutadien und Dichloracetylen, wobei letzteres spontan mit Glutathion reagiert und der metabolischen Kopplung nicht bedarf. Es setzt sich direkt und ausschließlich zu dem stark toxischen Isomer 1,2-DCVC um. DCA ist um ein Vielfaches wirksamer als TRI und TETRA (Details in [13]).
- ❑ Bei TRI bildet der Mensch – gemessen an der Ausscheidung der Endprodukte im Harn – mehr 1,2-DCVC, die eigentliche Vorstufe der ultimalen elektrophilen Intermediate als die Ratte [23]. Dies kann als Hinweis auf eine höhere Empfindlichkeit des Menschen gelten.
- ❑ Bei TETRA scheint, nach noch unveröffentlichten Untersuchungen, der Mensch weniger Metaboliten über den Glutathionkopplungsweg zu bilden als die Ratte.

Die Vorstufe des ultimalen Elektrophils 1,2,2-TCVC ist aber deutlich stärker nephrotoxisch als 1,2-DCVC [24].

- ❑ Beim Vergleich von TRI-exponierten Kollektiven, die Nierenzellkarzinom entwickelt haben, mit solchen ohne diesen Tumor, wird bei den Tumorträgern eine hoch signifikante Häufung genetisch fixierter Glutathiontransferasen, die für die TRI-Aktivierung verantwortlich sind, gefunden [25].
- ❑ An Nierenzelltumorpatienten ist der Nachweis erbracht worden, daß TRI spezifische, somatische Mutationen an dem tumorassoziierten von Hippel-Lindau-Tumorsuppressor-Gen erzeugt [26].
- ❑ Obwohl z.Z. nicht endgültig entschieden werden kann, ob der Mensch gleich, mehr oder weniger empfindlich für die Nephrokanzerogenese durch TRI/TETRA ist als das Versuchstier, sprechen doch neuere Befunde für eine hohe Empfindlichkeit für toxische Veränderungen der Niere nach beruflicher Einwirkung der Stoffe auch im und unterhalb des Bereiches des gültigen MAK-Wertes. Sowohl TRI als auch TETRA lösen an den proximalen Nierentubuluszellen, die Ursprung der Karzinombildung sind, Veränderungen auch im Niedrigkonzentrationsbereich aus (Übersichten bei [7, 13]). Im Tierversuch ist Nierenzellkarzinom stets vergesellschaftet mit chronischer Nieren-

Krebsrisiko von Trichlorethylen und Perchlorethylen

toxizität. Auch leichte Veränderungen sind als Vorstufen von Zelltod einzustufen. Zelltod und regenerative Proliferation sind eine Voraussetzung für maligne Entartung. Ältere Untersuchungen, die zu negativen Befunden in Hinsicht auf Nierentoxizität bei TRI- und TETRA-Exponierten führten, stehen nicht notwendig im Widerspruch zu den neueren Arbeiten; denn diese sind mit empfindlicheren Methoden durchgeführt worden. Ebenso wenig belegen sie, daß nicht unter früheren Expositionsverhältnissen bei sorglosem Umgang mit den Lösemitteln viel stärkere Veränderungen bestanden. Die nunmehr ausgewiesene hohe Empfindlichkeit der menschlichen Niere für Schäden auch in niedrigen Konzentrationsbereichen, für die eine genetische Prädisposition verantwortlich sein kann [27], ist eine starke Stütze für einen ursächlichen Zusammenhang.

Alle diese Befunde und Argumente unterstützen die Theorie und erhöhen die Wahrscheinlichkeit, daß TRI und TETRA auch beim Menschen Nierenzellkarzinome auslösen können. Nach den bisherigen retrospektiven epidemiologischen Studien bedarf es aber der langfristigen intensiven Exposition. Sie muß im Einzelfall, der etwa versicherungsrechtlich auf Ursachenzusammenhang zu prüfen ist, nachgewiesen bzw. hinreichend wahrscheinlich gemacht werden. Da sich zufolge intensiver Schutzmaßnahmen die Expo-

sition an den Arbeitsplätzen ständig vermindert, können heutige Luftmessungen nicht mehr zum Vergleich herangezogen werden. In früheren Jahrzehnten war die Exposition in der Regel viel höher, da sorgloser mit den Stoffen umgegangen wurde. Dies waren aber die für eine Nephrokanzerogenese, die sich heute manifestiert, die entscheidenden Phasen. Nur bei sorgfältiger Ermittlung früherer Expositionsverhältnisse ist die Herleitung eines Ursachenzusammenhanges bzw. dessen Ausschluß möglich.

Bei TRI kommt hinzu, daß sich diese Verbindung leicht zu Dichloracetylen (DCA, $\text{Cl}-\text{C}=\text{C}-\text{Cl}$) zersetzt. Kommt TRI mit erhitzten Metalloberflächen oder mit Alkali (Spülmittel!) in Berührung, ist immer mit der Bildung von DCA, das unter diesen Bedingungen stabil gehalten wird, zu rechnen. DCA gehört zu den stärksten bekannten kanzerogenen Stoffen. Wahrscheinlich ist DCA bei vielen Fällen von Nierenzellkarzinom nach TRI-Exposition maßgeblich beteiligt (Übersicht in [13]).

Bei TRI und TETRA handelt es sich um vergleichsweise schwache Kanzerogene. Es ist denkbar, daß sich die krebserzeugende Wirkung erst bei Überschreiten einer bestimmten Arbeitsplatzkonzentration manifestiert. Die MAK-Kommission erwägt eine solche Regelung mit der Einführung einer neuen Gruppe von Berufskanzerogenen. Da die Epidemiologie grundsätzlich krebs-

erzeugende Risiken nicht ausschließen kann, muß der Nachweis einer „Schwellenkonzentration“ auf andere Weise geführt werden. Ein geeigneter Parameter in Form eines repräsentativen Metaboliten oder einer expositionsspezifischen Nierenfunktionsänderung ist noch nicht gefunden, im Prinzip aber vorstellbar.

Literatur

- [1] National Cancer Institute (NCI): Carcinogenesis Bioassay of Trichloroethylene. Techn. Rep. Ser. No. 2 (1976). Bethesda, MD
- [2] Henschler, D., Eder, E., Neudecker, T., Metzler, M.: Carcinogenicity of trichloroethylene: fact or artifact? Arch.Toxicol. 37 (1977), S. 233-236
- [3] National Toxicology Program (NTP): Carcinogenesis Studies of Trichloroethylene (Without Epichlorohydrin) in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Gavage Stud.). Techn. Rep. Ser. No. 243, Res. Triangle Park, NC
- [4] Maltoni, C., Lefemine, G., Cotti, G.: Experimental research in trichloroethylene carcinogenesis. In: Maltoni, C., Mehlman, M.A. (Hrsg.): Arch. Res. Carc. Bd. V (1986) Princeton Sci. Publ., Princeton NJ
- [5] Henschler, D., Elsässer, H., Romen, W., Reichert, D., Radwan, Z.: Carcinogenicity study of trichloroethylene by longterm inhalation in three animal species. Arch. Toxicol. 43 (1980), S. 237-248
- [6] Henschler, D. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Trichlorethylen (1976). Verlag Chemie, Weinheim
- [7] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Trichlorethen (1996), Tetrachlorethen (1997). VCH-Verlag, Weinheim
- [8] International Agency for Research on Cancer (IARC): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Bd. 63 Lyon 1995
- [9] McLaughlin, J.K., Blot, W.J.: A critical review of epidemiology studies of trichloroethylene and perchloroethylene and risk of renal-cell cancer. Int. Arch. Occupat. Environm. Health 70 (1997), S. 222-231
- [10] Sharpe, C.R., Rochou, J.E., Adam, J.M., Suisse, S.: Case-control study of hydrocarbon exposures in patients with renal cell carcinoma. Canad. Med. Assoc. J. 140 (1989), S. 1309-1318

Krebsrisiko von Trichlorethylen und Perchlorethylen

- [11] Henschler, D., Vamvakas, S., Lammert, M., Dekant, W., Kraus, B.; Thomas, B., Ulm, K.: Increased incidence of renal cell tumors in a cohort of cardboard workers exposed to trichloroethylene. *Arch. Toxicol.* 59 (1995), S. 291-299
- [12] Vamvakas, S., Brüning, T., Thomason, B., Lammert, M., Baumüller, A., Bolt, H.M., Dekant, W., Birner, G., Henschler, D., Ulm, K.: Renal cell cancer correlated with occupational exposure to trichloroethene
- [13] Vamvakas, S., Dekant, W., Henschler, D.: Nephrocarcinogenicity of haloalkenes and haloalkynes. In: Anders, M.W., et al. (Hrsg.): *Renal Disposition and Nephrotoxicity of Xenobiotics*. Acad. Press, San Diego 1993
- [14] Dekant, W., Berthold, K., Vamvakas, S., Henschler, D., Anders, M.W.: Thioacylating intermediates as metabolites of S-1,2-dichlorovinyl-L-cysteine and S-trichlorovinyl-L-cysteine formed by cysteine conjugate β -lyase. *Chem. Res. Toxicol.* 1 (1988), S. 175-178
- [15] Müller, M., Birner, G., Henschler, D., Dekant, W.: Structures of DNA-adducts formed from haloalkenes and halothioalkenes: a study to identify possible adducts formed from trichloro- and perchloroethylene through bio-activation by glutathione conjugation. *IARC Sci. Publ. Ser. Bd.* 115 (1994), S. 423-428
- [16] Birner, G., Richling, C., Henschler, D., Anders, M.W., Dekant, W.: Metabolism of tetrachloroethene in rats: identification of Ne-(trichloroacetyl)-L-lysine as protein adducts. *Chem. Res. Toxicol.* 7 (1994), S. 724-732
- [17] Birner, G., Bernauer, U., Werner, M., Dekant, W.: Biotransformation, excretion and nephrotoxicity of haloalkene-derived cysteine S-conjugates. *Arch. Toxicol.* 72 (1997), S. 1-8
- [18] National Cancer Institute (NCI): Bioassay of Tetrachloroethylene for Possible Carcinogenicity. *Techn. Rep. Ser. No.* 13 (1977), Bethesda, MD
- [19] National Toxicology Program (NTP): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Tetrachloroethylene. *Techn. Rep. Ser. No.* 311 (1986), Res. Triangle Park, NC
- [20] Rampy, L.W., Quast, J.F., Leong, B.K.J., Gehring, P.J.: Results of long-term inhalation toxicity studies on rats of 1,1,1-trichloroethane and perchloroethylene formulations. In: Plaa, G., et al. (Hrsg.): *Proc. 1st Int. Congr. Toxicol.* (1977), Acad. Press, New York NY

- [21] *Ulm, K., Henschler, D., Vamvakas, S.:* Occupational exposure to perchloroethylene. *Cancer Causes Control* 7 (1996), S. 284-285
- [22] *Birner, G., Werner, W., Dekant, W.:* Sulfoxidation of mercapturic acids derived from trichloro- and tetrachloroethene by cytochromes P 450 3A: a bioactivation reaction in addition to deacetylation and cysteine conjugate β -lyase mediated cleavage. *Chem. Res. Toxicol.* 9 (1996), S. 41-49
- [23] *Bernauer, U., Birner, G., Dekant, W., Henschler, D.:* Biotransformation of trichloroethene: dose-dependent excretion of 1,1,1-trichloro metabolites and mercapturic acids in rats and humans. *Arch. Toxicol.* 70 (1996), S. 338-346
- [24] *Birner, G., Bernauer, U., Werner, M., Dekant, W.:* Biotransformation, excretion and nephrotoxicity of haloalkene-derived cysteine-S-conjugates. *Arch. Toxicol.* 72 (1997), S. 1-8
- [25] *Brüning, T., Lammert, M., Kempkes, M., Thier, R., Golka, K., Bolt, H.M.:* Influence of polymorphisms of GSTM1 and GSTT1 for risk of renal cell cancer in workers with long-term high occupational exposure to trichloroethene. *Arch. Toxicol.* 7 (1997), S. 596-599
- [26] *Brüning, T., Weirich, G., Hornauer, M.A., Höfler, H., Brauch, H.:* Renal cell carcinomas in trichloroethylene (TRI) exposed persons are associated with somatic mutations in the von Hippel-Lindau (VHL) tumor suppressor gene. *Arch. Toxicol.* 71 (1997), S. 332-335
- [27] *Brüning, T., Golka, K., Makropoulos, V., Bolt, H.M.:* Preexistence of chronic tubular damage in cases of renal cell cancer after long and high exposure to trichloroethylene. *Arch. Toxicol.* 70 (1996), S. 259-260

Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen: Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube

H.-J. Weitowitz, K. Rödelsperger
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin des Klinikums
der Justus-Liebig-Universität Gießen

Einführung

Hippokrates (460 bis 377 v. Chr.) beschrieb die Bergmannskrankheit folgendermaßen: Druck auf der Brust, schwere Atmung, blasses Aussehen und große Milz.

Seither hat die „Bergsucht“, das „Asthma montana“, durch viele Jahrhunderte immer wieder Fragen nach der Bedeutung der Untertage-Technologie für Gesundheit und Leben der Beschäftigten aufgeworfen. Bernardino Ramazzini (1633 bis 1714) stellt in seinem grundlegenden Werk über Berufskrankheiten das Wissen seiner Zeit über die Gesundheitsgefahren der Bergleute bereits weitgehend ursachenbezogen dar, wenn er schreibt: *„Erste und vornehmste Ursache sei die üble Beschaffenheit der unter (ihren) Händen habenden Materie, welche vermöge ihrer schädlichen Dünste und die der menschlichen Natur ganz zu wider seienden zarten Teilchen gewisse Krankheiten zu erwecken geschickt ist“* [1].

In seiner vierbändigen Monographie über die „Krankheiten der Arbeiter“ weist Ludwig Hirt anhand medizinalstatistischer Daten 1871 den „Staubinhalationskrankheiten“, und hier wegen ihrer Häufigkeit speziell den „Bronchialcatarrhen“ sowie dem „Emphysem“ die vordersten Plätze zu [2]. Im „Handbuch der Arbeiterkrankheiten“, herausgegeben von Theodor Weyl 1908 [3], berich-

tet schließlich nach der immensen Wachstumsphase des Kohlebergbaues in Deutschland der Sanitätsrat Dr. Lindemann aus Bochum über *„die tägliche Erfahrung jedes Bergarztes, daß nach einer Reihe von Jahren regelmäßiger Grubenarbeit sehr viele Bergleute an Katarrhen der bronchialen Schleimhaut leiden, die bei zeitweise auftretender Verschlimmerung mit starker Sekretion einhergehen und in nicht seltenen Fällen mit Emphysem kompliziert sind“* [3].

Die Aufnahme der „schweren Staublungen-erkrankungen (Silikose)“ in die Liste der entschädigungspflichtigen Berufskrankheiten 1929 in Deutschland hat jedoch zunächst jahrzehntelang die silikotische Schwiele zum Zentralthema der Staublungenforschung erhoben. Aufgrund zunehmender Einsicht in die Diskrepanzen zwischen röntgenologischer Ausprägung des Silikoseschweregrades und eingeschränkter Lungenfunktion konnte es nicht verborgen bleiben, daß für die Lebenserwartung des Bergmannes das staubbedingte Narbengeschehen bei weitem nicht die gesundheitliche Tragweite besaß wie die sogenannten Begleitkrankheiten der Silikose. Mit der Fortentwicklung lungenfunktionsanalytischer Verfahren nach dem 2. Weltkrieg, insbesondere durch den Arbeitskreis um H.W. Knipping, Köln [4], ließ sich der Verlust an funktionellen Reserven – mit und ohne Silikose – zunehmend anhand pathophysiologischer Parameter qualitativ und quantitativ durch den Kliniker der bisher vorherrschenden patho-

Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen: Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube

logisch-morphologischen Betrachtungsweise hinzufügen.

Das Verdienst, den „Staublungenkomplex“ unter diesen erweiterten funktionellen Aspekt gestellt und mit epidemiologischen Verfahren 1958 erstmals in Deutschland zunächst bei 1000 Ruhrkohle-Bergleuten korrelationsstatistisch die Beziehungen zwischen der Abnahme von Lungenfunktionswerten, z.B. des Atemstoßwertes (FEV₁), und der Dauer der Untertagetätigkeit als Maß der Staub-Einwirkung statistisch gesichert zu haben, gebührt der Arbeitsgruppe um M. Carstens. Aufgrund vielfacher empirisch-kasuistischer Beobachtungen der Klinik, ergänzender epidemiologischer Untersuchungen sowie der Auswertung einschlägiger Literatur untermauerte Carstens 1961 folgende These: Die Staublungenkrankheit der Bergleute umfasse nicht allein die 1961 in der Berufskrankheitenliste umbenannte „Quarzstaublungenenerkrankung (Silikose)“, sondern darüber hinaus die chronische Bronchitis und das Lungenemphysem [5].

Damit wurde der Anstoß zu der breit angelegten und von der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) finanziell geförderten Studie „Chronische Bronchitis“ gegeben. In den Jahren 1966 bis 1970 konnten im Rahmen eines besonderen Schwerpunktprogrammes die Ergebnisse einer interdisziplinären, multizentrischen epidemiologischen Querschnittstudie von sieben arbeitsmedizinisch ausgerichteten Kliniken und Instituten zusam-

mengetragen werden. Insgesamt ließen sich ca. 13 000 unterschiedlich stark staubbelastete Beschäftigte aus so wichtigen Industriezweigen wie dem Steinkohlebergbau, der Eisenhütten-, keramischen, Zement- und Asbestindustrie sowie dem Maschinenbau zur Mitarbeit gewinnen. Als Fortsetzung des DFG-Schwerpunktes erfolgten unter der wissenschaftlichen Leitung von H. Valentin in den Jahren 1972 bis 1977 „Längsschnittuntersuchungen zu den Auswirkungen inhalativer Noxen am Arbeitsplatz“. Die Ergebnisse wurden als DFG-Forschungsberichte „Chronische Bronchitis“, Teil 1 und 2, 1975 und 1981 (englische Fassung 1978) der Öffentlichkeit vorgelegt [6, 7]. Die Resultate wurden wie folgt zusammengefaßt:

1. Die Staubbelastung an den untersuchten Arbeitsplätzen läßt einen nachteiligen Einfluß auf das broncho-pulmonale System erkennen.
2. Das Tabakrauchen von mehr als 10 g/Tag läßt für die gleichen Kriterien in allen Kollektiven stärkere Auswirkungen erkennen.
3. Noch häufiger treten diese Erscheinungen im allgemeinen auf in Gruppen von Rauchern, die zugleich staubbelastet sind.
4. Es besteht in den meisten Kollektiven ebenfalls eine deutliche Abhängigkeit

vom Lebensalter, und zwar unabhängig von Staubbelastung und Tabakrauchen (H. Valentin) [8].

Der damit erreichte Stand der medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisse wurde dem Bundesarbeitsministerium vorgelegt. Er erschien als Grundlage einer Entscheidung, die chronische Bronchitis und/oder das Lungenemphysem für Angehörige besonders staubgefährdeter Berufsgruppen, speziell der Bergleute in Steinkohlegruben, als neue Berufskrankheit in die Liste der Berufskrankheiten-Verordnung aufzunehmen, nicht ausreichend. Als bedeutsame Erkenntnis festzuhalten verdient jedoch, daß die durchschnittliche Feinstaubkonzentration in den Bergbaubetrieben mit $8,3 \text{ mg/m}^3$ etwa das Zehnfache der Werte in den obertägigen Industriebereichen mit $0,8 \text{ mg/m}^3$ betrug.

Entscheidenden Anstoß, die Zusammenhangsfrage für Bergleute im Steinkohlenbergbau unter Tage erneut aufzugreifen, gaben sozialmedizinische Auswertungen der relativen, altersstandardisierten „Berentungsrisiken“ wegen Berufs- und/oder Erwerbsunfähigkeit für den Dreijahreszeitraum 1986 bis 1988 anhand des Datenmaterials der knappschaftlichen Rentenversicherung durch die Arbeitsgruppe von H.-J. Lange [9, 10].

Bei diesem Stand der arbeitsmedizinischen Erkenntnis erschien es geboten, Maßnahmen

zur Verbesserung der primären Prävention anhand von Luftgrenzwerten zu ergreifen. Dies erfolgte in enger interdisziplinärer Zusammenarbeit mit den Experten der Sicherheitstechnik im Rahmen der Arbeitsgruppe „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“ der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Insbesondere galt es, anhand der Erfahrungen mit Kohlebergleuten die Situation bei den verschiedenen obertägigen, besonders staubbelasteten Personengruppen zu untersuchen. Die Ergebnisse sollen im folgenden kurzgefaßt dargestellt werden.

Die Senatskommission beschloß im Jahre 1997 auf der Grundlage einer ausführlichen wissenschaftlichen Begründung eine überarbeitete Definition und die Absenkung des Allgemeinen Staubgrenzwertes für die alveolengängige Fraktion A (bisher: Feinstaub). Neu eingeführt wurde der Allgemeine Staubgrenzwert für die einatembare Fraktion E (bisher: Gesamtstaub) [11]. Mit diesen Werten soll denjenigen unspezifischen Wirkungen auf das Atmungsorgan vorgebeugt werden, die allen schwerlöslichen Stäuben eigen sind. Der so definierte Allgemeine Staubgrenzwert ist anzuwenden für schwer lösliche bzw. unlösliche Stäube, die nicht anderweitig reguliert sind. Gleiches gilt für Mischstäube, und zwar in Ergänzung zur Einhaltung bereits definierter MAK- oder TRK-Werte jeweiliger Teilkomponenten.

Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen: Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube

Wie bisher besteht im Hinblick auf den Anwendungsbereich unverändert die toxikologisch und arbeitsmedizinisch begründete Einschränkung, daß auch bei Einhaltung des Allgemeinen Staubgrenzwertes mit einer Gesundheitsgefährdung nur dann nicht zu rechnen ist, wenn nach einschlägiger Prüfung sichergestellt ist, daß genotoxische, krebserzeugende, fibrogene, allergisierende oder sonstige systemisch toxische Wirkungen der Stäube nicht zu erwarten sind. Die Anwendung des Allgemeinen Staubgrenzwertes (E und A) erstreckt sich ebenfalls nicht auf ultrafeine Partikelfraktionen, weil für sie eine beachtenswerte zusätzliche spezifische Wirkung angenommen wird [12]. Weil für leicht lösliche und grob disperse Stäube die unspezifische allgemeine Staubwirkung nicht zu erwarten ist, fallen sie ebenfalls nicht unter den Geltungsbereich des Allgemeinen Luftgrenzwertes für Stäube.

Wirkungskriterien für die MAK-Werte-Festlegung

Als Wirkungskriterium für die MAK-Werte-Festlegung aufgrund der bei allen schwer- und unlöslichen Stäuben vorhandenen unspezifischen Wirkungen wird wie bisher die Störung der mukoziliären Clearancefunktion mit nachfolgenden chronisch-entzündlichen Veränderungen der Bronchialschleimhaut und obstruktiven Ventilations-

störungen angesehen. Daneben wird auch die Beeinträchtigung der zellulären Clearancefunktion im Alveolarbereich berücksichtigt.

Für inkorporierte, schwerlösliche Stäube besitzt deren Akkumulation im Atemorgan entscheidende Bedeutung. In einem über Jahre bzw. Jahrzehnte andauernden Prozeß kann es zur Krankheitsentwicklung im Sinne des chronischen unspezifischen respiratorischen Syndroms (CURS; engl.: CNLD: chronic non specific lung disease) [13] kommen, das sich als „bronchialer Typ“ insbesondere durch Husten, Auswurf und Dyspnoe manifestiert [14, 15]. Entscheidend sind hierbei sowohl die bronchial als auch die alveolär deponierten Anteile des Staubes. Letztere werden teilweise über die bronchiale Clearance entfernt und belasten dabei die Atemwege. Bei obstruktiven Atemwegserkrankungen ist die Deposition im Tracheo-Bronchial-Bereich erhöht. Gleichzeitig kommt es zur Verlangsamung der Clearance aus diesem Bereich.

Die in den extrathorakalen, oberen Atemwegen deponierten, gröberen Anteile des einatembaren Staubes erlangen dagegen erst nach Ausbildung ausgeprägterer Veränderungen im Nasennebenhöhlen-Bereich ggf. durch absteigende entzündliche Prozesse für die tieferen Atemwege als sinu-bronchiales Syndrom Bedeutung.

Eine Verlangsamung der alveolären Clearance konnte tierexperimentell für die alveolengängige Staubfraktion bereits bei relativ niedrigen Konzentrationen beobachtet werden. Diese Überlastung der Reinigungsmechanismen wird als entscheidender Pathomechanismus für eine nachfolgende Überladung der Lunge (dust overload) und damit für chronisch-entzündliche Reaktionen, interstitiell fibrosierende Prozesse und das Lungenemphysem angesehen. Die Phagozytose größerer Mengen schwer löslicher Partikeln durch Alveolarmakrophagen führt nicht nur zur Einschränkung ihrer Mobilität, sondern auch zu weiteren zellulären Funktionsänderungen bis hin zum Makrophagenzerfall. Hieraus können chronisch-entzündliche Reaktionen, aber auch das Lungenemphysem (als „pulmonaler Typ“ des CURS) resultieren [16 bis 20].

Ein Schwellenwert zur Vorbeugung des bronchialen Typs des chronischen unspezifischen respiratorischen Syndroms läßt sich anhand epidemiologischer Untersuchungen ableiten. Demgegenüber kann die Verlangsamung der Lungenclearance bei Beladung der alveolären Makrophagen mit schwerlöslichen Stäuben zur Vorbeugung des pulmonalen Typs des CURS bisher lediglich im Tierexperiment nachgewiesen werden. Die hierbei gewonnene Grenzkonzentration läßt sich nur nach Umrechnungen auf den Menschen übertragen.

Epidemiologische Untersuchungen zum bronchialen Typ des CURS („Chronische Bronchitis“)

In einigen epidemiologischen Studien werden sowohl die Staubkonzentrationen am Arbeitsplatz als auch die Parameter der chronischen Bronchitis hinreichend genau beschrieben. Bei jahrzehntelanger Einwirkung lassen sich hieraus Dosis-Wirkungs-Beziehungen oder besser Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen konstruieren (Tabelle 1, siehe Seite 152).

Die Tabelle gibt eine Übersicht zu den für MAK-Werte-Festsetzungen als alveolengängige Fraktion (A-Staub) und einatembare Fraktion (E-Staub) herangezogenen Untersuchungen. Es handelt sich zum einen um die Kollektive der Hütten- und Gießereibetriebe in Moers, München und Saarbrücken aus der DFG-Studie „Chronische Bronchitis“ [21]. Diese Studie war bereits für die Festlegung des früheren Allgemeinen Staubgrenzwertes herangezogen worden [27, 28]. Auf die Daten aus der Zementindustrie und dem Steinkohlenbergbau wird hier jedoch verzichtet, da sie für die Ableitung der spezifischen MAK-Werte für Portland-Zement bzw. Kohlengrubenstaub herangezogen werden. Zum anderen liegen aus den neuen Bundesländern verwertbare Daten einer Längsschnittstudie an Beschäftigten in Gießereien, einer Querschnittstudie aus der Landwirtschaft sowie Ergebnisse von arbeitsmedizinischen

Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen:
Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube

Tabelle 1:

Übersicht zu den epidemiologisch verwertbaren Daten aus Untersuchungen zum Schwellenwert der unspezifischen Staubwirkung. Als Zielgröße dient zum einen die Kombination anamnestischer, klinischer und lungenfunktionsanalytischer Parameter der chronisch bronchialen Reaktion (CBR). Zum anderen wird vereinfachend die unmittelbare Verschlechterung einzelner Lungenfunktionsparameter bestimmt, und zwar die forcierte maximale expiratorische Vitalkapazität FVC und das forcierte maximale Expirationsvolumen in der ersten Sekunde FEV₁

| Untersuchung | Kollektiv | Zielgröße | Schwelle [mg/m ³] | | Quelle |
|---|---|---|-------------------------------|-----------------------|--------------|
| | | | NR | R | |
| Alveolengängige Fraktion (A-Staub) | | | | | |
| DFG-Studie „Chronische Bronchitis“ | Moers ⁺⁾ München Saarbrücken | CBR | 4,3* 5,4 1,7* | 4,1* 5,0* 4,0* | [21] |
| Neue Bundesländer | Gießerei ⁺⁾ | FEV ₁ FVC | 1,5 - 2,3 | | [22] [23] |
| Einatembare Fraktion (E-Staub) | | | | | |
| DFG-Studie „Chronische Bronchitis“ | Moers ⁺⁾ München Saarbrücken | CBR ^{+))} | 20,6 8,0 7,5 | 18 * 3,8* 13,8* | [21] |
| Neue Bundesländer | Gießerei ^{+))} | FEV ₁ ^{+))} FVC | 4,0 - 5,9 | | [22] [23] |
| | Vorsorge | FEV ₁ FVC | ≤ 10 ⁺⁺⁾ | | [24] |
| | Feldbau | FEV ₁ FVC | ≤ 5 | | [25] [26] |
| * p < 0,05 im Vergleich zum Modell ohne Schwellenwert +) Mittlere Expositionsdauer 23 bis 28 Jahre ++) Schichtbezug als Zielvorgabe NR Nichtraucher R Raucher | | | | | |

Vorsorgeuntersuchungen vor [24, 25, 22, 26, 23].

In der oben bereits genannten DFG-Studie „Chronische Bronchitis“ wurde zwischen 1966 und 1970 zunächst eine epidemiologische Querschnittuntersuchung durchgeführt, die zwischen 1972 und 1977 als Längsschnittstudie fortgesetzt werden konnte. Zwischen 1974 und 1976 wurde hierbei erstmals eine bedeutende Anzahl von Fein- und Gesamtstaubmessungen mit dem damals von Coenen neu eingeführten Sammelgerät VC 25 durchgeführt. Es handelt sich um 920 Messungen an 114 Arbeitsplätzen der genannten Kollektive [7]. Rückblickend ist dies weltweit eine der frühesten und umfangreichsten Meßserien mit modernen Sammelgeräten. Es verdient gewürdigt zu werden, daß das VC-25-Sammelgerät auch heute noch – trotz aller technischen Fortschritte – selbst für die Bewertung der nach EU-Normen neu definierten alveolengängigen und einatembaren Staubfraktion Gültigkeit besitzt.

Bei den ärztlichen Untersuchungen wurden u.a. ausführliche, von der Europäischen Gemeinschaft für Kohle und Stahl (EGKS) standardisierte Anamnesen, klinische Untersuchungen und umfassende Lungenfunktionsanalysen durchgeführt. Anhand einer Vielzahl einzelner Parameter wurde unter der Leitung von Valentin als Zielgröße die „chronisch-bronchiale Reaktion (CBR)“ zusammengefaßt. Hierbei handelt es sich um die Kombination

höhergradiger Ausprägungen der anamnestischen, klinischen und funktionsdiagnostischen Hinweise auf eine obstruktive Ventilationsstörung. Dieser klinische Endpunkt führte zu einer relativ hohen Grundprävalenz bereits bei den am geringsten gefährdeten Personen. Dies erklärt sich u.a. aus der Tatsache, daß anamnestisch-klinische Hinweise auf chronischen Husten, Auswurf etc. ohne bereits manifeste Einschränkungen der Lungenfunktion für einen positiven Befund ausreichten.

Während bei der Herleitung des früheren Allgemeinen Staubgrenzwertes von einem Modell ohne Schwellenwert ausgegangen worden war, konnten nunmehr mit Hilfe logistischer Regressionsverfahren Schwellenwerte bestimmt werden [29, 21]. Für die drei Kollektive der DFG-Studie ergaben sich Schwellenwerte für die alveolengängige Fraktion zwischen 1,7 und 5,4 mg/m³ bei Nichtrauchern und zwischen 4,0 und 5,0 mg/m³ bei Rauchern. Bei fünf der sechs Kollektive zeigte sich dabei eine signifikant bessere Datenbeschreibung als durch das Modell ohne Schwellenwert. Für die einatembare Fraktion kamen Schwellenwerte zwischen 3,8 und 20,6 mg/m³ zur Beobachtung. Das Schwellenwertmodell führt hierbei allerdings nur bei zwei der sechs Kollektive zu einer signifikant verbesserten Anpassung an die Datensätze. Zum Vergleich mit dem Modell ohne Schwellenwert wurde die isotone Regression herangezogen. Sie zeigt, daß eine Zunahme des

Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen: Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube

CBR-Endpunktes um 5 % gegenüber der Grundprävalenz bei Personen mit einer sehr geringen, arbeitsbedingten Staubeinwirkung für die alveolengängige Fraktion überwiegend bereits bei 2 mg/m^3 eintritt. Für die einatembare Fraktion kam es zu dieser Wirkung bereits bei Staubkonzentrationen zwischen $2,5$ und $6,0 \text{ mg/m}^3$.

Im Unterschied zur DFG-Studie „Chronische Bronchitis“ beruhen die Untersuchungen aus den neuen Bundesländern lediglich auf dem Nachweis einer Verschlechterung einzelner Lungenfunktionsparameter, d.h. der forcierten maximalen expiratorischen Vitalkapazität (FVC) und des forcierten maximalen Expirationsvolumens in der ersten Sekunde (FEV_1). Während die Gefährdungsdauer für die Beschäftigten der Gießereibetriebe im Mittel bei 23 Jahren lag, wird sie für das Kollektiv von Schlepperfahrern in der Landwirtschaft überschlägig auf 30 Jahre geschätzt. Aus der Gießereistudie ergeben sich Schwellenwerte zwischen $1,5$ und $2,3 \text{ mg/m}^3$ für die alveolengängige Fraktion und zwischen $4,0$ und $5,9 \text{ mg/m}^3$ für die einatembare Fraktion. Darüber hinaus kann auf Schwellenwerte für den einatembaren Staub $\leq 5 \text{ mg/m}^3$ aus der Feldbaustudie und $\leq 10 \text{ mg/m}^3$ aus den Vorsorgeuntersuchungen geschlossen werden. Für diesen letzteren Schwellenwert besteht jedoch eine wichtige Besonderheit. Während sich die Schwellenwertangaben aller übrigen Studien auf die jeweils mittlere Konzentration, d.h. gemittelt über eine jahrzehntelange Be-

schäftigungsdauer beziehen, ist die klassierte Konzentrationsangabe für die Beschäftigten aus den Vorsorgeuntersuchungen auf den Schichtmittelwert als Zielvorgabe ausgerichtet.

Alveoläre Partikelclearance im Tiermodell

Die Abbildung auf Seite 155 zeigt die Geschwindigkeitskonstante der alveolären Clearance bei Ratten als Funktion des je Gramm Lungengewicht retinierten Staubvolumens in μl für insgesamt neun unterschiedliche Staubarten. Sie verhält sich zur Halbwertszeit der Lungenreinigung reziprok.

Die Messungen der alveolären Clearance erfolgten an Fischer-244-Ratten. Im Gleichgewicht aus Deposition und Elimination kommt es bei den Tieren zu einem definierten, retinierten Staubvolumen je Gramm Lungengewicht. Wird zusätzlich kurzzeitig eine kleine Menge radioaktiv markierter Partikeln verabreicht (Gamma-Strahler), kann deren Abtransport über einen Zeitraum von etwa 100 Tagen verfolgt werden. Der jeweils zwischen dem 15. und 90. Tag nach Verabreichung der radioaktiv markierten Partikeln gemessene Clearance-Faktor sinkt für die neun unterschiedlichen Partikelarten mit zunehmender Beladung durch das Staubvolumen einheitlich ab. Der bei geringer Beladung gemessene Anfangswert von $k=0,012$ entspricht einer Halbwertszeit

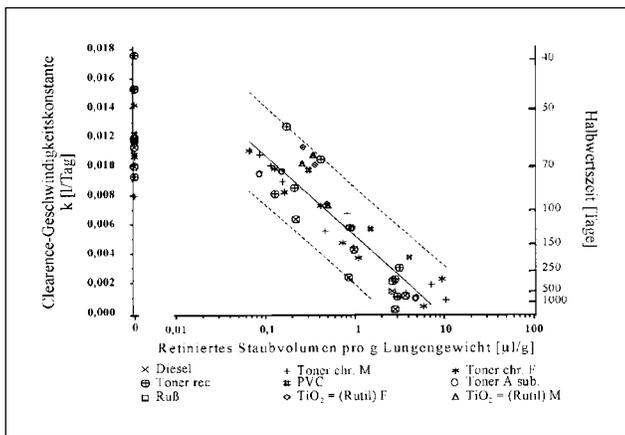


Abbildung 1:
 Clearance-Faktor k von
 γ -markierten Partikeln in
 der Rattenlunge als Funktion
 des retinierten Volumens für
 neun unterschiedliche Teststäube;
 gestrichelt angegeben ist
 der 95%-Vertrauensbereich
 [30, 31, 18, 19]

von 58 Tagen. Dagegen läßt der bei 5 bis 10 $\mu\text{l/g}$ abgelesene Faktor $k=0,001$ auf eine Halbwertszeit von etwa 700 Tagen schließen. Die Abbildung zeigt, daß bei einer Lungenbelastung von etwa $1 \mu\text{l/g}_{\text{Lunge}}$ die alveoläre Clearance etwa um das Zweifache absinkt. Diese Abnahme liegt noch innerhalb der Schwankungsbreite der Meßergebnisse.

Eine solche Beeinträchtigung der Partikelclearance wurde auch bei anderen Tierpezies wie Mäusen, Hamstern und Hunden nachgewiesen [32, 33, 18, 34, 35, 36]. Aus Gründen der biologischen Plausibilität muß sie daher auch beim Menschen erwartet werden. Allerdings sind bei Übertragung derartiger tierexperimenteller

Befunde auf den Menschen die Unterschiede im Depositionsverhalten, im Volumen und der Anzahl der Makrophagen zu beachten. Gleiches gilt für die sehr viel größere Halbwertszeit der alveolären Clearance von etwa 400 Tagen beim Menschen [37, 38]. Unter der Annahme, daß ein Schwellenwert speziell für das Volumen des abgelagerten Staubes relativ zum Gesamtvolumen aller Makrophagen besteht [16], ergibt sich ausgehend von dem aus der Abbildung abgelesenen Staubvolumen von ca. $1 \mu\text{l/g}_{\text{Lunge}}$ eine von der Dichte ρ abhängige Gleichgewichtskonzentration von

$$c = \rho \times 1,2 \text{ mg/m}^3 \quad [17, 34]$$

Diese Gleichgewichtskonzentration c würde mit der für mineralische Stäube

Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen: Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube

typischen Dichte von $\rho = 2,5 \text{ g/cm}^3$ etwa bei $c = 3 \text{ mg/m}^3$ liegen. Für die Dichte organischer Stäube z.B. mit $\rho = 0,8 \text{ g/cm}^3$ gilt dagegen lediglich $c \approx 1 \text{ mg/m}^3$.

Festlegung des Allgemeinen Staubgrenzwertes

Der bisherige Allgemeine Staubgrenzwert lag als Jahresmittelwert bei 6 mg/m^3 . Er war 1983 aus einem Modell ohne Schwellenwert nach einem Lösungsansatz von Coenen ermittelt worden. Zugrunde gelegt wurde diejenige Konzentration, für die erstmals eine gegenüber dem Achsenabschnitt $C=0$ signifikant erhöhte Häufigkeit des klinischen Endpunktes CBR als Hinweis auf eine „Chronische Bronchitis“ nachgewiesen werden konnte [27]. Bis heute liegen keine epidemiologischen Untersuchungen vor, aus denen ein echter Schwellenwert als **no observed adverse effect level (NOAEL)** abgeleitet werden könnte. Statt dessen wird stets auch in der Personengruppe mit der geringsten Staubgefährdung bereits eine Grundprävalenz des Wirkungsparameters beobachtet. Es gelingt allerdings, für den mit der Staubkonzentration einsetzenden Anstieg über diese Grundprävalenz hinaus Schwellenwerte zu finden, die nach der Tabelle im Minimum für die alveolengängige Fraktion A = $1,5 \text{ mg/m}^3$ und für die einatembare Fraktion etwa E = 4 mg/m^3 betragen. Entsprechend wird tierexperimentell

eine über die Schwankungsbreite hinausgehende Verlangsamung der alveolären Clearance beobachtet, die abhängig von der Dichte ρ zwischen $1,25 \text{ g/m}^3$ (für $\rho = 1 \text{ g/cm}^3$) und $\geq 3 \text{ g/m}^3$ (für $\rho \geq 2,5 \text{ g/cm}^3$) angenommen werden kann. Die Festlegung des Allgemeinen Staubgrenzwertes erfolgt demnach zu

- $1,5 \text{ mg/m}^3$ für die alveolengängige Fraktion (A-Staub) und
- 4 mg/m^3 für die einatembare Fraktion (E-Staub).

Bei dieser Festlegung ist von den folgenden Randbedingungen der epidemiologischen Studien auszugehen:

1. Sämtliche Messungen sowohl der alveolengängigen als auch der einatembaren Fraktion erfolgten bei stationärer Probenahme. Da personenbezogene Messungen mit tragbaren Probenahmegeräten im allgemeinen deutlich höhere Konzentrationen ergeben als stationäre Messungen, wäre ein aus personenbezogenen Daten gewonnener Grenzwert tendenziell höher anzusetzen.
2. In sämtlichen epidemiologischen Studien ist eine Gefährdung durch Mischstäube anzunehmen, die stets auch Quarz und z.T. andere toxische Komponenten, etwa in Gießereibetrieben oder in der Land-

wirtschaft, enthalten können. Hierdurch können spezifische Wirkungen im Hinblick auf die Zielgrößen eintreten, die zu dem relativ niedrigen Allgemeinen Staubgrenzwert führen. Für Stäube, die frei von solchen spezifisch wirksamen Komponenten sind, ist es daher denkbar, daß MAK-Werte auch oberhalb des Allgemeinen Staubgrenzwertes festgelegt werden. Deren Höhe wäre jedoch abhängig von der Dichte ρ durch die Bedingung $c = \rho \times 1,2 \text{ mg/m}^3$ begrenzt. Diese Möglichkeit ist insbesondere für die bisher nach dem Allgemeinen Staubgrenzwert regulierten Stäube Aluminium und seine Oxide, Graphit, Eisenoxid, Magnesium- und Titanoxid zu prüfen. Auch für sie gilt jedoch bis zur Bestätigung dieser Hypothese zunächst der neue Allgemeine Staubgrenzwert.

3. Auch der neue Allgemeine Staubgrenzwert bleibt für beide Korngrößenfraktionen als Langzeitgrenzwert abgeleitet. Für die MAK-Wert-Setzung erfolgt jedoch unter Beibehaltung des Zahlenwertes dieses Langzeitgrenzwertes aus Gründen der EU-Vereinheitlichung der Übergang zum Schichtmittelwert. 1996 wurde dieser Zusammenhang zwischen Langzeit- und Schichtmittelwerten durch die Senatskommission der DFG intensiv untersucht [39]. Es zeigte sich, daß eine Einhaltung der ursprünglichen Langzeitgrenzwerte auch dann bestätigt werden konnte,

wenn der schichtbezogene MAK-Wert durch einzelne Schichtmittelwerte bis zu einem maximalen Faktor K überschritten wurde. Dieser Faktor kann abhängig von den am Arbeitsplatz angetroffenen Häufigkeitsverteilungen und von der Effizienz der Überwachung der Staubkonzentration den Faktor $K = 2$ deutlich überschreiten. Da jedoch der Allgemeine Staubgrenzwert für unterschiedliche, z.T. nur unzureichend untersuchte Stäube angewendet werden soll, kann eine generelle Empfehlung für die maximal zulässige Höhe von Überschreitungen des Allgemeinen Staubgrenzwertes durch einzelne Schichtmittelwerte nicht über den Faktor $K = 2$ hinausgehen.

Zusammenfassung

Seit mehr als hundert Jahren wurden Zusammenhänge zwischen hoher Staubbelastung am Arbeitsplatz und dem Auftreten von „Bronchialkatarrhen“ und „Emphysem“ insbesondere bei Kohlegruben-Bergleuten beschrieben. Dieser Sachverhalt hat sich in jüngster Zeit zur Berufskrankheitenreife verdichtet. Auch für den obertägigen Bereich liegen entsprechende Forschungsergebnisse der DFG-Studie „Chronische Bronchitis“ ebenso wie aus den neuen Bundesländern vor. Dank der von Coenen seinerzeit entwickelten neuen Meßgerätegeneration VC 25 konnten in den westdeutschen obertägigen Industrieberei-

Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen: Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube

chen bereits zwischen 1974 und 1976 Messungen durchgeführt werden, die auch heute noch nach Einführung der alveolengängigen und einatembaren Staubfraktion Gültigkeit besitzen. Mit $0,8 \text{ mg/m}^3$ konnte eine etwa um den Faktor 10 niedrigere, durchschnittliche Feinstaubkonzentration als in den Bergbaubetrieben ($8,3 \text{ mg/m}^3$) nachgewiesen werden.

Die MAK-Kommission der DFG empfiehlt nach erneuter Prüfung der inzwischen vorliegenden epidemiologischen und tierexperimentellen Evidenz die Absenkung des Allgemeinen Staubgrenzwertes für die alveolengänge Fraktion A (bisher: Feinstaub) auf $A = 1,5 \text{ mg/m}^3$. Neu eingeführt wurde der Allgemeine Staubgrenzwert für die einatembare Fraktion E (bisher: Gesamtstaub) mit $E = 4,0 \text{ mg/m}^3$. Hiermit soll denjenigen unspezifischen Wirkungen auf das Atmungsorgan vorgebeugt werden, die sich klinisch als chronische Bronchitis und/oder Lungenemphysem manifestieren und die allen schwerlöslichen Stäuben eigen sind. Bei Mischstäuben sind ergänzend bereits definierte MAK- und TRK-Werte der jeweiligen Teilkomponenten einzuhalten. Die epidemiologisch-mathematische Ableitung, der eingegrenzte Anwendungsbereich sowie die Randbedingungen, einschließlich des möglichen Überschreitungsfaktors $K = 2$ beim Übergang vom Langzeitgrenzwert auf den Schichtmittelwert, werden dargelegt.

Literatur

- [1] *Ramazzini, B.:* De morbis artificum diatriba. Mutinae, typis Antonii Capponi (1700)
- [2] *Hirt, L.:* Krankheiten der Arbeiter. Band 1: Die Staubinhalationskrankheiten. F. Hirt und Sohn, Breslau (1871)
- [3] *Weyl, T. (Hrsg.):* Handbuch der Arbeiterkrankheiten. Jena, G. Fischer 1908
- [4] *Knipping, H.W., Rink, H.:* Klinik der Lungenkrankheiten. Schattauer Verlag, Stuttgart (1964)
- [5] *Carstens, M.:* Probleme der Pneumokoniosen. Barth Verlag, Leipzig (1961)
- [6] Deutsche Forschungsgemeinschaft: DFG-Forschungsbericht „Chronische Bronchitis“, Teil 1. Boldt Druck, Boppard 1975
- [7] Deutsche Forschungsgemeinschaft: DFG-Forschungsbericht „Chronische Bronchitis“, Teil 2. Boldt Druck, Boppard 1981
- [8] *Valentin, H., Lehnert, G., Petry, H., Rutenfranz, J., Stalder, K., Wittgens, H., Woitowitz, H.J.:* Arbeitsmedizin. Band 1, S. 360-365, 3. Auflage, Stuttgart, Thieme 1985

- [9] *Lange, H.J., Pache, L.*: Bericht über Auswertungen von Daten der Knappschaftlichen Rentenversicherung (KnRV), der Arbeiterrenten- (ArV) und der Angestelltenversicherung (AnV) zur Frage von chronischer Bronchitis (CB) und/oder Emphysem (E) als arbeitsbedingte Erkrankungen der Bergleute. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* – ASP – Sonderheft 17 (1991)
- [10] *Lange, H.J.*: Chronische Bronchitis und Lungenemphysem als Rentenursachen bei Untertagetätigkeiten. *Atemw. Lungenkrkh.* 18 (1992), S. 519-527
- [11] Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Allgemeiner Staubgrenzwert. Nachtrag 1997. In: Greim, H. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten.* Verlag Chemie, Weinheim (1997) S. 1-32
- [12] *Heinrich, U., Fuhst, R., Rittinghausen, S., Creutzenberg, O., Bellmann, B., Koch, W., Levsen, K.*: Chronic inhalation exposure of wistar rats and two different strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black, and titanium dioxide. *Inhal. Toxicol.* 7 (1995), S. 533-556
- [13] *Woitowitz, H.J.*: Der chronisch Kranke am Arbeitsplatz. Diagnostik, Therapie, Betreuung. Das chronische unspezifische respiratorische Syndrom (CURS). *Arbeitsmed. Sozialmed. Arbeitshyg.* 7 (1972), S. 22-26
- [14] *Fruhmann, G., Woitowitz, H.J.*: Chronisch-obstruktive Bronchitis und Lungenemphysem. *Dtsch. Ärztebl.* 94 (1997), S. A-235-236
- [15] *Valentin, H., Woitowitz, H.J.*: Chronische Bronchitis und Lungenemphysem als arbeitsmedizinisches Problem. *Internist* 8 (1967), S. 165-172
- [16] *Morrow, P.E., Mermelstein, R.*: Inhalation toxicology: the design and interpretation of inhalation studies and their use in risk assessment, Springer Verlag, New York (1988), S. 103-117
- [17] *Morrow, P.E., Muhle, H., Mermelstein, R.*: Chronic inhalation study findings as a basis for proposing a new occupational dust exposure limit. *J. Amer. Coll. Toxicol.* 10 (1991), S. 279-290
- [18] *Muhle, H., Creutzenberg, O., Bellmann, B., Heinrich, U., Mermelstein, R.*: Dust overload in lungs: investigations of various materials, species differences, and irreversibility of effects. *J. Aerosol Med.* 3, Suppl. 1 (1990), S. 111-128

Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen:
Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube

- [19] Muhle, H., Bellman, B., Creutzenberg, O., Dasenbrock, C., Ernst, H., Kilpper, R., MacKenzie, J., Morrow, P., Mohr, U., Takenaka, S., Mermelstein, R.: Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17 (1991), S. 280-299
- [20] Yu, C.P., Chen, Y.K., Morrow, P.E.: An analysis of alveolar macrophage mobility kinetics at dust overloading of the lungs. *Fundam. Appl. Toxicol.* 13 (1989), S. 452-459
- [21] Ulm, K., Dannegger, F., Spanier, M.: Bericht über die Auswertung der Daten der Studie „Chronische Bronchitis“. Discussion paper Nr. 39, Sonderforschungsbereich 386 der Ludwigs-Maximilians-Universität München (1996), S. 1-40
- [22] Karsten, H., Schneider, W.D., Meyer, B., Dietz, E.: Dosis-Wirkungs-Beziehungen zwischen Staubexposition und Lungenfunktion bei Gießereiarbeitern. In: Schäcke, G., Ruppe, K., Vogel-Sährig, Ch. (Hrsg.): *Arbeitsmedizin für eine gesunde Umwelt: Arbeitsmedizin als Schrittmacher für eine gesunde Umwelt. Arbeitsmedizin in der Land- und Forstwirtschaft. Arbeitsmedizinisches Kolloquium der gewerblichen Berufsgenossenschaften (31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin).* Gentner Verlag, Stuttgart (1992), S. 107-109
- [23] Schneider, W.D., Karsten, H., Gierke, E.: Long-term dust exposure in foundry workers may lead to impaired lung function. In: Mohr, U., Dungworth, D.L., Mauderly, J.L., Oberdörster G. (Hrsg.): *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*, ILSI Press Washington (1994), S. 491-494
- [24] Bräunlich, A., Enderlein, G., Heuchert, G., Kersten, N., Schneider, W.D.: Betriebsärztliche Möglichkeiten zur Prävention chronisch obstruktiver Lungenerkrankungen – Einfluß von Stäuben und chemischen Atemtraktirritantien. *Zbl. Arbeitsmed. Arbeitsschutz* 43 (1993), S. 214-223
- [25] Hofmann, S.: Arbeitsmedizinische Untersuchungen zum Atemtrakt bei Fahrern mobiler Landmaschinen in der Pflanzenproduktion. In: Schäcke, G., Ruppe, K., Vogel-Sährig, C. (Hrsg.): *Arbeitsmedizin für eine gesunde Umwelt: Arbeitsmedizin als Schrittmacher für eine gesunde Umwelt. Arbeitsmedizinisches Kolloquium der gewerblichen Berufsgenossenschaften (31. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin).* Gentner Verlag, Stuttgart (1992), S. 323-326
- [26] Kuthe, C., Pernack, E.F.: Arbeitshygienische Untersuchungen zur Staubbelastung an mobilen Landmaschinen in landwirtschaftlichen Großbetrieben in Bran-

denburg. Staub – Reinhalt. Luft 54 (1994) Nr. 7-8, S. 275-282

[27] Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Allgemeiner Staubgrenzwert. In: Henschler, D. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Verlag Chemie, Weinheim (1983), S. 1-44

[28] Lange, H.-J., Ulm, K.: Mathematische Modelle zur Frage eines Allgemeinen Staubgrenzwertes: Epidemiologische Auswertungen mit Daten des DFG-Schwerpunktprogramms „Chronische Bronchitis“ (CB), Verlag Chemie, Weinheim (1983), S. 1-62

[29] Küchenhoff, H., Ulm, K.: Comparison of statistical methods for assessing threshold limiting values in occupational epidemiology. *Comput. Stat.* 12 (1997), S. 249-264

[30] Bellmann, B., Muhle, H., Creutzenberg, O.: Lung clearance and retention of toner, utilizing a tracer technique during chronic inhalation exposure in rats. *Appl. Toxicol.* 17 (1991), S. 300-313

[31] Bellmann, B.O., Creutzenberg, H.A., Mermelstein, R.: Models of deposition, retention and clearance of particles after dust overloading of lungs in rats. *Ann.*

Occupat. Hyg. 38, Suppl. (1994), S. 303-311

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

[33] Muhle, H., Bellmann, B., Heinrich, U.: Overloading of lung clearance of experimental animals to particles. *Ann. Occupat. Hyg.* 32, Suppl. (1988), S. 141-148

[34] Oberdörster, G.: Extrapolation of results from animal inhalation studies with particles to humans? In: Mohr, U. (Ed.): Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract, ILSI Press, Washington (1994), S. 335-353

[35] Snipes, M.B., Clem, M.F.: Retention of microspheres in the rat lung after intratracheal instillation. *Environm. Res.* 24 (1981), S. 33-41

[36] Snipes, M.B., Chavez, G.T., Muggenburg, B.A.: Deposition of 3-, 7- and 13- μ m microspheres instilled into lungs of dogs. *Environm. Res.* 33 (1984), S. 333-342

[37] Bailey, M.R., Fry, R.A., James, A.C.: Long-term retention of particles in the human respiratory tract. *J. Aerosol. Sci.* 16 (1985), S. 295-305

Grenzwerte für chemische Einwirkungen an Arbeitsplätzen:
Der neue Allgemeine Luftgrenzwert für Stäube

[38] *Schlesinger, R.B.*: Deposition and clearance of inhaled particles. In: McClellan, R.O., Henderson, R.F. (Hrsg.): *Conception inhalation toxicology*. Hemisphere, New York (1989), S. 163-192

[39] Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG), Senatskommission zur Prüfung

gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe: Ableitung von schichtbezogenen MAK-Werten für Stäube aus Langzeitgrenzwerten. In: Greim, H. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. Verlag Chemie, Weinheim (1996), S. 1-21

Ultrafeine Partikeln

U. Heinrich

Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung, Hannover

Bei der Ableitung des allgemeinen Staubgrenzwertes für alveolargängigen Feinstaub durch die Arbeitsstoffkommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) spielten die Befunde zur staubbedingten Beeinträchtigung des Partikelreinigungsmechanismus in der peripheren Lunge eine ganz wesentliche Rolle. Im Gegensatz zu den mit einem Schleimteppich und Zilien ausgekleideten Atemwegen erfolgt die Reinigung des Alveolarbereichs der Lunge von partikelförmigen Ablagerungen zum überwiegenden Anteil durch die beweglichen Alveolarmakrophagen. Die von den Makrophagen auf der riesigen Alveolenoberfläche von bis zu 120 m^2 aktiv gesuchten und aufgenommenen Partikeln werden so weit wie möglich in den Zellen abgebaut und aufgelöst. Handelt es sich um schwer- oder nichtlösliche Partikeln, werden die so beladenen Makrophagen über die Lymphe und die zilierten Atemwege aus der Lunge entfernt. Ist dieser Reinigungsmechanismus nicht gestört, dann findet man Halbwertszeiten für diese alveoläre Reinigung von schwerlöslichen Stäuben im Bereich von 400 bis 700 Tagen für den Menschen. In der Rattenlunge erfolgt dieser Reinigungsprozeß wesentlich schneller, und die Halbwertszeiten liegen bei 50 bis 70 Tagen.

Nun ist es ganz verständlich, daß diese Makrophagen nur ein bestimmtes Volumen zur Verfügung haben, um solche schwerlöslichen Partikeln abzulagern, ohne daß da-

durch wesentliche Funktionen wie z.B. die Fortbewegungsfähigkeit beeinträchtigt werden.

Aus zahlreichen tierexperimentellen Untersuchungen, bei denen die Reinigungshalbwertszeiten nach unterschiedlich starker Staubbelastung der Lunge mit schwerlöslichen, nicht-toxischen Stäuben gemessen worden sind, konnte abgeleitet werden, daß die Halbwertszeiten anfangen, sich deutlich zu verlängern, wenn 6 % des in den Alveolen vorhandenen Makrophagenvolumens mit schwerlöslichen Partikeln ausgefüllt sind. Sind 60 % des Makrophagenvolumens mit solchen Partikeln ausgefüllt, kommt dieser Reinigungsmechanismus vollkommen zum Erliegen, und nahezu alle Partikeln, die nach Einatmung in dem Alveolarbereich deponiert werden, verbleiben in der Lunge.

Die Daten über die partikelbedingte Einschränkung des alveolären Reinigungsmechanismus bei anderen Versuchstieren als der Ratte und im Prinzip auch beim Menschen sind die Basis für die Übertragung dieser Partikelwirkung auf den Menschen.

Die Größe des 6%igen Makrophagenvolumens in der Lunge des Menschen beträgt bei einem mittleren Volumen des einzelnen Makrophagen von 2,5 μl und einer Gesamtzahl von ungefähr 7 000 000 000 Alveolarmakrophagen ca. 1,1 ml. In diesem 6%igen Makrophagenvolumen können überschlags-

Ultrafeine Partikeln

mäßig 1,1 g Staub mit der Dichte 1 abgelagert werden. Diese Staubmenge würde sich in der Lunge eines Arbeitnehmers ansammeln, der einem Staub der Dichte 1 mit einem Partikeldurchmesser von 3 μm in einer Konzentration von 1 mg/m^3 ausgesetzt ist. Bei dieser Berechnung wurde ein Atemzugvolumen von 1250 ml, eine Atemfrequenz von 16/min und eine Reinigungshalbwertszeit im Alveolarbereich von 400 Tagen zugrunde gelegt. Würde es sich bei diesem Staub um Ruß mit der Dichte ~ 2 handeln, dann würde eine Staubkonzentration von 2 mg/m^3 zu einer 6%igen Beladung des Makrophagenvolumens mit Staub und damit zu einer deutlichen Einschränkung des alveolären Partikelreinigungsmechanismus führen.

Diese übermäßige Beladung des Alveolar-makrophagen-Volumens mit schwerlöslichen Partikeln bleibt aber nicht reaktionslos. Über eine Daueraktivierung und Schädigung bis hin zur Zerstörung der Makrophagen und Einstrom von Entzündungszellen, verbunden mit der für eine unspezifische Abwehrreaktion der Lunge typischen Freisetzung von Entzündungsmediatoren, Chemokinen, lytischen Enzymen sowie reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies, kann es bei diesem kritischen Partikelvolumen zu einem entzündlichen und fibrotischen Geschehen in der Lunge kommen. Ein so abgeleiteter Staubgrenzwert, der auch durch epidemiologische Daten gestützt wird, trägt ganz entscheidend

zum Gesundheitsschutz des staubbelasteten Arbeitnehmers bei.

Diese schwerlöslichen Feinstäube, von denen keine spezifische Toxizität bekannt ist, können also ein Krankheitsgeschehen in der Lunge induzieren, wenn sie eine bestimmte Massen- bzw. Volumendosis in der Lunge überschreiten. Damit bestätigt sich das schon 1971 von dem damaligen Vorsitzenden der American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), Dr. Paul Gross, in der TLV-Liste verfaßte Statement „*The nuisance aerosols have also been called biologically „inert“, but the latter term is inappropriate to the extent that there is no particulate which does not evoke some cellular response in the lung when inhaled in sufficient amount*“. Es blieb allerdings lange Zeit offen, wie „sufficient amount“ zu definieren ist und welche Lungenreaktionen erwartet werden können.

6 % des gesamten Volumens der Alveolar-makrophagen in der Lunge des Menschen machen etwa 1,1 ml aus und 6 % des einzelnen Makrophagen ca. 0,15 pl oder 150 μm^3 . Da das Volumen eines kugelförmigen Partikels der Dichte 1 mit einem Durchmesser von 3 μm ca. 14 μm^3 beträgt, könnte ein Makrophage zehn solcher Partikeln aufnehmen, bevor seine Funktionen deutlich eingeschränkt werden; bei einem kugelförmigen Partikel mit einem Durchmesser von 5 μm würde bereits ein Partikel 6 % des Makro-

phagenvolumens ausfüllen. Bei dieser Betrachtung wird außer acht gelassen, daß das tatsächlich durch die Zusammenlagerung von kugelförmigen Partikeln eingenommene Volumen wegen der zwischen den Kugeln auftretenden Freiräume noch deutlich größer ist als es hier und in den folgenden Beispielen angegeben wird.

Wie passen nun in diese Partikelmassen- bzw. Partikelvolumen-Dosis-Betrachtungen und Grenzwertableitungen die ultrafeinen Stäube hinein?

In der Literatur werden Stäube im Größenbereich $< 0,1 \mu\text{m}$ bzw. $< 100 \text{ nm}$ als ultrafeine Stäube bezeichnet. Während die Partikelabscheidung im Respirationstrakt für Stäube mit einem geometrischen Durchmesser $> 0,5 \mu\text{m}$ ganz wesentlich durch die Sedimentationsgeschwindigkeit bestimmt wird, hängt bei den ultrafeinen Partikeln die Deposition von der Diffusionsbewegung ab. Die ultrafeinen Teilchen werden also durch die Brown'sche Molekularbewegung der sie umgebenden Gasmoleküle bewegt. Die Mobilität der ultrafeinen Teilchen ist unabhängig von der Schwerkraft und von der Dichte der Teilchen, aber abhängig von dem geometrischen Durchmesser und der Teilchenform. Je kleiner ein Partikel ist, um so größer sind die Effekte der umgebenden Gasmoleküle auf das Partikel und um so größer ist seine Beweglichkeit bzw. Mobilität und damit auch seine

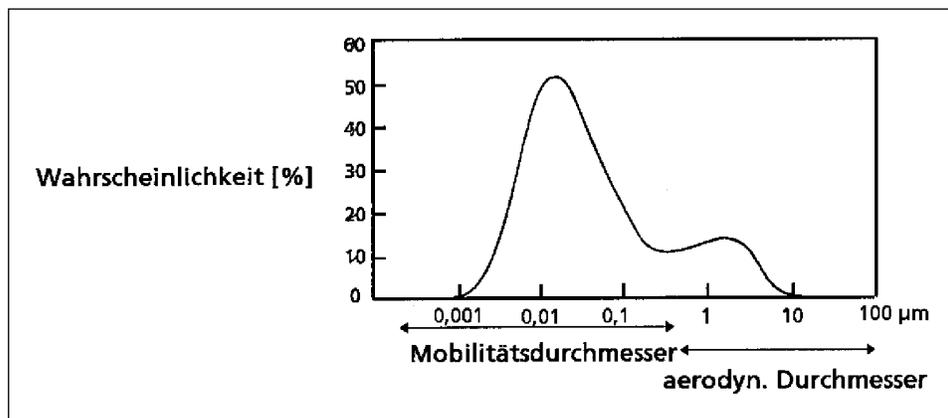
Depositionswahrscheinlichkeit im Respirationstrakt.

Bei der Messung und Angabe der Teilchengröße wird auf ihr unterschiedliches Abscheideverhalten im Respirationstrakt abgehoben. Daher wird für die ultrafeinen Partikeln der mobilitäts- oder diffusionsäquivalente Durchmesser und für die Partikeln $> 0,5 \mu\text{m}$ der aerodynamische Partikeldurchmesser angegeben. Der aerodynamische Durchmesser (d_{ae}) ist der Durchmesser einer Kugel der Dichte 1, die die gleiche Sinkgeschwindigkeit hat wie das zu messende Partikel, und der diffusionsäquivalente Durchmesser (d_D) ist der Durchmesser einer Kugel mit gleichem Diffusionskoeffizienten wie das zu messende Partikel. Der Diffusionskoeffizient ist umgekehrt proportional zum Durchmesser des Partikels.

Die Depositionswahrscheinlichkeit von 20 bis 50 nm großen Partikeln im Alveolarbereich beträgt 50 bis 60 % (Abbildung). Diese Werte liegen um den Faktor 3 bis 4 über den Abscheidewahrscheinlichkeiten jeder anderen Partikelgrößenfraktion für den Alveolarbereich. Sind die Partikeln allerdings kleiner als 10 nm, so wird ihre Mobilität so hoch, daß immer mehr Partikeln schon in den zuleitenden Luftwegen abgeschieden werden und für den Alveolarbereich gar nicht mehr zur Verfügung stehen. Ob die ultrafeinen Partikeln auch für diesen Bereich des Atemtraktes eine be-

Ultrafeine Partikeln

Abbildung:
Depositionswahrscheinlichkeit von Partikeln im Alveolarbereich der menschlichen Lunge ICPR (1994)



sondere Wirkungsrelevanz haben, ist nicht bekannt.

Neben dem besonderen Depositionsmechanismus sind die ultrafeinen Partikeln auch dadurch charakterisiert, daß sie im wesentlichen nur bei Hochtemperatur- und Verbrennungsprozessen sowie bei Gasphasenreaktionen entstehen. Bei solchen Prozessen bilden sich ultrafeine, wenige Nanometer große Primärpartikeln, die sich in Abhängigkeit von Temperatur und Konzentration zu Primär- und Sekundäragglomeraten mit unterschiedlicher Bindungsfestigkeit zwischen ihren Primärpartikeln zusammenlagern können.

Welche Hinweise liegen vor, daß die Partikelgrößenfraktion $< 0,1 \mu\text{m}$, die von der

Masse her nahezu überhaupt nicht auffällig ist, eine wirkungsrelevante Rolle spielt?

Der vorher diskutierte Partikelwirkungsmechanismus über die Beladung der Alveolarmakrophagen mit einem kritischen Partikelvolumen kann nicht ohne weiteres auf die ultrafeinen schwerlöslichen Stäube übertragen werden. Um 6 % des Volumens eines Alveolarmakrophagen mit z. B. $0,1 \mu\text{m}$ Partikeln auszufüllen, müßten schon deutlich mehr als 100 000 Partikeln von diesem Makrophagen aufgenommen werden, und bei 50 und 20 nm großen Partikeln wäre die Anzahl noch um ein Vielfaches größer. Hier könnte man sich vorstellen, daß eine Zytotoxizität eher durch die Kontakte von Tausenden von kleinsten Partikeln mit der Zellmembran der Makrophagen

zustande kommt, bevor eine Schädigung über das kritische Partikelvolumen greift. Eine Aktivierung der Makrophagen und neutrophilen Granulozyten mit verstärkter Generierung von Entzündungs- und Proliferationszytokinen sowie von reaktiven Sauerstoffspezies wären auch bei dieser Partikelanzahlwirkung die Folge.

Bei den tierexperimentellen Untersuchungen zur Wirkung von schwerlöslichen Ultrafeinstäuben in der Lunge muß unterschieden werden zwischen den Versuchen, bei denen die Stäube in Form von Einzelpartikeln appliziert worden sind, als lockere Agglomerate, die leicht wieder in ihre Einzelpartikeln zerfallen oder als Stäube aus festverbundenen Kettenagglomeraten ultrafeiner Primärpartikeln, die nicht wieder in ihre einzelnen Primärpartikeln, sondern bestenfalls in kleinere Primäragglomerate zerfallen können. Wie fest oder locker die Primärpartikeln in ihren Agglomeraten miteinander verbunden sind, hängt ganz entscheidend von dem Prozeß ab, über den die ultrafeinen Primärpartikeln generiert werden. Ruß und Industrieruß, die bei Verbrennungsprozessen entstehen, sind Beispiele für fest miteinander verbundene ultrafeine Primärpartikeln, und Agglomerate aus ultrafeinem Titandioxid sind ein Beispiel für einen mehr lockeren Verbund von Primärpartikeln.

Vergleicht man die Wirkung von ultrafeinem Titandioxid (Durchmesser ca. 20 nm, spezifische Oberfläche ca. 50 m²/g) mit feinem

Titandioxid (Durchmesser ca. 250 nm, spezifische Oberfläche ca. 6 m²/g) bei einem aerodynamischen Durchmesser < 0,1 µm auf Basis gleicher Massendosis, so zeigt das ultrafeine Titandioxid eine deutlich stärkere toxische Wirkung in der Ratten- und Mäuselunge. Ultrafeine Aluminiumoxid- und amorphe Kieselsäurepartikeln verhalten sich wie das ultrafeine Titandioxid. Korreliert man die Wirkung in diesen Experimenten allerdings nicht mit der Partikelmassendosis, sondern mit der Partikeloberflächendosis, so ergibt sich unabhängig von der untersuchten Tierart eine stärkere toxische Wirkung bei der größeren Partikeloberflächendosis. Als Maß für die toxische Wirkung wurde das Ausmaß der Entzündungsreaktion in der Lunge gemessen wie auch die Beeinträchtigung des Partikelreinigungsmechanismus in dem Alveolarbereich.

Da die ultrafeinen Partikeln nicht in den Größenbereich für eine optimale Phagozytoseaktivität der Alveolarmakrophagen fallen – das Optimum liegt zwischen 1,5 und 3 µm –, wird ihre Aufenthaltszeit auf der Alveolaroberfläche im Vergleich zu größeren Partikeln deutlich länger. Diese längere Aufenthaltszeit bedeutet gleichzeitig eine größere Wahrscheinlichkeit für diese Partikeln, mit den Lungenepithelzellen in Kontakt zu kommen, von diesen Zellen aufgenommen zu werden, sie zu penetrieren und gegebenenfalls zu schädigen. Weiterhin ist auch der Durchtritt in das Lungenzwischengewebe, die dortige Aktivierung von interstitiellen Makro-

Ultrafeine Partikeln

phagen und die Induzierung der Fibroblastenproliferation bei diesen ultrafeinen Partikeln eher gegeben als bei größeren Partikeln.

Aus den zahlreichen chronischen Inhalationsexperimenten mit verschiedenen Feinstäuben wie Dieselruß, technischer Ruß, Titandioxid, Talk und Toner-Partikeln u.a.m., die schwerlöslich sind und wenn überhaupt nur eine geringe inhärente Toxizität aufweisen, ergab sich eine bessere Korrelation des entzündlichen, proliferativen, fibrotischen und auch kanzerogenen Effektes in der Rattenlunge mit der in der Lunge deponierten Partikeloberfläche als mit der Partikelmasse.

Kompakter alveolengängiger Feinstaub wie z.B. Titandioxid mit einem aerodynamischen Durchmesser von $1,5 \mu\text{m}$ hat eine spezifische Oberfläche von ca. $6 \text{ m}^2/\text{g}$, wohingegen das ultrafeine Titandioxid mit Primärpartikelgrößen von 15 bis 40 nm eine spezifische Oberfläche von ca. $50 \text{ m}^2/\text{g}$ aufweist. Der aerodynamische Durchmesser dieser Titandioxid-Agglomerate aus ultrafeinen Partikeln lag bei $0,8 \mu\text{m}$. Um mit diesen Titandioxid-Stäuben unterschiedlicher Partikelgröße eine gleich hohe Tumorraten in der Rattenlunge zu induzieren, mußte die Partikelmassenbelastung mit dem größeren Titandioxid im Mittel ca. zehnfach höher sein als diejenige mit dem ultrafeinen Titandioxid (Tabelle 1). Mit dieser gut zehnfach höheren Massenbelastung wird aber eine Partikeloberfläche in der Lunge erreicht, die derjenigen des ultrafeinen-

Titanoxids sehr ähnlich ist. Die entzündliche, proliferative und fibrotische Partikelreaktion, die über die reaktiven Sauerstoff- und Stickoxidspezies möglicherweise auch für das Tumorgeschehen in der Rattenlunge verantwortlich ist, könnte in diesen beiden Versuchen durch zwei unterschiedliche Partikelwirkungsmechanismen ausgelöst worden sein.

Bei den größeren, kompakten Partikeln bedurfte es einer entsprechend hohen Partikelmassendosis, um das kritische Partikelvolumen zu erreichen, das zu einer massiven Aktivierung und Schädigung der Makrophagen und neutrophilen Granulozyten führt. Bei dem ultrafeinen Titandioxid steht wahrscheinlich der Schädigungsmechanismus über die zahlreichen Kontakte und Penetrationen der Zellmembran mit den Tausenden von ultrafeinen Partikeln im Vordergrund. Das ultrafeine Titandioxid wird zwar als Aggregatpartikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von $0,8 \mu\text{m}$ eingeatmet; wie aber aus elektronenmikroskopischen Untersuchungen der Lunge hervorgeht, zerfallen diese Aggregate in ihre ultrafeinen Bestandteile. Die Depositionswahrscheinlichkeit im Respirationstrakt von diesen $0,8 \mu\text{m}$ großen Titandioxid-Agglomeraten entspricht zwar demjenigen eines kompakten Partikels mit gleichem aerodynamischen Durchmesser, die Wirkung orientiert sich aber an der Anzahl von ultrafeinen Partikeln, die am Depositionsort durch Auseinanderfallen der Aggregate entstehen.

Tabelle 1:
Partikelmasse (mg/g Kontrollunge) und Tumorraten in der Rattenlunge nach Inhalation von TiO₂

| | MMAD µm | Expositionsmonate | | | | Tumorraten % |
|---------------------|------------------|-------------------|-----|-----|-----|-----------------|
| | | 3 | 6 | 12 | 24 | |
| TiO ₂ -F | 1,5 ^a | 7 | 126 | 182 | 237 | 31 |
| TiO ₂ -U | 0,8 ^b | 4 | 15 | 26 | 27 | 32 |

^a Kompaktpartikel

^b Agglomerate aus ultrafeinen Primärpartikeln (15 bis 40 nm), Heinrich et al., 1996

F = fein

U = ultrafein

Kompakte alveolengängige, schwerlösliche Feinstäube verursachen ihren Partikeleffekt primär über die Beladung der Alveolarmakrophagen mit einem kritischen Partikelvolumen.

Ultrafeine Stäube scheinen dagegen ihre Schädigung vorrangig über die hohe Anzahlkonzentration auszuüben, wobei sie wegen ihrer guten Penetrationsfähigkeit eher noch als andere Partikeln auch im Lungenzwischengewebe zur Wirkung kommen. Die Maßzahl auch für die adäquate Beschreibung der Expositionskonzentration wäre daher die Partikelanzahlkonzentration und nicht die Partikelmassenkonzentration.

Feinstaubaggregate, die sich aus einem lockeren Verbund ultrafeiner Partikeln zusammensetzen, sind von der in der Lunge deponierten Partikeldosis her wie kompakte Feinstäube mit gleichem aerodynamischen Durchmesser zu bewerten. Von der vorrangigen

Partikelwirkung her müssen sie aber dem Partikelanzahl-Mechanismus zugeordnet werden.

Einen besonderen Fall stellen noch die Agglomerate von alveolengängigen Feinstäuben dar, bei denen die 10 bis 50 nm großen Primärpartikeln fest miteinander verbunden sind. Diese Situation liegt z.B. bei technischen Rußen und auch zum Teil bei Dieselruß vor. Die Rußpartikeln haben einen mittleren aerodynamischen Durchmesser von 1 µm und bestehen aus mehr oder weniger locker aneinander gelagerten Primäraggregaten von unterschiedlicher Größe. Die kettenförmigen Primäraggregate bestehen wiederum aus einer unterschiedlichen Anzahl fest miteinander verbundener Primärpartikeln. Über kinetische Prozesse bei der Rußentstehung wachsen die Primäraggregate zu den größeren, locker aufgebauten Aggregatverbänden

Ultrafeine Partikeln

oder Sekundäraggregaten zusammen. Die spezifische Partikeloberfläche der Rußpartikeln ist sehr groß und kann durchaus 200 bis 300 m²/g erreichen. Die Aggregatoberfläche wird ungefähr der Summe der Oberflächen der Primärpartikeln entsprechen, aus denen sich die Aggregate zusammensetzen.

Das Depositionsverhalten der sekundären Rußaggregate oder Aggregatverbände im Respirationstrakt entspricht dem von kompakten Partikeln mit gleichem aerodynamischen Durchmesser. Der geometrische Durchmesser und das darauf basierende umhüllende Volumen dieser Rußaggregate, aus dem sich das kritische Partikelvolumen für die Makrophagenwirkung ergibt, sind aber deutlich größer als bei einem kompakten Partikel mit gleichem aerodynamischen Durchmesser. Auch unter Beachtung des Umstandes, daß sich die kettenförmigen Primäraggregate bei Benetzung mit Flüssigkeit und den dabei auftretenden Oberflächenkräften in gewissem Umfang in ihrem lockeren Aggregatverbund verdichten, bleibt das Volumen des Sekundäraggregates und seine spezifische Oberfläche um ein Vielfaches größer als bei dem aerodynamisch vergleichbaren kompakten Partikel. Es muß allerdings auch davon ausgegangen werden, daß sich in Flüssigkeit die kleineren kettenförmigen Primäraggregate aus ihrem Agglomeratverbund lösen können und damit die wirkungsrelevante Partikelanzahlkonzentration erhöhen. Diese Primäragglomerate

werden deutlich im unteren Größenbereich der ultrafeinen Partikeln angesiedelt.

Für den Partikelwirkungsmechanismus dieser Rußaggregate könnte zum Teil das kritische Partikelvolumen als auch die nach Deposition erhöhte Partikelanzahl durch teilweisen Zerfall der Agglomeratverbände in Primäraggregate eine Rolle spielen. Auch die sehr große Partikeloberfläche der primären Kettenagglomerate aus ultrafeinen Primärpartikeln, die für zellschädigende Adsorptions- und Reaktionsprozesse zur Verfügung steht, könnte zu der Partikelwirkung beitragen.

Im Vergleich der toxischen und kanzerogenen Wirkung von Agglomeraten aus Titandioxid- und Industrieruß in der Rattenlunge zeigte sich im chronischen Inhalationsexperiment bei nahezu gleicher Partikelmassenbeladung eine nahezu gleiche Tumorwirkung. Die spezifische Partikeloberfläche des Titandioxids war aber um den Faktor mehr als 4 geringer als diejenige der Rußpartikeln (Tabelle 2). Eine Partikelwirkung in Abhängigkeit von der in der Lunge retinierten Partikeloberfläche ist hier also nicht zu erkennen. Der aerodynamische Durchmesser dieser beiden Feinstaubagglomerate war mit 0,6 und 0,8 µm nahezu gleich groß. Das Vorliegen von einzelnen ultrafeinen Primärpartikeln in hoher Anzahlkonzentration durch Auflösung der lockeren Aggregatstruktur des Titandioxid-Partikels in der Lunge im Vergleich zum technischen Ruß, der nicht bis zu den Primärpartikeln ausein-

Tabelle 2:
Partikelmasse (mg/g Kontrollunge) und Tumorraten in der Rattenlunge nach Inhalation von ultrafeinem TiO₂ (P₂₅) und Industrieruß (Printex 90)

| | MMAD µm | Expositionsmonate | | | | Tumorraten % |
|------------------|------------|-------------------|----|----|----|-----------------|
| | | 3 | 6 | 12 | 24 | |
| TiO ₂ | 0,8* | 4 | 15 | 26 | 27 | 32 |
| Ruß | 0,6* | 6 | 13 | 27 | 31 | 39 |

* Agglomerate aus ultrafeinen Primärpartikeln (15 bis 40 nm), Heinrich et al., 1995

anderfallen kann, könnte eine Erklärung für diesen Unterschied in der Wirkungsstärke sein.

Für die häufig generalisierte Aussage der positiven Korrelation der Partikelwirkung mit der Partikeloberfläche stellt dieses Ergebnis anscheinend eine Ausnahme dar. Es läßt sich allerdings auch nicht ausschließen, daß die Titandioxid-Partikeln eine chemisch reaktivere Oberfläche aufweisen als die Rußpartikeln. Zusammen mit der möglicherweise besseren Penetrationsfähigkeit der ultrafeinen Titandioxid-Partikeln im Vergleich zu den ultrafeinen Primäragglomeraten des Rußes könnte sich für diese Ausnahme eine Erklärung anbieten.

In akuten Inhalationsexperimenten mit nicht-aggregierten, ultrafeinen Partikeln aus Polytetrafluorethylen (Teflon®) und einem Durchmesser von 20 nm konnte bei der Ratte mit Partikelanzahlkonzentrationen von ca.

10⁶/cm³ entsprechend einer sehr geringen Partikelmassenkonzentration von 40 bis 60 µg/m³ nach 15 min Exposition eine Lungenschädigung nur in Verbindung mit der Gasphase (Fluorwasserstoff) beobachtet werden, die sich bei der für die Generierung der Teflon (PTFE)-Partikeln verwendeten PTFE-Pyrolyse bildete. Die Exposition gegenüber der Gasphase der PTFE-Pyrolyse allein, d.h. ohne die Partikeln, zeigte in der hier relevanten Konzentration allerdings keine schädigende Wirkung. Die beobachteten Effekte scheinen daher auf einer Kombinationswirkung von den Partikeln mit dem bei der PTFE-Pyrolyse auftretenden Fluorwasserstoff zu beruhen. Hier könnte das ultrafeine Partikel als Carrier für Gasmoleküle fungieren, die den Alveolarbereich allein nicht erreichen würden.

Mit ultrafeinen Kohlenstoffpartikeln, die über die elektrische Entladung im Lichtbogen zwischen zwei Kohlenstoffelektroden unter Argonatmosphäre generiert wurden und die

Ultrafeine Partikeln

ebenfalls in einer Konzentration von 10^6 bis 10^7 Partikeln/cm³ entsprechend ca. $115 \mu\text{g}/\text{m}^3$ über 30 Minuten und 6 Stunden jungen und älteren Mäusen angeboten wurden, konnte eine entzündliche Reaktion nur in der Lunge von Mäusen induziert werden, die genetisch bedingt ein Lungenemphysem ausgebildet hatten. Dieses Ergebnis könnte als Hinweis gewertet werden, daß eine Lungenvorschädigung ein besonderer Risikofaktor für die Wirkung von ultrafeinen Partikeln in niedriger Massen-, aber hoher Anzahlkonzentration darstellt. Allerdings liegen keine chronischen Inhalationsexperimente mit nicht-aggregierten ultrafeinen Partikeln vor.

Für den Menschen ist bekannt, daß ultrafeine Stäube in Form von Schweißrauch und Polymer-Rauchen zu dem sogenannten Rauchfieber mit entzündlichen Veränderungen in der Lunge führen können. In Inhalationsexperimenten mit Ratten stellten sich diese Effekte durch Schweißrauche gleichermaßen ein, wobei die toxische Wirkung von der eingesetzten Schweißtechnik und dem verwendeten Elektrodenmaterial abhängt. Da besonders bei Arbeiten in geschlossenen und schlecht belüfteten Räumen Partikelmassenkonzentrationen beim Schweißen von teilweise deutlich über $20 \text{ mg}/\text{m}^3$ auftreten können, werden sich hier verstärkt Agglomerate aus den ultrafeinen primären Rauchpartikeln $< 0,1 \mu\text{m}$ bilden, die dann eingeatmet werden. Diese Agglomerate sind aber häufig auch nicht größer als $1 \mu\text{m}$. Neben

der Partikelwirkung dieser Feinstäube als solche muß bei den Schweißarbeiten natürlich auch die potentielle Toxizität der inhalierten Metallverbindungen berücksichtigt werden.

Folgende Schlußfolgerungen lassen sich bei der derzeitigen, im wesentlichen auf tierexperimentellen Daten beruhenden Erkenntnislage bezüglich der Wirkung von ultrafeinen Partikeln und ihren Agglomeraten ziehen:

- ❑ Auf der Vergleichsbasis der PartikelmasSENDOSIS haben ultrafeine Partikeln und ihre Agglomerate eine stärkere toxische Wirkung als gröbere Feinstäube. Die Wirkung der Ultrafeinstäube zeigt im allgemeinen eine positive Korrelation mit der Partikelanzahldosis und der Partikeloberflächendosis.
- ❑ Lockere Aggregate scheinen wegen ihrer hohen Anzahlkonzentration an Primärpartikeln am Depositionsort eine stärkere Wirkung zu entfalten als fest verbundene Kettenaggregate, obwohl letztere eine deutlich größere spezifische Partikeloberfläche aufweisen.
- ❑ Wegen ihrer sehr hohen Depositionswahrscheinlichkeit im Alveolarbereich von 40 bis 60 %, wegen ihrer längeren Reinigungshalbwertszeiten im Alveolarbereich und wegen ihrer hohen und schnellen Präsenz im interstitiellen Lungengewebe wird für nicht und sehr niedrig

aggregierte Ultrafeinstäube besonders im 20- bis 50-nm-Größenbereich eine besondere Wirkungsqualität angenommen.

- Bei den beiden derzeitig beschriebenen akuten Inhalationsstudien mit nicht-aggregierten ultrafeinen Partikeln im Anzahlkonzentrationsbereich von 10^5 bis $10^7/\text{cm}^3$ konnte allerdings nur bei vorgeschädigten Versuchstieren (Lungenemphysem) eine Entzündungsreaktion beobachtet werden. Chronische Experimente liegen zu dieser Fragestellung nicht vor.

Literatur

Antonini, J.M., Murthy, G.G.K., Brain, J.D.: Responses to welding fumes. Lung injury, Inflammation, and the release of tumor necrosis factor- α and interleukin-1 β . *Experimental Lung Research* 23 (1997), S. 205 - 227

Bowden, D.H.: Macrophages, dust, and pulmonary diseases. *Experimental Lung research* 12 (1987), S. 89 - 107

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

Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Greim, H. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxi-*

kologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Allgemeiner Staubgrenzwert. 25. Lfg. 1997, S. 1 - 32

Driscoll, K.E., Deyo, L.C., Carter, M.J., Howard, B.W., Hassenbein, D.G., Bertram, T.A.: Effects of particle exposure and particle elicited inflammatory cells on mutation in rat alveolar epithelial cells. *Carcinogenesis* 18 (1997), S. 423 - 430

Ferin, J., Oberdörster, G., Penny, D.P.: Pulmonary retention of ultrafine and fine particles in rats. *Amer. J. Respir. Cell. Mol. Biol.* 6 (1992), S. 535 - 542

Heinrich, U.: Carcinogenic effects of solid particles. In: *Mohr, U., Dungworth, D.L., Mauderly, J.L., Oberdörster, G. (Hrsg.): Toxic and Carcinogenic Effects of Solid Particles in the Respiratory Tract*, ILSI Press, Washington, D.C. 1994, S. 58 - 73

Heinrich, U., Fuhst, R., Rittinghausen, S., Creutzenberg, O., Bellmann, B., Koch, W., Levsen, K.: Chronic inhalation exposure of Wistar rats, and two strains of mice to diesel engine exhaust, carbon black and titanium dioxide. *Inhalation Toxicology* 7 (1995), S. 533 - 556

Heinrich, U.: Comparative response to particles among rats, mice and hamsters. *Inhalation Toxicology* 8 (suppl.) (1996), S. 51 - 71

Ultrafeine Partikeln

- ICRP (International Commission on Radiological Protection): Human respiratory tract model for radiological protection. A report of Committee 2 of the ICRP. Pergamon Press, Oxford, U.K
- Morrow, P.E.*: Possible mechanisms to explain dust overloading of the lungs. *Fundamental and Applied Toxicology* 10 (1988), S. 369 - 384
- Oberdörster, G., Ferin, J., Morrow, P.E.*: Volumetric loading of alveolar macrophages (AM): A possible basis for diminished AM-mediated particle clearance. *Experimental Lung Research* 18 (1992), S. 87 - 104
- Oberdörster, G.*: Lung particle overload: Implications for occupational exposures to particles. *Regulatory Toxicology and Pharmacology* 21 (1995), S. 123 - 135
- Oberdörster, G.*: Association of particulate air pollution and acute mortality: involvement of ultrafine particles? *Inhalation Toxicology* 7 (1995), S. 111 - 124
- Oberdörster, G.*: Significance of particle parameters in the evaluation of exposure dose-response relationships of inhaled particles. In: Mauderly, J., McCunney, R.J. (Hrsg.): *Particle Overload in the Rat Lung and Lung Cancer. Implications for Human Risk Assessment. Proceedings of a Conference held at the Massachusetts Institute of Technology* (1995), S. 73 - 89
- Oberdörster, G.*: Ambient ultrafine particles: Inducers of acute lung injury. In: Brain, J.D., Driscoll, K.E., Dungworth, D.L., Grafström, R.C., Harris, C.C., Mohr, U. (Hrsg.): *Relationship between Respiratory Disease and Exposure to Air Pollution*, ILSI Press, Washington, D.C. (im Druck)
- Sferlazza, S.J., Becket, W.S.*: The respiratory health of welders. *Am. Rev. Respir. Dis.* 143 (1991), S. 1134 - 1148

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

H. Ehnes¹, A. Barig² und H. Blome²

¹Steinbruchs-Berufsgenossenschaft, Langenhagen

²Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin

1 Vorbemerkungen

Für künstliche Mineralfasern (KMF) (siehe auch Abbildung 1) – eine der wichtigsten Klassen von Faserstäuben in der Praxis – be-

steht seit Anfang 1993 in der Bundesrepublik Deutschland ein Luftgrenzwert in Form einer Technischen Richtkonzentration (TRK) [1]. Bei der Festlegung des TRK-Wertes wurden vornehmlich die technischen Gesichtspunkte be-

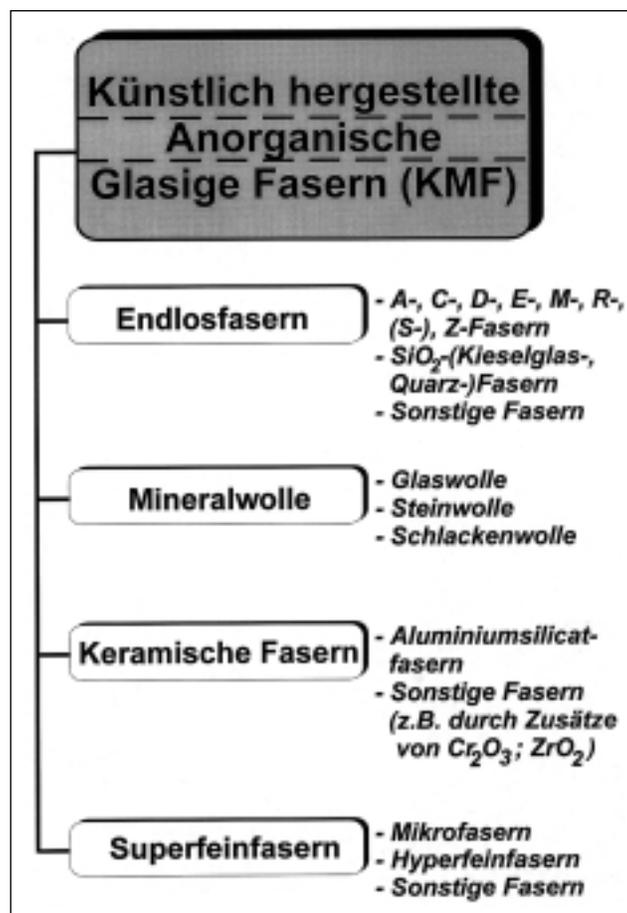


Abbildung 1:
Übersicht künstliche Mineralfasern (KMF)

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

rücksichtigt, weil die wissenschaftliche Diskussion zur Kanzerogenität zu diesem Zeitpunkt noch nicht abgeschlossen war. Obwohl die Frage der Kanzerogenität auch heute noch nicht endgültig wissenschaftlich fundiert geklärt ist, erlauben die vorhandenen Erkenntnisse eine Einstufung der KMF, und die Konzepte sind prinzipiell auch für andere Faserstäube anwendbar [2].

Entsprechend einer wirkungsbezogenen Definition und international angewandter Konvention versteht man unter Faserstaub Fasern „kritischer Abmessungen“ (Staubpartikel) mit einem Verhältnis von Länge zu Durchmesser von $> 3:1$, einer Länge von $> 5 \mu\text{m}$ und einem Durchmesser von $< 3 \mu\text{m}$ [3, 4]. Faserstäube in der Luft am Arbeitsplatz liegen somit nicht nur beim Umgang mit KMF vor, sondern auch bei einer Vielzahl von anderen Produkten, die Fasern freisetzen können.

Der Anhang 1 zur TRGS 521 „Faserstäube“ [5] liefert eine Gesamtübersicht der Fasern (siehe auch Abbildung 2) mit Beispielen zu den einzelnen Faserklassen und Fasergruppen. Es erscheint unter Berücksichtigung der faserspezifischen Wirkung sinnvoll und notwendig, für alle Faserstäube entsprechende Grenzwerte festzulegen.

Nach dem heutigen Kenntnisstand entscheiden insbesondere drei Faktoren über die Gesundheitsgefährdung durch Faserstäube:

- Konzentration
- Geometrie
- Biobeständigkeit

Bei vorgegebener Geometrie sollte deshalb zur Festlegung des Grenzwertes die Biobeständigkeit mit herangezogen werden. Dies erfolgt indirekt über die Einstufung der Faserstäube, in die die Biobeständigkeit mittelbar oder unmittelbar eingeht.

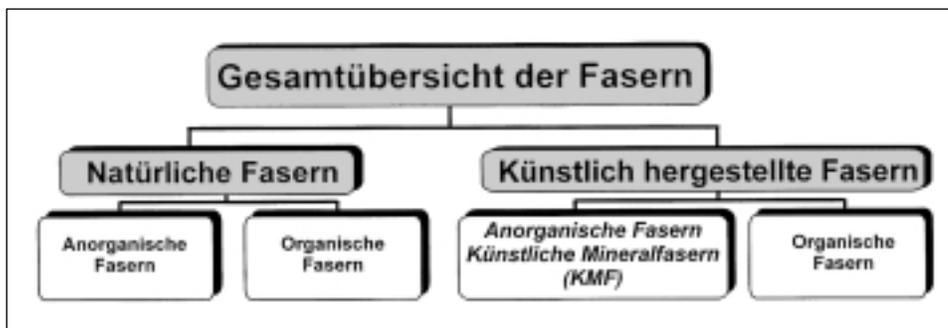
Die neue Konzeption für die Luftgrenzwerte von Faserstäuben zeichnet sich insbesondere durch zwei Aspekte aus:

- Ausdehnung des Geltungsbereiches auf alle Faserstäube
- Berücksichtigung der Einstufung der Fasern bei der Grenzwertfestlegung.

2 Bedeutung der Einstufung für die Grenzwertfindung

Ausgehend von den bekannten kanzerogenen Wirkungen des Faserminerals Asbest beim Menschen und der Hypothese, daß die Fasergestalt ein eigenständiges kanzerogenes Prinzip darstellt, sofern die Fasern hinreichend lang, dünn und biobeständig sind [6], steht die Anwendung dieses Wirkungsprinzips im Vordergrund bei Betrachtung der gesundheitsschädigenden Wirkungen aller Fasern auf den Menschen. Nun weisen je-

Abbildung 2:
Gesamtübersicht Fasern

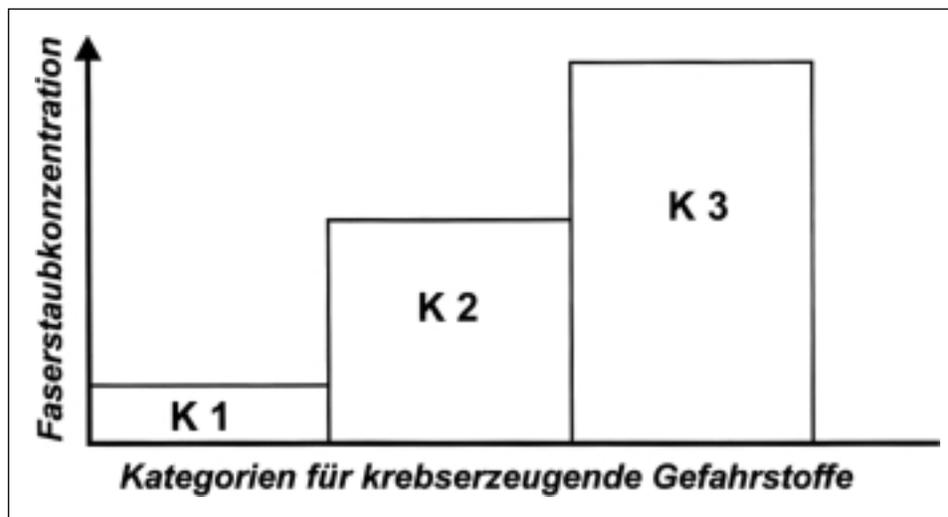


doch die Faserstäube aufgrund ihrer unterschiedlichen chemischen Zusammensetzung (und physikalischen Struktur) stark differierende Werte der Biobeständigkeit auf, die von sehr gering bis nahezu unendlich groß reicht. Ein Maß für die Biobeständigkeit ist die Halbwertszeit, die Zeit, in der sich die Hälfte der Fasern aufgelöst hat oder zerfallen ist. Sie kann einige Stunden (z.B. für Gipsfasern), Tage und Wochen (z.B. einige Mineralwolle-Dämmstoffe) oder Jahre (z.B. Asbest) betragen. Je größer die Biobeständigkeit der Fasern ist, um so höher ist die Wahrscheinlichkeit der Tumorentstehung. Andererseits ist bei geringer Biobeständigkeit nicht mit einer Tumorausbildung zu rechnen. Die verschiedenen Fasern können somit in Abhängigkeit von der Biobeständigkeit sowohl ein unterschiedlich starkes krebserzeugendes Potential besitzen als auch als „nicht krebserzeugend“ betrachtet werden. Im letzten Fall beruht eine

mögliche, schädigende Wirkung auf den Atemtrakt nicht oder nicht primär auf der faserförmigen Gestalt der Staubpartikeln. Daraus ergibt sich die Ableitung eines numerischen Wertes für alle eingestuften Faserstäube (K1, K2, K3) und eines gravimetrischen Wertes (z.B. in Form der einatembaren Staubfraktion) für nicht eingestufte (nicht krebserzeugende) Faserstäube als übergeordneter Ansatz zur Grenzwertfestlegung. Als Übergangslösung wäre auch für nicht krebserzeugende Faserstäube die Ableitung eines numerischen Faserstaubgrenzwertes denkbar, der dann allerdings entsprechend höher als derjenige für eingestufte Fasern sein sollte. Aus arbeitshygienischer Sicht und vom Standpunkt des Risikos wäre eine abgestufte Grenzwertfestlegung – wie in Abbildung 3 (siehe Seite 178) schematisch wiedergegeben – für die eingestuften Fasern wünschenswert, wobei eine „Nullexposition“ für die

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

Abbildung 3:
Grenzwert-Festlegung in Abhängigkeit von der Einstufung aus arbeitshygienischer Sicht



Kategorie 1 von vornherein als nicht realisierbar betrachtet wird. Die Umsetzung dieses Prinzips wird in der Praxis insbesondere durch zwei Probleme erschwert: nicht ausreichend gesicherte Grundlagen für die Einstufung der Fasern in die einzelnen Kategorien, insbesondere bezüglich der Abgrenzung zwischen K2 und K3, und ein Verstaubungsverhalten vieler (gerade technisch bedeutender) Faserprodukte, das um so schlechter ist, je niedriger der Grenzwert sein müßte. So sind z.B. die Arbeitsplatzkonzentrationen bei vergleichbaren Tätigkeiten wie z.B. Isolierarbeiten oder Abbruch von Isolierungen für Kera-

mikfasern aufgrund des schlechten Verstaubungsverhaltens deutlich höher als für Mineralwolle, und die Werte für Asbest bei diesen Arbeiten liegen über denen von Keramikfasern. Im übrigen sollen bei der weiteren Betrachtung die Faserstäube der Kategorie 1 (z.Z. Asbest und Erionit) ausgenommen werden, da für Asbest besondere Regelungen bestehen und kein Umgang mit Erionit erfolgt.

Bezüglich der Einstufung von ausgewählten amorphen Faserstäuben wird auf die TRGS 905 „Verzeichnis krebserzeugender,

erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe“ [7] auf Schlüter u.a. [2] und die Richtlinie der Europäischen Union [8] (23. Anpassungsrichtlinie) hingewiesen. Die Umsetzung dieser EU-Richtlinien in deutsches Recht erfolgte inzwischen durch den Anhang V Nr. 1 der Gefahrstoffverordnung.

3 Faserstaubkonzentration an Arbeitsplätzen als ein Kriterium für die Grenzwertfestlegung

Die momentane Datenlage für Faserstäube (außer Stäube der Kategorie 1) ergibt, daß weder aus Erfahrungen am Menschen noch aus tierexperimentellen Befunden die Ableitung von Dosis-Wirkungs-Beziehungen und damit die Aufstellung von gesundheitsbasier-ten Grenzwerten möglich ist. Grenzwerte für Faserstäube können momentan nur primär technikbasiert abgeleitet werden. Damit kommt der Bewertung der Arbeitsplatzkonzentration eine zentrale Bedeutung zu.

Während für KMF relativ umfangreiche und differenzierte Kenntnisse über die Faserstaubkonzentration in der Luft an Arbeitsplätzen für Deutschland vorliegen (siehe z.B. [9] und auch Abbildung 4 auf Seite 180), gibt es für die anderen Faserstaubklassen und -spezies meist keinen vergleichbaren Kenntnisstand. Ähnlich stellt sich die Situation im internationalen Maßstab dar. Trotzdem erlaubt die Auswertung der Literatur, ergänzt durch

neuere berufsgenossenschaftliche Untersuchungen, einen Überblick über die Situation an vielen Arbeitsplätzen, insbesondere auch beim Umgang mit organischen Fasern wie Zellulose und p-Aramid (siehe auch [10]).

Faßt man die Ergebnisse der Faserstaubkonzentrationsmessungen in der Luft am Arbeitsplatz für den Umgang mit den verschiedenen Faserstäuben zusammen, so ergibt sich für organische und anorganische Fasern ein Bereich zwischen der ubiquitären Belastung und einer Konzentration von ca. $10\,000\,000\text{ F/m}^3$ (10 F/ml) mit Spitzenwerten bis zu $50\,000\,000\text{ F/m}^3$ (50 F/ml), d.h., er umfaßt eine Spanne von vier Zehnerpotenzen, wobei Werte über 1 F/ml meist nur bei bestimmten Tätigkeiten auftreten. Innerhalb dieses Konzentrationsbereiches liegen mit Sicherheit auch solche Faserstaubkonzentrationen, über die man bisher keine oder keine ausreichenden Meßergebnisse besitzt.

Die Festlegung eines einzigen, ggf. auch gesplitteten Grenzwertes für alle Faserstäube und Tätigkeiten sowie Arbeitsbereiche scheint danach auf den ersten Blick nicht realistisch. Als ein möglicher Lösungsansatz wäre die Festlegung von mehreren Faserkonzentrationen für einzelne Faserklassen oder -gruppen denkbar. Betrachtet man in diesem Zusammenhang z.B. die Faserstaubkonzentrationen für die Gruppe der KMF (siehe Abbildung 4), so wird schnell deutlich, daß man auf diesem

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

Weg der Lösung nicht näher kommt, denn die Faserstaubkonzentrationen für diese Gruppe reichen immer noch über nahezu vier Zehnerpotenzen und streuen auch innerhalb der einzelnen Faserspezies erheblich. Gegen die Festlegung mehrerer Grenzwerte spricht eine ganze Reihe weiterer Argumente, wobei hier nur auf das Auftreten von Mischexpositionen (mehrere Faserstaubspezies in der Luft am Arbeitsplatz) und auf die reale Gefahr hingewiesen wird, daß Stäube mit der höchsten kanzerogenen Potenz den höchsten Grenzwert besitzen könnten, wenn die Konzentration am Arbeitsplatz das entscheidende Kriterium darstellt. Auch allein aus der Kenntnis der Häufigkeitsverteilung der Meßwerte

– wie beispielhaft in Abbildung 5 für Mineralwolle-Dämmstoffe (Verarbeitung) gezeigt –, wobei in guter Näherung von einer log-normal-Verteilung ausgegangen werden kann [11,12], lassen sich ebenfalls noch keine Grenzwerte ableiten. Erst eine differenzierte Betrachtung der einzelnen Arbeitsbereiche und Tätigkeiten unter Einbeziehung von Angaben zum Stand der Technik erlauben entsprechende Abschätzungen. Dabei ist insbesondere der Stand der Technik bei Tätigkeiten bzw. in Arbeitsbereichen mit hohen Faserstaubkonzentrationen zu hinterfragen und möglichst durch Angaben zum „erreichbaren“ Stand der Technik zu ergänzen. Dies soll am Beispiel der Keramikfasern dargestellt

Abbildung 4:
Arbeitsplatzkonzentrationen für KMF – Übersicht

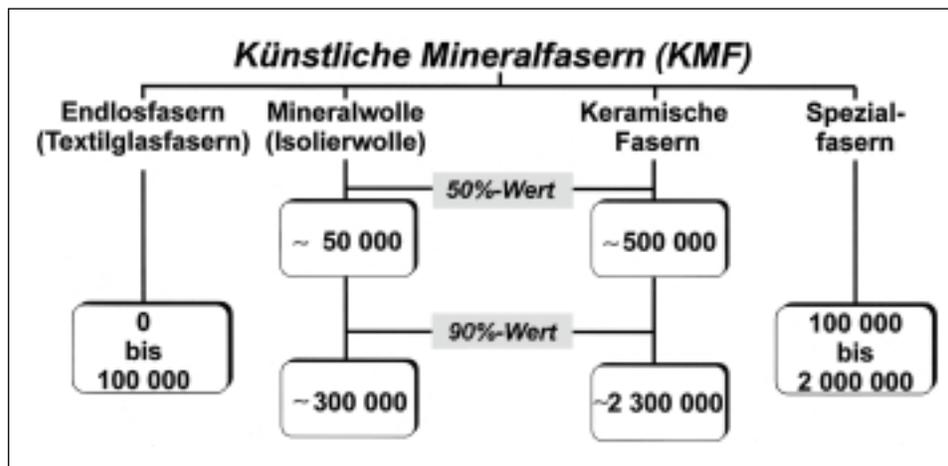
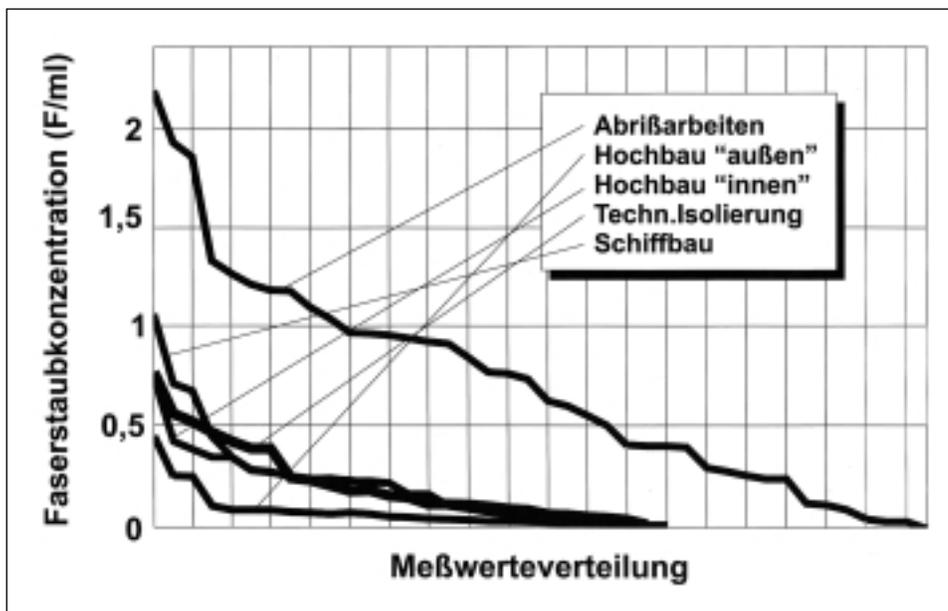


Abbildung 5:
Arbeitsplatzkonzentrationen bei der Verarbeitung von Mineralwolle-Dämmstoffen – Häufigkeitsverteilung



werden (siehe hierzu Abbildung 6 auf Seite 182). Das höchste Niveau der Arbeitsplatzkonzentrationen wird geprägt durch das Entfernen der Keramikfasern. Diese Werte entsprechen z.Z. dem Stand der Technik, und wirksame Maßnahmen sind nicht absehbar. Anders sieht die Situation bei der Bearbeitung, einem Bereich mit ebenfalls hohen Werten, aus. So deuten u.a. Meßergebnisse bei vergleichbaren Tätigkeiten, die um ca. eine Zehnerquote schwanken, darauf hin, daß hier keineswegs überall der Stand der Tech-

nik umgesetzt wurde. Unterstrichen wird die Situation durch den Vergleich der Meßwerte für einzelne Betriebe mit vergleichbaren Arbeitsbereichen oder Tätigkeiten (Abbildung 7, siehe Seite 182). Eine Reihe von Einzelbeispielen verdeutlicht dies und zeigt die generelle Möglichkeit zur deutlichen Reduzierung der Arbeitsplatzkonzentrationen auf. Die Höhe des festzulegenden Grenzwertes kann z.B. nicht durch den Abriß bestimmt werden. Hier ist der Gesundheitsschutz durch andere Maßnahmen zu sichern.

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

Abbildung 6:
Faserstaubkonzentrationen
am Arbeitsplatz beim Umgang
mit Keramikfasern für
verschiedene Arbeitsbereiche –
Prinzipdarstellung

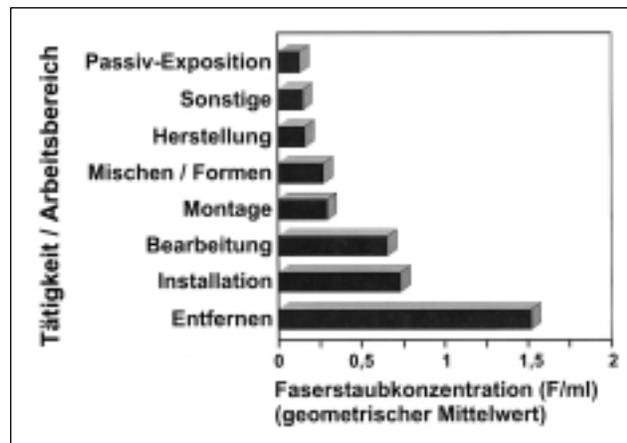
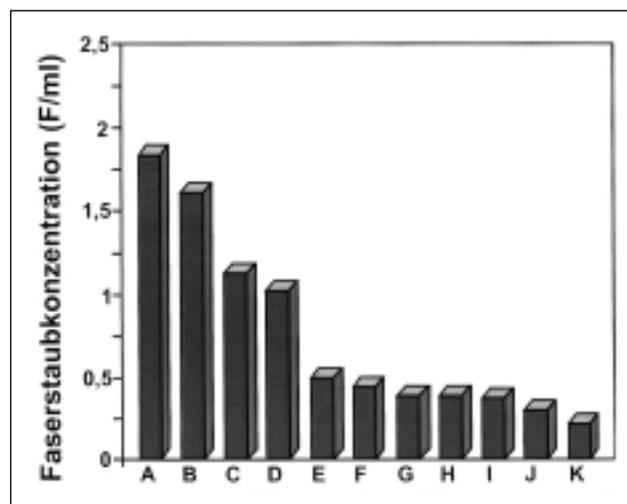


Abbildung 7:
Faserstaubkonzentrationen
in verschiedenen Betrieben
mit vergleichbaren Tätigkeiten
oder Arbeitsbereichen beim
Umgang mit Keramikfasern



Der Grenzwert ist für die anderen Arbeitsbereiche/Tätigkeiten unter Ausnutzung des Standes der Technik (Verringerung des Konzentrationsniveaus) festzulegen. Die sinnvolle Ableitung eines Grenzwertes für alle Tätigkeiten und Arbeitsbereiche ist also nicht möglich, wie eine Betrachtung am Beispiel der Keramikfasern zeigte. Spezielle Arbeitsverfahren, bei denen aufgrund der ausgeübten Tätigkeit erfahrungsgemäß erhebliche Faserkonzentrationen auftreten, können bei Festlegung des Grenzwertes nicht berücksichtigt werden. Das betrifft z.Z. bei KMF die Faserspritzverfahren und das Entfernen (Abriß) von thermisch belasteten Isolierungen (siehe auch Abbildung 5) und könnte z.B. auf alle Faserspritzverfahren mit organischen Dämmstoffen oder den Abriß aller faserförmigen Dämmstoffe ausgedehnt werden. Auch solche Arbeitsbereiche wie z.B. die Tissueherstellung, wo hohe Arbeitsplatzkonzentrationen trotz Arbeitsverfahren entsprechend dem Stand der Technik auftreten, sollten ggf. ausgenommen werden. Der Schutz des Menschen ist aber auch hier durch wirksame und geeignete Schutzmaßnahmen sicherzustellen (siehe hierzu Kapitel 5).

Aus Abbildung 8 (siehe Seite 184) – zeitliche Entwicklung der Höhe der Faserstaubkonzentrationen – wird noch ein weiterer wichtiger Aspekt deutlich: nämlich ein Rückgang der Arbeitsplatzkonzentrationen mit fortschreitender Entwicklung für die Mehrzahl der Arbeitsbereiche und Tätigkeiten, wie er auch in der Literatur dokumentiert ist [11, 13 bis 15].

Unter Berücksichtigung einer Zeitschiene für ausgewählte Faserstäube und Arbeitsverfahren kann der Bereich für den möglichen Grenzwert weiter eingengt werden. Davon wurde bei der Grenzwertsetzung für KMF in der Vergangenheit Gebrauch gemacht, indem für bestehende Betriebe übergangsweise ein höherer Grenzwert zugelassen wurde.

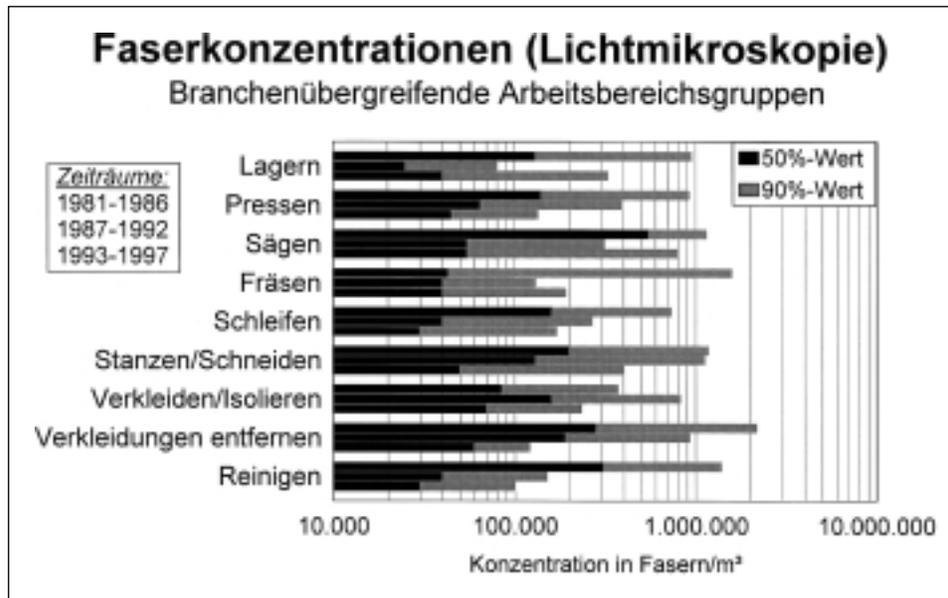
Zusammenfassend wird festgestellt, daß die detaillierte Kenntnis der Faserstaubkonzentrationen an den Arbeitsplätzen einschließlich der Beurteilung des Standes der Technik eine entscheidende Basis für die technische Begründung der Grenzwerte bildet. Arbeitsbereiche und Tätigkeiten mit besonders hoher Faserstaubfreisetzung, die trotzdem dem Stand der Technik entsprechen, können bei der Grenzwertfindung nicht berücksichtigt werden. Es ist darüber hinaus für spezielle Faserstäube und Arbeitsbereiche/Arbeitsverfahren ggf. sinnvoll, eine zeitliche Splittung des Grenzwertes vorzunehmen.

4 Internationale Grenzwerte – eine Entscheidungshilfe?

Die fortschreitende Globalisierung der internationalen Märkte erfordert u.E. auch Anstrengungen für eine Harmonisierung der Regelungen für Gefahrstoffe. In diesem Zusammenhang ist z.B. auch der Ausschuß für

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

Abbildung 8:
Zeitliche Entwicklung der Arbeitsplatzkonzentrationen für verschiedene Arbeitsbereiche/Tätigkeiten –
Auswertung MEGA



Gefahrstoffe bemüht, wirtschaftliche und soziale Auswirkungen bei seinen Entscheidungsfindungen zu berücksichtigen. Ohne auf diese erst in der Diskussion begriffene Thematik näher einzugehen, soll damit verdeutlicht werden, daß ein Blick über die Grenzen sinnvoll erscheint.

Abbildung 9 vermittelt einen Überblick über Grenzwerte für KMF in anderen Ländern. Auf

den ersten Blick hat Deutschland die mit Abstand schärfsten Forderungen. Nicht zu übersehen sind aber die internationalen Bestrebungen zur Absenkung dieser Werte, und zwar insbesondere für Faserstäube, die als kanzerogen angesehen werden. So hat Österreich jetzt einen Grenzwert von 0,5 F/ml eingeführt, und für Frankreich hat das zuständige Ministerium neue Werte ab 1. Januar 1997 von 1 F/ml für Mineralwolle

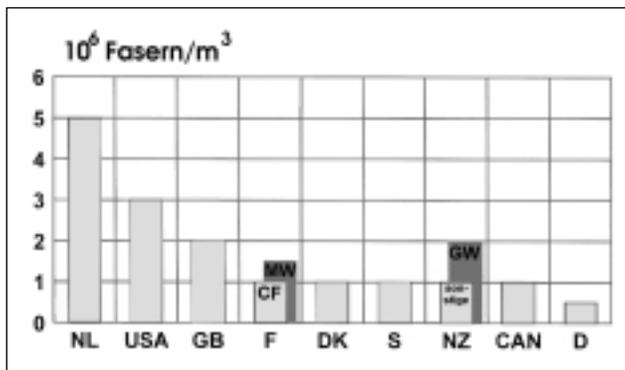


Abbildung 9:
Internationale Grenzwerte für KMF

und 0,6 F/ml für Keramikfasern empfohlen. Ein vom Oktober 1997 stammender Vorschlag der Amerikanischen Keramikfaservereinigung (RCFC), der offensichtlich mit der US-Umweltbehörde (EPA) abgestimmt ist, sieht einen Grenzwert für Keramikfasern von 0,5 F/ml vor [14].

Faserspezifische (verbindliche und vorgeschlagene) Grenzwerte für organische Fasern konnten nur für p-Aramid gefunden werden; die Werte schwanken zwischen 0,5 und 2,5 F/ml. Für weitere Faserstaubarten konnten, von wenigen Ausnahmen abgesehen, keine Grenzwerte ermittelt werden; die Recherchen sind allerdings noch nicht abgeschlossen.

Unter Berücksichtigung des dargestellten Trends liefern die internationalen Faserstaub-

grenzwerte zumindest eine wertvolle Hintergrundinformation.

5 Die Schutzmaßnahmen – ein integraler Bestandteil des Grenzwertkonzeptes

In den bisherigen Ausführungen wurde deutlich, daß ein enger Zusammenhang zwischen den denkbaren Grenzwerten und dem Stand der Technik bei den Schutzmaßnahmen besteht.

Seit Oktober 1996 regelt die TRGS 521 „Faserstäube – Teil 1: Anorganische Faserstäube“ [5] den Arbeits- und Gesundheitsschutz beim Umgang mit Faserstäuben und übersetzt im Einklang mit der Gefahrstoffverordnung die bisherigen Einstufungen von

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

Faserstäuben in eine praxismgerechte, abgestimmte Schutzmaßnahmenkonzeption. Diese berücksichtigt, ob die jeweiligen Fasertypen der Kategorie K 1 bzw. K 2, K 3 oder K 0 (nicht eingestuft) zugerechnet werden müssen. Aufgrund einer Veröffentlichung im Bundesarbeitsblatt 11/97 wird dieser erste Teil der TRGS 521 ergänzt durch "Teil 2: Organische Faserstäube" [5].

Das Konzept der TRGS 521 sieht vor, in den Abschnitten 1 bis 6

1. Anwendungsbereich
2. Begriffsbestimmungen
3. Allgemeine Umgangsvorschriften
4. Zusätzliche Regelungen für krebserzeugende Faserstäube
5. Arbeitshygiene
6. Weitere Regelungen und Merkblätter

die Faserstaubproblematik hinsichtlich der generellen Anforderungen zu Schutzmaßnahmen umfassend zu regeln und in Anlagen zur TRGS 521 „Faserstäube“ Erläuterungen und Hinweise zur Ermittlung bzw. zum produkt- bzw. branchen- oder bereichsbezogenen Umgang mit Faserstäuben in konkreter Form zu geben.

Es wurden bisher folgende Anlagen erstellt:

- Anlage 1:
Hinweise zur Ermittlung von Fasern und Faserstäuben am Arbeitsplatz
- Anlage 2:
Persönliche Schutzausrüstung
- Anlage 3:
Muster einer unternehmensbezogenen Anzeige gem. Teil 1 Nr. 4.2
- Anlage 4:
Umgang mit eingebauten Mineralwolle-Produkten im Hochbau und bei technischen Isolierungen (Entwurf 12/97)

Weitere Anlagen werden bei Bedarf und nach Verabschiedung durch den AGS im Bundesarbeitsblatt bekanntgemacht.

Hierdurch ist gewährleistet, daß unabhängig von aktuellen Entwicklungen bzw. Änderungen bei der Einstufung einzelner Fasertypen die generellen Anforderungen an Schutzmaßnahmen über einen längeren Zeitraum Bestand haben können, ohne die erforderliche Flexibilität im Arbeitsschutz zu entbehren. Den aktuellen Entwicklungen kann bei diesem Konzept durch Konkretisierung in Anlagen zur TRGS 521 Rechnung getragen werden.

Insofern liegt für den Arbeitsschutz ein auf Faserstäube abgestimmtes Konzept vor, wel-

ches auch dann anwendbar bleibt, falls neue Fasertypen unter Beachtung der TRGS 905 den Kategorien für krebserzeugende oder krebserzeugende Stoffe zugeordnet werden sollten. Der Abschnitt 5 der TRGS 521 „Arbeitshygiene“ gibt erstmals auch Schutzmaßnahmen für den Umgang mit Stoffen, Zubereitungen und Erzeugnissen vor, wenn nicht eingestufte Faserstäube oder Fasern mit Durchmessern $> 3 \mu\text{m}$ entstehen und freigesetzt werden können. Von erheblicher Bedeutung ist die Definition des Begriffes „Arbeiten geringen Umfangs“, denn für solche Arbeiten, d.h. Tätigkeiten, die im einzelnen nicht länger als vier Stunden pro Schicht dauern und insgesamt pro Jahr 40 Stunden nicht überschreiten, sind Erleichterungen bei den Schutzmaßnahmen vorgesehen. Abbrucharbeiten, Arbeiten nach dem Faserspritzverfahren sowie Tätigkeiten mit Überschreitung des Luftgrenzwertes zählen aber nicht zu solchen Arbeiten geringen Umfangs.

Beim Umgang mit Faserstäuben hat der Arbeitgeber zunächst im Rahmen seiner Ermittlungspflicht festzustellen, ob Produkte hergestellt oder verwendet werden, aus denen Faserstäube mit gefährlichen Eigenschaften freigesetzt werden können. Dabei gilt es zu berücksichtigen, daß es sich bei diesen Produkten in vielen Fällen um nicht kennzeichnungspflichtige Erzeugnisse handelt. Läßt sich nicht eindeutig klären (vor allem bei eingebauten Produkten), ob es sich um K2- oder K3-Produkte handelt, so sind die Schutzmaßnahmen nach dem Worst-case-Prinzip fest-

zulegen, also die Abschnitte 3 und 4 der TRGS 521 zu berücksichtigen. Ergibt die Ermittlung, daß solche Produkte hergestellt oder verwendet werden, so sind diese in das Gefahrstoffverzeichnis des Betriebes aufzunehmen.

Die Ersatzstoffprüfung umfaßt Produkte, die unbedenkliche oder weniger bedenkliche Fasern enthalten sowie emissionsarme Produkte. Hierbei sind in erster Linie die gesundheitsgefährdende (toxikologische) Eigenschaften zu berücksichtigen, anschließend das Emissionspotential, aber auch die Eigenschaften von Hilfs- und Zusatzstoffen, die z.B. zur Brandhemmung eingesetzt werden. Hinsichtlich der Verpflichtung des Arbeitgebers, zu überprüfen, ob Stoffe, Zubereitungen oder Erzeugnisse mit einem geringeren gesundheitlichen Risiko erhältlich sind, ist davon auszugehen, daß es nicht möglich ist, für jeden konkreten Einzelfall Ersatzstoffe zu benennen und diese z.B. in Ersatzstofflisten zusammenzufassen. Deshalb beschreibt die TRGS 521 die Rahmenbedingungen, die der Arbeitgeber bei der Behandlung der Ersatzstoffproblematik berücksichtigen muß. Hierbei geht es darum, alle Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die auch innerhalb des Umgangs mit Faserstäuben zu einem geringeren gesundheitlichen Risiko führen. Beim Vergleich zweier faserstaubhaltiger Produkte A und B gibt es bei dieser Prüfung eine Reihe von Aspekten, welche eindeutig zum Ersatzprodukt B führen müssen. Zu bedenken ist jedoch, daß auch gegenläufige Kriterien zu

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

berücksichtigen sind (Abbildung 10). Im Rahmen der Überwachungspflicht weist die TRGS 521 darauf hin, daß Messungen in der Regel nicht erforderlich sind, wenn berufs-genossenschaftlich oder behördlich anerkannte Arbeitsverfahren bzw. Arbeitsgeräte eingesetzt werden oder repräsentative Meßergebnisse vergleichbarer Arbeitsbereiche und Tätigkeiten vorgelegt werden können. Auch bei Arbeiten geringen Umfangs sind Messungen im Regelfall nicht erforderlich. Die TRGS 521 benennt weiterhin eine Reihe von technischen und organisatorischen Schutzmaßnahmen, die dem Stand der Technik entsprechen, auf die jedoch an dieser Stelle nicht näher eingegangen werden soll.

Für krebserzeugende Faserstäube konkretisiert der Abschnitt 4 der TRGS 521 die Anforderungen des 6. Abschnitts der Gefahrstoffverordnung. Es handelt sich hierbei um Umgangsvorschriften, die zusätzlich zu den o.g. allgemeinen Umgangsvorschriften beachtet werden müssen, wenn Produkte eingesetzt werden, die Faserstäube der Kategorien K 1 oder K 2 freisetzen können.

An erster Stelle steht der Ersatz von Produkten, die krebserzeugende Faserstäube freisetzen können, durch ungefährlichere Produkte, auch wenn dies mit einer Änderung des Herstellungs- oder Verwendungsverfahrens verbunden ist. Dies wird dann gefordert, wenn es zumutbar und nach dem Stand der Technik



Abbildung 10:
Kriterien für die Ersatzstoffprüfung
nach TRGS 521

möglich ist. Für eine Reihe von Produkten stehen bereits Ersatzprodukte zur Verfügung, die technisch geeignet sind und ein geringeres gesundheitliches Risiko bergen. Eine Sanierungsverpflichtung läßt sich aus der TRGS 521 aber nicht ableiten.

Die Verwendung krebserzeugender Fasern in Spritzverfahren ist gemäß TRGS 521 nicht erforderlich. Falls im Einzelfall Spritzverfahren ausnahmsweise angewandt werden müssen, werden behördlich oder berufsgenossenschaftlich anerkannte Verfahren verlangt, bei denen sichergestellt ist, daß Arbeitnehmer gegenüber Faserstäuben nicht exponiert werden. Die weiteren aufgeführten Schutzmaßnahmen für die Kategorie K 1 bzw. K 2 leiten sich unmittelbar aus der Gefahrstoffverordnung ab.

Für den Umgang mit allen anderen Faserstäuben, die nicht den Kategorien „krebserzeugend“ oder „krebverdächtig“ zugerechnet werden müssen, gelten die Grundsätze der Arbeitshygiene gemäß TRGS 521 Teil 1 und Teil 2. Sie tragen der Reizwirkung von größeren Faserbruchstücken auf Haut und Schleimhäute Rechnung. Die Reinhaltung der Arbeitsstätte ist hierbei ebenso von Bedeutung wie die Auswahl staubarmer Bearbeitungsgeräte und Bearbeitungsverfahren oder die Verwendung vorkonfektionierter Produkte. Die Verwendung entsprechender Arbeitskleidung und bei bestimmten Arbeiten auch von persönlicher Schutzaus-

rüstung sind weitere arbeitshygienische Grundsätze.

Hinsichtlich der eingangs erwähnten Anlagen ist bisher ein Entwurf der Anlage 4 zur TRGS 521 „Umgang mit eingebauten Mineralwolle-Produkten im Hochbau und bei technischen Isolierungen“ fertiggestellt. Dieser Entwurf sieht vor, bestimmte Tätigkeiten den Schutzstufen S 1 bis S 3 zuzuordnen, wobei unmittelbar aus einer Matrix diejenigen Schutzmaßnahmen der TRGS 521 abzulesen sind, die für die jeweilige Schutzstufe Anwendung finden müssen. Der Unterausschuß I des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) hat anläßlich seiner Sitzung im Februar 1998 über diesen Entwurf beraten und mit positivem Votum an den AGS weitergeleitet. Die Arbeiten für die Anlage „Arbeiten mit Keramikfasern“ wurden – nach kontroverser Diskussion im Unterausschuß I – vorerst eingestellt, nachdem für Keramikfasern ein konsensfähiger Entwurf für eine konkrete Anlage nicht zu erzielen war. Konkretisierende Festlegungen für den Umgang mit Keramikfasern werden jedoch als unerläßlich angesehen.

Hinsichtlich zukünftiger Festlegungen zu Schutzmaßnahmen ist dem Gesetzgeber zu empfehlen, an den grundsätzlichen Festlegungen der TRGS 521 festzuhalten. Für die Akzeptanz von Schutzmaßnahmen und deren Umsetzung in die Praxis ist es sicherlich erforderlich, daß die Anwender auf ein durch Kontinuität gekennzeichnetes Konzept zurück-

greifen können. Insofern sei an dieser Stelle die Empfehlung ausgesprochen, die Schutzmaßnahmen beim Umgang mit Faserstäuben auch zukünftig auf der Basis der TRGS 521 zu definieren und nicht in modifizierter Form direkt in die Gefahrstoffverordnung aufzunehmen. Mit der TRGS 521 liegt seit 1996 eine Arbeitsschutzregel vor, welche auch der neuen Konzeption für die Luftgrenzwerte für Faserstäube Rechnung trägt und weiter genutzt werden sollte.

6 Spezielle Probleme

Wie bei allen Gefahrstoffen ist der Grenzwert an die Meßmethode gebunden. Zur Beurteilung der Faserstaub-Arbeitsplatzkonzentration stehen prinzipiell zwei Meßmethoden zur Verfügung: das lichtmikroskopische Verfahren (Phasenkontrastmikroskopie-Phako) und das rasterelektronenmikroskopische Verfahren (REM) [16, 17]. Damit verbunden sind entsprechende Zählmethoden für die Fasern, wie sie internationalen Konventionen entsprechen [4]. Es läßt sich zeigen, daß die Ergebnisse beider Meßmethoden in der Regel mit hinreichender Genauigkeit übereinstimmen, soweit man die Zahl aller Fasern bestimmt. Da das Phako-Verfahren wesentlich weniger aufwendig als das REM-Verfahren und damit auch deutlich billiger ist, gilt es als „Standardmeßmethode“. Nun hat man aber an vielen Arbeitsplätzen eine Mischfaserexposition vorliegen (siehe weiter unten), wo-

bei u.a., wie im Baubereich, der Anteil nicht eingestufte Fasern sehr hoch sein kann. Bei KMF kann bei Überschreitung des Grenzwertes in Zweifelsfällen zur Quantifizierung und Identifizierung deshalb das REM-Verfahren (mit EDX-Analyse) eingesetzt werden [1]. Diese Konzeption soll auf alle Faserstäube ausgedehnt werden. Es muß allerdings erwähnt werden, daß eine Identifikation einzelner organischer Faserstäube mit den zur Verfügung stehenden Analysemethoden nicht möglich ist. Sollten einzelne organische Fasertypen als krebserzeugend eingestuft werden, so müssen neue Wege zur Lösung dieses Problems gegangen werden.

Mischfaserexposition kann aus unterschiedlichen Gründen vorliegen, wie u.a. bei faserhaltigen Produkten, die mehrere unterschiedliche Fasertypen enthalten (Beispiel Reibbeläge) oder bei gleichzeitiger Anwendung mehrerer unterschiedlicher Fasern (z.B. Ofenbau) oder durch Faserstäube aus anderen Quellen (z.B. auf Baustellen) (siehe auch [9]). Im letzteren Fall ist der Anteil nicht-krebserzeugender Fasern in der Luft am Arbeitsplatz (insbesondere von Gipsfasern) erfahrungsgemäß meist sehr hoch, so daß im Sinne einer Konvention für diese Arbeitsplätze der Grenzwert für KMF auch dann als eingehalten gilt, wenn die Gesamtfaserzahl lichtmikroskopisch nachgewiesen unter dem doppelten Grenzwert liegt. Diese Konvention soll vorerst beibehalten werden und für alle Faserstäube auf Baustellen gelten. Beim Umgang mit textilen

Stäuben ist die Mischfaserexposition die Regel [18], und dies gilt auch für eine Reihe weiterer Arbeitsplätze. Obwohl ausreichend gesicherte Informationen hierzu bisher nicht vorliegen, könnte auch beim Umgang mit organischen Fasern an eine ähnliche Regelung wie für Baustellen – zumindest übergangsweise – gedacht werden. Regelungen in Übereinstimmung mit der Grenzwertkonzeption sind u.E. aber z.B. auch in Form von verfahrens- und stoffspezifischen Kriterien oder BG/BIA-Empfehlungen möglich und sinnvoll. Das Problem der Notwendigkeit der Identifizierung der Fasern bei Mischfaserexposition bleibt jedoch an vielen Arbeitsplätzen bestehen, wo gleichzeitig eingestufte Fasern unterschiedlicher Kategorie oder nichteingestufte Fasern auftreten können, da auch das abgestufte Schutzkonzept an die Fasereinstufung gebunden ist.

Bei allen bisherigen Betrachtungen wurde stillschweigend vorausgesetzt, daß die Faserstaubdefinition – bezüglich der geometrischen Abmessungen der Fasern – auch für organische Fasern gilt. Diese ursprünglich für Asbest abgeleitete und später auf alle mineralischen Fasern ausgedehnte Konvention geht davon aus, daß Fasern dieser Abmessungen bis an die Zielorgane (Lunge, Bauchfell, Rippenfell) gelangen. Es ist eine anerkannte Tatsache, daß hierfür der aerodynamische Durchmesser (bzw. der Diffusionsäquivalentdurchmesser) der Fasern entscheidend ist. Ein wesentlicher Unterschied zwischen den an-

organischen und organischen Fasern besteht in der Regel darin, daß die Dichte der organischen Fasern deutlich geringer ist (meist um den Faktor 2 bis 3). Da der aerodynamische Durchmesser jedoch gleich der Wurzel aus der Dichte direkt proportional ist, ist er für organische Fasern allerdings nur um ca. 30 bis 60 % kleiner, so daß im Sinne einer Konvention die Faserstaubdefinition auch auf organische Fasern ohne allzu großen Fehler ausgedehnt werden kann, wie es auch heute bereits weitgehend international praktiziert wird. Deshalb sollte die Faserstaubdefinition auch auf organische Fasern angewendet werden.

Es wird darauf verwiesen, daß z.Z. keine organische Faser eingestuft ist (Legaleinstufung). Da es jedoch Hinweise auf eine hohe Biobeständigkeit einzelner organischer Faserspezies gibt, muß die Grenzwertkonzeption in dieser Hinsicht offen sein.

Trotz der enormen Vorteile einer einheitlichen Faserstaubdefinition für alle Typen von Faserstäuben darf nicht übersehen werden, daß die Durchmesser- und Längenverteilungen für die einzelnen Faserstäube in der Luft am Arbeitsplatz sehr unterschiedlich sind. Das bedeutet, daß sich bei gleicher Biobeständigkeit auch die kanzerogene Potenz wesentlich unterscheidet. Es sind besonders die dünnen und langen Fasern, die das höchste kanzerogene Potential besitzen [19]. Dies ist ein wesentlicher Grund für einige Hersteller, ge-

nerell nur dickere Fasern (Faserdurchmesser oberhalb von 1 µm) zu erzeugen oder zumindest den mittleren Faserdurchmesser nicht weiter abzusenken [13, 20]. Solche Aspekte können jedoch nicht bei der Grenzwertfestlegung beachtet werden. Es sollte überlegt werden, ob dies über die Fasereinstufung möglich ist, zumal einige Untersuchungen darauf hinweisen, daß diese dickeren Fasern nicht krebserzeugend sind. Vor allem kann jedoch über die Risikoabschätzung ein Ranking der Fasertypen erfolgen mit dem Ziel des Einsatzes weniger gefährlicher Fasern.

Es wurde dargelegt, welch große Bedeutung die realen Faserstaubkonzentrationen an Arbeitsplätzen für die Grenzwertbestimmung haben. Für neu entwickelte Fasertypen oder neue Arbeitsbereiche und Arbeitsverfahren kennt man aber die Höhe der Arbeitsplatzkonzentration nicht. Bezüglich neuer Fasertypen könnte eine erste Orientierung die Bestimmung des Verstaubungsverhaltens liefern [21]. Im allgemeinen sind hier jedoch Arbeitsbereichsanalysen durchzuführen. Liegen die Konzentrationen nach dem Stand der Technik höher als der Grenzwert, ist der Unterausschuß V „Grenzwerte“ des AGS zu informieren. Der UA V wird dann entsprechende Festlegungen vorschlagen wie z.B. eine Zeitschiene bis zum Erreichen des Grenzwertes bei Anwendung geeigneter Schutzmaßnahmen.

Der Grenzwert ist als Schichtmittelwert konzipiert. Die Wirkung der Faserstäube ist jedoch

eine Langzeitwirkung, wobei die Dosis die entscheidende Größe darstellt. Nun gibt es aber in der Praxis immer mehr Arbeitsplätze, bei denen die Expositionszeit über das Jahr betrachtet nur Stunden, Tage oder Monate beträgt. Dies ist an Arbeitsplätzen, bei denen Umgang mit Faserprodukten erfolgt, besonders ausgeprägt. Ob unter solchen Bedingungen eine bestimmte Überschreitung des Schichtmittelwertes (arbeitsmedizinisch) vertretbar ist, müßte u.E. unbedingt noch geprüft werden. Es wird in diesem Zusammenhang auch auf die Methodik zur Umsetzung der Problematik beim Allgemeinen Staubgrenzwert verwiesen [22].

Der derzeit gültige Faserstaubgrenzwert für KMF von 500 000 F/m³ (0,5 F/ml), der z.Z. sowohl für eingestufte als auch für nicht eingestufte Fasern gilt, soll nach Überprüfung möglichst abgesenkt werden und dann aber nur für alle eingestuften Fasern gelten. Eine weitere Absenkung wird vor dem Hintergrund der technischen Machbarkeit momentan noch sehr sorgfältig geprüft.

7 Grenzwert für nicht eingestufte Faserstäube

Es gibt Hinweise, daß für einige Faserstäube, bei denen keine kanzerogene Wirkung nachgewiesen wurde und die meist eine geringe Biobeständigkeit haben, das Konzentrationsniveau, bei dem auch keine anderen Effekte

wie eine erhöhte Inzidenz der Atemwegsveränderungen im Tierversuch beobachtet wurden (No Observed Effect Level – NOEL), etwa zwischen $2\,000\,000\text{ F/m}^3$ (2 F/ml) und 10 mg/m^3 (alveolengängiger Staub) liegt. Bezogen auf Fasern kritischer Abmessungen entspricht der letztere Wert in der Regel Konzentrationen von über $10\,000\,000\text{ F/m}^3$ (10 F/ml). Da auch die A-Staub-Konzentration von 10 mg/m^3 bereits über dem derzeit gültigen allgemeinen Staubgrenzwert für die A-Fraktion liegt, kann dieser Wert nicht als Maßstab herangezogen werden.

Unter besonderer Berücksichtigung der irritativen Wirkung von mineralischen Fasern auf die Haut wird in [23] ein Grenzwert für alle KMF (keine Unterscheidung zwischen eingestuft und nicht eingestuft) von 5 mg/m^3 für „total dust“ (das entspricht etwa 10 mg/m^3 der E-Fraktion) empfohlen. Bekanntlich besitzen aber nur Fasern mit einem Durchmesser von größer als etwa $5\text{ }\mu\text{m}$ eine irritative Wirkung auf die Haut. Da aber solche Fasern in allen KMF-Produkten vorhanden sind, stuft auch die EU-Kommission KMF generell als hautreizend (R 39) ein. Gestützt auf theoretische Überlegungen (unter Berücksichtigung der Ergebnisse von Labortests) und vor allem auf praktische Erfahrungen läßt sich zeigen, daß dieser Faserstaubanteil an den luftgetragenen Partikeln sehr gering ist und die Hautreizungen durch direkten Kontakt mit dem Faserprodukt oder durch unmittelbar „herabfallende“ dickere Fasern und von Faserbündeln verursacht wird. Die Vermeidung der

irritativen Effekte von Faserstäuben kann deshalb nicht über den Luftgrenzwert, sondern nur über geeignete Körperschutzmaßnahmen, wie sie die TRGS 521 vorschreibt, erreicht werden.

Für die Wahl eines gravimetrischen Grenzwertes spricht auch die These, daß bei gleichzeitiger Anwesenheit sphärischer Partikeln – wie dies in vielen Faserprodukten selbst oder in Verbindung mit Bearbeitungsprozessen häufig vorkommt – diese zur Beeinträchtigung des Clearance-Mechanismus durch Überladungseffekte führen können. Mit dem Allgemeinen Staubgrenzwert wird insbesondere diesem Effekt vorgebeugt.

Eine Reihe vorliegender Messungen ergibt, daß das Verhältnis zwischen E- und A-Fraktion bei Faserstäuben deutlich größer als 3:1 ist. Damit stellt die Festsetzung eines Grenzwertes für die E-Fraktion in der Größenordnung des Allgemeinen Staubgrenzwertes generell die höhere Forderung dar.

Aus den o.g. Überlegungen läßt sich ableiten, daß der Grenzwert für nicht eingestufte Faserstäube zwischen $1\,000\,000\text{ F/m}^3$ (1 F/ml) (NOEL-Wert 2 F/ml im Tierversuch) und der E-Fraktion des Allgemeinen Staubgrenzwertes liegen sollte. Vorausgesetzt wird dabei, daß die Faserstäube keine spezifischen Wirkungen wie z.B. bei byssinoseerzeugenden Stäuben (wie u.a. Baumwolle, Flachs, Hanf, Jute) besitzen.

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

Es wird auf der Basis der bisher vorliegenden Arbeitsplatzkonzentrationen für diverse Fasertypen eingeschätzt, daß sich ein Faserstaubgrenzwert in der Größenordnung von $1\,000\,000\text{ F/m}^3$ (1 F/ml) in der Regel realisieren läßt, während dabei z.T. sogar eine E-Staubkonzentration von 10 mg/m^3 überschritten wird. Eine endgültige Festlegung des Faserstaubgrenzwertes sollte erst in Verbindung mit der Aufnahme der Allgemeinen Staubgrenzwerte in die TRGS 900 erfolgen. Bis dahin könnte ein Wert von 1 F/ml als Orientierung dienen, wobei die Konzentration für die E-Staubfraktion von 10 mg/m^3 nicht überschritten werden sollte.

8 Schlußbemerkungen

Die neue Grenzwertkonzeption zeichnet sich durch zwei grundlegende Änderungen aus:

- Erweiterung des Geltungsbereiches auf alle Faserstäube
- Berücksichtigung der Fasereinstufung bei der Grenzwertfindung

Sie baut sonst auf die bewährten Regelungen für KMF auf, wobei jedoch auch eine ganze Reihe „zusätzlicher Festlegungen“ (z.B. bezüglich Meßverfahren, spezielle Regelungen) erforderlich ist. Dabei soll das Konzept auch für neu entwickelte oder neu eingestufte Faser-

stäube anwendbar sein. Die bestehenden Regelungen zu den Schutzmaßnahmen, in die das Konzept eingebettet ist, tragen den unterschiedlichen Einstufungen der Faserstäube durch ein abgestuftes Maßnahmenkonzept bereits Rechnung. Als eine wesentliche Hilfestellung für die Praxis könnten weitere Anlagen zur TRGS 521 für spezielle Tätigkeiten und Arbeitsbereiche sowie für weitere Faserstäube erarbeitet werden. Dies gilt auch für zusätzliche BG/BIA-Empfehlungen oder verfahrens- und stoffspezifische Kriterien.

Die Diskussion über das Grenzwertkonzept ist im zuständigen Gremium, dem UA V „Grenzwerte“ des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) noch nicht abgeschlossen.

Literatur

- [1] Technische Regeln für Gefahrstoffe: Grenzwerte in der Luft am Arbeitsplatz „Luftgrenzwerte“ (TRGS 900). B ArbBl. (1998) Nr. 10, S. 106-128
- [2] *Schlüter, G., et al.*: Einstufungskonzept des BK „TOX“ anhand der Beispiele von Nickel und seinen Verbindungen sowie von anorganischen Faserstäuben und Auswirkungen für die Grenzwertfindung. In: BIA-Report 4/98 „Grenzwerte für chemische Einwirkungen“, S. 31

- [3] MAK- und BAT-Werte-Liste 1997. Mitteilung 32 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Weinheim: Wiley-VCH 1997
- [4] Determination of airborne fibre number concentration. World Health Organization, Genf: 1997
- [5] Technische Regeln für Gefahrstoffe: Faserstäube (TRGS 521). B ArbBl. (1996) Nr. 10, S. 96-105
- [6] Technische Regeln für Gefahrstoffe: Begründungen zur Bewertung von Stoffen der TRGS 905; Nr. 1: Begründungen für die Einstufung von anorganischen Faserstäuben (außer Asbest) (TRGS 906). B ArbBl. (1995) Nr. 10, S. 46-51
- [7] Technische Regeln für Gefahrstoffe: Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe (TRGS 905). B ArbBl. (1994) Nr. 6, S. 56-63
- [8] Richtlinie 97/69/EG der Kommission vom 05.12.97 zur 23. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften L 343 vom 13. Dezember 1997, S. 19-24
- [9] *Barig, A.*: Arbeitsumweltdossier Künstliche Mineralfasern. Sicherheitstechnisches Informations- und Arbeitsblatt 120 206. In: BIA-Handbuch Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz, 23. Lfg. VIII/94. Bielefeld: Erich Schmidt Verlag – Losebl.-Ausg. 1985
- [10] *Barig, A.*: Arbeitsumweltdossier Fasern (in Vorbereitung). In: BIA-Handbuch Sicherheit und Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz. Bielefeld: Erich Schmidt Verlag – Losebl.-Ausg. 1985
- [11] *Maxim, L.D., et al.*: CARE - A European program for monitoring and reducing refractory ceramic fibre dust at the work place: initial results. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 58 (1998) Nr. 3, S. 97-103
- [12] Abschlußbericht des Arbeitskreises „TRK-Wert KMF“ (1992), (unveröffentlicht)
- [13] *Burley, C.G.*: Refractory Ceramic Fibres. The Relationship Between Product Nominal Diameter and Airborne Fibre Concentration. Bericht der Ad Hoc Working Party 1994 (unveröffentlicht)
- [14] Amerikanische Keramikfaser-Vereinigung empfiehlt neuen Grenzwert. Gefahrstoffe – Reinhalt. Luft 58 (1998) Nr. 3, S. 103

Luftgrenzwerte für Faserstäube – Die neue Konzeption

- [15] *Fuehres, M., Kröning, H.-U.*: Emissionen aus natürlichen Dämmstoffen in Abhängigkeit von der Einbaumethode. In: Große, A., et al.: 2. International EIPOS-Konferenz Ökologie im Bauwesen. Sammlung der Vorträge, Dresden 1997
- [16] Verfahren zur Bestimmung von lungengängigen Fasern – Lichtmikroskopisches Verfahren (ZH 1/120.31). Carl Heymanns Verlag, Köln (1/1991)
- [17] Verfahren zur getrennten Bestimmung von lungengängigen Asbestfasern und anderen anorganischen Fasern – Rasterelektronenmikroskopisches Verfahren (ZH 1/120.46), Carl Heymanns Verlag, Köln (1/1991)
- [18] Faserfeinstaub Kompendium. Hrsg.: Gesamtverband Textil, Eschborn 1996
- [19] *Pott, F., et al.*: Beurteilung der Kanzerogenität von inhalierbaren Fasern. In: VDI-Berichte 1075, Düsseldorf, VDI-Verlag 1993
- „Saffil“-Fasern, Gesundheits- und Sicherheitsaspekte, ICH-Information
- [20] *Muhle, H., Bellmann, B., Sebastian, K., Böhm, T., Nies, E., Barig, A.*: Fasern – Tests zur Abscheidung der Biobeständigkeit und zum Verstaubungsverhalten. BIA-Report 2/98. Hrsg.: Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), Sankt Augustin 1998
- [21] Allgemeine Staubgrenzwerte (Kennzahl 0412). In: BIA-Arbeitsmappe Messung von Gefahrstoffen 19. Lfg. XV/97. Hrsg.: Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA, Sankt Augustin. Bielefeld: Erich Schmidt Verlag – Losebl.-Ausg., 1989
- [22] *Kojola, W.H., Moran, J.B.*: Exposure Limits for Man-Made Mineral Fibers. Position of the Building and Construction Trades Department, AFL-CIO. Appl. Occupat. Environm. Hyg. 7 (1992) Nr. 11, S. 724 - 73

Anschriften der Autoren

| | |
|---------------------------|---|
| Dipl.-Ing. W. Allescher | Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA) Abt. II b Rochusstraße, 53123 Bonn |
| Dr. A. Barig | Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA Alte Heerstraße 111, 53754 Sankt Augustin |
| Dr. K. Bartels | Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg |
| Prof. Dr. D. Beyersmann | Universität Bremen Fachbereich Biologie/Chemie Loebener Straße NW 2, 28359 Bremen |
| Dr. H. Blome | Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitssicherheit – BIA Alte Heerstraße 111, 53754 Sankt Augustin |
| Prof. Dr. Dr. H. M. Bolt | Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund – IfADo Ardeystraße 67, 44139 Dortmund |
| Dipl.-Ing. W. Coenen | Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) Geschäftsbereich Prävention Alte Heerstr. 111, 53754 Sankt Augustin |
| Dipl.-Ing. H. Ehnes | Steinbruchs-Berufsgenossenschaft Postfach 10 15 14, 30836 Langenhagen |
| Dr. D. Graßmann | Bayer AG Werksdienste Sicherheit Bayerwerk, 51368 Leverkusen |
| Prof. Dr. H. Greim | GSF-Institut für Toxikologie Neuherberg Postfach 11 29, 85758 Oberschleißheim |
| Dipl.-Ing. A. Große-Jäger | Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA) Abt. II b Rochusstraße, 53123 Bonn |

Anschriften der Autoren

| | |
|------------------------|--|
| Dr. D. Hadrich | Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA) Abt. II b Rochusstraße, 53123 Bonn |
| Prof. Dr. E. Hallier | Georg-August-Universität Göttingen Abt. Arbeits- und Sozialmedizin Waldweg 37, 37073 Göttingen |
| Prof. Dr. U. Heinrich | Fraunhofer Institut für Toxikologie und Aerosolforschung Fraunhofer ITA Nikolai-Fuchs-Straße 1, 30625 Hannover |
| Prof. Dr. D. Henschler | Institut für Pharmakologie und Toxikologie Universität Würzburg Versbacher Straße 9, 90080 Würzburg |
| W. von der Hude | Generaldirektion V der EU-Kommission, Luxemburg jetzt: Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, Fachbereich Chemikalienbewertung Thielallee 88-92, 14195 Berlin · Dahlem |
| Dr. H. Klein | Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA) Abt. II b Rochusstraße, 53123 Bonn |
| Dr. H. Lindemann | Bayer AG Institut für Toxikologie Postfach 10 17 09, 42096 Wuppertal |
| PD Dr. K. Rödelsperger | Institut für Arbeits- und Sozialmedizin Justus-von-Liebig-Universität Gießen Aulweg 129/III, 35392 Gießen |
| Prof. Dr. G. Schlüter | Bayer AG Fachbereich Toxikologie Postfach 10 17 09, 42096 Wuppertal |
| Dr. A. Smola | Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung (BMA) Abt. II b Rochusstraße, 53123 Bonn |
| Dr. H. Sterzl-Eckert | GSF-Institut für Toxikologie Neuherberg Postfach 11 29, 85758 Oberschleißheim |

| | |
|---------------------------|---|
| Prof. Dr. P. Wardenbach | Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) Postfach 17 02 02, 44061 Dortmund |
| Prof. Dr. H.-J. Weitowitz | Institut für Arbeits- und Sozialmedizin Justus-von-Liebig-Universität Gießen Aulweg 129/III, 35392 Gießen |
| Prof. Dr. U. Wölcke | Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) Postfach 17 02 02, 44061 Dortmund |

