

Factsheet

Schweizer Grenzwerte am Arbeitsplatz

Dr. med. Dr. sc. nat. Michael Koller, Dr. med. Claudia Pletscher, Dr. med. Marcel Jost

1. Einleitung

Grenzwerte dienen dazu, Arbeitnehmende vor übermässiger Exposition durch gefährdende Substanzen und einer möglichen gesundheitlichen Beeinträchtigung zu schützen. Bei der Berechnung von Grenzwerten geht es also um die Bestimmung von Expositionslimiten, bei deren Einhaltung davon ausgegangen werden kann, dass Arbeitnehmende keinem oder einem möglichst geringen Risiko ausgesetzt ist. Doch was bedeutet "möglichst gering"? Ein Grenzwert, der zu hoch angesetzt wird, kostet Menschenleben - ein Grenzwert, der zu tief angesetzt wird, kostet Arbeitsplätze. Der Verlust von Arbeitsplätzen hat nicht nur negative volkswirtschaftliche Folgen, sondern wirkt sich wiederum negativ auf die Gesundheit aus [1].

In der Schweiz übertrug der Bund den Erlass von Richtlinien über Grenzwerte am Arbeitsplatz gemäss Art. 50 Abs. 3 VUV (Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten) der Suva. Die Suva veröffentlichte 1968 erstmals eine Liste mit Grenzwerten. Diese Liste erscheint jährlich unter dem Namen "Grenzwerte am Arbeitsplatz" und kann unter www.suva.ch/waswo/1903.d abgerufen werden [2].

2. Herleitung von Grenzwerten

2.1. Allgemeine Aspekte

Die Festlegung von Grenzwerten ist komplex. So sind beispielsweise im zuständigen Gremium der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) um die 30 Wissenschaftler mit diesem Thema beschäftigt. Das Grundprinzip ist international im Grossen und Ganzen ähnlich (siehe Abbildung 1), auch wenn im Einzelnen je nach Land und Richtlinie Unterschiede bestehen [3-11].

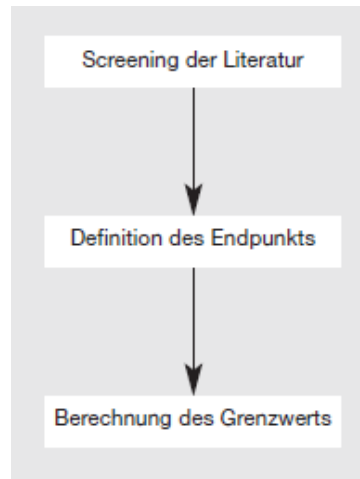


Abb. 1 Ablauf der Festlegung eines Grenzwerts

In einem ersten Schritt der Grenzwertbestimmung werden die Literatur und die neuesten Studienergebnisse über eine zu beurteilende Substanz gesichtet und die Qualität der Arbeiten bewertet. Es werden nicht nur humane Daten berücksichtigt, sondern auch Erkenntnisse aus tierexperimentellen Studien, zellbiologischen Untersuchungen oder physikalisch-chemischen Überlegungen miteinbezogen. Zu den humanen Datenquellen gehören Fallbeschreibungen, Studien an Freiwilligen, Querschnittsstudien, Kohortenstudien und Fall-Kontroll-Studien. Diese Studien haben eine unterschiedliche Beweiskraft. So lassen longitudinale Studien in der Regel bessere Aussagen zu als Querschnittsuntersuchungen.

In einem zweiten Schritt wird von den unerwünschten Wirkungen eines Stoffes diejenige bestimmt, auf welchen sich der Grenzwert beziehen soll. Man spricht vom kritischen Effekt oder Endpunkt. Meistens handelt es sich dabei um diejenige adverse (unerwünschte) Wirkung, welche bei der niedrigsten getesteten Konzentration einer Substanz auftritt. Mit der ständigen Weiterentwicklung der Untersuchungsmethoden können immer sensiblere adverse Effekte als Endpunkt definiert werden, so zum Beispiel Laborveränderungen - auch ohne Vorliegen einer morphologisch fassbaren Pathologie - oder diskrete, nur in differenzierten neurologischen Tests fassbare abnorme Reaktionen. Es ist bei diesen teils geringgradigen Veränderungen nicht immer offensichtlich, welche Erscheinungen überhaupt als advers aufgefasst werden sollen, so zum Beispiel leichte Reizungen der Augenbindehäute und der oberen Atemwege, welche je nach Individuum als sehr unterschiedlich beeinträchtigend wahrgenommen werden.

Die nächsten Schritte bei der Bestimmung eines Grenzwertes hängen davon ab,

- ob beim zur Frage stehenden Stoff eine sogenannte Schwellenkonzentration vorliegt, das heisst ob erst oberhalb einer gewissen Konzentration ein adverser Effekt beobachtet wird und unterhalb des Schwellenwerts keine adverse Wirkung vorhanden ist (Abbildung 2 links),
- oder ob die Dosis-Risiko-Kurve durch den Nullpunkt verläuft und keine Schwellenkonzentration besteht (Abbildung 2 rechts).

Toxisch wirkende Substanzen besitzen in der Regel einen Schwellenwert. Bei der Herleitung des Grenzwerts kann direkt auf die Messpunkte abgestützt und ein sogenannter gesundheitsbasierter Grenzwert festgelegt werden. Krebserregende Stoffe weisen demgegenüber in der Regel keinen Schwellenwert auf und der bei ihnen abgeleitete Grenzwert beruht auf risikobasierten Modellen (risikobasierter Grenzwert).

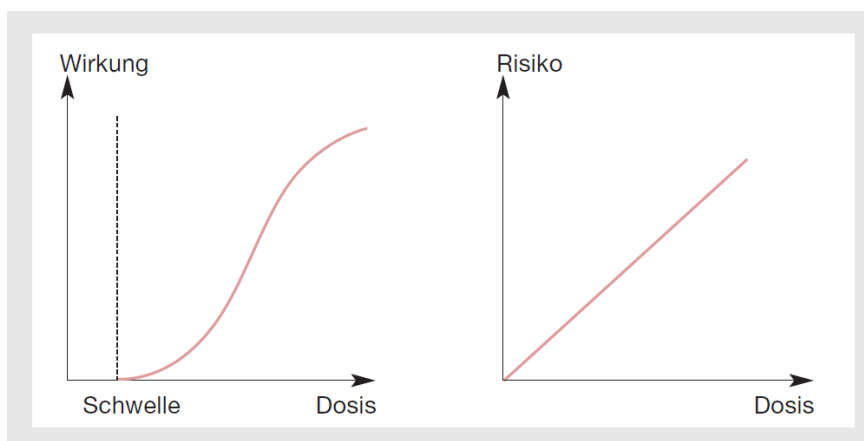


Abb. 2 Beispiel der Dosis-Wirkungs-Beziehung eines Stoffes mit Schwellenwert (links) und der Dosis-Risiko-Beziehung eines Stoffes ohne Schwellenwert (rechts)

2.2. Gesundheitsbasierte Grenzwerte bei toxischen Substanzen

a) NOAEL-Methode

Bei den toxisch wirkenden Stoffen geht man davon aus, dass der kritische Effekt in der Regel erst oberhalb einer bestimmten Schwellenkonzentration eintritt und unterhalb dieser Dosis nicht beobachtet wird (Abbildung 2 links; Abbildung 3). Diese Schwellenkonzentration wird deshalb NAEL (No Adverse Effect Level) genannt. Man versucht, den NAEL möglichst exakt experimentell zu bestimmen. Die niedrigste Konzentration, bei welcher in den Versuchen keine adverse Wirkung beobachtet wurde, wird als NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) bezeichnet, dies im Gegensatz zur tatsächlichen Schwellenkonzentration NAEL. Die geringste Konzentration, bei welcher der kritische Effekt beobachtet wurde, ist der LOAEL (Low Observed Adverse Effect Level). Wie gut der NOAEL mit dem NAEL übereinstimmt, hängt unter anderem von der gewählten Dosis-schrittweite, der Grösse des untersuchten Kollektivs, der Steilheit der Dosis-Wirkungs-Beziehung und der Sensibilität des kritischen Effekts ab. Beobachtet man nicht die Ausprägung eines kritischen Effekts, sondern die Häufigkeit bzw. das Risiko des Auftretens des kritischen Effekts, so ist der NOAEL diejenige getestete Konzentration, bei welcher man keine biologisch oder statistisch signifikante Veränderung des kritischen Effekts der exponierten Arbeitnehmenden im Vergleich zur Kontrollgruppe mehr beobachten kann. Manchmal ist es experimentell nicht möglich, einen NOAEL zu bestimmen, sondern nur einen LOAEL.

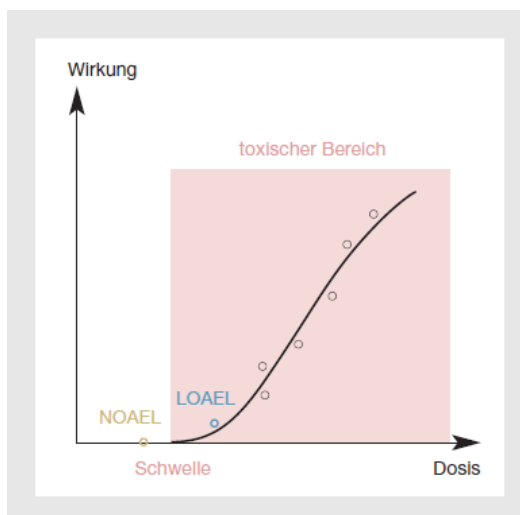


Abb. 3 Dosis-Wirkungs-Kurve eines Stoffes mit Schwellenwert

Der NOAEL (bzw. LOAEL) dient als Ausgangspunkt oder "Point of departure" (POD), von welchem ausgehend man auf die Bedingungen am Arbeitsplatz beim Menschen umrechnet. Folgende Situationen sind denkbar [12-16]:

- Im Idealfall sind qualitativ hochwertige epidemiologische Studien beim Menschen vorhanden. Fehlen diese, muss aus tierexperimentellen Untersuchungen auf die Situation beim Menschen umgerechnet werden (Interspeziesextrapolation).
- Möchte man das Risiko über ein gesamtes Arbeitsleben berechnen, liegen aber nur Studien mit relativ kurzer Expositionszeit vor, muss eine Zeitextrapolation durchgeführt werden. Als lebenslange Arbeitsbelastung werden gemäss SCOEL 8 Stunden pro Tag, 5 Tage die Woche, 240 Tage pro Jahr und 45 Jahre pro Arbeitsleben angenommen.
- Kann man bei sehr tiefen Konzentrationen keine eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung bestimmen oder wurden in Tierversuchen sehr hohe, in der Praxis nicht vorkommende Dosierungen gewählt, kommen mathematische Modelle zum Zuge, mit welchen man vom gemessenen Hochdosis- in den relevanten Niedrigdosisbereich extrapolieren kann (Benchmarkverfahren, T25-Verfahren, etc.). Man spricht von Low-Dose-Extrapolation [17].
- Da die Grenzwerte in der Regel aufgrund einer Inhalation eines Arbeitsstoffes bestimmt werden, muss bei Studien mit oraler Applikation (Gabe über den Mund) oder intratrachealer Instillation (Gabe in die Luftröhre) eine sogenannte Wegextrapolation durchgeführt werden.
- Innerhalb einer Population existieren empfindliche und weniger empfindliche Individuen, die Anfälligkeit gegenüber der Entwicklung eines adversen Effekts kann deshalb interindividuell verschieden sein. Diesem Umstand wird in der "Intraspeziesextrapolation" Rechnung getragen.

Für diese Umrechnungen werden sogenannte Extrapolationsfaktoren eingesetzt. Zusätzlich werden weitere Assessment Factors für Unsicherheiten bei den Annahmen abgeschätzt. Wenn also beispielsweise für die Berechnung eines Grenzwertes am Arbeitsplatz eine 90-tägige Tierstudie mit oraler Verabreichung eines Stoffes vorliegt, so müssen Extrapolationsfaktoren für die Umrechnung eines Tierexperiments auf menschliche Verhältnisse, für die Umrechnung der oralen Verabreichung auf die Exposition des in der Luft vorkommenden Stoffes und für die

Umrechnung des 90 Tage dauernden Experiments auf ein Arbeitsleben ausgerechnet und allenfalls eine Intraspeziesextrapolation durchgeführt werden.

Es existieren verschiedene Richtlinien und Vorschläge für Default Values zur Festlegung von Extrapolations- bzw. Sicherheitsfaktoren. Diese Richtlinien dürfen aber nicht als "Kochbuch" verstanden werden, jeder Stoff muss individuell beurteilt werden. In die Berechnungen fließen nämlich auch die Qualität der Studien, die Anzahl der Messpunkte und deren Abstand zueinander (bzw. der Abstand des NOAELs zum LOAEL), die Schwere und Charakterisierbarkeit der Nebenwirkung und die Toxikokinetik (Aufnahme, Verteilung, Metabolismus und Ausscheidung eines Schadstoffes) und -dynamik (Mechanismus der Schadstoffwirkung) hinein. Der POD wird mit diesen Extrapolations- bzw. Assessment Factors multipliziert und man erhält den sogenannten gesundheitsbasierten Grenzwert. Damit durch die Multiplikation vieler Faktoren nicht ein unrealistisch konservativer Wert erhalten wird, können statistische Verfahren wie die Monte-Carlo-Simulation in der probabilistischen Berechnung oder die Setzung einer maximalen Grenze für den Gesamtfaktor eingesetzt werden.

b) Benchmark-Verfahren

Eine komplexere, aber gewisse Nachteile des NOAEL-Approaches vermeidende Methode ist das Benchmark-Verfahren, mit welchem man ebenfalls einen POD berechnen kann (Abbildung 4) [18,20]. Bei dieser Methode geht man nicht vom N(L)OAEEL als POD aus, sondern man benutzt eine mathematische Funktion, bei welcher davon ausgegangen wird, dass sie aufgrund mechanistischer Überlegungen die Dosis-Wirkungs-Beziehung gut widerspiegelt oder von welcher man basierend auf mathematisch-statistischen Erfahrungen annimmt, dass ein mittels eines Regressionsverfahrens ein gutes Fitting erreicht werden kann. Nach der Berechnung der Regressionskurve können auch Aussagen über die zu erwartenden Effekte bei Dosierungen gemacht werden, bei denen keine Messpunkte vorliegen. Dies kann zum Beispiel bei sehr tiefen Konzentrationen der Fall sein, wo aufgrund technischer Limitationen keine Messungen durchgeführt werden können, oder aber wenn bei Tierversuchen nur hohe, in der Praxis nicht vorkommende Dosierungen eingesetzt wurden und man in den Low-Dose-Bereich (Niedrigdosisbereich) extrapolieren will. Die Unsicherheit der berechneten Funktion wird mit sogenannten Konfidenzintervallen angegeben.

Im Zusammenhang mit dem Benchmarkverfahren nennt man die Effekthäufigkeit, also die Häufigkeit des Auftretens einer adversen Wirkung, "Benchmark Response" (BMR) - sie ist auf der y-Achse dargestellt. In der Regel interessiert man sich bei der Berechnung eines Grenzwerts für möglichst kleine Effekthäufigkeiten wie 1, 5 oder 10% im Low-Dose-Bereich. Die zu einer solchen Benchmark Response BMR gehörende Stoffkonzentration wird Benchmark Dose (BMD) genannt, sie kann über die Regressionskurve auf der x-Achse abgelesen werden. In Abbildung 4 wurde als Beispiel die zu einer BMR von 10% gehörende BMD_{10} eingezeichnet. Für die Grenzwertfestlegung von Bedeutung ist nun aber nicht die BMD, also nicht die zur Regressionskurve selbst gehörende Dosierung, sondern der Wert des unteren Endes des 95%-Konfidenzintervalls, die $BMDL$ (Benchmark Dose Lower Bound). Während nämlich die BMDs die Konzentrationen widerspiegeln, welche mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zur einer definierten BMR führen, entsprechen die $BMDL$ s nur derjenigen Dosis, bei welcher die BMR mit einer dem unteren Ende des Konfidenzintervalls entsprechenden viel kleineren Wahrscheinlichkeit gerade eben noch auftreten können. In Abbildung 4 ist die $BMDL_{10}$ darge-

stellt, die Konzentration des zum BMD_{10} gehörenden 95%-Konfidenzintervalls. Die $BMDL_{10}$ wird wie ein NOAEL als POD eingesetzt, von dem ausgehend man unter Miteinbezug der erwähnten Unsicherheitsfaktoren den für den Arbeitnehmenden zutreffenden Grenzwert abschätzt.

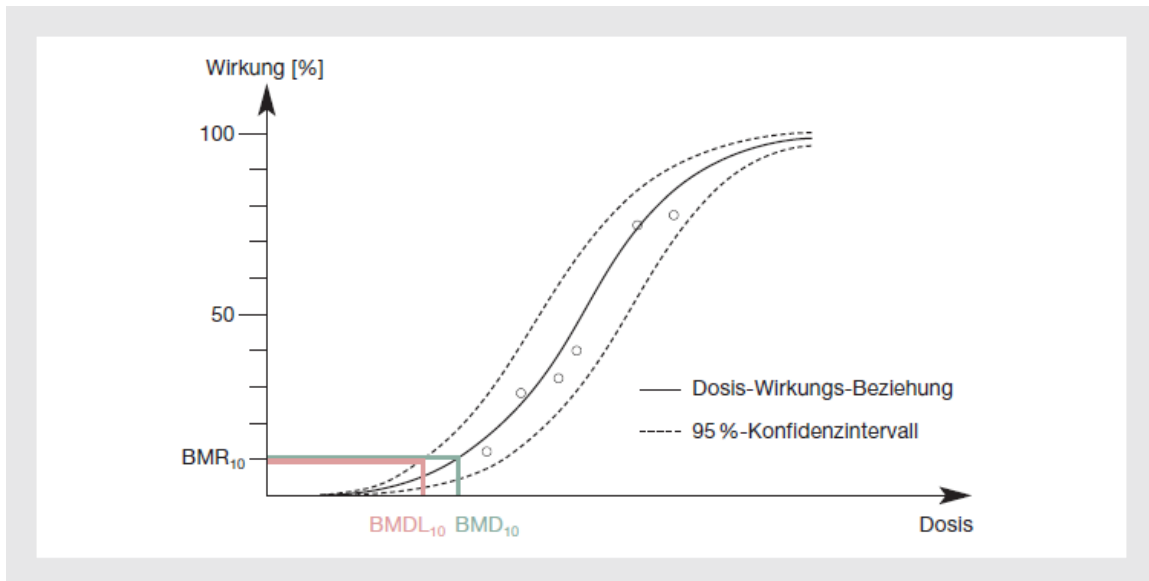


Abb. 4 Benchmark-Verfahren

Die Vorteile des Benchmark-Verfahrens gegenüber der NOAEL-Methode sind in erster Linie das Vorhandensein von Konfidenzintervallen und die Möglichkeit, bei Bedarf die Dosis-Wirkungs-Kurve mit einzubeziehen.

In Abbildung 5 wird die Berechnung eines Grenzwertes bei Substanzen mit Schwellenwert, ausgehend von den experimentell bestimmten Messpunkten, zusammengefasst:

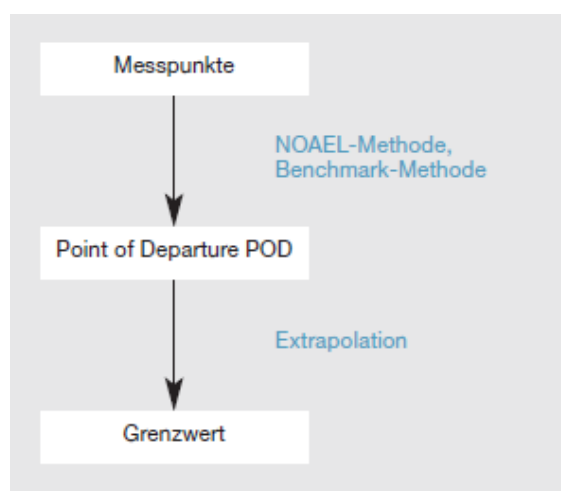


Abb. 5 Schema der Berechnung eines Grenzwertes, ausgehend von den experimentellen Messpunkten

2.3. Risikobasierte Grenzwerte bei kanzerogenen und genotoxischen Substanzen [20-29]

a) Allgemeine Aspekte

Bei direkt-genotoxischen, krebserzeugenden Arbeitsstoffen wird die Absenz einer Schwellenkonzentration diskutiert. Möglicherweise kann keine mit Sicherheit unwirksame Konzentration angegeben werden. In diesem Fall würde also kein Schwellenwert existieren und die Dosis-Risiko-Kurve durch den Nullpunkt verlaufen (Abbildung 2 rechts). Die Dosis-Risiko-Beziehung wäre im Idealfall linear. Es existieren allerdings Hinweise darauf, dass eine Zelle bis zu einem gewissen Grad DNA-Veränderungen reparieren kann und somit auch bei direkt-genotoxischen Substanzen eine Schwellenkonzentration vorhanden sein muss (No Observed Genotoxic Effect Level, NOGEL) und die Kurvenform nicht linear ist. Da diese Schwelle aber im ganz tiefen Dosisbereich liegen dürfte, geht man bei der Herleitung eines Grenzwertes trotzdem häufig von einer schwellenlosen Dosis-Risiko-Beziehung aus. Bei indirekt-genotoxischen Substanzen, welche nicht die DNA selbst verändern, sondern mit bestimmten Enzymen interagieren (wie zum Beispiel den Topoisomerasen, welche die DNA entspannen oder aufwinden), existieren Schwellenwerte. Das gleiche gilt für kanzerogene, nicht-genotoxische Stoffe (zum Beispiel bei endokrin-vermittelten Tumoren).

Bei einem kanzerogenen Stoff ohne Schwellenwert oder einem Schwellenwert nahe Null schützt das Einhalten eines MAK-Wertes nicht vor einem Restrisiko für das Auftreten einer malignen Neoplasie. Grenzwerte müssen hier risikobasiert festgelegt werden. Die Höhe des akzeptierten Risikos auf der Ordinate von Abbildung 2 rechts bestimmt aufgrund der bekannten Dosis-Risiko-Beziehung, welche Konzentration oder kumulative Dosis eines kanzerogenen Arbeitsstoffes für das Festlegen eines risikobasierten Grenzwertes herangezogen werden kann. In der Publikation "Grenzwerte am Arbeitsplatz" der Suva wurde seit langem festgehalten, dass das Risiko bei Einhalten des MAK-Wertes für kanzerogene Arbeitsstoffe im gleichen Bereich sein dürfte, wie dasjenige verursacht durch andere Umwelteinflüsse wie allgemeine Luftverunreinigung.

Ausgehend von dieser Definition wurde ein risikobasierter Grenzwert erstmals für Asbest im Jahre 2003 festgelegt, der von einem zusätzlichen Risiko für das Auftreten einer malignen Tumors bei einem Arbeitnehmenden von etwa 4×10^{-4} über die Lebensarbeitszeit respektive von 10^{-5} pro Jahr ausgeht. Das für kanzerogene Arbeitsstoffe geforderte Minimierungsgebot wurde als erreicht betrachtet, wenn der gemessene Wert 10% des MAK-Wertes nicht überschritt; dies entsprach einem zusätzlichen Risiko für das Auftreten einer malignen Neoplasie von 4×10^{-5} über die Lebenszeit respektive von 10^{-6} (1 : 1'000'000) pro Arbeitsjahr. Heute wird in der Grenzwertliste festgehalten, dass MAK-Werte für krebserzeugende Stoffe risikobasiert festgelegt werden mit dem Ziel, dass das Zusatzrisiko für das Auftreten bösartiger Tumoren nicht mehr als 1 : 100'000 pro Jahr beträgt. Es wird klar darauf verwiesen, dass kanzerogene Arbeitsstoffe wenn möglich durch unschädliche oder weniger schädliche ersetzt werden sollen (Substitutionsgebot) und in jedem Fall die Exposition gegenüber kanzerogenen Arbeitsstoffen so niedrig wie möglich sein soll (Minimierungsgebot).

Ausgehend vom Schutzniveau, das im Gesundheitsschutz bei der Festlegung risikobasierter Grenzwerte für kanzerogene Arbeitsstoffe angenommen wird, hat die eidgenössische Koordinationskommission für Arbeitssicherheit EKAS auch ein analoges Schutzniveau für die Verhütung von tödlichen und sehr schweren Berufsunfällen gefordert.

Das Konzept der risikobasierten Grenzwerte wird beispielsweise auch in Deutschland, Österreich und den Niederlanden angewendet.

b) Berechnung risikobasierter Grenzwerte mittels Benchmark und T25 -Verfahren

Bei risikobasierten Grenzwerten bewegt man sich fast immer in einem so tiefen Dosisbereich, in welchem keine experimentellen Messwerte ermittelt worden sind (Abbildung 6). Man nimmt deshalb den tiefsten gemessenen Wert als POD (Point of Departure) an und extrapoliert in den "Low-Dose-Bereich". Bei kanzerogenen Stoffen geht man im Standardfall von einer linearen Extrapolation durch den Nullpunkt aus. Kann das Wirkprinzip jedoch nicht allein durch direkt-genotoxische Ereignisse erklärt werden, ist je nach Mechanismus zum Beispiel ein sublinearer Verlauf möglich oder es muss von einer Schwelle ausgegangen werden. Ist die Kurvenform im Low-Dose-Bereich unklar, wird aufgrund gut begründeter Annahmen eine Funktion berechnet. Hierbei kann die Benchmark-Methode herangezogen werden. Ist dies nicht möglich, kann eine Risikoquantifizierung mit dem sogenannten T25-Verfahren durchgeführt werden [30,31]. Hierbei wird als Ausgangspunkt die niedrigste Dosis genommen, bei welcher eine signifikant erhöhte Tumorzinzidenz beobachtet wurde. Nach Miteinbezug der Hintergrundinzidenz und anderer Extrapolationsfaktoren wird die Dosis berechnet, bei welcher der Tumor mit einer Inzidenz von 25% bei lebenslanger Exposition auftritt. Der T25-Wert wird als POD verwendet, um durch lineare Extrapolation in den Low-Dose-Bereich vorzustossen und die Dosis für das interessierende Risiko abzulesen. Bei der T25-Methode werden die tatsächliche Dosis-Risiko-Beziehung und die Konfidenzintervalle der Messpunkte nicht berücksichtigt.

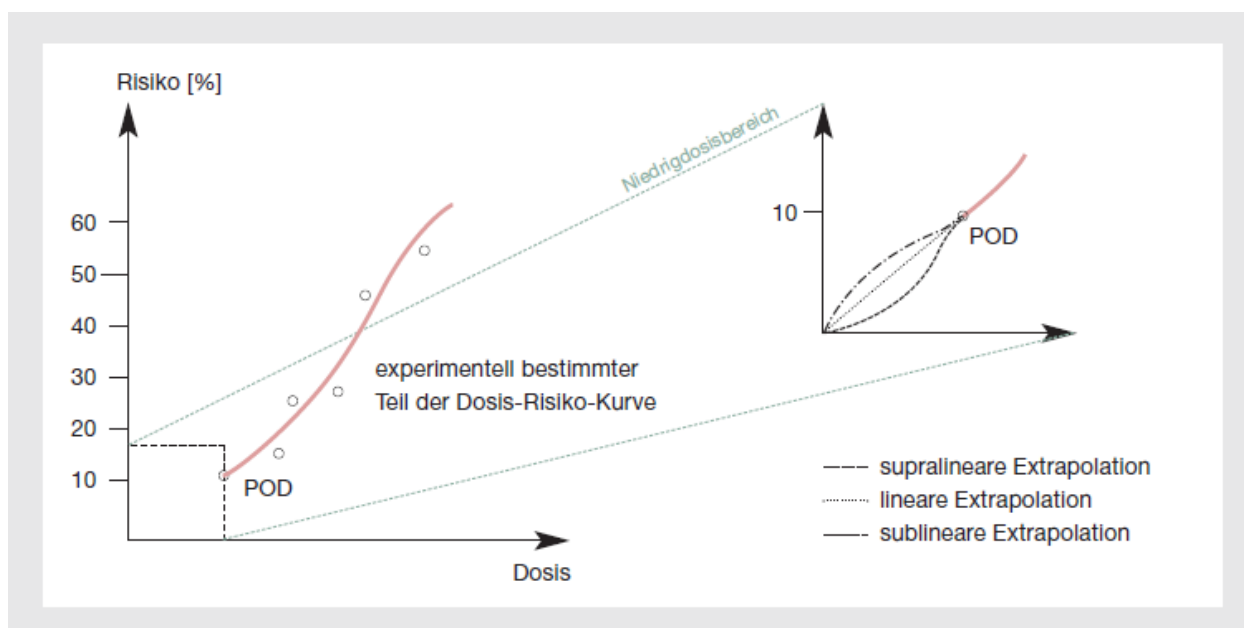


Abb. 6 Risikoextrapolation in den Niedrigdosisbereich bei Stoffen ohne Schwellenwert

2.4. Substanzen ohne eindeutige Dosis-Wirkungs-Beziehung

Einen Spezialfall stellen die sensibilisierenden Substanzen dar, für welche in der Regel keine allgemein gültige Dosis-Wirkungs-Beziehung und kein NOAEL abgeleitet werden können. Das Risiko des Eintretens einer Sensibilisierung ist zwar bei hoher Konzentration grösser, aber es sind auch persönliche Faktoren wie zum Beispiel eine Atopie (Neigung zu bestimmten Über-

empfindlichkeitsreaktionen) ausschlaggebend. Ist eine Person sensibilisiert, können bereits geringste Stoffmengen zu einer Reaktion führen. Bei gewissen allergisierenden Stoffen kann aufgrund epidemiologischer Untersuchungen ein Richtwert angegeben werden. Ein Beispiel stellen Getreidemehlstäube wie Weizen- oder Roggenmehlstaub dar, welche ein Asthma verursachen können; für diese Expositionen werden nicht nur Schichtmittelwerte empfohlen, sondern es wird festgehalten, dass insbesondere auch kurzzeitige Spitzenexpositionen vermieden werden sollen.

3. Grenzwertdefinitionen

3.1. Übersicht

Grenzwerte können für verschiedene Belastungen und für verschiedene Gebiete (Arbeitsplatz, Umwelt, Lebensmittel, Pharmazeutika, etc.) festgelegt werden. In der Schweizer Grenzwertliste finden sich Expositionslimiten am Arbeitsplatz für folgende Belastungen:

- Chemische und biochemische Stoffe und Stoffgemische
- Physikalische Einwirkungen (Ionisierende Strahlen, Laser, UV-Licht, elektromagnetische Felder, Schall und Vibrationen, Überdruck, Hitze bzw. Infrarotstrahlung)
- Physische Belastungen (Gewichte)
- Mikroorganismen

In dieser Publikation wird auf chemische und biochemische Substanzen eingegangen. Hierfür existieren verschiedene Arten von Grenzwerten, je nachdem, welche Kriterien man ihrer Herleitung zu Grunde legt:

- Weg der Aufnahme des Stoffes in den Körper (inhalativ, perkutan, peroral)
- Ort der Bestimmung des Stoffes (Raumluft, biologisches Material)
- Bestimmungsart (direkte Messung, indirekte Berechnung)
- Effektstärke (kein Effekt, minimaler Effekt)
- Endpunkt
- Expositionsdauer
- Verbindlichkeit (Richtwerte, empfohlene Grenzwerte, verbindliche Grenzwerte)

In Tabelle 1 werden verschiedene Grenzwertdefinitionen, ihre Abkürzungen sowie das Land, in welchem diese Grenzwerte in Gebrauch sind, aufgeführt. In den folgenden Kapiteln werden sodann die beiden für arbeitshygienische und arbeitsmedizinische Belange wichtigsten Grenzwerte der Schweiz besprochen, es sind dies der MAK- und der BAT-Wert.

Tabelle 1 **Auflistung verschiedener Grenzwertdefinitionen**

Abkürzung	Bedeutung	Land
AGW	Arbeitsplatzgrenzwert	Deutschland (AGS)
BAT	Biologischer Arbeitsstoff-Toleranzwert	Schweiz Deutschland (DFG)
BOELV	Binding Occupational Exposure Limits	EU (SCOEL)
BEI	Biological Exposure Index	USA (ACGIH, NIOSH, OSHA)
BLV	Biological Limit Value	EU (SCOEL)
BGW	Biologischer Grenzwert	Deutschland
DMEL	Derived Minimal Effect Level	EU (REACH)
DNEL	Derived No Effect Level	EU (REACH)
IDLH	Immediately Dangerous To Life or Health Concentration	USA (NIOSH)
IBE	Indicateurs Biologiques d'Exposition	Frankreich
IOELV	Indicative Occupational Exposure Limits	EU (SCOEL)
MAK	Maximale Arbeitsstoffkonzentration	Schweiz Deutschland (DFG) Österreich
LOAEL	Low Observed Adverse Effect Level	International
NAEL	No Adverse Effect Level	International
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level	International
OEL	Occupational Exposure Limit	International
PEL	Permissible Exposure Limit	OSHA (EU, USA)
RBG	Risikobasierter Grenzwert	Schweiz Deutschland Österreich
REL	Recommended Exposure Limit	USA (NIOSH)
TLV	Threshold Limit Value	USA (ACGIH)
TWA	Time Weighted Average	EU (SCOEL) USA (ACGIH)

VBT	Valeur Biologique Tolérable	Schweiz
VLB	Valeur Limite Biologique	Frankreich
VLE	Valeur Limite d'Exposition calculée sur une courte durée	Schweiz
VLEP	Valeur Limite d'Exposition Professionnelle	Frankreich
VLCT	Valeur Limit Court Terme	Frankreich
VME	Valeur (Limite) Moyenne d'Exposition	Schweiz
STEL	Short-Term Exposure Limit	EU (SCOEL) USA (ACGIH)
TRK	Technische Richtkonzentration	Österreich

ACGIH = American Conference of Governmental Industrial Hygienists

AGS = Ausschuss für Gefahrstoffe

DFG = Deutsche Forschungsgemeinschaft

NIOSH = National Institute for Occupational Safety and Health

OSHA = Occupational Safety and Health Administration

REACH = Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals

SCOEL = Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents

3.2. MAK-Wert

Der **Maximale Arbeitsplatzkonzentrationswert (MAK-Wert)** ist die höchst zulässige Durchschnittskonzentration eines gas-, dampf-, oder staubförmigen Arbeitsstoffes in der Luft, die nach derzeitiger Kenntnis in der Regel bei Einwirkung während einer Arbeitszeit von 8 Stunden täglich und bis 42 Stunden pro Woche auch über längere Perioden bei der ganz stark überwiegenden Zahl der gesunden, am Arbeitsplatz Beschäftigten die Gesundheit nicht gefährdet.

Bei den MAK-Werten handelt es sich also um 8-Stunden-Mittelwerte. In der Praxis variieren die Konzentrationen jedoch ständig. Je nach Stoff und Höhe der Konzentration können sich auch bei kurzzeitigen Expositionen erhebliche gesundheitliche Gefährdungen ergeben, so dass hier ebenfalls eine Begrenzung eingeführt werden muss und zwar hinsichtlich Höhe, Dauer und Häufigkeit. Diese "Kurzzeitgrenzwerte" sind ebenfalls in der Grenzwertliste aufgeführt. Für lokal reizende Stoffe entspricht der Kurzzeitgrenzwert für eine 15-minütige Probenahme in der Regel dem Schichtmittelwert, das heisst, dass der MAK-Wert bei diesen Stoffen, auch über einen Zeitraum von 15 Minuten gemessen, nicht überschritten werden darf. Bei diesen Stoffen wird in der Spalte Kurzzeitgrenzwerte der dem Schicht-Mittelwert entsprechende Kurzzeitgrenzwert angegeben, ergänzt mit dem Hinweis "15 min" in der Spalte für die zeitliche Begrenzung. Für Stoffe mit einem Kurzzeitgrenzwert über dem MAK-Wert werden die Kurzzeitgrenzwerte als Mittelwert über 15 Minuten angegeben. Der Abstand zwischen den vier

erlaubten Expositionsspitzen pro Schicht soll mindestens eine Stunde betragen. Der 8-Stunden-Mittelwert ist in jedem Falle einzuhalten.

Der MAK-Wert stellt keine sichere Grenze zwischen gefährlichem und ungefährlichem Bereich dar. Einerseits garantieren Konzentrationen eines Stoffes, die unterhalb des MAK-Wertes liegen, nicht die Gesundheit aller Exponierten. Besonders empfindliche oder in ihrer Gesundheit beeinträchtigte Personen können auch durch tiefere Konzentrationen gefährdet werden. Andererseits bedeutet eine kurzfristige Einwirkung oberhalb des MAK-Wertes noch keineswegs, dass bei den Exponierten gesundheitliche Probleme auftreten. Zu den besonders empfindlichen Personen gehören unter anderem diejenigen, bei denen Haut oder Atemwege gegenüber gewissen Arbeitsstoffen sensibilisiert sind. Bei diesen können allergische Reaktionen (Überempfindlichkeitsreaktionen) durch zahlreiche Stoffe schon in minimalen Konzentrationen ausgelöst werden. Das Einhalten der MAK-Werte bietet hier nur eine beschränkte Sicherheit.

Für viele Substanzen, die industriell Verwendung finden, ist kein MAK-Wert publiziert. Das heisst aber nicht, dass diese Substanzen ungefährlich sind, und der Umgang mit diesen Substanzen unterscheidet sich in keiner Weise von demjenigen mit einem bestehenden MAK-Wert. Als wichtige Informationsquelle erweist sich hier das Sicherheitsdatenblatt, das jeder Substanz beigelegt ist. Ausserdem müssen international tätige Firmen die REACH-Verordnung befolgen, welche für alle im EU-Raum gehandelten Stoffe ein toxikologisches Profil verlangt.

Die MAK-Werte gelten definitionsgemäss für die Exposition zu reinen Stoffen. Für die Beurteilung von gasförmigen Stoffgemischen mit möglichen Interaktionen der Einzelkomponenten, von polymerisierenden Substanzen wie Isocyanaten oder von komplexen Materialien mit nicht genau bekannter Zusammensetzung wie Kühlschmierstoffe oder Mineralöle sind die MAK-Werte nur bedingt geeignet. In der betrieblichen Praxis werden Modelle angewendet, um trotzdem die Luftqualität am Arbeitsplatz beurteilen zu können. Details können der Schweizer Grenzwertliste entnommen werden.

Der MAK-Wert bildet zusammen mit dem in Kapitel 3.6. erwähnten BAT-Wert eine Beurteilungsgrundlage für die Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit der am Arbeitsplatz auftretenden Konzentrationen von gefährdenden Stoffen. Je nach Resultat der Untersuchungen sind Massnahmen zur Berufskrankheitenverhütung zu treffen. Die Arbeitshygiene widmet sich dabei der Verbesserung der äusseren Belastung (Arbeitsplatzumgebung) gemäss dem STOP-Prinzip (Substitution, technische Massnahmen, organisatorische Massnahmen, personenbezogene Massnahmen). Bei der arbeitsmedizinischen Vorsorge geht es um die innere Belastung, also um den Arbeitnehmenden selbst, welche mittels klinischer Untersuchungen und Bestimmung geeigneter Laborparameter, zum Beispiel im Rahmen eines biologischen Monitorings (siehe Kapitel 3.6.), beurteilt wird.

MAK-Werte werden aufgrund neuester wissenschaftlicher Unterlagen festgelegt. Das MAK-Wert-Konzept hat aber auch seine Grenzen. Arbeitsstoffmessungen in der Raumluft geben über die äussere, nicht aber über die innere Belastung der Arbeitnehmenden Auskunft; in gewissen Situationen ist damit die Beurteilung der Einwirkung durch Arbeitsstoffe durch ein biologisches Monitoring zu ergänzen (siehe Abschnitt 3.6). Die Definition des MAK-Wertes ist darauf ausgelegt, dass die stark überwiegende Zahl der gesunden Arbeitnehmenden nicht gefährdet wird. Die besondere Empfindlichkeit von bestimmten Arbeitnehmenden gegenüber Arbeitsstoffen ist zu beachten, wie beispielsweise von Arbeitnehmenden mit einem Asthma

bronchiale oder anderen Atemwegserkrankungen, wenn eine Exposition gegenüber Stäuben oder atemwegsreizenden Arbeitsstoffen besteht.

3.3. Beurteilung der MAK-Werte bei Stoffgemischen

In der Praxis ist ein Arbeitnehmender in der Regel nicht reinen Stoffen, sondern Stoffgemischen ausgesetzt. Die MAK-Werte gelten aber definitionsgemäss für Expositionen gegenüber reinen Stoffen. Sie sind für die Beurteilung von Stoffgemischen und von technischen Produkten, die Begleitstoffe oder Verunreinigungen höherer Toxizität enthalten, nur bedingt geeignet. Grund für diese Einschränkung ist der Umstand, dass die toxikologische Beurteilung von Gemischen, deren Komponenten sich in ihrer Wirkungsweise gegenseitig sowohl verstärken wie auch abschwächen können, aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse noch zuwenig gesichert ist. Trotzdem muss die Luftqualität an Arbeitsplätzen, an denen Schadstoffgemische auftreten, nach einheitlichen Kriterien beurteilt werden können.

Wenn keine Interaktionen auftreten, kann bei unterschiedlichem Zielorgan von einer unabhängigen Wirkung der Stoffe ausgegangen werden. Beim gleichen Zielorgan stellt sich eine additive Wirkung ein. Diese entspricht der toxischen Wirkung der Totalkonzentration der einzelnen Arbeitsstoffe bzw. der Summe der Einzelkonzentrationen der involvierten Substanzen. Die additive Wirkung kommt also nicht durch eine "Effect Addition", sondern durch eine "Dose Addition" zustande.

Bei Mehrfachfachexpositionen gegenüber Arbeitsstoffen treten aber oft Interaktionen auf. In diesem Fall werden die Konzentration toxischer Stoffe oder Metaboliten (Umwandlungsprodukte) am Zielorgan beeinflusst und die Parameter des biologischen Monitoring verändern sich. Generell können Interaktionen im Bereich der Absorption, Verteilung, Biotransformation (Aktivierung von Arbeitsstoffen zu aktiven Metaboliten oder Entgiftung zu inaktiven Metaboliten) und der Ausscheidung auftreten. In diesem Fall spricht man von toxikokinetischen Interaktionen. Interaktionen können auch am Zielorgan im Bereich von Rezeptoren für Arbeitsstoffe auftreten. Dies sind toxikodynamische Interaktionen.

Hemmt ein Arbeitsstoff den Stoffwechsel eines anderen Arbeitsstoffes, so verlangsamt sich die Entgiftung der aktiven Substanz zu einem (in)aktiven Metaboliten. Auch eine gegenseitige Hemmung des Stoffwechsels ist bekannt. In dieser Situation kommt es bei gleichzeitiger Einwirkung dieser Stoffe zu erhöhten Konzentrationen der toxisch wirkenden Arbeitsstoffe im Blut mit einer supra- oder hyperadditiven Gesamtwirkung. Die Ausscheidung von inaktiven Metaboliten im Urin ist verzögert und weist einen kleineren Peak auf. Dies kann zu einer Fehlinterpretation führen, da eine zu geringer innere Belastung der Arbeitnehmenden mit diesen Stoffen angenommen wird.

Die Wirkung eines Arbeitsstoffes kann durch einen anderen Stoff auch abgeschwächt werden (infraadditiver Effekt oder Antagonismus), zum Beispiel durch eine Beschleunigung des Stoffwechsels.

In der betrieblichen Praxis wird bei Gemischen, die auf die gleichen Zielorgane einwirken und deren Komponenten sich in ihrer Wirkung unabhängig voneinander im Sinne der oben erwähnten "Dose Addition" verstärken, z. B. bei Lösemittelgemischen, die folgende Annahme als Beurteilungsgrundlage angewandt:

$$\frac{C_1}{MAK_1} + \frac{C_2}{MAK_2} + \frac{C_3}{MAK_3} + \dots + \frac{C_i}{MAK_i} \leq 1$$

Übersteigt dabei die Summe der MAK-Wert-Anteile der einzelnen Komponenten den Wert 1, muss deren Gesamtkonzentration durch geeignete Massnahmen so weit gesenkt werden, dass der Summenindex 1 mit Sicherheit unterschritten wird.

Liegen hingegen Stoffgemische vor, die auf verschiedene Zielorgane einwirken bzw. deren Komponenten sich in ihrer Gesamtwirkung gegenseitig nicht verstärken, z. B. bei Fahrzeugabgasen, muss jeder Quotient für sich < 1 sein.

Bei einer Risikoanalyse müssen neben Mehrfacheinwirkungen am Arbeitsplatz auch ausserberufliche Faktoren wie Alkoholenuss, Medikamente oder Rauchen beachtet werden, welche mit beruflichen Einwirkungen interagieren können. Zu beachten ist ausserdem die unterschiedliche Toxikokinetik bzw. Halbwertszeit der Metaboliten der involvierten Arbeitsstoffe. Im Rahmen der Risikobeurteilung ist auch die Interaktion zwischen Lärm und ototoxischen Arbeitsstoffen einzubeziehen.

3.4. Risikobeurteilung bei Stoffen ohne MAK-Werte (Control Banding)

Voraussetzungen für die Aufstellung eines MAK-Wertes sind ausreichende toxikologische und/oder arbeitsmedizinische Erfahrungen beim Umgang mit dem Stoff. Für viele Substanzen, die gewerblich Verwendung finden, gibt es keinen MAK-Wert. Das heisst aber nicht, dass diese Substanzen ungefährlich sind. Der Umgang mit diesen Substanzen unterscheidet sich in keiner Weise von demjenigen mit einem bestehenden MAK-Wert. Auch beim Umgang mit diesen Substanzen ist eine Beurteilung des Gesundheitsrisikos vorzunehmen. Diese Beurteilung setzt die Kenntnis der betrieblichen Gegebenheiten voraus und umfasst eine

- Gefahrenanalyse
- Expositionsermittlung und -bewertung
- Festlegung der Massnahmen
- Erneute Beurteilung nach einer bestimmten Zeit oder beim Vorliegen neuer Daten.

Eine wichtige Informationsquelle für die Beurteilung des Gesundheitsrisikos ist das Sicherheitsdatenblatt. Darin sind u. a. die wichtigsten bekannten Eigenschaften, Schutzmassnahmen sowie die Erste Hilfe-Massnahmen aufgeführt. Das Sicherheitsdatenblatt ist jedem Produkt beigelegt oder kann beim Inverkehrbringer bezogen werden.

Wenn für eine Substanz kein MAK-Wert vorliegt, so ist es unter Umständen schwierig, eine Expositionsbewertung vorzunehmen und daraus angemessene Massnahmen abzuleiten. In der Praxis haben sich für diese Problemstellung unter anderem die nachfolgend beschriebenen Vorgehensweisen bewährt. Diese Vorgehensweisen setzen jedoch fundierte arbeitsmedizinische, toxikologische und arbeitshygienische Kenntnisse voraus.

Wenn ausreichende betriebseigene toxikologische Daten vorliegen und/oder die pharmakologische Wirkung genügend bekannt ist, so kann unter Umständen ein Wert ermittelt werden, bei dessen Einhaltung keine gesundheitlich beeinträchtigenden Einwirkungen zu erwarten sind (NOAEL). Bei Kenntnis des NOAEL und unter Berücksichtigung zusätzlicher Sicherheitsfaktoren

ren können eigene Richtwerte für solche Stoffe festgelegt werden. Dieses Vorgehen kommt beispielsweise in der pharmazeutischen Industrie zur Anwendung, um Richtwerte für selbst hergestellte Substanzen abzuleiten. Die Massnahmen sind in diesem Fall so festzulegen, dass die Richtwerte eingehalten werden können.

Wenn es keine ausreichenden Informationen zur Bestimmung eigener Richtwerte gibt, so ist es unter Umständen trotzdem möglich, Substanzen anhand der vorhandenen Kenntnisse über deren physikalischen und chemischen Eigenschaften zu kategorisieren und darauf gestützt die Massnahmen abzuleiten. Als Vorgehen kann beispielsweise das "Control Banding" angewandt werden. Bei dieser Methode werden Gruppen bzw. "Bänder" definiert, in welche Substanzen mit ähnlichen Gesundheitsrisiken anhand ihrer Stoffeigenschaften eingeteilt werden. Zu jedem Band wird gleichzeitig ein Massnahmenpaket definiert, welches auf das Risikoniveau des jeweiligen Bandes abgestimmt ist.

3.5. Weitere Bezeichnungen in der MAK-Liste

Neben dem MAK-Wert finden sich in der Liste noch weitere Bezeichnungen, nämlich die Bedeutung der Hautresorption, die Häufigkeit von Allergien, der Einfluss auf die Fertilität, die Entwicklung des ungeborenen Kindes sowie eine mögliche krebserregende oder erbgutverändernde Wirkung.

- **H (Vergiftung durch Hautresorption möglich).**
Bei Stoffen, welche die Haut leicht zu durchdringen vermögen, kann durch die zusätzliche Hautresorption die innere Belastung wesentlich höher werden als bei alleiniger Aufnahme durch die Atemwege. Wird die Luftkonzentration gemessen, kann die tatsächliche innere Belastung des Organismus durch diesen Stoff unterschätzt werden. So können z. B. Anilin, Nitrobenzol, Nitroglykol, Phenole und bestimmte Pflanzenschutzmittel auch allein auf dem Wege durch die Haut gefährliche Vergiftungen erzeugen. Für eine Arbeitsplatzbeurteilung ist in diesen Fällen zusätzlich eine biologische Überwachung anzustreben.
- **S (Sensibilisatoren)**
Die mit **S** gekennzeichneten Substanzen führen besonders häufig zu Überempfindlichkeitsreaktionen (allergische Krankheiten) der Atemwege und/oder Haut. Auch die Einhaltung des MAK-Wertes gibt keine Sicherheit gegen das Auftreten derartiger Reaktionen (siehe Kapitel 2.4.). Besonders zu beachten ist die Sensibilisierungsgefahr bei Acrylaten, Getreidemehlstäuben (Roggen, Weizen), α -Amylase, Kolophonium und Latex. Dieser Hinweis soll zu besonderer Aufmerksamkeit beim Umgang mit diesen Stoffen anregen.
- **C (Krebserzeugende Arbeitsstoffe)**
Hier werden je nach Evidenz drei Kategorien unterscheiden. Unter C1 fallen jene Stoffe, die für den Menschen bekanntermassen krebserzeugend sind, unter C2 solche, welche aufgrund von Tierversuchen als kanzerogen angesehen werden sollten, und unter C3 jene, die wegen möglicher, aber ungenügend dokumentierter krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlass zu Besorgnis geben sollten.

- **M (Erbgutverändernde Arbeitsstoffe)**

Mit einem M werden jene Stoffe gekennzeichnet, welche erbgutverändernd wirken oder von denen Hinweise für eine erbgutverändernde Wirkung bestehen. Es werden analog den krebserzeugenden Arbeitsstoffen drei Kategorien M1 bis M3 unterschieden.

- **R (Reproduktionstoxische Arbeitsstoffe)**

Der Begriff «Reproduktionstoxizität» umfasst sowohl die Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Fortpflanzungsfähigkeit als auch die vorgeburtliche Verursachung von nicht vererbaren gesundheitsschädlichen Wirkungen auf die Nachkommenschaft. Die entsprechenden Abkürzungen sind **R_F** (Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit oder Fruchtbarkeit) und **R_E** (fruchtschädigend, entwicklungsschädigend). Die Einstufung von Arbeitsstoffen als **R_E** bezieht sich auf die Eigenschaften des Stoffes an sich und nicht auf die Beziehung zum MAK-Wert. Die fruchtschädigenden Stoffe werden zusätzlich in drei Gruppen eingeteilt, die den Bezug zum MAK-Wert herstellen: Bei Gruppe A kann eine Schädigung der Leibesfrucht auch bei Einhaltung des MAK-Wertes auftreten, bei Gruppe B kann sie nicht ausgeschlossen werden und bei Gruppe C braucht sie nicht befürchtet zu werden. Für eine grosse Anzahl der Stoffe ist vorerst keine Aussage über ihre fruchtschädigenden Risiken möglich.

- **O^L (Lärmverstärkende Ototoxizität)**

Lärmeinwirkungen können die Zellen des Innenohres schädigen und damit zu einer vorübergehenden Höreinbusse im Sinne der Vertäubung oder einer definitiven Höreinbusse mit Schwerhörigkeit führen. Tierexperimentelle und epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass gewisse Arbeitsstoffe in der Lage sind, eine Höreinbusse zu erzeugen und/oder die Wirkung von Lärm auf das Gehör zu verstärken. Für diese Wirkung werden verschiedene Mechanismen diskutiert, wie beispielsweise eine zentrale Hemmung des Mittelohrreflexes oder direkte toxische Effekte auf die äusseren Haarzellen des Cortischen Organs im Innenohr.

In der Schweizer Grenzwertliste werden ototoxische Stoffe mit einem "O^L" gekennzeichnet, welche die gehörschädigende Wirkung von Lärm verstärken.

Ototoxische Substanzen, welche zwar das Gehör schädigen, bei welchen aber eine Interaktion mit Lärm nicht mit genügender Evidenz nachgewiesen ist, werden nicht gekennzeichnet.

Die Vergabe der O^L-Notifikation basiert auf Untersuchungen der Nordic Expert Group (NEG) for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals, der European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA) und anderer Institutionen wie l'Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) oder l'Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail (IRSST).

Im Rahmen der Risikobeurteilung ist die Interaktion zwischen Lärm und den mit einem "O^L" gekennzeichneten ototoxischen Arbeitsstoffen einzubeziehen. Bei relevanten Expositionen gegenüber diesen Stoffen sind allenfalls bereits bei Lärmexpositionen unter 85 dB(A) technische und organisatorische Lärmreduktionsmassnahmen und/oder das Tragen eines Gehörschutzes zu empfehlen. Die Frage, ob die Grenzwerte für die erwähnten Arbeitsstoffe für die Ototoxizität respektive für die Interaktion mit Lärm pro-

tektiv sind, kann erst in Zukunft aufgrund weiterer Untersuchungen präziser beantwortet werden.

- **KT (Kritische Toxizität)**

Wird eine Person gegenüber einem Stoff exponiert, können substanzspezifische unerwünschte Wirkungen (sog. adverse Effekte) auftreten. Deren Ausprägung ist abhängig von der Konzentration des Stoffes in der Luft sowie unter anderem von der Aufnahme über die Haut oder den Magen-Darm-Trakt sowie der körperlichen Belastung mit erhöhtem Atem-Minuten-Volumen. Häufige adverse Effekte sind beispielsweise Reizungen oder Verätzungen der Schleimhäute der oberen und unteren Atemwege oder der Augen, Herzrhythmusstörungen, Beeinträchtigung der Hirnfunktion, chronische Toxizität mit Organschäden (Lunge, Leber, Nieren, Haut, Knochenmark, Skelett, Gehirn, Nerven etc.) oder bösartige Tumoren. Je tiefer die Konzentration des Stoffes ist, desto weniger adverse Effekte werden beobachtet. Unterhalb einer gewissen Konzentration treten gar keine unerwünschten Wirkungen mehr auf. Ob bei direkt-genotoxischen Substanzen eine solche Schwelle existiert, ist noch nicht geklärt.

Derjenige relevante unerwünschte Effekt, welcher für die Berechnung des MAK-Wertes herangezogen wird, wird "**kritische Toxizität**" genannt. In der Regel handelt es sich dabei um jenen adversen Effekt, welcher bei der geringsten Konzentration auftritt.

Die kritische Toxizität wird aus epidemiologischen oder tierexperimentellen Studien hergeleitet. Mittels Extrapolations- und Sicherheitsfaktoren sowie weiterer situationsbedingter Überlegungen werden die bei diesen Studien benutzten Stoffkonzentrationen auf die am Arbeitsplatz geltenden Bedingungen umgerechnet und so der MAK-Wert festgelegt. Manchmal sind die Studien zu wenig belastbar, um einen einzigen adversen Effekt als kritische Toxizität auszuweisen. In diesem Fall können mehrere unerwünschte Wirkungen, welche im tiefen Konzentrationsbereich auftreten, zur Grenzwertbestimmung herangezogen werden. Es ist auch nicht immer eindeutig, welche Reaktion des Körpers auf eine Exposition als "unerwünscht" bezeichnet werden darf und welche Adversität "relevant" genug ist, um als kritische Toxizität übernommen zu werden (zum Beispiel subklinische Laborveränderungen).

In der Schweizer Grenzwertliste sind die kritische Toxizität und/oder einige für die Bestimmung des MAK-Wertes wichtige adverse Effekte in einer eigenen Kolonne angegeben. Es werden entweder die betroffenen anatomischen Strukturen (Zielorgane), auf welche der Stoff in unerwünschter Art und Weise einwirkt, oder die pathologischen Veränderungen selbst erwähnt (zum Beispiel Lungenfibrose, Corneaödem). Die kritische Toxizität ist mit einem hochgestellten "KT" gekennzeichnet (zum Beispiel Lunge^{KT}). Stammen die Erkenntnisse aus Tierexperimenten, so folgt ein hochgestelltes (AN) für "animal", bei Untersuchungen am Menschen ist dies ein (HU) für "human" (zum Beispiel Herz^{KT HU}); ist die Herkunft nicht eruierbar oder sowohl beim Mensch als auch beim Tier bekannt, so folgt keine Notifikation. Eine Kennzeichnung mit AN oder HU bedeutet nicht, dass eine entsprechende kritische Toxizität ausschliesslich beim Tier bzw. Mensch vorkommt, sondern sie bedeutet, dass der Grenzwert aus Experimenten am Tier bzw. Mensch hergeleitet wurde.

Zusätzlich zur kritischen Toxizität sind in der Kolonne allenfalls weitere adverse Effekte aufgeführt, welche bei geringer Überschreitung des Grenzwertes auftreten und für die

Berechnung des MAK-Wertes von Bedeutung sein können. Es handelt sich hierbei aber nicht um die kritische Toxizität im engen Sinn und sie besitzen keine KT- oder AN/HU-Kennzeichnung. Es ist festzuhalten, dass es sich dabei nicht um eine Aufzählung aller wichtigen unerwünschten Wirkungen handelt, sondern lediglich um jene, welche für die Grenzwertfestlegung von Belang sind; die Konsultation der toxikologischen Fachliteratur wird also nicht ersetzt.

- **e und a (einatembare und alveolengängige Schwebestoffe)**

Schwebestoffe oder Stäube werden gemäss ihrer Lungengängigkeit eingeteilt in:

- **e = einatembare Staub (früher: Gesamtstaub G)**

englisch und französisch: inhalable

Unter einatembarem Staub versteht man die Gesamtheit der Partikel in der Atemluft, welche durch Mund und Nase eingeatmet werden können.

- **a = alveolengängiger Staub (früher: Feinstaub F)**

englisch: respirable / französisch: alvéolaire

Unter alveolengängigem Staub versteht man die Gesamtheit der Partikel in der Atemluft, welche bis in die Lungenalveolen gelangen können.

3.6. BAT-Wert und Biomonitoring

Der **BAT-Wert (biologischer Arbeitsstofftoleranzwert)** beschreibt die arbeitsmedizinisch-toxikologisch abgeleitete Konzentration eines Arbeitsstoffes, seiner Metaboliten oder eines Beanspruchungsindikators im biologischen Material, bei der im Allgemeinen die Gesundheit von Beschäftigten auch bei wiederholter und langfristiger Exposition nicht beeinträchtigt wird [32]. BAT-Werte beruhen auf einer Beziehung zwischen der äusseren und inneren Exposition oder zwischen der inneren Exposition und der dadurch verursachten Wirkung des Arbeitsstoffes. Der BAT-Wert gilt als überschritten, wenn bei mehreren Untersuchungen eines Arbeitnehmenden die mittlere Konzentration des Parameters oberhalb des BAT-Wertes liegt.

Messwerte oberhalb des BAT-Wertes müssen arbeitsmedizinisch-toxikologisch bewertet werden. In der Regel kann aus einer alleinigen Überschreitung des BAT-Wertes nicht auf eine gesundheitliche Beeinträchtigung geschlossen werden. Bei einzelnen Arbeitsstoffen gilt der BAT-Wert jedoch aufgrund der toxikologischen Situation als Höchstwert im Einzelfall; dies betrifft beispielsweise Cholinesterasehemmer oder Kohlenmonoxid.

BAT-Werte werden vorzugsweise mit Hilfe von Untersuchungen bei exponierten Arbeitnehmenden aufgrund der Korrelation zwischen biologischen Messwerten und gesundheitlichen Beeinträchtigungen der exponierten Arbeitnehmenden hergeleitet. Dies ist beispielsweise für die Herleitung der BAT-Werte von Blei, Quecksilber und Cadmium möglich. Für Arbeitsstoffe, bei denen solche Studien fehlen, werden BAT-Werte indirekt aus der Kenntnis der Korrelation zwischen äusserer und innerer Belastung so hergeleitet, dass der BAT-Wert und MAK-Wert miteinander in Beziehung stehen. Im Weiteren werden Aufnahme, Verteilung, Stoffwechsel und Ausscheidung des Arbeitsstoffes sowie Beeinflussungen durch andere Parameter mitberücksichtigt.

Durch das Biomonitoring wird die innere Belastung durch einen Arbeitsstoff oder eine Beanspruchung als Reaktion des Organismus auf den Arbeitsstoff beurteilt. Bei systemisch wirkenden toxischen Stoffen ist für die Beurteilung der Gefährdung primär die innere Belastung, das heisst die aufgenommene Arbeitsstoffmenge, bedeutsam. Damit werden alle Aufnahmewege des Arbeitsstoffes erfasst, das heisst auch die Aufnahme über die Haut und über den Magen-Darm-Trakt. Eine vermehrte Aufnahme eines Arbeitsstoffes bei körperlicher Belastung bei erhöhtem Atemminutenvolumen und Expositionen bei Hobbyarbeiten oder durch die Umwelt werden ebenfalls berücksichtigt. Eine vermehrte Stoffaufnahme kann auch durch ungenügende persönliche Hygiene zustande kommen, diese wird bei der Beurteilung der inneren Belastung ebenfalls erfasst. Durch das Biomonitoring kann auch die Wirkung von Schutzmassnahmen wie Atem- oder Hautschutz beurteilt werden. Weitere Vorteile des Biomonitorings sind die Kontinuität der Überwachung und - sofern ein biologischer Parameter eine lange Halbwertszeit aufweist - die Beurteilung einer Exposition am Arbeitsplatz über einen bestimmten Zeitraum.

Die Interpretation der Ergebnisse des biologischen Monitoring bei Arbeitnehmenden hat die Hintergrundbelastung der nicht beruflich exponierten Bevölkerung zu berücksichtigen. Die Referenzwerte für die nicht beruflich exponierte Bevölkerung sind damit von den biologischen Arbeitsstofftoleranzwerten für beruflich Exponierte zu unterscheiden. Referenzwerte werden in der Regel als 95%-Perzentilwerte angegeben und sie entsprechen damit einem statistisch abgeleiteten Wert, welcher in etwa der Obergrenze des Schwankungsbereichs der Fremdstoffkonzentrationen im biologischen Material der allgemeinen Bevölkerung entspricht. Wenn dieser Referenzwert bei Arbeitnehmenden überschritten wird, bedeutet dies, dass der betreffende Arbeitnehmende eine höhere innere Belastung als die allgemeine Bevölkerung aufweist.

Abzugrenzen von den Referenzwerten für die Allgemeinbevölkerung sind die durch die deutsche Forschungsgemeinschaft DFG festgelegten biologischen Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR-Werte). Die BAR beschreiben die zu einem bestimmten Zeitpunkt in einer Referenzpopulation aus nicht beruflich gegenüber dem Arbeitsstoff exponierten Personen im erwerbsfähigen Alter bestehende Hintergrundbelastung mit in der Umwelt vorkommenden Arbeitsstoffen. Der Unterschied zwischen dem BAR-Wert und dem Referenzwert der beruflich nicht belasteten Bevölkerung stellt damit die zugrunde gelegte Population dar; BAR-Werte werden von Personen im erwerbsfähigen Alter abgeleitet, Referenzwerte der Bevölkerung von der Gesamtbevölkerung.

In der Schweiz werden BAT-Werte auch für krebserzeugende Arbeitsstoffe mit der Einstufung C1 (Stoffe die auf den Menschen bekanntermassen krebserzeugend wirken) und C2 (Stoffe die als krebserzeugend für den Menschen angesehen werden sollten) herausgegeben. Die biologische Überwachung ist in vielen Situationen auch bei der Exposition gegenüber krebserzeugenden Arbeitsstoffen sinnvoll. Bezüglich der Interpretation der BAT-Werte für krebserzeugende Stoffe gelten die gleichen Einschränkungen wie für die Interpretation von MAK-Werten für krebserzeugende Stoffe; beim gegenwärtigen Wissensstand können keine mit Sicherheit unwirksamen Konzentrationen angegeben werden. Bezüglich der Frage der Grenzwerte bei krebserzeugenden Arbeitsstoffen wird auf Abschnitt 2.3. verwiesen. Die BAT-Werte für krebserzeugende Arbeitsstoffe unterliegen damit den gleichen Einschränkungen wie MAK-Werte der krebserzeugenden Stoffe. Die American Conference of Governmental Industrial Hygienists ACGIH publiziert ebenfalls biologische Expositionsindizes (BEI) für krebserzeugende Arbeitsstoffe. Die deutsche Forschungsgemeinschaft DFG gibt für krebserzeugende Ar-

beitsstoffe Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) heraus. Diese beschreiben die Beziehungen zwischen der Stoffkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz und der Stoff- beziehungsweise Metabolitenkonzentration im biologischen Material. Aus den EKA kann entnommen werden, welche innere Belastung sich bei ausschliesslich inhalativer Stoffaufnahme ergeben würde.

4. Grenzwertfestlegung in der Schweiz

4.1. Grenzwertliste der Suva

In der Schweiz erlässt die Suva gemäss Art. 50 Abs. 3 VUV (Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten) Richtlinien über maximale Arbeitsplatzkonzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe sowie über Grenzwerte für physikalische Einwirkungen. Die zur Diskussion stehenden Grenzwerte werden von Spezialisten der Suva unter Einbezug der neuesten Forschungserkenntnisse gemäss den in Kapitel 2 beschriebenen Methoden beurteilt. Daneben werden auch mess- und umsetzungstechnische Faktoren besprochen, wobei für die Festlegung die gesundheitlichen Aspekte entscheidend sind.

Die Grenzwertvorschläge der Suva werden der Grenzwertkommission der Suissepro (Schweizerische Vereinigung für Arbeitsmedizin, Arbeitshygiene und Arbeitssicherheit) zur Stellungnahme unterbreitet. Diese Kommission besteht aus universitären Wissenschaftlern, dem Staatssekretariat für Wirtschaft seco, Arbeitsärzten und anderen Spezialisten der Arbeitssicherheit (ASA) und der Suva. Sie entscheidet über eine verbindliche Aufnahme in die jährlich erscheinende Schweizer Grenzwertliste ("Grenzwerte am Arbeitsplatz"). Bestehen Unklarheiten, erscheint die Studienlage als zu wenig fundiert oder kann die Grenzwertkonzentration mit heutigen Mitteln gar nicht gemessen werden, kann die Substanz bis zur weiteren Klärung auf eine Pendenzenliste gesetzt oder in der Liste mit einem "P" (provisorisch) markiert werden.

Die Schweizer Grenzwertliste kann bei der Suva bestellt (Bestell-Nr. 1903.d) oder unter www.suva.ch/waswo/1903.d heruntergeladen werden. Sie enthält zur Zeit über 600 MAK-Werte und knapp 50 BAT-Werte. Die Grenzwerte sind ausserdem in der internationalen Datenbank GESTIS (http://www.dguv.de/bgia/de/gestis/limit_values/index.jsp) einsehbar [41].

4.2. REACH

Seit 2007 besteht in der EU die sogenannte REACH-Verordnung der European Chemicals Agency ECHA [42]. Diese Verordnung schreibt eine genaue mengenabhängige Charakterisierung aller sich in der EU im Umlauf befindlichen Chemikalien vor. Hierzu gehört auch eine toxikologische Beurteilung mit Bestimmung der Konzentration, unterhalb der keine gesundheitsschädliche Wirkung besteht (DNEL = Derived No Effect Level). Bei Stoffen, für die kein Schwellenwert angegeben werden kann, muss eine Expositionskonzentration mit geringgradigen adversen Effekten (DMEL = Derived Minimal Effect Level) angegeben werden. Die Herleitung dieser Grenzwerte liegt in der Verantwortung der Industrie und entspricht im Grossen und Ganzen derjenigen für die offiziellen MAK-Werte. Allerdings werden DNELs häufig relativ grob mit Default Factors entsprechend der ECHA-Guideline [43] ausgerechnet, da nicht immer genügend Studien für eine individuelle Beurteilung vorliegen - dies im Gegensatz zu den MAK-Werten, welche immer von Wissenschaftlern von Fall zu Fall beurteilt werden. Anders als

die offiziellen MAK-Werte sind die DNELs ausserdem regulatorisch nicht im gleichen Masse verbindlich und DNELs müssen nicht nur für den inhalativen, sondern auch für andere Aufnahmewege (über die Haut etc.) berechnet werden. Detaillierte Informationen zu REACH können der BAG-Website über Chemikalienrecht (<http://www.bag.admin.ch/themen/chemikalien>) oder direkt der entsprechenden Website der ECHA (http://echa.europa.eu/reach_en.asp) entnommen werden.

5. Glossar

ACGIH	American Conference of Governmental Industrial Hygienists
advers	unerwünscht
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe
ASA	Arbeitsärzte und andere Spezialisten der Arbeitssicherheit
BAT	Biologischer Arbeitsstofftoleranzwert
BMD	Benchmark Dose
BMDL	Benchmark Dose Lower Bond
BMR	Benchmark Response
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DMEL	Derived Minimal Effect Level
DNEL	Derived No Effect Level
ECHA	European Chemicals Agency
EKAS	Eidgenössische Koordinationskommission für Arbeitssicherheit
EU-OSHA	Occupational Safety and Health Administration der EU
Extrapolation	Berechnung über den gesicherten Bereich hinaus
INRS	Institut national de recherché et de sécurité pour la prevention des accidents du travail et des maladies professionnelles
IRSST	Institut de recherche Robert-Sauvé en santé et en sécurité du travail
LOAEL	Low Observed Adverse Effect Level
Low-Dose-Bereich	Niedrigdosisbereich
MAK	Maximale Arbeitsplatzkonzentration

NAEL	No Adverse Effect Level
NIOSH	National Institute for Occupational Safety and Health
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
NOGEL	No Observed Genotoxic Effect Level
OSHA	Occupational Safety and Health Administration
POD	Point of Departure
REACH	Registration, Evaluation and Authorisation of Chemicals
SCOEL	Scientific Committee for Occupational Exposure Limits to Chemical Agents
T25	Dosis mit 25% zusätzlicher Auftretenshäufigkeit eines Tumors

6. Literatur

1. Pesch B. et al.: Low-dose extrapolation in toxicology: an old controversy revisited; Arch Toxicol (2009); 83: 639-640
2. Suva: Grenzwerte am Arbeitsplatz, Bestellnummer 1903
3. AFSSET (ANSES: agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail): Document de référence pour la construction et la mesure de valeurs limites d'exposition à des agents chimiques en milieu professionnel; mission permanent VLEP (mars 2010)
4. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Bekanntmachung 901, Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten (April 2010)
5. Blome H. et al.: Von den Technischen Richtkonzentrationen zu den Arbeitsplatzgrenzwerten der neuen Gefahrstoffverordnung; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2005); 65: 23-30
6. EPA (United States Environmental Protection Agency): Methods for Derivation of Inhalation Reference Concentrations and Application of Inhalation Dosimetry (October 1994)
7. INRS (Institut national de recherche et de sécurité): Principes de construction des valeurs limites d'exposition professionnelle françaises et comparaison avec la méthodologie adoptée au niveau européen, dossier médico-technique TC 133; Documents pour le Médecin du Travail, No 124 (4^e trimestre 2010): 399-412
8. SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits): Methodology for the Derivation of Occupational Exposure Limits; Key Documentation (version 6) (2009)
9. WHO (World Health Organization): Principles For Modeling Dose-Response for the Risk Assessment of Chemicals (February 2004)
10. Casarett & Doull's Toxicology: The Basic Science of Poisons, seventh edition (2008); Mc Graw Hill
11. Jayjock M. A.: Quantitative Level of Protection Offered to Workers by ACGIH Threshold Limit Values Occupational Exposure Limits; Am Indust Hyg Ass J (2001); 62: 4-11
12. Kalberlah F. und Schneider K.: Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren, Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes; BAuA (1998)
13. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): Derivation of Assessment Factors for Human Healths Risk Assessment, Technical Report No. 86 (2003)
14. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): Guidance on Assessment Factors to Derive a DNEL, Technical Report No. 110 (2010)
15. Schenk L. und Johanson G.: Use of Uncertainty Factors by the SCOEL in their derivation of health-based Occupational Exposure Limits; Critical Reviews in Toxicology (2010); 40: 791-798
16. WHO (World Health Organization): IPCS (International Programme on Chemical Safety): Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits; Environmental Health Criteria 170 (1994)
17. Rhomberg L. R.: Linear Low-Dose Extrapolation for Noncancer Responses Are Not Generally Appropriate; Environ Health Perspectives (2009); 117: A141-A142
18. APUG (Aktionsprogramm Gesundheit und Umwelt): Kalberlah F., Hassauer M.: Vergleich der Verfahren zur Ableitung gesundheitsbezogener Wirkungsschwellen (Benchmark - NOAEL), Abschlussbericht Forschungs- und Entwicklungsvorhaben KFZ 201 65 201/01, November 2003

19. EPA (United States Environmental Protection Agency): Benchmark Dose Software Tutorial, http://www.epa.gov/ncea/bmds/bmds_training/index.htm (accessed 26.07.2011)
20. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz (2008)
21. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Bekanntmachung 910: Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen
22. Bender H. F.: Ergebnisse der Projektgruppe Risikoakzeptanz des AGS; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2008); 68: 287-288
23. Bolt H. M.: Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz; Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed (2008); 43: 485-493
24. Bolt H. M., Huci-Montagud A.: Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagens; Arch Toxicol (2008); 82: 61-64
25. EPA (United States Environmental Protection Agency): Guidelines for Carcinogen Risk Assessment (March 2005)
26. Kalberlah F. et al.: Toleranz- und Akzeptanzschwelle für Gesundheitsrisiken am Arbeitsplatz, Forschung Projekt F 2010; BAuA (2005)
27. Kalberlah F.: Quantitative Risikoabschätzung für krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz - der Leitfaden des "Arbeitskreises Risikoableitung"; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2008); 68: 295-298
28. Kalberlah F. et al.: Exzessrisiko oder verlorene Lebensjahre? Positionspapier zur Ableitung von Risikowerten für krebserzeugende Stoffe; Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed (2011); 46: 111-117
29. Wriedt H.: Das Risikoakzeptanzkonzept für krebserzeugende Gefahrstoffe, Zwischenbilanz und Ausblick; Gefahrstoffe - Reinhaltung der Luft (2010); 70: 351-355
30. Sanner T. et al.: A Simple Method for Quantitative Risk Assessment of Non-Threshold Carcinogens Based on the Dose Descriptor T25; Pharm Tox (2001); 88: 331-341
31. ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals): The Use of T25 Estimates and Alternative Methods in the Regulatory Risk Assessment of Non-threshold Carcinogens in the European Union, Technical Report No. 83 (2002)
32. Suva: Biologische Arbeitsplatzgrenzwerte und biologisches Monitoring; Factsheet <http://www.suva.ch/factsheet-biologisches-monitoring-biologische-arbeitsstofftoleranzwerte.pdf> (accessed 27.12.2011)
33. ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists): Documentation of the Threshold Limit Values and Biological Exposure Indices
34. AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Bekanntmachung 900, Arbeitsplatzgrenzwerte
35. ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire): VLEP: valeurs limites d'exposition professionnelle, <http://www.afsset.fr/index.php?pageid=828&parentid=523> (accessed 27.12.2011)
36. DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Wertliste. Verlag Wiley-VCH
37. INRS (Institut national de recherche et de sécurité): Valeurs limites d'exposition professionnelle aux agents chimiques en France, <http://www.inrs.fr/accueil/produits/mediatheque/doc/publications.html?refINRS=ED%20984> (accessed 27.12.2011)
38. NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health): Recommended Exposure Limits REL, <http://www.cdc.gov/niosh/npg/> (accessed 27.12.2011)
39. OSHA US (Occupational Safety & Health Administration): Permissible Exposure Limits, <http://www.osha.gov/SLTC/pel/> (accessed 27.12.2011)

40. SER (The Social and Economic Council of the Netherlands): OEL database http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx (accessed 27.12.2011)
41. GESTIS International Limit Values: http://bgia-online.hvbg.de/LIMITVALUE/WebForm_gw.aspx (accessed 27.12.2011)
42. European Community Regulation on chemicals and their safe use: REACH (Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemical Substances), EC 1907/2006 (June 2007)
43. ECHA (European Chemicals Agency): Guidance on information requirements and chemical safety assessment, Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health; Version 2 (December 2010)