

Factsheet

Schweizer Grenzwerte am Arbeitsplatz

Michael Koller, Claudia Pletscher

1. Einleitung

Grenzwerte dienen dazu, Arbeitnehmende vor einer möglichen gesundheitlichen Beeinträchtigung durch potenziell gefährdende Substanzen zu schützen. Grenzwerte sind Expositionslimiten, bei deren Einhaltung davon ausgegangen werden kann, dass Arbeitnehmende keinem oder einem möglichst geringen Risiko ausgesetzt ist, auch wenn sie über das ganze Arbeitsleben gegenüber der betreffenden Substanz exponiert sind. Doch was bedeutet "möglichst gering"? Ein Grenzwert, der zu hoch angesetzt wird, kostet Menschenleben - ein Grenzwert, der zu tief angesetzt wird, kostet Arbeitsplätze, und der Verlust von Arbeitsplätzen hat nicht nur negative volkswirtschaftliche Folgen, sondern wirkt sich ebenfalls 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 wird jährlich auf den neusten Stand gebracht und kann in Form einer Online-Datenbank unter www.suva.ch/grenzwerte abgerufen werden [2].

2. Herleitung von Grenzwerten

2.1. Allgemeine Aspekte

Die Festlegung von Grenzwerten ist komplex und in den zuständigen Grenzwertkommissionen beschäftigen sich viele Fachleute mit diesem Thema. 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].

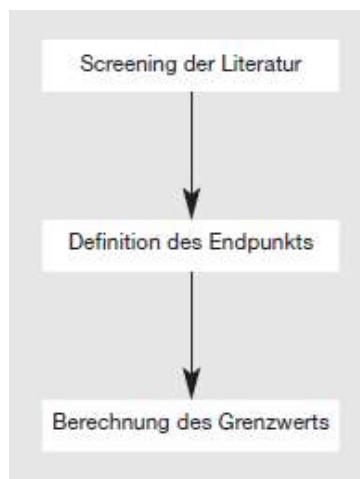


Abb. 1 Ablauf der Festlegung eines Grenzwerts

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. Manchmal werden auch Analogieschlüsse zu andern Stoffen gezogen. 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. Studien an Menschen werden tierexperimentellen Studien vorgezogen.

In einem zweiten Schritt wird von den unerwünschten Wirkungen eines Stoffes diejenige bestimmt, auf welchen sich der Grenzwert beziehen soll. Man spricht von der kritischen Toxizität, vom kritischen Effekt oder Endpunkt. Meistens handelt es sich dabei um diejenige adverse (unerwünschte) Wirkung, welche bei der niedrigsten 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. Ebenso gibt es adaptive Effekte, welche reversibel sind und zur besseren Verarbeitung eines einwirkenden Stressors dienen. Hierzu gehört zum Beispiel die Vermehrung von Becherzellen in den Luftwegen bei Exposition gegenüber gewissen Fremdstoffen. Bei Tierversuchen muss beachtet werden, dass nicht alle adversen Effekte beim Tier auch beim Menschen auftreten.

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 werden kann.

tet 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. Genotoxische Stoffe weisen demgegenüber in der Regel keinen Schwellenwert auf und der bei ihnen abgeleitete Grenzwert beruht auf risikobasierenden Modellen (risikobasierter Grenzwert) (siehe auch Kapitel 2.3.).

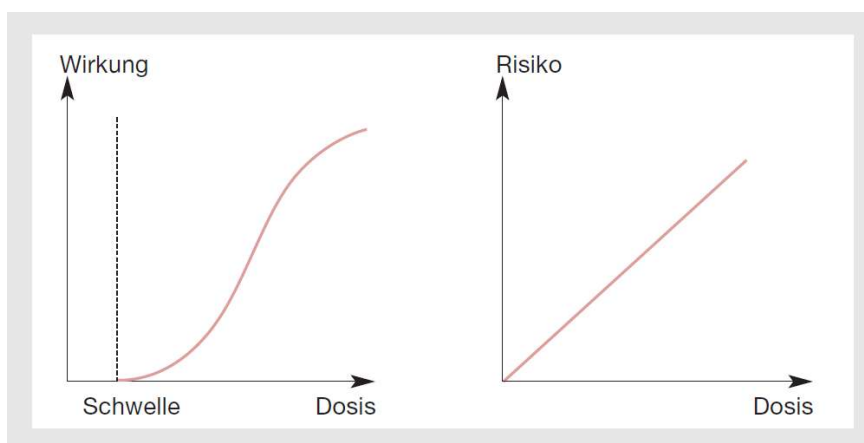


Abb. 2 Beispiel der Dosis-Wirkungs-Beziehung eines Stoffes mit Schwellenwert (links) und der Dosis-Risiko-Beziehung eines Stoffes ohne Schwellenwert (rechts)

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 bei 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 Dosisschrittweite, 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.

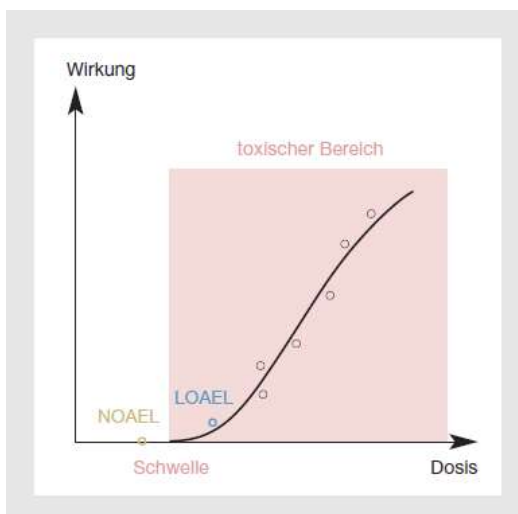


Abb. 3 Dosis-Wirkungs-Kurve eines Stoffes mit Schwellenwert (semilogarithmische Darst.)

Der NOAEL (bzw. LOAEL) dient als Ausgangspunkt oder "Point of departure" (POD) zur Berechnung des eigentlichen Grenzwerts am Arbeitsplatz. Dabei sind folgende Situationen 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 40-45 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].
- Bei Grenzwerten, welche sich auf die Luftkonzentration eines Arbeitsstoffes beziehen, 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

Ist kein aussagekräftiger NOAEL bestimmbar, kann zum Beispiel das Benchmark-Verfahren herangezogen werden (Abbildung 4) [18,20]. Bei dieser Methode geht man nicht vom N(L)OAEL als POD aus, sondern man benutzt eine mathematische Funktion, von welcher man annimmt, dass sie die Dosis-Wirkungs-Beziehung gut widerspiegelt. Diese Funktion erlaubt auch Aussagen über die zu erwartenden Effekte bei Dosierungen, 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.

Die Effekthäufigkeit, das heisst die Häufigkeit des Auftretens einer adversen Wirkung, wird "Benchmark Response" (BMR) genannt und wird 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 mathematische Funktion auf der x-Achse abgelesen werden. In Abbildung 4 wurde als Beispiel die zu einer BMR von 10% gehörende BMD₁₀ eingezeichnet. Für die Grenzwertfestlegung von Bedeutung ist nun aber nicht die BMD, also nicht die zur Funktion selbst gehörende Dosierung, sondern der Wert des unteren Endes des 95%-Konfidenzintervalls einer BMD, die sogenannte BMDL (Benchmark Dose Lower Bound). Während nämlich die BMDs die Konzentrationen widerspiegeln, welche mit der höchsten Wahrscheinlichkeit zur einer definierten BMR führen, entsprechen die BMDLs 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 BMDL₁₀ dargestellt, die Konzentration des zum BMD₁₀ gehörenden 95%-Konfidenzintervalls. Die BMDL₁₀ wird wie ein NOAEL als POD

eingesetzt, von der ausgehend man unter Miteinbezug der erwähnten Unsicherheitsfaktoren den für den Arbeitnehmenden zutreffenden Grenzwert am Arbeitsplatz abschätzt.

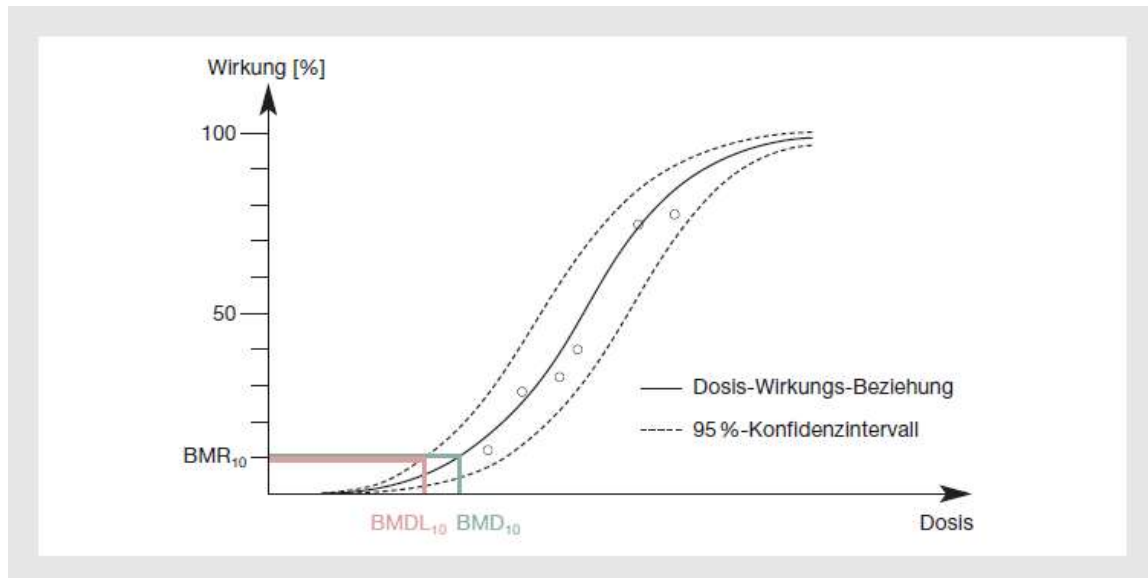


Abb. 4 Benchmark-Verfahren

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 miteinzubeziehen.

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

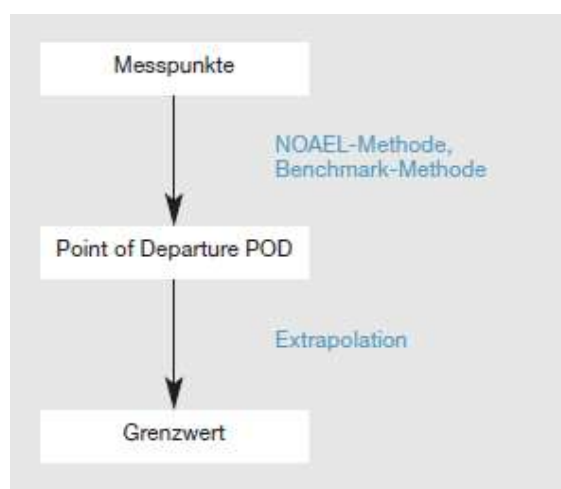


Abb. 5 Schema der Berechnung eines Grenzwertes, ausgehend von den experimentellen Messpunkten

2.3. Risikobasierte Grenzwerte bei kanzerogenen Substanzen ohne Schwellenwert [20-29; 44]

Auf die Bedeutung des Schwellenwerts bei Kanzerogenen wird in einem eigenen Factsheet detailliert eingegangen (Factsheet „Kanzerogene mit Schwellenwert“ [44]). Dieses Kapitel ist eine kurze Zusammenfassung.

a) Einführung

In einer Zelle treten jeden Tag Tausende Male DNA-Schäden auf. Die meisten dieser DNA-Schäden sind nicht permanent, da sie von der Zelle repariert werden oder da die Zelle stirbt. Entsteht aber eine dauerhafte, vererbare DNA-Schädigung (Mutation) und findet sich diese in bestimmten Regionen der DNA wie zum Beispiel einem Tumor-Suppressorgen oder einem Proto-Onkogen, so kann dies der erste Schritt in der Entstehung von Krebs sein. Bei der Entstehung von Krebs werden der Reihe nach folgende Schritte durchlaufen (sogenanntes „multistage model“):

- Initiation: Entstehung einer Mutation, das heisst einer dauerhaften vererbaren Veränderung der DNA
- Promotion: Klonale Vermehrung der von der Initiation betroffenen Zelle zu einer prä-neoplastischen Läsion
- Progression: Maligne Entartung der prä-neoplastischen Läsion infolge weiterer genetischer Veränderungen
- Metastasierung: Verbreitung der Krebszellen in andere Teile des Körpers

Krebserregende Stoffe können gemäss ihrem Wirkmechanismus in verschiedene Gruppen unterteilt werden. Für das Verständnis der kanzerogenen Schwellenkonzentration ist die Unterscheidung zwischen genotoxischen und nicht-genotoxischen (inklusive epigenetischen) Kanzerogenen wichtig. Die Definitionen unterscheiden sich zwischen den verschiedenen Autoren und Kommissionen, in der Schweizer Grenzwertliste werden die verschiedenen krebserregenden Stoffe folgendermassen eingeteilt:

Genotoxische Kanzerogene reagieren mit der DNA. Die Reaktion mit der DNA kann durch die Substanz selbst oder durch einen Metaboliten der Substanz geschehen. Im ersten Fall spricht man von direkt-genotoxischen Substanzen, im zweiten Fall von indirekt-genotoxischen Stoffen. Beispiele von direkt-genotoxischen Kanzerogenen sind Epoxide, Imine oder Alkyle. Beispiele von indirekt-genotoxischen Substanzen sind PAHs, Nitrosamine, aromatische Amine oder Carbamate. Genotoxische Kanzerogene wirken oft als Initiatoren bei der Krebsentwicklung. Sie können aber auch in den der Initiation nachfolgenden Schritten aktiv sein. Genotoxische Stoffe können zu Mutationen von Genen oder zu Veränderungen der Struktur oder Zahl von Chromosomen, das heisst chromosomalen Aberrationen, führen. Genmutationen können zum Beispiel als Folge von DNA-Addukten oder DNA-Strangbrüchen entstehen, weil es dadurch zu einem fehlerhaften Ablesen des DNA-Strangs kommen kann. Veränderungen in der Struktur von Chromosomen (sogenannte strukturelle Aberrationen) sieht man zum Beispiel nach Brüchen in einem Chromosom mit anschliessendem Verlust oder fehlerhaftem Zusammenfügen von Chromosomenteilen. Substanzen, welche zu solchen chromosomalen Brüchen führen, werden als Klastogene bezeichnet. Veränderungen in der Zahl einzelner Chromosomen (auch Aneuploidien genannt) entstehen zum Beispiel bei Beeinträchtigungen der Zellteilung und des Spindelapparats. Stoffe, welche solche numerische Aberrationen verursa-

chen, werden Aneugene genannt, sie werden – je nach Definition – meistens zu den nicht-genotoxischen Kanzerogenen gezählt:

Nicht-genotoxische Kanzerogene reagieren nicht mit der DNA selbst, sondern sind in Mechanismen involviert, welche die Entstehung von Krebs begünstigen. Zu diesen nicht-stochastischen Prozessen gehören zum Beispiel die Stimulation der Zellteilungsrate, die Auflösung von chronischen Entzündungen, die Hemmung von Reparaturenzymen, die Bildung von ROS (Reactive Oxygen Species), die Hemmung der Apoptose und des Immunsystems, oder die Aktivierung von Rezeptoren wie zum Beispiel des Arylhydrocarbon-Rezeptors (AhR) oder des Östrogen-Rezeptors (ER). Zu den nicht-genotoxischen Veränderungen werden oft auch einige epigenetische Vorgänge gezählt wie zum Beispiel DNA-Methylierungen (enzymatisch induziert), Histon-Modifikationen (insbesondere Acetylierungen) und Veränderungen an der nicht-codierenden RNA. Es existieren verschiedene Beschreibungen des Begriffs „Epigenetik“, wir verstehen darunter permanente oder vererbte Beeinflussungen des Phänotyps bzw. der Genaktivität durch Eingriffe an den Chromosomen, ohne dass aber die DNA-Sequenz verändert wird. Diese Definition basiert im Wesentlichen auf den Definitionen des Cold Spring Harbor Meetings (2008) und des NIH Roadmap Epigenomics Projects (ab 2013). Nicht-genotoxische Substanzen können als Promotoren wirken, das heisst dass sie die Proliferation der von einem Initiator geschädigten Zelle fördern. Es braucht meistens relativ hohe Konzentrationen über einen längeren Zeitraum, bis Promotoren wirksam werden.

b) Krebserregende Stoffe ohne Schwellenkonzentration

Bei den meisten krebserregenden Stoffen ist keine kanzerogene Schwellenkonzentration bekannt, entweder weil mechanistische oder toxikokinetische Überlegungen für diese Kanzerogene auf das Fehlen einer Schwelle hindeuten, oder weil aufgrund einer unzureichenden Datenlage eine Schwelle nicht angegeben werden kann. Kanzerogene, welche aufgrund ihres Mechanismus keine Schwelle aufweisen, sind häufig genotoxische, DNA-reaktive Stoffe. Nicht jede Schädigung der Erbsubstanz durch genotoxische Stoffe führt allerdings zu einer malignen Neoplasie, denn die betroffene Zelle kann mit diversen Mechanismen wie DNA-Reparatur, Zellzyklusregulation, Apoptose, Detoxifizierung oder immunologischen Vorgängen die Weiterentwicklung einer geschädigten Zelle in einen malignen Tumor verhindern. Diese Mechanismen bieten aber keinen zuverlässigen Schutz und bewegen sich in einem so tiefen Konzentrationsbereich, dass eine lineare Extrapolation der Dosis-Wirkungs-Beziehung in den Low-Dose-Bereich in den meisten Fällen gerechtfertigt erscheint. In der Praxis behandelt man diese Substanzen deshalb konservativerweise als schwellenlos.

Bei krebserregenden Stoffen ohne bekannte kanzerogene Wirkschwelle schützt also das Einhalten eines MAK-Wertes nicht sicher vor einem Restrisiko für Krebs. Das Restrisiko ist hierbei umso kleiner, je tiefer die Konzentration und je kleiner die kanzerogene Potenz der Substanz ist. Das Risiko einer Krebserkrankung sollte durch Minimierung von Grad und Dauer der Exposition so klein als möglich gehalten werden (Minimierungsgebot), wobei die Vorkehrungen mit verhältnismässigem Aufwand durchführbar sein sollen (ALARA-Prinzip). Wenn genügend Angaben zur Dosis-Risiko-Beziehung für krebserzeugende Stoffe ohne Wirkschwelle bekannt sind, werden die MAK-Werte risikobasiert festgelegt (siehe Kapitel 2.3.d).

Zu den Schutzmassnahmen gehören die bekannten arbeitshygienischen und arbeitsmedizinischen Vorkehrungen:

Die arbeitshygienischen Massnahmen sind gemäss dem **STOP-Prinzip** hierarchisch gegliedert. An erster Stelle der Rangfolge steht die Abklärung, ob ein Arbeitsstoff durch eine weniger schädliche alternative Substanz ersetzt werden kann (Substitution). Ist die Verwendung eines Stoffes jedoch nicht zu umgehen, so sind andere Massnahmen zu treffen, um die Gefährdung der Beschäftigten soweit als möglich oder ganz auszuschalten. Hierzu gehören technische Massnahmen, wie geschlossene Handhabung oder Lüftungstechnische Vorkehrungen, und organisatorische Massnahmen, wie zum Beispiel die Vermeidung von Essen, Trinken oder Rauchen am Arbeitsplatz oder die Information über die möglichen Gefahren. Ferner sollte die Zahl der Personen, welche krebserzeugenden Stoffen oder Einwirkungen ausgesetzt sind, möglichst niedrig gehalten werden. Allenfalls sind auch persönliche Schutzmassnahmen wie ein ausreichender Atem- und Hautschutz einzusetzen. Als mögliche arbeitsmedizinische Massnahme kann bei Bedarf eine regelmässige ärztliche Überwachung in Betracht gezogen werden.

c) Krebserregende Stoffe mit Schwellenkonzentration

Verschiedene Komitees wie die SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits der EU) oder die DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) kennzeichnen kanzerogene Stoffe, welche eine Wirkschwelle aufweisen, separat. In der CLP-Verordnung existieren zwar keine separaten Krebssklassen für solche Substanzen, es können aber C1-Kanzerogene mit Schwellenwert eventuell in die Krebsskategorie C2 hinuntergestuft werden (siehe „Guidance on the Application of the CLP Criteria“ von ECHA). Beispiele von Kanzerogenen, welche einen Schwellenwert aufweisen können, sind nicht-genotoxische oder ausschliesslich auf Chromosomen wirkende Kanzerogene sowie genotoxische Stoffe, welche bei Einhaltung des MAK-Wertes keinen nennenswerten Beitrag zum Krebsrisiko leisten („practical“ oder „apparent“ threshold).

Die Frage nach einer Wirkschwelle ist nicht immer einfach zu beantworten, denn Kanzerogene können gleichzeitig mehrere Wirkmechanismen aufweisen. So existieren Substanzen, welche für gewisse Krebslokalisationen eine Schwelle aufweisen, für andere nicht (siehe zum Beispiel 2-Acetylaminofluoren).

In der Schweizer Grenzwertliste findet sich bei C1-Stoffen mit bekannter Schwellenkonzentration, welche im Bereich oder oberhalb des MAK-Werts liegt, ein #-Zeichen und der Hinweis „kein Beitrag zum Krebsrisiko bei Einhalten des MAK-Werts“. Damit wird die kanzerogene Wirkstärke bei der Einteilung eines Stoffes in eine Krebssklasse mitberücksichtigt (was traditionellerweise bei Einordnung in eine Krebsskategorie keine Rolle spielt). Das Minimierungsgebot ist mit Einhalten des MAK-Wertes erfüllt. C1-Stoffe, bei denen mechanistische Überlegungen die Existenz einer Schwelle implizieren, deren Höhe zur Zeit aber nicht bekannt ist, werden nicht gekennzeichnet – sie werden wie Kanzerogene ohne Schwellenkonzentration behandelt.

d) Berechnung risikobasierter Grenzwerte

Bei Kanzerogenen ohne Schwellenwert können – wie erwähnt – keine MAK-Werte bestimmt werden, bei deren Einhaltung kein Krebsrisiko bestehen würde. Stattdessen werden Dosis-Risiko-Beziehungen hergeleitet. Die interessierenden Risiken und die entsprechenden Konzentrationen liegen dabei in einem so tiefen Bereich, dass sie mittels Experimenten nicht direkt bestimmt werden können (Abbildung 6). Man nimmt deshalb den tiefsten gemessenen Wert in einem Experiment als POD (Point of Departure) an und extrapoliert in den "Low-Dose-Bereich". Im Standardfall geht man von einer linearen Extrapolation durch den Nullpunkt aus. Je nach Mechanismus ist aber auch ein sublinearer Verlauf möglich. 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, von welchem ausgehend man durch lineare Extrapolation in den Low-Dose-Bereich vorstossen kann. Bei der T25-Methode werden die tatsächliche Dosis-Risiko-Beziehung und die Konfidenzintervalle der Messpunkte nicht berücksichtigt.

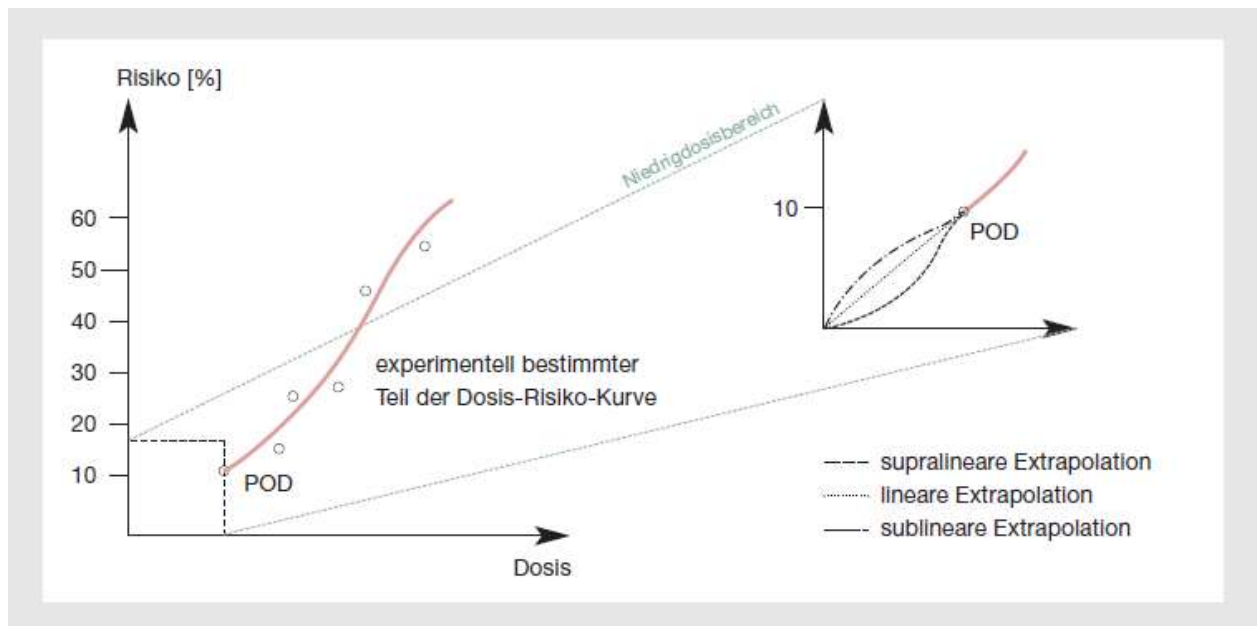


Abb. 6 Risikoextrapolation in den Niedrigdosisbereich bei Stoffen ohne Schwellenwert

Die Bestimmung von Dosis-Risiko-Beziehungen im Low-Dose-Bereich ist mit grossen Unsicherheiten behaftet. So kennt man die Kurvenform nicht. Auch ist es fraglich, ob die Erkenntnisse aus Tierexperimenten mit hohen Dosierungen auf die am Arbeitsplatz vorliegenden tiefen Dosierungen extrapoliert werden dürfen, da bei tiefen Konzentrationen Reparaturmechanismen zum Zuge kommen dürften.

Der rechtlich verbindliche Grenzwert wird unter Berücksichtigung der Dosis-Risiko-Beziehungen und der Machbarkeit festgelegt. Das Risiko soll dabei so tief wie möglich sein,

die Umsetzung sollte aber mit vernünftigem Mass gemäss dem ALARA-Prinzip durchführbar sein.

2.4. Sensibilisierende Substanzen

Einen Spezialfall stellen die sensibilisierenden Substanzen dar, für welche es schwierig sein kann, allgemein gültige Dosis-Wirkungs-Beziehung und NOAELs abzuleiten. 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 Überempfindlichkeitsreaktionen) 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. MAK-Werte

3.1. Übersicht

Grenzwerte können für verschiedene Belastungen und für verschiedene Gebiete (Arbeitsplatz, Umwelt, Lebensmittel, Pharmazeutika, etc.) festgelegt werden. In der Luftreinhalteverordnung (LRV) finden sich zum Beispiel sogenannte Immissionsgrenzwerte zum Schutz der Menschen, Tiere, Pflanzen, ihrer Lebensgemeinschaften und Lebensräume vor schädlichen oder lästigen Luftverunreinigungen. In diesem Factsheet geht es um den Schutz der Arbeitnehmer, wofür in der Schweizer Grenzwertliste Expositionslimiten am Arbeitsplatz aufgelistet sind, und zwar für folgende Einwirkungen:

- 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. Definition des MAK-Werts

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. Aus Praktikabilitätsgründen bezieht sich ein Kurzzeitgrenzwert auf eine Messdauer von 15 Minuten. Der Abstand zwischen den vier erlaubten Expositionsspitzen pro Schicht soll mindestens eine Stunde betragen. Der 8-Stunden-Mittelwert ist in jedem Falle einzuhalten.

Für lokal reizende Stoffe entspricht der Kurzzeitgrenzwert für eine 15-minütige Probenahme in der Regel dem Schichtmittelwert über 8 Stunden, das heisst dass der MAK-Wert bei diesen Stoffen auch über einen Zeitraum von 15 Minuten im Mittel nicht überschritten werden darf.

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 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 neuster 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. Deshalb ist in gewissen Situationen ist 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 Inter-

aktionen. 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 oder gar multiplikativen 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 Alkoholgenuss, 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 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.

4. Notationen

Neben dem MAK-Wert finden sich in der Liste noch weitere Bezeichnungen, nämlich die Bedeutung der Hautresorption (H), die Häufigkeit von Allergien (S), der Einfluss auf die Fertilität (R_F), die Entwicklung des ungeborenen Kindes (R_D) sowie eine mögliche krebserregende (C) oder erbgutverändernde Wirkung (M). Die Schreibweise der CMR-Notationen entspricht seit 2016 jener der CLP-Verordnung bzw. GSH, die Einteilung eines Stoffes in eine CMR-Klasse geschieht aber unabhängig von der CLP-Verordnung und kann sich von dieser unterscheiden.

Die CMR-Notationen erlauben keine Aussagen über die Potenz der Wirkung, es wird lediglich beurteilt, ob eine Substanz bewiesenermassen beim Mensch (oder Tier) kanzerogen bzw. mutagen bzw. reprotoxisch ist. Wie hoch das Risiko einer Erkrankung bei Exposition am Arbeitsplatz ist, kann mittels der CMR-Notation nicht eruiert werden; hierzu muss der ASA-

Verantwortliche die Situation vor Ort beurteilen und wissenschaftliche Literatur zu Rate ziehen.

Im Folgenden sind die einzelnen Notationen der Schweizer Grenzwertliste kurz erläutert:

- **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 z. B. 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)**

- Kategorie **C1** (ehemals C₁ und C₂): Kategorie C1_A (ehemals C₁): Stoffe, die bekanntermassen beim Menschen krebserzeugend sind. Die Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen beim Menschen.

Kategorie C1_B (ehemals C₂): Stoffe, die wahrscheinlich beim Menschen krebserzeugend sind. Die Einstufung erfolgt überwiegend aufgrund von Nachweisen bei Tieren.

- Kategorie **C2** (ehemals C₃): Es handelt sich um Stoffe, welche möglicherweise beim Menschen krebserzeugend sind. Die Einstufung in die Kategorie 2 erfolgt aufgrund von Nachweisen aus Studien an Mensch und/oder Tier, die einen Verdacht auf eine krebserregende Wirkung begründen, die jedoch nicht hinreichend genug für eine Einstufung des Stoffes in die Kategorie C1 sind.

- **#**: Krebserregende C1-Stoffe mit Schwellenwert werden zusätzlich mit einer #-Notation versehen (Erläuterung siehe Kapitel 2.3.)

- **M (Keimzellmutagene Arbeitsstoffe)**

- Kategorie **M1** (ehemals M₁ und M₂): Kategorie M1_A (ehemals M₁): Stoffe, die bekanntermassen vererbare Mutationen an menschlichen Keimzellen auslösen. Die Einstufung in die Kategorie M1A beruht auf positiven Befunden aus epidemiologischen Studien an Menschen.

Kategorie M1_B (ehemals M₂): Stoffe, die wahrscheinlich vererbare Mutationen an menschlichen Keimzellen auslösen und so angesehen werden sollten, als wenn sie vererbare Mutationen bewirken. Die Einstufung in Kategorie M1B beruht auf positiven Befunden aus in-vivo-Prüfungen auf vererbare Keimzellmutagenität bei Säu-

gern, oder positiven Befunden von in-vivo-Mutagenitätsprüfungen an Somazellen von Säugern in Verbindung mit Hinweisen darauf, dass der Stoff das Potenzial hat, an Keimzellen Mutationen zu verursachen (beispielsweise aus in-vivo-Mutagenitäts-/Genotoxizitäts-Prüfungen an Keimzellen, dem Aufzeigen der Fähigkeit des Stoffes oder seiner Metaboliten zur Interaktion mit dem genetischen Material der Keimzellen), oder positiven Befunden von Prüfungen, die mutagene Wirkungen an Keimzellen von Menschen zeigen, allerdings ohne Nachweis der Weitergabe an die Nachkommen (beispielsweise eine Zunahme der Aneuploidierate in Spermien exponierter Personen).

- Kategorie **M2** (ehemals M₃): Stoffe, die für den Menschen bedenklich sind, weil sie möglicherweise vererbare Mutationen in Keimzellen von Menschen auslösen können. Eine Einstufung in die Kategorie M2 beruht auf positiven Befunden von Versuchen an Säugern und/oder in manchen Fällen aus in-vivo-Mutagenitätsprüfungen an Somazellen von Säugern oder anderen in-vivo-Genotoxizitätsprüfungen an Somazellen, die durch positive Befunde aus in-vitro-Mutagenitäts-Prüfungen gestützt werden, die aber eine Einteilung in M1 nicht rechtfertigen.

- **R (Reproduktionstoxische Arbeitsstoffe)**

Der Begriff „Reproduktionstoxizität“ umfasst einerseits die Beeinträchtigung der Fruchtbarkeit und Sexualfunktion bei Mann und Frau, andererseits Entwicklungsschäden bei den Nachkommen.

Zu den Beeinträchtigungen der Fruchtbarkeit und Sexualfunktion gehören unter anderem Veränderungen der Fortpflanzungsorgane, Störungen der Gametenbildung und des Gametentransports, der Regelmässigkeit des Reproduktionszyklus, des Sexualverhaltens, der Fruchtbarkeit, der Geburt, der Schwangerschaft, des Eintritts in die Pubertät, sowie vorzeitiges reproduktives Altern oder Änderungen anderer Funktionen, die von der Unversehrtheit des Fortpflanzungssystems abhängen.

Zu den Beeinträchtigungen der Entwicklung der Nachkommen zählt im weitesten Sinne jede Beeinträchtigung der normalen Entwicklung des Kindes vor und nach der Geburt aufgrund einer Exposition eines der Elternteile vor der Empfängnis oder aufgrund der Exposition der Nachkommen im Laufe ihrer vorgeburtlichen Entwicklung oder nach der Geburt bis zur Erlangung der Geschlechtsreife.

Beeinträchtigungen der Laktation oder unerwünschte Wirkungen als Folge der Laktation gehören auch zur Reproduktionstoxizität, sie werden aber in der CLP-Verordnung zu Einstufungszwecken gesondert behandelt. In der Schweizer Grenzwertliste wird keine eigene Notation für Beeinträchtigungen der Laktation und Gefährdungen durch die Laktation aufgeführt.

Eine weitere Kennzeichnung, welche sich mit der Gefährdung des Fetus befasst, sind die SS-Klassen (siehe ebenda). Die SS-Klassen beschreiben, ob bei Einhaltung des MAK-Wertes mit einer Schädigung der Leibesfrucht zu rechnen ist oder ob keine Beeinträchtigung erwartet werden muss. Demgegenüber bezieht sich die in diesem Kapitel besprochene R-Notation auf den Stoff selber, ohne Information darüber, ob der Stoff bei Einhaltung des MAK-Wertes schädigend auf das Kind wirkt.

- Kategorie **R1** (ehemals R₁ und R₂): Kategorie R_{1A} (ehemals R₁): Stoffe, die bekanntermassen beim Menschen reproduktionstoxisch sind. Die Einstufung beruht weitgehend auf Befunden beim Menschen. R_{1AF} (ehemals R_{F1}) bedeutet, dass sich

die Reproduktionstoxizität auf die Fruchtbarkeit oder Sexualität bezieht, R1_{AD} (ehemals R_{E1}) bedeutet, dass sich die Reproduktionstoxizität auf das Kind im Mutterleib bezieht.

Kategorie R1_B (ehemals R₂): Stoffe, die wahrscheinlich reproduktionstoxisch sind. Die Einstufung beruht weitgehend auf Daten aus Tierstudien. R1_{BF} (ehemals R_{F2}) bedeutet, dass sich die Reproduktionstoxizität auf die Fruchtbarkeit oder Sexualität bezieht, bei R1_{BD} (ehemals R_{E2}) betrifft die Reproduktionstoxizität das Kind im Mutterleib.

- Kategorie **R2** (ehemals R₃): Stoffe, die möglicherweise beim Menschen reproduktionstoxisch sind. Stoffe werden dann in die Kategorie R2 eingestuft, wenn Befunde beim Menschen oder bei Versuchstieren vorliegen, die eine Beeinträchtigung der Sexualfunktion und Fruchtbarkeit (R_{2F}; ehemals R_{F3}) oder der Entwicklung (R_{2D}; ehemals R_{E3}) nachweisen, diese Nachweise aber nicht stichhaltig genug für eine Einstufung des Stoffes in die Kategorie 1 sind. Die Einstufung erfolgt nach Abwägung aller Fakten und Anhörung von Experten.
- **SS (Beziehung zwischen fruchtschädigender Wirkung und MAK-Wert)**

Die MAK-Werte gelten für gesunde Personen im erwerbsfähigen Alter. Die epidemiologischen und experimentellen Untersuchungen zeigen aber, dass die Applikation der MAK-Werte für gesunde schwangere Frauen nicht ohne Vorbehalt möglich ist, da auch bei ihrer Einhaltung der sichere Schutz des ungeborenen Kindes vor fruchtschädigenden Wirkungen der Stoffe nicht immer gewährleistet ist.

Für die Beschäftigung von schwangeren und stillenden Arbeitnehmerinnen wird auf die Verordnung 1 vom 10. Mai 2000 zum Arbeitsgesetz (ArGV1) und die Verordnung des EVD vom 20. März 2001 über gefährliche und beschwerliche Arbeiten bei Schwangerschaft und Mutterschutz (Mutterschutzverordnung) verwiesen.

In der schweizerischen Grenzwertliste werden fruchtschädigende Stoffe in folgende drei Gruppen einteilt:

 - Kategorie **SS_A** : Eine Schädigung der Leibesfrucht kann auch bei Einhaltung des MAK-Wertes auftreten.
 - Kategorie **SS_B** : Eine Schädigung der Leibesfrucht kann auch bei Einhaltung des MAK-Wertes nicht ausgeschlossen werden.
 - Kategorie **SS_C** : Eine Schädigung der Leibesfrucht braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes nicht befürchtet zu werden.

Diese Einteilung beruht auf Überlegungen der DFG und die Klassifizierung stimmt weitgehend mit derjenigen der DFG überein. Im Gegensatz zur R-Notation beschreibt diese Einteilung die Beziehung der entwicklungstoxischen Eigenschaft eines Stoffes in Bezug zum MAK-Wert – demgegenüber charakterisiert die R-Notation die Entwicklungstoxizität als Eigenschaft eines Stoffes an sich, ohne Bezug zum MAK-Wert. Es ist deshalb zum Beispiel möglich, dass ein Stoff zwar mit einem RD versehen wurde, hingegen keine SS-Notation aufweist: In diesem Fall ist nicht bekannt, bei welcher Konzentration die reproduktionstoxische Eigenschaft des Stoffes zum Tragen kommt. Umgekehrt gibt es Stoffe, die zwar eine SS-Notation, hingegen keine RD-Notation aufweisen; der Grund dieser Konstellation liegt darin, dass die beiden Notationen von verschiedenen Gremien vergeben werden und nicht aufeinander abgestimmt sind.

Kanzerogene Stoffe ohne Wirkschwelle werden keiner SS-Gruppe zugeteilt. Expositionen gegenüber solchen Stoffen sind ohnehin generell zu vermeiden oder möglichst tief zu halten.

- **O^L (Interaktion von Lärm und ototoxischen Stoffen)**

Lärmeinwirkungen können die Zellen des Innenohres schädigen und damit zu einer vorübergehenden Höreinbusse im Sinne einer 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 schädigende 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 Corti'schen Organs im Innenohr.

In der Schweizer Grenzwertliste werden ototoxische Stoffe mit "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 verschiedener Institutionen wie der Nordic Expert Group (NEG) for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals, der European Agency for Safety and Health at Work (EU-OSHA), dem Institut national de recherche et de sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles (INRS) oder dem 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 (das sind in erster Linie Expositionen über dem MAK-Wert) 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 protektiv 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).

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. 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 Fraktion)**

In der Grenzwertliste wird zwischen folgenden zwei Fraktionen unterschieden:

- **e = einatembare Fraktion (früher: Gesamtstaub G; E und F: inhalable)**
Unter der einatembaren Fraktion versteht man die Gesamtheit der Partikel in der Atemluft, welche durch Mund und Nase eingeatmet werden können.
- **a = alveolengängige Fraktion (früher: Feinstaub F; E: respirable; F: alvéolaire)**
Unter der alveolengängigen Fraktion versteht man die Gesamtheit der Partikel in der Atemluft, welche bis in die Lungenalveolen gelangen können.

5. 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. Diese Stoffe sind in der Liste entsprechend gekennzeichnet.

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. Referenzwerte für die nicht beruflich exponierte Bevölkerung (BAR-Werte gemäss DFG) sind damit von den biologischen Arbeitsstofftoleranzwerten für beruflich Exponierte (BAT-Werte) zu unterscheiden. Referenzwerte für die Bevölkerung werden in der Regel als 95%-Perzentilwerte angegeben, ohne Bezug zu nehmen auf gesundheitliche Effekte.

In der Schweiz werden auch BAT-Werte für krebserzeugende Arbeitsstoffe mit der Einstufung C1_A (Stoffe die auf den Menschen bekanntermassen krebserzeugend wirken) und C1_B (Stoffe die als krebserzeugend für den Menschen angesehen werden sollten) herausgegeben, denn die biologische Überwachung ist in vielen Situationen auch bei der Exposition gegenüber

krebserzeugenden Arbeitsstoffen sinnvoll. Die BAT-Werte für krebserzeugende Arbeitsstoffe unterliegen aber den gleichen Einschränkungen wie MAK-Werte der krebserzeugenden Stoffe, insbesondere ist bei kanzerogenen Substanzen ohne Schwellenwert das Minimierungsgebot zu beachten. Die American Conference of Governmental Industrial Hygienists ACGIH publiziert ebenfalls biologische Expositionsindizes (BEI) für krebserzeugende Arbeitsstoffe. Demgegenüber gibt die deutsche Forschungsgemeinschaft DFG für krebserzeugende Arbeitsstoffe keine eigentlichen BAT-Werte, sondern lediglich Expositionsäquivalente (EKA) heraus. Diese beschreiben die Beziehung zwischen der Stoffkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz und der Stoff- beziehungsweise Metabolitenkonzentration im biologischen Material.

6. Grenzwertfestlegung in der Schweiz und Abgrenzung zu DNELs

6.1. MAK-Werte 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 individuell beurteilt. Daneben werden auch mess- und umsetzungstechnische Faktoren besprochen.

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 und kantonalen Arbeitsinspektoren, praktisch tätigen Arbeitsärzten und anderen Spezialisten der Arbeitssicherheit (ASA), sowie Experten der Suva (Arbeitsmedizin, Chemie, Analytik). Das Komitee entscheidet über eine verbindliche Aufnahme in die jährlich aufdatierte Schweizer Grenzwertlist (www.suva.ch/grenzwerte).

6.2. DNEL-Werte gemäss REACH

DNEL-Werte¹ werden von der Industrie im Zusammenhang mit der Registrierung von Chemikalien im EWR gemäss der REACH²-Verordnung EG Nr. 1907/2006 bestimmt [42]. Hersteller und Importeure im EWR sind gemäss dieser Verordnung verpflichtet, DNELs für jeden Stoff zu berechnen, welcher in einer Menge von ≥ 10 Tonnen/ Jahr hergestellt oder in den EWR importiert wird. Dies betrifft zur Zeit (2016) etwa 30'000 Substanzen, also weitaus mehr Stoffe als MAK-Werte existieren.

DNEL-Werte werden nicht von einem wissenschaftlichen Komitee hergeleitet, sondern von der betroffenen Firma selbst bestimmt. Grundlage ist eine von der ECHA³ entwickelte Vorgehensweise. Dieser Algorithmus ist in einer ECHA-Leitlinie⁴ beschrieben. Die berechneten Werte werden auf der Homepage der ECHA veröffentlicht. Für zulassungspflichtige, besonders

¹ DNEL = Derived No Effect Level

² REACH = Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

³ ECHA = European Chemicals Agency

⁴ Guidance on information requirements and chemical safety assessment; Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health

besorgniserregende Substanzen (SVHCs) und einige andere besondere Stoffe werden vom Ausschuss für Risikobeurteilung der ECHA (Committee for Risk Assessment, RAC) sogenannte Referenz-DNELs erarbeitet.

Die strikte Vorgehensweise bei der Berechnung von DNELs erlaubt es, in kurzer Zeit DNELs für die grosse Zahl an gehandelten Chemikalien zu berechnen. Es ist möglich, dass je nach Hersteller verschiedene DNELs für eine Substanz existieren, weil diese die DNELs unterschiedlich berechnen (unterschiedliche Studien als Grundlage, andere Extrapolationsfaktoren, andere Zusammensetzung etc.). Ebenso können sich DNELs und die offiziellen MAK-Werte manchmal um Faktoren unterscheiden, weil die Beurteilung und die Zielsetzung bei der Bestimmung verschieden sind.

MAK-Werte und DNELs werden auf dem Sicherheitsdatenblatt eines Stoffes angegeben und müssen gemäss Chemikalienrecht beachtet werden. Bestehen für eine Substanz sowohl ein Schweizer MAK-Wert als auch ein DNEL-Wert, so ist der MAK-Wert für den Arbeitnehmerschutz gemäss UVG in der Schweiz entscheidend – er ist rechtlich verbindlich. Wenn der DNEL tiefer ist als der MAK-Wert und durch die Risikomanagement-Massnahmen des Betriebs nicht erreicht wird, empfiehlt eine Leitlinie der EU, dass der Lieferant zwecks Überprüfung des DNELs kontaktiert werden sollte.⁵ Gibt es für eine Substanz keinen Schweizer MAK-Wert (was für die grosse Mehrheit der Stoffe der Fall ist), so muss der Arbeitgeber die Gefährdung selber oder unter Beizug eines ASA-Spezialisten beurteilen. Hierzu können das Sicherheitsdatenblatt mit DNEL-Wert (falls vorhanden), MAK-Werte anderer Komitees und deren Begründungen, Studien, weitergehende Literatur etc. beigezogen werden. Auch die spezifische Arbeitstätigkeit soll in diese Beurteilung einfließen.

7. 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 recherche 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

⁵ Vorläufige Leitlinien für nationale Arbeitsaufsichtsbeamte zur Anwendung von Grenzwerten für die Exposition am Arbeitsplatz (OEL), abgeleiteten Expositionshöhen ohne Beeinträchtigung (DNEL) und abgeleiteten Expositionshöhen mit minimaler Beeinträchtigung (DMEL) bei der Bewertung der Wirksamkeit der Überwachung und Begrenzung der Exposition gegenüber chemischen Stoffen am Arbeitsplatz

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

8. 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/medias/medias/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)
44. Suva: Factsheet "Kanzerogene mit Schwellenwert"; Version Januar 2018