

Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen

I. Bedeutung, Benutzung und Ableitung von MAK-Werten

Definition

Der MAK-Wert (**m**aximale **A**rbeitsplatz-**K**onzentration) ist die höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes als Gas, Dampf oder Schwebstoff in der Luft am Arbeitsplatz, die nach dem gegenwärtigen Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger, in der Regel täglich 8stündiger Exposition, jedoch bei Einhaltung einer durchschnittlichen Wochenarbeitszeit von 40 Stunden im Allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt und diese nicht unangemessen belästigt (z. B. durch ekelerregenden Geruch). Bestimmte arbeitsplatzhygienische Aspekte in Zusammenhang mit flüssigen Arbeitsstoffen, z. B. Nebelbildung mit Sichtbehinderung, Durchfeuchtung der Kleidung oder Niederschlag auf den Boden können bei der MAK-Wert-Festsetzung nicht berücksichtigt werden. Solche Effekte weisen in Abhängigkeit vom Arbeitsprozess, der Arbeitsweise und den physikalischen Randbedingungen eine beträchtliche Variationsbreite auf. Weiterhin fehlt bisher ein geeignetes Instrumentarium zur Beurteilung. Ungeachtet der Höhe des toxikologisch begründeten MAK-Wertes sollte in diesen Fällen dafür gesorgt werden, dass am Arbeitsplatz die Arbeitssicherheit nicht gefährdet ist. Auf diesen Sachverhalt wird in den Begründungen zu den Stoffen nicht explizit hingewiesen, da es im Einzelfall nicht bekannt ist, ob der Stoff bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes als Aerosol vorliegt. In der Regel wird der MAK-Wert als Durchschnittswert über Zeiträume bis zu einem Arbeitstag oder einer Arbeitsschicht angegeben. Bei der Aufstellung von MAK-Werten sind in erster Linie die Wirkungscharakteristika der Stoffe berücksichtigt, daneben aber auch — soweit möglich — praktische Gegebenheiten der Arbeitsprozesse bzw. der durch diese bestimmten Expositionsmuster. Maßgebend sind dabei wissenschaftlich fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes, nicht die technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten der Realisation in der Praxis.

Darüber hinaus werden:

die Kanzerogenität (siehe Abschnitt III)

die sensibilisierende Wirkung (siehe Abschnitt IV)

der Beitrag zur systemischen Toxizität nach Hautresorption (siehe Abschnitt VII)

die Gefährdung der Schwangerschaft (siehe Abschnitt VIII)

die Keimzellmutagenität (siehe Abschnitt IX)

eines Stoffes bewertet und der Stoff wird entsprechend eingestuft bzw. markiert. Beschreibungen der Vorgehensweise der Kommission bei der Bewertung dieser Endpunkte finden sich in den entsprechenden Abschnitten der MAK- und BAT-Werte-Liste, in den

„Toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten“¹⁾ sowie in wissenschaftlichen Zeitschriften.^{2) 3) 4) 5) 6)}

MAK-Werte werden in Anlehnung an den z. B. auch in der Europäischen Union verwendeten sogenannten „Preferred Value Approach“ bevorzugt als mit Zehnerpotenzen multiplizierte Zahlenwerte 1, 2 oder 5 ml/m³, bzw. bei nicht flüchtigen Stoffen in mg/m³, festgesetzt.

Bei der Anwendung von MAK-Werten kommt dem verwendeten Messverfahren (Probennahme, analytische Bestimmung, Messstrategie) eine große Bedeutung zu.

Zweck

MAK-Werte dienen dem Schutz der Gesundheit am Arbeitsplatz. Sie geben für die Beurteilung der Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit der am Arbeitsplatz vorhandenen Konzentrationen eine Urteilsgrundlage ab. Sie sind jedoch keine Konstanten, aus denen das Eintreten oder Ausbleiben von Wirkungen bei längeren oder kürzeren Einwirkungszeiten errechnet werden kann. Ebenso wenig lässt sich aus MAK-Werten oder der Einstufung als krebserzeugender Arbeitsstoff eine festgestellte oder angenommene Schädigung im Einzelfalle herleiten; hier entscheidet allein der ärztliche Befund unter Berücksichtigung aller äußeren Umstände des Fall-Herganges. Angaben in der MAK-Werte-Liste sind daher grundsätzlich nicht als vorgezogene Gutachten für Einzelfallentscheidungen zu betrachten. Die Einhaltung des MAK-Wertes entbindet nicht grundsätzlich von der ärztlichen Überwachung des Gesundheitszustandes exponierter Personen.

Der MAK-Wert ist nicht geeignet, mögliche Gesundheitsgefährdung durch langdauernde Einwirkung von Verunreinigungen der freien Atmosphäre, z. B. in der Nachbarschaft von Industrieunternehmen, anhand konstanter Umrechnungsfaktoren abzuleiten.

Voraussetzungen

Grundsätzlich werden die Stoffe nach der Dringlichkeit praktisch-arbeitsmedizinischer Bedürfnisse und dem Erfahrungsstand der Kommissionsmitglieder bearbeitet. Voraussetzungen für die Aufstellung eines MAK-Wertes sind ausreichende toxikologische und arbeitsmedizinische bzw. arbeitsplatzhygienische Erfahrungen beim Umgang mit dem Stoff. Nicht bei allen Stoffen sind ausreichende Unterlagen verfügbar. Für die jährliche

¹⁾ Zu beziehen von WILEY-VCH, D-69451 Weinheim, bzw. Online unter <http://www.mak-collection.com>.

²⁾ Adler ID, Andrae U, Kreis P, Neumann HG, Thier R, Wild D (1999) Vorschläge zur Einstufung von Keimzellmutagenen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 34: 400–403.

³⁾ Drexler H (1998) Assignment of skin notation for MAK values and its legal consequences in Germany. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 503–505.

⁴⁾ Hofmann A (1995) Fundamentals and possibilities of classification of occupational substances as developmental toxicants. *Int Arch Occup Environ Health* 67: 139–145.

⁵⁾ Neumann HG, Thielmann HW, Filser JG, Gelbke HP, Greim H, Kappus H, Norpoth KH, Reuter U, Vamvakas S, Wardenbach P, Wichmann HE (1998) Changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. (Section III of the German List of MAK and BAT Values). *J Cancer Res Clin Oncol* 124: 661–669.

⁶⁾ Neumann HG, Vamvakas S, Thielmann HW, Gelbke HP, Filser JG, Reuter U, Greim H, Kappus H, Norpoth KH, Wardenbach P, Wichmann HE (1998) Changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. Section III of the German List of MAK and BAT Values. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 566–574.

Neubearbeitung sind Anregungen zur Aufnahme neuer und Erfahrungen mit bekannten Arbeitsstoffen erwünscht⁷⁾).

Ableitung von MAK-Werten

MAK-Werte werden von der „Ständigen Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“ ausschließlich unter Berücksichtigung wissenschaftlicher Argumente abgeleitet und in der jährlich erscheinenden MAK- und BAT-Werte-Liste veröffentlicht. Vor dem Hintergrund von allgemein akzeptiertem toxikologischen und arbeitsmedizinischen Basiswissen bei der Ableitung von MAK-Werten haben sich durch die Kommission gewisse Verfahrensregeln herausgebildet und zumindest häufig vorkommende Problemstellungen werden immer wieder in gleicher Weise behandelt. Nachfolgend werden daher die übliche Vorgehensweise und die allgemeinen Prinzipien für die Ableitung von MAK-Werten dargestellt. Diese stimmen im wesentlichen auch mit den von der europäischen Arbeitsstoffkommission, dem „Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, SCOEL“, veröffentlichten Prinzipien überein⁸⁾.

Zunächst sind aus den vorliegenden Daten die sensitivsten Endpunkte zu charakterisieren, d. h. diejenigen Effekte, die bei Exposition gegen den Stoff in steigenden Konzentrationen zuerst auftreten. Dabei sind sowohl die lokalen Effekte, also die Folgen der Einwirkung auf die Kontaktflächen des Organismus mit der Umwelt (z. B. Schleimhäute des Respirationstraktes und der Augen, Haut), als auch die systemischen Effekte, also die Folgen der Aufnahme der Substanz in den Organismus, zu berücksichtigen. Zumeist gelten für diese beiden Wirkeigenschaften unterschiedliche Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen. Die Ableitung eines MAK-Wertes orientiert sich an dem NOAEL (No Observed Adverse Effect Level) für den empfindlichsten Endpunkt mit gesundheitlicher Relevanz. Ein NOAEL ist nicht mit einer Wirkungsschwelle gleichzusetzen, da diese wissenschaftlich nicht definierbar ist. Der NOAEL ist eine durch die Versuchsbedingungen erhaltene Konzentration, bei der die Wirkung durch die Substanz so gering ist, dass sie sich nicht von Kontrollwerten unterscheidet. Die Adversität der Effekte ist zu beurteilen. Zur Zeit existieren keine einheitlichen Definitionen für einen „adversen“ Effekt, nicht zuletzt wegen der ebenfalls unklaren bzw. sich im Laufe der Zeit ändernden Definition für den Zustand „gesund“⁹⁾¹⁰⁾, so dass diese Bewertung von Fall zu Fall zu treffen ist.

Grundsätzlich wird den Erfahrungen beim Menschen für die Ableitung eines Arbeitsplatzgrenzwertes der höchste Stellenwert beigemessen.

Bei der Bewertung eines Stoffes können auch Wirkungen von strukturanalogen Stoffen berücksichtigt werden.

⁷⁾ Zu richten an die Geschäftsstelle der Deutschen Forschungsgemeinschaft, D-53170 Bonn, oder an das Sekretariat der Kommission: Karlsruher Institut für Technologie (KIT) – Institut für angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, 76131 Karlsruhe.

⁸⁾ Europäische Kommission (Hrsg) (1999) Verfahren für die Ableitung von Grenzwerten für die berufsbedingte Exposition. Grundsatzdokument EUR 19253 DE. Wissenschaftlicher Ausschuß für Grenzwerte berufsbedingter Exposition. Generaldirektion Arbeit und Soziales, Luxemburg.

⁹⁾ DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg) (1997) Verhaltenstoxikologie und MAK-Grenzwertfestlegungen. Wissenschaftliche Arbeitspapiere. Wiley-VCH, Weinheim.

¹⁰⁾ Henschler D (1992) Evaluation of adverse effects in the standard-setting process. Toxicology Letters 64/65: 53–57.

Sollte sich aus den vorliegenden Daten kein „no observed adverse effect level“ (NOAEL) ableiten lassen, kann kein wissenschaftlich begründeter MAK-Wert vorgeschlagen werden, und es erfolgt eine Einstufung in den Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste.

a) Stoffauswahl und Datensammlung

Für die zur Bearbeitung vorgesehenen Stoffe werden zunächst die im wissenschaftlichen Schrifttum veröffentlichten epidemiologischen Daten und arbeitsmedizinischen Erfahrungen, toxikologischen Eigenschaften und sonstige möglicherweise für die Bewertung nützlichen Informationen in entsprechenden Datenbanken recherchiert. Die im Ergebnis der Literaturrecherche aufgeführten Arbeiten werden hinsichtlich ihrer Relevanz für die Stoffbewertung ausgewertet, und die ausgewählten Zitate im Original geprüft. Sofern erforderlich und als komplette Studienberichte verfügbar werden auch unveröffentlichte interne Firmenunterlagen berücksichtigt. Sie werden im Literaturverzeichnis der Begründung als solche kenntlich gemacht. Alle verfügbaren Informationen und Studien werden auf ihre Validität geprüft. Ob eine Studie bewertungsrelevant ist, wird von Fall zu Fall entschieden. Bei der Bewertung der Studien erfolgt soweit möglich eine Orientierung an den OECD-Prüfrichtlinien oder vergleichbaren Richtlinien.

Die vollständigen Unterlagen werden der Kommission zur Verfügung gestellt und im wissenschaftlichen Sekretariat niedergelegt. Wird von Dritten aufgrund eines Literaturzitats in einer Begründung Auskunft zu den zitierten internen Unterlagen erbeten, so wird diese schriftlich vom Kommissionsvorsitzenden im von diesem erforderlich gehaltenen Umfang erteilt. Einsicht in die Firmenunterlagen wird Dritten nicht gewährt. Kopien, auch auszugsweise, werden nicht zur Verfügung gestellt.

b) Ableitung aus Erfahrungen beim Menschen

Für einen Großteil der Arbeitsstoffe stellen irritative oder zentralnervös dämpfende Wirkungen den kritischen Effekt dar. Wertvolle Informationen — zumindest zu diesen akuten Effekten einmaliger Expositionen — liefern Studien an Freiwilligen unter kontrollierten Bedingungen, da diese Aussagen über Konzentrations-Wirkungs-Beziehungen und auch über unwirksame Konzentrationen (NOAEC) zulassen. Eine ausführliche Übersicht zu den methodischen Anforderungen an solche Studien sowie zur Aussagekraft verschiedener Parameter für eine Grenzwertableitung findet sich an anderer Stelle⁹⁾. Häufig werden in solchen Untersuchungen Empfindlichkeitsunterschiede gefunden zwischen Probanden, die noch nie, und Personen, die wiederholt z. B. am Arbeitsplatz gegen die getestete Substanz exponiert waren.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen und epidemiologische Studien stellen eine weitere wichtige Informationsquelle für die Bewertung der gesundheitlichen Risiken beim Umgang mit den jeweiligen Stoffen dar. Hierbei sind jedoch die unterschiedlichen Studienansätze, die verwendete Analytik und Messstrategie ebenso zu berücksichtigen, wie die bei den Exponierten untersuchten Parameter. Verschiedene Störfaktoren, Mischexpositionen, Vorerkrankungen oder unzureichende Expositionserfassung können Konzentration-Effekt-Beziehungen beeinflussen oder fälschlicherweise suggerieren.

Querschnittsstudien mit nur einmaliger Bestimmung der Expositionshöhe und nur einmaliger Untersuchung der Exponierten gestatten es in der Regel nicht, die mögli-

⁹⁾ DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg) (1997) Verhaltenstoxikologie und MAK-Grenzwertfestlegungen. Wissenschaftliche Arbeitspapiere. Wiley-VCH, Weinheim.

cherweise beobachteten Symptome auf die aktuelle Expositionssituation zurückzuführen. Hierfür sind Informationen über die Expositionskonzentrationen der Vergangenheit notwendig.

Daher kommt den Längsschnittstudien mit wiederholten Bestimmungen der inneren und äußeren Belastung und wiederholten Untersuchungen der Exponierten eine entscheidende Rolle bei der Grenzwertfestsetzung zu. Aussagekräftige epidemiologische Studien an über längere Zeit Exponierten, die nicht mit adversen Effekten verbunden sind, stellen belastbare Ausgangspunkte für Arbeitsplatzgrenzwerte dar, insbesondere auch, wenn bei entsprechendem Untersuchungsumfang sowohl Aussagen zu lokalen als auch zu systemischen Effekten möglich sind.

Die unterschiedliche Empfindlichkeit des arbeitsfähigen Menschen, soweit sie durch Alter, Konstitution, Ernährungszustand, Klima und andere Faktoren bedingt ist, wird bei der Aufstellung von MAK-Werten berücksichtigt. Für die Beurteilung der Bedeutung geschlechtsspezifischer Unterschiede bei der Toxikokinetik und Toxikodynamik im Hinblick auf die Festsetzung von MAK- und BAT-Werten fehlen derzeit ausreichende wissenschaftliche Grundlagen.

Wurde der NOAEL aus Arbeitsplatz-Erfahrungen beim Menschen abgeleitet, so wird der MAK-Wert in der Regel auf die Höhe dieses NOAELs festgelegt.

Bei der Ableitung von MAK-Werten für systemische Effekte und Effekte an der Lunge aus Studien mit Probanden unter Ruhebedingungen wird auf das erhöhte Atemminutenvolumen am Arbeitsplatz extrapoliert. Hierbei wird der MAK-Wert auf die Hälfte der im Probandenversuch verwendeten Konzentration festgesetzt, was sich aus dem Verhältnis der Atemvolumina von Arbeiter zu ruhendem Menschen ergibt. Ausgenommen davon sind Gase und Dämpfe mit einem Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten von < 5 (siehe Begründung „Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei systemischen Effekten“¹⁾). Ferner wird gegebenenfalls auf die längere tägliche Expositionszeit am Arbeitsplatz extrapoliert, sofern keine toxikokinetischen Daten vorliegen, die nahelegen, dass dieser Schritt nicht erforderlich ist.

c) Ableitung aus tierexperimentellen Untersuchungen

Da nicht für alle Stoffe entsprechende Erfahrungen am Menschen vorliegen, werden MAK-Werte häufig auch aus tierexperimentellen Ergebnissen abgeleitet. Dies erfolgt im Bewusstsein der Problematik der Speziesübertragung und der üblicherweise im Vergleich zu epidemiologischen Studien stark eingeschränkten Gruppengrößen. Andererseits bieten tierexperimentelle Untersuchungen, die nach modernen Richtlinien durchgeführt werden, einige Vorteile wie die genaue Expositionscharakterisierung, den ausgedehnten Untersuchungsumfang sowie die Möglichkeit, eine Dosis-Wirkungsbeziehung und NOAELs zu erfassen. Als minimal ausreichende Datenbasis für die Ableitung eines MAK-Wertes wird in der Regel ein NOAEL aus einer validen 90-Tage-Inhalationsstudie am Versuchstier angesehen. Die Ergebnisse tierexperimenteller Studien mit oraler oder dermalen Aufnahme sind im Hinblick auf die Expositionssituation am Arbeitsplatz meist nur bezüglich der systemischen Effekte vergleichbar. Daher müssen derartige Ergebnisse für die Begründung eines MAK-Wertes noch um Aussagen zur lokalen Wirksamkeit der Substanz v. a. auf den Atemtrakt ergänzt werden.

Zur Übertragung einer oralen Dosis aus einem Tierversuch auf eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz benutzt die Kommission beim Fehlen stoffspezifischer Daten zur

¹⁾ Zu beziehen von WILEY-VCH, D-69451 Weinheim, bzw. Online unter <http://www.mak-collection.com>.

Toxikokinetik ein Verfahren, das im Wesentlichen mit dem im Richtliniendokument zur Ableitung von Derived-No-Effect-Levels (Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.8, ECHA 2008) beschriebenen übereinstimmt. Der einzige Unterschied besteht darin, dass die Kommission bei Fehlen von stoffspezifischen Daten sowohl für den inhalativen als auch den oralen Aufnahmepfad eine 100%ige Resorption annimmt. Ausgenommen hiervon sind Metalle und Metallverbindungen, für die bei oraler Aufnahme eine Resorption von 50% angenommen wird, falls keine stoffspezifischen Daten vorliegen.

Vorgehensweise: Sofern keine stoffspezifischen Daten vorliegen, wird die orale Dosis speziesabhängig durch die folgenden Korrekturwerte (ECHA 2008) dividiert:

Maus: 7; Ratte: 4; Kaninchen: 2,4; Affe: 2; Hund: 1,4.

Die weiteren Annahmen von 70 kg Körpergewicht für den Menschen und 10 m³ Atemvolumen pro 8 Stunden bleiben unverändert. Die Umrechnung erfolgt mit folgender Formel:

Inhalative Konzentration =

$$\frac{\text{orale Dosis (mg/kg KG und Tag)} \times \text{orale Resorption Tier (\%)} \times 70 \text{ kg KG}}{\text{speziesspezifischer Korrekturwert} \times \text{inhalative Resorption Mensch (\%)} \times (10 \text{ m}^3 \text{ pro Tag})}$$

Am Beispiel einer Dosis von 1 mg/kg KG bei der Ratte, einer stoffspezifischen oralen Resorption von 80% und unbekannter inhalativer Resorption ergibt sich folgende Konzentration:

$$\frac{1 \text{ mg/kg} \times 80\% \times 70 \text{ kg}}{4 \times 100\% \times 10 \text{ m}^3} = 1,4 \text{ mg/m}^3$$

Ausgehend von der Annahme, dass eine gleiche äußere Konzentration in der Luft zur gleichen inneren Belastung bei allen Spezies unter Ruhebedingungen führt, wird bei der Übertragung von Daten aus Inhalationsstudien am Tier auf den Menschen berücksichtigt, dass bei systemischen Effekten und Effekten an der Lunge der Mensch am Arbeitsplatz bei einem angenommenen Atemvolumen von 10 m³ in 8 Stunden bezogen auf kg Körpergewicht etwa zweifach höher belastet ist als das Versuchstier im üblichen 6-stündigen Experiment. Die am Arbeitsplatz äquivalente äußere Konzentration ist somit die Hälfte der im Versuch verwendeten. Dies gilt nur für Gase und Dämpfe mit einem Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten von > 5 sowie für Aerosole. Voraussetzung ist eine Wirkung über das cxt-Produkt. Falls gezeigt werden kann, dass der kritische Effekt mehr von der Konzentration als vom cxt-Produkt abhängt und das Fließgleichgewicht innerhalb der Versuchsdauer erreicht wurde, ist die äquivalente Konzentration am Arbeitsplatz zwei Drittel der im Versuch eingesetzten Konzentration (1:1,5), da dann die Umrechnung der üblichen 6-stündigen Exposition im Tierversuch auf die 8-stündige Exposition am Arbeitsplatz wegfällt (siehe Begründung „Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei systemischen Effekten“¹⁾). Falls valide PBPK-Modellierungen zur Belastung mit dem relevanten Metaboliten bei Mensch und Tier vorliegen, werden diese zur Extrapolation vom Versuchstier auf den Menschen am Arbeitsplatz verwendet. Falls nötig, erfolgt eine Umrechnung der Dosierung im Tierversuch, wenn die Expositionshäufigkeit abweichend von der am Arbeitsplatz war. Bei einer kontinuierlichen Exposition (z. B. Fütterungsstudie) wird daher der NOAEL des Tierversuchs mit 7/5 multipliziert, um der Dauerbelastung der Tiere im Vergleich zur intermittierenden Exposition einer üblichen 5-Tage-Woche Rechnung zu tragen. Bei Verabreichung der

¹⁾ Zu beziehen von WILEY-VCH, D-69451 Weinheim, bzw. Online unter <http://www.mak-collection.com>.

Substanz im Futter oder im Trinkwasser an Ratten und Mäuse werden in der Regel die von der EFSA ¹¹⁾ verwendeten Faktoren zur Umrechnung in eine Dosis pro kg Körpergewicht verwendet, falls keine gemessenen Daten vorliegen.

Basiert der NOAEL auf den tierexperimentellen Ergebnissen oraler oder inhalativer Studien, so wird der MAK-Wert in der Regel auf die Hälfte der für den arbeitenden Menschen extrapolierten Konzentration in der Luft festgelegt. Allerdings müssen hierbei eventuelle Speziesunterschiede in der Empfindlichkeit gegenüber einer Substanz berücksichtigt werden. Zur Bewertung dieser Frage kommt den toxikokinetischen Daten eine besondere Bedeutung zu.

d) Besondere Arbeitsbedingungen

Für das Arbeiten an Druckluftbaustellen lässt sich für Blut- und Gewebekonzentrationen inhalierter gasförmiger Stoffe eine positive Korrelation mit dem Druck ableiten.

Diese arbeitsbedingten Abhängigkeiten der inneren Belastung müssen bei der Anwendung von MAK- bzw. BAT-Werten berücksichtigt werden.

e) Geruch, Irritation und Belästigung

Expositionen gegenüber Arbeitsstoffen können beim Menschen Geruchsempfindungen (N. olfactorius) oder sensorische Irritationen (N. trigeminus) verursachen. Die verschiedenen Wirkqualitäten sind im Hinblick auf ihre gesundheitliche Relevanz differenziert zu bewerten. Dabei können sich Schwierigkeiten ergeben, die dadurch begründet sind, dass die interessierenden Endpunkte bislang nur unzureichend objektiviert werden können. Geruchswahrnehmungen treten meist bei niedrigeren Konzentrationen auf als sensorische Irritationen. Generell können beide Wahrnehmungen bei entsprechender Qualität und Intensität Befindlichkeitsstörungen im Sinne erlebter Lästigkeit auslösen. Bei der Bewertung dieser Wahrnehmungen und Befindlichkeitsstörungen gilt es, den physiologischen Prozess der Gewöhnung (Adaption) angemessen zu berücksichtigen. Vor allem Geruchswahrnehmungen weisen ausgeprägte Adaptationsprozesse auf, so dass auch konstant hohe Expositionen nach einiger Zeit olfaktorisch nicht mehr wahrgenommen werden. Unangemessene Belästigung der Arbeiter durch sensorische Irritationen oder persistierende intensive oder ekelerregende Geruchswahrnehmungen werden bei der Grenzwertfestsetzung berücksichtigt.

Unter sensorischer Reizwirkung wird in erster Linie eine weitgehend konzentrationsabhängige lokale reversible Interaktion mit Rezeptoren des peripheren Nervensystems verstanden. Diese Reaktion läuft noch ohne Entzündungszeichen oder histopathologische Veränderungen ab. Die sensorische NOAEC kann in Humanstudien (subjektive/objektive Symptome) oder Studien am Tier (Maus, RD₁₀) bestimmt werden.

Bei höheren Konzentrationen kann es jedoch zusätzlich zu neurogener Entzündung und adversen histopathologischen Veränderungen (z. B. entzündliche Reaktion des Gewebes, Atrophie/Degeneration des olfaktorischen Epithels) am oberen Atemtrakt kommen. Solche Effekte können in Inhalationsstudien an Nagetieren beobachtet werden. Hierfür kann eine entsprechende NOAEC abgeleitet werden, die mit zunehmender Expositionsdauer absinken kann.

¹¹⁾ EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Scientific opinion: Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, scientific panels and units in the absence of actual measured data. EFSA J 10: 2579, <http://www.efsa.europa.eu/de/efsajournal/doc/2579.pdf>

Wenn keine Humanstudie zur sensorischen Irritation vorliegt, kann nach einer empirischen Untersuchung¹²⁾ aus der chronischen NOAEC für histopathologische Effekte am oberen Atemtrakt von Nagern eine NAEC für sensorische Irritation (Auge, Nase) beim Menschen abgeschätzt werden. Wenn das Zielgewebe das olfaktorische Epithel beim Nager ist, ist bei der Hälfte der chronischen NOAEC keine sensorische Irritation zu erwarten, bei anderen Zielgeweben des oberen Atemtrakts bei einem Drittel der entsprechenden NOAEC. Liegt nur eine subakute oder eine subchronische Studie vor, wird deren NOAEC durch 6 bzw. 2 geteilt, um eine chronische NAEC zu extrapolieren (Brüning et al. 2014), es sei denn, die Daten zu dem Stoff oder zu einem besser untersuchten Analogstoff legen nahe, dass es zu einer anderen oder keiner Wirkungsverstärkung mit zunehmender Expositionsdauer kommt. Ist keine NOAEC erreicht worden, kann bei geeigneter Datenlage die untere Vertrauensgrenze einer Benchmarkdosis (BMDL₀₅ oder BMDL_{SD}) berechnet werden oder die NAEC abgeschätzt werden, indem die LOAEC je nach Effektschwere und Steilheit der Konzentrations-Wirkungs-Beziehung durch 2 oder 3 geteilt wird.

f) Gewöhnung

Bei sensorischen Reizeffekten, Befindlichkeitsstörungen oder Geruchswahrnehmungen kann es trotz gleichbleibender Exposition zu einer Gewöhnung und damit auch Beeinträchtigung der Warnwirkung kommen. Zur Zeit gibt es jedoch nur unzureichende Kenntnisse zum Mechanismus und zur Dosis-Wirkungsbeziehung. Andererseits beruht die Gewöhnung bei vielen Stoffen auf toxischen Wirkungen wie Inaktivierung von Enzymen oder Hemmung von Rezeptormolekülen. Insbesondere in diesen Fällen oder wenn die Warnwirkung sensorischer Reizeffekte von Befindlichkeitsstörungen oder Geruchswahrnehmungen vermindert oder aufgehoben wird, ist es erforderlich, Gewöhnung bei der Grenzwertfestsetzung mit zu berücksichtigen.

Begründung

Für jede Entscheidung wird eine ausführliche wissenschaftliche Begründung in der Reihe „Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten“ veröffentlicht.¹⁾ Ergänzungen der Begründungssammlung sind in Jahresabständen vorgesehen. In diesen Texten sind die wissenschaftlichen Daten und die jeweiligen Gründe für die Festsetzung eines Wertes ausführlich und nachvollziehbar dargestellt. Aufgrund dieses Systems genügt es, allgemein gehaltene Grundsätze für die Ableitung von MAK-Werten festzulegen. Die Einzelfallbetrachtung unter Einbeziehung aller verfügbaren toxikologischen und arbeitsmedizinischen Informationen zu einem Stoff erlaubt differenziertere und vielfältigere Möglichkeiten einer Bewertung als die Orientierung an stringent ausformulierten Regeln.

Die in der Literatur verfügbaren Angaben zur Toxizität und zur Wirkung eines Stoffes bei Mensch und Tier sowie weitere relevante Informationen werden — nach Endpunkten gegliedert — zusammengefasst dargestellt. Diese Zusammenstellung der toxikologischen und epidemiologischen Daten zu einem Stoff dient zunächst als Diskussionsgrundlage innerhalb der Kommission zur Ableitung eines MAK-Wertes und zur Bewertung der

¹²⁾ Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. Arch Toxicol 88: 1855–1879

¹⁾ Zu beziehen von WILEY-VCH, D-69451 Weinheim, bzw. Online unter <http://www.mak-collection.com>.

verschiedenen Aspekte wie physikalisch-chemische Eigenschaften, Hautresorption, sensibilisierende Wirkung, krebserzeugende Wirkung, fruchtschädigende Wirkung und keimzellmutagene Wirkung. Bei neuen Erkenntnissen erfolgt eine Reevaluierung des MAK-Wertes und falls notwendig der Einstufung und Markierung und dann eine entsprechende Änderung.

Veröffentlichung

Eine Ankündigung aller vorgesehenen Änderungen und Neuaufnahmen erfolgt jeweils mit der Herausgabe der jährlichen Liste¹³⁾ sowie in der Zeitschrift „Zentralblatt für Arbeitsmedizin“ und im „Gemeinsamen Ministerialblatt“. In der Zeitschrift „Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin“ erscheint hierzu eine ausführliche Besprechung mit Hinweisen auf Änderungen und Neuaufnahmen. Nach Verabschiedung der jährlichen Listen werden der Länderausschuss für Arbeitsschutz und Sicherheitstechnik (LASI), der Bundesverband der deutschen Industrie, die Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung und der Deutsche Gewerkschaftsbund offiziell über die diskutierten Änderungen informiert. Zweck dieser Maßnahme ist es, von diesen Organisationen rechtzeitig wissenschaftlich verwertbare Unterlagen zu den von der Kommission diskutierten Änderungen und Ergänzungen zu erhalten.

Stoffgemische

Der MAK-Wert gilt in der Regel für die Exposition gegen den reinen Stoff, er ist nicht ohne weiteres für einen Bestandteil eines Gemisches in der Luft des Arbeitsplatzes oder für ein technisches Produkt, das Begleitstoffe von u. U. höherer Toxizität enthält, anwendbar. Die gleichzeitig oder nacheinander erfolgende Exposition gegenüber verschiedenen Stoffen kann die gesundheitsschädliche Wirkung erheblich verstärken, ggf. in Einzelfällen auch vermindern. MAK-Werte für Gemische mehrerer Arbeitsstoffe können wegen der in der Regel sehr unterschiedlichen Wirkungskriterien der einzelnen Komponenten mit einfachen Rechenansätzen nicht befriedigend ermittelt werden; sie können z. Z. nur durch spezielle, d. h. auf die betreffenden Stoffe abgestellte toxikologische Erwägungen oder Untersuchungen abgeschätzt bzw. angesetzt werden. Dem gegenwärtigen mangelhaften Stand der Kenntnis Rechnung tragend, lehnt die Kommission nachdrücklich Verfahren zur Errechnung von MAK-Werten, insbesondere für Lösungsmittelgemische als Flüssigkeiten, ab. Sie ist jedoch bestrebt, anhand geeigneter Untersuchungen auch Werte für definierte, praktisch wichtige Dampfgemische zu erarbeiten.

Analytische Überwachung

Die Einhaltung bzw. Unterschreitung der MAK- und BAT-Werte dient dem Schutz der Gesundheit von Personen, die an ihren Arbeitsplätzen gesundheitsschädlichen Arbeitsstoffen ausgesetzt sind. Dieses Ziel ist nur durch die regelmäßige analytische Bestimmung der Konzentration an Gefahrstoffen in der Luft am Arbeitsplatz bzw. der Gefahrstoffe, ihrer Metaboliten oder anderer Parameter des Intermediärstoffwechsels in menschlichen Körperflüssigkeiten zu gewährleisten. Dafür werden Analysemethoden benötigt, die bezüglich ihrer analytischen Zuverlässigkeitskriterien und Nachvollziehbarkeit geprüft

¹³⁾ Vgl. gelbe Seiten V ff.

sind. Solche Methoden werden von den Arbeitsgruppen „Luftanalysen“ und „Analysen in biologischem Material“ der Kommission erarbeitet und in den Methodensammlungen „Luftanalysen“ und „Analysen in biologischem Material“ publiziert¹⁴⁾. Diese regelmäßig ergänzten Sammlungen erscheinen in deutscher und englischer Sprache. Die Methoden sind als sogenannte „standard operating procedures (SOP)“ konzipiert, die die Vergleichbarkeit der Ergebnisse von Labor zu Labor und mit den entsprechenden Grenzwerten gewährleisten sollen. Sie liefern damit einen Beitrag zur Qualitätssicherung der Ergebnisse. Zudem bilden sie eine wichtige Grundlage für den mit den Grenzwerten angestrebten Gesundheitsschutz.

Bei der Entwicklung neuer Analysenmethoden wird der Richtigkeit und der Zuverlässigkeit der damit erzielbaren Ergebnisse Vorrang vor allen anderen Erwägungen eingeräumt. Diese Methoden werden regelmäßig aktualisiert, wenn neue wissenschaftliche und messtechnische Erkenntnisse dazu Anlass geben. In dieser Hinsicht entsprechen die Methoden stets dem aktuellen Stand der Technik und sind zur zuverlässigen Grenzwertüberwachung geeignet.

Die Methoden zu „Analysen in biologischem Material“ werden, wo immer möglich, so ausgelegt, dass sie auch den umweltmedizinisch relevanten Konzentrationsbereich abdecken. Auf diese Weise wird ermöglicht, den arbeitsmedizinischen vom umweltmedizinischen Konzentrationsbereich zu unterscheiden und damit bewerten zu können.

Stoffe, die gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen können

In der Regel liegen Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz entweder als Gas bzw. Dampf oder aber als Aerosol in Form von Tröpfchen (Nebel) bzw. festen Partikeln (Staub) vor. Es gibt jedoch auch Stoffe, bei denen diese Einteilung keine Gültigkeit hat. Hierbei handelt es sich um Stoffe, die bei Raumtemperatur über einen geringen Dampfdruck verfügen und somit in relevanten Mengen sowohl als Dampf als auch als Aerosol auftreten können. Dies können sowohl Flüssigkeiten als auch sublimierende Feststoffe sein.

Bei der Ermittlung der inhalativen Exposition gegenüber Stoffen ist stets darauf zu achten, ob durch das Arbeitsverfahren Dampf- und Aerosolgemische gebildet werden können. Dies ist bei der Messung und Beurteilung zu berücksichtigen. Im Besonderen treten derartige Gemische vor allem dann auf, wenn z. B. durch mechanische Prozesse wie beim Bearbeiten von Metallen oder Keramiken, bei Tauchverfahren in galvanischen Prozessen oder bei Sprühverfahren Aerosole verfahrensbedingt entstehen. Weiterhin gibt es Verarbeitungsverfahren, bei denen schwerflüchtige Stoffe bei erhöhter Temperatur

¹⁴⁾ „Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“, bearbeitet von den Arbeitsgruppen „Luftanalysen“ und „Analysen in biologischem Material“.

Zu beziehen von WILEY-VCH, D-69451 Weinheim, bzw. Online unter <http://www.mak-collection.com>.

Band 1: „Luftanalysen“

Band 2: „Analysen in biologischem Material“

Ergänzende Nachlieferungen sind in Jahresabständen vorgesehen. Die Kommission nimmt Anregungen zur Aufnahme neuer Stoffe bzw. Bestimmungsmethoden gerne entgegen.

Mit der Arbeitsgruppe „Analytik“ im Sachgebiet „Gefahrstoffe“ des Fachbereichs „Rohstoffe und chemische Industrie“ der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung besteht eine Zusammenarbeit bei der Herausgabe von Analysenverfahren für krebserzeugende Arbeitsstoffe („Von den Unfallversicherungsträgern anerkannte Analysenverfahren zur Feststellung der Konzentrationen krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe in der Luft in Arbeitsbereichen“ (DGUV Informationen 213 – 5xx), DGUV, D-81359 München:

<http://www.bgrci.de/fachwissen-portal/themenspektrum/gefährstoffe/gefährstoffanalytik/inhalte/dguv-informationen-213-5xx>.

verdampfen und anschließend wieder kondensieren, z. B. bei der Heißverarbeitung von Bitumen oder beim Laserschweißen, und die somit ebenfalls in der Luft am Arbeitsplatz gleichzeitig als Dampf und Aerosol auftreten. Nach DIN EN 13936¹⁵⁾ sollten für Stoffe mit einem Dampfdruck bei Raumtemperatur von weniger als 100 Pa und mehr als 0,001 Pa generell Probenahmeverfahren gewählt werden, die Dampf und Aerosol gleichzeitig in einem Probenahmesystem erfassen. Flüssigkeiten mit Siedepunkten zwischen ca. 180°C und ca. 350°C fallen in der Regel in diese Kategorie. Der Stoffaustausch zwischen Dampf und kondensierter Phase ist ein dynamischer Prozess, der durch Einflüsse wie Temperatur oder Luftströmungen ständig verändert wird. Die in der Luft am Arbeitsplatz vorliegende genaue Verteilung eines Stoffes zwischen Dampfphase und kondensierter Phase ist nur mit sehr hohem Aufwand zu ermitteln und deshalb in der Praxis nicht bestimmbar. Für die Probenahme solcher Stoffe eignen sich Systeme, mit denen Aerosole und Dämpfe gemeinsam gemessen werden, wobei der Aerosolanteil als einatembare Fraktion erfasst wird.

- ★ Für Stoffe mit den beschriebenen physikalischen Eigenschaften, bei denen ein MAK-Wert für die alveolengängige Fraktion der Partikelphase abgeleitet wurde, ist es an Arbeitsplätzen messtechnisch nicht möglich, nur die alveolengängige Aerosolfraktion zu erfassen. Es wird empfohlen, auch für diese Stoffe im Sinne einer „worst-case“-Betrachtung die einatembare Fraktion zu erfassen¹⁶⁾. Aufgrund des dynamischen Verhaltens ist nur die Messung der Summe aus Dampf- und Partikelanteil zuverlässig durchführbar, wenn der Partikelanteil in seiner Gesamtheit als einatembare Fraktion erfasst wird.

Auf Stoffe in der Stoffliste im Abschnitt II, die gleichzeitig als Dampf und Aerosol auftreten können, wird mit folgender Bemerkung hingewiesen: „Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen“.

¹⁵⁾ DIN EN 13936 (2014) Exposition am Arbeitsplatz – Messung eines als Mischung aus luftgetragenen Partikeln und Dampf vorliegenden chemischen Arbeitsstoffes – Anforderungen und Prüfverfahren. Beuth Verlag, Berlin

¹⁶⁾ Breuer D, Dragan GC, Hebisch R, Bartsch R, Giesen Y, Krämer W, Nitschke L, Nitz G, Pannwitz K-H, Tschickardt M, Hartwig A, MAK Commission (2018). Probenahme und Analyse von Stoffen und Stoffgemischen, die gleichzeitig als Dampf und Partikel vorkommen können [Air Monitoring Methods in German language, 2018], Volume 3, Issue 1, 319-355. The MAK Collection for Occupational Health and Safety.