

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

**Erfolgreiche Konzepte
der Gefahrstoffbewertung**

50 Jahre MAK-Kommission

Senatskommission
zur Prüfung
gesundheitsschädlicher
Arbeitsstoffe

Mitteilung

Deutsche
Forschungsgemeinschaft

**Erfolgreiche Konzepte
der Gefahrstoffbewertung
50 Jahre MAK-Kommission**

Herausgegeben von der
Senatskommission zur Prüfung
gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

Mitteilung

 **WILEY-VCH**

DFG

Deutsche Forschungsgemeinschaft
Geschäftsstelle: Kennedyallee 40, 53175 Bonn
Postanschrift: 53170 Bonn
Tel.: +49 228 885-1
Fax: +49 228 885-2777
postmaster@dfg.de
www.dfg.de

Das vorliegende Werk wurde sorgfältig erarbeitet. Dennoch übernehmen Autoren, Herausgeber und Verlag für die Richtigkeit von Angaben, Hinweisen und Ratschlägen sowie für eventuelle Druckfehler keine Haftung.

Bibliografische Information der Deutschen Nationalbibliothek

Die Deutsche Nationalbibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.d-nb.de> abrufbar.

ISBN: 978-3-527-32107-0

© 2007 WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim

Gedruckt auf säurefreiem und chlorfrei gebleichtem Papier.

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung in andere Sprachen, vorbehalten. Kein Teil dieses Buches darf ohne schriftliche Genehmigung des Verlages in irgendeiner Form – durch Photokopie, Mikroverfilmung oder irgendein anderes Verfahren – reproduziert oder in eine von Maschinen, insbesondere von Datenverarbeitungsmaschinen, verwendbare Sprache übertragen oder übersetzt werden. Die Wiedergabe von Warenbezeichnungen, Handelsnamen oder sonstigen Kennzeichen in diesem Buch berechtigt nicht zu der Annahme, dass diese von jedermann frei benutzt werden dürfen. Vielmehr kann es sich auch dann um eingetragene Warenzeichen oder sonstige gesetzlich geschützte Kennzeichen handeln, wenn sie nicht eigens als solche markiert sind.

All rights reserved (including those of translation into other languages). No part of this book may be reproduced in any form – by photoprinting, microfilm, or any other means – nor transmitted or translated into a machine language without written permission from the publishers. Registered names, trademarks, etc. used in this book, even when not specifically marked as such, are not to be considered unprotected by law.

Umschlaggestaltung und Typographie: Dieter Hüsken

Satz: Hagedorn Kommunikation, Viernheim

Druck: betz-druck GmbH, Darmstadt

Buchbinder: Litges & Dopf GmbH, Heppenheim

Printed in the Federal Republic of Germany

Inhalt

Vorwort	IX
<i>Helmut Greim</i> Vorsitzender der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft	
I Grußworte	1
<i>Ernst-Ludwig Winnacker</i>	3
Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft	
<i>Cornelia Fischer</i>	9
Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit	
Vertreter internationaler Arbeitsstoffkommissionen	
<i>Alicia Huici-Montagud</i>	13
EU Scientific Committee on Occupational Exposure Limits	
<i>Terry Gordon</i>	18
US TLV Chemical Substances Committee	
<i>Gunnar Johanson</i>	24
Nordic Expert Group	
<i>Carolien Bouwman</i>	27
Dutch Expert Committee on Occupational Standards	
<i>Yang Lei</i>	29
Commission of Occupational Limits of China	

II	Vorträge	31
	Die Gründungsphase(n) der MAK-Kommission <i>Dietrich Henschler</i>	33
	Aufgaben und Erfolge der Kommission <i>Helmut Greim</i>	43
	Die MAK-Kommission: Anmerkungen eines Mitglieds der Kommission aus der chemischen Industrie <i>Heinz-Peter Gelbke</i>	54
	Aufstellung von MAK-Werten <i>Hermann Kappus</i>	61
	Aufstellung arbeitsmedizinisch-toxikologischer Grenzwerte in biologischem Material <i>Hans Drexler</i>	71
	Arbeitsgruppe „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“ <i>Ernst Hallier</i>	77
	Arbeitsgruppe „Bewertung von Kühlschmierstoffkomponenten“ <i>Rolf Grebenstein</i>	86
	Analysen in biologischem Material <i>Jürgen Angerer</i>	91
	Struktur und Organisation des Arbeitskreises „Luftanalysen“ <i>Harun Parlar</i>	99
	Beruf und Allergie – Zur Arbeit und zum Hintergrund der Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“ <i>Axel Schnuch und Dennis Nowak</i>	105

III	Verleihung des Deutschen Gefahrstoffschutz-Preises 2005	133
	Laudatio und Preisverleihung	135
	<i>Cornelia Fischer</i> Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit	
IV	Referenten	139
V	Mitglieder und ständige Gäste der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe	143



Vorwort

Am 6. Oktober 2005 beging die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe ihr 50-jähriges Jubiläum mit einem eintägigen Symposium. Dies wurde zum Anlass genommen, die Rahmenbedingungen der Kommissionsarbeit und die Arbeitsergebnisse darzustellen. Besondere Betonung fanden jedoch die konzeptionellen Arbeiten, die im Rahmen der Kommission durchgeführten Forschungsarbeiten sowie die Kooperation mit den wichtigsten ausländischen Kommissionen.

Im Namen aller inländischen und ausländischen Teilnehmer, zu denen auch viele frühere Kommissionsmitglieder gehörten, danke ich der Deutschen Forschungsgemeinschaft, dass sie es ermöglichte, das Symposium in einem so festlichen Rahmen auf dem Petersberg bei Bonn durchzuführen. Mein besonderer Dank gilt allen Referenten für ihre wertvollen Beiträge, insbesondere unseren ausländischen Kollegen, die nicht nur ihre eigenen Kommissionen darstellten, sondern auch die Bedeutung der engen Kooperation der Kommissionen für eine Harmonisierung der Vorgehensweise und Arbeitsergebnisse hervorhoben.

Die Senatskommission möchte mit dieser Veröffentlichung die interessierte Öffentlichkeit über Aufgaben und Ergebnisse der Kommissionsarbeit unterrichten, nicht nur um ihre Bedeutung für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz darzustellen, sondern auch um eine Diskussion darüber anzuregen, wie ein ausreichender Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz auch mit der anstehenden europäischen Chemikaliengesetzgebung (REACH) gewährleistet werden kann.

Freising-Weihenstephan, im Oktober 2007



Professor Dr. Helmut Greim

I Grußworte

Ernst-Ludwig Winnacker

Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft

Sehr geehrte Frau Ministerialdirektorin, liebe Frau Fischer,
sehr geehrter Herr Greim,
meine Damen und Herren,

*„Alle Dinge sind Gift,
und nichts ohn' Gift,
allein die Dosis macht,
dass ein Ding kein Gift ist“*

wusste schon Paracelsus. Sein Diktum ist eng mit der Deutschen Forschungsgemeinschaft verbunden, leitet es doch die beiden von der DFG verfassten Denkschriften zur Toxikologie aus den Jahren 1975 und 2000 ein. Seit nunmehr über 30 Jahren bemüht sich die Deutsche Forschungsgemeinschaft um die Toxikologie und weist auf den Stellenwert dieses Faches hin. Stets hat die DFG die Bedeutung der Toxikologie insbesondere für den Arbeitsschutz und damit für die – ja man kann nach 50 Jahren fast sagen – historisch bedeutsame Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, kurz MAK-Kommission, erkannt, deren 50-jähriges Bestehen wir heute feiern können.

In Paragraph 1 der Satzung der DFG, in der ihr Vereinszweck festgeschrieben steht, wird als eine der fünf zentralen Satzungsaufgaben die Beratung von Parlamenten und Behörden in wissenschaftlichen Fragen genannt. Wohl kaum eine der insgesamt zehn Senatskommissionen der Deutschen Forschungsgemeinschaft erfüllt diesen satzungsgemäßen Auftrag mit einer solchen Nachhaltigkeit wie die MAK-Kommission. Die Kommission erarbeitet Arbeitsstoffgrenzwerte am Arbeitsplatz und beim Menschen und legt diese jährlich zum 1. Juli als sogenannte MAK- und BAT-Werte-Liste dem Minister für Wirtschaft und Arbeit vor. Diese Grenzwerte stellen die Basis für die Gesetzgebung im Rahmen der Gefahrstoff-Verordnung dar. Man darf also die MAK-Kommission mit gewisser Berechtigung als das Aushängeschild der

Deutschen Forschungsgemeinschaft in Sachen Politikberatung bezeichnen.

In 50 Jahren hat die MAK-Kommission Enormes geleistet. Sie hat in dem halben Jahrhundert ihrer Geschichte Tausende Stoffe geprüft und insgesamt rund 15000 Begründungen erarbeitet.

Alle denkbaren Stoffe von A bis Z wurden von ihr erfasst, von Afrikanischem Ebenholz bis zu Zyankali ging ihr Wunsch, die gesundheitsschädliche Dosis zu bestimmen, von Asbest sogar bis hin zu Semmelknödeln ihre Pflichterfüllung. In diesem letzten nicht ganz ernst gemeinten Fall ging die Kommission der an sie gerichteten Anfrage nach, inwieweit der Genuss von Semmelknödeln gesundheitsschädlich sei und unter anderem zu *vomitus knoedelarum* führen könne. Der sich daraus entspinnde Schriftwechsel zwischen Geschäftsstelle, Vorsitzendem der MAK-Kommission und Präsidium der DFG aus dem Jahre 1993 ergab nicht nur, dass es sich bei Semmelknödeln nicht um Arbeitsstoffe handle, sondern führte auch zu einer ganz neuen Definition des MAK-Begriffes, der fortan auch als „Maximal Aufnehmbare Knödelmenge“ definiert wurde.

In der Öffentlichkeit wurde dieser Aspekt der MAK-Kommission leider kaum wahrgenommen. Breiten Widerhall fanden jedoch die Mitteilungen der Kommission beispielsweise zum Ozon. Hier wurde der Grenzwert nahe an der Größenordnung der umweltbedingten Konzentration festgemacht. Auch die Mitteilungen, die das Passivrauchen betrafen, waren grundlegend. Durch ihre Äußerungen legte die Kommission den Grundstein für die heutige eher rigide Haltung, dass an vielen Arbeitsplätzen nicht geraucht werden darf, wie gestern auch für die bayerischen Schulen bestimmt.

Doch die MAK-Kommission ist nicht nur angesichts der schieren Anzahl der von ihr untersuchten Stoffe und ihrer wegweisenden Empfehlungen bemerkenswert. In den 50 Jahren ihres Bestehens hat die MAK-Kommission auch in wissenschaftlicher Hinsicht international eine Vorreiterrolle übernommen. Bei der Einstufung für das Kriterium Kanzerogenität etwa verwendet sie neben epidemiologischen Ansätzen, also der Zahl der Erkrankungen in einem Betrieb unter dem erwiesenen Einfluss eines Arbeitsstoffes, auch andere Kriterien, wie den Wirkungsmechanismus des fraglichen Stoffes oder seine Genotoxizität. Dieser zutiefst professionellen Vorgehensweise mit ihren auf dem letzten Stand der Wissenschaft beruhenden Prüfkriterien folgen inzwischen auch Euro-

päische Gremien, wie das SCOEL, das *Scientific Committee on Occupational Exposure Limits to Chemical Agents*.

Begonnen hatte alles im Jahr 1938, als erstmalig der Vorschlag gemacht wurde, eine Liste zulässiger Grenzkonzentrationen zu erarbeiten, die zunächst aber nicht zur Aufstellung einer Richtwerteliste geführt hatte. Erst im Jahr 1953 führte Hansjürgen Oettel den Begriff der MAK-Werte ein, der maximal zulässigen Arbeitsplatzkonzentrationen, und verhalf damit dem Konzept der Schwellenwerte zum Durchbruch. Im darauf folgenden Jahr bildete sich das von Oettel geleitete sogenannte MAK-Gremium als selbstständiger Unterausschuss des ärztlichen Ausschusses der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsschutz. Es folgte der Beschluss zur Erarbeitung einer MAK-Werteliste und der Veröffentlichung jährlicher Ergänzungen. Am 29. September 1955 war es dann soweit: der Senat der Deutschen Forschungsgemeinschaft beschloss, unter dem Vorsitz von Wilhelm Neumann die MAK-Kommission als Senatskommission einzurichten, woraufhin die erste Kommissionssitzung am 26. Oktober 1955 in München stattfand. Im darauf folgenden Jahr wurde die erste MAK-Liste unter dem Titel „Die maximale Arbeitsplatzkonzentration schädlicher Gase und Schwebstoffe“ zunächst noch vom Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung in Bonn herausgegeben, bis schließlich im Dezember 1958 die erste Mitteilung der DFG-Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe erschien.

Das die MAK-Kommission auszeichnende Konzept der Schwellenwerte als Basis zur Begründung von Grenzwerten hat bis zum heutigen Tage seine Gültigkeit bewiesen. Die MAK-Werte haben wie keine andere Norm den Arbeitsschutz revolutioniert. Ohne die Festlegung der MAK-Werte hätte der Arbeitsschutz zweifellos nicht den gegenwärtigen hohen Stand erreicht. Zu diesem Erfolgsrezept gehört sicherlich ganz wesentlich auch die Unabhängigkeit der Kommission, deren Arbeitsergebnisse auf rein wissenschaftlichen und transparenten Entscheidungsprozessen beruhen. Die Stärke der Kommission liegt dabei im detaillierten wissenschaftlichen Diskurs zu jedem einzelnen Stoff, bei dem ökonomische oder politische Argumente keine Rolle spielen, sondern der Schutz des Menschen am Arbeitsplatz im Vordergrund steht. So werden neben den reinen Grenzwerten zu jedem Arbeitsstoff wissenschaftliche Begründungen veröffentlicht, um die Entscheidung der Kommission transparent zu gestalten. Die Wissen-

schaftlichkeit der Diskussion war und ist es wohl auch, warum die Kommission im In- und Ausland solch große Anerkennung genießt. Für die Wahrnehmung der Kommission im Ausland war sicherlich ausschlaggebend, dass bereits im Jahr 1979 die erste Übersetzung der deutschen MAK-Liste ins Englische erfolgte und somit z. B. für die *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* zugänglich war, die jährlich mit der TLV, den *Threshold Limit Values*, die US-amerikanische MAK-Liste herausgibt. Auch die Arbeit der europäischen Kommission SCOEL wäre ohne die enge Kooperation mit der MAK-Kommission nicht denkbar. Aufgrund ihrer Qualität und des hohen wissenschaftlichen Anspruchs, sind es häufig die deutschen Werte und Begründungen, die von der europäischen Kommission übernommen werden. Der Erfolgskurs der MAK-Kommission hat sich schließlich sogar bis nach Fernost durchgesetzt. Chinesische Wissenschaftler übersetzen derzeit mit Unterstützung der Deutschen Forschungsgemeinschaft die MAK- und BAT-Werte-Liste ins Chinesische.

Über die letzten 50 Jahre hat sich die Kommission national wie international einen Namen gemacht, die von ihr gemachten Einstufungen wurden in großem Maße akzeptiert und umgesetzt. Die MAK-Kommission und damit die DFG haben sich stets auch erfolgreich gegen jeglichen wirtschaftlichen Interessendruck verteidigt. Dies geschah in enger Absprache und in bestem Einvernehmen mit dem Bundesminister für Arbeit. Dafür sei der Bundesregierung und ihren jeweiligen Vertretern der letzten 50 Jahre an dieser Stelle ausdrücklich gedankt.

Dass es in 50 Jahren hier nur ein einziges Mal zu Schwierigkeiten kam, spricht für die Qualität dieser Senatskommission. Nach einem Formfehler in der Publikation der MAK-Werte kündigte damals, im Jahr 1994, ein großer ausländischer Chemiefaserhersteller gegen die Einstufung einer Faser rechtliche Schritte und hohe Schadensersatzforderungen an. Der Präsident der DFG fürchtete um seine privaten Habseligkeiten. Die DFG musste die MAK-Liste zurückziehen und eine Restauflage einstampfen. Um damals eine Abschätzung des rechtlichen Risikos zu erhalten, gab die DFG kurzfristig ein persönliches Rechtsgutachten in Auftrag. Dass es erst nach fünf Jahren eintraf und sich auf einen Umfang von fast 800 Seiten belief, lehrte einmal mehr, dass es auch in rechtlicher Hinsicht in der Frage der MAK- und BAT-Werte keine leicht zu treffenden und simplen Antworten gibt. Im

Rückblick können wir heute zufrieden und rheinisch korrekt feststellen: Es hat noch einmal alles gutgegangen.

Die Senatskommission konnte nur etabliert werden und lebt von dem Engagement ihrer Mitglieder und der Gäste der Kommission.

Überhaupt sollten wir uns einmal vor Augen führen, welche Ressourcen diese Kommission bindet. Im Durchschnitt gibt es ungefähr 60 Sitzungen im Jahr, natürlich nicht in voller Besetzung des Plenums, wohl aber immer unter Beteiligung von Mitgliedern der Kommission. Neben der Kommission sind an der Erstellung der Einstufungen ständige Gäste beteiligt, und zwar in sehr hoher Anzahl. Im Rahmen der Arbeiten der MAK-Kommission werden pro Jahr circa 450 Wissenschaftler aus Universitäten, außeruniversitären Forschungseinrichtungen, aus Behörden und – nicht zu vergessen – aus der Industrie beschäftigt. Es handelt sich um Toxikologen, Arbeitsmediziner, Epidemiologen, Dermatologen, Pathologen, und alle arbeiten sie für „Gottes Lohn“! Die Kommission vereint also das in sich, was wir von der Wissenschaft in Deutschland generell erwarten: Überschreitung der Grenzen in alle Richtungen – über die Fachgrenzen, über die Institutionengrenzen und über die Landesgrenzen. An dieser Stelle gilt mein besonderer Dank den Mitgliedern und Gästen der Kommission, die aus dem Ausland kommen. Das ist nicht selbstverständlich, und wir wissen das sehr zu schätzen!

Diese Leistung verbunden mit höchsten Qualitätsansprüchen lässt sich die DFG auch etwas kosten. So wird ein aufwendiges wissenschaftliches Kommissionssekretariat finanziert, deren Mitglieder entscheidend an dem Konzept zur Grenzwertaufstellung beteiligt sind und denen an dieser Stelle besonderer Dank gebührt.

In einer Kommission dieser Größe ist es unabdingbar, dass sich einige der Mitglieder besonders engagieren, und hier sind die Arbeitsgruppenleiter zu nennen. Sie stehen den sieben Arbeitsgruppen der Kommission vor und sind dafür verantwortlich, dass die Ergebnisse aus den einzelnen Arbeitskreisen so zusammengeführt werden, dass die Aufstellung eines Schwellenwertes umfassend und stichhaltig erfolgt. Auch Ihnen, den Arbeitsgruppenleitern, sei dafür herzlich gedankt.

Untrennbar mit der Kommission und ihrem Renommee verbunden sind die Namen Dietrich Henschler und Helmut Greim, die beide heute zugegen sind und die ich herzlich begrüße. Dietrich Henschler ist ein echter Freund der DFG, so wie die Geschäftsstelle

ein großer und uneingeschränkter Bewunderer von Dietrich Henschler ist. Wenn es um den Arbeitsschutz und um „seine“ Kommission ging, kannte Dietrich Henschler keine Kompromisse. Nicht immer war die Zusammenarbeit einfach, die Geschäftsstelle war manchmal zu langsam, zu umständlich, zu diplomatisch, halt zu bürokratisch! Andersherum, für Herrn Henschler musste immer alles zu schnell, zu pragmatisch, zu direkt und zu unbürokratisch gehen. Kurz: Wir sind bestens miteinander ausgekommen! Es war ja nicht nur die MAK-Kommission, Dietrich Henschler war lange Jahre Gutachter und Mitglied der Senatskommission für Krebsforschung. Bis zum Jahre 1991 war Dietrich Henschler Vorsitzender der Kommission und übergab dann den Staffelstab an Helmut Greim. Es gab keinen Paradigmenwechsel, und es sind keine Köpfe gerollt. Die Ergebnisse der Kommissionsarbeit blieben auf höchstem wissenschaftlichen Niveau, es gab wieder keine Kompromisse! Helmut Greim war langgedienter Fachgutachter für den Fachausschuss Pharmakologie und Toxikologie, der damals in der Geschäftsstelle noch von Hans Rüffer betreut wurde, und sorgte sich um die Belange der Toxikologie in Deutschland. Unter seiner Leitung wurde im Jahre 2000 die zweite Denkschrift der DFG zur Toxikologie herausgegeben. In der Geschäftsstelle wurde er stets geachtet und von manchen als „unser aller Chef“ geliebt. Sein Berliner Charme, das bayrische Laissez-faire und die jugendliche Motivationsfähigkeit führten die Kommission und alle Beteiligten immer wieder zu Höchstleistungen. Gut informierte Kreise berichten, dass Helmut Greim die Chinesische Mauer im Sturme nahm.

Beide haben der Kommission viele Jahre vorgestanden und sie geprägt. Ihrem außergewöhnlichen Einsatz ist es ganz wesentlich zu verdanken, dass man, wenn die Rede ist von Arbeitsplatzgrenzwerten, auch international nicht an der MAK-Kommission vorbeikommt. Die Deutsche Forschungsgemeinschaft kann mit Stolz behaupten, dass die MAK-Kommission maßgeblich zur Etablierung des internationalen Goldstandards in der Grenzwertsetzung beigetragen hat. Ich freue mich daher ganz besonders, dass gerade in meiner Amtszeit dieses Jubiläum gefeiert wird und nehme sehr gerne den heutigen Tag zum Anlass, allen Mitgliedern der Kommission, ihren Gästen und insbesondere den Vorsitzenden für ihr enormes Engagement sehr herzlich zu danken, und wünsche Ihnen und der DFG, dass die Erfolgsgeschichte MAK-Kommission ungebremst weitergeht. Vielen Dank!

Cornelia Fischer

Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit

Sehr geehrter Herr Professor Winnacker,
sehr geehrter Herr Professor Greim,
meine sehr geehrten Damen und Herren,

es ist mir eine besondere Freude, Ihnen hier und heute zum 50-jährigen Bestehen der Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) gratulieren zu dürfen. Ich überbringe Ihnen auch die herzlichsten Glückwünsche von Herrn Bundesminister Wolfgang Clement.

Seit ihrer Gründung vor 50 Jahren leistet die MAK-Kommission mit der Erarbeitung der wissenschaftlichen Grundlagen einen unverzichtbaren Beitrag bei der Ermittlung und Bewertung der Gefahren, die von chemischen Stoffen für Mensch und Umwelt ausgehen. Dabei hat die MAK-Kommission oft wissenschaftliches Neuland erkundet und neue Richtungweisende Wege beschritten. Das ist gerade im wissenschaftlichen Bereich über eine so lange Zeit keine leichte Aufgabe und eine ständige wissenschaftliche und persönliche Herausforderung für die Mitglieder der Kommission.

Albert Einstein hat den Ausspruch geprägt: „Phantasie ist wichtiger als Wissen, denn Wissen ist begrenzt“.

Die MAK-Kommission hat durch ihre Arbeit und die erzielten Ergebnisse in Bezug auf die toxikologische Wirkung von Stoffen Wissen vermehrt. Dies zu erreichen erforderte neben sehr viel Phantasie – oder wie Sie vielleicht auch sagen würden „Forschergeist“ –, auch Engagement, Tatendrang und nicht zuletzt umfassendes fachliches Know-how.

Mit der Beratung des Bundesministeriums für Wirtschaft und des Ausschusses für Gefahrstoffe übernimmt die MAK-Kommission eine außerordentlich wichtige Aufgabe im Rahmen des Gesundheitsschutzes am Arbeitsplatz.

Ich bleibe bei Albert Einstein und zitiere: „Wir leben in einer Zeit vollkommener Mittel und verworrener Ziele.“

Die Öffnung der Märkte, der weltumspannende Handel und vor allem die wissenschaftlichen und technischen Möglichkeiten stellen uns vor bisher nicht gekannte Herausforderungen. Arbeitsschutz ist heute ein Thema, das in Zeiten von Arbeitsplatzverlagerung, Kostendruck und vor allem Angst um den Arbeitsplatz weniger bedeutsam erscheinen mag.

Der Arbeitsschutz muss sich den neuen Entwicklungen stellen und unter veränderten Rahmenbedingungen neue Lösungen finden. Unverrückbar bleibt jedoch: Gesundheit ist ein hohes Gut, das es für jeden Einzelnen von uns zu schützen gilt. Dies trifft auch – oder sogar in besonderem Maße – für Gesundheitsgefährdungen zu, denen Beschäftigte im Rahmen der Ausübung ihres Berufes ausgesetzt sind. Krankheit bedeutet für die betroffenen Menschen persönliches Leid. Für Wirtschaft und Gesellschaft entstehen dadurch zudem hohe Kosten, die unsere Sozialsysteme belasten. Diese Belastungen zu reduzieren bedeutet einen wesentlichen Beitrag zur Steigerung der Attraktivität unseres Wirtschaftsstandorts und zur Sicherung des Wettbewerbs auf den Weltmärkten. Arbeitsschutz ist damit auch ein Faktor zur Sicherung des sozialen Friedens.

Auch die MAK-Kommission leistet hierzu einen wichtigen Beitrag. Sie ist das Expertengremium, in dem die besten Fachleute unterschiedlicher Disziplinen auf wissenschaftlicher Grundlage gesundheitsbasierte Grenzwerte für den Arbeitsplatz erstellen. Ebenfalls nimmt die Kommission Einstufungen von krebserzeugenden Stoffen vor, bewertet fruchtschädigende und erbgutverändernde Wirkungen, legt „Biologische Arbeitsplatztoleranzwerte“ fest und befasst sich mit sensibilisierenden Stoffen. Sie ordnet Stoffen die Eigenschaft „hautresorptiv“ zu und erarbeitet auch Methoden zur Analytik von chemischen Arbeitsstoffen. Dies ist ein wahrlich umfangreiches Tätigkeitsfeld, wobei ausführliche wissenschaftliche Begründungen die Arbeitsergebnisse der Kommission abstützen.

Eine weitere wesentliche Aufgabe der Kommission liegt in der regelmäßigen Überprüfung und Anpassung bereits erarbeiteter Ergebnisse angesichts neuer Erkenntnisse. Besonders hervorzuheben sind dabei Vorschläge wie z.B. zur Einführung neuer

Kategorien für krebserzeugende Stoffe und zur Überprüfung von Grenzwerten.

Besonders hervorheben möchte ich die Transparenz Ihrer Arbeit. Erst durch sie wird eine vertiefte wissenschaftliche Diskussion der Forschungsergebnisse und damit eine Akzeptanz über den wissenschaftlichen Bereich hinaus ermöglicht.

Meine Damen und Herren,
die MAK-Kommission wurde als unabhängige, streng wissenschaftliche Expertengruppe eingerichtet, deren Arbeit allein den Schutz der Gesundheit von Arbeitnehmern und deren Nachkommen zum Ziel hat. Ökonomische, technologische und andere Gesichtspunkte werden von der Kommission ausdrücklich nicht berücksichtigt.

Dies bedeutet jedoch nicht, dass die Ergebnisse ihrer Arbeit nicht in den politischen Bereich hineinwirken – im Gegenteil. Es ist der Regelfall, dass der pluralistisch zusammengesetzte Ausschuss für Gefahrstoffe, der auf Basis der Gefahrstoffverordnung besteht, die Ergebnisse der Arbeiten der MAK-Kommission zur Grundlage seiner Beratungen macht. Aufgrund der hohen wissenschaftlichen Qualität und der Akzeptanz dieser Arbeiten werden etwa Grenzwerte oder Einstufungen von krebserzeugenden Stoffen vielfach unverändert in das nationale staatliche Regelwerk übernommen.

Durch ihre Arbeit leistet die MAK-Kommission einen entscheidenden Beitrag, um Situationen an Arbeitsplätzen bewerten zu können. Diese Bewertung ist dann die Grundlage für die Anwendung der erforderlichen Maßnahmen zum Schutz der Gesundheit der Arbeitnehmer. Die Arbeit der MAK-Kommission ist also sozialpolitisch dringend notwendig. Sie steht in unmittelbarem Zusammenhang mit den Vorschriften der Gefahrstoffverordnung, deren Wirksamkeit durch die Arbeiten der MAK-Kommission deutlich erhöht wird.

Auch wirken die Arbeit und die Ergebnisse der MAK-Kommission über den Arbeitsschutz hinaus in den Bereich des Verbraucherschutzes hinein. Für diesen Bereich liegen bekanntlich nur in wenigen Fällen eigene Grenzwerte vor, sodass auch hier vielfach Arbeitsplatzgrenzwerte zur Orientierung herangezogen werden.

Besonders möchte ich hervorheben, dass die Arbeit der MAK-Kommission und die Ergebnisse weit über die nationalen Grenzen hinaus wirken. Sie hat sich international ein außerordentlich hohes Ansehen erworben. Dies zeigt sich darin, dass ihre Aktivitäten die Arbeit von internationalen Fachgremien nachhaltig befruchten konnten. Dies betrifft etwa das Scientific Committee on Occupational Exposure Limits, welches auf EG-Ebene Arbeitsplatzgrenzwerte festlegt, das Threshold Limit Values-Committee in den USA oder den Regelungsausschuss, der auf EG-Ebene die Legal-einstufung von Stoffen durchführt.

Meine Damen und Herren,
es ist eine bekannte Tatsache, dass die Festlegung eines MAK-Werts für einen Stoff das Vorliegen zahlreicher Prüfdaten voraussetzt, die umfassend bewertet werden müssen. Dies ist mit nicht unerheblichem Aufwand verbunden. Ausdrücklich danke ich der MAK-Kommission für die diesbezüglich geleistete Arbeit.

Nach den aktuellen Diskussionen um die EG-REACH-Verordnung ist davon auszugehen, dass wir auch künftig mit Lücken hinsichtlich der Informationen über gefährliche Eigenschaften von chemischen Stoffen werden leben müssen.

Ich bin mir aber sicher, dass die Kommission auch künftig die anstehenden Aufgaben wie bisher in vorbildlicher Weise erledigen wird. Lassen Sie mich zum Schluss meiner Rede nochmals Albert Einstein zitieren. Ein Zitat, das wie ich finde in ganz eigener Weise das Denken und Leben dieses großen Wissenschaftlers unterstreicht.

*„Mehr als die Vergangenheit interessiert mich die Zukunft,
denn in ihr gedenke ich zu leben.“*

Ich danke Ihnen und wünsche der MAK-Kommission auch für die Zukunft viel Erfolg.

Alicia Huici-Montagud

EU Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

Sehr geehrter Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft,
Herr Professor Dr. Winnacker,
sehr geehrter Vorsitzender der MAK-Kommission,
Herr Professor Dr. Greim,
sehr geehrter ehemaliger Vorsitzender der MAK-Kommission,
Herr Professor Dr. Henschler,
liebe Kollegen, meine Damen und Herren,

es ist für mich eine große Ehre, bei dieser festlichen Gelegenheit und in diesem hervorragenden Rahmen als wissenschaftliche Sekretärin des SCOEL bei Ihnen sprechen zu dürfen. Ich möchte mich dafür bei meinem SCOEL-Kollegen Professor Helmut Greim herzlichst bedanken, ebenso bei dem SCOEL-Vorsitzenden, Herrn Professor Vito Foà, dem es heute nicht gelungen ist, hier zu sein. Ich werde ihm aber umgehend aus Luxemburg über all das berichten, was er auf dem Petersberg verpasst hat.

Die Geschichte eines kohärenten Gesundheitsschutzes gegenüber Arbeitsstoffen in der EU umfasst mehrere Richtlinien, die den Schutz der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch chemische Arbeitsstoffe bei der Arbeit gewährleisten sollen. Sie ist aber nur halb so lang wie die der DFG. 1980 wurde die erste globale Rahmenrichtlinie 80/1107/EWG zum Schutz der Arbeitnehmer vor der Gefährdung durch chemische, physikalische und biologische Arbeitsstoffe bei der Arbeit angenommen. Diese wurde durch Richtlinie 88/642/EWG geändert, nachdem 1987 die Einheitliche Europäische Akte verabschiedet worden war. Die Änderung sollte die Bedeutung der Verbesserung der Sicherheit und des Gesundheitsschutzes der Arbeitnehmer am Arbeitsplatz betonen und bestimmte unter anderem, wie auf Gemeinschaftsebene Grenzwerte festgelegt werden sollten. Dabei wurde zwischen verbindlichen Grenzwerten und Richtgrenzwerten unterschieden, die von den Mitgliedstaaten bei der Festlegung der einzelstaatlichen Grenzwerte zu berücksichtigen sind.

2001 wurde eine einheitliche Richtlinie des Rates angenommen, die sogenannte „konsolidierte Chemikalien-Richtlinie“ 98/24/EG. Sie stellt Mindestanforderungen dar für den Schutz der Arbeitnehmer gegen tatsächliche oder mögliche Gefährdungen ihrer Gesundheit und Sicherheit am Arbeitsplatz durch die Wirkungen von vorhandenen chemischen Arbeitsstoffen oder aufgrund von Tätigkeiten mit chemischen Arbeitsstoffen. Im Rahmen dieser Richtlinie arbeitet zurzeit SCOEL, mit Berücksichtigung der Richtlinie 90/394/EWG für karzinogene Stoffe.

Im Januar 1990, also vor dieser Rechtsgrundlage, wurde eine „Wissenschaftliche Gruppe Sachverständiger“ (SEG) gegründet, um die Europäische Kommission bei der Festlegung von Grenzwerten am Arbeitsplatz wissenschaftlich zu beraten. Dies führte 1995 zur Einsetzung des jetzigen wissenschaftlichen Ausschusses für Grenzwerte berufsbedingter Exposition gegenüber chemischen Arbeitsstoffen, bekannt als SCOEL (Beschluss der Kommission 95/320/EG).

Die Festsetzung von Grenzwerten in der EG erfolgt über mehrere Schritte, die man folgendermaßen zusammenfassen kann:

- Mitteilung der Kommission über ein Programm für S/A/G (prioritäre Chemikalien),
- Vorlegen der benötigten wissenschaftlichen Daten (criteria documents),
- wissenschaftliche Bewertung aller verfügbaren Daten,
- Empfehlung eines Grenzwertes (SUM documents),
- wissenschaftliche Anhörung und endgültige Fassung,
- förmliche Anhörung,
- technische Annahme.

SCOEL beschäftigt sich ausschließlich mit den drei mittleren Vorgängen der soeben aufgeführten Punkte, und ich möchte in dem Zusammenhang betonen, dass technische und ökonomische Aspekte eines bestimmten Wertes von anderen Ausschüssen geprüft werden.

Es ist die Hauptaufgabe des SCOEL, die Europäische Kommission wissenschaftlich zu beraten, besonders bei Legislativvorschlägen über Expositionswerte für chemische Stoffe (im Sinne der 98/24/EG und der 90/394/EG).

Davon abhängige Aufgaben sind:

- verfügbare wissenschaftliche Informationen prüfen,
- die Beziehung zwischen Exposition und Effekten bewerten,
- „OELs“ empfehlen in der Form von 8-Stunden-TWA, 15-Minuten STEL, Biologischen Werten und weiteren Hinweisen (Hautresorption, sensibilisierende Effekte, ungenügende Datenlage, usw.).

Viele dieser Konzepte können Sie in der von der DFG jährlich veröffentlichten „Arbeitsbibel“ bestens nachschlagen.

Die 21 SCOEL-Mitglieder sind unabhängige Sachverständige, tätig in Chemie, Toxikologie, Epidemiologie, Arbeitsmedizin und Arbeitshygiene. Sie werden von der Europäischen Kommission über die Mitgliedstaaten ausgewählt, sodass man über Spezialisten der wichtigsten Fachbereiche verfügen kann. Die Liste der Mitglieder wird bei jedem Mandat im Amtsblatt der EG veröffentlicht.

Der SCOEL tagt viermal jährlich. Personen mit besonderen Fachkenntnissen werden eventuell zur Teilnahme an Sitzungen eingeladen. Das Sekretariat wird von den Dienststellen der EG wahrgenommen. An den Sitzungen nehmen Vertreter der Kommission teil. Der Vorsitzende wird vom SCOEL ernannt.

Die Arbeitsweise des Ausschusses beruht auf einer „case-by-case“-Bewertung:

- Jede einzelne Empfehlung wird durch alle zugrundeliegenden Daten gestützt.
- Kritische Effekte und Wirkungsmechanismen werden so ausführlich wie möglich beschrieben.
- NOAEL und/oder LOAEL werden angegeben, sowie auch das Extrapolationsverfahren und sämtliche quantitative Daten.

Ansonsten wird eine kontinuierliche Überprüfung aller wissenschaftlichen Faktoren durchgeführt, die zu einer neuen Stellungnahme führen könnten oder sollten.

Eine solche Revidierung wird schon seit einigen Sitzungen im Bereich der Gentoxizität, insbesondere bei der Bewertung von Kanzerogenen besprochen. Die Gentoxizität stellt nach wie vor eine ständige Evolution dar. Es existieren zahlreiche Angriffsmöglichkeiten bzw. Endeffekte, die von einem rein strukturellen

Standpunkt aus gesehen, von dem linearen DNA-Molekül bis zu einem Chromosom in Metaphase in Anspruch genommen werden können.

Nun gehören Makromoleküle aber zu Zellen, die ebenfalls über eine bestimmte Kinetik verfügen. Die Zellen bilden weiter Gewebe mit verschiedenen metabolischen Kompetenzen, die bei gleichen Spezies unterschiedlich sind – ganz zu schweigen von der Tatsache, dass gentoxische Effekte oft *in vitro* oder bei Prokaryonten bestimmt werden. Es ist also bei gentoxischen Effekten besonders wichtig, den Wirkungsmechanismus bzw. die Wirkungsmechanismen genau zu verstehen, bevor ein bestimmtes Extrapolationsverfahren oder sonstige Vorgehensweisen zur Ableitung eines OELs erfolgen. In dem Sinne arbeitet SCOEL, ebenso wie auch die MAK-Kommission und andere (inter-)nationale Ausschüsse und wissenschaftliche Gremien.

Eine interessante Zusammenfassung der verschiedenen Möglichkeiten bei der Festlegung von OELs für Karzinogene, anhand des mechanistischen Verständnisses des Stoffes, wurde neulich von Professor Bolt beim SCOEL dargestellt. Durch die vielfältigen mechanistischen Möglichkeiten kann in vier Hauptgruppen eingeteilt werden:

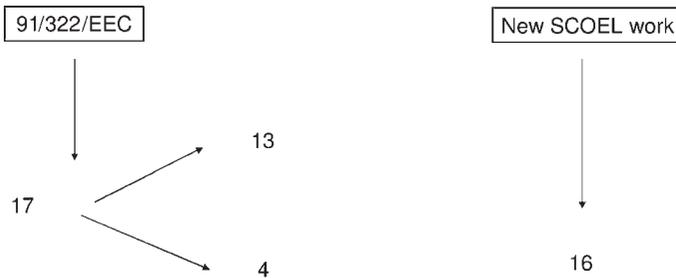
(A) „Non-threshold“ gentoxische Karzinogene (DNA-reaktive Substanzen); beim „low-dose assessment“ ist ein lineares „non-threshold“ (LNT)-Modell anzuwenden;

(B) Gentoxische Karzinogene, für die zurzeit keine hinreichenden Informationen vorliegen, um einen Schwellenwert abzuleiten. Man kann wegen wissenschaftlicher Unsicherheit das LNT-Modell als „default assumption“ anwenden, und es weiter mit dem „precautionary principle“ untermauern;

(C) Gentoxische Karzinogene mit geringer Wirkungsstärke, oder bei denen andere nicht-gentoxische Mechanismen eine wichtige Rolle spielen, für die man einen „praktischen“ Wert ableiten kann;

(D) Nicht-gentoxische Karzinogene (Aneugene, Topoisomerasenhemmende Substanzen, usw.); ein gut begründeter NOAEL ist bei diesen Substanzen abzuleiten.

Gesundheitsbasierte OELs werden von SCOEL nur für Karzinogene der Gruppen C und D abgeleitet (wie Formaldehyd und Chloroform). Für Karzinogene der Gruppen A und B wird ein „risk assessment“ durchgeführt, wenn es die vorliegenden Daten ermöglichen (wie bei 1,3-Butadiene und Benzol). Andere Gremien



- Annahme bei Sitzung des TPC 05/10/05

Abbildung 1: Entwurf einer neuen Richtlinie der Kommission zur Festlegung einer zweiten Liste von Arbeitsplatz-Richtgrenzwerten.

werden beteiligt, wenn ein „nicht-gesundheitsbasierter“ OEL festzulegen ist.

Resultat der SCOEL-Beratung sind Richtgrenzwerte, die von der Kommission veröffentlicht werden. Gestern wurde bei der Sitzung des TPC (Technical Progress Committee) der Entwurf einer neuen Richtlinie der Kommission zur Festlegung einer zweiten Liste mit vom SCOEL bearbeiteten Werten für 33 Substanzen angenommen, von denen 17 aus der alten Richtlinie 91/322/EEC stammen (4 davon mit neuen Werten) und 16 aus der neuen Arbeit vom SCOEL.

Wir freuen uns auf die weitere Zusammenarbeit mit der MAK-Kommission und hoffen, auch weiterhin tüchtig von ihr zu lernen. Auf jeden Fall: Herzliche Glückwünsche, DFG!

Terry Gordon

US TLV Chemical Substances Committee

Introduced by Professor Dr. Helmut Greim: Now I would like to ask Terry Gordon to take over. Terry Gordon is the chairman of the TLV Committee of the ACGIH, the American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Terry Gordon is Professor of Environmental Medicine at NYU School of Medicine, welcome: Terry.

Ladies and Gentlemen,

My apologies, but today my speech will be in English. It is truly an honor to be here today to take part in the celebration of the 50th anniversary of the MAK Commission. The MAK Commission and the Threshold Limit Value (TLV) Committee have worked hard in developing sound occupational exposure limits and there has been a long history of our collaboration.

Obviously, ACGIH is a non-profit organization and frankly, I can't imagine an occupational exposure limit-setting committee that would be for profit. We are also a non-governmental organization founded by the American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH) in 1938 and the TLV Committee is made up of members from all occupationally-related disciplines including epidemiology, industrial hygiene, occupational medicine, and toxicology. The committee members are all volunteers who are involved in the development of scientific guidelines and publications related to occupational exposure limits.

There is a long history, in fact a parallel history, between the TLV Committee and the MAK Commission. The TLV Committee and the MAK Commission were both created in the mid-20th century. The TLV Committee's first occupational exposure limits were published in 1946. There were 150 substances on this first list and they were initially called maximal allowable concentrations (MACs). For some reason that is lost to history, ACGIH re-named our occupational exposure limits from MACs to TLVs in 1948.

But, of course, the phrase 'MAC or MAK' would still be used in the future.

It must be noted that the first ACGIH list of occupational exposure limits, much like the initial MAK list, consisted of limit values only. The TLV committee began to write documentation containing a justification for each of the TLVs in 1955 and, by 1958, 207 substances were complete with documentation as well as an occupational exposure limit. Admittedly, in most cases, these were very short documents.

The history of occupational exposure limits has a dynamic history, however, and there's been change throughout the last 50 years for both the TLV committee and the MAK Commission. There have been a number of important additions and changes to the TLV process and I am certain that similar changes have been considered by the MAK Commission. For the TLV committee, the significant changes have included the addition of skin and carcinogen notations which were explained in a new appendix added to our annual TLV Booklet. In addition, we considered the problem of excursion factors and peak exposure to occupational agents and the need to have TLVs for physical agents. I would like to note that the 'TLV Committee' is not actually the proper name of our committee. It is actually the Chemical Substances TLV Committee, because in 1968, a Physical Agents TLV Committee was formed followed by the Biological Exposure Indices Committee in 1983. All of these and a number of other changes have been a positive outcome of the dynamic processes that guide occupational exposure limit setting bodies such as the TLV committee and the MAK Commission.

Despite the great physical distance between Germany and the U. S., there have been harmonization efforts between the TLV committee and the MAK Commission. For a long period of time, there has been a liaison from the MAK Commission to the TLV Committee. From 1979 to 1992, Dr. George Kimmerle served not only as liaison to our Committee, he also served as a consultant and was a very active contributor. Gerry Kennedy, who served with him on the Miscellaneous Substances (sub)Committee (MISCO) for a number of years has expressed to me his wish that Dr. Kimmerle was still a consultant to the MISCO subcommittee. Dr. Kimmerle was especially active in TLVs related to pesticides as well as reviewing and writing other documentations. Obviously,



Figure 1: During the planning stage for the MAK-TLV Meeting in 1995. Prof. Dr. John Doull, Chairman of the TLV Committee at the time; Dr. Heidrun Greim, Prof. Dr. Helmut Greim (left to right).

Dr. Kimmerle served as much more than a liaison between the two committees.

From 1992 to the present, Prof. Dr. Helmut Greim, as Chair of the MAK Commission, has been instrumental in carrying on as liaison of the MAK Commission to our Committee. Moreover, he has been the driving force for harmonization between the two committees in terms of both the occupational limit values as well as the criteria used to set those values. Prof. Dr. Greim was also the leader in organizing the 1997 meeting between the MAK Commission and the TLV Committee in München. The photograph in Figure 1 was taken in 1995 during the planning stage for the MAK-TLV Meeting. In the photograph (left to right) are: Prof. Dr. John Doull, Chairman of the TLV Committee at the time; Dr. Heidrun Sterzl-Eckert, whose name, as everyone here knows, has changed and is still a critical member of the MAK Commission Staff; and Prof. Dr. Greim, of course.

The joint meeting took place at the Institute of Toxicology at the GSF in 1997. Several issues regarding the harmonization of occupational exposure limits were discussed including carcinogen classifications, particle size classifications, peak exposure values, immune sensitization issues, skin notations, and biological expo-

sure indices and BATs. For discussion on all these issues, there was one TLV Committee member and one MAK Commission member who set up the foundation for discussion of each of these subjects. There was also focused discussion on 18 substances, in particular, for which there were vast differences between the occupational exposure limit published by the MAK Commission and the TLV Committee. There was also discussion on 17 substances for which there were TLVs and no MAK values. In regards to this particular subject, more work is needed to keep this harmonization process going as issues were resolved for some but not all of these 35 substances.

As I have said, Prof. Dr. Greim has been the liaison from 1992 to the present and he has been involved in successfully maintaining interactions between the two organizations. In particular, Prof. Dr. Greim and TLV committee members organized a short 'Satellite Meeting' in conjunction with the 37th Annual Meeting of The Society of Toxicology in Seattle in 1998. This meeting was entitled "Developing occupational exposure values from toxicology and epidemiology studies" and primarily, from the point of view of our two occupational exposure limit setting bodies, we decided to look at carbon black and diesel exhaust and see how we might develop new occupational exposure limits for both.

The function of a liaison has been a two-way street. From 1992 to 1998, Karl Rozman served as a TLV Committee member and as a liaison back to the MAK Commission. Dr. Rozman was an active member of the TLV Committee and worked closely with Prof. Dr. Doull in preparation for the 1997 meeting in München.

ACGIH has a tradition of honoring people for their contribution to the tasks of ACGIH's Chemical Substances TLV committee. In 2002, Prof. Dr. Greim was recognized by ACGIH and the TLV Committee for his hard work and efforts at harmonizing the activities between both committees. Unfortunately, the staff at ACGIH takes such occasions as opportunities to 'roast' people, in the sense of Dean Martin's 'comedy roasts', and I still don't understand the story that made Professor Greim the recipient of a rubber chicken.

So what is the future for the MAK Commission and the TLV Committee? As Chair of the TLV committee, I would like to stress that we're going to continue to meet together and collaborate on central elements which are vital in the development of occupatio-

nal exposure limits. I read the original guidelines for the MAK Commission just before I came here to this celebration and, not surprisingly, the policies and goals for our two committees are very, very similar. We depend on certain essential elements for developing occupational exposure limits. These essential elements include the use of published or peer-reviewed science, dedicated volunteerism, and professional integrity and judgement. Both committees value and rely on our scientific freedom and independence and are not concerned about politics and economics. Of course, in North America, we unfortunately do not enjoy the freedom from being sued by those stakeholders who don't like our work!

Finally, rather than looking at the past joint efforts of our two committees, I look forward to these two committees walking forward in the future hand in hand and developing sound, strong OELs to protect workers everywhere – just as this photograph (Figure 2) shows Dr. Rozman and Prof. Dr. Greim walking hand in hand to deliver soup to 60 hungry members of the MAK Commission and the TLV committee during the joint meeting in 1997. In conclusion, I would like to thank you very much for the honour to participate in your 50th anniversary celebration. Thank you very much and I look forward to our future work together in the next 50 years.

Prof. Dr. Greim: Terry, thank you very much for your nice presentation. What I also would like to indicate is that we had been sitting together on the bus this morning and we are planning some kind of joint committee meeting in the near future with the TLV and I hope we can realize it.



Figure 2: During the meeting between the MAK Commission and the TLV Committee in München (1997). Dr. Rozman, Prof. Dr. Greim (left to right).

Gunnar Johanson

Nordic Expert Group

President of the Deutsche Forschungsgemeinschaft,
Chairmen, committee members and secretariat of the
MAK Commission,
Ladies and gentlemen,
Colleagues and friends,

I am very honored and happy for the invitation to join you today in the celebrations of the 50th anniversary of the MAK Committee.

I bring warm greetings and best wishes from the Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals, from the Swedish Criteria Group for OELs, and from the Karolinska Institute in Stockholm.

It is in the role as chairman of the Nordic Expert Group that I am standing here now, so allow me to explain briefly what NEG is.

NEG consists of scientists from the Nordic countries representing toxicology, occupational hygiene and occupational medicine. Our main task is to produce full criteria documents to be used by the regulatory authorities of the Nordic countries as the scientific basis for setting occupational exposure limits for chemical substances. We provide dose-response and dose-effect relationships, and identify critical effects and critical effect levels. We do not propose health-based OELs, as the actual setting of the OEL is a national concern. NEG was formed in 1977 and has so far produced about 150 criteria documents. All are available at the NEG website. The NEG documents are used not only by the Nordic authorities but also for example by the SCOEL committee of the European commission, the TLV and DECOS committees and, I believe, also by the MAK committee.

I have only been working with OELs for about 15 years, first with the Swedish Criteria Group and later on also with NEG and SCOEL. It is an ongoing learning process and I would like to especially mention three leaning points:



Figure 1: Members of NEG: Karin Sörig Hougaard (Denmark); Jill Järnberg (Sweden) (front row, from left); Vidar Skaug (Norway); Vidir Kristjánsson (Iceland); Kai Savolainen (Finland); Gunnar Johanson, Chairman of NEG (Sweden) (back row, from left).

1. The first one is that OELs are a cornerstone in improving the work environment.

Much can be said about this, there are many problems with lack of exposure measurements, lack of toxicological data, rapidly changing working conditions et cetera. Still, I believe it is the way to go. Developing and using OELs help us distinguish the less dangerous from the more dangerous chemicals, to focus our resources on the most important problems, and to manage the tricky balance between taking advantage of modern technologies while counteracting the dangers.

2. *The second point is that the MAK committee has contributed tremendously to the development of OELs.*

And this is worldwide, not only in Germany. And not only by providing numerical values for numerous chemicals, but more so by providing expertise and by establishing and developing principles and procedures including science based decisions, transparency, peer-review, international collaboration et cetera. And additionally by creating a marketplace where more scientists may grow into the role of experts.

Behind a successful institution like MAK there are, of course, a number of dedicated, hard-working and knowledgeable individuals: I cannot mention everyone by name, let me just tell you that I see examples of this at every meeting with SCOEL in Luxembourg, with very active and valuable contributions by Professor Greim, Professor Bolt and Dr. Ziegler-Skylakakis.

3. *The third point is that the development of OELs goes on.*

This is a continuous story, with new chemicals coming up, new production technologies, new scientific tools, new toxicological data and new ideals among scientists and the public.

So finally, on behalf of the Nordic Expert Group, congratulations to the excellent work you have done over the years. But there is still a lot to do and you are greatly needed for many years to come.

Thank you!

Carolien Bouwman

Dutch Expert Committee on Occupational Standards

On behalf of the President of the Health Council of the Netherlands and the Chairman of the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, I congratulate the chairman, members and the secretariat of the Senatskommission on their 50th or golden anniversary.

First of all I would like to give you a short introduction to the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, DECOS, a committee of the Health Council of the Netherlands. The procedure for setting Maximal Accepted Concentrations in the Netherlands resembles the situation in Germany regarding a clear separation between the scientific discussion and the political. In the Netherlands MAC-values for substances at the workplace are derived in a three-step procedure. First, DECOS recommends a health-based occupational exposure limit for a given substance. As a second step the Social and Economic Council examines the technical and economical feasibility of the health-based OEL. Finally, the State Secretary of Social Affairs and Employment sets a legally binding MAC-value.

DECOS can be considered as the little sister of the Senatskommission. The committee has 12 members, they are invited based on their personal expertise, not as a representative of their organization or institute, and have different disciplines and affiliations. Next year the committee has its 30th anniversary.

The relationship between the Senatskommission and DECOS is much younger, but does exist for at least more than a decade. The Health Council and its secretariat have always highly appreciated this contact. Being invited as a guest for the meetings of the MAK-Commission gives us the opportunity to witness and learn from the thorough approach and interesting discussions on health effects of substances in workplace air.

Since several years the secretariats have extended their cooperation by exchanging work programs, scientific publications and documents. In this way we benefit from each others work,

both committees can be more efficient and thus, make more progress in the risk assessment of chemical substances.

A clear demonstration of and a step forward in the cooperation between the MAK-Commission and the Health Council was the much appreciated participation of Professor Greim in the Council's International Committee on Updating of Occupational Exposure Limits. This committee evaluated the foundation of nearly 200 old MAC-values for their health protection. Despite the discussion on extrapolation factors in the committee, there was generally agreement between the members on the scientific data such as the critical effect and the no-observed-adverse-effect level of a given substance. In fact this committee was a good example of a successful international cooperation, be it small-scale.

From our part we look forward to continuing and enhancing the cooperation with the MAK-Commission and the heart-warming relationship with the secretariat. In our opinion a cooperation like this is the first step to a European cooperation in setting occupational exposure limits for the workplace. With the future challenge of REACH (i. e. Registration, evaluation and authorization of chemicals), cooperation between the European member states in dividing the work load and in harmonizing procedures will gain even more importance.

I wish the MAK-Commission a grand celebration today and a successful prolongation for the next 50 years.

Yang Lei

Commission of Occupational Limits of China

Sehr geehrte Damen und Herren,

ich freue mich, dass ich an dieser 50-Jahr-Feier der MAK-Kommission teilnehmen darf.

Im Namen der Chinesischen Kommission für arbeitsmedizinische Normen gratuliere ich der deutschen MAK-Kommission ganz herzlich zu ihrem 50. Geburtstag. 50 Jahre dieser Kommission, das ist wie ein Mann im Alter von 50 Jahren. Sie haben viel Arbeit geleistet, um die Gesundheit der Arbeiter zu schützen. In den 50 Jahren ihres Bestehens ist die deutsche MAK-Kommission berühmt geworden, weltweit.

In China haben wir auch eine Kommission für arbeitsmedizinische Normen und Grenzwerte für etwa 300 Chemikalien. Bei der Begründung eines Grenzwerts fragt man immer: Was sagt die MAK-Kommission? Warum wird der Grenzwert auf diesem Niveau festgesetzt?

Wir haben eine Zusammenarbeit mit der Kommission, um die Begründungen der MAK-Werte ins Chinesische zu übersetzen. Das ist eine umfangreiche Arbeit und von großer Bedeutung für die chinesischen Arbeiter. Bei dieser Gelegenheit danke ich der DFG nochmals für die Unterstützung.

In China gibt es sehr viele Menschen, 1,3 Milliarden, eine Werkstätte für die Welt. Durch die Entwicklung der Wirtschaft passieren immer mehr Arbeitsunfälle. Auch die Zahl der Berufskrankheiten, wie Silikose, steigt. 500 000 Patienten mit Silikose werden in China geschätzt. Wir haben viel von der MAK-Kommission und von der DFG in Deutschland gelernt. Sie haben uns viel geholfen. Ich hoffe sehr, dass unsere Zusammenarbeit weiter vertieft werden kann.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit, meine Damen und Herren.

II Vorträge

Die Gründungsphase(n) der MAK-Kommission

Dietrich Henschler

Erste Phase

Zunächst bedarf es einer Klärung, was unter „Gründungsphase“ zu verstehen ist. In Wirklichkeit hat es zwei Gründungsphasen gegeben. Die erste von 1955 bis 1965 unter dem Vorsitz von Wilhelm Neumann, danach mit einem kurzen Interregnum unter Gerhard Hecht bis 1968. In dieser Zeit hat die Kommission drei MAK-Listen herausgegeben, die nur Kopien der amerikanischen TLV-Listen waren; nur wenige anderslautende Einträge stammten aus der Kommission selbst. Man führte auf den jährlichen Sitzungen Diskussionen über allgemeine Aspekte des Arbeitsschutzes, deren Ergebnisse jedoch kaum Eingang in die Listen fanden. Der Bundesarbeitsminister veröffentlichte die als Empfehlung gefassten Listen in seiner offiziellen Hauszeitschrift „Bundesarbeitsblatt“, womit sie – wie man sich ausdrückte – „normative Bedeutung“ für den Arbeitsschutz in der Bundesrepublik erlangten. Diese erste Gründungsphase habe ich selbst nicht erlebt.

1968 kündigte dann das TLV-Committee in USA das Copyright zum Abdruck seiner Liste auf, was einen völligen Neuanfang und folglich eine Umstrukturierung der MAK-Kommission erforderte. Insofern ist es auch formal zutreffend, von einer zweiten Gründungsphase in der Zeit danach zu sprechen. Sie beginnt 1968 mit meinem Eintritt ins Amt des Kommissionsvorsitzenden, das ich bis 1992, also 24 Jahre innehatte. Auf die dabei gesammelten Erfahrungen konzentrieren sich daher im Wesentlichen meine folgenden Ausführungen.

Vorgeschichte

Zuvor aber noch ein kurzer Rückblick auf das historische Vorfeld. Es ist wichtig für das Verständnis von Mandat und Arbeitsweise der Kommission.

MAK-Werte sind eine deutsche Erfindung. Das hat zwei Gründe:

(1) Ab der Mitte des 19. Jahrhunderts blühte in Deutschland eine höchst innovative Chemieindustrie auf. Mit der Fertigung einer ständig wachsenden Zahl v. a. organischer Chemikalien ereigneten sich viele akute Vergiftungen. Als Antwort darauf richteten die großen Unternehmen Polikliniken ein. Sie behandelten nicht nur Notfälle akuter Vergiftungen, sondern entwickelten einen produktionsorientierten Arbeitsschutz zur Erhaltung der Leistungsfähigkeit ihrer hochqualifizierten Belegschaft.

(2) Bismarcks Sozialgesetzgebung erzwang systematische Ansätze einer wirksamen Prävention in allen Gefährdungsbereichen bis in kleine Unternehmen hinein. Hier war der wissenschaftliche Sachverstand der Universitäten in den Fächern Toxikologie und Hygiene gefordert. Es gehört zu den miraculösen Begebenheiten der Industriegeschichte, dass die entsprechenden Initiativen nicht von den industriellen Ballungszentren an Rhein, Main und Ruhr ausgingen. Vielmehr findet man die Keimzelle im Königreich Bayern, einem damals reinen Agrarland. Es war der geniale Hygieniker Max v. Pettenkofer, Bauernsohn aus dem Niederbayerischen, der die Idee der Einführung gesundheitlich verträglicher Grenzwerte am Arbeitsplatz fasste und fortentwickelte. Sein Schüler K. B. Lehmann, 1886 als junger Privatdozent auf den neugegründeten Hygiene-Lehrstuhl nach Würzburg berufen, ermittelte in steten, jahrzehntelangen Untersuchungen Arbeitsplatz-Grenzwerte, gestützt auf Versuche an Labortieren und freiwilligen Probanden, sowie auf die Kontrolle der abgestuft einwirkenden Konzentrationen luftgetragener Schadstoffe mit chemisch-analytischer Technik. 1886 erschien seine erste Arbeit über Salzsäure und Ammoniak. Ab 1919 gesellte sich der Toxikologe F. Flury hinzu. Er hatte in Berlin-Dahlem ab 1915 mit dem Inaugurator des chemischen Krieges, Fritz Haber, die Grundgesetzmäßigkeiten der Schadwirkung toxischer Gase bearbeitet und brachte so gewonnenes, vertiefen-

des theoretisches Wissen in die Zusammenarbeit mit K.B. Lehmann ein. Die jahrzehntelangen gemeinsamen Bemühungen fanden ihren Niederschlag in zwei Standardmonografien (Flury u. Zernik, Schädliche Gase 1931; Lehmann u. Flury, Toxikologie und Hygiene der technischen Lösemittel, 1939). Bis 1938 wurden Grenzwerte für etwa 100 Stoffe erarbeitet, die später das amerikanische TLV-Committee als wesentliche Quelle seiner ersten Liste benutzte. Nach dem Krieg führte W. Neumann die Würzburger Tradition fort, das Institut wurde zum „Vorort“ der MAK-Werte.

Zweite Phase

Diese Tradition mag im Jahre 1968, als die Kommission verwaist war, für den damaligen Generalsekretär der DFG, Herrn Carl Heinz Schiel, der Grund gewesen sein, mich zu einem Gespräch nach Godesberg zu bitten. Er trug mir dabei den Vorsitz der MAK-Kommission an. Ich lehnte sofort und entschieden ab und gab zu bedenken: Ich war soeben auf einen neu gegründeten Lehrstuhl berufen. Ein Team musste quasi aus dem Nichts aufgebaut werden. Ein Institutsneubau war zu planen und auszurüsten. Ich hatte ein riesiges Vorlesungsprogramm praktisch allein zu bestreiten. Auch wollte ich ein Lehrbuch schreiben. Kurzum: Die Fachwelt erwartete von mir Erfolge und Bewährung in Forschung und Lehre; die MAK-Bearbeitung galt als wissenschaftlich wenig anspruchsvoll und stand nicht eben hoch im Kurs.

Herr Schiel beharrte auf dem Angebot. Der Senat habe schon so entschieden. Man könne die Kommissionsarbeit ja auch wissenschaftlich aufwerten. Die DFG sei zu weitergehender Unterstützung bereit. Ich solle die Sache überdenken. Ich erbat Bedenkzeit und arbeitete ein völlig neues Konzept aus. Dessen wesentliche Punkte waren:

- wissenschaftlich anspruchsvolle Bearbeitung aktueller Probleme der Gewerbetoxikologie, auch über die MAK-Werte-Aufstellung hinaus,
- jährliche Überarbeitung und Herausgabe der MAK-Werte-Liste,

- Erarbeitung ausführlicher wissenschaftlicher Begründungen aller Stoffbewertungen und Einstufungen und deren Veröffentlichung, mithin volle Transparenz der Entscheidungsfindung,
- Förderung von kommissionseigenen Forschungsarbeiten durch die DFG über ein besonderes Budget,
- völlige Unabhängigkeit der Kommission in der Prioritätensetzung bei der Gestaltung des Arbeitsprogramms,
- Einstimmigkeit bei den Beschlüssen über Einträge in die MAK-Werte-Liste,
- Gründung von Arbeitsgruppen mit selbstständiger Programmgestaltung,
- Schaffung eines Kommissionssekretariates und dessen Ausstattung mit hinreichend Stellen und Etat.

Nach Abstimmung mit dem Präsidium der DFG stimmte der Generalsekretär zu; nicht ohne gewisse Bedenken hinsichtlich des finanziellen Aufwandes und der geforderten, völligen Unabhängigkeit. Beides waren ungewohnte Elemente im Reigen der damals bestehenden Senatskommissionen.

Neubeginn

Diese Bedenken konnten bald entkräftet werden. Die Mitgliedschaft der Kommission wurde rasch und fast vollständig erneuert und verjüngt, wobei der Senat meine Vorschläge weitgehend berücksichtigte. Die Startphase verlief stürmisch. Es war ja die Ablösung einer altgedienten Generation durch ausschließlich junge Wissenschaftler. Sie wurde von der Euphorie des frühen Erfolges beflügelt. Die geplanten Arbeitsgruppen wurden rasch konstituiert. Sie nahmen bei hoher Sitzungsfrequenz die Arbeit unverzüglich auf. Die Hauptlast lag dabei auf der Gruppe „Aufstellung von MAK-Werten“. Diese nahm auch die Bewertung und Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe vor; eine kluge Entscheidung, wie sich später zeigen sollte. Die in den Gruppen erarbeitete-

ten Empfehlungen wurden in einer jährlich abgehaltenen Plenarsitzung diskutiert und zur Entscheidung gebracht, die endgültige Abstimmung erfolgte aus formalen Gründen schriftlich. Ab 1969 erschienen die überarbeiteten Listen in jährlichem Abstand.

Mit diesem Wandel zum Attraktiven und Effektiven wurde die Kommission zu dem, was den Anlass des heutigen Jubiläums gab.

Ich halte hier kurz inne, um eine wichtige Facette des rasch sich einstellenden Erfolges zu beschreiben. Dieser wäre nicht möglich gewesen ohne die engagierte Mitarbeit einer Reihe jüngerer Toxikologen aus der Industrie. Sie waren durch die praktische Alltagserfahrung im heterogenen Feld der Industrietoxikologie hochkompetent, ihre Mentorfunktion in den Unternehmen machte sie in gewissem Maße unabhängig bei der Bearbeitung auch spezieller Problemfelder. Auf ihnen ruhte während der ersten Jahre der Neugründung die Hauptlast. Dafür gebührt ihnen Dank. Später gab es auch gelegentlich kritische Phasen der Zusammenarbeit; sie wurden aber stets durch den Appell zur Solidarität unter Wissenschaftlern, der vom DFG-Präsidium nachdrücklich unterstützt wurde, überwunden. Erst allmählich kam durch die Heranbildung eines Fachnachwuchses an den Universitätsinstituten ein Ausgleich zustande.

Ab 1972 erschienen dann die ausführlichen wissenschaftlichen Begründungen, bald als „rote Ringbuchsammlung“ bekannt, in jeweils jährlichem Abstand und zeitabgestimmt zur MAK-Werte-Liste. Dieses Produkt der selbstaufgelegten Begründungspflicht war in seinem Format ein Novum, indem sämtliche Kenntnisse zur Stoffwirkung beigezogen und kritisch überprüft wurden und ausführlich dargelegt wurde, aufgrund welcher Informationen ein MAK-Wert so und nicht höher oder tiefer angesetzt wurde, bzw. warum eine Einstufung als krebserzeugend und nicht anders erfolgte. Oder auch: weshalb die zurzeit verfügbaren Daten noch nicht zur gültigen Bewertung ausreichen und was noch zur Auffüllung der Kenntnislücken erforderlich ist. Auf diese Weise zwang die Kommission jegliche Diskussion auf die rein wissenschaftliche Ebene und schützte sich vor unqualifizierten Angriffen von außen. Diese Argumentationsintensität war in der Tat ein Novum. Es setzte sich bald breit im gesamten Gesundheits- und Umweltschutz durch und wurde in vielen nationalen und internationalen Regelungssektoren nachvollzogen, insofern sah sich die Arbeitsstoffkommission in einer Pionierfunktion, nicht nur im Arbeitsschutz, sondern im gesamten Grenzwertbereich.

Folgen des Erfolges

Die so erfolgreiche Startphase erbrachte eine Fülle neuer Bewertungen und Einstufungen in kurzer Zeit. Das erzeugte sehr bald bei der betroffenen Industrie, z. T. aber auch bei den zuständigen Behörden, Unsicherheit, Ungemach, auch zunehmend Kritik. Man beklagte, von restriktiven Standardsetzungen überrascht zu werden, es bleibe zu wenig Zeit für angemessene Änderungen im Arbeitsschutz. Im Gegenzug brachte die Kommission vor, ihre Arbeitsergebnisse seien Empfehlungen, deren Umsetzung – also auch die Berücksichtigung der Zeit – sei Sache der Obrigkeit. Was diese gesellschaftspolitisch z. T. gewichtigen Folgen anbelangt, so sind wir in der Tat unsere Tätigkeit unbekümmert, ja blauäugig angegangen. Es war das damalige DFG-Präsidium, das eine Lösung anregte und einleitete: In einem Gespräch zwischen Kommission und Arbeitsministerium wurde festgelegt: Die Kommission kündigt beabsichtigte Änderungen und Neuaufnahmen vorher an und beteiligt die betroffenen Industrieverbände – diese vertreten jedoch ausschließlich von einschlägigen Sachverständigen – an der Diskussion der relevanten, wirkungsbezogenen Informationen. So entstanden die „gelben Seiten“ der MAK-Werte-Liste, die ab 1980 alle beabsichtigten Neuaufnahmen und Überarbeitungen ankündigen und die Industrie zur Mitarbeit durch vorab eingereichte Schriftsätze auffordern. Ausdrücklich sollte es sich nicht um „Hearings“ des üblichen Verständnisses handeln, sondern um rein wissenschaftliche Diskurse.

Neue Arbeitsfelder

Im Laufe der 24 Jahre, über die ich zu berichten habe, sind der Kommission mehrere neue, wichtige Aufgaben zugewachsen:

Bis 1968 führte die MAK-Liste nur fünf krebserzeugende Stoffe auf, ohne Kommentar, quasi als Fußnote. Zu dieser Zeit begannen große Bemühungen in anderen Ländern, Stoffe in der Umwelt und am Arbeitsplatz auf krebserzeugendes Potenzial zu überprüfen: das

NTP in USA und die IARC der WHO in Lyon. Als Ergebnis fielen Daten zur Kanzerogenität in zunehmender Dichte an. Die Kommission hatte sie aufzugreifen und zu bewerten. Anders als z. B. die USA sah die Kommission keine Möglichkeit, für notorisch krebs-erzeugende Stoffe gesundheitlich unbedenkliche Grenzwerte, also MAK-Werte, aufzustellen und zu begründen. Vielmehr gab sie diese Aufgabe an den inzwischen beim BMA etablierten Ausschuss gefährliche Arbeitsstoffe (heute AGS) ab. Dieser erstellt stattdessen sogenannte TRK-Werte. An deren Definition, die technologische und sozio-ökonomische Machbarkeit mit einbezieht, war die Kommission beteiligt. Dieses Prinzip hat sich bis heute erhalten, es wird inzwischen in den meisten Ländern so praktiziert. Zugleich führte die Kommission ein neues Klassifizierungssystem ein: A1 (eindeutig beim Menschen kanzerogen), A2 (eindeutig im Tierversuch) und B (begründet verdächtig). Von 1971 bis circa 1988 stieg die Zahl der in den drei Kategorien erfassten Stoffe exponentiell an. Die Befassung mit krebserzeugenden Stoffen stellt bis heute das dominierende Arbeitsfeld der Kommission dar.

Später kamen weitere, neue Arbeitsfelder mit jeweils eigenen Bewertungskriterien hinzu. Ich zähle sie hier nur auf und enthalte mich einer inhaltlich vertiefenden Darstellung, sie ist den späteren Spezialreferaten vorbehalten:

- erbgutändernde Wirkungen,
- fruchtschädigende Wirkungen,
- Grenzwerte in biologischem Material (BAT-Werte); vor der Einführung dieser neuen Kategorie fand eine lebhafte Diskussion zwischen Toxikologen und Arbeitsmedizinern der Kommission statt, mit dem Ergebnis: MAK- und BAT-Werte dürfen in ihrem Wirkungsbezug nicht dissoziieren, sie sind über die Regeln der Toxikokinetik wirkungsäquivalent zu verknüpfen,
- Luftanalysen,
- Analysen in biologischem Material; zur Entwicklung des sogenannten Biomonitoring haben mehrere Kommissionsmitglieder durch eigene Forschungsarbeiten beigetragen,
- Kühlschmierstoffe als besonders schwieriges, heterogenes Gebiet,

- ein System der Expositionsspitzenbegrenzung,
- und – last not least – das wichtige Gebiet der Stäube. Auf dem Sektor der faserförmigen Stäube haben Kommissionsmitglieder durch eigene Forschung maßgeblich zur systematischen Klassifizierung und Risikobewertung beigetragen.

Anfechtungen

Bei allen Erfolgen, die der stürmische Arbeitsfortschritt brachte, ist die Tätigkeit der Kommission nicht ohne Störungen, ja Behinderungen von außen geblieben. Etwa ab Ende der 70er Jahre erhob sich Kritik von Juristen, die in der Industrie tätig oder von dieser beauftragt waren; sie wurde selbst in die Führungsgremien der DFG getragen. Man zweifelte an der Legitimation der Kommission, Entscheidungen von großer wirtschaftlicher Tragweite ohne weitere Kontrollinstanz zu treffen. Tatsächlich hatte die Kommission als erstes Gremium die ökonomisch schwergewichtigen Stoffe Benzol, Asbest und Passivrauchen als krebserzeugend eingestuft, z. T. Jahre oder gar Jahrzehnte vor dem Rest der Welt, ohne dass eine Verfahrensordnung den Ablauf der Entscheidungsvorgänge nach außen hätte sichtbar werden lassen. Man reklamierte Verzerrungen des internationalen Wettbewerbs durch die von der Kommission getroffenen Bewertungen. Gegen die Einstufungen von Passivrauchen und Holzstaub wurde Klage erhoben. Die DFG hat die Prozesse für die Kommission geführt und obsiegt. Durch diesen Ausgang des in breiten Bevölkerungskreisen verfolgten Streits sah sich die Kommission in ihrer Maxime bestätigt: bei voller Transparenz nur der wissenschaftlichen Wahrheitsfindung verpflichtet. Diese juristische Kampagne führte schließlich 1989 zur Festlegung einer Satzung zu Mandat und Arbeitsweise der Kommission, die seither der jährlichen MAK-Liste anhängt.

Die gerichtlichen Auseinandersetzungen fielen in eine Zeit, in der naturwissenschaftliche Forschung ganz allgemein in die Kritik geriet. In der Öffentlichkeit verbreitete sich zunehmend Misstrauen gegenüber der Tätigkeit der Wissenschaftler. Die Unvoreingenommenheit des Wissenschaftlers in der Politikberatung wurde

in Zweifel gezogen, als Zoon politicon sei er wie jeder andere subjektiven Einflüssen ausgesetzt. Man zitierte Popper allenthalben. So wurde auch die Objektivität von Grenzwertsetzungen in Zweifel gezogen. Eine Schmähchrift erschien, betitelt „Die Grenzenlosigkeit der Grenzwerte“. Der Präsident einer nachgeordneten Bundesbehörde formulierte: „Grenzwerte sind Schall und Rauch.“ Das war im besonderen auf die MAK-Werte gemünzt. Die Kommission hat sich in jenen Jahren in langen Diskussionen mit diesen Herausforderungen auseinander gesetzt. Das Ergebnis war: Sie hat an ihren Maximen keine Abstriche gemacht, sondern sie hat an ihrem wissenschafts-ethisch begründeten Kodex unverbrüchlich festgehalten. Die DFG hat ihrerseits, gestärkt durch die richterlichen Entscheidungen, der Kommission ihr Vertrauen uneingeschränkt erhalten. Wäre damals ein Einbruch erfolgt, die Kommission bestünde wohl nicht mehr in der Fassung, die sie sich nun über 50 Jahre erhalten hat.

Wertungen

Versucht man, ein Urteil über die zweite „Gründungsphase“ der Arbeitsstoffkommission zu formulieren, so wird man nicht umhin kommen, sie als Erfolgsmodell zu charakterisieren. Dieses wurde zum Vorbild für viele andere Gremien im Lande und darüber hinaus. Die Europaunion hat wichtige Bewertungssysteme der Kommission übernommen. Ein wesentliches Erfolgskriterium darf ich anführen: In den 24 Jahren, die ich für die Kommission zu verantworten habe, hat keine ihrer Bewertungen und Einstufungen als fehlerhaft korrigiert oder zurückgenommen werden müssen. Doch soll das umfassende Urteil selbst anderen überlassen bleiben. Es gab eine systematische Bestandsaufnahme und kritische Bewertung aller Gremien weltweit, die sich mit Arbeitsschutzstandards beschäftigen, durch die amerikanische Soziologin Sheila Jasanoff. Dabei erhielt die DFG-Kommission denkbar gute Noten. Und kürzlich äußerte sich ein bekannter amerikanischer Wissenschaftler, B.D. Goldstein, der sich intensiv mit der Politikberatung durch Wissenschaftler beschäftigt, wie folgt: „Similarly, European scientific bodies such as the highly effective German Commission

have set maximum allowable concentrations of workplace chemicals and have been accorded for more independence from legal oversight and have fewer requirements to balance membership than similar U. S. scientific advisory committees."

Bleibt mir, der DFG Dank abzustatten für ihre verständnisvolle, insgesamt großzügige Förderung. Sie hat der Kommission volle Unterstützung gegeben, in guten Zeiten wie in kritischen Situationen, und ihr das Vertrauen unverbrochen erhalten. Die DFG wiederum konnte dem Mittelgeber, dem Staat, gegenüber die Arbeitsergebnisse der Kommission als gesellschaftspolitisch bedeutsamen Nutzen ins Feld führen. Dank möchte ich auch allen Kommissionsmitgliedern sagen, die an den Erfolgen der zweiten „Gründungsphase“ tätigen Anteil hatten. Und besonderer Dank gilt auch den Damen des Kommissionssekretariats; sie haben in hochkompetenter Weise das von den Kommissionsmitgliedern im Ehrenamt Erarbeitete in das Format jener Dokumente umgesetzt, die nun in unseren Bibliotheken einen nicht unbedeutenden Platz einnehmen.

Aufgaben und Erfolge der Kommission

Helmut Greim

Meine Damen und Herren,

im Namen der Kommission möchte ich mich bei meinen Vorrednern Herrn Prof. Winnacker, dem Präsidenten der Deutschen Forschungsgemeinschaft und Herrn Prof. Henschler, meinem Vorgänger im Amte des Vorsitzenden und allen denen, die uns Grußworte überbrachten, herzlich dafür danken, dass sie die Arbeit der Kommission so positiv gewürdigt haben. Zweifellos hat sich die Kommission im Laufe ihres Bestehens Ansehen und Respekt im In- und Ausland erworben. Dies beruht auf der hohen Motivation und Fachkompetenz ihrer Mitglieder und der wissenschaftlichen Sekretariate. Wichtige Voraussetzung für den Erfolg sind aber auch die exzellenten Rahmenbedingungen, die uns die Deutsche Forschungsgemeinschaft gewährt und die insbesondere von Herrn Henschler während der Zeit seines Vorsitzes geschaffen worden sind. Dies sei hier besonders erwähnt und dafür sei der besondere Dank der derzeitigen Kommission ausgesprochen.

Nachdem Arbeit und Erfolge der Kommission bis 1992 dargestellt worden sind, möchte ich über die Rahmenbedingungen der Kommissionsarbeit und die wichtigsten Ergebnisse der folgenden zwölf Jahre berichten und dabei einige Themen hervorheben, mit denen sich die Kommission besonders beschäftigte.

Voraussetzungen für eine erfolgreiche Kommissionsarbeit

Eine wichtige Voraussetzung für die erfolgreiche und reibungslose Arbeit der Kommission ist die außerordentlich gute Unterstützung seitens der DFG, die es ermöglicht, sowohl beim Vorsitzenden als auch bei den Arbeitsgruppenleitern wissenschaftliche Sekretariate einzurichten. Diese haben die Aufgabe, sämtliche Vorschläge und Dokumente der Kommission wissenschaftlich zu überprüfen und zu überarbeiten. Das ist ein notwendiger Luxus, der anderen Kommissionen nicht gegeben ist. Diese Überprüfung aller Dokumentationen im Sinne eines Peer Review ist für die Verlässlichkeit der Aussagen der Kommission von extremer Bedeutung. Dadurch lässt sich auch begründen, dass im Gegensatz zu ähnlichen internationalen Gremien auch Wissenschaftler aus der Industrie in die Kommission berufen werden können. Es kann immer darauf verwiesen werden, dass eine Beeinflussung der Entscheidung durch nicht-wissenschaftliche Argumente ausgeschlossen ist, da immer eine Überprüfung der erarbeiteten Dokumente durch die wissenschaftlichen Sekretariate vorgenommen wird.

Besonders hervorzuheben ist, dass der Kommission die Möglichkeit eingeräumt wird, neben den Mitgliedern und ständigen Gästen auch Experten für spezielle Fragestellungen zu den Sitzungen einzuladen. Damit ist gewährleistet, dass immer der neueste Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis berücksichtigt wird. Ein weiterer wichtiger Gesichtspunkt ist das Aufzeigen von Forschungsbedarf. Wie von Herrn Henschler bereits dargestellt, war eine seiner Bedingungen seinerzeit, dass die Kommission Forschungsaufgaben empfiehlt bzw. Forschungsaufgaben definiert und die DFG bereit ist, die entsprechenden Projekte zu fördern. Die Palette der auf diese Weise geförderten circa 50 Forschungsprojekte reicht von wirkungsmechanistischen Studien über analytische Methoden bis hin zu Verfahren für die Festlegung von BAT-Werten. Eine solche Fördermöglichkeit ist auch eine Motivation für alle Kommissionsmitglieder, und sie unterstützt ihre Forschungstätigkeit, die als Voraussetzung für eine Mitgliedschaft in der Kommission angesehen wird. Ohne eigene wissenschaftliche Aktivität ist eine unangreifbare Bewertung von Chemikalien

nicht möglich und würde sich bald in unflexiblen Aktivismus erschöpfen.

In diesem Jahr wurde eine wichtige Neuerung eingeführt: Die Grenzwert- und Einstufungsvorschläge, welche die Kommission in der MAK- und BAT-Werte-Liste jährlich veröffentlicht, werden für ein halbes Jahr zur wissenschaftlichen Diskussion gestellt. Dieses Verfahren eröffnet die Möglichkeit, der Kommission neue wissenschaftliche Erkenntnisse und Kommentare und Argumente vor der endgültigen Verabschiedung vorzulegen. Die eingegangenen Stellungnahmen werden von der Kommission überprüft, diskutiert und gegebenenfalls berücksichtigt, bevor die vorgeschlagenen MAK- und BAT-Werte sowie Einstufungen endgültig in der Liste des darauf folgenden Jahres umgesetzt werden. Dieses Verfahren wurde in der Vergangenheit wiederholt diskutiert, war aber zunächst abgelehnt worden. Ich habe die Gegenargumente wohl verstanden, denn die Einführung dieses Verfahrens könnte als Hinweis interpretiert werden, dass die Kommission in ihren Entscheidungen unsicher ist. Aus Gründen der Nachvollziehbarkeit unserer Bewertungen, aber auch zur Verbesserung der Akzeptanz der Vorschläge durch die Betroffenen aus den verschiedenen Bereichen hat die Kommission schließlich doch dieses Verfahren eingeführt. Welche Fülle und Art von Kommentaren eingehen werden, wird sich zeigen. Nach den Erfahrungen anderer Gremien, wie TLV und SCOEL, die in gleicher Weise verfahren, gehen wenige für die Bewertung relevante und damit zu berücksichtigende Anmerkungen ein. In der Regel dürfte es zu keiner Abänderung unserer Vorschläge kommen. Es zeigt jedoch die Bereitwilligkeit der Kommission, sich der wissenschaftlichen Kritik zu stellen.

Ergebnisse der Kommissionsarbeit

Die MAK- und BAT-Werte-Liste enthält gegenwärtig etwa 1000 Stoffe, und es wurden seit 1971 insgesamt etwa 14 000 Seiten als Begründungen veröffentlicht. Davon sind, und das möchte ich ganz besonders betonen, etwa 150 aktualisierte frühere Einträge mit neu erstellten Begründungen. Diese Aktualisierung alter Begründungen ist eine wichtige Aufgabe der Kommission, die

gewährleistet, dass die in der MAK- und BAT-Werte-Liste stehenden Werte den neuesten wissenschaftlichen Erkenntnissen entsprechen. Bei der Mitte der 90er Jahre begannen Überprüfungen wurden ferner zahlreiche Stoffe identifiziert, deren Werte seinerzeit von der TLV-Kommission ohne schriftliche Begründung übernommen wurden. Diese wurden im sogenannten Crash-Programm in den vergangenen Jahren überprüft, und es wurden Begründungen erstellt.

Die Begründungen werden nicht nur in deutscher, sondern auch in englischer Sprache veröffentlicht. Dies hat neben ihrer internationalen Verfügbarkeit den großen Vorteil, dass die Kommission die Begründungen auch ausländischen Kommissionen zur Verfügung stellen kann. Damit können sich die Kommissionen nicht nur gegenseitig in ihrer Arbeit unterstützen, sondern sie nutzen auch die gleiche Datenbasis, was wiederum zur Harmonisierung der Bewertungen beiträgt.

Ich möchte mich in diesem Zusammenhang bei allen, die sich um die Drucklegung und Umsetzung unserer Begründungen in die Druckfassung bemühen, herzlich bedanken, nämlich bei den Mitarbeitern des Verlags Wiley-VCH. Durch eine hervorragende Kooperation ist es gelungen, sowohl die deutsche als auch die englische MAK- und BAT-Werte-Liste im Internet zu veröffentlichen und auch zunehmend die englisch- und deutschsprachigen Begründungen ins Internet zu stellen. Dadurch können die einzelnen Begründungen abgerufen werden, was sicherlich zu einer weiteren Verbreitung der Begründungen führen wird.

Neue Bewertungskriterien

Die Kommission sieht eine ihrer wichtigsten Aufgaben darin, Kriterien für die Bewertung von Chemikalien zu erarbeiten und Forschungsbedarf zu definieren [1–17].

Nach langjähriger intensiver Diskussion wurden Mitte der 90er Jahre neue Bewertungskriterien für kanzerogene Stoffe eingeführt. Die im nationalen und internationalen Bereich übliche Einteilung nach Kategorie 1 (krebserzeugend beim Menschen), Kategorie 2 (krebserzeugend im Tierversuch) und Kategorie 3,

der Verdachtskategorie, wurde um zwei Kategorien ergänzt, um den Wirkungsmechanismus eines Stoffes mit berücksichtigen zu können.

Die Kategorie 4 betrifft Stoffe, die aufgrund der Kenntnis des Wirkungsmechanismus als nicht primär genotoxisch angesehen werden und für die sich ein Grenzwert ableiten lässt, bei dessen Einhaltung kein Krebsrisiko gegeben ist. In der MAK- und BAT-Werte-Liste heißt es genau: „Stoffe mit krebserzeugender Wirkung, bei denen ein nicht-genotoxischer Wirkungsmechanismus im Vordergrund steht und genotoxische Effekte bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes keine oder nur eine untergeordnete Rolle spielen. Unter diesen Bedingungen ist kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten. Die Einstufung wird insbesondere durch Befunde zum Wirkungsmechanismus gestützt, die beispielsweise darauf hinweisen, dass eine Steigerung der Zellproliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung im Vordergrund stehen. Zur Charakterisierung eines Risikos werden die vielfältigen Mechanismen, die zur Kanzerogenese beitragen können, sowie ihre charakteristischen Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehungen berücksichtigt.“

Der zweiten neuen Kategorie 5 werden genotoxisch wirkende Kanzerogene zugeordnet, für die ein Grenzwert ermittelt werden konnte, bei dessen Einhaltung kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Der Text in der MAK- und BAT-Werte-Liste lautet: „Stoffe mit krebserzeugender und genotoxischer Wirkung, deren Wirkungsstärke jedoch als so gering erachtet wird, dass unter Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes kein nennenswerter Beitrag zum Krebsrisiko für den Menschen zu erwarten ist. Die Einstufung wird gestützt durch Informationen zum Wirkungsmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und durch toxikokinetische Daten zum Spezies-Vergleich.“ Als Basis für die Grenzwertfindung bei diesen bisher nur wenigen Stoffen dienen Daten zum Wirkmechanismus, zur Dosisabhängigkeit und detaillierte Kenntnisse der Toxikokinetik, die eine quantitative Aussage zum Krebsrisiko des Menschen bei einer bestimmten Exposition erlauben. Diese Vorgehensweise wurde nach intensiver Diskussion innerhalb der Kommission in wissenschaftlichen Fachzeitschriften veröffentlicht. Die Kritik kam vor allem von regulatorischer Seite, da die Einstufungskriterien nicht den üblichen international geltenden Kriterien entsprechen. Von wissenschaftlicher

Seite wurden sie dagegen überwiegend begrüßt, da sie dem Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis entsprechen. Die aufgrund der Kommentare überarbeiteten Kriterien wurden durch neue Beispiele ergänzt und erneut veröffentlicht.

Die Vorschläge haben großes internationales Interesse gefunden, zumal auch von anderen Gremien und Institutionen wie der US Environmental Protection Agency, der IARC, aber auch von der Europäischen Kommission diskutiert wird, inwieweit neuere Erkenntnisse zu kanzerogenen Wirkungsmechanismen, Toxikokinetik und Dosis-Wirkungsbeziehungen für die Bewertung von Kanzerogenen berücksichtigt werden können. So plant ECETOC einen Workshop, in dem verschiedene Einstufungskriterien diskutiert werden, um der Europäischen Kommission Vorschläge für neue Bewertungskriterien zu unterbreiten. Auch in der überarbeiteten Präambel der IARC-Veröffentlichungen wird darauf hingewiesen, dass Informationen zum Wirkungsmechanismus mit bei der Endbewertung berücksichtigt werden sollen. Dieser Hinweis wurde unter anderem ausgelöst durch die scharfe Kritik früherer Präsidenten der IARC an der Entlassung einiger Stoffe aus der Kategorie 2. Bei diesen Stoffen wurde aufgrund der Kenntnis des Wirkungsmechanismus geschlossen, dass die kanzerogene Wirkung nachweislich beim Menschen keine Rolle spielt und dass damit die Einstufung als Kanzerogen nicht sinnvoll ist. Die geübte Kritik macht deutlich, dass eine Berücksichtigung moderner Erkenntnisse der Krebsforschung bei der Bewertung und Klassifizierung von Kanzerogenen nur zögerlich vorankommt. Hier hat die Kommission zweifellos eine Vorreiterrolle übernommen.

Ein weiteres Ergebnis, das unter Herrn Henschlers Vorsitz bereits vorbereitet wurde, ist die Bewertung von Fasern und Stäuben. Präsident Winnacker hatte ja bereits auf die Auseinandersetzung mit der Industrie im Zusammenhang mit der Bewertung von p-Aramid hingewiesen: Eine Produktbezeichnung für diese Faser wurde nach einigen Auseinandersetzungen mit dem Hersteller aus der MAK- und BAT-Werte-Liste gestrichen und durch die chemische Bezeichnung p-Aramid ersetzt. Ob dies tatsächlich nötig war, sei dahingestellt, da die Produktbezeichnung auch von den Wissenschaftlern der produzierenden Firma und in allen wissenschaftlichen Veröffentlichungen verwendet wurde. Der endgültigen Bewertung dieser Fasern sind intensive Diskussionen vorangegangen. Ausgangspunkt waren unklar definierte Tumoren in

der Lunge, die von verschiedenen Gruppen unterschiedlich bewertet wurden. Um die Bedeutung dieser Veränderungen bewerten zu können, wurde von der Kommission 1996 ein Workshop organisiert, zu dem international auf diesem Gebiet arbeitende Pathologen eingeladen wurden. Im Jahr 2000 wurde der zweite Workshop in München ausgerichtet, in dem die wirkungsmechanistischen Grundlagen der kanzerogenen Wirkung von Fasern und Stäuben diskutiert wurden. Die Definition der kritischen, vor allem auf der Persistenz der Fasern beruhenden Eigenschaften, die zur kanzerogenen Wirkung führen, hatte erhebliche praktische Konsequenzen. Die Industrie stellt seither in zunehmendem Maße Fasern her, die nicht mehr biopersistent sind, aber die gleichen Eigenschaften besitzen wie die bis zu diesem Zeitpunkt produzierten Fasern mit langer Verweilzeit in der Lunge.

Als weitere Beispiele für die Erarbeitung neuer Bewertungskriterien seien hier die in internationalen Fachzeitschriften zur Diskussion gestellten Kriterien für sensibilisierende Arbeitsstoffe, für keimzellmutagene Stoffe, für hautresorptive Stoffe und für biologische Leitwerte genannt. Ferner wurde eine Arbeitsgruppe über Leitsubstanzen für PAH gebildet, mit dem Ergebnis, dass Benzo[a]pyren nicht mehr als Leitsubstanz verwendet werden sollte. Vielmehr wird vorgeschlagen, die Konzentration der einzelnen Komponenten innerhalb eines Gemisches zu bestimmen und unter Berücksichtigung der Wirkungsintensität der einzelnen Substanzen eine quantitative Gesamtbewertung des Gemisches vorzunehmen.

Auch die Erarbeitung und Veröffentlichung von Kriterien für die Anwendbarkeit historischer Kontrollen hat international großes Echo gefunden, und die Veröffentlichung ist in die 2006 überarbeitete Präambel der „IARC Monographs“ aufgenommen worden. Anlass für diese Veröffentlichung war, dass bei der Auswertung von Langzeit-Kanzerogenitätsstudien häufig Daten über spontane Tumorraten aus vorangegangenen Studien herangezogen werden. Dafür müssen jedoch bestimmte Kriterien erfüllt sein, die von der Kommission ausgearbeitet und veröffentlicht wurden.

Die von Herrn Henschler bereits erwähnten Kriterien für die Einstufung von Stoffen in eine Schwangerschaftsgruppe werden derzeit überarbeitet. Durch größere Flexibilität in der Verwendbarkeit neuerer Informationen wird es zukünftig besser möglich sein, z. B. durch Berücksichtigung toxikokinetischer Daten Aussagen

darüber zu treffen, ob bei Einhaltung des MAK-Wertes mit einer fruchtschädigenden Wirkung zu rechnen ist. Eine Veröffentlichung, die diese Kriterien vorstellt, ist in Vorbereitung.

Internationale Zusammenarbeit

Für die Kommissionsarbeit von besonderer Bedeutung ist die intensive Kooperation mit vergleichbaren internationalen Kommissionen. Besonders enge Zusammenarbeit besteht mit dem TLV-Komitee und dem SCOEL. Im SCOEL sind derzeit zwei Mitglieder der Kommission vertreten. Durch regelmäßige Teilnahme an den Sitzungen des TLV-Komitees, was eine intensive Vorbereitung vonseiten des wissenschaftlichen Sekretariats für die in den Sitzungen diskutierten Stoffe erfordert, ist ein enger Informationsaustausch gewährleistet, der zur Harmonisierung von Grenzwerten und Einstufungskriterien führt und nicht zuletzt Doppelarbeit vermeidet. In diesen Gremien wird bei der neuen Bearbeitung eines Stoffes zunächst immer überprüft, ob in den anderen Kommissionen bereits Informationen zu diesem Stoff vorliegen. Ist dies der Fall, so werden diese Informationen und Begründungen zur Verfügung gestellt. Dies führt zu einer enormen Erleichterung bei der Bearbeitung der Stoffe und da von den gleichen Daten ausgegangen wird, in den meisten Fällen zu übereinstimmenden Werten und Einstufungen. Mit Stolz kann ich mich der Einschätzung von Herrn Henschler anschließen, dass die Begründungen unserer Kommission die ausführlichsten und präzisesten sind und viele europäische oder amerikanische Werte und Einstufungen auf unseren Begründungen beruhen.

Enger Informationsaustausch besteht weiterhin mit den niederländischen, österreichischen und schweizer Kommissionen zur Festlegung von Grenzwerten von Arbeitsstoffen, von denen regelmäßig Vertreter an den Sitzungen unserer Kommission teilnehmen, sowie der nordischen Kommission. Alle Kommissionen tauschen untereinander ihre Begründungen aus.

In diesem Zusammenhang sei auch erwähnt, dass die Begründungen der MAK- und BAT-Werte gegenwärtig ins Chinesische übersetzt werden und dort übernommen werden sollen.

Ausblick

Die Kommission hat sich im Laufe ihres Bestehens große nationale und internationale Anerkennung erworben, was mir aus Gesprächen und aus den Erfahrungen im Umgang mit anderen internationalen Kommissionen immer wieder bestätigt wird. Eine wichtige Voraussetzung für diese hervorragende Arbeit ist das von der DFG gegebene Mandat der wissenschaftlichen Freiheit und Unabhängigkeit, die gute finanzielle Ausstattung und Unterstützung vonseiten der DFG, die Zusammensetzung der Kommission und die hohe fachliche Kompetenz und Motivation der Mitglieder und nicht zuletzt der wissenschaftlichen Sekretariate. Dadurch ist gewährleistet, dass sich die Kommission bei ihrer Arbeit auf den neuesten Stand der wissenschaftlichen Erkenntnis stützt und ausschließlich wissenschaftliche Kriterien für die Bewertung von Arbeitsstoffen heranzieht. Für viele Mitglieder besteht die Attraktivität und Motivation darin, die Erkenntnisse und das Know-how, das sie durch ihre wissenschaftliche Tätigkeit gesammelt haben, in die Praxis umzusetzen.

Wichtig ist auch die langfristige Planbarkeit der Kommissionsarbeit. Ich begrüße es daher außerordentlich, dass durch den Beschluss des DFG-Direktoriums und des Senats meine Nachfolge bereits frühzeitig diskutiert und geklärt worden ist. Im Jahr 2007 wird Frau Hartwig anlässlich der Plenarsitzung die Leitung der Kommission übernehmen. Diese Übergabe ist als Zeichen dafür zu sehen, dass die Kontinuität der Kommission gegeben ist, ganz im Widerspruch zu Meinungen, dass durch SCOEL und andere internationale Gremien und das neue europäische Regelwerk für Chemikalien REACH die Arbeitsstoff-Kommission der DFG überflüssig werde. Für diese zukunftsorientierte Unterstützung von Seiten der DFG möchte ich mich herzlich bedanken, und ich sehe daher sehr positiv in die Zukunft.

Literatur

- [1] Adler ID, Andrae U, Kreis P, Neumann HG, Thier T, Wild D: Vorschläge zur Einstufung von Keimzellmutagenen. *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 34: 400–403, 1999
Recommendations for the categorization of germ cell mutagens. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 428–432, 2000
European Journal of Genetic and Molecular Toxicology, Juni 2000 (www.swan.ac.uk/cget/ejgt1.htm).
- [2] Angerer J, Glatt HR, Luch A, Norpoth KH, Roßbach B, Schwabe R, Seidel A: Polycyclische aromatische Kohlenwasserstoffe. Wiley-VCH, Weinheim, 2004
- [3] Boorman GA, Brockmann M, Carlton WW, Davis JMG, Dungworth DL, Hahn FF, Mohr U, Richter-Reichhelm HB, Turnsov VS, Wagner BM: Classification of cystic keratinizing squamous lesions of the rat lung: Report of a workshop. *Toxicol Pathol* 24: 564–572, 1996
- [4] Borm P: Munic Workshop on Evaluation of fiber and particle toxicology: an introduction.
In dem Heft 6 weitere Veröffentlichungen zu Toxikokinetik, Mechanismen (Genotoxizität, oxidativer Stress) und Teststrategien zur Bewertung von Fasern und Stäuben. *Inhalat Toxicol* 14: 1–118, 2002
- [5] Cohen JT, Carlson G, Charnley G, Coggon D, Delzell E, Graham JD, Greim H, Krewski D, Medinsky M: A comprehensive evaluation of the potential health risks associated with occupational and environmental exposure to styrene. *J Toxicol Environ Health B*, 5: 1–265, 2002
- [6] Drexler H: Assignment of skin notation for MAK values and its legal consequences in Germany. *Int Arch Occup Environ Health* 71: 503–505, 1998
- [7] Greim H, Brinkmann B, Pohlentz-Michel C, Ziegler-Skylakakis K: The necessity of developing new criteria for carcinogen classification of fibers by the MAK Commission. *Inhalat Toxicol* 12: 419–425, 2000
- [8] Greim H, Reuter U: Classification of carcinogenic chemicals in the work area by the German MAK Commission: current examples for the new categories. *Toxicology* 166: 11–23, 2001
- [9] Greim H, Borm P, Schins R, Donaldson K, Driscoll K, Hartwig A, Kuempel E, Oberdörster G, Speit G: Toxicity of fibers and particles – Report of the Workshop held in Munich, Germany, 26–27 October 2000. *Inhalat Toxicol* 13: 737–754, 2001
- [10] Greim H, Gelbke H-P, Reuter U, Thielmann HW, Edler L: Evaluation of historical control data in carcinogenicity studies. *Hum Exp Toxicol* 22: 541–549, 2003

- [11] Hofmann A, Bolt HM, Gelbke H-P, Norpoth KH: MAK-Werte und Schwangerschaft: Sachstandsbericht. *Arbeitsmed Sozialmed Präventivmed* 23: 191–193, 1988
- [12] Hofmann A: Fundamentals and possibilities of classification of occupational substances as developmental toxicants. *Int Arch Occup Environ Health* 67: 139–145, 1995
- [13] Jakob J, Seidel A: Zur Problematik der Verwendung von Benzo[a]pyren als Leitkomponente für das PAH-bedingte karzinogene Potential in Umweltmatrices. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 62: 239–246, 2002
- [14] Neumann HG, Thielmann HW, Filser JG, Gelbke H-P, Greim H, Kappus H, Norpoth KH, Reuter U, Vamvakas S, Wardenbach P, Wichmann HE: Vorschläge zur Änderung der Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe (Abschnitt III der MAK- und BAT-Werte-Liste). *Arbeitsmed Sozialmed Umweltmed* 32: 298–304, 1997
Proposed changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. *Regul Toxicol Pharmacol* 26: 288–295, 1997
- [15] Reuter U, Heinrich-Hirsch B, Hellwig J, Holzum B, Welsch F: Evaluation of OECD screening tests 421 (reproduction/developmental toxicity screening test) and 422 (combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test). *Reg Tox Pharmacol* 38: 17–26, 2004
- [16] Schnuch A, Lessmann H, Becker D, Diepgen TL, Drexler H, Erdmann S, Fartasch M, Greim H, Kricke-Helling P, Merget R, Merk H, Nowak D, Rothe A, Stropp G, Wallenstein G, Uter W: Designation of substances as skin sensitizing chemicals: a reply. *Hum Exp Toxicol* 24: 157–159, 2005
- [17] Seeber A, Bolt HM, Gelbke H-P, Miksche L, Pawlik K, Rüdiger HW, Triebig G, Ziegler-Skylakakis: *Verhaltenstoxikologie und MAK-Grenzwertfestlegungen*. Wiley-VCH, Weinheim, 1997

Die MAK-Kommission: Anmerkungen eines Mitglieds der Kommission aus der chemischen Industrie

Heinz-Peter Gelbke

Das Angebot, zum 50-jährigen Jubiläum der Kommission einen Beitrag aus der Sicht der chemischen Industrie beizusteuern, habe ich gern und ohne Zögern angenommen, da ich seit über 25 Jahren in dieser Kommission tätig bin. In dieser Zeit habe ich nicht nur viel von dieser Arbeit profitiert, sondern auch an vielen Entscheidungen mitgewirkt und sie in die praktische Umsetzung hineingetragen. Dabei muss man sich bewusst sein, dass die Erkenntnisse der Kommission ambivalent von der chemischen Industrie aufgenommen werden können: Die Industrie muss sich manches Mal auf neue Grenzwerte und neue Bedingungen einstellen, was zu Investitionen, Änderungen in den Produktionsverfahren oder Substitution von Substanzen führen kann. Die damit verbundenen Aufwendungen werden naturgemäß kritisch betrachtet. Andererseits hat eine wissenschaftlich fundierte Bewertung für die chemische Industrie eine große Bedeutung, da sie eine sichere Grundlage für die Gestaltung der Arbeitsplätze darstellt, um gesundheitliche Schädigungen für die Beschäftigten zu vermeiden. Bei allen Problemen, die einzelne Bewertungen der Kommission mit sich bringen können, wurde der hohe Stellenwert der Kommissionsarbeit für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz von der chemischen Industrie nie in Frage gestellt.

Wegen der angesprochenen Ambivalenz und da es kaum eine einheitliche Position der chemischen Industrie über alle Entscheidungen geben kann, werde ich im Folgenden nur meine persönlichen Einschätzungen als ein Mitglied der Kommission, das in der chemischen Industrie beheimatet ist, wiedergeben.

Wir alle, die chemische Industrie mit ihren Beschäftigten, die Öffentlichkeit und auch die Behörden, benötigen die Kommission als unabhängiges wissenschaftliches Gremium mit breiter Expertise und anerkannter Kompetenz zur Bewertung möglicher gesundheitlicher Auswirkungen von Chemikalien. Dabei können

sich solche Bewertungen nur auf die verfügbaren Daten stützen, die zugegebenermaßen nicht in allen Fällen in ihrer ganzen Breite verfügbar sind. Da alle toxikologischen Endpunkte bewertet werden müssen, ist eine breite Expertise erforderlich, die übergreifend die einzelnen Fachgebiete zusammenführen muss. Dies ist durch die Zusammensetzung der Kommission in einmaliger Art gewährleistet, da Kollegen aus Hochschule, Behörde und Industrie ihre Erfahrungen in Toxikologie, Medizin, Epidemiologie, Chemie und Biochemie sowie Psychologie in enger Zusammenarbeit zusammentragen. Die Erfahrungen, die man hierbei sammeln kann, dürften eine große wissenschaftliche Bereicherung für jeden darstellen, der an den Entscheidungen der Kommission mitwirkt.

Die Erfolge der Kommission lassen sich zum einen anhand einfacher Zahlen darstellen: Bis zum heutigen Zeitpunkt wurden etwa 840 Substanzen bewertet. Von diesen konnte etwa 300 Substanzen ein MAK-Wert zugeordnet werden.

Kritiker können einwenden, was bedeuten schon 840 bewertete Substanzen bei der doch viel größeren Zahl von Stoffen, mit denen in der chemischen Industrie umgegangen wird? Nach REACH, der anstehenden europäischen Chemikaliengesetzgebung, werden etwa 30 000 Chemikalien industriell hergestellt bzw. verarbeitet. Aber bei diesen 840 von der Kommission bearbeiteten Substanzen handelt es sich in erster Linie um diejenigen mit den höchsten Produktionsvolumina und mit breiten Expositionsmöglichkeiten. Entsprechend dem wissenschaftlichen Anspruch der Kommission zeichnen sich viele dieser Substanzen durch eine breite, teilweise heterogene Datenbasis aus, und die betrachteten Endpunkte haben eine besondere gesundheitliche Relevanz, z. B. krebserzeugende, keimzellschädigende oder fruchtschädigende Wirkung. Oft zeigte es sich jedoch auch, dass die Datenlage für die Ableitung eines Grenzwertes nicht ausreichte. Dies traf auf etwa 180 Substanzen zu (Einordnung in die Gruppe II b). Eine solche Bewertung ist als Aufforderung an die chemische Industrie zu verstehen, die Datenbasis zu verbreitern.

Stellen die oben genannten Zahlen ein einfaches numerisches Kriterium für den Erfolg der Kommissionsarbeit dar, so ist das wissenschaftliche Niveau der erarbeiteten Begründungen zahlenmäßig nicht zu erfassen. Herr Greim und Herr Henschler haben schon auf die Anerkennung der Kommission in den verschiedensten internationalen Fachgremien hingewiesen. Dies gilt gleicher-

maßen für die chemische Industrie: Wir arbeiten heute über die Grenzen der Länder und Kontinente hinweg eng zusammen. Und immer wieder werden von unseren ausländischen Kollegen die Bewertungen der Kommission als Grundlage für ihre eigenen Entscheidungen herangezogen. Auch für die chemische Industrie gilt, dass die Kommissionsarbeit nicht nur eine hohe nationale, sondern insbesondere auch eine hohe internationale Anerkennung gefunden hat.

Diese quantitativen und qualitativen Erfolge beruhen nicht allein auf der Tätigkeit der Kommissionsmitglieder. Ich möchte an dieser Stelle ausdrücklich betonen, dass die hohe Effizienz und Qualifikation des Kommissionssekretariats hieran einen hohen Anteil hat, der nicht unterschätzt werden darf.

Die Bewertung von Einzelsubstanzen ist die Basis der Kommissionsarbeit, die man auch als „Routine“ bezeichnen kann. Eine wissenschaftliche Herausforderung besonderer Art war aber die Erarbeitung neuer Bewertungskonzepte, die mittlerweile weit über den nationalen Raum hinaus Beachtung gefunden haben. Diese betreffen die Kanzerogenität, die Keimzellmutagenität, die fruchtschädigenden Wirkungen, die Verhaltenstoxikologie und die sensibilisierenden Eigenschaften.

In der Bewertung der Kanzerogenität hat erstmals ein wissenschaftliches Gremium den Schritt getan, Einstufungen zu diesem Wirkungsendpunkt nicht nur aufgrund der qualitativen Datenlage nach dem „strength of evidence“ durchzuführen. Vielmehr wird zusätzlich der Wirkungsmechanismus daraufhin untersucht, ob er im Sinne einer Risikobewertung die Festlegung von Grenzwerten ermöglicht, bei denen eine nennenswerte Erhöhung des Krebsrisikos am Arbeitsplatz nicht zu befürchten ist. Dabei unterscheiden sich die beiden neu geschaffenen Kategorien 4 und 5 darin, inwieweit eine gentoxische Wirkung im Mechanismus der Kanzerogenese eine Rolle spielt.

Der Kategorie 3 A werden die Substanzen zugeordnet, die aufgrund des Mechanismus eigentlich in die Kategorie 4 oder 5 gehören, bei denen die Datenlage jedoch nicht für die Festlegung eines Grenzwertes ausreicht.

Mittlerweile wurden 16 Substanzen mit Hinweisen auf krebs-erzeugende Wirkung in die Kategorie 4 eingestuft, zwei Substanzen in die Kategorie 5 und 14 Substanzen in die Kategorie 3 A.

Dieses neue Konzept hat die Bewertung kanzerogener Substanzen weit vorangebracht. Es ist daher wichtig, dass sich seine Anwendung nicht nur auf wissenschaftliche Bewertungen in Deutschland beschränkt, sondern auch von internationalen Gremien, z. B. der IARC, übernommen wird und in die Chemikalienregulation, z. B. das Einstufungssystem der EU, Eingang findet.

Auch zu der Bewertung der Mutagenität wurde ein neues System erstellt, das klar trennt zwischen der Genotoxizität als Indikator für eine krebserzeugende Wirkung und der Genotoxizität als eigenständiges Risiko für Folgegenerationen. Das System der Kommission konzentriert sich eindeutig auf die Keimzellmutagenität. 13 Substanzen wurden in die Gruppe 2, d. h. keimzellmutagen für Säugetiere, eingestuft, 23 Substanzen in die Gruppe 3 A und 3 B mit Befunden zur Genotoxizität an Somazellen *in vivo* und Hinweisen darauf, dass die Substanz die Keimzellen erreichen kann. Schließlich wurden zwei Substanzen der Kategorie 5 zugeordnet, für die ein nennenswerter Beitrag zum genetischen Risiko nicht zu erwarten ist.

Ähnlich wie für die krebserzeugende Wirkung wurde auch für mögliche Schädigungen während der Schwangerschaft ein neues Bewertungssystem erarbeitet. Hier wurde ebenso wie bei der Keimzellmutagenität und Kanzerogenität das bislang gültige Klassifizierungssystem der EU verlassen, nämlich das, Einstufungen allein qualitativ anhand der vorliegenden Befunde vorzunehmen. Die Bewertung der Schädigungsmöglichkeiten während der Schwangerschaft erfolgt vielmehr risikobezogen unter Berücksichtigung des festgelegten MAK-Wertes und der Einwirkungsmöglichkeiten auf den Embryo oder Fötus. So wurden 15 Substanzen der Gruppe B zugeordnet, für die bei Einhaltung des MAK-Wertes eine Fruchtschädigung nicht ausgeschlossen werden kann. Dagegen konnten 113 Substanzen in die Gruppe C eingestuft werden, für die bei Einhaltung des MAK-Wertes eine Fruchtschädigung nicht zu befürchten ist. Schließlich fand sich mit 68 Substanzen eine große Zahl, die aufgrund unzureichender Daten nicht bewertet werden konnte (Gruppe II c). Wir wünschen uns, dass die EU in Zukunft dieses neu entwickelte System der MAK-Kommission übernimmt, sodass Wirkstärke und Expositionsmöglichkeiten Berücksichtigung finden können.

Eine besondere Herausforderung ist die Erarbeitung eines wissenschaftlichen, klar definierten Konzeptes, um subjektive Empfindungen des Menschen zur sensorischen Reizung, zum Geruch oder zur Belästigung für die Grenzwertfestsetzung heranzuziehen. Eine Arbeitsgruppe hat hierzu die grundlegende Strategie erarbeitet, und mehrere Workshops wurden zu diesem Thema abgehalten. Die Bedeutung dieser Wirkungen lässt sich schon daraus ablesen, dass allein seit 2001 für 19 Grenzwerte die Reizwirkung, die von Probanden oder Arbeitern berichtet wurde, für die Grenzwertfestsetzung ausschlaggebend war. Auf diesem Gebiet besteht noch weiterer Forschungsbedarf, und es müssen eindeutige Kriterien zur Differenzierung zwischen leichten, belästigenden und schließlich adversen Effekten erstellt werden.

Ein großes Arbeitspensum wurde bei der Bewertung sensibilisierender Arbeitsstoffe bewältigt. Das Konzept für die Bewertung atemwegs- und hautsensibilisierender Wirkungen berücksichtigt nicht nur tierexperimentelle toxikologische Daten, sondern auch den Umfang klinischer Erkenntnisse und die chemische Struktur. Insgesamt wurden 183 Substanzen als hautsensibilisierend bewertet, 36 Substanzen als atemwegssensibilisierend und fünf Substanzen als fotokontaktsensibilisierend. Auch dieses Bewertungskonzept, das den klinischen Erfahrungen einen hohen Stellenwert einräumt, sollte in die regulatorische Praxis Eingang finden, die sich bisher fast ausschließlich auf tierexperimentelle Daten stützt.

Entscheidungen der Kommission zu Grenzwerten oder Einstufungen erfolgen allein nach wissenschaftlichen Kriterien. Sozioökonomische Überlegungen, Fragen der Machbarkeit und des praktischen Arbeitsschutzes spielen dabei keine Rolle. Wenn dann aber die Entscheidungen der Kommission in die Praxis umgesetzt werden sollen, kann es vorkommen, dass die vorgeschlagenen MAK-Werte bei dem derzeitigen Stand der Technik nicht in allen Industriezweigen umgesetzt werden können. Vor diesem Hintergrund hatte das frühere Gefahrstoffrecht ein zweistufiges Verfahren vorgesehen: Die MAK-Kommission schlug einen auf rein wissenschaftlichen Erkenntnissen basierenden Grenzwert vor und dieser wurde vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) auf seine technische Machbarkeit in den verschiedenen Industriesektoren überprüft. Stellte sich dabei heraus, dass ein MAK-Wert bei bestimmten Verfahren nicht eingehalten werden konnte, so konnte durch den AGS ein technisch basierter Grenzwert festgelegt wer-

den. Die mit diesem Grenzwert möglicherweise verbundenen gesundheitlichen Risiken wurden jedoch zuvor durch den Beraterkreis Toxikologie des AGS bewertet.

Mit dem neuen Gefahrstoffrecht, das im Jahre 2005 eingeführt wurde, hat sich diese Situation grundlegend geändert. Künftig wird es nur noch wissenschaftlich begründete, gesundheitsbezogene Grenzwerte geben, die sogenannten Arbeitsplatz-Grenzwerte (AGW). Auf der technischen Machbarkeit basierende Grenzwerte, wie sie zuvor vom AGS festgelegt werden konnten, entfallen zukünftig. Damit werden zahlreiche der vormals existierenden Grenzwerte aufgehoben, an denen sich die Industrie bei der Auslegung ihrer Arbeitsplatzgestaltungen ausrichten konnte. Wie in Zukunft der Arbeitsschutz ohne solche Grenzwerte gestaltet werden soll, ist zurzeit eine offene Frage, denn die Industrie benötigt Grenzwerte, die in die Praxis umgesetzt werden können.

Was kann man nun tun, um wissenschaftlich fundierte, gesundheitsbasierte Arbeitsplatzgrenzwerte auch unter Berücksichtigung der Erfordernisse der Praxis festzulegen? Aus meiner Sicht ist zunächst einmal eine engere Kooperation von Wissenschaft und Praxis anzustreben: Die realen Arbeitsplatzgegebenheiten sollten bei der Grenzwertfestsetzung bekannt, aber nicht ausschlaggebend sein. Und als besondere Herausforderung muss sich die Wissenschaft mit der Frage auseinandersetzen, bei welchen Effekten es sich tatsächlich um Schädigungen für den Organismus handelt. Nicht jede beobachtete Wirkung, nicht jede molekularbiologische Veränderung ist automatisch mit einer Schadwirkung gleichzusetzen. Die angemessene Berücksichtigung fließender Übergänge von Expositionen ohne Wirkung zu solchen ohne Schadwirkung und schließlich zu solchen mit eindeutig schädigendem Potenzial ist eine der wichtigsten Herausforderungen in der wissenschaftlichen Bewertung, da uns die Zukunft immer feinere Messsonden für den Nachweis biologischer Effekte bereitstellt.

So müssen Adaptations- und Kompensationsmechanismen des Organismus von Veränderungen unterschieden werden, die eine schädigende Wirkung anzeigen. Auch ist für die regelmäßige Exposition am Arbeitsplatz eine mögliche Gewöhnung, z. B. beim Geruch, angemessen zu berücksichtigen. Und schließlich muss man sich mit der Frage auseinandersetzen, wo bei dem kontinuierlichen Übergang von tolerablen, belästigenden und schließlich adversen Wirkungen ein Grenzwert festzulegen ist. Wo ist z. B.

ein Grenzwert bei einer leichten bis deutlichen sensorischen Reizwirkung im Vergleich zu einer zytotoxischen Reizung im oberen Atemtrakt anzusetzen?

Betrachtet man zusammenfassend die Kommission im Spannungsfeld zwischen Wissenschaft, regulatorischen Anforderungen und Umsetzung in die Praxis, so sind in den 50 Jahren ihrer Tätigkeit großartige Erfolge zu verzeichnen. Die Kommission hat sich ein hohes nationales und internationales Renommee erworben, nicht nur durch die hohe Anzahl der von ihr erarbeiteten Einstufungen und Grenzwerte, sondern ganz besonders auch durch das hohe wissenschaftliche Niveau der dazugehörigen Dokumentationen. Und sie hat Pionierarbeit mit Konzepten geleistet, die die Bewertung verschiedener Endpunkte auf eine neuartige, dem wissenschaftlichen Fortschritt entsprechende Basis stellten. Andererseits dürfen aber die zukünftigen Herausforderungen nicht übersehen werden, die sich insbesondere aus der Schnittstelle zwischen regulatorischem Umfeld und Bedürfnissen in der Praxis ergeben können. Dies vor allem vor dem Hintergrund, dass die Ergebnisse der Kommission einen wichtigen Einfluss auf die Regulation von Gefahrstoffen und den Umgang mit ihnen haben. Und schließlich sollte die Kommission, wenn sie fortschrittliche Bewertungskonzepte erarbeitet hat, mit Nachdruck versuchen, diese im Chemikalienrecht auf nationaler und internationaler Ebene zu etablieren.

Aufstellung von MAK-Werten

Hermann Kappus

Ich möchte mit der Entwicklung unserer Arbeitsgruppe beginnen. Tabelle 1 zeigt eine „Ahnengalerie“.

Ich hoffe, ich trete Herrn Henschler nicht zu nahe, wenn ich irgendwie froh bin, dass er diese Arbeitsgruppe auch einmal geleitet hat, und zwar ein Jahr lang. Diejenigen, die davor Arbeitsgruppenleiter waren, kenne ich nicht, aber Herrn Antweiler kannte ich persönlich sehr gut. Ich war einmal sein Nachfolger als Abteilungsleiter im Institut für Umwelthygiene in Düsseldorf. In der MAK-Arbeitsgruppe ist diese Nachfolge nur durch Herrn Norpoth unterbrochen, der allerdings mit fast 20 Jahren am längsten Arbeitsgruppenleiter war. Wie ich sehe, ist er heute leider nicht hier.

Ich kann nicht im Detail über die Arbeit der Arbeitsgruppe während des gesamten Zeitraums ihrer Existenz berichten. In Tabelle 2 sind aber die einzelnen Stationen der Arbeit aufgelistet.

Vor der offiziellen Gründung der Arbeitsgruppe 1969 gab es schon einen Vorläufer, eine Arbeitsgruppe, die MAK- und TLV-Listen abgeglichen hat, in der aber noch keine Begründungen verfasst und veröffentlicht wurden. Voraussetzung für Letzteres war die Aufstellung von Kriterien, die ebenfalls 1969 erfolgte. Alles was wir zurzeit machen, basiert nach wie vor auf diesen ersten Entscheidungen. Hervorzuheben ist vielleicht noch, dass schon 1969

Tab. 1: Übersicht über die Leiter der Arbeitsgruppe „Aufstellung von MAK-Werten“ seit 1966.

1966–1969	Hecht (Kommissions-Vorsitzender)
1969–1972	Pritzkow
1972–1973	Henschler (Kommissions-Vorsitzender)
1973–1979	Antweiler
1979–1998	Norpoth
1998–2007	Kappus

II Vorträge

Tab. 2: Verschiedene Stationen der Arbeitsgruppe „Aufstellung von MAK-Werten“.

1966	AG „Festlegung von maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen“ <u>Aufgabe:</u> Abgleich von MAK-Liste mit TLV-Liste (keine Begründungen veröffentlicht)
1969	AG „Aufstellung von MAK-Werten“ <u>Aufgabe:</u> Begründungen verfassen und veröffentlichen (Kriterien aufgestellt)
1971	Liste kanzerogener Arbeitsstoffe aufgestellt
1972	1. Lieferung der „toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten“
1976	Kriterien und Kategorien für kanzerogene Arbeitsstoffe
1980	Ad-hoc-AG „Kanzerogene Substanzen“
1983	Kategorien zur Begrenzung von Expositionsspitzen (Ad-hoc-AG)
1985	Klassifizierung von fruchtschädigenden Arbeitsstoffen (AG „MAK-Werte und Schwangerschaft“)
1998	Erweiterung der Kategorien für kanzerogene Arbeitsstoffe (Ad-hoc-AG)
2000	Kategorien für erbgutverändernde Arbeitsstoffe (Keimzellmutagene) (Ad-hoc-AG)
2002	Neue Kategorien zur Begrenzung von Expositionsspitzen (Ad-hoc-AG)

ausschließlich nach streng wissenschaftlichen Kriterien vorgegangen wurde, und dies ist bis heute so geblieben. Die Kriterien, nach denen wir heute arbeiten, sind auch in der MAK-Liste nachzulesen. Die 1. Lieferung der toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten erfolgte schon vor über 30 Jahren. Inzwischen sind wir bei der 40.–41. Lieferung angekommen, was wirklich eine reife Leistung darstellt.

Ich muss vielleicht noch darauf hinweisen, dass der Name der Arbeitsgruppe „Aufstellung von MAK-Werten“ natürlich nicht identisch ist mit der Arbeit, die gemacht wird. Wir machen noch mehr. Wie Herr Henschler schon gesagt hat, wurden durch die Kommission zum Beispiel schon sehr früh kanzerogene Stoffe gelistet, mit deren Begründung und Kategorisierung sich die Arbeitsgruppe schon immer auseinandersetzen musste. Außerdem beschäftigen wir uns mit der Spitzenbegrenzung, die bereits von

Tab. 3: Kriterien zur Ableitung von MAK-Werten.

- 8 Stunden/Tag, 40 Stunden/Woche Expositionen gegen Gas, Dampf oder Schwebstoff (MAK-Wert ist Mittelwert mit Ausnahme von Expositionsspitzen)
 - Bei Einhaltung des MAK-Wertes Gesundheit nicht beeinträchtigt bzw. es erfolgt keine unangemessene Belästigung
 - Ableitung des MAK-Wertes aus Erfahrungen beim Menschen (arbeitsmedizinische Untersuchungen, epidemiologische Studien, Versuche mit Probanden)
 - Ableitung des MAK-Wertes aus tierexperimentellen Untersuchungen (einmalige und wiederholte Expositionen, Dosis-Wirkungsbeziehungen, NOAEL)
 - Als Ergänzung Untersuchungen zur Toxikokinetik, Metabolismus und Wirkungsmechanismus
-

den ausländischen Gästen angesprochen wurde und die erst vor wenigen Jahren auf eine neue Basis gestellt wurde. Einen breiten Raum nimmt inzwischen in den Diskussionen auch das Thema „MAK-Werte und Schwangerschaft“ ein, das früher von einer eigenen Arbeitsgruppe bearbeitet wurde. Einen wirklichen Sprung in der Vorgehensweise der Kommission und damit auch der Arbeitsgruppe bedeutete aber die Erweiterung der Kanzerogen-Kategorien und in Folge davon die Erarbeitung neuer Kategorien für Keimzellmutagene (siehe unten).

Auf die Kriterien zur Ableitung von MAK-Werten (siehe Tabelle 3) kann ich leider im Detail nicht eingehen.

Ich möchte aber noch einmal darauf hinweisen, dass MAK-Werte Mittelwerte sind. Dies muss ich in Erinnerung rufen, weil nicht nur bei Außenstehenden, sondern manchmal auch bei Kommissionsmitgliedern diesbezüglich Missverständnisse auftreten. Weil MAK-Werte ausschließlich gesundheitsbasiert abgeleitet sind, sind die Bereiche, aus denen wir sie generieren, besonders wichtig. Bereits angesprochen wurde die Epidemiologie und hier besonders die Arbeitsmedizin. Daneben helfen gezielte Versuche an Probanden weiter; naturgemäß liegen hierzu aber oft sehr wenige Daten vor. Einen wesentlichen Beitrag zur Ableitung von MAK-Werten liefern nach wie vor Tierversuche. In diesem Zusammenhang haben wir gerade gestern darüber diskutiert, ob wir rich-

Tab. 4: Einstufungen und zusätzliche Bewertungen durch die Arbeitsgruppe „Aufstellung von MAK-Werten“.

Einstufungen (häufig ohne MAK-Wert-Ableitung)

(zum Teil von anderen AGs vorgeschlagen):

- Genotoxizität, Mutagenität, Keimzellmutagenität (Kategorien 1–5)
- Kanzerogenität bei Mensch und Tier (Kategorien 1–5)

Zusätzliche Bewertungen

(zum Teil von anderen AGs vorgeschlagen):

- Expositionsspitzen (Kategorie 1: lokal reizende Stoffe, Kategorie 2: resorptiv wirksame Stoffe, Überschreitungsfaktoren, Momentanwerte)
 - MAK-Werte und Schwangerschaft (Kategorien A–D)
 - Hautresorption (H) und Sensibilisierung (Sh/Sa) (auch bei Stoffen ohne MAK-Wert)
-

tig vom Tier auf den Menschen umrechnen. Aus einem Positionspapier zu dieser Thematik, das veröffentlicht werden soll, ergibt sich, dass wir möglicherweise die bisherige Vorgehensweise ändern müssen.

Nicht nur bei der Ableitung von MAK-Werten, sondern auch bei allen Einstufungen, werden die Themen Wirkungsmechanismus, Toxikokinetik und Metabolismus zunehmend wichtiger. Trotz intensiver Bemühungen ist aber oft kein MAK-Wert ableitbar. In solchen Fällen geben wir Hinweise, in welcher Größenordnung ein MAK-Wert liegen könnte.

Die Arbeitsgruppe beschäftigt sich auch intensiv mit der Genotoxizität und Mutagenität von Arbeitsstoffen (siehe Tabelle 4).

Zu den Testsystemen wurde ein Positionspapier erarbeitet. Auf die Keimzellmutagenität, die unter Leitung von Frau Adler bearbeitet wird, ist Herr Gelbke ja schon ausführlich eingegangen. Daneben nimmt die Kanzerogenität bei der Bearbeitung der Stoffe einen immer breiteren Raum ein (siehe unten). Darüber hinaus müssen wir uns, wie bereits gesagt, mit Expositionsspitzen und Schwangerschaftskategorien beschäftigen. Hautresorption und Sensibilisierungspotenzial von Arbeitsstoffen werden von anderen Arbeitsgruppen bearbeitet, müssen aber in der Arbeitsgruppe „Aufstellung von MAK-Werten“ bestätigt werden.

Auf die *Einstufung von Kanzerogenen*, vor allem die neuen Kategorien, möchte ich noch etwas näher eingehen (siehe Tabelle 5). Herr Greim, der zurzeit Leiter der entsprechenden Ad-hoc-Arbeitsgruppe ist, hat mich befugt, darüber zu berichten. Unter Federführung von Herrn Neumann und Herrn Thielmann wurden die Kriterien für zwei neue Kategorien erarbeitet und die alten Kategorien wurden entsprechend angepasst.

Bei der neuen *Kategorie 4* ist am wichtigsten, dass die zugrunde liegenden Wirkungsmechanismen nicht genotoxisch sind. Alle weiteren möglichen Kriterien (siehe Tabelle 5) stehen auch in der MAK-Liste. Inzwischen haben wir 16 Stoffe in Kategorie 4 eingestuft, die früher zum Teil in Kategorie 1 (Humankanzerogen) oder Kategorie 2 (Tierkanzerogen) eingestuft waren bzw. hätten eingestuft werden müssen. Zum Beispiel war die Relevanz einer Kanzerogenität des Weichmachers Diethylhexylphthalat (DEHP) für den Menschen lange umstritten. Die Einstufung in Kanzerogenkategorie 4 brachte vor ein bis zwei Jahren bezüglich des MAK-Wertes eine wirklich elegante Lösung. Auch für Formaldehyd, dessen Kanzerogenität uns, seit ich in der Kommission bin, intensiv beschäftigt hat, konnten wir nach Einstufung in Kategorie 4 einen MAK-Wert ableiten, der diesen Effekt ausschließt (siehe unten). Früher war ein Grenzwert mit sehr komplizierten Argumenten beibehalten worden, obwohl Formaldehyd genotoxisch ist und der MAK-Wert deshalb hätte ausgesetzt werden müssen. Ebenso konnte das für die Umwelt wichtige Lindan in Kategorie 4 eingestuft werden. Als die Schwefelsäure von der IARC zum Humankanzerogen erklärt wurde, konnten wir innerhalb kurzer Zeit nach Erfüllung der Kriterien für Kategorie 4 einen Grenzwert dafür ableiten. Ebenso konnte bei Dioxin (TCDD) verfahren werden, das in Kanzerogen-Kategorie 1 eingestuft war. Auch für Tetrachlorkohlenstoff, das im Tierversuch bis zu 100 % Lebertumoren induziert, konnte ein MAK-Wert abgeleitet werden. Ebenso gelang dies für Chloroform und für Wasserstoffperoxid, der als Modell gilt für Substanzen, die über oxidativen Stress kanzerogen wirken.

Die *Kategorie 5* wurde für Stoffe eingerichtet, die zwar genotoxisch sind, deren Wirkungsstärke aber relativ gering ist. Ansonsten müssen ähnliche Kriterien wie bei Kategorie 4 erfüllt sein. Bisher konnten nur für Ethanol und Styrol auf dieser Basis MAK-Werte abgeleitet werden.

Probleme haben wir mit Stoffen, die eigentlich in Kanzerogen-Kategorie 4 oder 5 eingestuft werden müssten, wo die Daten für eine MAK-Wert-Ableitung aber nicht ausreichen. Die Voraussetzungen für eine Einstufung in Kategorie 4 oder 5 sind bei diesen Stoffen nur deshalb nicht erfüllt, weil für die kanzerogene Wirkung kein „Schwellenwert“ ableitbar ist. Nach unseren Definitionen dürfte ich diesen Ausdruck eigentlich nicht verwenden und müsste den Begriff „eine nicht nennenswerte Zunahme des Risikos bei einem bestimmten Wert“ benutzen. In diese Substanzgruppe gehören auch Stoffe, von denen wir den „Schwellenwert“ für Kanzerogenität kennen, aus der allgemeinen Toxizität aber kein MAK-Wert ableitbar ist. In dieser neuen Kategorie 3 A stehen zurzeit 15 Stoffe, wie zum Beispiel Dichlormethan, das schon seit den frühen Jahren der Kommission bearbeitet wird. Neuere Beispiele sind Nitroanilin, Ölsäure und Vinylacetat. Die Umstufung dieser Stoffe in Kategorie 4 oder 5 kann sofort erfolgen, wenn ein MAK-Wert abgeleitet werden kann.

Natürlich werden aber nach wie vor viele Arbeitsstoffe in die alten Kanzerogen-Kategorien 1 (Humankanzerogen), 2 (Tierkanzerogen) und 3 B (kanzerogenverdächtig) eingestuft (siehe Tabelle 5).

Bei den Tierkanzerogenen (Kategorie 2) sind dies zurzeit 116 Stoffe. Einer unserer größten Problemstoffe aus letzter Zeit war hier das Bitumen als Dampf und Aerosol und nicht der Belag, der auf der Straße liegt. Bearbeitet wurden in den letzten Jahren auch Cobalt und Ethylenoxid, Naphthalin und Nitrotoluol. Naphthalin, sozusagen der niedrigste PAK, der lange Zeit als nicht kanzerogen galt, musste in Kategorie 2 der kanzerogenen Arbeitsstoffe eingestuft werden.

In der Kanzerogen-Kategorie 1 sind jetzt 27 Stoffe gelistet, wie zum Beispiel Arsen, für das es seit vorletztem Jahr endlich eine Begründung gibt. Bis dahin war Arsen jahrzehntelang ohne Begründung in Kategorie 1. Beryllium ist ein Stoff, mit dem die Arbeitsgruppe seit den 70er Jahren befasst ist und das sukzessive über Kanzerogenkategorie 3 B und Kategorie 2 im letzten Jahr in Kategorie 1 kam. Ganz wichtig ist auch, dass Cadmium jetzt in dieser Kategorie ist. Herr Pott, der im Auditorium sitzt, sieht das sicher mit Genugtuung, nachdem seine Tierversuche seinerzeit angezweifelt worden waren, der Anfangsverdacht einer Kanzerogenität für den Menschen aber jetzt substantiiert ist. In letzter Zeit wurden

auch α -Chlortoluole, Hartmetalle, Trichlorethylen und Vinylchlorid in Kategorie 1 eingestuft bzw. bestätigt. Wegen der Hartmetalleinstufung gab und gibt es mit der Industrie massive Auseinandersetzungen. Trichlorethylen, das Lieblingsobjekt von Herrn Henschler, und Vinylchlorid sind nach wie vor in Kategorie 1, obwohl wir uns im letzten Jahr viel Mühe gegeben haben, eine Umstufung in die neuen Kategorien zu schaffen. Auf das Passivrauchen möchte ich aus Zeitmangel hier nicht eingehen.

In der schwierigsten Kanzerogen-Kategorie 3 B sind zurzeit 118 Stoffe aufgeführt. Wir streiten uns immer wieder, ob wir bei 3 B-Stoffen den MAK-Wert beibehalten können. Wie oben erwähnt, führte das zum Beispiel beim Formaldehyd zu einigen argumentativen Verrenkungen. Mit der Einstufung in Kategorie 4 ergab sich dann aber eine saubere Lösung. Bei Blei wurde diese Frage auch heftig diskutiert und im letzten Jahr entschieden. Hier klärt sich die Situation wahrscheinlich im nächsten Jahr durch Umstufung in Kanzerogen-Kategorie 2, vielleicht sogar in Kategorie 1. In den letzten Jahren bearbeitet wurden auch die anderen aufgelisteten Stoffe (siehe Tabelle 5). Ozon, mein Lieblingsprojekt, möchte ich noch herausgreifen. Der MAK-Wert musste ausgesetzt werden, weil Ozon sowohl *in vitro* als auch *in vivo* genotoxisch ist (siehe unten).

Auf die in der MAK-Liste genannten besonderen Arbeitsstoffe (siehe Tabelle 6) möchte ich nicht im Einzelnen eingehen und sie nur der Vollständigkeit halber erwähnen. Wir befassen uns mit der Nitrosierung von Aminen und mit Azo-Verbindungen als Substanzklasse. Für die Bewertung von aromatischen Aminen und Nitrosoverbindungen wurde vor kurzem ein Positionspapier veröffentlicht. Die Bewertung der Kanzerogenität von PAK-haltigen Pyrolyseprodukten steht zurzeit auch auf unserem Programm. Vielleicht wird Herr Angerer über die Arbeit der federführenden Arbeitsgruppe noch ausführlicher berichten.

Ich möchte jetzt noch auf zwei Beispiele näher eingehen: Ozon und Formaldehyd.

Bei Ozon weiss man, dass es einen oxidativen Stress auslöst, der verschiedene biologische Reaktionen zur Folge hat (siehe Abbildung 1). Da wir aber nicht wissen, welche Reaktion zur Genotoxizität führt bzw. dazu beiträgt, ist es bisher nicht möglich gewesen, Ozon in eine der neuen Kategorien einzustufen und einen MAK-Wert aufzustellen. Das Problem des Verdachts der

Tab. 5: Kategorien für die Einstufung von krebserzeugenden Arbeitsstoffen.

Ad-hoc-Arbeitsgruppe „Einstufung von Kanzerogenen“

(Leitung: Greim, H.-G. Neumann, Andrae, Greim)

Krebserzeugende Arbeitsstoffe mit MAK-Wert (Stand 2005):

Kategorie 4 (nicht genotoxisch, Wirkungsmechanismus: Steigerung der Proliferation, Hemmung der Apoptose oder Störung der Differenzierung von Zellen, Dosis-Wirkungsbeziehungen bekannt)

16 Stoffe: z. B. DEHP, Formaldehyd, Lindan, Schwefelsäure, TCDD, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform, Wasserstoffperoxid

Kategorie 5 (genotoxisch, geringe Wirkungsstärke, Wirkungsmechanismus und Dosis-Wirkungsbeziehungen bekannt)

2 Stoffe: Ethanol, Styrol

Krebserzeugende Arbeitsstoffe ohne MAK-Wert (Stand 2005):

Kategorie 3 A (Voraussetzungen für Kategorie 4 oder 5 erfüllt, aber MAK-Wert nicht ableitbar)

15 Stoffe bzw. Stoffgruppen: z. B. Dichlormethan, Nitroanilin, Ölsäure, Vinylacetat

Kategorie 2 (im Tierversuch krebserzeugend bzw. Hinweise dafür aus epidemiologischen Untersuchungen, „in vitro“-Versuchen oder Studien zum Wirkungsmechanismus)

116 Stoffe bzw. Stoffgruppen: z. B. Bitumen-Dampf und -Aerosol, Cobalt und Cobaltverbindungen, Ethylenoxid, Naphthalin, 2-Nitrotoluol)

Kategorie 1 (beim Menschen krebserzeugend, Nachweis durch epidemiologische Untersuchungen, Hinweise aus Studien zum Wirkungsmechanismus)

27 Stoffe bzw. Stoffgruppen: z. B. Arsen, Beryllium, Cadmium, α -Chlortoluole, Hartmetall-Wolfram- und Cobalt-haltig, Passivrauchen, Trichlorethen, Vinylchlorid

Krebserzeugende Arbeitsstoffe mit und ohne MAK-Wert (Stand 2005):

Kategorie 3 B (Anhaltspunkte für krebserzeugende Wirkung, MAK-Wert möglich bei negativer Genotoxizität)

118 Stoffe bzw. Stoffgruppen: z. B. Aminofen, Anilin, 1,4-Benzochinon, Blei und seine anorganischen Verbindungen, Chloracetaldehyd, Chlorparaffine, Ethylen, Glyoxal, Nitrobenzol, Ozon, Phenol, Phenylhydrazin, Quecksilber und seine anorganischen Verbindungen, Stickstoffdioxid, Tetrachlorethen, 1,2,4-Trichlorbenzol, 2,4,6-Trinitrophenol

Tab. 6: Besondere krebserzeugende Arbeitsstoffe (Stand 2005).

- Entstehung kanzerogener Nitrosamine (Amine können nitrosiert werden, deshalb Minimierungsgebot)
 - Aromatische Amino- und Nitrosoverbindungen (Strukturanalogie möglich, Korrelation zwischen Kanzerogenität und Hämatotoxizität)
 - Azo-Farbstoffe (Einstufung analog zu den entsprechenden Amin-Komponenten)
 - Pyrolyseprodukte aus organischem Material (PAH-Gehalt maßgeblich für kanzerogene Wirkung, Einstufung in entsprechende Kanzerogenitäts-Kategorien)
-

Kanzerogenität von Ozon für den Menschen hat in der Politik und in der Öffentlichkeit erhebliche Aufregung verursacht, wie dies ja bereits von einem der Vorredner erwähnt wurde. Die Tatsache, dass wir keinen Grenzwert angeben konnten, bei dem mit kanzerogenen Effekten sicher nicht mehr zu rechnen ist, hat auch gerade Bereiche außerhalb der Arbeitsmedizin aufgeschreckt, wie zum Beispiel die Umweltpolitik. Ich möchte nur kurz erwähnen, dass Frau Merkel damals Bundesumweltministerin war! Auch die Deutsche Forschungsgemeinschaft war unruhig geworden, weil sie gerichtliche Auseinandersetzungen befürchtete. Die Kommission hat sich damals mit der Situation sehr schwer getan, und Herr Greim und ich mussten tagelang die Vorgehensweise und die Entscheidungsgrundlage der Kommission erläutern. Die Politik hat sich dann mit der Beibehaltung des MAK-Wertes als TRK-Wert für Ozon sehr schnell aus der Affäre gezogen. Wir als Wissenschaftler bemühen uns aber weiterhin um eine Einstufung von Ozon in Kanzerogen-Kategorie 4 mit MAK-Wert, parallel zu anderen Substanzen, die über oxidativen Stress kanzerogen wirken. Der angedachte MAK-Wert wäre aber deutlich niedriger anzusetzen als der TRK-Wert.

Bei *Formaldehyd*, einem endogen vorkommenden Stoff, ist die Problematik die, dass Genotoxizität und allgemeine Toxizität parallel verlaufen und es für die Genotoxizität eigentlich keinen „Schwellenwert“ gibt. Die Lösung bestand nun darin, dass gezeigt werden konnte, dass die Genotoxizität nicht zu Tumoren führt, wenn die lokale Toxizität (Reizwirkung) beim Menschen ausgeschlossen ist. Die systemische Toxizität konnte beim Vergleich mit endogen gebildetem Formaldehyd ausgeschlossen werden.

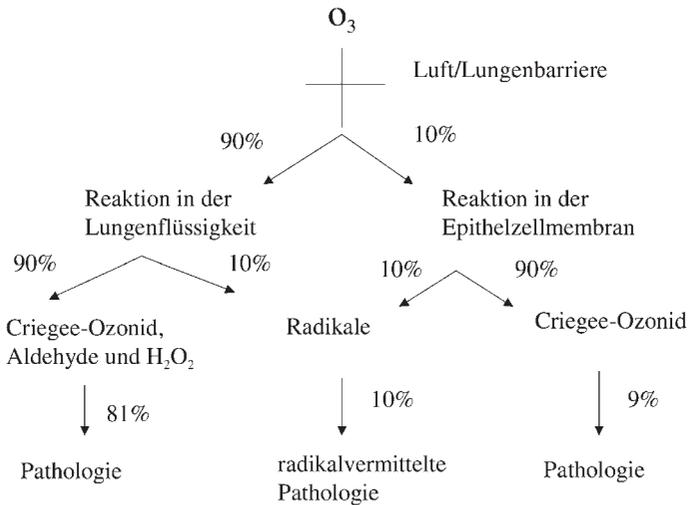


Abbildung 1: Verschiedene biologische Reaktionen als Folge von oxidativem Stress durch Ozon.

Zusammenfassend möchte ich sagen, dass die Arbeitsgruppe „Aufstellung von MAK-Werten“ für die Zukunft genügend Arbeit hat, auch durch neu formulierte Kriterien, zum Beispiel durch Überprüfung der Einstufung aller Stoffe in die vorhandenen Schwangerschaftsgruppen. Beim Kommissionssekretariat, das gleichzeitig das Sekretariat der Arbeitsgruppe ist, möchte ich mich für die kontinuierliche Zusammenarbeit ganz herzlich bedanken und beim Kommissionsvorsitzenden Herrn Greim dafür, dass er mir durch sein Engagement die Arbeit immer sehr erleichtert.

Aufstellung arbeitsmedizinisch-toxikologischer Grenzwerte in biologischem Material

Hans Drexler

Zur Expositionsüberwachung von Arbeitnehmern können entweder die Gefahrstoffe in der Luft am Arbeitsplatz gemessen werden oder man untersucht biologisches Material (bevorzugt Urin und Blut) von Beschäftigten zur Quantifizierung der Gefahrstoffe oder deren Metaboliten bzw. von den durch die Exposition ausgelösten Abweichungen biologischer Indikatoren von der Norm. Bei Untersuchungen von Gefahrstoffen in biologischem Material finden sich nicht selten erhebliche interindividuelle Unterschiede der inneren Belastung von exponierten Arbeitnehmern, die in der gleichen Umgebung arbeiten. Diese Unterschiede werden nur unwesentlich durch die analytische Messgenauigkeit verursacht, sondern vielmehr durch unterschiedliche Disposition, Arbeitsplatzhygiene, Arbeitsschwere u. v. m. Diese große Variabilität der Messwerte wird oft als limitierend für den Einsatz des biologischen Monitorings als Instrument der Expositionsüberwachung betrachtet. Gerade die Erfassung dieser großen Variabilität ist aber die Stärke des biologischen Monitoring. Geschützt werden soll nicht die Luft am Arbeitsplatz, sondern der Arbeitnehmer. Der Luftwert stellt nur ein Surrogat für die Belastung des Arbeitnehmers mit toxischen Arbeitsstoffen und der daraus resultierenden gesundheitlichen Gefährdung dar.

Biologisches Monitoring zur Erfassung der individuellen Belastung

Die individuelle Belastung von Arbeitnehmern wird durch eine Vielzahl von Einflussfaktoren modifiziert. Von Bedeutung ist u. a. die genetische Disposition, die Arbeitsschwere und das davon abhängige Atemvolumen, die Leber- und Nierenfunktion, Wechselwirkungen mit anderen Fremdstoffen (Arbeitsstoffe, Medikamente, Genussgifte) und in den letzten Jahren zunehmend beachtet, die perkutane Resorption von Gefahrstoffen. Die Bedeutung der Hautresorption war der Arbeitsstoffkommission von Anfang an bewusst, und daher erfolgte die Zusatzmarkierung mit „H“ als erste Zusatzinformation bereits 1958. Am Beispiel von N,N-Dimethylformamid (DMF), einem weltweit als hautresorbierbar eingestuften Lösemittel, lässt sich die Relevanz der Hautresorption von Arbeitsstoffen für die Exposition demonstrieren. Der derzeit gültige MAK-Wert beträgt 15 mg/m^3 . Bei mittelschwerer körperlicher Belastung ventiliert ein Arbeitnehmer in acht Stunden circa 10 m^3 . Unter der „worst case“-Annahme, dass DMF vollständig über die Lunge resorbiert wird, kann der Arbeitnehmer bei einer äußeren Belastung in Höhe des MAK-Wertes in einer Arbeitsschicht maximal 150 mg DMF aufnehmen. Die gleiche Menge nimmt dieser Arbeitnehmer aber auch dann auf, wenn nur drei Tropfen von DMF auf seine Haut kommen.

Genetisch determiniert variierende Enzymaktivitäten können Ursache für eine unterschiedliche innere Belastung mit den toxikologisch bedeutsamen Metaboliten (Dosis), aber auch für eine unterschiedliche Empfindlichkeit (Suszeptibilität) sein. Ein Fremdstoff, der eliminiert werden muss, wird zunächst mit Phase-I-Enzymen aktiviert, damit er dann durch Phase-II-Enzyme an körpereigene wasserlösliche Verbindungen gekoppelt werden kann und so besser ausscheidbar ist. Die aktivierten Stoffwechselprodukte sind oftmals giftiger als die Ausgangssubstanz und zeigen Wechselwirkungen mit körpereigenen Strukturen. Ist die DNA betroffen, handelt es sich um genotoxische Verbindungen. Solche Reaktionsprodukte entstehen jedoch auch mit anderen Strukturen, beispielsweise Proteinen wie dem Hämoglobin, das damit als Matrix für derartige Untersuchungen gut geeignet ist. Werden nicht die Aus-

scheidungsprodukte, sondern die Hämoglobinaddukte gemessen, bestimmt man den toxischen Metaboliten, dessen Höhe einerseits von der äußeren Exposition und andererseits von der genetisch determinierten Enzymaktivität beeinflusst wird. Für das biologische Monitoring ist beispielweise der Parameter Hydroxyethylvalin zur Quantifizierung der Hämoglobinaddukte von gegenüber Ethylenoxid exponierten Arbeitnehmern seit mehr als zehn Jahren Bestandteil der MAK- und BAT-Werte-Liste. Der Arbeitnehmer kann somit als gefährdet identifiziert werden, ohne dass hier eine genetische Untersuchung nötig wäre. Ein diagnostisch wertvoller Schritt wird in der Zukunft die analytisch zuverlässige Bestimmung der DNA-Addukte sein. Dann steht nicht nur ein präzises Belastungsmonitoring in der Matrix Hämoglobin zur Verfügung, sondern in der Tat ein Beanspruchungsmonitoring in der relevanten Struktur, nämlich der DNA.

Stand des Biologischen Monitorings in Deutschland

Für den Gesundheitsschutz ist bei systemisch wirkenden toxischen Stoffen ausschließlich die aufgenommene Dosis, d. h. die innere Belastung von Bedeutung. Daher wurde von der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG bereits im Jahr 1970 die Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ gegründet und dann im Jahr 1979 die Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“. Seit 1981 werden Biologische Arbeitstoftoleranzwerte (BAT-Werte) in der MAK- und BAT-Werte-Liste geführt. Damit war Deutschland weltweit das erste Land mit offiziell publizierten biologischen Grenzwerten für die arbeitsmedizinische Überwachung von exponierten Arbeitnehmern. Unsere Liste enthält derzeit biologische Werte (BAT, BLW, EKA) für 70 Stoffe, und für weitere 14 Stoffe liegen Dokumentationen vor, ohne dass ein Grenzwert formuliert werden konnte. Im Vergleich dazu umfasst die derzeit gültige US-amerikanische Liste der Biological Exposure Indices (BEI) insgesamt 42 Stoffe.

Die Dokumentationen zu den arbeitsmedizinisch-toxikologischen Ableitungen der biologischen Werte füllen inzwischen zwei deutschsprachige Ringbuchsammlungen, vier Bände umfas-

sen die englischen Übersetzungen. Darüber hinaus wurden zahlreiche Übersichtsbeiträge in arbeitsmedizinischen und toxikologischen Zeitschriften national und international publiziert, in denen auch konzeptionelle Ansätze aus der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ zur Diskussion gestellt wurden. Aufbauend auf diesen Publikationen wurde im Jahr 2000 auch eine Monografie zum biologischen Monitoring veröffentlicht, die den aktuellen Wissensstand wiedergibt.

Die Überwachung der Exposition mittels Luftmonitoring und Biomonitoring ist komplementär jedoch keinesfalls alternativ. Das Luftmonitoring wird in erster Linie zur Überwachung von Kollektiven, natürlich auch von Anlagen verwendet, und das Biomonitoring dient der Überwachung von Individuen. In allen Monografien, die sich mit Biomonitoring beschäftigen, wird darauf hingewiesen, dass die Interpretation von Biomonitoringbefunden ärztliches Wissen erfordert. Der BAT-Wert ist definiert als die höchste zulässige Quantität eines Parameters, die bei Exposition von acht Stunden täglich bzw. 40 Stunden wöchentlich in der Regel auch langfristig keine Gesundheitsschäden bewirkt. Dass biologische Effekte auftreten können, aber dennoch hinnehmbar, also tolerabel sind, ist an folgende Bedingungen geknüpft: Die Veränderungen dürfen auch langfristig zu keiner Störung des Funktionsablaufs führen und müssen nach Beendigung der Exposition reversibel sein, sowie die Empfindlichkeit gegenüber anderen äußeren Einflüssen nicht verstärken und natürlich auch die Nachkommenschaft nicht gefährden.

Grenzen biologischer Grenzwerte

Die Entscheidung, was als tolerabel zu definieren ist, setzt belastbare wissenschaftliche Erkenntnisse voraus, und es stellt sich die Frage, ob diese denn tatsächlich immer verfügbar sind. Lauwreys hat 1994 die Probleme bei der Ableitung von biologischen Grenzwerten formuliert. Dies sind die allgemein bekannten Probleme bei der Bewertung epidemiologischer Studien, also die des Selektionsbias und hier speziell der „healthy worker effect“ oder der „observer bias“, wenn nur bestimmte Beschäftigungsgruppen

untersucht werden, eine oftmals zu geringe Gruppengröße und fehlende Vergleichskollektive. Bei Studien mit toxikologischer Fragestellung liegt ein exaktes Monitoring meist nur für die aktuelle Exposition vor, lang zurückliegende Expositionen müssen jedoch abgeschätzt werden. Darüber hinaus ist die Monoexposition an Arbeitsplätzen wohl die Ausnahme, die Regel ist die Mischexposition gegenüber verschiedensten Gefahrstoffen entweder gleichzeitig oder zeitlich nacheinander. Auch die Unschärfen bei der Bewertung der Untersuchungsparameter dürfen nicht negiert werden (analytische Zuverlässigkeit, biologische und gesundheitliche Relevanz der Befunde).

Die American Conference of Governmental Industrial Hygienists (ACGIH), das Pendant unserer DFG-Senatskommission in den Vereinigten Staaten, und das Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL), das entsprechende Gremium der EU, vertreten die Auffassung, dass biologische Grenzwerte keine scharfe Unterscheidung zwischen einer gefährdenden und einer nicht gefährdenden Exposition zulassen. Die biologischen Werte dieser Kommissionen verstehen sich daher als Mittelwerte, die individuell überschritten werden dürfen, im Gegensatz zu den BAT-Werten, die als Höchstwerte per Definition für das Individuum einzuhalten sind.

Die Arbeitsstoffkommission hatte jedoch nicht nur das Ziel, strikte, punktgenaue Grenzwerte zu evaluieren. So wurden bereits seit langem auch Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) aufgestellt. Diese sollten nicht als Grenzwerte verstanden werden, sondern ihnen kann entnommen werden, welche innere Belastung sich bei ausschließlich inhalativer Stoffaufnahme ergeben würde. Auch der Biologische Leitwert (BLW), der erst im Jahr 2000 eingeführt wurde, dient in erster Linie als Anhalt für die zu treffenden Schutzmaßnahmen und deren Überprüfung, denn auch ohne wissenschaftlich abgeleiteten BAT-Wert lassen sich die Vorteile eines Biologischen Monitoring nutzen.

Ausblick

Ein biologischer Grenzwert ist keine scharfe Grenze zwischen einer gefährdenden und einer nicht gefährdenden Exposition. Messwerte können alleine aus analytischer Sicht in einem zuverlässigen Labor um ± 3 Standardabweichungen schwanken. Der analytisch ermittelte biologische Messwert ist immer ein Individualwert, dessen Interpretation fachspezifisches medizinisches Wissen erfordert und der daher auch in vollem Umfang der ärztlichen Schweigepflicht unterliegt. Daher sollte überdacht werden, ob ein biologischer Grenzwert ein rechtsverbindlicher Grenzwert im Sinne eines ceiling (Höchstwert) sein kann oder ob nicht gerade dadurch – nämlich durch die Formulierung rechtsverbindlicher Höchstwerte – der Einsatz dieses äußerst effektiven Instruments des Arbeitsschutzes behindert wird.

Nicht zuletzt wird auch die Globalisierung unserer Arbeitswelt es erforderlich machen, dass wir Grenzwertkonzepte und am besten auch Grenzwerte haben, die weltweit gültig sind, denn gegenwärtig gelten für einen Arbeitnehmer die Arbeitsschutzbestimmungen des Heimatlandes, auch wenn dieser im Ausland eingesetzt ist. Zum Schutze des beruflich Exponierten muss das höchst effiziente Instrument des biologischen Monitoring optimal eingesetzt werden. Dies erfordert aber, dass die Wissenschaft der Politik umsetzbare Konzepte zur Verfügung stellt. Daraus ergibt sich eine der ganz wichtigen Aufgaben der DFG, nämlich die der Politikberatung. Natürlich ist ohne jede Einschränkung oberstes Gebot, dass die Wissenschaft, frei von politischen und wirtschaftlichen Interessen, diese Konzepte erarbeitet. Diese müssen dann jedoch in der Praxis auch umsetzbar sein. In den letzten Jahren hat die DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe vielfach bewiesen, dass sie nicht nur im Stande ist, Grenzwerte abzuleiten, sondern dass sie auch vorhandene Konzepte kontinuierlich überarbeitet und an den aktuellsten wissenschaftlichen Erkenntnisstand anpasst. Es wird daher der Arbeitsstoffkommission auch gelingen, das in Deutschland entwickelte Konzept des Biomonitorings in der arbeitsmedizinischen Vorsorge weiter zu optimieren, und so dafür zu sorgen, dass unsere Vorreiterrolle auf diesem Gebiet weiterhin erhalten bleibt.

Arbeitsgruppe „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“

Ernst Hallier

Gefährliche Stoffe in staubförmigem Zustand stehen seit der Antike im Zentrum der Prävention am Arbeitsplatz. Im deutschsprachigen Raum waren es vor allem Paracelsus (1493–1541) und Georgius Agricola (1494–1555), die im Mittelalter die Bekämpfung der Staublungenerkrankungen bei Bergarbeitern zu ihrer Lebensaufgabe machten. Auch heute ist die arbeitsmedizinische und toxikologische Bedeutung der Stäube nach wie vor immens. Es wird geschätzt, dass circa 6 Millionen Beschäftigte in der Bundesrepublik Deutschland im Rahmen ihrer Arbeitstätigkeit Stäuben ausgesetzt sind. Zu nennen sind diesbezüglich zahlreiche Berufe in der Bauwirtschaft, im Handwerk, in der Metallverarbeitung, in der Landwirtschaft und im Bergbau.

Etwa 50 % der erstmals entschädigten Berufskrankheiten sind Atemwegs- und Lungenkrankheiten, mit steigender Tendenz. Besonders bedrohlich ist dabei die krebserzeugende Wirkung diverser Stäube: Sie verursachen mehr als 80 % der anerkannten Berufskrebserkrankungen (Tabelle 1). Die Mehrzahl der erwiesenen Humankanzerogene (Kategorie 1) in der MAK- und BAT-Werteliste 2005 wirken überwiegend als Staub ein.

Angesichts dieser besonderen Bedeutung der Stäube in der Ätiologie der beruflich verursachten Erkrankungen wurde 1969 ein spezifischer präventiver Handlungsbedarf festgestellt und innerhalb der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft eine eigene Arbeitsgruppe für staubförmige Arbeitsstoffe unter dem Vorsitz von W. Klosterkötter eingerichtet.

Zum Zeitpunkt der Gründung der Arbeitsgruppe war die deutsche Industrielandschaft, insbesondere im Ruhrgebiet und im Saarland, noch sehr stark durch die Branchen der Montanindustrie geprägt. Die Silikose war, insbesondere im Bergbau, die wichtigste Berufskrankheit. Es war daher naheliegend, dass der erste im

II Vorträge

Tab. 1: Arbeitsmedizinisch-toxikologische Bedeutung der staubförmigen Kanzerogene.

14 von 27 Eintragungen in die Kategorie 1 der MAK- und BAT-Werte-Liste 2005 sind Stoffe, die überwiegend als Staub einwirken.

Nach einer Statistik der gewerblichen Berufsgenossenschaften verteilen sich die anerkannten Berufskrebserkrankungen wie folgt:

- Asbest 68,5 %
- Ionisierende Strahlen (u. a. Radon) 14,5 %
- Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe 2,3 %
- Quarz (Schwiele) 1,8 %
- Chromat 1 %
- Arsen 0,7 %
- Nickel 0,6 %
- BCME, TCDD 0,3 %
- Übrige (Holz, Benzol, VC) 4,9 %
- Arylamine 5,1 %

Stäube verursachen hiervon mehr als 80 % !

nach [1]

Jahre 1971 von der „Staubgruppe“ der Kommission vorgeschlagene Grenzwert den Quarz betraf (Tabelle 2).

Tab. 2: Die ersten Grenzwertfestsetzungen der Arbeitsgruppe.

- 1971 Quarz:
 - 0,15 mg/m³ für Quarz-, Cristobalit- und Tridymit-Feinstaub
 - 4,0 mg/m³ für quarzhaltigen Feinstaub
 - 1973 Asbest:
 - 0,15 mg/m³ für Chrysotil-Feinstaub
 - 4,0 mg/m³ für chrysotilhaltigen Feinstaub
 - 1978 Asbest:
 - Amosit: 2 Fasern/cm³ oder 0,1 mg/m³ (Feinstaub), amosithaltiger Feinstaub 4,0 mg/m³
 - Chrysotil: 2 Fasern/cm³ oder 0,1 mg/m³ (Feinstaub), chrysotilhaltiger Feinstaub 4,0 mg/m³
-

Asbestverbrauch, entschädigte asbestverursachte Berufskrankheiten und prognostizierte Mesotheliom-Erkrankungen

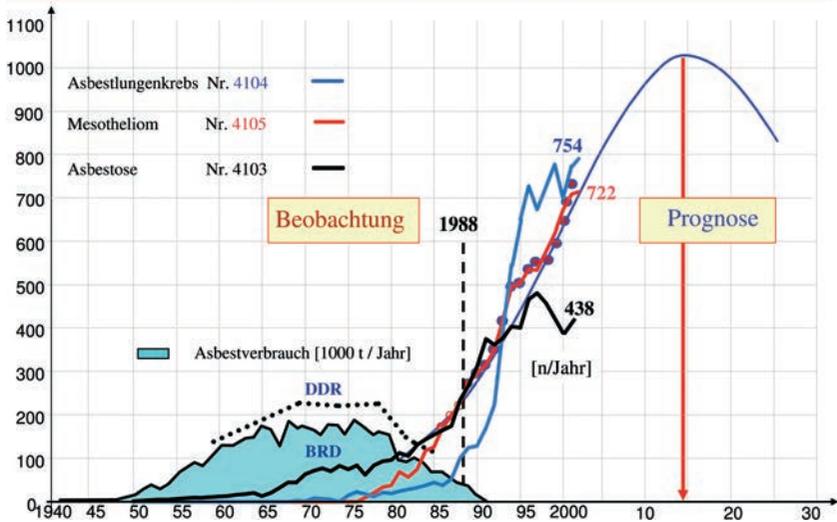


Abbildung 1: Asbestverursachte Krebserkrankungen treten mit einer Latenz von mehreren Jahrzehnten nach der Exposition auf, sodass deren Häufigkeitsgipfel erst nach 2010 erwartet wird (Abb. nach [2] und [3]).

Es folgte 1973 ein Grenzwert für Asbest, der in erster Linie auf die Prävention der Asbestose, einer Lungenfibrose, zielte. Damals, am Höhepunkt des Asbestverbrauchs in der Industrie und im Handwerk, war noch nicht abzusehen, dass Asbest in den folgenden Jahrzehnten eine traurige Spitzenstellung in der Verursachung beruflich bedingter Krebserkrankungen einnehmen würde, wobei der Häufigkeitsgipfel asbestbedingter Krebserkrankungen erst in den kommenden Jahren erwartet wird (Abbildung 1).

In den folgenden Jahren wurden weitere Grenzwertempfehlungen und ihre wissenschaftlichen Begründungen erarbeitet, von denen die wichtigsten in Tabelle 3 aufgelistet sind. Präventionsziel war in erster Linie die Verhinderung von Staublungenenerkrankungen (Pneumokoniosen) bzw. Lungenfibrosen, daneben wurden aber in zunehmendem Maße systemisch toxische Wirkungen, z. B. auf die Niere oder das Nervensystem, in die Grenzwert-

ableitung einbezogen. Als Beispiel ist Mangan zu nennen, welches am zentralen Nervensystem bleibende Schäden mit dem klinischen Bild eines Parkinson-Syndroms verursachen kann.

Im Jahr 1973 wurde der erste Grenzwert für einen organischen Staub, nämlich Rohbaumwolle, festgelegt. Auch in diesem Fall galt es zunächst, eine Staublungenerkrankung, die Byssinose, zu verhindern. Organische Stäube enthalten jedoch Proteine, welche allergische Reaktionen vom Typ I (allergisches Asthma) oder Typ III bzw. IV (Exogene allergische Alveolitis) auslösen können. Da die Dosis-Wirkungsbeziehungen der Sensibilisierung und der allergischen Reaktion noch unzureichend geklärt sind, wird die Arbeitsgruppe diesbezügliche neue Erkenntnisse der Grundlagenforschung engmaschig verfolgen, um ein Grenzwertkonzept für organische Stäube zu entwickeln.

Wie bereits am prominenten Beispiel Asbest dargestellt, spielen Stäube die herausragende Rolle als Verursacher von Berufskrebserkrankungen. Die Arbeitsgruppe hat einige Einstufungen von staubförmigen Arbeitsstoffen in verschiedene Kanzerogenitäts-Kategorien vorgenommen (Tabelle 4). Neben den partikel-förmigen Stäuben wie Siliziumdioxid (Quarz) haben faserförmige Bestandteile von Stäuben diesbezüglich eine hohe Relevanz. Die Arbeitsgruppe befasst sich aktuell, ausgehend von den bekannten Wirkungen des Asbeststaubs, mit den generellen Wirkprinzipien

Tab. 3: Wichtige Grenzwertfestsetzungen der Arbeitsgruppe.

1984	Eisenoxide
1985	Polyvinylchlorid (PVC)
1985	Graphit
1985	Titandioxid
1986	Aluminium
1987	Talk
1989	Amorphe Kieselsäure
1993	Portlandzement
1994	Mangan
1999	Bariumsulfat
1999	Tantal
2000	Zinkoxid-Rauch
2002	Graphit

der Kanzerogenität von Faserstäuben, um die Vielzahl der toxikologisch unterschiedlich wirksamen natürlich vorkommenden und künstlich hergestellten mineralischen Fasern in die Grenzwertsystematik der Senatskommission einordnen zu können.

Im Laufe der Jahre verdichteten sich die Erkenntnisse, dass nicht nur die chemischen Eigenschaften der in Staubform inhalieren Stoffe die gesundheitsschädliche Wirkung bestimmen, sondern dass das Phänomen des Staubes in Form schwer löslicher Partikel an sich ein pathogenes Prinzip darstellt. Daher wurde zunächst ein Grenzwert für den damals sogenannten „Inertstaub“ ohne intrinsische toxische Eigenschaften festgelegt. Um 1980 lagen die Ergebnisse einer multizentrischen, von der Deutschen Forschungsgemeinschaft geförderten epidemiologischen Studie „Chronische Bronchitis“ vor, die es ermöglichten, Grenzwerte für die einatembare Fraktion (damals als „Gesamtstaub“ bezeichnet) und für die feinkörnige, alveolengängige Fraktion (damals als „Feinstaub“ bezeichnet) von Mischstäuben und von staubförmigen Stoffen ohne stoffspezifische Toxizität abzuleiten. Die von der DFG geförderte Untersuchung hatte gezeigt, dass solche Stäube bei chronischer beruflicher Exposition die altersabhängige Abnahme des funktionellen Volumens der Lunge (Vitalkapazität) beschleunigen und die Prävalenz der chronischen Bronchitis und des Lungenemphysems (heute zusammenfassend als COPD = *chronic obstructive pulmonary disease* bezeichnet) erhöhen. Aus präventivmedizinischer Überlegung wurde 1983 erstmalig ein „Allgemeiner Staubgrenzwert“ abgeleitet. Hierbei handelt es sich nicht wie bei dem MAK-Wert um einen gefährdungsbasierten Grenzwert, der bei sei-

Tab. 4: Wichtige Einstufungen staubförmiger krebserzeugender Arbeitsstoffe.

1970	Asbest	krebserzeugend
1971	Asbest	Kategorie 1
1993	Faserstäube	Kategorie 3
1994	p-Aramid	Kategorie 2
1998	Steinkohlengrubenstaub	Kategorie 3
1999	Industrieruße	Kategorie 3
1999	Siliziumdioxid (Quarz)	Kategorie 1
2002	p-Aramid (Faserstaub)	Kategorie 3
2004	Talk (asbestfaserfrei)	Kategorie 3

ner Einhaltung die Gefahr einer arbeitsplatzbedingten Gesundheitsschädigung weitgehend ausschließt, sondern um einen risiko-basierten Grenzwert, bei dessen Einhaltung die Prävalenz der chronischen Bronchitis bzw. COPD bei den betroffenen Beschäftigten nicht höher als 5 % über dem Niveau in der Allgemeinbevölkerung liegen soll.

In jüngster Zeit haben epidemiologische und tierexperimentelle Befunde erkennbar werden lassen, dass „Staub“ in Form granulärer schwerlöslicher Partikel nicht nur das Risiko der chronischen Bronchitis bzw. COPD birgt, sondern per se ein krebs-erzeugendes Potenzial hat. Noch ist ungeklärt, ob es eine Wirkungsschwelle für diese Gefährdung gibt, d. h., ob ein relevantes kanzerogenes Risiko des Staubes auf höhere einwirkende Konzentrationen beschränkt ist. Zurzeit befasst sich ein gemeinsamer Arbeitskreis der Senatskommission unter Leitung des Vorsitzenden Prof. Dr. H. Greim und des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) beim Bundesminister für Arbeit und Soziales (BMAS) mit den Mechanismen und den Dosis-Wirkungs-Aspekten dieses Phänomens. Einige Mitglieder der Arbeitsgruppe „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“ sind wesentlich an dieser Arbeit beteiligt.

Die toxikologisch-arbeitsmedizinische Bewertung von Stäuben ist in der Regel schwieriger und aufwendiger als dies bei definierten Chemikalien der Fall ist. Stäube liegen fast niemals als reine Elemente oder Verbindungen vor sondern sind Gemische verschiedenster Zusammensetzung. Die im Jahr 2005 verabschiedete Bewertung von Talk beinhaltet z. B. das Problem, dass verschiedene natürliche Lagerstätten des Minerals einen unterschiedlichen Gehalt an Fasern aufweisen. In Nordamerika gibt es mehrere Abbaustätten, in denen der Talk mit Asbestfasern kontaminiert ist. Für den Vergleich epidemiologischer Studien, die an verschiedenen betrieblichen Kollektiven in unterschiedlichen Ländern durchgeführt wurden, war deshalb fundierte mineralogische Expertise erforderlich. Neben der Gemisch- und Verunreinigungs-Problematik sind morphologische und physikalische Eigenschaften der Partikel von großer Bedeutung. Je nach Herkunft und Verwendung unterscheiden sich die Stäube in der Feinheit der Partikel, dem Feuchtigkeitsgehalt und anderen Faktoren. Aufgrund dieser Unterschiede ist eine komplizierte Messmethodik erforderlich; entsprechende Expertise muss ebenfalls in der Arbeitsgruppe vertreten sein. Schließlich unterscheiden sich Stäube noch hinsichtlich

der technischen Aspekte ihres Vorkommens und ihrer Verwendung in industriellen und handwerklichen Bereichen. Als Beispiel sei Titandioxid genannt, welches derzeit von der Arbeitsgruppe bewertet wird. Je nach Verwendung (z. B. in Sonnenschutzmitteln, in Lacken etc.) wird die Oberfläche der Titandioxid-Partikel industriell einer unterschiedlichen Behandlung (z. B. Beschichtung) unterzogen. Kollektive von Beschäftigten in epidemiologischen Studien sind infolgedessen nur selten dem Titandioxid in seiner ursprünglichen Form, meistens jedoch in einer technisch alterierten Form ausgesetzt. Daher muss evaluiert werden, ob etwaige gesundheitsrelevante Effekte in den epidemiologischen Studien vom Titandioxid selbst oder von Modifikationen, z. B. Beschichtungsmitteln, ausgelöst wurden.

Ein neues Feld in der arbeitsmedizinisch-toxikologischen Bewertung von Stäuben ist die gesundheitliche Relevanz der Nanotechnologie. Die Wirkung ultrafeiner Partikel auf den menschlichen Organismus scheint sich nach neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen auch qualitativ von den Effekten durch größere Partikel zu unterscheiden. Die Arbeitsgruppe wird daher neue Erkenntnisse der Grundlagenforschung über ultrafeine Stäube in ihre Bewertungsarbeit einbeziehen.

Die Komplexität der Bewertung von Stäuben erfordert somit eine breite interdisziplinäre Zusammensetzung der Arbeitsgruppe. Aktuell umfasst sie Wissenschaftler aus den Gebieten der Arbeitsmedizin, Toxikologie, Pathologie, Molekularbiologie, Epidemiologie, Chemie, Physik, Mineralogie, Mess- und Verfahrenstechnik, Geologie und Bergbautechnologie u. a. (Tabelle 5).

Neben der Ableitung von Grenzwerten und von Einstufungen der in Form von Stäuben am Arbeitsplatz auftretenden Gefahrstoffe ist die Arbeitsgruppe ständig mit der Weiterentwicklung des Präventionskonzepts der Senatskommission befasst. In 2004 wurde der Abschnitt V „Aerosole“ der MAK- und BAT-Werte Liste grundlegend überarbeitet. Zurzeit erfolgt eine Überarbeitung des Kapitels über Faserstäube im Abschnitt III „Krebserzeugende Arbeitsstoffe“ der Liste.

Die Arbeitsgruppe „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“ dankt dem ehemaligen und dem derzeitigen Vorsitzenden der Senatskommission, Prof. Dr. D. Henschler und Prof. Dr. H. Greim, sowie den Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Kommissionssekretariats für die

II Vorträge

Tab. 5: Mitglieder und Gäste der Arbeitsgruppe
„Festlegung von Grenzwerten für Stäube“.

Mitglieder und ständige Gäste:

Prof. Dr. H. Blome	Sankt Augustin
Prof. Dr. P. Borm	Heerlen (NL)
Prof. Dr. E. Hallier	Göttingen
Prof. Dr. U. Heinrich	Hannover
PD Dr. P. Morfeld	Köln
Prof. Dr. H.-B. Richter-Reichhelm	Berlin
Prof. Dr. Dr. K. Rödelsperger	Gießen
Prof. Dr. Dr. H. W. Thielmann	Heidelberg

Gäste

Dr. L. Armbruster	Essen
Dr. D. Dahmann	Bochum
Dr. M. Mattenklott	Sankt Augustin
Prof. Dr. Dr. H. Muhle	Hannover
Prof. Dr. J. Pauluhn	Wuppertal
Prof. Dr. W. D. Schneider	Berlin
PD Dr. T. Schulz	Berlin
Prof. Dr. H.-J. Weitowitz	Gießen

Ad hoc-Sachverständige:

Frau PD Dr. E. Dopp	Essen
Prof. Dr. S. Letzel	Mainz
Dr. L. Peters	Hannover

Sekretariat der AG:

S. Turowski	Göttingen
-------------	-----------

Kommissionssekretariat:

Frau Dr. S. Werner	Freising
Frau Dr. K. Ziegler-Skylakakis	Freising

langjährige Zusammenarbeit und Unterstützung. Ein besonderer Dank gebührt den ehemaligen Vorsitzenden der Arbeitsgruppe, deren innovative und zielführende Arbeit die Verhütung zahlreicher Berufskrankheiten durch Stäube ermöglicht hat:

- 1969–1978 W. Klosterkötter
- 1978–1983 H. Drasche
- 1983–2003 H.-J. Woitowitz

Als herausragendes Beispiel für die erfolgreiche wissenschaftliche Unterstützung präventivmedizinischer Ziele sei die Erforschung und Bekämpfung der Verursachung von Krebserkrankungen durch Asbestfaserstaub zu nennen, die große internationale Anerkennung gefunden hat.

Ende 2003 übernahm E. Hallier den Vorsitz der Arbeitsgruppe „Festlegung von Grenzwerten für Stäube“. Die herausragende Bedeutung der Stäube in der Verursachung von Berufskrankheiten und arbeitsbedingten Erkrankungen wird auch in den kommenden Jahren hohe Anforderungen an Kontinuität, Akribie, wissenschaftliche Expertise und Innovation im Dienste der Prävention stellen.

Literatur

- [1] Butz M (1999) Beruflich verursachte Krebserkrankungen – Eine Darstellung der im Zeitraum 1978 bis 1997 anerkannten Berufskrankheiten. Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG).
- [2] Coenen W (1991) Statistische Ermittlung von Risikogruppen Asbeststaubexponierter Arbeitnehmer. Schriftenreihe des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG), Seiten 11–20.
- [3] Woitowitz H-J (2003) Asbestos-related occupational diseases – the current situation. Asbestos. European Conference 2003 (<http://www.hvbg.de/e/asbest/konfrep/konfrep/repbeitr/woitowitzen.pdf>).

Arbeitsgruppe „Bewertung von Kühlschmierstoffkomponenten“

Rolf Grebenstein

Die Kühlschmierstoffe stellen mit dem Einsatz eines komplexen Gemischs von Komponenten und deren Reaktionsprodukten, deren toxikologischer Interaktion, der Exposition mit Aerosolierung und Verdampfung des Kühlschmierstoffes und dem häufig unvermeidbaren direkten Hautkontakt eine arbeitsmedizinisch-toxikologische Besonderheit dar. Zur Aerosolierung kommt es durch hohe Drehzahlen und Schnittgeschwindigkeiten, zur Verdampfung durch Temperaturen bis um 1000 °C an der Schneide. Unvermeidbar ist der direkte Hautkontakt häufig durch das Verbot des Handschuhtragens an drehenden Maschinen.

Wässrige Kühlschmierstoffe sind grundsätzlich alkalisch eingestellt. Hautquellung, Irritation und Läsion führen über die Störung der Hautbarriere zu verstärkter Resorption. Aliphatische Kohlenwasserstoffe werden in die Membranen der Haut eingebaut. Sie verändern deren Aufbau, Ultrastruktur und Stabilität. Die Reaktion auf Irritantien und Allergene und die Expression von Cytokinen steigt. Der Effekt beruht nicht auf Entfettung und überdauert 10–12 Tage. So haben 70,5 % der Zerspaner in einem Kollektiv von Hautkranken ein Handekzem, 54,0 % ein allergisches Ekzem. Wegen dieser Besonderheiten bearbeitet die Arbeitsgruppe „Bewertung von Kühlschmierstoffkomponenten“ dieses Feld gesondert.

1979 wurde Prof. Ippen beauftragt, für die BAU eine Liste von Kühlschmierstoffkomponenten zu erstellen. Die DFG fördert dieses Projekt seit 1982. Die Aufnahme der „Kühlschmierstoffe“ in die MAK- und BAT-Werte-Liste erfolgte 1983 mit einer ersten Liste in der Ringbuchsammlung. Die Plenarsitzung 1986 beschloss, eine Ad-hoc-Arbeitsgruppe unter der Leitung von Prof. Ippen zu berufen. In der Sitzung der Arbeitsgruppe „Aufstellung von MAK-Werten“ am 17.10.1986 wurde dann Prof. Herrmann mit der Leitung betraut. Die erste Sitzung dieser Ad-hoc-Arbeitsgruppe fand am 23.01.1987 in Hamburg bei der DGMK statt, mit den Teilneh-

mern Prof. Herrmann, Prof. Henschler, Prof. Ippen und den Dres. Jungen, Kappus, Laib und Stalder.

1993 beschloss die Plenarsitzung, die Ad-hoc-Arbeitsgruppe zur Arbeitsgruppe „upzugraden“!

Leiter der Arbeitsgruppe war bis 1997 Prof. Herrmann, dann Dr. Fries bis 2004. Mitglieder sind zurzeit Frau Prof. Fartasch, Prof. Dekant, Prof. Merck, Prof. Parlar, Frau Lahaniatis, Dres. Bartsch, Fries, Frau Dr. Kricke-Helling als wissenschaftliche Sekretärin und Dr. Grebenstein als Leiter, zurzeit unterstützt durch Frau Dr. Laube und Frau Dr. Michaelsen.

Eine Vielzahl von Komponenten der Kühlschmierstoffe wird mit der gleichen Funktion auch in Schmierstoffen und Hydraulikflüssigkeiten eingesetzt. Multifunktionsöle werden in gleicher Zusammensetzung als Kühlschmierstoff und Hydraulikflüssigkeit verwendet. Zudem ist in erheblichem Umfang mit dem Eintrag von Schmierstoffen und Hydraulikflüssigkeiten in Kühlschmierstoffe zu rechnen. Aus diesen Gründen bearbeitet die Arbeitsgruppe seit 2003 auch deren Komponenten.

Die ersten bewerteten Stoffe N,N',N''-Tris(β -hydroxyethyl)-hexahydro-1,3,5-triazin, Benzotriazol, Methyl-1H-benzotriazol, Benzylalkoholmono(poly)hemiformal und o-Phenylphenol sind auch heute noch arbeitsplatzrelevant. Sie zeigen auch, dass viele Komponenten, obwohl sie zunächst nach dem Einsatz in Kühlschmierstoffen ausgewählt werden, in weiteren Bereichen Einsatz finden, so in Industrie, Haushalt und auch in der Kosmetik. Etliche dieser Stoffe werden in sehr großen Mengen hergestellt und sind als HPV-Stoffe im Blick internationaler Gremien wie OECD oder EPA.

Bei der Mehrzahl der von der Arbeitsgruppe untersuchten Stoffe reichte die Datenlage nicht aus, um einen MAK-Wert aufzustellen (Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste). Das ist äußerst unbefriedigend, weil besonders bei Kühlschmierstoffen durch die Verdampfung und Aerosolierung mit einer Einwirkung über die Atemwege zu rechnen ist. Gerade zur inhalativen Belastung fehlen jedoch meist die erforderlichen Daten.

Die Auswirkung von Tensiden (sie sind unverzichtbarer Bestandteil in wassergemischten Kühlschmierstoffen) auf den Surfactant der Lunge und die Membranstruktur der Lunge ist noch ungeklärt.

Wesentliche Voraussetzung und Gegenstand der Arbeit der Arbeitsgruppe bleibt die Identifikation der in beiden Anwendungen eingesetzten Komponenten. Die Stofflisten werden bei neuer Erkenntnis aktualisiert und in den „Toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen von MAK-Werten“ publiziert.

Hier bestehen durchaus Kontroversen zu anderen Gremien, da wir Komponenten belassen, die nach Ansicht von Herstellern und Anwendern „veraltet“ sind. Importprodukte, die nicht deutschen Standards und Vorschriften entsprechen, zwingen zu dieser Vorsichtsmaßnahme. So werden z. B. in den USA sekundäre Amine weiterhin in Kühlschmierstoffen eingesetzt.

Die Arbeitsgruppe hält Kontakte zu Gremien und arbeitet mit beim:

- Ausschuss für Gefahrstoffe
 - TRGS 102, Offenlegung der Rezepturen von Kühlschmierstoffen,
 - TRGS 610, Luftgrenzwert für Kühlschmierstoffe,
 - TRGS 611, Nitrosamine in Kühlschmierstoffen,
 - TRGS 540, sensibilisierende Arbeitsstoffe,
- zu Herstellern und Anwendern von Kühlschmierstoffen, VSI und VKIS,
- zu den Berufsgenossenschaften und
- zur Forschung (Zusammenarbeit mit Prof. Angerer, Kettrup, Parlar):
 - Änderung der Komponenten über die Standzeit: spontane Umsetzung (Beispiel Hexylenglykol 100 % zu HMP)
 - Biomonitoring, u. a. PAH, Benzol
 - Detektion und Quantifizierung von Komponenten
 - Partikeleigenschaften der Aerosole

Dabei hat die Arbeitsgruppe nennenswerten Anteil an folgenden Erfolgen:

- Die Rezepturen der Kühlschmierstoffe haben sich in den zurückliegenden Jahren aus toxikologischer Sicht erheblich verbessert.
- Die Bildung von Nitrosaminen aus sekundären Aminen wird durch die TRGS 611 beherrscht.

- Der für den Arbeitsschutz Verantwortliche in Betrieben hat bei Kühlschmierstoffen ein Recht auf Offenlegung der Rezepturen.

Die Arbeitsgruppe sieht Handlungsfelder für sich, die Forschung und die Anbieter:

- Die Datenlage zu Einzelstoffen muss dringend den toxikologischen Erfordernissen und der Situation am Arbeitsplatz angepasst werden, insbesondere zur inhalativen Belastung.
- Der Luftgrenzwert aus TRGS 610 ist mit der neuen Gefahrstoffverordnung aufgehoben.
- Die Biozid-Richtlinie bringt neue Komponenten auf den Markt.
- Das Neuland Minimalmengenschmierung bringt weitere Chancen.
- Die Wirkungen von Kühlschmierstoffen auf Surfactant und Membranen der Lunge bedürfen der Klärung.
- Der spezifisch irritative Effekt von Tensiden auf die Haut muss geklärt werden. An Kosmetika durchgeführte Untersuchungen unter rinse-off-Bedingungen sind nicht auf die lange Einwirkungsdauer bei Kühlschmierstoffen übertragbar.

Epidemiologische Studien erbringen folgende Resultate:

- Feststellung von Schäden an den Atemwegen, deren Mechanismus ungeklärt ist.
- Hinweise auf Krebs durch Kühlschmierstoffe (BAfAM, NIOSH), deren Bedeutung und Übertragbarkeit unklar ist:
 - wegen der Latenz sind Studien zur Kanzerogenität nicht 1 : 1 auf aktuelle Kühlschmierstoffe zu übertragen,
 - in allen Publikationen fehlen Rezepturangaben und
 - die Einteilung der Kühlschmierstoffe in Gruppen ist international nicht kongruent.
 - Die Expositionsangaben sind überwiegend unzureichend oder nicht übertragbar. So betreffen Angaben nach OSHA nur inhalierbares Aerosol.

Ich schließe mit dem Dank an unsere langjährige wissenschaftliche Sekretärin Frau Dr. Kricke-Helling für Ausdauer, Fleiß, Genauigkeit und Kompetenz, an die anderen Arbeitsgruppen, insbesondere die Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“ für die bereitwillige Unterstützung, an die Professoren Angerer, Kettrup, Parlar mit ihren Instituten für die wissenschaftliche Zuarbeit, an das Kommissionssekretariat und besonders Herrn Bartsch für die immer bereitwillige und freundliche Zusammenarbeit.

Analysen in biologischem Material

Jürgen Angerer

Meine Damen und Herren,

auf diesem Bild sehen Sie die Georg-Ledebour-Schule in Nürnberg im Jahr 2000. Diese Schule ist mittlerweile abgerissen und als Sondermüll entsorgt worden. Man hatte PCB in der Raumluft gemessen – unter „worst case“-Bedingungen, wie das üblich ist.

Was hat das mit unserer Kommission zu tun? Nun, die Kommission unter der Leitung von Herrn Henschler hat bereits vor 35 Jahren gesagt, dass Raumluft messen alleine nicht ausreicht, um eine Gesundheitsgefährdung zu beurteilen.

Deshalb wurde der Arbeitskreis „Analysen in biologischem Material“ eingesetzt. Dieser Arbeitskreis sollte analytische Methoden zur Bestimmung von Schadstoffen und ihren Stoffwechselprodukten in biologischem Material erarbeiten. Ziel war es, die innere Schadstoffbelastung zu kontrollieren und ggf. zu reduzieren. Die innere Schadstoffbelastung erfasst man durch ein sogenanntes biologisches Monitoring. Auf Basis solcher Untersuchungen sollten dann Grenzwerte für die Schadstoffkonzentration in Körperflüssigkeiten geschaffen werden. Zehn Jahre später wurde deshalb der Arbeitskreis „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ einberufen, der dann biologische Arbeitsstofftoleranzwerte, Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe und seit neuestem BLW-Werte evaluiert hat.

Man hat dann die diagnostischen und analytischen Anforderungen definiert, denen die Analysenverfahren genügen sollten. Sie sollten eine Beurteilung darüber zulassen, ob

- das Individuum überhaupt einer messbaren Schadstoffbelastung am Arbeitsplatz ausgesetzt ist,
- die Schadstoffbelastung die unvermeidbare Hintergrundbelastung der Bevölkerung durch diese Substanz übersteigt,

- die gemessene Schadstoffbelastung als gesundheitlich tolerabel angesehen werden kann,
- oder ob einschlägige Grenzwerte überschritten sind, d. h., ob unter den Bedingungen des Arbeitsplatzes gesundheitliche Risiken befürchtet werden müssen.

Damit lag die Latte, an denen sich die analytischen Methoden messen mussten, sehr hoch. Die Methoden sollten so empfindlich sein, dass neben dem arbeitsmedizinischen auch der umweltmedizinische Konzentrationsbereich erfasst werden konnte. Wie anders sollte man sonst die Frage klären, ob die innere Belastung eines Beschäftigten die unvermeidbare Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung übersteigt.

Außerdem mussten die analytischen Ergebnisse der verschiedenen Labore präzise und richtig und vor allem mit den Grenzwerten vergleichbar sein. Nur auf der Basis der Vergleichbarkeit aller Analysenergebnisse kann gleicher Gesundheitsschutz für alle gewährleistet werden. Um ein Beispiel zu nennen: die Messung des Blutbleispiegels ein und derselben Person muss in jedem Labor zum selben Ergebnis führen, und dieses Ergebnis wiederum muss mit denjenigen vergleichbar sein, die bei der Erstellung des BAT-Wertes zugrunde gelegt wurden.

Diese Anforderungen an die Analysenverfahren führten dazu, dass man sie wie folgt konzipiert hat:

1. Die Methoden werden so detailliert beschrieben, dass sie direkt als Laborvorschrift (Kochvorschrift) eingesetzt werden können. Heute, über 30 Jahre später, sagt man dazu „standing operating procedures“.
2. Alle analytischen Methoden, die dem Arbeitskreis vorgelegt werden, werden einer laborexperimentellen Prüfung unterzogen.
3. Zusätzlich haben wir Anfang der 80er Jahre die Qualitätssicherung nach den Richtlinien der Bundesärztekammer in die Methoden aufgenommen.
4. Die Erarbeitung solcher Methoden durfte dem analytischen Fortschritt nicht im Wege stehen. Deshalb hat man von Anfang an dafür Sorge getragen, die Methoden laufend zu erneuern. Nachdem die Methodensammlung 1975 zum ersten Mal erschienen war, wurde bereits 1976 das erste Mal ein überholtes Verfahren durch ein leistungsfähigeres ausgetauscht.

Bedenken Sie diese Aufgaben. Vor 35 Jahren war man gerade einmal fähig, Blei in Blut und einige Lösungsmittelmetabolite im Urin zu bestimmen. In dieser Zeit ist eine deutschsprachige Methodensammlung entstanden, die 1975 zum ersten Mal erschienen ist und die in diesen Tagen zum 16. Mal ergänzt wird. Insgesamt sind bis heute 175 Analysenverfahren in dieser Ringbuchsammlung publiziert worden, mit denen 250 chemische Substanzen bzw. ihre Stoffwechselprodukte in menschlichen Körperflüssigkeiten bestimmt werden können. Veröffentlichungen in Deutsch haben heute, auch wenn es die Sprache der Dichter und Denker ist, einen entscheidenden Nachteil, sie werden international wenig beachtet. Nach einem frustrierenden EU-Meeting habe ich noch auf dem Flughafen in Brüssel einen Brief an Herrn Henschler geschrieben, und ich habe ihm vorgeschlagen, die Methodensammlung auch in englischer Sprache zu publizieren, und Herr Henschler hat sofort und mit viel eigener Energie dieses Vorhaben unterstützt. So ist es gekommen, dass die „Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials“ 1985 zum ersten Mal erschienen sind. Es war das erste englischsprachige Werk einer DFG-Senatskommission. In



Abbildung 1: Die Publikationen des Arbeitskreises „Analysen in biologischem Material“.

diesen Tagen wird der 10. Band auf dem Ladentisch liegen. Heute hört man auf alles, was wir innerhalb der Senatskommission erdacht, geschrieben und publiziert haben, auf nationaler, aber auch auf internationaler Ebene.

Ich spreche jetzt von der Rezeption der Methodensammlung „Analysen in biologischem Material“: Die Analysen im biologischen Material sind fester Bestandteil der Gefahrstoffverordnung, auch der neuesten. Der §15 der Gefahrstoffverordnung formuliert: „Biologisches Monitoring ist Bestandteil arbeitsmedizinischer Überwachungsuntersuchungen soweit anerkannte Verfahren zur Verfügung stehen.“ In der einschlägigen technischen Regel 710 der Gefahrstoffverordnung ist dann die Ringbuchsammlung direkt zitiert. Auch der Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften stützt sich bei seinen Grundsätzen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen auf die Arbeitsergebnisse des Arbeitskreises „Analysen in biologischem Material“. 1992 hat das damalige Bundesgesundheitsamt, das heutige Umweltbundesamt, die Kommission „Human-Biomonitoring“ gegründet, um auch für den Bereich der Umweltmedizin das biologische Monitoring nutzbar zu machen. Diese Kommission erarbeitet Grenzwerte für die



Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit
Gefahrstoffverordnung



HVBG – Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaften
berufsgenossenschaftliche Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen



UBA – Umweltbundesamt
Human-Biomonitoring Kommission



DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft
Arbeitsgruppe – Grenzwerte in biologischem Material

Abbildung 2: Die Rezeption der Arbeitsergebnisse des Arbeitskreises „Analysen in biologischem Material“ in Deutschland.

Schadstoffbelastung der Allgemeinbevölkerung. Auch in diesem Gremium war man sich einig, dass ohne geeignete Analyseverfahren ein Human-Biomonitoring nicht durchgeführt werden kann. Man greift deshalb bei der Etablierung von Werten auf die Methodensammlung der Arbeitsstoffkommission zurück. Es erübrigt sich an dieser Stelle der Hinweis, dass auch die Arbeitsgruppe „Aufstellung von MAK-Werten“ unserer Kommission in ihren Monografien auf die „Analysen in biologischem Material“ hinweist. Für beide Kommissionen gilt: ohne zuverlässige Methode – kein Grenzwert für das Human-Biomonitoring.

Und wie sieht es nun auf der internationalen Ebene aus? Die American Conference of Governmental Industrial Hygienists hat einige Jahre nach der Arbeitsstoffkommission der DFG eine Gruppe zur Aufstellung von Biological Exposure Indices, BEI-Werten, ins Leben gerufen. Auch die Begründungen der BEI-Werte widmen ein Kapitel den analytischen Methoden und die sind in der Regel die „Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials“, d. h. die von uns erarbeiteten und publizierten Analyseverfahren.

Im letzten Jahr wurde vom Health and Environmental Science Institute (HESI) in den USA ein Technical Committee „Biological Monitoring“ eingerichtet. Dieses Technical Committee soll nun u. a. Grenzwerte für die Schadstoffbelastung der Allgemeinbevölkerung erarbeiten. Auch diese Stoffmonografien sollen ein Kapitel über analytische Methoden enthalten. Dies ist einer der Gründe, warum man mich zum Mitglied dieses Technical Committee ernannt hat.

Eine große Bedeutung für die Zuverlässigkeit und Vergleichbarkeit der Ergebnisse des biologischen Monitoring weltweit hat unsere Methodensammlung auch im Rahmen der externen Qualitätssicherung. Sie ist, wie wir wissen, eine wesentliche Arbeitsgrundlage für all die Laboratorien, die an den Ringversuchen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin teilnehmen. Diese Ringversuche werden seit 1982 zweimal jährlich durchgeführt, wobei sich regelmäßig zwischen 150 und 180 Laboratorien beteiligen. Mehr als die Hälfte dieser Laboratorien sind im Ausland angesiedelt, genauer gesagt in 25 Ländern rund um den Erdball. Mit mehr als 60 Parametern, die analysiert werden können, handelt es sich um den weltweit größten und umfassendsten Ringversuch für ein biologisches Monitoring überhaupt.



ACGIH – American Conference of Governmental Industrial Hygienists
BEI – Biological Exposure Indices



HESI – Health and Environmental Science Institute
technical committee – biological monitoring



DGAUM – Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin
Ringversuche für Arbeitsmedizin



„Scientific Community“
*Zitierungen der Bände 6 – 9; 1995 – 2005 in ISI Web of Knowledge,
mindestens 277 mal*

Abbildung 3: Die Rezeption der Arbeitsergebnisse des Arbeitskreises „Analysen in biologischem Material“ international.

Was sagt nun die „scientific community“ zu den „Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials“? Bei einer Literaturrecherche, die die Jahre 1995 bis 2005 umfasst, wurden im ISI-Web of knowledge 277 Zitierungen gefunden. Dies ist zwar eine Mindestzahl, aber auch diese liegt unerwartet hoch. Würde man die Zitierungen in Form von Impactfaktoren darstellen, so läge dieser bei circa sieben, wenn man von insgesamt 40 zitierfähigen Methoden in diesen Bänden ausgeht. Auch das ist im Vergleich sehr viel.

Es zeigt sich also, dass die „Analyses of Hazardous Substances in Biological Materials“ nicht nur national, sondern weltweit wahrgenommen und umgesetzt werden.

Ich möchte Sie nun nicht mit analytischen Methoden traktieren, mit AAC, ICPMS, mit LC/MS, LC/MS/MS, GC/MS, GC/MS/MS und so weiter, ich möchte Ihnen stattdessen an einem Beispiel, zu mehr reicht die Zeit nicht, zeigen, was unsere Methoden zum Biomonitoring zu leisten im Stande sind.

Kehren wir zurück zur Ledebour-Schule. Dort hat man nämlich neben den Raumluftmessungen auch ein biologisches Monitoring durchgeführt. Unsere analytischen Methoden konnten zeigen,

was in ihnen steckt. Es gelang nämlich nachzuweisen, was niemand für möglich hielt, dass es in den Schulräumen tatsächlich zu einer zusätzlichen und messbaren PCB-Aufnahme kam. Dabei handelt es sich um Mengen im μg -Bereich. In dieser kumulativen Häufigkeitsverteilung sehen Sie mehr rote Punkte als blaue. Anders ausgedrückt konnten wir bei 90 % der Ledebour-Schüler PCB 52 im Plasma nachweisen, bei der unbelasteten Vergleichsgruppe aber nur bei 4 % der Schüler. Was bedeutet dieser Befund?

Vergleichen wir die Ergebnisse der PCB-Bestimmungen in der Ledebour-Schule mit denen anderer Gruppen in Deutschland, so stellen wir fest, dass der Medianwert der PCB-Blutspiegel in der belasteten Schule bei $0,4 \mu\text{g/l}$ liegt. Die entsprechenden Werte für Kinder und Jugendliche in Deutschland liegen zwischen $0,4$ und rund $1 \mu\text{g/l}$. Dies heißt, dass die zusätzliche PCB-Belastung in dieser Schule buchstäblich in der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung untergeht.

Trotzdem wurde, wie bereits erwähnt, die Ledebour-Schule abgerissen. Dieses Schicksal hat mittlerweile auch die Stadtverwaltung in Gladbeck getroffen. Die beiden Bürotürme gibt es nicht mehr. Das Finanzamt in Aachen erwartet noch seinen Abriss.

Diese Situation und die nicht genutzten Möglichkeiten des Biomonitoring haben in Deutschland eine Reihe von Kollegen bewogen, ein Editorial zu verfassen mit dem Titel „Das biologische Monitoring, den Unwillen Gesundheitsrisiken rational abzuschätzen und die Lust an radikalen Maßnahmen“. Die Frankfurter Allgemeine Zeitung hat dieses Editorial aufgegriffen und zu den Sanierungsorgien einen Artikel unter der Überschrift geschrieben „Schlimmstenfalls harmlos“. Dass diese Probleme von Fehlbewertungen auch in den USA nicht unbekannt sind, zeigt ein Artikel der Washington Post über das biologische Monitoring vom Februar letzten Jahres, in dem das Centre of Disease Control zitiert wird: „The advantage of biological monitoring is that it is not a measure of the concentration that *might* get in to you but a measure of the dose that does get inside you.“ Die Washington Post plädiert am Beispiel der Phthalate statt eines „worst case“-Szenarios ein „real world“-Szenario zu wählen, das durch die Anwendung eines biologischen Monitorings erreicht werden würde.

Dieser Aufsatz in der Washington Post gibt die Auffassung über das biologische Monitoring wieder, die die Arbeitsstoffkommission seit Jahrzehnten vertritt.

Ein Biological Monitoring sollte überall durchgeführt werden, wo dies möglich ist.

Dafür hat die Senatskommission die analytischen Grundlagen gelegt. Wir haben geprüfte Verfahren für die Raumluftmessung, für die Bestimmung der inneren Belastung, der biochemischen Effekte und seit neuestem haben wir auch Methoden für die Suszeptibilitätmarker.

Damit hat die Kommission, und damit die DFG, auf dem Gebiet des biologischen Monitorings einen Beitrag geleistet, der international herausragt.

Was muss nun getan werden, um diese Spitzenposition zu halten? Wir müssen das Parameterspektrum und damit die Möglichkeiten des biologischen Monitorings ausbauen. Eines der wichtigsten Anliegen dabei ist es, Methoden zu schaffen, mit denen die Addukte von Gefahrstoffen an Proteinen, vor allem aber an die DNA empfindlich bestimmt werden können. Insbesondere der gesamte Sektor des biologischen Effektmonitoring bedarf der Bearbeitung.

Für diese Ziele sind Laboratorien notwendig, die nach dem jeweils aktuellsten Stand der Analytik ausgerüstet sind. Dies umfasst gegenwärtig die Verfügbarkeit von ICPMS, von LC-MS/MS, von GC-MS/MS, etc. Die finanzielle Lage der Universitäten wird es nicht erlauben, solche arbeits- und umweltmedizinisch toxikologischen Laboratorien zu unterhalten. Ohne die Hilfe der DFG würde das überhaupt nicht möglich sein. Ein Ausweg wäre hier die Schaffung von Exzellenzzentren für Biomonitoring.

Dies würde sich jederzeit rechnen, wenn es uns gelänge, nur eine einzige unsinnige Totalsanierung pro Jahr in der Bundesrepublik Deutschland zu vermeiden. Mit diesen Mitteln wäre es mühe-los möglich, die deutsche Spitzenstellung auf diesem Gebiet zu halten.

Ich danke Ihnen für Ihre Aufmerksamkeit.

Struktur und Organisation des Arbeitskreises „Luftanalysen“

Harun Parlar

Ausgangssituation

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG (MAK-Kommission), die in Deutschland MAK-Werte aufstellt, hat seit ihrer Gründung auf die Notwendigkeit zur Schaffung zuverlässiger und genügend empfindlicher Methoden zur analytischen Überwachung von Schadstoffkonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz hingewiesen. Dazu wurde 1969 die Arbeitsgruppe „Analytische Chemie“ gegründet und mit der Erstellung neuer und der Standardisierung bereits bekannter Methoden betraut. Aufgrund des umfangreichen Themengebietes wurde die Arbeitsgruppe „Analytische Chemie“ 1972 in eigenständige Arbeitskreise gegliedert, von denen derzeit die beiden Arbeitskreise „Luftanalysen“ und „Analysen in biologischem Material“ existieren.

Entwicklung, Untersuchung, Verabschiedung und Qualität von Analysenmethoden

Der Arbeitskreis „Luftanalysen“ besteht aus circa 30 Wissenschaftlern aus Universitäten, Behörden, Ämtern und unterschiedlichen Zweigen der Industrie.

Der Leiter des Arbeitskreises designiert einen Autor, der die Aufgabe übernimmt, eine Methode zur Analyse von luftgetragenen Gefahrstoffen am Arbeitsplatz zu entwickeln und anschließend zu formulieren. Die Versuchsplanung muss den Anforderungen der TRGS 402 bzw. der DIN EN 482 [1] entsprechen. Die Methodenvorschrift besitzt einen einheitlichen Aufbau. In einem

Vorspann wird in einer Zusammenfassung eine Bewertung des Verfahrens vorgenommen. Des Weiteren enthält dieser Teil eine umfangreiche Stoffbeschreibung. Die Kenndaten des Verfahrens umfassen relative Standardabweichung, Streubereich, Wiederfindungsrate, Messunsicherheit und Bestimmungsgrenze mit Angabe des Probeluftvolumens, sowie einer Probenahmeempfehlung. Die Beschreibung der Methode enthält Angaben zur Grundlage des Verfahrens, der verwendeten Geräte, Chemikalien und Lösungen, Probenahme und Probenaufbereitung, instrumentellen Arbeitsbedingungen, analytischer Bestimmung, Kalibrierung, Berechnung des Analysenergebnisses, Beurteilung des Verfahrens sowie einer abschließenden Diskussion.

Bei der Beurteilung des Verfahrens sind insbesondere Angaben zur Genauigkeit, Bestimmungsgrenze, Lagerfähigkeit, Störeinflüssen sowie zur Kapazität des Probenträgers erforderlich.

Liegt die Methodenvorschrift dem Arbeitskreis „Luftanalysen“ vor, so wird sie einem Prüfer zur experimentellen Prüfung übergeben. Dieser führt eine Methodenprüfung nach den Vorgaben der Methodenvorschrift durch und erstellt einen Prüfbericht, in dem auch eventuelle Abweichungen von der Methodenvorschrift vermerkt werden. Die Ergebnisse der experimentellen Prüfung werden im Anschluss mit dem Autor im Arbeitskreis diskutiert. Der Prüfbericht stellt letztlich die Basis für die Entscheidung zur Veröffentlichung der Methode dar.

Zurücknahme einer Methode

Analysenmethoden, die von Neuentwicklungen aus den Bereichen der experimentellen Analyse, Toxikologie und betrieblichen Gesundheit eingeholt worden sind, können nach Konsultationen mit den Mitgliedern des Projekts sowie in Einvernehmlichkeit mit dem Leiter des Arbeitskreises durch neuere Methoden ersetzt werden.

Publikationen des Arbeitskreises „Luftanalysen“ (deutsche Ausgabe)

Die Ringbuchsammlung „Luftanalysen“ erscheint in deutscher Sprache und umfasst drei wichtige Sektionen: 1. generelle und 2. einführende Bemerkungen sowie 3. analytische Methoden.

Die mathematischen Spezifikationen der analytischen Prozeduren, aufgeführt in Sektion 1, können für alle denkbaren analytischen Methoden anwendbar sein. Sektion 2 enthält Richtlinien, Kommentare und Vorschläge, die nur auf die beschriebenen Methoden der Ringbuchsammlung anwendbar sind. Falls Fortschritte in der analytischen Chemie bekannt werden, so werden die einführenden Bemerkungen über die Zeit ergänzt bzw. die beschriebene Methode aus der Sammlung zurückgezogen.

Spezifische analytische Methoden sind in der dritten Sektion alphabetisch oder je nach Substanz geordnet aufgeführt. Existieren mehrere Methoden für ein und dieselbe Substanz, so sind diese Methoden fortlaufend durchnummeriert. Jedes Analysenverfahren wird durch ein Deckblatt eingeleitet, auf dem die Arbeitsprozedur, die Probennahme, die Präzision und die Evaluierung klar erläutert sind. Damit kann sich der Anwender oder Interessierte einen Einblick über die Methode verschaffen, die in den darauffolgenden Seiten detailliert beschrieben wird.

Der schnell vorangehende Fortschritt im Bereich der analytischen Chemie, neue Erkenntnisse bzgl. der toxikologischen Daten von Gefahrstoffen sowie mögliche Änderungen bei rechtlichen Vorschriften für die Qualitätssicherung machen eine stetige Revision der Ringbuchsammlung „Luftanalysen“ notwendig. Hier gilt es zu überprüfen, ob der Arbeitsbereich noch stimmt, die Bestimmungsgrenze den aktuellen MAK-Werten entspricht und ob das in der Methode beschriebene analytische Instrumentarium noch aktuell ist. Neben diesen Fragen muss überprüft werden, ob die Beschreibung der Validierung der alten Analysenmethoden den heutigen Anforderungen an die Validierung nach DIN EN 482 genügen. Bei vielen Methodenvorschriften musste eine Frage negativ beantwortet werden mit der Folge, dass in diesem Fall die Methoden neu entwickelt und experimentell geprüft werden mussten.

Englische Ausgabe „Analyses of Hazardous Substances in Air“

Seit 1991 werden Analysenmethoden auch in englischer Übersetzung unter dem Titel „Analyses of Hazardous Substances in Air“ veröffentlicht. Die Bände erscheinen in einem Turnus von ein bis zwei Jahren.

Im Folgenden soll ein kurzer Überblick über den Inhalt der bisher erschienenen neun Bände gegeben werden.

Band 1 wurde 1991 im Wiley-VCH Verlag veröffentlicht. Dieser Band enthält insgesamt 16 Methoden, die das damalige methodische Spektrum zur Überwachung von Gefahrstoffen in der Luft am Arbeitsplatz wiedergaben. Damit sollte die Spurenanalyse von Substanzen wie Blei, Nickel, Cobalt, Chrom, aber auch die von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH), Methanol, Phenol, Schwefelkohlenstoff u. v. m. ermöglicht werden. Zwei umfangreiche Kapitel zur Probenahme von Substanzen aus der Luft mittels Diffusionssammler sowie über die Evaluierung von analytischen Methoden und Ergebnissen sind ebenfalls enthalten.

Im 2. Band, der 1993 erschienen ist, wurden 16 weitere standardisierte analytische Methoden, wie z. B. für polychlorierte Biphenyle, Formaldehyd, Pentachlorphenol, Methanol und 2-Propanol veröffentlicht.

Die Bände 3 und 4 erschienen im Jahr 1999. Ersterer enthält 14 weitere Methoden zur Bestimmung von Acrylaten, halogenierten Narkosegasen, Ozon, Lösungsmitteln etc. Mit der Veröffentlichung von Band 4 wurden erstmals DFG-Verfahren gemeinsam mit BGI 505 Analysenverfahren publiziert. Es handelt sich hierbei um Analysenmethoden zur Bestimmung von krebserregenden Substanzen (sogenannte CMR-Stoffe) in der Luft in Arbeitsbereichen, die von der Arbeitsgruppe „Analytik“ vom Fachausschuss Chemie des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften (HVBG) entwickelt wurden.

Somit enthält der vierte Band 15 neue analytische Methoden zur Bestimmung von krebserregenden Substanzen in der Arbeitsplatzatmosphäre, wie z. B. *N*-Nitrosamine, Vinylchlorid, Cadmium, Chrom, Dieselmotoremissionen, *p*-Chloranilin und *p*-Kresidin.

Die Bände 5 und 6 erschienen beide im Jahr 2002. Während im Band 5 viele Analysenverfahren von krebserregenden Stoffen wie z. B. Dinitrotoluol, α -Chlor-, α,α -Dichlor- und α,α,α -Trichlortoluol publiziert wurden, enthält Band 6 zwei umfangreiche und für die Praxis sehr nützliche Kapitel über passive Probenahme und Qualitätskontrolle. Des Weiteren enthält dieser Band 6 verschiedene Methoden zur Bestimmung von Lösemittelgemischen in der Luft am Arbeitsplatz mittels Adsorption an unterschiedlichen festen Sorbentien. Mit diesen sechs Methoden können mehr als 60 Substanzen quantitativ erfasst werden.

Die Bände 7 und 8 wurden beide in 2003 veröffentlicht. Band 7 enthält 13 BGI 505-Verfahren zur Bestimmung krebserregender Stoffe wie z. B. Acrylamid, Nitronaphthalin und Nickel. In Band 8 wurden 16 DFG-Methoden publiziert, darunter drei wichtige Analysenverfahren für die Bestimmung von Lackaerosolen, zwei zur Bestimmung von polyzyklischen Kohlenwasserstoffen (PAH) und eine für chlorierte Biphenyle (PCB) in der Luft am Arbeitsplatz.

Mit dem 9. Band, der 2005 erschienen ist, wurde der Einband der Buchreihe völlig neu gestaltet. Der Titel wurde in „The MAK-Collection for Occupational Health and Safety, Part III: Air Monitoring Methods“ geändert, womit gleichzeitig auf andere Arbeitskreise der MAK-Kommission hingewiesen wird. Der Band enthält neben DFG-Methoden und BGI 505-Verfahren, wie z. B. Ammoniak, Schwefelsäure, Thioharnstoff und halogenierten Narkosegasen (Halothan, Enfluran, Isofluran), ein umfangreiches Kapitel über Probenahme und Bestimmung von Aerosolen und deren Inhaltsstoffen.

Kooperationen mit anderen nationalen und internationalen Körperschaften

Wie bereits erwähnt existiert eine Kooperation mit der Arbeitsgruppe „Analytik“ des HVBG, die 1978 vom Fachausschuss „Chemie“ des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaft gegründet wurde, mit dem Ziel, vorhandene Messverfahren für technisch bedeutsame krebserzeugende Gefahrstoffe unter dem

Aspekt der praktischen Anwendbarkeit zu bewerten bzw. neue Verfahren zu entwickeln. Sie befasst sich nun ebenfalls mit der Erarbeitung und Prüfung von Messmethoden zur Bestimmung arbeitsplatzrelevanter Schadstoffkonzentrationen in der Luft, die unter „BGI-505“ fortlaufend veröffentlicht werden. Die beschriebenen Methoden werden von der Berufsgenossenschaftlichen Zentrale für Arbeit und Gesundheit (BGZ) anerkannt.

Der Fachausschuss „Chemie“ unterhält stetigen Kontakt mit Standardisierungskörperschaften wie dem „European Committee for Standardization“ (CEN) und dem „German Standards Institute“ (DIN). Das technische Komitee (TC137) des CEN und das deutsche Pendant sind verantwortlich für alle Voraussetzungen, die die analytischen Methoden erfüllen müssen. Mitglieder des Fachausschusses sind ebenfalls CEN- sowie DIN-Ausschussmitglieder, was den Austausch von Erfahrung erleichtert bzw. sicherstellt.

Literatur

- [1] DIN EN 482 Arbeitsplatzatmosphäre – Allgemeine Anforderungen an Verfahren für die Messung von chemischen Arbeitsstoffen, Beuth Verlag, Berlin 1994.

Beruf und Allergie

Zur Arbeit und zum Hintergrund der Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“

Axel Schnuch und Dennis Nowak

Die berufliche Exposition gegenüber allergenen Arbeitsstoffen kann zu allergischen Erkrankungen führen, die sich an der Haut, z. B. als Ekzem, und an den Atemwegen, z. B. als Asthma, manifestieren. Die Sensibilisierung, die erste Etappe des allergischen Prozesses, ist eine bleibende Veränderung des Immunsystems und stellt auch ohne manifeste Krankheitssymptome einen Eingriff in die persönliche Integrität dar. Eine Therapie, z. B. durch Desensibilisierung, ist nicht möglich. Die Allergie kann den Betroffenen zur Aufgabe des erlernten Berufes zwingen.

Daraus leitet sich die Notwendigkeit zur Prävention ab. Es ist das Ziel der Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“, mit Erkenntnissen und wissenschaftlich begründeten Schlussfolgerungen präventive Entscheidungen zu unterstützen.

Zunächst aber soll kurz auf typische Krankheitsbilder aus dem Bereich der beruflich bedingten Allergien eingegangen werden.

1 Krankheitsbilder

Das Chromat-Ekzem der Maurer

Am 8. August 1908 erschien in der Presse Médicale ein Artikel über die „Zementkrätze“ (La ‚gale‘ du ciment) [25]. So nannten die Arbeiter, in Frankreich wie in Deutschland, das beruflich bedingte Kontaktekzem. Mit dem Bau der Pariser U-Bahn (Métropolitain) habe der Einsatz des armierten Betonbaus erheblich zugenommen. Der Autor vermutete, dass mittlerweile jeder zweite oder dritte Arbeiter vom Kontaktekzem betroffen sei. Als wesentlicher Wegbereiter müsse die Feuchtigkeit gelten. Nicht nur die Hände, und dort vor allem die Handrücken, seien betroffen, sondern, bei den Arbeitern, die Deckenarbeiten in den Tunneln ausführten, auch häufig das Gesicht. Die betroffenen Arbeiter seien eigentlich gezwungen, die Arbeit aufzugeben, könnten dies aber aus sozialen Gründen meist nicht.

Im Jahre 1994 erschien ein Artikel über die ‚Zement-Dermatitis‘ bei Arbeitern, die im Kanaltunnelbau zwischen Folkstone und Calais mitwirkten [16]. Zwischen 1/90 und 1/92 wurden 1.138 Arbeiter dermatologisch untersucht. Bei einem Drittel wurde ein beruflich bedingtes Ekzem diagnostiziert. Ein Epikutantest wurde bei nur 86 durchgeführt, der bei 56 (= 65 %) eine Chromat-Allergie anzeigte; 50 der 56 Arbeiter wiesen zusätzlich eine Kobaltallergie auf. Interessanterweise lag bei 25 der 86 (= 29 %) epikutan getesteten Betonbauer auch eine Sensibilisierung gegen Epoxid-Harz vor.

Zwischen diesen beiden Berichten liegen fast 90 Jahre. Bereits Anfang der 50er Jahre war das Chromat-Salz im Zement als das ursächliche Allergen ermittelt worden [17]. Die Zahl der betroffenen Arbeiter ist aber nahezu gleich geblieben, ja, es sind neue Noxen (s. u.) hinzugetreten. Mit ihrem Präventiv-Konzept (Aufklärung durch Flugblätter, Videos, Zeitungsartikel und persönliche Beratung) standen auch 1990 die Ärzte bei den Kanaltunnelarbeitern ganz offenbar auf verlorenem Posten. Das immer wieder anzutreffende Präventiv-Konzept, das sich an den exponierten Arbeiter wendet, anstatt die Noxe selbst zum Gegenstand der Prä-

vention zu machen, ist wiederholt kritisiert worden. Die eigentlich für die Sicherheit von Produkten oder Arbeitsstoffen Zuständigen würden sich mit ihren (wohlfeilen) Appellen zur individuellen Prävention „aus ihrer Verantwortung“ stehlen [46].

So wurde die Erkenntnis aus dem Jahre 1979 (!), dass der Chromat-Gehalt im Zement mit der Zugabe von Eisen-(II)-Sulfat gesenkt werden kann [14], in Deutschland nur sehr zögerlich in Maßnahmen umgesetzt. Durch den Zusatz von Eisen-(II)-sulfat zum Zement wird das gut wasserlösliche sechswertige Chrom zu dreiwertigem Chrom reduziert, das im alkalischen Milieu des Zements als schwerlösliches Chromhydroxid/-oxid vorliegt.

Nachdem aber in den skandinavischen Ländern per Gesetz dem Zement systematisch Eisen-(II)-Sulfat zugesetzt worden war, wodurch der Gehalt an wasserlöslichem sechswertigen Chrom unter 2 ppm gehalten wird, kam es dort zu einem bemerkenswerten Rückgang der Chromat-Sensibilisierungen [47]. In Deutschland werden immerhin seit Januar 2000 Zement-Sackware sowie Werk trocken- und Werkfrischmörtel ausschließlich chromatarm gemäß TRGS 613 hergestellt und angeboten.

Da die beruflichen Tätigkeiten und damit die Allergen-Expositionen von Maurern oder Angehörigen verwandter Berufe sehr vielfältig sein können und etwa auch Fliesenleger- und Isolierarbeiten umfassen können, beschränkt sich die Sensibilisierung nicht nur auf Chromat und das ebenfalls im Zement vorkommende Kobalt. Das Sensibilisierungsspektrum, das in klinischen Populationen bei Maurern gefunden wird, gibt Tabelle 1 wieder [44]. Die große Bedeutung der Epoxidharz- und der Gummiallergie wird deutlich. Im Baugewerbe werden verbreitet Epoxidharz-Systeme eingesetzt, u. a. für Fußbodenbeschichtungen, in der Stein- und Betonsanierung, als Fugenmaterial für hoch belastete Fliesen. Nicht nur die Epoxid-Komponenten der Harze selbst haben sensibilisierende Eigenschaften; auch weitere Bestandteile von Epoxidharz-Systemen wie reaktive Verdüner oder Härter können zu Kontaktallergien führen [15]. Zahlreiche Werkzeuge, vor allem für Fliesenlegearbeiten, haben Gummigriffe oder bestehen aus Gummi. Darüber hinaus besteht im Bauhandwerk Kontakt mit Gummi durch Handschuhe, Schläuche, Dichtungen usw.

Während nun das *Allergenspektrum eines Berufes* (Tab. 1) das Gefährdungspotenzial im Hinblick auf beruflich bedingte Kontaktallergien anzeigt, und damit die Notwendigkeit und die Ziele

Tab. 1: Sensibilisierungen bei epikutan getesteten Bauarbeitern im Vergleich zu Ekzempatienten anderer Berufe. Häufigkeit der Sensibilisierung und das Risiko ausgedrückt als Prevalence Ratio (PR) sowie 95 % Konfidenzintervall nach multipler logistischer Regressionsanalyse (Ergebnisse des IVDK [44]).

Allergen	getestet	Prozent Positive		PR	95 % KI
		Bauarbeiter	Rest		
Kaliumdichromat	74 203	20,18	3,97	< 0.05	3,8 3,2–4,5
Kobaltchlorid	74 147	8,56	4,91	< 0.05	2,5 1,9–3,4
Epoxidharz (DGEBA)	74 243	5,94	1,20	< 0.05	4,1 2,8–6,0
Thiuram-Mix	74 211	5,38	2,67	< 0.05	1,9 1,1–3,4
N-Isopropyl-N'- phenyl-p- phenylendiamin (IPPD)	68 207	2,12	0,93	< 0.05	1,7 0,9–3,2

einer möglichen noxenbezogenen Primärprävention erkennbar werden lässt, ist es das *Berufsspektrum eines Allergens*, das die Berufe anzeigt, in denen mit einer Sensibilisierung, vor allem aber einer Ekzemauslösung bei bereits Sensibilisierten zu rechnen ist (Tab. 2–4) [42]. Diese Informationen zu berufsübergreifenden Allergenen, die vor allem durch Daten der klinischen Epidemiologie wie die des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken (IVDK) gewonnen werden, sind von Bedeutung für die Sekundärprävention und Rehabilitation. Ein gegen Gummi sensibilisierter Bauarbeiter sollte dementsprechend nicht unbedingt den Beruf eines Krankenpflegers anstreben (Tab. 4).

Tab. 2: Berufsspektrum eines Allergens: Berufe mit einem erhöhten Risiko einer *Chromat-Sensibilisierung* nach multipler logistischer Regressionsanalyse (Ergebnisse des IVDK [42]).

Beruf	PR	95 % KI
Bauarbeiter	3,79	3,2–4,5
Metalloberflächen-Bearbeiter	3,07	1,8–4,8
Metallerzeuger, Former, Gießer etc.	2,03	1,2–3,2
Bergmann, Steinmetz	2,02	1,1–3,3

Tab. 3: Berufsspektrum eines Allergens: Berufe mit einem erhöhten Risiko einer *Epoxidharzsensibilisierung* nach multipler logistischer Regressionsanalyse (Ergebnisse des IVDK [42]).

Berufsobergruppe	PR	95 % KI
Bau- und Bergbauberufe	4,08	2,8–6,0
Maler, Tischler, Keramiker	3,76	2,5–5,6
Chemieberufe	2,70	1,7–4,2
Metallarbeiter	1,43	0,99–2,1

Tab. 4: Berufsspektrum eines Allergens: Berufe mit einem erhöhten Risiko einer *Gummisensibilisierung* (gegen den Thiuram-Mix) nach multipler logistischer Regressionsanalyse (Ergebnisse des IVDK [42]).

Beruf	PR	95 % KI
Gummihersteller, Vulkaniseur	4,49	1,6–11,0
Arzt, Zahnarzt u.ä.	2,43	1,5–4,3
Krankenpfleger	2,09	1,3–3,6
Bauarbeiter	1,90	1,1–3,4

Berufsasthma

Etwa 9 bis 15 % der asthmatischen Erkrankungen sind beruflichen Einflüssen zuzuschreiben. Berufliche Auslöser können bei primärer Beschwerdefreiheit ein Asthma bronchiale auslösen oder ein vorbestehendes (berufsunabhängiges) Asthma verschlimmern.

Ein Berufsasthma im engeren Sinne ist eine asthmatische Atemwegserkrankung, die durch eine spezifische Exposition am Arbeitsplatz verursacht wird. Wenn also eine bereits bestehende asthmatische Atemwegserkrankung durch irritative und/oder unspezifische Einflüsse am Arbeitsplatz verschlimmert wird, sollte im pathophysiologisch-klassifizierenden Sinne nicht vom Berufsasthma gesprochen werden. *In praxi* ist eine solche, insbesondere international übliche Differenzierung in

- „immunologic occupational asthma“
- „irritant-induced occupational asthma“
- „aggravation of pre-existing or coincident asthma“

[23, 24], jedoch nicht immer durchzuhalten, insbesondere wenn am Arbeitsplatz auch Irritantien einwirken. Im deutschen Berufskrankheitenrecht ist eine solche Differenzierung auch nicht erforderlich.

Ursachen

- Klinisch sind *immunologische Ursachen* dann wahrscheinlich, wenn zwischen Expositionsbeginn und Manifestation der Erkrankung eine Latenzperiode liegt und wenn die Re-Exposition gegenüber niedrigen Konzentrationen zum Wiederauftreten der Symptomatik führt. Die immunologisch vermittelten Ursachen werden wiederum in IgE-medierte (hochmolekulare wie z. B. Tierepithelien, Mehle oder niedermolekulare wie Säureanhydride, Metalle) und nicht IgE-abhängige (z. B. durch Diisocyanate) eingeteilt. Bei letzteren ist der Mechanismus nicht bekannt.
- Das *nicht-immunologisch vermittelte Berufsasthma* kann in Form des „Reactive Airways Dysfunction Syndrome“ auftreten, bei dem nach einmaliger intensiver – oftmals unfallartiger – Exposition gegenüber hohen Konzentrationen irritativ wirkender Rauche, Gase oder Dämpfe (z. B. Ammoniak, Chlorgas) erstmals asthmatische Beschwerden auftreten, die oft lange persistieren. Voraussetzung für die Entstehung eines durch chemisch-toxisch oder irritative Stoffe ausgelösten Asthma bronchiale sind in der Regel relevante Überschreitungen von Grenzwerten.

Beispiele gefährdender Tätigkeiten sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Diagnostik

Zunächst sind die allgemeinen diagnostischen Prinzipien der Asthmediagnostik gültig [6, 28]. Klinisch unterscheidet sich ein Berufsasthma zunächst nicht wesentlich vom nicht berufsbedingten Asthma.

Tab. 5: Tätigkeiten mit besonderer Gefährdung für die Entstehung eines Berufsassthmas (typische Beispiele).

Gefährdung vorrangig durch immunologisch wirkende Arbeitsstoffe	Gefährdungen vorrangig durch chemisch-irritativ oder toxisch wirkende Arbeitsstoffe
Bäckerei, Konditorei, Mühle, Landwirtschaft, Gärtnerei, Plantagen-, Dock- und Lagerarbeit, Küchenbetriebe (Fleischmürber), Obstverwertung, pharmazeutische Industrie, industrielle und Forschungs-Laboratorien, Veterinärwesen, Geflügelfarmen, Futter- und Nahrungsmittelindustrie, Imkerei, Polyurethanweichschaum- und -hartschaumherstellung, Herstellung von Polyisocyanaten, Sägerei, Möbelindustrie, Friseurbetriebe	Polyurethanweichschaum- und -hartschaumherstellung, Herstellung von Polyisocyanaten, Sägerei, Möbelindustrie, Kunststoffherstellung und -verarbeitung, Herstellung und Schweißen von PVC-Folien, -Platten und -Röhren, Lötarbeiten, Elektronikindustrie, chemische und pharmazeutische Industrie, Desinfektionsmittel, Galvanisierbetriebe, Metallveredelung, Zementherstellung und -verarbeitung, Schweißen, Färberei, Textil- und chemische Industrie, Friseurbetriebe

Die Besonderheit im vorliegenden Zusammenhang ist die Arbeitsplatzbezogenheit der Beschwerdesymptomatik. Dies mag trivial klingen, ist es aber vielfach nicht: Im einfachsten Fall schildert ein Patient einen klaren Arbeitsplatzbezug seiner Asthmasbeschwerden. Hier könnte ein Berufsasshma im engeren Sinne oder auch ein primär nicht berufsbedingtes Asthma mit arbeitsplatzbezogener Beschwerdeverstärkung zugrunde liegen. Die Schwierigkeit besteht darin, dass sich auch das Berufsasshma im engeren Sinne oftmals in der Nacht oder in den frühen Morgenstunden manifestiert, also außerhalb des ursächlich anzuschuldigen Arbeitsplatzes. Auch ein Berufsasshma im engeren Sinn zeigt Verschlechterungen nicht nur bei Irritantien-Exposition am Arbeitsplatz, sondern auch bei anderen Gelegenheiten, etwa bei sportlichen Aktivitäten oder bei einer privaten Passivrauchexposition. Eine diagnostische Falle des Berufsassthmas besteht somit darin, dass die Patienten mitunter mehr Beschwerden außerhalb als direkt bei der Arbeit verspüren. Es ist daher die besondere Aufgabe des Arztes, diesen vom Patienten oftmals nicht direkt wahr-

Tab. 6: Anamnese bei Verdacht auf beruflich bedingter Atemwegserkrankung.

1. Arbeitsanamnese
 - a. Jetzige Tätigkeitsbeschreibung
 - b. Frühere Tätigkeitsbeschreibungen lückenlos ab Schulabgang einschließlich Wehrdienst, nicht-versicherten Zeiten/Schwarzarbeit, Auslandseinsätzen etc.
 - c. Für alle Zeiträume: Auflistung der Arbeitsvorgänge und -stoffe, Schemazeichnung/Fotos oft hilfreich. Nachbarschaftsexposition?
 - d. Unfallartige Expositionen in der Vorgeschichte? Z. B. bei Betriebsstörungen/Revisionen? (Dämpfe, Verschütten größerer Chemikalienmengen)
 2. Symptome
 - a. Art: – Husten, Kurzlüftigkeit, Pfeifen, Giemen-Rhinorrhoe, Konjunktivitis – Systemische Symptome (Fieber, Arthralgien, Myalgien – aus differentialdiagnostischen Überlegungen)
 - b. Zeitlicher Verlauf: – Wie lange nach Beginn einer bestimmten Tätigkeit? Nach Verfahrenswechsel? Nach Wechsel eines Arbeitsstoffs?
 - Beschwerdebeginn unmittelbar bei Exposition nach Arbeitsende?
 - Verzögerter Beschwerdebeginn 4–12 Std. nach Tätigkeitsaufnahme, teilweise erst nach Arbeitsende?
 - Duale Reaktion?
 - Beschwerdefreiheit an arbeitsfreien Tagen, im Urlaub?
 3. Weitere Risikofaktoren
 - a. Raucheranamnese
 - b. Allergische Rhinitis/Asthma in der Vorgeschichte
 - c. Allergische Erkrankungen in der Familienanamnese
-

genommenen Kausalzusammenhang zu erfragen. Kürzlich konnte von LeMoual et al. gezeigt werden [22], dass bei schwerem Asthma die Exposition gegenüber beruflichen Auslösern einen vielfach deletären Einfluss hat – ein Aspekt, auf den bislang vielfach nicht geachtet wurde.

Eine Schlüsselfrage in der Diagnostik des Berufsasthmas ist daher nicht, ob das Asthma während der Arbeit schlechter wird, sondern ob die Atemwegsbeschwerden in den Ferien oder an arbeitsfreien Tagen/Wochenenden geringer sind [7].

Die mit der Anamnese zu erfassenden Aspekte gibt Tabelle 6 wieder.

Eine gedankliche Fehlermöglichkeit in der Diagnostik des Berufsasthmas besteht darin, dass bei Patienten mit einem in der Hauttestung oder spezifischen IgE-Bestimmung geführten Sensibilisierungsnachweises gegenüber ubiquitären Allergenen, wie Hausstaubmilbe oder Pollen, die Kausalität des Asthmas mitunter diesen Allergenen attribuiert wird, ohne an berufliche Auslöser zu denken. Vielmehr ist das Vorhandensein einer atopischen Sensibilisierung ein Risikofaktor für eine Sensibilisierung gegenüber hochmolekularen Allergenen auch am Arbeitsplatz.

Das Rauchen steigert die Sensibilisierungswahrscheinlichkeit gegenüber verschiedenen hoch- und niedermolekularen Auslösern [37].

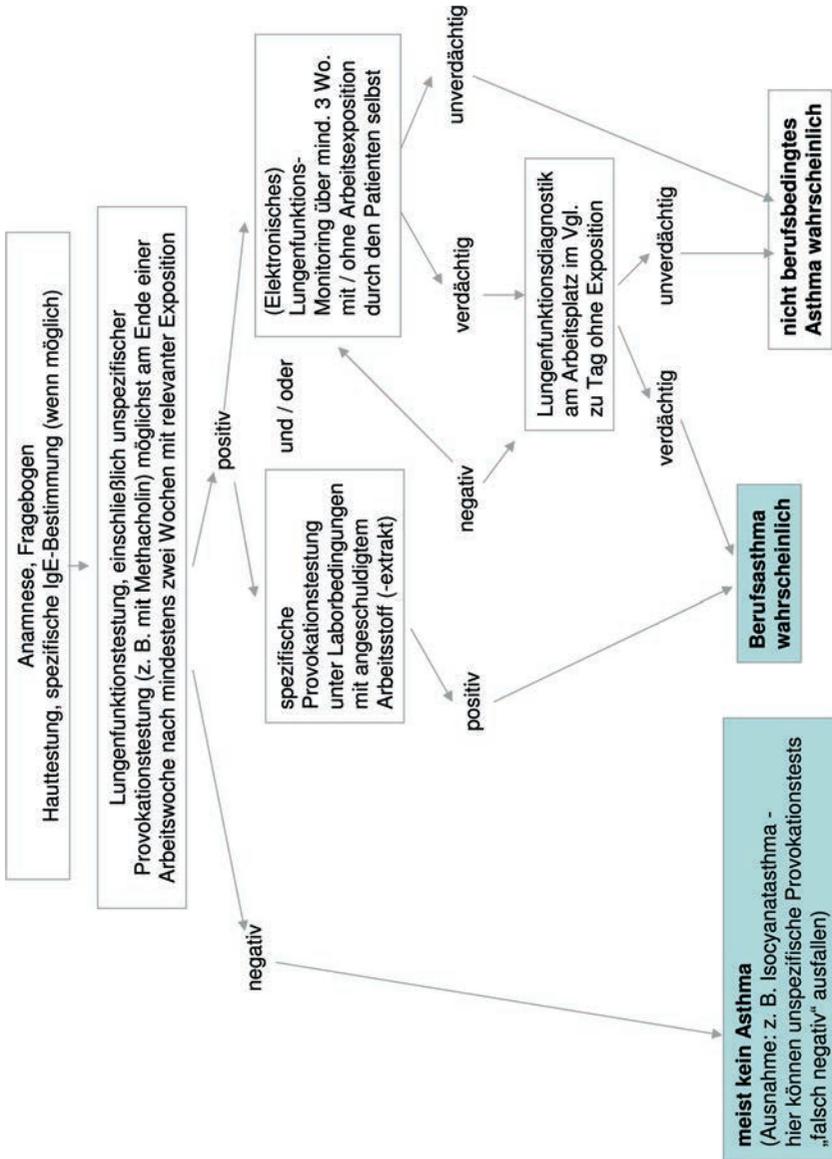
Ein Ablaufdiagramm für eine sinnvolle *diagnostische Abklärung* gibt Abbildung 1.

Beispiel Diisocyanat-Asthma

Diisocyanate sind hochreaktive Synthese-Ausgangsstoffe mit einer Weltjahresproduktion von etwa 50 Millionen Tonnen. Sie sind gekennzeichnet durch die $N=C=O$ -Gruppe. Sie zählen weltweit zu den häufigsten Auslösern des Berufsasthmas [3, 21]. In Deutschland sind schätzungsweise mehr als 50.000 Arbeitnehmer regelmäßig gegenüber Diisocyanaten exponiert. Im Vordergrund stehen Diisocyanatdämpfe in der Herstellung verschiedenartiger Polyurethan(PUR)-Schäume sowie Diisocyanataerosole, die vor allem bei Lackierarbeiten auftreten. Darüber hinaus gibt es eine Vielzahl weiterer arbeitsbedingter Expositionen, v. a. in der Kraftfahrzeugindustrie, im Maschinenbau, im Baugewerbe, beim Tunnel- und Bergbau, in der Elektro- und Elektronikindustrie, in Lackierereien, in der Druck-, Kunststoff-, Textil-, Lebensmittel-, Möbelindustrie und in der Orthopädie.

Beim Erhitzen von PUR-Schaum bis 350°C entstehen vorrangig monomere Diisocyanate, bei höheren Temperaturen hauptsächlich Monoisocyanate.

Eingeatmete Diisocyanate reagieren innerhalb des Flüssigkeitsfilms der Atemwege hauptsächlich mit Albumin und Glutathion. Im Blut lassen sich Hämoglobin- und Albumin-gebundene Diisocyanat-Metabolite als (Di)Aminaddukte nachweisen. Ein Biomonitoring ist sehr hilfreich zur Expositionsabschätzung, da Luft-



- ◀ Abbildung 1: Ablaufdiagramm der diagnostischen Abklärung des Asthma bronchiale. Am Anfang steht nach der Anamneseerhebung und allergologischen Tests stets die Lungenfunktionsdiagnostik einschließlich der Bestimmung der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit, gefolgt von spezifischen Provokationstests und/oder einem longitudinalen Lungenfunktionsmonitoring mit bzw. ohne Arbeitsstoffexposition.

messungen allein kein ausreichendes Bild der inneren Belastung erlauben [8].

Interessant und vor allem von praktischer Wichtigkeit ist die Frage, ob Hautkontakt eine spezifische respiratorische Überempfindlichkeit auslösen kann, wie sie im Tierversuch gezeigt wurde (z. B. von Karol et al. [19]). Nach Daten von Petsonk et al. [29] scheint das der Fall zu sein, denn Personen mit Diisocyanat-Hautkontakt erkrankten mehr als doppelt so häufig an einem Asthma bronchiale wie Personen ohne Hautkontakt. Andererseits bedeutet dies, dass nicht das primär exponierte Organ (Atemwege oder Haut), sondern die inhärenten Eigenschaften des sensibilisierenden Moleküls entscheidend sind für den Typ der Immunantwort (Haut- oder Atemwegsallergie) [9].

Diisocyanate sind stark (haut- und) schleimhautreizend. Daneben liegt eine (eher schwache) sensibilisierende Wirkung vor, die sich in Form von IgE-vermittelten Sofortreaktionen an den Atemwegen manifestiert: Nur bei etwa 20 % aller Diisocyanat-Asthmatiker sind spezifische IgE-Antikörper nachweisbar. Einige Autoren betrachten das Diisocyanat-Asthma gewissermaßen als Prototyp des nicht-allergischen Asthmas [18]. Das diagnostische Procedere entspricht dem typischen Vorgehen bei der Abklärung des Berufsasthmas (Abb. 1). Allerdings muss die spezifische Expositionstestung stationär-klinischen Einrichtungen vorbehalten bleiben, welche über besondere Expertise in der Luftmessung wie auch in der Notfallbehandlung etwaiger Komplikationen verfügen. Dies ist notwendig, weil mitunter auch deutlich unterhalb des MAK-Wertes ausgeprägte obstruktive Ventilationsstörungen auftreten (Abb. 2). Stets ist eine klinische Beobachtung über Nacht erforderlich, da sich auch (isolierte) Spätreaktionen entwickeln können.

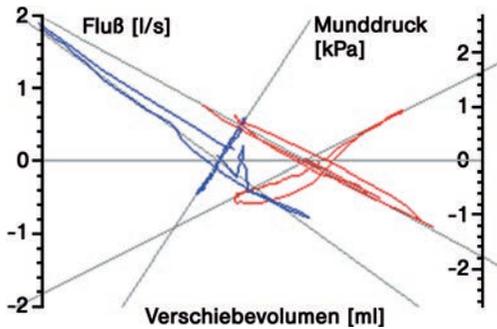


Abbildung 2: Beispiel einer bronchokonstriktorischen Sofortreaktion nach arbeitsplatzsimulierender standardisierter Isocyanatexposition in der Expositions-kammer.

2 Prävention

Es gehört zum Wesen allergischer Erkrankungen, dass sie nicht heilbar, sondern nur symptomatisch therapierbar sind. Obwohl im Prinzip eine Manifestation der Erkrankung durch Meidung des ursächlichen Allergens vermieden werden kann, eine Bedingung, die gerade bei berufsübergreifenden Expositionen manchmal nur schwer zu erfüllen ist, neigen bestimmte Allergien, z. B. das Chromat-Ekzem oder das Diisocyanat-Asthma, auch ohne weitere Allergen-Exposition sogar zu einer „Verselbständigung“ und Chronifizierung.

Insbesondere die Prognose des Berufsasthmas ist oftmals ungünstig, da vielfach eine unspezifische Atemwegsüberempfindlichkeit bestehen bleibt.

Oftmals gelingt es aber durch geeignete Präventivmaßnahmen, bereits Erkrankte an ihrem Arbeitsplatz zu halten, ohne dass die Krankheit sich weiter verschlechtert. Dies setzt im Falle des Berufsasthmas engmaschige Lungenfunktionskontrollen voraus, deren longitudinaler Verlauf sehr aussagekräftig ist. Im Falle der beruflich bedingten Hautkrankheiten wurde in ausgewählten Berufen mit Maßnahmen der Sekundär- und Tertiärprävention (verbunden mit Intensivschulungen der Arbeitnehmer) ein Verbleiben im Beruf trotz Sensibilisierungen erreicht [11, 38, 40]. Da Beschäf-

tigte in Feuchtberufen, insbesondere Individuen mit einer Disposition zur Entwicklung einer atopischen Dermatitis, einem erhöhten Risiko eines (irritativen) Handekzems ausgesetzt sind [10, 41], welches wiederum die Sensibilisierung gegen Arbeitsstoffe fördern kann [31, 39], zielen eine Berufsberatung der Gefährdeten und engmaschige medizinische Untersuchungen in den entsprechenden Berufsfeldern, die in der TRGS 531 festgelegt wurden, auf eine Verminderung der Morbidität.

Der Kenntnisstand zur Prävention berufsbedingter, obstruktiver Atemwegserkrankungen wurde 1998 zusammengefasst [4]. Kürzlich veröffentlichten Nicholson et al. [27] eine systematisch evidenzbasierte Literaturanalyse mit folgendem Fazit: Die wesentliche Maßnahme zur Vermeidung von Erkrankungsfällen mit Berufsasshma ist die Minimierung der Exposition an der Quelle. Eine individualmedizinische Überwachung sollte erfolgen, sobald die ersten Symptome (einschließlich Rhinitis) auftreten. Bei Beschäftigten mit sicher diagnostiziertem Berufsasshma sollte eine frühestmögliche Expositions-karenz erfolgen, um die Prognose zu verbessern. Unter praktischen Aspekten sind berufsgenossenschaftliche Initiativen polypragmatischer Präventionsprogramme sehr zu begrüßen, eine wissenschaftlich umfassende Validierung steht jedoch vielfach noch aus. Eine fundierte, evidenzbasierte Berufsberatung von Allergikern ist nicht einfach und strenggenommen unmöglich, da der positive prädiktive Wert einer vorbestehenden (klinisch manifesten) allergischen Sensibilisierung zu gering ist, um weitreichende Empfehlungen zur Berufswahl zu erlauben [26]. Radon et al. [30] konnten in der SOLAR-Studie, welche die internationale ISAAC-Kohorte weiterführt, kürzlich zeigen, dass das Vorhandensein von Atemwegsbeschwerden praktisch keinen Einfluss auf die Berufswahl hatte, vielmehr strebten Jugendliche mit Asthma mit derselben Häufigkeit in Risikoberufe wie Jugendliche ohne Atemwegserkrankung.

Trotz Maßnahmen im Bereich der Individualprävention, die mitunter erhebliche Ausmaße annehmen können, ist die Prognose einer einmal eingetretenen Sensibilisierung bei bestimmten Allergenen (wie z. B. Chromat oder Diisocyanat) schlecht. Hinzu kommt, dass der Betroffene ja nicht nur an der Krankheit leidet, sondern dass diese auch die Aufgabe des erlernten Berufes und Einkommensverluste zur Folge haben kann. Ungeachtet dessen ist eine Sensibilisierung ein in der Regel nicht mehr rückgängig zu

machender Eingriff in die Integrität des Individuums. Damit überschreitet die allergische Erkrankung die medizinischen und sozioökonomischen Kategorien. Sie ist dann mit Kategorien der Ethik und des Rechts zu betrachten und zu bewerten.

Aus allem folgt, dass die Vermeidung der Sensibilisierung dringend geboten ist. Es handelt sich um eine Primärprävention, die „generell“ genannt werden kann, wenn sie an der Noxe ansetzt (durch Verbot oder Konzentrationsbeschränkung), oder die individuell erfolgen kann (durch Schutzmaßnahmen der Exponierten). Tatsächlich an zweiter Stelle steht die „Sekundärprävention“, die im Schutz der Sensibilisierten besteht (Meidung des Allergens, Schutzkleidung, Absaugeinrichtungen, Atemmasken).

Verschiedene Institutionen sind daran beteiligt, die nötigen Fachinformationen und den rechtlichen Rahmen für präventive Entscheidungen und Maßnahmen bereit zu stellen (Tab. 7). Wichtigste Voraussetzung für jede weitere Maßnahme ist die Identifizierung und Kenntlichmachung eines Stoffes als Allergen. Dabei ist aber die Frage, welche Bedingungen ein Stoff erfüllen muss, um ihn als „Allergen“ zu identifizieren, noch keineswegs allgemeingültig beantwortet. Ungeachtet dessen wird eine wie auch immer begründete Identifikation eines Stoffes als Allergen zur Grundlage weiterer Maßnahmen, z. B. geregelt in der Pflicht zur Kennzeichnung des Stoffes oder in weitergehenden Verordnungen wie der Gefahrstoffverordnung.

Tab. 7: Einstufung von Stoffen als Allergen durch verschiedene Institutionen aus Bereichen der Wissenschaft, der Regulation oder des Arbeitsschutzes.

EU: R-Sätze R 42, R 43 (Anhang V zur Richtlinie 96/54/EG; [1996])¹⁾ [13]

WHO: Einstufung nach Evidenzgrad
(Arbeitsgruppe; Kopenhagen, [1/1996]) [1]

TRGS 907 (Verzeichnis sensibilisierender Stoffe) [5]

BfR (Einstufung nach der allergenen Potenz) [32]

ECETOC (Einstufung nach der allergenen Potenz) [12]

MAK-Kommission der DFG („Sh“, „Sa“) [34]

¹⁾ Es wird vorgeschlagen, bei der Einstufung von Chemikalien auch Gesichtspunkte der Potenz und der zu erwartenden Exposition zu berücksichtigen [2, 20].

3 Identifikation eines Stoffes als Allergen

Dass die Frage nach der Identifikation eines Stoffes als Allergen überhaupt relevant ist, rührt daher, dass es eine eindeutige, allgemein akzeptierte Antwort auf die Frage: „Was ist ein Allergen“ nicht gibt. Dies liegt in der Natur der Allergie begründet, die nicht, wie lange Zeit angenommen, einem „Alles-oder-Nichts“-Gesetz folgt, das in die dichotome Alternative mündet: „Entweder der Stoff X ist ein Allergen, oder er ist kein Allergen“. Vielmehr muss man heute davon ausgehen, dass die Allergie ein aus verschiedenen, graduell aufgebauten Komponenten bestehendes Phänomen ist: a) Stoffe haben eine unterschiedliche allergene Potenz; b) sie wirken sensibilisierend (oder auch nicht) in Abhängigkeit von der Expositionsdosis und Expositionsdauer; c) sie wirken sensibilisierend in Abhängigkeit von der individuell unterschiedlichen Empfindlichkeit des exponierten Organismus [36]. So gibt es Stoffe, die einen beträchtlichen Teil der Exponierten, wenn auch nicht alle, zu sensibilisieren vermögen, z. B. das experimentelle Kontaktallergen 2,4-Dinitrochlorbenzol (DNCB) [45]. Bei anderen Stoffen, wie z. B. Isopropylmyristat, wird trotz bestehender Exposition eher selten eine Allergie erzeugt [43].

Diese Erkenntnis, die „Allergie“ als ein wesentliches graduell Phänomen versteht, fließt allerdings nur marginal in die in Europa verbindlichen Regelungen, den sogenannten R-Sätzen, zur Identifikation und Kennzeichnung eines allergenen Stoffes ein [13].

Neben diesen Regelungen hat die DFG-Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (MAK-Kommission) differenziertere Algorithmen zur Identifikation und Kennzeichnung vorgeschlagen, die von der Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“ eingesetzt werden. Diese Arbeitsgruppe schlägt bei den von der MAK-Kommission hinsichtlich z. B. Kanzerogenität oder Fruchtschädigung bewerteten Arbeitsstoffen im gegebenen Fall eine Kennzeichnung mit „Sh“ („Sensibilisierend Haut“) oder „Sa“ („Sensibilisierend Atemwege“) vor. Die Vorgehensweisen der EU und der MAK-Kommission werden im Folgenden kurz vorgestellt.

Die R-Sätze der EU [13]

R 42

Stoffe und Zubereitungen werden als sensibilisierend eingestuft und mit dem Gefahrensymbol „Xn“, der Gefahrenbezeichnung „gesundheitsschädlich“ und dem R-Satz R 42 gemäß den folgenden Kriterien gekennzeichnet:

R 42 = „Sensibilisierung durch Einatmen möglich“

- aufgrund von Erfahrungen, dass der Stoff oder die Zubereitung spezifische Überempfindlichkeit am Atemtrakt hervorrufen kann,
- aufgrund von positiven Ergebnissen aus geeigneten Tierversuchen,
- wenn der Stoff ein Diisocyanat ist, es sei denn, es liegt ein Nachweis darüber vor, dass der Stoff keine Überempfindlichkeit am Atemtrakt bewirkt.

Der Nachweis eines immunologischen Mechanismus ist nicht erforderlich (z.B. chronisch bedingte Entzündung bei niedriger Belastung, pharmakologisch vermittelte Wirkungen).

Bei der Einstufung ist nicht nur der Tatbestand von Krankheitsfällen, sondern auch

- die Zahl der Exponierten und
- das Ausmaß der Exposition

zu berücksichtigen.

Stoffe, die ausschließlich bei Personen mit überempfindlichem Atemwegssystem aufgrund ihrer Reizwirkung Asthmasymptome hervorrufen, sollten nicht mit dem R-Satz R 42 gekennzeichnet werden.

R 43

Stoffe und Zubereitungen werden als sensibilisierend eingestuft und mit dem Gefahrensymbol „Xi“, der Gefahrenbezeichnung „reizend“ und dem R-Satz R 43 gemäß den folgenden Kriterien gekennzeichnet:

R 43 = „Sensibilisierung durch Hautkontakt möglich“,

- wenn praktische Erfahrungen zeigen, dass der Stoff oder die Zubereitung eine Sensibilisierung bei einer erheblichen Anzahl von Personen durch Hautkontakt hervorrufen kann,
- wenn positive Ergebnisse aus einem geeigneten Tierversuch vorliegen.

Es handelt sich bei den Bedingungen zur Anwendung eines R-Satzes um eher formalistische Vorgaben, deren Evidenz oder Plausibilität nicht notwendigerweise überprüft sein muss. Die Einschaltung einer Expertengruppe zur Bewertung der vorgelegten Befunde ist nicht notwendiger Bestandteil des Identifikationsprozesses.

Die Kriterien der MAK-Kommission

Die Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“ hat Kriterien zur Identifikation von allergenen Arbeitsstoffen und zu deren Kennzeichnung mit „Sh“ und/oder „Sa“ entwickelt und veröffentlicht [34, 35], um den Prozess der Identifikation in der Arbeitsgruppe

- rational und konsistent zu gestalten und
- verständlich, von Außenstehenden nachvollziehbar und transparent, zu machen.

Entscheidend, auch im Unterschied zu den R-Sätzen, ist der Charakter der Kriterien, die eher Leitlinien sind, von denen im begründeten Einzelfall auch abgewichen werden kann. Es handelt sich also nicht um ein formales Regelwerk, sondern letztlich um ein

Expertenurteil, dem ein gewisser Ordnungsrahmen beigegeben wurde.

Der Identifikationsprozess ist zweistufig:

In einer ersten Stufe wird die vorhandene Evidenz geprüft für die Aussage, es handele sich bei dem Stoff um ein Allergen.

In einer zweiten Stufe wird entschieden, ob eine Kennzeichnung als „sensibilisierend“ angebracht ist.

Beiden Stufen liegt ein Algorithmus zu Grunde.

1. Die Evidenz wird graduell beschrieben:

Die allergene Wirkung ist gestützt auf Beobachtungen beim Menschen und/oder Tier

- ausreichend begründet Kategorie 1
- wahrscheinlich Kategorie 2
- nicht ausreichend begründbar Kategorie 3

Die Kategorien sind im deutschsprachigen Schrifttum veröffentlicht worden [33] und in der MAK- und BAT-Werte-Liste aufgeführt, sodass hier im Detail nicht darauf eingegangen wird.

2. Markierung einer Substanz als Allergen („Sh“/„Sa“):

Anhand der jeweiligen Evidenz einer allergenen Wirkung wird (unter Berücksichtigung der Exposition) über die Markierung in der MAK- und BAT-Werte-Liste entschieden:

Die Stoffe der Kategorie 1) oder 2) werden in der Regel mit „Sh“ oder „Sa“ markiert, auch dann, wenn die Sensibilisierungen an Kofaktoren gebunden sind, die nur unter Arbeitsplatzbedingungen relevant sind (z. B. (Vor-)Schädigung der Hautbarriere).

Ausnahmen (trotz Kategorie 1 bzw. 2):

- Eine Markierung mit „Sh“ erfolgt nicht, *wenn trotz vielfacher Verwendung nur sehr wenige Fälle* beobachtet wurden, oder wenn
- die Sensibilisierungen an Kofaktoren gebunden sind, die unter Arbeitsplatzbedingungen nicht relevant sind (z. B. das Vorliegen eines Unterschenkelektzems).

Die Substanzen der Kategorie 3 können trotz eventuell bestehenden Verdachtes auf eine allergene Wirkung nicht mit „Sh“/„Sa“ markiert werden.

Unterschiede zwischen R-Sätzen und Kriterien der MAK-Kommission

Die entscheidenden Unterschiede zwischen einer Markierung nach den R-Sätzen und nach den Kriterien der MAK-Kommission sind:

- Unterschiedliche Voraussetzungen zur Feststellung einer Evidenz. (Nach den Kriterien der MAK-Kommission reicht ein positiver Tierversuch mit Adjuvans, verbunden mit fehlenden Beobachtungen am Menschen – trotz vorhandener Exposition – *nicht* zur Feststellung einer ausreichenden Evidenz.)
- Einbeziehung von Beobachtungen beim Tier, selbst wenn die Studien nicht nach gültigen Leitlinien durchgeführt wurden, durch die Kriterien der MAK-Kommission. Voraussetzung für eine ausreichende Evidenz ist, dass mehrere solcher Studien vorliegen müssen und diese plausibel dokumentiert sind.
- Überprüfung der zur Beurteilung nach den Kriterien der MAK-Kommission vorliegenden Studien oder Fallberichte auf die Einhaltung wissenschaftlicher Standards (Laborstandard bei Tierversuchen, diagnostische Methoden bei Menschen, Einbeziehung von Kontrollen, Nachprüfbarkeit/Nachvollziehbarkeit der Studie, epidemiologisch-statistische Methoden).
- Bei dem R 42-Satz ist der Nachweis eines immunologischen Mechanismus (im Unterschied zu der „Sa“ Markierung) nicht erforderlich. Es reicht für R 42 z. B. die Beobachtung einer chronisch bedingten Entzündung bei niedriger Belastung oder eine pharmakologisch vermittelte Wirkung.
- Definition einer „nicht-ausreichenden“ Evidenz fehlt bei den R-Sätzen.

- Berücksichtigung von arbeitsplatzrelevanten (bzw. nicht relevanten) Ko-Faktoren fehlt bei den R-Sätzen.
- Relativierung von positiven Tierversuchen durch Beobachtungen am Menschen (selbst bei ausreichender, auf Tierversuche gestützter Evidenz kann bei ausreichender Exposition sowohl hinsichtlich der Dosis als auch der Zahl der Exponierten eine nicht ausreichende Evidenz der Sensibilisierung beim Menschen angenommen werden. (Möglichkeit zur Relativierung fehlt bei den R-Sätzen)). Diese Relativierung wird in dem Maße an Bedeutung gewinnen, wie die individuell besondere Empfindlichkeit beim Menschen erforscht und erkannt wird.
- Eine klare Unterscheidung zwischen der Evidenz der Aussage („sensibilisierend“) und der Entscheidung zur Kennzeichnung fehlt bei den R-Sätzen. Die Entscheidung ist hier rein formal an die „Evidenz“ gebunden (selbst wenn diese wissenschaftlich schlecht begründet ist), ohne die Möglichkeit zur Korrektur durch ein Expertenurteil.

Es ist demnach möglich, dass ein Stoff nach den R-Sätzen fälschlich markiert („falsch positiv“) oder fälschlich nicht markiert wird („falsch negativ“). Im Falle der falsch negativen Entscheidung wäre die Konsequenz leicht erkennbar: der ausbleibende Schutz gegenüber dem Stoff.

Komplexer und nicht trivial ist eine „falsch positive“ Entscheidung. Eine fälschlich markierte Substanz, die aber bezüglich anderer toxikologischer Endpunkte gut untersucht und unbedenklich ist, könnte durch einen nicht markierten, aber toxikologisch schlecht untersuchten Stoff ersetzt werden. Und wenn (ohnehin) alle in einem bestimmten Bereich einsetzbaren Stoffe mit R 43/R 42 markiert worden sind, unabhängig davon, ob sie stark oder sehr schwach sensibilisierend sind, dann könnte die Entscheidung zum Einsatz zugunsten eines starken Sensibilisators fallen, wenn dies z. B. ökonomisch von Vorteil ist.

Im Unterschied zu den R-Sätzen können bei den Kriterien der MAK-Kommission Überlegungen zur Häufigkeit von Sensibilisierungen, zur Exposition (Dosis und Ausmaß) oder zu Expositionsbedingungen in das Expertenurteil einfließen.

4 Konsequenzen der Identifizierung und Einstufung für den Arbeitsschutz

Praktische und verbindliche Relevanz erhält nun die Identifikation und die Kennzeichnung eines Stoffes durch die Gefahrstoffverordnung (GefStoffV). Sie richtet sich an denjenigen, der einen Stoff herstellt oder in Verkehr bringt. Dies entbindet jedoch denjenigen, der den Stoff einsetzt, keineswegs von der Verantwortung. Dementsprechend richtet sich die GefStoffV auch an die Arbeitgeber.

Die hier relevanten Bestimmungen der GefStoffV in der letzten Fassung vom 23.12.2004 werden im Folgenden kurz wiedergegeben.

§ 1 regelt das Inverkehrbringen von Stoffen usw. zum Schutz der Beschäftigten und anderer Personen vor Gefährdungen ihrer Gesundheit und Sicherheit durch Gefahrstoffe.

§ 4 definiert eine Reihe von Eigenschaften, die einen Stoff als „gefährlich“ qualifizieren. Gefährlich sind demnach Stoffe und Zubereitungen, wenn sie z. B. „1. explosionsgefährlich, 2. brandfördernd, ... 12. krebserzeugend (oder eben auch) ... 11. *sensibilisierend* sind ...

Stoffe sind sensibilisierend, wenn sie bei Einatmen oder Aufnahme über die Haut Überempfindlichkeitsreaktionen hervorrufen können, so dass bei künftiger Exposition gegenüber dem Stoff oder der Zubereitung charakteristische Störungen auftreten.“

§ 5 überträgt die Verantwortung zur Feststellung eines solchen Sachverhalts („sensibilisierend“) auf den Hersteller. Der Hersteller oder Einführer hat Stoffe und Zubereitungen vor dem Inverkehrbringen einzustufen (d. h., festzustellen, welche Gefährlichkeitsmerkmale des § 4 ggf. vorliegen) und (dementsprechend) zu kennzeichnen. Dabei hat er (u. a.) „2. *Gesicherte wissenschaftliche Erkenntnis* durch Zuordnung zu den Gefährlichkeitsmerkmalen des § 4“ zu berücksichtigen.

Die Paragraphen 7 und 9 befassen sich mit der Verantwortung der *Arbeitgeber*:

§ 7 „...Der Arbeitgeber darf eine Tätigkeit mit Gefahrstoffen erst aufnehmen lassen, nachdem eine Gefährdungsbeurteilung vorgenommen wurde und die erforderlichen Schutzmaßnahmen getroffen wurden.“

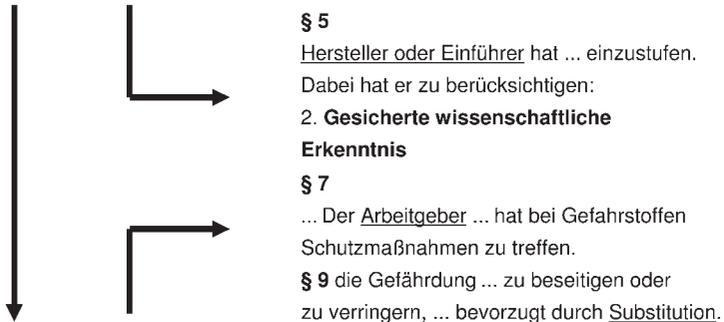
§ 9 „Der Arbeitgeber hat dafür zu sorgen, daß die Gefährdung durch ... Maßnahmen beseitigt oder auf ein Mindestmaß verringert wird. (Dazu) ... hat der Arbeitgeber bevorzugt eine Substitution durchzuführen. ... Der Verzicht (auf eine Substitution) ... ist zu begründen.“

Angesichts der Komplexität der Feststellung einer sensibilisierenden Eigenschaft (hier gibt die GefStoffV keinerlei Hilfestellung), angesichts der Schwierigkeit des Zugangs und der Bewertung „gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis“, angesichts der fehlenden Vollständigkeit der Bewertungen nach R-Sätzen stoßen Hersteller an Grenzen, die eine Einstufung durch sie selbst erschweren oder unmöglich machen. Dabei sei betont, dass eine bisher fehlende Einstufung eines sensibilisierenden Stoffes nach einem R-Satz den Hersteller nicht von der Suche und Kenntnisnahme „gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis“ entbindet.

Darüber hinaus dürfte es „dem Arbeitgeber“ (man denke an kleine, mittelständische Betriebe) schwer fallen, den Forderungen der Paragraphen 7 und 9 ohne weitere Hilfe nachzukommen. Welcher Stoff wäre z. B. geeignet für eine Substitution?

Vor dem Hintergrund der sinnvollen Regelungen der GefStoffV und der Schwierigkeiten ihrer praktischen Umsetzung in präventive Maßnahmen werden Zweck und Ziel der Arbeit der Arbeitsgruppe „Haut und Allergie“ erkennbar: Einstufung (Identifikation) und Kennzeichnung von allergenen Stoffen auf der Grundlage wissenschaftlicher Erkenntnis. Mögliche Wege zur Umsetzung dieser Erkenntnisse in die Prävention in der Arbeitswelt zeigt Abbildung 3.

1. Einstufungen der „MAK“-Kommission



2. Einstufung in einer TRGS

Abbildung 3: Praktische Bedeutung von „Sh“ und „Sa“. Der Hersteller kann auf die Bewertungen der MAK-Kommission Bezug nehmen. Die Einstufungen können bei der Abfassung der Technischen Regeln Gefahrstoffe berücksichtigt werden. Sie geben dem Arbeitgeber Hinweise zur Handhabung der Stoffe.

5 Schlussfolgerungen

Beruflich bedingte allergische Erkrankungen spielen eine große Rolle im Berufskrankheitengeschehen. Weder die allergischen Erkrankungen der Haut (Ekzeme) noch die der Atemwege (Berufsasthma) sind ursächlich zu therapieren, sondern nur symptomatisch zu behandeln. Stößt die symptomatische Therapie an ihre Grenzen, in Gestalt von Nebenwirkungen oder unzureichender Wirkung, und sind Bemühungen der Individualprävention erfolglos geblieben, dann kann die Allergie auch zur Aufgabe des erlernten Berufs führen. Selbst eine vollständige Meidung der Noxe garantiert nicht Symptommfreiheit. Bei einigen Allergenen ist eine „Verselbstständigung“ (Chronifizierung) der Erkrankung zu fürchten, wie beim Chromat-Ekzem oder dem Diisocyanat-Asthma.

Aus dieser ungünstigen Situation leitet sich die Notwendigkeit der noxenbezogenen Primärprävention ab. Hiermit wird die Vermeidung der Sensibilisierung angestrebt.

Die Identifikation und Kennzeichnung von Stoffen als Allergene ist der erste, notwendige Schritt, um präventive, noxenbezogene Maßnahmen im Arbeitsschutz ergreifen zu können.

Literatur

- [1] Basketter, D. A., Flyvholm, M. A., Menne, T., Classification criteria for skin-sensitizing chemicals: a commentary. *Contact Dermatitis* 40, 175–182 (1999).
- [2] Basketter, D. A., Andersen, K. E., Liden, C., Van Loveren, H., Boman, A., Kimber, I., Alanko, K., Berggren, E., Evaluation of the skin sensitizing potency of chemicals by using the existing methods and considerations of relevance for elicitation. *Contact Dermatitis* 52, 39 (2005).
- [3] Baur, X., Isocyanate: Arbeitsbedingte Expositionen und Krankheitsbilder. *Pneumologie* 57, 526–531 (2003).
- [4] Baur, X., Bergmann, K.-Ch., Kroidl, R., Merget, D., Müller-Wening, D., Nowak, D., Empfehlungen zur Prävention des Berufsasthmas. *Pneumologie* 52, 504–514 (1998).
- [5] Bekanntmachung des BMA, TRGS 907 (Verzeichnis sensibilisierender Stoffe). *BArbBl* 12/97:65 und 2/00:90–92 (1997/2000).
- [6] Buhl, R., Berdel, D., Criée, C.-P., Gillissen, A., Kardos, P., Kroegel, C., Leupold, W., Lindemann, H., Magnussen, H., Nowak, D., Pfeiffer-Kascha, D., Rabe, K., Rolke, M., Schultze-Werninghaus, G., Sitter, H., Ukena, D., Vogelmeier, C., Welte, T., Wettengel, R., Wort, H., Leitlinie zur Diagnostik und Therapie von Patienten mit Asthma. Herausgegeben von der Deutschen Atemwegsliga und der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie und Beatmungsmedizin. *Pneumologie* 60, 139–183 (2006).
- [7] Burge, P. S., Problems in the diagnosis of occupational asthma. *Brit J Dis Chest* 81, 105–115 (1987).
- [8] Creely, K. S., Hughson, G. W., Cocker, J., Jones, K., Assessing isocyanate exposures in polyurethane industry sectors using biological air monitoring methods. *Ann Occup Hyg* 50, 609–621 (2006).
- [9] Derman, R. J., Impact of the route and characteristics of exposure on the acquisition of sensitisation to chemical allergens. *Toxicol Letters* 164S, S28-S29 (2006).
- [10] Dickel, H., Bruckner, T. M., Schmidt, A., Diepgen, T. L., Impact of atopic skin diathesis on occupational skin disease incidence in a working population. *J Invest Dermatol* 121, 37–40 (2003).
- [11] Dickel, H., John, S. M., Kuss, O., Schwanitz, H. J., Das neue Hautarztverfahren. *Hautarzt* 55, 10–21 (2004).

- [12] ECETOC, Contact Sensitisation: Classification According to Potency. Technical Report No. 87, Brussels (2003).
- [13] Europäische Gemeinschaften, Richtlinie 96/54/EG der Kommission vom 30. Juli 1996 zur zweiundzwanzigsten Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe an den technischen Fortschritt. Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften 39, L248/228–229 (1996).
- [14] Fregert, S., Gruvberger, B., Sandahl, E., Reduction of chromate in cement by iron sulfate. *Contact Dermatitis* 5, 39–42 (1979).
- [15] Geier, J., Uter, W., Lessmann, H., Hillen, U., Goergens, U., Kersting, K., Fuchs, T., Schnuch, A., Kontaktallergien gegen Epoxidharze – ein unterdiagnostiziertes Problem. *Allergo J* 12, 323–328 (2003).
- [16] Irvine, C., Pugh, C. E., Hansen, E. J., Rycroft, R. J. G., Cement dermatitis in underground workers during construction of the Channel Tunnel. *Occup Med (Oxf)* 44, 17–23 (1994).
- [17] Jaeger, H., Pelloni, E., Test épicutanés aux bichromates, positifs dans l'eczéma au ciment. *Dermatologia* 100, 207–216 (1950).
- [18] Jones, M. G., Floyd, A., Nouri-Aria, K. T., Jacobson, M. R., Durham, S. R., Taylor, A. N., Cullinan, P., Is occupational asthma to diisocyanates a non-IgE-mediated disease? *J Allergy Clin Immunol* 117, 663–669 (2006).
- [19] Karol, M. H., Hauth, B. H., Riley, E. J., Magreni, C. M., Dermal contact with toluene diisocyanate (TDI) produces respiratory tract hypersensitivity in guinea pigs. *Toxicol Appl Pharmacol* 58, 221–230 (1981).
- [20] Kimber, I., Basketter, D. A., Butler, M., Gamer, A., Garrigue, J. L., Gerberick, G. F., Newsome, C., Steiling, W., Vohr, H. W., Classification of contact allergens according to potency: proposals. *Food Chem Toxicol* 41, 1799–1809 (2003).
- [21] Latza, U., Baur, X., Occupational obstructive airway diseases in Germany: Frequency and causes in an international comparison. *Am J Ind Med* 48, 144–152 (2005).
- [22] LeMoual, N., Siroux, V., Pin, I., Kauffmann, F., Kennedy, S. M., Asthma severity and exposure to occupational asthrogens. *Am J Respir Crit Care Med* 172, 440–445 (2005).
- [23] Malo, J. L., Lemire, C., Cartier, A., Chan-Yeung, M., Diagnosis and clinical assessment of occupational asthma. in: www.uptodate.com (2006).
- [24] Mapp, C. E., Boschetto, P., Maestrelli, P., Fabbri, L. M., Occupational asthma. State of the art. *Am J Respir Crit Care Med* 72, 280–305 (2005).
- [25] Martial, R., La „Gale“ du ciment. *La Presse Medicale* No. 64, 507–508 (1908).
- [26] Merget, R., Schultze-Werninghaus, G., Berufsasthma: Definition – Epidemiologie – ätiologische Substanzen – Prognose – Prävention – Diagnostik – gutachterliche Aspekte. *Pneumologie* 50, 356–363 (1996).

- [27] Nicholson, P. J., Cullinan, P., Taylor, A. J., Burge, P. S., Boyle, C., Evidence based guidelines for the prevention, identification, and management of occupational asthma. *Occup Environ Med* 62, 290–299 (2005).
- [28] Nowak D., Arbeits- und umweltbedingte Lungen- und Atemwegserkrankungen. In: *Medizinische Therapie von J. Schölmerich (Hrsg), 2. Aufl., Springer, Berlin (2005; 2006).*
- [29] Petsonk, E. L., Wang, M. L., Lewis, D. M., Siegel, P. D., Husberg, B. J., Asthma-like symptoms in wood product plant workers exposed to methylene diphenyl diisocyanate. *Chest* 118, 1183–1193 (2000).
- [30] Radon, K., Huebner, S., Dressel, H., Windstetter, D., Weinmayr, G., Weiland, S., Riu, E., Vogelberg, C., Leupold, W., von Mutius, E., Goldberg, M., Nowak, D., Do respiratory symptoms predict job choices in teenagers? *Eur Respir J* 27, 774–778 (2006).
- [31] Rietschel, R. L., Klemm, J., Jones, H. E., Chronic irritant dermatitis interferes with induction of dinitrochlorobenzene (DNCB) sensitization. *Clin Res* 30, 915A (1982).
- [32] Schlede, E., Aberer, W., Fuchs, T., Gerner, I., Lessmann, H., Maurer, T., Rossbacher, R., Stropp, G., Wagner, E., Kayser, D., Chemical substances and contact allergy – 244 substances ranked according to allergenic potency. *Toxicology* 193, 219–259 (2003).
- [33] Schnuch, A., Lessmann, H., Schulz, K.-H., Becker, D., Diepgen, T. L., Drexler, H., Erdmann, S., Fartasch, M., Greim, H., Greim, H., Kricke-Helling, P., Merget, R., Merck, H. F., Nowak, D., Rothe, A., Stropp, G., Uter, W., Wallenstein, G., Wann soll ein Arbeitsstoff als sensibilisierend für die Haut („Sh“) oder für die Atemwege („Sa“) markiert werden? Kriterien der „Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“ der Deutschen Forschungsgemeinschaft. *Dermatol Beruf Umwelt* 50, 26–30 (2002).
- [34] Schnuch, A., Lessmann, H., Schulz, K. H., Becker, D., Diepgen, T. L., Drexler, H., Erdmann, S., Fartasch, M., Greim, H., Kricke-Helling, P., Merget, R., Nowak, D., Rothe, A., Stropp, G., Uter, W., Wallenstein, G., When should a substance be designated as sensitizing for the skin ('Sh') or for the airways ('Sa'). *Hum Exp Toxicol* 21, 439–444 (2002).
- [35] Schnuch, A., Lessmann, H., Becker, D., Diepgen, T. L., Drexler, H., Erdmann, S., Fartasch, M., Greim, H., Kricke-Helling, P., Merget, R., Nowak, D., Rothe, A., Stropp, G., Wallenstein, G., Uter, W., Designation of substances as skin sensitizing chemicals: a reply. *Hum Exp Toxicol* 24, 157–159 (2005).
- [36] Schnuch, A., Lessmann, H., Geier, J., Uter, W., White petrolatum (Ph. Eur.) is virtually non-sensitizing. Analysis of IVDK data on 80 000 patients tested between 1992 and 2004 and short discussion of identification and designation of allergens. *Contact Dermatitis* 54, 338–343 (2006).
- [37] Siracusa, A., Marabini, A., Folletti, I., Moscato, G., Smoking and occupational asthma. *Clin Exp Allergy* 36, 577–584 (2006).

- [38] Skudlik, C., Schwanitz, H. J., Berufsbedingte Handekzeme – Ätiologie und Prävention. *Allergo J* 12, 513–520 (2003).
- [39] Smith, H. R., Basketter, D. A., McFadden, J. P., Irritant dermatitis, irritancy and its role in allergic contact dermatitis. *Clin Exp Dermatol* 27, 138–146 (2002).
- [40] Stadeler, M., Bauer, A., Kelterer, D., Grosch, J., Elsner, P., Prävention berufsbedingter Hauterkrankungen im Back- sowie Hotel- und Gaststättengewerbe. Konzept und erste Ergebnisse eines Pilotprojekts. *Dermatol Beruf Umwelt* 49, 142–148 (2001).
- [41] Uter, W., Pfahlberg, A., Gefeller, O., Schwanitz, H. J., Hand dermatitis in a prospectively-followed cohort of hairdressing apprentices: final results of the POSH study. Prevention of occupational skin disease in hairdressers. *Contact Dermatitis* 41, 280–286 (1999).
- [42] Uter, W., Gefeller, O., Geier, J., Lessmann, H., Pfahlberg, A., Schnuch, A., Untersuchungen zur Abhängigkeit der Sensibilisierung gegen wichtige Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven Fb 949 (2002).
- [43] Uter, W., Schnuch, A., Geier, J., Lessmann, H., Isopropyl myristate recommended for aimed rather than routine patch testing. *Contact Dermatitis* 50, 242–244 (2004).
- [44] Uter, W., Rühl, R., Pfahlberg, A., Geier, J., Schnuch, A., Gefeller, O., Contact allergy in construction workers: results of a multifactorial analysis. *Ann Occup Hyg* 48, 21–27 (2004).
- [45] Walker, F. B., Smith, P. D., Maibach, H. I., Genetic Factors in Human Allergic Contact Dermatitis. *Int Arch Allergy Appl Immunol* 32, 453–462 (1967).
- [46] Wallack, L., Winkleby, M., Primary prevention: a new look at basic concepts. *Soc Sci Med* 25, 923–930 (1987).
- [47] Zachariae, C. O., Agner, T., Menne, T., Chromium allergy in consecutive patients in a country where ferrous sulfate has been added to cement since 1981. *Contact Dermatitis* 35, 83–85 (1996).

III Verleihung des Deutschen Gefahrstoffschutz-Preises 2005

Verleihung des Deutschen Gefahrstoffschutz-Preises
2005 des BMWA
Laudatio und Preisverleihung

Cornelia Fischer

Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit

Meine sehr geehrten Damen und Herren,
in diesem Jahr verleiht das Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit zum sechsten Mal den Deutschen Gefahrstoffschutz-Preis.

Ich freue mich, dass mit dem heutigen Festakt der MAK-Kommission ein würdiger Rahmen für die Preisverleihung gefunden werden konnte.

Mit dem Gefahrstoffschutz-Preis würdigt das Ministerium innovative Entwicklungen und Problemlösungen mit Modellcharakter oder Signalwirkung auch für andere Tätigkeiten mit Gefahrstoffen. Er soll herausragende Beispiele dafür aufzeigen, wie die abstrakten Vorschriften der Gefahrstoffverordnung mit praxisgerechten Lösungen richtungweisend für die Anwender mit Leben erfüllt werden können.

Wie Sie wissen, ist die neue Gefahrstoffverordnung zum 1. Januar dieses Jahres in Kraft getreten.

Vorangegangen waren intensive Diskussionen unter Fachleuten und Sozialpartnern, insbesondere im Spannungsfeld zwischen dem Bedürfnis nach klaren rechtlichen Vorgaben einerseits und dem Wunsch nach Deregulierung und Flexibilisierung andererseits.

Die neue Gefahrstoffverordnung stellt die Gefährdungsbeurteilung in den Mittelpunkt der Vorgehensweise beim Arbeitsschutz bei Tätigkeiten mit Gefahrstoffen. Der Arbeitgeber entscheidet über die zu treffenden Schutzmaßnahmen auf der Grundlage seiner betrieblichen Gegebenheiten und den daraus resultierenden Gefährdungen. Die Gefahrstoffverordnung und das konkretisierende Technische Regelwerk leiten ihn hierbei an und geben ihm die hierfür erforderlichen Entscheidungshilfen an die Hand. Die dadurch gegenüber dem früheren Recht stärker herausgestellte Arbeitgeberverantwortung im Arbeitsschutz bei Tätig-

keiten mit Gefahrstoffen geht einher mit der von der Wirtschaft gewünschten Flexibilisierung.

Mit der neuen Gefahrstoffverordnung wurden darüber hinaus drei wichtige Ziele verwirklicht:

- 1) eine Übernahme des umzusetzenden Gemeinschaftsrechts in weitgehend unveränderter Form
- 2) die Beibehaltung bewährter Regelungen aus der alten Verordnung und
- 3) die ergänzende Einführung neuer und fortschrittlicher Bestimmungen auf Basis der aktuell, vor allem im Ausschuss für Gefahrstoffe geführten Diskussionen. Dazu gehören auch die Vorschläge der MAK-Kommission zur Neubewertung krebserzeugender Arbeitsstoffe, zu Fragen des Biomonitorings und zu dermalen Belastungen.

Den Herausforderungen des Gefahrstoffschutzes haben sich – und damit komme ich zur Preisvergabe – auch die Teilnehmer an dem Wettbewerb um den 6. Deutschen Gefahrstoffschutz-Preis gestellt.

Wie schon in den Vorjahren hat der Wettbewerb auch in diesem Jahr eine erfreulich große Resonanz gefunden. Es ist jedoch nicht nur die Zahl der Bewerbungen, sondern auch die Qualität der eingereichten Neuerungen und Lösungsvorschläge, über die ich mich freue.

Die Jury hatte es daher auch diesmal schwer, einen einzigen Preisträger auszuwählen. Sie hat deshalb noch zwei weitere Arbeiten ausdrücklich belobt.

Lassen Sie mich mit den Belobigungen beginnen.

Eine besondere Würdigung verdienen nach Auffassung der Jury die Arbeiten der Firmen *Comptrade Technologies GmbH* und der *Halbmikrotechnik Chemie GmbH*.

Die Firma *Comptrade Technologies GmbH*, hier vertreten durch Herrn Krökel, hat kupferhaltige Folien als Alternative zu den herkömmlichen Methoden des Korrosionsschutzes entwickelt.

Bei Letzteren kommen Chemikalien mit teilweise erheblichem Gefährdungspotenzial für die Arbeitnehmer zum Einsatz. Mit dem Einsatz der Folien kann nun auf diese gefährlichen Chemikalien verzichtet werden.

Korrosionsschutz spielt insbesondere beim Transport und bei der Lagerung von Gegenständen aus Metall eine große Rolle, wodurch sich ein sehr breites potenzielles Anwendungsfeld für die Folien ergibt.

In diesem Zusammenhang sei auch darauf hingewiesen, dass das Bundesministerium für Wirtschaft und Arbeit beabsichtigt, ein Verbot für bestimmte Korrosionsschutzmittel – nämlich solchen, bei denen sich krebserzeugende Nitrosamine bilden können – zu erlassen. Dies unterstreicht zusätzlich die große Bedeutung der Entwicklung der Firma Comptrade Technologies GmbH.

An dieser Stelle darf ich auch auf die wichtige Rolle der MAK-Kommission bei ihren Bewertungen zu Nitrosaminen hinweisen.

Die Firma *Halbmikrotechnik Chemie GmbH*, hier vertreten durch Herrn Dr. Häusler, hat Techniken für sicheres und sachgerechtes Experimentieren in geschlossenen Systemen im Halbmikromaßstab entwickelt. Diese Techniken können etwa im Schulunterricht, aber gewiss auch darüber hinaus, zur Anwendung kommen. Besonders zu würdigen ist der pädagogische Nutzen dieser Entwicklung. Unsachgemäßer offener Umgang mit Chemikalien, etwa im Labor, stellt nach wie vor ein erhebliches Problem dar. Es ist daher von besonderer Bedeutung, junge Menschen – etwa im Schulunterricht – für einen verantwortungsvollen Umgang mit gefährlichen Chemikalien zu sensibilisieren. Hierzu leisten die Entwicklungen der Halbmikrotechnik Chemie GmbH einen wertvollen Beitrag.

Ich spreche Ihnen, Herr Krökel, als Vertreter der Firma Comptrade Technologies GmbH und Ihnen, Herr Dr. Häusler, als Vertreter der Halbmikrotechnik Chemie GmbH im Namen von Herrn Minister Clement meine besondere Anerkennung aus, verbunden mit dieser Urkunde und einem Buchgeschenk.

Meine Damen und Herren,
der Gewinner des diesjährigen Gefahrstoffschutz-Preises ist das *Institut für Fertigtechnik und Fertigbau Weimar e. V.*, hier vertreten durch Herrn Dr. Kuch. Es erhält den Preis für ein fortschrittliches Verfahren zum Ausbau asbesthaltiger Fugendichtstoffe im Außenbereich von Plattenbauten.

Asbest ist in Deutschland seit 1993 verboten. Dennoch werden wir nach wie vor mit den Folgen berufsbedingter Asbestexposition konfrontiert. So sterben in Deutschland jährlich weit über 1000 Menschen am Mesotheliom.

Die Durchsetzung dieses zunächst im nationalen Alleingang erlassenen Asbestverbotes wäre ohne die Unterstützung der MAK-Kommission nicht möglich gewesen. Hier hat die Kommission dem Arbeitsschutz unschätzbare Dienste erwiesen. Inzwischen ist Europa unserem Beispiel gefolgt.

Obwohl Asbest in Deutschland seit zwölf Jahren verboten ist, gibt es dennoch Probleme, insbesondere bei Abbruch-, Sanierungs- und Instandhaltungsarbeiten.

Mit großem Aufwand müssen hier Arbeitnehmer immer noch vor einer Exposition gegenüber Asbeststaub geschützt werden. In den Plattenbauten, die auf dem Gebiet der ehemaligen DDR errichtet wurden, wurden auch asbesthaltige Fugendichtstoffe zwischen den Platten zur Anwendung gebracht. Heute stellen diese asbesthaltigen Fugendichtstoffe beim Abriss dieser Bauten ein großes Problem dar. Sie müssen vor dem eigentlichen Abriss entfernt werden. Hierbei führte der Einsatz konventioneller Methoden zu einer erheblichen Freisetzung von Asbeststaub. Das vom Institut für Fertigtechnik und Fertigungsbau Weimar e.V. entwickelte Verfahren arbeitet mit einem hydraulischen Fugenausdrückgerät. Bei Anwendung dieser Technik wird die Freisetzung von Asbeststaub auf ein Minimum reduziert.

Ich darf Ihnen, Herr Dr. Kuch, als Vertreter des Instituts für Fertigtechnik und Fertigungsbau Weimar e.V. nun den Deutschen Gefahrstoffschutz-Preis überreichen.

Meine Damen und Herren,
der Deutsche Gefahrstoffschutz-Preis wurde vom Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung 1994 erstmals verliehen, um insbesondere praxisnahe, modellhafte Lösungen für gefahrstoffbezogene Probleme zu fördern. Die heute hier vorgestellten Beiträge erfüllen diesen Anspruch. Sie zeigen auch, dass Fortschritte im Arbeitsschutz nicht von der Betriebsgröße, sondern vor allem vom Engagement und Ideenreichtum verantwortungsbewusster Einzelner abhängen. Diese Leistungen verdienen unsere Anerkennung. Im Namen des Bundesministeriums für Wirtschaft und Arbeit bedanke ich mich ganz herzlich für Ihr Engagement.

IV Referenten

Referenten

Professor Dr. Jürgen *Angerer*

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstr. 25–29, 91054 Erlangen

Frau Dr. Carolien *Bouwman*

Gezondheidsraad, Health Council of the Netherlands, Postbus 16 052, NL-2500 BB Den Haag

Professor Dr. Hans *Drexler*

Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

Frau Ministerialdirektorin Dr. Cornelia *Fischer*

Abteilungsleiterin III, Bundesministerium für Arbeit und Soziales, Wilhelmstraße 49, 10117 Berlin

Professor Dr. Dr. Heinz-Peter *Gelbke*

Dr. Kausch-Straße 6a, 67251 Freinsheim

PhD Terry *Gordon*

NYU School of Medicine, Dept of Environmental Medicine, 57 Old Forge Road, Tuxedo NY 10987–5007, USA

Dr. Rolf *Grebenstein*

Hugofelsweg 4, 87509 Immenstadt

Professor Dr. Helmut *Greim*

Senatskommission der Deutschen Forschungsgemeinschaft zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Kommissionssekretariat, Hohenbachernstraße 15–17, 85350 Freising-Weihenstephan

Professor Dr. Ernst *Hallier*

Georg-August-Universität Göttingen, Abteilung für Arbeits- und Sozialmedizin, Waldweg 37, 37073 Göttingen

IV Referenten

Professor Dr. Dietrich *Henschler*
Frankenstraße 53, 97078 Würzburg

Frau Dr. Alicia *Huici-Montagud*
European Commission, Employment, Social Affairs and Equal
Opportunities DG, Health, safety and hygiene at work, DG EMPL/
D4-EUFO 22/174, L-2920 Luxembourg

Professor Gunnar *Johanson*
Institute of Environmental Medicine, Karolinska Institute, P. O. Box
210, S-17177 Stockholm

Professor Dr. Hermann *Kappus*
Karlsbergweg 8, 87665 Mauerstetten

Professor Yang *Lei*
Environmental Health, Tongji Medical University, Hangkongstreet
13, Wuhan, China

Direktor Professor Dr. Dennis *Nowak*
Institut und Poliklinik für Arbeits-und Umweltmedizin der LMU,
Ziemssenstraße 1, 80336 München

Professor Dr. Dr. Harun *Parlar*
Technische Universität München, Wissenschaftszentrum Weißen-
stephan für Ernährung, Landnutzung und Umwelt, Lehrstuhl für
Chemisch-Technische Analyse und Chemische Lebensmitteltech-
nologie, 85350 Freising-Weißenstephan

Professor Dr. Axel *Schnuch*
Georg-August-Universität Göttingen, Haut- und Poliklinik, Zen-
trum 14, Von-Seibold-Str. 3, 37075 Göttingen

Professor Dr. Ernst-Ludwig *Winnacker*
Präsident der Deutschen Forschungsgemeinschaft, 53170 Bonn

V Mitglieder und ständige Gäste der
Senatskommission zur Prüfung
gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

Mitglieder

Professor Dr. med. H. *Greim* (Vorsitzender bis März 2007)
Technische Universität München
Institut für Toxikologie
Hohenbachernstraße 15–17
85354 Freising-Weihenstephan
Postanschrift: 85350 Freising-Weihenstephan

Professor Dr. rer. nat. J. *Angerer*
Institut und Poliklinik für Arbeits-
Sozial- und Umweltmedizin der Universität Erlangen
Schillerstraße 25–29
91054 Erlangen

Dr. rer. nat. M. *Bader*
Medizinische Hochschule Hannover
Abteilung Arbeitsmedizin
Carl-Neuberg-Straße 1
30625 Hannover

Dr. rer. nat. M. *Blaszekwicz*
Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
Abteilung Analytische Chemie
Ardeystraße 67
44139 Dortmund

Professor Dr. med. Dr. rer. nat. H. M. *Bolt*
Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund
Ardeystraße 67
44139 Dortmund

Professor Dr. P. J. *Borm*
Hogeschool Zuyd
Centre of Expertise Life Sciences
POBox 550
NL/6400 AN Heerlen
Niederlanden

Professor Dr. T. *Brüning*
Berufsgenossenschaftliches Forschungsinstitut für Arbeitsmedizin
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum

Professor Dr. Dr. med. habil. G. *Csanády*
GSF-Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit GmbH Neuherberg
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg

Professor Dr. med. H. *Drexler*
Institut für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin der Universität
Erlangen-Nürnberg
Schillerstraße 25–29
91054 Erlangen

Frau Professor Dr. med. M. *Fartasch*
Dermatologische Klinik mit
Poliklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
Hartmannstraße 14
91052 Erlangen

Professor Dr. rer. nat. Dr. med. habil. J. *Filser*
GSF-Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit GmbH Neuherberg
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg

Dr. med. H.-H. *Fries*
Deutsche BP AG
Max-Born-Straße 2
22761 Hamburg

Professor Dr. med Dr. rer. nat. H.-P. *Gelbke*
Dr. Kausch-Straße 6a
67251 Freinsheim

V Mitglieder

Priv. Doz. Dr. rer. nat. T. *Göen*
Institut für Arbeits- Sozial- und Umweltmedizin der Universität
Erlangen-Nürnberg
Schillerstraße 25–29
91054 Erlangen

Professor Dr. med. M. *Göttlicher*
GSF-Forschungszentrum für
Umwelt und Gesundheit GmbH Neuherberg
Ingolstädter Landstraße 1
85764 Neuherberg

Dr. med. R. *Grebenstein*
Robert Bosch GmbH
Hugofelsweg 4
87509 Immenstadt

Professor Dr. med. E. *Hallier*
Georg-August-Universität Göttingen
Abteilung für Arbeits- und Sozialmedizin
Waldweg 37
37073 Göttingen

Frau Professor Dr. A. *Hartwig* (Vorsitzende seit April 2007)
Technische Universität Berlin
Institut für Lebensmitteltechnologie und Lebensmittelchemie
Fachgebiet Lebensmittelchemie
Gustav-Meyer-Allee 25
13355 Berlin

Professor Dr. rer. biol. hum. U. *Heinrich*
Fraunhofer-Institut für Toxikologie und experimentelle Medizin
Nikolai-Fuchs-Straße 1
30625 Hannover

Dr. med. vet. J. *Hellwig*
BASF AG
GV/TA-Z 470
Carl-Bosch-Straße 38
67056 Ludwigshafen

Professor Dr. rer. nat. H. *Kappus*
Karlsbergweg 8
87665 Mauerstetten

Frau Professor Dr. med. G. *Leng*
Bayer Industry Services
BIS-SUA-GHA-GSS
L9, 51368 Leverkusen

Dr. rer. medic. P. *Morfeld*
Ruhrkohle AG
Institut für Arbeitswissenschaften
Hülshof 28
44369 Dortmund

Priv. Doz. Dr. rer. nat. M. *Müller*
Georg-August-Universität Göttingen
Abteilung für Arbeits- und Sozialmedizin
Waldweg 37
37073 Göttingen

Professor Dr. med. D. *Nowak*
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Umweltmedizin
der Ludwig-Maximilians-Universität München
Ziemssenstraße 1
80336 München

Professor Dr. rer. nat. Dr. agr. habil. H. *Parlar*
TU München
Wissenschaftszentrum Weihenstephan für Ernährung
Landnutzung und Umwelt
Lehrstuhl für Chemisch-Technische Analyse und
Chemische Lebensmitteltechnologie
Weihenstephaner Steig 23
85354 Freising

V Mitglieder

Professor Dr. med. A. W. *Rettenmeier*
Universitätsklinikum der Gesamthochschule Essen
Institut für Hygiene und Arbeitsmedizin
Hufelandstraße 55
45122 Essen

Professor Dr. rer. nat. Dr. biol. hum. K. *Rödelsperger* (gest. 22.8.2007)
Institut und Poliklinik für Arbeits- und
Sozialmedizin der Universität Gießen
Aulweg 129/III
35392 Gießen

Dipl.-Ing. K.-H. *Schaller*
Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und
Umweltmedizin der Universität Erlangen
Schillerstraße 25–29
91054 Erlangen

Professor Dr. med. A. *Schnuch*
IVDK-Zentrale/Institut an der Georg-August-Universität Göttingen
Universitäts-Hautklinik
von-Siebold-Straße 3
37075 Göttingen

Professor Dr. rer. nat. G. *Speit*
Universitätsklinikum Ulm, Abteilung Humangenetik
Albert-Einstein-Allee 11
89081 Ulm

Professor Dr. med. K. *Straif*
Carcinogen Identification and Evaluation
International Agency for Research on Cancer
World Health Organization
150, Cours Albert Thomas
69372 Lyon Cedex 08
Frankreich

Frau Dr. med. G. *Stropp*
Bayer Health Care AG
Pharma-Forschungszentrum, Geb. 514
Institut für Toxikologie
42096 Wuppertal

Professor Dr. med. Dr. rer. nat. H. W. *Thielmann*
Deutsches Krebsforschungszentrum
Im Neuenheimer Feld 280
69120 Heidelberg

Professor Dr. med. Dipl. Chem. G. *Triebig*
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin
der Universität Heidelberg
Hospitalstraße 1
69115 Heidelberg

Professor Dr. rer. nat. Dr. med. habil. K. *Ulm*
Institut für Medizinische Statistik und Epidemiologie
der TU München
Ismaninger Straße 22
81675 München

Professor Dr. med. W. *Uter*
Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg
Institut für Medizinische Informatik
Biometrie und Epidemiologie
Waldstraße 6
91054 Erlangen

Ständige Gäste

Dr. Ing. K. *Bartels*
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Kurfürsten-Anlage 62
69115 Heidelberg

Professor Dr. rer. nat. H. *Blome*
Hauptverband der gewerblichen Berufsgenossenschaft e. V.
Alte Heerstraße 111
53757 Sankt Augustin

Dr. rer. nat. R. *Hebisch*
Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Friedrich-Henkel-Weg 1–25
44149 Dortmund

Professor Dr. med. vet. H.-B. *Richter-Reichhelm*
Bundesinstitut für Risikobewertung
Thielallee 88–92
14195 Berlin

Verantwortlicher Fachreferent der DFG

Dr. rer. nat. A. *Krawisch*
Deutsche Forschungsgemeinschaft
Kennedyallee 40
53175 Bonn
Postanschrift: 53170 Bonn

Kommissionssekretariat

Frau Dr. rer. nat. H. *Greim*
Technische Universität München
Institut für Toxikologie
Hohenbachersstraße 15–17
85354 Freising-Weihenstephan
Postanschrift: 85350 Freising-Weihenstephan