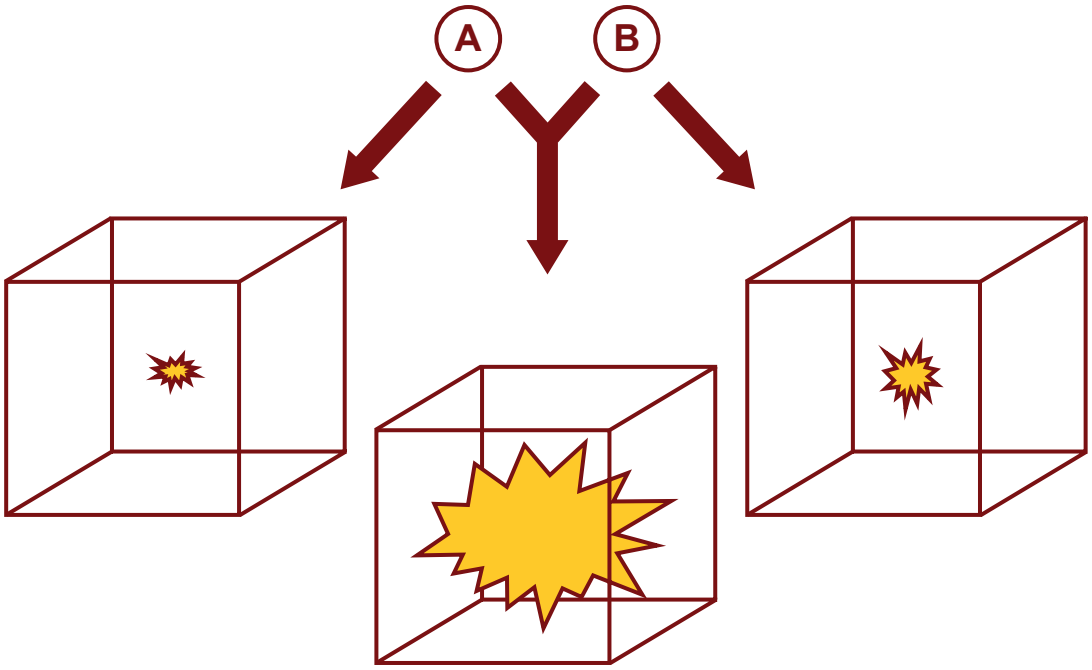
Österreichisches Forum

Arbeitsmedizin



Synkanzerogenese

03/11

Inhalt

Eindrücke vom MEDICHEM-Minisymposium 3
R. Winker

Potenzielle DNA-schädigende Effekte von Nanomaterialien 5
K. Klien

Probleme der Wechselwirkung krebserzeugender Stoffe 10
H. W. Rüdiger

Arbeitsplatzbezogene Grenzwerte für krebserzeugende Arbeitsstoffe? Das Konzept des europäischen wissenschaftlichen Beirates zur Festlegung von berufsbezogenen Grenzwerten (SCOEL –Scientific Committee on Occupational Limits) 14
E. Pospischil

Das Zentral-Arbeitsinspektorat informiert 22
– Novelle der Grenzwerteverordnung (GKV) 22
– Schwerpunkt Arbeitnehmer/innenschutz in Möbeltischlereien 23
– Gesund arbeiten im Hotel- und Gastgewerbe – ein Schwerpunkt der Arbeitsinspektion 2011–2012 24
E. Huber

Resolution der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin zur Passivrauchbelastung von ArbeitnehmerInnen in Innenräumen 26

Titelbild: Alexander Pilger

Robert Winker

Eindrücke vom Medichem-Minisymposium

(8. November 2011, Hauptstelle der Allgemeinen Unfallversicherungsanstalt)

Heuer fand das jährliche Minisymposium von Medichem in Wien am 8. November in der Allgemeinen Unfallversicherungsanstalt statt und wir wollen an dieser Stelle kurz berichten.

Nach kurzer Vorstellung der Allgemeinen Unfallversicherungsanstalt durch Herrn Dr. Körpert präsentierte Frau Dr. Mundt, derzeit in der Position des Secretary von Medichem, die Gesellschaft Medichem. Dr. Mundt ist als Epidemiologin an der Environ International Corporation in Boston tätig und kurzfristig für den Präsidenten, Dr. Thirumalai Rajgopal, eingesprungen.

Medichem steht für medizinische Chemie und ist eine internationale wissenschaftliche Gesellschaft, die sich mit arbeitsmedizinischen und umweltmedizinischen Fragestellungen befasst, die in Zusammenhang mit der Produktion und Weiterverarbeitung von Chemikalien stehen. Die Gesellschaft wurde 1972 in Ludwigshafen gegründet und feiert somit nächstes Jahr ihren 40. Geburtstag. Zur Zeit hat Medichem ca. 300 Mitglieder in 41 Ländern. Medichem richtet seit seiner Gründung regelmäßig jedes Jahr einen Kongress aus, der alle drei Jahre mit dem Kongress der ICOH zusammenfällt. Der nächstjährige Kongress wird in Cancun, Mexiko, stattfinden, und wurde von Monterrey aufgrund der dort derzeit gehäuft auftretenden bewaffneten Konflikte auf die bekannte Ferieninsel verlagert. Seit einigen Jahren hält die Gesellschaft zusätzlich zum jährlich stattfindenden Kongress ein Minisymposium in Verbindung mit der Medichem-Vorstandssitzung ab. Bei dem diesjährigen Symposium in Wien waren ca. 80 TeilnehmerInnen gemeldet. Dreimal jährlich erscheint der Newsletter für die Mitglieder. Ein weiteres Service von Medichem sind verschiedene Forschungsschemata. Ein Forschungspreis, der zur Förderung von NachwuchswissenschafterInnen ins Leben gerufen wurde, ist der „National Occupational Health Association Award (NOHA)“. Dieser Preis wurde 2010 erstmalig in Österreich von der Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Medichem an Frau Dr. Klien im Rahmen der Jahrestagung 2010 vergeben.

Der Hauptnutzen einer Medichem-Mitgliedschaft besteht meiner Ansicht nach darin, dass man im Falle arbeitsmedizinischer Fragestellungen auf ein persönliches Netzwerk von internationalen ArbeitsmedizinerInnen zurückgreifen kann. Nähere Details zu Medichem finden Sie auch unter www.medichem.org.

Im Rahmen des Einführungsvortrages wurden maligne Berufserkrankungszahlen der Allgemeinen Unfallversicherungsanstalt in Relation zu den erwarteten Berufserkrankungen der Literatur gestellt. Diese Vergleiche lassen gleichwohl eine gewisse Dunkelziffer von Fällen vermuten, die den Trägern der gesetzlichen Unfallversicherung niemals gemeldet werden. In einer Schlüsselarbeit zur Häufigkeit von beruflichen Malignomen von Doll und Peto [1], welche schon vor über 25 Jahren erschienen ist, wird davon ausgegangen, dass 4 % der Malignome durch den Beruf entstehen. Der attributable Anteil beruflicher Faktoren an der Gesamt-Kausalität beim Lungenkarzinom wird zum Beispiel noch deutlich höher geschätzt, je nach Untersuchung mit 9,5 % bis 33 % [2–8]. Für die vermutete hohe Zahl an unentdeckten Berufskrankheiten müssen neben unerkannten Belastungen auch die häufig langen Latenzzeiten verantwortlich gemacht werden: Der Nachweis zwischen lange zurückliegender Exposition und Malignom ist in diesem Fall schwierig, wobei eine unzureichende Erhebung der Arbeitsanamnese der betreuenden Ärzte sicher auch eine Rolle spielt. Bei kurativ tätigen Ärzten, vor allem bei der Diagnose von malignen Tu-

moren, stehen naturgemäß stets diagnostische, therapeutische und prognostische Fragen im Vordergrund. Dennoch ist es eine ethische wichtige originäre Aufgabe, mit dem Patienten gemeinsam zu erörtern, ob berufliche Einflüsse eine Rolle spielen.

Ein weiterer Grund besteht darin, dass der Einfluss von Kombinationseffekten weitgehend unerforscht ist. Zum Thema der Synkanzerogenese hielt Herr Prof. Hugo Rüdiger einen Vortrag, den Sie in dieser ÖFAM-Ausgabe auf Seite 10 finden. Bei Interesse kann mein Kongressbeitrag in einer ausführlichen Fassung von Dr. Katharina Klien und mir, in der Österreichischen Ärztezeitung Ausgabe 1 des Jahres 2012 nachgelesen werden. Ebenso sind die Beiträge von Herrn Dr. Erich Pospischil und Frau Dr. Katharina Klien in diesem Heft nachzulesen und der Beitrag von Herrn Dr. Michael Nastelack von der BASF wird in der nächsten Ausgabe der Österreichischen Forum Arbeitsmedizin abgedruckt. Bei Interesse können auch alle Vorträge des Symposiums als PDF-file über eine eigene Kongresshomepage der AUVA heruntergeladen werden (www.auva.at; Veranstaltungen → Kongresse und Tagungen → Archiv 2011).

Literatur

1. Doll, R., Peto, R. (1981): The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. J Natl Cancer Inst 66: 1191–308.
2. Harvard report on cancer prevention (1996): Causes of human cancer. Occupation. Cancer Causes Control 7 Suppl 1: 19–22.
3. Barone-Adesi, F., Richiardi, L., Merletti, F. (2005): Population attributable risk for occupational cancer in Italy. Int J Occup Environ Health 11: 23–31.
4. Harvard Report on Cancer Prevention (1996): Causes of human cancer. Cancer Causes Control 7 Suppl 1: 3–59.
5. Driscoll, T., Nelson, D.I., Steenland, K., Leigh, J., Concha-Barrientos, M., Fingerhut, M., et al. (2005): The global burden of disease due to occupational carcinogens. Am J Ind Med 48: 419–31.
6. Merletti, F., Richiardi, L., Boffetta, P. (1999): [Proportion of lung tumors attributable to occupation]. EpidemiolPrev 23: 327–32.
7. Nowak, D., Huber, R. (2006): Tumoren der Lunge und des Mediastinums. In: (R. Huber, ed.), pp. 170–188. Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag GmbH, München.
8. Richiardi, L., Boffetta, P., Simonato, L., Forastiere, F., Zambon, P., Fortes, C., et al. (2004): Occupational risk factors for lung cancer in men and women: a population-based case-control study in Italy. Cancer Causes Control 15: 285–94.

Katharina Klien
Institut für Arbeitsmedizin, Medizinische Universität Wien, Währinger Gürtel 18–20, 1090 Wien,
E-Mail: katharina.klien@meduniwien.ac.at

Potenzielle DNA-schädigende Effekte von Nanomaterialien

Katharina Klien, Jasminka Godnic-Cvar

Risiko für die Gesundheit ist weitgehend unbekannt

In den letzten Jahren haben künstlich hergestellte Nanomaterialien (NM) das Interesse von Industrie und Forschern geweckt, wodurch ihre Produktion und Anwendung in den unterschiedlichsten Bereichen stark zugenommen haben. Gründe für ihre Beliebtheit sind ihre günstigen Eigenschaften, die sich von größeren Materialien derselben chemischen Zusammensetzung außerordentlich unterscheiden.

Nanomaterialien werden generell definiert als sehr kleine Materialien mit zumindest einer Größendimension unter 100 nm (Totlandsdal, A. et al., 2008). Nanomaterialien im Allgemeinen stellen den Überbegriff aller Strukturen im Nanometerbereich dar, welcher sowohl Nanopartikel (also sphärische Partikel mit einem Durchmesser unter 100 nm), als auch Nanoröhrchen oder -stäbchen enthält. Die äußerst kleine Größe der Nanomaterialien soll durch die Skala in Abbildung 1 veranschaulicht werden, in der hervorgehoben wird, dass selbst ein menschliches Haar oder ein Erythrozyt mehr als 1000-fach größer sind.

Mögliche Expositionen gegenüber Nanomaterialien

Neue physikalische Eigenschaften

Durch die vermehrte Produktion und Anwendung verschiedenster künstlich hergestellter Nanomateralien kann eine Exposition vor allem gegenüber ArbeitnehmerInnen im Bereich der Nanotechnologie sowie KonsumentInnen sogenannter Nano-Produkten stattfinden. ArbeitnehmerInnen kommen eventuell bei ihrer Herstellung an sich, Bearbeitung, Anwendung oder Transport, aber auch durch die Reinigung von Produktionsanlagen in Kontakt mit frei werdenden Nanomaterialien. Gegenüber den höchsten Dosen an Nanomaterialien und zusätzlich sehr langen Expositionszeiten sind vermutlich ArbeiterInnen im Bereich der Nanotechnologie ausgesetzt (Singh, N. et al., 2009). Dadurch sind vor allem diese Personen vor einer möglichen Belastung mit Nanomaterialien zu schützen, zumal die dadurch möglichen negativen Gesundheitsauswirkungen noch weitgehend unbekannt sind. Nanomaterialien sind potenziell schädlich, wenn sie in die Luft freigesetzt und eingeatmet werden, da sie durch ihre winzige Größe die unteren Lungenabschnitte und Alveolen erreichen und passieren (Schwarze, P. et al., 2006). Von dort können sie direkt in Blut und Lymphe gelangen, um in den systemischen Kreislauf übertragen zu werden und extrapulmonale Organe zu erreichen. (Oberdörster, G. et al., 2005; Mühlfeld, C. et al., 2008).

Charakteristika von Nanomaterialien

Materialien im Nanometer-Bereich verhalten sich physiko-chemisch grundlegend verschieden im Vergleich zu größeren Materialien bestehend aus derselben Zusammensetzung. Diese Divergenz wird

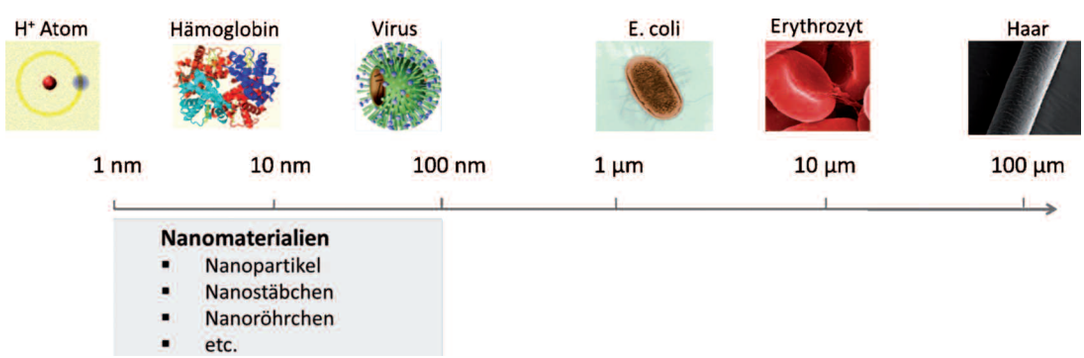


Abb. 1: Größeneinteilung der Nanomaterialien. Nanomaterialien sind bezüglich ihrer Größe (meist betrifft dies den Durchmesser) mit einem Hämoglobin-Protein oder einem Viruspartikel vergleichbar. Ein E. coli-Bakterium, ein Erythrozyt oder gar ein menschliches Haar liegen bereits im Mikrometerbereich.

Tab. 1: Partikelanzahl und Partikeloberfläche pro 10 µg/m³ Luftpartikel aus Oberdörster G, Oberdörster E, Oberdörster J. Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health Perspect 2005, 113: 823–839.

Partikeldurchmesser (µm)	*Partikelanzahl (cm^{-3})*	*Partikeloberfläche, surface area ($\mu m^2/cm^3$)*
5	*153.000.000*	*12.000*
20	*2.400.000*	*3.016*
250	*1.200*	*240*
5.000	*0,15*	*12*

Kleine Partikel – große Gesamtoberfläche

den Nanomaterialien vor allem ihrer sehr kleinen Größe zugeschrieben, wodurch sich die sogenannte aktive „Surface Area" (deutsch: Partikeloberfläche) enorm vergrößert. Demzufolge tendiert ein Partikel im Nanometer-Bereich zu einer äußerst hohen Reaktivität, was bei Kontakt mit lebenden Zellen zu einer sehr hohen biologischen Aktivität führen kann (Oberdörster, G. et al., 2005). Wie Tabelle 1 zu entnehmen ist, nimmt die Gesamtoberfläche von Partikeln pro Mengeneinheit mit abnehmendem Partikeldurchmesser stark zu (Oberdörster, G. et al., 2005), sodass bei gleicher Masse beispielsweise 5 µm große Partikel eine 1000-fach größere Gesamtoberfläche aufweisen als Partikel mit einem Durchmesser von 5 mm.

Direkte Schädigung der DNA in vitro

Einerseits erhalten dadurch Nanomaterialien beziehungsweise jene Materialien, welche Nanomaterialien enthalten, sehr günstige Eigenschaften, wie beispielsweise eine sehr hohe Resistenz und Härte, Flexibilität oder eine überlegene thermische und elektrische Leitfähigkeit. Diese günstigen Eigenschaften werden im Bereich der Nanotechnologie genutzt.

Hohe biologische Reaktivität

Andererseits führen die enorm große Partikeloberfläche und die daraus resultierende hohe biologische Aktivität dazu, dass Nanomaterialien auf zellulärer Ebene toxische Effekte induzieren können.

Toxische Effekte von Nanomaterialien

Ursprünglich wurde diese toxische Wirkung von unbeabsichtigt freigesetzten feinen (< 10 µm) und ultrafeinen (< 0,1 µm) Feinstaub-Partikeln abgeleitet, da diese in ihrer Größe und ihrem Verhalten den künstlich synthetisierten Nanopartikeln sehr ähnlich sind. Epidemiologischen Studien zufolge gehen erhöhte Feinstaub-Konzentrationen in der Luft mit häufigen respiratorischen Effekten einher. Beispielsweise kommt es vor allem bei Personen mit chronischer Lungenerkrankung und Kindern vermehrt zu Lungenfunktionseinschränkungen und respiratorischen Beschwerden (Pope, C. A. et al., 1991). Zusätzlich zeigten sich kardiovaskuläre Folgen wie ein Anstieg der Krankenhausaufnahmen und Herzinfarktraten (Schwartz, J. et al., 1993).

In vitro induzieren künstlich hergestellte Nanomaterialien ähnlich wie Feinstaub-Partikel einen Anstieg des oxidativen Stresses, sodass es zu einer Überlastung der antioxidativen Kapazitäten in der Zelle kommt (Guerr, J. R. et al, 2005; Risom, L. et al, 2005; Hoet, P. et al., 2004). Folglich können zusätzlich zur Zytotoxizität auch oxidativ verursachte DNA-Schäden entstehen.

DNA-Schäden durch Nanomaterialien

Diverse Studien haben weiters gezeigt, dass unterschiedlichste Nanomaterialien neben den toxischen Effekten auch direkte DNA-Schäden induzieren können. Bei diesen Studien handelt es sich in der derzeitigen Literatur hauptsächlich um in vitro-Untersuchungen, wobei zur Feststellung von genotoxischen Effekten vor allem der Comet Assay und der Mikrokerntest hinzugezogen werden. Während der Comet Assay sowohl Einzel-, als auch Doppelstrangbrüche in den mit Nanomaterialien belasteten Zellen misst (Collins, A. et al., 2004), können mittels des Mikrokerntestes chromosomale Schäden quantifiziert werden (Fenech, M. et al., 2008).

Im Folgenden sollen einige Beispiele über die mögliche genotoxische Wirkung von künstlich hergestellten Nanopartikeln in menschlichen und tierischen Zellen angeführt werden:

Abrieb bei orthopädischen Implantaten

Bereits teilweise untersucht sind metallische Nanopartikel, da vermutet wird, dass diese durch mechanische Abnutzung orthopädischer Implantate im menschlichen Körper freigesetzt werden können. Entsprechend zeigten Papageorgiou et al. einen signifikanten Anstieg der DNA-Schäden in humanen Fibroblasten, die in vitro mit 29,5 nm messenden Kobalt-Chrom-Nanopartikeln belastet wurden (Papageorgiou, I. et al., 2007).

Gefährliche Sonnencreme?

Eine weitere häufig untersuchte Art von Nanopartikeln sind die in Sonnencremen bereits verwendeten Titandioxid-Nanopartikel. Allerdings bestehen hierbei Bedenken gegenüber Konsumenten, da immer wieder gezeigt wurde, dass Titandioxid-Nanopartikel gegenüber Zellen eine toxische Wirkung im Sinne von oxidativem Stress auslösen (Liu, S. et al., 2010; Kim, I. S. et al., 2010; Jin, C. Y. et al., 2008). Ergänzende Autoren weisen auf das genotoxische Potenzial von metallischen Nanopartikeln hin. In einer japanischen Studie beispielsweise induzierten Titandioxid-Nanopartikel in Maus-Lymphomzellen einen signifikanten Anstieg von DNA-Schäden. Allerdings induzierten sie dies ausschließlich bei zeitgleicher UV-Bestrahlung der belasteten Zellen (Nakagawa, Y. et al., 1997). Diese Konstellation wäre jedoch bei der Verwendung von Sonnencremen nicht gegeben.

Partikelgröße bestimmt die Wirkung

Neben der chemischen Zusammensetzung von Nanomaterialien scheint vor allem ihre geringe Größe eine entscheidende Rolle in der Toxizität und Genotoxizität zu spielen. Diese Größenabhängigkeit wird anhand der Ergebnisse von Gurr et al. deutlich. Während größere Titandioxid-Partikel (200 nm und größer) keinen signifikanten Einfluss auf die Genotoxizität zeigten, verursachten Partikel im Nanometer-Bereich (10 nm beziehungsweise 20 nm) derselben Zusammensetzung und Aufbereitung signifikante oxidative DNA-Strangbrüche und chromosomale Schäden in humanen bronchialen Epithelzellen (Gurr, J. R. et al., 2005).

Um künstliche Nanopartikel neben ihren grundlegenden Eigenschaften weiter zu modifizieren, werden die Partikel per se teilweise mit diversen Substanzen beschichtet, um ihre Löslichkeit in Flüssigkeiten zu erhöhen (siehe Abbildung 2). Es ist also auch nicht anders zu erwarten, dass auch diese äußere Schicht die Auswirkung auf Zellen und zelluläre Komponenten beeinflussen kann. Bekannt ist, dass Polysaccharid-beschichtete Silber-Nanopartikel in Fibroblasten und embryonalen Stammzellen von Mäusen die Expression von DNA-Reparaturproteinen anregen, während dies unbeschichtete Silber-Nanopartikel derselben Größe nicht tun (Ahamed, et al., 2008).

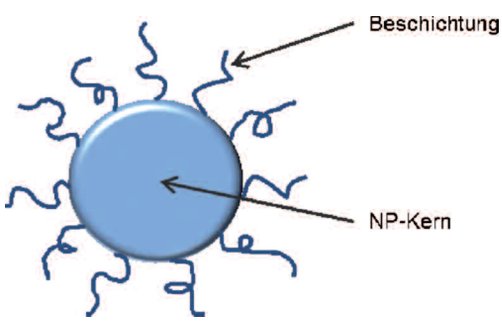


Abb. 2: Bildliche Darstellung eines Nanopartikels (NP) mit Beschichtung (engl. coating) der Partikeloberfläche.

Indirekte Genotoxizität

Die DNA-schädigende Wirkung von Nanopartikeln dürfte allerdings nicht nur durch direkte Mechanismen verursacht sein, sondern kann unter Umständen auch indirekt stattfinden. Das heißt, Nanopartikel haben möglicherweise das Potenzial, die DNA von Zellen zu schädigen, obwohl sie nicht in direkten Kontakt mit diesen kommen. Bhabra et al. beispielsweise haben diesen indirekten Genotoxizitätsmechanismus in ihrer 2009 publizierten Studie erfasst. Die Autoren verwendeten dazu ein sehr raffiniertes Zellmodell, welches einerseits aus den Targetzellen – in diesem Fall Fibroblasten – und andererseits aus einer darüber liegenden intakten Zellbarriere (vergleichbar mit der menschlichen Blut-Hirn-Schranke) bestand. Obwohl ausschließlich die intakten Barrierezellen mit Kobalt-Chrom-Nanopartikeln (29 nm) belastet wurden, kam es in den darunter liegenden Fibroblasten zu einem signifikanten Anstieg der DNA-Schädigung. Durch weitere Untersuchungen lässt sich vermuten, dass der Mechanismus dieser in-

Einheitliche Untersuchungsstandards für nanotoxikologische Tests erforderlich

direkten Genotoxizität durch vermehrt sezerniertes ATP durch die belasteten Barrierezellen initiiert wurde und dadurch die unbelasteten Fibroblasten schädigten (Bhabra et al., 2009). Da dieses Zellmodell zwei verschiedene Zelllinien und deren interzellulären Interaktionen berücksichtigt, entspricht dies eher dem menschlichen Körper als Monokulturen.

Mögliche Karzinomentstehung?

Zusammenfassend zeigen Nanomaterialien gegenüber lebenden Zellen ein genotoxisches Potenzial, wenngleich dieser Mechanismus nicht mit einer Karzinogenese gleichgesetzt werden darf. Im Prozess der Krebsentstehung und des -wachstums sind genetische Schäden und Mutationen zwar mitbeteiligt, allerdings bedarf es dazu einen mehrstufigen Verlauf. Dabei spielen DNA-Reparaturmechanismen, Zellzyklus-Arrest oder auch Inaktivierung weiterer Schutzmechanismen (wie Tumorsuppressorgene, programmierter Zelltod etc.) eine bedeutende Rolle, sodass nur bei gleichzeitigem Wegfall dieser protektiven Mechanismen ein maligner Tumor entstehen könnte. Ob Nanomaterialien eine Kanzerogenese initiieren können, ist vom heutigen Standpunkt noch unklar.

Kanzerogenes Potential noch unklar

Derzeitige Schwierigkeiten der Risikobewertung

Dennoch besteht derzeit ein noch mangelhafter Kenntnisstand bezüglich der Risikobewertung von Nanomaterialien. Dies ist teilweise auf die bisher verfügbaren nanotoxikologischen Studien zurückzuführen, die unter anderem aufgrund des sehr jungen Forschungsbereiches zum Großteil aus in vitro-Studien bestehen. Es fehlen demnach häufig vergleichbare in vivo-Untersuchungen am Tiermodell, um eine Projektion auf den Menschen eher zu ermöglichen. Zusätzlich ist durch die Fülle an verfügbaren Nanomaterialien, welche häufig aus diversen chemischen Zusammensetzungen, Größen, Beschichtungen oder Strukturen bestehen, ein Vergleich der Studien untereinander nicht möglich. Neben der teilweise mangelnden Charakterisierung der in Studien untersuchten Nanomaterialien kommen außerdem nicht selten unterschiedliche Belastungskonzentrationen zum Einsatz.

Mangelnde Vergleichbarkeit der Studien

Schlussendlich fehlt bislang eine (internationale) Standardisierung für nanotoxikologische Untersuchungen, um ähnliche Studien bezüglich möglicher negativer Gesundheitseffekte durch Nanomaterialien vergleichen zu können.

Aus diesem Grund entwarf die OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) im Jahr 2009 eine Empfehlung zur Testung von künstlich hergestellten Nanomaterialien, die sich zum Ziel gesetzt hat, eine wissenschaftsbasierte internationale Standardisierung von nanotoxikologischen Untersuchungen zu schaffen.

Fazit

Nach derzeitigem Wissensstand kann festgehalten werden, dass Nanomaterialien, insbesondere Nanopartikel, grundsätzlich ein genotoxisches Potenzial besitzen. Allerdings dürfte dies nicht für alle Nanopartikel zutreffen, sondern je nach physiko-chemischer Beschaffenheit der Nanomaterialien (wie chemische Zusammensetzung, Größe, Beschichtung, Oberflächenladung etc.) zu divergenten Ergebnissen bezüglich negativer gesundheitlicher Auswirkungen führen, wie dies auch durch die derzeitige Inkonsistenz der Literatur verdeutlicht wird.

Daher wurde sowohl vom US-amerikanischen Arbeitssicherheitsinstitut (NIOSH), als auch von anderen Organisationen empfohlen, einer eventuellen Exposition mit künstlichen Nanomaterialien aufmerksam gegenüber zu stehen und eine menschliche Belastung zu verhindern, solange die derzeitige Wissenslage limitiert ist. Da diese mögliche Exposition vor allem ArbeitnehmerInnen betrifft, ist auch hier der/die ArbeitsmedizinerIn gefordert, eine solche Belastung am Arbeitsplatz so weit wie möglich zu minimieren.

Literatur

Ahamed, M., Karns, M., Goodson, M., Rowe, J., Hussain, S. M., Schlager, J. J. et al. (2008): DNA damage response to different surface chemistry of silver nanoparticles in mammalian cells. Toxicol Appl Pharmacol., 233: 404–410.

Bhabra, G., Sood, A., Fisher, B., Cartwright, L., Saunders, M. et al. (2009): Nanoparticles can cause DNA damage across a cellular barrier. Nature Nanotechnology, 4: 876–883.

Collins, A. (2004): The comet assay for DNA damage and repair: principles, applications, and limitations. Mol Biotechnol, 26: 249–261.

Fenech, M. (2008): The micronucleus assay determination of chromosomal level DNA damage. Methods Mol Biol, 410: 185–216.

Gurr, J. R., Wang, A. S., Chen, C. H., Jan, K. Y. (2005): Ultrafine titanium dioxide particles in the absence of photoactivation can induce oxidative damage to human bronchial epithelial cells. Toxicology, 213: 66–73.

Hoet, P., Brüske-Hohlfeld, I., Salata, O. (2004): Nanoparticles – known and unknown health risks. J Nanobiotechnology, 2: 12.

Jin, C. Y, Zhu, B. S., Wang, X. F., Lu, Q. H. (2008): Cytotoxicity of titanium dioxide nanoparticles in mouse fibroblast cells. Chem Res Toxicol, 21: 1871–1877.

Kim, I. S., Baek, M., Choi, S. J. (2010): Comparative cytotoxicity of Al2O3, CeO2, TiO2 and ZnO nanoparticles to human lung cells. J Nanosci Nanotechnology, 10: 3453–3458.

Liu, S., Xu, L., Zhang, T., Ren, G., Yang, Z. (2010): Oxidative stress and apoptosis induced by nanosized titanium dioxide in PC12 cells. Toxicology, 267: 172–177.

Nakagawa, Y., Wakuri, S., Skamoto, K., Tanaka, N. (1997): The photogenotoxicity of titanium dioxide particles. Mutat. Res., 394: 125–132.

Oberdörster, G., Oberdörster, E., Oberdörster, J. (2005): Nanotoxicology: an emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. Environ Health Perspect, 113: 823–839.

Papageorgiou, I., Brown, C., Schins, R., Singh, S., Newson, R., Davis, S., Fisher, J., Ingham, E., Case, C.P. (2007): The effect of nano- and micron-sized particles of cobalt-chromium alloy on human fibroblasts in vitro. Biomaterials, 28: 2946–2958.

Pope, C.A., Dockery, D.W., Spengler, J.D., Raizenne, M. (1991): Respiratory health and PM 10 pollution. A daily time series analysis. Am Rev Respir Dis, 144: 668–674.

Risom, L., Møller, P., Loft, S. (2005): Oxidative stress-induced DNA damage by particulate air pollution. Mutat Res, 592: 119–137.

Schwartz, J., Slater, D., Larson, T.V., Pierson, W.E., Koenig, J.Q. (1993): Particulate Air Pollution and Hospital Emergency Room Visits for Asthma in Seattle. Am Rev Resp Dis, 147: 826–831.

Schwarze, P., Ovrevik, J., Låg, M., Refsnes, M., Nafstad, P., Hetland, R., Dybing, E. (2006): Particulate matter properties and health effects: consistency of epidemiological and toxicological studies. Hum Exp Toxicol, 25: 559–579.

Singh, N., Manshian, B., Jenkins, G.J., Griffiths, S.M., Williams, P.M., Maffeis, T.G., et al. (2009): NanoGenotoxicology: the DNA damaging potential of engineered nanomaterials. Biomaterials, 30: 3891–914.

Totlandsdal, A., Skomedal, T., Låg, M., Osnes, J., Refsnes, M. (2008): Pro-inflammatory potential of ultrafine particles in mono- and co-cultures of primary cardiac cells. Toxicology, 247: 23–32.

Hugo W. Rüdiger
Berggasse 4
A-1090 Wien
Tel. + Fax:
+4319582908
e-mail:
hugo.ruediger@
meduniwien.ac.at

Probleme der Wechselwirkung krebserzeugender Stoffe

Reduktionistische Sicht

Die Umwandlung einer normalen Körperzelle in eine Krebszelle erfolgt in der Regel in mehreren Schritten. Jedem dieser Schritte geht eine Änderung im Erbgut der Zelle voraus (Mutation). Dieser, auch somatische Mutationstheorie der Kanzerogenese genannte kanzerogene Prozess impliziert, dass kanzerogene Substanzen, welche ihre Wirkung über einen gentoxischen Mechanismus entfalten, immer auch synergistisch wirken müssen. In der Praxis ist die somatische Mutationstheorie als einziger Mechanismus aber reduktionistisch. Wir wissen heute, dass die Krebszelle vielfältigen Einflüssen des umgebenden Gewebes ausgesetzt ist, in welche sie eingebettet ist, wie Bindegewebszellen, Endothelien, Blutgefäße, immunkompetente Zellen, hormonell aktive Zellen etc. Heute unterscheiden wir genotoxische Kanzerogene als sogenannte primäre Kanzerogene prinzipiell von nicht genotoxischen Agenzien, die auf einem epigenetischen Level wirksam werden und sekundäre Kanzerogene genannt werden. Durch die vielfältigen Angriffspunkte und Mechanismen sekundärer Kanzerogene wirksam, ist der Prozess der Krebsentstehung außerordentlich komplex und bis heute nicht gänzlich verstanden. Es ist daher nur in wenigen Fällen aussichtsreich, ohne epidemiologische Beobachtung und ohne Tierversuche, nur aufgrund von Wirkungsmechanismen, Voraussagen zu machen, wie zwei oder mehrere kanzerogene Substanzen interagieren.

Erfahrungen aus epidemiologischen Beobachtungen und Tierversuchen sind wichtig

Kanzerogene Interaktion im Tierversuch

Gleiche Substanzkombinationen mit unterschiedlichen Effekten

Eines der klassischen Experimente zur Interaktion von zwei Kanzerogenen wurde in den 20er-Jahren des letzten Jahrhunderts von Isaac Berenblum durchgeführt. Berenblum fand heraus, dass die krebserzeugende Wirkung von Steinkohlenteer auf der Haut von Mäusen wesentlich gesteigert wurde, wenn die Tiere nachfolgend mit Phorbolester behandelt wurden. Aus diesem Experiment leitete Berenblum ab, dass es Initiatoren geben müsse (heute würden wir sagen gentoxische oder primäre Kanzerogene) und Promotoren (heute würden wir diese Gruppe als sekundäre Kanzerogene bezeichnen). Bei diesen Versuchen hatte Berenblum Glück, weil er Mäuse als Versuchstiere wählte, hätte er Ratten genommen, hätte er diese Zusammenhänge vermutlich nicht finden können, weil Ratten wenig sensitiv sind gegenüber der kanzerogenen Wirkung polyzyklischer aromatischer Kohlenwasserstoffe vom Typ des Benzo(a)pyrens, das wesentliche kanzerogene Prinzip des Steinkohlenteers. In einem anderen Experiment einige Jahre später kombinierte Berenblum Steinkohlenteer mit einer anderen stark hautreizend wirkenden Substanz, nämlich Senfgas (als 0,1 %ige Lösung in Azeton), Senfgas ist außerdem auch eine gentoxisch wirksame Substanz. Zu seiner großen Überraschung kam es hier aber nicht zu einem synkanzerogenen sondern zu einem antikanzerogenen Effekt durch die zusätzliche Gabe von Senfgas, wie die Abbildung 1 zeigt.

In der Zwischenzeit gibt es eine Fülle von synkanzerogenen und nichtsynkanzerogenen Interaktionen im Tierversuch. Dabei ist besonders bemerkenswert, dass die gleiche Substanzkombination synkanzerogene oder antikanzerogene Wirkungen entfalten kann in Abhängigkeit von der jeweilig verwendeten Dosis (Abbildung 2). Zusammenfassend lassen sich aus den vorliegenden Tierversuchen die nachfolgenden Schlüsse ziehen:

Eigenschaften der Zielstrukturen bestimmen die Wirkung

- Eigenschaften des Wirtsorganismus sind für die Art der Interaktion von zwei oder mehreren kanzerogenen Agentien wesentlich
- Wichtige Zielstrukturen eines synkanzerogenen Prozesses oder einer kanzerogenen Interaktion sind die Beeinflussung von
  – Apoptose
  – Telomerase

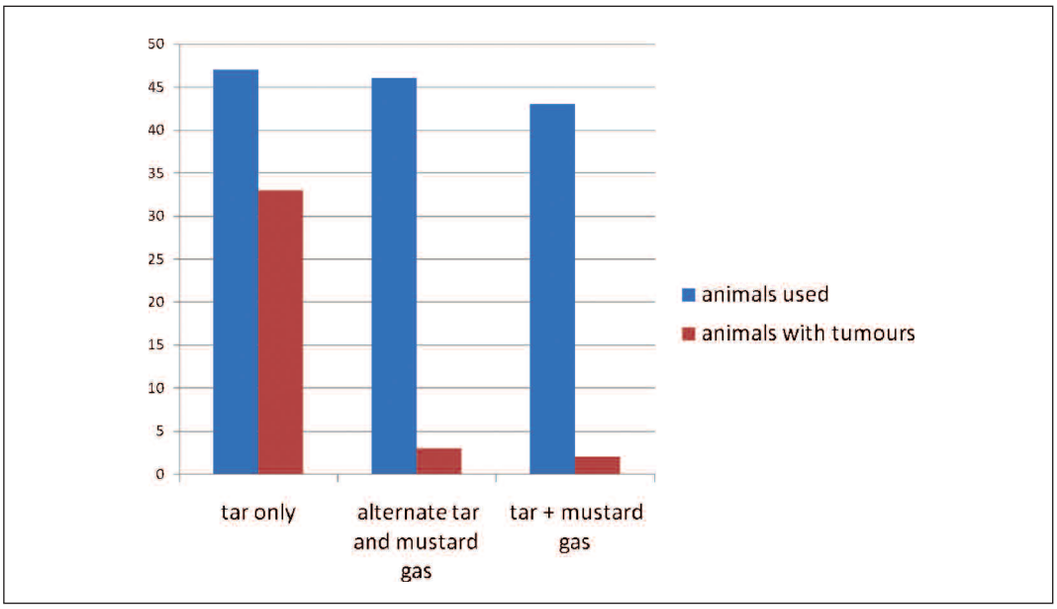


Abb. 1: I. Berenblum (1929) J Pathol Bacteriol 32: 425–434 The modifying influence of Dichloroethyl sulfide on the induction of tumours in mice by tar.

Versuchsaufbau:
Je 20 CF Swiss Mäuse wurden epidermal mit unterschiedlichen Dosen TCDD vorbehandelt. Nach 24 h Gabe von 10 µg oder 25 µg DMBA i.p. Nach 1 Woche topische Applikation von 10 µg TPA (2x/Wo für 20 Wochen)

Fazit: Dualer Effekt von TCDD als inducer aktivierender und inaktivierender Enzymsysteme. Welcher Effekt überwiegt hängt ab von der jeweiligen Dosis

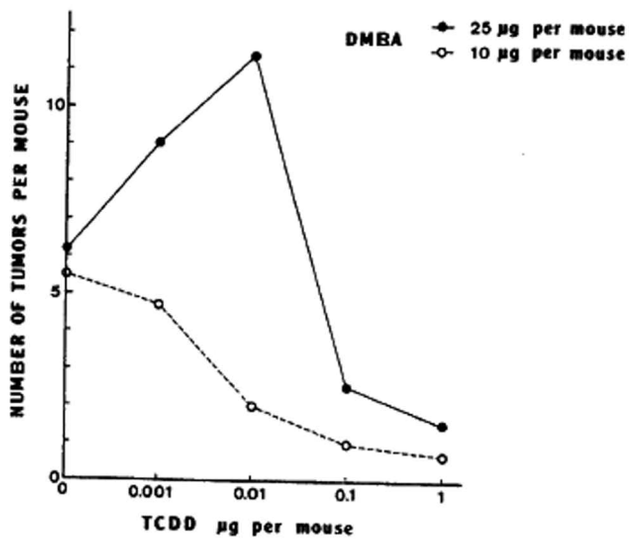


Abb. 2: P. Lesca, N. Perrot, B. Peryt (1994) Drug Met Drug Interact 11: 37–57 Modulating effects of 2,3, 7,8-TCDD on skin carcinogenesis initiated by the weak inducer 7,12-dimethylbenzanthracene.

– DNA-Repair
– Zellproliferation
– Immunologische Eigenschaften
– Metabolischer Aktivierung und Inaktivierung

- Die Art der Interaktion von zwei Kanzerogenen ist nicht nur quantitativ, sondern auch qualitativ abhängig von der jeweiligen Dosis der verwendeten Agentien.

Die Interaktion von Kanzerogenen ist auch dosisabhängig

Beispiele für kanzerogene Interaktionen beim Menschen

Überraschenderweise gibt es beim Menschen nur wenige ausreichend gut untersuchte Beispiele, fast alle beziehen sich auf Synkanzerogenese in Zusammenhang mit dem Zigarettenrauchen. Dabei findet sich eine deutliche verstärkende Wirkung durch Arsen, Alkohol, Asbest (Abbildung 3) und Radon. Dagegen führt die gemeinsame oder sequentielle Exposition gegenüber Zigarettenrauch und $Chrom_{VI}$ nicht zu einer Synkanzerogenese und die Kombination von Zigarettenrauch und Bis-(chlormethyl)ether (das wahrscheinlich potenteste chemische Kanzerogen) sogar zu einer Abschwächung des kanzerogenen Prozesses (Abbildung 4). Besonders interessant ist in diesem Zusammenhang die kombinierte Exposition von Zigarettenrauchen und Radon (Abbildung 5). Hier kommt es durch das Zigarettenrauchen zu einer Latenzverkürzung und damit zu einer Manifestation von Lungentumoren in jüngerem Alter. Dies bewirkt, dass bei der Untersuchung eines Kollektivs von 60-Jährigen ein deutlicher synkanzerogenen Effekt gesehen wurde, der sich bei einem Kollektiv von 75-Jährigen

Die Auswirkungen von Zigarettenrauchen sind am gründlichsten untersucht

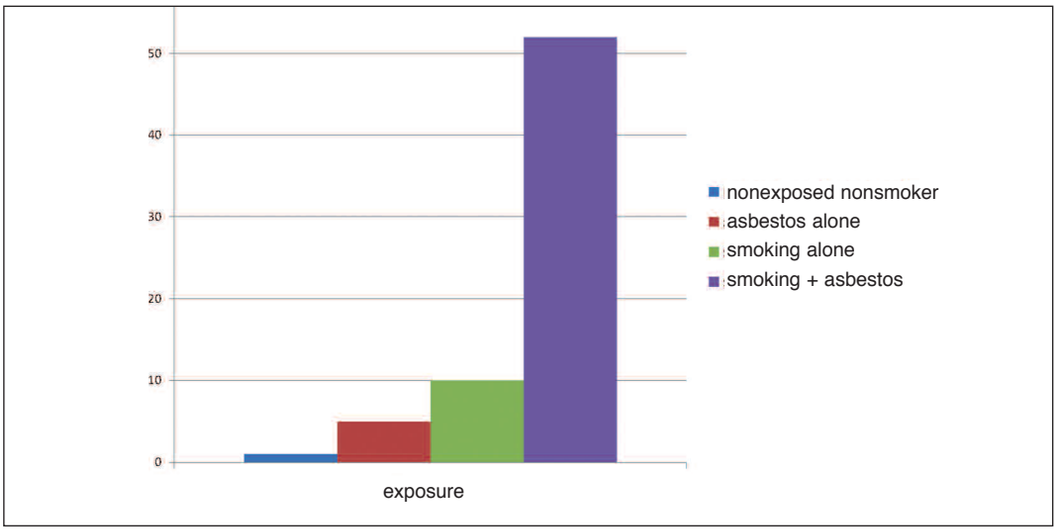


Abb. 3: Rate ratios (RR) and interaction in 4 studies of asbestos exposure, smoking and lung cancer mortality (according to Steenland K, Thun M. J Occup Med. 1986 Feb; 28(2): 110-8.

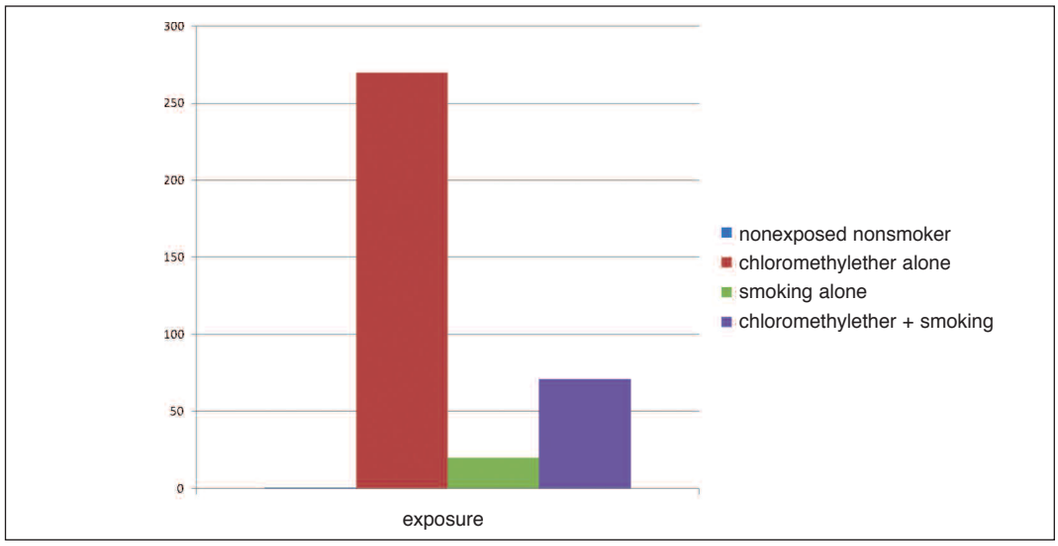


Abb. 4: Rauchen schwächt die kanzerogene Wirkung von Bis(chlormethyl)ether.

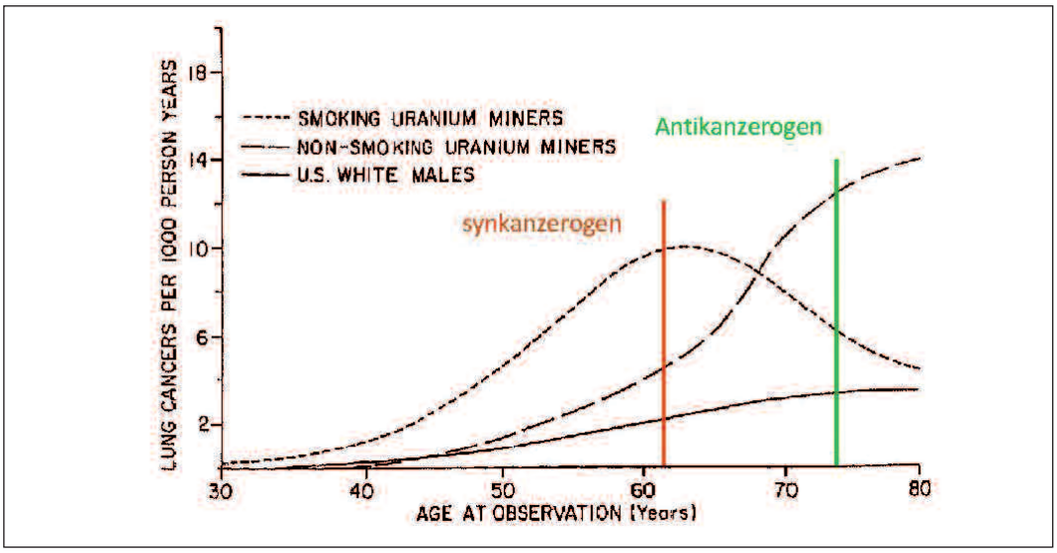


Abb. 5: Latenzverkürzung durch Zigarettenrauch und Radon.

Keine generelle Regel für die Interaktion von Kanzerogenen

jedoch in einen antikanzerogenen Effekt dieser Kombination verwandelt. Auch diese Beispiele zeigen, dass sich eine generelle Regel für die positive oder negative oder neutrale Interaktion von zwei oder mehreren Kanzerogenen nicht ableiten lässt.

Praktische Folgerungen für die Arbeitsmedizin, besonders in Hinblick auf die Entschädigungspraxis bei Berufskrebs

Bei Durchsicht der Literatur fällt auf, dass der Begriff Synkanzerogenese nicht einheitlich verwendet wird. Nach Hayes Principles and Measures of Toxicology ist

Schwierigkeiten bei der Beurteilung des Gesamtrisikos

Synkanzerogenese definiert als die Verstärkung eines karzinogenen Effekts durch synchrone oder aufeinander folgende Aktionen von zwei oder mehr kanzerogenen Agentien. Legt man diese Definition zugrunde, ergibt sich aber folgende Schwierigkeit: Angenommen, die Risikoerhöhung für Lungenkrebs durch eine Substanz A wäre 8,0 und durch eine Substanz B 4,0 und die kombinierte Exposition gegenüber beiden Agentien würde zu einem der nachfolgend genannten Gesamtrisiken führen: 2,0, 4,0 6,0 8,0 oder 12,0. Ein additives Risiko wäre nur für eine Gesamt-OR von 12,0 und höher gegeben, alle anderen Risiken könnte man auch als Abschwächung interpretieren.

Auch abschwächende, neutrale und subadditive Effekte sind möglich

Häufig werden auch die Begriffe additive und multiplikative Synkanzerogenese verwendet und dabei vorausgesetzt, dass das multiplikative Risiko natürlich viel höher ist. Das ist mathematisch keinesfalls so: Angenommen zwei Agentien, jedes mit einer Risikoerhöhung von 1,2, werden additiv kombiniert, dann wäre das Gesamtrisiko 2,4. Multiplikativ dagegen wäre das Risiko 1,2 x 1,2 = 1,44, also deutlich weniger.

Für die Praxis hat sich das additive Modell durchgesetzt

In der Arbeitsmedizin wird von der vereinfachten Sichtweise ausgegangen, dass für den kanzerogenen Prozess das Produkt von Dosis x Zeit eine Konstante ist, die für den jeweiligen Stoff gilt. Dieses wird auch als Haber'sche Regel bezeichnet (Abbildung 6). Seit den Experimenten von Druckrey in den 50er-Jahren des letzten Jahrhunderts wissen wir, dass dies eine Vereinfachung ist, weil die Expositionsdauer stärker eingeht als die Dosis. Dennoch hat sich für die Praxis das additive Modell durchgesetzt, weil es einfach zu handhaben ist. In der arbeitsmedizinischen Begutachtungspraxis spielt gegenwärtig vor allem die Kombination von Asbest und polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAH) eine Rolle. In Deutschland wurde als Kriterium für die Anerkennung einer Berufskrankheit definiert, dass das Produkt aus Fasern/cm³ x Expositionsjahr mindestens 25 sein muss, für PAH, dass das Produkt aus µg/m³ x Expositionsjahre mindestens 100 sein muss. Bei einer Kombination dieser beiden Agentien wird für die Entschädigungspraxis additiv vorgegangen, z. B.

15 Faserjahre (= 60 % der Grenzdosis) und 50 PAH-Jahre (= 50 % der Grenzdosis)
= 110 % der additiv kombinierten Grenzdosis-Werte.

Zusammenfassend ist festzustellen:

- Die Interaktion von zwei oder mehreren krebserzeugenden Agentien ist keinesfalls immer nur wirkungsverstärkend = synkanzerogen, es sind auch abschwächende, neutrale und subadditive Wirkungen möglich.
- Eine synkarzinogene Wirkung wird beeinflusst durch
  - Faktoren des Wirtsorganismus
  - Organsystem
  - Dosis
  - Applikationsart
  - Dauer der Einwirkung
- Gegenwärtig kann auf der Basis von biologischen Überlegungen nicht vorhergesagt werden, welcher Modus einer kanzerogenen Interaktion real stattfindet.
- In der Arbeitsmedizin hat sich die additive Synkanzerogenese von polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Asbest per Konvention etabliert.

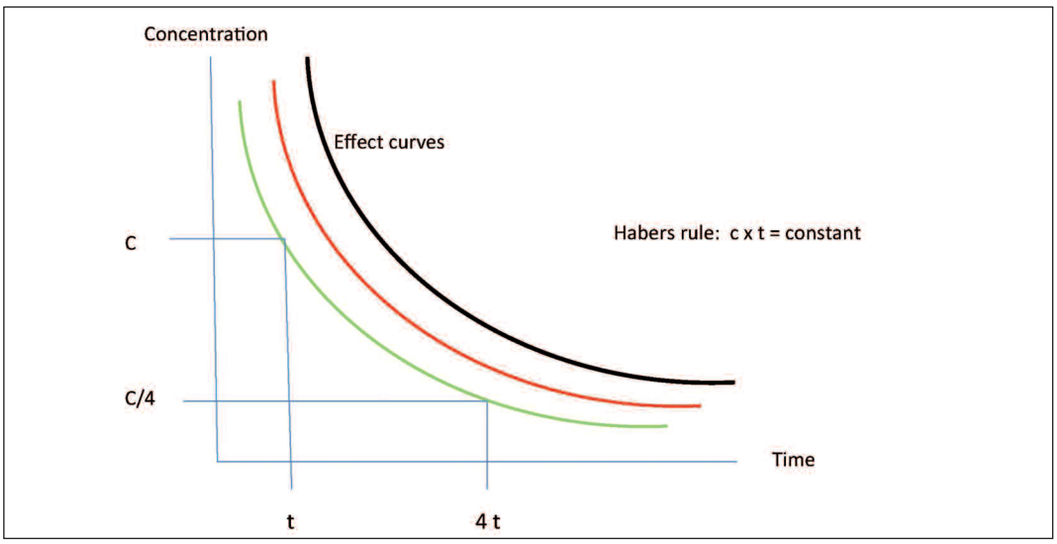


Abb. 6: Haber'sche Regel.

Erich Pospischil
AMZ Arbeits- und sozialmedizinisches Zentrum Mödling Gesellschaft m.b.H.,
2351 Wiener Neudorf,
Rathausplatz 3
erich.pospischil@AMZ.at

Arbeitsplatzbezogene Grenzwerte für krebserzeugende Arbeitsstoffe?

Das Konzept des europäischen wissenschaftlichen Beirates zur Festlegung von berufsbezogenen Grenzwerten (SCOEL – Scientific Committee on Occupational Limits)

Arbeitsplatzbezogene Luftgrenzwerte für chemische Arbeitsstoffe sind im deutschsprachigen Raum durch MAK-Werte als maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und TRK-Werte als technische Richtkonzentrationen für krebserzeugende Arbeitsstoffe definiert. Üblicherweise sind diese Durchschnittswerte bezogen auf einen 8-stündigen Arbeitstag. Um akute toxische Effekte oder auch belästigende Auswirkungen durch Expositionsspitzen zu vermeiden, werden in den MAK/TRK-Wertlisten auch, – sofern erforderlich –, spitzenbegrenzende Werte angegeben, die sich auf einen Zeitraum von 15 Min. beziehen. Hier werden dann auch die Häufigkeiten (2x pro Schicht etc.) dieser Spitzenluftkonzentrationen pro Arbeitsschicht angegeben. MAK-Werte sind grundsätzlich gesundheitsbasiert.

MAK-Werte sind grundsätzlich gesundheitsbasiert

Im europäischen Raum sind die arbeitsplatzbezogenen Luftgrenzwerte als OELs (occupational limit value) angegeben, gleich MAK-Werten, im US-Bereich wird dieser Wert als TWA (time weight average value) bezeichnet. In der europäischen OEL-Liste findet sich wohl auch ein STEL (short time exposure limit) für eine maximale Spitzenkonzentration für 15 Min., dieser darf nie überschritten werden. Gegenüber den TRK-Werten in Österreich oder Deutschland findet sich dieses Konzept nicht bei der Grenzwertfestsetzung.

Prioritätenliste für chemische Arbeitsstoffe

Im Österreichischen ArbeitnehmerInnenschutzrecht finden sich arbeitsplatzbezogene Grenzwerte nicht als eigenständige Liste, sondern als Anhang der Grenzkonzentrationsverordnung. Hervorzuheben ist, das grundsätzlich Grenzwerte möglichst unterschritten werden müssen (Minimierungsgebot).

Minimierungsgebot in Österreich

Arbeitsplatzbezogene Grenzwerte werden in den europäischen Mitgliedstaaten zum Teil auf nationaler Ebene durch wissenschaftliche Einrichtungen etabliert. So erarbeitet die deutsche Forschungsgesellschaft DFG Arbeitsplatzgrenzwerte anhand der wissenschaftlichen Literatur aus, ein Bezug zur sozioökonomischen Bewertung ist bei diesem Prozess nicht vorgesehen. Für die legistisch-politische Umsetzung ist dann der Ausschuss Gefahrenstoffe (AGS) zuständig. Ähnliche Organisationen gibt es in den Niederlanden (DECOS), in den Nordischen Ländern (Nordic Expert Group NEG) oder im Vereinigten Königreich (HSE, Health and Safety Commission).

Auf europäischer Ebene werden arbeitsplatzbezogene Grenzwerte in der europäischen Kommission für Beschäftigung, Soziales und Integration festgelegt. Der Prozess wird in der Abbildung 1 dargestellt. Durch Vorschläge der Mitgliedstaaten, der ArbeitgeberInnen-, und ArbeitnehmerInnenvertretungen wird in der Generaldirektion „Beschäftigung“ (DG Employment) eine Prioritätenliste mit chemischen Arbeitsstoffen für die weitere Befassung der SCOEL erstellt. Folgende Kriterien für die Auswahl der Arbeitsstoffe, die in der Prioritätenliste aufgenommen werden sollen, werden herangezogen:

- Epidemiologische Evidenz, einschließlich Fallberichte von arbeitsbezogenen Krankheitsfällen
- Verfügbare Daten zur Toxikologie des Arbeitsstoffes
- Schwere der toxischen Effekte
- Anzahl der exponierten Personen
- Verfügbarkeit der Expositionsdaten
- Messtechnische Verfahren

Nach Entwurferstellung für den Grenzwertvorschlag und die Begründung des Grenzwertes erfolgen weitere Beratungen auf nationaler Ebene. Die Beratungsergebnisse werden dann bei Bedarf in das Dokument eingearbeitet bzw. dazu sei-

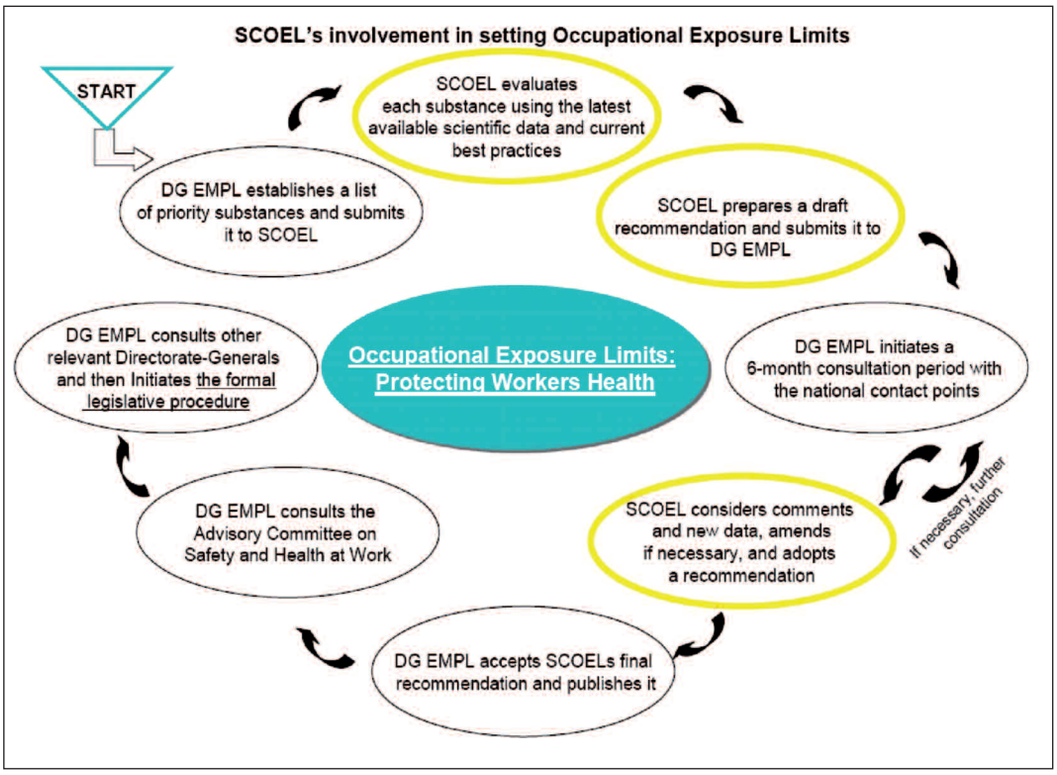


Abb. 1: Festlegungsverfahren für arbeitsplatzbezogene Expositionsgrenzwerte der europäischen Union.

tens SCOEL Stellung genommen. Das finalisierte Dokument wird dann im beratenden Ausschuss Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit behandelt. Für weitere legistische Maßnahmen, wie z. B. Herausgabe einer Richtlinie, ist dann wieder nach Absprache mit weiteren Generaldirektionen die DG Employment zuständig. 1989 wurde vom Rat der Europäischen Union die Richtline 89/391/EEC zur Einführung von Maßnahmen betreffend der Sicherheit und Gesundheit für ArbeitnehmerInnen erlassen, im Folgejahr 1990 wurde die Richtlinie 90/394/EEC zum Schutz der ArbeitnehmerInnen vor Karzinogenen am Arbeitsplatz verabschiedet.

Im Unterschied zu den TRK-Werten wie in Österreich oder Deutschland definiert, findet sich dieses Konzept nicht bei der Grenzwertfestsetzung in der europäischen Union. SCOEL hat für krebserzeugende Arbeitsstoffe ein Konzept entwickelt, das erlaubt, bei einigen Kanzerogenen auch gesundheitsbasierte Grenzwerte abzuleiten.

Gesundheitsbasierte Grenzwerte auch für Kanzerogene

Wer ist SCOEL?

Das Komitee besteht aus 21 Mitgliedern, die aus den Vorschlägen der Mitgliedstaaten seitens der Kommission ausgewählt werden. Die Mitglieder sind wissenschaftliche Experten in den Fachgebieten Chemie, Toxikologie, Epidemiologie, Arbeitsmedizin und Arbeitshygiene. Ihre Fähigkeiten sollen die Aufgabe zur Erstellung von stoffbezogenen Übersichten aus den verfügbaren Informationen abdecken. Die Aufarbeitung der verfügbaren stoffbezogenen Informationen soll neben der Bewertung der wissenschaftlichen Evidenz eine Ableitung eines arbeitsplatzbezogenen Grenzwertes ermöglichen. Derzeit ist der Vorsitzender von SCOEL Prof. Bolt, Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU Dortmund. Hervorzuheben ist, dass alle SCOEL-Mitglieder als unabhängige wissenschaftliche Experten agieren und nicht die nationalen Regierungen vertreten. Der Bestellungszeitraum für die Mitglieder beträgt 3 Jahre, eine Wiederbestellung ist möglich.

Unabhängige wissenschaftliche Experten für Chemie, Toxikologie, Epidemiologie, Arbeitsmedizin und Hygiene

Historisch wurden 1991 die ersten 27 indikativen Grenzwerte vorgeschlagen, der Vorläufer von SCOEL wurde als „Scientific Expert Group" (SEG) etabliert. Drei Jahre später wurde dann SCOEL gegründet. Seit 1998 ist der legale Status von SCOEL per Ratsbeschluss und einer europäischen Richtline definiert und die bestellten Mitglieder werden per Rechtsakt verlautbart.

Die arbeitsplatzbezogenen Grenzwerte wurden in folgenden Richtlinien bisher verlautbart, abrufbar auf der offiziellen Webseite der europäischen Rechtsinfor-

Verbindliche Grenzwerte, z. B. für Vinylchlorid, Asbest, Hartholzstaub und Blei

mation: http://eur-lex.europa.eu/en/index.htm, siehe Tabelle 1 (IOELV = Indikativer Arbeitsplatzgrenzwert). Es gibt auch verbindliche Grenzwerte = binding occupational limit values (BOLV), wie z. B. für Vinylchlorid, Asbest, Hartholzstaub oder Blei).

Tab. 1: Bisher verlautbarte Grenzwerte in den EU-Richtlinien

• ILVs	Commission Directive 91/322/EEC of 29 May 1991 Official Journal L 177, 05/07/1991, Seite 22–24
• IOELVs 1	Commission Directive 2000/39/EC of 8 June 2000 Official Journal L 142, 16/06/2000, Seiten 47–50
• IOELVs 2	Commission Directive 2006/15/EC of 7 February 2006 Official Journal L 38, 09/02/2006, Seite 36–39
• IOELVs 3	Commission Directive 2009/161/EU of 17 December 2009 Official Journal L 338, 19/12/2009, Seite 87–89

Keine Empfehlung oder Bewertung zu Methoden für Arbeitsplatzmessungen

Die einzelstoffzogenen Dokumente, in denen die Grenzwerte begründet und festgelegt werden, finden sich in der Datenbasis der DG Employment auf der Webseite http://ec.europa.eu/social/main. jsp?catId=153&langId=en&intPageId=684. Derzeit sind rund 180 Einzelstoffe bearbeitet worden.

Bis jetzt sind rund 180 Einzelstoffe bearbeitet worden

Das systematische Verfahren zur Festlegung eines arbeitsplatzbezogenen Expositionsgrenzwertes beinhaltet die Prüfung der Datenbasis, die Selektion der kritischen Effekte und die Definition der Studien, die diese kritischen Effekte am besten beschreiben und vom Studiendesign her ausreichend valide sind. Grundsätzlich stellt sich hier die Frage, ob diese kritischen Effekte einen Schwellenwert haben oder ob kein Schwellenwert ermittelt werden kann? Dies mündet im Weiteren nach einer Dosis-Wirkungsbeziehung. Wenn dies gegeben ist, kann ein „No adverse effect Level“ (NOAEL) oder „Low adverse effect level“ (LOAEL) etabliert werden. Da überwiegend toxikologische Daten aus Tierstudien vorliegen, muss die Frage der humanen Relevanz und Übertragbarkeit der Ergebnisse gestellt werden. Sind Unsicherheiten nicht zu klären, werden für die Grenzwertfestlegung Unsicherheitsfaktoren berücksichtigt. Sind akute Wirkungen bei Spitzenexpositionen zu erwarten, wird ein Kurzzeitwert (STEL) abgeleitet. Die Dokumentation enthält schlussendlich die Stoffidentifikation, soweit verfügbar, Klassifizierungs- und Kennzeichnungsangaben, weiters auch Angaben zur Hautresorption oder zum biologischen Monitoring. Lässt sich ein Grenzwert für Parameter des biologischen Monitoring festlegen, so wird dieser im Dokument angegeben und begründet (Abbildung 2). Die Begründung wird mit dem Hinweis einer verfügbaren, validen arbeitshygienischen Messtechnik für die Arbeitsplatzmessungen abgeschlossen, allerdings werden keine Methoden vorgeschlagen oder bewertet.

Eindeutig krebserzeugende Arbeitsstoffe und Arbeitsstoffe mit begründetem Verdacht auf ein krebserzeugendes Potential

Frage nach der Übertragbarkeit von Ergebnissen aus Tierversuchen auf den Menschen

Krebserzeugende Arbeitsstoffe – gesundheitsbasierte Grenzwerte?

Wie auf der Homepage der Arbeitsinspektion (www.arbeitsinspektion.gv.at) ausgeführt ist, gelten in Österreich alle Stoffe als **krebserzeugend**, die

- im Anhang III der Grenzwerteverordnung aufgelistet sind **oder**
- nach dem Chemikaliengesetz 1996 **oder**
- nach dem Pflanzenschutzmittelgesetz

als krebserzeugend einzustufen oder zu kennzeichnen sind (Hinweis: die Definition kann sich nach der neuen Grenzwertverordnung 2011, erschienen 27.12.2011, noch ändern).

Es werden **eindeutig krebserzeugende Arbeitsstoffe** sowie **Arbeitsstoffe mit begründetem Verdacht auf krebserzeugendes Potenzial** unterschieden. **Eindeutig krebserzeugende Arbeitsstoffe** sind Arbeitsstoffe, die beim Menschen erfahrungsgemäß Krebserkrankungen zu verursachen vermögen oder sich im Tierversuch als krebserzeugend erwiesen haben.

International haben sich verschiedene Klassifizierungssysteme mit unterschiedlichen Klassen und Bewertungssysteme etabliert. Das Krebsforschungsinstitut der WHO in Lyon (IARC) hat das folgende System zur Differenzierung der krebserzeugenden Eigenschaft von Stoffen entwickelt um die Problematik der wissenschaftlichen Datenbasis zu begegnen

19.12.2009 DE Amtsblatt der Europäischen Union L 338/87

RICHTLINIE 2009/161/EU DER KOMMISSION

vom 17. Dezember 2009

zur Festlegung einer dritten Liste von Arbeitsplatz-Richtgrenzwerten in Durchführung der Richtlinie 98/24/EG des Rates und zur Änderung der Richtlinie 2000/39/EG

(Text von Bedeutung für den EWR)

19.12.2009 DE Amtsblatt der Europäischen Union L 338/89

ANHANG

CAS (1)	BEZEICHNUNG DES ARBEITSSTOFFS	GRENZWERTE				Hinweis (2)
		8 Stunden (3)		Kurzzeit (4)		
		mg/m³ (5)	ppm (6)	mg/m³	ppm	
68-12-2	N,N Dimethylformamid	15	5	30	10	Haut
75-15-0	Kohlenstoffdisulfid	15	5	—	—	Haut
80-05-7	Bisphenol A (atembarer Staub)	10	—	—	—	—
80-62-6	Methylmethacrylat	—	50	—	100	—
96-33-3	Methylacrylat	18	5	36	10	—
108-05-4	Vinylacetat	17,6	5	35,2	10	—
108-95-2	Phenol	8	2	16	4	Haut

Abb. 2: Auszug der „Richtline zur Festlegung einer dritten Liste von Arbeitsplatzrichtwerten".

(Tabelle 2). Grundsätzlich werden von der IARC nur öffentlich publizierte Daten für die Einstufung bewertet.

Tab 2: Klassifizierungschema für krebserzeugende Stoffe (IARC) auf Basis der verfügbaren publizierten Literatur.

Gruppe 1	Krebserzeugend für den Menschen	107 Stoffe
Gruppe 2A	Wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen	59 Stoffe
Gruppe 2B	Möglicherweise krebserzeugend für den Menschen	267 Stoffe
Gruppe 3	Nicht klassifizierbar in Hinblick auf Kanzerogenität	508 Stoffe
Gruppe 4	Wahrscheinlich nicht krebserzeugend für den Menschen	1 Stoff

Die europäische Klassifizierung für krebserzeugende Stoffe wird ab 2015 durch das GHS-System ersetzt

Das ***europäische*** **Klassifizierungssystem für Karzinogene** basiert auf der Gefahrstoffdirektive [Dangerous Substances Directive (67/548/EEC)] und führt 3 Kategorien aus:

- **Kategorie 1:** Stoffe, von denen bekannt ist, dass sie für den Menschen krebserzeugend sind.
- **Kategorie 2:** Stoffe, die „als ob" krebserzeugend betrachtet werden sollen
- **Kategorie 3:** Stoffe, von denen für Menschen Bedenken bestehen, dass sie möglicherweise krebserzeugend sind, aber in Anbetracht der verfügbaren Informationen eine nicht ausreichend zufriedenstellende Beurteilung erlauben.

Ab **2015** wird die europäische Klassifizierung durch das Einstufungsverfahren im Rahmen des GHS-Systems abgelöst werden und dann international verbindlich gültig werden. Im Gegensatz zu EU-Direktive gibt es hier die Gruppen 1 und 2, wobei in der Gruppe 1 Bezug auf tierexperimentelle Daten nimmt und in 1 A und 1 B unterteilt.

- **Kategorie 1:** Stoffe mit bekanntem oder vermutetem krebserzeugenden Potenzial für Menschen
  - **Kategorie 1A:** die Überprüfung basiert primär auf humaner Evidenz
  - **Kategorie 1B:** die Überprüfung basiert primär auf tierexperimenteller Evidenz
- **Kategorie 2:** unter Verdacht stehende krebserzeugende Eigenschaft.

Weitere Klassifizierungssysteme finden sich in Tabelle 3. Neben dem IARC-Modell gibt es die nordamerikanischen Systeme

Tab. 3: Vergleich unterschiedlicher Einstufungssysteme für die krebserzeugende Wirkung von Stoffen.

<table>
<tr><th>IARC</th><th>GHS</th><th>NTP</th><th>ACGIH</th><th>EU*</th></tr>
<tr><td>Group 1</td><td>Cat. 1A</td><td>Known</td><td>A1</td><td>Cat. 1</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Group 2A</td><td rowspan="2">Cat. 1B</td><td>Reasonably</td><td rowspan="2">A2</td><td rowspan="2">Cat. 2</td></tr>
<tr><td>Suspected</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Group 2B</td><td rowspan="2">Cat. 2</td><td rowspan="4"></td><td rowspan="2">A3</td><td rowspan="2">Cat. 3</td></tr>
<tr><td rowspan="2">Group 3</td></tr>
<tr><td rowspan="2"></td><td>A4</td><td rowspan="2"></td></tr>
<tr><td>Group 4</td><td>A5</td></tr>
</table>

* Die EU-Klassifizierung gilt noch bis 2015, dann wir sie durch das GHS-System ersetzt werden.

(NTP = National Toxicology Program, ACGIH = American Conference of Industrial Hygienist) sowie ein Klassifizierungsmodell der Europäischen Union. In der Tabelle sind die unterschiedlichen Klassifizierungssysteme gegenübergestellt.

Schwellenwerte für „nicht-DNA-reaktive“ Kanzerogene

Wissenschaftliche Grundlagen zur Schwellenwertdiskussion für Karzinogene in der Toxikologie

Zunehmend wird durch wissenschaftliche Gremien bestätigt, dass die Risikobetrachtung von Kanzerogenen bei niedrigen Dosen und Standardsettings der Wirkungsmechanismus des chemischen Stoffes stärker berücksichtigt werden muss. Zum Diskurs zu Schwellenwerten bezogen auf die Genotoxizität und Karzinogenität von Stoffen fanden zwischen 1998 und 2006 laufend Symposien und Workshops statt:

- ECETOC-EEMS Symposion on dose-Response and Threshold Mediated Mechanisms in Mutagenesis (1998), Salzburg. (Proceedings 2000)
- EUROTOX Speciality Section Carcinogenesis (2002, 2003, 2005), Budapest, Antalya, Krakow. (Bolt H. M., et al. 2004a, 2004b)
- Europäische Akademie Bad Neuenahr-Ahrweiler, 2001–2003. (Streffer c., et al. 2004)
- SCOEL-Workshop (2006) Luxembourg. (Bolt H. M., Huici-Montagud A., 2008).

Eine Unterscheidung zwischen den genotoxischen und nichtgenotoxischen Wirkmechanismen wurde allgemein für die Risikobewertung anerkannt. So kann zum Beispiel ein positiver Befund im Tierversuch auf Basis von chromosomalen Effekten, aber ohne Nachweise einer Mutagenität in verschiedenen Testsystemen darauf hinweisen, dass kanzerogene Effekte erst nach hohen toxischen Dosen auftreten. Es gibt eine wissenschaftliche Übereinkunft darüber, dass „nicht DNA-reaktive“ genotoxische Stoffe bestimmbare Schwellenwerte für die tumorauslösende Wirkung vorlegen. Wiederholt konnte gezeigt werden, dass spezifische klastogene Mechanismen wie Topoisomerase II – Gifte oder Wirkungsmechanismen basierend auf reaktivem Sauerstoff bei krebserzeugenden Stoffen einen Schwellenwert für krebserzeugende Wirkung aufweisen. Dem gegenüber sind aber genotoxische Kanzerogene different zu bewerten, da im Niedrigdosisbereich das „Linear nonthreshold model (LNT)“ anzuwenden ist (Bolt H. M. et al., 2004a) und somit keine Schwellenwerte definierbar sind.

Indirekte Mechanismen der Genotoxizität

Als Beispiele für „indirekte” Mechanismen der Gentoxizität und mögliche Kriterien für die Schwellenwerteffekte können genannt werden:

- Induktion von Aneuploidie
- Topoisomerase II Inhibitoren
- Oxidativer Stress *[z. B. Metalle!]*
- Inhibition der DNA-Synthese
- Steilheit von Dosis-Wirkungskurven und Beteiligung von Mechanismen der Zytotoxizität
- Endogene Stoffe *(z. B. Isopren, Ethylenoxid, Acetaldehyd, etc.)*
- Beurteilung von Klastogenen, besonders in Beziehung zu oxidativem Stress.

Modell zur Differenzierung unterschiedlicher Stoffe mit krebserzeugendem Potential

SCOEL-Konzept zur Bewertung krebserzeugender Stoffe

SCOEL hat auf Basis dieser neueren wissenschaftlichen Erkenntnissen der formalen Kanzerogenese ein Bewertungsmodell entwickelt, das die Möglichkeit schafft, chemische Stoffe mit einem krebserzeugenden Potenzial zu differenzieren und dadurch die Möglichkeit zu erkunden, ob es gerechtfertigt und wissenschaftlich vertretbar ist, Grenzwerte für den Arbeitsplatz zu formulieren. Bolt, H. M. und Huici-Montagud, A. (2008) haben die Grundlagen für ein Modell geschaffen, krebserzeugende chemische Stoffe nach ihrem Wirkprinzip in 4 Kategorien einzuteilen (Abbildung 3).

Grundsätzlich ist primär die Frage der Genotoxizität zu klären, im Weiteren auch bei den ausgewiesenen genotoxischen Stoffen, ob der Wirkmechanismus nur auf chromosomaler Ebene begrenzt ist. Ist der Stoff „DNA-reaktiv", sind drei Entscheidungsmöglichkeiten zu beantworten:

- Eindeutig DNA-reaktiv?
- Überwiegen Sekundärmechanismen?
- Ist der Stoff schwach genotoxisch?

Erlaubt die Datenlage eine eindeutige Zuordnung?

Sind diese Zuordnungen hier nicht anhand der Literatur ausreichend zu klären, wird dieser Stoff als Grenzfall betrachtet, die Möglichkeit einer Grenzwerterstellung verneint und eine quantitative Risikoableitung versucht. Ein wesentliches Augenmerk liegt aber in der Unterscheidung und Zuordnung eines Stoffes in die Gruppe B oder C. Dies stellt hohe Anforderungen an die Interpretation der Studienergebnisse und an die Validität der vorliegenden Daten.

Gruppe A bedeutet also, dass es sich um ein „nichtschwellenwert"-genotoxisches Karzinogen handelt, für die Risikobewertung der Niedrigdosisexposition wird das LNT-Modell angewandt, einen gesundheitsbasierten Grenzwert wird es daher nicht geben können. Auf Basis des **ALARA-**Prinzips („as low as resonably achievable"), der technischen Machbarkeit und anderen sozio-ökonomischen Betrachtungen kann in weiteren Gremien dann vorgegangen werden. Ist eine quantitative Risikoanalyse möglich, wird diese durch SCOEL durchgeführt. Eine quantitative Risikobewertung wurde bei 1,3-Butadien, Vinylchlorid, Methylendianilin (MDA) oder Dimethylsulphat durch SCOEL erarbeitet.

In der **Gruppe B** würden sich genotoxische Kanzerogene befinden, für die derzeit keine ausreichenden Daten vorliegen, die es rechtfertigen, einen Grenzwert abzuleiten. Bisherige Beispiele bei der Grenzwertdiskussion waren Acrylnitril, Benzol, Naphthalen, Holzstaub, Chrom VI (es wurden hier quantitative Risikobewertungen durchgeführt).

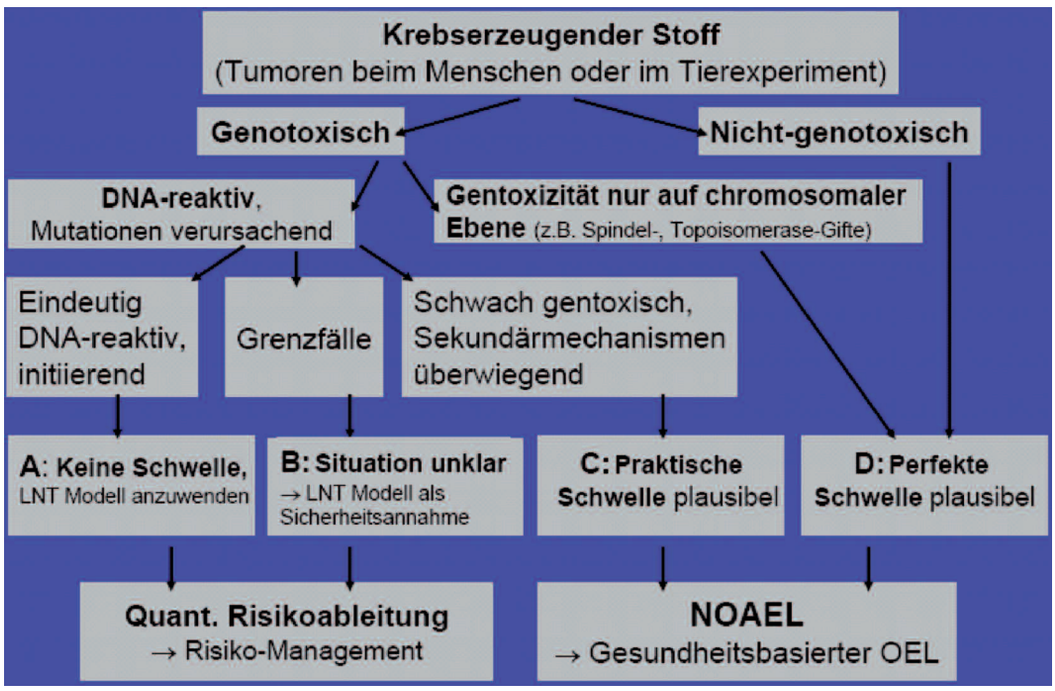


Abb. 3: SCOEL-Konzept für die Gruppenklassifizierung krebserzeugender Stoffe auf Basis ihres Wirkmechanismus (nach Bolt H.M.).

Hohes Augenmerk auf den Gruppen B und C bei der Zuordnung von Stoffen

Zur **Gruppe C** werden die genotoxischen Kanzerogene gerechnet, für die ausreichende humane und/oder tierexperimentelle Daten verfügbar sind, die eine Grenzwertfindung auf Basis eines Schwellenwertes zulassen. Bisher waren dies folgende Stoffe: Formaldehyd, Vinylacetat, Pyridin, Quarz, Blei (hier wurde nur ein vorläufiger Grenzwert vorgeschlagen).

Nichtgenotoxische und „nicht DNA-reaktive" Kanzerogene sind der **Gruppe D** zuzurechnen. Es muss eine „echter" NOAEL (No adverse effect level) vorliegen, der Mechanismus kann eine tumorpromovierende Eigenschaft, ein Spindelgift, ein Topoisomerase II Gift oder eine hormonelle oder hormonähnliche Wirkung sein. Beispiele bisher waren Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Nitrobenzol.

Beispiel Formaldehyd

Grenzwert für Trichlorethylen bei 10 ppm

Als Beispiel für die SCOEL-Bewertung kann Formaldehyd genannt werden, da hier eine Entscheidung zur Zuordnung in Gruppe B oder C erforderlich war. Formaldehyd verursacht bei Ratten eindeutig Nasenepitheltumore. Es gibt dafür eine sublineare Dosis-Wirkungsbeziehung, wobei die Zytotoxizität als quantitativer bestimmender Faktor wirkt. IARC hat deshalb 2005 Formaldehyd als Humankanzerogen eingestuft („sufficient evidence of human nasopharyngeal carcinoma"). SCOEL hat auf Basis der wissenschaftlichen Literatur zum Wirkmechanismus der Kanzerogenese die Zellproliferation und Irritation als notwendigen Faktor der Tumorentstehung betrachtet, wobei systemische Wirkungen nicht belegbar, auch nicht erklärbar waren. Damit war eine Zuordnung in Gruppe C berechtigt und es wurde ein Grenzwert von 0.2 ppm empfohlen.

Grenzwert für Formaldehyd bei 0.2 ppm

Beispiel Acrylnitril

Wirkmechanismen werden stärker berücksichtigt

Bei der Bewertung von Acrylnitril lagen orale Expositions- und Inhalationsstudien vor, die die krebserzeugende Wirkung bei Ratten belegten. In Vitro ist Acrylnitril schwach mutagen, weist aber einen mutagenen Epoxid-Metaboliten auf. Für die Diskussion wurden folgende Argumentationen eingebracht: keine DNA-Addukte im Gehirn, es kommt zu einem oxidativen Schaden in den Astrozyten, welcher reversibel an den „gap-junctions" bei den exponierten Astrocyten ist. Die Dosis-Wirkungskurve verläuft sublinear, die Genotoxizität ist aber in vivo nicht eindeutig belegt. Dem gegenüber ist Acrylnitril ein Multiorgankarzinogen und hat eine starke akute Toxizität durch die Bildung von Zyaniden. Aufgrund der Zuordnung von Acrylnitril zur Gruppe B wurde kein gesundheitsbasierter OEL angegeben.

Beipiel Trichlorethylen

Bei Trichlorethylen lagen Humanstudien vor, die epidemiologisch nachwiesen, dass bei Arbeitern nach häufigen und hohen Spitzenkonzentrationen Nierenzellkarzinome auftraten. Bei der lokalen Aktivierung durch das aufgenommene Trichlorethylen ist der β-Lyase Metabolismus beteiligt, weiters lagen spezifische VHL Mutationsmuster bei hochexponierten Personen vor. Durch spezifische Marker wie 1-Mikroglobulin oder GST konnte nachgewiesen werden, dass bei der Kanzerogenese wesentlich die Nephrotoxizität von Trichlorethylen beteiligt sein muss. Es erfolgte deshalb die Zuordnung zur Gruppe C und es wurde ein OEL von 10 ppm vorgeschlagen, basierend auf der Vermeidung von Nierenschäden.

Zusammenfassung und Ausblick

Seit den 1950er-Jahren liegt eine kontinuierliche Entwicklung wissenschaftlicher Konzepte zur chemischen Karzinogenese vor. Die derzeitigen Konzepte zur Einstufung und Grenzwertsetzung krebserzeugender Stoffe beruhen aber noch weitgehend auf dem wissenschaftlichen Stand der 1970er-Jahre. Bemühungen auf europäischer und internationaler Ebenen seit den späten 1990er-Jahren zielen darauf ab, stärker stoffbezogene Wirkmechanismen („Mode of action", MoA) im Regulationsprozess chemischer Arbeitsstoffe zu berücksichtigen. SCOEL hat dazu aus der laufenden Arbeit zur Grenzwertfindung von Arbeitsstoffen diese Erkenntnisse in der Diskussion einbezogen und dafür

Unterschiedliche regulatorische Konsequenzen bei unterschiedlichen Wirkmechanismen

Stoffbeispiele bearbeitet, die zeigen, dass für krebserzeugende Stoffe der Gruppe C und D gesundheitsbasierte arbeitsplatzbezogene Grenzwerte möglich sind. Differenzierte Erkenntnisse zu Krebsmechanismen erfordern deshalb auch differenzierte regulatorische Konsequenzen. Allerdings muss auch klar sein, dass bei geringsten Zweifeln, unklaren Wirkmechanismen und aktuell fehlenden Studiendaten keine wissenschaftlich gesundheitsbasierten Expositionsgrenzwerte für krebserzeugende Stoffe vorgeschlagen werden können.

Literatur

Bolt, H. M., Degen, G.H. (2004a): Human Carciongenic risk Evaluation, Part II: contributions of the EUROTOX Specialty Section for Carcinogenesis. Tox.Sci. 81: 3–6.

Bolt, H. M., Forth, H., Hengstler, J. G., Degen, G. H. (2004b): Carcinogenicity categorization of chemicals-new aspects to be considered in a European perspective.Toxicol Lett. 151 (1): 29–41. Review.

Bolt, H. M., Huici-Montagud, A. (2008): Strategy of the scientific committee on occupational exposure limits (SCOEL) in the derivation of occupational exposure limits for carcinogens and mutagenges. Arch. Toxicol. 82: 61–64.

Proceedings of the ECETOC – EEMS Symposium on Dose-Response and Threshold-Mediated Mechanisms in Mutagenesis. Salzburg, Austria, 7 September 1998. Mutat Res. 2000 464 (1): 1–158.

Streffer, C., Bolt, H. M., Follesdal, D., Hall, P., Hengstler, J. G., Jacob, P., Oughton, D., Prieß, K., Rehbinder, E., Swaton, E. (2004): Low Dose Exposures in the Environment. In: Series: Ethics of Science and Technology Assessment, Vol. 23. Springer Verlag, D.

bmask
BUNDESMINISTERIUM FÜR ARBEIT, SOZIALES UND KONSUMENTENSCHUTZ

Elsbeth Huber
Abt. Arbeitsmedizin & Arbeitshygiene
Sektion VII – Arbeitsrecht und Zentral-Arbeitsinspektorat
Bundesministerium für Arbeit, Soziales und Konsumentenschutz, Federal Ministry of Labour, Social Affairs and Consumer Protection,
A-1040 Wien,
Favoritenstrasse 7
Tel.: +43 (01) 71100-6381
Fax: +43 (01) 7110093-6381
E-Mail: elsbeth.huber@bmask.gv.at
http://www.arbeitsinspektion.gv.at
http://www.bmask.gv.at
http://osha.eu.int

Einstufung als „fortpflanzungsgefährdend“ ist neu

Die Zentral-Arbeitsinspektion informiert

Novelle der Grenzwerteverordnung (GKV)

Die aktuelle Novelle der Grenzwerteverordnung wurde erforderlich durch die 3. Liste von Arbeitsplatz-Richtgrenzwerten gemäß der Richtlinie 2009/161/EU, zu deren Umsetzung in nationales Recht die Verpflichtung besteht. **Die Novelle der Grenzwerteverordnung wurde am 19. 12. 2011 kundgemacht. Sie tritt mit 20. 12. 2011 in Kraft.**

Die wesentlichen Änderungen und Neuerungen in der GKV 2011 im Folgenden:

- Aktualisierung der Anhänge I und III „Liste krebserzeugender Stoffe“,
- Aufnahme des Begriffes „fortpflanzungsgefährdende Arbeitsstoffe“ und Auflistung dieser Stoffe im neuen Anhang VI,
- Neufassung der Bestimmungen zu Holzstaub und Änderungen im Abschnitt „Messungen“.

In Anhang I wurden mit der GKV 2011 gesenkte bzw. neue MAK-Werte für verschiedene relevante Arbeitsstoffe gemäß EU-Vorgaben und AUVA-Anträgen umgesetzt. Stark gesenkt wurde der MAK-Wert für Schwefelsäure von 1 mg/m³ auf 0,1 mg/m³, gemessen für die einatembare Fraktion (E). Neu ist ein MAK-Wert für das Narkosegas Sevofluran mit 80 mg/m³ (Tagesmittelwert). Eine weitere Änderung ist auch die Überführung des MAK-Werts für Quarzstaub von einem Jahresmittelwert in einen Tagesmittelwert (bei gleichbleibender Höhe) ab 1. 1. 2014. Mangels Relevanz entfällt der MAK-Wert für „Quarzhältigen Alveolarstaub“, dessen nähere Bestimmung, „wenn er 1 % oder mehr dieser Stoffe enthält“, in der Vergangenheit auch immer wieder zu Verwechslung mit dem MAK-Wert für Quarzstaub geführt hat. Außerdem erfolgte eine Aktualisierung der Hinweise auf Hautgängigkeit „H“ und sensibilisierende Wirksamkeit „S“. So erhalten z. B. Chrom(VI)-Verbindungen mit der GKV 2011 den Hinweis „H“.

Ferner werden in Anhang I mehr als 200 neue Arbeitsstoffe, die gemäß der CLP-Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 als reproduktionstoxisch gelten, aufgenommen. Fortpflanzungsgefährdende (reproduktionstoxische) Arbeitsstoffe zählen zu jenen Arbeitsstoffen, für die das ArbeitnehmerInnenschutzgesetz strengere Vorschriften als für andere gefährliche Arbeitsstoffe vorsieht (§§ 42 ff ASchG). Eine neue Spalte („fortpflanzungsgefährdend“) weist auf diese Stoffeigenschaft hin. Mit der Aufnahme dieser Arbeitsstoffe in die GKV 2011 wird der Informationsgehalt der Verordnung erhöht. Dadurch sollen u. a. Qualitätsverbesserungen bei der Gefährdungsbeurteilung gemäß § 2a Mutterschutzgesetz (Mutterschutzevaluierung) erzielt werden.

Im Zuge der aktuellen Novellierung der GKV wurden die Sonderbestimmungen Holzstaub an den aktuellen Stand der Technik angepasst. Ein Konzept für eine Neufassung der „Holz-Bestimmungen“ wurde von einer Unterarbeitsgruppe des Fachausschusses MAK-Werte, bestehend aus Sozialpartnern, der AUVA und dem Zentral-Arbeitsinspektorat unter der Leitung von DI Körbler (AUVA) im Jahr 2010 ausgearbeitet. Jene technischen Details, die nicht in den Verordnungstext aufgenommen werden konnten, werden auf Anregung der Arbeitsgruppe im „Leitfaden Holzstaub“ veröffentlicht. Dieser Leitfaden, der auch Informationen für die praktische Umsetzung enthält, wird demnächst auf der Homepage der Arbeitsinspektion unter www.arbeitsinspektion.gv.at veröffentlicht.

Bisher bestand ein unterschiedliches Regime für Hart- und Weichholz. Nun gelten für alle Holzstäube, unabhängig davon, ob sie als eindeutig krebserzeugend oder als krebsverdächtig eingestuft

Gleiche Regelung zur Luftrückführung für alle Holzstäube

sind, gleiche Regelungen zur Luftrückführung. Bei ausreichender Reinigung der rückgeführten Luft ist die Luftrückführung für Absauggeräte und Absauganlagen ganzjährig erlaubt. Dennoch ist die Möglichkeit der Luftführung ins Freie in den Sommermonaten zu nützen. Im Gegensatz dazu ist eine Luftrückführung durch Klima- oder Lüftungsanlagen bei entsprechender Reinigung der rückgeführten Luft weiterhin ausschließlich während der Heizperiode zur Wärmerückgewinnung erlaubt.

Kontrollmessungen können bei längerfristiger Einhaltung des Grenzwertes entfallen

Grenzwert-Vergleichsmessungen sollen künftig immer dann entfallen, wenn eine Bewertung nach dem Stand der Technik die sichere Grenzwertunterschreitung ergibt. Ist die Grenzwerteunterschreitung nicht eindeutig möglich, so sind Grenzwert-Vergleichsmessungen erforderlich.

Kontrollmessungen sind mindestens 1 x im Kalenderjahr (längstens im Abstand von 15 Monaten) durchzuführen, wenn

- der Messwert bei durchgeführten bzw. erforderlichen Grenzwert-Vergleichsmessungen im Bereich des 1/2- bis 1-fachen Grenzwertes liegt oder
- die konkrete Höhe der Arbeitsstoffkonzentration nicht nachgewiesen werden kann, weil der Nachweis einer Grenzwertunterschreitung durch eine Bewertung nach dem Stand der Technik erfolgt ist. D. h. werden Messungen der Absauggeschwindigkeit (Luftgeschwindigkeitsmessungen) als Nachweis der Grenzwertunterschreitungen durchgeführt, haben Kontrollmessungen zu erfolgen.

Wiederholte Kontrollmessungen können entfallen, wenn gemäß § 29 Abs. 2 GKV 2011 eine längerfristige Einhaltung des Grenzwertes festgestellt wird.

Die Änderungen sind aus der kundgemachten Novelle ersichtlich. Wichtig und in der Praxis sehr nützlich ist auch, dass die so geänderte GKV ab jetzt als „GKV 2011“ zu bezeichnen ist, um sie z. B. in Sicherheitsdatenblättern sofort von früheren GKV-Fassungen unterscheiden zu können.

Schwerpunkt ArbeitnehmerInnenschutz in Möbeltischlereien

Überprüfung aller Möbeltischlereien in Österreich

Die Arbeitsinspektion wird in den Jahren 2012 bis 2015 alle Möbeltischlereien in Österreich überprüfen. Die Schwerpunktaktion ist als Beratungs- und Kontrollkampagne ausgelegt.

Inhalte werden sein:

- Errichtung und Betrieb von Holzstaub-Absaugungen (Absaugeinrichtungen)
- Oberflächenbehandlung (Schleif- und Spritzlackierarbeiten)
- Einsatz und Prüfpflichten von Arbeitsmittel inkl. Beschäftigungsverbote und -Beschränkungen für Jugendliche
- Lärm und Vibrationen
- Gefährdungsbeurteilung (Arbeitsplatzevaluierung)
- Information und Unterweisung.

Weiters soll auch die Schwerpunktsetzung der österreichischen Arbeitsschutzstrategie 2007–2012 entsprechend berücksichtigt werden:

- Reduktion von Arbeitsunfällen, arbeitsbedingten Erkrankungen und Berufskrankheiten
- Gender Mainstreaming und Diversity, insbesondere bei der Arbeitsplatzgestaltung, bei der Unterweisung und Auswahl der geeigneten persönlichen Schutzausrüstung
- Stärkung von Bewusstsein und Bildung für Sicherheit und Gesundheit bei der Arbeit.

Information über die aktuellen gesetzlichen Bestimmungen

Sicherheits- und Gesundheitsschutzmaßnahmen sowie das Aufarbeiten von Arbeitsunfällen werden thematisiert. Es soll damit das Bewusstsein für die bestehenden Gefahren und Gefährdungen in den Betrieben gestärkt werden.

Durch die Einbeziehung der im ArbeitnehmerInnenschutz beteiligten Organisationen wie AUVA, Interessensvertretungen der ArbeitnehmerInnen und ArbeitgeberInnen (Arbeiterkammer, Gewerkschaft, Innung) sollen die Informationen zum Sicherheits- und Gesundheitsschutz in dieser Branche weite Verbreitung finden. Alle, sowohl ArbeitgeberInnen als auch ArbeitnehmerInnen sollen über die aktuellen gesetzlichen Bestimmungen informiert und beraten werden.

Gesund arbeiten im Hotel- und Gastgewerbe – ein Schwerpunkt der Arbeitsinspektion 2011–2012

Prävention von physischen und psychischen Fehlbelastungen

Die Arbeitsinspektion führt im Rahmen der Österreichischen Arbeitsschutzstrategie 2007–2012 in den Jahren 2011 und 2012 die österreichweite Beratungs- und Kontrollschwerpunktaktion „Gesund arbeiten im Hotel- und Gastgewerbe – Prävention von psycho-sozialen und ergonomischen Belastungen“ durch. Im Mittelpunkt dieser Schwerpunktaktion steht die Prävention von physischen Belastungen und psychischen Fehlbelastungen.

Ziel dieser zweijährigen Schwerpunktaktion der Arbeitsinspektion ist, durch eine vereinheitlichte Beratungs- und Kontrollinitiative in dieser Branche eine Optimierung der Ermittlung und Beurteilung der Gefährdungen und Belastungen und der Umsetzung von geeigneten Maßnahmen zu bewirken und damit langfristig eine Reduktion dieser arbeitsbedingten Fehlbelastungen und Beschwerden zu erreichen. Bei der Umsetzung der Gefährdungsbeurteilung und Maßnahmensetzung sind geschlechtsspezifische und auch kulturelle Aspekte zu berücksichtigen.

Berücksichtigung geschlechtsspezifischer und kultureller Aspekte

Vorrangig werden nachstehende Themen behandelt:

1. Evaluierung von Gefährdungen durch physische und psychische Belastungen (Fehlbelastungen durch stehende Tätigkeit bzw. Arbeit unter Zwangshaltungen, dauernder Parteienverkehr/Kundenkontakt, einseitige körperliche Belastung, schwere körperliche Anstrengung/heben, unregelmäßige und überlange Arbeitszeiten stehen dabei im Mittelpunkt),
2. Maßnahmen zur Reduktion von Arbeitsunfällen und arbeitsbedingten Fehlbelastungen/Erkrankungen,
3. Arbeitszeitgestaltung.

Informationsmaterial auf der zu diesem Schwerpunkt eingerichteten AI-Webseite: http://www.arbeitsinspektion.gv.at/AI/Gesundheit/gesundheit_im_betrieb_020.htm

- Folder „Gesund Arbeiten im Hotel- und Gastgewerbe – Menschengerechte Arbeitsgestaltung durch Evaluierung arbeitsbedingter psychischer und körperlicher Belastungen und Ressourcen“,
- Folder „Gesund Arbeiten im Hotel- und Gastgewerbe – Arbeitszeitgestaltung“,
- Merkblatt „Prävention von psychischen und physischen Fehlbelastungen im Hotel- und Gastgewerbe“,
- Merkblatt „Prävention von Arbeitsunfällen im Hotel- und Gastgewerbe“,
- Leitfaden für die Arbeitsaufsichtsbehörden zur Bewertung der Evaluierung arbeitsbedingter psychischer Fehlbelastungen bei der Kontroll- und Beratungstätigkeit,
- Arbeitsplatzevaluierung – Grundlagen der Gefährdungsbeurteilung,
- Leitfaden – Kurzbeurteilung von Heben, Halten und Tragen.

Im zweiten Halbjahr 2012 wird dieser Branchenschwerpunkt im Rahmen der europäischen Kampagne der Arbeitsinspektionen zur Verbesserung der Evaluierung psychischer Belastungen, entsprechend den Vorgaben einer Arbeitsgruppe des EU-Ausschusses Hoher Arbeitsaufsichtsbeamter (SLIC) von der Arbeitsinspektion fortgesetzt und die Erkenntnisse dieser Schwerpunktaktion in die Routinetätigkeit der Arbeitsinspektion übernommen werden.

Im Rahmen der Schwerpunktaktion wurde im Auftrag des BMASK vom IFES eine aktuelle Sonderauswertung des österreichweiten Arbeitsklimaindex und Gesundheitsmonitors der OÖ Arbeiterkammer durchgeführt, die die spezifischen Belastungen in dieser Branche aufzeigt.

Häufig nur kurze Beschäftigungdauer im selben Betrieb

Im Rahmen dieser Auswertung wurde festgestellt, dass bezogen auf die Beschäftigungsdauer im Betrieb nur 66 % aller Befragten in der Gastronomie- und Hotelbranche bis zu fünf Jahre in ihrem derzeitigen Betrieb beschäftigt sind. Das ist im Vergleich zu anderen Befragten in anderen Branchen in Österreich sehr kurz (nur 47 % arbeiten weniger als fünf Jahre im derzeitigen Betrieb). Fragt man die Beschäftigten in der Gastronomie- und Hotelbranche, ob sie wieder eine Tätigkeit im selben Betrieb aufnehmen würden, fällt verglichen mit den Angaben der restlichen Befragten in Österreich auf, dass deutlich weniger eine potenzielle Wieder-

Frauen sind häufiger von (Fehl)-Belastungen durch Pateienverkehr und Kundenkontakt betroffen als Männer

beschäftigung im selben Betrieb anstreben würden. Lediglich die Köche antworten zu 33 % mit „unbedingt“, aber nur ein Viertel der befragten Kellner und Gastronomiebeschäftigten würden wieder eine Tätigkeit im selben Betrieb anstreben.

Zu besonders häufigen (Fehl-)Belastungen am Arbeitsplatz zählen: Stehende Tätigkeit/Arbeit unter Zwangshaltungen (40 %), Hitze in Räumen (37 %), dauernder Parteienverkehr/Kundenkontakt (35 %), einseitige körperliche Belastung (35 %), schwere körperliche Anstrengung/Heben (31 %), unregelmäßige Arbeitszeiten (29 %), überlange Arbeitszeiten (24 %). Die aufgezählten Belastungen sind, verglichen mit Befragten in anderen Branchen, überdurchschnittlich häufig genannt.

Frauen sind mit 39 % deutlich häufiger von (Fehl)-Belastungen durch dauernden Parteienverkehr/Kundenkontakt betroffen als Männer (29 %).

Resolution der Österreichischen Gesellschaft für Arbeitsmedizin zur Passivrauchbelastung von ArbeitnehmerInnen in Innenräumen

Hohes Risiko für die Gesundheit erfordert die rasche Einführung eines Rauchverbotes in der Gastronomie

(Einstimmig beschlossen in der Mitgliederversammlung der Gesellschaft am 4. November 2011)

Bereits 2001 wurde die verstärkte Lüftung als Alternative zum Rauchverbot am Arbeitsplatz aus § 30 des ArbeitnehmerInnenschutzgesetzes mit der Begründung gestrichen, dass das Krebsrisiko auch durch Lüftungs- und Luftreinigungsanlagen nicht auf akzeptable Werte gesenkt werden kann. Die damals in der Begründung zitierten Studien sind seither durch weitere wissenschaftliche Ergebnisse bestätigt und dahingehend ergänzt worden, dass Personen in Innenräumen ohne Rauchverbot einem beträchtlichen Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Krebserkrankungen ausgesetzt sind. Dieses Risiko ist für ArbeitnehmerInnen unfreiwillig und nicht persönlich vermeidbar.

Erhöhtes Risiko für Herzinfarkt, Schlaganfall und Krebserkrankungen

Rauchverbote an allen Arbeitsplätzen (nicht nur büroähnlichen Räumen) und ohne Ausnahme für die Gastronomie senkten die Herzinfarktraten in der Allgemeinbevölkerung binnen eines Jahres um 8 bis 20 %. Raucherräume in der Gastronomie sind aus arbeitsmedizinischer Sicht nur akzeptabel, wenn dort nicht serviert wird und gewährleistet wird, dass der Rauch von dort nicht in andere Räume dringt. Dazu sind eine bauliche Trennung, selbstschließende Türen, separate Belüftung und ein Unterdruck im Raucherraum von mindestens 5 Pa erforderlich. Raucherzimmer ohne Selbstbedienung und Zutrittsverbot für Minderjährige (Lehrlinge) sind in jedem Fall aus ärztlicher Sicht abzulehnen.

Jeder vierte Beschäftigte in Österreich hat keinen völlig rauchfreien Arbeitsplatz

Auch die nach dem 1.7.2010 in österreichischen Lokalen gemessenen Schadstoffbelastungen lassen Gesundheitsschäden beim nichtrauchenden Personal erwarten, wobei vorgeschädigte Personen sogar akut gefährdet sind und beim oder nach dem Aufenthalt im Raucherbereich einen lebensbedrohenden Herz- oder Asthmaanfall erleiden können. Dieses Risiko erfordert die rasche Einführung eines Rauchverbotes in der Gastronomie im Tabakgesetz und an allen anderen Arbeitsplätzen in der Privatwirtschaft in Österreich im ArbeitnehmerInnenschutzgesetz wie in den meisten Ländern Nord- und Westeuropas und bei unseren Nachbarländern Italien, Slowenien, Bayern, Schweizer Kantonen und ab 2012 Ungarn. Neben Arbeits- und Lebensmittelinspektoren sorgte in Nord- und Westeuropa im Jahr der Einführung vor allem die Exekutive für die Durchsetzung der Rauchverbote (mit keinem größeren Aufwand als bei der Einführung der Gurtenpflicht im Auto); danach war kein erhöhter Personaleinsatz mehr erforderlich.

Mit diesen für den NichtraucherInnenschutz unerlässlichen Maßnahmen im Tabakgesetz und ArbeitnehmerInnenschutzgesetz wird gleichzeitig die Sichtbarkeit und soziale Akzeptanz des Rauchens reduziert werden, Rauchen wird als Luftverschmutzung bewusst, seine Attraktivität für junge Menschen, Gruppenzwang und Verführungsmöglichkeiten sinken. Studien von OECD, HBSC, ESPAD und ENSP zeigen, dass Rauchverbot in Innenräumen aller Betriebe in Österreich dringend nötig ist. Die letzte Gesundheitsbefragung in Österreich ergab, dass jeder vierte keinen völlig rauchfreien Arbeitsplatz hat. Die Beschäftigten in der Gastronomie haben die längsten täglichen Belastungen zu erdulden und sind dabei sehr hohen Schadstoffbelastungen ausgesetzt. In anderen Ländern stiegen die Zustimmungsraten mit der Einführung der Rauchverbote bis auf 90 % an, weil auch RaucherInnen ihren gesundheitlichen Vorteil erkannten: durch Reduktion des Tabakkonsums und Erleichterung des Rauchstopp. Die Lungenfunktion der Beschäftigten im Gastgewerbe erholte sich

Verbesserung der körperlichen und psychischen Gesundheit durch ein lückenloses Rauchverbot

und ihre Atembeschwerden nahmen ab. Ähnlich positive Auswirkungen auf Gesundheit und Wohlbefinden wurde an anderen rauchfreien Arbeitsplätzen beobachtet, ebenso bei RaucherInnen, denen der Betrieb den Ausstieg aus der Nikotinsucht erleichterte. In allen Innenräumen, in denen Erwerbsarbeit stattfindet, kann die körperliche und psychische Gesundheit durch ein lückenloses Rauchverbot verbessert werden.

Impressum

Medieninhaber und Herausgeber:
Institut für Arbeitsmedizin der Medizinischen Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
Österr. Gesellschaft für Arbeitsmedizin, AMD Linz
Kaplanhofstraße 1, A-4020 Linz

Redaktion:
DI Alexander Pilger (Chefredakteur)
Doz. Dr. Robert Winker (Stv. Chefredakteur)

Institut für Arbeitsmedizin der Med. Universität Wien
Währinger Gürtel 18–20, A-1090 Wien
Tel.: 01 40 400-4718 • E-Mail: alexander.pilger@meduniwien.ac.at

Druck:
Facultas Verlags- und Buchhandels AG
Stolberggasse 26, A-1050 Wien
Tel.: 01 310 53 56 • Fax: 01 319 70 50 • www.facultas.at

Offenlegung nach § 25 Mediengesetz