

Gegenwärtig geltende Schwellenwert-Konzepte und ihre Unterschiede in Theorie und Praxis“.

Prof. Dr. med. H. Drexler

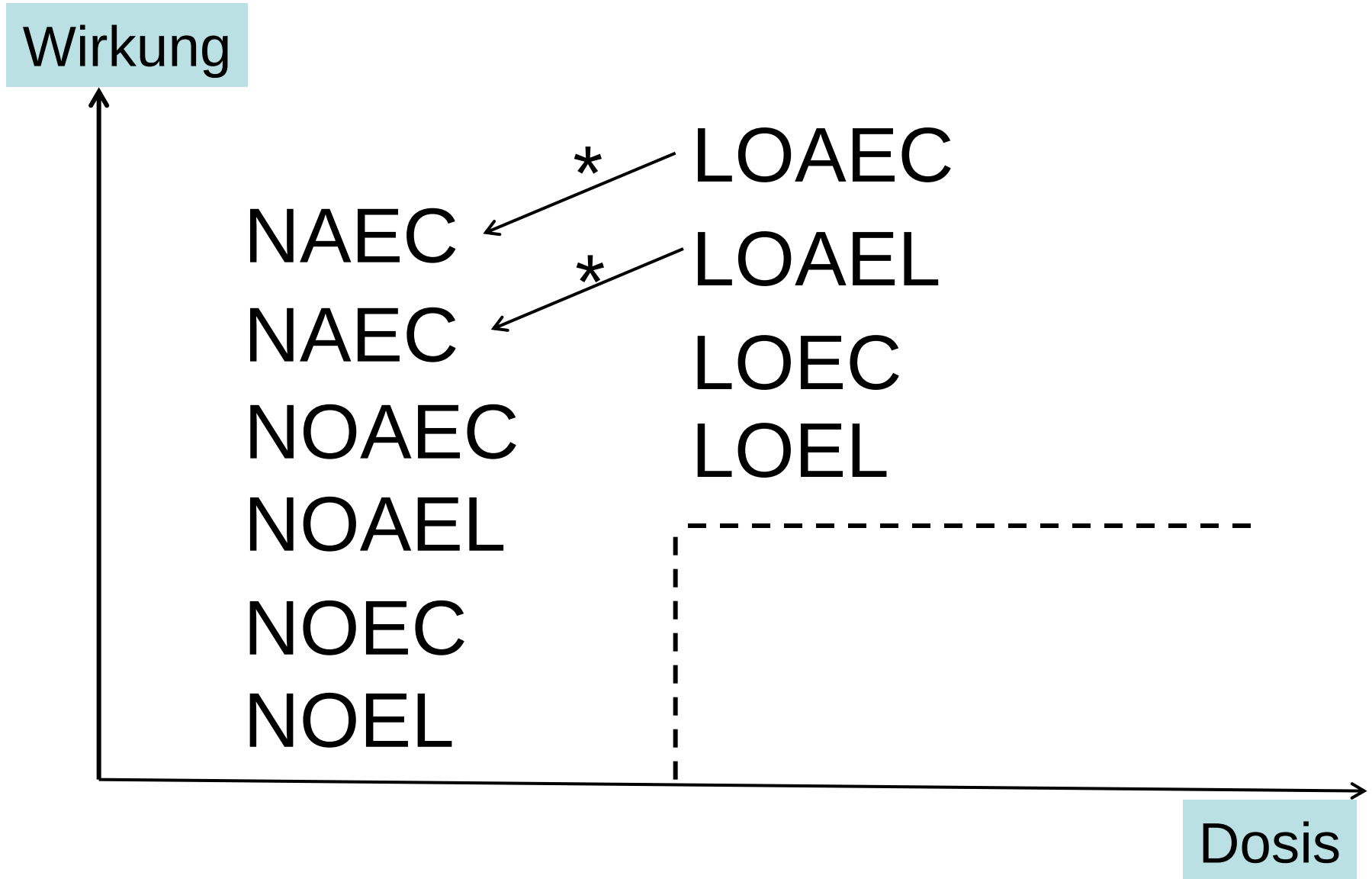


Institut und Poliklinik für
Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin



FRIEDRICH-ALEXANDER
UNIVERSITÄT
ERLANGEN-NÜRNBERG

MEDIZINISCHE FAKULTÄT



Dosis-Wirkungs-Kurve für ein Individuum

Auf der Abszisse ist die Dosis (Menge) aufgetragen
Auf der Ordinate die Wirkung in Prozent.

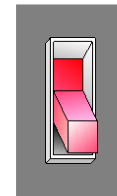
Die *Steilheit* der Kurve gibt Auskunft darüber, wie breit das Spektrum zwischen einer minimal messbaren Wirkung und der Maximalwirkung eines Stoffes ist.

Dosis-Wirkungs-Kurve für eine Gruppe von Individuen

Auf der Abszisse wird die Dosis (Menge) aufgetragen.
Auf der Ordinate wird der prozentuale Anteil der Individuen der Gruppe aufgetragen, der bei der entsprechenden Dosis die Wirkung zeigt.

Die mittlere Effektivdosis (ED_{50} - LD_{50}) gibt beispielsweise an, welche Dosis bei 50 % der Individuen zur Wirkung führt.

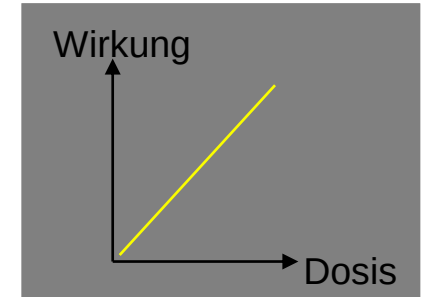
"Alles-oder-Nichts-Reaktion"



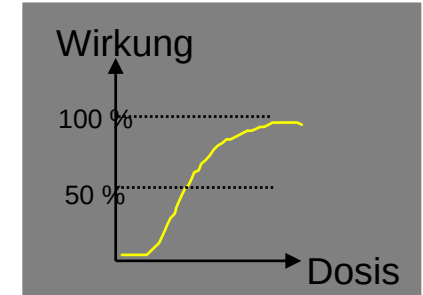
ja

nein

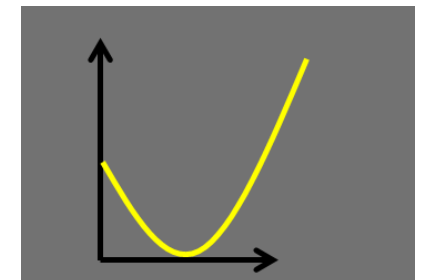
lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung



nicht lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung



„u“-förmige Dosis-Wirkungs-Beziehung
(Hormesis)



J-förmige Kurve



Hinsichtlich des Dosis-Wirkungsverhaltens besteht offensichtlich eine J-förmige Kurve. Die überwiegende Anzahl der Studien zeigt einen protektiven Effekt von täglich bis zu drei „Standard-Drinks“ für Männer und ein bis zwei „Standard-Drinks“ für Frauen, einzelne Studien finden jedoch auch kardiovaskulär schützende Effekte bei höherem Alkoholkonsum.

Vitamin-A-Mangel

Nachtblindheit
Akne
Appetitlosigkeit
Wachstumsstörungen,
Gewebeschäden,
Infekte,

. . .

Hypervitaminose

Kopfschmerzen, Schwindel,
Erbrechen, Müdigkeit
trockene, raue Haut
aufgeplatzte Lippen,
Knochenschmerzen.
Muskelschmerzen

. . .

Strahlenhormesis

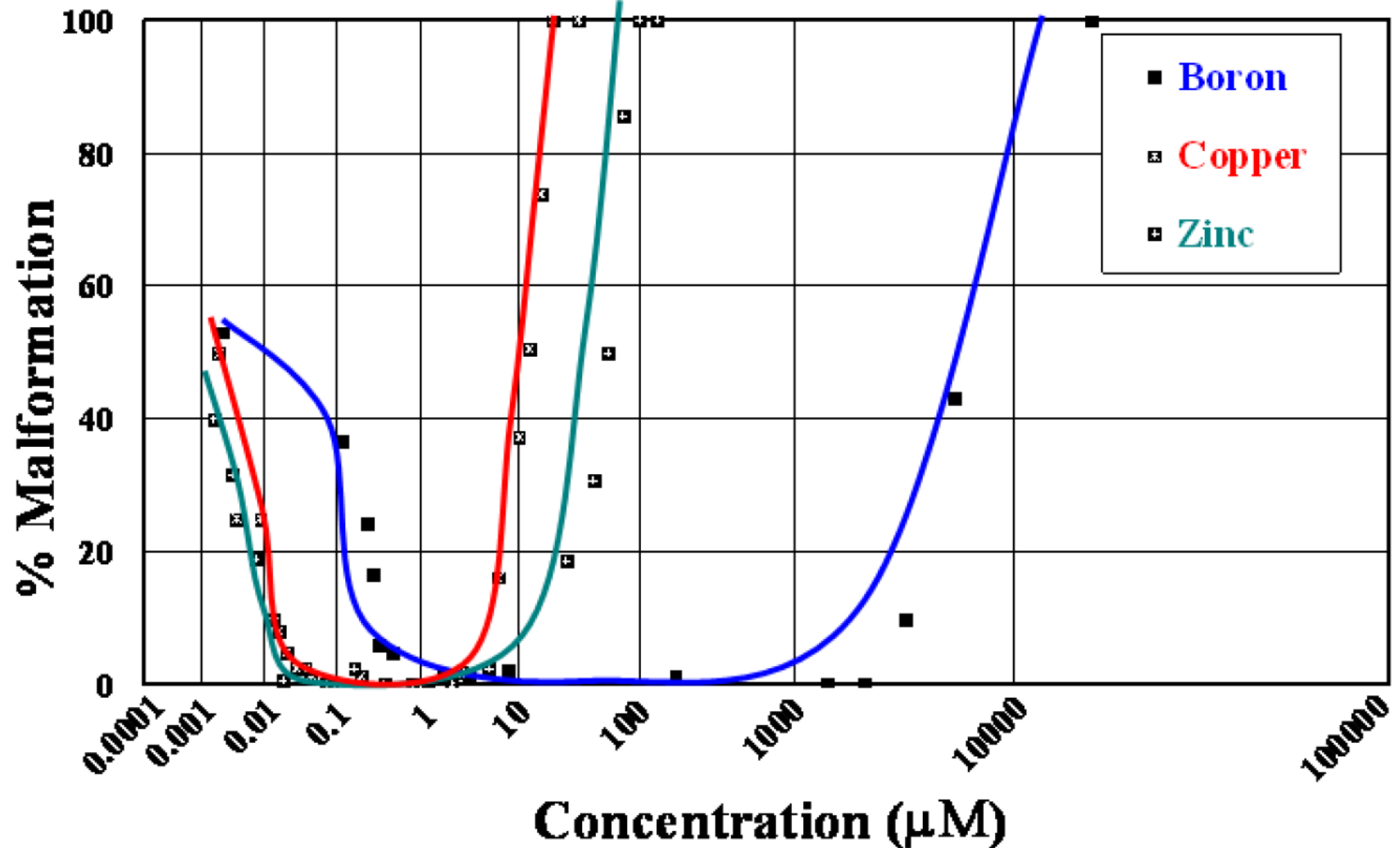
hormetischer Effekt von ionisierender Strahlung (Radioaktivität).

Mitohormesis

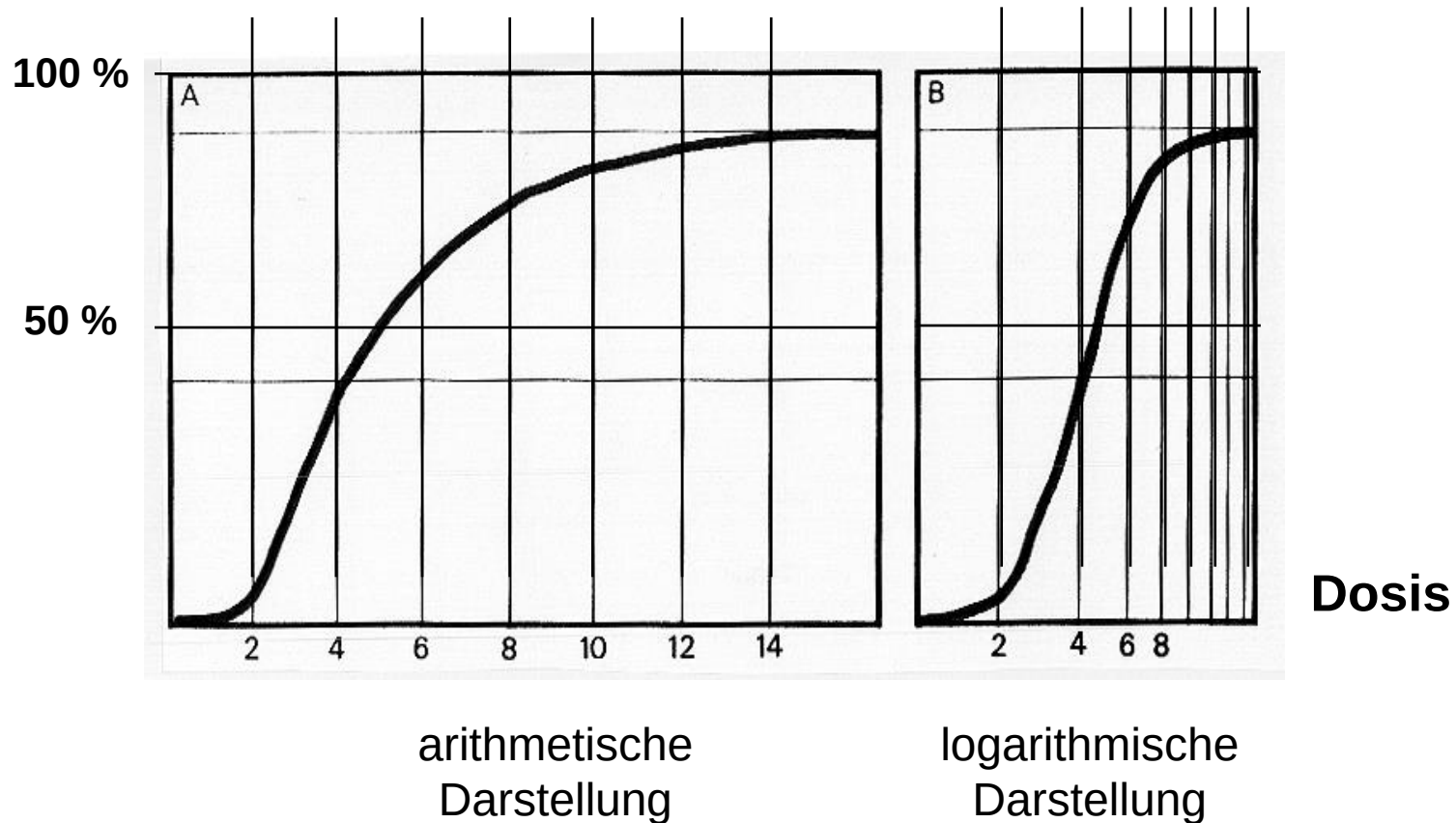
biochemischer Prozess, bei welchem die Aktivierung von Mitochondrien zu einer Vermehrung von freien Radikalen in der Zelle führt, welche letztlich zu einer Aktivierung der zelleigenen Abwehr gegen Sauerstoffradikale führt.

Mutation durch chemische Kanzerogene

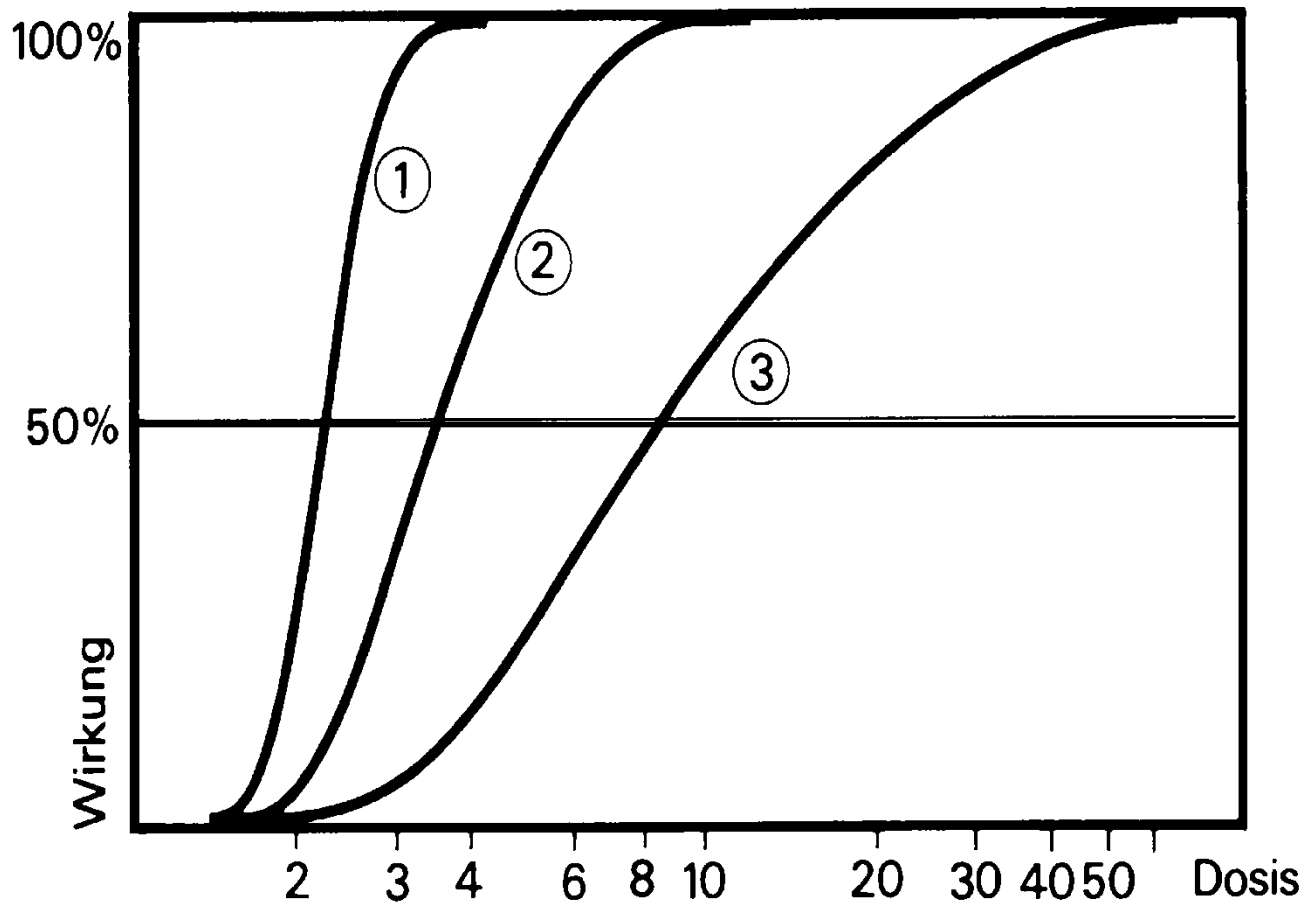
Kanzerogenese im Tierversuch



Wirkung



Dosis



Luftgrenzwerte

1. MAK	DFG
2. AGW	AGS
3. ERB	
4. OEL	SCOEL
5. IOEL	EU Parlament
6. BOEL	
7. DNEL	Industrie
8. DMEL	

Biomonitoringgrenzwerte

1. BAT	DFG
2. BGW	AGS
3. BLV	SCOEL
4. Äquivalenzwerte	AGS

Gesamte Rechtsvorschrift für Grenzwerteverordnung 2011, Fassung vom 10.09.2013

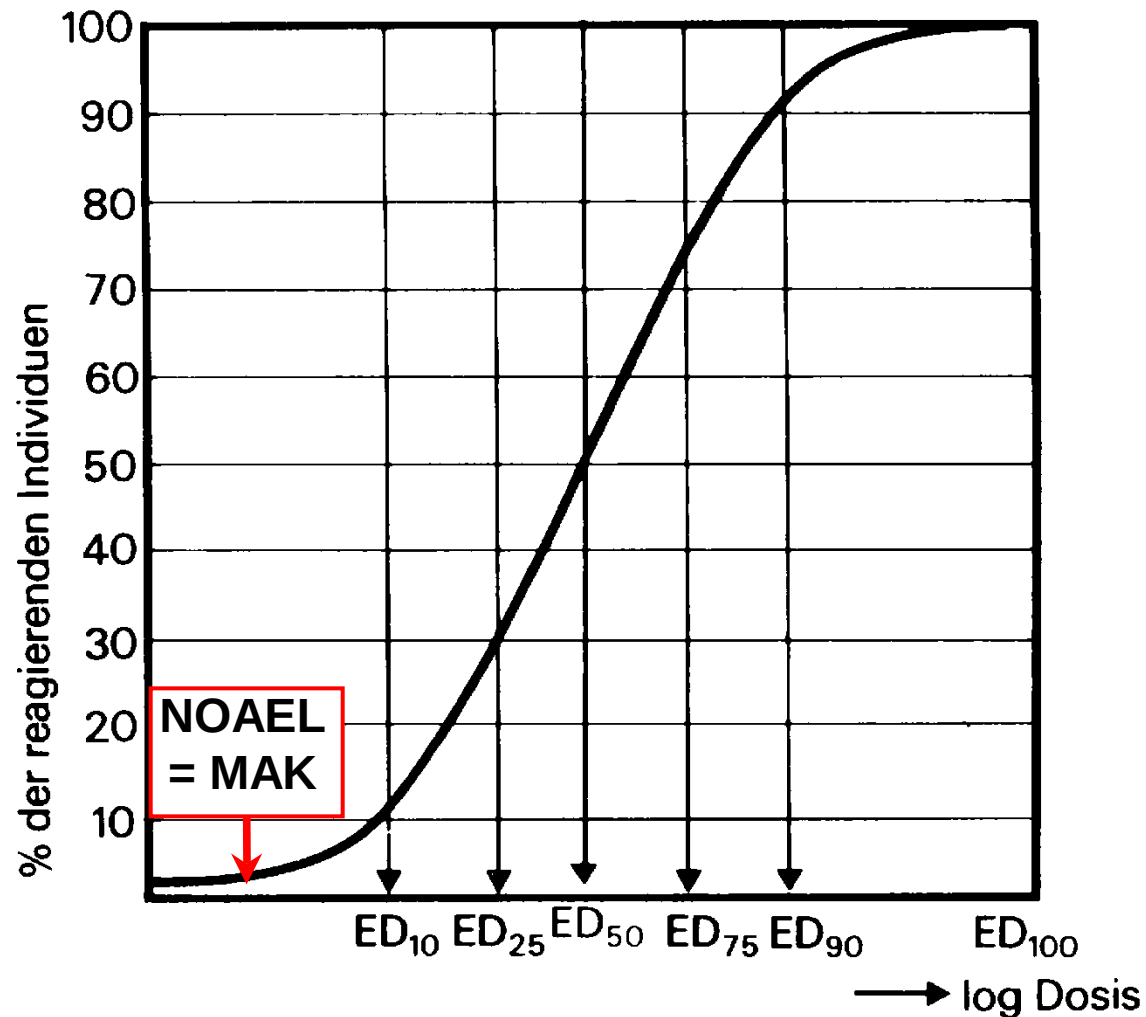
**Verordnung des Bundesministers für Arbeit, Soziales und
Konsumenschutz über Grenzwerte für Arbeitsstoffe sowie über
krebserzeugende und über fortpflanzungsgefährdende
(reproduktionstoxische) Arbeitsstoffe (Grenzwerteverordnung
2011 – GKV 2011)**

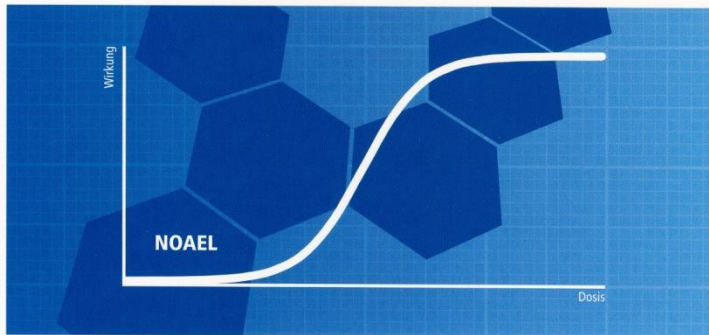
1. Abschnitt: Grenzwerte

Maximale Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Werte)

§ 2. (1) Als MAK-Werte i.S.d. § 45 Abs. 1 ASchG werden die in Anhang I
(Stoffliste mit MAK-Werten und TRK-Werten)
angeführten Werte festgelegt.

(2) MAK-Werte werden für gesunde Personen im erwerbsfähigen Alter festgelegt. Bei Einhaltung der MAK-Werte wird im Allgemeinen die Gesundheit von ArbeitnehmerInnen nicht beeinträchtigt und werden diese nicht unangemessen belastet. Im Einzelfall, insbesondere bei schwangeren oder stillenden Arbeitnehmerinnen, kann jedoch auch bei Einhaltung der MAK-Werte eine gesundheitliche Beeinträchtigung oder unangemessene Belastung nicht ausgeschlossen werden.





MAK- und BAT-Werte-Liste 2013

Senatskommission zur Prüfung
gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe

Mitteilung 49

WILEY-VCH

DFG

34 Mitglieder, ständige Gäste, Gäste,
Ad-hoc-Sachverständige, darunter

Epidemiologen,
Arbeitsmediziner (n = 12)
Toxikologen
Pathologen
Analytiker
Wissenschaftler aus angrenzenden Disziplinen

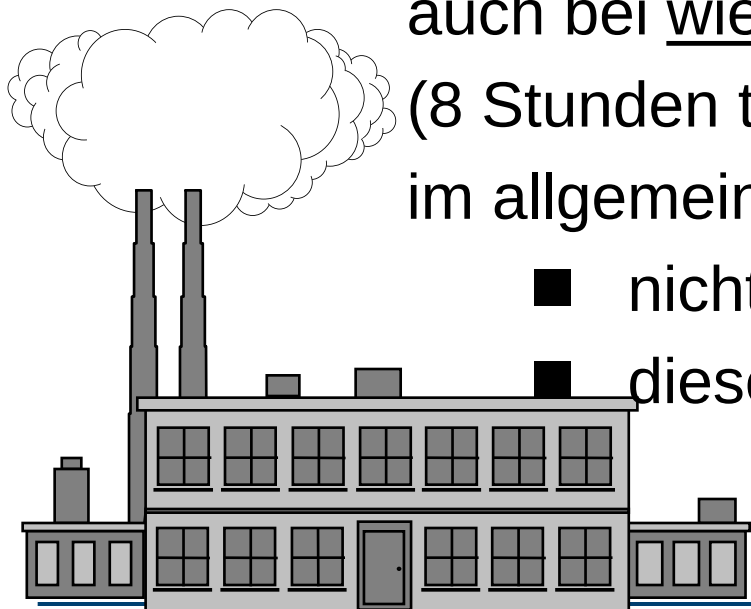
Wissenschaftliches Sekretariat

Maßgebend sind [bei der Ableitung der MAK Werte] wissenschaftlich fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes, nicht die technischen und wirtschaftlichen Möglichkeiten der Realisation in der Praxis.

Der **MAK-Wert** ist die

höchstzulässige Konzentration eines Arbeitsstoffes in der Luft am Arbeitsplatz (Schichtmittelwert), die nach gegenwärtigem Stand der Kenntnis auch bei wiederholter und langfristiger Exposition (8 Stunden täglich bzw. 40 Stunden wöchentlich) im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten

- nicht beeinträchtigt und
- diese nicht unangemessen belästigt.



- ausreichende toxikologische, arbeitsmedizinische und industriehygienische Erfahrungen beim Umgang mit dem Stoff
- Erfahrungen am Menschen haben bei der Beurteilung Vorrang vor Tierversuchen

Die Ableitung eines MAK-Wertes orientiert sich an dem NOAEL für den empfindlichsten Endpunkt mit gesundheitlicher Relevanz.

Ein NOAEL ist nicht mit einer Wirkungsschwelle gleichzusetzen, da diese wissenschaftlich nicht definierbar ist.

Die Adversität der Effekte ist zu beurteilen.

Zur Zeit existieren keine einheitlichen Definitionen für einen „adversen“ Effekt,

Ableitung aus Erfahrungen beim Menschen

Studien an Freiwilligen unter kontrollierten Bedingungen

akute Effekte nach einmaliger Exposition

irritative oder zentralnervös dämpfende Wirkungen als kritische Effekte.

Arbeitsmedizinische Untersuchungen und epidemiologische Studien

Zu berücksichtigen

- Studienansatz,
- Analytik, Messstrategie ,
- Mischexpositionen,
- Beachtung von Bias und Confounding

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

Ableitung aus tierexperimentellen Untersuchungen

Problematik

der Speziesübertragung
eingeschränkten Gruppengrößen

Vorteile

genaue Expositionscharakterisierung,
ausgedehnten Untersuchungsumfang
Möglichkeit, eine Dosis-Wirkungsbeziehung und NOAELs zu erfassen.

Zur Übertragung einer oralen Dosis aus einem Tierversuch

auf eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz

benutzt die Kommission bei Fehlen stoffspezifischer Daten zur Toxikokinetik ein Verfahren, das im Wesentlichen mit dem im Richtliniendokument zur Ableitung von Derived-No-Effect-Levels (Guidance on Information Requirements and Chemical Safety Assessment, Chapter R.8, ECHA 2008) beschriebenen übereinstimmt.

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

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

Die Umrechnung erfolgt mit folgender Formel:

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

Beispiel: Dosis von 1 mg/kg KG bei der Ratte, stoffspezifische orale Resorption 80%

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

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

Transparenz in der Expertenbewertung

- „aber ich sage Euch....“ gilt nicht mehr
- Benennung von Konventionen
- Charakterisierung von Standardausgangswerten
- Ausweisung der Unsicherheiten
- Checkliste (Kriterien)
- Dennoch: Spezialwissen ist essentiell
- Gefahr: formalisiertes Vorgehen ohne expert judgement

BekGS 901 – Seite - 1 -

Ausgabe April 2010

GMBL 2010 Nr. 32 S. 691-696 (v. 21.5.2010)

Bekanntmachung zu Gefahrstoffen	Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten	BekGS 901
------------------------------------	--	-----------

Die Bekanntmachungen zu Gefahrstoffen (BekGS) geben den Stand der sicherheitstechnischen, arbeitsmedizinischen, hygienischen sowie arbeitswissenschaftlichen Anforderungen an Gefahrstoffe hinsichtlich Inverkehrbringen und Umgang wieder. Sie werden vom

Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS)

aufgestellt und von ihm der Entwicklung entsprechend angepasst.

2 Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage

2.1 Hinweise zur Vorgehensweise

(1) In der Regel liegen für die zu bewertenden Stoffe keine ausreichenden Berichte zu Befunden bei Arbeitnehmern und häufig auch toxikologische Daten nur in begrenztem Umfang vor. Infolgedessen sind zur Ableitung des jeweiligen AGW verschiedene Extrapolationsschritte durchzuführen. Für die einzelnen Extrapolationsschritte werden nachfolgend Standardfaktoren angegeben, die immer dann anzuwenden sind, wenn keine stoffspezifischen Informationen vorliegen.

Zeitextrapolation:

SA → SC: 2

SC → C: 2

SA → C: 6

Interspeziesextrapolation:

Ratte: 4; Maus: 7

Intrapeziesextrapolation:

Toxikokinetik: 2

+ Toxikodynamik: 2-3 = 5

⇒ Maximale Gesamtfaktoren

(Beispiel: Systemischer Effekt, Maus, subakut oral)

$$\text{Gesamtfaktor} = 6 \times 7 \times 5 = 210$$

Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

DNEL **Derived No-Effect Level**

DMEL **Derived Minimal-Effekt Level**

DNEL = Expositionshöhe, unterhalb deren der Stoff
zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen
Gesundheit führt.

Beurteilungswert für das Risikomanagement

Zeitextrapolation:

SA → SC: 2

SC → C: 2

SA → C: 6

Interspeziesextrapolation:

Ratte: 4; Maus: 7

Intrapeziesextrapolation:

Toxikokinetik: 2

+ Toxikodynamik: 2-3 = 5

+ Aufnahme (ruhende Ratte/arbeitender Mensch): 2

+ Unsicherheitsfaktor: 2

Gesundheit und Umwelthygiene Richtwerte für die Innenraumlufth

Die Richtwerte I und II

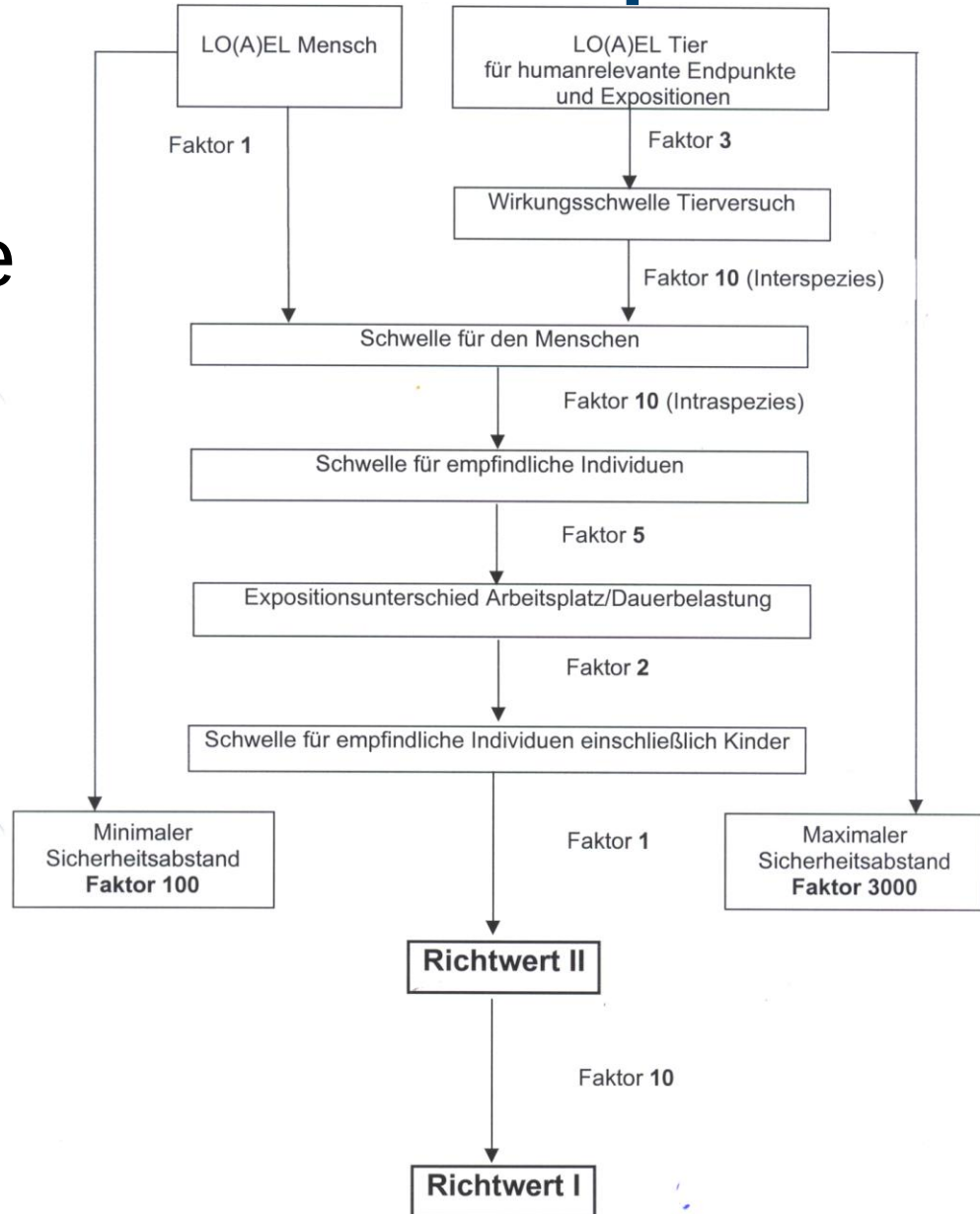
Innenraumlufth-Richtwerte für einzelne Stoffe erarbeitet die ad-hoc-Arbeitsgruppe nach dem Basisschema.

Richtwert II ist ein wirkungsbezogener Wert, der sich auf die gegenwärtigen toxikologischen und epidemiologischen Kenntnisse zur Wirkungsschwelle eines Stoffes unter Einführung von Unsicherheitsfaktoren stützt.

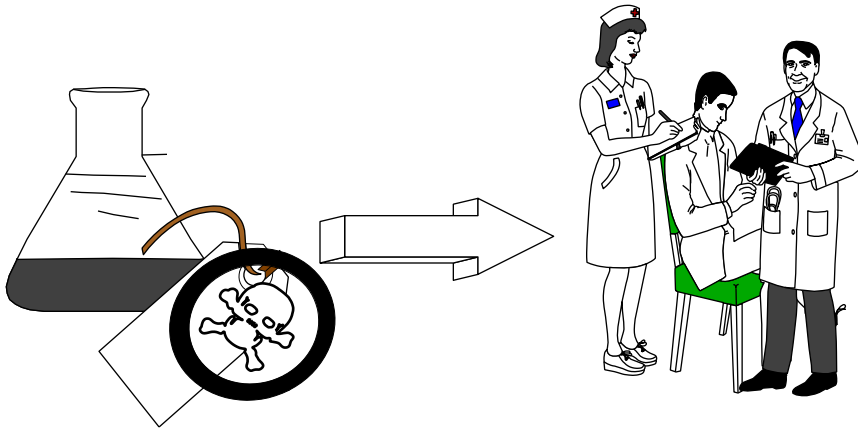
Richtwert I (Vorsorgerichtwert) beschreibt die Konzentration eines Stoffes in der Innenraumlufth, bei der bei einer Einzelstoffbetrachtung nach gegenwärtigem Erkenntnisstand auch dann keine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erwarten ist, wenn ein Mensch diesem Stoff lebenslang ausgesetzt ist.

Richtwert	I (mg/m ³)	II (mg/m ³)	MAK 2013 (mg/m ³)	Jahr
Ethylbenzol	2	0,2	88	2012
Quecksilber (als metallischer Dampf)	0,00035	0,000035	0,02	1999
Styrol	0,3	0,030	86	1998
Toluol	3	0,3	190	1996

Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft



Diagnose und Gefahrstoffe



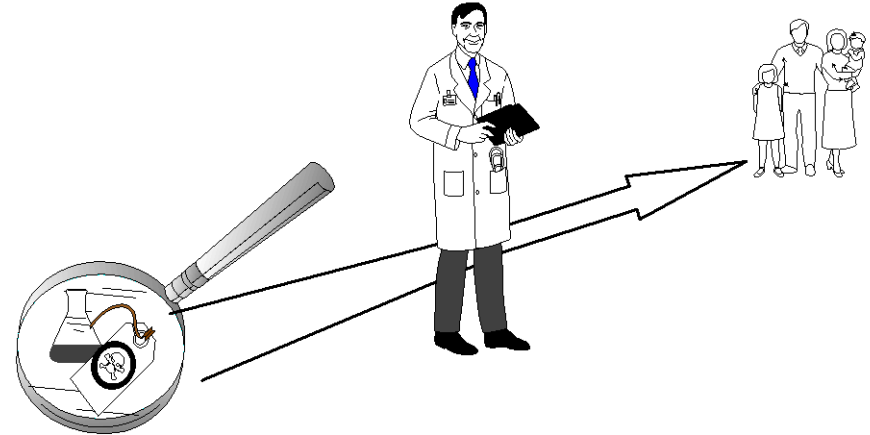
Dosis-Wirkungs-Beziehung

Wechselwirkungen

Allergische Pathomechanismen

Genetische Suszeptibilität

Gefahrstoffe und Prävention



(Un)Sicherheitsfaktoren:

LOAEL	-> NOAEL	Faktor 3
Tier	-> Mensch	Faktor 10
Mensch	-> Suszeptibilität	Faktor 10
8 Std.	-> Dauerbelast.	Faktor 5
Erwachs.->	Kind, Greis	Faktor 2
Richtwert	-> Zielwert	<u>Faktor 10</u>
		Faktor 30 000