

# Allgemeine Vorbemerkungen

Für die betriebliche Praxis hat sich die Begrenzung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe in der Arbeitsplatzluft durch Festsetzung von maximalen Arbeitsplatzkonzentrationen weltweit als sinnvoll und nützlich erwiesen. Dank dieser Strategie der Primärprävention sind in der Bundesrepublik Deutschland seit Veröffentlichung der ersten MAK-Werte-Liste durch die DFG-Senatskommission für gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe im Jahre 1958 auf dem Gebiet des medizinischen Arbeitsschutzes beachtliche Erfolge erzielt worden.

Da die MAK-Werte wissenschaftlich jedoch eher auf den Gesundheitsschutz von Beschäftigungsgruppen ausgerichtet sind, läßt sich aus ihnen nicht herleiten, welche Gesundheitsrisiken im Einzelfall verbleiben. Diese Tatsache hat die Arbeitsstoffkommission veranlaßt, in der Präambel zur MAK-Werte-Liste darauf hinzuweisen, daß die tatsächliche oder vermeintliche Einhaltung eines MAK-Wertes nicht von der ärztlichen Überwachung des Gesundheitszustandes der exponierten Personen entbinden kann. Im gleichen Sinne muß die Äußerung der Weltgesundheitsorganisation verstanden werden, daß Schadstoffmessungen in der Arbeitsplatzluft einen Gesundheitsschaden niemals ausschließen oder nachweisen können. Die Gründe hierfür sind vielfältig. Unter laborexperimentellen Bedingungen bestehen zwar bei inhalativer Aufnahme eines Arbeitsstoffes im Fließgleichgewicht mit Funktionen der Pharmakokinetik formulierbare Beziehungen zwischen der Höhe der atmosphärischen Schadstoffkonzentrationen und dem Ausmaß der Gesundheitsstörung. Am Arbeitsplatz können aber Randbedingungen wirksam werden, die diese Dosis-Wirkungs-Relationen individuell modifizieren. Hierzu gehören unter anderem:

- Schwankungen der über die Lungen aufgenommenen Stoffmengen in Abhängigkeit von der Größe des Atemminutenvolumens und damit der Schwere der körperlichen Arbeit,
- Möglichkeit einer perkutanen Stoffaufnahme,
- intra- und interindividuelle Abweichungen im Stoffwechsel- und Ausscheidungsverhalten eines Stoffes,
- Interaktionen mit anderen chemischen oder physikalischen Belastungen am Arbeitsplatz,
- persönliche Hygiene am Arbeitsplatz,
- außerberufliche chemische oder physikalische Belastungen,
- gesundheitliche Vorschäden.

Im Einzelfall ist die Vielzahl der wirksam werdenden Randbedingungen allerdings kaum konkretisier- und quantifizierbar. Sie lassen sich aber individuell anhand geeigneter Parameter im biologischen Material quasi als Summationsbild erfassen.

Vor diesem Hintergrund hat die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft 1979 als Pendant zu ihrer Arbeitsgruppe „Aufstellung von MAK-Werten“ eine Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ eingesetzt. Diese Arbeitsgruppe wurde beauftragt, zunächst Grundsätze zur Individualprävention auf der Basis biologischer Indikatoren zu erarbeiten und zukünftig die entsprechenden stoffspezifischen Beurteilungskriterien aufzustellen. Seitdem hat die Arbeitsgruppe ein Grundkonzept zur praktischen Bedeutung und Benutzung sowie wissenschaftlichen Begründung solcher Indikatoren formuliert und exemplarisch für einige Arbeitsstoffe entsprechende Werte aufgestellt. Begrifflich wurde dabei für die beim Menschen höchstzulässige Quantität eines Arbeitsstoffes bzw. Arbeitsstoffmetaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von seinem normalen Wert die Bezeichnung „Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert (BAT-Wert)“ in Vorschlag gebracht. BAT-Werte sind als Höchstwerte für Einzelpersonen konzipiert.

Mitteilungen aus Fachkreisen, die neue Gesichtspunkte für die Begründung der BAT-Werte und Ansätze zu einer kritischen Überprüfung der BAT-Werte liefern können, werden von der Arbeitsgruppe gern entgegengenommen.

## **A Bedeutung und Benutzung von BAT-Werten**

### **Definition**

Der BAT-Wert (**B**iologischer **A**rbeitsstoff-**T**oleranz-**W**ert) ist die beim Menschen höchstzulässige Quantität eines Arbeitsstoffes bzw. Arbeitsstoffmetaboliten oder die dadurch ausgelöste Abweichung eines biologischen Indikators von seiner Norm, die nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnis im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten auch dann nicht beeinträchtigt, wenn sie durch Einflüsse des Arbeitsplatzes regelmäßig erzielt wird. Wie bei den MAK-Werten wird in der Regel eine Arbeitsstoffbelastung von maximal 8 Stunden täglich und 40 Stunden wöchentlich zugrundegelegt.

Die so abgeleiteten BAT-Werte sind in der Praxis auch auf abweichende Arbeitszeitschemata übertragbar, ohne daß hierfür Korrekturfaktoren anzuwenden sind. BAT-Werte können als Konzentrationen, Bildungs- oder Ausscheidungsraten (Menge/Zeiteinheit) definiert sein. BAT-Werte sind als Höchstwerte für gesunde Einzelpersonen konzipiert. Sie werden unter Berücksichtigung der Wirkungscharakteristika der Arbeitsstoffe und einer angemessenen Sicherheitsspanne in der Regel für Blut oder Urin aufgestellt. Maßgebend sind dabei arbeitsmedizinisch-toxikologisch fundierte Kriterien des Gesundheitsschutzes.

## Voraussetzungen

BAT-Werte können definitionsgemäß nur für solche Arbeitsstoffe angegeben werden, die über die Lunge und/oder andere Körperoberflächen in nennenswertem Maße in den Organismus eintreten. Weitere Voraussetzungen für die Aufstellung eines BAT-Wertes sind ausreichende arbeitsmedizinische und toxikologische Erfahrungen mit dem Arbeitsstoff, wobei sich die Angaben auf Beobachtungen am Menschen stützen sollen. Die verwertbaren Erkenntnisse müssen mittels zuverlässiger Methoden erhalten worden sein. Für die Neuaufnahme und jährliche Überprüfung von BAT-Werten sind Anregungen und Mitteilungen über Erfahrungen am Menschen erwünscht.

## Ableitung

Der Ableitung eines BAT-Wertes können verschiedene Konstellationen wissenschaftlicher Daten zugrundeliegen, die eine quantitative Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung ausweisen und daher eine Verknüpfung zwischen MAK- und BAT-Wert gestatten. Dies sind:

- Studien, die direkte Beziehungen zwischen Stoff-, Metabolit- oder Adduktkonzentrationen im biologischen Material (innere Belastungen) und adversen Effekten auf die Gesundheit aufzeigen,
- Studien, die eine Beziehung zwischen einem biologischen Indikator (Beanspruchungsparameter) und adversen Effekten auf die Gesundheit ausweisen.

Hinsichtlich geschlechtsspezifischer Faktoren bei der Festsetzung von BAT-Werten gilt:

1. Die Variationsbreite der die Toxikokinetik beeinflussenden anatomischen und physiologischen Unterschiede ist bereits innerhalb der Geschlechter sehr erheblich und überlappt sich zwischen den Geschlechtern.
2. Die dadurch bedingten geschlechtsspezifischen Unterschiede in der Toxikokinetik bewegen sich in einem Bereich, der gegenüber der Unsicherheit der Grenzwertfestsetzung zu vernachlässigen ist.
3. Im Zustand der Schwangerschaft können besondere Verschiebungen in der Toxikokinetik von Fremdstoffen eintreten. Die praktische Bedeutung dieser Unterschiede ist jedoch limitiert, so daß für den Gesundheitsschutz am Arbeitsplatz vor allem die Beeinflussung der Leibesfrucht von Bedeutung ist.

**Begründung**

Zur Erläuterung, welche Gründe für die Festlegung von BAT-Werten maßgeblich waren, gibt die Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe diese Ringbuchsammlung heraus. Unter kritischer Wichtung des Wissensstandes werden hier die Werte für die Parameter kommentiert, die sich in der arbeitsmedizinischen Praxis als sinnvoll erwiesen haben.

Die Kommission stützt sich in aller Regel nur auf die im wissenschaftlichen Schrifttum veröffentlichten Arbeiten. Soweit erforderlich können auch andere Quellen zitiert werden, zum Beispiel unveröffentlichte interne Firmenunterlagen. Sie werden im Literaturverzeichnis der Begründung als solche kenntlich gemacht. Die vollständigen Unterlagen werden der Kommission zur Verfügung gestellt und im wissenschaftlichen Sekretariat niedergelegt. Wird von Dritten aufgrund des Literaturzitats in der Begründung Auskunft zu den zitierten internen Unterlagen erbeten, so wird diese schriftlich vom Kommissionsvorsitzenden im von diesem erforderlich gehaltenen Umfang erteilt. Einsicht in die Firmenunterlagen wird Dritten nicht gewährt. Kopien, auch auszugsweise, werden nicht zur Verfügung gestellt.

**Zweck**

BAT-Werte dienen im Rahmen spezieller ärztlicher Vorsorgeuntersuchungen dem Schutz der Gesundheit am Arbeitsplatz. Sie stellen eine Grundlage dar zur Beurteilung der Bedenklichkeit oder Unbedenklichkeit vom Organismus aufgenommener Arbeitsstoffmengen. Beim Umgang mit hautresorbierbaren Arbeitsstoffen erlaubt nur das biologische Monitoring eine Erfassung der individuellen Belastung. Bei der Anwendung der BAT-Werte sind die ärztlichen Ausschlußkriterien nach den Berufsgenossenschaftlichen Grundsätzen für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen zu berücksichtigen.

Der BAT-Wert ist nicht geeignet, biologische Grenzwerte für langdauernde Belastungen aus der allgemeinen Umwelt, etwa durch Verunreinigungen der freien Atmosphäre oder von Nahrungsmitteln, anhand konstanter Umrechnungsfaktoren abzuleiten.

**Zusammenhänge zwischen BAT- und MAK-Werten**

Unter laborexperimentellen Bedingungen bestehen bei inhalativer Aufnahme im Fließgleichgewicht eines Arbeitsstoffes mit Funktionen der Pharmakokinetik formulierbare Beziehungen zwischen BAT- und MAK-Werten. Aufgrund der am Arbeitsplatz bestehenden Randbedingungen sind jedoch im konkreten Fall aus dem ar-

beitsstoffspezifischen biologischen Wert nicht ohne weiteres Rückschlüsse auf die bestehende Arbeitsstoffkonzentration in der Arbeitsplatzluft zulässig. Neben der Aufnahme über die Atemwege kann nämlich noch eine Reihe anderer Faktoren das Ausmaß der Arbeitsstoffbelastung des Organismus bestimmen; solche Faktoren sind z. B. Schwere der körperlichen Arbeit (Atemminutenvolumen), Hautresorption oder Abweichungen des Stoffwechsel- und Ausscheidungsverhaltens eines Arbeitsstoffes.

Bei der Evaluierung von Feldstudien, die die Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung beschreiben, bestehen daher besondere Probleme bei hautresorbierbaren Arbeitsstoffen. Erfahrungsgemäß treten bei solchen Stoffen häufig Diskrepanzen zwischen den einzelnen Studien auf. Diese Diskrepanzen werden auf unterschiedlich starke Hautbelastungen bei den Studien zurückgeführt. Bei der Bewertung solcher Studien im Hinblick auf den Zusammenhang zwischen MAK- und BAT-Werten soll den Studien Vorzug eingeräumt werden, in denen die Hautresorption nach Lage der Daten die geringere Rolle spielt.

Bei gut hautresorbierbaren Arbeitsstoffen mit niedrigem Dampfdruck besteht in der Regel keine Korrelation zwischen äußeren und inneren Belastungen. Für diese Stoffe (siehe auch TRGS 150) kann ein BAT-Wert oft nur anhand einer Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung (Effekt) abgeleitet werden.

Zudem zeigen die Arbeitsstoffe in der Arbeitsplatzluft oft zeitliche Schwankungen, denen die biologischen Werte mehr oder minder stark gedämpft folgen können. Dementsprechend entbindet die Einhaltung von BAT-Werten nicht von einer Überwachung der Arbeitsstoffkonzentrationen in der Luft. Dies gilt insbesondere für lokal reizende und ätzende Arbeitsstoffe. Bei der Bewertung von makromolekularen Fremdstoffaddukten ist ferner die Persistenz dieser Addukte zu berücksichtigen, so daß sich zwangsläufig Diskrepanzen zwischen den äußeren Expositionsprofilen und den Verhalten der biologischen Parameter ergeben. Ähnliche Überlegungen gelten für alle stark kumulierenden Stoffe wie Schwermetalle und polyhalogenierte Kohlenwasserstoffe.

Unabhängig von den aufgezeigten Störeinflüssen und der dadurch bedingten, unterschiedlichen Definition sind bei der Aufstellung von BAT- und MAK-Werten die im allgemeinen gleichen Wirkungsäquivalente zugrunde gelegt. Bei Stoffen, bei denen jedoch der MAK-Wert nicht aufgrund systemischer Wirkungen, sondern aufgrund von Reizerscheinungen an Haut und Schleimhäuten festgelegt ist, kann sich der BAT-Wert an einer „kritischen Toxizität“ orientieren, die aus einer systemischen inneren Belastung resultiert. In solchen Ausnahmefällen können die Begründungen der MAK- und BAT-Werte auf unterschiedlichen Endpunkten beruhen. In diesem Fall ist eine Parallelität von MAK- und BAT-Wert nicht notwendigerweise gegeben.

## Überwachung

Der durch die Aufstellung von BAT-Werten erstrebte individuelle Gesundheitsschutz kann durch die periodische, quantitative Bestimmung der Arbeitsstoffe bzw. ihrer Stoffwechselprodukte in biologischem Material oder biologischer Parameter überwacht werden. Die dabei verwendeten Untersuchungsmethoden sollten für die Beantwortung der anstehenden Frage diagnostisch hinreichend spezifisch und empfindlich, für den Beschäftigten zumutbar und für den Arzt praktikabel sein. Der Zeitpunkt der Probengewinnung ist so zu planen, daß diese den Expositionsverhältnissen am Arbeitsplatz sowie dem pharmakokinetischen Verhalten des jeweiligen Arbeitsstoffes gerecht wird („Meßstrategie“). In der Regel wird insbesondere bei kumulierenden Stoffen eine Probengewinnung am Ende eines Arbeitstages nach einer längeren Arbeitsperiode (Arbeitswoche) dieser Forderung Rechnung tragen.

Bei Expositionen gegenüber gasförmigen Stoffen, die schnell metabolisiert werden und deren Blut/Luft-Verteilungskoeffizient größer als 10 ist, muß berücksichtigt werden, daß die resultierenden Blut- und Gewebekonzentrationen mit der Intensität der körperlichen Tätigkeiten positiv korrelieren.

Für das Arbeiten auf Druckluftbaustellen läßt sich für Blut- und Gewebekonzentrationen inhalierter gasförmiger Stoffe eine positive Korrelation zu den Überdruckbedingungen ableiten. In solchen Fällen ist die Einhaltung des BAT-Wertes häufiger zu überprüfen, da der BAT-Wert im Vergleich zu Arbeiten unter Normaldruck bereits bei niedrigeren externen Belastungen erreicht wird.

Als Untersuchungsmaterialien kommen Vollblut-, Serum- oder Urinproben zum Einsatz, in Einzelfällen unter bestimmten Voraussetzungen Alveolarluftproben. Speichel- und Haaranalysen sind für ein arbeitsmedizinisches Biomonitoring nicht geeignet.

Die verwendeten Analysemethoden sollten präzise sein und richtige Ergebnisse liefern sowie unter den Bedingungen der statistischen Qualitätssicherung durchgeführt werden. Die Arbeitsgruppe „Analytische Chemie“ der Kommission hat mit der Sammlung „Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material“ Methoden zusammengestellt, die in diesem Zusammenhang als erprobt gelten können.

Bei unmittelbarem Hautkontakt zu Arbeitsstoffen, die mit „H“ gekennzeichnet sind, ist die Einhaltung der BAT-Werte zu überprüfen oder im Falle krebserzeugender Stoffe die innere Belastung anhand der EKA zu beurteilen (TRGS 150).

## **Beurteilung von Untersuchungsdaten**

Wie jedes Laboratoriumsergebnis können auch toxikologisch-analytische Daten nur aus der Gesamtsituation heraus gewertet werden. Neben den sonstigen ärztlichen Befunden sind dabei insbesondere

- die Dynamik pathophysiologischer Vorgänge,
  - kurzfristig der Einfluß von Erholungszeiten,
  - langfristig der Einfluß von Alterungsvorgängen,
  - die speziellen Arbeitsplatzverhältnisse,
  - intensive körperliche Aktivität und ungewöhnliche atmosphärische Druckbedingungen
- sowie Hintergrundbelastungen in Einzelfällen zu berücksichtigen.

Ergebnisse von Analysen in biologischem Material unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht. Ihre Beurteilung muß generell dem Arzt vorbehalten bleiben, der hierfür auch die Verantwortung trägt.

BAT-Werte werden aufgrund wissenschaftlicher Erkenntnisse und praktischer ärztlicher Erfahrung erstellt.

## **Allergisierende Arbeitsstoffe**

Allergische Wirkungen können nach Sensibilisierung, z. B. der Haut oder der Atemwege, je nach persönlicher Disposition unterschiedlich schnell und stark durch Stoffe verschiedener Art ausgelöst werden. Die Einhaltung des BAT-Wertes gibt keine Sicherheit gegen das Auftreten derartiger Reaktionen.

## **Krebserzeugende Arbeitsstoffe (eindeutig erwiesen sowie begründet verdächtig)**

Arbeitsstoffe, die als solche, in Form ihrer reaktiven Zwischenprodukte oder ihrer Metaboliten beim Menschen erfahrungsgemäß bösartige Geschwülste zu verursachen vermögen oder für die der starke Verdacht einer Krebsgefährdung auch für den Menschen besteht, werden nicht mit BAT-Werten belegt, da gegenwärtig kein als unbedenklich anzusehender biologischer Wert angegeben werden kann. Die Verwendung dieser Arbeitsstoffe hat daher unter den in Abschnitt III der MAK-Werte-Liste dargestellten Bedingungen zu erfolgen. Krebserzeugende Arbeitsstoffe werden bei der Untersuchung biologischer Proben nicht unter der strengen Definition von BAT-Werten, sondern unter dem Blickwinkel arbeitsmedizinischer Erfahrungen zum Nachweis und zur Quantifizierung der individuellen Arbeitsstoffbelastung berück-

sichtigt. Stoff- bzw. Metabolitenkonzentrationen im biologischen Material, die höher liegen als es der Stoffkonzentration in der Arbeitsplatzluft entspricht, weisen auf zusätzliche, in der Regel perkutane Aufnahmen hin.

Vor diesem Hintergrund werden von der Kommission Beziehungen zwischen der Stoffkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz und der Stoff- bzw. Metabolitenkonzentration im biologischen Material (Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe, **EKA**) aufgestellt. Aus ihnen kann entnommen werden, welche innere Belastung sich bei ausschließlich inhalativer Stoffaufnahme ergeben würde.

Bei Stoffen mit perkutaner Aufnahme („H“ nach dem Stoffnamen bedeutet Gefahr der Hautresorption) gelten sinngemäß die unter „Zusammenhänge zwischen BAT- und MAK-Werten“ gemachten Aussagen.

## **Stoffgemische**

BAT-Werte gelten in der Regel für eine Belastung mit reinen Stoffen. Sie sind nicht ohne weiteres bei einem Umgang mit Zubereitungen (Gemenge, Gemische, Lösungen) anwendbar, die aus zwei oder mehreren toxisch wirkenden Arbeitsstoffen bestehen. Dies gilt insbesondere für BAT-Werte, die auf den Arbeitsstoff selbst oder dessen Stoffwechselprodukte ausgerichtet sind. Bei Zubereitungen, deren Komponenten gleichartige Wirkungseigenschaften zugrunde liegen, kann ein an einem biologischen Parameter orientierter BAT-Wert für eine Abschätzung eines Gesundheitsrisikos hilfreich sein. Voraussetzung hierzu ist, daß der betreffende Parameter in klinisch-funktioneller Hinsicht eine kritische Größe für die in Betracht kommenden Stoffkomponenten darstellt. Die Kommission ist bestrebt, solche biologischen Wirkungskriterien für interferierende Arbeitsstoffe zu definieren und bekanntzugeben.

## **B Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründung von BAT-Werten**

### **Vorbemerkungen**

I. Bei einer Prävention arbeitsstoffbedingter Gesundheitsschäden gewinnt im Rahmen der speziellen arbeitsmedizinischen Vorsorge die Bewertung biologischer Parameter immer mehr an Bedeutung. Der Strategie ärztlichen Handelns liegt dabei ein Denkansatz zugrunde, der sich in anderen Aufgabenfeldern der Arbeitsmedizin schon bewährt hat: das Belastungs-Beanspruchungs-Konzept.

## Belastungs-Beanspruchungs-Konzept

Wie in an deren Bereichen der Arbeitsmedizin werden auch bei toxikologischen Fragestellungen die Begriffe „Belastung“ und „Beanspruchung“ entsprechend den angelsächsischen Begriffen „stress“ und „strain“ verwendet. Unter Belastung ist danach jede Einflußgröße zu verstehen, die im menschlichen Organismus eine Reaktion auslösen kann. Als Beanspruchung werden dagegen Veränderungen bezeichnet, die durch diese Belastung hervorgerufen werden. Dabei können sich für eine in qualitativer und quantitativer Hinsicht konkrete Belastung in der Beanspruchung individuelle Unterschiede dadurch ergeben, daß die durch die Belastung ausgelösten Reaktionen des Organismus infolge der unterschiedlichen Eigenschaften und Fähigkeiten des Menschen eine individuelle Färbung erhalten.

Das Konzept selbst läßt sich am einfachsten an einem Beispiel aus dem technischen Bereich, an der Stabbiegeprobe der Materialprüfung, verdeutlichen. Hier ist einsichtig, daß die Verbiegung (Beanspruchung) des zu prüfenden Stabes nur dann aus einer definierten, auf den Stab einwirkenden Kraft (Belastung) vorhergesagt werden kann, wenn die Materialkonstante bekannt ist. Allgemeiner formuliert bedeutet dies, daß die Größe der individuellen Beanspruchung unter Berücksichtigung der objektiven Belastung nur bei Kenntnis der intervenierenden Variablen (z. B. Funktionsreserve eines Organsystems) beurteilt werden kann.

Das Belastungs-Beanspruchungs-Konzept ist demzufolge ärztlich insofern von besonderer Bedeutung, als es der angeborenen oder erworbenen interindividuellen biologischen Variabilität Rechnung trägt und damit das Individuum in den Mittelpunkt der Betrachtung stellt. Naturgemäß kann dabei die Beanspruchung des Menschen nur durch die ärztliche Untersuchung objektiviert werden.

## Äußere Belastung und Innere Belastung

Unter Arbeitsplatzbedingungen wird der menschliche Organismus mit Arbeitsstoffen typischerweise inhalativ belastet. Die Konzentration des Arbeitsstoffes in der Arbeitsplatzluft als „äußere Belastung“ messend zu beschreiben und in Form von MAK-Werten zu limitieren, ist eine wichtige und unverzichtbare Maßnahme der primären Prävention. Ungleich schwieriger ist es jedoch, im Einzelfall bestehende andere Arten der „äußeren Belastung“ (cutane oder orale Arbeitsstoffkontakte) zu quantifizieren.

Wird ein Arbeitsstoff auf inhalativem, perkutanem und/oder oralem Wege vom Körper aufgenommen, so resultiert hieraus in Abhängigkeit von seinem Metabolismus und seiner Kinetik im Organismus eine gewisse Arbeitsstoffkonzentration, die „innere Belastung“. Als vom Aufnahmemodus unabhängige Größe ist diese nicht

nur ein Spiegelbild der „äußeren Belastung“ in ihrer Gesamtheit; in sie können zusätzlich die für eine Stoffaufnahme intervenierenden Variablen, wie z. B. die Größe des Atemminutenvolumens, eingehen. Da die „innere Belastung“ eine wertvolle Information über die Arbeitsstoffkonzentration am biologischen Wirkungsort liefert, ist sie eine wichtige Kenngröße der sekundären Prävention und des individuellen Gesundheitsschutzes. Dabei kann in vielen Fällen die Arbeitsstoffkonzentration in Blut- oder Harnproben für die „innere Belastung“ repräsentativ sein.

Vielfach ist eine biologische Wirkung allerdings nicht unmittelbar dem Arbeitsstoff sondern dessen Metaboliten anzulasten. In diesen Fällen hat als Kenngröße der „inneren Belastung“ die Metabolitenkonzentration im biologischen Material zu gelten. Hierdurch wird die in solchen Situationen für die biologische Wirkung als zusätzliche intervenierende Variable zu betrachtende Fähigkeit des Organismus zur Bildung und Entgiftung toxischer Stoffe charakterisiert.

## **Beanspruchung**

Die aus der „inneren Belastung“ resultierende Beanspruchung kann letztlich nur über Funktionsänderungen des Organismus erschlossen werden. Dabei ist jedoch davon auszugehen, daß nicht jede Abweichung eines biochemischen Parameters von seiner Norm von vornherein als Befund von Krankheitswert zu betrachten ist. Tolerabel erscheinen Veränderungen, die auch langfristig

1. bei regelmäßiger Exposition nicht in einer Störung des Funktionsablaufs oder der Fähigkeit zur Kompensation der Belastungseffekte resultieren,
2. nach Beendigung der Exposition reversibel sind,
3. die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber anderen äußeren Einflüssen, insbesondere physikalischen, chemischen und mikrobiologischen nicht verstärken,
4. die Nachkommenschaft nicht gefährden.

II. Die Kommission will mit ihrer „arbeitsmedizinisch-toxikologischen Begründung von BAT-Werten“ offenlegen, welche Beobachtungen, Erfahrungen und Überlegungen für die Aufstellung eines BAT-Wertes unter Zugrundelegung des Belastungs-Beanspruchungs-Konzepts bestimmend waren. Sie will gleichzeitig mit der Dokumentation Erkenntnislücken aufzeigen und Ansätze für weitere Forschungen liefern.

Die Abhandlung für jeden Arbeitsstoff erfolgt gegliedert nach den im folgenden angegebenen Hauptabschnitten (fett gedruckt).

## Deckblatt und Einleitung

Chemischer Stoff  
BAT-Werte/EKA-Korrelationen  
Zeitpunkt der Probenahme  
Datum der Festsetzung  
Synonyma  
Formel (Summen und Struktur)  
Molekulargewicht  
Schmelzpunkt  
Dampfdruck bei 20 °C  
Löslichkeit in Wasser  
MAK-Wert/TRK (Datum der letzten Festsetzung)

In der Einleitung können einige zusätzliche chemisch-physikalische Konstanten berücksichtigt werden, die für Exposition und Metabolismus relevant sind.

Einleitend werden auch Angaben über die Zustandsform der Noxe am Arbeitsplatz gegeben (Gas, Dampf, Aerosol, Nebel oder Staub) sowie über mögliche zusätzliche Expositionen gegenüber Isomeren, Verunreinigungen usw.

Abgeschlossen wird mit Hinweisen, wofür und ob der Stoff industriell noch eingesetzt wird bzw. wie lange er verwendet oder hergestellt worden ist.

## 1 Angaben zur Pharmakokinetik

### *Resorption*

- inhalativ: pulmonale Resorptionsrate während, am Ende und nach der Schicht. Parameter, welche die Aufnahme beeinflussen: z. B. Löslichkeit oder Partikelgröße, körperliche Aktivität und Körpergewicht,
- dermal: Angaben zur Aufnahmerate ( $\text{mg}/\text{cm}^2/\text{h}$ ), bestimmt in vivo/in vitro. Welchen Beitrag leistet die dermale im Verhältnis zur gesamten Aufnahme?
- gastrointestinal: Angaben zur Resorptionsrate und über die Möglichkeit der beruflichen und nichtberuflichen oralen Exposition (Kontamination von Händen und Kleidung, Nahrung, Getränken).

### *Elimination*

- Rolle des Stoffwechsels und der Speicherung für die Elimination: Ausmaß und Geschwindigkeit, Ausscheidungswege (Anteile in der Atemluft, dem Harn und Stuhl),
- Eliminationshalbwertszeit der Substanz und wichtiger Metaboliten, Anzeichen für eine Kumulation der Substanz oder von Metaboliten während eines Tages, einer Woche oder über Jahre.

### *Stoffwechsel*

- Stoffwechselschemata, in dem Hauptwege sowie nachgewiesene und postulierte Metaboliten gekennzeichnet sind,
- Dosisabhängigkeit des Stoffwechsels: Bei welchen Expositionskonzentrationen ist mit Sättigungserscheinungen und damit mit Abweichungen von einer Kinetik erster Ordnung zu rechnen?
- bekannte Interaktionen, z. B. mit Alkohol, Arzneimitteln, Nahrungsbestandteilen,
- Pharmakokinetik (Halbwertszeit),
- Störanfälligkeit (exogene und endogene Faktoren),
- Beeinflussung durch Krankheit und Schwangerschaft.

## 2 Kritische Toxizität

An dieser Stelle soll deutlich gemacht werden, welche toxischen Effekte für die Aufstellung des BAT-Wertes maßgebend waren, wobei vielfach ein Querverweis auf die Ringbuchsammlung „Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe – Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten“ erfolgen kann.

## 3 Belastung und Beanspruchung

In einem Abriss der einschlägigen Literatur wird aufgezeigt, welche Beziehungen zwischen äußerer und innerer Belastung sowie zwischen innerer Belastung und Beanspruchung bestehen.

### *Beziehungen zwischen externer und interner Exposition*

Kurze Beschreibung der relevanten Daten aus:

- laborexperimentellen Studien an Freiwilligen,
- Feldstudien an beruflich belasteten Personen,
- Simulationsstudien – pharmakokinetisches Modelling.

### *Beziehungen zwischen innerer Belastung und Beanspruchung*

Kurze Beschreibung der relevanten Daten für die innere Belastung sowie sensibler und spezifischer Beanspruchungsreaktionen (siehe kritische Toxizität) aus:

- laborexperimentellen Studien an Freiwilligen,
- Feldstudien an beruflich belasteten Personen,
- Simulationsstudien – pharmakokinetisches Modelling.

## 4 Auswahl der Indikatoren und Untersuchungsmaterialien

Der mit der Einführung von BAT-Werten angestrebte Zuwachs an individueller Sicherheit kann nur erreicht werden, wenn sich die für Vorsorgeuntersuchungen herangezogenen Methoden durch eine möglichst hohe diagnostische Spezifität und Empfindlichkeit auszeichnen. Diese Kriterien und die vorliegenden Erkenntnisse über kritische Toxizität sowie über die Beziehung zwischen Belastung und Beanspruchung berücksichtigend erfolgte die Auswahl der biologischen Indikatoren. Dabei kann es sich sowohl um Parameter der inneren Belastung als auch der Beanspruchung handeln.

Die Auswahl der *Indikatoren* erfolgt stoffspezifisch.

a) Aufzählung aller in Frage kommenden Parameter.

Vor- und Nachteile (Spezifität, Meßbarkeit, Praktikabilität, Beeinflussung durch exogene oder endogene Größen),

b) Beschreibung der ausgewählten Parameter.

Angaben zur Kinetik (sofortiger Anstieg nach Exposition, Konzentrationsanstieg während der Belastung, Abfall oder weiterer Anstieg nach Beendigung der Exposition, Abfall der Parameter-Konzentration nach Expositionsende, Art der Abklingskurve und biologische Halbwertszeit, Kumulation über die Arbeitswoche, über Monate oder Jahre, Hauptspeicherorgan).

Die *Untersuchungsmaterialien* müssen folgenden Anforderungen genügen:

Die Probenahme muß für den Beschäftigten zumutbar sein, ihn nicht zusätzlich belasten oder gar gesundheitlich gefährden. Darüber hinaus muß die Entnahme des Probenmaterials für den Arzt hinreichend praktikabel und die biologische Matrix in hinlänglicher Menge verfügbar sein. Diese Bedingungen beschränken die Untersuchungsmatrizes von lebenden Menschen im wesentlichen auf Blut und Urin sowie in Ausnahmefälle auf die Alveolarluft.

Blut in Form von Vollblut oder Serum/Plasma steht als zentrales Kompartiment mit allen Organen in ständigem Stoffaustausch. Die Konzentration eines Gefahrstoffes steht deshalb im Blut in der Regel mit derjenigen im kritischen Organ im Verhältnis.

Urin ist leichter verfügbar als Blut. Die analytischen Möglichkeiten für die Erfassung der Gefahrstoffe und ihrer Metaboliten sind günstiger. Urin wird als Untersuchungsmatrix verwendet, wenn es darum geht, die zumeist polaren Stoffwechselprodukte organischer Substanzen zu erfassen. Häufig sind diese sogar für die Abschätzung der Gefahrstoffwirkung geeignet, zumindest in den Fällen, wo die Stoffwechselprodukte toxischer sind als die Ausgangssubstanzen. Nachteilig für die Harnuntersuchung gestaltet sich die analytische Untersuchung von Spontanharnproben. Diurese-bedingte Schwankungen müssen eventuell durch die Auswahl geeigneter Bezugsgrößen korrigiert werden.

Die Analyse von Alveolarluft hat in der arbeitsmedizinischen Vorsorge keine Bedeutung erlangt. Gründe hierfür sind in erster Linie mangelnde Praktikabilität, die

geringen Gefahrstoffgehalte sowie die notwendige, strikte Einhaltung des Probenahmezeitpunktes.

Untersuchungsmaterialien, wie Haare, Fingernägel und Speichel sind für arbeitsmedizinisch-toxikologische Überwachungsuntersuchungen nicht geeignet. Für diese Medien stehen u. a. keine standardisierten Probenahmebedingungen, keine zuverlässigen und geprüften analytischen Methoden sowie keine adäquate Qualitätssicherung zur Verfügung. Der Gefahrstoffgehalt in Fingernägeln und Haaren kann zudem in erheblichem Umfang durch exogene Kontamination verfälscht werden. Gefahrstoffgehalte in diesen Medien sind weder Indikatoren einer internen Gefahrstoffbelastung, noch sind sie ein Korrelat zur kritischen Toxizität.

## **5 Untersuchungsmethoden**

In diesem Abschnitt werden folgende Punkte diskutiert:

- wird zur Einhaltung des vorgeschlagenen BAT-/EKA-Wertes die Anwendung einer bestimmten Analysenmethode vorgegeben,
- welche Methoden werden von der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ vorgeschlagen,
- welche Analysenmethoden haben sich als zuverlässig erwiesen und genügen der statistischen Qualitätssicherung.

Außerdem werden Empfehlungen gegeben für Probenahme, Transport und Lagerung, Hinweise auf Kontaminationsmöglichkeiten.

## **6 Hintergrundbelastungen**

Dieser Abschnitt informiert über die mit den vorgeschlagenen Methoden gefundenen Basiswerte und macht Angaben über mögliche Ursachen von Hintergrundbelastungen aus der Umwelt oder durch Lebensgewohnheiten (z. B. Nahrungsmittel, Tabakrauchen, Arzneimittel, Implantate).

## **7 Evaluierung von BAT/EKA-Werten**

Es handelt sich bei diesem Abschnitt um eine zusammenfassende Begründung für die Auswahl des oder der Belastungs-/Beanspruchungs-Parameter und für die Festlegung von Probenahmezeitpunkt und Höhe des jeweiligen Wertes. Außerdem werden Hinweise gegeben für die ärztliche Beurteilung der Untersuchungsdaten aufgrund der vorliegenden medizinisch-klinischen Erfahrung.

## **8 Interpretation von Untersuchungsdaten**

Eine Zusammenfassung der bisher vorliegenden medizinisch-klinischen Erfahrungen soll die schwierige Aufgabe erleichtern, aus der klinischen Gesamtsituation heraus die Untersuchungsdaten ärztlich zu beurteilen. Dieser abschließende Abschnitt enthält Hinweise

- auf die Bedeutung der Einhaltung des Probenahmezeitpunktes,
- auf Fehlermöglichkeiten bei Probenahme, -lagerung und -transport,
- auf analytische Probleme (Einsatz einer speziellen Methode, Notwendigkeit der Hydrolyse),
- für die Möglichkeiten einer Beeinflussung der Meßwerte durch die Exposition (perkutane Aufnahme, nicht berufliche Belastung, interindividuelle und intra-individuelle Schwankungen aufgrund endogener oder anderer „Background-Spiegel“, Koexposition, signifikanter Einfluß durch Rauchen, Medikamente, körperliche Aktivität),
- auf Einflüsse durch das Individuum (Einfluß von Erkrankungen, Schwangerschaft).

## **9 Literatur**

Wesentliche Aussagen sollen durch zugängliche Originalzitate belegt werden. Vollständigkeit wird nicht angestrebt, geeignete Reviews sind zulässig.

