

Herbert F. Bender

Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen

Unter Berücksichtigung
von REACH und GHS

Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen

Herbert F. Bender

Sicherer Umgang mit Gefahrstoffen

Unter Berücksichtigung von REACH
und GHS

Herbert F. Bender
Böhl-Iggelheim, Deutschland

ISBN 978-3-658-42885-3 ISBN 978-3-658-42886-0 (eBook)
<https://doi.org/10.1007/978-3-658-42886-0>

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

© Der/die Herausgeber bzw. der/die Autor(en), exklusiv lizenziert an Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH, ein Teil von Springer Nature 2024

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung, die nicht ausdrücklich vom Urheberrechtsgesetz zugelassen ist, bedarf der vorherigen Zustimmung des Verlags. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Bearbeitungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Die Wiedergabe von allgemein beschreibenden Bezeichnungen, Marken, Unternehmensnamen etc. in diesem Werk bedeutet nicht, dass diese frei durch jedermann benutzt werden dürfen. Die Berechtigung zur Benutzung unterliegt, auch ohne gesonderten Hinweis hierzu, den Regeln des Markenrechts. Die Rechte des jeweiligen Zeicheninhabers sind zu beachten.

Der Verlag, die Autoren und die Herausgeber gehen davon aus, dass die Angaben und Informationen in diesem Werk zum Zeitpunkt der Veröffentlichung vollständig und korrekt sind. Weder der Verlag noch die Autoren oder die Herausgeber übernehmen, ausdrücklich oder implizit, Gewähr für den Inhalt des Werkes, etwaige Fehler oder Äußerungen. Der Verlag bleibt im Hinblick auf geografische Zuordnungen und Gebietsbezeichnungen in veröffentlichten Karten und Institutionsadressen neutral.

Planung/Lektorat: Ralf Harms

Springer Vieweg ist ein Imprint der eingetragenen Gesellschaft Springer Fachmedien Wiesbaden GmbH und ist ein Teil von Springer Nature.

Die Anschrift der Gesellschaft ist: Abraham-Lincoln-Str. 46, 65189 Wiesbaden, Germany

Das Papier dieses Produkts ist recycelbar.

Vorwort

Das Gefahrstoffrecht erscheint den meisten Verantwortlichen in den Betrieben immer komplexer, verworrener und undurchsichtiger. Der Mix von nationalen Vorschriften mit europäischen Richtlinien und Verordnungen macht die Rechtslage nicht einfacher. Die fast schon unübersehbare Anzahl von Regeln und Guidelines, eigentlich als Hilfestellung zur Auslegung der Vorschriften gedacht, verwirren oft mehr als sie zur Klärung beitragen.

Was muss ich für eine rechtskonforme Herstellung und Verwendung von Chemikalien wissen? Was ist beim Inverkehrbringen zu beachten? Was bedeuten die zahllosen, verwirrenden Abkürzungen, nicht nur – aber ganz besonders – unter REACH?

Welche Kenntnisse werden zum Bestehen der Sachkundeprüfung nach Chemikalien-Verbotsverordnung benötigt? Was sind die zusätzlichen Anforderungen an die Sachkunde für die Abgabe von Biozidprodukten und Pflanzenschutzmitteln? Viele Fragen im Zusammenhang des amtlichen Fragenkatalogs, dessen Fragen häufig schwer verständlich sind oder wenig mit den tatsächlich notwendigen Kenntnissen für eine Sachkunde zu tun haben.

Im Rahmen des Pharmaziestudiums sowie weiterer naturwissenschaftlicher Studiengänge wird die Sachkunde nach Chemikalien-Verbotsverordnung erworben.

Dieses Lehrbuch versucht auf alle der aufgeführten praxisgerechten Antworten zu geben und das notwendige Rüstzeug zum Erwerb der Sachkunde zu vermitteln. Zu jedem Kapitel sind zur Selbstkontrolle Fragen aus dem amtlichen Fragenkatalog angefügt, am Ende des Buches sind die Lösungen aufgeführt. Unklare Fragestellungen bzw. Fragen mit unzutreffenden Antworten wurden nicht aufgenommen, um die in der Praxis vorhandene Verwirrung nicht noch weiter zu vergrößern.

Jedes Kapitel wird mit einer kurzen Zusammenfassung der Lehrinhalte eingeleitet, Tipps und Empfehlungen sind deutlich hervorgehoben. Um insbesondere Naturwissenschaftler die Stoffeigenschaften und die geregelten Stoffe verständlicher darzulegen, wurden viele Strukturformeln und Abbildungen aufgenommen.

Ohne die Kenntnis von wissenschaftlichen Grundlagen sind viele Einstufungen und Vorschriften nur schwer verständlich, im ersten Kapitel 1 sind diese für alle relevanten

toxikologischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften beschrieben. Desgleichen sind die über alle Themen geltenden Begriffsdefinitionen hier zusammengefasst.

Die Einstufungskriterien und die Kennzeichnungselemente für alle einstufigsrelevanten Eigenschaften der CLP-Verordnung legen den Grundstein für das Verständnis der gefahrstoffrechtlichen Vorschriften. Die Regelungen zur Einstufung von Gemischen werden im Überblick besprochen, ausführlicher die allgemeinen und speziellen Kennzeichnungsvorschriften.

Im Rahmen der nationalen gefahrstoffrechtlichen Regelungen stehen die Gefahrstoffverordnung und die Chemikalien-Verbotsverordnung im Mittelpunkt. Neben dem Chemikaliengesetz werden noch das Mutterschutzgesetz, die Verordnung über Anlagen zum Umgang mit wassergefährdenden Stoffen, das Kreislaufwirtschaftsgesetz und das Gefahrgutgesetz behandelt, soweit die Inhalte relevant für die Sachkunde sind.

Die Kernelemente der REACH-Verordnung werden soweit erläutert, wie es zum Verständnis der umfassenden europäischen Stoffregelung notwendig ist. Auf detaillierte Beschreibung der Anforderungen an die Registrierung, an die Kandidatenliste und die Zulassung wurde verzichtet, gleichwohl gehen die Ausführungen wegen der großen Bedeutung der REACH-Verordnung deutlich über die Fragen des amtlichen Fragenkatalogs hinaus. Die wichtigsten Anforderungen an das Sicherheitsdatenblatt werden beschrieben, das erweiterte Sicherheitsdatenblatt und die Expositionsszenarien wegen der geringen praktischen Bedeutung dagegen nur kursorisch. Bei der Auswahl der Beschränkungen bei Herstellung, Verwendung und Inverkehrbringen von Stoffen nach Anhang XVII wurde wiederum auf die im Fragenkatalog aufgeführten Regelungen beschränkt.

Ableitung und Anwendung des für Tätigkeiten mit Gefahrstoffen geltenden Arbeitsplatzgrenzwertes AGW, einschließlich der allgemeinen Staubgrenzwerte, finden sich im vorletzten Kapitel. Das Expositions-Risiko-Konzept nach TRGS 910 ist ebenfalls ausführlich erläutert, auch wenn das weitere Schicksal im Rahmen der Diskussionen auf europäischer Ebene zur Zeit noch unklar ist. Aufgrund der großen Bedeutung werden die MAK-Werte ebenfalls ausführlich besprochen, die Grenzwerte der europäischen Union aufgrund ihrer nur begrenzten Bedeutung in der Praxis jedoch nur kurz. Etwas mehr Raum wird der Abhandlung der DNEL und PNEC nach REACH gewidmet. Zur Vermeidung von Missinterpretationen werden die Anwendung und die Bedeutung von Innenraumwerten im Gegensatz zu den Grenzwerten am Arbeitsplatz beleuchtet.

Im letzten Kapitel werden ausschließlich die im amtlichen Fragenkatalog Teil III abgefragten Informationen aufgeführt. Es wird nicht der Anspruch erhoben, im Gegensatz zu den anderen Kapiteln, das Sachgebiet umfassend und nachvollziehbar zu besprechen. Es will lediglich die für die Sachkunde zum Inverkehrbringen von Biozidprodukten und Schädlingsbekämpfungsmitteln geforderten Kenntnisse aufbereitet vermitteln.

Herbert F. Bender

Inhaltsverzeichnis

1 Grundlagen	1
1.1 Begriffsbestimmungen	1
1.2 Grundprinzipien der Toxikologie	4
1.2.1 Orale Aufnahme	5
1.2.2 Dermale Aufnahme	5
1.2.3 Inhalative Aufnahme	6
1.2.4 Stoffwechsel	7
1.2.5 Akute Wirkung	7
1.2.6 Wirkung bei wiederholter Applikation	9
1.2.7 Sensibilisierende Wirkung	11
1.2.8 Reproduktionstoxische Wirkung	12
1.2.9 Krebserzeugende Wirkung	15
1.2.10 Keimzellmutagene Wirkung	18
1.3 Aerosole	20
1.4 Physikalisch-chemische Grundlagen	23
1.5 Fragen zu Kapitel 1	27
Literatur	29
2 Gefahrstoffklassen, Einstufung und Kennzeichnung	31
2.1 Grundlagen der Einstufungs- und Kennzeichnungssysteme	32
2.2 Physikalische Gefahrenklassen	36
2.2.1 Gefahrenklasse: Explosive Stoffe/Gemische und Erzeugnisse mit Explosivstoffen	36
2.2.2 Gefahrenklasse „Entzündbare Gase (einschließlich chemisch instabile Gase)“	39
2.2.3 Gefahrenklasse Aerosole	41
2.2.4 Gefahrenklasse „Oxidierende Gase“	42
2.2.5 Gefahrenklasse „Gase unter Druck“	43
2.2.6 Gefahrenklasse „Entzündbare Flüssigkeiten“	44
2.2.7 Gefahrenklasse „Entzündbare Feststoffe“	47

2.2.8	Gefahrenklasse „Selbstersetzliche Stoffe und Gemische“ und „Organische Peroxide“	47
2.2.9	Gefahrenklasse „Pyrophore Flüssigkeiten“ und „Pyrophore Feststoffe“	51
2.2.10	Gefahrenklasse „Selbsterhitzungsfähige Stoffe und Gemische“ und „Organische Peroxide“	52
2.2.11	Gefahrenklasse „Stoffe und Gemische die in Berührung mit Wasser entzündbare Gase entwickeln“	53
2.2.12	Gefahrenklasse „Oxidierende Flüssigkeiten“ und „Oxidierende Feststoffe“	56
2.2.13	Gefahrenklasse „Korrosiv gegenüber Metallen“	57
2.2.14	Gefahrenklasse „Desensibilisierte explosive Stoffe/Gemische“	57
2.2.15	Ergänzende Gefahrenmerkmale	59
2.3	Gefährliche Eigenschaften: Gesundheitsgefahren	60
2.3.1	Gefahrenklasse „Akute Toxizität“	60
2.3.2	Gefahrenklasse „Ätz-, Reizwirkung an der Haut“	64
2.3.3	Gefahrenklasse „Ätz-, Reizwirkung am Auge“	65
2.3.4	Gefahrenklasse „Sensibilisierende Wirkung“	66
2.3.5	Gefahrenklasse „Keimzellmutagen“	69
2.3.6	Gefahrenklasse „Karzinogen“	69
2.3.7	Gefahrenklasse „Reproduktionstoxizität“	71
2.3.8	Gefahrenklasse „Spezifische Zielorgan-Toxizität bei einmaliger Exposition“	73
2.3.9	Gefahrenklasse Spezifische Zielorgan-Toxizität bei wiederholter Exposition	76
2.3.10	Gefahrenklasse Aspirationsgefahr	77
2.3.11	Ergänzende Gefahrenmerkmale	79
2.4	Gefährliche Eigenschaften: Umweltgefahren	81
2.4.1	Gefahrenklassen „Gewässergefährdend“	81
2.4.2	Gefahrenklasse „Ozonschädigend“	82
2.5	Neue Gefahrenklassen mit delegierter Verordnung 2023/707	83
2.5.1	Gefahrenklassen Endokrin	84
2.5.2	Persistente Gefahrenklassen	86
2.6	Einstufung von Stoffen	88
2.6.1	Allgemeine Grundsätze	88
2.6.2	Harmonisierte Einstufung nach Anhang VI CLP- Verordnung	89
2.6.3	Einstufung nach dem Einstufungs- und Kennzeichnungsverzeichnis	90
2.6.4	Einstufung nach dem Definitionsprinzip	92

2.7	Einstufung von Gemischen	92
2.7.1	Allgemeine Einstufungsregeln	92
2.7.2	Einstufung nicht-additiver Eigenschaften	94
2.7.3	Einstufung additiver Eigenschaften	94
2.8	Kennzeichnung gefährlicher Stoffe und Gemische	97
2.8.1	Allgemeine Kennzeichnungsvorschriften	97
2.8.2	Spezielle Kennzeichnungsvorschriften	102
2.9	Ausnahmen von Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschriften	105
2.10	Fragen	106
	Literatur	109
3	Nationale Gefahrstoffvorschriften	111
3.1	Rechtliche Grundlagen	111
3.2	Das Chemikaliengesetz	113
3.2.1	Aufbau und Anwendungsbereich	113
3.2.2	Ermächtigungsgrundlagen	114
3.2.3	Verordnungen des Chemikaliengesetzes	114
3.3	Die Gefahrstoffverordnung	116
3.3.1	Anwendungsbereich und Begriffsbestimmungen	117
3.3.2	Vorschriften beim Inverkehrbringen	118
3.3.3	Gefährdungsbeurteilung	118
3.3.4	Schutzmaßnahmen	128
3.3.5	Besondere Schutzmaßnahmen bei Tätigkeiten mit cmr-Gefahrstoffen	131
3.3.6	Expositionsverzeichnis bei cmr-Gefahrstoffen	132
3.3.7	Besondere Schutzmaßnahmen gegen physikalisch-chemische Einwirkungen	136
3.3.8	Betriebsstörungen, Unfälle oder Notfälle	138
3.3.9	Betriebsanweisung und Unterweisung	139
3.3.10	Zusammenarbeit verschiedener Firmen	142
3.3.11	Regelungen zu Asbest	143
3.3.12	Vorschriften bei der Verwendung von Biozidprodukten sowie Begasungen	145
3.3.13	Herstellungs- und Verwendungsbeschränkungen	146
3.3.14	Unterrichtung der Behörde	147
3.3.15	Anhang I der Gefahrstoffverordnung	148
3.3.16	Anhang II: Besondere Herstellungs- und Verwendungsbeschränkungen für bestimmte Stoffe, Gemische und Erzeugnisse	151
3.3.17	Anhang III: Spezielle Anforderungen an Tätigkeiten mit organischen Peroxiden	152
3.4	Lagerung von Gefahrstoffen in ortsbeweglichen Behältern	153

3.4.1	Anwendungsbereich und Aufbau der TRGS 510.	153
3.4.2	Allgemeine Maßnahmen bei der Lagerung von Gefahrstoffen	155
3.4.3	Zusätzliche Maßnahmen für spezielle Gefahrstoffe	158
3.4.4	Zusammenlagerung, Getrenntlagerung und Separatlagerung	160
3.5	Chemikalien-Verbotsverordnung	160
3.5.1	Verbote des Inverkehrbringens.	163
3.5.2	Nationale Ausnahmen von Beschränkungen gemäß Anhang XVII REACH.	163
3.5.3	Abgabe an den privaten Endverbraucher	163
3.5.4	Abgabe an berufsmäßige Verwender	167
3.5.5	Sachkunde	169
3.5.6	Straftaten, Ordnungswidrigkeiten	170
3.6	Das Mutterschutzgesetz	170
3.7	Verordnung über Anlagen zum Umgang mit wassergefährdenden Stoffen	172
3.8	Das Kreislaufwirtschaftsgesetz	174
3.9	Das Gefahrgutrecht	176
3.10	Fragen	178
	Literatur	182
4	Die REACH-Verordnung	185
4.1	Aufbau und Anwendungsbereich.	186
4.2	Anwendungsbereich.	188
4.3	Die Registrierung	190
4.3.1	Allgemeine Registrieranforderungen.	191
4.3.2	Mengenabhängige Registrieranforderungen	192
4.3.3	Stoffsicherheitsbericht	194
4.3.4	Forschung und Entwicklung	195
4.3.5	Zwischenprodukte	196
4.4	Das Sicherheitsdatenblatt.	197
4.4.1	Abschnitt 1: Bezeichnung des Stoffes bzw. des Gemisches und des Unternehmens.	201
4.4.2	Abschnitt 2: Mögliche Gefahren	202
4.4.3	Abschnitt 3: Zusammensetzung/Angaben zu Bestandteilen	203
4.4.4	Abschnitt 4: Erste-Hilfe-Maßnahmen	204
4.4.5	Abschnitt 5: Maßnahmen zur Brandbekämpfung	204
4.4.6	Abschnitt 6: Maßnahmen bei unbeabsichtigter Freisetzung	205
4.4.7	Abschnitt 7: Handhabung und Lagerung	206
4.4.8	Abschnitt 8: Begrenzung und Überwachung der Exposition / Persönliche Schutzausrüstung	207
4.4.9	Abschnitt 9: Physikalische und chemische Eigenschaften	208

4.4.10	Abschnitt 10: Stabilität und Reaktivität	209
4.4.11	Abschnitt 11: Toxikologische Angaben	210
4.4.12	Abschnitt 12: Umweltbezogene Angaben	210
4.4.13	Abschnitt 13: Hinweise zur Entsorgung	212
4.4.14	Abschnitt 14: Angaben zum Transport	212
4.4.15	Abschnitt 15: Rechtsvorschriften	213
4.4.16	Abschnitt 16: Sonstige Angaben	213
4.5	Das erweiterte Sicherheitsdatenblatt und Expositionsszenarien	214
4.6	Informationen in der Lieferkette	217
4.7	Die Zulassung	218
4.7.1	Die Kandidatenliste	218
4.7.2	Das Zulassungsverfahren	219
4.8	Verbote bei der Herstellung und beim Inverkehrbringen	222
4.9	Fragen	228
	Literatur	230
5	Grenzwerte	233
5.1	Luftgrenzwerte am Arbeitsplatz	234
5.1.1	Der Arbeitsplatzgrenzwert	236
5.1.2	Die Allgemeinen Staubgrenzwerte (ASGW)	238
5.1.3	Risikobezogene Grenzwerte	240
5.1.4	EG-Grenzwerte	242
5.1.5	Grenzwerte der MAK-Kommission	245
5.1.6	DNEL und DMEL	245
5.1.7	Ableitung von Grenzwerten	248
5.2	Biologische Grenzwerte	249
5.2.1	Der biologische Grenzwert	250
5.3	PNEC	251
5.4	Innenraumwerte	251
5.4.1	NIK- und LCI-Werte	252
5.4.2	Innenraumrichtwerte	253
5.5	Fragen	255
	Literatur	256
6	Biozide und Pflanzenschutzmittel	257
6.1	Biozide	257
6.1.1	Biozidwirkstoffe und Biozidprodukte	258
6.1.2	Zugelassene Biozidwirkstoffe	261
6.2	Pflanzenschutzmittel	263
6.2.1	Begriffsdefinitionen	269
6.2.2	Sachkunde	271
6.2.3	Abgabe von Pflanzenschutzmitteln	272

6.2.4	Anwendung von Pflanzenschutzmitteln.....	273
6.2.5	Pflanzenschutzmittelwirkstoffe	274
6.2.6	Pflanzenkrankheiten – Nützlinge – Schädlinge.....	278
6.3	Fragen	283
	Literatur.....	289
	Antworten	291
	Glossar	295
	Stichwortverzeichnis.....	299



Inhaltsverzeichnis

1.1	Begriffsbestimmungen	1
1.2	Grundprinzipien der Toxikologie	4
1.3	Aerosole	20
1.4	Physikalisch-chemische Grundlagen	23
1.5	Fragen zu Kapitel 1	27
	Literatur	29

Die gesetzlichen Vorschriften und Regelungen sowie die Schutzmaßnahmen bei der Verwendung von Stoffen basieren primär auf deren toxikologischen, ökotoxikologischen und physikalisch-chemischen Eigenschaften. Im ersten Kapitel werden daher die grundlegenden naturwissenschaftlichen Prinzipien kurz erläutert. Hierbei soll keinesfalls der Anspruch erhoben werden, die umfangreiche Fachliteratur zu den jeweiligen Themen zu ersetzen, sondern lediglich die zum Verständnis notwendigen Grundlagen kurz darzustellen.

1.1 Begriffsbestimmungen

- ▶ Die grundlegenden Definitionen im Stoffrecht der REACH- [1] und CLP-Verordnung [2] werden erläutert, ebenso wie wichtige nationale Begriffe vom Chemikaliengesetz und der Gefahrstoffverordnung.

Stoff: chemisches Element und seine Verbindungen in natürlicher Form oder gewonnen durch ein Herstellungsverfahren, einschließlich der zur Wahrung seiner Stabilität notwendigen Zusatzstoffe und der durch das angewandte Verfahren bedingten Verunreinigungen, aber mit Ausnahme von Lösungsmitteln, die von dem Stoff ohne Beeinträchtigung seiner Stabilität und ohne Änderung seiner Zusammensetzung abgetrennt werden können.

Gemisch: Gemenge, Gemisch oder Lösung, die aus zwei oder mehr Stoffen bestehen.

Erzeugnis: Gegenstand, der bei der Herstellung eine spezifische Form, Oberfläche oder Gestalt enthält, die in größerem Maße als die chemische Zusammensetzung seine Funktion bestimmt.

Zwischenprodukt: Stoff, der für die chemische Weiterverarbeitung hergestellt und hierbei verbraucht oder verwendet wird, um in einen anderen Stoff umgewandelt zu werden. (nachstehend „Synthese“ genannt): Typen:

- a) Nicht-isoliertes Zwischenprodukt
- b) Standortinternes isoliertes Zwischenprodukt
- c) Transportiertes isoliertes Zwischenprodukt

Registrant: Hersteller oder Importeur eines Stoffes oder Produzent oder Importeur eines Erzeugnisses, der ein Registrierungsdossier nach der REACH-VO für einen Stoff bei der ECHA einreicht.

Hersteller: natürliche oder juristische Person mit Sitz in der EU, die in der EU einen Stoff herstellt.

Importeur: natürliche oder juristische Person mit Sitz in der EU, die für die Einfuhr verantwortlich ist.

Händler: natürliche oder juristische Person mit Sitz in der EU, die einen Stoff als solchen oder in einem Gemisch lediglich lagert und an Dritte in Verkehr bringt; darunter fallen auch Einzelhändler.

Inverkehrbringen: entgeltliche oder unentgeltliche Abgabe an Dritte oder Bereitstellung für Dritte. Die Einfuhr gilt als Inverkehrbringen.

Nachgeschalteter Anwender: natürliche oder juristische Person mit Sitz in der EU, die im Rahmen ihrer industriellen oder gewerblichen Tätigkeit einen Stoff als solchen oder in einem Gemisch verwendet, mit Ausnahme des Herstellers oder Importeurs. Händler oder Verbraucher sind keine nachgeschalteten Anwender.

Identifizierte Verwendung: Verwendung eines Stoffes als solchem oder in einem Gemisch oder Verwendung eines Gemischs, die ein Akteur der Lieferkette, auch zur eigenen Verwendung, beabsichtigt oder die ihm schriftlich von einem unmittelbar nachgeschalteten Anwender mitgeteilt wird.

Expositionsszenario: Zusammenstellung von Bedingungen einschließlich der Verwendungsbedingungen und Risikomanagementmaßnahmen, mit denen dargestellt wird, wie der Stoff hergestellt oder während seines Lebenszyklus verwendet wird und wie der Hersteller oder Importeur die Exposition von Mensch und Umwelt beherrscht oder den

nachgeschalteten Anwendern zu beherrschen empfiehlt. Diese Expositionsszenarien können ein spezifisches Verfahren oder eine spezifische Verwendung oder gegebenenfalls verschiedene Verfahren oder Verwendungen abdecken.

Verwendungs- und Expositions-kategorie: Expositionsszenario, das ein breites Spektrum von Verfahren oder Verwendungen abdeckt, wobei die Verfahren oder Verwendungen zumindest in Form der kurzen, allgemeinen Angaben zur Verwendung bekannt gegeben werden.

Gefährlicher Stoff: Stoff, auf das mindestens ein Einstufungskriterium einer Gefahrenklasse zutrifft.

Gefährliches Gemisch: Gemisch, auf das mindestens ein Einstufungskriterium einer Gefahrenklasse zutrifft.

Explosionsfähiges Gemisch: Gemisch, aus brennbaren Gasen, Dämpfen, Nebeln oder aufgewirbelten Stäuben mit Luft oder einem anderen Oxidationsmittel, das nach Wirksamwerden einer Zündquelle in einer sich selbsttätig fortpflanzenden Flammenausbreitung reagiert, sodass im Allgemeinen ein sprunghafter Temperatur- und Druckanstieg hervorgerufen wird.

Eine **gefährliche explosionsfähige Atmosphäre**, im Fachjargon häufig als geA abgekürzt, ist ein gefährliches explosionsfähiges Gemisch mit Luft als Oxidationsmittel unter atmosphärischen Bedingungen (Umgebungstemperatur von -20 °C bis $+60\text{ °C}$ und Druck von 0,8 Bar bis 1,1 Bar).

Verwenden: Gebrauchen, Verbrauchen, Lagern, Aufbewahren, Be- und Verarbeiten, Abfüllen, Umfüllen, Mischen, Entfernen, Vernichten und innerbetriebliches Befördern.“

Einführer: natürliche oder juristische Person oder eine nicht rechtsfähige Personenvereinigung, die einen Stoff, ein Gemisch oder ein Erzeugnis in den Geltungsbereich des Chemikaliengesetzes verbringt; kein Einführer ist, wer lediglich einen Transitverkehr unter zollamtlicher Überwachung durchführt, soweit keine Be- oder Verarbeitung erfolgt.

Gefahrstoffe sind nach § 2 Gefahrstoffverordnung [3], siehe Abb. 1.1:

1. gefährliche Stoffe und Gemische gemäß CLP-Verordnung,
2. Stoffe, Gemische und Erzeugnisse, die explosionsfähig sind,
3. Stoffe, Gemische und Erzeugnisse, aus denen bei der Herstellung oder Verwendung gefährliche oder explosionsfähige Stoffe entstehen oder freigesetzt werden,
4. nicht eingestufte Stoffe und Gemische, die aufgrund ihrer physikalisch-chemischen, chemischen oder toxischen Eigenschaften und der Art und Weise, wie sie am Arbeitsplatz vorhanden sind oder verwendet werden, die Gesundheit und die Sicherheit der Beschäftigten gefährden können sowie
5. alle Stoffe, die ein Arbeitsplatzgrenzwert nach TRGS 900 [4] besitzen.

Lagern ist das Aufbewahren zur späteren Verwendung sowie zur Abgabe an andere. Es schließt die Bereitstellung zur Beförderung ein, wenn die Beförderung nicht innerhalb von 24 h oder am darauffolgenden Werktag erfolgt. Ist dieser Werktag ein Samstag, so endet die Frist mit Ablauf des nächsten Werktags.

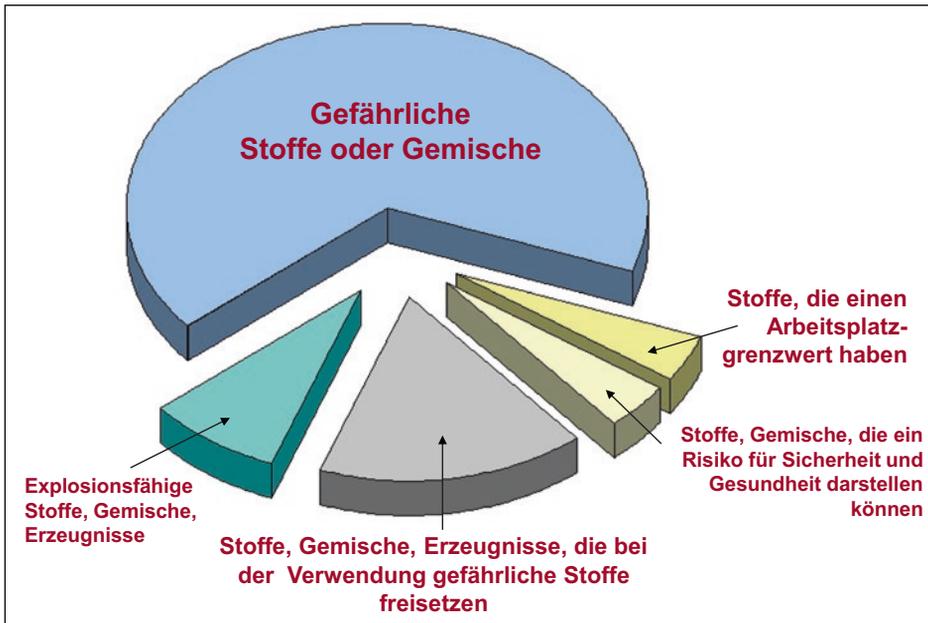


Abb. 1.1 Gefahrstoffe

Als **Stand der Technik** gelten fortschrittliche Verfahren, Einrichtungen oder Betriebsweisen, die sich in der Praxis erprobt, bewährt und geeignet sind, den Schutz der Gesundheit und der Sicherheit zu erreichen. Nähere Ausführungen enthält TRGS 460.

1.2 Grundprinzipien der Toxikologie

- ▶ Zum Verständnis der Einstufungskriterien der CLP-Verordnung sowie der auf den toxikologischen Eigenschaften resultierenden Schutzmaßnahmen werden grundlegende Kenntnisse der Toxikologie benötigt, die in diesem Abschnitt kurz erläutert werden.

Die wesentlichen stoffbedingten Gesundheitsschäden bei der Verwendung von Chemikalien werden durch folgende Eigenschaften beschrieben:

Lokale Wirkung: toxikologische Wirkung, die auf den unmittelbaren Einwirkungsort beschränkt bleibt, eine Verteilung im Körper findet üblicherweise nicht statt

Beispiele: anorganische Säuren und Laugen, Reizgase wie Stickoxide, Chlorwasserstoff

Systemische Wirkung: toxikologische Wirkung an unterschiedlichen Organen im Körper durch Verteilung nach der Stoffaufnahme durch das Blut- oder Lymphatische System

Akute Toxizität: Wirkung bei einmaliger Stoffaufnahme, meist hoher Dosis.

Chronische Toxizität: Wirkung bei wiederholter, über einen längeren Zeitraum stattfindende Stoffaufnahme

Oral Aufnahme: Aufnahme über den Mund direkt in den Magen

Dermal Aufnahme: Aufnahme über die Haut, perkutan

Inhalativ Aufnahme: Aufnahme über die Atemorgane

1.2.1 Orale Aufnahme

Bei oraler Aufnahme werden durch das saure Milieu im Magentrakt (pH=1 bis 5) hydrolyseempfindliche Stoffe gespalten. Die Hydrolyse bewirkt fast immer eine Umwandlung in ungiftigere Stoffe: Entgiftung. Seltener erfolgt die Hydrolyse zu giftigeren Stoffen: Giftung.

Im Magen selbst erfolgt keine Resorption, im nachgeschalteten Darm-Trakt werden fettlösliche (lipophile) Stoffe gut aufgenommen, resorbiert. Stoffe, die weder im Magen noch im Magen-Darm-Trakt resorbiert werden, werden direkt wieder ausgeschieden.

Beispiel: oral aufgenommenes metallische Quecksilber ist nicht bioverfügbar und wird ohne toxikologische Wirkung wieder ausgeschieden. Quecksilberdämpfe werden im Gegensatz hierzu beim Einatmen von den Alveolen aufgenommen und zeigen das typische toxikologische Profil. Organische sowie viele anorganischen Quecksilberverbindungen sind ausreichend löslich und wirken entsprechend auch bei oraler Aufnahme sehr toxisch.

1.2.2 Dermale Aufnahme

Die Haut besitzt eine gute Schutzfunktion gegenüber salzartige, stark polare sowie gegen hochmolekulare Stoffe.

Fettlösliche (lipophile) Stoffe werden demgegenüber meist gut über die Haut aufgenommen und resorbiert. Erfahrungsgemäß werden organische Stoffe mit einem Molekulargewicht unter 200 Dalton meist gut über die Haut aufgenommen. Besonders effektiv ist die dermale Resorption von bipolaren Stoffen mit lipophilen und hydrophilen Gruppen, Abb. 1.2 zeigt eindrucksvoll die effektive Aufnahme des Lösemittels Dimethylformamid. Organische Lösemittel werden daher meist sehr gut über die Haut aufgenommen, die entfettende Wirkung verstärkt durch Schädigung des Schutzmantels noch zusätzlich die dermale Aufnahme. Stoffe, die nicht oder nur geringfügig über die Haut aufgenommen werden, können gelöst in Lösemittel nach dem „Carrier-Effekt“ die Hautbarriere trotzdem gut überwinden.

Sehr giftige oder giftige Stoffe mit zusätzlicher ätzender Wirkung werden etrem schnell und wirkungsvoll über die Haut aufgenommen; tödliche Unfälle durch *Phenole*, *Amine* oder *Flusssäure* sind bekannte Beispiele.

Dimethylformamid (DMF)

Zeitdauer zur Aufnahme von 1 g DMF bei:

- | | | |
|---|--|--------------------|
|  | <p>⇒ Hautkontakt: → 1 g DMF wird in wenigen Minuten über die Haut vollständig aufgenommen und im Körper verteilt!</p> | |
| | → Konzentration im Blut nach 10 Minuten: | 200 mg/l |
| | → Konzentration im Blut am Schichtende (8 Stunden): | ~ 100 mg/l |
|  | <p>⇒ Einatmen: → beim Arbeitsplatzgrenzwert (15 mg/m³) werden inhalativ in der Stunde ca. 20 mg, am Tag 150 mg aufgenommen</p> | |
| | → 1 g werden inhalativ erst nach 6 Tagen aufgenommen! | |
| | → die tatsächliche Konzentration im Körper ist um mehrere Größenordnungen niedriger (Grund: Metabolismus) | |
| | → Konzentration im Blut nach 10 Minuten: | 0,3 mg/l |
| | → Konzentration im Blut nach 1 Stunde: | ~2 mg/l |
| | → Konzentration im Blut am Schichtende (8 Stunden): | < 8 mg/l |

Abb. 1.2 Vergleich dermale und inhalative Exposition

Die folgenden Einflussfaktoren beeinflussen wesentlich die dermale Stoffaufnahme:

- Lipophilie
- Bipolarität
- Molekülgröße
- Ätzwirkung

1.2.3 Inhalative Aufnahme

Gut wasserlösliche Stoffe werden primär im oberen Atemtrakt abgeschieden und von der Schleimhaut resorbiert, lipophile Gase und Dämpfe erreichen dagegen den unteren Atemtrakt, die Bronchiolen und die Alveolen.

Stoffe mit reizender oder ätzender Wirkung lösen im oberen Atemtrakt typische Reaktionen wie Husten oder Niesen aus. Typische Beispiele von

- Reizgasen sind Ammoniak, Chlor-, Fluorwasserstoff oder Schwefeldioxid,
- Dämpfen oder Flüssigaerosolen sind Essig- oder Propionsäure, Schwefelsäureaerosole
- Feststoffen sind Natrium- oder Kaliumhydroxid.

Schwerlösliche Gase und Dämpfe erreichen das nur aus einer sehr dünnen Membran bestehende Bronchial- und Alveolargewebe, in Abhängigkeit des toxikologischen Profils können schwere Gesundheitsschäden ausgelöst werden.,

- Beispiele sind Fluor, Chlor, Brom, Iod, Ozon, Isocyanate, Phosphorchloride.

Sehr kleine Feststoffpartikel mit einem aerodynamischen Durchmesser kleiner 1 µm können ebenso wie nicht wasserlösliche Gase und Dämpfe über die Bronchien bis zu den Lungenbläschen (Alveolen) vordringen. Eine ausführlichere Beschreibung findet sich in Abschn. 1.3.

Stoffe, die die Alveolen erreichen und aufgrund einer latenten Ätzwirkung eine langsame Flüssigkeitsanreicherung bewirken, können ein lebensgefährliches Lungenödem auslösen, das oft erst Stunden nach der Exposition auftritt, wie beispielsweise bei Phosgen, Ozon, Stickstoffdioxid, Methylisocyanat sowie viele Diisocyanate.

1.2.4 Stoffwechsel

Der Stoffwechsel, Metabolismus, dient primär der Energiegewinnung des Körpers. Unabhängig des Aufnahmeweges versucht der Organismus Stoffe energetisch nutzbar zu machen. Nicht oder nur schwer wasserlösliche Stoffe werden hierzu bevorzugt in der Leber enzymatisch zu wasserlöslichen Metaboliten umgewandelt. Ist dies aufgrund der chemischen Struktur nicht möglich, findet eine direkte Ausscheidung statt, wie bei vielen Metalloxiden.

Toxikokinetik und Toxikodynamik werden wesentlich durch Löslichkeit, Polarität und Lipophilie beeinflusst. Gut wasserlösliche Stoffe sowie die wasserlöslichen Metaboliten haben typischerweise Halbwertszeit von nur wenigen Minuten (Beispiele sind Alkali- oder Erdalkalicyanide) bis zu einem Tag, typisch für die meisten organischen Stoffe. Hochhalogenierte Stoffe sowie die meisten Schwermetallverbindungen haben im Gegensatz hierzu Halbwertszeiten von Monaten bis Jahren.

Die wichtigsten Organe beim Metabolismus sind Leber, Galle, Niere und Magen. In der Leber werden durch enzymatische Hydrolyse, Oxidations- und Reduktionsreaktionen, sowie durch Konjugations- und Adduktbildung an Eiweißen und Enzymen die Wasserlöslichkeit bewirkt. Beim metabolischen Abbau dominieren Oxidationsreaktionen, häufig werden hierbei reaktive Zwischenstufen durch Reaktion mit aktiviertem Sauerstoff gebildet.

1.2.5 Akute Wirkung

Die akute Wirkung beschreibt die zeitnahe Körperreaktion nach Stoffaufnahme. Zur Angabe der akuten Giftigkeit wird die mittlere letale Dosis benutzt, bei der die Hälfte der

untersuchten Tiere bei einmaliger Stoffgabe infolge der Stoffeinwirkung sterben. In Abhängigkeit des Aufnahmepfades sind folgende Tierversuche durchzuführen:

- oral: einmalige Applikation der gesamten Menge in den Magen, an Maus oder Ratte
- dermal: einmaliges Auftragen der gesamten Substanzmenge auf die Haut, Einwirkungsdauer 24 h, an Kaninchen
- inhalativ: Exposition über die Atemluft für vier Stunden an Maus oder Ratte

Durch Division der mittleren tödlichen Stoffmenge bei oraler oder dermalen Applikation durch das Körpergewicht wird die mittlere letale Dosis, LD_{50} , berechnet. Einheit: Stoffmenge in Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht [mg/kg KGW]. Diese stoffspezifische Größe unterscheidet sich innerhalb einer Spezies, z. B. den Säugetieren, nicht signifikant.

Zur Angabe der akuten inhalativen Toxizität wird die Konzentration des Stoffes in Milligramm pro Liter Atemluft bei vierstündiger Exposition, LC_{50} , [mg/l/4h] benutzt. Da das Atemvolumen unterschiedlicher Tierarten sehr gut mit dem Körpergewicht korreliert, muss keine Adjustierung mit dem Körpergewicht erfolgen. Abb. 1.3 fasst die Definitionen zusammen.

Sind LD_{50} oder LC_{50} von Stoffen/Gemischen nicht bekannt, sondern nur die Einstufung, ist anstelle der experimentellen Werte ersatzweise die so genannten ATEs heranzuziehen.

- **ATE:** acute toxicity estimate, Schätzwert (korrekter ist Ersatzwert) für die akute Toxizität

Tab. 1.1 zeigt einige natürlich vorkommende Toxine mit ihren LD_{50} Werten.

LD_{50} oral:	Dosis, bei der die Hälfte der Versuchstiere bei Aufnahme des Stoffes über den Magen sterben Einheit: mg Stoff pro Kg Körpergewicht Tier [mg/kg KGW]
LD_{50} dermal:	Dosis, bei der die Hälfte der Versuchstiere bei Aufnahme des Stoffes über die Haut sterben Einheit: mg Stoff pro Kg Körpergewicht Tier [mg/kg KGW]
LC_{50} inhalativ:	Konzentration, bei der die Hälfte der Versuchstiere nach vierstündiger Exposition sterben Einheit: mg Stoff pro Liter Atemluft [mg / L / 4 h]

Abb. 1.3 Mittlere letale Dosis bzw. Konzentration

Tab. 1.1 Sehr giftige
Naturstoffe

Stoff	LD ₅₀ [mg/kg]	Vorkommen
Botulinustoxin	0,000 000 03	Fleisch, Wurst, Konserven
Tetanustoxin	0,000 000 1	Wundstarrkrampf
Crotalustoxin	0,000 02	Cobra
Diphtherietoxin	0,000 3	Krankheitserreger
Crototoxin	0,000 2	Fischgift
Amantanin	0,000 1	Knollenblätterpilz
TCDD	0,001	Zigarettenrauch
Ricin, Abrin	0,005	Paternostererbse, Rizinus
Tetrodotoxin	0,01	Fischgift
Aflatoxin B1	0,01	Schimmelpilz
Muscarin	0,1	Fliegenpilz
Saxitoxin	0,2	Miesmuschel
Oleandrin	0,3	Oleander
Strychnin	0,5	Brechnuss
Nikotin	1	Tabak
Aconitin	0,2	Eisenhut
Orellanin	3	Pilze
Natriumcyanid	10	Bittermandel
Atropin	10	Tollkirsche, Stechapfel

1.2.6 Wirkung bei wiederholter Applikation

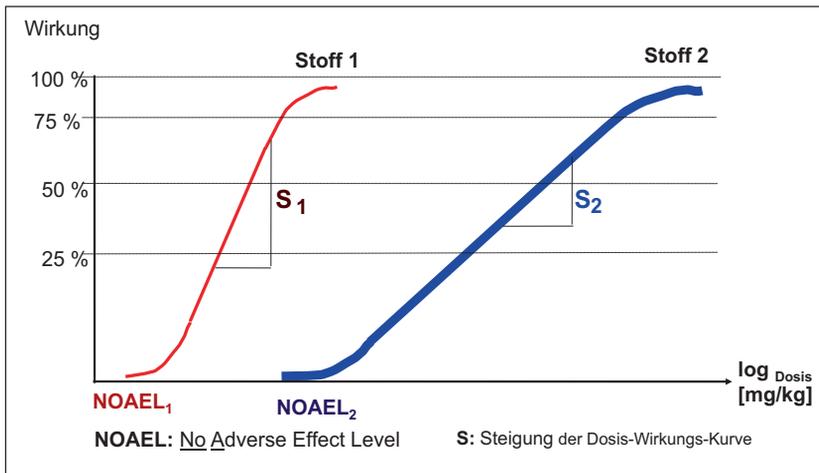
Tierexperimentelle Untersuchungen mit wiederholter Stoffaufnahme werden durchgeführt, um die Stoffmenge ohne gesundheitliche Schäden zu ermitteln. Auf Basis dieser Versuche können die Luftgrenzwerte am Arbeitsplatz abgeleitet werden, siehe Kap. 5. Gemäß der REACH-VO müssen diese Versuche ab einer importierten oder hergestellten Stoffmenge von 10 t pro Jahr, siehe Abschn. 4.3.2, durchgeführt werden. Die Versuchsdauern variieren in Abhängigkeit der hergestellten bzw. importierten Stoffmenge, siehe Tab. 1.2.

Versuche mit wiederholter Applikation erlauben die Ermittlung von Dosis-Wirkungskurven, wie in Abb. 1.4 idealtypisch doppellogarithmisch dargestellt. Der Dosis-Wirkungskurve kann die Wirkschwelle, abgekürzt NOAEL (no adverse effect level), entnommen werden.

Zur Festlegung der Wirkschwelle sind alle stoffspezifische Wirkungen mit gesundheitlicher Relevanz heranzuziehen. Die Steilheit (S) der Kurve gibt an, ob bei Überschreitung

Tab. 1.2 Studien mit wiederholter Applikation

Versuchstyp	Expositionsdauer
Akut	Einmalig
Subakut	28 Tage
Subchronisch	90 Tage
Chronisch	>6 Monate bis 2 Jahre
Kanzerogen	2 Jahre

**Abb. 1.4** Dosis-Wirkungs-Kurven

der Wirkschwelle mit leichteren oder bereits schnell mit ernsthaften Gesundheitsgefahren zu rechnen ist.

Bekannte Stoffe mit sehr steilem Kurvenverlauf sind Ethylenchlorhydrin, Phosgen, Blausäure, Stickoxide oder Schwefelwasserstoff.

Die Langzeituntersuchungen werden üblicherweise wie die akuten Tests an Ratten oder Mäusen durchgeführt. Die Zeitspanne zwischen Expositionsbeginn und Wirkungseintritt (Latenzzeit) ist proportional zur mittleren Lebenserwartung. Zweijährige Tierstudien bei Ratten entsprechen daher einer lebenslänglichen Exposition beim Menschen und repräsentieren somit nicht die Situation am Arbeitsplatz.

Wenn in den Tierversuchen bei der niedrigsten Dosis noch marginale Gesundheitseffekte gefunden werden, kann von diesem LOAEL (Lowest Observable Adverse Effect Level) mit einem zusätzlichen Sicherheitsfaktor der Luftgrenzwert dennoch abgeleitet werden.

1.2.7 Sensibilisierende Wirkung

Eine Allergie ist eine überschießende Immunreaktion des Organismus auf körperfremde Stoffe, unabhängig ob Naturstoffe oder Chemikalie.

Bekannte natürliche Allergene sind Blütenpollen, Gluten im Getreide, Tierhaare oder Schimmelpilze. Zusätzlich besitzen mehrere Metalle ein allergenes Potenzial, Beispiele sind Nickel, Kobalt oder Beryllium. Bekannte Chemikalien mit allergenem Potenzial sind Formaldehyd, Diisocyanate, Glutaraldehyd, Carbonsäureanhydride oder Phenylendiamin. Arzneimittel mit sensibilisierenden Eigenschaften sind beispielsweise Penicillin, Acetyl-Salicylsäure oder Sulfonamide.

Bei einer Allergie bildet das Immunsystem Antikörper gegen strukturelle Merkmale eines Stoffes, oft nach vorheriger Bindung an körpereigene Proteine, die das Immunsystem als Krankheitserreger interpretiert.

Sensibilisierungen verlaufen zweistufig: In der Initiierungsphase werden durch Kontakt mit dem sensibilisierenden Agens bzw. dem Protein-Stoff-Addukt die Antikörper vom Immunsystem gebildet. Die Antikörperbildung ist selbst dann nicht ausgeschlossen, wenn bereits seit Jahrzehnten mit dem allergenen Stoff gearbeitet wurde, ohne dass eine allergische Reaktion ausgelöst wurde. Beispielsweise erkranken viele Bäcker und Konditoren an einer Mehlstauballergie erst in der 2. Lebenshälfte.

Nachdem in der Induktionsphase die Antikörper gebildet wurden, kann bei erneuter Exposition die Sensibilisierungsreaktion ausgelöst werden.

Nach den Einstufungskriterien der CLP-Verordnung wird zwischen einer allergischer Reaktion

- der Atemwege (Atemwegsallergene) und
- der Haut (Kontaktallergene) unterschieden.

Symptome einer atemwegsallergischen Reaktion sind der allergische Schnupfen (Rhinitis allergica) mit Nasenjucken oder Niesreiz bis hin zu Niessalven, Fließschnupfen und Nasenverstopfung sowie das allergische Asthma bronchiale mit anfallartiger Luftnot und pfeifenden Atemgeräuschen. Häufig gehen diese allergischen Reaktionen einher mit Augenbindehautentzündung (Blepharokonjunktivitis) oder seltener mit fieberhaften Lungenerkrankungen (allergische Alveolitis, z. B. Farmerlunge).

Allergische Reaktionen werden sehr stark von der individuellen genetischen Disposition bestimmt. Ein allergischer Schnupfen oder allergisches Asthma durch pflanzliche und tierische Allergene ausgelöst, tritt häufig bei Personen mit einer vererbten Bereitschaft zu Überempfindlichkeitsreaktionen (Atopie) auf. Die Schwere von allergischen Atemwegsbeschwerden ist u. a. abhängig von der Expositionshöhe und Dauer sowie der sensibilisierenden Potenz des Allergens.

Die meisten allergischen Berufskrankheiten werden durch Mehlstaub ausgelöst, gefolgt von Chromat (Zement), Epoxide oder Diisocyanate.

Zur Prüfung auf hautsensibilisierende Eigenschaft wird in Tierversuchen bevorzugt der Lymphknotentest (LLNA: Local Lymph Node Assay) nach der OECD Testmethode TG 429 an der Maus verwendet. Beim Maximierungstest nach Magnusson-Kligmann (OECD TG 406) wird die zu prüfende Substanz in einer nicht reizenden Konzentration unter die Haut von Meerschweinchen injiziert und zur Verstärkung mit einem bekannten Allergen eine Körperreaktion ausgelöst. Zur Ermittlung der atemwegsensibilisierenden Wirkung stehen keine tierexperimentellen Untersuchungsmethoden zur Verfügung, die Einstufung als Atemwegsallergen beruht weitgehend auf Erfahrungen am Arbeitsplatz.

1.2.8 Reproduktionstoxische Wirkung

Nach der CLP-Verordnung werden entwicklungsschädigende und fruchtbarkeits-schädigende Wirkung in dem Oberbegriff reproduktionstoxisch zusammengefasst. Beide Eigenschaften sind vollkommen unterschiedlich, besitzen keine toxikologischen Ähnlichkeiten und werden im Folgenden getrennt beschrieben.

1.2.8.1 Entwicklungsschädigende Wirkung

Zum Verständnis entwicklungsschädigender Wirkungen sind Kenntnisse der Entwicklung von der befruchteten Eizelle bis zur Geburt notwendig: In den beiden ersten Wochen nach der Befruchtung beginnen die Zellteilungen bis zur Embryonalphase. Schädigungen in dieser Phase der Schwangerschaft, der sogenannten **Blastogenese**, sind oft so gravierend, dass sich die befruchtete Eizelle nicht in die Gebärmutter einnistet. Da die Schwangerschaft in diesem Stadium i. A. noch nicht bekannt ist, wird auch die Fehlgeburt (Abort) nicht wahrgenommen. An das Stadium der Blastogenese schließt sich die **Embryogenese** an. Beim Menschen erstreckt sich diese Phase von der dritten bis zur achten Schwangerschaftswoche. In dieser Entwicklungsphase werden die Organe und die Extremitäten ausgebildet, als Folge sind schwerwiegende morphologische Veränderungen möglich. Diese anatomischen Missbildungen werden als **teratogene** Effekte bezeichnet. Abb. 1.5 zeigt die Schädigung verschiedener Organe in Abhängigkeit der Zeit.

An die Embryogenese schließt sich die **Fetalperiode** an, während der sich das zentrale Nervensystem ausbildet und das weitere Wachstum der Organe stattfindet.

Gemäß den Einstufungskriterien der CLP-Verordnung werden Stoffe als entwicklungsschädigend eingestuft, wenn bei einer Dosis unter 1000 mg/kg Körpergewicht (Limitdosis) embryo- oder fötotoxische Wirkungen festgestellt wurden, ohne dass eine Schädigung des mütterlichen Organismus (maternaltoxischer Effekt) ausgelöst wurde. Während teratogene Effekte anatomische Missbildungen ausdrücken, ist der Begriff Fruchtschädigung weiter gefasst. Hierzu zählen alle durch die Stoffexposition

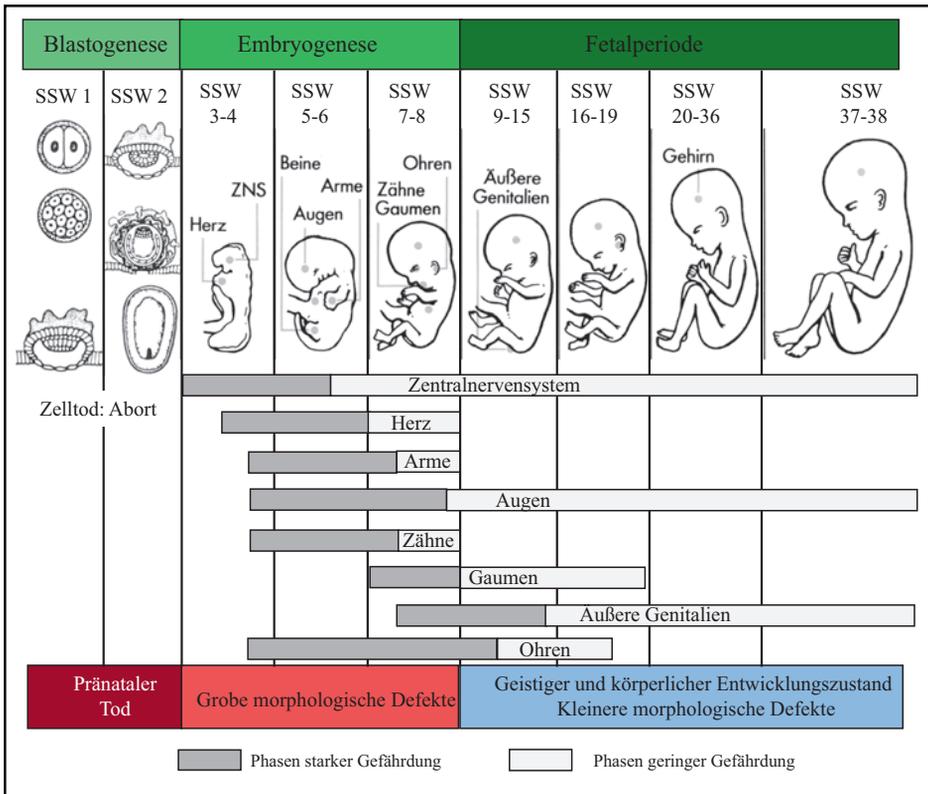


Abb. 1.5 Sensible Phasen der Schwangerschaft

ausgelösten Veränderungen, die bei der Geburt erkennbar sind, wie z. B. verringertes Geburtsgewicht oder Organschäden.

Zu den **Entwicklungsschädigungen** werden auch die Effekte gezählt, die sich bis ins Kindesalter zeigen. Bestens bekannt sind die Entwicklungs- und Verhaltensstörungen durch Alkohol.

Zu den Entwicklungsschädigungen zählen

- embryo- oder fötotoxische Wirkungen wie geringeres Körpergewicht, Wachstums- oder Entwicklungsstörungen und Organschäden,
- letale Effekte oder Aborte,
- Missbildungen (teratogene Effekte),
- funktionelle Schädigungen,
- pränatale Schäden,
- perinatale Schäden (zwischen 24. Schwangerschaftswoche und 7 Tage nach der Geburt),

- postnatale Schäden und
- Beeinträchtigung der postnatalen geistigen und physischen Entwicklung bis zum Abschluss der pubertären Entwicklung.

Analog den meisten toxikologischen Wirkung existiert auch für die Entwicklungsschädigung eine Wirkschwelle, unterhalb derer keine Schädigungen auftreten. Liegt die Wirkschwelle eines Stoffes mit ausreichendem Sicherheitsabstand bei inhalativer Exposition unter dem MAK-Wert, stuft die deutsche MAK-Kommission den Stoff in die Schwangerschaftsgruppe C ein, siehe hierzu Abschn. 1.2.8.3.

Wichtige Ursachen von Entwicklungsschädigungen beim Menschen sind neben Chemikalien von großer Bedeutung

- physikalische Strahlen, wie beispielsweise Röntgen- oder gamma-Strahlen,
- Viren und
- Bakterien.

Zivilisatorische Ursachen von Entwicklungsschädigungen beim Menschen sind Alkohol, Rauchen (Kohlenmonoxid), Drogen, Zytostatika (Krebsmedikamente), Vitamin A und seine pharmazeutischen Derivate sowie spezielle Arzneimittel (z. B. *Contergan*, *Phenothiazin*).

1.2.8.2 Fruchtbarkeitsschädigende Wirkung

Fruchtbarkeitsschädigende Wirkungen sind Effekte auf

- die Sexualorgane,
- die Libido (Geschlechtstrieb),
- das Sexualverhalten,
- die Spermatogenese (Samenbildung),
- die Oogenese (Entwicklung der Eizelle) und
- den Hormonhaushalt und physiologische Reaktionen, die im Zusammenhang mit der Befruchtungsfähigkeit, der Befruchtung und der Entwicklung der befruchteten Eizelle bis zur Einnistung im Uterus, stehen.

Eine Einstufung als fruchtbarkeitsschädigend setzt voraus, dass eine eindeutige Wirkung auf das Reproduktionssystem durch die Stoffexposition belegt ist, z. B. durch einen geänderten Hormonspiegel.

1.2.8.3 Einteilung der MAK-Kommission in Schwangerschaftsgruppen

Analog krebserzeugender und erbgutverändernder Stoffe teilt die deutsche MAK-Kommission Arbeitsstoffe bezüglich ihrer entwicklungsschädigenden Eigenschaft in Relation zum MAK-Wert in Schwangerschaftsgruppen ein.

Schwangerschaftsgruppe A:

Eine fruchtschädigende Wirkung ist beim Menschen sicher nachgewiesen und auch bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes zu erwarten.

Schwangerschaftsgruppe B:

Eine fruchtschädigende Wirkung ist nach den vorliegenden Informationen bei Exposition in Höhe des MAK- und BAT-Wertes nicht auszuschließen. In der jeweiligen Begründung ist, sofern die Bewertung der Datenlage durch die Kommission es ermöglicht, ein Hinweis gegeben, welche Konzentration der Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C entsprechen würde.

Schwangerschaftsgruppe C:

Eine fruchtschädigende Wirkung ist bei Einhaltung des MAK- und BAT-Wertes nicht anzunehmen.

Schwangerschaftsgruppe D:

Für die Beurteilung der fruchtschädigenden Wirkung ggf. inklusive der entwicklungsneurotoxischen Wirkung liegen entweder keine Daten vor oder die vorliegenden Daten reichen für eine Einstufung in eine der Gruppen A, B oder C nicht aus.

In die Schwangerschaftsgruppe A und B sind u. a. eingestuft: Carbendazim, Methylenchlorid, N,N-Dimethylformamid, Dimethylsulfoxid (DMSO), 2-Ethoxyethanol, 2-Ethoxyethylacetat, Halothan, Kohlenstoffmonoxid, Methoxyessigsäure, 2-Methoxyethanol, Natriumfluoracetat, Tetraethylblei, Butylzinnverbindungen. Die meisten der bisher eingestuften Stoffe wurden der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet, Abb. 1.6 zeigt eine Auswahl.

1.2.9 Krebszerzeugende Wirkung

Stoffe, die erfahrungsgemäß beim Menschen unter Arbeitsplatzbedingungen Krebs auslösen können, werden in die Kategorie 1 A eingestuft, wenn in epidemiologischen Unter-

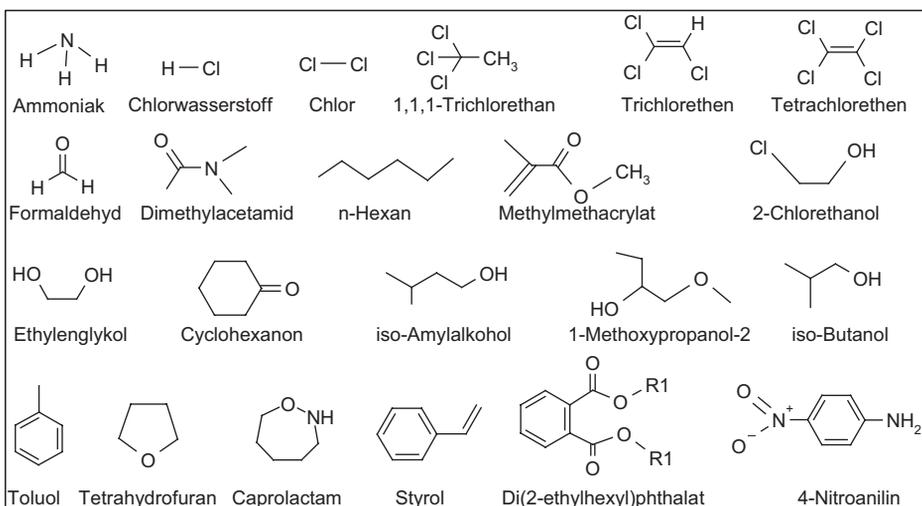


Abb. 1.6 Stoffe der Schwangerschaftsgruppe C

suchungen ein kausaler Zusammenhang zwischen einer statistisch signifikant erhöhten Tumorrates und der zugeordneten Exposition vorhanden ist.

Tumore werden durch unkontrolliertes Zellwachstum ausgelöst. Durch fortschreitende Teilung der Zelle können Geschwülste entstehen. Grundsätzlich wird zwischen gutartigen (benignen) und bösartigen (malignen) Tumoren unterschieden.

Gutartige Tumore wachsen isoliert vom umgebenden Gewebe. Diese Gewebewucherungen wachsen normalerweise eingekapselt und expansiv, d. h. aus sich heraus. Sie werden mit dem Suffix *-om* bezeichnet: Ein faserbildender Tumor des Bindegewebes ist demnach als *Fibrom*, *Angiom* ein Gefäßtumor, *Adenom* ein Drüsentumor und *Lipom* ein Tumor des Fettgewebes.

Bösartige Tumore wachsen im Gegensatz hierzu nicht in einer isolierten Einheit, sondern in das umliegende gesunde Gewebe hinein; im Sinne eines infiltrativen Wachstums. Werden Töchtergeschwülste über Blut- und Lymphsystem verteilt, können sich Metastasen an gänzlich anderen Organen ansiedeln. Bösartige Tumore werden üblicherweise als „Krebs“ bezeichnet.

In Abhängigkeit vom befallenen Gewebe unterscheidet man zwischen:

- Karzinom: Krebs von Epithelzellen
- Sarkom: Krebs von Bindegewebszellen

Epithelzellen bilden die inneren und äußeren Oberflächen im Organismus. Hierzu zählen die Haut, die Atmungsorgane, der Magen-Darm-Trakt sowie zahlreiche Drüsen, wie z. B. die Brustdrüse, die Bauchspeicheldrüse oder die Schilddrüse. Die meisten Krebse (ca. 90 %) gehen von Epithelzellen aus und sind somit Karzinome. Zur Charakterisierung wird das Suffix *-karzinom* verwendet; ein bösartiger Tumor des Drüsengewebes ist daher ein Adenokarzinom.

DNA-Veränderungen können durch vielfältige Faktoren ausgelöst werden:

- Biologische Faktoren: Enzyme, Hormone, Bakterien, Viren, Vererbung
- Physikalische Faktoren: ionisierende Strahlung (z. B. Röntgenstrahlung, Gammastrahlung), ultraviolette Strahlung
- Chemische Stoffe: synthetische Stoffe, Naturstoffe

Aufgrund der großen Anzahl krebsauslösender Faktoren besitzt der Organismus die Fähigkeit, veränderte DNA zu erkennen und zu reparieren. Ohne die Vielzahl solcher Reparaturmechanismen sind höheren Lebewesen nicht überlebensfähig. Kann der Reparaturmechanismus eine spezifische DNA-Veränderung nicht erkennen und korrigieren, kann bei der nächsten Zellteilung eine entartete Zelle mit kanzerogenen Eigenschaften resultieren.

Die Reaktion eines Kanzerogens mit der DNA wird als **Initiationsphase** bezeichnet. Wird der DNA-Schaden durch die Reparaturmechanismen nicht korrigiert, ist die Änderung persistent. Eine so veränderte DNA kann jedoch selbst keinen Tumor auslösen, erst bei der nächsten Zellteilung kann das unkontrollierte Zellwachstum gestartet werden. Eine initiierte Zelle wird deshalb als „schlafende Krebszelle“ bezeichnet.

Wirkt auf eine derart veränderte Zelle ein Promotor ein, kann die Zellteilung und somit das unkontrollierte Zellwachstum einsetzen. Im Gegensatz zur Initiationsphase ist die **Promotionsphase** reversibel. Wird der Promotor, bevor er die Zellteilung eingeleitet hat, beseitigt, erfolgt kein autonomes (unkontrolliertes) Zellwachstum. Als äußerst wirkungsvoller Promotor hat sich *2,3,7,8-Tetrachlordibenzodioxin (TCDD)* gezeigt. Im Gegensatz zu genotoxischen Kanzerogenen existiert bei Promotoren Wirkschwellen, unterhalb derer eine promovierende Wirkung nicht erfolgt.

Die Zeit zwischen Initiierung und der Entstehung von autonom wachsenden Zellen, die makroskopisch erkennbar sind, wird als **Latenzperiode** bezeichnet. Je nach Konzentration des Kanzerogens, seiner krebsauslösenden Potenz und vorhandener Promotoren beträgt die Latenzzeit beim Menschen typischerweise zwischen 10 und mehr als 60 Jahren. Die Zusammenhänge zwischen der krebsauslösenden Dosis und der Latenzzeit sowie der Wahrscheinlichkeit der Krebsauslösung bedürfen der weiteren wissenschaftlichen Untersuchung.

Energiereiche Strahlung, wie beispielsweise UV-Licht, kann Veränderungen der DNA auslösen. Daher besteht bei jedem Sonnenbrand prinzipiell die Gefahr eines Hautkrebses. Im gleichen Sinn kann die energiereichere Röntgenstrahlung Veränderungen der DNA bewirken.

Auch wenn in den letzten Jahrzehnten das Krebsgeschehen in der westlichen Bevölkerung Änderungen unterworfen war, haben sich die wesentlichen Ursachen tödlicher Krebserkrankungen nur unwesentlich verschoben. Rauchen und falsche Ernährung, insbesondere fettreiche Überernährung, sind die Hauptkrebisfaktoren, gefolgt von der endogenen Ursache Vererbung. Berufsbedingte Tumore haben an der gesamten Anzahl tödlicher Krebserkrankungen einen Anteil von ca. 4 %. In zahlreichen Studien wurde die Gültigkeit der bereits vor Jahrzehnten von den Professoren Doll und Peto aufgestellte Statistik immer wieder bestätigt. In Abb. 1.7 sind die Ursachen der tödlichen Krebserkrankung nach dem derzeitigen Kenntnisstand dargestellt.

Die deutsche MAK-Kommission teilt krebszeugender Stoffe seit 1998 in die Kategorie 4 und 5 ein. Die Definition der Kategorien 1 bis 3 entsprechen denen der CLP-Verordnung 1 A, 1B und 2. Krebsauslösende Stoffe den Kategorien 4 und 5 besitzen beim MAK-Wert kein oder ein vernachlässigbares krebszeugendes Potenzial.

Kategorie 4: Nicht-genotoxische Kanzerogene mit geringer Wirkungsstärke ohne Krebsrisiko beim MAK-Wert

Kategorie 5: Genotoxische Kanzerogene mit geringer Wirkungsstärke mit vernachlässigbarem Krebsrisiko beim MAK-Wert

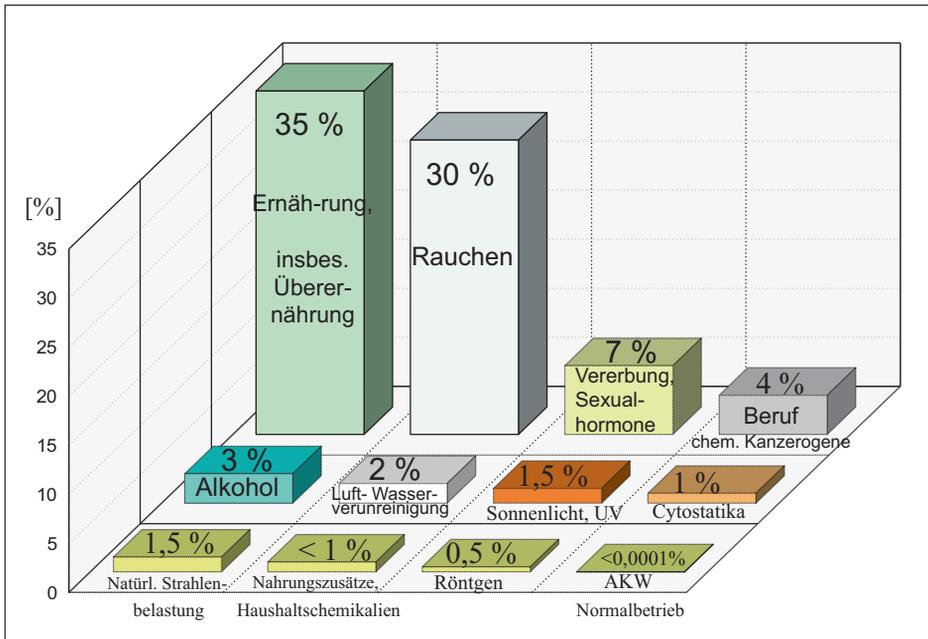


Abb. 1.7 Ursachen tödlicher Krebserkrankungen der westlichen Welt

Stoffe der Kategorie 4 sind u. a. Formaldehyd, Dimethylformamid, Dioxin, Propylenoxid, Furan, Tetrahydrofuran (THF), Tetachlorkohlenstoff, Anilin, Chloroform, MDI, Wasserstoffperoxid, TCDD, chlorierte Biphenyle (PCB) oder Perfluoroctansäure.

In Kategorie 5 wurden bislang nur eingestuft Acetaldehyd, Dichlormethan, Ethanol, Isopren (2-Methyl-1,3-butadien) und Styrol.

1.2.10 Keimzellmutagene Wirkung

Keimzellmutagene Wirkungen sind sprunghafte Veränderungen der Erbinformationen. Zur Einstufung als keimzellmutagen stehen mehrere Untersuchungsmethoden zur Verfügung. Die wesentlichen Methoden basieren auf

- Mutagenitätstests in vivo (im Organismus) und in vitro (außerhalb des Organismus),
- Veränderungen an der Keimzellen-DNA, z. B. chemische Addukte, und
- Veränderungen der DNA der Körperzellen, wenn die Stoffe auch die Keimzellen erreichen können.

Punktmutationen sind kleinste, mikroskopisch nicht sichtbare Veränderungen im molekularen Aufbau der DNA. Stoffe, die mit der DNA chemisch reagieren, sind hierzu