



Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

## **Der neue MAK-Wert für granuläre, biobeständige Stäube (GBS)**

Thomas Gebel. Prof. Dr. rer. nat., Fachtoxikologe DGPT  
**Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin**  
D-44149 Dortmund

## Eine relevante Gruppe von Stäuben

**GBS:**

alveolengängige

granuläre biobeständige Stäube

ohne

bekannte signifikante spezifische Toxizität

**Alveolengängige (A)-Fraktion!**

→ **Gruppenbewertung**

## Relevantes Wirkprinzip von GBS

→ kritische Wirkungen sind bekannt:

Zielorgan: Lunge (Inhalation)

chronische Inhalation von Stäuben:

**Entzündung**

und

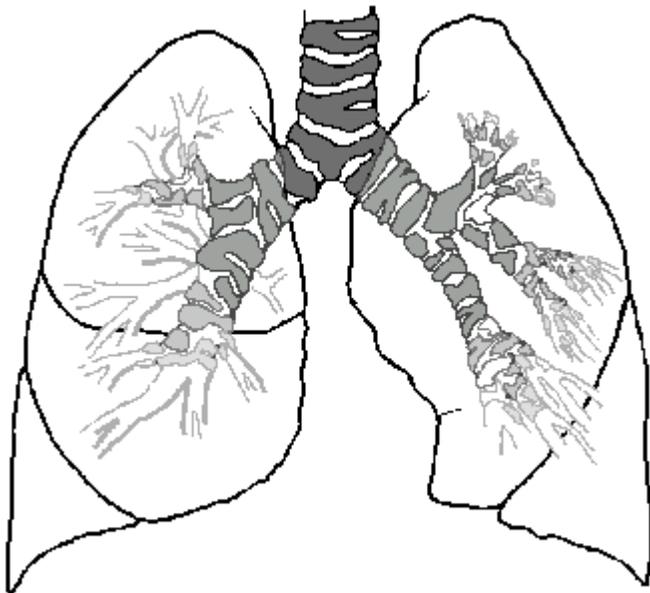
mutmaßlich **krebs**erregende Wirkung

**Luftgrenzwertableitung orientiert sich an diesen Effekten**

# Warum ist der A-Staub so problematisch?

---

obere Atemwege: raschere Entfernung von Staub durch  
Tätigkeit der Zilien (Flimmerhärchen)



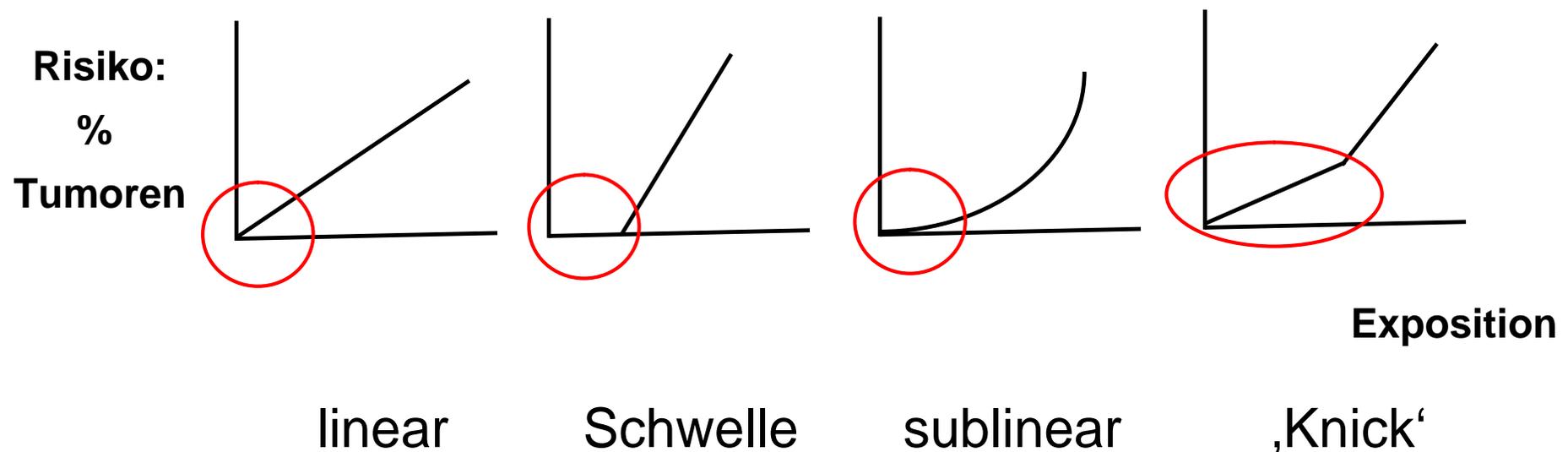
Alveolen (Lungenbläschen): **sehr langsame** Entfernung  
von Staub vor allem durch Fresszellen

Flimmerepithel und Zilien (Flimmerhärchen) haben die Aufgabe, die oberen und unteren Luftwege zu reinigen.

*unter Beachtung der experimentellen Erkenntnisse:*

## Langzeitwirkung: Lungenkrebs nach Einatmen?

Risikobewertung für den niedrigeren Dosisbereich:  
Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung?



## Zeigen mikroskalige GBS eine relevante **nicht** über Entzündung vermittelte Genotoxizität?

denkbar:

Entstehung von z.B. reaktiven Sauerstoffspezies an Partikeloberflächen

Höhere Relevanz bei Partikeln in ‚Zielzellen‘

jedoch nicht belegt:

keine klar positiven Befunde bei Genotoxizität

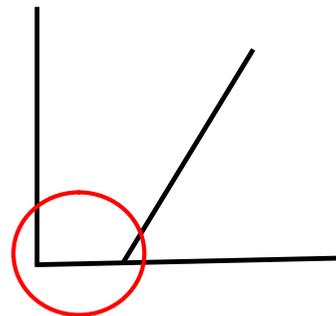
quasi keine Aufnahme von Partikeln in ‚Zielzellen‘, Partikel nicht im Zellkern

## Langzeitwirkung: Lungenkrebs nach Einatmen?

Folgerung:

Schwellenwert-artige Wirkung der Kanzerogenese

Risiko:  
%  
Tumoren



Exposition

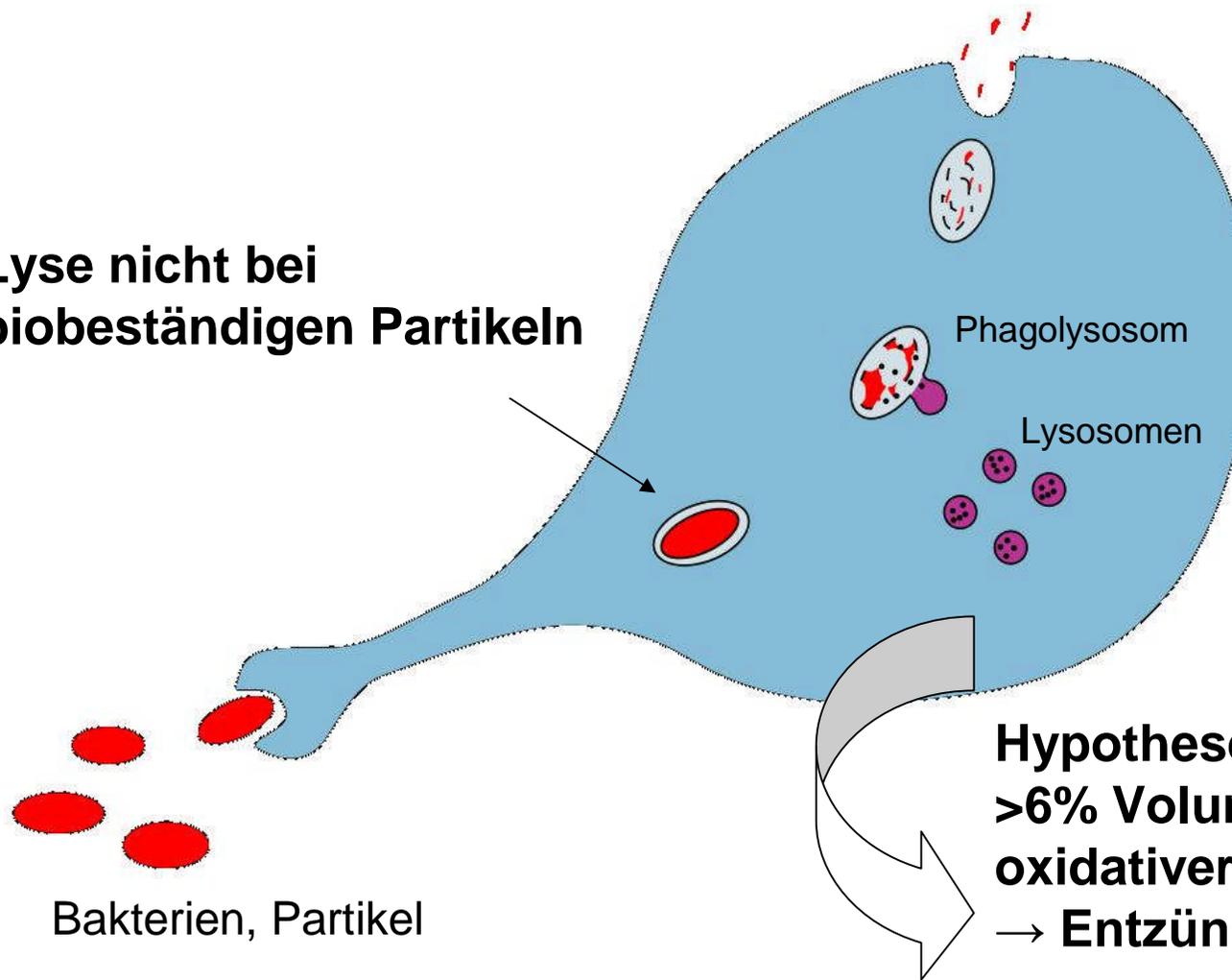
Fazit:

Ableitung des MAK-Wertes auf Basis Endpunkt **Entzündung**

# Alveoläre Makrophagen und ihre Profession - II:

## Abtransport von biopersistenten Partikeln

Lyse nicht bei  
biobeständigen Partikeln



Fazit aus vorherrschendem Wirkprinzip:

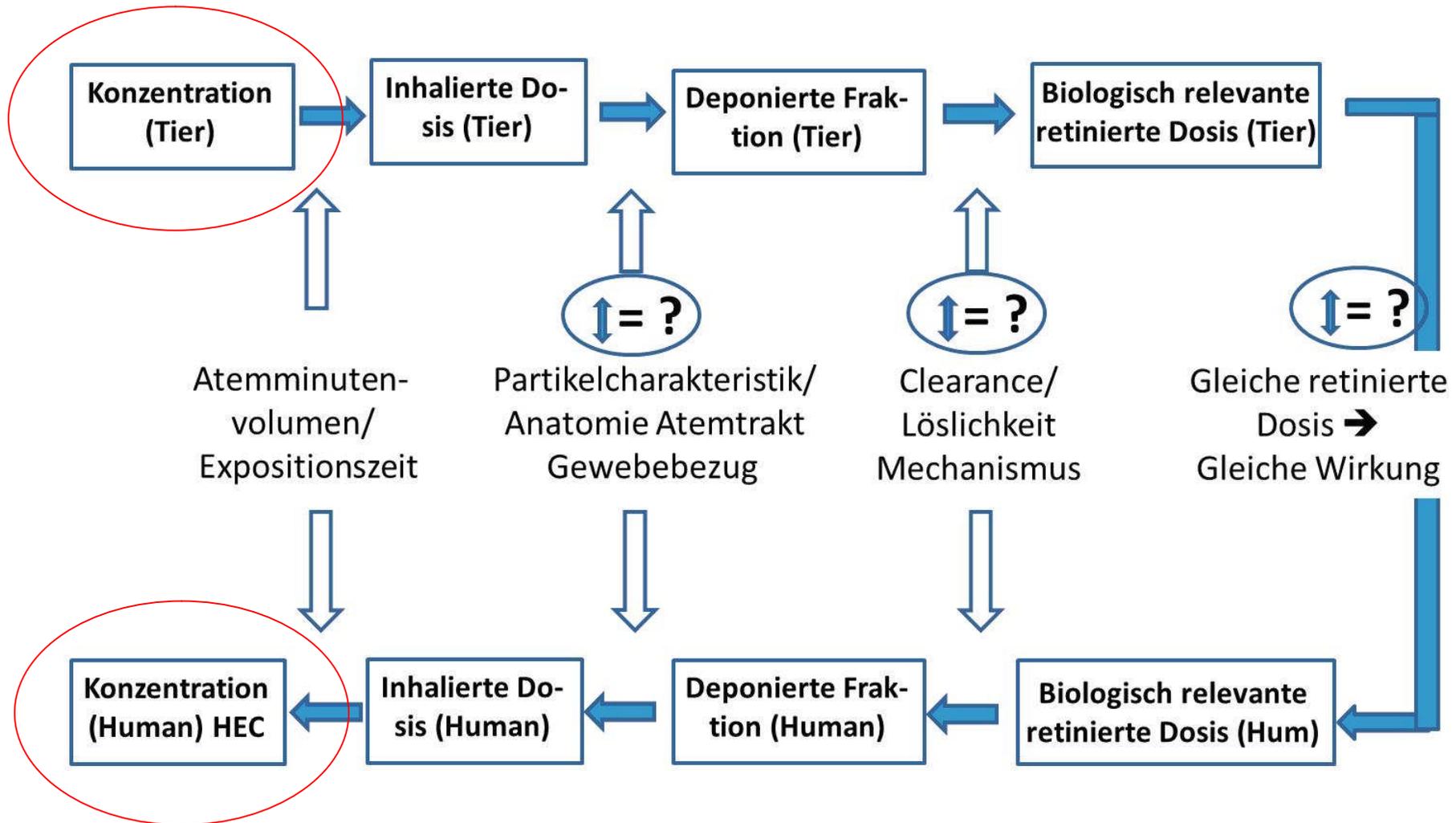
Grenzwertableitung abstellen auf  
Belastung menschlicher Lungenbläschen mit GBS

Aufgabe:

Übertragung der Daten aus den relevanten Tierversuchen  
auf den Menschen

# Methodik der Extrapolation

## Berechnung der Humanäquivalenzkonzentration (HEC)



aus: Kalberlah et al., 2011

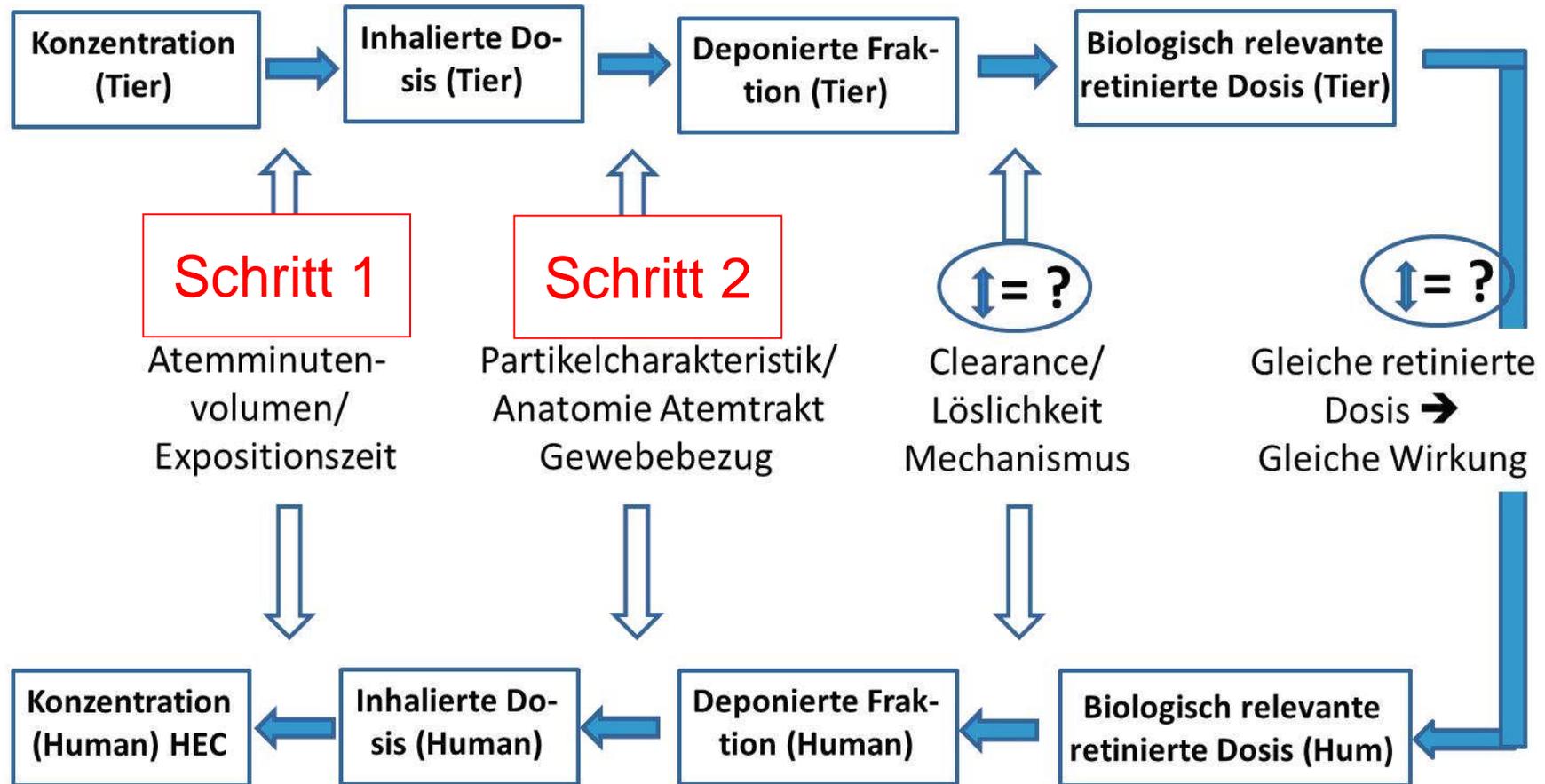
# Extrapolation

---

- Entwicklung einer Berechnungsmethodik
- Es ist eine Vielzahl von Konventionen zu treffen, um diese Berechnungen durchführen zu können.
- denn: die Daten (Zahlen) sind variabel und haben Unsicherheiten

# Methodik der Extrapolation

## Berechnung der Humanäquivalenzkonzentration (HEC)



aus: Kalberlah et al., 2011

# Methodik der Extrapolation

---

## Schritt 1: Atemminutenvolumen / Expositionszeit

	Ratte	Mensch
<b>Expositionsdauer / d</b>	<b>6h</b>	<b>8h</b>
<b>Atemvolumen (AV) / d</b>	<b>0,077 m<sup>3</sup></b>	<b>10 m<sup>3</sup> (6,7 m<sup>3</sup> in Ruhe)</b>
<b>Mittelung (chronisch)</b>	<b>5 d / Woche, ganzes Jahr</b>	<b>240 d / Jahr</b>

*etablierte Konventionen bei Luftgrenzwertableitung!*

## Schritt 2

### Partikelcharakteristik

*Vergleich Aerosole Tierversuch/Arbeitsplatz*

### Anatomie Atemtrakt

*Unterschiede Ratte vgl. Mensch*

*Konvention: Berechnung mittels Software*

*Multiple Path Particle Dosimetry Model*

<http://www.ara.com/products/mppd.htm>

## Schritt 2

### Gewebebezug

**hier: alveoläre Makrophagen**

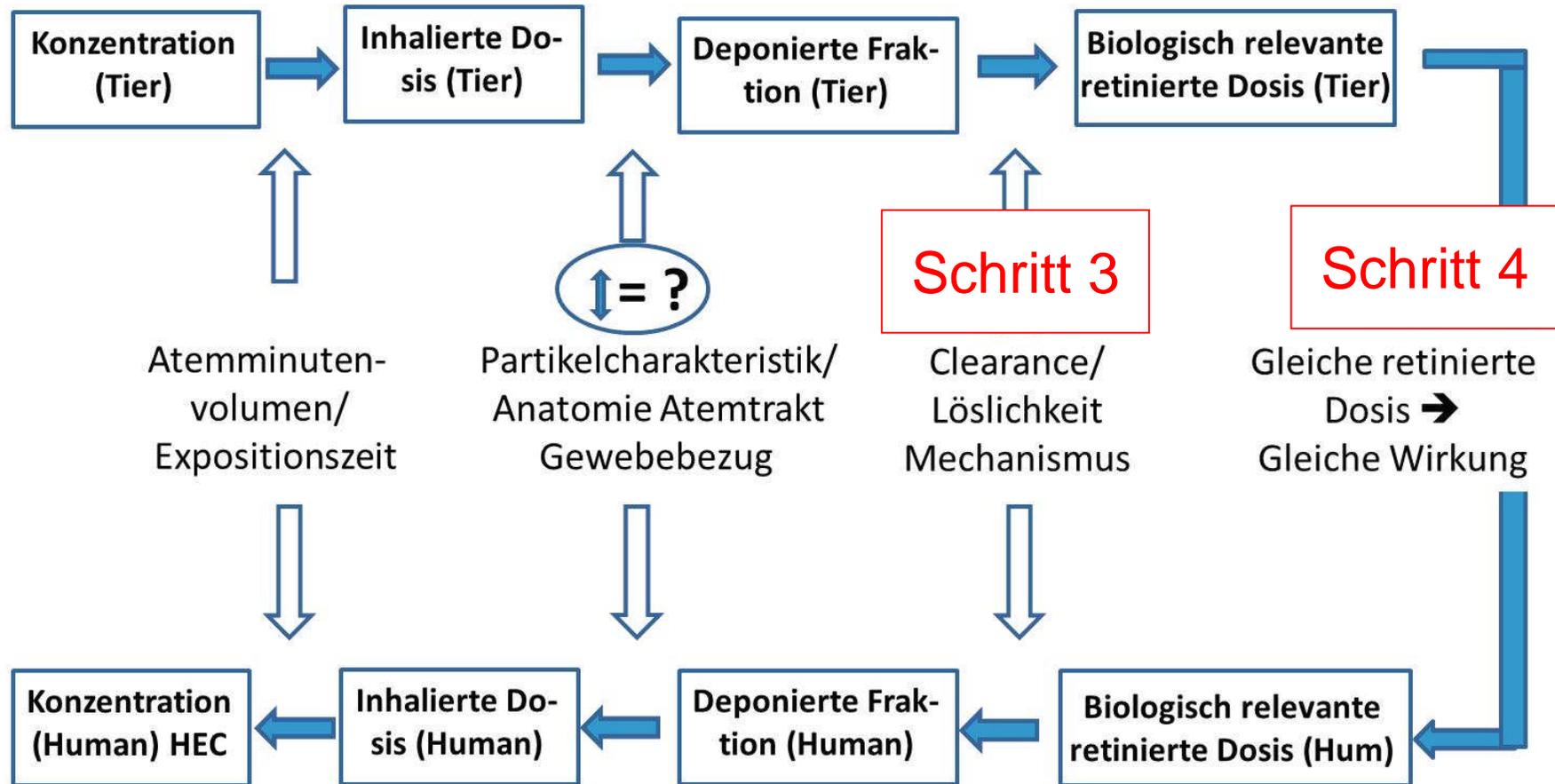
Wie viele Makrophagen (Ratte vs. Mensch)?

Wie groß sind die Makrophagen? (6% Beladung)

Wie ist das Staubvolumen ? (Staubdichte!)

# Methodik der Extrapolation

## Berechnung der Humanäquivalenzkonzentration (HEC)



aus: Kalberlah et al., 2011

## Schritt 3

Clearance

*Halbwertszeit ~ 60 d Ratte vs ~ 400 d Mensch*

Löslichkeit

*hier: GBS: Biopersistenz*

Mechanismus

*hier: Beladung alveolärer Makrophagen*

## Schritt 4

Gleiche retinierte Dosis → gleiche Wirkung

Konvention: gleiche Empfindlichkeit Mensch - Ratte

Normalisierungsmaß	Ratte	Mensch	Verhältnis Mensch/Ratte
Lungenoberfläche ( <u>Hartwig, 2011</u> )[m <sup>2</sup> /Lunge] (SD-Ratte)	0,295	56,778	192,5
Fläche der Atemwege (conducting airways, bronchi, bronchioli) ( <u>Mercer et al., 1994</u> )[total, cm <sup>2</sup> ] (SD-Ratte)	27,2	2471	90,8
Oberfläche Respirationstrakt (TB+AV) [cm <sup>2</sup> ], (Ratte, ohne Stammangabe) ( <u>Oberdörster, 2010</u> )	4125	630200	152,8
Anzahl Makrophagen ( <u>Geiser, 2010</u> ), x 10 <sup>6</sup> , (SD-Ratte)	26,9	5990	222,68
Anzahl Makrophagen; ( <u>Jarabek et al., 2005</u> ) x 10 <sup>6</sup> (Ratte, Stamm?)	45	3630	80,67
Anzahl Makrophagen , ( <u>Pauluhn, 2011</u> ) x 10 <sup>6</sup> , (Wistar-Ratte)	27	7000	259,26
Gesamtmakrophagenvolumen ( <u>Geiser, 2010</u> ) x 10 <sup>6</sup> (F344-Ratte)	639 x 29,1 µm <sup>3</sup>	1474 x 5990 µm <sup>3</sup>	<b>474,82</b>
Gesamtmakrophagenvolumen ( <u>Geiser, 2010</u> ) x 10 <sup>6</sup> (SD-Ratte)	1058 x 26,9 µm <sup>3</sup>	1474 x 5990 µm <sup>3</sup>	<b>310,23</b>
Gesamtalveolarmakrophagenvolumen Pauluhn ( <u>2011</u> ), x10 <sup>6</sup> ; (CD-/Wistar)	1166 x 27 µm <sup>3</sup>	4990 x 7000 µm <sup>3</sup>	<b>1109,52</b>

aus: Kalberlah et al., 2011

# Schlüsselstudien Grenzwertableitung

---

*Chronische Studien, Ratte, Entzündung*

<b>Stoff</b>	<b>MMAD (GSD)</b>	<b>Material- dichte</b>	<b>Dauer</b>	<b>NOAEC [µg/m<sup>3</sup>]</b>
<b>Toner</b>	<b>4,1 (1,5)</b>	<b>1,2</b>	<b>2 J</b>	<b>1000</b>
<b>p-TiO<sub>2</sub></b>	<b>1,1 (1,6)</b>	<b>4,3</b>	<b>2 J</b>	<b>5000</b>

Abkürzungen: MMAD, medianer aerodynamischer Durchmesser; GSD, geometrische Standardabweichung; J: Jahre, DT: alveolär deponierte Fraktion beim Tier (Ratte), DH: alveolär deponierte Fraktion beim Menschen, NOAEC, no observed adverse effect conc..

Bellmann et al., 1991; Muhle et al., 1991

## ***Ableitung MAK-Wert, Endpunkt Entzündung***

---

	Toner	Pigmentäres TiO <sub>2</sub>
NOAEC (µg/m <sup>3</sup> )	1000	5000
Methode A (µg/m <sup>3</sup> )	133	1060
Methode A, Korrektur Materialdichte (µg/m <sup>3</sup> )	110	250
Methode B (µg/m <sup>3</sup> )	500	
MAK-Wert (µg/m <sup>3</sup> )	300	

*MAK-Wert: Bezug auf Materialdichte 1.*

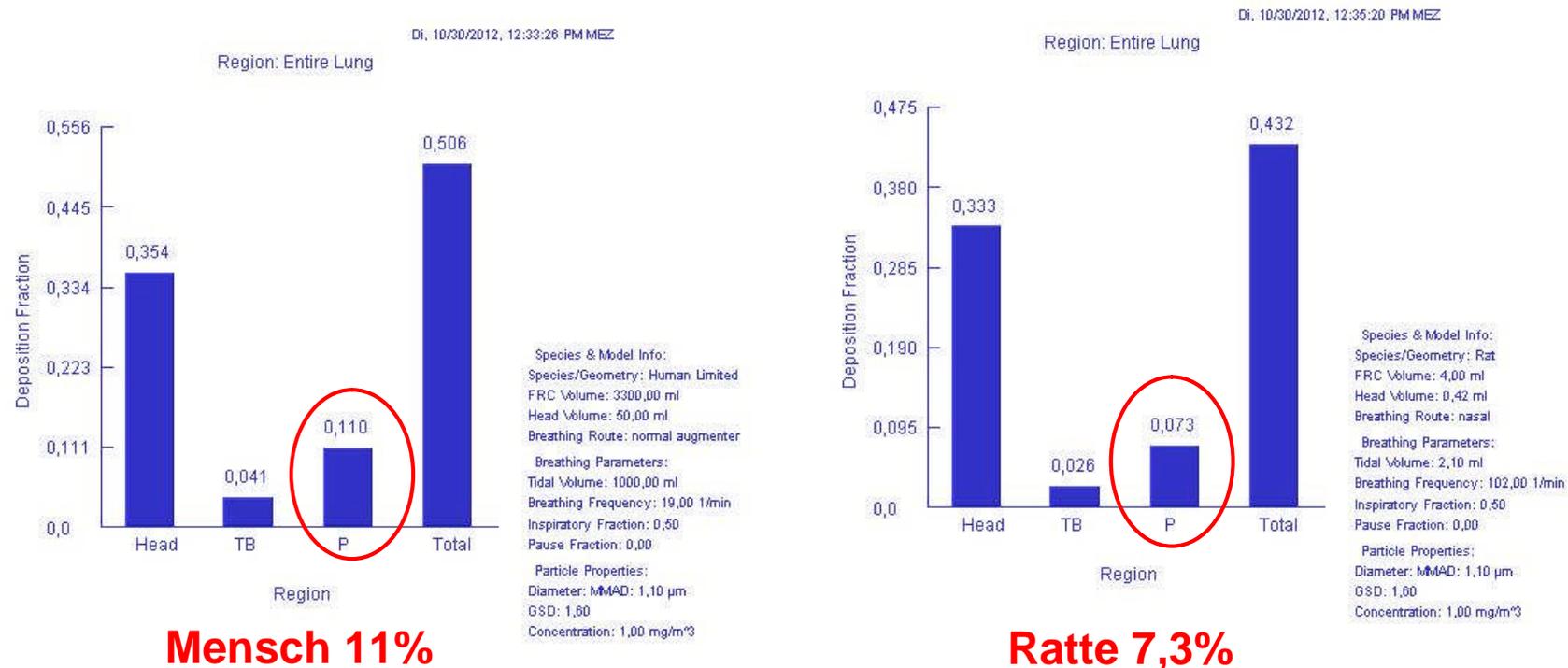
# Ableitung AGW gemäß standardisiertem Modell HEC-MPPD

Auf Basis der Methoden A und B, im UAllI des AGS in Diskussion

Schritt 1

Bestimmung **alveolärer** Deposition mittels MPPD Software

Beispiel p-TiO<sub>2</sub>



## ***Ableitung AGW gemäß standardisiertem Modell HEC-MPPD***

---

*Auf Basis der Methoden A und B, im UAIll des AGS in Diskussion*

Schritt 2 Beispiel p-TiO<sub>2</sub>

Ableitung Korrekturfaktor zur Ableitung

der Humanäquivalentkonzentration aus dem Tierversuch:

vergleichend (Tier vs. Mensch) wird berücksichtigt:

Atemvolumina

Eliminationsrate

Bezugsgewebe

Depositionsrate in Lungenbläschen

## **Ableitung AGW gemäß Modell HEC-MPPD**

---

*Auf Basis der Methoden A und B, im UAllI des AGS in Diskussion*

*Auswertung angepasst auf Wirkprinzip (**Makrophagenvolumen**)*

Stoff	$D_T/D_H$	Dichte	Dauer	NOAEC [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	Variabilität	HEC-MPPD-AGW [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]	HEC-MPPD-AGW (Dichte=1) [ $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ]
Toner	0,51	1,2	2 J	1000	3	226	<b>188</b>
p-TiO <sub>2</sub>	0,66	4,3	2 J	5000	3	1463	<b>340</b>

Abkürzungen:

J: Jahre,  $D_T$ : alveolär deponierte Fraktion beim Tier (Ratte),

$D_H$ : alveolär deponierte Fraktion beim Menschen

## Ableitung AGW nach Bekanntmachung für Gefahrstoffe 901

**NOAEC**



**Extrapolationschritte - Standardsituation:**

- Interspezies
- Zeit
- Expositionsweg
- Variabilität (Inter- und Intra-)

**AGW**

## Ableitung Arbeitsplatzgrenzwert (AGW) nach BekGs 901

	Toner	Pigmentäres TiO <sub>2</sub>
NOAEC (µg/m <sup>3</sup> )	1000	5000
Variabilität ( <i>reduziert: Ratte empfindlichste von 3 Spezies</i> )	/ 3	
Dichte Material	/ 1,2	/ 4,3
AGW (µg/m <sup>3</sup> )	<b>277</b>	<b>388</b>
<b>Mittelwert = 333</b>		

*Bezug bzw. Korrektur auf Materialdichte 1 wie bei MAK.*

*Chronische Studien, daher keine Zeitextrapolation.*

# Zwischenfazit

---

Unabhängig von  
der speziellen Ableitungsmethodik  
kommt man zu einem  
Luftgrenzwert von  $\sim 0,3 \text{ mg/m}^3$   
bei Dichte 1.

# Der Vorschlag zum GBS-A-Wert und seine praktische Umsetzung in das Technische Regelwerk

---

## Allgemeiner Staubgrenzwert (A-Fraktion)<sup>1)</sup> (Granuläre biobeständige Stäube (GBS))<sup>1)</sup>

MAK-Wert (2011)

0,3 mg/m<sup>3</sup> A

Spitzenbegrenzung (2011)

Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8

Krebserzeugende Wirkung (2011)

Kategorie 4

<sup>1)</sup> ausgenommen sind ultrafeine Partikel

<sup>2)</sup> für Stäube der Dichte 1 g/cm<sup>3</sup>

# Der Vorschlag zum GBS-A-Wert und seine praktische Umsetzung in das Technische Regelwerk

---

Arbeitsplatztypische Staubdichte wie bisher  $\rho = 2,5$

$0,3 \text{ mg/m}^3 \rightarrow 0,75 \text{ mg/m}^3$

Kurzzeitmesswert Überschreitungsfaktor 8

Überwachung technisch problematisch

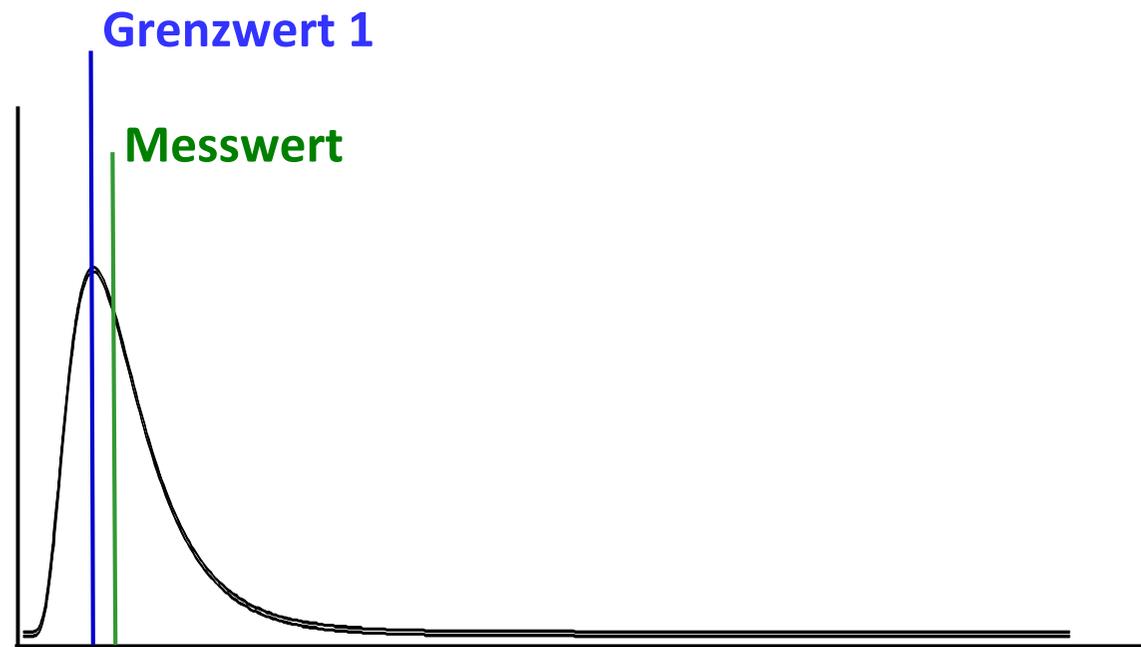
da Langzeitbelastung relevant, aus Sicht  
der Überwachung nicht nötig

Grenzziehung GBS/non-GBS      Calciumsulfat (Gips)?

# Der MAK-Vorschlag zum GBS-Wert und seine praktische Umsetzung in das Technische Regelwerk

---

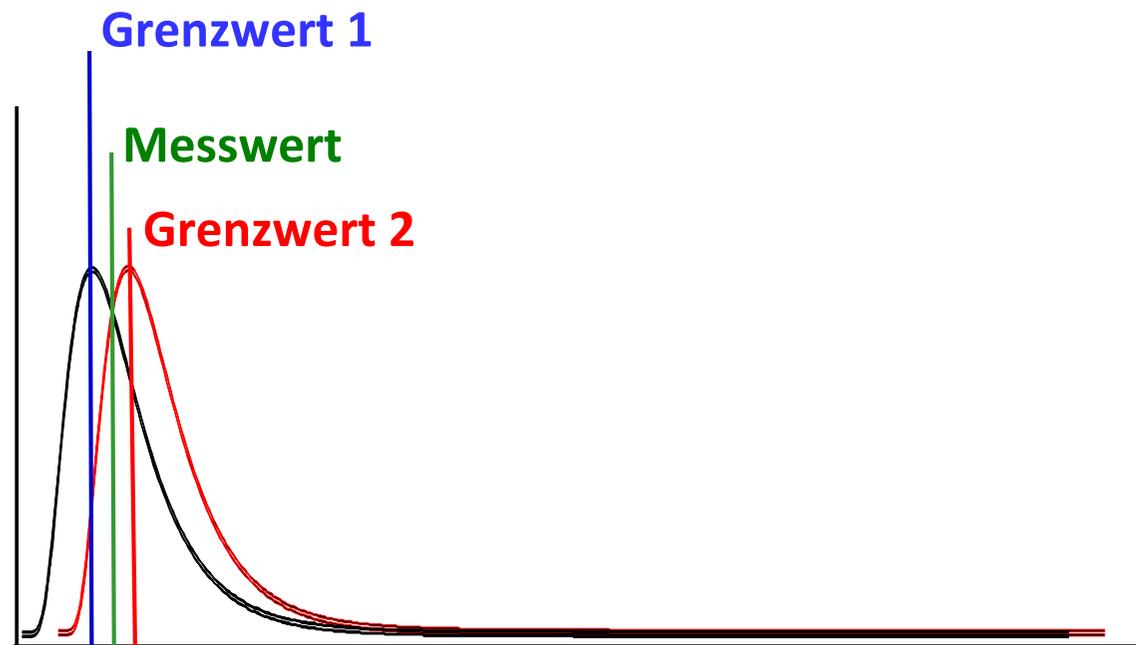
Schichtmittelwertüberschreitung, weil Langzeitwert relevant?



# Der MAK-Vorschlag zum GBS-Wert und seine praktische Umsetzung in das Technische Regelwerk

---

Schichtmittelwertüberschreitung, weil Langzeitwert relevant?



in der Praxis quasi nicht regelhaft umsetzbar:  
Überwachungsaufwand zu hoch (repräsentative Sichtprobe)

# Und was ist mit dem E-Staub-Wert?

---

MAK-Bewertung unverändert (4 mg/m<sup>3</sup>)

AGS-Beschluss Mai 2001:

Überprüfung Grenzwert E-Staub in einer Frist von 5 Jahren

# Der Vorschlag zum GBS-A-Wert und seine praktische Umsetzung in das Technische Regelwerk

---

## **Zur Zeit noch offene Fragen:**

Bewertung des Krebsrisikos  
bei (längerfristiger) Überschreitung?

Anteil löslichen A-Staubes an Arbeitsplätzen?

*Forschungsprojekte initiiert (DGUV, BAuA)*

## Fazit

---

HEC-MPPD: bei angenommenem Wirkprinzip sind für die Grenzwertableitung eine Reihe von **Konventionen** zu treffen

Diese Konventionen (Zahlen!) führen naturgemäß zu einer bestimmten **Variabilität** im Ergebnis

Vorgehensweise bei HEC-MPPD ist bei Konventionen nicht konservativ, sondern wählt plausible Konvention in der **Mitte**

Standardableitung eines AGW nach BekGS901 sowie nach einer im UAIII diskutierten Methodik zu HEC-MPPD führt zu **ähnlichem** Grenzwert