

Luftgrenzwerte für krebserzeugende Arbeitsstoffe – aus der Arbeit des „AK CM“ im AGS

G. H. Degen, E. Nies

Zusammenfassung Zu den Aufgaben des Arbeitskreises „Grenzwerte und Einstufungen für CM-Stoffe“ (AK CM) im Ausschuss für Gefahrstoffe zählt es, für krebserzeugende Substanzen wissenschaftlich begründete Arbeitsplatzgrenzwerte vorzuschlagen. Anhand ausgewählter Stoffbeispiele will der vorliegende Beitrag Arbeitsweise und Positionen des AK CM mit Blick auf eine zeitgemäße Grenzwertsetzung für Kanzerogene erläutern sowie mögliche Konsequenzen und Zukunftsperspektiven diskutieren.

Occupational exposure limit values for carcinogens – The German Hazardous Substances Committee's Working Group „AK CM“

Abstract The tasks of the Working Group „Limit Values and Classification of Carcinogenic and Mutagenic Substances“ (AK CM) within the German Committee on Hazardous Substances include the scientific derivation of occupational exposure levels for carcinogens. The present paper illustrates the Working Group's activities and approaches by way of examples and discusses possible consequences and perspectives.

1 Gegenstand

Der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) beim deutschen Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) wird seit 2005 von drei Unterausschüssen getragen, die wiederum projektbezogene Arbeitskreise einrichten können. So entstand im Auftrag des Unterausschusses (UA) III „Gefahrstoffbewertung“ der Arbeitskreis „Grenzwerte und Einstufungen für CM-Stoffe“, kurz „AK CM“ genannt. Dessen Mitglieder sollen konkrete Vorschläge erarbeiten zur

- Einstufung von Einzelstoffen hinsichtlich krebserzeugender und erbgutverändernder Eigenschaften (CM-Eigenschaften) gemäß den Vorgaben der Gefahrstoffverordnung und der europäischen „Stoffrichtlinie“ 67/548/EWG [1] und
- Ableitung und Begründung von Arbeitsplatzgrenzwerten (AGW) für Gefahrstoffe, die als krebserzeugend eingestuft sind.

Im Folgenden wird näher auf die Aktivitäten des „AK CM“ in Zusammenhang mit der Grenzwertsetzung für Kanzerogene eingegangen.

2 Hintergrund

Mit der Einführung des „AGW-Konzepts“, das nur noch gesundheitsbasierte Luftgrenzwerte am Arbeitsplatz zulässt,

Prof. Dr. rer. nat. Gisela H. Degen,

Vorsitzende des Arbeitskreises „Grenzwerte und Einstufungen für CM-Stoffe“, Institut für Arbeitsphysiologie an der Universität Dortmund.

Dr. rer. nat. Eberhard Nies,

BGIA – Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, Sankt Augustin.

verschwanden solche Stoffe aus den deutschen Grenzwertelisten, für die keine toxikologischen Wirkschwellen mit hinreichender Sicherheit ermittelt werden können. Dazu gehören toxikologisch und arbeitsmedizinisch schlecht untersuchte Substanzen, aber auch die meisten krebserzeugenden Stoffe. Insbesondere im Falle gentoxischer Kanzerogene gilt es nach derzeitigem Wissensstand als kaum möglich, Konzentrationen anzugeben, unterhalb derer „*chronische schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit im Allgemeinen nicht zu erwarten sind*“, wie es die Gefahrstoffverordnung verlangt. Vielfach wird angezweifelt, dass es in diesem Kontext überhaupt Schwellendosen gibt (vgl. [2 bis 4]).

Hier sollen neue Wege der Grenzwertsetzung besprochen werden. Der Ordnungsgeber forderte den AGS daher auf, eine Konzeption zur Ableitung risikobasierter Luftgrenzwerte zu entwickeln. Die AGS-Projektgruppe „Risikoakzeptanz“, die sich aus Vertretern aller betroffenen gesellschaftlichen Gruppen zusammensetzte, einigte sich bald auf „akzeptable“ und „tolerable“ Krebsrisiken am Arbeitsplatz, deren Niveau mit 4 : 100 000 bzw. 4 : 1 000 festgelegt wurde (siehe Seite 287 ff. in diesem Heft).

Parallel dazu hatte sich im UA III des AGS der Arbeitskreis „Risikoableitung“ gegründet, der in Form eines Leitfadens einen Verfahrensvorschlag zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen aus tierexperimentellen oder epidemiologischen Daten unterbreitete, wobei besonderes Augenmerk auf die Überbrückung von Wissenslücken durch Default-Annahmen gerichtet wurde (vgl. Seite 295 ff. in diesem Heft). Schon bevor der Leitfaden des AK „Risikoableitung“ zur Verfügung stand, lieferte der „AK CM“ dem UA III erste Dosis-Risiko-Beschreibungen für ausgewählte Kanzerogene mit vergleichsweise guter Datenlage. Die anhand dieser Einzelstoffbetrachtungen gewonnenen Erfahrungen flossen wiederum exemplarisch oder verallgemeinert in den Leitfaden Risikoableitung ein.

Der nächste Abschnitt stellt beispielhaft einige wichtige Projekte des „AK CM“ vor.

3 Stoffbeispiele

3.1 1,3-Butadien

Das gasförmige 1,3-Butadien (BD) ist Ausgangsstoff für die Herstellung von Synthetikgummi und anderen Mischpolymeren. Bei Beschäftigten in der BD-Produktion wurden erhöhte Lymphosarkomrisiken festgestellt; in der Verarbeitung zu Synthetikgummi traten vermehrt Leukämieerkrankungen auf. Die Ursachen für diese Unterschiede sind noch nicht völlig aufgeklärt. Ein detaillierter Vergleich der Studien in der Kunstgummi- und Monomerproduktion findet sich bei *Roller et al.* [5]. Die epidemiologischen Befunde werden durch tierexperimentelle Ergebnisse gestützt. BD ist ein gentoxisches Kanzerogen, und bestimmte Metabolite seines oxidativen Stoffwechsels vermögen mit der DNA zu reagieren. Die MAK-Kommission [6] und andere Fachgremien haben den Stoff als krebserzeugend für den Menschen klassifiziert; für die EU-Mitgliedstaaten ist folge-

1,3-Butadien: Beziehung zwischen Langzeitexposition und relativem Leukämierisiko (Daten aus der nordamerikanischen Kohortenstudie [7]).

Kumulative Exposition in ppm x Jahre		Langzeit-Mittelwert, 35 Jahre, in ppm
Bereich (nach [7])	Klassenmitte	
0	0	0
> 0 bis < 33,7	16,85	0,48
33,7 bis < 184,7	109,2	3,12
184,7 bis < 425	304,9	8,71
≥ 425,0	600*	17,1

* geschätzt

richtig eine Legaleinstufung in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1 (known to be carcinogenic to man) nach der „Stoffrichtlinie“ 67/548/EWG [1] verbindlich.

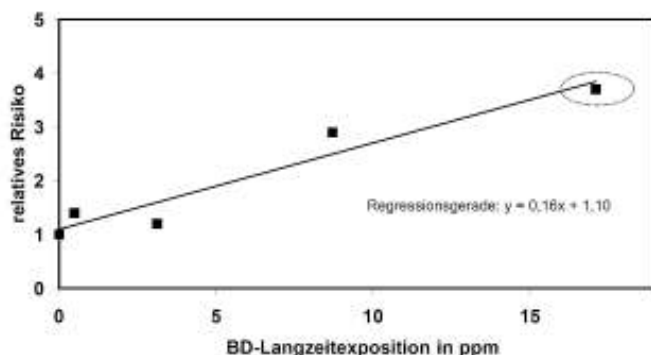
In Deutschland galten bis zum Jahr 2004 Technische Richtkonzentrationen (TRK) für den Bereich „Aufarbeitung nach Polymerisation und Verladung“ von 15 ppm (34 mg/m³), im Übrigen 5 ppm (11 mg/m³). Der Wert von 5 ppm ist in Österreich und der Schweiz nach wie vor in Kraft.

Der „AK CM“ hatte besonders die umfangreiche epidemiologische Literatur kritisch zu sichten. Studien aus dem Bereich der Monomerproduktion konnte er für eine quantitative Auswertung nicht heranziehen, weil absolute Angaben zur Expositionshöhe fehlten. Besonders aussagekräftig erschienen dem Arbeitskreis hingegen zwei Veröffentlichungen zum Follow-up einer Kohorte in der nordamerikanischen Kunstgummiproduktion [7; 8]. Die darin enthaltenen Daten zur Leukämie-Inzidenz wurden als geeignete Basis für eine Dosis-Wirkungs-Beschreibung gewertet.

Graff et al. [7] hatten die kumulative Exposition der untersuchten Beschäftigten in Quartile unterteilt, aber keine Mediane oder geometrische Mittelwerte angegeben. Der „AK CM“ legte hilfsweise die Klassenmitte der vier Expositionskategorien zugrunde und dividierte diese durch 35 Arbeitsjahre, um den jeweiligen Langzeitmittelwert der Exposition abzuschätzen (siehe **Tabelle**).

Trägt man nun die so berechneten Langzeitmittelwerte gegen die in der Publikation von Graff et al. [7] ebenfalls dokumentierten relativen Krebsrisiken auf, so drückt die Steigung der Regressionsgerade den Risikoanstieg pro Expositionseinheit aus (**Bild**). Im konkreten Fall erhält man eine Steigung von 0,16 bzw. gerundet 0,2. Dies bedeutet, dass mit einer durchschnittlichen Expositionserhöhung um 1 ppm über die gesamte Lebensarbeitszeit das relative Risiko einer Krebserkrankung um 0,2 steigt.

Das Leukämiehintergrundrisiko für die männliche Bevölkerung liegt in den Vereinigten Staaten und anderen Industrie-



Berechnung des Langzeitmittelwerts der Exposition für 1,3-Butadien (nordamerikanische Kohortenstudie).

ländern bei rund 1 % [9]. Multipliziert man diesen Wert mit dem oben ermittelten Anstieg des relativen Risikos von 0,2 pro ppm BD, so ergibt sich ein „Exzess-Lebensarbeitszeitrisiko“¹⁾ von 0,2 % (2 : 1 000) nach 35-jähriger Arbeitsplatzexposition gegen einen Langzeitmittelwert von 1 ppm.

Durch lineare Extrapolation kommt man schließlich auf eine „tolerable“ Konzentration (Krebsrisiko 4 : 1 000) in Höhe von 2 ppm bzw. eine „akzeptable“ Konzentration (Krebsrisiko 4 : 100 000, siehe Seite 287 ff.) von 0,02 ppm BD bei arbeitstäglicher vollschichtiger Exposition über 35 Jahre²⁾.

3.2 Acrylnitril

Acrylnitril (AN) ist bei Zimmertemperatur flüssig und dient als wichtiger Grundstoff für chemische Synthesen, überwiegend zur Erzeugung von Polyacrylnitril, das speziell in Form von „Kunstfasern“ breite Verwendung in der Textilindustrie findet.

Epidemiologische Hinweise auf eine erhöhte Lungentumorrate bei Personen, die beruflich Umgang mit AN haben, konnten durch neuere Studien nicht zweifelsfrei bestätigt werden. In Inhalationsexperimenten mit Ratten verursachte AN Tumoren der Zymbaldrüse, einem Organ, das der Mensch nicht besitzt, sowie des Zentralen Nervensystems. Auch Fütterungsversuche belegten das krebserzeugende Potenzial des Stoffes, den die MAK-Kommission und die Europäische Kommission als bestätigtes Tierkanzerogen einstuft. Ob bei der Tumorauslösung gentoxische Prozesse eine entscheidende Rolle spielen, ist noch umstritten; einige Stoffwechselprodukte wirken jedenfalls mutagen (vgl. [10]). Bis 2004 galt für Deutschland eine Technische Richtkonzentration von 5 ppm AN (7 mg/m³). In der Schweiz und in Österreich liegen die Arbeitsplatz-Luftgrenzwerte bei 2 ppm.

Eine Literaturrecherche des „AK CM“ förderte mehrere wissenschaftliche Arbeiten zutage, die sich mit der Quantifizierung des Krebsrisikos durch AN beschäftigten. Bei linearer Extrapolation liegen die von verschiedenen Autoren und mit voneinander abweichenden Methoden ermittelten Lebenszeitrisiken für 0,1 mg/m³ (0,05 ppm) in einem recht engen Bereich von $1,6 \cdot 10^{-4}$ bis $2,7 \cdot 10^{-3}$. Die Experten des Arbeitskreises verständigten sich schließlich darauf, sich zur Ableitung „akzeptabler“ und „tolerabler“ Arbeitsplatzkonzentrationen auf die gut dokumentierten Berechnungen von Felter und Dollarhide [11] zu stützen.

Felter und Dollarhide hatten die Dosis-Wirkungs-Daten aus einem Ratten-Inhalationsversuch mittels einer Kurvenanpassung mathematisch modelliert. Aus der Astrozytominzidenz (Tumoren des Gehirnstützgewebes) weiblicher Tiere, die etwas empfindlicher reagierten als die Männchen, ermittelten sie auf diese Weise eine Luftkonzentration, die ein zusätzliches Krebsrisiko (gutartige und bösartige Tumoren zusammengenommen) in Höhe von 10 % bewirkt. Dieser Wert, der auch als ED₁₀ bezeichnet wird, diente Felter und Dollarhide als Startpunkt für weitere Schätzungen. Durch lineare Extrapolationsschritte erhielten sie einen Unit-Risk-Wert (Risiko für den Menschen bei lebenslanger Exposition gegenüber 1 µg/m³) von $8,2 \cdot 10^{-6}$.

¹⁾ Das „Exzess-Risiko“ ist ein Maß für den Unterschied zwischen dem Risiko der Exponierten und dem Risiko einer nicht exponierten Vergleichsgruppe (z. B. der Allgemeinbevölkerung).

²⁾ Der nach Abschluss der Beratungen des „AK CM“ zum BD fertig gestellte Leitfaden des AGS-Arbeitskreises „Risikoableitung“ empfiehlt, die Lebensarbeitszeit nicht mit 35, sondern mit 40 Jahren anzusetzen. Angesichts der allgemeinen Unsicherheiten bei der Risikoabschätzung ist diese Diskrepanz jedoch vernachlässigbar.

Dieses Unit Risk legte der „AK CM“ für seine Ableitungen zugrunde. Eine Umrechnung von Lebenszeit (75 Jahre x 7 Tage pro Woche x 52 Wochen = 27 300 Tage) auf Arbeitszeit (40 Jahre x 5 Tage/Woche x 48 Wochen = 9 600 Tage) nach Tagen ergibt den Faktor von 2,8; die Berücksichtigung der Exposition pro Tag (bei Lebenszeit 20 m³/Tag und bei Arbeitszeit 10 m³/Tag) einen zusätzlichen Faktor von 2. Daraus resultiert ein Gesamtfaktor von 5,6 für die Umrechnung von Lebenszeit auf Arbeitszeit.

Dividiert man das Unit Risk von $8,2 \cdot 10^{-6}$ durch diesen Gesamtfaktor 5,6, erhält man einen Wert von $1,4 \cdot 10^{-6}$. Eine Lebensarbeitszeitexposition des Menschen gegenüber 1 µg/m³ entspräche somit einem Krebsrisiko von $1,4 \cdot 10^{-6}$. Die vorgegebenen „Grenzrisiken“ von 4 : 1 000 und 4 : 100 000 wären also bei durchschnittlichen Lebensarbeitszeitexpositionen gegenüber 2 800 µg/m³ (1,2 ppm) bzw. 28 µg/m³ (0,012 ppm) erreicht, wenn man in diesem Bereich einen linearen Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung unterstellt.

Zusammenfassend stellte der „AK CM“ in seiner Vorlage für den Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) fest, dass diese Risikozahlenableitung für AN auf einer vergleichsweise soliden Datenbasis aus Tierversuchen beruhe, wenn auch die Relevanz der Astrozytome für den Menschen noch zu klären sei.

3.3 Vinylacetat

Einen aufgrund des vermuteten Wirkungsmechanismus anderen Ansatz wählte der „AK CM“ für Vinylacetat (VA). VA ist ebenfalls ein wichtiger Kunststoffbaustein: Polyvinylacetat ist Bestandteil vieler Anstriche, Lacke und Klebstoffe. VA-haltiges Trinkwasser führt bei Nagetieren zu Tumoren des oberen Verdauungstrakts. Obwohl eingeatmetes VA darüber hinaus Tumoren der Nasenschleimhaut von Ratten verursacht, ist es bisher EU-weit noch nicht als Kanzerogen eingestuft. In Deutschland wird VA sowohl in der MAK- und BAT-Werte-Liste [12] als auch in der Technischen Regel für Gefahrstoffe (TRGS) „Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe“ [13] als Krebsverdachtsstoff geführt.

An österreichischen und schweizerischen Arbeitsplätzen muss ein Luftgrenzwert von 10 ppm VA eingehalten werden; dieser entspricht der ehemaligen deutschen Technischen Richtkonzentration.

Eine Analyse der Dosis-Wirkungs-Beziehungen und des Stoffwechsels legt die Existenz einer Schwelle für die krebsauslösende Wirkung von VA nahe [14]. Der „AK CM“ ist der Auffassung, dass die lokalen Tumoren nicht primär durch genotoxische Prozesse induziert werden, sondern im Bereich niedriger Dosen Folge einer Reizung und Zellschädigung sind. Die beiden VA-Hydrolyseprodukte Essigsäure und Acetaldehyd müssen dafür verantwortlich gemacht werden. Es kann davon ausgegangen werden, dass Konzentrationen unterhalb der Reizschwelle vor einer Entartung des Gewebes schützen.

Die höchste VA-Konzentration, für die an Ratten und Mäusen im Zweijahres-Inhalationsversuch noch keine Reizeffekte histopathologisch nachweisbar waren (NOAEL), liegt bei 50 ppm. Langjährige Arbeitsplatzexpositionen von Beschäftigten gegenüber 5 bis 10 ppm VA erzeugten keine Reizwirkungen. Der „AK CM“ schlug deshalb einen Arbeitsplatz-Luftgrenzwert von 5 ppm vor, der einer Empfehlung des „Scientific Committee on Occupational Exposure Limits“ [15] der Europäischen Union entspricht.

Da sich dieser Grenzwert an einem Schwellenkonzept orientiert, erfüllt er die Kriterien für einen gesundheitsbasierten AGW im Sinne der deutschen Gefahrstoffverordnung (s. Abschn. 2 dieses Beitrags). Der Vorschlag des „AK CM“ wurde daher nach Verabschiedung durch den AGS bereits Ende 2007 in die deutsche TRGS „Arbeitsplatzgrenzwerte“ [16] aufgenommen.

3.4 1,4-Dichlorbenzol

Auch für das biologisch schwer abbaubare und als Nebenprodukt der Monochlorbenzol-Synthese entstehende 1,4-Dichlorbenzol ist seit dem 27. Dezember 2007 wieder ein AGW im offiziellen deutschen Regelwerk ausgewiesen. Mit dieser Substanz, die von der MAK-Kommission als nachgewiesenes Tierkanzerogen klassifiziert wurde, weil sie bei Ratte und Maus Tumoren in verschiedenen Organen auszulösen vermag [17], die in der EU-„Stoffrichtlinie“ aber nur als Krebsverdachtsstoff geführt wird, hat sich der „AK CM“ bisher noch nicht eingehender befassen können.

Für 1,4-Dichlorbenzol hatte die Europäische Kommission ohne Dokumentation der Ableitungskriterien einen „Indicative Occupational Exposure Limit“ (IOELV) aufgestellt, was die zuständigen nationalen Behörden der Mitgliedstaaten dazu verpflichtet, einen eigenen Luftgrenzwert vorzuschreiben, dessen Höhe jedoch von dem Kommissionsvorschlag abweichen kann. Um ein Vertragsverletzungsverfahren abzuwenden, übernahm das BMAS vorläufig den IOELV von 20 ppm, versah diesen Wert in der TRGS 900 allerdings auf Empfehlung des AGS mit der Fußnote „Eine Begründung für die Ableitung eines gesundheitsbasierten AGW liegt nicht vor.“ Dieser AGW wird demnächst vom „AK CM“ unter wissenschaftlichen Aspekten überprüft. Dazu zieht der Arbeitskreis neben dem Positionspapier des ehemaligen Beraterkreises Toxikologie im AGS, das für die EU-Einstufung von 1,4-Dichlorbenzol maßgeblich war [18], auch neue experimentelle Arbeiten [19] und den Wirkmechanismus berücksichtigende Bewertungen des Krebsrisikos heran [20].

4 Diskussion und Ausblick

Mit den oben dargestellten Stoffbeispielen konnten die Entscheidungsprozesse im „AK CM“ und AGS nur stark schematisch nachgezeichnet werden. Es ist für den „AK CM“ selbstverständlich, seine Vorschläge in Form von Positionspapieren ausführlich zu begründen. Wünschenswert wäre es, wenn die AGS-Geschäftsstelle diese Dokumente unmittelbar nach Verabschiedung einem interessierten Publikum anbieten könnte – etwa im Internet. Dies würde die Transparenz erhöhen und kritische Rückmeldungen könnten dazu beitragen, das Instrumentarium des Arbeitskreises zu verfeinern. Durch eine enge Verzahnung dreier Arbeitsgruppen – Projektgruppe „Risikoakzeptanz“, AK „Risikoableitung“ und „AK CM“ –, die sich nicht zuletzt in Mehrfachmitgliedschaften einiger Fachleute manifestierte, konnte der AGS innerhalb kürzester Zeit umsetzbare Empfehlungen abgeben. Es bleibt zu hoffen, dass der Ordnungsgeber durch eine allfällige Novellierung der Gefahrstoffverordnung ebenso zügig den Weg für risikobasierte AGW in das deutsche Regelwerk ebnet. Die Praxis fordert klare Zielmarken auch für krebs erzeugende Substanzen ein, und die hier vorgestellten Beispiele machen deutlich, dass es nicht etwa um seltene „Exoten“ geht, sondern um sehr verbreitete Arbeitsstoffe, die nicht ohne Weiteres ersetzt werden können.

Die ersten Erfahrungen zeigen ferner, dass die an den „tolerablen“ und „akzeptablen“ Krebsrisiken orientierten Arbeitsplatzgrenzkonzentrationen unterhalb der in Deutschland abgeschafften TRK-Werte liegen können, also möglicherweise mit technischen Maßnahmen eine Unterschreitung der neuen Grenzwerte kurzfristig nicht zu erreichen ist. In diesem Zusammenhang sollte man sich schon frühzeitig Gedanken über verbesserte Schutzkonzepte, gegebenenfalls auch Übergangs- und Sonderregelungen machen. Viel wurde geleistet, aber noch mehr bleibt zu tun. Die sorgfältige Ableitung von Dosis-Risiko-Beziehungen aus Literatordaten setzt spezialisierte Fachkenntnisse voraus und verlangt große Erfahrung bei der Bewertung von Wirkmechanismen. Mit der nun anstehenden „Abarbeitung“ eines Großteils der 2004 aus den deutschen Luftgrenzwert-Verzeichnissen getilgten Kanzerogene – es dürfte sich um eine dreistellige Zahl handeln – sieht sich der „AK CM“ mit einer gewaltigen Aufgabe konfrontiert, die er unmöglich in

einem Zeitrahmen von wenigen Monaten oder einem Jahr leisten kann. Alle Mitglieder des „AK CM“ arbeiten ehrenamtlich und sind beruflich enorm eingespannt. Der UA III „Gefahrstoffbewertung“ des AGS hat an die Industrie appelliert, sich an der fachlichen Zuarbeit zu beteiligen, um den Prozess im Interesse einer Optimierung des Arbeitsschutzes zu beschleunigen. Es ist aber auch dringend zu überlegen, welche Finanzierungsquellen erschlossen werden können, um einen Teil des ehrgeizigen Programms an kompetente Auftragsinstitute zu übertragen.

Danksagung

Folgende Mitglieder des „AK CM“ waren an den Beratungen und der Erstellung von Positionspapieren zu den im Artikel genannten Arbeitsstoffen maßgeblich beteiligt: R. Bartsch, M. Beth-Hübner, H. M. Bolt, T. Brüning, U. Föst, V. Harth, U. Heinrich, R. Jäckh, R. Konietzka, D. Pallapies, M. Roller und G. Stropp. Ihnen sei an dieser Stelle für ihr Engagement herzlich gedankt.

Literatur

- [1] Richtlinie 67/548/EWG zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften für die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe. ABl. EG (1967) Nr. L 196, S. 1-5.
- [2] Neumann, H.-G.: Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil I. Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 49 (2006) Nr. 7, S. 665-674.
- [3] Neumann, H.-G.: Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil II. Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 49 (2006) Nr. 8, S. 818-823.
- [4] Neumann, H.-G.: Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil III. Bundesgesundheitsbl. Gesundheitsforsch. Gesundheitsschutz 49 (2006) Nr. 9, S. 911-920.
- [5] Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F.: Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin – Forschung – Fb 1078. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW 2006.
- [6] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen) der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. 1,3-Butadien. 26. Lfg. Weinheim: Wiley-VCH 1998 – Losebl.-Ausg.
- [7] Graff, J. J.; Sathiakumar, N.; Macaluso, M.; Maldonado, G.; Matthews, R.; Delzell, E.: Chemical exposures in the synthetic rubber industry and lymphohematopoietic cancer mortality. J. Occup. Environ. Med. 47 (2005) Nr. 9, S. 916-932.
- [8] Cheng, H.; Sathiakumar, N.; Graff, J.; Matthews, R.; Delzell, E.: 1,3-Butadiene and leukemia among synthetic rubber industry workers: exposure-response relationships. Chem. Biol. Interact. 166 (2007) Nr. 1-3, S. 15-24.
- [9] WHO Statistical Information System (WHOSIS). WHO Mortality Data Base. Global Programme on Evidence for Health Policy Assessing Health Needs: Epidemiology and Burden of Disease Unit. Genf: World Health Organization. Last updated September 2003. www3.who.int/whosis/menu.cfm. 2003
- [10] European Union Risk Assessment Report Acrylonitrile. Hrsg.: European Chemicals Bureau (ECB), European Communities 2004. http://ecb.jrc.it/DOCUMENTS/Existing-Chemicals/RISK_ASSESSMENT/REPORT/acrylonitrilerreport029.pdf
- [11] Felter, S. P.; Dollarhide, J. S.: Acrylonitrile: a reevaluation of the database to support an inhalation cancer risk assessment. Regul. Toxicol. Pharmacol. 26 (1997), S. 281-287.
- [12] MAK- und BAT-Werte-Liste 2007. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Hrsg.: Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Weinheim: Wiley-VCH 2007.
- [13] Technische Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 905: Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe. Ausg. 7/2005, ber. B ArbBl. (2005) Nr. 8/9. www.baua.de/nn_16812/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-905.pdf
- [14] Hengstler, J. G.; Bogdanffy, M. S.; Bolt, H. M.; Oesch, F.: Challenging dogma: thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate. Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol. 43 (2003), S. 485-520.
- [15] Recommendation from Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Vinyl Acetate. Hrsg.: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) October 2005. http://ec.europa.eu/employment_social/health_safety/docs/sum_122.pdf
- [16] Technische Regel für Gefahrstoffe (TRGS) 900: Arbeitsplatzgrenzwerte. Ausg. 1/2006; zul. geändert. GMBL. (2007) Nr. 55, S. 1094. http://www.baua.de/nn_16806/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf
- [17] Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen) der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. 1,4-Dichlorbenzol. 33. Lfg. Weinheim: Wiley-VCH 2001 – Losebl.-Ausg.
- [18] Position paper of the Beraterkreis Toxikologie of the AGS on the classification of 1,4-dichlorobenzene (p-DCB; CAS-No. 106-46-7) regarding mutagenicity and carcinogenicity. ECBI/78/02. <http://ecb.jrc.it/classification-labelling/MEETINGS/public.htm> (Sitzung Mai 2003)
- [19] Aiso, S.; Takeuchi, T.; Arito, H.; Nagano, K.; Yamamoto, S.; Matsushima, T.: Carcinogenicity and chronic toxicity in mice and rats exposed by inhalation to para-dichlorobenzene for two years. J. Vet. Med. Sci. 67 (2005), S. 1019-1029.
- [20] Butterworth, B. E.; Aylward, L. L.; Hays, S. M.: A mechanism-based cancer risk assessment for 1,4-dichlorobenzene. Regul. Toxicol. Pharmacol. 49 (2007), S. 138-148.