

# Grenzwerte: Adverse Effekte und kritische Toxizität



Dr. med. Dr. sc. nat. Michael Koller  
Verantwortlicher Arzt Toxikologie, Suva

# Agenda

## Adverse Effekte und kritische Toxizität

1. Einleitung
2. Was ist ein "adverser Effekt"?
3. Theorie der Grenzwertberechnung
4. "Kritische Toxizität" in der Grenzwertliste 2013

# Grenzwertsetzung in der Schweiz

Gesetzliche Grundlage: Art. 50 Abs. 3 VUV

Die Suva kann Richtlinien über maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen gesundheitsgefährdender Stoffe ... erlassen [MAK- und BAT-Werte]



VUV = Verordnung über die Verhütung von Unfällen und Berufskrankheiten

# Grenzwertsetzung in der Schweiz

Am Arbeitsplatz werden 2 wichtige Grenzwerte unterschieden:

**Der Maximale Arbeitsplatzkonzentrationswert (MAK-Wert)** ist die höchstzulässige Durchschnittskonzentration eines gas-, dampf- oder staubförmigen Arbeitsstoffes in der Luft, die nach derzeitiger Kenntnis in der Regel bei Einwirkung während einer Arbeitszeit von 8 Stunden täglich und bis 42 Stunden pro Woche auch über längere Perioden bei der ganz stark überwiegenden Zahl der gesunden, am Arbeitsplatz Beschäftigten die Gesundheit nicht gefährdet.

Der **BAT-Wert (Biologischer Arbeitsstofftoleranzwert)** beschreibt die arbeitsmedizinisch-toxikologisch abgeleitete Konzentration eines Arbeitsstoffes, seiner Metaboliten oder eines Beanspruchungsindikators im entsprechenden biologischen Material, bei dem im Allgemeinen die Gesundheit eines Beschäftigten, auch bei wiederholter und langfristiger Exposition nicht beeinträchtigt wird. BAT-Werte beruhen auf einer Beziehung zwischen der äusseren und inneren Exposition oder zwischen der inneren Exposition und der dadurch verursachten Wirkung des Arbeitsstoffes. Dabei orientiert sich die Ableitung des BAT-Wertes an den mittleren inneren Expositionen.

# Grenzwertsetzung in der Schweiz

Ausserdem Grenzwerte für physikalische Einwirkungen :

1. Ionisierende Strahlen
2. Nichtionisierende Strahlen  
Laser, UV, elektromagnetische Felder
3. Schall und Vibrationen
4. Überdruck
5. Hitze

Richtwerte für physische Belastungen

# Was ist ein "adverser Effekt"?

# Was ist ein adverser Effekt?

- Exposition gegenüber Arbeitsstoff führt je nach Konzentration zu unerwünschten Wirkungen  
→ **Adverser Effekt**
- Beispiele
  - Lebertoxizität (Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff)
  - Enzephalopathien (Alkohol, Ammoniak)
  - Hemmung Acetylcholinesterase (Parathion)

# Was ist ein adverser Effekt?

- Heutzutage oft subtile, nur in spezifischen Tests erfassbare adverse Effekte
  - Fingertapping
  - Auffälligkeiten in neuropsychologischen Tests
  - Lidschlussfrequenz
- Nicht immer eindeutig, ob adverser Effekt
  - Minimale Reizwirkung der Augenbindehäute
  - Physiologische Laborveränderungen



# Schutz der Arbeitnehmenden vor adversen Effekten

→ MAK- und BAT-Werte



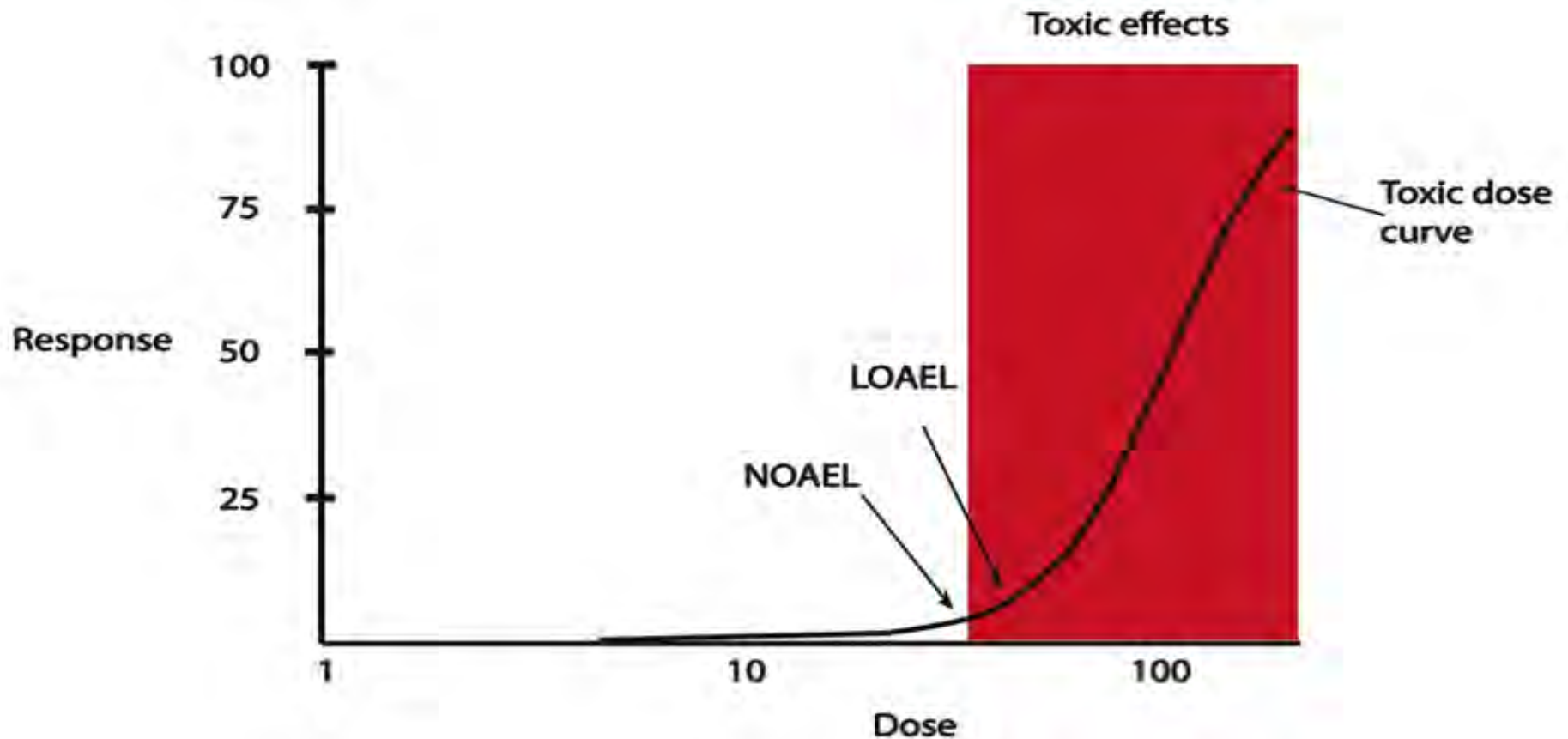
# Schutz der Arbeitnehmenden

Allerdings:

- ist nicht immer klar, welche Bedeutung ein adverser Effekt hat  
(subklinische Veränderungen, auffällige Tests ohne epidemiologische Auswirkungen)
- was einem Arbeitnehmer zugemutet werden darf
- wie hoch das Risiko des Eintretens eines adversen Effekts sein darf
- Gruppen- statt Einzelbetrachtungen  
(granuläre biobeständige Stäube, Nanomaterialien, Metalle)
- Im Bereich der Hintergrundbelastung
- Grenzen der Messbarkeit

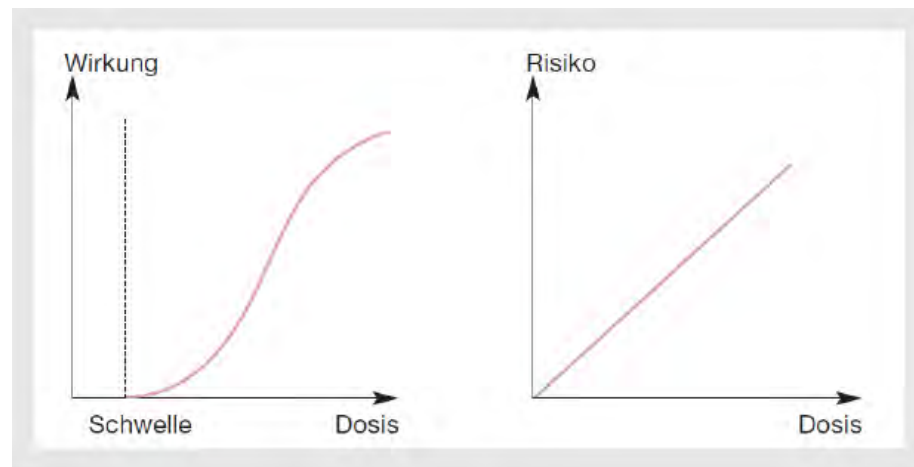
# Kleiner Exkurs in die Theorie der Grenzwertsetzung

# Wissenschaftliche Herleitung von MAK-Werten



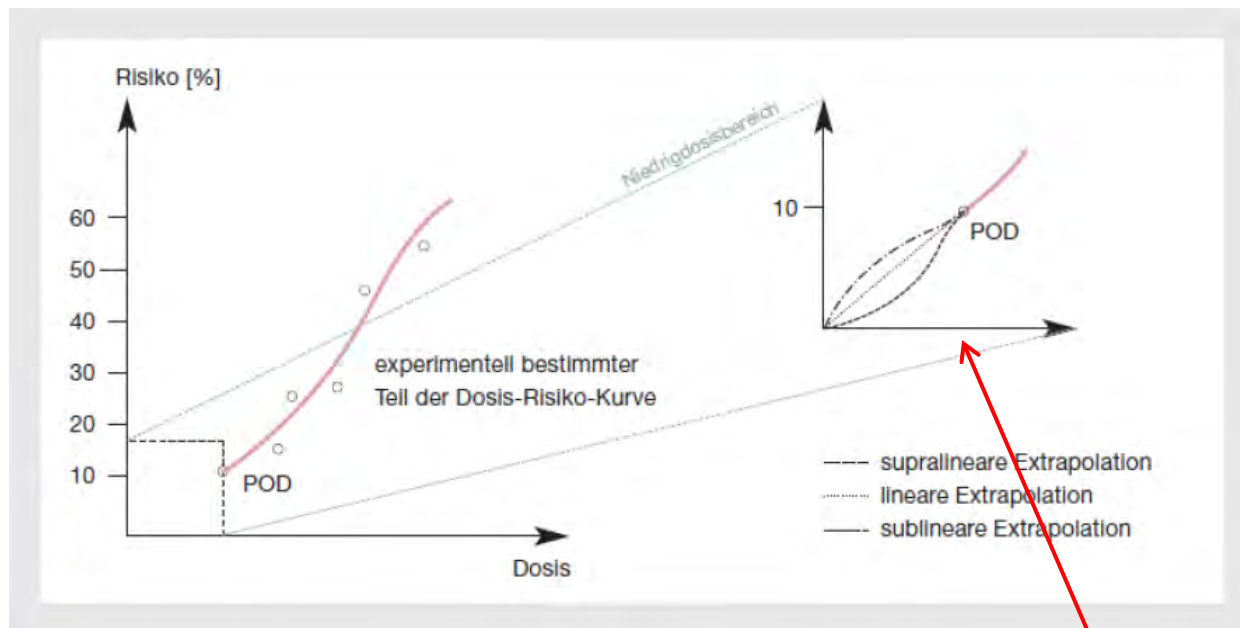
# Risikobasierte Grenzwerte bei Stoffen ohne Schwellenwert

Gewisse Stoffe besitzen keinen Schwellenwert:  
z.B. manche direkt-genotoxischen kanzerogenen Substanzen



# Risikobasierte Grenzwerte bei Stoffen ohne Schwellenwert

→ Extrapolation vom tiefsten gemessenen Wert in den Niedrigdosisbereich



Wo soll der Grenzwert liegen?

# Grenzwertsetzung in der Schweiz

Ablauf der Grenzwertsetzung in der Schweiz:

1. Suva Arbeitsmedizin  
→ wissenschaftliche Berechnung neuer Grenzwerte  
(sich stützend auf DFG, ACGIH, INRS etc.)
2. Suva-interne Vernehmlassung unter Einbezug der Arbeitshygieniker und evt. externen Experten
3. Grenzwertkommission der Suissepro bespricht Dossiers alljährlich und schlägt Grenzwert vor
4. Alljährliche Publikation "Grenzwerte am Arbeitsplatz"

Messbarkeit  
Konsequenzen  
Hintergrundsbelastung

Mitglieder der Grenzwertkommission  
stammen aus Akademie, Seco,  
Industrie und Suva

Grenzwerte am  
Arbeitsplatz 2012

# Unterschiedliche MAK-Werte (ppm)

OEL	Triethylamin	n-Heptan	Ethylacetat	Methylacetat	Chlorobenzol	Carbondisulfid	Formiat	Ethylformiat	Methylformiat
Australia	10	400	400	200	75	10	5	100	100
China	-	-	80	30	10	3	15	-	-
D	1	500	400	200	10	5	5	100	50
SCOEL	2	500	200	-	5	5	5	-	-
NIOSH	-	85	400	200	-	1	5	100	100
OSHA	25	400	400	200	75	4	5	100	100
UK	10	400	400	200	50	10	5	100	100

→ Internationale Harmonisierung wäre wünschenswert



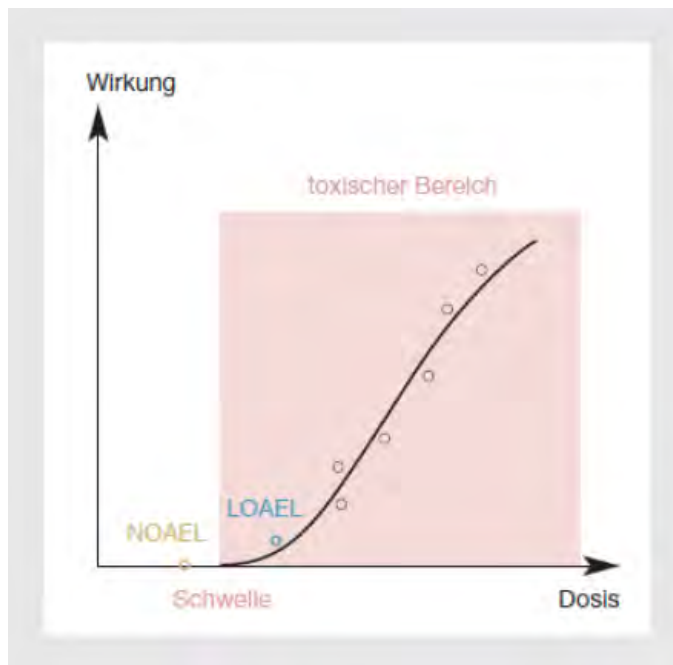
# Internationalisierung

- Zunehmende Tendenz von nationalen zu supranationalen Grenzwerten
- Internationale Lösungsversuche von Problemen bei Grenzwertfestsetzung
- Internationale Zusammenarbeit der Schweiz
  - Gaststatus bei DFG und SCOEL
  - regelmässige Institutetreffen
  - Mitarbeit von Kommissionsmitgliedern bei ausländischen Komitees (ANSES)
  - Teilnahme an GESTIS-Datenbank

# "Kritische Toxizität" in der Grenzwertliste 2013

# Kritische Toxizität

- = Adverser Effekt, welcher bei Auftitrung eines Stoffes bei der niedrigsten Konzentration auftritt
- Schwellenwert zwischen NOAEL und LOAEL
- Endpunkt für Berechnung des MAK-Wertes



# ACGIH



Substance [CAS No.] (Documentation date)	ADOPTED VALUES				TLV® Basis
	TWA	STEL	Notations	MW	
Tetraethyl lead [74-00-2], as Pb (1992)	0.1 mg/m <sup>3</sup>	—	Skin; A4	323.45	CNS impair
Tetraethyl pyrophosphate (TEPP) [107-19-3] (2003)	0.01 mg/m <sup>3</sup> (PFV)	—	Skin; BE <sub>1</sub>	230.20	Cholinesterase inhib
Tetrafluoroethylene [116-14-3] (1997)	2 ppm	—	A3	100.20	Kidney & liver dam; liver & kidney cancer
Tetrahydrofuran [109-89-5] (2002)	50 ppm	100 ppm	Skin; A3	72.10	URT irr; CNS impair; kidney dam
Tetrais (hydroxymethyl) phosphonium salts (2002)					Body weight; CNS; hepatic
Tetrais (hydroxymethyl) phosphonium chloride [124-64-1]	2 mg/m <sup>3</sup>	—	A4	160.56	
Tetrais (hydroxymethyl) phosphonium sulfate [55986-30-8]	2 mg/m <sup>3</sup>	—	SEN; A4	406.26	
Tetramethyl lead [75-74-1], as Pb (1992)	0.15 mg/m <sup>3</sup>	—	Skin	267.33	CNS impair
Tetramethyl succinonitrile [3333-52-5] (1992)	0.5 ppm	—	Skin	136.20	Headache; nausea; CNS convul
Tetrahydrofuran [109-89-5] (1992)	0.005 ppm	—	A3	166.04	Eye & URT irr; URT cancer
Tetryl [473-45-5] (1984)	1.5 mg/m <sup>3</sup>	—	—	287.15	URT irr
Thallium [7440-28-0] and compounds, as Tl (2009)	0.02 mg/m <sup>3</sup> (I)	—	Skin	204.37	GI dam; peripheral neuropathy
* 4,4'-Thiobis(6-tert-butyl-m-cresol) [95-69-5] (2010)	1 mg/m <sup>3</sup> (I)	—	A4	388.52	URT irr

Substance [CAS No.] (Documentation date)	ADOPTED VALUES				TLV® Basis
	TWA	STEL	Notations	MW	
Thioglycolic acid [68-11-1] (1992)	1 ppm	—	Skin	92.12	Eye & skin irr
Thionyl chloride [7719-09-7] (2009)	—	C 0.2 ppm	—	118.96	URT irr
Thiram [137-26-8] (2007)	0.05 mg/m <sup>3</sup> (PFV)	—	SEN; A4	240.44	Body weight & hematologic eff
Tin [7440-31-5], as Sn (1992)					
MMAI	2 mg/m <sup>3</sup>	—	—	118.69	Pneumoconiosis (or Stannosis)
Oxide and inorganic compounds, except tin hydride	2 mg/m <sup>3</sup>	—	—	Varies	
Organic compounds	0.1 mg/m <sup>3</sup>	0.2 mg/m <sup>3</sup>	Skin; A4	Varies	Eye & URT irr; headache; nausea; CNS & immune eff.
Titanium dioxide [13463-67-7] (1992)	10 mg/m <sup>3</sup>	—	A4	79.90	LRT irr
o-Toluidine [119-83-7] (1992)	—	—	Skin; A3	122.28	Eye, bladder, & kidney irr; bladder cancer; MeHb-emia
Toluene [108-88-3] (2006)	20 ppm	—	A4; BE <sub>1</sub>	92.13	Visual impair; female repro; pregnancy loss
‡ Toluene-2,4- or 2,6-dicyanalo (or as a mixture) [584-84-8; 91-08-7] (1992)	(0.005 ppm)	(0.02 ppm)	( † SEN; A4)	174.15	(Respirans)
o-Toluidine [95-53-1] (1984)	2 ppm	—	Skin; A3; BE <sub>1</sub>	107.15	
m-Toluidine [108-44-1] (1984)	2 ppm	—	Skin; A4; BE <sub>1</sub>	107.15	Eye, bladder, & kidney irr; MeHb-emia

TLV®-CS

SC-2ATL

59 — Adopted Values

Adopted Values — 57

# Grundlagen zur Festlegung der kritischen Toxizität

Deutsche Forschungsgemeinschaft  
**MAK- und BAT-Werte-Liste 2010**  
 Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe  
 Mitteilung 46

DFG

Grenzwerte am Arbeitsplatz 2012

anses Centre for research and innovation  
 health and safety of work - The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCCEL)

Valuers limites d'exposition en milieu professionnel  
**Lacrylamide**  
 Avis de l'Anses  
 Rapport d'expertise collective  
 novembre 2011 - Edition scientifique



European Commission  
 Employment, Social Affairs & Inclusion  
 Health and Safety of Work - The Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCCEL)

SCCEL Recommendations

SLM	Nomenclature	CAS	Year of evaluation	Comments added
1	Ethyl acetate	141-86-6	2009	
2	Dimethyl ether	115-08-4	1991	
3	Formaldehyde	50-00-0	1991	
4	Propane	75-44-5	2011	
5	Butane	75-10-5	1991	
6	Methylmethacrylate	95-00-5	1991	
7	Heptane-2-one	110-43-6	1991	
8	Heptane-3-one	128-23-4	1991	
9	2-Methylpropan-2-ol	54-68-3	1991	
10	2-Methylpropan-1-ol	110-13-9	1991	
11	Dimethylsiloxane	26-42-2	1991	
12	Tetrahydrofuran	122-99-1	1993	
13	Carbon tetrachloride	109-59-7	2001	
14	Chloroacetic acid	75-30-3	1991	
15	Ethyl ether	60-29-7	1991	
16	Phenol	108-95-2	2001	
17	Carbon dioxide	108-44-2	1993	
18	Sulfolane	102-68-3	2001	
19	Acetylene	133-20-7		
20	Carbon monoxide	50-42-5	1991	
21	Acrylonitrile	255-253-2		
22	Styrene	200-254-6	1991	
23	Acrylamide	79-06-7	1991	
24	Hydrogen bromide	10693-04	1991	
25	Hydrogen iodide	7782-04-6	1991	
26	Chloroethane	78-07-2	1991	
27	Bromoethane	14-42-5	1991	
28	Diethyl ether	109-87-3	1991	
29	1,1-Dichloroethane	77-264	1991	
30	Diethyl disulfide	78-03-1	2001	
31	Diethyl sulfide	105-44	1991	
32	Carbon disulfide	75-13-2	1991	
33	Chloroform	67-63-2	1991	
34	Carbon tetrachloride	56-23-5	2001	
35	Ammonia	133-04-2	2001	
36	Dibutyltin	75-04-7	1991	

TLV®  
 BEI®  
 2011  
 TLVs® and BEIs®  
 Based on the Documentation of the  
 Threshold Limit Values for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices

ACGIH®  
 American Conference of Governmental Industrial Hygienists  
 1230 Corporate Meadows Drive  
 Cincinnati, Ohio 45240-1092  
 Phone: (513) 526-3228 Fax: (513) 762-2280  
 www.acgih.org

ISBN: 978-1-60730-24-8 © 2011  
 Signature Publications

Assessment of Occupational and Public Exposure to Trichloramine in Swiss Indoor Swimming Pools: A Proposal for an Occupational Exposure Limit  
 JEAN PARRAT<sup>1,2\*</sup>, GÉRARD DONZÉ<sup>1</sup>, CHRISTOPHE ISLÉ<sup>1</sup>, DANIEL PERRET<sup>1</sup>, CATHERINE TOMICIC<sup>1</sup> and OLIVIER SCHENK<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Laboratoire international de santé au travail, 2014 Prévost, Switzerland; <sup>2</sup>Service des agents viraux et bactériels, 2000 Delémont, Switzerland; <sup>3</sup>Swiss Federal Office of Public Health (FOH), 8001 Bern, Switzerland; <sup>4</sup>Service public de l'emploi, 1700 Erlenberg, Switzerland; <sup>5</sup>Service de l'inspection et de la santé au travail, 2014 Prévost, Switzerland.

Received 27 June 2011; in final form 20 November 2011; published online 23 January 2012

**Objective:** The presence of trichloramine in the air in different indoor swimming pools has been studied in several countries. In a pilot study, the results show a possible health impact due to trichloramine among pool-attendants. The main objective of our study was to evaluate, for the first time in Switzerland, occupational and public trichloramine exposure in a representative pool of indoor pools and to propose an occupational exposure limit for trichloramine.

**Methods:** Measurements were done in 16 indoor swimming pools located in five regions of Switzerland, Jura, Neuchâtel, and Fribourg. All investigations were performed during the 2007–2008 winter season in order to assess chloroamines and chemical oxidation conditions. Trichloramine air samples were performed at 150 cm above the floor around the pool. Analyses of free chlorine and bound chlorine were performed on-site, and water samples were immediately sent to the laboratory for analysis of trichloroamines, urea, and dissolved organic carbon. A health questionnaire was distributed to all the participants.

**Results:** Our results indicate that in all the studied facilities except one, the trichloramine concentrations were below the French reference value of 0.5 mg m<sup>-3</sup> and only three were equal to or slightly over 0.3 mg m<sup>-3</sup>. Overall, our results point out a very low and consistent range of trichloramine concentrations, mean concentration of trichloramine is 0.14 ± 0.04 mg m<sup>-3</sup>. A total of 104 questionnaires were filled out by pool workers. Of the study population, 60% were men (n = 62), 21% were women (n = 20) and 19% were not (n = 23) in 15 were ex-workers. The control group was composed of 71 persons (38 men and 33 women) 22% (n = 15) were ex-workers and 24% (n = 16) were students.

**Conclusions:** Our results demonstrate an increasing risk of irritation symptoms up to a level of 0.2–0.3 mg m<sup>-3</sup> of trichloramine. The health data from our study, as well as our review of the literature, strongly suggest fixing the trichloramine occupational exposure limit at 0.3 mg m<sup>-3</sup>. Severe individual standards (no irritation, illness, water flow, and ventilation systems) and limitations on water quality (free and combined chlorine, urea and amount of fresh water) are essential to reducing trichloramine formation and, consequently, occupational and public trichloramine exposure. In addition, to ensure good public hygiene (collecting before opening, opening and regular public awareness campaigns) should be undertaken.

**Keywords:** sufficient trichloramine levels, classification by products, exposure assessment, indoor swimming pools, occupational exposure limits, pool water quality, trichloramine.

\*Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: j.parrat@irs.ch  
 Email: j.parrat@irs.ch

DRAFT – document de travail  
 GEZONEMEENSTAAT

543-12-52-150CR

May 2011

Draft – Do not cite or quote

**Indium and indium compounds**  
 Evaluation of the effects on reproduction, recommendation for classification

Subcommittee on the Classification of Reproduction Toxic Compounds  
 A Committee of the Health Council of the Netherlands

Your comments before 2 July 2012

To:

Health Council of the Netherlands  
 ABJ J.T.J. Stouten  
 PO Box 10022  
 2500 BR The Hague  
 The Netherlands  
 E-mail: h.stouten@gjg.nl

# Die neue Grenzwertliste 2013

Stoff [CAS-Nummer]	MAK-Wert		KZGW		Notationen H S B P C M Rf R <sub>e</sub> SS	Adverse Effekte und kritische Toxizität	Messmethoden/ besondere Bemerkungen
	ml/m <sup>3</sup> (ppm)	mg/m <sup>3</sup> (ppm)	ml/m <sup>3</sup> (ppm)	mg/m <sup>3</sup> (ppm)			
Acetaldehyd [75-07-0]	50	90	50	90	C <sub>2</sub> SS <sub>c</sub>		NIOSH
Acetanhydrid s. Essigsäureanhydrid							
Aceton [67-64-1]	500	1200	1000	2400	B		NIOSH
Acetonitril [75-05-8]	20	34	40	68	H SS <sub>c</sub>	UAW, Leber <sup>(1A)</sup>	INRS, NIOSH
Acetylaceton [123-54-6]	20	83	40	166	H SS <sub>c</sub>	ZNS <sup>(1A)</sup>	
Acetylen [74-86-2]	1000	1080					
Acetylentetrabromid s. 1,1,2,2-Tetrabromethan							
Acetylentetrachlorid s. 1,1,2,2-Tetrachlorethan							
Acetylsalicylsäure [50-78-2]		5 e					
Acrolein s. 2-Propenal							
Acrylaldehyd s. 2-Propenal							
Acrylamid [79-06-1]		0,03 e			H S C <sub>2</sub> M <sub>2</sub> R <sub>2</sub>	ZNS, OAW <sup>(1A)</sup>	OSHA
Acrylate (für Acrylate mit MAK-Werten s. bei den einzelnen Stoffen)					S		s. Anhang 1.1.4.2
Acrylnitril [107-13-1]	2	4,5			H S B C <sub>2</sub>		BG, DFG, HSE, INRS, NIOSH, OSHA
Acrylsäure [79-10-7]	10	30	10	30	SS <sub>c</sub>		OSHA

Kritische Toxizität und wichtigste adverse Effekte, welche für die Grenzwertberechnung wesentlich sind (ca. 600 Stoffe)

# Bedeutung der kritischen Toxizität für den Praktiker

Dient zur Abrundung des Gesamtbilds

- worauf beruht die Berechnung des MAK-Werts?
- wie schwerwiegend ist der adverse Effekt, welcher als erstes auftritt?
- beruht der adverse Effekt auf Tierexperimenten oder epidemiologischen Studien?
- welche andern adversen Effekte sind in der Nähe des Grenzwerts zu erwarten?

# Andere Neuerungen in der Grenzwertliste 2013

- Notifikation für ototoxische Substanzen
- Mehrfacheinwirkungen
- Neugestaltung und Neugliederung der Liste



# Vorgesehene Veränderungen für 2014

- Umarbeitung des Staubkapitels
- Auftritt im Internet / Smartphone

# Kritische Fragen zur Kritischen Toxizität?

