

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei Stoffen mit systemischer Wirkung

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Keywords: erhöhtes Atemvolumen; Ruheatemvolumen; Inhalationsstudien; Blutkonzentration; Verteilungskoeffizient; allometrisches Scaling; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei Stoffen mit systemischer Wirkung. MAK-Begründung. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Jan;2(1):34-40]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mbrespivold0062_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mbspivold0062>

Manuskript abgeschlossen: 24 Feb 2016

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jan 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission [Regelungen und Maßnahmen](#) etabliert.

Dieses Werk ist lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](#).

Das Werk enthält Elemente, die von der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz ausgeschlossen sind. Abbildung 2 wurde übernommen aus Csanady GA, Filser JG (2001) The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances. Arch Toxicol 74: 663–672, mit freundlicher Genehmigung von SNCSC.



Erhöhtes Atemvolumen am Arbeitsplatz – Bedeutung für die MAK-Wert-Ableitung bei Stoffen mit systemischer Wirkung

1 Vorgehen nach REACH

Nach dem REACH-Guidance-Dokument (ECHA 2012) wird zur Berechnung von DNELs aus inhalativen Tierversuchen die Konzentration mit $1/2$ multipliziert, um die unterschiedlichen Situationen im Tierexperiment (Ruhe, 6 Stunden) und am Arbeitsplatz (erhöhtes Atemvolumen 10 m^3 , 8 Stunden) zu berücksichtigen. Dem liegen folgende Annahmen zu Grunde: Das pulmonale Atemvolumen der 250 g schweren Ratte ist $0,8 \text{ l/min/kg KG}$. Da dieses Atemvolumen auf kg KG bezogen ist und nach Multiplikation mit der Luftkonzentration eine Dosis/ kg KG erhalten wird, kann mit allometrischem Scaling ($1:4$) für den Menschen ein entsprechendes Atemvolumen von $0,2 \text{ l/min/kg KG}$ extrapoliert werden. In 8 Stunden entspricht dies $6,7 \text{ m}^3$ für den 70 kg schweren Menschen. Die inhalativen Tierversuche dauern in der Regel nicht 8 sondern 6 Stunden am Tag. Daraus ergibt sich, dass, um die äquivalente Konzentration für den Menschen am Arbeitsplatz zu erhalten, mit $6 \text{ h} / 8 \text{ h} \times 6,7 \text{ m}^3 / 10 \text{ m}^3$ zu multiplizieren ist, also mit $1/2$.

2 Berechnung mit gemessenen Atemvolumina

Ein anderer Weg, um dem erhöhten Atemvolumen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Tierexperiment Rechnung zu tragen, geht davon aus, dass die Belastung pro kg KG , also die wirksame Dosis, die sich aus aufgenommener und metabolisierter oder ausgeschiedener Dosis ergibt, bei inhalativer Exposition in Ruhe bei allen Spezies gleich ist (siehe Abschnitt 3). Das heißt, eine äußere Konzentration in der Luft führt zu gleicher Belastung aller Spezies. Ein toxikokinetischer Korrekturfaktor (allometrisches Scaling) für die äußere Konzentration, ausgedrückt in ml/m^3 oder mg/m^3 , wie bei oralen Dosen, ausgedrückt in mg/kg KG , ist daher bei der Speziesextrapolation bei Inhalationsversuchen nicht notwendig. Das Ausmaß der Belastung am Arbeitsplatz im Vergleich zur Ratte im Versuch wird nachfolgend anhand von gemessenen Daten zu Atemvolumina der Ratte in Ruhe, der Ratte im Versuch und des Menschen in Ruhe und am Arbeitsplatz berechnet. Da die Belastung von Ratten in Ruhe und von Menschen in Ruhe bei gegebener Konzentration in der Luft gleich ist, sind dazu nur die Verhältnisse der entsprechenden Atemvolumina von Bedeutung.

2.1 Tier

Ruheatemvolumen

Das tatsächliche Ruheatemvolumen der Ratte während der Tagphase (Abbildung 1) ist 0,5 l/min/kg KG.

Exponierte Ratte

Das von REACH verwendete Atemminutenvolumen von 0,8 l/min/kg KG gilt für „nose-only“ exponierte Ratten im 90-Tage-Versuch und wurde durch Messungen bestätigt (Mauderly 1986; Pauluhn 2013).

Das Atemminutenvolumen-Verhältnis exponierte Ratte zu ruhende (schlafende) Ratte = 0,8 l/min/kg KG / 0,5 l/min/kg KG = 1,6.

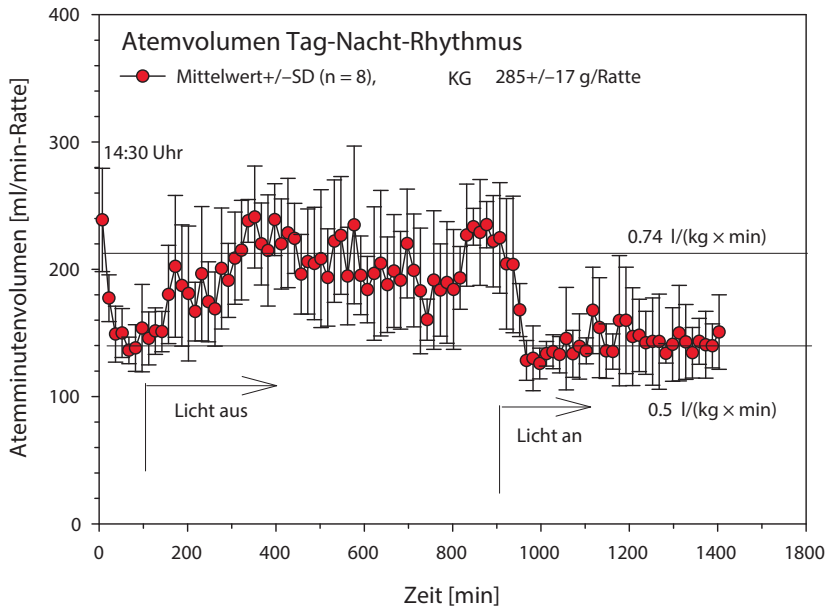


Abb. 1. Bereich der Atemminutenvolumina von jungen erwachsenen, nicht akklimatisierten Ratten, gemessen über Nacht in barometrischen Plethysmographen (Futter und Wasser erreichbar). Die Veränderungen der Atemtätigkeit werden entweder durch die Gewöhnung oder durch erhöhte Futter- und Wasseraufnahme während der Nacht bzw. durch exploratives Verhalten verursacht. Sie spiegeln nicht notwendigerweise die Atemminutenvolumina während einer Inhalationsexposition am Tag wider, bei der Handhabung der Tiere, Immobilisationsstress und andere Expositionsbedingte Einflüsse eine Rolle spielen (Pauluhn 2013).

2.2 Mensch

Ruheatemvolumen

Messungen des Atemvolumens ergaben für 60 männliche Personen als Durchschnittswerte aus drei Altersgruppen (je 20 Heranwachsende, 20–60-Jährige, 60–77-Jährige) folgende Ruheatemvolumina für Liegen, Sitzen und Stehen bezogen auf die Körperoberfläche ($\pm$ SD): $4,64 \pm 0,83$ l/min/m², $4,84 \pm 0,75$ l/min/m² und $5,53 \pm 1,25$ l/min/m² (California EPA 1993). Der Mittelwert daraus ist 5 l/min/m². Die individuellen Werte hängen von Körpergröße und Gewicht ab (Astrand 1983). Da die Berechnungen auf einen 70 kg schweren Menschen bezogen werden, dessen Körperoberfläche bei 1,70 m Körpergröße 1,8 m² beträgt (berechnet nach Tikuisis et al. 2001), ergibt sich ein Atemvolumen von 9 l/min ($0,13$ l/min/kg KG) bzw. in 8 Stunden von 4,3 m³.

Atemvolumen am Arbeitsplatz

Hierfür wird das international übliche Volumen von 10 m³ pro 8 Stunden = 21 l/min ($0,3$ l/min/kg KG) verwendet.

Daraus folgt: das Atemvolumenverhältnis Arbeiter/ruhender Mensch ist 21 l/min / 9 l/min = 2,3.

3 Schlussfolgerung

1. Der Arbeiter ist $2,3/1,6 = 1,5$ -fach über das Atemvolumen stärker belastet als die Ratte im Versuch, wenn angenommen wird, dass bei gleicher inhalativer Resorption eine gegebene äußere Konzentration zur gleichen Belastung von Ratte und Mensch führt.

Dass dies der Fall ist, zeigt sich, wenn die wirksamen Dosen pro kg KG zu Grunde gelegt werden. Die aufgenommene Dosis ergibt sich durch Multiplikation der äußeren Konzentration mit dem Atemminutenvolumen pro kg KG. Werden Dosen zur Speziesextrapolation in kg KG ausgedrückt, muss jedoch berücksichtigt werden, dass nach den Vorstellungen des allometrischen Scalings per Grundumsatz die Ratte pro kg KG den Stoff 4mal schneller metabolisiert und ausscheidet als der Mensch, so dass die für den Menschen äquipotente Dosis nur 1/4 der aufgenommenen Rat-tendosis ist. Die Ratte in Ruhe nimmt zwar über die Atmung pro kg KG 4mal mehr auf als der Mensch in Ruhe ($0,5$ l/min/kg KG zu $0,13$ l/min/kg KG), dies wird aber durch die 4fach schnellere Metabolisierung und Ausscheidung der Ratte ausgeglichen. Bei gleicher Konzentration in der Luft und gleicher Resorption sind daher der Mensch in Ruhe und die Ratte in Ruhe pro kg KG gleich belastet.

2. Der Arbeiter ist $8 \text{ h} / 6 \text{ h} = 1,3$ -fach länger pro Tag belastet als die Ratte im üblichen 6-Stunden-Versuch.

3. Der Arbeiter ist damit $1,5 \times 1,3 = 2$ -fach höher belastet als die Ratte im Versuch. Diese Betrachtungsweise führt zum selben Korrekturfaktor wie nach dem REACH-Guidance-Dokument.

Im Einzelfall gelten jedoch folgende Ausnahmen:

Zu 1. Das gilt allerdings nur für systemisch wirkende Gase/Dämpfe, die keinen kleinen Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten (siehe Abschnitt 3.1) haben und für systemisch wirkende Aerosole.

Zu 2. Das gilt nur für Stoffe, die über das Konzentrations-Zeit-Produkt wirken, nicht jedoch für Stoffe, die über die Konzentration wirken.

Diese differenzierte Betrachtung ist möglicherweise hilfreich, wenn Informationen zum Wirkmechanismus (Konzentrations-Zeit-Produkt oder Konzentration entscheidend) bzw. zum Zeitpunkt des Erreichens des Fließgleichgewichts vorliegen. Wenn die Konzentration statt des Konzentrations-Zeit-Produkts entscheidend ist und das Fließgleichgewicht innerhalb der Versuchsdauer erreicht wird, ist die am Arbeitsplatz äquipotente Konzentration zwei Drittel der im Versuch verwendeten (Konzentration / 1,5), da die Umrechnung von 6 Stunden Exposition im Tierversuch auf 8 Stunden am Arbeitsplatz dann entfällt.

Falls PBPK-Modellierungen zur Belastung mit dem relevanten Metaboliten bei Mensch und Tier vorliegen, werden diese zur Übertragung der Daten vom Versuchstier auf den Menschen am Arbeitsplatz verwendet.

Bei der Ableitung von MAK-Werten für systemische Effekte aus Studien mit Probanden unter Ruhebedingungen wird ebenfalls auf das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz extrapoliert. Der MAK-Wert wird in diesem Fall auf die Hälfte der im Probandenversuch verwendeten Konzentration festgesetzt, was sich aus dem Verhältnis der Atemvolumina von Arbeiter zu ruhendem Menschen ergibt. Bei Probandenstudien werden zumeist Wirkungen auf das ZNS untersucht, die in der Regel von der systemischen Konzentration abhängig sind. Gegebenenfalls wird auf die 8stündige Exposition am Arbeitsplatz extrapoliert. Falls toxikokinetische Daten vorliegen, die nahelegen, dass das Fließgleichgewicht während der Versuchsdauer erreicht wird, wird auf die zeitliche Extrapolation verzichtet.

3.1 Definition eines „kleinen“ Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten

Bei einem Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten von 10 ist die Konzentration des Stoffes im Blut bei 50 W Arbeit (entspricht etwa 10 m^3 pro 8 Stunden) etwas mehr als doppelt so hoch wie in Ruhe (Abbildung 2). Dabei ist aber die Konzentration im Blut bei einem Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten von 100 um das 3,5-Fache höher als in Ruhe, während in der vorliegenden Abschätzung ein maximales Verhältnis von nur 2,3 errechnet wird. Das heißt, in der Abbildung wird von einer höheren Zunahme der Konzentration im Blut ausgegangen.

Legt man als Abschneidekriterium, ab welchem Blut:Luft-Verteilungskoeffizient die erhöhte Atemtätigkeit zu berücksichtigen ist, eine Zunahme der Konzentration von 50% im Blut bei erhöhter Atemtätigkeit fest und berücksichtigt die höhere Zunahme der Konzentration im Blut in der Abbildung 2 im Vergleich zur vorliegenden Abschätzung, ergibt sich ein Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 5.

Bei Gasen und Dämpfen mit einem höheren Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten als 5 ist deshalb die erhöhte Atemtätigkeit am Arbeitsplatz zu berücksichtigen.

Wenn der experimentelle Blut:Luft-Verteilungskoeffizient (BLVK) eines Dampfes oder eines Gases für den Menschen nicht bekannt ist, kann er nach Buist et al.

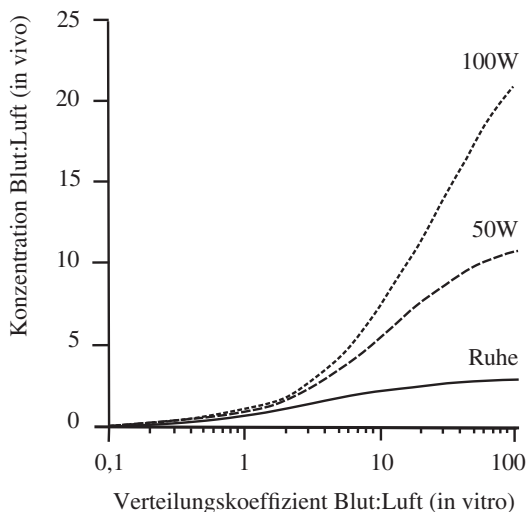


Abb. 2. Theoretisch abgeleitete Kurven, die das Verhältnis arterielle Blutkonzentration zu Luftkonzentration in Abhängigkeit vom jeweiligen In-vitro-Verteilungskoeffizienten Blut:Luft bei Exposition im offenen System unter Berücksichtigung von unterschiedlichen Arbeitsleistungen (Ruhe, 50 W, 100 W) darstellen (Csanady und Filser 2001; Begründung „Die Bedeutung der Arbeitsleistung für die Inhalationskinetik“ 1998).

(2012) aus dem Dampfdruck (DD in Pa), dem Octanol-Wasser-Verteilungskoeffizienten (K_{OW}) und der Molmasse (MM) abgeschätzt werden:

$$\text{Log (BLVK)} = 6,96 - 1,04 \times \text{Log (DD)} - 0,533 \times \text{Log (K}_{OW}) - 0,00495 \times \text{MM}$$

Literatur

- Astrand I (1983) Effect of physical exercise on uptake, distribution and elimination of vapors in man. In: Fiserova-Bergerova V (Hrsg) Modeling of inhalation exposure to vapors: uptake, distribution and elimination, Band II, CRC Press, Boca Raton, FL, USA, 107–130
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- California EPA (1993) Measurement of breathing rate and volume in routinely performed daily activities, final report, contract No. A033-205, <http://www.arb.ca.gov/research/apr/past/a033-205.pdf>
- Csanady GA, Filser JG (2001) The relevance of physical activity for the kinetics of inhaled gaseous substances. *Arch Toxicol* 74: 663–672
- ECHA (European Chemicals Agency) (2012) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health, Version 2.1, November 2012, http://echa.europa.eu/documents/10162/13632/information_requirements_r8_en.pdf

- Mauderly JL (1986) Respiration of F344 rats in nose-only inhalation exposure tubes. *J Appl Toxicol* 6: 25–30
- Pauluhn J (2013) Messungen des Atemvolumens von Ratten. Mitteilung an die Kommission, 27.03.2013
- Tikuisis P, Meunier P, Jubenville CE (2001) Human body surface area: measurement and prediction using three dimensional body scans. *Eur J Appl Physiol* 85: 264–271

abgeschlossen am 24.02.2016