

Ausgabe April 2010

GMBL 2010 Nr. 32 S. 691-696 (v. 21.5.2010)

Bekanntmachung zu Gefahrstoffen	Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten	BekGS 901
--	--	------------------

Die Bekanntmachungen zu Gefahrstoffen (BekGS) geben den Stand der sicherheitstechnischen, arbeitsmedizinischen, hygienischen sowie arbeitswissenschaftlichen Anforderungen an Gefahrstoffe hinsichtlich Inverkehrbringen und Umgang wieder. Sie werden vom

Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS)

aufgestellt und von ihm der Entwicklung entsprechend angepasst.

Die BekGS werden vom Bundesministerium für Arbeit und Sozialordnung im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBL) bekannt gegeben.

Inhalt

- 1 Anwendungsbereich
- 2 Kriterien für die Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten (bei limitierter Datenlage)
- 3 Vorgehensweise bei reproduktionstoxischen Stoffen

1 Anwendungsbereich

Der AGS erarbeitet oder bewertet Grenzwerte für die Luft am Arbeitsplatz und übernimmt diese als Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) in die TRGS 900 „Arbeitsplatzgrenzwerte“. Dabei geht der AGS nach den im Folgenden aufgeführten Kriterien vor.

2 Kriterien für die Ableitung von gesundheitsbasierten Luftgrenzwerten bei limitierter Datenlage

2.1 Hinweise zur Vorgehensweise

(1) In der Regel liegen für die zu bewertenden Stoffe keine ausreichenden Berichte zu Befunden bei Arbeitnehmern und häufig auch toxikologische Daten nur in begrenztem Umfang vor. Infolgedessen sind zur Ableitung des jeweiligen AGW verschiedene Extrapolationsschritte durchzuführen. Für die einzelnen Extrapolationsschritte werden nachfolgend Standardfaktoren angegeben, die immer dann anzuwenden sind, wenn keine stoffspezifischen Informationen vorliegen. Sind

jedoch stoffspezifische Daten (z. B. aufgrund von PBPK-Modellen) für einen oder mehrere Extrapolationsschritte bekannt oder plausibel ableitbar, sollten diese anstelle der Standardfaktoren verwendet werden oder zu deren Modifikation führen. Derartige Abweichungen sollten begründet werden.

(2) Soweit möglich stützen sich die nachfolgend genannten Standardfaktoren auf empirische Daten und theoretische Überlegungen. Eine detaillierte Darstellung des Hintergrundes ist dem gemeinsamen UBA/BAuA-Bericht "Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren" (FKZ 116-06-113). zu entnehmen.

2.2 AGW-Definition

Der AGW soll bei kurzfristigen und chronischen inhalativen Belastungen beruflich exponierte Arbeitnehmer dauerhaft vor gesundheitlichen Schäden schützen. Unter chronischen inhalativen Belastungen wird eine Belastung von acht Stunden pro Tag an fünf Tagen pro Woche während der Lebensarbeitszeit verstanden.

2.3 Voraussetzung

(1) Durch Anwendung von verschiedenen Extrapolationsfaktoren soll eine der AGW-Definition genügende, nicht mehr schädigende Luftkonzentration ermittelt werden. Hieraus folgt, dass zur Ableitung von AGW Studien mit wiederholter Verabreichung erforderlich sind, in denen ein "no observed adverse effect level" (NOAEL) ermittelt wurde. Wurde in Studien mit wiederholter Verabreichung kein NOAEL ermittelt, ist in der Regel auch die Ableitung eines AGW nicht möglich. In solchen Fällen sollte geprüft werden, ob durch Extrapolation der vorliegenden Daten ein ausreichend zuverlässiger "no adverse effect level" (NAEL) gefunden werden kann (z. B. Benchmark-Prozedere, Kurvenanpassung, SAR).

(2) Aus der Zielsetzung ergibt sich zwangsläufig, dass im Vergleich zu Studien mit anderen Applikationswegen, Inhalationsstudien zu bevorzugen sind. Gleiches gilt für längerfristige im Vergleich zu kurzfristigen Studien. Liegen für einen Stoff mehrere Studien mit wiederholter Verabreichung vor, sollten die einzelnen Studien kritisch bewertet werden, um die für die weitere Bearbeitung relevanteste Studie auszuwählen. Generell sollte dabei die Studie mit der empfindlichsten Tierspezies zu Grunde gelegt werden.

2.4 Zeitextrapolation

Liegen nur Studien mit vergleichsweise kurzer Applikationsdauer vor, ist der NOAEL nach chronischer Belastung abzuschätzen. Dabei ist zu unterscheiden zwischen Stoffen, deren kritische Toxizität lokaler bzw. systemischer Natur ist.

2.4.1 Zeitextrapolation systemischer Effekte

(1) Aus der publizierten Literatur, einer internen BAuA-Auswertung und Auswertungen des Arbeitskreises „AGW-Kriterien“ lässt sich abschätzen, in welchem Ausmaß sich der NOAEL beim Übergang von kurzfristigen zu längerfristigen Studien erniedrigt. Die nachfolgende Tabelle enthält den aus den einzelnen Datensätzen berechneten geometrischen Mittelwert sowie den zugehörigen 90%-Wert. (Da nicht in allen ausgewerteten Studien ein NOAEL ermittelt wurde, sind in die Berechnungen teilweise auch LOAEL-Werte eingeflossen. Eine ausschließlich auf NOAEL-Werten beruhende Berechnung zeigte jedoch, dass im Vergleich zu den Werten der vorliegenden Tabelle (bei einer deutlich reduzierten Anzahl von Werten) kein wesentlich anderes Bild erhalten wird. Wegen der größeren Datenbasis wurden daher sowohl NOAEL- als auch LOAEL-Werte verwendet).

Autor	SA/SC			SC/C			SA/C			Bemerkung
	GM	90%	n	GM	90%	n	GM	90%	n	
Weil '63				2,2	5,8	33				oral, div. Spezies
Woutersen '84	2,0	6,6	82							oral, Ratte
Rulis '85				2,0	9,0	20				oral, div. Spezies
Kramer '95	2,2	62*	91	1,7	29*	149	6,5	53*	57	oral, div. Spezies
Kramer '95							3,4		37	oral, Ratte
FoBiG '96a	3,3	10,0	87	2,9	8,6	71	5,1	14,1	76	oral, Ratte; Industriedaten
FoBiG '96a	2,6	10,0	78	2,5	6,0	55	4,2	10,6	51	oral, Maus; Industriedaten
FoBiG '96b	2,1	8,1	21	1,7	5,0	24	3,2	14,7	21	oral, Ratte; NTP-Studien
FoBiG '96b	2,6		5	2,0	5,0	18	12	29,7	11	oral, Maus; NTP-Studien
Kramer '95	1,7	16*	22	1,9	142*	10	10	10 ³ *	10	inh., div. Spezies
BAuA '96	2,0	11	10	2,8	11	12	3,2	12	13	inh., Ratte; NTP-Studien
BAuA '96	2,2	8,0	9	3,3	22,2	16	7,0	34,5	10	inh., Maus; NTP-Studien
Durchschnitt	2,3			2,3			6,1 (19,3)			

Tabelle 1: Erniedrigung von NOAEL-/LOAEL-Werten für systemische Effekte bei Verlängerung der Versuchszeit

SA: subakut; SC: subchronisch; C: chronisch

GM: geometrischer Mittelwert; 90%: 90-Perzentil,

n: Anzahl der Werte; *: 95-Perzentil

(2) Aus Tabelle 1 ist ersichtlich, dass sich beim Übergang von subakuten (SA) auf subchronische (SC) und von subchronischen auf chronische Studien eine vergleichsweise konsistente Erniedrigung der NOAEL-/LOAEL-Werte um den Faktor 2 ergibt. Diese Konsistenz ergibt sich trotz der Inhomogenität einzelner Datensätze (z. B. keine Differenzierung nach Versuchstierspezies; Zusammenfassung von Studien mit Applikationszeiten von zehn bis 30 Tagen als subakute Studie). Auch ist kein wesentlicher Unterschied zwischen oralen und inhalativen Studien erkennbar.

(3) Beim Vergleich der subakuten Studien mit den chronischen Studien sind die Mittelwerte generell höher als beim Übergang SA/SC oder SC/C. Außerdem variieren die Mittelwerte der einzelnen Datensätze stärker. Aufgrund dieser Daten sollten für die Zeitextrapolation folgende Standardfaktoren verwendet werden:

SA → SC: 2

SC → C : 2

SA → C : 6

Diese Standardfaktoren entsprechen in etwa dem Median der jeweiligen Verteilung. Größere Faktoren, die ein höheres Schutzniveau bewirken würden, werden jedoch nicht für erforderlich gehalten, da durch die weiteren Extrapolationsschritte sich das Schutzniveau ohnehin weiter erhöht.

2.4.2 Zeitextrapolation lokaler Effekte

Zur Abschätzung in welchem Ausmaß sich der NOAEL beim Übergang von kurzfristigen zu längerfristigen Studien erniedrigt, können für Stoffe, deren kritische Toxizität lokale Effekte am Respirationstrakt darstellen, nur Inhalationsstudien herangezogen werden. In einem Forschungsprojekt der BAuA wurden 46 NTP-Stoffberichte, in denen jeweils Studien mit subakuter, subchronischer und chronischer Expositionsdauer beschrieben wurden, ausgewertet (KALBERLAH, F. et al., Zeitextrapolation und Interspeziesextrapolation bei lokal wirksamen Stoffen mit begrenzter Datenlage, Schriftenreihe der BAuA Fb 862, 1999). Entsprechend der Ergebnisse dieses Forschungsprojekts sollten zur Frage der Zeitextrapolation lokaler Effekte folgende Standardfaktoren verwendet werden:

SC → C : 2

SA → C : 6

2.5 Interspeziesextrapolation

2.5.1 Systemische Effekte

(1) Empirische Untersuchungen zur Abhängigkeit physiologischer Parameter vom Körpergewicht verschiedener Spezies (Allometrie) haben gezeigt, dass nicht in allen Fällen eine direkte Proportionalität zum jeweiligen Körpergewicht besteht. Verallgemeinernd kann aus diesen Untersuchungen geschlossen werden, dass zwischen Volumina (z. B. Blutvolumen, Organgrößen) und Körpergewichten

verschiedener Spezies eine lineare Abhängigkeit besteht (Volumina sind proportional zum Körpergewicht hoch 1); zeitabhängige Parameter (z. B. Pump-Leistung des Herzens; Grundumsatz, Sauerstoffverbrauch, glomeruläre Filtrationsrate) verhalten sich bei verschiedenen Spezies proportional zum Körpergewicht hoch 0,75. Da insbesondere die zeitabhängigen Parameter das kinetische Verhalten eines Stoffes bestimmen, und damit letztlich die innere Exposition des Organismus, folgt, dass sich die äquipotenten Gesamtdosen für verschiedene Spezies wie deren Körpergewicht hoch 0,75 verhalten. Bei diesem Standardwert wird unterstellt, dass keine toxikodynamischen Unterschiede bestehen. Dies führt dazu, dass, ausgehend von Ratten- bzw. Mäuseversuchen, die äquipotenten Dosen in mg/kg Körpergewicht für den Menschen um den Faktor 4 bzw. 7 kleiner sind als die Dosen, die bei einfacher Berücksichtigung des Körpergewichtes (Körpergewicht hoch 1) errechnet werden. Die vorhandenen Stoffbeispiele stützen diese Überlegungen.

(2) Für inhalativ geprüfte Stoffe bedeutet die Umrechnung auf obiger Basis, dass die bei Mensch und Versuchstier äquipotenten Luftkonzentrationen identisch sind. Zu beachten ist jedoch, dass beim Versuchstier gegebenenfalls eine Atemdepression aufgrund einer sensorischen Reizwirkung auftreten kann. Die dadurch verringerte Stoffaufnahme ist bei Übertragung der jeweiligen Luftkonzentration auf den Menschen durch einen entsprechenden Faktor zu berücksichtigen, falls nicht gezeigt werden kann, dass eine vergleichbare Atemdepression auch bei Arbeitnehmern auftritt.

(3) Liegen Inhalationsuntersuchungen mit vergleichsweise unlöslichen Stäuben vor und wurde eine bewertungsrelevante systemische Wirkung beobachtet, so handelt es sich um einen Sonderfall, der in den hier abgeleiteten Standardfaktoren derzeit nicht berücksichtigt ist (stoffspezifische Lösung erforderlich).

2.5.2 Lokale Effekte

(1) Für Stoffe, deren kritische Toxizität in lokalen Effekten am Respirationstrakt besteht, können zur Interspeziesextrapolation nicht die unter Nummer 2.5.1 genannten Allometrie-Beziehungen verwendet werden. Diese berücksichtigen die Stoffkinetik im gesamten Organismus; für lokale Effekte am Respirationstrakt ist es plausibel, dass die Dosis des Stoffes oder des wirksamen Metaboliten pro Fläche das Ausmaß der toxischen Reaktion bestimmt. Für die Interspeziesextrapolation sind daher nur die anatomischen, physiologischen und biochemischen Unterschiede des Respirationstraktes von Mensch und Versuchstier in Betracht zu ziehen. Diese Unterschiede können beispielsweise dazu führen, dass die primäre Deposition eines Stoffes bei Mensch und Versuchstier in verschiedenen Kompartimenten des Respirationstraktes erfolgt und/oder Unterschiede in Kapazität und Geschwindigkeit der metabolischen Umwandlung variable Effekte bei Mensch und Versuchstier hervorrufen.

(2) Zur summarischen Berücksichtigung der denkbaren Unterschiede liegen derzeit keine ausreichende Kenntnisse vor, so dass keine Standardfaktoren begründet werden können. Vorläufig wird es als ausreichend erachtet, beim Fehlen stoffspezifischer Daten eine gleiche Empfindlichkeit von Mensch und Versuchstier zu unterstellen.

2.6 Wegextrapolation

(1) Bei systemisch wirkenden Stoffen ist eine Extrapolation von Daten nach oraler Verabreichung auf die inhalative Belastung möglich, wenn keine Hinweise auf wesentliche Unterschiede hinsichtlich Resorption und Metabolismus bestehen. Hinweise auf derartige Unterschiede können beispielsweise aus dem Vergleich der akuten oralen und inhalativen Toxizität oder durch Struktur-Wirkungs-Beziehungen erhalten werden. Liegen derartige Hinweise nicht vor, wird unterstellt, dass die oral verabreichte Stoffmenge die gleiche Wirksamkeit wie die inhalierte Stoffmenge besitzt.

(2) Die bei Schlundsonden-Applikation im Vergleich zu Fütterungsstudien im Organismus möglicherweise auftretenden unterschiedlichen Konzentrations-Zeit-Muster und die daraus resultierenden Unterschiede in der toxischen Reaktion werden vernachlässigt, wenn keine speziellen stoffspezifischen Daten dem widersprechen.

(3) Eine Wegextrapolation ist nicht möglich,

1. wenn nur Studien mit wiederholter dermaler Verabreichung vorliegen, da große Unterschiede in der resorbierten Stoffmenge bestehen können,
2. bei Metallverbindungen, da in der Literatur Hinweise auf nicht systematische und stark variierende Resorptionen nach oraler bzw. inhalativer Belastung vorliegen,
3. bei lokal wirkenden Stoffen, da unterschiedliche Organe betroffen sind und sich die wirksamen Dosen vermutlich unterscheiden,
4. bei schwerlöslichen Stoffen (Löslichkeit $< 1 \text{ mg/l H}_2\text{O}$; $< 1 \text{ mg/kg Fett}$), da bekannt ist, dass un- bzw. schwerlösliche Stoffe oral untoxisch, inhalativ jedoch zu deutlichen Wirkungen an der Lunge führen können (Für diese Stoffe ist der Allgemeine Staubgrenzwert (siehe TRGS 900) anzuwenden),
5. wenn Studien mit wiederholter oraler Verabreichung und Hinweise auf eine toxikologisch bedeutende dermale Resorption vorliegen. (Sind Inhalationsstudien verfügbar, wird durch Kennzeichnung mit "H" auf die zusätzliche dermale Resorption hingewiesen.)

2.7 Intraspeziesextrapolation

(1) Die oben beschriebene Interspeziesextrapolation deckt die Unterschiede zwischen Tier und Mensch im Mittel ab. Der Mensch kann jedoch auch empfindlicher (oder unempfindlicher) als das Versuchstier reagieren (toxikokinetische und toxikodynamische Interspeziesvariabilität). Außerdem können innerhalb einer Population im Vergleich zum Durchschnitt empfindlichere Individuen vorhanden sein (Intraspeziesvariabilität). Um auch größere Speziesunterschiede zu berücksichtigen und empfindliche Personen angemessen schützen zu können, ist es erforderlich, einen weiteren Extrapolationsfaktor zu verwenden.

(2) Aus der (spärlichen) Literatur ergibt sich, dass ein Faktor von 2 den größten Teil der zu vermutenden Variationen toxikokinetischer Größen in einem Arbeitnehmerkollektiv abdeckt. Zur Häufigkeit toxikodynamischer Unterschiede in einer Population liegen nur in Einzelfällen ausreichende Informationen vor. Daher kann nur vermutet werden, dass ein Faktor von 2 bis 3 toxikodynamisch bedingte Empfindlichkeitsunterschiede ausreichend berücksichtigt. Damit ergibt sich zur Berücksichtigung der gesamten Intraspezies- und Interspeziesvariabilität ein Standardfaktor von 5.

2.8 Nachbemerkung

(1) In der Regel entspricht der für den Menschen extrapolierte NOAEL dem AGW. Derzeit wird nicht die Notwendigkeit gesehen, weitere Faktoren zur Berücksichtigung von Art und Schweregrad des antizipierten toxischen Effektes festzulegen. In Einzelfällen kann dies jedoch erforderlich werden.

(2) Zur besseren Übersicht werden nachfolgend bei ausgesprochen spärlicher Datenlage die sich ergebenden maximalen Gesamtfaktoren bei Verwendung von Standardfaktoren ohne stoffspezifische Modifikation genannt:

1. subakut oral, Maus, systemische Effekte
Gesamtfaktor = $6 \times 7 \times 5 = 210$ (mit geometrischem Mittelwert der Zeitextrapolation)
2. subakut inhalativ, Maus, lokale Effekte
Gesamtfaktor = $6 \times 5 = 30$ (mit geometrischem Mittelwert der Zeitextrapolation)

3 Vorgehensweise bei reproduktionstoxischen Stoffen

3.1 Hinweise zur Vorgehensweise

Bislang wurden AGW nur für solche Stoffe abgeleitet, für die eine krebserzeugende oder reproduktionstoxische Wirkung nicht bekannt ist. Da prinzipiell jedoch für reproduktionstoxische Stoffe ein Schwellenwert angenommen werden kann, wurde in einem Forschungsprojekt der BAuA (Schuhmacher-Wolz, U. et al., Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten für Stoffe mit reproduktionstoxischen Eigenschaften, Schriftenreihe der BAuA Fb 1079, 2006) die Fragestellung untersucht, ob für solche Stoffe AGW bzw. Interspezies- und Zeitextrapolationsfaktoren abgeleitet werden können und ob sich diese von den bisherigen Extrapolationsfaktoren des AGW Konzeptes für sonstige systemische Wirkungen unterscheiden. Die Ergebnisse des Forschungsprojektes sind die Grundlage der folgenden Vorgehensweise.

3.2 Männliche Fertilität

(1) Für die Interspeziesextrapolation von Substanzen, welche zu Störungen der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit führen, sollte analog dem bisherigen Vorgehen bei der Ableitung von AGW für sonstige systemische Effekte vorgegangen werden. Es konnte gezeigt werden, dass die Extrapolationsfaktoren im Mittel im Bereich von 1

lagen, sofern ein Scaling nach kalorischem Grundumsatz durchgeführt wurde.

(2) Um Variabilität ausreichend zu berücksichtigen, ist neben dem Scaling nach Grundumsatz ein weiterer Faktor erforderlich. Hierzu sollte der Faktor 5 verwendet werden (ein Faktor von ca. 5 deckte etwa das 90-Perzentil der Datensätze ab). Dieser Faktor stellt vor allem die Interspeziesvariabilität dar. Es wird kein zusätzlicher Faktor vorgeschlagen, der zusätzlich die Intraspeziesvariabilität abdeckt. Dies ist begründet darin, dass die zur männlichen Fertilität erhobenen Daten begrenzt sind und insgesamt nicht sicher darauf hinweisen, dass vom Faktor 5 des AGW-Konzeptes für die männliche Fertilität abgewichen werden muss.

(3) Bei der Ableitung von AGW unter Berücksichtigung von Effekten auf die männliche Fertilität ist darauf zu achten, dass insbesondere bei Kurzzeitstudien eine angemessene Untersuchungstiefe (z.B. histopathologische Untersuchung von Testes und Epididymidis, Gewichte der Geschlechtsorgane) gewährleistet ist. Für die Zeitextrapolation konnte gezeigt werden, dass die Extrapolationsfaktoren alle etwas niedriger liegen als die derzeit angewendeten Faktoren des AGW-Konzeptes. Aufgrund des biologischen Hintergrunds (Dauer eines Spermatogenesezyklus) wird eine Extrapolation subchronisch→chronisch nicht für erforderlich gehalten. Kumulierende Stoffe oder Stoffe mit langen Halbwertszeiten sollten jedoch besondere Berücksichtigung finden und im Einzelfall diskutiert werden. Für die Extrapolation subakut→subchronisch sollte der Standardextrapolationsfaktor 2 des AGW-Konzeptes verwendet werden, unter der Voraussetzung, dass in dem subakuten Versuch eine ausreichende Untersuchungstiefe bestand.

(4) Falls in Ein- oder Mehrgenerationenstudien Beeinträchtigungen der Fertilität festgestellt werden und eine histologische Untersuchung der Testes nicht durchgeführt wurde, ist die Verwendung eines zusätzlichen Faktors 3 in Anlehnung an Mangelsdorf und Buschmann (2003) im Einzelfall zu prüfen bzw. anzuwenden.

3.3 Entwicklungsschädigung

(1) Entwicklungsschädigende Wirkungen werden nicht bezüglich der Festsetzung der Höhe des Grenzwertes bewertet, sondern bezüglich der Zuordnung von „Y“¹ bzw. „Z“² in der TRGS 900.

(2) Bei Vergabe der Kategorie „Y“¹ ist für den Abstand des NOAEL für Befunde zur Entwicklungsschädigung zum Grenzwert (AGW), unter Berücksichtigung des allometrischen Scalings nach Grundumsatz, eine Absenkung um den Faktor 10 anzuwenden. Dieser Standard-Faktor von 10 wird von der überwiegenden Zahl der untersuchten Substanzen gestützt. Lediglich 5 Pharmaka mit teratogener Wirkung weisen einen höheren Faktor auf. Hier sind insbesondere kinetische Besonderheiten (deutlich längere Eliminationszeit beim Menschen) ausschlaggebend

¹ „Y“ = Risiko beim AGW nicht zu erwarten

² „Z“ = Risiko beim AGW nicht auszuschließen

(3) In Abhängigkeit von der Art und dem Schweregrad der aufgetretenen Effekte (z.B. höherer Faktor für teratogene Effekte im Vergleich zu Variationen oder Fetengewichtsverminderungen) und der besonderen Datenlage (z.B. Anzahl der untersuchten Spezies mit gleichartigen oder anders gearteten Effekten) kann eine Abweichung vom Standardfaktor erfolgen.

(4) Ein Faktor zur Zeitextrapolation wird bei einer adäquaten Expositionsdauer im Allgemeinen nicht als notwendig angesehen. Die Verwendung von Daten, bei denen nur eine eingeschränkte Exposition während der Gestation bestand, ist im Einzelfall zu prüfen und zu diskutieren. Bei akkumulierenden Substanzen, für die keine Mehrgenerationenstudien vorliegen, ist ein Zeitextrapolationsfaktor von Fall zu Fall zu diskutieren und festzulegen.

Literatur

- [1] Kalberlah, F.; Schneider, K. (1998) Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund Fb 796 Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven
- [2] Kalberlah, F.; Schneider, K.; Schuhmacher, U.S.; Voss (1999) Zeitextrapolation und Interspeziesextrapolation bei lokal wirksamen Stoffen mit begrenzter Datenlage Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Fb 862 Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven
- [3] Mangelsdorf, I.; Buschmann, J. (2003) Extrapolation from Results of Animal Studies to Humans for the Endpoint Male Fertility. Fb 984 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund/Berlin/Dresden <http://www.baua.de/baua/index.htm>
- [4] Schuhmacher-Wolz, U.; Hassauer, M.; Kalberlah, F. (2006) Ableitung von Arbeitsplatzrichtwerten für Stoffe mit reproduktionstoxischen Eigenschaften. Fb 1079 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin Dortmund/Berlin/Dresden, Wirtschaftsverlag NW Bremerhaven