

Schriftenreihe des Vereins für
Wasser-, Boden- und Lufthygiene

103

*Beiträge zur
umwelthygienischen
Standardsetzung*

Herausgegeben von
M. Fischer

Schriftenreihe des Vereins für
Wasser-, Boden- und Lufthygiene

103

Herausgegeben von **M. Fischer**

VEREIN FÜR WASSER-, BODEN- UND LUFTHYGIENE E.V.

Die Gründung des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene e.V. geht auf das Jahr 1902 zurück. Im Jahr zuvor wurde die damalige "Königliche Versuchs- und Prüfanstalt für Wasserversorgung und Abwasserbeseitigung", jetzt "Umweltbundesamt - Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene" gegründet. Der Verein ist einer der ältesten gemeinnützigen Vereine, die auf dem Gebiet der Siedlungshygiene mit den Schwerpunkten Umwelthygiene und -medizin tätig sind.

Der Verein stellt eine Verbindung zwischen dem theoretischen Wissen und der praktischen Arbeit auf dem Gebiet der Umwelthygiene und des Umweltschutzes in der Wirtschaft, der Industrie, den Kommunen und den öffentlichen Einrichtungen der Ver- und Entsorgung her.. Er ist als gemeinnütziger Verein anerkannt. In Fortbildungsveranstaltungen, Tagungen und Kolloquien werden die Ergebnisse aus den wissenschaftlichen Arbeiten der Fachöffentlichkeit des In- und Auslandes zugänglich gemacht und zur Diskussion gestellt. Seit vielen Jahren wird dieses Angebot in zunehmendem Maße angenommen und stellt für einige Fachgebiete ein unverzichtbares Angebot für die Weiterbildung und Anpassungsqualifikation von Führungskräften dar.

In den Schriftenreihen des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene e.V. werden aktuelle Arbeitsergebnisse veröffentlicht. Es sind bisher 102 Hefte erschienen. Mit über 100 nationalen und internationalen Bibliotheken und Institutionen wird ein Schriftenaustausch unterhalten.

Darüber hinaus unterstützt der Verein Forschungsvorhaben und Expertengespräche mit nationalen und internationalen Teilnehmern.

Den Mitgliedern des Vereins wird ein Preisnachlaß bei der Teilnahme an den Veranstaltungen gewährt. Die Hefte der Schriftenreihe stehen ihnen kostenlos zur Verfügung.

Geschäftsführender Vorstand:

Dr. Helmut Eiteneyer, Gelsenkirchen
Oberstadtdirektor a.D. Dieter Bongert, Essen
Ludwig Pawlowski, Berlin

Geschäftsführung:

Dipl.-Ing. Heiner Nobis-Wicherding,
Postfach 31 14 20, 10644 Berlin
Tel.: 030 - 414 67 08
Fax: 030 - 414 58 00

Schriftenreihe des Vereins für
Wasser-, Boden- und Lufthygiene

103

***Beiträge zur
umwelthygienischen
Standardsetzung***

Herausgegeben von
M. Fischer

Eigenverlag Verein WaBoLu · Berlin · 1999

Alle Rechte der Übersetzung vorbehalten

**© Copyright 1999 by Verein für Wasser-, Boden- und Lufthygiene e.V.,
Berlin-Wilmersdorf**

Printed in Germany

ISBN 3-932816-32-3

Herstellung:

WMK-Druck, Holzweidepfad 17-19, 13403 Berlin, Telefon: 030 / 331 50 30

Inhaltsverzeichnis

	<u>Seite</u>
M. FISCHER Einführung.....	5
Umweltbundesamt	
J. OLLROGE, H. NEUS, S. SCHMID-HÖPFNER, F. KALBERLAH, J. OLTMANNNS	
Umwelthygienische Standards in Deutschland Methodenvergleich und Ergebnisse.....	7
H.E. WICHMANN	
Kriterien für die Nutzung epidemiologischer Daten zur Risikoabschätzung und Grenzwertableitung.....	80
W. SCHIMMELPFENNIG	
Adverse Effekte als humantoxikologisches Problem.....	108
H. NEUS, M. SCHÜMANN, G. KOSS	
Unsicherheitsanalyse für quantitative Risikoabschätzungen bei zeitlich variablen Expositionen: Modellbetrachtungen auf Grundlage biologischer und epidemiologischer Risikomodellesikomodelle.....	139
W. ROTARD, W. MAILAHN, W. KNOTH, J. PRIBYL	
Abschätzung der Absorptionsverfügbarkeit von Schadstoffen in kontaminierten Materialien und Böden durch ein in vitro-Digestions-Testsystem.....	201
M. FISCHER	
Standards zwischen Toxikologie und Rechtsordnung.....	237

Einführung

M. Fischer

„Das Einfache ist immer irreführend,
was nicht einfach ist, ist unbrauchbar.“
Paul Valéry, 1871-1945

In jüngster Zeit haben Fragen der umwelthygienischen Standardsetzung wieder stärkere Beachtung gefunden. Der Sachverständigenrat für Umweltfragen hat die kaum noch zu überblickende Vielfalt der Begriffe, Konzepte und Prozeduren chaotisch genannt, diese Heterogenität behinderte immer deutlicher die administrative Arbeit auf der Ebene der Länder, des Bundes und der EU und gefährdete zunehmend die Akzeptanz der Standardsetzung in der Öffentlichkeit.

Die Erarbeitung des nationalen Programms „Umwelt und Gesundheit“, zu dessen Vorlage sich die Bundesrepublik auf der zweiten „Europakonferenz Umwelt und Gesundheit“ 1994 verpflichtet hatte, bot Gelegenheit, die Verbesserung und Harmonisierung der Abschätzung umweltbedingter Gesundheitsrisiken gezielt anzugehen. Die nötigen Voraarbeiten übernahmen die zuständigen Bundesoberbehörden zusammen mit Kollegen aus den Ländern und der Wissenschaft. Dabei konnte fast überall auf bereits vorliegende Arbeiten zurückgegriffen werden, denn den Fachleuten insbesondere der wissenschaftlichen Oberbehörden waren die oben geschilderten Probleme ja nicht neu. Neu war eine ressortübergreifende Zusammenarbeit und eine umfassende und systematische Analyse des ganzen Komplexes, die Kernfragen herausarbeitete.

Im vorliegenden Band wird nach der oben genannten Analyse (OLLROGE et al.) eine Reihe der vorliegenden wissenschaftlichen Erkenntnisse zur Beantwortung dieser Kernfragen dargestellt. Dabei sollen alle Arbeiten einen deutlichen Beitrag leisten zur engeren Verknüpfung der naturwissenschaftlich-medizinischen Bewertungskonzepte mit rechtlich definierten und politisch legitimierten Schutzz Zielen, da sich das Fehlen dieses Brückenschlages als eines der zentralen Defizite herausgestellt hat.

WICHMANN stellt dar, unter welchen Bedingungen epidemiologisch gewonnenen Aussagen die zur Grenzwertableitung notwendige Evidenz zukommt.

SCHIMMELPFENNIG beschreibt den Grenzbereich zwischen Erkrankung („adverser Effekt“) und Befindlichkeitsstörung in der Toxikologie, d.h. die Konkretisierung des Gefahrenbegriffs aus medizinischer Sicht.

In einem spezielleren Beitrag untersuchen NEUS et al. den Einfluß einer zeitlich variablen Exposition auf das Ergebnis verschiedener Risikomodelle für kanzerogene Stoffe.

Grenzwerte werden erst durch entsprechende Meßmethoden operabel. Häufig, z.B. bei Bodenproben, ist aber der chemisch-analytisch bestimmmbare Schadstoffgehalt

einer Probe wesentlich höher als die Konzentration, die nach Passage des Magen-Darm-Traktes physiologisch verfügbar ist. Dies gilt sowohl für Schwermetalle, wie auch für organische Substanzen, z.B. Dioxine. Die physiologische Verfügbarkeit bereits direkt im Nachweisverfahren zu berücksichtigen, ist daher ein wichtiges Forschungsziel der Umweltanalytik. ROTARD et al. beschreiben eine besonders für feste Matrizes (Bodenproben, Stäube) entwickelte analytische Methode und damit gemachte Erfahrungen.

Grenzwerte konkretisieren den unbestimmten Rechtsbegriff der Gefahr. Bei ihrer Festlegung dürfen der vom Hygieniker zu beurteilende Schutz der körperlichen Unversehrtheit mißachtet werden noch das verfassungsrechtliche Übermaßverbot, das der Jurist in die Abwägung einbringt. Die umweltpolitische Forderung, auch empfindliche Personengruppen zu schützen, und geringe, nicht direkt beobachtbare Krebsrisiken abzuwehren, erweitert den Gefahrenbereich und zwingt Naturwissenschaftler und Mediziner, wie auch die Juristen, den Kreis vertrauter Konventionen zu verlassen und neue Argumentationsmuster zu prüfen.

Der letzte Beitrag (FISCHER) untersucht vor diesem Hintergrund die methodischen Grundlagen der umwelthygienischen Risikoabschätzungen bei Stoffen mit und ohne Schwellenwert hinsichtlich ihrer Bedeutung für die Evidenz von Aussagen über die Gesundheitsgefahren durch Umweltchemikalien und zieht Konsequenzen für die regulatorische Praxis.

Inzwischen sind weitere Beiträge zu der hier behandelten Problematik im Rahmen der Vorarbeiten zum „Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit“ als UBA-Bericht 1/98 unter dem Titel „Zur Harmonisierung gesundheitsbezogener Umweltstandards“ erschienen und das Aktionsprogramm selber unterstreicht die Wichtigkeit einer konsistenten und vereinheitlichten Vorgehensweise bei der Standardsetzung.

Die an diesem Buchprojekt Beteiligten verstehen es nicht zuletzt als ein Angebot zum interdisziplinären Gespräch an Rechts- und Sozialwissenschaftler in der Hoffnung, damit zu dem gemeinsamen Ziel einer vertieften Einsicht und eines breiteren Vertrauens in die Umweltpolitik beizutragen.

M. Fischer

Umwelthygienische Standards in Deutschland

Methodenvergleich und Ergebnisse

I. Ollroge, H. Neus, S. Schmid-Höpfner, F. Kalberlah, J. Oltmanns

1 Zusammenfassung

Im Rahmen eines Forschungsprojektes im Auftrag des Umweltbundesamtes wurde eine Bestandsaufnahme von gesundheitlichen Bewertungsverfahren und -kriterien bei der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards in der Bundesrepublik vorgenommen. Die Untersuchung zielte darauf ab, Unterschiede und Gemeinsamkeiten in den Bewertungsverfahren und -kriterien darzustellen und den Bedarf für eine Harmonisierung der Standardsetzung auf nationaler Ebene zu präzisieren.

Dieser empirische Teil wurde im Projekt um einen theoretischen Teil sowie einen Workshop ergänzt. Der vorliegende Beitrag beschränkt sich auf die Ergebnisse des empirischen Teils.

Die in offiziellen Dokumenten beschriebenen Ableitungskonzepte wurden zwischen 17 Listen gesundheitlich begründeter Standards verglichen. An acht Stoffbeispielen wurde geprüft, inwieweit diese Konzepte auch bei den einzelnen Substanzen umgesetzt werden und welche Ursachen zu unterschiedlichen Standardwerten führen.

Die Untersuchung zeigt, daß die Bewertungskonzepte keine deutliche Verknüpfung mit rechtlich definierten Schutzz Zielen aufweisen. Bei kanzerogenen Substanzen besteht Uneinheitlichkeit hinsichtlich des Umgangs mit wirkungsbezogenen Einzelaspekten. Unterschiede finden sich auch bei der Anwendung von Unsicherheitsfaktoren sowie bei Qualitäts- und Evidenzkriterien für Wichtung und Auswahl toxikologischer und epidemiologischer Daten. Dem Begriff "Adversität" liegt keine einheitliche Definition zugrunde, hier erscheint es sinnvoll, eine Liste mit unstrittig als advers zu betrachtenden Wirkungen zu erarbeiten. Für diese wesentlichen Aspekte sollte eine Harmonisierung angestrebt werden.

Verwendete Abkürzungen:

24 Stoffe	24-Stoffe-Gutachten (Schlipkötter)
ADI	Acceptable Daily Intake
AGS	Ausschuß für Gefahrstoffe
AQG	Air Quality Guidelines
ARW	Vorläufige Arbeitsplatzrichtwerte
ATSDR	Agency for Toxic Substances and Disease Registry (US)
BAT	Biologischer Arbeitsplatz-Toleranz-Wert
BauA	Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
BgVV (BGA)	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (Bundesgesundheitsamt)
BlmSchG	Bundes-Immissionsschutzgesetz
BMJFG	Bundesministerium für Jugend, Familie und Gesundheit
BMU	Bundesministerium für Umwelt
CERCLA	Comprehensive Environmental Response, Compensation, and Liability Act
DFG	Deutsche Forschungsgemeinschaft
DIBT	Deutsches Institut für Bautechnik
DKFZ	Deutsches Krebsforschungszentrum
DTA	Duldbare tägliche Aufnahme
DWQG	Guidelines for Drinking Water Quality
EKA	Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe
EPA	Environmental Protection Agency (US)
HBM	Humanbiomonitoring
IARC	International Agency for Research on Cancer
IPCS	International Programme on Chemical Safety
IRK/AGLMB	Innenraumlufthygiene-Kommission/Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten und -beamten der Länder
IW	Immissionswert
JEFCA	Joint FAO/WHO Meeting on Food Additives
JMPR	Joint FAO / WHO Meeting on Pesticide Residues
LAGA	Länderarbeitsgemeinschaft Abfall
LAI	Länderausschuß für Immissionsschutz
LAI (kL)	"Beurteilungsmaßstäbe für kanzerogene Luftverunreinigungen" des LAI
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
MIK	Maximale Immissionskonzentration
MRL	Minimal Risk Level
MURL	Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft
NOAEL	No Observed Adverse Effect Level
PBPK	physiologically based pharmacokinetic model
PTDI	Provisional Tolerable Daily Intake
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake
Rfc	Reference Concentration
RfD	Reference Dose
RgD	Regulating Dose
RWI bzw.RWII	Richtwert I und Richtwert II
SEG	Scientific Expert Group
SRU	Rat von Sachverständigen für Umweltfragen
TA Luft	Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft
TDI	Tolerable Daily Intake
TI	Tolerable Intake
TRD	Tolerierbare Resorbierte Dosis
TRGS	Technische Regeln für Gefahrstoffe
UBA	Umweltbundesamt
UMK	Umweltministerkonferenz
UR	unit risk
USEPA	s. EPA
VDI	Verein Deutscher Ingenieure
WHO	World Health Organization (Weltgesundheitsorganisation)

2 Einleitung

In der Bundesrepublik Deutschland befassen sich zahlreiche Gremien mit der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards (z.B. Grenz- und Richtwerte). Im Umweltgutachten 1996 sind 154 Listen von Umweltstandards aufgeführt, von denen 143 den Menschen als Schutzgut angeben. Die Mehrzahl dieser Listen ist erst nach 1986 eingeführt worden. Mit dieser relativen Zunahme in den letzten Jahren geht auch eine zunehmende Unübersichtlichkeit einher; diese betrifft nicht nur die Vielfalt der Listen und Werte selbst, sondern auch die mit der Standardsetzung befaßten Gremien, die verwendeten Ableitungskonzepte sowie schließlich auch die Bezeichnungen der in den Listen aufgeführten Werte (z.B. Eingreif-, Gefahren-, Grenz-, Prüf-, Richtwert usw.). Diese zunehmende Inkonsistenz der Standardsetzung trägt zu einem wachsenden Glaubwürdigkeitsverlust bei, der in der öffentlichen Diskussion den Eindruck der Beliebigkeit der Standardsetzung hinterläßt. Demzufolge werden Forderungen nach einer Harmonisierung gestellt. Bevor Bereiche definiert werden können, für die eine Harmonisierung sinnvoll und durchführbar ist, ist eine Betrachtung der in Deutschland bestehenden Verfahren, die bei der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards angewendet werden, erforderlich. Im Auftrag des Umweltbundesamtes/Berlin (UBA) wurde in der Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales/Hamburg eine entsprechende Bestandsaufnahme durchgeführt (Teilvorhaben 1 des F+E-Vorhabens "Wissenschaftliche Zuarbeit und Entwicklung eines Konzeptes für ein Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit" des Umweltbundesamtes (F+E-Vorhaben Nr. 116 01 001/01¹). Im einzelnen wurden folgende Aspekte betrachtet:

1. Darstellung bestehender Verfahren zur Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards (Definition, Terminologie, Verfahrensweise, Vergleiche in nationalem und internationalem Maßstab, Angabe ggf. vorliegender Dokumente).
2. Die zu erstellende Übersicht soll in konzentrierter synoptischer Form die gegenwärtige Situation erfassen. Vorschläge zu Möglichkeiten und Grenzen einer Harmonisierung in fachlich-inhaltlicher und organisatorisch-administrativer Hinsicht.

Die aktuelle Diskussion zur Harmonisierung zeigt, daß ein Bedarf für eine Harmonisierung der Standardsetzung insbesondere im Bereich der Herstellung des Wirkungsbezugs gesehen wird.

¹ Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit: Forschungsbericht 11601001 / Umweltbundesamt. Berlin: Erich-Schmidt, 1998. ISBN 3-503-04386-1

Die Herstellung des Wirkungsbezugs wurde daher in den Mittelpunkt der Untersuchung gestellt.

Da eine Harmonisierung und Vereinheitlichung von Verfahren zur Standardsetzung nur möglich ist, wenn sich die Standards auf vergleichbare Sachverhalte, Zielsetzungen und Anwendungsbereiche beziehen, wurde die Untersuchung auf chemische Noxen beschränkt.

Zur Prüfung, ob und inwieweit verschiedene Gremien bei der Ableitung von Standards für den gleichen Stoff von den gleichen toxikologischen Grundlagen ausgehen und welche quantitativen Auswirkungen unterschiedliche Annahmen für die Höhe der resultierenden Standards haben, wurden ergänzende Fallstudien an ausgewählten Stoffbeispielen durchgeführt.

3 Vergleichende Darstellung ausgewählter Verfahren zur Ableitung wirkungsbezogener Standards

3.1 1 Grundlage der Bestandsaufnahme

3.1.1 "Umweltstandardlisten" als Beobachtungseinheit

Im Umweltgutachten (SRU 1996) wurde eine umfassende Bestandsaufnahme der in Deutschland verwendeten Verfahren zur Ableitung von Umweltstandards in Hinblick auf rechtliche und verfahrenstechnische Fragen vorgenommen. Das methodische Vorgehen des SRU orientierte sich hierbei an "Umweltstandardlisten" als Beobachtungseinheit. Mit diesem Sammelbegriff werden im Umweltgutachten die derzeit in Rechtsvorschriften, Richtlinien, Normen und Handlungsempfehlungen festgelegten Umweltstandards bezeichnet. Diese Begrifflichkeit wurde auch in der hier beschriebenen Untersuchung angewendet.

Die methodische Orientierung an "Listen" ist insofern naheliegend, da die meisten Umweltstandards tatsächlich in Listen mit Werten für unterschiedliche Stoffe zusammengefaßt sind, die von speziell eingerichteten oder bereits vorhandenen Gremien erarbeitet werden. Die Verwendung des Begriffs "Liste" verdeutlicht, daß es bei der vergleichenden Bestandsaufnahme nicht um einen Vergleich von Einzelwerten geht, sondern um einen Vergleich der allgemeinen Konzepte (Prinzipien und Verfahrensweisen), die bei der Ableitung der in der Liste enthaltenen (Einzel-) Werte zugrundegelegt werden.

Dem Begriff "Liste" kommen jedoch leicht unterschiedliche Bedeutungen zu. So sind in einigen aktuellen Veröffentlichungen allgemeine Prinzipien und Verfahrensweisen der Standardableitung beschrieben, nach denen aber noch keine oder nur wenige Einzelwerte abgeleitet worden sind und somit noch keine umfangreiche "Liste" existiert. Dies gilt z.B. für das Konzept der Tolerable-Intake-Werte der WHO (1994), das Konzept der HBM-Werte der Humanbiomonitoring-Kommission des Umweltbundesamtes (1996) oder das Konzept der Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AGLMB (1996) zur Ableitung von Richtwerten für Innenraumbelastungen. Ähnliches gilt auch für die Arbeitsplatzrichtwerte des AGS, für die ein allgemeines Bewertungskonzept bisher nur im Entwurf vorliegt (BAuA 1996). Gerade diese neueren Konzepte sind aber für die Bestandsaufnahme, die als Grundlage für eine Diskussion künftiger Verfahrensweisen dienen soll, aus Gründen der Aktualität von besonderem Interesse.

Dagegen wurde auf eine Einbeziehung von Umweltstandards aus Einzelrichtlinien oder -empfehlungen bzw. den ihnen zugrundeliegenden Konzepten verzichtet, da sie sich lediglich auf einen einzelnen Stoff beziehen. Dies gilt z.B. für die Formaldehyd-Richtlinie des ehemaligen Bundesgesundheitsamtes/BGA (BMJFG 1984), den vom BGA vorgeschlagenen Standard für Tetrachlorethen in der Innenraumluft (BGA 1988), die in der PCB-Richtlinie festgelegten Innenraumluftwerte (DIBT 1995) oder die vom LAI (1996) vorgeschlagenen Immisionswerte für Quecksilber.

Die verschiedenen "Listen" wurden anhand der ihnen zugrundeliegenden Konzepte beschrieben. Diese wurden offiziellen Dokumenten und sonstigen Unterlagen (Hinweise, Leitlinien) entnommen, in denen beschrieben ist, nach welchen Prinzipien die Standards der betreffenden Listen abgeleitet werden oder abgeleitet werden sollen.

Aus rechtspolitischen Gründen ist für die Ableitung von Umweltstandards eine Transparenz der Bewertungskriterien zu fordern. Vor diesem Hintergrund erschien es berechtigt, die Bestandsaufnahme an offiziellen Dokumenten (Leitlinien, Konzeptbeschreibungen) auszurichten, in denen die Verfahren der Standardableitung abstrakt beschrieben werden. Eine weitere Begründung für diese Vorgehensweise stellt auch die Zielsetzung des Projektes dar, Möglichkeiten der Harmonisierung aufzuzeigen. Eine Harmonisierung ist aber nur dadurch zu erreichen, daß die Ableitung der Umweltstandards nach einheitlichen Prinzipien und Bewertungskriterien erfolgt, die in allgemeinen Bewertungsrichtlinien möglichst klar und eindeutig beschrieben sein sollten.

3.1.2 Auswahl und Kurzdarstellung der Listen

In Anbetracht der Vielzahl der in der Bundesrepublik verwendeten Listen mit Umweltstandards – im Umweltgutachten werden 154 Listen aufgeführt – wurde für die Bestandsaufnahme eine Auswahl der zu berücksichtigenden Standards getroffen. Da sich die vorliegende Untersuchung auf gesundheitsbezogene Umweltstandards konzentriert, wurde zunächst eine Einschränkung auf solche Standards vorgenommen, die den Menschen als Schutzgut angeben. Nach den Ergebnissen des Umweltgutachtens fallen hierunter 143 Listen, so daß nach weiteren Ein- und Ausschlußkriterien gesucht werden mußte.

Da die Herstellung des Wirkungsbezugs im Vordergrund der vorliegenden Untersuchung stand, wurden in erster Priorität solche Standards in Betracht gezogen, in deren Ableitung nahezu ausschließlich Kriterien der gesundheitlichen Bewertung einfließen. Entsprechend wurden Listen ausgeschlossen, die lediglich statistisch begründet sind oder in anderer Weise nur einen Referenzcharakter besitzen. Dies trifft z.B. für die Referenzwerte (HBM I) der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (1996) zu, die sich ausschließlich auf die statistische Verteilung der vorgefundenen Schadstoffgehalte in physiologischen Matrices beziehen und keinen direkten Wirkungsbezug aufweisen. Ähnliches gilt für die EKA-Werte (Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe) der DFG-Senatskommission (Greim und Lehnert 1996), die lediglich eine Relation zwischen der Luftkonzentration am Arbeitsplatz und Human-Biomonitoringwerten herstellen. Ausgeschlossen wurden weiterhin solche Listen gesundheitsbezogener Standards, in deren Ableitung eine Betrachtung ökologischer Stoffkreisläufe oder indirekter Eintragspfade einfließt, wie z.B. Staubniederschlagswerte oder Bodenwerte, die unter dem Gesichtspunkt der Kontamination von produzierten Lebensmitteln abgeleitet werden.

Im Rahmen der theoretischen Vorklärung zu dieser Bestandsaufnahme hatte sich gezeigt, daß Listen, die im Zusammenhang mit Zulassungen oder Genehmigungen erstellt werden, sich in einer Vielzahl von Gesichtspunkten unterscheiden von Listen mit Standards für Kontaminanten. Aus Gründen der Vergleichbarkeit wurde deshalb der Schwerpunkt der Untersuchung auf solche Standards gelegt, die der Regulation von Kontaminanten dienen. Bei dieser Festlegung war auch maßgeblich, daß Zulassungsfragen zunehmend auf internationaler Ebene harmonisiert werden. In diesem Bereich besteht insofern ein geringerer Handlungsbedarf, zugleich aber auch nur ein begrenzter Handlungsspielraum für nationale Sonderregelungen. Demgegenüber erge-

ben sich im Bereich der Regulierung von Kontaminanten breitere Spielräume und zugleich auch ein Bedarf für eine Vereinheitlichung auf nationaler Ebene.

Trotz der genannten Unterschiede kann nicht scharf zwischen Standards zur Zulassung und Genehmigung und Standards für Kontaminanten getrennt werden. So dienen z.B. Immissionswerte einerseits der Genehmigung, können andererseits aber auch zur Beurteilung bestehender Belastungen herangezogen werden. Standards, die ursprünglich unter dem Gesichtspunkt der Zulassung nach dem ADI-Konzept festgelegt wurden (z.B. der ADI-Wert für DDT), können im Laufe der Zeit den Charakter eines Kontaminanten-Standards gewinnen, wenn die betreffende Substanz in der Umwelt mittlerweile weit verbreitet ist. Auch wenn diese Werte seit kurzem korrekterweise als PTDI-Werte analog zu den PTWI-Werten bezeichnet werden, liegt ihrer Ableitung aber das ADI-Konzept zugrunde, so daß dieses Konzept in die Bestandsaufnahme aufgenommen wurde. Die Berücksichtigung des ADI-Konzepts erfolgte zum einen zu Vergleichszwecken, zum anderen aber auch in Hinblick auf ihre allgemeine Bedeutung und ihren Vorbildcharakter.

Aus den theoretischen Vorarbeiten zu der Bestandsaufnahme ergab sich weiterhin, daß zwischen zwei unterschiedlichen Typen von gesundheitsbezogenen Umweltstandards unterschieden werden muß:

- A: Standards, die unabhängig von einem speziellen Umweltmedium oder Expositionspfad Angaben über tolerable Dosen enthalten. Diese Standards können je nach Eintragspfad (oral, inhalativ oder dermal) und je nach Einbeziehung toxikokinetischer Parameter (Zufuhr, Aufnahme oder Körperflosis am Wirkorgan oder in zugänglichem biologischen Material) unterschiedlich definiert sein.
- B: Standards, die sich auf spezielle Umweltmedien und spezielle Expositions-Szenarien beziehen. Diese Standards ergeben sich daraus, daß Standards vom Typ A über eine Expositionsschätzung mit Konzentrationen in Umweltmedien verknüpft werden.

Standards vom Typ A sind ausschließlich wirkungsbezogen abgeleitet und haben per se keine unmittelbare administrative Bedeutung. Standards vom Typ B weisen demgegenüber zumeist einen administrativen Handlungsbezug auf. In ihre Ableitung fließen neben dem Wirkungsbezug häufig auch Kriterien der technischen Machbarkeit und politische Abwägungsprozesse ein, wobei dies aber nicht zwingend ist. Entsprechend der in unserer Untersuchung vorgenom-

menen Schwerpunktsetzung auf die fachlich-naturwissenschaftlichen Aspekte der Standardsetzung wurden Standards vom Typ B nur dann einbezogen, wenn sie ihrem Selbstverständnis nach ausschließlich (oder ganz überwiegender) wirkungsbezogen abgeleitet sind. Die betrachtete Grundgesamtheit bezieht sich somit ausschließlich auf wirkungsbezogene Standards².

Die endgültige Festlegung der in der vorliegenden Untersuchung zu berücksichtigenden Listen erfolgte schließlich unter pragmatischen Gesichtspunkten. Hierbei bestand nicht der Anspruch, sämtliche Listen mit wirkungsbezogenen Standards vollständig zu erfassen. Es sollten jedoch solche Listen aufgenommen werden, die in der Regulierungspraxis eine besondere Bedeutung haben oder die als typisch für ein bestimmtes Regulierungsprinzip angesehen werden können. Tabelle 1 stellt die in die Untersuchung aufgenommenen wirkungsbezogenen Listen, ggf. die mit der Ableitung befaßten Gremien (zwei Listen, nämlich das 24-Stoffe-Gutachten und die TRD-Werte, wurden im Rahmen von Gutachten erstellt) sowie die zu ihrer Charakterisierung herangezogenen Quellen (Literaturangaben) dar.

Bestimmte Standards von ausländischen (z.B. EPA) und internationalen Gremien (z.B. WHO) wurden in die Bestandsaufnahme mit aufgenommen, da bei der Ableitung handlungsbezogener Standards, bei Ad-hoc-Bewertungen und in öffentlichen Diskussionen häufig auf diese Standards Bezug genommen wird und sie in weiten Bereichen Vorbildcharakter haben.

Die erfaßten Listen lassen sich grob in 3 Fallgruppen einteilen:

Fallgruppe 1 Listen mit wirkungsbezogenen Standards, die Angaben über tolerable Aufnahmen oder Zufuhren machen (ADI, MRL, PTWI, RfD, TI, TRD)

Fallgruppe 2 Listen mit wirkungsbezogenen Standards, die Konzentrations-Angaben für Umweltmedien machen oder Hilfsgrößen (unit risk) hierfür angeben (ARW, AQG, DWQG, LAI, MAK, MIK, RfC, RWII, 24 Stoffe)

Fallgruppe 3 Listen mit wirkungsbezogenen Werten für das Humanbiomonitoring (BAT, HBM II)

² Diese Festlegung ist insofern von Bedeutung, als bei einer Betrachtung handlungsbezogener Umweltstandards andere (zusätzliche) Merkmale in das Beurteilungsraster hätten aufgenommen werden müssen, z.B. Kriterien der politischen Abwägung. Die Erfassung handlungsbezogener Standards wurde durch Ausarbeitung erster Entwürfe eines entsprechenden Erhebungsinstrumentes vorbereitet, konnte aus zeitlichen Gründen im Rahmen der vorliegenden Untersuchung aber nicht mehr durchgeführt werden. Es sollte beachtet werden, daß die Unterscheidung zwischen wirkungs- und handlungsbezogenen Standards keine exklusive ist, da (ausschließlich) wirkungsbezogene Standards durchaus einen administrativen Handlungsbezug erhalten können. Außerdem ließen natürlich auch in handlungsbezogene Standards Kriterien des Wirkungsbezugs ein.

Tabelle 1: Übersicht über die in der Bestandsaufnahme erfaßten Listen mit wirkungsbezogenen Umweltstandards

Abkürzung	Bezeichnung (Herausgeber)	Quellen
ADI	Acceptable daily intake (WHO/Genf)	WHO (1990)
ARW	Arbeitsplatzrichtwerte (Ausschuß für Gefahrstoffe, AGS) – Entwurf	BAuA (1996)
AQG	Air Quality Guidelines for Europe (WHO/Kopenhagen)	WHO (1987)
DWQG	Drinking Water Quality Guidelines (WHO/Genf)	WHO (1993)
LAI (kL)	Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen (Ableitung von unit risk) (LAI)	LAI (1992)
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen (Senatskommission der DFG)	DFG (1996)
MIK	Maximale Immissions-Konzentrationen (VDI)	VDI (1981), VDI (1983), VDI (1988)
MRL	Minimal Risk Level (ATSDR)	Pohl und Abadin (1995)
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake (WHO/Genf)	WHO (1972), WHO (1989)
RfC	Reference Concentration (EPA)	Jarabek et al. (1990)
RfD	Reference Doses (EPA)	Barnes und Dourson (1988), Dourson (1994)
RW II	Richtwerte II (Ad hoc Arbeitsgruppe IRK / AGLMB)	Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK / AGLMB (1996)
TI	Tolerable Intake (WHO Genf)	WHO (1994)
TRD	Tolerierbare resorbierte Dosis (Gutachten im Auftrag des UBA)	Hassauer et al. (1993), FoBiG (1996)
24-Stoffe (IW1)	Gutachten über die Wirkung umweltrelevanter Schadstoffe der Außenluft zur Ableitung von Immissionsgrenzwerten (Gutachten im Auftrag des MURL/ NRW)	Schlipköter et al. (1989)
BAT	Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (Senatskommission der DFG)	Greim und Lehnert (1996), DFG (1993)
HBM (II)	Humanbiomonitoring Werte (HBM-Kommision des UBA)	Kommission "Human-biomonitoring" (1996), Lange-Asschenfeldt (1996)

Bei den Listen der Fallgruppe 2 (Listen mit Standards, die Konzentrationsangaben für Umweltmedien machen) war jeweils zu prüfen, ob in ihre Ableitung neben dem Wirkungsbezug auch andere, nicht wirkungsbezogene Kriterien einfließen. Speziell bei diesen Listen ergab sich weiterhin die Frage, ob die Umrechnung von tolerablen Aufnahmen oder Zufuhren in die Konzentration für das Umweltmedium über eine detaillierte Expositionsabschätzung mit einem spezifizierten Expositions-Szenario erfolgt oder ob lediglich vereinfachte Expositionssannahmen (z.B. eine lebenslänglich konstante Exposition) gemacht werden. Diese Frage war für die Bestandsaufnahme insofern von Bedeutung, als im erstgenannten Fall ergänzend zu dem Erhebungsraster für die Wirkungsabschätzung auch das Erhebungsraster zur Expositionsabschätzung zu berücksichtigen ist (vgl. Kap.3.2). Im Zusammenhang mit der Expositionsabschätzung steht auch die Frage der Quotierung, d.h. ob die Aufnahme oder Zufuhr über weitere Belastungspfade in die Wertableitung einbezogen wird.

Nachfolgend werden die untersuchten Listen kurz erläutert:

ADI:

Das Konzept der ADI (Acceptable Daily Intake)-Werte wurde 1959 vom JMPR (Joint FAO/WHO Meeting on Pesticide Residues) vorgeschlagen, da die Notwendigkeit bestand, die gesundheitliche Bedeutung von Pestizindrückständen in Lebensmitteln zu bewerten. 1963 wurde es in seinen Grundzügen vorgelegt; Anforderungen an die toxikologische Abschätzung wurden 1990 umfassend dargestellt. Das Konzept wird sowohl auf Pestizide als auch auf Zusatzstoffe und Tierarzneimittel angewandt, wobei die Festlegung für die beiden letzteren Gruppen durch das JEFCA (Joint FAO/WHO Meeting on Food Additives) erfolgt. In der vorliegenden Synopse wurden die Angaben von JMPR im Zusammenhang mit Pestiziden berücksichtigt. ADI-Werte selbst liegen seit 1963 vor, werden entsprechend der Datenlage ständig reevaluiert und für weitere Substanzen ergänzt.

BGA bzw. BgVV haben nach dem gleichen Bewertungskonzept sogenannte DTA (Duldbare tägliche Aufnahme)-Werte für Substanzen (Herbizide) festgelegt, für die keine ADI-Werte vorlagen (BGA 1993). Wegen der Gleichartigkeit der Bewertungskonzepte wurde auf eine gesonderte Erfassung des DTA-Konzepts verzichtet. ADI- und DTA-Werte bilden die Grundlage für die Festlegung von Rückstandshöchstmengen in Lebensmitteln (Rückstandshöchstmengen-Verordnung).

ARW:

Nach Beschuß des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) vom 7. November 1990 sollen für gefährliche Stoffe, für die kein MAK-Wert existiert und eine krebserzeugende oder reproduktionstoxische Wirkung nach gesicherter wissenschaftlicher Erkenntnis nicht bekannt ist, vorläufige Arbeitsplatzrichtwerte (ARW) aufgestellt werden. Die Richtwertvorschläge sollen auf arbeitsmedizinischen Erfahrungen und toxikologischen Daten basieren. Sie haben insofern den Charakter eines wirkungsbezogenen Standards.

ARW sind erstmals 1994 veröffentlicht worden. Der Beraterkreis Toxikologie des AGS erarbeitet derzeit allgemeine Leitlinien zur Ableitung der ARW, die bisher aber noch nicht verabschiedet worden sind. Demzufolge bezieht sich die Beschreibung des Konzepts auf einen Entwurf (Stand Oktober 1996; BAuA 1996). Hier nach zielen die ARW darauf ab, bei kurzfristigen und chronischen inhalativen Belastungen beruflich exponierte Arbeitnehmer dauerhaft vor gesundheitlichen Schäden zu schützen. Die ARW werden als Luftkonzentrationen angegeben. Zur Ableitung der ARW für chronische inhalative Belastungen wird von einer Belastung von 8 Stunden pro Tag an 5 Tagen pro Woche während der Lebensarbeitszeit ausgegangen. Eine detaillierte Expositionsschätzung ist nicht vorgesehen, auf das Quotierungsproblem wird in dem Entwurf nicht eingegangen.

AQG:

Die Air Quality Guidelines (AQG) werden, erstmals 1987, vom Regionalbüro der WHO (Kopenhagen) veröffentlicht. Die Veröffentlichung der WHO aus dem Jahre 1987 enthält neben Angaben zu Kriterien der Stoffauswahl, den Standards selbst und ihren Einzelbegründungen auch Ausführungen über die angewandten Verfahren und Kriterien der Standardableitung; letztere bilden die Grundlage für diese Erhebung. Für die Herausgabe der AQG durch die WHO war unter anderem maßgeblich, daß eine internationale Kooperation die Aufarbeitung von Problemen des umweltbezogenen Umweltschutzes erleichtern kann und nur wenige Länder in der Lage sind, eigene Bewertungen durchzuführen. Die AQG-Werte sind aktuell überarbeitet worden. Die Veröffentlichung des überarbeiteten Berichts lag bis zum Ende dieses Erhebung nicht vor, so daß etwaige Änderungen des Konzepts nicht berücksichtigt werden konnten.

Die in den AQG enthaltenen gesundheitsbezogenen Standards umfassen zum einen – für Stoffe mit Wirkungsschwelle – Luftkonzentrationen, die sich auf jeweils zeitlich gemittelte Beurteilungszeiträume (Expositionszeiten) beziehen. Außerdem werden für kanzerogene Luftschadstoffe unit risks angegeben. Der Anwendungsbereich dieser Werte umfaßt sowohl die Außenluft wie auch die Innenraumluft. Darüber hinaus werden noch weitere Standards angegeben, die mit sensorischen oder ökologischen Effekten begründet sind, auf die im Rahmen der Synopsis-Studie nicht eingegangen wird.

Die AQG haben den Charakter eines Standardvorschlags aus naturwissenschaftlicher Sicht. Sie zielen darauf ab, Hintergrundinformationen zusammenzustellen, auf deren Grundlage die nationalen Regierungen der Europäischen Region verbindliche Regelungen ableiten können. Die hierzu erforderlichen Abwägungsprozesse werden ausdrücklich den Nationalregierungen überlassen.

Die Luftkonzentrationen für die nicht-krebserzeugenden Substanzen werden bezogen auf gemittelte Expositionszeiträume angegeben, deren Bemessung vom Wirkungscharakter der jeweiligen Substanzen abhängig gemacht wurde. Spezielle Expositions-Szenarien werden dementsprechend nicht betrachtet. Eine Anpassung an andere Expositionszeiten wird den nationalen Regierungen überlassen, wobei auf die methodischen Probleme der Abschätzung von Dosis-Zeit-Wirkungszusammenhängen aufmerksam gemacht wird. In der allgemeinen Darstellung des methodischen Vorgehens wird auf das Quotierungsproblem nicht eingegangen.

DWQG:

1984 und 1985 wurde die erste Ausgabe der Guidelines for Drinking Water Quality herausgegeben. Die Ableitung der Richtwerte erfolgte durch die WHO-Zentrale in Zusammenarbeit mit dem Regionalbüro der WHO Europa. 1993 erschien die zweite Ausgabe, an deren Vorbereitung 200 Experten aus 40 verschiedenen Industrie- und Entwicklungsländern beteiligt waren. Überlegungen von IPCS (International Programme on Chemical Safety), IARC (International Agency for Research on Cancer), JMPR (vgl. ADI-Konzept) und JECFA (vgl. PTWI-Konzept) wurden in die Evaluation einbezogen.

Ähnlich wie die AQG-Werte dienen die Richtwerte der DWQG als Basis für die Festlegung nationaler Standards. Basis der Richtwerte ist der Tolerable Daily Intake (TDI) für Nichtkanzerogene bzw. das unit risk für Kanzerogene. Für Nichtkanzerogene wird eine Quotierung

vorgenommen, die in der Regel 10% (mit einigen begründeten Ausnahmen) des TDI über die Trinkwasseraufnahme zuläßt. Weiterhin wird für die Berechnung der tägliche Trinkwasserverbrauch eines erwachsenen Menschen zugrundegelegt (in Ausnahmen der eines Kindes)³. Für kanzerogene Substanzen wird ein Risiko von 10^{-5} als tolerabel angesehen.

LAI (kL) :

Im November 1983 hat die Umweltministerkonferenz (UMK) den Länderausschuß für Immissionsschutz (LAI) beauftragt, „Beurteilungsmaßstäbe für kanzerogene Luftverunreinigungen – etwa in Form von Richtwerten“ zu entwickeln. In Umsetzung dieses Beschlusses hat der LAI auf Grundlage quantitativer Risikoabschätzungen (unit risks) Vorschläge für Beurteilungsmaßstäbe erarbeitet und in einem Abschlußbericht (LAI 1992) und zwei Materialienbänden (LAI 1993) ausführlich begründet. Diese Berichte enthalten Ausführungen über die Auswahl der Substanzen, über Verfahren und Methoden der Ableitung von unit risks (UR) und ihre Umrechnung in medienbezogene Standards (Luftkonzentrationen) sowie die Angabe der entsprechenden Werte für die Einzelstoffe mit ihren Einzelbegründungen.

Zur Ausarbeitung der Standardvorschläge wurde eine Arbeitsgruppe zusammengestellt, die im Januar 1987 einen ersten Berichtsentwurf vorlegte. Zu diesem Entwurf wurde ein schriftliches Anhörungsverfahren und im Mai 1988 eine Sachverständigenanhörung durchgeführt.

Entsprechend dem Einsetzungsbeschuß der UMK weisen die von der LAI-Arbeitsgruppe vorgeschlagenen Luftkonzentrationen einen eindeutigen Handlungsbezug auf. Primärer Anwendungsbereich ist der Immissionsschutz (Außenluft), was sich auch in der fachlichen Begründung widerspiegelt, die Kriterien jenseits des Wirkungsbezugs (Annäherung der durch kanzerogene Luftschadstoffe in der Außenluft bedingten Krebsrisiken zwischen Ballungszentren und ländlichen Gebieten) einbezieht. Eine unmittelbare Umsetzung der Standardvorschläge, etwa im BImSchG, ist nicht erfolgt. Die von der LAI-Arbeitsgruppe entwickelten Methoden und Ergebnisse der UR-Ableitung sind aber beispielsweise in den Entscheidungsprozeß zur Ableitung von Konzentrationswerten für verkehrsbedingte Luftschadstoffe (23. BImSchV) eingeflossen.

³ Im einzelnen wird bei Erwachsenen von einem Trinkwasser-Konsum von 2 l pro Tag und einem Körpergewicht von 60 kg ausgegangen. Die entsprechenden Annahmen für Kinder bzw. Kleinkinder werden mit 1 l pro Tag bei einem Körpergewicht von 10 kg bzw. 0,75 l pro Tag bei einem Körpergewicht von 5 kg angegeben.

Die LAI-Arbeitsgruppe hat erstmals für die Bundesrepublik UR-Werte für kanzerogene Luftschadstoffe abgeleitet und naturwissenschaftlich begründet. Die Ableitung der UR-Werte erfolgte ausschließlich wirkungsbezogen, und die UR-Werte selbst haben für die Bundesrepublik eine eigenständige Bedeutung erlangt, weshalb die fachlichen Bewertungskonzepte der UR-Ableitung in diese Untersuchung aufgenommen wurden. Annahmen zur Expositionabschätzung mußten bei der Ableitung der UR-Werte nicht gemacht werden. Wie UR-Werte generell gehen auch die LAI-Werte von einer lebenslänglich konstanten Exposition aus und beziehen sich auf das Lebenszeitrisiko.

MAK:

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) legt seit 1958 MAK (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen)-Werte fest und veröffentlicht sie in "Mitteilungen der Deutschen Forschungsgemeinschaft". Seit 1970 erfolgen diese Mitteilungen jährlich, und die Begründungen zu den Werten werden seit 1972 in Form einer Loseblattsammlung herausgegeben. Die Arbeitsweise und die Zusammensetzung der Senatskommission sind in einer Geschäftsordnung festgelegt. Die Werte werden unter Einbeziehung der Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz abgeleitet. Sie dienen als Vorschläge für die MAK-Werte in der TRGS 900 (Technische Regeln für Gefahrstoffe) im Rahmen der Gefahrstoffverordnung, wobei der Ausschuß für Gefahrstoffe (AGS) über deren Aufnahme entscheidet.

MIK:

Die Maximalen Immissionskonzentrationen (MIK-Werte) werden von der VDI-Kommission Reinhaltung der Luft erarbeitet. Die ersten MIK-Werte wurden Mitte der 60er-Jahre veröffentlicht, unterschieden damals aber noch nicht nach verschiedenen Schutzgütern wie Mensch oder Vegetation und enthielten auch keine wissenschaftlichen Begründungen. In der VDI-Richtlinie 2310 aus dem Jahr 1974 wurden für 20 Stoffe spezifische Immissionswerte zum Schutz des Menschen festgelegt; Einzelbegründungen waren auch in dieser Richtlinie nicht enthalten. Mit den Richtlinien VDI 2309, Blatt 1 (Ermittlung von Maximalen Immissions-Werten, Grundlagen) aus dem Jahre 1983 und VDI 2310, Blatt 1 (Zielsetzung und Bedeutung der Richtlinien Maximale Immissions-Werte) aus dem Jahre 1988 wurde die Ableitung von MIK-Werten auf

eine neue methodische Grundlage gestellt und die alte VDI-Richtlinie 2310 aus dem Jahre 1974 abgelöst (vgl. Prinz 1997).

Die Darstellung der MIK-Werte im Rahmen der Synopse bezieht sich auf das in diesen beiden Richtlinien dargestellte Ableitungskonzept. MIK-Werte zum Schutze des Menschen auf Grundlage des neuen Konzeptes werden seit 1984 abgeleitet. MIK-Werte zum Schutz der Vegetation und zum Schutz landwirtschaftlicher Nutztiere sowie Ableitung von Maximalen Immissions-Raten (z.B. Staubniederschlag) und -Dosen (Richtlinie VDI 2310, Blatt 1) werden hier nicht betrachtet.

In der VDI-Richtlinie 1000 zu Grundsätzen und Anleitungen der Richtlinienarbeit (1981) wird darauf hingewiesen, daß VDI-Richtlinien durch Verweisungen rechtliche Bedeutung erlangen können; in diesem Zusammenhang wird explizit auf die TA Luft verwiesen. Die MIK-Werte zeichnen sich insofern durch einen Handlungsbezug im Anwendungsbereich des Immissions- schutzes (Außenluft) aus. Sie haben per se jedoch keine rechtliche Verbindlichkeit. Da die Werte auf der Basis des wissenschaftlichen Erkenntnisstandes abzuleiten und zu begründen sind, wurden sie als wirkungsbezogene Liste mit Standardvorschlägen eingestuft.

Die MIK-Werte sind als Luftkonzentrationen angegeben. Zu ihrer Festsetzung gehört auch die Angabe der zugehörigen Bezugszeiten. Diese Bezugszeiten sind sowohl dem Wirkungscharakter der betrachteten Schadstoffe als auch der Reaktion der betreffenden Wirkungsobjekte anzupassen. Spezielle Expositions-Szenarien werden insofern nicht betrachtet. Auf das Quotierungsproblem wird nicht eingegangen.

MRL:

Die US Agency for Toxic Substances and Disease Registry (ATSDR), eine Einrichtung des Öffentlichen Gesundheitsdienstes in den USA, beauftragte 1992 eine zwischenbehördliche Arbeitsgruppe, für gefährliche Substanzen, die in einer Nationalen Prioritätenliste (NLP) aufgeführt sind, "Minimal Risk Levels" (MRL) festzulegen. MRL-Werte dienen Gesundheitsfachleuten als Prüfwerte, um potentielle Gesundheitseffekte zu erkennen, die in der Nähe von gefährlichen Abfallplätzen oder anderen Emittenten von Bedeutung sein können. Sie sind aber weder Sanierungs- noch Handlungswerte. MRL-Werte werden für akute, subakute und chronische Expositionen (oral und inhalativ) abgeleitet. In der Bundesrepublik werden sie als Vergleichswerte herangezogen, z.B. im Zusammenhang mit der Ableitung der TRD-Werte.

PTWI:

Das Konzept der PTWI (Provisional Tolerable Weekly Intake)-Werte wurde 1972 vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) für einige im menschlichen Körper akkumulierende Schwermetalle (Blei, Cadmium und Quecksilber) entwickelt. Im Gegensatz zu den ADI-Werten, die für Substanzen abgeleitet werden, die absichtlich bei der Lebensmittelproduktion eingesetzt werden, handelt es sich bei den Metallen um Kontaminanten, die aufgrund von Umweltbelastungen in Lebensmittel, Wasser und Luft gelangen. Im Laufe der Jahre wurde das Konzept auch auf nicht akkumulierende Substanzen ausgeweitet, die teilweise aus Verpackungsmaterialien in Lebensmittel gelangen. Für Substanzen, die für den Menschen essentiell sind, bei denen der Abstand zwischen der erforderlichen und der toxischen Dosis aber – teilweise bedingt durch gewisse Prädispositionen – relativ gering ist, werden PTD (Provisional Daily Intake)-Werte abgeleitet. Weiterhin liegen Werte für bedeutsame Mykotoxine vor.

RfD und RfC:

Das Konzept für die Ableitung von RfD-Werten wurde 1988 (Barnes and Dourson) veröffentlicht und ist Bestandteil der Risikoabschätzungs-Richtlinien der USEPA. Mit dem Begriff "Referenzdosis" soll der Umkehrschluß vermieden werden, daß eine Überschreitung der Werte – wie es der Begriff ADI impliziert – "nicht akzeptabel" ist. Weiterhin liegen der Ableitung – nach Angabe der Autoren im Gegensatz zu den ADI-Werten – nur wissenschaftliche Erkenntnisse zugrunde. RfD-Werte beziehen sich auf die orale Aufnahme, RfC-Werte auf Konzentrationen in der Luft. In beiden Fällen wird von einer lebenslänglich konstanten Zufuhr bzw. Exposition ausgegangen. Dementsprechend werden bei der Ableitung der RfC-Werte keine speziellen Expositions-Szenarien zugrundegelegt.

RfD- und RfC-Werte dienen als Grundlage für regulierende Dosen (RgD), die unter Einbeziehung anderer als toxikologischer Kriterien für die verschiedenen Medien festgelegt werden (z.B. in Erfüllung des Clean Air Act, des Clean Water Act, des Safe Drinking Water Act und des Federal Insecticide, Fungicide and Rodenticide Act). In der Bundesrepublik werden sie als Vergleichswerte herangezogen, z.B. im Zusammenhang mit der Ableitung der TRD-Werte.

RW II:

Die von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRL/AGLMB herausgegebenen Richtwerte für Schadstoffkonzentrationen in der Innenraumluft sind als Bewertungshilfe für Innenraumbelastungen kon-

zipiert. Die Einrichtung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe erfolgte 1993, nachdem Bund und Länder einvernehmlich einen Bedarf zur Erarbeitung bundeseinheitlicher Richtwerte festgestellt hatten. Die Arbeitsgruppe setzt sich aus Mitgliedern der Innenraumluft-Kommission des Umweltbundesamtes (bzw. bis 1994 des Bundesgesundheitsamtes) und Vertretern der Landesgesundheitsministerien zusammen und hat 1996 in der November-Ausgabe des Bundesgesundheitsblattes ein Basisschema zur Richtwertableitung veröffentlicht. In der gleichen Ausgabe wurden auch die ersten Richtwerte (für Toluol) veröffentlicht.

Das Basisschema sieht die Festlegung von zwei Richtwerten vor: Richtwert I und Richtwert II (RW I bzw. RW II). Bei Überschreitung des RW II wird ein unverzüglicher Handlungsbedarf im Sinne eines Prüfbedarfes gesehen (z.B. im Hinblick auf Sanierungsentscheidungen zur Verringerung der Exposition). Der RW I gibt eine Innenraumluft-Konzentration an, bei der nach gegenwärtigem Kenntnisstand auch bei lebenslanger Exposition keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind. Eine Überschreitung ist jedoch mit einer über das übliche Maß hinausgehenden, hygienisch unerwünschten Belastung verbunden, so daß aus Vorsorgegründen auch im Konzentrationsbereich zwischen RW I und RW II ein Handlungsbedarf festgestellt wird.

Die Richtwerte der Ad-hoc-Arbeitsgruppe weisen dementsprechend einen Handlungsbezug auf, sind jedoch keine rechtsverbindlichen Standards und haben eher Empfehlungscharakter. Sie werden ausschließlich wirkungsbezogen abgeleitet und wurden deshalb in die Gruppe der wirkungsbezogenen Standards aufgenommen. In der Bestandsaufnahme wurden nur die in dem Basisschema veröffentlichten Ausführungen zur Ableitung der RW II-Werte erfaßt, da die RW I im Regelfall aus den RW II-Werten durch Einführung eines zusätzlichen Faktors 10 abgeleitet werden. Nur bei geruchsintensiven Stoffen wird ggf. von diesem Regelverfahren abgewichen und der RW I auf der Grundlage der Geruchswahrnehmung festgelegt.

Die RW II-Werte sind Konzentrationsangaben unter Bezug auf eine substanzspezifisch definierte (langzeitige oder kurzzeitige) Expositionsduer, deren Festlegung vom Wirkungscharakter der einzelnen Stoffe abhängt. Ein spezielles Expositions-Szenario wird nicht entwickelt. Eine Umrechnung auf eine im Anwendungsfall andere Expositionsduer (z.B. befristete Exposition bei Arbeitsplatzbelastungen) ist grundsätzlich möglich, Einzelheiten hängen jedoch von der jeweiligen Substanz ab. Das Konzept sieht vor, bei Bedarf Schadstoffeinträge aus anderen

Quellen über einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor zu berücksichtigen; konkrete Verfahrensvorschläge zur Umsetzung sind in dem Basisschema aber nicht enthalten.

TI:

Das Konzept für die TI (Tolerable Intake)-Werte wurde 1994 von einer WHO Arbeitsgruppe unter Beteiligung von Vertretern verschiedener UN-Organisationen im Rahmen des IPCS (International Programme on Chemical Safety) erstellt. Für die TI-Werte liegt bislang nur das Konzept vor, das sich an dem der RfD- und ADI-Werte orientiert und auf chemische Substanzen angewendet werden soll, die in Trinkwasser, Luft, Lebensmitteln oder anderen Medien vorkommen. Die TI-Werte sollen als Basis für eine konsistente Methode zur Ableitung von Richtwerten für die verschiedenen Medien unter Beachtung der verschiedenen Expositionspfade dienen, um somit die Gesamtexposition zu berücksichtigen.

TRD:

Die TRD (Tolerierbare Resorbierende Dosis)-Werte wurden im Rahmen des F+E-Vorhabens "Basisdaten zur Toxikologie von umweltrelevanten Stoffen zur Gefahrenbeurteilung bei Altlasten" des Umweltbundesamtes von FoBiG/Freiburg erarbeitet und 1993 in den Berichten des Umweltbundesamtes (Hassauer et al. 1993) veröffentlicht (damals noch mit der Bezeichnung "Orientierungswerte"). Die Vergabe des Gutachtens ging darauf zurück, daß die Länderarbeitsgemeinschaft Abfall (LAGA) und der Sachverständigenrat für Umweltfragen Ende der 80er-Jahre einen Bedarf zur Ermittlung tolerierbarer Expositionen für die Gefahrenbeurteilung von Altlasten festgestellt hatten. Der 1993 veröffentlichte Bericht enthielt neben den Werten selbst auch eine ausführliche Darstellung und methodenkritische Diskussion der Ableitungsverfahren. Im Dezember 1993 wurde auf Einladung des BMU ein Fachgespräch zur Diskussion des vorgelegten methodischen Konzeptes durchgeführt. Auf Grundlage dieser Diskussion wurde das Bewertungskonzept in Teilespekten modifiziert und für die Mehrzahl der durchgeföhrten Einzelstoffbewertungen eine Aktualisierung durchgeführt. Einzelheiten zu diesem Verfahren wurden 1996 in einem ergänzenden Bericht beschrieben (FoBiG 1996). Die Beschreibung der TRD-Werte im Rahmen der Synopse stützt sich auf diese beiden Quellen.

Die TRD-Werte sind definiert als tägliche, resorbierende Körperdosen eines Gefahrstoffs, die sowohl für den oralen wie für den inhalativen Aufnahmepfad angegeben werden. In Ausnahmefällen – wenn die inhalative Belastung zu einer lokalen Wirkung auf den Atemtrakt führt und

sich die Ermittlung einer Körperdosis als nicht sinnvoll erweist – werden auch Luftkonzentrationen angegeben. Für kanzerogene Wirkungen wird kein TRD-Wert abgeleitet, sondern nur die resorbierte Körperdosis angegeben, die bei entsprechenden Substanzen zu einem zusätzlichen Lebenszeitrisiko für Krebs von 10^5 führt, sofern die Datenqualität für die quantitative Extrapolation des Risikos ausreicht.

TRD-Werte bilden die Grundlage für die Ableitung der Prüfwerte im Entwurf der Bodenschutz- und Altlastenverordnung (Stand Mai 1998)

24 Stoffe-Gutachten:

Die Arbeitsgruppe “Immissionswirkungen auf den Menschen” hat unter Vorsitz von Prof. Dr. Schlipkötter im Auftrag des nordrhein-westfälischen Ministeriums für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft (MURL) ein Gutachten erstellt und 1989 vorgelegt. In diesem (nicht veröffentlichten) Gutachten werden für 24 Stoffe aus naturwissenschaftlicher Sicht Vorschläge für Immissionsgrenzwerte (IW1- und IW2-Werte nach TA Luft) abgeleitet. Diese Vorschläge werden derzeit vom LAI geprüft und überarbeitet. Für einige Stoffe (z.B. Quecksilber, LAI 1996) sind die erarbeiteten Werte und ihre Begründungen in der beim Erich Schmidt Verlag/ Berlin erscheinenden LAI-Schriftenreihe veröffentlicht.

Die Überarbeitung führte teilweise zu anders definierten Standards (z.B. für Staubniederschlagskonzentrationen), aber auch zu Immissionsstandards mit anderer rechtlicher Bedeutung (z.B. als Orientierungswerte für Sonderfallprüfungen nach TA Luft oder als Zielwerte für großräumige Luftreinhalteplanung). Die vom LAI überarbeiteten Standards gehen in ihrer methodischen Ableitung über das ursprüngliche Gutachten hinaus und beziehen z.B. Stoffkreisläufe und indirekte Eintragspfade in die Betrachtung ein. Der LAI hat bisher noch kein allgemeines Konzept für die Ableitung der von ihm erarbeiteten Standards vorgelegt, so daß diese Werte nicht in die Bestandsaufnahme aufgenommen wurden⁴, sondern das ursprüngliche “24-Stoffe-Gutachten”.

Das 24-Stoffe-Gutachten weist seiner Zielrichtung nach einen Handlungsbezug auf, ist aber ausschließlich naturwissenschaftlich begründet. Die vorgeschlagenen Immissionswerte werden

⁴ Hinzuweisen ist in diesem Zusammenhang jedoch auf zwei Veröffentlichungen (Prinz et al. 1993, Prinz 1995), in denen das methodische Vorgehen am Beispiel der PCDD/F-Standards paradigmatisch vorgestellt wird.

unter der Annahme standardisierter Expositionsverhältnisse (entsprechend den Vorgaben der TA Luft als arithmetischer Jahresmittelwert oder als 98. Perzentil) vorgeschlagen. Eine Expositionsabschätzung und eine Betrachtung spezieller Expositions-Szenarien mit spezifischen Nutzungsbedingungen wird nicht durchgeführt. Das Quotierungsproblem wird insofern berücksichtigt, als bei einer überwiegend oralen Aufnahme von Substanzen maximal nur 5 bis 10% der tolerablen Gesamtzufuhr durch die inhalative Aufnahme ausgeschöpft werden sollen.

Listen mit Werten für das Human-Biomonitoring

Unter der “inneren Belastung” (internen Belastung) versteht man das Vorkommen von Schadstoffen im menschlichen Organismus, das quantitativ in der Regel über die Konzentrationen der Stoffe oder deren Stoffwechselprodukte in geeigneten Indikatormedien (z.B. Blut, Serum, Urin) erfaßt wird. Die quantitative Bestimmung der inneren Belastung (Human-Biomonitoring) ist für die Umwelt- und Arbeitsmedizin aus zwei Gründen von Bedeutung. Sie erlaubt zum einen eine Einschätzung darüber, in welchem Maß es zu einer individuellen Exposition gegenüber dem untersuchten Stoff gekommen ist, wobei ohne Zusatzinformation eine Zuordnung zu einem spezifischen Expositionspfad in der Regel nicht möglich ist (Expositionsbereich). Zum anderen erleichtert sie eine Beurteilung, ob bei der untersuchten Person in Anbetracht der im Organismus vorhandenen Stoffmenge mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu rechnen ist (Wirkungsbezug). Unter beiden Gesichtspunkten (Exposition- und Wirkungsbezug) können Normen (Standards) für die innere Belastung abgeleitet werden, die allerdings keine “Umwelt”-Standards im engeren Sinne darstellen.

Die Bestimmung der inneren Belastung dient in erster Linie der ärztlichen Diagnostik im Einzelfall, ist aber auch im Bereich des umweltbezogenen Gesundheitsschutzes von Bedeutung. So kann etwa das gehäufte Auftreten von erhöhten Werten, die einem bestimmten Expositionspfad zugeordnet werden, einen administrativen Handlungsbedarf aufzeigen. Sofern systematische Korrelationen zwischen Stoffkonzentrationen in Umweltmedien und der inneren Belastung vorhanden sind, können ggf. medienbezogene Standards über diesen Zusammenhang abgeleitet werden. Schließlich kann über die Bestimmung der inneren Belastung auch eine Plausibilitätsprüfung von Expositionsabschätzungen vorgenommen werden.

In Anbetracht dieser praktischen Bedeutung wurden wirkungsbezogene Biomonitoring-Standards in die Untersuchung einbezogen unter der Fragestellung, ob sie nach gleichen oder

zumindest vergleichbaren Kriterien abgeleitet werden wie gesundheits- (wirkungs-) bezogene Umweltstandards im engeren Sinne.

BAT:

Die BAT (Biologische Arbeitsplatz-Toleranz)-Werte werden seit 1982 von der Senatskommision zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) in Form jährlicher Mitteilungen und einer Loseblattsammlung herausgegeben. Diese Mitteilungen enthalten u.a. eine Darstellung über Bedeutung und Benutzung der BAT-Werte, in der sich auch Hinweise über deren Ableitung finden. In der Loseblattsammlung sind ausführliche Einzelbegründungen enthalten. Die BAT-Werte dienen im Rahmen spezieller Vorsorgeuntersuchungen dem Schutz der individuellen Gesundheit am Arbeitsplatz. Bei Einhaltung der BAT-Werte ist nach dem gegenwärtigen Stand der wissenschaftlichen Kenntnisse im allgemeinen die Gesundheit der Beschäftigten nicht beeinträchtigt. Bei der Aufstellung der BAT- und der MAK-Werte werden die gleichen Wirkungsäquivalente zugrunde gelegt. Die BAT-Werte dienen als Vorschläge für die BAT-Werte in der TRGS 900 (Technische Regeln für Gefahrstoffe) im Rahmen der Gefahrstoffverordnung, wobei der Ausschuß für Gefahrstoffe (AGS) über deren Aufnahme entscheidet.

BAT-Werte werden nur für Arbeitsstoffe festgelegt, die als nicht humankanzerogen gelten. Für krebserzeugende Arbeitsstoffe werden EKA-Werte abgeleitet (Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe). Diese stellen eine Relation zwischen Luftkonzentrationen am Arbeitsplatz und den Werten der inneren Belastung her und dienen dem Nachweis und der Quantifizierung der individuellen Arbeitsstoffbelastung. Sie sind somit nicht wirkungsbezogen abgeleitet und wurden nicht weiter berücksichtigt.

HBM:

Die HBM (Humanbiomonitoring)-Werte werden von der Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes abgeleitet. Diese Kommission wurde 1992 als gemeinsame Kommission des Umweltbundesamtes und des damaligen Bundesgesundheitsamtes eingerichtet, um grundsätzliche und praktische Fragen im Bereich des Human-Biomonitoring zu klären. Zu ihrem Aufgabengebiet gehört unter anderem die Festlegung von Referenz- und HBM-Werten. Die Kommission hat 1996 in der Juni-Ausgabe des Bundesgesundheitsblattes ihr Konzept zur Ableitung dieser Werte dargestellt. Diese Veröffentlichung dient als Grundlage

für die Beschreibung des Bewertungskonzeptes im Rahmen dieser Untersuchung. In der gleichen Ausgabe wurden auch die ersten Werte (für Blei) veröffentlicht.

Die Referenzwerte sind aus einer Reihe von entsprechenden Meßwerten einer Stichprobe aus einer definierten Bevölkerungsgruppe abgeleitet und somit rein statistisch (nicht wirkungsbezogen) definiert und erfüllen somit nicht die Anforderungskriterien dieser Untersuchung. Weiterhin werden von der Kommission zwei Arten von HBM-Werten (HBM I und HBM II) abgeleitet, die jeweils wirkungsbezogen begründet werden. Bei Überschreitung der (höheren) HBM II-Werte sind gesundheitliche Beeinträchtigungen möglich. In diesem Fall wird eine umweltmedizinischen Betreuung und ein akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung gesehen. Im Bereich zwischen HBM I- und HBM II-Wert können gesundheitliche Beeinträchtigungen nicht ausreichend sicher ausgeschlossen werden. In diesem Fall stellt das Konzept einen Prüfbedarf fest (Kontrolle der Werte, Suche nach spezifischen Belastungsquellen, ggf. Verminderung der Belastung unter vertretbarem Aufwand).

Da die Kommission den HBM II-Werten einen stärkeren Handlungsbedarf und damit in gewisser Hinsicht auch eine höhere Verbindlichkeit beimäßt, beschränkt sich die vorliegende Untersuchung auf die Beschreibung des Konzepts dieser Werte.

3.2 Erfassung der Verfahren

3.2.1 Methodische Vorgehensweise

Die gewählte Methode zur Erarbeitung einer Synopse “bestehender Verfahren zur Erarbeitung gesundheitsbezogener Umweltstandards” entspricht einer Dokumentenanalyse. Um eine transparente und vergleichbare Darstellung der “bestehenden Verfahren” zu ermöglichen, wurde ein Beurteilungsraster erstellt, das die einheitliche Grundlage bei der Bearbeitung der Listen war. Somit wurde gezielt die Komplexität des Untersuchungsgegenstandes auf ein ausgewähltes Beschreibungsraster eingeschränkt, das sich auf solche Aspekte konzentriert, die sich für eine Harmonisierung als relevant erweisen könnten.

Entsprechend der Unterteilung der Risikoabschätzung in die Elemente “Wirkungsabschätzung” und “Expositionsabschätzung” wurden hierfür zwei Erhebungsinstrumente entwickelt⁵, in

⁵ Die Unterteilung der Risikoabschätzung in die Elemente Wirkungsabschätzung und Expositionsabschätzung ist hier im Sinne der in den Technical Guidance Document (CEC 1996) verwendeten Terminologie zu verstehen. Nach den dort gegebenen Definitionen setzt sich die Wirkungsabschätzung aus der Identifi-

denen Fragen zu Einzelheiten des fachlichen Vorgehens bei Ableitung von Standards präzisiert wurden. In den Fällen, in denen die Antwortmöglichkeiten vorab bekannt waren oder erarbeitet werden konnten, wurden geschlossene Fragen mit vorgegebenen Kategorien angeboten, in den anderen Fällen wurden offene Fragen formuliert.

Der Erhebungsbogen zur Expositionsabschätzung war für diejenigen Listen der Fallgruppe 2 vorgesehen worden, in denen der Bezug zum Umweltmedium über eine Expositionsabschätzung auf Grundlage eines spezifizierten Expositions-Szenarios hergestellt wird. In Pretests zeigte sich dann aber, daß alle untersuchten Listen der Fallgruppe 2 von szenarischen und vereinfachten Expositionsannahmen ausgehen; deshalb wurde auf die Verwendung des hierfür vorgesehenen Erhebungsbogens verzichtet.

Eine Sonderstellung nahmen auch die Listen mit Werten für das Humanbiomonitoring (Fallgruppe 3) ein, deren fachliche Ableitung und Begründung sich grundlegend von den Vorgehensweisen bei anderen wirkungsbezogenen Listen unterscheidet. Da nur zwei Listen mit Biomonitoring-Werten in die Untersuchung aufgenommen wurden (BAT- und HBM II-Werte), wurde kein eigenständiges Erhebungsinstrument entwickelt. Die Bearbeitung dieser Listen orientierte sich sinngemäß aber an den gleichen Inhalten wie bei den übrigen Listen. Die synoptische Auswertung wurde in Form tabellarischer Übersichten zu ausgewählten Beschreibungsdimensionen vorgenommen.

3.2.2 Erhebungsraster

Nachfolgend sind die einzelnen Fragenkomplexe des Erhebungsrasters zur *Wirkungsabschätzung* beschrieben.

Allgemeine Angaben

Im allgemeinen Teil der Erhebung wurden zunächst verfahrenstechnische Aspekte erfaßt (z.B. Veröffentlichungsmodalitäten, Verfügbarkeit allgemeiner Darstellungen des Ableitungskonzeptes, Aktualisierung, rechtlicher Status, regionale Gültigkeit, Beteiligung). Zusätzlich wurde erfaßt, ob die Begründungen der Einzelwerte in Stoffmonographien offengelegt werden.

zierung des Gefährdungspotentials (Identifizierung der adversen Wirkungen) und der Dosis-Wirkungs-Ab-
schätzung zusammen.

Im Umweltgutachten (SRU 1996) wird betont, daß die Standardableitung sich an den rechtlich vorgegebenen oder politisch angestrebten Schutzz Zielen ausrichten muß. Vor diesem Hintergrund wurde erfaßt, welche Schutzz Zielen in den Konzeptdarstellungen explizit genannt werden. Hierzu wurden (mit der Möglichkeit von Mehrfachnennungen) verschiedene Antwortkategorien (z.B. Gefahrenabwehr, Gesundheitsschutz, Vermeidung gesundheitlicher Beeinträchtigungen etc.) vorgegeben, jedoch auch die Möglichkeit sonstiger Angaben vorgesehen. Weiterhin wurde erhoben, mit welchen Begriffen die gesundheitlichen Bewertung charakterisiert wird (z.B. akzeptabel, tolerabel, bedenklich o.ä.).

Aufnahmepfade und Anwendungsbereiche

Die Fragen zu Aufnahmepfaden und Anwendungsbereichen beziehen sich auf einige Grundinformationen, die die Definition und den Gültigkeitsbereich der Standards betreffen (z.B. physikalische Dimensionierung, Aufnahmepfad, Expositionsdauer, Anwendungsbereich, speziell berücksichtigte empfindliche Gruppen).

Außerdem wurde abgefragt, inwieweit in den zugrundegelegten Veröffentlichungen auf das Problem von Kombinationswirkungen eingegangen wird, und ob die Möglichkeit einer Berücksichtigung von Kombinationswirkungen grundsätzlich vorgesehen ist.

Kanzerogenität und Annahmen zu Wirkungsschwellen

Kanzerogene Substanzen nehmen in Hinblick auf die Annahmen zur Existenz oder Nicht-Existenz von Wirkungsschwellen im regulatorischen Bereich eine Sonderrolle ein. Vor diesem Hintergrund wurde zunächst erfaßt, nach welchen Kriterien bzw. nach welchem Klassifikationssystem (insbesondere Senatskommission der DFG, EPA, IARC oder EU) die verschiedenen Substanzen als kanzerogen eingestuft werden. Auch wenn die verschiedenen Klassifikationssysteme weitgehend zu vergleichbaren Einstufungen führen (vgl. z.B. Henschler 1987, Hassauer et al. 1993), konnten Nilsson et al. (1993) in einem internationalen Vergleich der Regulation von Pestiziden zeigen, daß unterschiedliche Standards häufig auf eine unterschiedliche Klassifikation der Kanzerogenität zurückzuführen sind. Außerdem wurde erfaßt, ob unter bestimmten Voraussetzungen bei kanzerogenen Substanzen die Möglichkeit der Existenz einer Wirkungsschwelle in Betracht gezogen wird und wie dies ggf. im Rahmen der Wertefestsetzung berücksichtigt wird.

Schließlich wurde erfaßt, ob das Fehlen einer Wirkungsschwelle (außer bei der Kanzerogenität) auch für andere Wirkungen angenommen wird, und welche Konsequenzen sich ggf. hieraus für die Ableitung der Werte ergeben.

Ableitung von Werten für Stoffe ohne Wirkungsschwellen

In diesem Fragenblock wurde ermittelt, ob – und wenn ja, wie – in der betrachteten wirkungsbezogenen Liste Werte für Stoffe ohne Wirkungsschwelle abgeleitet werden. Grundsätzlich kommt hierfür entweder, ausgehend von einer quantitativen Risikoabschätzung, eine quantitative Begrenzung des Risikos oder die Einführung eines zusätzlichen “Unsicherheits”-Faktors auf einen mit anderen Wirkungen (mit Wirkungsschwelle) begründeten Wert in Betracht. Detaillierte Nachfragen wurden für den ersten Fall vorgesehen. Sie beziehen sich zum einen darauf, welcher Zahlenwert als “tolerable” Risikobegrenzung vorgesehen wird, und zum anderen darauf, auf welchen methodischen Grundlagen die quantitative Risikoabschätzung aufbaut.

Quantitative Risikoabschätzungen können entweder von human- oder von tierexperimentellen Untersuchungen ausgehen. Hierbei stellt sich die Frage, ob bei der Verwendung verschiedener Datenquellen eine Rangfolge vorgesehen ist. In Anbetracht der großen Unsicherheiten speziell der quantitativen Risikoabschätzungen mit der Notwendigkeit einer Dosis-Extrapolation ergibt sich weiterhin die Frage, ob eine Qualitätsprüfung vorgesehen ist, und wie sie charakterisiert werden kann.

Weitere Fragen bezogen sich, differenziert nach tierexperimentellen und epidemiologischen Datengrundlagen, auf die Vorgehensweise bei der Risikoabschätzung im einzelnen. In beiden Fällen wurde ermittelt, welche methodischen Mindestanforderungen an die zugrundeliegenden Untersuchungen gestellt werden, auf welcher Grundlage die Risikoabschätzung beruht (ausgehend von einer Basisstudie oder von einer zusammenfassenden Auswertung mehrerer geeigneter Studien), welches Modell der Dosisextrapolation verwendet wird und welcher statistische Lageparameter (wahrscheinlicher Fall oder oberer Konfidenzbereich) bei der Parameterschätzung verwendet wird. Bei Verwendung tierexperimenteller Datengrundlagen wurde zusätzlich ermittelt, wie die tierexperimentellen Daten auf den Menschen umgerechnet werden.

Ableitung von Werten für Stoffe mit Wirkungsschwelle

Bei den Stoffen mit Wirkungsschwelle steht im Rahmen der Identifizierung von Gefährdungspotentialen zunächst die Frage im Vordergrund, welche Kriterien (z.B. Adversität, Übertragbarkeit, Verfügbarkeit von Humandaten) gefordert sind, um eine beobachtete Wirkung für die Ableitung zu verwenden. In diesem Zusammenhang wurde im Klartext erfaßt, welche Präzisierungen des Begriffes "advers" vorgenommen werden.

Auf der quantitativen Ebene der Dosis-Wirkungs-Abschätzung interessierte zunächst, welcher Bezugswert aus den ermittelten Dosis-Wirkungs-Beziehungen (insbesondere NOAEL oder LOAEL) verwendet wird und ob dieser Bezugswert aus den vorliegenden Daten selbst festgelegt oder von anderen Institutionen übernommen wird. Ebenso wie im Fall der quantitativen Risikoabschätzungen ergab sich weiterhin die Frage, von welchen Datenquellen (Humandaten und/oder tierexperimentelle Daten) die Standardsetzung ausgeht, und – wenn mehrere Datenquellen in Betracht kommen – ob eine Rangfolge vorgesehen ist.

Differenziert nach Verwendung von Tier- oder Humandaten wurde ermittelt, welche methodischen Mindestanforderungen an die zugrundeliegenden Studien gestellt werden und auf welcher Grundlage die Werte abgeleitet wurden (ausgehend von einer Basisstudie oder von einer zusammenfassenden Auswertung mehrerer geeigneter Studien). Bei der Verwendung tierexperimenteller Datengrundlagen wurde zusätzlich abgefragt, wie die tierexperimentellen Daten auf den Menschen umgerechnet werden, und bei der Verwendung von Humandaten, auf welche Art von Datenquellen bei der Wertefestlegung zurückgegriffen wird (epidemiologische Untersuchungen, experimentelle Untersuchungen, Einzelfallbeobachtungen).

Unsicherheitsfaktoren

In Anbetracht der zahlreichen Unsicherheiten bei der Risikobewertung ist es bei der Ableitung von Standards mit angenommener Wirkungsschwelle eine übliche Praxis, Unsicherheitsfaktoren einzuführen. Gebräuchlich sind insbesondere Unsicherheitsfaktoren zur Berücksichtigung der Interspeziesvariabilität (Übertragung Tier-Mensch) und der Intraspeziesvariabilität (empfindliche Personengruppen). Unsicherheitsfaktoren kommen in der Regulationspraxis aber auch unter zahlreichen anderen Gesichtspunkten zur Anwendung (z.B. Übertragung von subchronischer auf chronische Toxizität, Umrechnung von LOAEL auf NOAEL, bei besonders gravierenden und irreversiblen Effekten oder bei generellen Mängeln an der Datenbasis). Entsprechend wurde erfaßt, ob es für die betrachtete Liste ein ausgearbeitetes Konzept für die

Vergabe von Unsicherheitsfaktoren gibt, unter welchen Gesichtspunkten Unsicherheitsfaktoren angewendet werden, welcher Zahlenwert im Regelfall verwendet wird und ob eine Obergrenze für das Produkt aller Unsicherheitsfaktoren als Ausschlußkriterium für die Ableitung eines Standards vorgegeben wird.

Werteliste	Schutzziel (1.9)										Vergleichende Darstellung auf Basis der Grundbemerkungen und Leitlinien zu ausgewählten "wirkungsbezogenen" Wertelisten									
	ADI	ARW	AQG	DWQG	LAI (kL)	MAK	MIK	MRL(ATSDR)	PTWI	RfC	RfD	RW II	TI	TRD	24Stoffe(IW1)	BAT	HBM (II)			
explizit benannt	●	●	●	●	○	●	●	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●		
Keine Angabe *	○																			
Ja																				
Gefahrenabwehr																				
Greniges Risiko für Erkrankungen																				
Gesundheitsschutz / Schutz der Gesundheit																				
Gesundheitsvorsorge																				
Individueller Gesundheitsschutz																				
Keine nachteiligen Effekte auf die menschliche Gesundheit																				
Kontenzentration, die i.A. die Gesundheit der Bevölkerung nicht beeinflusst																				
messen belässtigt																				
Prävention abeiresschädeln																				
Schutz der Gesundheit am Arbeitsplatz																				
Schutz vor Belastigungen																				
Schutz vor ge sundheitlichen Gefahren																				
Schutz vor systemischen Effekten																				
Beemeldung gesundheitlicher Vermeidung																				
Beemeldung gesundheitlicher der Lebensqualität																				
Vermeidung gesundheitlicher Gefährdungen																				
Vorbeugung gesundheitlicher Risiken																				
No significant risk to health																				
Public health protection																				
Vorsorge																				
Vorbeugender Gesundheitsschutz																				
Wohlbefinden gesundheitlicher Risiken																				
Wohlbefinden gesundheitlicher Probleme																				
Without appreciable health risk																				
With appreciable health risk																				

1b / 2 Fortsetzung Allgemeine Angaben und Konzept der Wertefindung

Vergleichende Darstellung auf Basis der Grundbemerkung und Leitlinien zu ausgewählten "wirkungsbezogenen" Wertelisten

Werteliste	Charakterisierung der Werte (1.11)		Überschreitung der Werte (1.12)	Ebene der Erstellung (1.10)	Begründung der Einzelwerte (2.4)	Werte vorge sehen Regelmäßig Aktualisierung der in Stoffmonographien	Aktuali sierung (2.2)
	Ja	Nein					
ADI	●	○					
ARW	●	○					
AQG	●	○					
DWQG	●	○					
LAI (kL)							
MAK	●	○					
MIK							
MRL(ATSDR)	○	○					
PTWI	●	○					
RfC	○	○					
RfD	○	○					
RW II	○	○					
TI	●	○					
TRD							
24Stoffel(WI)	○	○					
BAT	●	●					
HBM (II)	●	●					
			x3				

x1) Wenn neue Erkranktheisse vorliegen, Vorschlag: alle 10 Jahre
x2) Bei Überschreitung der RWII-Werte besteht unverzüglich Handlungsbedarf, "da diese geeignet ist, insbesondere für empfindliche Personen bei Daueraufenthalt in den Räumen eine Gesundheitsgefährdung darzustellen"

x3) Bei Überschreitung der FBMII-Werte ist eine für den Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich, es besteht Grund zur Besorgnis

x4) Möglichkeit, daß adverser Effekt in der menschlichen Bevölkerung beobachtet werden, nimmt zu

x5) Kurzfristige Überschreitung ist möglich.

x 6) Aussagen zur zeitlichen Dauer der Überschreitung sind nur stoffbezogen möglich

3 Aufnahmepfade und Anwendungsbereiche

Vergleichende Darstellung auf Basis der Grundbemerkungen und Leitlinien zu ausgewählten "wirkungsbezogenen" Wertelisten

Werteliste	Angabe der Werte als (3.1)	Aufnahmepfad (3.3)	Berücksichtigung von Kombinationswirkungen (3.4)	Abhängigkeit von Expositions- dauern (3.5)	Anwendungsbereich (3.7)		Besond. Bevölker- Grp (3.8)	Vgl. Textliche Formulierung unter expliziter Hinweise
					Unter Sozialgruppen	Verbrauchsgüter Trinkwasser Boden Innenraumluft Außenluft Luft am Arbeitsplatz Lebensmittel expliziter Hinweis		
ADI	Ja	Kleine Angabe *	Nein ○	●	●	●	○ T1	○
ARW	●	Zuführer	Resorbible Dosis	●	●	●	○ T2	○
AQG	●	MAK	Konzentratration	●	●	●	● T3	● T13
DWQG	●	MIK	Unit Risk	●	●	●	○ T4	○
LAI (kL)	●	MRL(ATSDR)	Intrame Beleidlung	●	●	●	○ T5	● T11
MAK	●	PTWI	Sozialgruppen	●	●	●	○ T6	○ T12
MIK	●	RfC	demal	●	●	●	○ T7	○
MRL(ATSDR)	●	RfD	inhaltiv	●	●	●	● T8	● T9
PTWI	●	RW II	Oral	●	●	●	○ T10	○ T11
RfC	●	TI	demal	●	●	●	○ T12	○
RfD	●	TRD	inhaltiv	●	●	●	○ T13	○
RW II	●	24Stoffe(IW1)	Oral	●	●	●	● T14	● T15
TI	●	BAT	demal	●	●	●	○ T16	○
TRD	●	HBM (II)	inhaltiv	●	●	●	● T17	● T18
24Stoffe(IW1)	●		Oral	●	●	●	● T19	● T20
BAT	●		demal	●	●	●	● T21	● T22
HBM (II)	●		inhaltiv	●	●	●	● T23	● T24

x1) Berücksichtigung über Ursicherheitsfaktor

x2) ambient air toxics

x3) Bevölkerung in der Nähe von defärtlichen Abfallflächen oder Industriemissionen

ADI	T1	Die gesamte Alterspanne der Bevölkerung wird abgedeckt.
AQG	T2	Bei Stoffen mit Wirkungsschwelle werden empfindliche Gruppen über Sicherheitsfaktoren (protection factors) berücksichtigt. Bei der Ableitung der units risks werden empfindliche Gruppen nicht gesondert berücksichtigt.
DWQG	T3	Bei Substanzen, die zu einer besonderen Gefährdung von Kindern führen, wird deren Tw-Verbrauch + KG bei Expositionsberechnung angesetzt
MAK	T13	"Die unterschiedliche Empfindlichkeit des arbeitsfähigen Menschen, soweit sie durch Alter, Geschlecht, Konstitution, Ernährungszustand, Klima und andere Faktoren bedingt ist, wird bei der Aufstellung von MAK-Werten nach Möglichkeit berücksichtigt."
MIK	T4	Die besondere Empfindlichkeit bestimmter Gruppen (z.B. Kinder, Kranke, Alte, Schwangere) ist zu berücksichtigen.
MRL(ATSDR)	T5	Durch den Intraspezies-UF
RfC	T6	Der RfC schließt empfindliche Subpopulationen ein.
RfD	T7	Der RfD schließt empfindliche Subpopulationen ein.
RW II	T8	"Der LO(A)EL wird immer durch die empfindlichsten Individuen einer untersuchten Gruppe bestimmt." Wenn Befunde aus der Normalbevölkerung zugrunde gelegt werden, kommt der Intraspeziesfaktor zur Anwendung. Zur Berücksichtigung physiologischer Unterschiede wird zusätzlich der "Kinder-Faktor" 2 verwendet.
TI	T9	Sehr junge, kranke, alte Bevölkerungsgruppen sind einbezogen.
TRD	T10	Empfindliche Gruppen werden durch Sicherheitsfaktoren berücksichtigt.
24Stoffe(IW1)	T11	Wenn irgend möglich werden epidemiologische Untersuchungen an der empfindlichsten Personengruppe zugrundegelegt. Bei erheblichen Empfindlichkeitsunterschieden zwischen Subpopulationen wird ein Sicherheitsfaktor verwendet.
BAT	T12	Die BAT-Werte sind als Höchstwerte für gesunde Einzelpersonen konzipiert. Empfindliche Bevölkerungsgruppen werden nicht gesondert berücksichtigt.

4 / 5 Annahmen zu Wirkungsschwellen

Vergleichende Darstellung auf Basis der Grundbemerkungen und Leitlinien zu ausgewählten "wirkbezogenen" Wertelisten		Kanzerogenität der Substanzen (4.1, 4.2)	Wertebilanz für Krebsverdächtige oder -erzeugende Stoffe (4.3)	Nicht-Kanzerogene ohne Wirkungsschwellenannahme (5.1, 5.2; 5.3, 5.4)	
Ja	Nein			Wirkungsschwelle für kanzerogene Stoffe (4.4)	Sensibilisierende Wirkung
Werteliste	Kleine Angabe *	MAK	MAK	keine Angabe	
ADI	Nein	MIK	MIK	○	○
ARW	○	MRL(ATSDR)	○ x6	*	
AQG	○	PTWI	○	○	
DWQG	○	RfC	○	○	
LAI (kL)	○	RfD	○	○	
MAK	○	RW II	○	○	
MIK	○	TI	○	● x1	
MRL(ATSDR)	○	TRD	○	● x2	
PTWI	○	24Stoffe(IW1)	○	● x3	
RfC	○	BAT	○		
RfD	○	HBM (III)	○		
RW II	○		○		
TI	○		○		
TRD	○		○		
24Stoffe(IW1)	○		○		
BAT	○		○		
HBM (III)	○		○		

(1) für nicht genotoxische Kanzerogene

2) wird im Konzert diskutiert, keine eindeutige Festlegung

[2] Wild III Kultzept diskutiert, welche Sicherungen - zwingend

3) Bei Sichtung Ufer „Wallschleimlich“ Nullaktivitäten. Bei „wasserlich“ Humankontamination ist alternativ eine V

Bei -möglichen- Humankäntzergehen ist alterhally eine V

(4) für reproduktionstoxikologische Effekte

Vergleichende Darstellung auf Basis der Grundbemerkungen u. Leitlinien zu ausgewählten "wirkungsbezogenen" Wertelisten		Wertebereit. (6.1)	Methodische Basis der Ableitung der Werte (6.2)	Tolerables Risiko (6.3)	Datengrundlage für Risikoabschätzung (6.4)	Rangfolge bei Verwendung verschiedener Daten (6.5)	(K) Klassifizierung in Kategorien (x _i)	
Werteliste	Vorgesehen						Qualitätsprüfung, f. d. Einzelfall (6.6)	Sicherh. für die Qualitätsprüfung
ADI	entfällt	●	Kleine Angabe *	○	expizit vorgesehen	1.	○	(K)
ARW	entfällt	●	Nein	○	expizit vorgesehen	2.	○	○
AQG	entfällt X2	●		○	expizit vorgesehen	3.	○	○
DWQG	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	1.	○	○
LAI (KL)	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	2.	○	○
MAK	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	3.	○	○
MIK	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	1.	○	○
MRL(ATSDR)	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	2.	○	○
PTWI	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	3.	○	○
RfC	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	1.	○	○
RfD	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	2.	○	○
RW II	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	3.	○	○
TI	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	1.	○	○
TRD	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	2.	○	○
24Stoffe(WI)	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	3.	○	○
BAT	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	1.	○	○
HBM (II)	entfällt	●		○	expizit vorgesehen	2.	○	○

x1) 96er Konzept; Klassifizierung in Kategorien "gut geeignet", "nicht geeignet", "nicht geeignet". Kriterien für Kategorien wurden in Expertengespräch, jeweils getrennt für tierexperimentale und epidemiologische Datengrundlagen erarbeitet (vgl. FoBiG 1996, S. 42ff)

x2) Es werden unit risk Werte angeleitet, aus denen nationale Befürden Standards ableiten können

7a Ableitung von Werten für Stoffe mit Wirkungsschwelle

Definition von Adversität	
ADI	x2 Judgement based on the nature of effect
AQG	x1 Any effect resulting in functional impairment and / or pathological lesions that may affect the performance of the whole organism
MIK	x3 Der Begriff "Advers" wird nicht verwendet, stattdessen "nachteilige Wirkungen". Sie sind wie folgt definiert: "Physiologische, biochemische Veränderungen oder Änderungen in der normalen chemischen Zusammensetzung von Organen oder Körperflüssigkeiten können im allgemeinen erst dann als nachteilig bezeichnet werden, wenn begründet ein Zusammenhang mit einer Krankheitswert besitzenden Reaktion im Organismus bzw. einer Leistungseinbuße angenommen werden kann. Entsprechendes gilt für Belästigungen. Hierbei steht jedoch nicht die Krankheit im Vordergrund, sondern eine erhebliche Störung des Wohlbefindens."
MRL(ATSDR)	x4 Indirekt durch Definition einer "minimal adverse effect category". "Minimal effects are those that reduce the capacity of an organ or organ system to absorb additional toxic stress but will not necessarily lead to the inability of the organ or organ system"
T1	x6 Change in morphology, physiology, growth, development or life span of an organism which results in impairment of functional capacity or impairment of capacity to compensate for additional stress or increase in susceptibility to the harmful effects of other
TRD	x7 "histopathological bzw. klinisch erfassbare Veränderungen; gravierende Körpergewichtsreduktion (> 10 %), enzymatische Veränderungen falls indikativ für beginnende pathologische Prozesse; Verhaltensveränderungen und neurophysiologisch erfassbare Abweichungen"
24Stoffe(IW1)	x8 Das Wort "advers" wird nicht verwendet, "Adversität" im Sinne der Definition der WHO (1987) ist aber ein Kriterium für Wirkung.
BAT	x9 Das Wort "advers" wird nicht verwendet. Als "tolerabel" gelten Veränderungen, die auch langfristig 1. bei regelmäßiger Exposition nicht in einer Störung des Funktionsablaufs oder der Fähigkeit zur Kompenstation der Belastungs- effekte resultieren, 2. nach Beendigung der Exposition reversibel sind, 3. die Empfindlichkeit des Organismus gegenüber anderen äußeren Einflüssen, insbesondere physikalischen, chemischen und mikrobiologischen nicht verstärken, 4. die Nachkommenschaft nicht gefährden.

- a) A substantial change in the direction of pathological effects
- b) LOEL represented by data which have been supported by other scientific information
- c) Observations which are single findings that have not been verified by other groups. Such data could not readily be used as a basis for guideline values.
- d) Wenn irgend möglich werden epidemiologische Untersuchungen an der empfindlichsten Personengruppe zugrunde gelegt.
- e) Gut berichtete Humanstudien
- f) Bei Verwendung tierexperimenteller Daten wird der LO(A)EL durch den Faktor 3 dividiert (Schätzwert für Wirkungsschwelle)
- g) Geeignete Humanstudien
- h) Entfällt, da in der Regel keine ausreichenden Humandaten vorliegen
- i) MK-Werte gehen ohne weitere Präzisierung von der "Wirkungsschwelle" aus
- k) Wenn ein NO_{EL} nicht verfügbar ist, wird ein LO_{EL} ggfs. in Verbindung mit einem UF angewendet
- l) Als Alternative werden Benchmark-Dosis und kategoriale Regression diskutiert

77b Ableitung von Werten für Stoffe mit Wirkungsschwelle

Tierexperimentelle Untersuchungen und Humandaten

• vergleichende Darstellung auf Basis der Grundbemerkungen und Leitlinien zu ausgewählten "wirkungsbezogenen" Wertelisten

HC 27

x3)

x5) Grobe Angabe, Hinweise auf mögliche Probleme
x6) Keine Angabe für Inhalation

x4) Ausreichende arbeitsmedizinische und toxikologische Erfahrungen

8 Unsicherheitsfaktoren und verwandte Begriffe und Konzepte

Vergleichende Darstellung auf Basis der Grundbemerkungen und Leitlinien zu ausgewählten "wirkungsbezogenen" Wertelisten

	(8.1)	UF für Intraspeziesvariabilität		UF für Interespeziesvariabilität		Zusammensetzung UF interne/extern (8.1)	Art des Default UF interne (8.1)	Spaltung UF: Tox.-Kinetic-Dynamik (8.3)	Spaltung UF: Tox.-Kinetic-Dynamik (8.4)	Spaltung UF: Tox.-Kinetic-Dynamik (8.5)	Spaltung UF: Tox.-Kinetic-Dynamik (8.6)	UF interne angewendet (8.7)	Default UF interne (8.7)	Art des Default UF interne (8.7.1)	Stoffespezif. Modifikation UF interne (8.8)	Stoffespezif. Modifikation UF inter (8.9)	Spaltung UF: Tox.-Kinetic-Dynamik (8.10)	Zusammenfass. UF (8.11)	Default UF ZUS. (8.11)	Art des Default UF ZUS.	Stoffespezifische Modifikation UF (8.12)	Split. UF: Tox.-Kinetic-Dynamik (8.13)	Mangel Datenbasis	LOAEL-NOAEL	Subchronisch-Chronisch	Andere UF	Sonsstiges	Obergrenze Produkt UF	Art Obergrenze	Produkt UF(8.16)	
		UF für Intraspeziesvariabilität	Zusammensetzung UF interne/extern (8.1)	UF für Interespeziesvariabilität	andere UF (8.15)																										
Werteliste																															
ADI	●	○	●	○	●	x10	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
ARW	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
AQG	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
DWQG	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
LAI (KL)																															
MAK	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
MIK	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
MRL(ATSDR)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
PTWI	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
RTC	●	●	●	●	●	x11	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
RFD	●	●	●	●	●	x11	●	○	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
RW II	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
TI	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
TRD	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
24Stoffe(WI)	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	●	
BAT																															
HBM (II)																															

- x2) i. d. R. nicht > 1000, aber ist nicht explizit als Obergrenze angegeben.
- x4) 10000; > 1000 provisional TD;
- x5) > 1000 vorläufiger TRD-Wert;
- x6) UFs werden als "protection factors" bezeichnet. Als "sonstige" Kriterien der Festsetzung der protection factors werden genannt: Metaboliten, Variabilität des Metabolismus; Existenz hypersensibler Personengruppen, biologische Akkumulation, Mängel an der Datenbasis;
- x7) UFs werden teils als "Sicherheitsfaktor" (VDI 2309), teils als "Faktor zur Risikoverminderung" (VDI 2310) bezeichnet. UFs berücksichtigen: Extrapolation in einem empirisch nicht überprüfbarer Bereich der Wirkungsschwelle (Inter- und Intraspeziesvariabilität) (VDI 2309). In VDI 2310 darüber hinaus: ungenügender wissenschaftlicher Kenntnisstand, Variation der Empfindlichkeit, Unspezifität der Wirkungen, Möglichkeit von Wechselwirkungen. Schwerpunkt der Wirkung muß berücksichtigt werden.
- x8) UFs werden zumeist nur als "Faktoren" bezeichnet (gelegentlich Unsicherheits- oder Umrechnungsfaktoren). "Sonstige" Faktoren betreffen andere Wirkungen und Eintragspfade. Zusätzlich wird ein Kinderfaktor zur Berücksichtigung physiologischer Unterschiede verwendet.
- x9) Bei den TRD-Werten wird die Bezeichnung "Sicherheitsfaktor" verwendet.
- x10) Im 24-Stoffe-Gutachten wird die Bezeichnung "Sicherheitsfaktor" verwendet. Es gehen ein: mögliche Kombinationswirkungen mit anderen Schadstoffen, Unsicherheiten bei der Bewertung zugunodelegter Untersuchungen. Bei besonders schwerwiegenden tierexperimentell nachgewiesenen Wirkungen können höhere Sicherheitsfaktoren angewendet werden (bis 1000). Der Standardwert ist 10.
- x11) Modifying factor: wird manchmal zusätzlich angewendet, um professionelle Entscheidung des Abschäzers wiederzugeben bei der Evaluation von Besonderheiten der Datenbasis für bestimmte Chemikalien.
- x12) Bei Körperfunden wird eine Interspeziesextrapolation durch einen Scalingfaktor (Toxikokinetik) vorgenommen.
- x13) Variation toxikokinetischer Größen: Faktor 2; Variation toxiodynamischer Größen: Faktor 2-3
- x14) Intraspeziesvariabilität und Interspeziesvariabilität durch einen Standardfaktor
- x15) Nature and severity of effect
- x16) Modifying factor

3.3 Ergebnisse

3.3.1 Synoptische Darstellung der Ergebnisse

In den Übersichten 1a bis 8 sind die Konzepte anhand der untersuchten Aspekte vergleichbar nebeneinandergestellt.

Die Übersichten sind nach einem einheitlichen Schema aufgebaut. Auf der linken Seite der Übersicht sind die Listen in alphabetischer Reihenfolge ihrer Abkürzungen aufgeführt, etwas abgesetzt, weil sie einen anderen Charakter haben, die Biomonitoring-Listen (BAT und HBM).

In der obersten Zeile sind die Kriterien benannt, nach denen die Konzepte betrachtet wurden; die Ziffern hinter den Benennungen beziehen sich auf die Untersuchungsdimensionen im Erhebungsraster, die Unterteilungen entsprechen den vorgegebenen Kategorien oder den Angaben, die sich bei "offener" Beschreibung ergaben (vgl. Erhebungsraster, Anhang). Im wesentlichen wurden die Listen danach beschrieben und verglichen, ob eine Kategorie zutrifft oder nicht (Ja, Nein, Keine Angabe). Wo Ergebnisse als Zahlenangaben vorliegen, wurden diese in die jeweiligen Felder eingetragen. Zusätzliche Informationen für die einzelnen Listen oder inhaltliche Zusatzinformationen sind in Form von Anmerkungen der jeweiligen Übersicht angefügt. Wenn für eine Liste eine bestimmte Dimension inhaltlich keinen Sinn macht, wurden die Felder mit "entfällt" bezeichnet und grau schraffiert.

3.3.2 Beschreibung der Ergebnisse

Im folgenden werden die Ergebnisse der vergleichenden Darstellung beschrieben. Die Zahlenangaben in Klammern hinter den Überschriften verweisen auf die Übersichten 1a – 8 bzw. auf die Gliederungsziffern des Erhebungsrasters (vgl. Anhang)

3.3.2.1 Allgemeine Angaben und Konzept der Wertfindung (1/2)

Schutzziel (1.9)

In nahezu allen untersuchten Listen werden im Konzept ein Schutzziel, in manchen Fällen mehrere Schutzziele angegeben. Die Tatsache, daß die Schutzziele über die verschiedenen Listen hinweg wenig einheitlich sind, läßt sich daraus ablesen, daß bei den untersuchten 17 Listen insgesamt 20 verschiedene Begrifflichkeiten als Schutzziel genannt werden. Am häufigsten wurde bei den deutschsprachigen Konzepten (10 Listen) die Formulierung "Vermeidung

gesundheitlicher Beeinträchtigung” (vier mal) und bei den englischsprachigen Konzepten (7 Listen) die Formulierung “without appreciable risk” (vier mal) verwendet.

Gruppiert man die in den deutschsprachigen Listen angegebenen Begrifflichkeiten nach den verwendeten Kernbegriffen, ergibt sich folgendes Bild:

- | | |
|---------------|---|
| 1. Schutz | der Gesundheit
vor Belästigung
vor gesundheitlichen Gefährdungen
vor systemischen Effekten |
| 2. Vermeidung | gesundheitlicher Beeinträchtigungen
der Beeinträchtigung der Leistungsfähigkeit |
| 3. Vorbeugung | gesundheitlicher Risiken |
| 4. Prävention | arbeitsstoffbedingter Gesundheitsschäden |

Die englischsprachigen Listen nennen als Schutzziel “public health protection” oder “without appreciable risk”.

In keiner der Listen werden rechtliche Begriffe wie “Gefahrenabwehr” oder “Vorsorge” als Schutzziel genannt. Die Angaben zum Schutzziel erlauben damit keine rechtliche Einordnung, so daß die Anwendbarkeit dieser Werte im administrativen Bereich ohne zusätzliche Rechtsinterpretationen unklar ist. Zudem weichen die im Umweltgutachten (SRU 1996) gemachten Angaben zu den Schutzz Zielen der hier betrachteten Standardlisten teilweise von den in den Konzepten selbst verwendeten Formulierungen ab (vgl. Übersicht 9). Dieser Befund ist insofern schwer interpretierbar, als im Umweltgutachten nicht dokumentiert ist, welche Informationsgrundlagen für die dortigen Schutzz Zielangaben herangezogen wurden. In jedem Fall verdeutlichen diese Ergebnisse, daß eine klare Verknüpfung zwischen Standardlisten und rechtlich definierten Schutzz Zielen im allgemeinen nicht herstellbar ist.

Charakterisierung und Überschreitung der Werte (1.11, 1.12)

In Hinblick auf die Schutzz Zielfrage ist auch von Interesse, wie die Standards begrifflich charakterisiert werden. In gut der Hälfte der untersuchten Listen (9 der 17 Listen) finden sich solche Charakterisierungen, wobei insgesamt 7 verschiedene Begriffe verwendet werden: “akzeptabel”, “bedenklich”, “Schwankungsbreite der Hintergrundbelastung”, “tolerabel” oder “tolerierbar”, “zumutbar” oder “irreducible level”.

Die inhaltliche Bedeutung dieser Begriffe ist ohne eine Charakterisierung der gesundheitlichen Risiken, die mit einer Werteüberschreitung verbunden sind, unklar. In den Konzepten von 7 der 17 Listen werden Aussagen zu Konsequenzen bei einer Werteüberschreitung gemacht:

1. Die Möglichkeit, daß ein adverser Effekt auftritt, nimmt zu (RfC, RfD).
2. Eine kurzfristige Überschreitung der Werte ist ohne gesundheitliche Auswirkungen möglich. Aussagen zu der zeitlichen Dauer der tolerablen Überschreitung können aber allenfalls stoffbezogen präzisiert werden (ADI, DWQG, PTWI).
3. Eine Überschreitung der Werte ist geeignet, eine Gesundheitsgefährdung darzustellen (RW II).
4. Eine gesundheitliche Beeinträchtigung ist möglich (HBM II)

Diese Angaben charakterisieren die gesundheitlichen Risiken bei einer Überschreitung der Werte nur unzureichend.

Begründung der Einzelwerte (2.4)

In allen untersuchten Listen werden die abgeleiteten Einzelwerte in Stoffmonographien begründet. Auf der Ebene der Einzelwertbegründung besteht insofern eine gewisse Transparenz der Standardsetzung. Die Verfügbarkeit einer Stoffmonographie per se besagt allerdings noch nicht, daß alle relevanten Einzelaspekte transparent dokumentiert werden.¹

Aktualisierung der Werte (2.2)

Die regelmäßige Aktualisierung von Umweltstandards gehört zu den Anforderungen, die aus fachlicher und rechtspolitischer Sicht an die Standardsetzung zu stellen sind (SRU 1996). Nach den vorliegenden Ergebnissen ist eine regelmäßige Aktualisierung der Werte nur in 4 Fällen (AQG, MAK, MIK, BAT) ausdrücklich vorgesehen. Das ADI-Konzept fordert eine Aktualisierung nur, wenn neue Erkenntnisse vorliegen.

¹ Wie die Ergebnisse in Kap. 4 zeigen, sollten die Dokumentationen im Einzelfall noch ergänzt werden.

3.3.2.2 Aufnahmepfade und Anwendungsbereiche (3)

Angabe der Werte (3.1)

In den meisten untersuchten Listen sind die Werte als Zufuhr oder Konzentrationen angegeben. AQG und LAI geben für kanzerogene Substanzen zusätzlich das unit risk an, TRD die resorbierte Dosis. Die BAT- und HBM (II)-Werte beziehen sich auf die interne Belastung.

Aufnahmepfad (3.3)

13 Listen geben Werte für den inhalativen Pfad an, in 4 Fällen ergänzt um Angaben für den oralen Pfad. In 3 Listen sind ausschließlich Werte für den oralen Pfad vorgesehen. Der dermale Aufnahmepfad wurde in keinem Konzept berücksichtigt.

Kombinationswirkungen (3.4)

In den Konzepten von 10 der 17 untersuchten Listen wird explizit eine Aussage zu Kombinationswirkungen gemacht. Nur für 6 Listen sind aber Verfahren angegeben, wie Kombinationswirkungen bei der Werteableitung berücksichtigt werden können (zumeist durch Bildung von Summenparametern oder durch Anwendung eines Unsicherheitsfaktors).

Expositionsdauer (3.5)

In allen wirkungsbezogenen Listen (außer BAT und HBM) werden die Werte in Abhängigkeit von einer spezifizierten Expositionsdauer angegeben. Unterteilt wurde bei der Erhebung in kurzfristige, lebenslange und sonstige langfristige. Dies gilt auch für die medienbezogenen Standards (Fallgruppe 2), die somit von vereinfachten Expositionssannahmen ausgehen und keine detaillierte Expositionsabschätzung mit Angabe eines definierten Expositions-Szenarios vorsehen. Eine Übertragbarkeit auf die realen Lebensbedingungen ist unter diesem Gesichtspunkt möglicherweise nur bedingt gegeben.

Expositionsdauer (3.5)

In allen wirkungsbezogenen Listen (außer BAT und HBM) werden die Werte in Abhängigkeit von einer spezifizierten Expositionsdauer angegeben. Unterteilt wurde bei der Erhebung in kurzfristige, lebenslange und sonstige langfristige. Dies gilt auch für die medienbezogenen Standards (Fallgruppe 2), die somit von vereinfachten Expositionssannahmen ausgehen und keine detaillierte Expositionsabschätzung mit Angabe eines definierten Expositions-Szenarios

vorsehen. Eine Übertragbarkeit auf die realen Lebensbedingungen ist unter diesem Gesichtspunkt möglicherweise nur bedingt gegeben.

Anwendungsbereich (3.7)

Mit Ausnahme von RfD und HBM (II) beziehen sich alle Werte auf einen explizit genannten Anwendungsbereich.

Besondere Bevölkerungsgruppen (3.8)

In einigen Konzepten finden sich Hinweise auf besondere Bevölkerungsgruppen, die in unterschiedlicher Art und Weise berücksichtigt werden können. Im wesentlichen handelt es sich dabei um "Kinder", "Kranke", "Alte" und "Schwangere" oder unspezifisch um "empfindliche Subpopulationen".

3.3.2.3 Annahmen zu Wirkungsschwellen (4/5) und Ableitung von Werten für kanzerogene Stoffe ohne Wirkungsschwelle (6)

Kanzerogene Substanzen (4.1, 4.2, 4.3, 4.4, 6.1, 6.2)

In den untersuchten Konzepten wird auf unterschiedliche Klassifikationssysteme für die Kanzerogenität Bezug genommen (Senatskommission DFG, IARC, EU). In 8 Fällen werden die Bewertungsgrundlagen für die Einstufung der Kanzerogenität nicht angegeben.

Grundsätzlich lassen sich drei unterschiedliche Vorgehensweisen bei Kanzerogenität und entsprechende Konsequenzen für die Wertableitung feststellen (vgl. Tab. 2). In 9 Listen ist eine Unterscheidung zwischen kanzerogen und nicht-kanzerogen vorgesehen, wobei für kanzerogene Effekte keine Werte abgeleitet werden. In 3 Listen wird nach dem gentoxischen Wirkmechanismus und in drei Listen nach der Evidenz für Humankanzerogenität differenziert. Bei gentoxischen Effekten oder nachgewiesener oder wahrscheinlicher Humankanzerogenität werden Werte auf der Grundlage einer Quantitativen Risikoabschätzung (QRA) abgeleitet.

Tabelle 2: Vergleichende Darstellung der Vorgehensweise bei der Standardsetzung in Hinblick auf die Kanzerogenität

Vorgehensweise	Werteableitung	Listen
Keine Differenzierung der Kanzerogene <ul style="list-style-type: none"> • kanzerogen • nicht kanzerogen 	keine Werteableitung auf Grundlage nicht maligner Effekte	ARW, MAK, MIK, RfC, RfD, RW II, 24-Stoffe, BAT, HBM II
Differenzierung nach Wirkmechanismus <ul style="list-style-type: none"> • gentoxisch • nicht gentoxisch 	auf Grundlage einer QRA orientiert an Wirkungsschwelle	DWQG ADI, TI, DWQG
Differenzierung nach Evidenz für Humankanzerogenität <ul style="list-style-type: none"> • nachgewiesen / wahrscheinlich • möglich 	auf Grundlage einer QRA auf Grundlage nicht maligner Effekte	LAI, AQG, TRD AQG, TRD

Nicht-kanzerogene Effekte ohne Wirkungsschwelle (5.1, 5.2, 5.3, 5.4)

Nur vier von 16 Listen ziehen bei bestimmten nicht-kanzerogenen Effekten in Betracht, daß eine Wirkungsschwelle nicht existiert bzw. nicht festzulegen ist. Aus diesen Annahmen ergeben sich teilweise unterschiedliche Konsequenzen für die Werteableitung (Tab. 3).

Tabelle 3: Konsequenzen aus der Annahme einer fehlenden Wirkungsschwelle für die Wertableitung

Effekt	Liste	Konsequenzen für die Wertableitung
reproduktionstoxisch	ARW	keine Wertableitung
sensibilisierend	MAK	keine Berücksichtigung bei Wertableitung
	BAT	keine Berücksichtigung bei Wertableitung
	24-Stoffe	Berücksichtigung durch einen zusätzlichen Unsicherheitsfaktor

3.3.2.4 Ableitung von Werten für Stoffe mit Wirkungsschwelle (7)

Ausgangspunkt der Ableitung (7.5, 7.6)

Die überwiegende Zahl der Listen (8) geht bei der Ableitung ihrer Werte vom NOAEL aus, während drei Listen den LOAEL zugrundelegen. Die restlichen zwei Listen machen keine präzise Angabe zu dieser Frage. Benchmark-Dosen wurden in den untersuchten Konzepten nicht genannt.

Jede Organisation legt die Bezugswerte für die Standardableitung (NOAEL oder LOAEL) selbst fest. Einzige Ausnahme bilden die DWQG, die für bestimmte Substanzen auf bereits abgeleitete Werte, die innerhalb der WHO erstellt wurden, zurückgreifen.

Kriterien zur Verwendung einer Wirkung (7.2) und Aussagen zu Adversität (7.4)

In nahezu allen Listen werden Wirkungen nur dann zur Wertableitung herangezogen, wenn sie als "advers" (oder andere sinnentsprechende Formulierungen) angesehen werden. Nur in 8 Listen wird dieser Begriff aber näher erläutert. Die aussagefähigste Definition weist das TI-Konzept auf:

"Veränderung in Morphologie, Physiologie, Wachstum, Entwicklung oder Lebenserwartung eines Organismus, die zu einer Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit oder der Fähigkeit zusätzliche Belastungen zu kompensieren, führt, oder die Anfälligkeit (Empfindlichkeit) für schädliche Effekte durch andere Umwelteinflüsse erhöht." (eigene Übersetzung)

In drei Listen wird ausdrücklich gefordert, daß die Entscheidung darüber, ob ein Effekt advers ist oder nicht, durch ein Expertenurteil zu fällen ist (TI, ADI, MIK).

Besondere Erwähnung finden “reversible Effekte” in zwei Konzepten. In der TRD-Liste werden sie als advers eingestuft (Ausnahme bildet eine Gewichtsreduktion < 10%), während sie in der BAT-Liste unter bestimmten Bedingungen als tolerabel angesehen werden.

In der MIK-Liste müssen die Effekte einen Krankheitswert besitzen.

Drei Listen fordern neben “Adversität” explizit auch die “Übertragbarkeit” des Effektes auf den Menschen, um ihn bei der Werteableitung zu verwenden².

Datengrundlagen (7.7, 7.8)

Die meisten Listen machen in ihren Konzepten keine näheren Angaben zur erforderlichen Datenqualität. In 5 von 15 Listen werden – allerdings meist recht unspezifisch – Mindestanforderungen an Tierversuchs-Daten und in zwei Listen Mindestanforderungen an epidemiologische Daten beschrieben. Bemerkenswert ist, daß sich unter diesen Listen nur eine deutsche Liste befindet (TRD).

Nur in 7 von 16 Listen wird beschrieben, nach welchem Auswertungsprinzip (Auswahl einer Basisstudie oder zusammenfassende Auswertung mehrerer Studien) aus tierexperimentellen Untersuchungen Wirkungsschwellen abgeleitet werden. In allen diesen Fällen erfolgt die Festlegung der Wirkungsschwelle über die Auswahl einer Basisstudie. Nur in einer der in der Bundesrepublik erstellten Listen (ARW-Liste) findet sich diesbezüglich eine Klarstellung.

Insbesondere bei den in Deutschland erstellten Listen finden sich nur selten klare Aussagen zur Auswahl und Wichtung von Datenquellen.

Zur Priorisierung unterschiedlicher Datenquellen findet sich in 8 von 13 Konzepten die Aussage, daß Humandaten die höchste Priorität bei der Werteableitung zukommt. In einigen Konzepten wird zugleich aber auch konstatiert, daß häufig keine Humandaten vorliegen oder von der Qualität her nicht geeignet sind.

Die AQG sehen eine Reihenfolge unter anderen Gesichtspunkten vor. Die höchste Priorität für die Werteableitung besitzen Daten, die auf substantielle Änderungen in Richtung pathologischer Effekte hindeuten. In zweiter Priorität werden LOEL-Werte herangezogen, die durch

² Ob es sich bei fehlenden Angaben hierzu lediglich um eine unvollständige Beschreibung der Vorgehensweise handelt, oder ob der positive Nachweis einer Übertragbarkeit der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen tatsächlich nicht gefordert wird, kann hierbei nicht beurteilt werden.

andere wissenschaftliche Informationen gestützt werden. Einzelbeobachtungen, die durch andere Organisationen nicht verifiziert worden sind, sollen nicht zur Werteableitung herangezogen werden.

3.3.2.5 Unsicherheitsfaktoren (8)

Fast alle Konzepte verwenden für die Ableitung der Werte Unsicherheits- oder ähnliche Faktoren, wobei die Bezeichnungen für solche Faktoren uneinheitlich sind. Verwendet werden Begriffe wie Faktor, Sicherheitsfaktor, Faktor zur Risikoverminderung, Umrechnungsfaktor oder protection factor.

Drei Listen sehen einen zusammenfassenden Unsicherheitsfaktor vor, der jeweils unterschiedliche Aspekte abdeckt:

AQG: Ein “protection factor” berücksichtigt aus der Muttersubstanz entstehende Metaboliten, Variabilität des Metabolismus, Existenz hypersensibler Personengruppen, mögliche Akkumulation und Mängel an der Datenbasis.

MIK: Ein “Sicherheitsfaktor” oder “Faktor zur Risikoverminderung” berücksichtigt Inter- und Intraspeziesvariabilität, einen ungenügenden wissenschaftlichen Kenntnisstand, Variation der Empfindlichkeit, mögliche Wechselwirkungen und den Schweregrad.

ARW: Standardfaktor für Inter- und Intraspeziesvariabilität

Die meisten Konzepte sehen getrennte Unsicherheitsfaktoren für Interspeziesvariabilität (9 Listen) und Intraspeziesvariabilität (10) vor, wobei zumeist der Standardfaktor 10 verwendet wird. Darüber hinaus kommen in einzelnen Listen noch weitere Unsicherheitsfaktoren zur Anwendung:

- Extrapolation von subchronischer zu chronischer Toxizität (5 Listen)
- Umrechnung des LOAEL zum N(O)AEL³ (6 Listen)
- Konstatierung einer mangelnden Datenbasis (4 Listen)
- Mangel von Daten zur Reproduktionstoxizität (TI)
- bei gravierenden und irreversiblen Effekten (ADI, TI)
- Anwendung eines “modifying factor (MF)” (RfD, RfC, MRL): Zusätzlicher Unsicherheitsfaktor, der größer als null und kleiner bzw. gleich 10 ist. Die Höhe des MF hängt von der Experteneinschätzung der wissenschaftlichen Unsicherheiten hinsichtlich der Studien und Datenbasis ab, die mit den allgemeinen Unsicherheitsfaktoren nicht erfaßt werden (z.B. Anzahl der eingesetzten Versuchstiere). Der Standardwert für den MF ist 1.

In vier Listen werden Obergrenzen für das Produkt aller verwendeten Unsicherheitsfaktoren angegeben. In zwei Listen (MAK und PTWI) werden keine Angaben zur Verwendung von Unsicherheitsfaktoren gemacht.

Die Anwendung von Unsicherheitsfaktoren zeichnet sich – mit Ausnahme der für Inter- und Intraspeziesvariabilität – durch eine große Heterogenität aus.

3.3.2.6 Zusammenfassung der Ergebnisse

Die zentralen Ergebnisse aus der vergleichenden Darstellung können wie folgt zusammengefaßt werden:

- (1) Eine Verknüpfung mit rechtlich definierten Schutzz Zielen wird i.allg. nicht hergestellt.
- (2) Die Vorgehensweise bei kanzerogenen Substanzen erfolgt nach uneinheitlichen Prinzipien.
- (3) Die Möglichkeit fehlender Wirkungsschwellen bei nicht-kanzerogenen Effekten wird nur in seltenen Fällen in Betracht gezogen.
- (4) In den meisten Listen wird die Adversität abstrakt beschrieben. Die Konkretisierung wird von einem Expertenurteil erwartet.
- (5) Die Bezugswerte (NOAEL, LOAEL) werden durchgehend selbst festgelegt.
- (6) Über Qualitätsanforderungen und Wichtung/Auswahl geeigneter Datenquellen finden sich

³ Korrekterweise müßte es in diesem Fall "NAEL" heißen, da es sich um eine Umrechnung und nicht um eine Beobachtung handelt.

in den deutschen Bewertungskonzepten nur ausnahmsweise Angaben. In allen Fällen werden jedoch Stoffmonographien herausgegeben.

- (7) Die Verwendung von Unsicherheitsfaktoren ist in Hinblick auf Inter- und Intraspeziesvariabilität weitgehend einheitlich, in anderen Aspekten gibt es Unterschiede.

4 Vergleich der Ableitungssystematik an acht Beispielen

4.1 Hintergrund

Die in diesem Abschnitt dargestellte Studie, zu der das Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe (FoBiG) durch die BAGS beauftragt wurde, soll einen Beitrag dazu leisten, mögliche Gründe für die in der Bestandsaufnahme festgestellten differierenden toxikologischen Bewertungen bei Festlegung von Umweltstandards herauszuarbeiten. Anhand von Beispielen wurden folgende Fragestellungen betrachtet:

1. Welche der angesprochenen Dissenspunkte in Bewertungsfragen sind von prioritärer bzw. nachrangiger Bedeutung?
2. Welche Größenordnung besitzen die Unterschiede, die bei Bewertungen verschiedener Institutionen auftreten können?
3. Gibt es einzelne Institutionen, bei denen regelmäßig mit von anderen Einschätzungen abweichenden Bewertungen gerechnet werden muß?
4. Lassen sich anhand der Beispiele bisher nicht berücksichtigte, jedoch relevante Faktoren erkennen, die in Bewertungsprozesse einfließen?
5. Liegen – neben den häufig diskutierten Unterschiedlichkeiten – auch Gemeinsamkeiten im Bewertungsprozeß vor, so daß weitgehende Harmonisierungsaktivitäten dort weniger notwendig erscheinen?

Die ausgewählten Beispiele konnten nicht repräsentativ sein. Es wurde eine Liste von 8 Stoffen erstellt, zu denen mehrere wirkungsbezogene ermittelte tolerable Körperdosen oder Referenzkonzentrationen in der Luft vorlagen. Diese Liste bestand aus drei Metallen, drei leichtflüchtigen Kohlenwasserstoffen und zwei schwerflüchtigen chlororganischen Verbindungen, die jeweils wegen ihrer hohen Umweltrelevanz bekannt sind. Dabei wurde auch berücksichtigt, daß sowohl kanzerogene wie nichtkanzerogene Substanzen einbezogen wurden, um auch für

Kanzerogene erste Beispielsdaten für Vergleiche zur Verfügung zu haben. Bei den Beispielen handelt es sich um:

Arsen	Benzol	DDT
Cadmium	Tetrachlorethen	PCB
Quecksilber	Toluol	

Für die Auswahl der Institutionen, die Stoffbewertungen für wirkungsbezogene Standards durchgeführt hatten, diente die Auswertung von Kap.3, aus der bereits grundsätzliche methodische Unterschiede im Vorgehen dieser Institutionen hervorgingen. Einzelne Bewertungen (wie Air Quality Guidelines der WHO, 1994/5) waren zum Zeitpunkt der Bewertung nur als Entwurfsfassung verfügbar, so daß neben der fehlenden Publikationsabsicherung auch teilweise knapp gefaßte Begründungen ohne oder mit unvollständigen Zitaten in Kauf genommen werden mußten. Auch bei den von den Autoren dieser Studie durchgeführten Stoffbewertungen (TRD-Werte) fehlt derzeit bei einigen Stoffen die Validierung oder ist noch nicht abgeschlossen. Diese Hindernisse sollten die Grundaussagen der Betrachtung nur unwesentlich beeinträchtigen.

Auf der in dieser (Teil-)Studie betrachteten Substanzebene war es möglich, auch Einzelstandards, die nicht in einer Liste enthalten sind, in die Betrachtung einzubeziehen. Eine solche Erweiterung erschien sinnvoll, weil Einzelstandards häufig aus spezifischen Anlässen heraus abgeleitet werden und daher zumeist eine große praktische Bedeutung haben. Das Spektrum der betrachteten Standards wurde in Abhängigkeit von der jeweils betrachteten Substanz und der Verfügbarkeit weiterer Standards erweitert. Der folgende Abschnitt stellt die wichtigsten verallgemeinerbaren Ergebnisse dar.

4.2 Ergebnisse

4.2.1 Rangfolge von Gründen für divergierende Bewertungen

Acht Hauptgründe wurden (in dieser Reihenfolge am häufigsten) als Ursachen für von einander abweichende wirkungsbezogene Werte erkannt:

1 Auswahl der Extrapolationsfaktoren

Hier spielten allgemeine Konzeptunterschiede eine Rolle (z.B. verwendet Schlipkötter in seinem 24-Stoffe-Gutachten grundsätzlich einen Intraspeziesfaktor von 5 gegenüber 10

oder 20, den andere Institutionen vorschlagen), aber auch stoffspezifische Modifikationen (so setzt ATSDR bei Quecksilber wegen langer Halbwertszeit im Gehirn einen zusätzlichen Extrapolationsfaktor auf Lebenszeit ein, den andere nicht verwenden).

2 Expositionabschätzung

Bei retrospektiven Humanstudien stellt die Abschätzung der Exposition ein Problem dar, das nicht nur bei Kanzerogenen (z.B. Pliofilmkohorte/Benzolbewertung), sondern auch bei Nichtkanzerogenen (z.B. Nachbarn Chemischer Reinigungen/ Tetrachlorethenbewertung) häufig Anlaß zu differierenden Bewertungen gibt.

3 Bearbeitungszeitpunkt

Erwartungsgemäß besitzt bei schnell fortschreitendem Forschungsstand der Bearbeitungszeitpunkt eine wichtige Bedeutung. Dennoch beeindruckt, wie zentral die Aktualität für die Einordnung z.B. der MAK-Werte und der WHO-Bewertungen (orale Werte) ist. Differenzen im Bearbeitungs-/Bewertungszeitpunkt wurden zunächst dann als Ursache für festgestellte Abweichungen angenommen, wenn aufgrund des Veröffentlichungsdatums und des Literaturverzeichnisses bestimmte – von anderen als Basisstudien anerkannte – Publikationen nicht berücksichtigt waren. Es wurde dann im allgemeinen unterstellt, daß die betreffende Institution bei einer aktualisierten Neubewertung ebenfalls die derzeit fehlende Studie als Basisstudie übernommen hätte. Nur bei Zitat einer Studie und deren Nichtberücksichtigung oder Kritik wurde von divergierenden Bewertungsansätzen ausgegangen.

4 Quotierung

Grundlegende methodische Unterschiede verhindern immer wieder zunächst vordergründig möglich erscheinende Vergleiche: während der Luftgütewert für Tetrachlorethen von der WHO mit demjenigen der ATSDR vergleichbar ist, trifft dies für den Cadmiumwert nicht zu, weil die WHO bei Cadmium nur eine Zusatzbelastung zum oralen Wert ermittelt, während sie bei Tetrachlorethen – ebenso wie ATSDR für alle Stoffe – nicht die anteilige Belastung über andere Pfade in die Ableitung einbezieht. Dies zeigt, daß auch innerhalb einer Liste die Vorgehensweisen uneinheitlich und nicht mit einem Maß bewertbar sein können.

5 Auswahlproblem: Tierexperiment oder Epidemiologie

Ein kaum befriedigend und allgemeingültig zu lösendes Problem stellt sich bei der Auswahlfrage zwischen Tierexperiment und Humanbefund/Epidemiologie für die Basisstudie einer Werteableitung. Meistens weisen die Humanstudien Ungenauigkeiten in der Exposition (vgl. auch Punkt 2) und in den möglichen Confounders auf, während Tierstudien zusätzliche Extrapolationsschritte erforderlich machen (z.B. Krebsrisikoberechnungen bei Cadmium) inklusive prinzipieller Fragen der Interspeziesextrapolation.

6 Strittiger Adversitätsbegriff

Der fehlende Konsens über die Adversität bestimmter beobachteter Effekte für die Gesundheit des Menschen ist ein wichtiges Problem, das sich auch bei der vorliegenden Stoffauswahl (z.B. PCB/ DDT: Immuntoxizität) zeigt.

7 Fehlende Umrechnung von intermittierender auf kontinuierliche Exposition

Weniger bekannt, leichter lösbar und doch häufiger anzutreffen sind formale Berechnungsfehler wie die fehlende Umrechnung von intermittierender auf kontinuierliche Exposition, wobei einzelne Institutionen dies durchgängig vernachlässigen (z.B. Schlipkötter, 24 Stoffe), während ATSDR diese Umrechnung nur in Einzelfällen außer Acht lassen.

8 Intransparenz der Ableitung

Dieser Divergenzgrund wurde als eigener Punkt aufgenommen, obwohl es sich hier streng genommen nur um einen Mangel an Prüfbarkeit, ob eine gleichsinnige Bewertung mit anderen Experten vorliegt, handelt (z.B. wurde vom ehemaligen BGA bei Tetrachlorethen ein Intraspeziesfaktor eingesetzt, dessen Höhe durch keine Methodikbeschreibung verständlich begründet wird). Dennoch zeigte sich, daß sich bei aufwendiger Suche nach zitierten Vorveröffentlichungen eine zunächst vorliegende Intransparenz häufiger auflösen lassen konnte (z.B. WHO-Bewertungen zu Quecksilber, oral).

Folgende weitere Gründe für Differenzen wurden (in dieser Reihenfolge) seltener beobachtet:

9 Differenzierung zwischen Einzelverbindungen wird vorgenommen oder nicht (z.B. referiert EPA für verschiedene Aroclorgemische einzelne Referenzdosen, während andere nur einen Wert für PCB-Gemische ableiten).

- 10 Qualität der Basisstudie strittig (bei Toluol wurde von ATSDR eine Studie gewählt, die wegen fehlender Dosis-/Wirkungsbeziehung vermutlich nicht von allen Gremien akzeptiert werden würde)..
- 11 Endpunkt ist strittig (FoBiG bewertete bei Cadmium die lokale Toxizität im Atemtrakt als kritisch, was trotz bekannter Basisstudie von anderen Gremien weniger stark gewichtet wurde).
- 12 Dosis-/Wirkungsbeziehung führt zu unterschiedlichen Resultaten (Bei der Benzolbewertung ergeben sich Differenzen gegenüber bisherigen Bewertungen um mehrere Größenordnungen im unit risk, wenn bestimmte Annahmen über die Dosis-/Wirkungsbeziehung unterstellt werden).
- 13 Umgang mit dem Scaling (= unterschiedliche Extrapolationsverfahren für die Übertragung der Tierversuchsergebnisse auf den Menschen) von Tier auf Mensch (Verschiedene Institutionen differieren in ihrem Umgang mit dem allometrischen Scaling von Tier auf Mensch, insbesondere bei lokal wirkenden Substanzen; Beispiel Cadmium).
- 14 Rundungsprobleme (Diese bedeuten nicht selten einen Faktor 2 oder darüber in der Gesamtrechnung, was zwar toxikologisch im Bereich der Unschärfe liegt, in der administrativen Konsequenz jedoch durchaus Bedeutung besitzt; Beispiel Tetrachlorethen, oral).

Die Liste mit den Einzelpunkten 1 – 14 liefert mit ihrer Reihung der Gründe jedoch nur eine „qualifizierte Hypothese“, da

- die Beispiele nicht repräsentativ für Divergenzen im Bewertungsprozeß bei Umweltchemikalien sein müssen,
- die jeweilige Reihenfolge der Gründe beim Einzelstoff nicht exakt quantitativ erfolgte (so wurden z.B. auch aus fachlicher Sicht bekannt strittige Punkte aus der Expertendebatte mitgewichtet, die sich nur geringfügig in Zahlenwerten ausdrückten),
- bei einem Stoff der Hauptgrund für Differenzen geringfügige Auswirkungen haben kann, während bei einem anderen Stoff auch ein nachrangiger Differenzgrund noch zu deutlichen Unterschieden führt,

- die Gründe nicht immer vollständig voneinander abzugrenzen waren (so wurde bei älteren Bewertungen, die jedoch auch neu bestätigt wurden, ohne die aktuelle Literatur zu diskutieren, als Grund “Bearbeitungszeitpunkt” angegeben und nicht z.B. “Endpunkt strittig”, wenn inhaltliche Hinweise für einen Dissens nicht explizit erkennbar waren),
- es sich um eine Momentaufnahme handelt (neueste Bewertungen beziehen ein fortgeschrittenes Instrumentarium ein, das bei dem “Altbestand” an Bewertungen noch mangelhaft repräsentiert ist und aus dem sich eine Problemverschiebung ergeben kann).

Dennoch legt diese Auswertung (vgl. auch Tab. 5) nahe, sich bestimmter Problemkreise mit Priorität zu widmen.

4.2.2 Quantitatives Ausmaß von Divergenzen

In Tab. 4 sind die Abweichungsfaktoren (Spannbreite zwischen niedrigstem und höchstem vorgeschlagenen Standard der in Kap. 3 untersuchten Standardlisten) für die tolerable Aufnahme oder Konzentration der ausgewählten Substanzen dargestellt. Bei Erweiterung auf ein breiteres Spektrum von Standards für die betreffenden Substanzen ergeben sich teilweise höhere Abweichungsfaktoren, die in Klammern angegeben sind.

Die Einbeziehung des MAK-Wertes führt bei den betrachteten Substanzen zu Abweichungsfaktoren in der Größenordnung von 3 bis 5 Zehnerpotenzen. Läßt man arbeitsplatzbezogene Werte außer Betracht, liegen die Abweichungen im Bereich von bis zu zwei Größenordnungen. Bei Betrachtung der in Kap. 3 betrachteten Standardlisten ergeben sich in 3 von 11 möglichen Vergleichen (= 27 %) Abweichungsfaktoren von über 25. Bei einer Erweiterung auf weitere Standards erhöht sich dieser Prozentsatz auf bis zu über 40 % (4 bzw. 5 von 12 möglichen Vergleichen, vgl. Anmerkung zu Tetrachlorethen in Tab. 4), wobei die Abweichungen für Standards zur inhalativen Aufnahme insgesamt etwas größer auszufallen scheinen.

Tabelle 4: Abweichungsfaktoren zwischen Einzelstandards für die tolerable Aufnahme der in Kap. 3 untersuchten Standardlisten, differenziert nach Aufnahmepfad.

SUBSTANZ	ABWEICHUNGSFAKTOR	
Orale Aufnahme		
Arsen	6,6	
Cadmium	2	
Quecksilber	3,2 (19)	
Tetrachlorethen	1,5	
Toluol	10	
DDT	40	
PCB	4,7 (67)	
Inhalative Aufnahme	<i>ohne MAK-Wert</i>	<i>einschl. MAK-Wert</i>
Cadmium	40	
Quecksilber	143	1.700
Tetrachlorethen	1,3 (50 bzw. 5,5)	821
Toluol	15	181
PCB	n.m. (21)	18.700
<u>Anmerkungen</u>		
Bei Erweiterung auf ein breiteres Spektrum von Standards ergeben sich teilweise höhere Abweichungsfaktoren, die in Klammern angegeben sind.		
Um eine Vergleichbarkeit der Expositionsdauer herzustellen, wurde der MAK-Wert auf eine 24-stündige (Faktor 8/24) Exposition an allen Wochentagen (Faktor 5/7) umgerechnet.		
Der bei Einbeziehung weiterer Standards für Tetrachlorethen (inhalative Belastung) angegebene Abweichungsfaktor von 50 ergibt sich aus zwei Standardvorschlägen, die in Hinblick auf nicht-kanzerogene Wirkung abgeleitet wurden. Unter Berücksichtigung einer fraglichen Kanzerogenität werden in diesen beiden Fällen letztlich aber kleinere Werte vorgeschlagen, die dann zu dem niedrigeren Abweichungsfaktor 5,5 führen.		
n.m.: Angabe des Abweichungsfaktors war nicht möglich, weil nur in einer Liste ein Wert für die inhalative PCB-Belastung angegeben wurde.		

Tabelle 5 Hauptgründe von Abweichungen in tolerabler Konzentration/ Dosis/ unit risk für acht Stoffe in der Reihenfolge ihrer Bedeutung

Stoff, Inhalation	Toluol	Arsen, DDT, PCB	Cadmium	Tetrachloroethen	Quicksilber	unit risk: Benzol	unit risk: Arsen	unit risk: Cadmium
1	Expositionsabschätzung	(kein Vergleich möglich)	Methode/ Quotierung	Exposition-abschätzung	Extrapol.-faktoren	Exposition-abschätzung,	Exposition-abschätzung	Tierexperiment vs. Epidemiologie
2	Extrapolationsfaktoren		Toxikologischer Endpunkt	Extrapol.-faktoren	Umrrechnung (kontinuierlich) fehlt	Dosis-/ Wirkungsbeziehung		Scaling
3	Umrrechnung (kontinuierlich) fehlt			Intransparenz	Stoffdifferenzierung			
4	Bewert.zeitpunkt							
Stoff, oral	Toluol	DDT	Cadmium	PCB	Quicksilber	Arsen	Tetrachloroethen	unit risk: Benzol, Arsen (keine relevante Abweichung)
1	Studienqualität	Bewertungszeitpunkt	Bewertungszeitpunkt	Bewertungszeitpunkt	Bewertungszeitpunkt	Expositionsbestimmung	Extrapol.-faktoren	
2		Tierexperiment vs. Epidemiologie	Adversitätsbewertung	Adversitätsbewertung	Methodik/ Analogie			
3			Intransparenz	Extrapolationsfaktoren				
4		Adversitätsbewertung		Stoffdifferenzierung				
5		Rundung						Rundung

Bei Einschränkung auf die in Kap. 3 betrachteten Standardlisten waren Vergleiche von unit risks nur zwischen den LAI- und den WHO-Werten (jeweils für die inhalative Zufuhr) möglich. Die entsprechenden Abweichungsfaktoren betragen für Arsen 1,3 und für Benzol 2,3. Bei Erweiterung des Standardspektrums auf die von der EPA und die vom DKFZ angegebenen unit risks ergeben sich bessere Vergleichsmöglichkeiten, die zu folgenden Abweichungsfaktoren führen:

Arsen, inhalativ	1,9
Arsen, oral	1,2
Cadmium, inhalativ	6,7
Benzol, inhalativ	2,3
Benzol, oral	1,2

Die Abweichungsfaktoren für unit risks liegen damit insgesamt deutlich niedriger als die Abweichungsfaktoren für die tolerable Aufnahme.

Pfad-zu-Pfad-Vergleiche werden häufig nicht durchgeführt oder deren Durchführung nicht offengelegt. So benennt ATSDR ohne Diskussion einen Inhalationswert zu Toluol, der um den Faktor 26 von dem Wert der gleichen Organisation für orale Aufnahme abweicht. Unterschiedliche Vorgehensweisen hinsichtlich Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen können bei administrativen Anwendungen zu Inkonsistenzen führen, werden u.a. aber deshalb nicht transparent, weil Pfad-zu-Pfad-Vergleiche in den meisten Ableitungsdokumenten nicht systematisch durchgeführt werden.

Als wesentliche Ursache für Differenzen zwischen Bewertungen erwies sich die Anwendung unterschiedlicher Extrapolationsfaktoren. Das quantitative Ausmaß solcher Differenzen wird am Beispiel Quecksilber deutlich: dort wurde auf die gleiche Studie bei gleichem Zeithorizont einmal der Gesamtextrapolationsfaktor 500 (ATSDR) und einmal 30 (EPA) vergeben.

4.2.3 Unterschiede zwischen den bewertenden Institutionen

Zwischen den meisten Institutionen ist kein Unterschied dahingehend feststellbar, daß systematisch niedrigere oder höhere Werte abgeleitet werden. Einige interessante Aussagen scheinen uns dennoch möglich:

Oralwerte, die von anderen Institutionen abgeleitet wurden, sind – zumindest bei den untersuchten Beispielen – niedriger als die Bewertungen der WHO (z.B. ADI/PTWI-Werte)

Dies geht aus Abb. 1 hervor: es sind jeweils die Faktoren angegeben, um die sich ein Wert von dem der WHO unterscheidet; falls Werte niedriger sind, wurde der Faktor negativ eingetragen.

Interessant ist, daß auch beim Inhalationspfad die WHO fast in allen Fällen höhere Werte liefern würde, wenn die Air Quality Guidelines von 1987 zur Vergleichsbasis gewählt würden (Ausnahme: Cadmium, wo die WHO eine grundsätzlich abweichende Methodik wählt). Erst durch Berücksichtigung der Air Quality Guidelines 1994/1995 (Entwurf), wird das Bild heterogener, wie aus den Beispielen Toluol und Tetrachlorethen zu ersehen ist (Abb. 2).

Die Ergebnisse verstärken den Eindruck, daß der Bearbeitungszeitpunkt ein wichtiger Parameter ist und daß ältere Bewertungen einer Überprüfung bedürfen.

Bewertungen der MAK-Kommission, so wie sie in den vorliegenden Beispielen zum Ausdruck kommen, liegen häufig um Größenordnungen höher als entsprechende Werte für den Umweltbereich, auch wenn eine Umrechnung auf kontinuierliche Belastung durchgeführt wurde (vgl. Tab. 4). Hierfür sind maßgeblich:

- die bei MAK-Werten etablierte Bewertungsmethodik,
- die betrachtete Zielgruppe,
- (oft) der Bearbeitungszeitpunkt.

Am Beispiel von Toluol wurde gezeigt, daß auch für den Arbeitsplatz divergierende Bewertungen verschiedener Institutionen (MAK-Kommission; SEG) eine harmonisierte Vorgehensweise nahelegen.

Abb. 1: Vergleich der Höhe der tolerablen Dosen – oraler Pfad – relativ zum WHO-Wert für ausgewählte Beispiele.
 Die Abbildung stellt die Werte der in Kap. 4 geprüften Standardlisten gegenüber, zum Vergleich ergänzt um den Arsen-Wert des BGA.

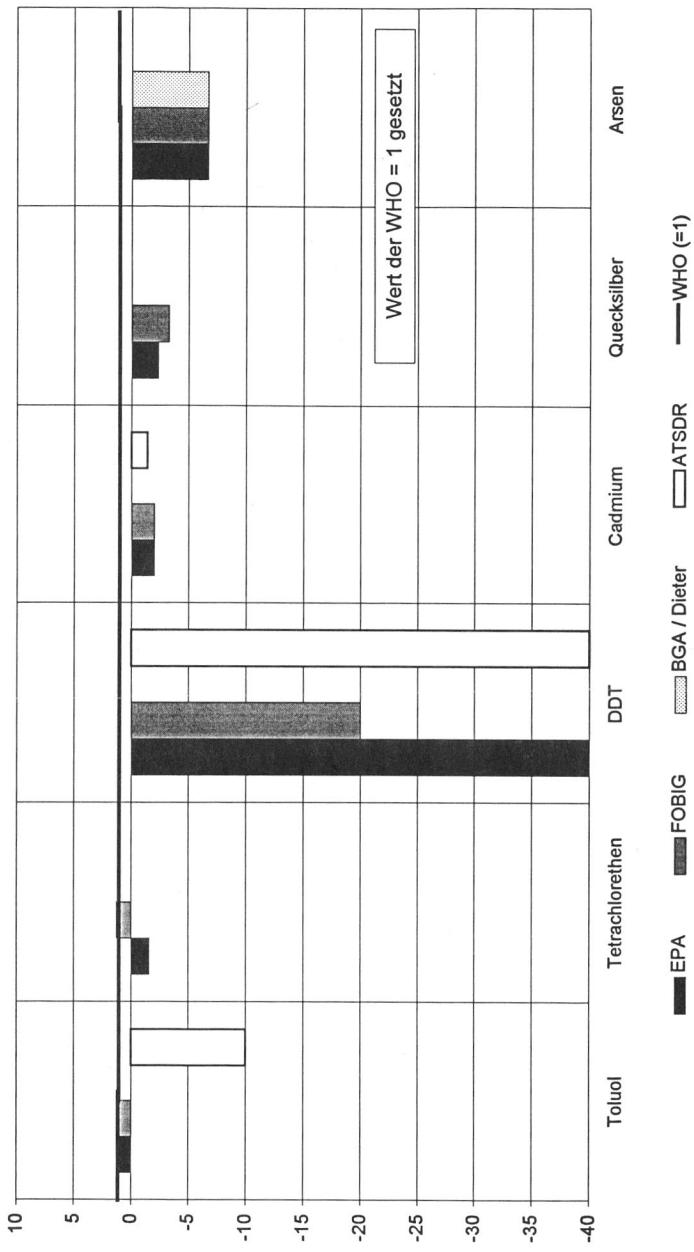
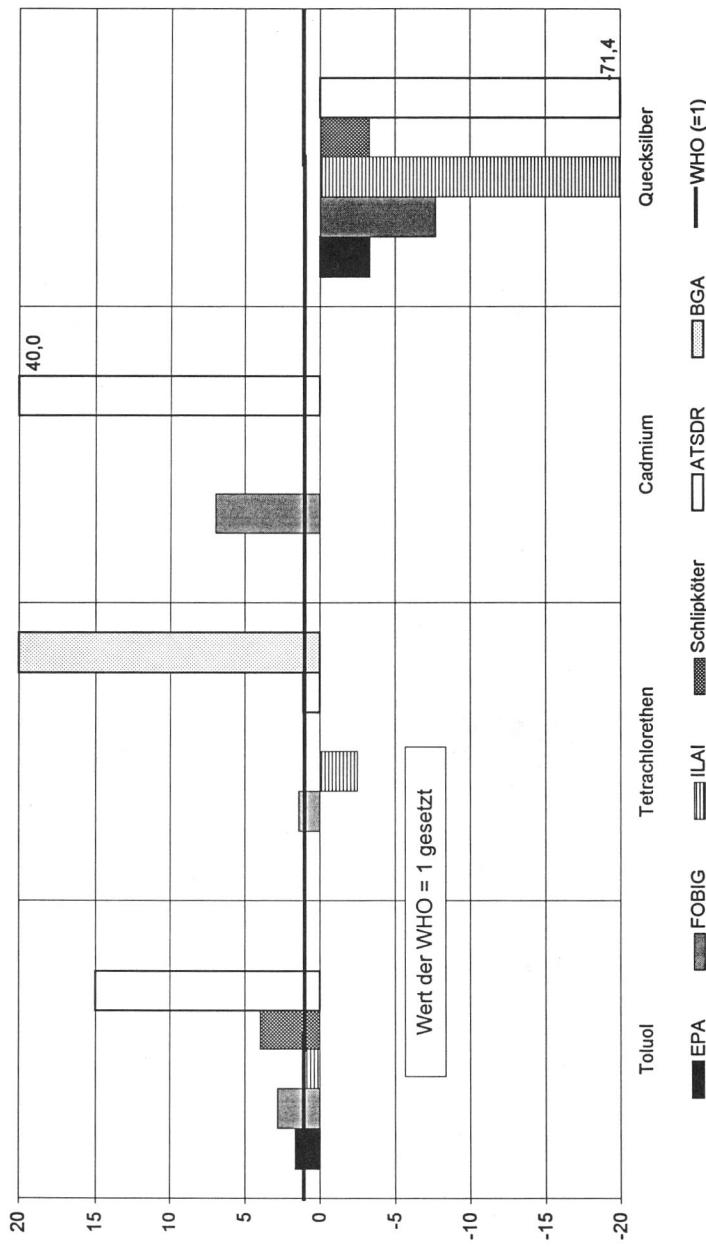


Abb. 2: Vergleich der Höhe der tolerablen Konzentrationen – Inhalationspfad – relativ zum WHO-Wert für ausgewählte Beispiele. Die Abbildung stellt die Werte der in Kap. 4 geprüften Standardisten gegenüber, zum Vergleich ergänzt um den Tetrachlorehen-Wert des BGA.



4.2.4 Wenig beachtete Faktoren, die in den Bewertungsprozeß einfließen können

Bei den wenigen ausgewerteten Beispiele zeigten sich einige Besonderheiten, auf die zusammenfassend aufmerksam gemacht werden soll:

- Zeitextrapolation: Bei der Bewertung von Quecksilber und Cadmium vergab ATSDR einen zusätzlichen Extrapolationsfaktor für Lebenszeitexposition, obwohl bereits die der Bewertung zugrunde liegende Expositionszeit mehrere Jahre (bei Quecksilber im Mittel 30 Jahre) betragen hatte. Ähnlich schlagen Sagunski et al. (1990; vgl. Bewertung von PCB) für stark akkumulierende Stoffe gesonderte Zeitextrapolationsfaktoren vor (allerdings in dieser Form mit gewissem Vorsorgecharakter).
- Übereinstimmende Umweltstandards sind nicht immer ein Beleg für die Verlässlichkeit des Ergebnisses: eine oberflächliche Betrachtung der Bewertungen bei Tetrachlorehthen zum oralen Pfad zeigt eine hohe Übereinstimmung in Basisstudie und kritischem Endpunkt. Eine Sichtung der aktuellen Fachliteratur weist jedoch darauf hin, daß der Stand des Wissens sich weiter entwickelt hat, was in den Umweltstandards aber (noch) nicht zum Ausdruck kommt.
- Auch bei Arsen zeigt sich zwar eine weitgehende Homogenität in den Bewertungen und Umweltstandards, dennoch ist die Unsicherheit über das Ergebnis der Ableitung hoch, wobei dies auch dadurch beeinflußt ist, daß die entwickelten Richtwerte nahe am ubiquitären Hintergrund liegen.
- Fehlende Werte besitzen ebenfalls Aussagekraft: Häufiger wurden z.B. von ATSDR für bestimmte Pfade und Zeithorizonte keine Werte aufgestellt, obwohl die Datenbasis aktuell recherchiert war; ähnlich hat FoBiG in einigen Fällen auf die Ableitung von TRD-Werten verzichtet. Es kann dann bei oberflächlicher Betrachtung der verbliebenen Bewertungen leicht ein falscher Eindruck entstehen, wenn die Begründungen für die "Nichtableitungen" nicht einbezogen werden.
- Die Nähe zum ubiquitären Hintergrund beeinflußt die Wahl der Extrapolationsfaktoren: bei Cadmium zeigt sich deutlich, daß die toxikologische Risikoextrapolation sich nicht gänzlich frei von der Hintergrunddiskussion bewegt. Dies kommt z.B. in der Wahl von Extrapolationsfaktoren bzw. in der Festlegung von noch tolerablen Cadmiumbelastungen in der Nierenrinde zum Ausdruck.

4.2.5 Gemeinsamkeiten in der Bewertung

Natürlich enthält eine toxikologische Risikoabschätzung wegen des gemeinsamen fachlichen Hintergrunds einen gewissen Grundkonsens, auf den im folgenden nicht näher eingegangen wird. Für die Prioritätensetzung ist es aber möglicherweise von Interesse, sich einige Punkte zu vergegenwärtigen, die nicht im Zentrum der Diskussion zu stehen scheinen:

- **Qualität der Basisstudie:** Die verschiedenen bewertenden Institutionen divergieren nur im Ausnahmefall in ihrer Einschätzung der Qualität der Basisstudie. Allerdings werden aus gewissen Mängeln nicht immer die gleichen Schlüsse gezogen: so wird die Studie von Mutti et al. (1992) zur Nephrotoxizität von Tetrachlorethen von der ATSDR wegen gewisser Mängel nicht verwendet, während die WHO/Air Quality Guidelines sich trotz der Mängel entschließen, die Untersuchung zu verwenden.
- **Kritische Toxizität:** Die Einschätzung der kritischen Toxizität harmonierte in der überwiegenden Anzahl der überprüften Beispiele. Gründe für abweichende Angabe der kritischen Toxizität lagen meist entweder beim Bearbeitungszeitpunkt oder bei der differierenden Einschätzung zur Immuntoxizität (vgl. Adversitätsdiskussion).
- **Resorptionsquote:** Die Resorptionsquote wird zwar in den meisten Diskussionen bei der Ableitung tolerabler Körperdosen oder Konzentrationen nicht referiert, scheint aber kein wichtiger Dissenspunkt zu sein, da die vorliegenden Abschätzungen weitgehend übereinstimmen.
- **Methodik der Abschätzung mit Extrapolationsfaktoren:** das dekadisch gestufte Schema von Extrapolationsfaktoren mit Faktoren für Zeitextrapolation, Inter- und Intraspeziesvarianz sowie deren multiplikative Verknüpfung ist bei den meisten Bewertungsbeispielen (mit Modifikationen) Stand der Bewertung. Dies bedeutet allerdings nicht, daß dies so bleibt. Derzeit gibt es verschiedene neuere Extrapolationsansätze (z.B. mittels benchmark-Methode; PBPK-Modellen etc.), die bei den vorliegenden “Altbewertungen” allerdings noch eine untergeordnete Rolle spielen. Künftig wird die noch bestehende Gemeinsamkeit einer heterogenen Vorgehensweise (“klassische” vs. “neue” Methoden) weichen.
- **Kanzerogenitätsbewertung mit unit risk:** Die vergleichsweise geringsten Unterschiede in den Bewertungen ergaben sich bei kanzerogenen Stoffen. Aber auch bei der Quantifizierung der kanzerogenen Potenz ist mit neuen wissenschaftlichen Erkenntnissen und mit

veränderten Berechnungsmethoden (z.B. verstärkter Berücksichtigung pharmakokinetischer Modelle) sowie mit methodischen Neuerungen zu rechnen.

4.2.6 Quantitatives Ausmaß der Abweichungen

Die an acht ausgewählten Stoffbeispielen durchgeführten Vergleiche ermöglichen eine orientierende Einschätzung über die quantitativen Abweichungen der Standardvorschläge verschiedener Gremien. Tab. 6 zeigt einen Vergleich der Ergebnisse mit einer Untersuchung von Dourson und Lu (1995). In dieser Untersuchung werden an 65 Substanzen die Abweichungen zwischen zwei Standardlisten für tolerable Zufuhren (ADI- und RfD-Werte) verglichen, die von ähnlichen Bewertungskonzepten ausgehen. Dargestellt ist jeweils, in welchem Prozentsatz der durchgeführten Vergleiche sich Abweichungsfaktoren von unter 5 bzw. von über 25 ergaben.

Tabelle 6: Quantitative Abweichung zwischen verschiedenen Gremien bei der Festlegung tolerabler Zufuhren. Vergleich der Ergebnisse mit der Untersuchung von Dourson und Lu (1995).

Abweichungsfaktor	Dourson und Lu (1995)	Standardlisten	Standardlisten ergänzt um Einzelstandards
Anzahl der Vergleiche	65	11	12
< 5	65 %	45 %	16 %
> 25	15 %	27 %	33 bzw. 41 %

Bei dem Vergleich mit der Untersuchung von Dourson und Lu (1995) ist zu beachten, daß die in diesem Kapitel dargestellte Untersuchung sich bei einer relativ kleinen Anzahl von Substanzen auf ein breiteres Spektrum von Standardlisten bezieht. Die Gegenüberstellung muß insofern vorsichtig interpretiert werden. Trotz dieses Vorbehalts kann die Gegenüberstellung als Bestätigung für die Hypothese gewertet werden, daß bei Einbeziehung eines breiteren (und somit auch heterogenen) Spektrums von Standards die Abweichungsfaktoren deutlich zunehmen können. Unterschiede zwischen den verschiedenen Bewertungskonzepten tragen ohne Zweifel hierzu bei; insofern bestätigt die Gegenüberstellung den Bedarf für eine Harmonisierung der Bewertungskonzepte.

Zugleich macht der von Dourson und Lu (1995) durchgeführte Vergleich zwischen ADI- und RfD-Werten deutlich, daß sich auch bei ähnlichen Bewertungskonzepten im Einzelfall deutliche

Abweichungen ergeben können, da bei immerhin 15% der von ihnen untersuchten Substanzen Abweichungsfaktoren von über 25 aufgetreten sind. Unterschiedliche Expertenurteile bei der Dateninterpretation (z.B. bei der Festlegung des Unsicherheitsfaktors oder bei der Beurteilung der Adversität) tragen insofern in nennenswerter Weise zur Heterogenität der Standardsetzung bei, wie die Einzelstoffbetrachtung gezeigt hat.

Die ermittelten Abweichungsfaktoren für unit risks waren demgegenüber deutlich kleiner und lagen sämtlich unter dem Faktor 10 (vgl. auch Hoover et al. 1995).

5 Schlußfolgerungen

Ausgehend von den in Kapiteln 3 bis 4 dargestellten Ergebnissen werden folgende Schlußfolgerungen und Empfehlungen zur Diskussion gestellt:

1. **Bewertungskonzepte sollten enger mit rechtlich definierten und politisch legitimierten Schutzz Zielen verknüpft werden. Voraussetzung dafür ist eine genaue Angabe, mit welchen gesundheitlichen Risiken (geringfügige) Normüberschreitungen verbunden sind.**

In den Bewertungsgrundlagen der ausführenden Stellen finden sich zwar Angaben zu Schutzz Zielen, sie lassen sich aber nicht rechtlich definierten Begriffen zuordnen (Kap. 3). Diese Praxis entspricht nicht den rechtspolitischen Anforderungen, wonach die Kriterien des Standardansatzes (Schutzziele) für die naturwissenschaftliche Ableitung klar vorgegeben sein müssen (vgl. z.B. SRU 1996). Bei der Anwendung solcher Standards können sich grundlegende Probleme, z.B. in Hinblick auf ihre gefahrenrechtliche Interpretation, ergeben.

Die Ableitung von Standardvorschlägen erfordert die Charakterisierung des tolerablen Risikos. Diese Präzisierung des vorgegebenen Schutzz Ziels ist anzugeben. Im einzelnen werden dazu Angaben benötigt, nach welchen Kriterien die Adversität einer Wirkung zu beurteilen ist, welche Wahrscheinlichkeit für den Schadenseintritt als tolerabel angesehen wird und welche Validitätskriterien für derartige Risikoprognosen erfüllt sein müssen. In Abhängigkeit von rechtlich definierten Schutzz Zielen sind demnach Festlegungen zu diesen Fragen zu treffen.

Hieraus ergibt sich, daß die gesundheitlichen Risiken (Art der Wirkung, Eintrittswahrscheinlichkeit und Verlässlichkeit der Risikoprognose) in Abhängigkeit von der Dosis so präzise wie möglich beschrieben werden müssen, um zu ermitteln, ab welchen Konzentrationen die festgelegten Tolerabilitätskriterien nicht mehr erfüllt sind, bzw. mit welchen gesundheitlichen Risiken (geringfügige) Normüberschreitungen verbunden sind. Diese Frage wird nach den Ergebnissen der Bestandsaufnahme in Bewertungskonzepten nur selten thematisiert (Kap.3).

Klare Aussagen zu dieser Frage sind nicht zuletzt auch für eine Verbesserung der Risikokommunikation (bessere Nachvollziehbarkeit der Bedeutung der Standards) von grundlegender Bedeutung.

- 2. Es müssen Verfahrensweisen etabliert werden, die sicherstellen, daß Umweltstandards in regelmäßigen Zeitabständen fachlich überprüft und ggf. aktualisiert werden.**

Nach den Ergebnissen von Kap. 3 ist von den 9 in der Bundesrepublik erstellten Listen nur in drei Fällen eine regelmäßige Aktualisierung vorgesehen. Zahlreiche Listen werden im Rahmen von zeitlich befristeten Projekten erstellt und eine regelmäßige Aktualisierung ist nicht vorgesehen. Zugleich ist eine fehlende Aktualisierung ein häufiger Grund für Abweichungen zwischen den von verschiedenen Gremien erarbeiteten Standards (Kap. 4). Ebenso wie die Ausrichtung an Schutzzielen gehören Vorkehrungen für eine regelmäßige Überprüfung und Aktualisierung gesundheitsbezogener Umweltstandards zu den Anforderungen, die an die Ableitung hoheitlicher Standards zu stellen sind.

- 3. Es sollte ein allgemeines Regulierungskonzept für kanzerogene Substanzen festgelegt werden. Dies betrifft sowohl das Prinzip der Regulation (Minimierungsprinzip, Orientierung an Risikovergleichen oder quantitative Risikobegrenzung) wie auch die regulatorische Umsetzung von wirkungsbezogenen Einzelaspekten (Evidenz für Humankanzerogenität, Wirkmechanismus).**

Bei der Regulation kanzerogener Substanzen (oder allgemein Substanzen ohne angenommene Wirkungsschwelle) sind im wesentlichen drei Regulierungsprinzipien möglich: Minimierungsprinzip, Orientierung an Risikovergleichen oder quantitative Risikobegrenzung. Die Frage, welches Prinzip für die Standardsetzung maßgeblich sein soll, kann nicht

wissenschaftlich entschieden werden, sondern erfordert einen politisch-gesellschaftlichen Diskussions- und Entscheidungsprozess. Ohne eine solche Grundsatzentscheidung besteht die Gefahr, daß keine Einigung über Standards für kanzerogene Substanzen erzielt werden kann und es in diesem Bereich zu einer Unterregulation kommt.

Der synoptische Vergleich in Kap. 3 hat gezeigt, daß die regulatorische Berücksichtigung spezieller wirkungsbezogener Aspekte ein zusätzliches Entscheidungsproblem darstellt. In einigen Regulierungskonzepten sind Sonderregelungen für kanzerogene Substanzen nur in den Fällen vorgesehen, in denen eine Humankanzerogenität nach den hierfür vorgesehenen Klassifizierungsschemata nachgewiesen oder wahrscheinlich ist. In anderen Konzepten sind differenzierte Regelungen in Abhängigkeit von Kenntnissen oder Annahmen zum Wirkmechanismus (Initiation, Promotion) vorgesehen. Für beide Vorgehensweisen gibt es wissenschaftliche Argumente. Je nach Kenntnissen über einen konkret zu beurteilenden Stoff kann es im Einzelfall durchaus möglich sein, einen wissenschaftlichen Konsens über die mögliche Humankanzerogenität oder den vermutlichen Wirkmechanismus herzustellen. Die Frage, welche regulatorischen Konsequenzen aus *Unsicherheiten* über eine Humankanzerogenität oder über den Wirkmechanismus zu ziehen sind, hängt aber entscheidend von Wertungen ab, die in Abhängigkeit von den Schutzz Zielen vorab festzulegen sind.

4. **In Abhängigkeit von rechtlich definierten Schutzz Zielen sollte (bei Substanzen mit Wirkungsschwellen) die Anwendung von Unsicherheits- und Extrapolationsfaktoren vereinheitlicht werden.**

Nach dem synoptischen Vergleich in Kap. 3 wird die Anwendung von Unsicherheits- und Extrapolationsfaktoren in den verschiedenen Bewertungskonzepten unterschiedlich gehandhabt. Eine gewisse Homogenität ist allenfalls in Hinblick auf Inter- und Intraspezies-variabilität festzustellen. Nach den Ergebnissen von Kap. 4 ist die unterschiedliche Anwendung von Unsicherheits- und Extrapolationsfaktoren der häufigste Grund dafür, daß verschiedene Gremien unterschiedliche Standards vorschlagen. Diese Diskrepanzen können zu einem Problem für die Glaubwürdigkeit der Standardsetzung führen, wenn unterschiedlichen Vorgehensweisen nicht nachvollziehbar begründet werden können. In einem F+E-Vorhaben des Umweltbundesamtes (Kalberlah et al. 1997) wurden die wissenschaftlichen Grundlagen für die Festlegung von Extrapolationsfaktoren aufgearbeitet und Vorschläge für die regulatorische Umsetzung entwickelt. Die Diskussion zur Harmonisierung kann

hieran anknüpfen. Festlegungen in dieser Frage erfordern einen Abgleich mit den politisch angestrebten Schutzz Zielen.

5. Die anzulegenden Qualitäts- und Evidenzkriterien für Wichtung und Auswahl von toxikologischen und epidemiologischen Daten sollten präzisiert werden.

Wie die Bestandsaufnahme (s. Kap. 3) zeigt, sind in den Bewertungskonzepten der in Deutschland erstellten Listen kaum systematische Angaben zu finden, welche Kriterien zur Beurteilung der Datenqualität, der Evidenz einer Ursache-Wirkungs-Beziehung und der Dosis-Wirkungs-Abschätzung anzulegen sind. Sie sind aber bei der Festlegung von Standards für Kontaminanten von wesentlicher Bedeutung, weil die Bewertungen häufig auf der Grundlage heterogener Datengrundlagen durchgeführt werden müssen, d.h. daß in der Regel nur Erkenntnisse zu Einzelaspekten vorliegen. Die in Kap. 4 dargestellten quantitativen Vergleiche an einer beschränkten Zahl von Stoffbeispielen zeigen, daß Unklarheiten über Qualitäts- und Evidenzkriterien zur Heterogenität der Standardsetzung beitragen. Im einzelnen:

- Probleme der Expositionsabschätzung in epidemiologischen Datengrundlagen

Probleme der (zumeist retrospektiv durchzuführenden) Quantifizierung individueller Expositionen in epidemiologischen Datensätzen sind nach den Ergebnissen von Kap. 4 der zweithäufigste Grund für divergierende Standards. Dieses Ergebnis ist insofern nicht überraschend, da die Expositionsabschätzung zu den grundlegenden methodischen Problemen der arbeits- und umweltmedizinisch orientierten Epidemiologie gehört (z.B. NRC 1991, Armstrong et al. 1992, Hatch und Thomas 1993, Shore 1995).

Smith (1988) hat – im Abgleich mit der Größenordnung der Unsicherheiten, mit denen man bei Risikoabschätzungen auf Grundlage tierexperimenteller Daten rechnen muß – vorgeschlagen, epidemiologische Daten für Zwecke der Risikoabschätzung dann zu bevorzugen, wenn die Fehlerbreite der Expositionsabschätzung im Bereich von 1 bis 2 Zehnerpotenzen liegt. Diese Toleranzbreite liegt im Vergleich zu dem quantitativen Ausmaß der in Kap. 4 beschriebenen Diskrepanzen durchaus in einer relevanten Größenordnung.

- **Auswahlproblem: Tierexperiment oder Epidemiologie**

Ein weiterer in Kap. 4 identifizierter Faktor, der zu unterschiedlichen Standards führt, ist die Frage, welche Daten für die Standardableitung herangezogen werden, wenn sowohl Humandaten als auch tierexperimentelle Daten vorliegen. Nach der Bestandsaufnahme in Kap. 3 findet sich in den Bewertungskonzepten durchgehend die Aussage, daß Humandaten der Vorzug gegenüber tierexperimentellen Daten zu geben sei. Häufig steht diese Aussage allerdings unter dem Vorbehalt, daß die Humandaten hinreichend verlässlich sind, ohne daß allerdings Kriterien hierfür präzisiert werden. Dieses Beispiel verdeutlicht die Notwendigkeit, Qualitätskriterien zu präzisieren.

- **Qualitätskriterien für unit risks**

Die in Kap. 4 durchgeführten Vergleiche an ausgewählten Stoffbeispielen ergaben die vergleichsweise geringsten Unterschiede bei kanzerogenen Stoffen. Ein ähnliches Ergebnis zeigen ein Vergleich der Untersuchungen von Hoover et al. (1995) und Dourson und Lu (1995). Vor dem Hintergrund der großen Unsicherheit bei der Dosis-Extrapolation ist die Homogenität der unit risks nicht zwangsläufig als Ausdruck einer verlässlichen (validen) Beurteilung zu interpretieren. Die in Kap. 4 vorgefundene Vielzahl von schlecht qualifizierten unit-risk-Bewertungen legt es vielmehr nahe, zur Quantifizierung der kanzerogenen Potenz eine verbesserte Methodik zu entwickeln und methodisch zu vereinheitlichen.

6. **Der Adversitätsbegriff sollte näher eingegrenzt werden. Als Vorstufe ist es realistisch, Bereiche zu konkretisieren, wo eine einheitliche Position der Wissenschaft zur Adversität einer Wirkung besteht bzw. wo die Adversität fraglich ist.**

Wie die Ergebnisse von Kap. 4 zeigen, kann der im Einzelfall fehlende Konsens über die Adversität bestimmter Wirkungen zu unterschiedlichen Standards führen. Nach den Ergebnissen von Kap. 3 wird die Beurteilung der Adversität in den meisten Bewertungskonzepten von einem Expertenurteil abhängig gemacht. Einer Harmonisierung über (einheitliche) formale Regeln sind insofern Grenzen gesetzt. Ein gewisses Maß an Harmonisierung kann allerdings dadurch erreicht werden, daß Listen von Wirkungen zusammengestellt werden, die unstrittig als advers beurteilt werden und mit dem Fortschritt der experimentellen und diagnostischen Methodik ständig aktualisiert werden.

7. Die auch in der Bundesrepublik übliche Praxis, Standardvorschläge in Stoffmonographien zu begründen und zu dokumentieren, sollte beibehalten werden. Im Sinne von Qualitätssicherung und Transparenz sollten hierfür jedoch methodische Mindestanforderungen festgelegt werden.

Die Bestandsaufnahme in Kap. 3 hat gezeigt, daß es auch in der Bundesrepublik übliche Praxis ist, Standardvorschläge in Stoffmonographien zu begründen und zu dokumentieren. Nach den Erfahrungen bei der Durchsicht von Einzelstoffbegründungen (Kap. 4) erscheint es sinnvoll, für Stoffmonographien methodische Mindestanforderungen festzulegen, weil zu wesentlichen Aspekten Aussagen und Begründungen häufig unklar sind, z.B. in Hinblick auf:

- Begründung für die Übernahme oder für die Abweichung von Standardannahmen
- Dokumentation pfadspezifischer Resorptionsquoten
- Durchführung und Interpretation eines Pfad-zu-Pfad-Vergleiches.

Außerdem sollte die nach der Bestandsaufnahme (Kap. 3) nur selten explizit in Betracht gezogene Möglichkeit fehlender Wirkungsschwellen zumindest auf der Ebene der Stoffmonographien ausführlicher behandelt werden.

8. Bei medienbezogenen Standards sollten einheitliche Regelungen zur Handhabung des Quotierungsproblems (Quotierung der tolerablen Gesamtzufuhr auf die verschiedenen Eintragspfade) festgelegt werden.

Bei medienbezogenen Standards ergibt sich die Frage, welcher Anteil der tolerablen Gesamtzufuhr den einzelnen Eintragspfaden zugerechnet werden. Für das Quotierungsproblem gibt es bisher noch keine allgemein anerkannten Lösungsansätze. Die Ergebnisse von Kap. 4 zeigen am Beispiel PCB und Cadmium, daß das Quotierungsproblem in relevanter Größenordnung (im Bereich einer Zehnerpotenz) zu den Abweichungen zwischen Standardvorschlägen der tolerablen inhalativen Zufuhr (Luftkonzentration) beitragen kann. Diese Beispiele verdeutlichen die Notwendigkeit, sich auf einheitliche Regelungen zu verständigen. Auch dies setzt – unter anderem – eine systematische Klärung des Stellenwerts von Pfad-zu-Pfad-Vergleichen (vgl. Punkt 7) voraus.

Diese Schlußfolgerungen und Empfehlungen sind ein Beitrag zur Diskussion um die Harmonisierung der Standardsetzung in der Bundesrepublik.

6 Literaturverzeichnis

1. Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygiene-Kommission (IRK) des Umweltbundesamtes und des Ausschusses für Umwelthygiene der AGLMB: Richtwerte für die Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 11/96, 1996, 422–426
2. Armstrong BK, White E, Saracci R: Principles of exposure measurement in epidemiology. Monographs in Epidemiology and Biostatistics, Vol 21. Oxford University Press, Oxford 1992
3. AUH, Ausschuß für Umwelthygiene (Hrsg): Standards zur Expositionabschätzung. Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg 1995
4. Barnes DG, Dourson M: Reference dose (RfD): Description and use in health risk assessments. Regul Toxicol Pharmacol 8, 1988, 471–486
5. BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin: Leitlinien zur Ableitung von Arbeitsplatzrichtwerten. Unveröffentlichter Entwurf, Stand Oktober 1996
6. BGA, Bundesgesundheitsamt: Empfehlungen des Bundesgesundheitsamtes zu Tetrachlortethen in der Innenraumluft. Bundesgesundheitsblatt 31, 1988, 99–101
7. BGA, Bundesgesundheitsamt: Festsetzung einer duldbaren täglichen Aufnahme (DTA-Wert, BGA) für Rückstände von Pflanzenschutz-Wirkstoffen. Bundesgesundheitsblatt 1993, Heft 6, 247–252
8. BMJFG, Bundesminister für Jugend, Familie und Gesundheit (Hrsg): Formaldehyd. Kohlhammer, Stuttgart 1984
9. CEC, Commission of the European Communities: Technical guidance documents in support of the Commission Directive 93/67/EEC on risk assessment for new notified substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on risk assessment for existing substances. Kommission der Europäischen Gemeinschaften, in Vorbereitung (Vorabdruck veröffentlicht durch das European Chemicals Bureau, ECB, Ispra, April 1996)
10. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 1993. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 29. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1993
11. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 1996. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 32. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1996
12. DIBT, Deutsches Institut für Bautechnik: Richtlinie für die Bewertung und Sanierung PCB-belasteter Baustoffe und Bauteile in Gebäuden (PCB-Richtlinie). Mitteilungen des DIBT 2, 1995, 50–59
13. Dourson ML, Lu FC: Safety/risk assessment of chemicals compared for different expert groups. Biomed Environ Sci 8, 1995, 1–13
14. Dourson ML: Methods for establishing oral reference doses. In: Mertz W, Abernathy CO, Olin SS (Hrsg): Risk assessment of essential elements. ILSI Press, Washington 1994, S. 51–60
15. FoBiG, Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe: Methodische Beschreibung des F+E-Vorhabens Basisdaten Toxikologie für umweltrelevante Stoffe zur Gefahrenbeurtei-

- lung bei Altlasten. Bericht zum F+E-Vorhaben 103 40 113/02 im Auftrag des Umweltbundesamtes, Freiburg, Juni 1996
16. Greim H, Lehnert G (Hrsg.): Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen. Bearbeitet von der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. VCH Verlagsgesellschaft, Weinheim 1996 (8. Lieferung der Loseblattsammlung)
 17. Hassauer M, Kalberlah F, Oltmanns J, Schneider K: Basisdaten Toxikologie für umwelt-relevante Stoffe zur Gefahrenbeurteilung bei Altlasten. UBA-Berichte 4/93, Erich Schmidt Verlag, Berlin 1993
 18. Hatch M, Thomas D: Measurement issues in environmental epidemiology. Environ Health Perspect 101, Suppl 4, 1993, 49–57
 19. Henschler D: Risk assessment and evaluation of chemical carcinogens. Present and future strategies. J Cancer Res Clin Oncol 113, 1987, 1–7
 20. Hoover SM, Zeise L, Pease WS, Lee LE, Henning MP, Weiss LB, Cranor F: Improving the regulation of carcinogens by expediting cancer potency estimation. Risk Analysis 15, 1995, 267–280
 21. Jarabek AM, Menache MG, Overton JH, Dourson ML, Miller FJ: The US Environmental Protection Agency's inhalation RfD methodology: Risk assessment for air toxics. Toxicol Industr Health 6, 1990, 279–301
 22. Kalberlah F, Hassauer M, Schneider K: Überprüfung der Datenlage im Hinblick auf eine Verbesserung der Dosis-Wirkungsbeziehung als Basis zur Quantifizierung von Sicherheitsfaktoren. Endbericht. Umweltbundesamt, Berlin, März 1997
 23. Kommission "Humanbiomonitoring" des Umweltbundesamtes: Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsblatt 6/96, 1996, 221–224
 24. LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz (Hrsg.): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf 1992
 25. LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz: Immissionswerte für Quecksilber/Quecksilber-verbindungen. LAI-Schriftenreihe Band 10. Erich Schmidt Verlag, Berlin 1996
 26. Lange-Asschenfeldt H: Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes. Human-Biomonitoring: Definitionen, Möglichkeiten und Voraussetzungen sowie Qualitäts-sicherung und Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte in der Umwelt-medizin. Bundesgesundheitsblatt 6/96, 1996, 205
 27. Mutti A., Bernard A.M., Roels H., Gelpi E. et al.: Nephropathies and exposure to per-chloroethylene in dry-cleaners. The Lancet 340, 1992, 189–193
 28. Nilsson R, Tasheva M, Jaeger B: Why different regulatory decisions when the scientific information base is similar? Human risk assessment. Reg Toxicol Pharmacol 17, 1993, 292–332
 29. NRC (National Research Council): Human exposure assessment for airborne pollutants. Advances and opportunities. National Academy Press, Washington DC 1991
 30. Pease WS: The role of cancer risk in the regulation of industrial regulation. Risk Analysis 12, 1992, 253–265

31. Pohl HR, Abadin HG: Utilizing uncertainty factors in minimal risk levels derivation. *Regul Toxicol Pharmacol* 22, 1995, 180–188
32. Prinz B, Krause GHM, Radermacher L: Standards and guidelines for PCDD/PCDF. An integrated approach with special respect to the control of ambient air pollution. *Chemosphere* 27, 1993, 491–500
33. Prinz B: Derivation of an air quality standard for PCDD/F's on the basis of intermedial aspects. *Organohalogen Compounds* 22, 1995, 239–246
34. Prinz B: Rückblick und Ausblick für die technische Regelsetzung der Fachbereiche des KRdL. Fachbereich III – Umweltqualität. *Gefahrstoffe – Reinhaltung der Luft* 57, 1997, 101–106
35. Schlipkötter HW (Arbeitsgruppe Immissionswirkungen auf den Menschen): Gutachten über die Wirkung umweltrelevanter Schadstoffe der Außenluft zur Ableitung von Immisionsgrenzwerten. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf 1989
36. Schlipkötter HW: Gutachten über die Wirkung von relevanten Schad- und Geruchsstoffen in der Innenraumluft zur Ableitung von Richtwerten. Ministerium für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen, Düsseldorf 1991
37. Shore RE: Editorial: Epidemiologic data in risk assessment – imperfect but valuable. *Amer J Publ Health* 85, 1995, 474–476
38. Smith AH: Epidemiologic input to environmental risk assessment. *Arch Environ Health* 43, 1988, 124–127
39. SRU, Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen: Umweltgutachten 1996. Zur Umsetzung einer dauerhaft-umweltgerechten Entwicklung. Bundestag-Drucksache 13/4108 vom 14. März 1996
40. VDI (Verein Deutscher Ingenieure): Richtlinienarbeit. Grundsätze und Anleitungen. VDI 1000. Oktober 1981
41. VDI (Verein Deutscher Ingenieure): Ermittlung von Maximalen Immissions-Werten. Grundlagen. VDI 2309, Blatt 1, März 1983
42. VDI (Verein Deutscher Ingenieure): Zielsetzung und Bedeutung der Richtlinien Maximale Immissions-Werte. VDI 2310, Blatt 1, Oktober 1988
43. WHO, Weltgesundheitsorganisation: Evaluation of certain food additives and the contaminants mercury, lead, and cadmium. Sixteenth Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO, Genf 1972
44. WHO, Weltgesundheitsorganisation: Air quality guidelines for Europe. WHO Regional Publications, European Series No. 23, WHO, Kopenhagen 1987
45. WHO, Weltgesundheitsorganisation: Principles for the safety assessment of food additives and contaminants in food. Environmental Health Criteria 70. WHO, Genf 1987
46. WHO, Weltgesundheitsorganisation: Evaluation of certain food additives and contaminants. Thirty-third Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. Technical Report Series 776. WHO, Genf 1989
47. WHO, Weltgesundheitsorganisation: Principles for the toxicological assessment of pesticide residues in food. Environmental Health Criteria 104. WHO, Genf 1990
48. WHO, Weltgesundheitsorganisation: Guidelines for drinking-water quality. Second edition. Volume 1: Recommendations. WHO, Genf 1993

49. WHO, Weltgesundheitsorganisation: Assessing human health risks of chemicals. Derivation of guidance values for health based exposure limits. WHO, Genf 1994
50. Wilson JD: So carcinogens have threshold: How do we decide what exposure levels should be considered safe? Risk Analysis 17, 1997, 1–3

Kriterien für die Nutzung epidemiologischer Daten zur Risikoabschätzung und Grenzwertableitung

H.-Erich Wichmann

Zusammenfassung

Die quantitative Risikoabschätzung stellt für Gremien, die sich mit der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards befassen, ein zunehmend wichtiges Instrument dar. Die gegenwärtige Praxis stützt sich dabei sehr stark auf statistische Extrapolationen aus tierexperimentellen Studien.

Im folgenden Beitrag soll dargestellt werden, daß es auch für den Bereich der Epidemiologie gut entwickelte Verfahren gibt, die eine quantitative Nutzung von Humandaten für die Risikobewertung erlauben. Erste Ansätze finden sich bereits in den klassischen Einstufungskategorien für kanzerogene Stoffe und den dort aufgestellten Anforderungen an epidemiologischen Daten. Diese Kriterien wurden in einer umfangreichen Literatur weiterentwickelt. Neuere Versuche, hieraus Standards für 'Good epidemiological practice' und konkrete Umsetzungsvorschläge für die Bewertung publizierter Studien abzuleiten, werden diskutiert. Schließlich werden exemplarisch ein paar Beispiele aus Deutschland angesprochen.

Einleitung

Die Einstufung von Stoffen sowie die Risikoabschätzung sind Gegenstand der Arbeit vieler Gremien (z.B. US-EPA 1986, WHO 1987, IARC 1987, DFG 1997). Derzeit werden zahlreiche Versuche zur Fortschreibung und Vereinheitlichung der jeweiligen Vorgehensweise unternommen (z.B. SRU 1996, WHO 1995, 1997, IARC 1995, US-EPA 1996, EU 1996, ECETOC 1996, Neumann et al. 1997, Younes et al. 1997).

Ziel dieses Beitrags ist es, einen Überblick über Aspekte zu geben, die sich auf die Nutzung epidemiologischer Daten beziehen. Aus der sehr umfangreichen Literatur (z.B. Hallenbeck, Cunningham 1986, Stara et al. 1987, Wichmann 1990, Wichmann, Ihme 1992, Graham 1995, Lyard, Silvers 1989, Shore et al. 1992, Whittemore 1986) kann hier nur ein kleiner Ausschnitt angesprochen werden. Zu Beginn werden das klassische Vier-Stufen-Schema der Risikoabschätzung und das weit verbreitete Klassifikationssystem für kanzerogene Stoffe dargestellt, da sich hieraus erste Anforderungen an epidemiologische Daten ergeben. Daran schließt sich die Diskussion neuerer Entwicklungen zur systematischen Nutzung derartiger Daten an, die mit Qualitätsanforderungen an die Einzelstudien sowie an zusammenfassende Bewertungen einhergeht. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, den Kausalitätsbegriff der Epidemiologie in Erinnerung zu rufen, bevor Vorschläge zur Verbesserung der Nutzung epidemiologischer Daten folgen. Abschließend werden einige Beispiele angeführt, die aufzeigen, welche Rolle eine moderne Epidemiologie bei der quantitativen Risikoabschätzung übernehmen kann. Im Anhang wird dann ein konkreter Vorschlag zur Umsetzung allgemeiner Kriterien dargestellt.

Klassisches Vier-Stufen-Schema der Risikoabschätzung

Der Prozeß der Risikoabschätzung wird traditionell anhand des Schemas des US National Council (US-NR 1983) unterteilt (Tabelle 1). Dieses umfaßt die folgenden Stufen

1. Beschreibung der toxischen Stoffeigenschaften (Hazard Identification)

Hier wird festgestellt, ob die Exposition des Menschen gegenüber dem Stoff grundsätzlich schädlich für die menschliche Gesundheit sein kann.

2. Expositionsabschätzung (Exposure Assessment)

Es wird untersucht, ob der Stoff an der Exposition des Menschen beteiligt ist, die Pfade der Exposition werden bestimmt und die Höhe und die Dauer der Exposition werden quantifiziert.

3. Dosis-Wirkungs-Abschätzung (Dose Response Assessment)

Publizierte Daten werden verwendet, um die Dosis mit einer adversen gesundheitlichen Auswirkung zu korrelieren.

4. Risikocharakterisierung (Risk Characterization)

Die Expositionabschätzung wird mit der Dosis-Wirkungs-Abschätzung kombiniert, um für eine definierte Bevölkerung angeben zu können, welches Risiko bei einer vorgegebenen Exposition zu erwarten ist.

Tabelle 1: Klassisches 4-Stufen-Schema der Risikoabschätzung (US-NRC 1983)

4 steps in risk assessment

- (1) **hazard identification** evaluates whether previous research indicates that the exposure may harm human health
- (2) **exposure assessment** identifies the specific agents, determines the routes of human exposure and quantifies the amount and duration of exposure.
- (3) **dose-response assessment** uses published data to relate dose to adverse health response and then extrapolates to a (usually) lower environmental exposure
- (4) **risk characterization** combines exposure assessment with dose-response assessment to quantify, for a defined population, the risks predicted to result from the given exposure

US-NRC (1983)/Hertz-Picciotto (1995)

Klassifikationsschema für kanzerogene Eigenschaften auf Grund von Humandaten

Es gibt zahlreiche Ansätze, die Evidenz für kanzerogene Eigenschaften bestimmter Substanzen aus Studien am Menschen abzuleiten. Auch hier stand eine 'klassische' Grundlage Pate, nämlich das Klassifikationssystem der IARC (1987). Dieses wurde von der US-EPA (1986) adaptiert, wobei unterschieden wird in Quellen, Kriterien und Gewicht der Evidenz (unter Bias werden hierbei Verzerrungen oder systematische Fehler jeglicher Art verstanden, während man mit Confounding den Einfluß von Störgrößen bezeichnet).

Die Evidenz für Kanzerogenität beim Menschen kommt aus drei Quellen:

- Fallberichten von individuellen Krebspatienten, die gegenüber dem Stoff exponiert waren.
- Deskriptiven epidemiologischen Studien, in welchen gefunden wurde, daß die Inzidenz von Krebs in menschlichen Populationen räumlich oder zeitlich mit der Exposition gegenüber dem Stoff variiert.
- Analytischen epidemiologischen Studien (Fall-Kontroll-Studien oder Kohortenstudien), in denen die individuelle Exposition gegenüber dem Schadstoff mit einem erhöhten Risiko für Krebs assoziiert war.

Drei Kriterien müssen erfüllt sein, bevor eine kausale Assoziation zwischen Exposition und Krebs beim Menschen angenommen werden kann:

- Es gibt keine identifizierte Verzerrung, die die Assoziation erklären kann.
- Die Möglichkeit des Confounding wurde berücksichtigt und ist als Erklärung für die Assoziation ausgeschlossen.

- Es ist unwahrscheinlich, daß die Assoziation durch Zufall zustande gekommen ist.

Das Gewicht der Evidenz für Kanzerogenität aus Studien am Menschen läßt sich dann in folgender Weise klassifizieren:

- Ausreichende Evidenz (sufficient evidence), die anzeigt, daß es eine kausale Beziehung zwischen dem Stoff und menschlichem Krebs gibt.
- Begrenzte Evidenz (Limited evidence), die darauf hinweist, daß eine kausale Interpretation glaubhaft ist, daß aber alternative Erklärungen wie Zufall, Verzerrung (Bias oder Confounding) nicht adäquat ausgeschlossen werden konnten.
- Unzureichende Evidenz (Inadequate evidence), die anzeigt, daß es nur wenige brauchbare Daten gibt oder daß in den verfügbaren Studien Zufall, Bias oder Confounding nicht ausgeschlossen werden können, so daß eine kausale Interpretation nicht möglich ist.
- Keine Daten, was anzeigt, daß keine ausreichende Datenbasis vorhanden ist.
- Keine Evidenz, was anzeigt, daß in gut geplanten und gut durchgeföhrten analytischen epidemiologischen Studien keine Assoziation zwischen der Exposition und einem erhöhten Risiko für Krebs gefunden werden konnte.

Systematische Nutzung epidemiologischer Studien für die Risikoabschätzung

Von den Vorschlägen, die für die transparente Nutzung epidemiologischer Daten entwickelt wurden, ist die Konzeption von Hertz-Pannier (1995) am konkretesten (Tabelle 2). Dort werden Einstufungskriterien angegeben und ihre praktische Anwendung erläutert. Wegen des Umfangs ist dieses Konzept im Anhang dargestellt.

Tabelle 2: Zusammenfassung von Klassifikationskriterien für die Nutzung epidemiologischer Daten zur quantitativen Risikoabschätzung (aus Hertz-Pannier 1995). Die Kriterien werden im Anhang erläutert.

	Study Category		
	1	2	3
Use	Can serve as a basis for extrapolation	Can be used to check plausibility of an animal-based risk assessment	Can contribute to the weight-of-evidence determination of whether the agent is a health hazard
Criteria			
1. Moderate to strong positive association present	Necessary	Not necessary, and often this criterion is not met	If met, adds to weight of evidence for a hazard
2. Strong biases ruled out or unlikely	Necessary	Should be met, at least partially	If met, strengthens evidence regarding whether agent is or is not a hazard
3. Confounding controlled or likely to be limited	Necessary	Should be met, at least partially, or limits on confounding should be estimated	
4. Quantification of exposures linked to individuals	Necessary	Some quantification of exposures is needed, even if based on data external to study site	Usually not met
5. Monotonic dose-response relationship	Not necessary but adds certainty to risk estimates	Not necessary	May or may not be met
Summary of requirements	Criteria 1–4 should be met	Two of criteria 1–3 should be met	All other studies

Eine noch breitere Systematik wurde auf dem Workshop „Principles for Evaluating Epidemiologic Data in Regulatory Risk Assessment“ erarbeitet (Federal Focus 1996). Hier werden entsprechende Prinzipien in großem Detaillierungsgrad formuliert. Ein praktisches Ergebnis ist eine „Checkliste“, die dem Bewerter dabei helfen soll, sich auf die wesentlichen Gesichtspunkte für die Nutzbarkeit einer Studie für die Risikoabschätzung zu konzentrieren und festzustellen, ob die Studie sich zur Charakterisierung der toxischen Stoffeigenschaften oder für Dosis-Wirkungs-Beziehungen oder für beides eignet. Es sei explizit darauf hingewiesen, daß eine derartige Liste nicht zur schematischen „Auszählung“ von Punkten geeignet ist, die für oder gegen die Nutzung einer Studie sprechen. Die Autoren sind sich einig, daß derartige Bewertungen nur durch erfahrene Epidemiologen oder Regulatoren gemacht werden können und daß Listen nur als Gedächtnissstütze dienen können.

Kausale Schlüsse auf der Grundlage epidemiologischer Daten

Die Epidemiologie ist nur in der Lage, Zusammenhänge zwischen Einflußgrößen, Störgrößen und Zielgrößen aufzuzeigen. Dies ist aber noch keine Kausalität. Der Kausalitätsbegriff der Epidemiologie ist ein eher gradueller im Sinne von zunehmender Evidenz durch das Zusammentragen von Indizien. Wie weit sich diese Mosaiksteine zu einem interpretierbaren Puzzle zusammensetzen lassen, kann zum Beispiel anhand der Kriterien von Bradford Hill (1965) beurteilt werden (Tabelle 3). Diese wurden von Evans folgendermaßen präzisiert (zitiert in Ackermann-Liebrich et al. 1986 bzw. Wichmann, Kreienbrock 1992):

- Die Prävalenz oder Inzidenz der Krankheit sollte bei den Personen, die gegenüber dem als ursächlich betrachteten Faktor exponiert sind, deutlich höher sein als bei nicht exponierten Kontrollen.
- Die Exposition gegenüber dem als ursächlich betrachteten Faktor sollte bei den erkrankten Personen häufiger sein als bei den Kontrollen ohne Krankheit - wenn alle anderen Risikofaktoren konstant gehalten werden.

- In prospektiven Studien sollte die Inzidenz der Krankheit bei den Personen deutlich größer sein, die gegenüber dem als ursächlich betrachteten Faktor exponiert sind, als bei Kontrollen, die weniger exponiert sind.
- Zeitlich gesehen sollte die Krankheit der Exposition folgen, mit einer Verteilung der Inkubationszeiten, die einer logarithmisch normalverteilten Kurve entspricht.
- Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung sollte nachweisbar sein. Die Reaktion auf Expositionen gegenüber dem als ursächlich angesehenen Faktor sollte bei den Personen auftreten, die vor der Exposition diese Reaktion noch nicht gezeigt haben.
- Im Experiment sollte die Krankheit bei den Tieren, die gegenüber dem hypothetisch ursächlichen Faktor exponiert waren, häufiger auftreten als bei denjenigen, die nie exponiert wurden.
- Eliminierung oder Modifizierung der Exposition gegenüber dem als ursächlich betrachteten Faktor sollte die Inzidenz der Krankheit vermindern.
- Prävention oder Modifikation der Reaktion auf die Exposition gegenüber dem als ursächlich betrachteten Faktor sollte die Krankheit vermindern oder verhindern.

Alle Beziehungen sollten biologisch und epidemiologisch plausibel sein.

Tabelle 3: Kriterien zur Beurteilung der Kausalität auf Grund von Expositions-Wirkungs-Beziehungen aus epidemiologischen Studien
(Bradford Hill 1965)

Criteria for judging the causal significance of an exposure-effects association from epidemiologic studies

- (1) Strength
- (2) Consistency
- (3) Specificity
- (4) Temporality
- (5) Biological gradient
- (6) (Biological) Plausibility
- (7) Coherence
- (8) Experiment
- (9) Analogy

Empfehlungen für zukünftige Studien

Im Bericht des Federal Focus (1996) werden auch Empfehlungen für zukünftige Studien formuliert:

Empfehlung 1:

Epidemiologen und Regulatoren sollten eine Zusammenarbeit vereinbaren, die folgende Punkte umfaßt (a) Zugang zu den Rohdaten wo immer möglich, (b) Austausch von Protokollen und verwendeten Instrumenten der Studie, (c) Einbeziehen der Epidemiologen in das Modellieren von Dosis-Wirkungs-Beziehungen, (d) Sorgfalt und Fairnis bei Regulatoren in der Kritik an den betrachteten epidemiologischen Studien.

Empfehlung 2:

Zukünftige epidemiologische Studien sollten so geplant und finanziert werden, daß die Bedürfnisse der Regulatoren berücksichtigt werden können, einschließlich (a) unfassender Information zur Exposition (z.B. altersspezifische Expositionshistorien und Messung von wichtigen Confondern), (b) ausreichender Ressourcen für sorgfältige Dosis-Wirkungs-Analysen.

Empfehlung 3:

Epidemiologische Studiengruppen und die Gutachter, die über die Förderung entscheiden, sollten multidisziplinäre Expertise aus den Bereichen Medizin, Toxikologie, Industriehygiene, Statistik und Risikoabschätzung ebenso wie Epidemiologie mitbringen.

Empfehlung 4:

Die Verwendung von epidemiologischen Daten bei der Risikoabschätzung sollte begutachtet werden. Dabei sollten (a) die ursprünglichen epidemiologischen

Untersucher einbezogen werden, (b) die Gutachter über Kompetenz, Objektivität, ausreichend breite Erfahrung in den unterschiedlichen Anwendungsfeldern und Ausgewogenheit verfügen und (c) Gelegenheit für Kommentare durch die Öffentlichkeit gegeben werden.

Empfehlung 5:

Berichte und Publikationen der epidemiologischen Ergebnisse sollten wenn immer möglich die Bedürfnisse der Regulatoren berücksichtigen, einschließlich (a) Dokumentation der Überlegungen und Entscheidungen darüber, wie Daten für analytische Zwecke zusammengefaßt werden, (b) klare Unterscheidung zwischen Personen mit niedriger und solchen mit fehlender Exposition und (c) Angaben über das Ausmaß der durchgeföhrten Tests in multivariaten Modellen.

Beispiele für die Nutzung epidemiologischer Studien zur Risikoabschätzung

In der internationalen Literatur gibt es zahlreiche Beispiele, wie epidemiologische Daten zu Risikoabschätzung verwendet werden können. Hier sollen jedoch nur ein paar deutsche Anwendungsbeispiele angesprochen werden.

In der Ausarbeitung von Wahrendorf und Becher (1990) wird eine quantitative Risikoabschätzung für ausgewählte Umweltkanzerogene gemacht. Es werden Unit Risk-Abschätzungen auf der Grundlage epidemiologischer Studien für die Stoffe Arsen, Benzol, Nickel und Radon vorgestellt, die teilweise in die Beurteilungsmaßstäbe zur Begrenzung des Krebsrisikos durch Luftverunreinigungen (LAI 1991) eingeflossen sind. Eine Erweiterung dieser Ansätze findet sich bei Becher et al. (1995) in der Ausarbeitung zu epidemiologischen Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen. Speziell sei auf quantitative Aussagen zum Zusammenhang zwischen Passivrauchen und Lungenkrebs, die Ableitung von Unit Risks für Dioxine, Arsen und künstliche Mineralfasern sowie die Berechnung des Attributivrisikos für Radon im Westen der Bundesrepublik Deutschland hingewiesen. Schließlich soll das Symposium Quantitative Risk Accessment erwähnt werden, das 1993 in Heidelberg

stattfand (Becher 1994).

Besonders umfangreiche epidemiologische Datensätze liegen zum Lungenkrebsrisiko durch Radon vor (Übersicht in Wichmann 1994). Dieses Kanzerogen ist wegen der vergleichsweise hohen Expositionen sowohl unter Tage als auch in der Umwelt gut für die quantitative Risikoabschätzung geeignet. Die wichtigsten Studien zur Exposition unter Tage wurden von Lubin et al. (1994) zusammengefaßt. Wegen der günstigen Datenlage besteht hier die Möglichkeit, detaillierte Expositions-Wirkungs-Modelle zu konstruieren und neben Zusammenhängen zwischen der kumulativen Exposition und dem Lungenkrebsrisiko auch Aussagen zu Effekten durch die Dosisrate oder die Zeit-seit-Exposition zu machen sowie Wechselwirkungen mit anderen starken Risikofaktoren wie z.B. dem Rauchen zu bearbeiten. Hieraus lassen sich Extrapolationen in den Umweltbereich ableiten (Steindorf et al. 1995). Ferner gibt es direkte Risikoabschätzungen auf der Grundlage umweltepidemiologischer Studien zu Radon in Wohnungen (WHO 1997).

Ein Beispiel für die Nutzung epidemiologischer Daten für nicht-kanzerogene Risikoabschätzungen sind epidemiologische Studien zu Kurzzeiteffekten und Langzeiteffekten von Feinstaub. Die hierzu durchgeföhrten umweltepidemiologischen Studien liefern eine umfangreiche Datengrundlage, aus der sich ergibt, daß für Feinstaub kein Schwellenwert angegeben werden kann und eine lineare Expositions-Wirkungsbeziehung angemessen ist. Dies führt zu weitreichenden methodischen Konsequenzen (WHO 1997).

Schlußfolgerung

Es gibt ausgearbeitete Kriterien für die Planung, Durchführung und Auswertung epidemiologischer Studien (z.B. FEDERAL FOCUS 1996, Wichmann, Lehmacher 1991) sowie für 'Good epidemiological Practice' (z.B. CMA 1991). Diese Kriterien gestatten es auch, festzustellen, ob eine publizierte epidemiologische Studie als 'state of the art' eingestuft werden kann. Es besteht unter Epidemiologen wenig Dissenz im Hinblick auf die allgemeinen Prinzipien, die Schwierigkeit ist allerdings, handhabbare „Ausführungsbestimmungen“ zur Bewertung der Studien zu

formulieren. Hieran wird derzeit gearbeitet (z.B. Hertz-Pannier 1995, FEDERAL FOCUS 1996), und die Zukunft muß zeigen, wieweit die gemachten Vorschläge praktikabel sind.

Darüber hinaus ist festzuhalten, daß ein Instrumentarium für zusammenfassende Aussagen auf der Grundlage mehrerer Studien besteht. Hierzu gibt es Verfahren der Metaanalyse, des Datenpooling und der Extrapolation, die zumindest in ihren Prinzipien ebenfalls unstrittig sind (z.B. Petitti 1994).

Im Hinblick auf die Situation in Deutschland ist festzuhalten, daß wir in der Nutzung epidemiologischer Daten für regulatorische Zwecke zum Teil deutlich hinter anderen Ländern herhinken, nicht zuletzt wegen der sich erst langsam entwickelnden epidemiologischen Forschungs- und Bewertungskompetenz, nach jahrzehntelanger Vernachlässigung dieses Faches. Hier ist einiges nachzuholen, wobei wir uns aber vor allem an der laufenden internationalen Diskussion orientieren sollten - für nationale Speziallösungen besteht kein Bedarf.

Literatur

Ackermann-Liebrich, U., Gutzwiller, F., Keil, U., Kunze, M. (1986) Epidemiologie - Lehrbuch für praktizierende Ärzte und Studenten. Medication Foundation, Cham, Schweiz

Becher, H. (Guest Editor) (1994): Proceedings of the Symposium 'Quantitative Risk Assessment' December 1993, Heidelberg. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie. 25, 217 -318

Becher, H., Steindorf, K., Wahrendorf, J. (1995): Epidemiologische Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen. UBA Berichte 7/95

Bradford-Hill, A. (1965): The Environment and Disease: Association or Causation? Address to the Section of Occupational Medicine of the Royal Medical Society. Cited in Federal Focus (1996), Appendix B

CMA (Chemical Manufacturers Association) (1991): Guidelines for good epidemiological practice for occupational and environmental epidemiological research. J. Occup. Med. 33,1221-29

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1996): MAK- und BAT-Werte-Liste 1996. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 32. VCH-Verlag Weinheim

ECETOC (European Centre for Ecotoxicology and Toxicology of Chemicals) (1996): Risk Assessment for Carcinogens. ECETOC Monograph Nr. 24, Brussels

EU (European Union) (1996): Guidelines for setting specific consideration limits for carcinogens in Annex 1 of Directive G7/548/EEC - Draft 16.7.96 Commission Working Group on the classification and labelling of dangerous substances, Brussels

Federal Focus (1996): Principles for evaluating epidemiologic data in regulatory risk assessment, developed by an expert panel at a conference in London, England, October 1995. Federal Focus, Inc. Washington, DC

Graham, J.D. (ed) (1995): The Role of Epidemiology in Regulatory Risk Assessment. Elsevier Science B.V., International Congress Series No. 1092, Excerpta Medica

Hallenbeck, W.H., Cunningham, K.M. (1986): Quantitative risk assessment for environmental and occupational health. Lewis Publishers. Chelsea. USA

Hertz-Pannier, I. (1995): Epidemiology and quantitative risk assessment: a bridge from science to policy. American Journal of Public Health, 1995, 85: 484 - 491

IARC (International Agency for Research on Cancer (1987): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Overall Evaluation of Carcinogenicity, Lyon

IARC (International Agency for Research on Cancer (1995): Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans - Preamble, Lyon

LAI (Länderausschuß für Immissionsschutz) (1991): Beurteilungsmaßstäbe zur Begrenzung des Krebsrisikos durch Luftverunreinigungen. Abschlußbericht der Arbeitsgruppe 'Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen' des Länderausschusses für Immissionsschutz, MURL Düsseldorf

Layard, M.W., Silvers, A. (1989): Epidemiology in environmental risk assessment. Chapter 3 in 'The Risk Assessment of Environmental and Human Health Hazards' 157-72, J. Wiley and Sons

Lubin, J., Boice, J.D., Edling, C.H., Hornung, R., Howe, G., Kunz, E., Kusiak, A., Morrison, H.I., Radford, E.P., Samet, J.M., Tirmarche, M., Woodward, A., Xiang, Y.S., Pierce, DA. (1994): Radon and lung cancer risk: A joint analysis of 11 underground miners studies. US National Institutes of Health, publication No. 94-3644.

Neumann, H.G., Thielmann, H.W., Glebke, H.P., Greim, H., Kappus, H., Reuter, U. Vamvakas, S. Wardenbach, P. Wichmann, H.E. (1997): Vorschläge zur Änderung der Einstufung krebszeugender Arbeitsstoffe. Arbeitsmedizin, Sozialmedizin, Umweltmedizin (eingereicht)

Petitti, D.B. (1994): Meta-Analysis, Decision Analysis and Cost-Effectiveness Analysis. Oxford University Press

Shore, R.E., Iyer, V., Altshuber, B., Pasternack, B.S. (1992): Use of human data in quantitative risk assessment of carcinogens: Impact on epidemiological practice and the regulatory process. Reg. Tox. Pharm. 15, 180-211

SRU (Sachverständigenrat für Umweltfragen) (1996): Umweltgutachten 1996 - zur Umsetzung einer dauerhaft-umweltgerechten Entwicklung. Verlag Metzler-Poeschel, Stuttgart

Stara, J.F., Bruins, R.F.J., Dohrson, M.L. Erdreich, L.S., Hertzberg, R.C., Dirking, P.R., Pepelko, W.E. (1987): Risk assessment is a developing science. Approaches to improve evaluation of single chemicals and chemical mixture In: Vonk, VB et al. Methods for Assessing the effects of mixtures of chemicals. SCOPE

Steindorf, K. Lubin, J. Wichmann, H.E., Becher, H. (1995): Lung cancer deaths attributable to indoor radon exposure in West Germany. Int.J. Epidemiol. 24, 485-492

US-EPA (Environmental Protection Agency) (1986) Guidelines for Cancer Risk Assessment, Federal Register 51 (Sept. 24, 1986) 33992-34001, Washington DC

US-EPA (Environmental Protection Agency) (1996): Proposed Guidelines for Carcinogen Risk Assessment, Federal Register Vol 61 No. 79 (April 23, 1996) 17960-18011, Washington DC

US-NRC (National Research Council) (1983): Risk Assessment in the Federal Government: Managing the Process. Washington DC, National Academy Press

Wahrendorf, J., Becher, H. (1990): Quantitative Risikoabschätzung für ausgewählte Umweltkanzerogene UBA Berichte 1/90

Whittemore, A.S. (1986): Epidemiology in risk assessment for regulatory policy. J. Chron. Dis. 39, 1157-68

WHO (World Health Organization) (1987): Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional Publications. European Series No. 23. Copenhagen

WHO (World Health Organization) (1995): Methodik und Gestaltung der Aktualisierung und Revision der Luftgüteleitlinien für Europa EUR/ICP/CEH 230/A Rev.1 08625 WHO Kopenhagen

WHO (World Health Organisation) (1997): Revision of the Air Quality Guidelines for Europe. WHO Regional office Copenhagen (in press)

Wichmann, H.E. (1990): Grundsätze zur Ableitung umweltbezogener Grenzwerte aus epidemiologischen und toxikologischen Untersuchungen In: GIANI, G., REPGES, R. 'Biometrie und Informatik - neue Wege zur Erkenntnisgewinnung in der Medizin'. Medizinische Informatik und Statistik 71. Springer-Verlag

Wichmann, H.E., Lehmacher, W. (1991): Manual für die Planung und Durchführung epidemiologischer Studien. Schriftenreihe der GMDS 11, Schattauer-Verlag Stuttgart, 1-35

Wichmann, H.E., Ihme, W. (1992): Quantitative Abschätzung von Risiken durch chemische Noxen. In: Wichmann H.E., Schlipkötter H.W., Fülgraff G. (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed-Verlag Landsberg. Kapitel III-1.5.1, 1-10

Wichmann, H.E., Kreienbrock, L., (1992): Umweltepidemiologie. In: Wichmann H.E., Schlipkötter H.W., Fülgraff G. (Hrsg) Handbuch der Umweltmedizin. ecomed-Verlag Landsberg. Kapitel III-1.2, 1-20

Younes, M., Sonich-Mullin, C. (1997) Concepts of the International Programme on Chemical Safety (IPCS) in the Assessment of Risks to Human Health from Exposure to Chemicals. Int. J. Toxicol. 16, in press

Anhang: Konzeptvorschlag zur Nutzung epidemiologischer Daten für die quantitative Risikoabschätzung

Im folgenden werden die Ideen und Konkretisierungsvorschläge von Hertz Picciotto (1995) zusammengefaßt.

Vorteil epidemiologischer Daten

In der quantitativen Risikoabschätzung steht die Nutzung experimenteller Daten im Vordergrund. Dies wird damit begründet, daß epidemiologische Studien zu wenig sensitiv seien, unsichere Angaben zur Exposition verwendeten und durch Verzerrungen unterschiedlicher Art limitiert seien - kurz, daß epidemiologische Studien nicht in der Lage seien, eine kontrollierte, randomisierte, experimentelle Situation abzubilden. Andererseits sind die menschlichen Daten die einzigen, die die interessierenden Fragen zum Gegenstand haben. Die Stärke und Gültigkeit von epidemiologischer Evidenz ist häufig unterschätzt worden und die Möglichkeit, für andere Einflußgrößen zu kontrollieren, wurde vielfach ignoriert. Unter dem Strich ist der Vorteil gut durchgeföhrter Studien am Menschen bei weitem größer als der Nachteil.

Wenn tierexperimentelle Daten verwendet werden, ist die Größe des Fehlers beachtlich. Die Unsicherheit, die aus der Interspezies-Extrapolation entsteht, ist erheblich größer als die Unsicherheit, die aus unkontrollierten Verzerrungen oder Fehlern in der Expositionsquantifizierung in epidemiologischen Studien stammt. Die Extrapolation von Tierdaten nimmt ähnliche Resorptionsraten, metabolische Pfade, Raten für die Aktivierung, Detoxifizierung und Elimination an. Sie benötigt ebenfalls Annahmen über äquivalente Expositionen: Sollte die Dosis in mg/kg/Tag gemessen werden, in mg/Körperoberfläche pro Tag oder kumulativ lebenslang in mg/kg? Diese Wahl kann zu Risikoabschätzungen führen, die um einen Faktor von 10 bis 100 variieren, und die Interspezies-Skalierung ist weiterhin kontrovers. Schließlich sind es Unterschiede in den Atemraten, den Organgrößen, dem basalen Metabolismus, den Raten des Zellumsatzes und der Lebenserwartung, die die Vergleichbarkeit sehr schwierig machen. Im Gegensatz hierzu ist die Unsicherheit in epidemiologischen

Studien, die sich aus der Ungenauigkeit der Expositionsdaten ergibt, im allgemeinen deutlich kleiner. Noch geringer wirken sich andere Unsicherheiten wie confounding aus, sie betragen häufig um 10 - 50 %, aber selten mehr als einen Faktor 2 oder 3.

Ein zweiter Vorteil menschlicher Daten ist das geringere Ausmaß erforderlicher Extrapolationen. Die Exposition am Arbeitsplatz ist häufig zwei oder mehr Größenordnungen kleiner als die Dosen, die in Tierstudien verwendet werden, und Umweltkonzentrationen liegen oft nochmals ein bis zwei Größenordnungen unter den niedrigsten Arbeitsplatzkonzentrationen. Typischerweise wird daher durch die Verwendung von menschlichen Daten der Range der Extrapolation deutlich reduziert.

Drittens wird die Exposition, die in Tierversuchen verwendet wird, zwar gut kontrolliert und gemessen, sie repräsentiert aber menschliche Expositionsszenarios nur sehr bedingt. Die Exposition am Arbeitsplatz etwa beginnt im Erwachsenenleben und kann in ihrer Intensität sowohl innerhalb des Tages als auch über das Leben stark variieren. Umweltexpositionen beginnen lange vor dem Erwachsenenalter, und auch sie unterliegen Veränderungen sowohl der Umweltkonzentrationen als auch der individuellen Aktivitäten. Da unklar ist, wie man die Abweichung der Laborwelt von der realen Welt minimieren kann, werden stark vereinfachende Annahmen gemacht, um Tierexpositionen in menschliche Äquivalente umzurechnen. Der Kontext der Exposition schwankt ebenfalls beträchtlich. Das getrennte Halten männlicher und weiblicher Tiere und die Verabreichung eines einzelnen Stoffes im Labor hat wenig zu tun mit den multiplen Expositionen über verschiedene Pfade (Luft, Nahrung, Wasser, etc.), auf denen Chemikalien über die Lunge, den Magen-Darmtrakt, die Haut u.s.w. in den Körper eindringen.

Viertens ist die genetische Vielfalt und Variabilität in einer menschlichen Studie besser repräsentiert als in einer tierexperimentellen Studie. Der gewählte Stamm von Nagern kann überempfindlich auf den Stoff sein, der getestet wird, was zu einer Überschätzung der menschlichen Risiken führt, oder er kann überresistant sein, was zu einer Unterschätzung führt. Darüber hinaus ist bei Assays, die einzelne Chemikalien testen, der Einfluß anderer exogener Expositionen auf das

kanzerogene Potential der Substanz unbekannt. Da endogene und exogene Faktoren die Suszeptibilität gegenüber einer Krankheit verändern, ist das kontrollierte Experiment mit einzelnen Stämmen von ein oder zwei Spezies, die gegenüber einer Chemikalie exponiert werden, in seiner Verallgemeinerbarkeit im Vergleich zu vernünftig dimensionierten menschlichen Studien stark eingeschränkt.

Epidemiologische Daten haben bekanntermaßen ebenfalls ihre Limitationen, ferner sind sie häufig nicht verfügbar. Deshalb werden für Zwecke der Regulation gute Humandaten bevorzugt, wenn diese aber nicht vorhanden sind, werden tierexperimentelle Daten herangezogen. Dieses Konzept hat sich bewährt und soll nicht in Frage gestellt werden.

Rahmen für die standardisierte Klassifizierung epidemiologischer Studien

Beschreibung des Rahmens

Mit der Regulation befaßte Gremien haben normalerweise für ihre Arbeit Kriterien aufgestellt, in denen wünschenswerte Attribute epidemiologischer Studien aufgeführt sind. In der Regel gibt es aber keine klaren Kriterien, wie man epidemiologische Daten zur Dosis-Wirkungs-Abschätzung nutzen soll. Basierend auf empirischen Erfahrungen in diesem Bereich wird deshalb der folgende Vorschlag gemacht, um die Unsicherheit zu reduzieren, die Konsistenz zu erhöhen und damit die Glaubwürdigkeit zu verbessern. Die Struktur des Konzepts ist in Tabelle 1 zusammengefaßt.

Epidemiologische Daten können auf drei Arten Input für die Risikoabschätzung liefern. Für einige Studien, die als Studien der Kategorie 1 bezeichnet werden sollen, kann eine Dosis-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden. Diese kann dann verwendet werden, um regulatorische Standards zu setzen, entweder am Arbeitsplatz oder in der Umwelt. Für andere Studien, einschließlich vieler negativer Studien, sind die Daten hierfür nicht ausreichend, Sie können aber benutzt werden, um tierexperimente Risikoabschätzungen auf Plausibilität zu prüfen. Diese Studien werden im folgenden als Studien der Kategorie 2 bezeichnet. Die Kategorie 3 umfaßt

solche Studien, die nichts zur Dosis-Wirkungs-Abschätzung beitragen können, die aber zur Beschreibung der toxischen Stoffeigenschaften (hazard identification) herangezogen werden können.

Jede Studie wird anhand der folgenden Kriterien eingestuft:

Kriterium 1:

Zwischen der Erkrankung und dem angeschuldigten Stoff besteht eine starke oder mittelstarke positive Assoziation, die statistisch stabil ist .

Kriterium 2:

Die Studie ist insgesamt von hoher Qualität (d.h. größere Verzerrungen in der Selektion, im Follow-up etc. können ausgeschlossen werden).

Kriterium 3:

Es liegt kein wesentliches unkontrolliertes Confounding durch andere Expositionen oder Lebenstilfaktoren vor.

Kriterium 4:

Die Expositionen sind quantitativ gut charakterisiert, lassen sich den Individuen in der Studie zuordnen und sind ausreichend variabel

Kriterium 5:

Es liegt Evidenz für eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Exposition und Zielgröße vor.

Implementierung der Kriterien

zu Kriterium 1:

Für Studien der Katerogie 1 ist eine positive Assoziation mit vernünftiger statistischer Genauigkeit erforderlich. Wenn das Risiko bei den Exponierten im Vergleich zu den nicht Exponierten nur geringfügig erhöht ist, kann Kriterium 1 immer noch erfüllt sein, sofern eine Untergruppe mit höherer oder längerer Exposition ein klar erhöhtes Risiko zeigt. Zusätzlich mag es außergewöhnliche Umstände geben, in denen das Risiko hoch ist, aber nicht sehr genau, obwohl externe Daten eine Kausalinterpretation ermöglichen. Auch in solch einem Fall mag man das Kriterium als erfüllt ansehen. Studien, die Kriterium 1 nicht erfüllen, fallen in Kategorie 2. Sehr gute Studien, die entweder keine positive Assoziation finden oder eine, die nur unwesentlich von der Nullassoziation verschieden ist, können verwendet werden um die Plausibilität von Risikoabschätzungen zu überprüfen, die auf tierexperimentellen Daten beruhen.

zu Kriterium 2:

Die Qualität einer Studie umfaßt die Angemessenheit des Studiendesigns, die Kontrolle für mögliche Quellen von Bias, eine angemessene statistische Auswertung, eine Adjustierung für Confounder, Validität der Expositionsmessungen und der Zielgrößen, einen adäquaten Studienumfang usw.

Berufsepidemiologische Studien sind wegen der vergleichsweise hohen Expositionen am Arbeitsplatz von besonderem Interesse. Bei ihnen ist darauf zu achten, daß die Länge und die Altersverteilung des Follow-up im Vergleich zur Latenzperiode der Erkrankung ausreichend groß ist. Ferner ist auf die angemessene Verwendung der Expositionsdaten zu achten (wurden diejenigen mit extrem kurzer oder niedriger Exposition oder einer niedrigen Wahrscheinlichkeit für Exposition angemessen ausgeschlossen?).

Der Studienumfang und die damit zusammenhängende Präzision haben eine

besondere Bedeutung in Berufskohortenstudien. Eine Studie mit wenigen Arbeitern oder wenigen Personenjahren kann eine größere Power und Präzision haben als eine größere Studie, wenn die erwartete Zahl von Verstorbenen größer ist, was z.B. dadurch möglich ist, daß man eine ältere Altersverteilung oder eine größere Prävalenz anderer Faktoren hat, die die Krankheit begünstigen. Ebenso können kleine Studien mit hoher Exposition mehr Power haben als große Studien mit niedriger Exposition. Verzerrungen können sich aus unangemessenen oder schlecht definierten Selektionskriterien bei der Festlegung einer Kohorte ergeben; wenn die Sicherung der Diagnose differenziell im Hinblick auf die Exposition ist (oder die Sicherung der Exposition differenziell für die Diagnose); wenn das Follow-up inadäquat im Hinblick auf Latenzzeiten ist; wenn systematische Fehler in den Expositionsdaten vorliegen, die aus betrieblichen Unterlagen entnommen werden usw. Unvollständiges Follow-up kann ein Problem sein, speziell wenn es mit der Dauer der Beschäftigung zusammenhängt. Da Expositionsindizes üblicherweise unabhängig vom Vitalstatus konstruiert werden, ist eine differentielle Mißklassifikation meist unwahrscheinlich. Nicht differentielle Mißklassifikation führt häufig zu einer Verzerrung zur Null hin. Jedoch, wenn Exposition in Kategorien ausgedrückt wird und eine Fehlzuordnung in weiter entfernte Kategorien auftritt, ist auch eine Verzerrung weg von der Null möglich. Je häufiger und weiter verbreitet die in der Studie verwendeten Expositionsmessungen sind, desto unwahrscheinlicher ist es, daß die Mißklassifikation einen substantiellen Bias hervorruft.

Es sollte betont werden, daß keine epidemiologische Studie perfekt ist, daß es aber andererseits sehr unwahrscheinlich ist, daß gut durchgeführte Studien zu starken Verzerrungen im Effektmaß führen. Trotzdem, bei kleinen Effekten, (d.h. relativen Risiken unter 2) sind die Studien nur verwendbar, wenn die Wahrscheinlichkeit für Verzerrungen darunter liegt. Gegebenenfalls sollte die abgeschätzte Höhe des Bias in die quantitativen Aussagen einfließen.

zu Kriterium 3:

Die Bedingung, daß substantielles Confounding ausgeschlossen werden kann, kann z.B. bei beruflichen Mortalitätsstudien schwer zu erfüllen sein, da Informationen über

Verhaltensfaktoren häufig nicht vorliegen. Um jedoch eine größere positive Assoziation durch Confounder zu erklären, muß die Confoundercharakteristik der exponierten Gruppe deutlich von derjenigen der nichtexponierten Gruppe abweichen. Dies ist möglich, wenn zB ein externer Vergleich zw.ischen einer Berufsgruppe und der Allgemeinbevölkerung durchgeführt wird. Dennoch, selbst für so starke Risikofaktoren wie Zigarettenrauchen in Lungenkrebsstudien ist es unwahrscheinlich, daß relative Risiken von 1,5 oder 2 sich völlig durch Raucheffekte erklären lassen. Dieses Ergebnis, das der Intuition widerspricht, ergibt sich daraus, daß das Rauchverhalten nicht sehr stark innerhalb von Geschlechts-, Alters- und Zeitkategorien schwankt. Schwächere Risikofaktoren für eine Krankheit, wie Ernährungsdeterminanten für Krebs, erzeugen mit noch geringerer Wahrscheinlichkeit ein Confounding, das nicht vernachlässigbar ist. Das gleiche gilt, wenn Analysen interne Vergleiche verwenden, entweder mit einer nicht exponierten Referenzgruppe, die im selben Bereich angestellt ist oder wenn verschiedene Expositionsniveaus miteinander verglichen werden. In diesen Fällen werden Lebensstildifferenzen noch unwahrscheinlicher, so daß direkte Daten zum Confounding oft nicht erforderlich sind, damit Kriterium 3 erfüllt wird.

Wo andere Arbeitsplatzexpositionen vorhanden sind, von denen bekannt ist, daß sie mit der interessierenden Zielgröße in Verbindung stehen können, sind genauere Informationen zum Confounding erforderlich, speziell da berufliche Expositionen manchmal innerhalb einer Kohorte stark korreliert sind.

Confounding ist plausibel, wenn die Effektmaße niedrig sind (Relative Risiken unter 2), jedoch können oft quantitative Aussagen zur Stärke des potentiellen Confounding gemacht werden. Darüberhinaus ist die Anwesenheit anderer Expositionen, die keine nachgewiesene Assoziation mit der Zielgröße haben, nicht als Nachweis für Confounding zu verstehen.

zu Kriterium 4:

Zumindest grobe Messungen der Exposition sind erforderlich, um eine Dosis-Wirkungs-Beziehung aufstellen zu können. Bei Berufs- oder Umweltstudien sind die

Messungen selbst fast immer ökologisch (d.h. die Exposition ist nicht individuell über persönliches Monitoring oder Biomonitoring gemessen worden, sondern in der Umgebung der Person, z.B. einem Bereich der Fabrik). Zusätzlich vorhandene individuelle Informationen zur Arbeitsgeschichte (Beruf, Abteilung etc.) und Zeiten der Einstellung sind aber geeignet, um als Schätzung der individuellen Exposition während eines Zeitabschnitts zu dienen. Weil Lücken in der Messung der Exposition auftreten, ist eine gewisse Extrapolation und Interpolation unvermeidlich. Die zukünftige Verwendung von Markern der inneren Exposition mag diese Situation verbessern, aber diese Daten sind derzeit kaum verfügbar. Fast alle beobachtenden Studien verwenden daher Annäherungen für die Messung der Exposition (z.B. wird die Ernährungserhebung für die letzte Periode oftmals als Surrogatmaß für das lebenslange Ernährungsverhalten in Studien zum Zusammenhang zwischen Krebs und Ernährung verwendet).

Zwischen einer groben Definition der Exposition (exponiert oder nicht) und Angaben zur Expositionshöhe für jedes Jahr und für jeden Arbeiter liegt eine große Bandbreite von Ansätzen, die qualitative Expositions niveaus (niedrig, mittel, hoch), wenige Meßwerte, die allen Arbeitern zugeordnet werden, oder breite Arbeitskategorien umfaßt. Messungen am Arbeitsplatz können für die Studienpopulation fehlen, aber für eine Fabrik mit ähnlichen Arbeitsprozessen vorliegen bzw. nur in einer von mehreren Fabriken, in denen die Studie durchgeführt wurde. Solche Studien fallen in die Kategorie 2, solange sie ansonsten gut durchgeführt sind. Ähnliches gilt, wenn Expositionsmessungen nicht mit der individuellen Berufsanamnese über die Art des Berufs oder die Abteilung verknüpft werden können sondern nur Angaben über die Dauer der Anstellung vorhanden sind. Auch in diesen Fällen fällt die Studie üblicherweise in Kategorie 2.

zu Kriterium 5:

Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung, die einen monotonen Anstieg des Risikos mit ansteigender Exposition aufweist, unterstützt die Aussagekraft einer Studie. Es ist aber nicht immer erforderlich, daß die Dosis-Wirkungs-Beziehung monoton ist. Wenn z.B. ein Stoff in hoher Konzentration vermehrt zu kardiovaskulären Todesursachen

führt, die eine kürzere Latenzzeit als Krebs haben, dann kann die Dosis-Wirkungs-Beziehung für Krebs bei hohen Expositionen abfallen. Ferner kann die Dosis-Wirkungs-Beziehung durch den Healthy Worker Survivor Effect verändert sein, und das Kontrollieren für diese Verzerrung ist nicht einfach.

Eine monotone Dosis-Wirkungs-Beziehung mag auch dadurch verhindert werden, das Confounding differenziell für die Exposition ist, wenn substantielle Fehler in der Messung vorliegen, wenn die Dauer als Surrogat für die kumulative Exposition verwendet wird, oder wenn der Range der Exposition zu eng ist.

In all diesen Fällen ist eine monotone Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht als Voraussetzung für die Kategorie 1 anzusehen, und das Verlassen auf einen Trendtest ist nicht angemessen. Schließlich, wenn die publizierten Daten keine Aussage über mehrere Dosisgruppen machen, kann eine Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht aufgestellt werden. Trotzdem ist eine Einstufung nach Kategorie 1 möglich, wenn mittlere Expositionsabschätzungen vorhanden sind.

Diskussion des Rahmens

Ein Einwand gegen den oben vorgestellten Rahmen könnte sein, daß gut durchgeführte negative Studien bestraft zu werden scheinen, weil sie in Kategorie 2 eingestuft werden. Dem kann entgegengehalten werden, daß, anders als in der gegenwärtigen Regulationspraxis, derartige Studien in dem vorgeschlagenen Konzept nicht vernachlässigt werden. Studien der Kategorie 2 spielen schließlich eine wichtige Rolle, wenn tierexperimentelle und menschliche Daten gemeinsam bewertet werden. Zweitens übersieht dieser Einwand den Zweck der Kriterien, die ja keinerlei Werturteil darstellen: Studien der Kategorie 1 haben durchaus nicht immer eine höhere Qualität als Studien der Kategorie 2, sie sind jedoch als Basis für Extrapolationen besser geeignet. Eine sehr gut durchgeführte Studie kann trotzdem inadäquate Daten für die Extrapolation liefern, wenn keine Assoziation zwischen Exposition und Krankheit gefunden wurde. Auf der anderen Seite bedeutet das Fehlen von Studien der Kategorie 1 nicht, daß ein Stoff nicht kanzerogen für den Menschen ist. In diesem Fall braucht man zusätzliche tierexperimentelle Evidenz.

Die angegebenen Kriterien sind als Empfehlungen gedacht, nicht als strenge Regeln. In der Vergangenheit wurden Risikoabschätzungen auf der Grundlage epidemiologischer Daten arbiträr durchgeführt, wobei es eine Tendenz gab, Dosis-Wirkungs-Abschätzungen anhand simpler Algorithmen aufzustellen. Ziel der vorgeschlagenen Kriterien ist es, die Konsistenz der Vorgehensweise zu verbessern, aber nicht, Starrheit einzuführen. Jedes Kriterium sollte im Detail betrachtet werden und das Gesamtziel muß es sein, einen verlässlichen Prozeß zu haben, der dazu führt, daß die adäquaten Schlußfolgerungen aus den vorhandenen Daten gezogen werden. Man sollte nicht die Illusion haben, daß dieser Prozeß mechanisch durchgeführt werden kann.

Adverse Effekte als humantoxikologisches Problem

W. Schimmelpfennig

Die Problematik der adversen Effekte wird hier auschließlich aus *humantoxikologischer* Sicht erörtert, d.h. hinsichtlich von Reaktionen des *menschlichen* Organismus auf Umwelteinflüsse hin. Das Methodeninventar der *experimentellen* Toxikologie sowie die Nutzung experimenteller Ergebnisse für die Belange der *regulatorischen* Toxikologie unter Einbeziehung von (Un-)Sicherheitsfaktoren ist nicht Gegenstand der Betrachtungen. An dieser Stelle sollen Überlegungen zur Definition und Bewertung von Humandaten aus epidemiologischen Studien und ggf. Einzelfallbeobachtungen unter dem Aspekt der adversen Effekte behandelt werden.

1. Definition und Einteilung

1.1 Effekte, Effekt-Biomonitoring

Seit etwa 20 Jahren existieren z.T. verschiedene Definitionen des Effekts, des biologischen Effekts bzw. der Biomarker des Effekts.

Zunächst soll auf eine unterschiedliche Deutung und Handhabung des Begriffs „Effekt“ hingewiesen werden: Einerseits wird Effekt als Einfluß/Aktion/Einwirkung von außen angesehen, zum anderen aber auch als Resultante/Ausdruck/Marker bzw. Biomarker/Indikator dessen, d.h. einer Einwirkung, betrachtet. Alle nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die letztgenannte Interpretation.

Ein Effekt ist in erster Linie als biologische Veränderung aufzufassen, wobei effect nicht gleichzusetzen ist mit response. Response bezeichnet den Anteil der Bevölkerung, der einen definierten Effekt zeigt; response ist die Inzidenzrate eines Effekts.

(WHO-EHC 6/1978)

Zu einer ähnlichen Betrachtungsweise kommt 1996 die Humanbiomonitoring-Kommission des Umweltbundesamtes, indem sie als Effekt oder Wirkung (in der Arbeitsmedizin: Beanspruchung) jede mit Biomonitoring-Verfahren meßbare Änderung eines biologischen Parameters, die aus einer Exposition bzw. Belastung resultiert, definiert.

(Human-Biomonitoring-Kommission 1996)

Diese allgemeinste Begriffsbestimmung kann durch weiterreichende Definitionen spezifiziert werden:

A biological effect is defined as a biochemical, functional or structural change resulting from the reaction of the organismus to the exposure.

(Bernard and Lauwers 1986)

A biological marker of effect may be an indicator of an endogenous component of the biological system, a measure of the functional capacity of the system, or an altered state of the system that is recognized as impairment or disease.

(Committee on Biological Markers of the National Research Council 1987)

Das Beanspruchungs- oder Effektbiomonitoring erfaßt die durch Umweltfaktoren im menschlichen Organismus hervorgerufenen Wirkungen über molekulare, biochemische, immunologische oder zytogenetische Effektparameter in biologischem Probenmaterial.

(Eis 1997)

Es gibt noch detailliertere und umfassendere Definitionen:

Effektbiomarker sind meßbare biochemische, physiologische, Verhaltens- oder andere Alterationen eines Organismus, die - abhängig von ihrem Ausmaß (magnitude) - anerkannt werden können als mit einer anerkannten oder möglichen Gesundheitsstörung oder Krankheit assoziiert.

Effektbiomarker können benutzt werden, um entweder präklinische Veränderungen (alterations) oder adverse Gesundheitseffekte, die durch eine externe Exposition und eine Absorption eines chemischen Stoffes hervorgerufen werden, zu dokumentieren. Daher trägt die Kopplung von Biomarkern zwischen Exposition und Effekt zur Definition von Dosis-Wirkungs-Beziehungen bei.

(WHO-EHC 155/1993)

Die hier erörterten Biomarker werden überwiegend als Zwischenglied zwischen äußerer und innerer Exposition einerseits *und* manifester expositionsbedingter Gesundheitsstörung oder Krankheit andererseits eingeordnet:

It must be emphasized that there is a continuum between markers of exposure and markers of health status....

A biological marker of an effect or response, then, can be any change that is qualitatively or quantitatively predictive of health impairment or potential impairment resulting from exposure. An effect is defined as: an actual health impairment or (by general consensus) recognized disease; an early precursor of a disease process that indicates a potential for impairment of health; or an event peripheral to any disease process but correlated with it and thus predictive of development of impaired health.

(Committee on Biological Markers of the National Research Council 1987)

...an mediator of events in a continuum between exposure to a xenobiotic substance and resultant disease.

(Schulte and Mazzuckelli 1991)

Biomarkers of effect are frequently surrogate for events on the exposure-disease continuum...

The most useful markers of effect are the earliest events on the pathway to the development of a disease state. Such markers may allow intervention in the disease process before it becomes irreversible.

(Ward and Henderson 1996)

1.2 Non-adverse und adverse Effekte

Seit etwa 1975 gibt es Versuche , non-adverse von adversen Effekten zu unterscheiden.

Non-adverse Effekte (non-harmful effects, effects as such)

Non-adverse Effekte sind nur funktionelle Alterationen; Veränderungen in Morphologie, Wachstum, Entwicklung und Lebenserwartung liegen nicht vor.

Die funktionellen Veränderungen haben folgende Charakteristik:

- Sie verursachen keine Beeinträchtigung der funktionellen Kapazität oder der Fähigkeit, zusätzlichen Stress zu kompensieren.
- Sie sind reversibel nach Expositionskarenz.

- Sie steigern nicht die Empfindlichkeit (Suszeptibilität) des Organismus gegenüber anderen schädigenden Einflüssen aus der Umwelt.

(Committee for the Working Conference ... 1975)

Adverse Effekte (nachteilige, gesundheitlich abträgliche, abnormale, pathologische, unerwünschte, nicht akzeptierbare, nicht tolerierbare Effekte; Gesundheitsbeeinträchtigungen)
Adverse Effekte hingegen werden -wie folgt- definiert:

- Sie verursachen eine Schädigung der funktionellen Kapazität (definiert durch anatomische, physiologische, biochemische und Verhaltensparameter oder in einer Abnahme der Fähigkeit, zusätzlichen Stress zu kompensieren).
- Sie sind irreversibel während der Exposition oder nach Karenz.
- Sie steigern die Suszeptibilität des Organismus gegenüber anderen schädigenden Einflüssen aus der Umwelt.

(Committee for the Working Conference ... 1975)

Nach 20 Jahren hat sich die Begriffsbestimmung praktisch nicht verändert (WHO-EHC 170/1994):

Es liegen Veränderungen in Morphologie, Physiologie, Wachstum, Entwicklung oder Lebenserwartung eines Organismus vor, die eine Beeinträchtigung der funktionellen Kapazität oder der Kompensationskapazität für zusätzlichen Stress oder eine Zunahme der Suszeptibilität gegenüber schädlichen Effekten oder anderen Umwelteinflüssen bewirken.

Es hat auch den Versuch einer statistischen Definition gegeben (WHO-EHC 6/1978):

Adverse Effekte liegen - bei gegebener Exposition - vor, wenn die beobachteten Veränderungen

- statistisch signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe sind und *außerhalb* der Limits ($m \pm 2s$) generell akzeptierter „Nominalwerte“ liegen
- statistisch signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe sind und *innerhalb* der Grenzen allgemein akzeptierter Normalwerte liegen, aber für eine längere Zeit nach Expositions karenz persistieren
- statistisch signifikant ($p < 0,05$) im Vergleich zu einer Kontrollgruppe sind und *innerhalb* „normaler“ Grenzen liegen, aber unter funktionellem oder biochemischem Stress manifest werden.

Die hier zitierten Definitionen treffen überwiegend für tierexperimentelle Belange zu, wenngleich gewiß auch an eine prinzipielle Übertragbarkeit auf den menschlichen Organismus gedacht worden ist, ohne dies aber im einzelnen oder konkreten Fall festzulegen. In Anbetracht unzureichender Erkenntnisse und Konventionen wurde bereits im Jahre 1975 vorgeschlagen, 3 Typen von adversen Effekten voneinander abzugrenzen (WHO-Technical Report Series 571/1975):

- Effekte, die allgemein anerkannt sind (agreed by general consensus) als *advers* (z.B. Lärm: offenkundige Senke im Audiogramm; Blei-Exposition: Delta-Aminolävulinsäure-Ausscheidung von 20 mg/l)
- Effekte, die als *advers* betrachtet werden, obwohl ein adäquater epidemiologischer Beweis nicht verfügbar ist (z.B. Lärm: zeitweilige Hörschwelleabwanderung; Blei-Exposition: subklinische Abnahme der Nervenleitgeschwindigkeit)

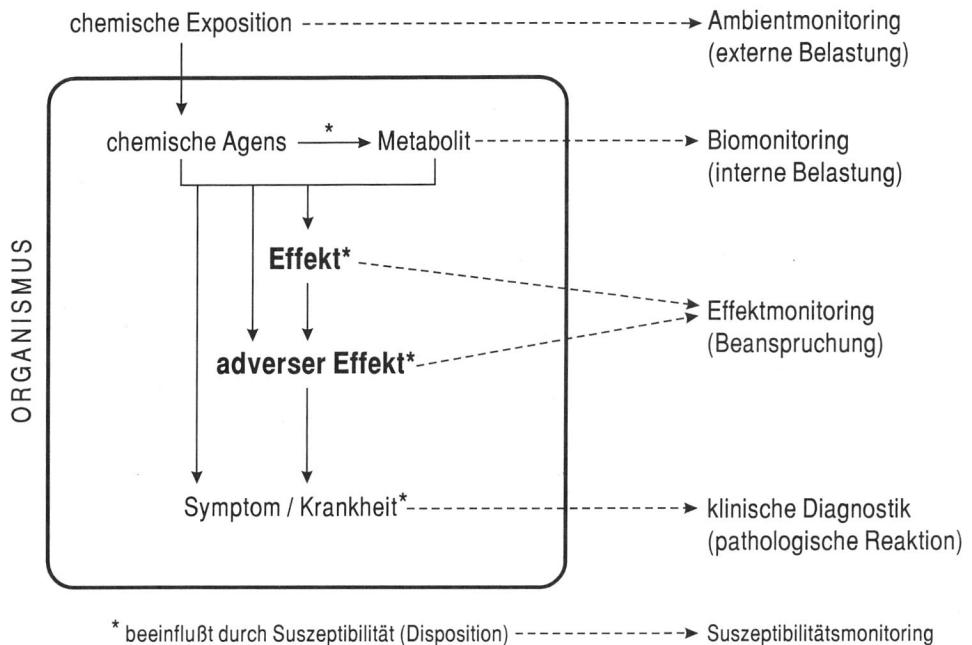


Abbildung 1:
Effekt, adverser Effekt und Symptom/Krankheit unter Berücksichtigung der Suszeptibilität sowie entsprechendes Erfassungsregime

- Effekte, die möglicherweise in Beziehung zur Exposition und zu Gesundheitsstörungen stehen, worüber es aber keinen Konsensus gibt (z.B. Lärm: Beziehung zur Presbyakusis; Blei-Exposition: Veränderungen in der Hydroxyindolessigsäure-Ausscheidung)

Die Zusammenhänge zwischen Exposition, Effekt, adversem Effekt, Symptom/Krankheit und dem adäquaten Erfassungsregime (Monitoring, Diagnostik) veranschaulicht schematisch Abbildung 1.

Kritische Effekte

Gelegentlich wird der Begriff „kritischer Effekt“ benutzt. Darunter wird der adverse Effekt (oder die adversen Effekte) verstanden, der (die) am besten für die Bestimmung der tolerablen Zufuhr (= Aufnahme einer Substanz, die bei lebenslanger Zufuhr kein nennenswertes gesundheitliches Risiko verursacht) geeignet ist (sind) (WHO-EHC 170/1994).

Allerdings sind auch hier wiederum die Auswahlkriterien festzulegen.

2. Bedeutung adverser Effekte für die experimentelle und regulatorische Toxikologie

Wenngleich der konkrete toxikologische oder klinische Inhalt des Begriffs „advers“ durchaus nicht unstrittig ist, wird in der *experimentellen* Toxikologie und in der *regulatorischen* Toxikologie so verfahren, als existierten eindeutige und konsensuale Erkenntnisse und Regularien über die Definition der *Adversität* eines Effektes.

In der experimentellen Toxikologie und in der Epidemiologie werden No-observed-adverse-effect-level (NOAEL) und Lowest-observed-adverse-effect-level (LOAEL) ermittelt. Diese Begriffe werden hier in Anlehnung an die WHO (WHO-EHC 170/1994) wiedergegeben.

2.1 No-observed-adverse-effect-level (NOAEL)

Der NOAEL ist die größte Konzentration (oder der höchste Gehalt) einer Substanz, ermittelt im Experiment oder durch Beobachtung (Vergleich mit Kontrollpopulationen), die keine nachweisbare adverse Alteration von Morphologie, funktioneller Kapazität, Wachstum, Entwicklung oder Lebenserwartung des Zielorganismus unter definierten Expositionsbedingungen verursacht.

Veränderungen von Morphologie, funktioneller Kapazität, Wachstum, Entwicklung oder Lebenserwartung des Zielorganismus, die nachgewiesen werden können, werden nicht als advers bewertet.

Eine ähnliche Definition findet sich in den WHO-Guidelines for drinking-water quality (1993): NOAEL als höchste Dosis oder Konzentration eines chemischen Stoffes in einer Einzelstudie, gefunden in einem Experiment oder durch Beobachtung, die keinen nachweisbaren adversen Gesundheitseffekt verursacht.

2.2 Lowest-observed-adverse-effect-level (LOAEL)

Der LOAEL ist die geringste Konzentration (oder der niedrigste Gehalt) einer Substanz, ermittelt im Experiment oder durch Beobachtung (Vergleich mit Kontrollpopulationen), die

eine nachweisbare adverse Alteration von Morphologie, funktioneller Kapazität, Wachstum, Entwicklung oder Lebenserwartung des Zielorganismus unter definierten Expositionsbedingungen verursacht.

Oder verkürzt in den WHO- Guidelines for drinking-water quality (1993):

LOAEL als geringste beobachtete Dosis oder Konzentration einer chemischen Substanz, bei welcher ein nachweisbarer adverser Gesundheitseffekt auftritt.

Außerdem ist es üblich, unter Verzicht auf den Adversitätsbegriff einen **No-observed-effect-level (NOEL)**, ggf. auch einen **Lowest-observed-effect-level (LOEL)** zu bestimmen und anzugeben:

2.3 No-observed-effect-level (NOEL)

Der NOEL ist die größte Konzentration (oder Gehalt) einer Substanz, ermittelt im Experiment oder durch Beobachtung (Vergleich mit Kontrollpopulationen), die keine Alterationen von Morphologie, funktioneller Kapazität, Wachstum, Entwicklung oder Lebenserwartung des Zielorganismus unter definierten Expositionsbedingungen verursacht.

In der regulatorischen Toxikologie dienen die Erkenntnisse der experimentellen und epidemiologischen Forschung als Grundlage für die Risikobewertung und Standardsetzung (Richt-, Grenz-, Interventions- u.a. Werte).

Hier kommt es entscheidend darauf an, durch die eine wissenschaftlich begründete Auswahl belastbarer toxikologischer und epidemiologischer Daten ein möglichst effizientes Schutzniveau zu begründen und dem zentralen Vorsorgegedanken gerecht zu werden. Mit NOAEL und LOAEL werden die Kerndaten für das weitere nachvollziehbar und transparent gestaltete regulatorische Procedere bereitgestellt.

Zum Beispiel ist der NOEL Ausgangspunkt für die Ableitung von ADI (acceptable daily intake) - Werten:

$$\text{ADI} = \frac{\text{NOEL}}{\text{Sicherheitsfaktor(en)}}$$

Die Grenz- bzw. Richtwerte für Kontaminanten im Trinkwasser sowie in der Außen- und Innenraumluft werden auf der Basis von NOAEL/NOEL oder LOAEL/LOEL abgeleitet.

Dabei wird in praxi nicht immer zwischen NOAEL und NOEL unterschieden, zumal die experimentellen Ausgangsdaten häufig diese Begriffe nicht scharf voneinander trennen.

Hinzu kommt als wesentlicher Grund, daß es bis heute keine verlässlichen Vereinbarungen über eine Differenzierung der Begriffe „Effekt“ und „adverser Effekt“ gibt.

3. Unterscheidung zwischen Effekten und adversen Effekten

Vor etwa 20 Jahren wurde der Terminus „Effekt“ um das Prädikat „advers“ erweitert (WHO- Technical Report Series 571/1975 „Early detection of health impairment in occupational exposure to health hazards“; WHO-EHC 6/1978 „Principles and methods for evaluation the toxicity of chemicals“).

Leitgedanke dafür mag die Überlegung gewesen sein, daß es Effekte unterschiedlicher Ausprägung gibt, die einer weiteren graduellen Abstufung bedürfen. Die dazu vielfach

vorgetragenen theoretischen Erwägungen sind auch plausibel. Ob die experimentelle Toxikologie oder die regulatorische Toxikologie für diese Begriffsentwicklung in erster Linie verantwortlich war, ist nicht mehr genau zu bestimmen. Aus heutiger Sicht kann man feststellen, daß dieses erweiterte Konzept für die regulatorische Praxis keine Vorteile gebracht hat, weil umweltbedingte Expositionen eher ein Wirkungskontinuum (fließende Übergänge) erzeugen, in dem zwischen Effekt (als solchem, nicht-advers) und adversem Effekt keine eindeutige Trennlinie nachweisbar wird (quantitatives oder/und qualitatives Phänomen?) - wenn sie überhaupt realiter existiert.

Differentiation between „nonadverse“ and „adverse“ effects requires considerable knowledge of the importance of reversible changes and subtle departures from „normal“ physiology and morphology ...

(WHO-EHC 6/1978)

Wir kommen auch nicht weiter in der Abklärung des Problems, wenn wir als Gegensatz zum adversem Effekt den 'no-adverse'-Effekt oder den 'no-effect-level' konstruieren, wie dies geschehen ist. Hier haben einige Nichtmediziner.....grundlegende medizinische Kenntnisse vermissen lassen.

(Valentin und Schaller 1981)

Often it is not known à priori whether the biological effects as such have certainly or probably to be regarded as „adverse“....One may expect that in the future the health significance (i.e. either adverse or non-adverse) will be established....In practice designation of the adjective „adverse“ can often only be made à posteriori.

(Zielhuis and Henderson 1986)

In den letzten zwei Jahrzehnten haben sich in der Bewertung von „Effekt“ und „adverser Effekt“ keine prinzipiell neuen Aspekte ergeben. Der Adversitätsbegriff wurde praktisch nicht essentiell weiterentwickelt. Bis heute gibt es keine belastbaren, zitierfähigen Konventionen bezüglich eindeutiger Differenzierungskriterien, bezogen auf Organe und Organsysteme. Das trifft besonders für die Humantoxikologie zu. Die entscheidenden humantoxikologischen Fragen zur Wirkungskette „Was ist (nur) ein Effekt, was ist (darüber hinaus) ein adverser Effekt und was ist (bereits) ein Krankheitssymptom“ können nicht schlüssig beantwortet werden. Die Kommentare und Verlautbarungen zu diesem Thema befassen sich im wesentlichen mit allgemeinen theoretischen Definitionen und Vorschlägen (s.o.), ohne jedoch im Einzelfall bezüglich bestimmter Organe und Organsysteme konkrete Angaben zu den Begriffsinhalten zu machen. Zuletzt wurde 1993 in den WHO-Environmental Health Criteria 155 „Biomarkers and Risk Assessment: Concepts and Principles“ zu dieser Thematik Stellung genommen. Auch in dieser IPCS-Verlautbarung wird der Begriff „Effekt“ offensichtlich in einer weitgefaßten Definition bis hin zum Synonym für ein in der täglichen klinischen Praxis beobachtetes Krankheitssymptom gebraucht. Effektbiomarker werden allgemein als Biomarker der Toxizität seitens der verschiedenen Organe bzw. Organsysteme betrachtet, ohne daß der Versuch einer abgestuften Differenzierung vom „reinen“ Effekt bis zum eindeutigen Krankheitssymptom unternommen wird.

Im Hinblick auf das Immunsystem und die Kanzerogenität/Mutagenität wurden neue Indikatoren (Effekte/adverse Effekte) entwickelt. Wenn organ- oder systembezogene Indikatoren angegeben werden, wird in der Regel aber nicht dezidiert zu deren Effekt- oder Krankheitswert Stellung genommen.

Wenngleich für alle drei o.g. Entscheidungsfragen eine sachliche Antwort schwerfällt, so sollte doch aus pragmatischen Erwägungen heraus versucht werden, sich dahingehend zu einigen, was kein adverser Effekt mehr ist bzw. wo bereits ein Symptom- bzw. Krankheitsverdacht geäußert werden muß. Letztlich geht es um die Frage, wo die Grenze oder -besser- der Grenzbereich zwischen Gesundheit und Krankheit liegt.

Unter Würdigung des bisherigen Wissensstandes wird daher vorgeschlagen,

- von einer Differenzierung „Effekt“ vs. „adverser Effekt“ künftig abzusehen und nur noch den Terminus „adverser Effekt“ (weil international eingeführter Begriff) zu benutzen und
- eine Abgrenzung „adverser Effekt“ vs. „Krankheits(früh)symptom“ vordergründig als Forschungsgegenstand anzusehen.

3.1 Krankheits[früh]symptome (mehr als adverse Effekte)

Aus humantoxikologischer und klinischer Sicht wird vorgeschlagen, folgende Indikatoren einer Schadfaktorwirkung grundsätzlich nicht mehr als adverse Effekte, sondern bereits als Krankheits(früh)symptome zu bezeichnen:

1) Akute und anhaltende (chronische), das Wohlbefinden deutlich beeinträchtigende *subjektive Beschwerden*, die über Befindlichkeitsstörungen hinausgehen, insbesondere wenn sie mit klinischen und Laborbefunden assoziiert sind. Das bedeutet, daß bei entsprechenden anamnestischen Syndromen (z.B. Kopfschmerzen, Erbrechen, Durchfall, Juckreiz u.a.) eine Abklärungsdiagnostik zu erfolgen hat.

2) *Klinische Befunde*, d.h. bei der Krankenuntersuchung auffällige Symptome (z.B. ungewollte Gewichtsabnahme, Organveränderungen) sind - unabhängig vom Ausprägungsgrad - prinzipiell nicht mehr als adverse Effekte, sondern primär als Krankheitssymptome einzustufen, differentialdiagnostisch abzuklären und entsprechend zu bewerten.

3) Eindeutig pathologisch veränderte, d.h. auch bei Kontrolluntersuchungen oberhalb des „Normbereichs“ liegende *Laborwerte und Funktionstests*, sofern sie in dem in der klinischen Medizin üblichen Untersuchungsspektrum enthalten und hinsichtlich ihrer diagnostischen Validität abgesichert sind. Diese Aussage gilt besonders dann, wenn unterschiedliche Funktionsbereiche betroffen sind, wenn subjektive Beschwerden bestehen und wenn eine klinische Symptomatik nachweisbar ist.

3.2 Adverse Effekte (noch keine Krankheits[früh]symptome)

Als adverse Effekte sollten eingeordnet werden:

1) *Befindlichkeitsstörungen oder Belästigungsreaktionen* ohne klinische und paraklinische (laborseitige) Begleitsymptomatik, die z.B. mit der Einwirkung von geruchsintensiven und reizenden chemischen Stoffen oder mit Lärmeinfluß verbunden sind, können als adverse Effekte angesehen werden (z. B. allgemeines Unbehagen, Gereiztheit, leichte Schlafstörungen). Dies gilt besonders bei akuten und akut-rezidivierenden Entwicklungen.

Mit Hilfe eines validierten psychologischen Untersuchungsinventars können differentielle und hinsichtlich des Schweregrades abgestufte Aussagen zur Dignität von Befindens- und Verhaltensstörungen getroffen werden.

Eine differentialdiagnostische Bewertung subjektiver Beschwerden (advers vs. pathologisch) sollte letztlich in klinisch-psychologisch-toxikologischen Konsensberatungen erfolgen.

2) Auf dem Sektor der *Labordiagnostik* ergeben sich zweifellos die größten Probleme hinsichtlich der Differenzierung „advers versus pathologisch“. Diese Kernfrage muß für jedes Organ bzw. Organsystem getrennt und im einzelnen entschieden werden. Lediglich bei isolierten Laborauffälligkeiten (ohne subjektive und/oder ohne klinische Begleitsymptomatik!) besteht der Verdacht auf Adversitäten im o.g. Sinne. Unbedingte Voraussetzung für die Bewertung isoliert auffälliger Labor- oder Funktionswerte als adverse Effekte ist eine sorgfältige Abklärungsdiagnostik zum Ausschluß prä- oder koexistenter Krankheitsbilder.

In der klinisch orientierten Labordiagnostik werden häufig neuartige Tests eingesetzt,

- die oft noch ungenügend validiert sind (hinsichtlich Sensitivität, Spezifität usw.),
- die noch nicht hinreichend im Vergleich mit konventionellen Kriterien untersucht worden sind,
- die noch nicht an geeigneten Populationen erprobt wurden und
- über deren prognostische Bedeutung (Vorhersage über die Verlaufsentwicklung, Verhalten unter Karenz und ggf. Re-Exposition, Frühmarker ernsthafter Krankheiten) nur wenige oder keine Erkenntnisse vorliegen.

Diese einschränkenden Anmerkungen treffen besonders für folgende Laborparameter zu:

- Meßgrößen für die Biotransformationsleistung, insbesondere der Leber (Tabelle 1)
- Topographische Marker für die Beeinträchtigung der Nierenhistologie (Tabelle 2)
- Parameter für die zell-vermittelte, antikörper-vermittelte und unspezifische Immunität (Tabelle 6)
- Kriterien für das Reproduktionssystem (z.B. Hormonanalysen) (Tabelle 7)
- Marker für die Kanzerogenität/Mutagenität (z.B. Addukte, zytogenetische Verfahren) (Tabellen 8 und 9)

Diejenigen Parameter, die im standardisierten Experiment zwar verifiziert, aber noch ungenügend klinisch erprobt sind sowie spekulative und Außenseiter-Diagnostikmethoden sollten nicht zur Erfassung und Definition von adversen Effekten oder Krankheitssymptomen als Expositionsfolgen herangezogen werden. Dadurch würden sowohl regulatorische Konsequenzen (Ableitung von gesundheitsbezogenen Umweltstandards) wie auch therapeutische Indikationen (Festlegung spezieller Behandlungsmaßnahmen) fragwürdig erscheinen. In diese Rubrik gehören:

- Spezielle biochemische Tests, die in Forschungsansätzen versuchsweise zur Erfassung von oxidativem Stress und sog. Radikalfänger-(scavenger)-Status (protektives Potential) erprobt werden, wie z.B. Malondialdehyd (Harn); Superoxiddismutase, Glutathionperoxidase, Katalase, Selen, α -Tocopherol (Blut). Wegen der Vielfalt der Einflußmöglichkeiten ist von vornherein die Herstellung eines umweltspezifischen Bezuges fragwürdig.
- Alternative Diagnostikmethoden, wie z.B. energetische Bioresonanzanalyse, Elektroakupunktur, Radiästhesie/Geopathie, Irisdiagnostik usw. Für alle diese Verfahren, für die in der Regel jegliche Qualitätssicherung fehlt, wird zumeist sehr breites Indikationsspektrum angegeben, in das mit der Entwicklung der Umweltmedizin nun auch entsprechende Einsatzmöglichkeiten eingefügt wurden.

Zur Auffindung von adversen Effekten in der Humantoxikologie mit Hilfe von Labormethoden sollten analog die gleichen Leitsätze gelten, die auch für die (umwelt)medizinische Diagnostik generell empfehlenswert sind:

- Einordnung der Labordiagnostik in das diagnostische Stufenprogramm : Anamnese → klinische Untersuchung → Labordiagnostik unter Einbeziehung der Umweltanalytik.
- Keine "Schrotschußdiagnostik", d.h. möglichst gezielter Einsatz diagnostischer Methoden.
- Primär und singulär keine hochspezialisierten Verfahren anwenden (z.B. nicht Single Photon Emission Computed Tomography/SPECT vor konventioneller neurologischer Diagnostik).
- Nur erprobte Methoden mit geprüfter analytischer und diagnostischer Qualität indikationsgerecht (d.h. für das definierte Zielorgan) benutzen.
- Nur Methoden mit in Forschungsprojekten ermittelten Referenzwerten in der Individualdiagnostik und in epidemiologischen Untersuchungen einsetzen.
- "Alternative" Diagnostikverfahren wegen fehlender wissenschaftlicher Basis vermeiden.
- Kritische Interpretation der Laborbefunde: Methodische Nachweigrenze bedeutet nicht biologischer Schwellenwert! Laborwert außerhalb des 95%-Bereichs ist nicht gleichzusetzen mit pathologischem Wert!
- Einflußfaktoren (confounder) berücksichtigen (z.B. Trink-, Rauch- und Ernährungsgewohnheiten, Arzneimitteleinnahme).

Unter Berücksichtigung der o.g. Prämissen soll versucht werden, adverse Effekte seitens der verschiedenen Organsysteme zu identifizieren. Dabei muß aber erneut betont werden, daß es bisher keinen nationalen und internationalen Konsens hinsichtlich der exakten Einordnung der in den Tabellen 1 - 9 aufgeführten organ- oder organsystembezogenen vermeintlichen/vorgeschlagenen adversen Effekte gibt.

4. Typologie adverser Effekte

Im Hinblick auf das gegenwärtige humantoxikologische Dilemma (einerseits unzureichende Kenntnisse über den Adversitätscharakter von Effekten - zum anderen aber die Notwendigkeit, in der regulatorischen Toxikologie mit adversen Effekten umzugehen) soll versucht werden, adverse Effekte seitens der verschiedenen Organe bzw. Organsysteme zu benennen und zu diskutieren. Dabei sind die unter **3.** genannten allgemeinen Voraussetzungen zu beachten.

Es werden hier lediglich Überlegungen zur *Qualität* der Effekt-Marker angestellt, d. h. zur Frage, ob ein Parameter prinzipiell geeignet ist, adverse Effekte anzuzeigen. Zusätzlich bedarf es Angaben zur *Quantität*, d. h. dazu, von welchem gemessenen Betrag an ein adverser Effekt vorliegt. Abgesehen von einigen konventionellen labor- und funktionsdiagnostischen Kriterien

Nachweis adverser Effekte in Zielorganen und Biomedien

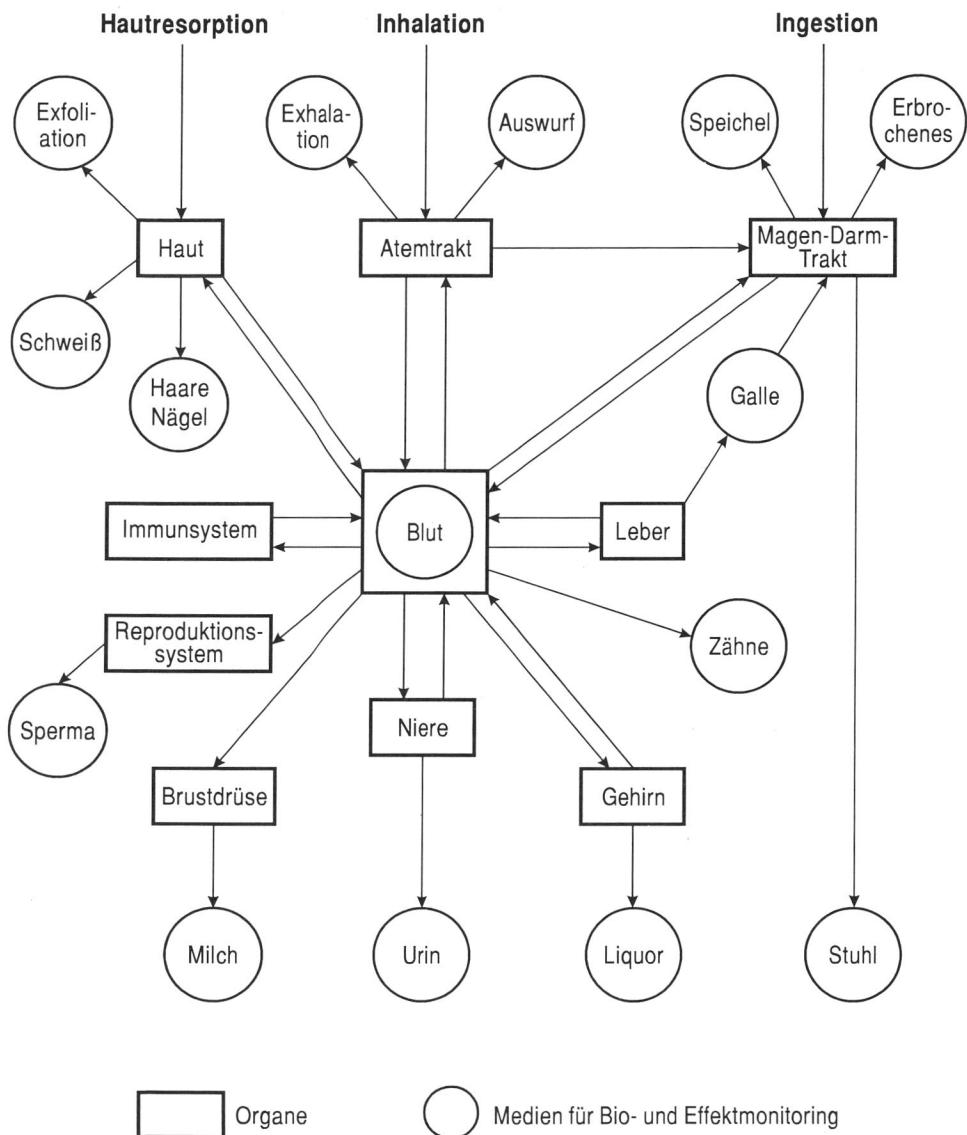


Abbildung 2:

Nachweismöglichkeiten für adverse Effekte in Zielorganen und Biomedien (modifiziert nach Committee on Biological Markers of the National Research Council 1987)

(z.B. Plasma-Enzyme, Carboxy- und Methämoglobin, Porphyrinstoffwechselparameter, Lungenfunktionsmeßgrößen) liegen vielfach keine exakten Referenzwerte vor, die eine eindeutige Einordnung ober- oder unterhalb dieser Werte als auffällig erlauben. Selbst wenn dieses möglich ist, fehlen in der Regel Entscheidungskriterien zur Kernfrage „adverser Effekt vs. Krankheitssymptom“.

Theoretisch gibt es zahlreiche Möglichkeiten, adverse Effekte in Biomedien und Zielorganen nachzuweisen (Abbildung 2). Die nachfolgenden Übersichtstabellen 1 - 9 zur Typologie adverser Effekte aus humantoxikologischer Sicht konzentrieren sich jedoch auf wesentliche **Zielorgane** als Ordnungsprinzip.

Die **Effekt-Marker** sind ausschließlich biochemische, hämatologische, immunologische, biologische, zytogenetische und funktionsdiagnostische Laborparameter. Eine Interpretation als adverser Effekt ist dann möglich, wenn diese Marker außerhalb der jeweiligen Referenzbereiche (Vergleich mit Nicht-Exponierten) beobachtet werden.

Unter **Effekt-Mechanismus** werden die den Effekt-Markern pathogenetisch zu Grunde liegenden oder diskutierten Vorstellungen genannt.

Wenn **Expositionen** angeführt werden, beziehen sich diese Angaben in Ermangelung umweltmedizinischer Daten überwiegend auf arbeitsmedizinische Studienergebnisse. Daneben wird auf konkurrierende Expositionen durch Lebensstilfaktoren hingewiesen (Tabakrauch, Alkohol, Arzneimittel, Nahrungsintaktstoffe), die grundsätzlich immer zu beachten sind.

Die in den Tabellen synoptisch zusammengestellten Informationen sollen im folgenden kommentiert werden.

4.1 Adverse Effekte der Leber (Tabelle 1)

Eine isolierte und singuläre Erhöhung der angeführten Plasmaenzymaktivitäten (γ -GT, ALAT, ASAT) sollte zunächst durch Kontrolluntersuchungen bestätigt werden. Während die γ -GT allein durch Enzyminduktion ohne sicheres patho-histologisches Korrelat (typisches Beispiel: Alkohol) um ein Mehrfaches oberhalb des Referenzbereiches liegen kann, ist eine gesteigerte Enzymaktivität der Aminotransferasen zumeist bereits ein pathologischer Befund, der über eine Membranpermeabilitätsstörung hinaus auf Zellnekrosen hindeutet. Unter diesen Bedingungen sind lediglich biochemische Zeichen einer Enzyminduktion als adverse Effekte anzusehen. In der Hepatologie werden diese auch als adaptative Leberreaktionen bezeichnet. Durch Prüfung eines Karenz- und ggf. Re-Expositionseffektes kann die Expositionsbedingtheit des adversen Effektes in epidemiologischen Studien und Einzelfallbeobachtungen verifiziert werden.

Eine *exogen* bedingte Induktion von Cytochrom-P 450 - Enzymen, die im Rahmen der überwiegend hepatogen lokalisierten Biotransformation von Bedeutung sind, lässt sich mit Hilfe pharmakokinetischer Untersuchungen ermitteln. Eine Beschleunigung des Metabolismus von oral zugeführten Modellsubstanzen (z.B. Antipyrin oder Coffein) kann als adverser Effekt interpretiert werden, da eine induzierte metabolische Wirkung durchaus nicht nur Protektion (= Detoxikation, gesteigerter Abbau und damit Wirkungsverlust von Fremdstoffen), sondern u.U. auch Schadwirkung (= Toxikation, gesteigerte Freisetzung von reaktiven Zwischenprodukten [freie Radikale, Epoxide] und damit Wirkungssteigerung, außerdem beschleunigter Abbau von erforderlichen Arzneimitteln) bedeuten kann.

Auch ein induktive Steigerung des Metabolismus *endogener* Stoffe kann als Adversität registriert werden, z.B. erhöhte renale Exkretion von D-Glukarsäure und 6 β -Hydroxycortisol.

4.2 Adverse Effekte der Nieren (Tabelle 2)

Die Suche nach adversen Effekten der Nieren führt zu einer prinzipiellen Frage der Bewertung der Ergebnisse neuartiger Diagnostik: Sind die gegenwärtig noch überwiegend mittels

Tabelle 1: Adverse Effekte der Leber

Zielorgan	Effekt-Marker	Effekt-Mechanismus	Exposition
Leber	Plasma-Enzyme: ↑ γ -Glutamyltranspeptidase (γ -GT) Alanin-Aminotransferase (ALAT) Aspartat-Aminotransferase (ASAT)	Enzyminduktion Membranpermeabilitätsstörung	KW-Lösungsmittel PCB; DDT, HCH (Dioxine, Furane)

Tabelle 2: Adverse Effekte der Nieren

Zielorgan	Effekt-Marker	Effekt-Mechanismus	Exposition
Nieren	Harnexkretion: ↑ Hochmolekulare Proteine Fibronectin, Immunglobulin G, Thromoxan B ₂ , Transferrin, 6-Keto-Prostaglandin 1 _α	(reversible?) Schädigung: Glomerulum Niedermolekulare Proteine α ₁ -Mikroglobulin, β ₂ -Mikroglobulin, Retinol-bindendes Protein, Bürstensaumantigene (HF5, CG9 u.a.) Alaninaminopeptidase γ-Glutamyltranspeptidases, intestinale alkalische Phosphatase α-Glutathion-S-Transferase N-Acetyl-β-D-Glucosaminidase	Schwermetalle (Cd, Pb, Hg, Cr, Uran) KW-Lösungsmittel (Gemische, Styrol u.a.) <u>Cave:</u> auch Arzneimittel, z.B. Antibiotika (Aminoglykoside u.a.), D-Penicillamin

spezieller Forschungsmethoden ermittelten Resultate bereits klinisch relevant im Sinne von Frühsymptomen einer Krankheit oder sind sie als adverse Effekte im präklinischen Vorfeld aufzufassen? In diesem Falle geht es um die Bedeutung neuer Marker für die Beeinträchtigung der einzelnen Abschnitte des Nephrons, wodurch eine differentielle Beurteilung der Lokalisation einer renalen Beanspruchung (adverse Effekte) bis hin zur Schädigung (toxische Nephropathie) möglich sein soll. Es handelt sich dabei um Bestandteile des Plasmas (Immunglobuline, β_2 -Mikroglobulin, Transferrin u.a.) sowie um Moleküle aus der Niere (Enzyme, Strukturproteine, Prostaglandine usw.).

Von den in Tabelle 2 aufgeführten Effekt-Markern (zusammengestellt von Fels 1996, s.a. WHO-EHC 119/1991) haben bisher nur wenige Eingang in arbeitsmedizinische Studien zur Schwermetallbelastung (α_1 - und β_2 -Mikroglobulin, N-Acetyl- β -Glucosaminidase, γ -Glutamyltranspeptidase, Fibronectin) und Lösemittelbelastung (Albumin, Retinol-bindendes Protein) gefunden. Darüber hinaus wurde eine Reihe von Parametern erprobt, die noch durch Kontrollstudien bestätigt werden sollten. Bisher fehlen Langzeitstudien, die eine prognostische Aussage zu den hier dargestellten Kriterien erlauben: Reversibilität unter Expositionskarenz? Entwicklung einer mit konventionellen Nierendiagnostik-Parametern erfaßbaren Nierenkrankheit im Sinne einer toxischen Nephropathie?

Die Human-Biomonitoring-Kommission des Umweltbundesamtes hat für Cadmium vorläufige Human-Biomonitoring-Werte (HBM-Werte) abgeleitet (Human-Biomonitoring- Kommission 1998). Dabei hat sie im Hinblick auf das Hauptzielorgan Niere (vorwiegend Funktionsstörungen und Zellschädigungen im Bereich des proximalen Tubulus) vorliegende epidemiologische Daten über die renale Exkretion von β_2 -Mikroglobulin, N-Acetyl- β -Glucosaminidase, Retinol-bindendes Protein zu Grunde gelegt. Wenngleich in der Bewertung der Ergebnisse von „cadmium-bedingten Nierenfunktionsstörungen“ oder „cytotoxischen Effekten“, die mit „sensitiven Nierenfunktionsparametern“ erfaßt wurden, die Rede ist, sollte dieser Komplex als Beispiel für die Erfassung und Beurteilung von adversen Effekten betrachtet werden.

4.3 Adverse Effekte des Blutes (Tabelle 3)

Die hier zusammengestellten „klassischen“ adversen Effekte sind nur im weitesten Sinne Ausdruck einer Alteration des Blutorgans.

Im engeren Sinne sind es die bekannten Parameter eines gestörten Porphyrinstoffwechsels unter Blei-Exposition, die sich in der Überwachung Blei-Exponierter bewährt haben. Diese adversen Effekte sind voll reversibel und sind zu beobachten, bevor es zu einer klinischen Manifestation einer Anämie oder einer Neuropathie kommt.

Der Nachweis erhöhter Konzentrationen von Carboxyhämoglobin kann gleichermaßen als Marker für eine CO-Exposition und als CO-Effektmarker angesehen werden, da derart blockiertes Hämoglobin nicht für den Sauerstofftransport zur Verfügung steht, also - wie auch im Falle der Bildung von Methämoglobin - funktionsuntüchtig geworden ist.

Der Nachweis einer verminderten Aktivität der sog. Pseudocholinesterase im Plasma deutet hin auf eine Hemmung der Acetylcholinesterase im Nervengewebe durch Alkylphosphate und Carbamate.

4.4 Adverse Effekte der Lunge und des Herz-Kreislauf-Systems (Tabelle 4)

In der Literatur finden sich keine expliziten Äußerungen zum Adversitätscharakter nachgewiesener Auffälligkeiten.

Eine bronchiale Hyperekativität kann durch inhalativ wirksame Reize erworben werden; sie wird mittels Provokationstest durch Vergleich eines Lungenfunktionsparameters (FEV₁) vor

Tabelle 3: Adverse Effekte des Blutes

Zielorgan	Effekt-Marker	Effekt-Mechanismus	Exposition
Blut	Carboxyhämoglobin ↑ (HbCO) zugleich Biomarker !	kompetitiver (reversibler) Antagonismus zum O ₂ ⇒ O ₂ -Mangel	CO
	Methämoglobin ↑	Oxidation von Fe ⁺⁺ zu Fe ⁺⁺⁺ ⇒ O ₂ -Bindungskapazität ↓ ⇒ O ₂ -Mangel	aromatische Amine (z.B. Anilin) und Nitroverbindun- gen (z.B. Nitrit)
	Pseudocholinesterase ↓ (= Buturylcholinesterase) (Plasma)	Hemmung der Acetylcholinesterase durch Phospholylierung ⇒ Anhäufung von Acetylcholin an Cholinrezeptoren	Pestizide (Alkylphosphate, Carbamate)
	Zinkprotoporphyrin ↑ (Erythrozyten) Deltaaminolävulinsäure-Dehydratase ↓ (Plasma) Deltaaminolävulinsäure ↑ (Urin)	Störungen des Porphyrinstoffwechsels (Enzymhemmung)	Pb

Tabelle 4: Adverse Effekte der Lunge und des Herz-Kreislauf-Systems

Zielorgan	Effekt-Marker	Effekt-Mechanismus	Exposition
Lunge	Lungenfunktionsparameter: z.B. unspezifische bronchiale Reaktivität; FVC, FEV 1, MEF ...	(klinisch latente) Funktionsstörungen toxische Schleimhautirritationen	anorganische u. organische Stäube und Gase, z.B. Ozon, SO ₂ ; VOC, Isozyanate, Formaldehyd; Innenraumallergene; komplex: Sick-Building- Syndrom <u>Cave:</u> auch Pollen, Tabakrauch (inkl. ETS)
Herz-Kreislauf (bis auf Lärm keine umweltmedizinische Relevanz)	Herz-Kreislauffunktionsparameter: z.B. Ergo-Oxy-Spirometrie, Mechanokardiographie	(klinisch latente) Funktionsstörungen	KW-Lösemittel, Schwermetalle (Pb), CO, organische Nitrate, Vibration
	Cortisol ↑	chronische Stress-Reaktion	Verkehrs- und Freizeitlärm (Disco, Walkman)

und nach Inhalation eines bronchkonstriktiv wirkenden Aerosols gemessen. Auf diese Weise kann eine latente Obstruktionsstörung im Sinne eines adversen Effekts aufgedeckt werden. Durch die moderne Lungenfunktionsdiagnostik (z.B. Ganzkörperplethysmographie, Ermittlung von Fluß-Volumen-Kurven) können Auffälligkeiten weiterer Funktionsparameter als klinisch latente Veränderungen identifiziert werden, ohne daß sie Exponierte im Sinne von Krankheitssymptomen belasten.

Im Hinblick auf das Herz-Kreislauf-System gibt es im Grunde genommen keine funktionsdiagnostischen Parameter, von denen eindeutig angenommen werden kann, sie würden adverse Effekte reflektieren. Diese müßten erst von kardiologischer Seite her aus dem großen Pool der erfaß- und berechenbaren Einzelparameter definiert werden, weil nur sie den Effekt- oder bereits Krankheitswert einzelner Befunde einschätzen können.

Die extraaurale Lärmwirkung auf das Herz-Kreislauf-System, insbesondere als Risikofaktor für den Herzinfarkt, ist in den letzten Jahren in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Es wurde u.a. nachgewiesen, daß eine Verkehrslärmbelastung mit einer anhaltenden Erhöhung der Cortisolausscheidung im 24-Stunden-Urin oberhalb des Referenzbereichs einhergeht (Ising et al. 1997). Dieser Parameter sollte als Effekt-Marker für epidemiologische Studien eingestuft werden, wobei konkurrierende Einflußgrößen zu berücksichtigen sind. Ob ein Hypercortisolismus dieser Art eine pathogene Bedeutung auch für andere Organsysteme hat, kann gegenwärtig nicht beurteilt werden.

4.5 Adverse Effekte des Nervensystems (Tabelle 5)

Durch psycho- und neurodiagnostische Methoden können weit im Vorfeld klinischer Symptome adverse Effekte aufgespürt werden. Validierte Fragebögen und psychometrische Tests ermöglichen es, umschriebene Teilfunktionen des Zentralnervensystems hinsichtlich des Schweregrades ihrer Beeinträchtigung zu beurteilen. So gibt es beispielsweise die Möglichkeit, durch spezielle Fragebögen die Bereiche psycho-neurovegetative Stabilität, Antrieb, Erregbarkeit, Konzentration und Gedächtnis alters- und geschlechtsabhängig zu erfassen und abgestuft zu bewerten. Für zahlreiche Expositionen der Arbeitsumwelt liegen epidemiologische und individualdiagnostische Ergebnisse vor.

Mit Hilfe neurodiagnostischer Verfahren (Elektroenzephalographie mit evozierten Potentialen; Elektroneuromyographie) lassen sich neurotoxische Effekte nachweisen, noch bevor typische Intoxikationsmuster mit sicherem Krankheitswert auffallen. Zum Beispiel können bei Blei-Exponierten klinisch latente Steigerungen von Nervenleitgeschwindigkeiten auftreten, bevor Verlängerungen derselben als Zeichen einer toxischen peripheren Neuropathie registriert werden können.

Am Beispiel der Anwendung hochspezialisierter apparativer Verfahren (SPECT, PET) wird deutlich, wie mißverständlich Veränderungen der regionalen Durchblutung und Stoffwechselaktivität interpretiert werden können. Unspezifische Effekte werden gelegentlich selbst von Medizinern als spezifische Symptome einer toxischen Hirnschädigung angesehen.

Durch Fachwissenschaftler muß festgelegt werden, wo die Grenze zwischen adversem Effekt und Krankheitszeichen bei audiometrisch erfaßbaren Hörschwellenabwanderungen bei Personen, die gegenüber massivem Freizeitlärm exponiert sind, anzusetzen ist.

4.6 Adverse Effekte des Immunsystems (Tabelle 6)

Äußere Einflüsse auf das menschliche Immunsystem können zu zwei grundsätzlich verschiedenen Reaktionsweisen führen:

- **Allergie** als Ausdruck von Antigen-Antikörper-Reaktionen:

Aus umweltmedizinischer Sicht sind klinisch relevante Hauptlokalisationen Haut, Lungen, Magen-Darm-Trakt.

Tabelle 5: Adverse Effekte des Nervensystems und Hörorgans

Zielorgan	Effekt-Marker	Effekt-Mechanismus	Exposition
Nervensystem	<u>ZNS-Funktionsstörungen:</u> standardisierte psychodiagnostische Tests (Fragebogen, apparative Verfahren); Elektroenzephalographie, ggf. mit evokierten Potentialen, (SPECT, PET)	(klinisch latente) toxische Funktionsstörungen	KW-Lösungsmittel, Schwermetalle (Hg, Pb, Mn), chlororganische Verbindungen, (PCP, PCB), Organophosphate, Komplex.
Hörorgan (primär kein toökologisches Problem)	<u>PNS-Funktionsstörungen:</u> Elektroneuromyographie, Nervenleitgeschwindigkeiten	(klinisch latente) degenerative Schädigung des Hörorgans	Freizeitärml (Disco, Walkman) keine chem. Exposition

Tabelle 6: Adverse Effekte des Immunsystems

Zielorgan	Effekt-Marker	Effekt-Mechanismus	Exposition
Immunsystem	Hauttests mit Allergenen (z.B. Prick-Test) spezifische IgE-Antikörper (Serum)	<p>Antigen-Antikörper-Reaktionen ⇒ Allergie (Haut, Lungen, Magen-Darm-Trakt)</p> <p>keine Einzelparameter, sondern <u>Immunkontroll</u> (Siehe auch EHC)</p> <p>Leukozyten, Differentialblutbild Lymphozytensuspopulationen: z.B. CD3, CD4, CD8, CD20</p> <p><u>Antikörper-vermittelte Immunität</u>: z.B. Serum-Immunglobuline zell-vermittelte Immunität: z.B. Multitest Biomerieux®</p> <p>Autotantikörper und Entzündung: C-reaktives Protein, spezif. IgE, DNA-Antikörper</p> <p><u>unspezifische Immunität</u>: z.B. Phagozytose-Test (Nitroblau-Tetrazolium)</p>	<p>Allergene: z.B. Pollen; Innenraumraumallergene (Milben, Schimmelpilze, Tierhaare); Nahrungsmittelallergene; Kontaktallergene;</p> <p>Benzin, TCDD, PCB, O₃, NO₂, Asbest; UV-Strahlung; unsichere Befunde und überwiegend experimentelle Daten!</p> <p><u>Cave</u>: viele Einflußfaktoren. Alter, Geschlecht, Rasse, Schwangerschaft, akuter Stress, koexistierende Krankheit, Ernährungsstatus, Tabakkonsum, Arzneimittel</p>

- **Immunoxizität** als Ausdruck einer Schädigung des Immunsystems:

Immunoxizität bedeutet in der Regel **Immunsuppression** (klinisch: Neigung zu Infektionen); in experimentellen Ansätzen lässt sich auch **Immunstimulation** nachweisen.

Ob Krebs als Spätfolge immunoxischer/-suppressorischer Einflüsse anzusehen ist, kann schon aus zeitlichen Gründen nicht schlüssig nachvollzogen werden.

Der Nachweis von spezifischen Antikörpern besitzt keinen Krankheitswert, sondern ist Ausdruck einer Sensibilisierung gegenüber bestimmten Allergenen aus der Umwelt (Pollen, Milben, Schimmelpilze, Tierhaare u.a.). Wenn z.B. bei Kindern eine zunehmende Sensibilisierung gegenüber Innenraumallergenen auffällt, kann dies - bei Abwesenheit eines klinischen Allergie-Syndroms (z.B. Asthma bronchiale) als adverser Effekt betrachtet werden.

Die Immunantworten auf chemische Umweltstoffe sind nach den bisher vorliegenden Erfahrungen extrem heterogen und weisen einen Variationskoeffizienten über 20-30 % auf. Die Reservekapazität des Immunsystems ist offensichtlich groß. Neben Umwelteinflüssen können unterschiedliche Faktoren (Alter, Geschlecht, Rasse usw. - wie aufgeführt) zu den hier genannten unspezifischen Reaktionen (Effekt-Marker) des Immunsystems führen.

Das Spektrum immunologischer Untersuchungen erweitert sich ständig, während die wissenschaftlich fundierte Interpretation der Ergebnisse weit hinterherhinkt. Immer wieder ist zu beobachten, daß neue experimentelle Testverfahren aufgegriffen und in der Praxis der Individualdiagnostik unkritisch eingesetzt werden, als ob es sich hierbei um hinreichend validierte Methoden handelte.

Der gegenwärtige Erkenntnisstand, insbesondere auf dem experimentellen Sektor, wurde 1996 in den WHO-Environmental Health Criteria 180 „Principles and Methods for Assessing Direct Immunotoxicity Associated with Exposure to Chemicals“ zusammenfassend abgehandelt. Darin werden auch gleich mehrere Testprogramme für den Einsatz in der Humantoxikologie vorgestellt, wobei die in Tabelle 6 aufgeführten Parameter in Anlehnung an den *vorläufigen* WHO-Vorschlag ausgewählt wurden. Im wesentlichen kommt es darauf an, nicht wahllos Einzelparameeter zu ermitteln, sondern ein Immunprofil zu erstellen, das die verschiedenen Bereiche der Immunität zu erfassen versucht. In den Empfehlungen wird im Rahmen der Auflistung eines umfangreichen Forschungsbedarfs u.a. vorgeschlagen, Effekt-Biomarker zu identifizieren, zu entwickeln und für die Anwendung in epidemiologischen Studien zu validieren. Außerdem sollte der Effekt von Confoundern auf die Immunfunktion weiter evaluiert werden.

Unter Berücksichtigung der derzeitigen Erkenntnislage sollte das isolierte Auftreten veränderter Immunparameter als Adversität im hier definierten Sinne angesehen werden. Ausgenommen davon sind eindeutig nachweisbare pathologische Befunde bei konventionellen Diagnostikmethoden, z.B. Leukopenie und Lymphopenie, monoklonale Gammopathie, antinukleäre Faktoren. Klinische Beispiele für die Allergie- Klassifikation nach Coombs und Gell (Typen I-IV), z.B. Asthma (Typ I) oder Kontaktdermatitis (Typ IV) sollten nicht mehr nur als „adverse immune reactions“ (Gleichmann, Kimber and Purchase 1989) angesehen werden.

4.7 Adverse Effekte des Reproduktionssystems (Tabelle 7)

Dieses Thema hat in den letzten Jahren durch den Nachweis von endokrin (insbesondere östrogen) wirksamen Stoffen (z.B. chlororganischen Verbindungen) in Umweltmedien und durch Beobachtungen über mutmaßliche reproduktionsbiologische und -toxische Wirkungen bei wild lebenden Tieren zunehmend an öffentlichem und wissenschaftlichem Interesse

Tabelle 7: Adverse Effekte des Reproduktionssystems

Zielorgan	Effekt-Marker	Effekt-Mechanismus	Exposition
Reproduktionssystem <i>männlich</i>	<u>Samenanalyse:</u> Spermienzahl, -qualität, -motilität ↓ <u>Hormonanalyse (?)</u> Testosteron, FSH, LH (Urin)	toxische Schädigung, negativer Feedback-Mechanismus	Schwermetalle: z.B. Blei Lösungsmittel: z.B. Toluol auch: Alkohol, Tabakrauch
weiblich	<u>Hormonanalyse (?)</u> : Östrogene, Progesteron, LH (Urin)	Blockierung oder Induktion von Hormonrezeptoren, des Hormon-metabolismus	sog. endokrin (vor allem östrogen) wirksame Stoffe: Organochlorverbindungen, z.B. PCB, DDT; Phytoöstrogene (?)
Schwangerschaft <i>(drohender Verlust)</i>	Choriogonadotropes Hormon (HCG) ↓	<u>Cave:</u> auch mütterlicher psychosozialer Stress ⇒ Katecholamine ↑ ⇒ Vasokonstriktion ⇒ Placentadurchblutung ↓ ⇒ niedrigeres Geburtsgewicht (?)	

gewonnen. Im Hinblick auf humanpathologische Aspekte (subclinical events) fehlen noch verlässliche epidemiologische Studien und Effektmarker (Hatch and Friedman-Jimenez 1991).

Aus reproduktionsmedizinischer und humantoxikologischer Sicht werden endokrin wirksame Substanzen (endocrine disruptors) für folgende klinische Beobachtungen ursächlich und oft kontrovers erörtert, weil bisher keine schlüssigen Beweise für eine entsprechende expositionsbezogene Ätiologie vorliegen: Zunahme ungewollt kinderloser Ehen, Abnahme der Zahl und Qualität der Spermien, Zunahme von Fehlbildungen seitens männlicher Geschlechtsorgane (Kryptorchismus, Hypospadie), Zunahme von Hoden- und Brustkrebs.

Angesichts dieser z.T. schwerwiegenden und lebensbedrohlichen Störungen des Reproduktionssystems ist die Identifikation von adversen Effekten schwierig. Symptome, wie Lididoverlust, Potenzschwäche oder Abnahme der Hodengröße, aber auch Menstruationsstörungen, Schwangerschaftskomplikationen und Infertilität sind bereits als Krankheitssymptome einzuordnen. Eine Verständigung darüber, welche Spermienzahl unterhalb eines definierten Referenzbereiches noch als advers angesehen werden kann und ab welcher ein pathologischer, d.h. klinisch bedeutsamer Befund vorliegt, fehlt. Diese Entscheidung wird wegen möglicher regionaler und methodischer Abweichungen noch komplizierter.

Auch gibt es bislang keine Konventionen über die Anwendung und Bewertung von Konzentrationen ausgewählter männlicher und weiblicher Sexualhormone als adverse Effekte. Möglicherweise sind sie auch für diesen Zweck nicht geeignet, zumal sie auch in experimentell-toxikologischen Empfehlungen nicht enthalten sind. Zweifellos gehören aber deutlich erhöhte/verminderte Hormonspiegel im Urin und Plasma bereits in den Bereich des Pathologischen.

4.8 Adverse Effekte hinsichtlich Kanzerogenität/Mutagenität (Tabellen 8 und 9)

Inzwischen gibt es eine Reihe von Möglichkeiten, bei chemisch Exponierten Marker einer Kanzerogenität/Mutagenität nachzuweisen (Perera et al. 1991, WHO-EHC 155/1993, Kuoros und Dehnens 1994). Die Grenze zwischen Biomonitoring und Effektmonitoring ist oft fließend, wenn z.B. Addukte bestimmt werden. Addukte entstehen durch die Bindung von Xenobiotika und/oder deren Metaboliten an Makromoleküle. DNA- und Protein-Addukte werden als molekulare Dosimeter (biomarker of exposure) *und* als Indikator für das genotoxische Potential von chemischen Stoffen (biomarker of effect) betrachtet.

Eine kritische Bewertung dieser Kriterien ist aus mehreren Gründen indiziert:

- Die in den Tabellen 8 und 9 aufgeführten Parameter sind in epidemiologischen Studien im Vergleich mit Kontrollgruppen eingesetzt worden. Ob sie auch für die Individualdiagnostik geeignet sind, bleibt abzuwarten.
- Da von diesen mittels unterschiedlicher Methoden aufgefundenen Markern der Kanzerogenität/Mutagenität nicht bekannt ist, mit welcher Langzeitprognose ein punktuell ermittelter Befund verknüpft ist, sollten sie zunächst als adverse Effekte eingordnet werden.
- Auffällige Befunde müssen nicht durch chemische Expositionen, sondern können auch durch eine Reihe anderer Einflußfaktoren hervorgerufen werden: Tabakrauch, Alkohol, Arzneimittel, Drogen, Ernährungseinflüsse.
- Die angewandten diagnostischen Methoden sind (z.B. im Vergleich mit biochemischen Verfahren) oft nicht genügend validiert, d.h. Fragen der Spezifität, Sensitivität, Effizienz usw. bedürfen einer weiteren wissenschaftlichen Bearbeitung.

Tabelle 8: Adverse Effekte hinsichtlich Kanzerogenität/Mutagenität (1)

Zielorgan	Effekt-Marker	Effekt-Mechanismus	Exposition
Kanzerogenität/ Mutagenität (1)	DNA-Addukte ↑ mittel Postlabelling-Technik/ ^{32}P oder spezif. Antikörpern (div. Zellen, z.B. Schleimhaut, Leukozyten, Placenta)	Xenobiotika und/oder deren Metaboliten binden sich an Makromoleküle	Benz(a)pyren, Nitrosamine, Vinylchlorid, Aflatoxin B ₁ ; UV-Strahlung
	Protein-Addukte ↑↑ z.B. Hämoglobin-, Albumin-Addukte	Alkylierung/Arylierung der Proteine	Ethylenoxid, Propylenoxid, aromatische Amine, Nitro- verbindungen, Aflatoxin B ₁
	Reparaturleistungen in somatischen Zellen ↓	Rückbildung, Herausschneiden, By-pass der Schäden	kanzerogene Stoffe
	mutagene Aktivität (Urin) z.B. Ames-Test	Ausdruck der Gesamtbelaustung durch mutagene und kanzerogene Stoffe	
	Thioether (Urin)	Xenobiotika und/oder deren Metaboliten reagieren mit Glutathion. Konjugate werden als Merkaptursäure ausgeschieden	Expositionen in der chem. Industrie, Gummifabrikation; aromatische KW, PER; Cyclophosphamid

Tabelle 9: Adverse Effekte hinsichtlich Kanzerogenität/Mutagenität (2)

Zielorgan	Effekt-Marker	Effekt-Mechanismus	Exposition
Kanzerogenität/ Mutagenität (2)	<u>zytogenetische Verfahren:</u> (Lymphozyten) Chromosomenanalyse	Chromosomenaberrationen durch Fehlreparatur von Läsionen, abhängig vom Nukleotidpool, von Replikations- enzymen	Vinylchlorid, Nickel, Radon,
Schwester-Chromatid-Austausch	w.o.	Mikronukleus-Bildung durch Kondensation azentrischer Fragmente	
Nachweis von Mikronuklei			
		<u>Veränderungen im Genom:</u> z.B. Nachweis kritischer Gene (Onkogene, Tumorsuppressorgene) (Urin, Blut, Gewebe)	genetische Veränderungen, die aus nicht-reparierten DNA-Schäden resultieren
			Veränderungen der genetischen Information in Körperzellen
			<u>Cave:</u> Alle durch Effekt-Marker der Kanzerogenität/Mutagenität erfaßten Befunde können auch durch Tabakrauch, Arznei- mittel, Ernährungsfaktoren bedingt sein!

5. Adverse Effekte und Suszeptibilität

Unter Suszeptibilität (interindividuelle Variabilität, Intraspeziesvariabilität, innerartliche Varianz, human heterogeneity, inherited differences, host factors) wird die Gesamtheit dispositioneller (angeborener und erworbener) Faktoren verstanden, die die Menschen hinsichtlich ihrer Reaktion auf Umwelteinflüsse voneinander unterscheidet. Über die biologischen Grundlagen der Suszeptibilität gibt es noch keine umfassenden und systematischen Erkenntnisse.

An dieser Stelle werden nur biochemisch-biologische Aspekte der Suszeptibilität betrachtet; zweifellos spielen auch psychologische Gesichtspunkte (Persönlichkeitsstruktur, Reaktionstypen u.a.) eine bedeutende Rolle bei der individuellen Verarbeitung exogener Belastungen.

Während zunächst nur einige Phänotypen (z.B. biochemisch-metabolisch erfaßbare Enzympolymorphismen) bekannt waren, gelingt es nunmehr zunehmend auch, entsprechende Genotypen dieser Auffälligkeiten zu identifizieren (z.B. Cytochrome P450 1A1 und 2D6, Glutathion-S-Transferasen M1 und T1).

Es ist ganz allgemein zu vermuten, daß Individuen mit genotypisch basierter Enzymausstattung mit effizienteren aktivierenden Enzymen und weniger effizienteren inaktivierenden Enzymen ein höheres Risiko hinsichtlich adverser Gesundheitseffekte haben, wenn sie gegenüber toxischen Stoffen exponiert sind (Hirvonen 1997).

In der Regel wird im Rahmen von Querschnittsstudien die Häufigkeit des Vorkommens von Suszeptibilitätsmarkern im Vergleich von Patienten mit ausgewählten Zielkrankheiten und Kontrollpersonen ermittelt. Bisher galt besonderes Interesse epidemiologischen Studien zum kanzerogenen Potential für die Entwicklung bestimmter Krebsarten, das möglicherweise aus dem Zusammentreffen von bestimmten Enzymvariantenträgern *und* bestimmten chemischen Expositionen resultiert:

- Langsamacytlierer *und* Arylamine (z.B. β -Naphthylamin) für das Blasenkarzinom
- Personen mit höherer Induzierbarkeit der Aryl-Kohlenwasserstoff-Hydroxylase *und* Aryl-Kohlenwasserstoffe (z.B. Benzpyren) für den Lungenkrebs
- schlechte Debrisoquin-Oxidierer *und* Aflatoxine für das primäre Leberkarzinom

Eine Übersicht über Suszeptibilitätsmarker, chemische Umwelteinflüsse und Krankheiten vermittelt die Tabelle 10 (nach WHO-EHC 155/1993 - modifiziert).

Wenngleich die bisher vorliegenden Forschungsergebnisse einen eindeutigen Krankheitsbezug haben, ist doch anzunehmen, daß bereits im Vorfeld von Krankheiten, also bereits für die Entwicklung adverser Effekte die Suszeptibilität des Individuums von Bedeutung ist. Diese Überlegung trifft besonders für adverse Effekte der Leber und für die Adduktbildung (als Biomarker für die Kanzerogenität) zu. Die Komplexität dieser Prozesse wird durch folgendes Beispiel (nach Hirvonen 1997) belegt: Bei nichtrauchenden Busfahrern mit N-Acetyl-Transferase2-Langsamacytlator-Genotyp und Glutathion-S-Transferase 1-Gen fanden sich die höchsten DNA-Addukt-Spiegel und die meisten zytogenetischen Veränderungen. In diesem speziellen Fall bedeutet dies, daß bei der Interpretation von quantitativ nachweisbaren Addukten dispositionelle Faktoren zu berücksichtigen sind, die einerseits zu erhöhten, andererseits aber auch zu keinen erhöhten Addukt-Konzentrationen führen können.

Im Hinblick auf die Vielzahl und Variabilität der fremdstoffmetabolisierenden Enzyme und auf die zumeist vorhandene chemische Mischexposition (unter Einschluß von Lebensstilfaktoren)

Tabelle 10: Beispiele für Biomarker der Suszeptibilität (modifiziert nach WHO-EHC 155/1993)

Biomarker der Suszeptibilität	Chemische Umwelteinflüsse	Krankheit
<u>genetisch</u>		
Debrisoquin-Hydroxylation-Phänotyp	Zigarettenrauchen	Lungenkrebs
Acetylator-Phänotyp	Aflatoxin, aromatische Amine	Leberkrebs, Blasenkrebs
Ataxia telangiectasia-Genotyp	Bleomycin, Epoxide	Krebse verschiedener Lokalisation
Xeroderma pigmentosum-Genotyp	Agentien, die oxidative DNA-Schäden verursachen; PAH, aromatische Amine, Aflatoxin B ₁	Hautkrebs u.a. Krebse
Arylhydrocarbon-Hydroxylase-Induzierbarkeit	polyzyklische aromatische Hydrocarbone	Lungenkrebs
α - β -Antitrypsin-Mangel	Zigarettenrauchen	Lungenemphysem
Franconi-Anämie-Phänotyp	genotoxische Stoffe, die ein cross-linking verursachen	akute Leukämie
Glucose-6P-Dehydrogenase-Mangel-Phänotyp	oxidative Agentien, aromatische Amine, nitro-aromatische Verbindungen	schlechte Resistenz gegenüber oxidativem Streß, aromatischen Aminen
Sichelzellanämie-Phänotyp	aromatische Amino- und Nitro-Verbindungen, Kohlenmonoxid, Cyanide	Anämie
Thalassämie-Phänotyp	Blei, Benzol	Anämie
Sulfat-Oxidase-Mangel-Heterozygoten	Sulfat, Bisulfat, Schwefeldioxid	Lungenerkrankung
Alkohol-Dehydrogenase-Varianten	Alkohol (z.B. Ethanol) wird schneller als normal metabolisiert	
Glutathion-S-Transferase (GST μ) - Phänotyp	Zigarettenrauchen	Lungenkrebs
Pseudocholinesterase-Varianten	Organophosphate und Carbamate, Muskelrelaxantien	Neurotoxizität
IgA-Mangel	Atemtraktirritantien	Atemtraktenschäden
Phenylketone im Urin	Präursors von Phenylketonen	Phenylketonurie
<u>erworben</u>		
Mangelernährung	chemische Stoffe	verminderte Resistenz gegenüber verschiedenen Chemikalien
Induziertes Cytochrom P-450 IIE1	Alkoholkonsumption	Krebse verschiedener Lokalisation
Antigenspezifische Antikörper	chemische Stoffe, Stäube	Lungenfunktionsabnahme, Dermatosen

kann die phäno- und/oder genotypische Bestimmung eines oder weniger Polymorphismen gegenwärtig noch zu keiner ausreichenden Beurteilung einer individuellen oder Subgruppen-Suszeptibilität innerhalb exponierter Populationen führen.

In der regulatorischen Toxikologie wird Suszeptibilität oder Intraspeziesvariabilität prinzipiell unterstellt und bei der Ableitung von gesundheitsbezogenen Umweltstandards berücksichtigt. Die bestehenden Unsicherheiten bezüglich der qualitativen und quantitativen Dimensionen (Art, Umfang und Ausmaß) dieses Bewertungsmaßstabes werden in der Regel durch die Einbeziehung eines (Un-)Sicherheitsfaktors (Divisors) von 5-10 auszugleichen versucht. Dieses Vorgehen kann nur dann entfallen, wenn eine hinreichend repräsentative epidemiologische Datenlage gegeben ist.

6. Ausblick

Aus den dargestellten Schwierigkeiten der allgemeinen Begriffsbestimmung (Effekt - adverser Effekt - Krankheitssymptom) und der Auffindung und Evaluierung spezieller organbezogener Biomarker für adverse Effekte wird deutlich, daß ein erheblicher Forschungs- und Abstimmungsbedarf vorliegt.

Nach Ward and Henderson 1996 ergeben sich 4 Hauptnotwendigkeiten:

- Entwicklung neuer Biomarker, um die Schritte in dem Kontinuum von der Exposition zur Krankheit erfassen zu können.
- Verbesserung des Verständnisses der Zusammenhänge zwischen Biomarker-Response und Krankheitspathologie.
- Bessere Charakterisierung von Sensitivität, Spezifität und Variabilität der Biomarker, d.h. bessere Validierung als Prädiktoren von Krankheitsrisiken (s.a. Schulte and Mazzuckelli 1991).
- Überwindung von gesellschaftlichen Hindernissen bei der praktischen Anwendung von Biomarker-Studien; allgemeines Agreement zwischen allen Beteiligten hinsichtlich angemessener Verwendung, ethischer Fragen sowie Interpretation.

Auf dem Workshop „Gesundheitsbezogene Umweltstandards: Stand und Perspektiven (Hamburg, 9.-11. Juni 1997) wurde die Forderung nach einer Positivliste allgemein anerkannter adverser Wirkungen und nach einer Liste von Wirkungen mit strittiger Adversität formuliert (Neus und Kappos 1998). Nur ein interdisziplinär zusammengesetztes Expertengremium kann den gegenwärtigen Erkenntnisstand sichten, synoptisch zusammenfassen und Empfehlungen für das weitere Procedere im Hinblick für die Anwendung vorliegender Erkenntnisse in der regulatorischen Toxikologie und für den prioritären Forschungsbedarf erarbeiten.

Dabei sollte auch ein Vergleich vorhandener experimenteller Prüfkriterien mit klinisch orientierten Parametern für adverse Effekte unter Berücksichtigung der Übertragbarkeit tierexperimenteller Daten auf den menschlichen Organismus vorgenommen werden.

Es wäre unzureichend, derartige Positiv-, ggf. auch Negativlisten nur zwischen Toxikologen verschiedener Spezialrichtungen zu vereinbaren. Es erscheint angesichts der human-toxikologischen Relevanz der Thematik vielmehr erforderlich, daß auch Experten verschiedener medizinischer Fachdisziplinen (z.B. Immunologen, Onkologen, Reproduktionsmediziner, Hepatologen usw.) in die Definition und in die Differentialbetrachtung adverser Effekt vs. Krankheitssymptom einbezogen werden.

Literatur

- Bernhard, A., R. Lauwerys:
Present status and trends in biological monitoring of exposure to industrial chemicals.
Journal of Occupational Medicine 28 (1986), 559-562
- Committee for the Working Conference on Principles of Protocols for Evaluationd Chemicals in the Environment, Environmental Studies Board National Academy of Sciences - National Academy of Engineering and Committee on Toxicology National Research Council:
Principles for Evaluating Chemicals in the Environment.
National Academy of Sciences, Washington, D.C. 1975
- Committee on Biological Markers of the National Research Council:
Biological markers in environmental health research.
Environmental Health Perspectives 74 (1987), 3-9
- Eis, D.:
Umweltmedizinisches Biomonitoring.
In: Beyer, A., D. Eis (Hrsg.), Praktische Umweltmedizin, SpringerLoseblattSysteme, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1997, 04.03, 1-37
- Fels, L.M.:
Nephrologie.
In: Beyer, A., D. Eis (Hrsg.), Praktische Umweltmedizin, SpringerLoseblattSysteme, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York 1996, 03.10, 1-36
- Gleichmann, E., I. Kimber, I.F.H. Purchase:
Immunotoxicology: suppressive and stimulatory effects of drugs and environmental chemicals on the immune system.
Archives of Toxicology 63 (1989), 257-273
- Hatch, M.C., G. Friedman-Jimenez:
Using reproductive effect markers to observe subclinical events, reduce misclassification, and explore mechanism.
Environmental Health Perspectives 90 (1991), 255-259
- Hirvonen, A.:
Combinations of susceptible genotypes and individual responses to toxicants.
Environmental Health Perspectives 105 (1997), 755-758
- Human-Biomonitoring-Kommission:
Human-Biomonitoring: Definitionen, Möglichkeiten und Voraussetzungen.
Bundesgesundhbl. 6/1996, 213-214
- Human-Biomonitoring-Kommission:
Stoffmonographie Cadmium - Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM).
Bundesgesundheitsblatt 5/1998, 218-226

Ising, H., W. Babisch, T. Günther, B. Kruppa:
Risikoerhöhung für Herzinfarkt durch chronischen Lärmstreuß.
Zeitschrift für Lärmbekämpfung 44 (1997), 1-7

Kuoros, B., W. Dehnert:
Diagnostik biochemischer Funktionen (Biologisches Effektmonitoring).
In: H.-E. Wichmann, H.-W. Schlipkötter, G. Fülgraff (Hrsg.), Handbuch der Umweltmedizin,
ecomed-Verlag 1994, III-221, 1-23

Neus, H., A. Kappos (redakt. Bearbeitung):
Workshop „Gesundheitsbezogene Umweltstandards: Stand und Perspektiven“ (Hamburg, 9.-
11. Juni 1997):
In: UBA-Berichte 1/1998, 451-477

Perera, F., J. Mayer, R.M. Santella, D. Brenner, A. Jeffrey, L. Latrano, S. Smith, D.
Warburton, T.L. Young, W.Y. Tsai, K. Hemminki, P. Brandt-Rauf:
Biologic markers in risk assessment for environmental carcinogens.
Environmental Health Perspectives 90 (1991), 247-254

Schulte, P., L.F. Mazzuckelli:
Validation of biological markers for quantitative risk assessment.
Environmental Health Perspectives 90 (1991), 239-246

Valentin, H., K.-H. Schaller:
Was sind „adverse Effekte“? (Editorial).
Arbeitsmedizin Sozialmedizin Präventivmedizin 16 (1981), 109-112

Ward, J.B., R.E. Henderson:
Identification of needs in biomarker research.
Environmental Health Perspectives 104 (1996), 895-900

World Health Organization:
Guidelines for drinking-water quality. Volume 1: Recommendations.
WHO, Geneva 1993

WHO-Environmental Health Criteria 6:
Principles and methods for evaluating the toxicity of chemicals. Part 1
World Health Organization, Geneva 1978

WHO-Environmental Health Criteria 119:
Principles and methods for the assessment of nephrotoxicity associated with exposure to
chemicals.
World Health Organization, Geneva 1991

WHO-Environmental Health Criteria 155:
Biomarkers and risk assessment: concepts and principles.
World Health Organization, Geneva 1993

Environmental Health Criteria 170:

Assessing human health risks of chemicals: derivation of guidance values for health-based exposure limits.

World Health Organization, Geneva 1994

WHO-Environmental Health Criteria 180:

Principles and methods for assessing direct immunotoxicity associated with exposure to chemicals.

World Health Organization, Geneva 1996

WHO-Technical Report Series No. 571:

Early detection of health impairment in occupational exposure to health hazards.

World Health Organization, Geneva 1975

Zielhuis, R.L., P.Th. Henderson:

Definitions of monitoring activities and their relevance for the practice of occupational health.

International Archives of Occupational and Environmental Health 57 (1986), 249-257

1. Einleitung

1.1 Risikoabschätzungen und Prioritätensetzung

Quantitative Risikoabschätzungen gewinnen im umweltbezogenen Gesundheitsschutz an Bedeutung. Ihrer Entwicklung und Anwendung liegt die Erwartung zugrunde, daß quantitative Risikovergleiche einen wesentlichen Beitrag zur Prioritätensetzung leisten können. Im Sinne eines (zweck-) rationalen Vorgehens sollten Umweltschutzmaßnahmen aus gesundheitlicher Sicht in erster Linie bei den höchsten gesundheitlichen Risiken ansetzen. 1987 hat der Länderausschuß für Immissionsschutz (LAI) damit begonnen, Risikoabschätzungen für krebserzeugende Luftschaadstoffe zu entwickeln, und auf dieser Grundlage unterschiedliche Regulierungskonzepte diskutiert und vorgeschlagen (LAI 1992). Die Arbeiten des LAI haben in der Bundesrepublik zu einem wachsenden Interesse an quantitativen Risikoabschätzungen geführt. Anwendungsmöglichkeiten werden mittlerweile auch in anderen Zusammenhängen, z.B. bei der gesundheitlichen Bewertung von Bodenbelastungen (Konietzka und Dieter 1994, Lin 1994) oder im Rahmen von Umweltverträglichkeitsprüfungen (Protoscholl-Krebs et al 1994), diskutiert (vgl. Übersicht bei Mekel et al 1997). Die grundlegenden konzeptionellen und methodischen Probleme, die sich bei der Umsetzung des Konzeptes der vergleichenden Risikobewertung ergeben, sind an anderer Stelle beschrieben (Neus et al 1995).

Wesentliches Hilfsmittel der quantitativen Risikoabschätzung für kanzerogene Luftschaadstoffe ist das *unit risk* (UR). Das UR gibt an, um wieviel bei einer lebenslänglich konstanten Exposition gegenüber einer fest definierten Einheitsdosis (zumeist 1 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) die Wahrscheinlichkeit steigt, im Laufe des Lebens an Krebs zu versterben. Es wird angenommen, daß im Niedrigdosisbereich zwischen Dosis und Risiko eine lineare Beziehung besteht, so daß die Risiken für umwelttypische Immissionsbelastungen durch einfache lineare Umrechnung bestimmt werden können. Analoge Konzepte wurden auch für die orale Zufuhr entwickelt. An Stelle des UR tritt hier der *potency factor*,

Uncertainty analysis of quantitative risk assessment for time-dependent exposures

Summary

Unit risks used for quantitative cancer risk assessment are defined for constant lifetime exposures. The condition of temporal stability, however, usually is not fulfilled in environmental health applications. In practice, cancer risks for time-dependent exposures are often estimated by calculating lifetime average exposure, assuming a mean life expectancy of 70 years. In the present paper we discuss the question whether this is an appropriate procedure considering various variants of multi stage and epidemiological relative risk models. For this purpose, lifetime risks for time dependent exposures as calculated according to the respective model assumptions were compared with lifetime risks estimated by the lifetime average exposure approach. As typical exposure histories in environmental health applications we studied exposures either limited to the first 5 years of life (children scenario) or limited to duration of employment (30th to 65th year of age; occupational scenario).

The consideration of multistage models (Armitage-Doll- and Moolgavkar-Venzon-Knudson model) in general would not induce serious bias in risk estimation when exposures are limited to middle ages (occupational scenario). On the other hand, when exposures occur only in very young ages or only in very old ages, the risk estimated by using lifetime average exposure is not comparable with the predictions of multi-stage models. Whereas the degree of possible underestimation is bounded by factors well below 10, the amount of possible overestimation is unbounded and may become arbitrarily high, when exposures concentrate in extreme ages.

In a second part of the study we investigated different relative risk models, taking lung cancer as an example. The models differed with respect to assumptions on latent periods and moderating effects of age at exposure and age at risk. The simulations showed that the unit risk concept is appropriate for the occupational scenario. For the children scenario results strongly depend on the assumptions made. Whereas the degree of possible underestimation is acceptable, in some models the degree of possible overestimation may become arbitrarily high.

Both parts of the study showed that bias induced by using lifetime average exposure is acceptable when exposures are limited to middle ages. On the other hand, the unit risk concept should not uncritically be applied to exposures limited to early childhood (e.g. in kindergartens or due to mouthing activities). Depending on the assumptions made, lifetime risk may either be moderately underestimated or grossly overestimated. Without additional knowledge on mechanisms or latency periods risk estimations are of questionable value. With respect to exposures in childhood regulation should concentrate on initiating substances or substances known to have long latent periods, respectively. With respect to cancers which occur relatively frequent already in childhood specific considerations are recommended.

Key-words

Quantitative risk assessment, uncertainty analysis, time-dependent exposure, biological models, relative risk models, children, occupational exposures

Unsicherheitsanalyse für quantitative Risikoabschätzungen bei zeitlich variablen Expositionen: Modellbetrachtungen auf Grundlage biologischer und epidemiologischer Risikomodelle.

H.Neus, M. Schümann, G. Koss

Zusammenfassung

Quantitative Risikoabschätzungen für kanzerogene Substanzen mit Hilfe von *unit risks* gehen definitionsgemäß von einer lebenslänglich konstanten Exposition aus. Diese Annahme ist bei Anwendungen im umweltbezogenen Gesundheitsschutz oft nicht gegeben. In der Praxis erfolgen Risikoabschätzungen für zeitlich variable Expositionen zumeist über eine lineare zeitliche Umrechnung der Exposition auf eine durchschnittliche Lebenszeitdosis bei einer angenommenen Lebenserwartung von 70 Jahren. In der vorliegenden Arbeit diskutieren wir die Angemessenheit und Plausibilität dieses Vorgehens im Rahmen verschiedener Varianten von Multi-Stage-Modellen und epidemiologischen Risikomodellen. Hierzu werden die bei zeitlich variablen Expositionen in den jeweiligen Modellen prognostizierten Lebenszeitrisiken quantitativ mit den prognostizierten Lebenszeitrisiken bei einer zeitlich konstanten Exposition, die die gleiche Lebenszeitdosis ergibt, verglichen. Als typische Expositionsszenarien wurden Expositionen betrachtet, die auf die ersten fünf Lebensjahre (Kinderszenario) bzw. auf das Berufsleben (30. bis 65. Lebensjahr; Arbeitsplatzszenario) beschränkt sind.

Die Betrachtung der Multi-Stage-Modelle (klassisches Armitage-Doll-Modell und Moolgavkar-Venzon-Knudson-Modell) ergibt für befristete Expositionen in mittleren Lebensabschnitten (Arbeitsplatzszenario) eine insgesamt zufriedenstellende Robustheit von Risikoabschätzungen gegenüber einer zeitlichen Mittelung. Bei befristeten Expositionen in sehr frühen oder in sehr späten Lebensabschnitten sind jedoch starke Abweichungen möglich. Während das Ausmaß der möglichen Unterschätzung des Lebenszeitrisikos deutlich unterhalb einer Zehnerpotenz liegt, ist das Ausmaß der möglichen Überschätzung unbeschränkt und kann, je stärker die Expositionen auf extreme Lebensabschnitte konzentriert sind, beliebig hoch ausfallen.

In einem zweiten Teil der Untersuchung wurden am Beispiel des Lungenkrebses verschiedene epidemiologische Risikomodelle (relative Risikomodelle) betrachtet, die sich in den Annahmen über Latenzzzeiten und modifizierende Einflüsse von Expositions- bzw. Manifestationsalter unterscheiden. Die Modellrechnungen ergaben auch hier für das Arbeitsplatzszenario zufriedenstellende Ergebnisse. Für das Kinderszenario ergibt sich hingegen eine starke Abhängigkeit von den Modellannahmen. Während das Ausmaß der möglichen Unterschätzung des Lebenszeitrisikos durch die zeitliche Mittelung insgesamt akzeptabel ist, sind bei einigen Modellen Überschätzungen in beliebiger Höhe möglich.

Beide methodischen Problemzugänge deuten bei zeitlich befristeten Expositionen in mittleren Lebensabschnitten auf eine zufriedenstellende Robustheit von Risikoabschätzungen gegenüber einer zeitlichen Mittelung hin. Bei zeitlich auf das Kindesalter beschränkten Expositionen (z.B. in Kindergärten oder infolge von Hand-zu-Mund-Aktivitäten) hingegen ist vor einer unkritischen Anwendung des Unit Risk-Konzepts zu warnen. Je nach Modellannahmen kann eine zeitliche Mittelung der Exposition zu einer moderaten Unter- oder zu einer drastischen Überschätzung des Lebenszeitrisikos führen. Ohne Zusatzinformationen über den Wirkmechanismus oder die zu erwartende Latenzzzeit sind Risikoabschätzungen in diesem Anwendungsbereich insofern von fraglichem Wert. Aus fachlicher Sicht ergibt sich in Hinblick auf Expositionen im Kindesalter ein hoher Regelungsbedarf in erster Linie für krebs-initiiierende Substanzen bzw. Substanzen mit langen Latenzzzeiten. Für Krebserkrankungen, die vergleichsweise häufig bereits im Kindesalter auftreten können (z.B. Leukämien), empfehlen sich Sonderbetrachtungen.

Schlagwörter

Quantitative Risikoabschätzung, Unsicherheitsanalyse, zeitlich variable Exposition, biologische Modelle, relative Risikomodelle, Kinder, Arbeitsplatzbelastungen

der ausdrückt, wie stark das Lebenszeitrisiko bei einer konstanten oralen Schadstoffzufuhr (zumeist ausgedrückt als mg pro kg Körpergewicht) ansteigt.

1.2 Risikoabschätzungen bei zeitlich variablen Expositionen

Ein für administrative Anwendungen grundlegendes Problem besteht darin, daß die verwendeten Abschätzungsverfahren eine lebenslänglich konstante Exposition voraussetzen. Fachlich beruht dies darauf, daß im Rahmen tierexperimenteller Studien zumeist konstante Dosen verwendet und das Auftreten von Krebserkrankungen als Lebenszeitrisiko bestimmt wird. Das Verhältnis aus Lebenszeitrisiko zu täglich zugeführter Dosis wird dementsprechend, unter Einbeziehung geeigneter Normierungsfaktoren, als Maßeinheit für die kanzerogene Potenz benutzt.

Die Annahme einer lebenslänglichen Konstanz der Exposition ist im Anwendungsfall zumeist nicht gegeben. In bestimmten Anwendungsfällen (z.B. Belastungen der Außenluft) kann die szenarische Annahme einer lebenslänglich konstanten Exposition sinnvoll sein, um einzuschätzen, ob ein bestimmter Zustand der Umwelt bei einer lebenslänglichen Exposition noch gesundheitsverträglich wäre; wenn dies nicht der Fall ist, ist hieraus ein Handlungsbedarf zur Verbesserung der Situation abzuleiten (AUH 1995). Sofern allerdings eine zeitliche Befristung der Exposition in der Natur der Sache liegt, ist eine derartige szenarische Betrachtung nicht sinnvoll. Typische und praxisrelevante Beispiele hierfür sind etwa auf das Kleinkindalter beschränkte Expositionen gegenüber Bodenbelastungen aufgrund von Hand-zu-Mund-Aktivitäten, Expositionen von Kindern in pädagogischen Einrichtungen (z.B. Kindertagesstätten oder Schulen) oder berufliche Expositionen.

In der Praxis erfolgt in diesen Fällen zumeist eine lineare Umrechnung der zeitlich befristeten Exposition auf eine durchschnittliche Lebenszeitdosis, wobei von einer Lebenserwartung von 70 Jahren ausgegangen wird. Eine auf 35 Jahre befristete Exposition in Höhe von im Jahresdurchschnitt $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ wird z.B. als gleichwertig zu einer lebenslänglichen (70 Jahre) Exposition in Höhe von im Jahresdurchschnitt $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ angesehen. Auf dieser Basis können z.B. Lebenszeitrisiken für Arbeitsplatzbelastungen

abgeschätzt werden (Csicsaky et al 1993). In einem aktuellen Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene zur Expositionabschätzung (AUH 1995) wird die Frage aufgeworfen, inwieweit solche zeitlich-linearen Umrechnungen befristeter (oder allgemein zeitlich variabler) Expositionen angemessen und plausibel sind. Die Praxis der zeitlichen Mittelung geht auf eine Empfehlung der amerikanischen Umweltbehörde EPA aus dem Jahre 1986 zurück, steht allerdings unter dem Vorbehalt, daß keine entgegengesetzte Evidenz vorhanden ist (EPA 1986).

1.3 Bedeutung von Risikomodellen

Eine gezielte Variation der zeitlichen Expositionsmuster wäre im Tierexperiment grundsätzlich möglich. Die standardisierten Studienpläne zur Kanzerogenitätsprüfung sehen zumeist jedoch eine konstante Dosierung vor. Diese Standardisierung erlaubt es, die Frage der Dosis-Wirkungs-Beziehung auf das eindimensionale Problem zu reduzieren, wie stark das Lebenszeitrisiko von der Höhe der (zeitlich konstanten) Dosisrate abhängt, und diese Frage im tierexperimentellen Paradigma exakt zu beantworten. Der Einfluß zeitlich variabler Dosierungen auf das Lebenszeitrisiko ist hingegen ein Problem von erheblicher Komplexität, da die zeitlichen Muster der Dosierung beliebig variierbar sind. Tierexperimentelle Studien mit zeitlich variablen Dosierungsmustern bilden daher eher die Ausnahme. Häufig werden sie erst aufgrund besonderer Fragestellungen durchgeführt, z.B. zur Überprüfung pathophysiologischer Modellvorstellungen oder zur Deutungshilfe für epidemiologische Beobachtungen (z.B. Groth et al 1981).

Epidemiologische Daten stehen nur begrenzt zur Verfügung und beschränken sich auf die Beobachtung der Auswirkungen vorhandener Expositionen, zumeist im Kontext mit Arbeitsplatzbelastungen. Eine "experimentelle" Variation der Expositionsbedingungen ist nicht möglich. Die Auswirkungen konfundierter Einflußfaktoren (z.B. Expositionsdauer und Lebensalter) können häufig nicht befriedigend voneinander getrennt werden (Thomas 1988). Vor diesem Hintergrund bieten auch epidemiologische Daten nur begrenzte Aussagemöglichkeiten über den Einfluß zeitlich variabler Expositionen.

Eine systematische Annäherung an die Problematik zeitlich variabler Expositionen ist insofern nur im Rahmen von Modellbetrachtungen möglich. Sobald ein quantitatives Risikoabschätzungsmodell spezifiziert ist, können innerhalb des Modells zeitlich variable Expositionen simuliert und Prognosen über die zu erwartenden Dosis-Zeit-Wirkungs-Zusammenhänge abgeleitet werden. Solche Betrachtungen können keinen "beweisenden" Charakter haben. Wie die empirische Gültigkeit von Risikoabschätzungen generell steht und fällt auch die Gültigkeit der Prognosen über Dosis-Zeit-Wirkungs-Zusammenhänge mit der Gültigkeit der zugrundeliegenden Modellannahmen. Es ist durchaus möglich, daß vorhandene empirische Befunde mit unterschiedlichen Modellannahmen vereinbar sind, daß in der Extrapolation auf andere Situationen aber Unterschiede zwischen den Modellen auftreten. Die hier auftretende modellbedingte Variabilität von Risikoprognosen ist ein Beispiel für "strukturelle Unsicherheiten" (Rowe 1994), die wissenschaftlich nicht vollständig geklärt, sondern immer nur auf Grundlage des bestehenden Wissens qualitativ eingeschätzt werden können (Neus et al 1995).

Konzeptionell kann zwischen rein statistischen Modellen und biologisch interpretierbaren Modellen unterschieden werden. Es besteht allgemein ein Konsens darüber, daß biologisch interpretierbare Modelle wesentliche Beiträge zum Verständnis der Krebsentstehung und zur Hypothesenentwicklung leisten können. Ihre Bedeutung für quantitative Risikoabschätzungen wird von einigen Autoren (z.B. Crump 1994) skeptisch beurteilt, andere (z.B. Moolgavkar 1994) sehen einen wesentlichen Vorzug biologischer Modelle u.a. aber gerade darin, daß zeitbezogene Faktoren leichter in die Analyse einbezogen werden können.

1.4 Fragestellung

In der vorliegenden Arbeit untersuchen wir die Frage, inwieweit eine Mittelung zeitlich variabler Expositionen mit den Modellannahmen, die quantitativen Risikoabschätzungen zugrundeliegen, vereinbar ist. Hierzu werden die bei zeitlich variablen Expositionen aus den Modellannahmen abzuleitenden Lebenszeitrisiken quantitativ mit den

prognostizierten Lebenszeitrisiken bei einer zeitlich konstanten Exposition, die die gleiche Lebenszeitdosis ergibt, verglichen. Betrachtet werden unterschiedliche Varianten von Multi-Stage-Modellen (klassisches Armitage-Doll-Modell und Moolgavkar-Venzon-Knudson-Modell) sowie epidemiologische Risikomodelle¹.

Betrachtete Expositionsszenarien

Risikoanalysen für zeitlich variable Expositionen haben einen hohen Komplexitätsgrad, da die zeitlichen Muster der Exposition beliebig variieren. Diese Komplexität erschwert pragmatische Lösungsansätze für den umweltbezogenen Gesundheitsschutz. Andererseits ist die Betrachtung beliebiger Zeitverläufe in der Praxis nicht erforderlich. In den meisten Fällen reicht es aus, von zeitlich befristeten Expositionen einer konstanten Höhe auszugehen. Sofern die gegebenen Expositionsverhältnisse bei der realistisch zu erwartenden Expositionsdauer zu intolerablen Lebenszeitrisiken führen würden, ist hieraus ein Handlungsbedarf abzuleiten. In Hinblick auf die typischen Anwendungsfälle sind insbesondere folgende Szenarien von Interesse:

Kinderszenario: Beschränkung der Exposition auf die ersten Lebensjahre. Dieses Szenario tritt z.B. bei Risikoabschätzungen für Expositionen von Kindern in Kindertagesstätten auf. Im Falle der oralen Zufuhr stellen Hand-zu-Mund-Aktivitäten eine analoge Situation dar. In unseren Modellrechnungen gehen wir von einer konstanten Exposition während der ersten fünf Lebensjahre aus.

Arbeitsplatzszenario: Beschränkung der Exposition auf den Altersbereich beruflicher Tätigkeiten (industrielle Arbeitsplätze oder berufliche Expositionen in pädagogischen Einrichtungen). In unseren Modellrechnungen gehen wir von einer konstanten Exposition zwischen 30. und 65. Lebensjahr aus.

¹ Die in dieser Arbeit enthaltenen Ergebnisse wurden bei der 41. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie (GMDs), 15.-19- September 1996 in Bonn, in Kurzfassung vorgestellt. Wir danken Prof. Dr. Duncan Murdoch und der Society for Risk Analysis für ihre Zustimmung zur Reproduktion der Abbildungen 3 und 4. Herrn Mathias Wessel gilt unser herzlicher Dank für seine Unterstützung bei der Ausarbeitung des Manuskriptes.

Für den praktischen Anwendungsbedarf erscheint eine Beschränkung auf Expositionsszenarien $E(t)$, die sich als Rechteckfunktionen mit zeitlich befristeter Exposition darstellen lassen ($E(t) = e_0$ in einem Zeitfenster $t_1 \leq t \leq t_2$ und $E(t)=0$ sonst), ausreichend. Als Extremfälle sind hierbei auch die Fälle $t_1=0$ und $t_2=\infty$ zugelassen. Dementsprechend lässt sich auch eine lebenslänglich konstante Exposition als Spezialfall der hier betrachteten Rechteckfunktionen deuten. Im anderen Extremfall ($t_1=t_2$) kann $E(t)$ die Form einer punktuellen Exposition (z.B. bei einem Unfall) annehmen. Die dreidimensionale Parameterstruktur (t_1, t_2, e_0) dieser Szenarien gewährleistet zugleich eine konzeptionell und mathematisch überschaubare Komplexität.

Bewertungsmaßstab

Die Anwendung des UR-Konzeptes auf zeitlich variable Expositionen $E(t)$ geht davon aus, daß das Lebenszeitrisiko $R(E)$ nur von der über die Lebenszeit gemittelten, durchschnittlichen Exposition $e_d = (1/\tau) \cdot \int E(s) ds$ (Integration über das Intervall $[0, \tau]$) abhängt, wobei von einer durchschnittlichen Lebenserwartung von $\tau = 70$ Jahren ausgegangen wird. Bezeichnet man mit $K[x]$ das Lebenszeitrisiko bei der lebenslänglich konstanten Exposition x , wird also angenommen, daß die Beziehung $R(E) = K[e_d]$ gilt. Zur quantitativen Beurteilung, inwieweit diese Annahmen berechtigt sind, ist es in der Literatur üblich, den Quotienten $Q(E) = R(E) / K[e_d]$ zu betrachten. Im Falle $Q(E) > 1$ wird das "tatsächliche" Lebenszeitrisiko durch die zeitliche Mittelung unterschätzt und im Falle $Q(E) < 1$ überschätzt.

Die Frage, welche Werte für $Q(E)$ noch als akzeptabel gelten können, ist objektiv nicht zu beantworten. Als heuristisches Bewertungskriterium haben wir Verzerrungsfaktoren ($Q(E)$ oder $1 / Q(E)$) zwischen 5 und 10 als unbefriedigend und Werte über 10 als unakzeptabel angesehen. In der regulatorischen Toxikologie werden Sicherheitsfaktoren von 10 üblicherweise zur Berücksichtigung der Intra- bzw. Interspeziesvariabilität verwendet (WHO 1994). Verzerrungen, die lediglich auf vereinfachten Modellannahmen beruhen, erscheinen in der Relation hierzu als zu groß.

2. Multi Stage-Modelle der chemischen Kanzerogenese

In der Literatur sind zahlreiche biologische Modelle für die chemische Kanzerogenese vorgeschlagen worden (vgl. Übersichten bei Wahrendorf und Becher 1990 und Holland und Sielken 1993). Am häufigsten, auch in Hinblick auf den Einfluß zeitabhängiger Expositionen, werden verschiedene Varianten von Multi-Stage-Modellen diskutiert. Ihnen ist die mittlerweile weitgehend akzeptierte Annahme gemeinsam, daß Krebskrankungen in einem mehrstufigen Prozess entstehen. Hiernach wird die Kanzerogenese, d.h. die Umwandlung einer normalen somatischen Zelle in eine Krebszelle, als Abfolge verschiedener Ereignisse mit einem gleichartigen Endpunkt, nämlich dem Auftreten eines malignen Tumors, verstanden. In Abhängigkeit von Spezies, Organ, Zelle, Dosierungsschema, Untersuchungszeitraum und Substanz können darin einzelne Ereignisse oder Stufen bestimmt sein. Die wesentliche Bedeutung kommt nach den gegenwärtigen Vorstellungen zur Kanzerogenese den Stufen (Phasen) Initiation, Promotion und Progression zu (vgl. Abb. 1).

2.1 Toxikologische Grundlagen

Entscheidend für die Kanzerogenese ist eine persistierende Veränderung des Genoms als erste Stufe, d.h. als Initiation der Ereignisabfolge (Friedewald und Rous 1944). Dabei geht eine Reaktion von der von außen zugeführten Chemikalie und einem Baustein der Desoxyribonucleinsäure (DNA) voraus. Sie kommt in vielen Fällen erst nach Bioaktivierung der Chemikalie zustande. Als Produkt kann ein chemisch verhältnismäßig stabiles DNA-Addukt entstehen. Genmutationen und Mikrodeletionen, aber auch Chromosomen- und Genommutationen können die Folge sein. Darüber hinaus können primäre Schäden der DNA einen Schwester-Chromatid-Austausch und eine außerplasmatische DNA-Synthese induzieren. Es wird vermutet, daß Veränderungen von Chromosomen und Genomen als initiales Ereignis die gleiche oder sogar eine größere Bedeutung haben als Genmutationen und Mikrodeletionen (de Klein 1987). Die Mutationen sind charakteristisch für das betroffene Gewebe und, da sie

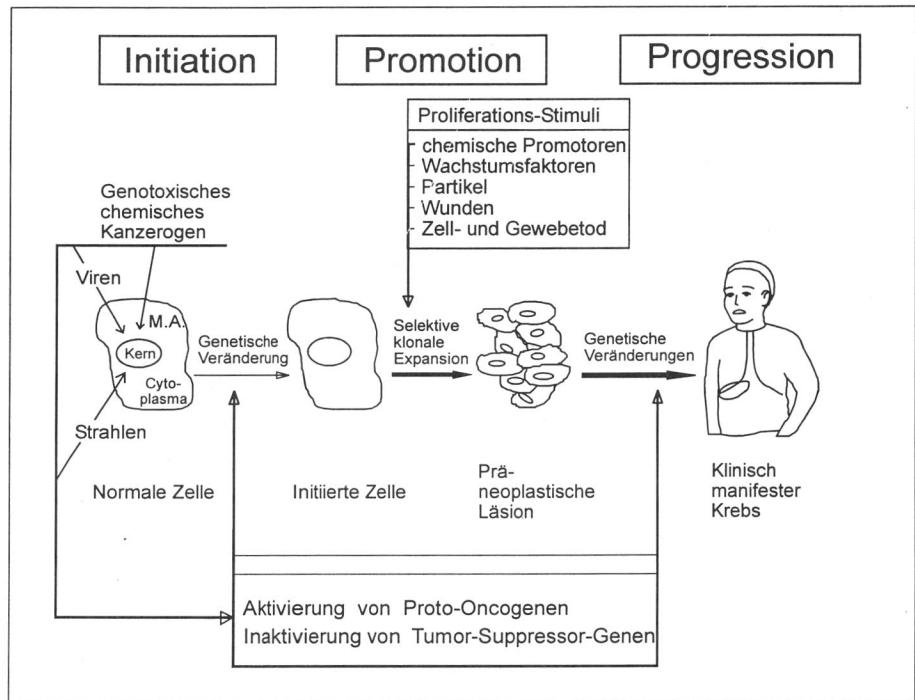


Abbildung 1:

Genetische und epigenetische Veränderungen und Mechanismen des Mehrstufen-Prozesses der chemischen Kanzerogenese, die nach einer Latenz von einigen Jahren bis Jahrzehnten von der initialen Transformation einer normalen Zelle bis zum klinisch manifesten Krebs führen. M.A.=Metabolische Aktivierung (Vereinfacht nach Harris 1991).

auch in Codons von Protooncogenen auftreten, entscheidend für die Bereitschaft zum und den Beginn des selektiven autonomen klonalen Wachstums (Quintanilla et al 1986).

Zwischen Mutation und Tumormanifestation liegt zumeist eine Zeitspanne (Latenz) von Monaten und Jahren (beim Menschen von Jahrzehnten). Die Dauer der Latenzzeit hängt von zahlreichen, unter Umständen sich wechselseitig beeinflussenden endogenen, d.h. genetischen und epigenetischen, sowie von exogenen Faktoren ab (Farber 1984). Unter den hier eingehender zu betrachtenden exogenen Faktoren kommt Chemikalien, die das sogenannte klonale Wachstum der transformierten, d.h. geschädigten Zelle induzieren, eine besondere Rolle zu. Chemikalien mit dieser Eigenschaft werden als Promotoren bezeichnet. Sie können als Wachstumsfaktoren fungieren, mit bereits modifizierten Rezeptoren für Wachstumsfaktoren Wechselwirkungen eingehen, die Synthese von Wachstumsfaktoren sowie ihre Freisetzung stimulieren, den Übergang des Zellzyklus von der Ruhe- in die Synthesephase forcieren, restitutives Wachstum nach cytotoxischen Effekten induzieren, Prozesse der Zelldifferenzierung, die normalerweise mit dem Ende der Zellteilung gekoppelt sind, hemmen oder die interzelluläre Kommunikation, die die bedarfsgerechte Zellteilung regelt, beeinträchtigen (Lutz und Maier 1988).

Der promovierende Stimulus ist für die weitere Entwicklung der initiierten Zelle vermutlich nur solange zwingend, bis eine weitere genetische Veränderung im Sinne einer durch den Promotor über cytoplasmatische, d.h. epigenetische Faktoren induzierten Genaktivierung mit der Folge einer veränderten Expression in den betroffenen Zellen auftritt (Pitot 1989). Es wird vermutet, daß es dabei zu einer Kooperation zwischen den ursprünglich mutierten Proto-Oncogenen und den neuerlich aktivierten Oncogenen (*collaborating secondary genetic changes*) kommt. Die Kanzerogenese hat die letzte wesentliche Stufe, die Progression, erreicht (Foulds 1954, Pitot 1989). Das bedeutet Malignität der Neoplasie.

Es hat sich gezeigt, daß die genotypischen Veränderungen der Neoplasie (z.B. Clastogenität) mit der zunehmenden autonomen Wachstumsrate der betroffenen Zellen, mit dem invasiven Wachstum der Neoplasie, ihrem metastasierenden Potential, ihrer Reaktion auf Hormone und mit verschiedenen morphologischen Charakteristika korreliert (Pitot 1989). Ferner hat sich gezeigt, daß strukturell so unterschiedliche Substanzen wie Benzoylperoxid (O'Connell et al 1986), Essigsäure (Rotstein und Slaga 1988) und eventuell auch die Humankanzerogene Benzol und Asbest, aber auch Substanzen mit initierenden Eigenschaften als Progressoren (*progressor agents*) fungieren können (Pitot 1989).

Die Einteilung von Chemikalien in Initiatoren und Promotoren und neuerdings auch in Progressoren in Hinblick auf regulatorische Maßnahmen zur Minderung gesundheitlicher Risiken ist das Ziel zahlreicher Studien. Klassischer Hintergrund ist die Arbeitshypothese, daß es einerseits für genotoxische Substanzen (Initiatoren, evtl. auch Progressoren) einen Schwellenwert nicht gibt. Andererseits wird für Promotoren, die nicht gentoxische und daher reversible Effekte auslösen, eine Wirkungsschwelle angenommen (Kunz et al 1983, Schulte-Herrmann 1974). In jüngsten, eher kritischen Analysen werden jedoch Zweifel an der strikten Einteilung aufgezeigt. Sie ergeben sich dadurch, daß gentoxische Substanzen auch promovierende Eigenschaften besitzen und Promotoren auch gentoxische Effekte induzieren (Butterworth 1989). Die spontane Krebsentstehung zeigt, daß alle hier genannten Prozesse auch ohne exogen zugeführte kanzerogene Noxen ablaufen können.

2.2 Mathematische Formulierung der Multi-Stage-Modelle

Die mathematische Formulierung der Multi-Stage-Modelle reicht bis in die 50er Jahre zurück. Ausgangspunkt waren zum einen die toxikologischen Grundlagen, die auf eine Mehrstufigkeit der Kanzerogenese hindeuteten. Ein weiterer Impuls ergab sich aus der epidemiologischen Beobachtung, daß die Inzidenz zahlreicher Krebsformen im Altersbereich zwischen 25 und 75 Jahren als Potenzfunktion des Lebensalters dargestellt werden kann, wobei die Exponenten der Potenzfunktionen zwischen 4 und 6 lagen.

Das Multi-Stage-Modell bot hierfür eine Erklärungsmöglichkeit an. In der von Armitage und Doll (1954) formulierten klassischen Form dieses Modells entsteht die Krebskrankung durch das Durchlaufen von k Stufen S_1, \dots, S_k , wobei die Übergänge von der Stufe S_i zur Stufe S_{i+1} durch Wahrscheinlichkeitsraten p_i beschrieben werden können. Sofern die p_i zeitlich konstant sind, hängt die Inzidenz I in Form einer Potenzfunktion $I=c \cdot a^{k-1}$ vom Lebensalter a ab. Der Exponent k entspricht der Anzahl der Stufen und die Konstante c ist proportional zu dem Produkt der p_i . Die Annahme, daß die Exposition gegenüber einem Kanzerogen eine oder mehrere Wahrscheinlichkeitsraten p_i dosisabhängig linear erhöht, vervollständigt das Wirkungsmodell, in dem auch zeitlich variable Expositionen betrachtet werden können. In diesem Fall sind die p_i zeitabhängige Funktionen, die vom Zeitverlauf der Exposition abhängen.

Diese klassische Formulierung stieß auf Kritik, weil sie einen 5-7-stufigen Prozess für die Krebsentstehung voraussetzte, die experimentelle Forschung aber weniger Stufen nahelegte. Außerdem war die Möglichkeit eines beschleunigten Wachstums initierter Zellen (Promotion) in diesem Modell nicht repräsentiert. Armitage und Doll selbst publizierten daher bereits 1957 eine modifizierte Zwei-Stufen-Theorie der Kanzerogenese, in dem sie eine erhöhte Teilungsrate der initiierten Zellen annahmen. Auch mit diesem Modell konnte die epidemiologisch beobachtete Altersabhängigkeit der Inzidenzraten befriedigend nachgebildet werden. In dem Moolgavkar-Venzon-Knudson (MVK-) Modell wurde dieser Ansatz weiter ausdifferenziert (Moolgavkar und Venzon 1979, Moolgavkar und Knudson 1981).

Das MVK-Modell geht von einer Grundgesamtheit von N vulnerablen Zellen aus, die eine Krebsentwicklung auslösen können. Es wird angenommen, daß es mit einer Wahrscheinlichkeitsrate μ_1 zu einer ersten Mutation dieser Zellen kommen kann (Initiation). Die initiierten Zellen teilen sich mit einer Rate α oder gehen mit einer Rate β zu grunde; die Differenz $\delta=\alpha-\beta$ beschreibt den Prozeß der mit der Promotion verbundenen Zellproliferation. Mit einer Wahrscheinlichkeitsrate μ_2 kommt es schließlich zur Entwicklung einer malignen Zelle. Es wird angenommen, daß alle Übergangsraten (μ_1 , α , β und μ_2) dosisabhängig linear von der Exposition abhängen können. Trotz Verein-

1. In jedem Gewebe gibt es einen Pool von Zellen, die für maligne Transformationen anfällig sind. Die Größe des Pools kann sich altersbedingt verändern.
2. Maligne Tumoren gehen auf eine einzelne Zelle zurück.
3. Die maligne Transformation einer anfälligen Zelle ist das Ergebnis von zwei spezifischen, geschwindigkeitsbestimmenden erblichen (auf Zellniveau) und irreversiblen Ereignissen.

Das erste Ereignis entspricht der Initiation und wird gefolgt von einer klonalen Expansion der initiierten Zellen mit Promotion. Das zweite Ereignis entspricht der Progression (maligne Konversion).

4. Es wird angenommen, daß Kanzerogene dosisabhängig linear die Rate der Initiation, der Promotion und/oder der Progression beeinflussen können.

Tabelle 1:

Annahmen und biologische Interpretation des "two-mutation clonal expansion"-Modells nach Moolgavkar, Venzon und Knudson (MVK-Modell)

fachungen der Dynamik und der Komplexität der im Verlauf der Krebsentstehung auftretenden Veränderungen gilt das MVK-Modell heute als dasjenige Modell, das zahlreiche experimentelle Befunde über die Krebsentstehung am besten nachbildet und zugleich die Krebsinzidenz beim Menschen erklären kann (Dragan et al 1995). Es besitzt einerseits eine ausreichende Komplexität, um einen breiten Rahmen empirischer Beobachtungen erklären zu können, gewährleistet andererseits aber auch eine ausreichende Überschaubarkeit (Goddard und Krewski 1995). Tab. 1 faßt die wesentlichen Annahmen des MVK-Modells mit ihrer biologischen Interpretation zusammenfassen. Abb. 2 stellt Unterschiede und Gemeinsamkeiten des klassischen Multi-Stage-Modells und des MVK-Modells schematisch gegenüber.

Die Quantifizierung der Parameter der Multi-Stage-Modelle kann in Abgleich mit epidemiologischen Untersuchungen vorgenommen werden (Thomas 1988, Mazumandar et al 1989, Moolgavkar et al 1989, 1993). Sobald die Modellparameter quantitativ bestimmt sind, kann die Altersentwicklung der Krebssterblichkeit in Abhängigkeit von zeitlich variablen Expositionen mathematisch simuliert oder auch direkt berechnet werden.

2.3 Konstruktion von Lebenszeitrisiken

Das durch eine Exposition $E(t)$ bedingte Lebenszeitrisiko $R(E)$ ist definiert als das additive Zusatz- Risiko, infolge der Exposition an einer bestimmten (Krebs-) Erkrankung zu versterben. Das Lebenszeitrisiko ist also die Differenz aus zwei Wahrscheinlichkeiten, nämlich der Wahrscheinlichkeit, unter den betrachteten Expositionsbedingungen an der betrachteten Krankheit zu versterben, und der (Grund-) Wahrscheinlichkeit, ohne Exposition an der betrachteten Erkrankung zu versterben.

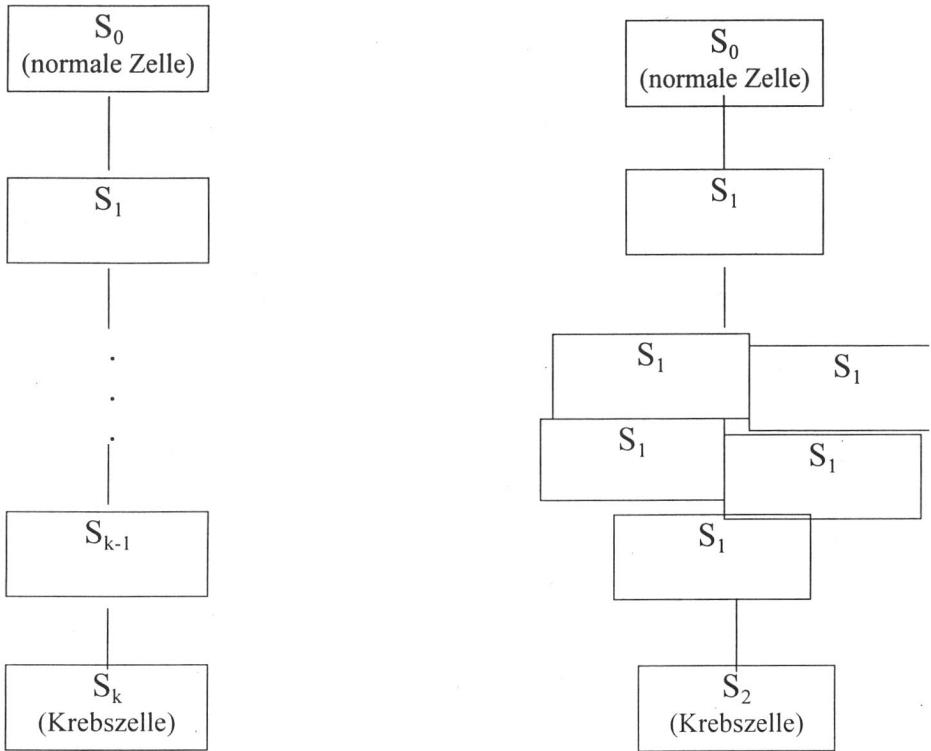


Abbildung 2:

Schematische Darstellung von Unterschieden und Gemeinsamkeiten zwischen dem klassischen Multi-Stage-Modell (links) und dem MVK-Modell (rechts) der chemischen Kanzerogenese. In beiden Modellen entsteht der Übergang von einer normalen Zelle zu einer Krebszelle in einem Prozess. Im Unterschied zum klassischen Multi-Stage-Modell, das eine beliebige Anzahl von Stufen annimmt, geht das MVK-Modell von nur zwei Stufen aus, initiierte Zellen im Stadium S_1 können sich aber durch Zellproliferation (Promotion) vermehren.

In biologischen Modellen geht man von der Funktion $P(t)$ aus, die die kumulative Häufigkeit für das Auftreten einer malignen Zelle bis zum Zeitpunkt (Lebensalter) t beschreibt. Sofern man die Zeitspanne vom Auftreten einer malignen Zelle bis zum Krebstod vernachlässigt oder als konstant ansieht, entspricht $P(t)$ näherungsweise der Altersentwicklung der Krebsmortalität. Die Hazard-Funktion $h(t)=P'(t)/(1-P(t))$ beschreibt, mit welcher Wahrscheinlichkeit pro Zeiteinheit zusätzliche maligne Zellen in bisher tumorfreiem Gewebe entstehen. Für das zeitliche Integral dieser Funktion, die kumulative Hazard-Funktion $H(t)$, gilt $P(t)=1-\exp(-H(t))$ und in erster Näherung $P(t)\approx H(t)$. In dieser Ableitung sind Todesfälle aufgrund konkurrierender Todesursachen allerdings nicht berücksichtigt. Diese können dazu führen, daß latent vorhandene Erkrankungsprozesse sich nicht als Krebstodesfall manifestieren. Hieraus resultiert eine Überschätzung der zu erwartenden Krebsmortalität. Um den Einfluß der allgemeinen Sterblichkeit zu berücksichtigen, wird die Wahrscheinlichkeit, an Krebs zu versterben, durch Auswertung der Funktion $P(t)$ zum Zeitpunkt τ der durchschnittlichen Lebenserwartung abgeschätzt. Üblicherweise wird für τ ein Wert von 70 Jahren angenommen.

Die Wahrscheinlichkeit, unter einem Expositionsszenario $E(t)$ an Krebs zu versterben, wird analog bestimmt. Kennzeichnet man die altersabhängige Entwicklung der Krebssterblichkeit unter Expositionsbedingungen mit dem Index E , so ergibt sich zusammenfassend die Beziehung:

$$R(E) = P_E(\tau) - P(\tau) \cong H_E(\tau) - H(\tau) = \int_0^\tau (h_E(t) - h(t)) dt$$

Sofern mathematisch darstellbar ist, wie sich die Hazard-Funktion $h_E(t)$ in Abhängigkeit von der Exposition E ändert, kann über diese Formel das Lebenszeitrisiko abgeschätzt werden.

In Kap. 1.5 wurde dargestellt, daß es zur Beurteilung der Frage, ob eine Mittelung einer zeitlich variablen Exposition modelladäquat ist, in der Literatur üblich ist, den

Quotienten $Q(E) = R(E)/K[e_d]$ zu betrachten. Hierbei bezeichnet $K[x]$ das Lebenszeitrisiko bei der lebenslänglich konstanten Exposition x und $e_d = (1/\tau) \cdot \int E(s) ds$ (Integration über das Intervall $[0, \tau]$) die über die durchschnittliche Lebensdauer gemittelte Exposition. Für die Multistage-Modelle ist es möglich, zu einer gegebenen Exposition $E(t)$ die äquivalente Lebenszeitdosis (*lifetime equivalent constant dose; LECD*) e_q zu berechnen, für die die Beziehung $R(E) = K[e_q]$ gilt (Murdoch und Krewski 1988, Goddard et al 1995). In diesem Fall kann dementsprechend $Q(E)$ über den Ansatz $Q(E) = K[e_q]/K[e_d]$ bestimmt werden. Sofern, wie bei dem Unit-Risk-Konzept angenommen, zwischen Lebenszeitrisiko $K[x]$ und x eine lineare Beziehung besteht, gilt auch $Q(E) = e_q/e_d$.

2.4 Zeitliches Verhalten und Lebenszeitrisiken bei befristeten Expositionen

Klassisches Multi-Stage Modell

Verschiedene Autoren (Whittemore 1977, Whittemore und Keller 1978, Day und Brown 1980, Crump und Howe 1984, Kodell et al 1987, Morrison 1987, Thomas 1990) haben das Verhalten des klassischen Multi-Stage-Modells unter zeitlich befristeten Expositionen analysiert, indem sie die durch die Exposition E veränderten Hazard-Funktionen $h_E(t)$ bestimmt haben. Unter expositionsfreien Bedingungen ergibt sich für die Hazard-Funktion eine Potenzfunktion gemäß $h(t) = a \cdot t^{k-1}$, wobei k die Anzahl der Stufen des Multi-Stage-Modells bezeichnet. Für Darstellungen der Funktionen $h_E(t)$ sei auf die genannte Literatur verwiesen.

Murdoch und Krewski (1988) haben gezeigt, daß sich die äquivalente Lebenszeitdosis als gewichtetes Mittel in der Form $e_q = (1/\tau) \cdot \int E(s) \cdot w_{k,j}(s) ds$ (Integration über das Intervall $[0, \tau]$) darstellen lässt, wobei das Integral über die Gewichtungsfunktionen $w_{k,j}(s)/\tau$ jeweils 1 ergibt (k =Anzahl der Stufen, j =von der Exposition beeinflußte Stufe). In Abb. 3 sind die Funktionen $w_{k,j}(s)$ für $k=6$ dargestellt. Die Funktion $w_{6,1}$ (Einfluß der Exposition auf die erste Stufe) wichtet Expositionen in frühen Lebensabschnitten und die Funktion $w_{6,6}$ (Einfluß der Exposition auf die letzte Stufe) Expositionen in späten Le-

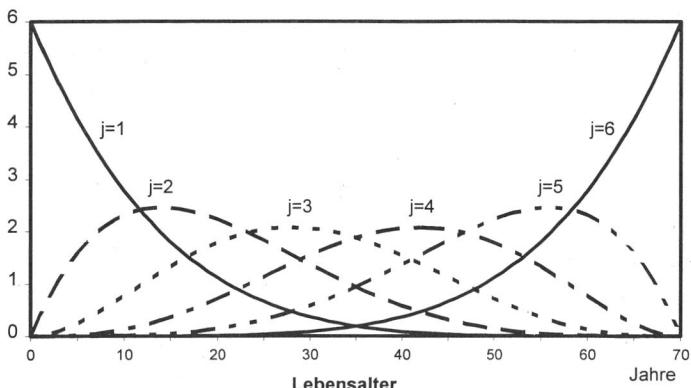


Abbildung 3:

Gewichtungsfunktionen $w_{k,j}(s)$ für das klassische 6-Stufen-Modell nach Armitage und Doll (1954). Die Gewichtungsfunktionen geben an, wie stark sich Expositionen gegenüber einer kanzerogenen Substanz im Lebensalter s auf das Lebenszeitrisiko auswirken. Der Parameter j beschreibt, welche Stufe des 6-Stufen-Modells durch die betreffende Substanz beeinflusst wird (nach Murdoch und Krewski 1988).

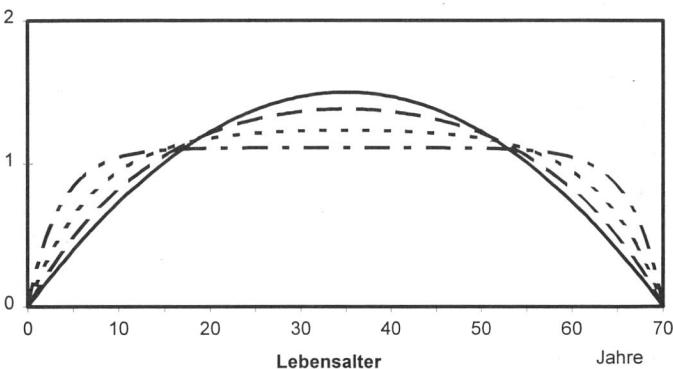


Abbildung 4:

Gewichtungsfunktionen $w(s)$ für promovierende Substanzen nach dem MVK-Modell. Die Gewichtungsfunktionen geben an, wie stark sich Expositionen gegenüber einer promovierenden Substanz im Lebensalter s auf das Lebenszeitrisiko auswirken. Für den Parameter $\delta \cdot \tau$ des MKV-Modells wurden verschiedene numerische Annahmen zugrundegelegt (nach Murdoch und Krewski 1988).

bensabschnitten am stärksten. Es läßt sich zeigen, daß die Funktionen w_{kj} für $j=1$ bzw. $j=k$ zu den Zeitpunkten 0 bzw. τ jeweils den Maximalwert k (entsprechend der Anzahl der Stufen) annehmen. Bei einem Einfluß der Exposition auf andere Stufen ($1 < j < k$) des Modells ergibt sich bei den Zeitpunkten 0 und τ der Wert 0; Expositionen in frühen oder späten Lebensabschnitten tragen nur wenig zum Lebenszeitrisiko bei.

Tab. 2 stellt für das Kinder- und das Arbeitsplatzszenario die resultierenden Verzerrungsfaktoren $Q(E)$ für $k=6$ dar². Es zeigt sich, daß bei Expositionen im Kindesalter starke Verzerrungen auftreten können. Entsprechend den Gewichtungsfunktionen ist das Ausmaß der möglichen Überschätzung beschränkt, Unterschätzungen können hingegen in beliebiger Stärke auftreten. Bei Expositionen während des Arbeitslebens sind die Verzerrungen insgesamt in vertretbarer Größenordnung³.

2.4.2 Moolgavkar-Venzon-Knudson-Modell

Vergleichbare mathematische Analysen wurden auch für das MVK-Modell mit den Parametern μ_1 und μ_2 (Wahrscheinlichkeitsraten für die erste bzw. für die zweite Mutation) und $\delta=\alpha-\beta$ (Netto-Proliferationsrate) durchgeführt (Thorslund et al 1987, Chen et al 1988, Murdoch und Krewski 1988, Thomas 1990). Im folgenden gehen wir aus Gründen der Vereinfachung davon aus, daß die Anzahl $N(t)$ der vulnerablen Zellen konstant ist. Da in diesem Fall N nur eine Proportionalitätskonstante ist, können wir $N=1$ setzen. Wenn $\delta=0$ ist, ergibt sich das klassische Zwei-Stufen-Modell. Wenn δ von 0 verschieden ist, ergeben sich für die Hazard-Funktionen die Ausdrücke $h(t)=[\mu_1 \cdot \mu_2 / \delta] \cdot [\exp(\delta \cdot t) - 1]$ bzw. $H(t)=\mu_1 \cdot \mu_2 \cdot [\exp(t \cdot \delta) - t \cdot \delta - 1] / \delta^2$.

² Die Berechnung der Verzerrungsfaktoren erfolgte über die bei Murdoch und Krewski (1988) angegebenen Formeln für die Funktionen w_{kj} . Die numerischen Berechnungen können mit Hilfe eines üblichen Tabellenkalkulations-Programms (z.B. Excel) durchgeführt werden.

³ In verschiedenen Veröffentlichungen (Crump und Howe 1984, Kodell et al 1987, Murdoch et al 1992) sind für zahlreiche weitere Expositionszeiträume und Modellparameter (k und j) die Verzerrungsfaktoren $Q(E)$ berechnet und tabelliert worden. Auf detaillierte Tabellierungen haben wir im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet, weil sie für die qualitativen Schlußfolgerungen unerheblich sind und das Systemverhalten bei zeitlich befristeten Expositionen sich aus den Gewichtungsfunktionen w_{kj} (Abb. 3) hinreichend charakterisieren läßt.

von der Exposition beeinflußte Stufe (j)	Kinderszenario	Arbeitsplatzszenario
	0 - 5 Jahre	30 - 65 Jahre
1	5,00	0,072
2	0,72	0,403
3	0,063	0,999
4	0,003	1,564
5	$8,4 \cdot 10^{-5}$	1,748
6	$8,8 \cdot 10^{-7}$	1,162

Tabelle 2:

Verzerrungsfaktoren $Q(E)$ für das klassische 6-Stufen-Modell nach Armitage und Doll (1954) bei befristeten Expositionen gegenüber kanzerogenen Substanzen, die entweder auf das Kindesalter oder auf das Erwerbsleben beschränkt sind. Die Verzerrungsfaktoren geben an, wie stark das Lebenszeitrisiko unterschätzt ($Q(E)>1$) bzw. überschätzt ($Q(E)<1$) wird, wenn die zeitlich befristete Exposition in eine durchschnittliche Lebenszeitdosis umgerechnet wird. Es wird angenommen, daß sich die Expositionen nur auf eine Stufe des 6-Stufen-Modells (Parameter j) auswirken.

Sofern $\delta > 0$ ist⁴, steigt die Hazard-Funktion mit dem Lebensalter an. Armitage und Doll (1957) konnten zeigen, daß die für zahlreiche Krebsformen feststellbaren Zusammenhänge zwischen Alter und Inzidenzrate im Altersbereich zwischen 25 und 75 Jahren (annähernd in Form einer Potenzfunktion) sich approximieren lassen, wenn man für δ Werte zwischen 0,12 und 0,15 pro Jahr annimmt. Dies entspricht einer Verdoppelung der initiierten Zellen nach etwa 5 Jahren. Neuere Untersuchungen mit einem direkten Abgleich des MVK-Modells mit epidemiologischen Daten ergaben in quantitativ guter Übereinstimmung für Lungenkrebs etwas geringere Werte zwischen 0,07 und 0,11 pro Jahr (Moolgavkar und Knudson 1981, Moolgavkar et al 1989, 1993).

Wie im Falle des klassischen Multi-Stage-Modells kann für das MVK-Modell mit Hilfe geeigneter Gewichtungsfunktionen $w(s)$ die äquivalente Lebenszeitdosis über den Ansatz $e_q = \int E(s) \cdot w(s) ds$ (Integration über das Intervall $[0, \tau]$) berechnet werden. Qualitativ ähneln die Gewichtungsfunktionen bei Expositionsabhängigkeit der Parameter μ_1 und μ_2 den Gewichtungsfunktionen $w_{k,1}(t)$ bzw. $w_{k,k}(t)$ im klassischen Multi-Stage-Modell (vgl. Abb. 3). Die Steilheit der Kurven zu den Zeitpunkten 0 und τ hängen von dem Parameter δ (Proliferationsrate unter expositionsfreien Bedingungen) ab, die Maximalwerte liegen in der Größenordnung von $\delta \cdot \tau$ (Murdoch und Krewski 1988).

Wenn die Exposition zu einer Steigerung der Proliferationsrate δ führt (Promotion), ergeben sich kompliziertere Zusammenhänge, da die Beziehung zwischen der Proliferationsrate und dem Lebenszeitrisiko nicht linear ist. Ausgehend von der Gleichung $H(\tau) = \mu_1 \mu_2 [\exp(\tau \cdot \delta) - \tau \cdot \delta - 1] / \delta^2$ ergibt sich bei einer lebenslänglich konstanten Exposition eine kurvilineare Abhängigkeit des Lebenszeitrisikos von der Exposition. Dementsprechend kann das Lebenszeitrisiko nur für kleine Steigerungen der Proliferationsrate

⁴ Theoretisch ist auch der Fall $\delta < 0$ denkbar. In diesem Fall fällt $h(t)$ für große t exponentiell ab und konvergiert asymptotisch gegen eine Konstante, wie es z.B. bei Kinderkrebsformen der Fall ist (Moolgavkar und Knudson 1981). Dieses spezifische Verhalten ist für die Mehrzahl der im praktischen Anwendungsfall zu berücksichtigenden Krebskrankungen jedoch untypisch, so daß wir diesen Fall nicht weiter betrachtet haben. Der Vollständigkeit halber sei jedoch darauf hingewiesen, daß in diesen Fällen die Wichtungsfunktionen $w(s)$ über weite Altersbereiche nahe bei 1 liegen und nur im hohen Alter gegen 0 konvergieren (Murdoch und Krewski 1988). Die Anwendung des Unit-Risk-Konzepts wäre insofern in diesen Fällen modelladäquat.

näherungsweise durch eine äquivalente Lebenszeitdosis approximiert werden, was im Falle der umwelttypischen kleinen Expositionen allerdings keine wesentliche Einschränkung bedeutet. Die in erster Näherung gültige Funktion $w(s)$ wichtet Expositionen in mittleren Lebensabschnitten am stärksten, wobei die Gewichtung umso homogener ausfällt, je größer die spontane Proliferationsrate unter expositionsfreien Bedingungen ist (Abb. 4). Die Gewichtungsfunktion in den mittleren Lebensabschnitten nimmt maximal den Wert 1,5 an (Murdoch und Krewski 1988). Dieser Wert ist somit eine Obergrenze für die mögliche Unterschätzung des Lebenszeitrisikos. Zu den Zeitpunkten 0 bzw. τ nimmt die Gewichtungsfunktion den Minimalwert 0 an, so daß je nach Konzentration der Exposition auf die Altersexreme das Ausmaß der möglichen Überschätzung des Lebenszeitrisikos unbegrenzt ist.

Tab. 3 stellt für das Kinder- und das Arbeitsplatzzenario die Verzerrungsfaktoren $Q(E)$ dar. Es wurden Fälle unterschieden, in denen jeweils entweder μ_1 , μ_2 oder δ expositionsabhängig sind. Weiterhin wurde angenommen, daß der Parameter $\tau \cdot \delta$ unter expositionsfreien Bedingungen zwischen 1 und 10 variieren kann. Für das Kinderszenario ergibt sich eine stärkere Variation der $Q(E)$ -Werte im Bereich zwischen 0,003 und 7,15, für das Arbeitsplatzzenario ein engeres Spektrum von 0,05 bis 1,72. Das Ausmaß der möglichen Überschätzung ist erwartungsgemäß durch einen Faktor in der Größenordnung $\tau \cdot \delta$ beschränkt, das Ausmaß der möglichen Unterschätzung hingegen nicht beschränkt.

2.5 Methodenkritik

Mit einem gewissen mathematischen Aufwand können in biologischen Modellen Krebsrisiken bei zeitlich variablen Expositionen exakt bestimmt werden. Diese scheinbare Exaktheit darf aber nicht darüber hinweg täuschen, daß Risikoabschätzungen mit erheblichen Unsicherheiten verbunden sind. Biologische Modelle beschreiben primär zelluläre Reaktionen am Wirkorgan, während die Krebsmortalität beim Menschen von dem gesamten Wirkungsbogen von äußerer Exposition bis zum Endpunkt (Krebstod) abhängt. Hierin sind sämtliche toxikokinetische und -dynamische Vorgänge, letztlich

expositions-abhängiger Parameter	Annahme über $\delta \cdot \tau$	Kinderszenario		Arbeitsplatz-szenario 30-65 Jahre
		0-5 Jahre	30-65 Jahre	
μ_1	1	2,26		0,54
	5	4,35		0,19
	10	7,15		0,05
μ_2	1	0,46		1,72
	5	0,07		0,88
	10	0,003		0,24
δ	1	0,19		1,19
	5	0,23		1,17
	10	0,32		1,13

Tabelle 3:

Verzerrungsfaktoren $Q(E)$ für das Moolgavkar-Venzon-Knudson-Modell bei befristeten Expositionen gegenüber kanzerogenen Substanzen, die entweder auf das Kindesalter oder auf das Erwerbsleben beschränkt sind. Die Verzerrungsfaktoren geben an, wie stark das Lebenszeitrisiko unter- ($Q(E) > 1$) bzw. überschätzt ($Q(E) < 1$) wird, wenn die zeitlich befristete Exposition in eine durchschnittliche Lebenszeitdosis umgerechnet wird. Es wird angenommen, daß sich die Expositionen nur auf einen Parameter des Modells (μ_1 , μ_2 oder δ) auswirken. Für den Parameter $\delta \cdot \tau$, der die Proliferationsrate unter expositionsfreien Bedingungen charakterisiert, wurden verschiedene numerische Annahmen gemacht.

aber auch sämtliche therapeutische Eingriffe mit ihren Auswirkungen auf die Mortalitätsraten einbezogen. Einige dieser Unsicherheiten können dadurch verringert werden, daß man komplexere Modelle betrachtet. So wird z.B. mit PBPK-Modellen (*physiologically based pharmacokinetic models*) angestrebt, toxikokinetische Einflüsse nachzubilden (Edler 1994, Goddard und Krewski 1995, Sexton et al 1995). Die Einbeziehung zusätzlicher Parameter in erweiterten Modellen kann das Systemverhalten stark verändern.

Es ist auch möglich, daß die im Modell gemachten Annahmen nicht genau zutreffen. So wird z.B. üblicherweise angenommen, daß es für promovierende Substanzen eine Wirkungsschwelle gibt. Einige Autoren diskutieren die Möglichkeit von Sättigungs-(Moolgavkar et al 1993) bzw. Abschwächungseffekten mit zunehmender Expositionsdauer (Dragan et al 1995). Diese Möglichkeiten sind in den Modellannahmen nicht vorgesehen, es wird vielmehr vereinfachend angenommen, daß die Proliferationsrate linear (d.h. ohne Wirkungs- bzw. Sättigungsschwelle) von der Exposition abhängt.

Bei der Übertragung auf den Menschen verdient das Problem der konkurrierenden Todesursachen besondere Beachtung. Im tierexperimentellen Paradigma bleiben konkurrierende Todesursachen weitgehend außer Betracht. Mit der kumulativen Hazard-Funktion wird die Sterblichkeit einer hypothetischen Population nachgebildet, in der ausschließlich Krebstodesfälle auftreten. Mit diesem Ansatz werden streng genommen Risikopotentiale ermittelt, die in dem Maße, wie konkurrierende Todesursachen in frühen Lebensabschnitten (d.h. vor möglichen Krebsmanifestationen) auftreten, zu einer Überschätzung der Krebssterblichkeit führen. Um diese Tendenz zur Überschätzung zu kompensieren, wird die kumulative Hazard-Funktion zum Zeitpunkt τ der durchschnittlichen Lebenserwartung ausgewertet. Diese pauschale Korrektur läßt Verzerrungen in der Beurteilung der Altersabhängigkeit der Krebsmortalität erwarten. Um eine bessere Vergleichbarkeit der Altersentwicklung zu erzielen, müßte die Gesamtsterblichkeit bzw. die Überlebenswahrscheinlichkeit $U(t)$ in die Betrachtung einbezogen werden. Für die Inzidenzrate (Neuerkrankungsrate im üblichen Sinne der Epidemie)

miologie) $I(t)$ ergeben sich aus den Definitionen die Beziehungen $I(t)=P'(t)/U(t)=h(t)\cdot(1-P(t))/U(t)$. Die Hazard-Funktion $h(t)$ kann somit nur dann als Approximation der Inzidenzrate interpretiert werden, wenn der "Fehlerterm" $(1-P(t))/U(t)$ nicht zu stark von 1 abweicht. Nach den Ergebnissen der Mortalitätsstatistik gilt für Lebensalter unter 75 Jahre $U(t)>0,50$, so daß der Fehler in diesem Altersbereich weniger als den Faktor 2 ausmacht. Bei der Übertragung biologischer Modelle auf empirische Mortalitätsraten kann daher zumindest bis zu diesem Lebensalter von einer vertretbaren Übereinstimmung zwischen Inzidenz- und Hazard-Rate ausgegangen werden. Dies entspricht auch der Obergrenze des Altersbereiches, in dem sich die Inzidenzraten als Potenzfunktion des Lebensalters darstellen lassen (Armitage und Doll 1954).

Die Risikoprognosen für Expositionen in hohen Altersbereichen sind hingegen problematisch, weil das biologische Modell pauschal von einer maximalen Lebensdauer von τ Jahren ausgeht und bei Expositionen in hohen Altersbereichen keine ausreichende Zeit für die Manifestation der Krebserkrankung vorsieht. Expositionen im Altersbereich jenseits der durchschnittlichen Lebenserwartung sind im Extremfall nicht mehr modellierbar bzw. würden im Modell generell zu einem "Null-Risiko" führen. Die in den meisten Modellen feststellbare weitgehende "Wirkungslosigkeit" von Expositionen in hohen Altersbereichen beruhen insofern zumindest teilweise auf einem Methodenartefakt.

In Hinblick auf Expositionen in frühen Lebensabschnitten ergibt sich das Problem, daß die Protokolle der tierexperimentellen Studien Expositionen zumeist erst ab einem bestimmten Lebensalter vorsehen, bei Mäusen z.B. erst ab einem Lebensalter von 6-8 Wochen, was beim Menschen einem Lebensalter von 4-5 Jahren entsprechen würde. Der für den umweltbezogenen Gesundheitsschutz relevante Bereich des Kleinkindalters findet somit in den experimentellen Versuchsanordnungen keine Entsprechung. Relevante und unberücksichtigte biologische Besonderheiten im Kindesalter sind angesichts erhöhter Stoffwechsel- und Zellteilungsraten in Hinblick auf die Proliferationsrate denkbar. Weiterhin ist davon auszugehen, daß die Annahme einer zeitlichen Konstanz der Anzahl $N(t)$ der vulnerablen Zellen im Kindes- und Jugendalter nicht zutrifft.

Murdoch und Krewski (1988) haben in ihren Modellbetrachtungen eine Proportionalität zwischen Lebergewicht und Anzahl der vulnerablen Zellen angenommen; dies entspricht einem näherungsweise linearen Anstieg von $N(t)$ bis zum 20. Lebensjahr und anschließend einem gleichbleibenden Plateau. Die Einbeziehung dieses Faktors relativiert die Bedeutung von Expositionen im frühen Kindesalter, die geschilderten qualitativen Aussagen bleiben hiervon jedoch weitgehend unberührt.

Eine vollständige Übertragbarkeit biologischer Modelle auf die Mortalität beim Menschen ist also nicht zu erwarten. Trotz dieser Unsicherheiten darf angenommen werden, daß die aus den biologischen Modellen abgeleiteten Aussagen eine realistischere Annäherung an die tatsächlichen Gegebenheiten darstellen als die dem UR-Konzept zugrundeliegende Annahme, daß die Lebenszeitrisiken unabhängig von der zeitlichen Verteilung nur von der kumulativen Lebenszeitdosis abhängen.

Tatsächlich lassen sich zahlreiche epidemiologische Befunde mit den Prognosen der biologischen Modelle deuten (Whittemore 1977, Day und Brown 1980, Moolgavkar und Knudson 1981). So wurde z.B. die konstant bleibende Erhöhung der Lungenkrebs-Inzidenz nach Aufgeben des Zigarettenrauchens (Doll und Peto 1976) als Hinweis darauf gedeutet, daß Zigarettenrauchen sich auf die vorletzte Stufe eines Multi-Stage-Prozesses auswirkt. Der nach der Menopause verlangsamte Altersanstieg des Brustkrebses läßt sich im Rahmen des MVK-Modells als hormonell bedingte Verlangsamung der Zellproliferation deuten (Moolgavkar und Knudson 1981). Zusammenhänge, wie sie für Initiatoren zu erwarten sind, wurden z.B. für das Mesotheliomrisiko bei Asbestexposition beschrieben (Peto et al 1982) und als Grundlage für Risikoabschätzungen herangezogen (Nicholson 1984, Hughes und Weill 1986, Montizaan et al 1989). Asbestexpositionen in frühen Lebensabschnitten werden dementsprechend als besonders kritisch angesehen (AUH 1991). Dieses Beispiel zeigt, daß Modellbetrachtungen unmittelbare Relevanz für den umweltbezogenen Gesundheitsschutz haben können

2.6 Diskussion der Ergebnisse

Das klassische Multi-Stage- und das MVK-Modell weisen in verschiedenen Punkten große Ähnlichkeiten auf. Bei Dosisabhängigkeit der ersten Stufe wirken sich Expositionen in frühen Lebensabschnitten am stärksten auf die Lebenszeitrisiken aus und werden mit steigendem Lebensalter zunehmend unwirksamer. Expositionen, die die letzte Stufe des Modells beeinflussen, wirken sich hingegen in frühen Lebensabschnitten kaum auf die Lebenszeitrisiken aus, gewinnen mit steigendem Lebensalter jedoch zunehmend an Bedeutung. Diese Ergebnisse sind vor dem Hintergrund des Stufen-Charakters dieser Modelle plausibel. Expositionen, die sich auf die erste Stufe auswirken, können nur dann zu einem Krebstodesfall führen, wenn genügend Lebenszeit verbleibt, um die weiteren Stufen der Kanzerogenese zu durchlaufen; sie führen daher in späteren Lebensabschnitten mit einer geringeren Wahrscheinlichkeit zum Krebstod. Expositionen, die sich auf späte Stufen auswirken, können umgekehrt nur dann zu einem Krebstodesfall führen, wenn zuvor die anderen Stufen der Kanzerogenese bereits durchlaufen sind. Bei Exposition in frühen Lebensabschnitten ist dies eher unwahrscheinlich, in späten Lebensabschnitten eher wahrscheinlich. Promotoren bzw. Substanzen, die sich auf Zwischenstufen auswirken, nehmen zwischen diesen beiden Extremen eine Zwischenposition ein. Bei Multi-Stage-Prozessen spielt dementsprechend das Expositionsalter eine wesentliche Rolle. Eine das Expositionsalter nicht berücksichtigende zeitliche Mittelung der Expositionen muß insofern zu einer verzerrten Beurteilung des Lebenszeitrisikos führen. In Modellen, in denen die zeitliche Abfolge der Ereignisse nicht für die Krebsentstehung entscheidend ist, sind vergleichbare Verzerrungen nicht zu erwarten. Es ist insofern nicht überraschend, daß beim Multi-Hit-Modell die zeitliche Mittelung der Expositionen modelladäquat ist, d.h. daß hier die Beziehung $Q(E)=1$ gilt (Morrison 1987).

In quantitativer Hinsicht ergibt sich im klassischen Multi-Stage-Modell wie auch im MVK-Modell, daß das Ausmaß der maximal möglichen Unterschätzung deutlich unter dem Faktor 10 liegt (z.B. Faktor 6 im klassischen 6-Stufen-Modell oder Faktor 7 im Falle des MVK-Modells mit $\delta=0,1/\text{Jahr}$ und $\tau=70 \text{ Jahre}$). Das Ausmaß der möglichen Unterschätzung ist somit insgesamt noch akzeptabel, kann jedoch im Falle von Expo-

sitionen, die auf extreme Altersabschnitte konzentriert sind, unbefriedigend sein. Das Ausmaß der möglichen Überschätzung ist hingegen in beiden Modellen unbeschränkt und somit inakzeptabel.

3. Epidemiologische Modelle

Konzeptionelle und empirische Ansätze zur Quantifizierung gesundheitlicher Risiken mit epidemiologischen Methoden finden sich bereits in den 70er Jahren (Gail 1975, Doll und Peto 1978). Mittlerweile liegen zahlreiche Monographien und Übersichtsartikel über methodische Ansätze, Probleme und Anwendungen vor (Gordis 1988, Wahrendorf und Becher 1990, Shore et al 1992, Thomas et al 1992, Aldrich und Griffith 1993, Becher et al 1995). Parallel zu den Fortschritten der Methodenentwicklung hat sich in den letzten Jahren die Diskussion über Perspektiven und Beiträge der Epidemiologie zur Risikoabschätzung und zur Prioritätensetzung im umweltbezogenen Gesundheitsschutz intensiviert (Neutra und Trichopoulos 1993, Hertz-Pannier 1995, Shore 1995, Neus et al 1995, Graham 1995, London Panel 1996). Epidemiologisch konsistente Ergebnisse sind für den umweltbezogenen Gesundheitsschutz unmittelbar relevant, weil das Problem der Extrapolation vom Tier auf den Menschen entfällt, und deuten aus statistischen Gründen (Power) auf Risiken in einer relevanten Größenordnung hin. Im Unterschied zu biologischen Modellen ist bei epidemiologischen Risikomodellen *a priori* aber unbekannt, in welcher Weise relative Risiken vom Zeitverlauf der Exposition abhängen. In der Literatur werden unterschiedliche Modelle zur Berücksichtigung zeitlicher Einflußfaktoren vorgeschlagen, die sich auf Manifestationsalter, Expositionsalter oder Verzögerungseffekte (Latenz) beziehen. In der vorliegenden Arbeit haben wir überprüft, inwieweit solche Risikomodelle mit einer zeitlichen Mitteilung von Expositionen verträglich sind. Wir haben uns hierbei paradigmatisch auf Risikomodelle beschränkt, die im Abgleich mit empirischen Daten entwickelt wurden. Entsprechend den empirischen Datengrundlagen beziehen sie sich in erster Linie auf Lungenkrebs.

3.1 Konstruktion von Lebenszeitrisiken mit Hilfe relativer Risiken

Quantitative Risikoabschätzungen beruhen auf einer Analyse, wie sich infolge von Expositionen der Altersgang der Sterblichkeit an bestimmten Krankheiten (z.B. spezielle Krebsformen wie Lungenkrebs) oder Krankheitsgruppen (z.B. sämtliche Krebsformen) verändert. Ausgangspunkt der Betrachtung ist die Funktion $P(t)$, die angibt, mit welcher kumulativen Wahrscheinlichkeit unter expositionsfreien Bedingungen bis zum Lebensalter t infolge der betrachteten Krankheit ein Todesfall eingetreten ist. Das Differential $p(t)=P'(t)$ beschreibt, wieviele neue Fälle pro Zeiteinheit im Alter t zu erwarten sind. Bezeichnet man mit $U(t)$ die Überlebenswahrscheinlichkeit bis zum Zeitpunkt t und mit $I(t)$ die Inzidenzrate der betrachteten Erkrankung, so gilt $p(t)=U(t) \cdot I(t)$. Integriert über alle Altersbereiche erhält man das Lebenszeitrisiko p_0 . Die Funktion p beschreibt, wie sich das Lebenszeitrisiko auf die verschiedenen Altersbereiche verteilt. Die Abschätzung von Lebenszeitrisiken nach dieser Methode erfordert Kenntnisse über den Altersgang der allgemeinen Sterblichkeit (Überlebenswahrscheinlichkeit) und der erkrankungsspezifischen Inzidenzraten. Diese Informationen können aus der Mortalitätsstatistik abgeleitet werden. Da die Mortalitätsstatistiken auch diejenigen Fälle enthalten, die auf die betrachtete Noxe zurückzuführen sind, und somit keine unexpurierte Population repräsentieren, ist ggf. eine Korrektur für die attributiven Risiken (bzw. den Inzidenzdichten-Quotienten (Greenland und Robins 1988)) vorzunehmen.

Die Berechnung der Lebenszeitrisiken unter einer Expositionsgeschichte $E(t)$ erfolgt analog. Aus den für Expositionbedingungen anzunehmenden Inzidenzraten $I_E(t)$ und den Überlebenswahrscheinlichkeiten $U_E(t)$ wird zunächst $p_E(t) = I_E(t) \cdot U_E(t)$ und hieraus $p(E) = \int p_E(t) dt$ berechnet. Das auf die Exposition attribuierbare Exzess-Risiko $R(E)$ ergibt sich aus $R(E) = p(E) - p_0$. Sofern die expositionsbedingte Erhöhung der (Gesamt-) Sterblichkeit nicht zu stark ausfällt, was im Falle von Umweltbelastungen zu meist der Fall sein dürfte, kann $U_E(t)$ durch $U(t)$ approximiert werden; im Falle von Krebserkrankungen beträgt der hierdurch bedingte Verzerrungseffekt maximal etwa

20%⁵. Aus Gründen der Vereinfachung vernachlässigen wir im folgenden die Auswirkung der Exposition auf die Überlebenswahrscheinlichkeiten $U(t)$. Hieraus folgt die Beziehung:

$$(1) \quad R(E) = \int_0^{\infty} (I_E(t) - I(t)) \cdot U(t) dt.$$

Das Kernproblem der Risikoabschätzung nach dieser Methode besteht in der Bestimmung von $I_E(t)$. Die Zusammenhänge zwischen $I(t)$ und $I_E(t)$ können als additives Risikomodell $I_E(t)=I(t)+D(E,t)$ oder als multiplikatives Risikomodell $I_E(t)=I(t) \cdot RR(E,t)$ dargestellt werden. Beide Darstellungsweisen können ineinander überführt werden können. Mit $r(E,t)=RR(E,t)-1$ erhält man $r(E,t)=D(E,t)/I(t)$ bzw. $D(E,t)=r(E,t) \cdot I(t)$. Insgesamt ergeben hieraus die Beziehungen

$$(2) \quad R(E) = \int_0^{\infty} r(E,t) \cdot I(t) \cdot U(t) dt = \int_0^{\infty} r(E,t) \cdot p(t) dt = \int_0^{\infty} D(E,t) \cdot U(t) dt.$$

Im folgenden bevorzugen wir die multiplikative Darstellung (relatives Risikomodell). Da in Fall-Kontroll-Studien nur relative Risiken abgeschätzt werden können, haben relative Risikomodelle in der Epidemiologie eine besondere Bedeutung. Im Proportional Hazard-Modell $I_c(t)=I(t) \cdot \exp(\beta \cdot c(t))$ können zeitlich variable Risikofaktoren $c(t)$ betrachtet werden (Cox 1972), das Modell geht aber von exponentiellen Zusammenhängen aus. Im Falle der im Umweltkontext typischerweise kleinen Risiken lässt sich dieses Modell durch den Ausdruck $I_c(t)=I(t) \cdot [1+\beta \cdot c(t)]$ approximieren. Die meisten Modelle über expositionsbedingte relative Risiken lassen sich in diese Form überführen, wenn man für $c(t)$ Indizes der kumulativen Exposition bis zum Zeitpunkt t einsetzt.

In der praktischen Berechnung der Lebenszeitrisiken wird die stetige Altersentwicklung der Sterblichkeit über diskrete Altersstufen nachgebildet (*Life Table-Analyse*).

⁵ Thomas et al (1992) diskutieren verschiedene Möglichkeiten, die Überlebenswahrscheinlichkeiten zu modellieren, und geben Hinweise auf die unterschiedliche Bedeutung der hierdurch erhaltenen Risiko-Kenngrößen sowie die Größenordnung der quantitativen Unterschiede.

Hierbei kann auf die in der Mortalitätsstatistik verfügbaren Sterberaten zurückgegriffen werden, die, normiert auf eine Bevölkerung von jeweils 100.000 Menschen und ein Jahr, getrennt nach Männern und Frauen für die Altersbereiche $B_i = [5 \cdot (i-1), 5 \cdot i]$ ($i = 1, \dots, 18$) ausgewiesen sind. Bezeichnet man mit g_i die Gesamtsterblichkeit und d_i die Sterberate für die betrachtete Todesursache im Altersbereich B_i , so ergibt sich die Beziehung, daß die Personen, die bis zum Beginn des Altersbereiches B_i überlebt haben, innerhalb dieses Altersbereiches mit der Wahrscheinlichkeit $I_i = 5 \cdot d_i / 100.000$ an der betrachteten Todesursache versterben und ihn mit der Wahrscheinlichkeit $W_i = 1 - 5 \cdot g_i / 100.000$ überleben. Das Produkt $U_i = W_1 \cdot \dots \cdot W_{i-1}$ ergibt dementsprechend die Überlebenswahrscheinlichkeit zu Beginn des i -ten Altersbereiches. Mit $p_i = U_i \cdot I_i$ ergibt sich das Lebenszeitrisiko, ohne Exposition an der betrachteten Todesursache zu sterben, aus der Summe $p_0 = p_1 + \dots + p_{18} = \sum p_i$.⁶

Entsprechend den gewählten Altersbereichen läßt sich eine zeitlich variable Expositionsgeschichte E durch einen Vektor $E = (e_1, \dots, e_{18})$ charakterisieren, wobei e_i die mittlere Exposition im Altersbereich B_i bezeichnet. Bezeichnet man mit $I_i(E)$ die unter Exposition E vorliegenden Inzidenzraten und mit $r_i(E)$ die relativen Steigerungen der Inzidenz, so ergibt sich $R(E) = \sum (I_i(E) - I_i) \cdot U_i = \sum r_i(E) \cdot p_i$. Die Erhöhung des Lebenszeitrisikos ist also die gewichtete Summe der altersbezogenen relativen Inzidenzsteigerungen, wobei die Gewichtung der Altersgruppen der Altersverteilung p_i der Sterblichkeit an der betrachteten Todesursache entspricht. Abb. 5 stellt die Altersverteilung für Lungenkrebs dar. Die Abbildung verdeutlicht, daß sich das Lebenszeitrisiko erst in den höheren Altersbereichen aufbaut. Bis zum 65. Lebensjahr treten z.B. lediglich etwa 30% aller Todesfälle auf. Dementsprechend wird $R(E)$ quantitativ entscheidend von den $r_i(E)$ -Werten in den hohen Altersbereichen beeinflußt. Bei der Extrapolation empirischer Ergebnisse auf die Gesamtlebenszeit kann sich hieraus das Problem ergeben,

⁶ Diese Berechnungsformel erfaßt streng genommen nur Todesfälle bis zum 90. Lebensjahr (Obergrenze des Intervalls B_{18}). Um die Abschätzungsformel auf die Lebenszeit über das 90. Lebensjahr hinaus zu erweitern, werden in der Literatur häufig im Altersbereich B_{18} alle Personen über 85 Jahre zusammengefaßt. In diesem Fall wird p_{18} durch den Quotienten d_{18}/g_{18} geschätzt (Becher et al 1995). Die beiden Berechnungsmethoden unterscheiden sich allerdings quantitativ nicht wesentlich voneinander.

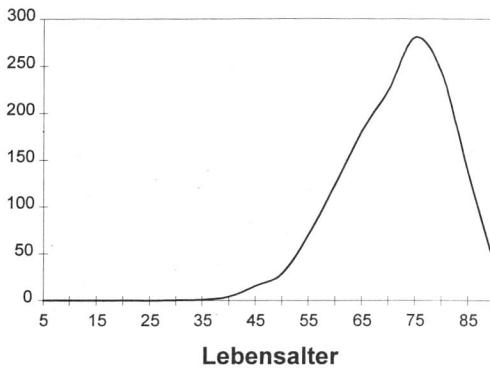


Abbildung 5:

Wahrscheinlichkeitsverteilung für das Auftreten von Lungenkrebs bei Männern (BRD 1985) in Abhängigkeit vom Lebensalter. Ausgehend von einer Grundgesamtheit von 100.000 Menschen ist dargestellt, mit welcher Wahrscheinlichkeit man unter Berücksichtigung konkurrierender Todesursachen in einem bestimmten Lebensalter an Lungenkrebs verstirbt. Das Integral über die Kurve ergibt das Lebenszeitrisiko p_0 .

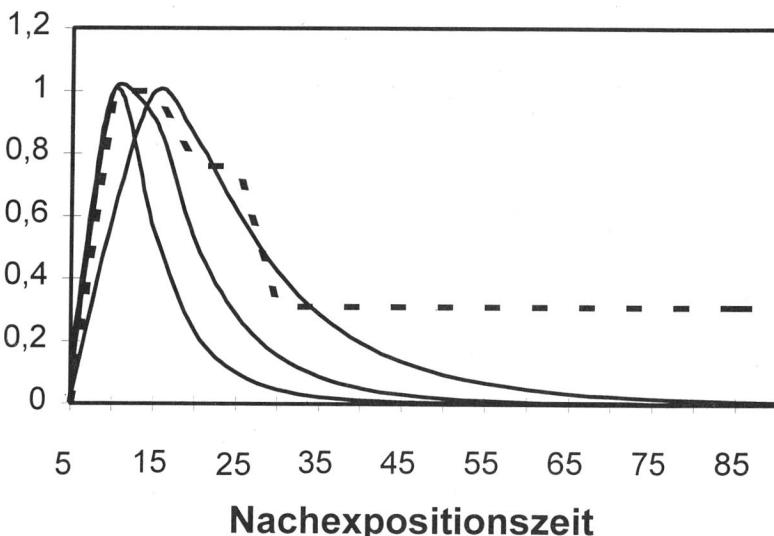


Abbildung 6:

Annahmen über die Verteilung von Latenzzeiten für die Entwicklung von Lungenkrebs nach Exposition gegenüber kanzerogenen Noxen in verschiedenen Modellen. Die durchgezogenen Linien entsprechen Log-Normalverteilungen mit geometrischen Mittelwerten von 7, 10 und 16 Jahren (Thomas 1988). Variante C entspricht der mittleren Kurve. Die gestrichelte Linie entspricht der Verteilung bei dem Modell „abnehmender Trend“ (Steindorf et al 1995) (Variante B). Die Kurven sind so normiert, daß die relative Wirksamkeit maximal den Wert 1 annimmt.

daß ein Großteil des prognostizierten Lebenszeitrisikos sich außerhalb der empirisch beobachteten Altersbereiche manifestiert (Shore et al 1992).

Die Altersverteilung der p_i-Werte und damit auch die Ergebnisse der quantitativen Risikoabschätzung hängen *ceteris paribus* von der betrachteten Krebsform ab. Da sich für die meisten Krebsformen der Zusammenhang zwischen Lebensalter und Inzidenz als Potenzfunktion beschreiben läßt (Armitage und Doll 1954), ergeben sich für die meisten Krebsformen qualitativ ähnliche Altersverteilungen der p_i-Werte wie beim Lungenkrebs. Ausnahmen von der Regel (z.B. abgeschwächter Altersanstieg im hohen Lebensalter beim weiblichen Brustkrebs (Armitage und Doll 1954, Moolgavkar und Knudson 1981) oder Leukämien (Beebe et al 1978)) sind jedoch bekannt. Um den Rahmen dieser Arbeit nicht zu sprengen, haben wir im Rahmen unserer Modellrechnungen auf eine Betrachtung von Krebsformen mit untypischen Altersgängen verzichtet.

3.2 Modelle zur Expositionsabhängigkeit relativer Risiken

Im Unterschied zu biologischen Modellen ist bei statistischen Modellen *a priori* unbekannt, in welcher funktionalen Beziehung die Exposition zu den Inzidenzraten steht. Grundsätzlich können folgende Faktoren unabhängig voneinander eine modifizierende Rolle für die zeitliche Entwicklung relativer Risiken spielen:

- **Manifestationsalter:** Es ist denkbar, daß das Lebensalter einen Einfluß auf die Manifestation der Krebserkrankung hat. Geht man davon aus, daß die Höhe der relativen Risiken unabhängig vom Manifestationsalter ist, macht man die Annahme, daß die expositionsbedingte Steigerung der Inzidenzraten proportional zur altersentsprechenden Grundinzidenz (ohne Exposition) ist.
- **Expositionalter:** Es ist möglich, daß in bestimmten Altersgruppen eine besondere Empfindlichkeit gegenüber der Exposition mit kanzerogenen Stoffen besteht (z.B. aufgrund einer erhöhten Stoffwechsel- und Zellteilungsrate bei Kindern).

- **Latenzzeit:** Die meisten Krebserkrankungen entwickeln sich erst nach einer gewissen Latenzzeit. Das relative Risiko für eine Krebserkrankung steigt also nach einer Exposition erst mit einer zeitlichen Verzögerung an. Es ist denkbar, daß es im weiteren Verlauf wieder zu einer Abschwächung des Effektes kommt.

Die Einbeziehung dieser Einflußfaktoren führt auf das folgende Grundmodell für relative Risiken:

$$(3) \quad r(E,t) = g(t) \cdot \int_0^t E(s) \cdot h(s) \cdot f(t-s) ds$$

In dieser Darstellung repräsentiert $E(s)$ den Expositionsverlauf, $g(t)$ den Einfluß des Manifestationsalters, $h(s)$ den Einfluß des Expositionsalters und $f(t-s)$ den Einfluß zeitlicher Verzögerungen. Zahlreiche in der Literatur diskutierte Modelle lassen sich in dieser Form darstellen. Läßt man im einfachsten Fall die Zeitabhängigkeit der Parameterfunktionen f , g und h außer Betracht, so ist das relative Risiko proportional zur kumulativen Exposition. Dieses Modell entspricht dem von Wahrendorf und Becher (1990) als Methode 1 bezeichneten EPA-Modell. Den bei Whittemore (1977) angegebenen Formeln läßt sich entnehmen, daß bei geeigneter Auswahl der Parameterfunktionen sich auch das klassische Multi-Stage-Modell in Form der Gleichung (3) darstellen läßt.

Die empirische Bestimmung der Parameterfunktionen bereitet grundlegende Schwierigkeiten (Thomas 1988, Shore et al 1992). Um den Einfluß der genannten Einflußfaktoren empirisch zu schätzen, müßten im Rahmen der epidemiologischen Auswertung die drei genannten Variablen gleichzeitig ausgewertet werden. Dies ist aber aus statistischen Gründen unmöglich, weil das Manifestationsalter die Summe aus Expositionalter und Latenzzeit ist und die Variablen somit untereinander kollinear sind (Thomas 1988). Eine empirische Schätzung der Parameterfunktionen ist somit nur unter Zusatzannahmen möglich. Nachfolgend werden einige in der Literatur betrachtete

Spezifizierungen des Grundmodells und die zu ihrer Begründung herangezogenen epidemiologischen Erkenntnisse dargestellt. Auf dieser Grundlage konkretisieren wir verschiedene Varianten des Grundmodells und prüfen für diese Modelle die Angemessenheit der zeitlichen Mittelung zeitlich variabler Expositionen.

Annahmen über $g(t)$

Eine zeitliche Konstanz von $g(t)$ bedeutet, daß die expositionsbedingten Steigerungen der Inzidenzraten proportional zur altersentsprechenden Grundinzidenz sind (multiplikatives Risikomodell). Falls $g(t)$ reziprok zu $I(t)$ ist, entspricht der Integralausdruck in Gleichung (3) der additiven Zunahme $D(E,t)$ der Inzidenz (additives Risikomodell). Die Spezifizierung der Funktion $g(t)$ relativ zu $I(t)$ ist insofern ein Ausdruck dafür, ob die Exposition die Inzidenzen eher multiplikativ oder eher additiv beeinflußt. Die epidemiologische Literatur geht überwiegend von einem multiplikativen Zusammenhang aus. Nur vereinzelt wird eine modifizierende Rolle des Manifestationsalters auf relative Risiken in Betracht gezogen, zumeist im Sinne eines Abfalls in hohem Lebensalter. So wurde etwa bei Asbestbelastungen im Lebensalter über 65 Jahren und bei radonexponierten Minenarbeitern im Lebensalter über 55 Jahren ein Abfall der relativen Lungenkrebsrisiken beschrieben (Thomas 1988).

Annahmen über $h(s)$

Der Einfluß des Expositionsalters ist am einfachsten im Falle von Punktexpositionen zu untersuchen, wenn man die Höhe der relativen Risiken in der Nachexpositionszeit in Abhängigkeit vom Lebensalter bei Exposition darstellt. Untersuchungen an Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki deuten auf eine Abnahme der relativen Risiken mit dem Expositionsalter hin, die im Kindesalter besonders stark ausgeprägt ist (Jacobi und Roth 1995). In arbeitsmedizinischen Untersuchungen (Erwachsenenalter) ergibt sich überwiegend eine weitgehende Konstanz der relativen Risiken in Abhängigkeit vom Expositionsalter. Dies gilt z.B. für das Lungenkrebsrisiko bei Radon⁷, Asbest- und Nickel-Exposition (vgl. Übersicht bei Thomas

⁷ Nach Auswertungen von Stewart und Kneale (1996) ist auch denkbar, daß im Erwachsenenalter (berufliche Belastungen) die relativen Risiken für strahleninduzierten Lungenkrebs mit dem Expositionsalter wieder leicht ansteigen

1988). Für das Rauchen ergibt sich ein schwach abnehmender Trend der relativen Risiken mit dem Expositionsalter. Die additive Zunahme der Mesotheliominzidenz bei Asbestbelastung ist unabhängig vom Expositionsalter (Peto et al 1982), was auch einem negativen Zusammenhang zwischen relativen Risiken und Expositionsalter entspricht. Empirisch ergibt sich somit überwiegend eine Abnahme oder eine Konstanz der relativen Risiken in Abhängigkeit vom Expositionsalter. Eine Ausnahme stellt der Nasenhöhlenkrebs bei Nickelexposition dar; hier steigt das relative Risiko mit dem Expositionsalter steil an.

Annahmen über $f(t-s)$

Der Faktor $f(t-s)$ bewertet die Relevanz der Exposition zum Zeitpunkt s für eine Krebsmanifestation zum Zeitpunkt $t > s$. Im Falle einer punktuellen (kurzfristigen) Exposition lässt sich die Funktion f als Verteilung der Latenzzeiten der expositionsbedingten zusätzlichen Krebsfälle interpretieren. Obwohl das Konzept der Latenzzeit intuitiv leicht verständlich und nachvollziehbar ist, bereitet die empirische Bestimmung von Latenzzeiten grundlegende methodische Probleme (Armenian 1987, Thomas 1988, Shore et al 1992). Insbesondere bei häufigen Krebsformen ist im Einzelfall nicht zu entscheiden, inwieweit ein auftretender Fall als expositionsbedingt anzusehen ist. Die Verteilung der Latenzzeiten kann insofern nur im Vergleich mit der Krebssterblichkeit einer unbelasteten Gruppe ermittelt werden. Den empirischen Verteilungen der Latenzzeiten können hierbei Alterseffekte (Expositions- bzw. Manifestationsalter) überlagert sein. Bei Personen, die noch leben, kann eine Krebserkrankung mit einer Latenzzeit, die länger als die Nachbeobachtungszeit ist, noch auftreten. Bei Personen, die an einer anderen Erkrankung verstorben sind, ist nicht auszuschließen, daß eine Krebserkrankung mit längerer Latenzzeit noch aufgetreten wäre. Aus diesen Gründen ist die Form der Verteilung für lange Latenzzeiten nicht sicher beurteilbar. Im Falle längerer Expositionen ergibt sich das weitere Problem, daß beim Auftreten eines zusätzlichen Krebsfalles unklar ist, welcher Zeitpunkt der Exposition für die Auslösung der Krebsentwicklung entscheidend war.

Aufgrund dieser methodischen Schwierigkeiten finden sich in der Literatur nur vereinzelt Angaben über die empirische Verteilung von Latenzzeiten, die sich zumeist auf eher untypische Spezialfälle beziehen (z.B. Kinderkrebs bei pränatalen oder früh-kindlichen Belastungen). Die verfügbaren Daten lassen sich zumeist mit einer Lognormal-Verteilung beschreiben (Armenian und Lilienfeld 1974, Armenian 1987). Statistische Regressionsrechnungen der Lungenkrebsmortalität mit einem Initiations-Latenz-Modell ergaben in einem additiven Risikomodell Parameterschätzer für den geometrischen Mittelwert der Latenzzeiten von 7 Jahren für das Rauchen, von 10 Jahren für Radonbelastungen und von 16 Jahren für Asbestbelastungen, jeweils bei einem Streufaktor von 2 (Thomas 1983). Im Rahmen der Modellannahmen dieser Studie geltten diese Schätzwerte auch für das relative Risikomodell (Thomas 1983, Appendix).

Im allgemeinen sind aufgrund der genannten methodischen Probleme nur indirekte Schlußfolgerungen über die Funktion f möglich. Von besonderem Interesse sind Angaben darüber, wie sich die Risiken während der Expositionszeit und in der Nachexpositionszeit entwickeln. Geht man bei einem multiplikativen Risikomodell im einfachsten Fall von $f(t)=1$ aus, so wäre während der Expositionszeit ein monotones Ansteigen der relativen Risiken proportional zur kumulativen Exposition zu erwarten. In der Nachexpositionszeit würden die relativen Risiken auf einem konstanten Niveau verbleiben, das ebenfalls proportional zur kumulativen Exposition ist. Die empirischen Befunde deuten hingegen überwiegend auf einen Rückgang der relativen Risiken im Zeitraum von 10 bis 40 Jahren nach Expositionsende hin (Shore et al 1992). Dies gilt z.B. für das durch Rauchen (Doll und Peto 1976) oder das durch Asbestbelastung (Walker 1984) verursachte Lungenkrebsrisiko. Finkelstein (1991) stellte bei einer Mortalitätsstudie an Arbeitern eines Stahlwerkes fest, daß Expositionen im Zeitraum 15 bis 30 Jahre vor dem Todeszeitpunkt mit einer Erhöhung der relativen Risiken verbunden waren, während Expositionen außerhalb dieses Zeitfensters zu keiner Erhöhung der relativen Risiken führten.

Diese Befunde legen es nahe, zumindest szenarisch die Möglichkeit in Betracht zu ziehen, daß weit zurückliegende Expositionen gar nicht oder zumindest schwächer

wirksam sind als Expositionen in einem weniger weit zurückliegenden Zeitfenster maximaler Wirksamkeit. Die Tatsache, daß in epidemiologischen Krebsstudien sich die kumulative Exposition oft als adäquater Expositionsindikator erwiesen hat, relativiert sich vor dem Hintergrund, daß die Beobachtungszeiträume in diesen Studien selten 40 Jahre überschreiten (vgl. z.B. die Übersicht zu Einzelstudien bei Wahrendorf und Becher 1990). Diese Studien sind insofern mit einem Zeitfenster-Modell, in dem nur Expositionen während der letzten 40 Jahre betrachtet werden, ebensogut vereinbar.

Einige Autoren diskutieren die in dem Grundmodell (3) nicht darstellbare Möglichkeit, daß hohe Expositionen nicht nur einen stärkeren, sondern auch einen früheren Anstieg der Risiken (kürzere Latenzzeit) zur Folge haben (Enterline 1976). Tierexperimentelle Befunde, wonach bei konstanter Dosierung die empirisch beobachteten Latenzzeiten reziprok zur Kubikwurzel der Dosis sind, gaben Anlaß zu der Vermutung, daß hohe Expositionen aufgrund eines beschleunigten Tumorwachstums zu einem früheren Anstieg der Risiken führen. Diese Deutung ist nicht zwingend (Guess und Hoel 1977), entspricht aber dem MVK-Modell, da in diesem Modell der Wirkungsmechanismus promovierender Substanzen gerade in einer Beschleunigung der Zellproliferation besteht (Moolgavkar und Knudson 1981). Epidemiologische Belege für eine bedeutsame Verkürzung der Latenzzeiten bei höheren Dosen gibt es hingegen kaum (Armenian und Lilienfeld 1974, Armenian 1987). In einer kritischen Bewertung kommen Shore et al (1992) zu der Schlußfolgerung, daß relative Risikomodelle in der Regel auch ohne Berücksichtigung einer Dosisabhängigkeit der Latenzzeiten eine befriedigende Datenanpassung zulassen, und schlagen vor, diese Möglichkeit nur dann in Betracht zu ziehen, wenn ansonsten eine zufriedenstellende Datenanpassung nicht möglich ist. In unseren Modellrechnungen haben wir diese Möglichkeit daher nicht berücksichtigt (vgl. Kap. 3.5).

3.3 Spezifikation und Analyse relativer Risikomodelle

Das Kernelement der Spezifizierung relativer Risikoabschätzungsmodelle besteht in der Festlegung der Funktion f . Wir werden im Rahmen unserer Modellrechnungen folgende Varianten betrachten:

Variante A (kumulative Exposition): In der Variante A setzen wir $f(t)=1$. In dieser Variante sind die relativen Risiken zum Zeitpunkt t proportional zu der kumulativen Exposition bis zu diesem Zeitpunkt. Diese Variante entspricht dem EPA-Modell (vgl. Wahrendorf und Becher, 1990).

Variante B (abnehmender Trend): In der Variante B setzen wir $f(t)=0$ für $t<5$, $f(t)=1$ für $5< t < 15$, $f(t)=0,76$ für $15 < t < 25$ und $f(t)=0,31$ für $t > 25$. Dieses Modell beinhaltet eine minimale Latenzzeit von 5 Jahren und eine progressive Minderung der Bedeutung von Expositionen, die über 15 Jahre zurückliegen. Auch lang zurückliegende Expositionen üben jedoch noch eine (abgeschwächte) Wirkung aus. Die quantitative Festlegung entspricht einem Abschätzungsmodell für radonbedingte Lungenkrebsrisiken (Steindorf et al 1995).

Variante C (Lognormalverteilung): In der Variante C entspricht $f(t)$ der Verteilungsfunktion einer Lognormal-Verteilung mit dem geometrischen Mittelwert 10 und einem Streufaktor von 2. Auch hier entspricht die quantitative Festlegung Annahmen, die für das radonbedingte Lungenkrebsrisiko gemacht worden sind (Thomas 1988; vgl. Abb. 6).

Variante D (Zeitfenster): In der Variante D setzen wir $f(t)=1$ für $15 < t < 30$ und $f(t)=0$ sonst. In dieser Variante werden nur die Expositionen in dem Zeitfenster von 15 bis 30 Jahren vor der möglichen Manifestation als risikosteigernd angenommen. 30 Jahre nach Expositionsende haben Expositionen keinen Einfluß mehr auf die relativen Risiken. Dieses Modell simuliert die von Finkelstein (1991) beschriebenen empirischen Ergebnisse.

Variante E (reine Latenzzeit): In Variante E nehmen wir an, daß $r(E,t)$ proportional zu $E(t-10)$ ist. Diese Variante entspricht dem Extremfall einer Wichtungsfunktion, die nur die Exposition 10 Jahre vor dem möglichen Manifestationszeitpunkt berücksichtigt.

Zu sämtlichen Varianten (A-E) werden Subvarianten 0-3 betrachtet, die modifizierende Einflüsse des Expositions- bzw. des Manifestationsalters in Betracht ziehen. In Subvariante 0 wird angenommen, daß weder das Expositions- noch das Manifestationsalter eine Rolle spielen.

Subvariante 1 (Expositionsalter): Expositionen in frühen Lebensabschnitten wirken sich stärker auf die relativen Risiken aus als Expositionen in späteren Lebensabschnitten. Quantitativ wird angenommen, daß sich dieser Zusammenhang über die Funktion $h(s)=0,5 \cdot \exp(-0,03 \cdot (s-25))$ darstellen lässt. Diese Annahme wurde von Jacobi und Roth (1995) für solide Tumoren aus Untersuchungen an Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki abgeleitet.

Subvariante 2 (Manifestationsalter): Die relativen Risiken fallen bei hohem Manifestationsalter *ceteris paribus* geringer aus. Quantitativ werden für die Funktion $g(t)$ folgende Werte angenommen: $g(t)=1$ für $t < 55$, $g(t)=0,57$ für $55 < t < 65$, $g(t)=0,34$ für $65 < t < 75$ und $g(t)=0,28$ für $t > 75$. Diese Annahmen entsprechen dem Risikoabschätzungsmodell von Lubin für das radonbedingte Lungenkrebsrisiko (Steindorf et al 1995).

Subvariante 3 (Expositions- und Manifestationsalter): Sowohl das Expositionsalter wie auch das Manifestationsalter üben einen modifizierenden Einfluß auf die relativen Risiken aus. Quantitativ werden die gleichen Annahmen wie in den Subvarianten 1 und 2 gemacht.

Die Berechnung der Lebenszeitrisiken erfolgte über eine Life-Table-Analyse (vgl. Kap. 3.1), wobei aus Gründen der Vergleichbarkeit als Bezugsdaten die von Wahrendorf und Becher (1990, Anhang 1) zugrundegelegten Mortalitätsraten (Männer) aus dem Jahre 1985 dienten. Sämtliche Berechnungen wurden mit dem Tabellenkalkulations-Programm Excel durchgeführt.

3.4 Ergebnisse

Gegenüber dem Grundmodell A0 (kumulative Exposition) ergeben die Modellvarianten B0 bis E0 bei lebenslänglich konstanter Exposition (Referenzszenario) geringere Lebenszeitrisiken, da weit zurückliegende Expositionen schwächer gewichtet werden. In Modellvariante B0 macht das Lebenszeitrisiko nur 45% des Lebenszeitrisikos der Modellvariante A0 aus. Für die Modellvarianten C0, D0 und E0 ergeben sich Prozentsätze von 7%, 21% und 7%.

Die Tabellen 4 und 5 stellen die Q(E)-Werte für das Kinder- bzw. für das Arbeitsplatzszenario für die 20 betrachteten Varianten relativer Risikomodelle dar. Die Modellvariante A0 entsprechend dem EPA-Modell ergibt für beide Szenarien mit einer Abweichung von unter 10% eine gute Übereinstimmung zwischen der Umrechnung der befristeten Exposition in eine durchschnittliche Lebenszeit-Exposition und der modellimmanenten Berechnung der Lebenszeitrisiken. Für das Kinderszenario (Tabelle 4) hängen die Q(E)-Werte stark von den Modellannahmen über die zeitlichen Verzögerungseffekte (Spezifizierung der Funktion f) ab, wobei ein deutlich abnehmender Gradient von Variante A zu Variante E feststellbar ist. Für die Varianten C (Lognormalverteilung), D (Zeitfenster) und E (reine Latenzzeit) sind die Verzerrungseffekte im Sinne der o.g. Bewertungskriterien nicht mehr akzeptabel. Die Modellannahmen über moderierende Auswirkungen des Expositions- bzw. des Manifestationsalters bewirken eine Steigerung der Q(E)-Werte, die quantitativ jedoch deutlich schwächer ausfällt. Das Ausmaß der Unterschätzung macht maximal den Faktor 2,3 aus (Variante A3), das Ausmaß der möglichen Überschätzung ist hingegen unbegrenzt. Für das Arbeitsplatzszenario (Tabelle 5) ergeben sich durchgängig befriedigende Q(E)-Werte. Das Ausmaß der möglichen Unter- bzw. Überschätzungen lässt sich in allen betrachteten Fällen mit dem Faktor 2 begrenzen.

3.5 Methodenkritik

In dieser Arbeit untersuchen wir die Frage, inwieweit die zeitliche Umrechnung befristeter Expositionen in eine Lebenszeitdosis bei quantitativen Abschätzungen von Le-

VARIANTE	SUBVARIANTE	keine Altersab- hängigkeit	Expositions- alter	Manifestations- alter	Expositions- und Manifestations- alter
		0	1	2	3
A Kumulative Exposition		0,976	2,221	1,038	2,268
B abnehmender Trend		0,677	1,831	0,706	1,815
C Lognormal-verteilung		0,0217	0,0477	0,0324	0,063
D Zeitfenster		0,0024	0,0092	0,0056	0,0187
E reine Latenzzzeit		0,00	0,00	0,00	0,00

Tabelle 4:

Verzerrungsfaktoren Q für das Kinderszenario bei verschiedenen Varianten relativer Risikomodelle. Die Verzerrungseffekte geben an, wie stark das Lebenszeitrisiko unter- ($Q>1$) bzw. überschätzt ($Q<1$) wird, wenn die zeitlich befristete Exposition in eine durchschnittliche Lebenszeiddosis umgerechnet wird.

VARIANTE	SUBVARIANTE	keine Altersab- hängigkeit	Expositions- alter	Manifestations- alter	Expositions- und Manifestations- alter
		0	1	2	3
A	Kumulative Exposition	0,930	0,582	0,938	0,574
B	abnehmender Trend	1,115	0,771	1,165	0,798
C	Lognormal- verteilung	1,333	1,441	1,471	1,495
D	Zeitfenster	1,798	1,752	1,710	1,581
E	reine Latenzzeit	1,370	1,544	1,575	1,705

Tabelle 5:

Verzerrungsfaktoren Q für das Arbeitsplatzszenario bei verschiedenen Varianten relativer Risikomodelle. Die Verzerrungseffekte geben an, wie stark das Lebenszeitrisiko unter- ($Q>1$) bzw. überschätzt ($Q<1$) wird, wenn die zeitlich befristete Exposition in eine durchschnittliche Lebenszeitdosis umgerechnet wird.

benszeit-Krebsrisiken vertretbar ist. In diesem Kapitel wurden hierzu relative Risikomodelle, die auf epidemiologischen Daten beruhen, betrachtet. Wir haben hierzu zunächst ein allgemeines Grundmodell (Gleichung (3)) formuliert, in dem über Parameterfunktionen moderierende Einflüsse des Manifestationsalters, des Expositionsalters und zeitlicher Verzögerungseffekte nachgebildet werden können. Die meisten der in der Literatur betrachteten relativen Risikomodelle lassen sich in diesem Bezugsrahmen als Spezialfälle darstellen. Dies gilt auch für das klassische Multi-Stage-Modell (Whittemore 1977), nicht aber promovierende Substanzen im MVK-Modell, die eine Erhöhung der Proliferationsrate und somit eine Verkürzung der Latenzzeiten bei hohen Expositionen bewirken. Für promovierende Substanzen im MVK-Modell ist ein negativer Dosis-Raten-Effekt charakteristisch, d.h. Peakbelastungen verursachen geringere Risiken als konstante Expositionen gleicher Lebenszeitdosis (Moolgavkar et al 1993), wie es z.B. auch bei Radonbelastungen angenommen wird (Steindorf et al 1995). Bezieht man Dosis-Raten-Effekte dieser Art in die Modellbildung ein, so verstärkt sich die ohnehin schon kritische Tendenz zur Überschätzung der Lebenszeitrisiken, wenn Expositionen im Kindesalter auf die gesamte Lebenszeit umgerechnet werden. Die grundlegenden Schlußfolgerungen der vorliegenden Untersuchung werden durch diese Einschränkung also nicht tangiert.

Die hier vorgenommenen Spezifizierungen der Parameterfunktionen orientierten sich an Untersuchungen, in denen auf epidemiologischer Datengrundlage quantitative Risikoprognosen entwickelt wurden. Die Modellrechnungen haben Beispielcharakter, orientieren sich primär am Lungenkrebs und erheben daher keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Mit ihrer Hilfe sollte im Sinne einer Sensitivitätsanalyse vielmehr eine Einschätzung darüber gewonnen werden, wie stark unter epidemiologisch begründbaren Modellannahmen die Höhe der Lebenszeitrisiken von dem Zeitmuster der Exposition abhängen kann.

Eine grundlegende Frage bei der Modellbildung von Risiken besteht darin, ob man von einem additiven oder multiplikativen Risikomodell ausgehen soll. Im Rahmen des Grundmodells (3) können durch geeignete Auswahl der Funktion $g(t)$ grundsätzlich

beide Möglichkeiten modelliert werden. Entsprechend den in der Literatur vorgeschlagenen Risikomodellen wurden in der vorliegenden Arbeit allerdings primär multiplikative Risikomodelle betrachtet. Die Frage, ob eher ein additives oder eher ein multiplikatives Risikomodell angemessen ist, wird zumeist im Zusammenhang mit Kombinationswirkungen (Smith 1988, Brown und Chu 1989) und nicht im Zusammenhang mit der Analyse zeitlicher Einflußfaktoren aufgeworfen. Beide Aspekte hängen aber miteinander zusammen. Interpretiert man die Grundinzidenz als Ausdruck (ggf. unbekannter und verschiedenartiger) Hintergrundbelastungen, so ergibt sich aus der Annahme multiplikativer Kombinationswirkungen, daß die Risikozunahme durch ein spezifisch betrachtetes Kanzerogen multiplikativ von der Grundinzidenz abhängt. Empirische Nachweise multiplikativer Kombinationswirkungen sind insofern besser mit einem multiplikativen Risikomodell (relatives Risiko) als mit einem additiven Risikomodell vereinbar.

In Hinblick auf Lungenkrebs interessiert in diesem Zusammenhang besonders das Rauchen, das den Großteil der "Grund"-Inzidenz an Lungenkrebs verursacht. Multiplikative Wechselwirkungen werden z.B. zwischen Asbestbelastung und Rauchen angenommen (Hammond et al 1979). Dies gilt auch für umwelttypische Arsenbelastungen (Hertz-Pannier und Holtzman 1989). In anderen Fällen, z.B. bei Radonbelastungen (Moolgavkar et al 1993, Steindorf et al 1995) deuten sich Kombinationswirkungen an, die größer als die Summe, aber kleiner als das Produkt der Einzeleffekte sind. Gleichwohl ergeben auch im Falle der Strahlenbelastungen multiplikative Risikomodelle im allgemeinen eine bessere Datenanpassung als additive Risikomodelle (Shore et al 1992, Bochicchio et al 1995). Insgesamt erscheint insofern im Falle des Lungenkrebses die Annahme eines multiplikativen Wirkungsmodell vertretbar zu sein, zumal es sich hierbei um eine eher vorsichtige (konservative) Annahme handelt. Dies muß jedoch nicht für alle Krebsformen bzw. Kanzerogene zutreffen; im Falle des asbestbedingten Mesothelioms spricht z.B. mehr für ein additives Risikomodell (Nicholson 1984).

Aus dem multiplikativen Risikomodell ergibt sich unter anderem, daß Lungenkrebs verursachende Umweltkanzerogene bei Rauchern größere Risiken hervorrufen als bei Nichtrauchern. Dies verursacht bei der Risikobewertung grundlegende Probleme, da unklar ist, ob diese Risikoerhöhung eher dem individuellen Faktor "Rauchen" oder eher der Umweltbelastung zugerechnet werden soll (Neus et al 1995). Analoge Probleme ergeben sich auch bei der Übertragung von empirischen Ergebnissen, die in einer definierten Population gewonnen wurden, auf andere Populationen. So ist z.B. die Brustkrebsrate in den USA etwa viermal so hoch wie in Japan. Geht man bei der Übertragung der bei den Überlebenden der Atombombenabwürfe in Hiroshima und Nagasaki ermittelten strahlenbedingten Brustkrebsrisiken auf die amerikanischen Verhältnisse von einem relativen Risikomodell aus, so erhält man dementsprechend um den Faktor 4 höhere Risiken gegenüber einer direkten Übertragung der absoluten Inzidenzsteigerungen gemäß einem additiven Risikomodell (Thomas et al 1992, Land 1995). Die Frage der Auswahl eines geeigneten Risikomodells (additiv versus multiplikativ) reduziert sich somit keineswegs auf ein Problem der optimalen Datenanpassung; sie hat vielmehr weitreichende Auswirkungen auf die Extrapolation und auf die Bewertung von Risikoabschätzungen.

3.6 Diskussion der Ergebnisse

Das einfachste relative Risikomodell besteht darin, moderierende Einflüsse des Manifestationsalters, des Expositionsalters und zeitlicher Verzögerungen außer Betracht zu lassen (Variante A0). In diesem Modell ergeben sich sowohl für das Kinder- wie für das Arbeitsplatzszenario nur geringfügige Verzerrungseffekte von unter 10% (vgl. Tabellen 4 und 5). Es kann mathematisch gezeigt werden, daß dieses günstige Ergebnis für beliebige zeitlich variable Expositionsmuster erwartet werden kann. Vaeth und Pierce (1990) haben relative Risikomodelle betrachtet, die der Variante A1 entsprechen. Sofern die Grundinzidenz $I(t)$ für alle Altersgruppen in einem festen Verhältnis zu der jeweiligen altersspezifischen Gesamtsterblichkeit steht, ist bei diesen Modellen bei einer punktuellen Exposition $E(s)$ zum Zeitpunkt s das Lebenszeitrisiko proportional zu dem Ausdruck $E(s) \cdot h(s) \cdot c$ (c konstant). Eine Integration über s ergibt

$R(E) = c \cdot \int h(s) \cdot E(s) ds$. Insbesondere ist im Fall $h(s)=1$ die Höhe des Lebenszeitrisikos unabhängig vom zeitlichen Verlauf der Exposition. Obwohl empirische Krebsinzidenzraten nicht streng proportional zu den Gesamtmortalitätsraten sind, läßt sich das Lebenszeitrisiko mit einem Fehler von unter 10% mit der o.g. Integralformel abschätzen. Soweit die Altersabhängigkeit der betrachteten Krebserkrankung näherungsweise der Altersabhängigkeit der Gesamtmortalität entspricht, wie es beim Lungenkrebs der Fall ist, sind im Modell A0 daher $Q(E)$ -Werte nahe bei 1 zu erwarten. Bei Erkrankungen mit anderen Altersverteilungen oder bei starken moderierenden Einflüssen des Expositionsalters $h(s)$ muß dies allerdings nicht notwendig der Fall sein.

Für das Arbeitsplatzszenario ergeben sich insgesamt befriedigende Ergebnisse, das Ausmaß der möglichen Unter- bzw. Überschätzung ist in etwa durch den Faktor 2 begrenzt. Diese Ergebnisse sind qualitativ in völliger Übereinstimmung mit den Ergebnissen, die sich aus der Analyse der Multi-Stage-Modelle ergeben (Kap. 2). Zeitlich auf das Erwerbsleben befristete Expositionen können auf eine durchschnittliche Lebenszeitdosis umgerechnet werden (und umgekehrt), ohne daß mit starken Verzerrungen der prognostizierten Lebenszeitrisiken zu rechnen ist. Es ist insofern methodisch auch vertretbar, aus arbeitsepidemiologischen Studien *Unit Risks* oder Potenzfaktoren für lebenslänglich konstante Expositionen abzuleiten.

Im Kinderszenario kann die Umrechnung der befristeten Exposition auf eine durchschnittliche Lebenszeitdosis bei einigen Modellvarianten zu starken Verzerrungen führen. Das Ausmaß der möglichen Risikounterschätzung bleibt mit $Q(E)$ -Werten unter 3 insgesamt in einem vertretbaren Rahmen; das Ausmaß der möglichen Risikoüberschätzung ist hingegen unbeschränkt. Aus Tabelle 5 ist erkennbar, daß der Verzerrungsfaktor $Q(E)$ quantitativ in erster Linie von der Funktion f , die die Verzögerungseffekte repräsentiert, abhängt. Die moderierenden Effekte des Expositions- und Manifestationsalters sind demgegenüber - zumindest in den hier betrachteten Größenordnungen - deutlich schwächer ausgeprägt. Die entscheidende Frage besteht also darin, wie lange und wie stark Expositionen in der Nachexpositionszeit nachwirken.

Die quantitative herausgehobene Bedeutung der Nachwirkungszeit für die Abschätzung von Lebenszeitrisiken bei Expositionen im Kindesalter kann durch folgende Überlegung plausibel gemacht werden: in relativen Risikomodellen ist das Lebenszeitrisiko die gewichtete Summe der altersbezogenen Erhöhung der relativen Risiken, wobei die Gewichtung der Altersgruppen der Altersverteilung p_i der (Grund-) Sterblichkeit an der betrachteten Todesursache entspricht. Wie aus Abb. 5 erkennbar ist, steigen die p_i -Werte mit dem Lebensalter deutlich an. So ist z.B. der p_i -Wert in der Altersgruppe B_4 (15-20 Jahre) mit $p_4=0,12 \cdot 10^{-5}$ pro Jahr um den Faktor 1.500 kleiner als der p_i -Wert in der Altersgruppe B_{13} (60 bis 65 Jahre) mit $p_{13}=1,8 \cdot 10^{-3}$ pro Jahr. Selbst wenn das relative Risiko in der Altersgruppe B_{13} nur noch 1% des relativen Risikos in der Altersgruppe B_4 ausmachte, wäre der Beitrag der Altersgruppe B_{13} zum Lebenszeitrisiko noch um den Faktor 15 größer als der Beitrag der Altersgruppe B_4 . Dies erklärt, daß die Modellvarianten B und C mit langen Nachwirkungszeiten zu deutlich geringeren Verzerrungen führen als die Modellvarianten D und E, in denen Nachwirkungen nach einer bestimmten Zeit vollständig verschwinden.

Die Nachwirkungszeit ist somit bei Expositionen in frühen Lebensabschnitten der entscheidende Faktor für die Risikoprognose und für das Ausmaß der Verzerrungen durch eine zeitliche Mittelung der Exposition. Auch in diesem Punkt ergibt sich eine Parallele zu den Multi-Stage-Modellen. Kanzerogene, die sich auf initiale Stufen der Kanzerogenese auswirken, haben eine lange Nachwirkungszeit; dementsprechend führen Expositionen in frühen Lebensabschnitten im Vergleich zu einer lebenslänglich konstanten Exposition zu vergleichsweise hohen Lebenszeitrisiken. Kanzerogene, die sich auf späte Stufen der Kanzerogenese auswirken, haben eine eher kurze Nachwirkungszeit und wirken sich dementsprechend bei Expositionen in frühen Lebensabschnitten vergleichsweise schwach auf die Lebenszeitrisiken aus.

Diese Ausgangslage läßt eine empirische Klärung im Rahmen epidemiologischer Studien nicht erwarten. Hierzu wäre es notwendig zu prüfen, inwieweit Expositionen im Kindesalter noch zu marginalen Erhöhungen der relativen Risiken im Lebensalter von 60 Jahren und darüber führen. Es besteht wenig Aussicht, diese Frage in prospek-

tiven oder retrospektiven Studien jemals zu beantworten. Abgesehen davon, daß zur Ermittlung marginaler Risiken aus Gründen der statistischen Power unrealistisch große Kollektive untersucht werden müßten (Flesch-Jany et al 1989), ergäben sich aus der langen Beobachtungsdauer bei prospektiven Studien kaum lösbarer logistische Probleme beim Follow-up einer entsprechenden Kohorte und bei retrospektiven Studien kaum lösbarer Probleme der retrospektiven Expositionsbeschreibung. Die Unsicherheit der Risikoprognose für Expositionen im Kindesalter läßt sich nur dadurch vermindern, daß verlässliche Kenntnisse über die Wirkungsweise der Kanzerogene vorliegen und bei der Modellbildung berücksichtigt werden.

4. Schlußfolgerungen

Quantitative Risikoabschätzungen für krebserzeugende Schadstoffe sind mit zahlreichen Unsicherheiten verbunden. Das quantitativ bedeutendste Problem dürfte in der Extrapolation von Krebshäufigkeiten, die bei hohen Dosen zu beobachten sind, auf Risikoangaben für den Niedrigdosisbereich bestehen: je nach verwendetem Extrapolationsverfahren können die Schätzwerte für das *unit risk* um mehrere Größenordnungen variieren (vgl. z.B. Cranor 1993, Sexton et al 1995). Darüber hinaus können Mangel in den empirischen Datengrundlagen qualitativ und quantitativ zur Unsicherheit der Risikoabschätzung beitragen. Vor diesem Hintergrund wurden, bezogen auf die Bundesrepublik, erstmals im Oktober 1994 auf einem Workshop des Umweltbundesamtes Überlegungen über Qualitätskriterien für *unit risks* erarbeitet (vgl. Kalberlah et al 1995). Die in dem vorliegenden Beitrag behandelte Fragestellung, inwieweit die Bildung von Durchschnittswerten für zeitlich variable Expositionen angemessen und plausibel ist, ist insofern nur ein Gesichtspunkt unter vielen, die bei einer methodenkritischen Würdigung von quantitativen Risikoabschätzungen zu diskutieren sind. Dieser spezielle Gesichtspunkt ist in der regulatorischen Toxikologie bisher allerdings kaum beachtet worden, obwohl zeitlich befristete Expositionen im umweltbezogenen Gesundheitsschutz einen typischen Anwendungsfall darstellen und die methodischen

Grundlagen für die Betrachtung zeitlich variabler Expositionen seit längerer Zeit verfügbar sind. Der vorliegende Beitrag zielt darauf ab, diese Lücke zu schließen.

Die Betrachtung sowohl der Multi-Stage- wie auch der relativen Risikomodelle führt übereinstimmend zu folgenden Schlußfolgerungen:

- a) Die zeitliche Mittelung von Expositionen, die auf das Erwachsenenalter beschränkt sind (z.B. berufliche Expositionen), ist methodisch vertretbar. Die Umrechnung der zeitlich befristeten Exposition in eine durchschnittliche Lebenszeitexposition ergibt Lebenszeitrisiken, die befriedigend mit einer modellimmanenten Berechnung des Lebenszeitrisikos übereinstimmen. Arbeitsplatzstudien können zur Ableitung von *Unit Risks* bzw. Potenzfaktoren verwendet werden.
- b) Bei Expositionen im Kindesalter ergeben sich grundlegende Unsicherheiten. Je nach betrachtetem Modell bzw. je nach angenommener Wirkungsweise des Kanzerogens kann die Umrechnung der Exposition in eine durchschnittliche Lebenszeitexposition zu einer moderaten Unterschätzung oder zu einer inakzeptabel starken Überschätzung der Lebenszeitrisiken führen. Richtung und Ausmaß der Verzerrung hängen entscheidend davon ab, welche Annahmen über den Wirkmechanismus oder über Latenz- bzw. Nachwirkungszeiten gemacht werden.

Als Fazit bleibt somit festzuhalten, daß quantitative Risikoabschätzungen bei Expositionen, die auf das Kindesalter beschränkt sind, für die Standardsetzung oder auch nur für Prioritätensetzungen von fraglichem Wert sind, denn je nach dem, ob die Annahmen zum Wirkmechanismus oder Nachwirkungszeit für die betrachtete Substanz zutreffen oder nicht, können die Risikoprognosen quantitativ bedeutsam abweichen. Verbessern läßt sich diese Ausgangslage nur dann, wenn substanzbezogen genauere Kenntnisse zum Wirkmechanismen ermittelt und in die Modellbildung einbezogen werden. Die Forderung, Wirkmechanismen genauer zu untersuchen und die hierbei gewonnenen Erkenntnisse bei der Modellbildung und Durchführung von quantitativen Risikoabschätzungen zu berücksichtigen, deckt sich mit aktuellen Empfehlungen, wie

sie auch in anderem Zusammenhang aufgestellt und begründet worden sind (vgl. z.B. Anderson et al 1993, Sexton et al 1995, Lucier 1996).

Nach den Ergebnissen der vorliegenden Untersuchung sind bei Expositionen im Kindesalter strenge Bewertungen insbesondere dann anzulegen, wenn es sich um initiiierende Substanzen handelt oder um Substanzen, für die lange Latenz- bzw. Nachwirkungszeiten bekannt sind. In diesen Fällen wird das Lebenszeitrisiko durch Umrechnung auf eine Lebenszeitdosis und Anwendung des Unit Risk realistisch eingeschätzt oder sogar unterschätzt. Das asbestbedingte Mesotheliomrisiko kann hierfür als Beispiel gelten (Nicholson 1984, Hughes und Weill 1986, Montizaan et al 1989).

Darüber hinaus sollten - unabhängig von diesem toxikodynamischen Wirkungsaspekt - auch Substanzen mit einer langen biologischen Halbwertzeit eine besondere Beachtung finden, weil es bei diesen Substanzen grundsätzlich auch nach Ende der äußeren Exposition zu einer fortgesetzten "inneren" Exposition kommen kann. Bei der quantitativen Beurteilung dieser Möglichkeit sind jedoch die Auswirkungen des Körperwachstums und hiermit verbundene „Verdünnungseffekte“ (Verhältnis der inkorporierten Schadstoffmenge in Relation zum Körperfettgewicht oder zum Körperfett) zu beachten. Außerdem können die toxikokinetischen Verhältnisse (z.B. biologische Halbwertszeit) mit dem Lebensalter variieren, wie sich am Beispiel der Dioxine und Furane gezeigt hat (Flesch-Janys et al 1994).

Schließlich sollten bei Krebsformen, die beim Menschen vergleichsweise häufig bereits in jüngeren Lebensabschnitten auftreten (z.B. Leukämien)⁸, Perspektiven einer direkten, empirischen Untersuchung geprüft werden. In verschiedenen Beispielen hat sich gezeigt, daß sich bei diesen Krebsformen expositionsbedingte Erhöhungen der Krebsinzidenz bereits in frühen Lebensabschnitten manifestieren. Untersuchungen an Überlebenden der Atombombenabwürfe von Hiroshima und Nagasaki ergaben die höchste Leukämieinzidenz 4 bis 10 Jahre nach dem Atombombenabwurf, gefolgt von einer allmählichen Abnahme. Bei Kindern unter 10 Jahren sind die relativen Risiken

⁸ Diese Krebsformen wurden aus der theoretischen Problemanalyse in Kap. 2 und 3 ausgeklammert (vgl. hierzu Kap. 2.4.2, Fußnote 4 und Kap. 3.1)

höher als bei Erwachsenen, die Latenzzeiten aber kürzer (Beebe et al 1978, Ichimaru und Ishimaru 1975, Thomas 1988). Auch im Falle elektromagnetischer Felder im Umfeld von Hochspannungsleitungen (vgl. Übersicht bei von Manikowsky et al 1996) und im Falle der Exposition gegenüber Pestiziden (vgl. Übersicht bei Daniels et al 1997) sind bei Kindern vergleichsweise konsistent erhöhte Leukämie- sowie in diesen Fällen auch Hirntumor-Risiken beobachtet worden. Sofern eine direkte empirische Überprüfung einer expositionsbedingten erhöhten Krebsinzidenz bei Kindern und Jugendlichen unter methodischen Gesichtspunkten als aussichtsreich angesehen werden kann, sollte ihr gegenüber der Durchführung einer quantitativen Risikoabschätzung der Vorzug gegeben werden, zumal Manifestationen von Krebserkrankungen in diesem frühen Lebensabschnitt angesichts der besonderen Schutzwürdigkeit von Kindern eine eigenständige Bedeutung haben.

Literatur

- [1] Aldrich TE, Griffith J (Hrsg.): Environmental epidemiology and risk assessment. Van Norstrand Reinhold, New York 1993
- [2] Anderson E, Deisler PF, McCallum D, Hilaire CS, Spitzer HL, Strauss H, Wilson JD, Zimmermann R: Key issues in carcinogen risk assessment guidelines, Society for Risk Analysis. Risk Analysis 13, 1993, 379-382
- [3] Armenian HK, Lilienfeld A: The distribution of incubation periods of neoplastic diseases. Am J Epidemiol 99, 1974, 92-100
- [4] Armenian HK: Incubation periods of cancer: old and new. J Chron Dis 40, Suppl. 2, 1987, 9s-15s
- [5] Armitage P, Doll R: The age distribution of cancer and a multi-stage theory of carcinogenesis. Br J Cancer 8, 1954, 1-12
- [6] Armitage P, Doll R: A two-stage theory of carcinogenesis in relation to the age distribution of human cancer. Br J Cancer 11, 1957, 161-169
- [7] Ausschuß für Umwelthygiene, AUH: Asbest. Baustoff, gesundheitliches Risiko. UBA-Berichte 5/91. Erich Schmidt Verlag, Berlin 1991
- [8] Ausschuß für Umwelthygiene, AUH: Standards zur Expositionabschätzung. Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene der AGLMB. Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg 1995
- [9] Becher H, Steindorf K: Epidemiologische Methoden und Wege der Risikoabschätzung. Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie 24, 1993, 14-27
- [10] Becher H, Steindorf K, Wahrendorf J: Epidemiologische Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen. UBA-Berichte 7/95. Erich Schmidt Verlag, Berlin 1995
- [11] Beebe GW, Kato H, Land CE: Studies of the mortality of A-bomb survivors. 6. Mortality and radiation dose, 1950-1974. Radiation Research 75, 1978, 138-201
- [12] Berenblum I, Shubik P: A new quantitative approach to the study of chemical carcinogenesis in mouse's skin. Br J Cancer 1, 1947, 383-391

- [13] Bochicchio F, McLaughlin JP, Piermattei S: Radon in indoor air. European Collaborative Action In - door Quality and its Impact on Man, Report No. 15. European Commission, Office of Official Publications of the European Communities. Luxemburg 1995
- [14] Brown CC, Chu KC: Additive and multiplicative models and multi stage carcinogenesis theory. Risk Analysis 9, 1989, 99-105
- [15] Butterworth BE: Nongenotoxic carcinogens in the regulatory environment. Regul Toxicol Pharmacol 9, 1989, 244-256
- [16] Chen JJ, Kodell RL, Gaylor DW: Using the biological two-stage model to assess risk from short term exposures. Risk Analysis 8, 1988, 223-230
- [17] Cranor CF: Regulating toxic substances. A philosophy of science and the law. Oxford University Press, New York - Oxford 1993
- [18] Crump K, Howe R: The multistage model with a time-dependent dose pattern: Application to carcinogenic risk assessment. Risk Analysis 4, 1984, 163-176
- [19] Crump KS: Limitations of biological models of carcinogenesis for low-dose extrapolation. Risk Analysis 14, 1994, 883-886
- [20] Cox DR: Regression models and life tables. J Royal Stat Soc, Series B, 34, 1972, 187-202
- [21] Csicsaky M, Roller M, Pott F: Quantitative Risikoabschätzung für ausgewählte krebserzeugende Schadstoffe. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz S 31. Wirtschaftsverlag, Bremerhaven 1993
- [22] Daniels JL, Olshan AF, Savitz DA: Pesticides and childhood cancers. Environ Health Perspect 105, 1997, 1068-1077
- [23] Day DE, Brown CC: Multistage models and primary prevention of cancer. J Natl Cancer Inst 64, 1980, 977-985
- [24] de Klein A: Oncogene activation by chromosomal rearrangement in chronic myelocytic leukemia. Mutat Res 186, 1987, 161-172
- [25] Doll R, Peto R: Mortality in relation to smoking: 20 years' observations on male British doctors. Br Med J 2, 1976, 1525-1536

- [26] Doll R, Peto R: Cigarette smoking and bronchial carcinoma: Dose and time relationship among regular smokers and lifelong non-smokers. *J Epidemiol Commun Health* 32, 1978, 303-313
- [27] Dragan YP, Hully J, Baker K, Crow R, Mass MJ, Pitot HC: Comparison of experimental and theoretical parameters of the Moolgavkar-Venzon-Knudson incidence function for the stages of initiation and promotion in rat hepatocarcinogenesis. *Toxicology* 102, 1995, 161-175
- [28] Edler L: Physiologically-based pharmacokinetic modelling in risk assessment. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 25, 1994, 255-264
- [29] Enterline P: Pitfalls in epidemiological research. *J Occup Med* 18, 1976, 150-156
- [30] Environmental Policy Agency, EPA: Guidelines for carcinogen risk assessment. *Fed Reg* 51, 1986, 33992-34003
- [31] Farber T: Cellular biochemistry of the stepwise development of cancer with chemicals: G. H. A. Clowes memorial lecture. *Cancer Res* 44, 1984, 5463-5474
- [32] Flesch-Janys D, Neus H, Schümann M: Limitations of epidemiology in assessing cancer risk from environmental sources. *Exp Pathol* 37, 1989, 205-209
- [33] Flesch-Janys D, Gurn P, Jung D, Konietzko J, Manz A, Päpke O: First results of an investigation of the elimination of polychlorinated dibenzo-p-dioxins and dibenzofurans (PCDD/F) in occupationally exposed persons. *Dioxin '94. Organohalogen Compounds* 21, 1994, 93-99
- [34] Finkelstein MM: Use of "time windows" to investigate lung cancer latency intervals at an Ontario steel plant. *Am J Ind Med* 19, 1991, 229-235
- [35] Foulds L: The experimental study of tumor progression: A review. *Cancer Res* 14, 1954, 327-339
- [36] Friedewald WF, Rous P: The initiating and promoting elements in tumour production. *J Exp Med* 80, 1944, 101-120
- [37] Gail M: Measuring the benefit of reduced exposure to environmental carcinogens. *J Chron Dis* 28, 1975, 135-147
- [38] Goddard MJ, Krewski D: The future of mechanistic research in risk assessment: Where are we going and can we get from here? *Toxicology* 102, 1995, 53-70

- [39] Goddard MJ, Murdoch DJ, Krewski D: Temporal aspects of risk characterization. *Inhalation Toxicology* 7, 1995, 1005-1018
- [40] Gordis L (Hrsg.): Epidemiology and health risk assessment. Oxford University Press, New York, Oxford 1988
- [41] Graham J (Hrsg): The role of epidemiology in regulatory risk assessment. Elsevier, Amsterdam 1995
- [42] Greenland S, Robins JM: Conceptual problems in the definition and interpretation of attributable risk fractions. *Am J Epidemiol* 128, 1988, 1185-1197
- [43] Groth DH, Coate WB, Ulland BM, Hornung RW: Effects of aging on the induction of angiosarcoma. *Environ Health Perspect* 41, 1981, 53-57
- [44] Guess HA, Hoel DG: The effect of dose on cancer latency period. *J Exp Pathol Toxicol* 1, 1977, 279-286
- [45] Hammond EC, Selikoff IJ, Seidman H: Asbestos exposure, cigarette smoking and death rates. *Ann N Y Acad Sci* 330, 1979, 473-490
- [46] Harris CC: Chemical and physical carcinogenesis: Advances and perspectives for the 1990s. *Cancer Res (Suppl)* 51, 1991, 5023s-5044s
- [47] Hertz-Pannier I, Holtzman DA: Issues in conducting a cancer risk assessment using epidemiological data: Arsenic as a case study. *Exp Pathol* 37, 1989, 219-223
- [48] Hertz-Pannier I: Epidemiology and quantitative risk assessment: A bridge from science to policy. *Am J Publ Health* 85, 1995, 484-491
- [49] Holland CD, Sielken RL: Quantitative cancer modelling and risk assessment. PTC Prentice Hall, New Jersey 1993
- [50] Hughes JM, Weill H: Asbestos exposure. Quantitative assessment of risk. *Am Rev Resp Dis* 133, 1986, 5-13
- [51] Ichimaru M, Ishimaru T: A review of thirty years of Hiroshima and Nagasaki atomic bomb survivors. II: Biological effects. D: Leukemia and related disorders. *J Radiat Res* 16, 1975, 89-96

- [52] Jacobi W, Roth P: Risiko und Verursachungswahrscheinlichkeit von extrapulmonalen Krebs erkrankungen durch die berufliche Strahlenexposition von Beschäftigten der ehemaligen WISMUT AG, GSF, Forschungszentrum für Umwelt und Gesundheit, Institut für Strahlenschutz, Oberschleißheim 1995
- [53] Kalberlah F, Hassauer M, Konietzka R, Schneider K: Qualitätsbeurteilung von unit-risk Bereichungen. In: Becher H, Steindorf K, Wahrendorf J: Epidemiologische Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen. UBA Berichte 7/95. Erich Schmidt Verlag, Berlin 1995, S. 302-309
- [54] Kodell R, Gaylor D, Chen J: Using average lifetime dose rate for intermittent exposures to carcinogens. Risk Analysis 7, 1987, 339-345
- [55] Konietzka R, Dieter HH: Kriterien für die Ermittlung gefahrenverknüpfter chronischer Schadstoffzufuhren per Bodenaufnahme. Gesundh.-Wes. 56, 1994, 21-28
- [56] Kunz HW, Tennekes HA, Port RE, Schwartz M, Lorke D, Schauder G: Quantitative aspects of chemical carcinogenesis and tumor promotion in liver. Environ Health Perspect 50, 1983, 113-122
- [57] Länderausschuß für Immissionsschutz, LAI (Hrsg.): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen. Düsseldorf 1992
- [58] Land CE: Studies of cancer and radiation dose among atomic bomb survivors: The example of breast cancer. J Amer Med Assoc 274, 1995, 402-407
- [59] Lin Y: Simulationsmodell zur Cadmium-Exposition durch Altlasten vor und nach der Sanierung. Fortschr.-Ber. VDI-Reihe 15, Nr. 130, VDI-Verlag, Düsseldorf 1994
- [60] London Panel: Principles for evaluating epidemiological data in regulatory risk assessment. Federal Focus, Washington DC 1996
- [61] Lucier GW: Mechanism-based toxicology in cancer risk assessment. Implications for research, regulation and legislation. Environ Health Perspect 104, 1996, 84-88
- [62] Lutz WK, Maier P: Gentoxic and epigenetic chemical carcinogenesis: one process, different mechanisms. TIPS Rev 9, 1988, 322-326

- [63] v Manikowsky S, Boikat U, Hentschel S, Neus H: Electromagnetic fields from high tension power lines and childhood cancer. Overview of epidemiological studies and conclusions for city planning. In: Frentzel-Beyme R, Ackermann-Liebrich U, Bertazzi PA, Greiser E, Hoffmann W, Olson J (Hrsg): Environmental Epidemiology in Europe 1995. Bremer Institut für Präventionsforschung und Sozialmedizin, Bremen 1996, S. 233-248
- [64] Mazumandar S, Redmond C, Enterline P, Marsh G, Costantino J, Zhou S, Patwardhan R: Multistage modelling of lung cancer mortality among arsenic-exposed copper-smelter workers. Risk Analysis 9, 1989, 551-563
- [65] Mekel O, Nolte E, Fehr R: Quantitative Risikoabschätzung (QRA). Möglichkeiten und Grenzen ihres Einsatzes im umweltbezogenen Gesundheitsschutz in Nordrhein-Westfalen. Abschlußbericht. Band I. Fakultät für Gesundheitswissenschaften, Arbeitsgruppe Umwelt und Gesundheit, Universität Bielefeld, Februar 1997
- [66] Montizaan GK, Knapp AGAC, van der Heijden CA: Asbestos: Toxicology and risk assessment for the general population in the Netherlands. Fd Chem Toxic 27, 1989, 53-63
- [67] Moolgavkar SH, Venzon D: Two-event models for carcinogenesis: Incidence curves for childhood and adult tumors. Mathematical Biosciences 47, 1979, 55-77
- [68] Moolgavkar SH, Knudson AG: Mutation and cancer: A model for human carcinogenesis. J Natl Cancer Inst 66, 1981, 1037-1052
- [69] Moolgavkar SH, Dewanji A, Luebeck G: Cigarette smoking and lung cancer: Reanalysis of the British doctors' data. J Natl Cancer Inst 81, 1989, 415-420
- [70] Moolgavkar SH, Luebeck EG, Krewski D, Zielinski JM: Radon, cigarette smoking, and lung cancer: A re-analysis of the Colorado Plateau Uranium Miners' data. Epidemiology 4, 1993, 204-217
- [71] Moolgavkar SH: Biological models of carcinogenesis and quantitative risk assessment. Risk Analysis 14, 1994, 879-882
- [72] Morrison PF: Effects of time-variant exposures on toxic substance response. Environ Health Perspect 76, 1987, 133-140
- [73] Murdoch DJ, Krewski D: Carcinogen risk assessment with time-dependent exposure patterns. Risk Analysis 8, 1988, 521-530

- [74] Murdoch DJ, Krewski D, Wargo J: Cancer risk assessment with intermittent exposure. Risk Analysis 12, 1992, 569-577
- [75] Neus H, Sagunski H, Kappos A, Schümann M: Zur administrativen Umsetzung von Risikoabschätzungen. Ziele, Rahmenbedingungen und Entwicklungsbedarf. Teil I: Bundesgesundheitsblatt 39, 1995, 258-264; Teil II: Bundesgesundheitsblatt 39, 1995, 304-310
- [76] Neutra R, Trichopoulos D: The place of epidemiology in environmental decisions: Needed support for the development of risk assessment policy. Environ Health Perspect 101, Suppl. 4, 1993, 67-69
- [77] Nicholson WJ: Research issues in occupational and environmental cancer. Arch Environ Health 39, 1984, 190-202
- [78] O'Connell JF, Klein-Szanto AJP, DiGiovanni DM, Fries JW, Slaga TJ: Enhanced malignant progression of mouse skin tumors by the free-radical generator benzoyl peroxide. Cancer Res 46, 1986, 2863-2865
- [79] Peto J, Seidman H, Selikoff IJ: Mesothelioma mortality in asbestos workers: Implications for models of carcinogenesis and risk assessment. Br J Cancer 45, 1982, 124-135
- [80] Pitot HC: Progression: the terminal stage in carcinogenesis. Jpn J Cancer Res 80, 1989, 599-607
- [81] Protoschill-Krebs G, Serwe HJ, Kobusch AB, Fehr R: Quantitative Risikoabschätzung als zentrale Methode der Gesundheitsverträglichkeitsprüfung (GVP) - Grundlagen. UVP-Report 8, 1994, 5-9
- [82] Quintanilla M, Brown K, Ramsden M, Balmain A: Carcinogen-specific mutation in mouse skin tumors: ras gene involvement in both initiation and promotion. Nature (London) 322, 1986, 78-80
- [83] Rotstein JB, Slaga TJ: Acetic acid, a potent agent of tumor progression in the multistage mouse skin model for chemical carcinogenesis. Cancer Lett 42, 1988, 87-90
- [84] Rowe WD: Understanding uncertainty. Risk Analysis 14, 1994, 743-750
- [85] Schulte-Herrmann R: Induction of liver growth by xenobiotic compounds and other stimuli. Crit Rev Toxicol 3, 1974, 97-158
- [86] Sexton KE, Reiter LW, Zenick H: Research to strengthen the scientific basis for health risk assessment: A survey of the context and rationale for mechanistically based methods and models. Toxicology 102, 1995, 3-20

- [87] Shore RE, Iyer V, Altshuler B, Pasternack BS: Use of human data in quantitative risk assessment of carcinogens: Impact of epidemiologic practice and the regulatory process. *Reg Toxicol Pharmacol* 15, 1992, 180-221
- [88] Shore RE: Editorial: Epidemiologic data in risk assessment. Im perfect but valuable. *Am J Publ Health* 85, 1995, 474-475
- [89] Smith AH: Epidemiologic input to environmental risk assessment. *Arch Environ Health* 43, 1988, 124-127
- [90] Steindorf K, Becher H: Estimation of unit risk and unit loss of life expectancy in quantitative risk assessment. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 25, 1994, 225-232
- [91] Steindorf K, Lubin J, Wichmann HE, Becher H: Lung cancer deaths attributable to indoor radon exposure in West-Germany. *Int J Epidemiol* 24, 1995, 485-492
- [92] Stewart AM, Kneale GW: Relations between age at occupational exposure to ionising radiation and cancer risk. *Occup Environ Med* 53, 1996, 225-230
- [93] Thomas DC: Statistical methods for analyzing effects of temporal patterns of exposure to cancer risk. *Scand J Work Environ Health* 9, 1983, 353-366
- [94] Thomas DC: Models for exposure-time-response relationships with application to cancer epidemiology. *Ann Rev Publ Health* 9, 1988, 451-482
- [95] Thomas DC: A model for dose rate and duration of exposure effects in radiation carcinogenesis. *Environ Health Perspect* 87, 1990, 163-171
- [96] Thomas D, Darby S, Fagnani F, Hubert P, Vaeth M, Weiss M: Definition and estimation of lifetime detriment from radiation exposures: Principles and methods. *Health Physics* 63, 1992, 259-272
- [97] Thorslund T, Brown C, Charnley G: Biologically motivated cancer risk models. *Risk Analysis* 7, 1987, 109-119
- [98] Vaeth M, Pierce DA: Calculating excess lifetime risk in relative risk models. *Environ Health Perspect* 87, 1990, 83-94
- [99] Wahrendorf J, Becher H: Quantitative Risikoabschätzung für ausgewählte Umweltkanzerogene. UBA Berichte 1/90. Erich Schmidt Verlag, Berlin 1990.

- [100] Walker AM: Declining relative risks for lung cancer after cessation of asbestos exposure. *J Occup Med* 26, 1984, 422-426
- [101] Weltgesundheitsorganisation, WHO: Assessing human health risk of chemicals. Derivation of guidance values für health based exposure limits. *Environmental Health Criteria* 170, WHO, Genf 1994
- [102] Whittemore AS: The age distribution of human cancer for carcinogenic exposures of varying intensity. *Amer J Epidemiol* 106, 1977, 418-432
- [103] Whittemore AS, Keller JB: Quantitative theories of carcinogenesis. *SIAM Reviews* 20, 1978, 1-30

Abschätzung der Absorptionsverfügbarkeit von Schadstoffen in kontaminierten Materialien und Böden durch ein in vitro-Digestions-Testsystem

Wolfgang Rotard , Wolfgang Mailahn , Wilhelm Knoth , Josef Pribyl

Einleitung

Mit anorganischen oder organischen Schadstoffen belastete Böden insbesondere in Siedlungsgebieten oder in deren Nähe können zur direkten Exposition des Menschen mit diesen Schadstoffen führen. Spielenden Kleinkindern wird aufgrund häufiger Hand-zu-Mund-Kontakte und der damit möglichen Boden-ingestion die höchste Gefährdung zugeordnet [1, 2, 3], jedoch sind Erwachsene davon nicht prinzipiell ausgeschlossen [4] wie zum Beispiel beim Verzehr unzureichend gewaschenen Gemüses oder von Pilzen. Ein weiterer direkter Expositionspfad ist die orale bzw. inhalative Aufnahme von Bodenstaub und Partikeln, sofern aufgewirbelter Bodenstaub insbesondere bei Sport und Spiel oder auch bei Garten- und Feldarbeiten eingeatmet oder verschluckt wird. Die Erfahrung hat gezeigt, daß der überwiegende Anteil von Staubpartikeln im Rachen angefeuchtet und verschluckt wird. Auch in die Bronchien gelangte Feinstaubpartikel werden durch das Flimmerepithel wieder teilweise oralwärts transportiert, wo sie mit dem Schleim ausgehustet und meist verschluckt werden.

Eine direkte Messung der oral aufgenommenen Menge an Bodenpartikeln ist nicht möglich, und die indirekte Bestimmung anhand anorganischer Parameter im Vergleich zur aufgenommenen Nahrung ist umständlich und mit vielen Unwägbarkeiten behaftet [2, 4]. Tatsächlich wurden oral aufgenommene Bodenmengen von wenigen bis zu mehreren hundert Milligramm pro Tag auch bei Erwachsenen abgeschätzt [4]. Damit ist auch noch nicht geklärt, inwieweit anorganische oder organische Schadstoffe aus Bodenpartikeln im gastrischen sowie im gastrointestinalen System durch die Verdauungssäfte mobilisiert werden

und in der wässrigen Phase gelöst oder emulgiert der Absorption zur Verfügung stehen. Nur in aufwendigen Tierversuchen kann die Absorptionsrate ermittelt werden - die Ergebnisse sind jedoch nicht sicher auf den Menschen übertragbar.

Eine sehr viel kostengünstigere, weniger aufwendige und rasch durchführbare Alternative dazu ist die Simulation der Digestion (Verdauung) mit kontaminierten Partikeln in möglichst naturnahen Testmixturen bestehend aus Speichel, Magen- und Darmsäften. Nur die aus den schadstoffkontaminierten Partikeln in die wässrige Phase dieses Testsystems mobilisierten Schadstoffe stehen für die Absorption zur Verfügung (Absorptionsverfügbarkeit). Die real absorbierte Menge ist dabei immer kleiner bis höchstens gleich der mobilisierten Menge. Dieses Testsystem bedarf einer einmaligen grundsätzlichen Absicherung durch Tierversuche, ansonsten macht es Tierversuche zur Abschätzung der Absorptionsverfügbarkeit weitgehend überflüssig.

Verdauungssäfte sind komplexe Gemische [5] aus Elektrolyten, Lipiden und Enzymen, die in ihrer Zusammensetzung je nach Nahrungsangebot variieren.

Die Verdauung beginnt bereits im Mund, wobei neben der mechanischen Nahrungszerkleinerung durch die Zähne eine im Speichel vorkommende α -Amylase eine erste Hydrolyse von Stärke einleitet. Im Magen wird die Nahrung durch Salzsäure denaturiert, gleichzeitig setzt die Verdauung von Proteinen durch Peptidhydrolasen (Pepsine) ein, außerdem beginnen saure Lipasen mit der Fettverdauung. Das Maximum der Salzsäuresekretion ist nach 1 Stunde erreicht, dabei wird jedoch die Salzsäure durch die Nahrungsbestandteile neutralisiert bzw. auf pH 3 - 4 abgepuffert, erst mit fortschreitender Verdauung sinkt der pH-Wert wieder auf 1 - 2. Nach einer Verweilzeit von ca. 3 Stunden [6] wird die Nahrung in den Zwölffingerdarm (Duodenum) weitertransportiert. Im Zwölffingerdarm wird die Salzsäure durch Bicarbonat im Pankreasssaft und Gallensaft zunächst auf pH 4-5 gepuffert, anschließend steigt der pH-Wert langsamer auf 6 bis 7,5 [7]. Der Pankreasssaft enthält eine Vielzahl von Enzymen wie Peptidhydrolasen (Trypsin, Chymotrypsin u.a.), α -Amylasen zur Kohlehydratspaltung sowie Lipasen zur Spaltung von Triglyceriden in Mono- bzw. Diacylglyceride und Fettsäuren, jedoch können Lipide nur in emulgiert Form von Lipasen angegriffen werden. Bereits im Magen werden Fette durch die Peristaltik mechanisch suspendiert, danach erfolgt im Zwölffingerdarm die Emulsionsbildung durch Zutritt von Gallensaft, der Gallensäuren sowie Lecithine als natürliche Tenside enthält. Im Dünndarm (Jejunum und

Ileum) kommen weitere Verdauungsenzyme, die sich in der Wirkung aber nicht wesentlich von den Enzymen des Pankreassafes unterscheiden, hinzu. Insgesamt werden vom Körper durchschnittlich 0,5 bis 1,5 L Speichel, 2 bis 3 L Magensaft, 0,5 bis 1,5 L Pankreassaf, 0,08 bis 0,2 L Gallensaft und 2 bis 3 L Dünndarmsaft in 24 Stunden produziert.

Der Dünndarm ist der Hauptort der Absorption. Jeden Tag werden hier 8 - 9 L Wasser mit 70 g Elektrolyten, 300 g Kohlehydraten, 100 g Proteine und 70 g Fett absorbiert. Zusätzlich wird der überwiegende Anteil an Gallensäuren zurückgewonnen, da dem Körper nicht mehr als 4 - 6 g zur Verfügung stehen [7,8].

Da der Absorption von Schwermetallen im Magen-Trakt eine eher mindere Bedeutung zugeordnet wird [9], muß auch das Verhalten mobilisierter Schwermetalle im intestinalen Trakt, also im Zwölffingerdarm oder Dünndarm, untersucht werden. Der Übergang vom Magen in den Zwölffingerdarm bedeutet eine Änderung des Mediums im Hinblick auf pH-Wert und Elektrolyten, wodurch Schwermetallionen als Hydroxide ausgefällt und an unverdaulichen Nahrungsmittelbestandteilen adsorbiert werden können. Bestimmte Schwermetalle können aber auch mit anorganischen Ionen, Aminosäuren oder Proteinen Koordinationsverbindungen bilden und somit in gelöster Form für die Absorption im Intestinaltrakt verfügbar bleiben.

Neutrale, unpolare organische Schadstoffe wie polycyclische Aromaten (PAH), polychlorierte Biphenyle (PCB), polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane (PCDD/F) oder Pestizide können schon im Magen durch grenzflächenaktive Substanzen wie zum Beispiel bestimmte Proteine oder Sialsäuren mit Hilfe der Peristaltik teilweise solvatisiert bzw. emulgiert werden, außerdem kann insbesondere eine säureempfindliche Matrix leichter aufgeschlossen werden. Im Zwölffingerdarm dürfte der Zutritt von Gallensaft mit den als natürliche Tenside wirksamen Gallensäuren und Lecithinen der wichtigste Schritt zur Mobilisierung unpolärer organischer Schadstoffe sein. Die von Gallensäuren mobilisierten lipophilen Substanzen stehen somit der Absorption durch die Dünndarmwände zur Verfügung.

Einfachere Testmixturen von Speichel, Magensaft und Zwölffingerdarmsaft wurden bereits in verschiedenen Varianten entwickelt. Zur Abschätzung der Mobilisierung von Schwermetallen durch Magensaure wurde die Behandlung von Proben mit 0,07 N Salzsäure gemäß DIN-EN 71 zunächst zur Prüfung von Spielzeugmaterialien und Lederwaren [10,11],

dann zunehmend für Bodenproben eingesetzt [12]. Daneben wurden genormte Testmixturen von Speichel [13] und Zwölffingerdarmsaft [14] ebenfalls zum Test von Spielzeugmaterialien entwickelt und zur Prüfung auf mobilisierte Schwermetalle eingesetzt. In weiteren gastrointestinalen Modellen wurde die Einwirkung von Gallensaft sowohl für die Mobilisierung von Elementen (Schwermetalle) als auch organischen Schadstoffen mitberücksichtigt. Allen Testsystemen gemeinsam ist die Simulation der Magenstufe und der Zwölffingerdarmstufe.

Modelle der Digestion in Magen und Zwölffingerdarm wurden nicht nur zur Analyse der Mobilisierung von Schadstoffen entwickelt, sondern auch für die Bestimmung der Freisetzung erwünschter Spurenelemente aus der Nahrung eingesetzt. MILLER et al [15] beschreiben die Digestion einer standardisierten Mahlzeit aus Rindfleisch, grünen Bohnen, Brot und Milch mit Testmixturen von Magen- und Zwölffingerdarmsaft, um die Absorptionsverfügbarkeit von Eisen zu bestimmen. Ein Testsystem zur Bestimmung der Absorptionsverfügbarkeit von Zink aus Nahrungsmitteln wurde von SCHWEDT beschrieben [16].

Bei einem von RUBY et al [17] beschriebenen Magen-Darm-Simulationsmodell wurde die ermittelte Mobilisierung von Blei aus Bergwerksabbaum-Material mit der *in vivo* bestimmten Mobilisierung in Magen und Zwölffingerdarm nach Verfütterungsversuchen an Kaninchen verglichen. In einer Weiterentwicklung wurde die Peristaltik mittels Durchleitung von Argon durch die Elutionsansätze simuliert [18]. Hierbei wurde die Mobilisierung von Blei und Arsen bestimmt.

In dem von HACK und SELENKA entwickelten Testsystem [19] wurde Milchpulver als Verdauungs-Hilfsstoff zugegeben, wodurch die Mobilisierung lipophiler organischer Materialien wie PAH aus der Feststoffmatrix erhöht deutlich werden konnte. Eine erhöhte Mobilisierung wurde auch für bestimmte anorganische Schadstoffe wie z.B. Quecksilber und Arsen festgestellt [20].

Auch wir haben synthetische Testsysteme, bestehend aus Speichel-, Magen- und Darmstufe zur Mobilisierung organischer Verbindungen, insbesondere polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane, aus Böden erprobt und mit der DIN EN 71 verglichen [21]. Die dabei verwendete Rezeptur III, ein komplexes Gemisch aus anorganischen Elektrolyten und organischen Stoffen wie Mucin, Pepsin, Pankreatin, Galle u.a. wird auch zum Vergleich hier herangezogen.

Im folgenden berichten wir über ein neues naturnahes Testsystem und seinen Einsatz für die Bestimmung der Absorptionsverfügbarkeit sowohl für Elemente als auch für Dioxine als Beispiel für organische Stoffe. Darüber hinaus wird das Testsystem mit unserer älteren Rezeptur III und dem Testsystem von HACK und SELENKA [19] verglichen.

Testsystem und Absorptionsverfügbarkeit

Die Speichel-, Magensaft- und Darmsaftmixturen für die Speichel-, Magen- und Darmstufen des neuen Testsystems sind naturnahe Imitate, jedoch wurde auf die Dünndarmstufe und weitere verzichtet. Die Rezeptur 1 entspricht hierbei angenähert einer schwach stimulierten Sekretion und ist für alle nichtbiologischen Proben geeignet (s. **Tabelle 1**). Die Rezeptur 2 entspricht einer stark stimulierten Sekretion von Verdauungssäften, wie sie bei der Nahrungsmittelaufnahme erfolgt und ist daher auch vorwiegend für biologische Proben verwendbar. Die Behandlungsdauer der Proben von 3 Stunden mit dem Magen-Modell und 6 Stunden mit dem Darm-Modell entspricht mittleren Verweilzeiten von Nahrungsmitteln in Magen und Zwölffingerdarm [6].

Als Absorptionsverfügbarkeit definieren wir den prozentualen Übergang eines organischen Stoffes oder eines chemischen Elementes von der festen Probe in die wäßrige Phase des Digestionsmodells definiert. Bezugsgröße ist der durch erschöpfende Lösemittel-Extraktion für organische Stoffe bzw. Königswasser-Aufschluß für chemische Elemente und anschließender Analyse gemessene Gesamtgehalt der Stoffe bzw. Elemente in der festen Probe. Der mobilisierte Gehalt $w_{i,mob}$ [$\mu\text{g/g}$] des Stoffes i aus der festen Probe berechnet sich aus dem Produkt der gemessenen Konzentration c_i [$\mu\text{g/L}$] des Stoffes i in der wäßrigen Phase des Testsystems und dem Gesamtvolumen V [L] dividiert durch die Einwaage m_E [g] in der festen Probe:

$$w_{i,mob} = c_i \cdot V / m_E$$

Die Absorptionsverfügbarkeit A_i [%] des Stoffes i wird berechnet aus dem auf 100 % normierten Quotienten von mobilisiertem Gehalt $w_{i,mob}$ [$\mu\text{g/g}$] und dem gemessenen Gesamtgehalt $w_{i,fest}$ [$\mu\text{g/g}$] des Stoffes i in der festen Probe:

Tabelle 1: Rezeptur 1 des Testsystems

Elektrolyte	[mg/l]	Organische Stoffe	[mg/l]
Speichel			
KCl	895	Harnstoff	200
KSCN	200	Harnsäure	15
NaH ₂ PO ₄	885	α -Amylase	145
Na ₂ SO ₄	570	Mucin (Schwein)	50
NaCl	290		
Magensaft			
NaCl	2750	Glucose	650
NaH ₂ PO ₄	270	Glucoronsäure	20
KCl	820	Harnstoff	85
CaCl ₂	200	Pepsin	1000
NH ₄ Cl	305	Serumalbumin (Rind)	1000
HCl	1380	*Mucin (Schwein)	3000
		Glucosaminhydrochlorid	330
Darmsaft			
NaCl	7010	Harnstoff	100
NaHCO ₃	1800	Serumalbumin (Rind)	1000
Na ₂ CO ₃	1000	*Pancreatin (Schwein)	3000
KH ₂ PO ₄	80	Lipase (Schwein)	500
KCl	560	Trypsin	200
MgCl ₂	50		
CaCl ₂	200		
Gallensaft			
NaCl	5250	*Galle lyophil. (Schwein)	6000
NaHCO ₃	4200	Serumalbumin (Rind)	1800
Na ₂ CO ₃	1000	Harnstoff	250
KCl	370		
CaCl ₂	220		

Rezeptur 2: jeweils 6-fache Konzentration *Mucin, *Pancreatin, *Galle,
sonst alle anderen Komponenten gleich

$$A_i = w_{i,mob} \cdot 100\% / w_{i,fest}$$

Materialien und Methoden

Die Biochemica α -Amylase (IV B, Schweinepankreas), Gallensaft (v. Schwein), D(+)-Glucosamin, Lipase (Typ II, 37 U/mg, Schweinepankreas), Mucin (Typ II, v. Schweinemagen), Pankreatin (8xUSP, v. Schweinepankreas), Pepsin (A, 1:10000, v. Schweinemagen) und Trypsin (14900 U/mg, v. Schweinepankreas) können von Sigma Chemie, D-82039 Deisenhofen, bezogen werden. Rinderserumalbumin (Fr. V) sowie Salzsäure (suprapur) und die übrigen Reagentien können von Merck, D-64271 Darmstadt, oder Fluka Chemie, CH-9470 Buchs, bezogen werden.

Anorganische und organische Komponenten werden jeweils getrennt in bidestilliertem Wasser wie in **Tabelle I** angegeben, angesetzt. Vor der Durchführung des Versuches wurden die Lösungen im Verhältnis 1:1 zusammengegeben.

Die pH-Werte der Magen- und Darmstufe werden mit einem pH-Meter (Delta 320, Mettler) oder den pH-Testpapieren Acilit (0,5 - 5,0) und Neutralit (5,5 - 9,0) bis zur pH-Konstanz gemessen. Es kann auch ein Autotitrator verwendet werden.

Feuchte Proben (z.B. Bodenproben) werden vor der Behandlung im Testsystem getrocknet, gesiebt (≤ 2 mm) und homogenisiert. Der Gehalt an Elementen (Schwermetallen) in der festen Probe kann nach dem Königswasseraufschluß gemäß DIN 38414-S7 mittels Plasma-Massenspektrometrie (ICP-MS), Plasma-Emissionsspektrometrie (ICP-AES) oder Atomabsorptionsspektrometrie (AAS) bestimmt werden. Lebensmittelproben werden mit Salpetersäure oder Salpetersäure/Wasserstoffperoxid im Mikrowellenofen (z.B. MLS Mega 1200) aufgeschlossen. Hierzu werden 0,5 g gefriergetrocknete und zermörsepte Probe (Niere oder Leber) im Aufschlußgefäß mit 25 mL bidest Wasser sowie mit 4 mL Salpetersäure (65%) und 1 mL Wasserstoffperoxid (30%) versetzt und anschließend für 10 min bei 800 W, danach für 10 min bei 250 W bestrahlt. Die Applikationen der Hersteller sind dabei zu beachten.

Der Gehalt lipophiler organischer Stoffe in der festen Probe wird nach Lösemittel-Extraktion im Soxhlet (oder Hochdruckextraktion; ASE) und, falls notwendig, einer Probenaufbereitung anschließend mittels Gaschromatographie (GC) oder Hochdruck-Flüssigkeitschromatographie (HPLC) bestimmt.

5 g der Probe werden in eine 0,5-L-Flasche (aus Polyethylen bei Elementanalyse, aus Braunglas bei Analyse organischer Stoffe) mit Schraubverschluß (teflonkaschiert bei organischen Stoffen) gefüllt und anschließend mit den Mixturen für die Speichel-, Magen- und Darmmodelle des Testsystems nacheinander behandelt (*Abbildung 1*). Bei Anwendung der Rezeptur 2 werden zusätzlich 300 mL bidest. Wasser zur Speichel-/Magenstufe gegeben.

Im Speichelmodell wird die feste Probe 30 min bei 37°C mit der Speichel-Mixtur bei 300 rpm gerührt und anschließend mit der Magensaft-Mixtur versetzt und im Magenmodell 3 h gerührt (*Abbildung 2*). Nach 3 min Rühren wird der pH-Wert des Gemisches geprüft und bei Bedarf bis zur Einstellung von pH 2,0 mit jeweils 100 µL konz. Salzsäure nachdosiert. Nach weiteren 2 min Rühren wird der pH-Wert erneut geprüft und gegebenenfalls nachdosiert. Dieses Prozedere ist nötigenfalls bis zur pH-Konstanz zu wiederholen. Zum Gemisch aus fester Probe, Speichel- und Magensaft-Mixtur werden dann die Mixturen von Darm- und Gallensaft gegeben und 6 h gerührt. Nach 3 min Rühren im Darmmodell wird der pH-Wert geprüft. Bei Unterschreitung des pH-Wertes von 7,5 wird jeweils mit 100 µL 10%iger Sodalösung bis pH 7,5 nachdosiert. Nach weiteren 2 min Rühren wird der pH-Wert erneut geprüft und gegebenenfalls mit Sodalösung nachdosiert. Dieses Prozedere ist nötigenfalls bis zur pH-Konstanz zu wiederholen. Schließlich wird das Gemisch bei 6000 rpm (2500'g) 30 min zentrifugiert. Höhere g-Werte sind günstiger, z.B. braucht bei 6000 g nur 10 min zentrifugiert werden.

Der Überstand wird bei Bedarf auf ein Filter dekantiert und abfiltriert. Bei Elementanalysen sind Papierfilter, bei der Analyse organischer Stoffe sind Glasfaserfilter, ggf. auch Nitrocellulose-Membranfilter mit 0,5 µm Porendurchmesser erforderlich. Das Sediment, bestehend aus fester Probe und ausgefallenen Bestandteilen der Mixturen, wird entweder für die Analytik auf Elemente mit 50 mL bidest. Wasser oder für die Analytik auf organische

Behälter: je nach Anforderung

- **Organische Stoffe:** 0,5 L Braunglasflasche mit teflonkaschiertem Schraubdeckel

- **Elemente:**
0,5 L PE-Flasche mit Schraubverschluß

thermostatisiertes Wasserbad, T = 37°C,
teflonummantelter Rührstab, 20 mm Länge,
Rührgeschwindigkeit: 300 rpm

Magnetrührer

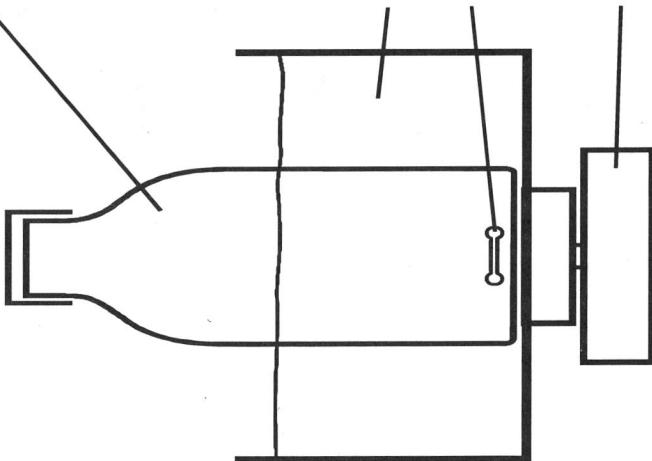


Abbildung 1: Schematische Darstellung des Versuchsaufbaus

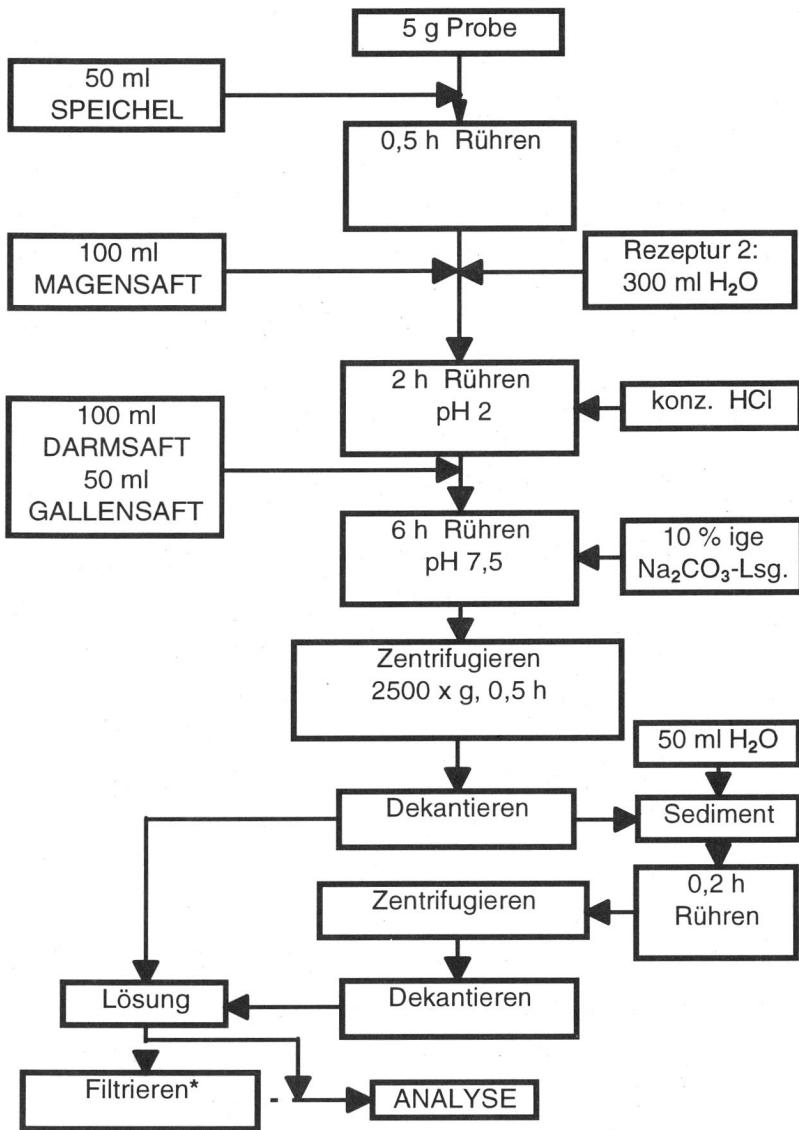


Abbildung 2: Schematische Darstellung des Versuchsablaufs

* Falls notwendig

Stoffe mit 50 mL 10%iger Sodalösung aufgeschlämmt, 15 min gerührt und nochmals 30 min wie oben beschrieben zentrifugiert und filtriert.

Für die Elementanalytik wird das vereinigte Filtrat direkt mittels ICP-MS oder AAS gemessen, dagegen ist die ICP-AES nur für höhere Konzentrationen geeignet. Werden Lebensmittelproben mit dem Testsystem behandelt, muß jedoch vorher ein oxidativer Aufschluß mit Salpetersäure oder Salpetersäure/Wasserstoffperoxid im Mikrowellenofen (z.B. MLS Mega 1200) durchgeführt werden. Dazu werden 25 mL des vereinigten Filtrats im Aufschlußgefäß mit 3 mL Salpetersäure (65%) und 1 mL Wasserstoffperoxid (30%) versetzt und 10 min mit 800 W, weitere 10 min mit 250 W bestrahlt.

Für die Analyse auf organische Stoffe ist mit dem vereinigten Filtrat zuvor eine flüssig-flüssig-Extraktion durchzuführen (fest-flüssig-Extraktionen weisen schlechtere Wiederfunde auf), ggf. auch eine Probenaufbereitung, dabei dürfen keine Partikel von der festen Probe vorhanden sein, da sonst erhebliche Mehrbefunde auftreten können. Nach der Probenaufbereitung werden die organischen Verbindungen mittels GC, GC-MS oder HPLC analysiert.

Ergebnisse und Diskussion

Absorptionsverfügbarkeit von Schwermetallen

In **Tabelle 2** sind im Testsystem eingesetzten Bodenproben von unterschiedlicher Herkunft aufgelistet. Bei allen Proben ist für mindestens ein Element eine erhöhte Belastung an Arsen, Blei, Kupfer oder Quecksilber zu finden.

Für die ersten fünf Proben wurden zusätzlich Bodenparameter wie der organische Kohlenstoffgehalt org.C [22] und die potentielle Kationenaustauschkapazität KAK_{pot} [23] bestimmt, um mögliche Korrelationen zwischen Verfügbarkeit, org.C und KAK_{pot} herauszufinden. Behandelt wurden die Proben in 5 Parallelansätzen im Testsystem mit der Rezeptur 2 (**Tabelle 3**).

Es wurde nicht nur die Mobilisierung auf der letzten Stufe (Darmstufe) gemessen, aus der die Absorptionsverfügbarkeit berechnet wird, sondern auch auf der Zwischenstufe (Magenstufe), um die unterschiedliche Mobilisierung im Sauren und Alkalischen herauszufinden.

Tabelle 2: Liste der für die Absorptionsverfügbarkeitsprüfung auf Schwermetalle eingesetzten Bodenproben

Probe Nr.	Probenart
1	Von Überschwemmungsschuttfächer unterhalb eines Bergbaugebietes
2	Aus Umfeld ehem. Keramikmanufakturen
3	Von Lehmboden aus Siedlungsgebiet auf ehem. Sondermülldeponie
4	Von Kinderspielplatz in ehem. Bergbaugebiet
5	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
6	Aus städtischem Ballungsraum
7	Von Untersuchungsprogramm zur NH ₄ NO ₃ -Extrahierbarkeit v. Schwermetallen
8	Von Kinderspielplatz in ehem. Bergbaugebiet
9	Von Schlackenhalde aus Kupfererzabrostung (Kieselrot)
10	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
11	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
12	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
13	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
14	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
15	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
16	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
17	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
18	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
19	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage
20	Von ehem. Holzschutzmittel-Imprägnieranlage

**Tabelle 3: Reproduzierbarkeit der Absorptionsverfügbarkeit [%]
bei n = 5 Versuchen mit Rezeptur 2 des Testsystems**

Probe	org.C KAK _{pot}	Element	KW [µg/g]	Magenstufe		Darmstufe	
				Absverf.	Vk [%]	Absverf.	Vk [%]
1	2,4	Arsen	137	9,6	13,5	12,8	11,9
		Blei	3025	79	7,3	5,7	19
		Cadmium	1,6	100	13	20	25
		Chrom	38	2,7	18,5	n.n.	-
		Eisen	18300	0,64	12,5	0,16	5,8
	186	Kupfer	73	50	13	64	8,4
		Mangan	270	100	10	61	16,7
2	6,2	Nickel	16,6	10,3	11,7	10,3	16
		Zink	260	36,9	9,5	n.n.	-
		Arsen	4,8	76,8	14,6	65,8	11,8
		Blei	880	100	14	2,4	21
		Cadmium	1,5	100	21	42	10
	150	Chrom	0,5	n.n.	n.n.	n.n.	-
		Eisen	10550	1,6	24	0,07	55
3	1,2	Kupfer	25	100	22	100	6,6
		Mangan	178	69	19	23	20
		Nickel	5,7	100	30	97	7
		Zink	716	23,7	12,9	13,8	0,6
		Arsen	679	0,9	22	1,8	22
	296	Blei	8	n.n.	n.n.	n.n.	-
		Cadmium	0,33	64	40	n.n.	-
4	2,8	Chrom	20,6	n.n.	n.n.	n.n.	-
		Eisen	38970	0,03	50	0,2	34
		Kupfer	13,7	9,8	20	11,5	18
		Mangan	4060	26	25	3,2	7,4
		Nickel	23	9,1	50	12,8	17
	246	Zink	75	62	21	13,8	0,6
		Arsen	350	32,3	10	42,9	3,1
5	2,6	Blei	60	2,2	33	1,4	14
		Cadmium	0,64	78,8	10	15	40
		Chrom	7,8	n.n.	n.n.	n.n.	-
		Eisen	9720	0,1	40	0,17	25
		Kupfer	1550	76	30	100	5
	151	Mangan	825	35,6	17	9,7	4,1
		Nickel	5,8	45,6	23,5	40,6	7,9
		Zink	85	50	12,5	n.n.	-

org.C = Gehalt organischen Kohlenstoffs

KAK_{pot} = Kationenaustauschkapazität

Absverf. = Absorptionsverfügbarkeit

KW = Gehalt durch Königswasseraufschluß

Vk = Variationskoeffizient

Eisen zeigt bei allen Proben ausnahmslos eine sehr niedrige Absorptionsverfügbarkeit sowohl auf der Magenstufe als auch auf der nachfolgenden Darmstufe.

Chrom zeigt im allgemeinen eine eher niedrige Absorptionsverfügbarkeit schon auf der Magenstufe und ist dann bei niedrigen KW-Gehalten auf der Darmstufe nicht mehr nachweisbar.

Cadmium erreicht auf der Magenstufe oft 100% Absorptionsverfügbarkeit und kann trotz der niedrigen Gehalte in den Bodenproben gut nachgewiesen werden. Auch auf der Darmstufe ist Cadmium noch nachweisbar, jedoch sind die Streuungen aufgrund niedriger Konzentrationen erheblich.

Blei wird im sauren Medium der Magenstufe gut mobilisiert und weist Werte bis 100% auf, kann jedoch bei niedrigen Gehalten in der Probenmatrix nicht mehr nachweisbar sein. Auf der schwach alkalischen Darmstufe flockt Blei wahrscheinlich als Hydroxid aus und wird zum Teil an die Feststoffmatrix adsorbiert, daher liegen die Absorptionsverfügbarkeiten deutlich niedriger.

Auch **Mangan** kann auf der sauren Magenstufe nahezu quantitativ, also mit Absorptionsverfügbarkeiten bis 100%, mobilisiert werden, wird aber im allgemeinen auf der schwach alkalischen Darmstufe nicht so stark ausgeflockt und behält somit Absorptionsverfügbarkeiten von 3% bis über 60% bei.

Kupfer als ein Element, das besonders leicht Koordinationsverbindungen bilden kann, weist bereits auf der Magenstufe meist hohe Absorptionsverfügbarkeiten auf, die auf der Darmstufe bis auf 100% ansteigen können.

Auch **Nickel** ist ein Element, das leicht Koordinationsverbindungen eingeht, wobei die Absorptionsverfügbarkeiten von der Magenstufe zur Darmstufe ansteigen können, jedoch liegen diese bei den meisten Proben nicht so hoch wie für Kupfer.

Ähnliches sollte für **Zink** erwartet werden, jedoch ist Zink in vielen Enzymen und Proteinen koordinativ gebunden, daher werden in den Testmixturen hohe Blindwerte an Zink gefunden. Während auf der Magenstufe Absorptionsverfügbarkeiten von 24% bis 62% nachzuweisen sind (Tabelle 3), lassen sich die Zinkkonzentrationen auf der Darmstufe wegen zu hoher Blindwerte bei vielen Proben nicht mehr auswerten.

Arsen kann in sehr unterschiedlichen Formen an die Feststoffmatrix gebunden sein, daher lassen sich sowohl Steigerungen als auch Absenkungen der Absorptionsverfügbarkeiten von der Magen- zur Darmstufe beobachten.

Quecksilber in der belasteten Probe 5 zeigt auf der Magenstufe schon eine erhebliche Absorptionverfügbarkeit von 35%, die auf der Darmstufe nur auf etwa ein Drittel zurückgeht. Auch bei Quecksilber dürfte die Absorptionsverfügbarkeit durch sehr unterschiedliche Bindungsformen in der Matrix bestimmt sein.

Insbesondere die Probe 3, ein Lehm Boden, zeichnet sich durch geringe Absorptionsverfügbarkeiten für Arsen trotz hoher Belastung aus (*Tabelle 3*). Auch der relativ hohe Gehalt an Mangan führt zu keinen sehr hohen Absorptionsverfügbarkeiten. Die Probe 3 hat von allen gemessenen Proben mit 1,2% den niedrigsten org.C-Gehalt, die Probe 2 mit 6,2% den höchsten. Für die Absorptionsverfügbarkeit $A_{As} [\%]$ von Arsen auf der Magenstufe lässt sich über die 5 Proben eine doppelt-logarithmische Korrelation mit einem einen Korrelationskoeffizienten von $r = 0,9492$ erstellen mit folgender Gleichung:

$$A_{As} = 6,45 \% \cdot C_{org}^{2,719}$$

Mit anderen Elementen lässt sich keine vergleichbar gute Korrelation zwischen C_{org} und der Absorptionsverfügbarkeit auf der Magenstufe erstellen. Da leider nur 5 Wertepaare zur Verfügung stehen, lässt sich dieser Befund nicht verallgemeinern. Für Kupfer und Nickel werden Korrelationskoeffizienten um 0,9 erhalten. Mit der potentiellen Kationenaustauschkapazität KAK_{pot} sind keine guten Korrelationen zu erstellen.

Tabelle 4 zeigt den Vergleich der Absorptionsverfügbarkeiten beim Ansatz von 4 verschiedenen Rezepturen des Testsystems. Die ältere Rezeptur III [21] unterscheidet sich von Rezeptur 1 im wesentlichen dadurch, daß nur die Hälfte der Menge an Mucin in der Magenstufe sowie die Hälfte der Menge an lyophilisierter Galle zugegeben wird. Des weiteren wird bei Rezeptur III noch N-Acetylneuraminsäure zur Magenstufe und Stearinsäure zur Darmstufe gegeben, dagegen fehlt Natriumcarbonat bei der Darmstufe. Darüber hinaus wird auf der Darmstufe insgesamt nur 3 Stunden geschüttelt.

Tabelle 4: Vergleich der Absorptionsverfügbarkeiten ausgewählter Elemente mit 3 Rezepturen (n = 2) und dem Testsystem HASE

Probe	Element	KW [µg/g]	Absorptionsverfügbarkeit [%]							
			Magenstufe				Darmstufe			
			Rez. 1	Rez. 2	Rez. III	HASE	Rez. 1	Rez. 2	Rez. III	HASE
1	Arsen	137	13	11,8	11,9	10	3,8	13,8	6,9	n.n.
	Blei	3025	45,6	78	33,5	51,5	4,4	4,6	0,6	6,1
	Cadmium	1,6	69,8	100	61	68	8,7	22	4,9	10,8
	Chrom	38	2,3	1,5	2,2	0,5	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
	Eisen	18300	0,37	0,6	0,5	0,2	n.n.	0,1	0,01	0,1
	Kupfer	73	35,8	46	31	32,4	34,9	60	47,3	36,1
	Mangan	270	83	86	78,6	77,2	22	57,1	15,1	25,6
	Nickel	16,6	7	8,7	9	10,2	11,5	8,9	8,8	4,5
2	Zink	260	29,7	30	27,8	25	0,4	n.n.	n.n.	n.n.
	Arsen	4,8	25	59	21	23	24	44	29	30
	Blei	880	51,9	84	63,8	65,6	5,6	3,4	4,0	16,9
	Cadmium	1,5	100	100	100	94	22	46	19	31,6
	Chrom	0,5	n.n.	n.n.	100	75	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
	Eisen	10550	1,2	1	2,1	1,1	0,04	n.n.	0,02	n.n.
	Kupfer	25	76,4	95	94,4	83,2	95,5	100	91,1	100
	Mangan	178	41,7	51,5	100	27,2	22,3	31,1	9,3	12,9
3	Nickel	5,7	75	85	100	74	79,4	90	53	77,8
	Zink	716	26,4	34,5	28	37,3	12,5	13,8	6,9	17,5
	Arsen	679	0,2	1,6	1,4	0,9	0,7	2,9	1,5	1,3
	Blei	8	n.n.	n.n.	47,6	44,3	5,2	n.n.	n.n.	0,4
	Cadmium	0,33	47,7	66,3	54,5	24	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
	Chrom	20,6	12,5	n.n.	15,8	5,6	4,3	0,6	n.n.	n.n.
	Eisen	38970	0,18	n.n.	0,16	0,67	0,11	n.n.	0,02	n.n.
	Kupfer	13,7	4,8	8,6	11	10,3	9,2	13,3	11,5	n.n.
4	Mangan	4060	17,3	21,8	16,6	6,1	2,7	5,7	0,28	2,5
	Nickel	23	7,4	9,6	13,1	10,7	10	7,8	9,1	6
	Zink	75	9,2	72,2	33,8	11,4	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
	Arsen	350	38,6	34,1	27,1	20,1	15,2	39,5	32	21,6
	Blei	60	11,2	3,6	12,1	15,6	0,8	1,45	0,8	3,7
	Cadmium	0,64	76,8	74,2	65,6	62,5	1,6	10,2	0,9	4,7
	Chrom	7,8	n.n.	n.n.	5	n.n.	n.n.	3,8	n.n.	n.n.
	Eisen	9720	0,48	0,26	0,25	0,36	n.n.	0,05	0,1	0,5
6	Kupfer	1550	100	78,1	86,4	100	100	100	100	100
	Mangan	825	45,7	39,9	38,1	22,7	11	10,7	2,2	11,7
	Nickel	5,8	48,6	53,7	51	49,4	30,3	35,2	40,9	28,1
	Zink	85	56	48,9	52,5	59,5	n.n.	n.n.	6,5	n.n.
	Arsen	39,5	60,5	81,5	38,3	58,9	37,9	85,4	12,9	21,9
	Blei	214	35,8	18,1	16,2	44,6	4,25	1,3	0,4	0,3
	Cadmium	7,1	10,2	9,8	8,9	10,8	0,78	n.n.	0,5	n.n.
	Chrom	6,5	7,3	16,5	13,5	2,4	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
7	Eisen	6550	0,92	0,89	0,5	0,9	0,3	n.n.	n.n.	n.n.
	Kupfer	38	43,6	42,5	33,9	68	80	100	100	100
	Mangan	204	100	100	100	100	29	47	6,3	48
	Nickel	9,6	28,5	26,2	25,5	38,2	33,6	20	22,6	33,4
	Zink	236	95	83	74	100	8,1	n.n.	n.n.	n.n.

Rez.1 und 2 vgl. Tabelle "Rezeptur 1 + 2 des Testsystems"

Rez.III ähnlich Rez. 1, vgl. ROTARD et al., UWSF-Z.Umweltchem.Ökotox. 7 (1995) 3 - 9

HASE Testsystem v. HACK u. SELENKA, Toxicology Lett. 88 (1996) 199 -210, ohne Milchpulver

Tabelle 4 (Fortsetzung):

Probe	Element	KW [µg/g]	Absorptionsverfügbarkeit [%]							
			Magenstufe				Darmstufe			
			Rez. 1	Rez. 2	Rez. III	HASE	Rez. 1	Rez. 2	Rez. III	HASE
7	Arsen	235	7,8	1,7	5,2	n.n.	5,9	5,5	5,4	n.n.
	Blei	990	46,5	35,1	45,3	36,7	6,6	1,7	2,1	5,5
	Cadmium	2,1	100	100	100	98	15,3	58	10,7	23,3
	Chrom	37	0,8	1,3	1,5	0,04	n.n.	n.n.	0,4	n.n.
	Eisen	25600	0,25	0,08	0,35	0,22	0,13	n.n.	0,1	0,15
	Kupfer	33	25,8	19,6	28	24,2	35,2	8,4	41,3	28,5
	Mangan	750	28,8	29,9	34,3	15,5	12,4	26,3	2,5	8,6
	Nickel	18,4	7,8	5,4	7,1	7,3	4,3	1,3	5,8	6
8	Zink	730	7,6	14,8	16,4	12,2	1,6	1,5	0,1	n.n.
	Arsen	170	20,5	20,5	17,3	11,6	8,1	28,6	11,1	1,1
	Blei	31	0,6	7,6	16	7,6	0,08	5,7	0,05	0,5
	Cadmium	0,43	36,9	60,5	48,9	32,5	0,2	n.n.	1,9	n.n.
	Chrom	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
	Eisen	9000	0,1	0,3	0,9	0,6	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
	Kupfer	540	19,9	33,4	49,9	94,4	49,2	72	44,9	80,9
	Mangan	600	19,3	20,1	23	14,1	1,9	18,3	1,2	8,3
	Nickel	7,6	12,3	16,2	17,6	17,8	12,3	11,1	16	9,5
	Zink	41	23,2	97	37,8	38,6	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

KW = Gehalt durch Königswasseraufschluß

Rez = Rezeptur

Bei der Rezeptur nach HACK und SELENKA [19, 20] (im folgenden HASE genannt) entfällt die Speichelstufe, außerdem wird auf der Magenstufe 2 Stunden geschüttelt. Bei unseren Vergleichsmessungen wurde gerührt, außerdem wurde kein Autotitrator eingesetzt und auch kein Milchpulver als Verdauungs-Hilfsstoff zugegeben. Vergleichsuntersuchungen zwischen Schütteln und Rühren zeigten keinen signifikanten Einfluß auf die Absorptionsverfügbarkeit.

Auf der Magenstufe unterscheiden sich die Absorptionsverfügbarkeiten von den Rezepturen I, II, III und HASE nicht wesentlich voneinander, jedoch gibt es Ausnahmen. Auf der Darmstufe lassen sich Unterschiede dagegen deutlicher feststellen.

Insbesondere **Arsen** wird von der Rezeptur 2 stärker mobilisiert als von den Rezepturen I, III und dem Testsystem HASE.

Auch bei **Cadmium** und **Mangan** sind für Rezeptur 2 höhere Absorptionsverfügbarkeiten zu beobachten, jedoch wird Mangan vom Testsystem HASE bei den Proben 4 und 6 gleich hoch mobilisiert.

Mit Ausnahme von Probe 1 wird **Kupfer** von allen Rezepturen der Testsysteme etwa gleich gut nahezu quantitativ mobilisiert.

Keine eindeutige Tendenz ist beim **Blei** zu erkennen, jedoch entfallen die höheren Absorptionsverfügbarkeiten entweder auf die Rezeptur 1 oder das Testsystem HASE.

Bei der Bodenprobe 2 wurde die Bioverfügbarkeit von Blei durch Verfütterung von Probenportionen an Hunde in analoger Weise getestet, wie von GROEN für Arsen beschrieben wird [24]. Zusätzlich wurde Bleinitrat oral appliziert [25]. Durch die Analyse von Blei in Blut und Urin wurde die Bioverfügbarkeit ermittelt. Sie lag für wasserlösliches Bleinitrat zwischen 9,2 und 37,8 % (Mittel 16,2 %), bei der Bodenprobe zwischen 0,29 und 1,8 % (Mittel 0,94 %). Bei allen von uns geprüften Testsystmenen lag die gefundene Absorptionsverfügbarkeit auf der Darmstufe deutlich höher (*Tabelle 4*), aber unter Berücksichtigung der Bioverfügbarkeit gelöster Bleiverbindungen lassen sich bei der Bodenprobe 2 vergleichbare Werte wie aus den Tierversuchen theoretisch berechnen.

Auch bei **Nickel** ist keine eindeutige Tendenz für eine Rezeptur bzw. Testsystem zu erkennen, denn bei unterschiedlichen Proben liegen die höchsten Absorptionsverfügbarkeiten bei unterschiedlichen Rezepturen.

Eisen lässt sich trotz hoher Gehalte in den Proben nur sehr schlecht mobilisieren, daher ist auch hier keine Tendenz erkennbar.

Chrom kommt in den Proben in relativ geringen Konzentrationen vor. Die Mobilisierung auf der Magenstufe ist uneinheitlich, auf der Darmstufe ist es in den meisten Fällen nicht mehr nachweisbar, wobei die wenigen Ausnahmen keine Tendenz erkennen lassen.

Tabelle 5 zeigt den Reproduzierbarkeitstest der gemessenen Absorptionsverfügbarkeiten bei den Rezepturen 1 und 2 des Testsystems. Hierbei wurden die Überstände von der zweimaligen Aufschlämmung des Zentrifugensediments mit bidestilliertem Wasser sowie nachfolgender Zentrifugation gesondert analysiert.

Die Variationskoeffizienten sind erhöht bei niedrigen Absorptionsverfügbarkeiten oder niedrigen Gehalten in der Probe. Insbesondere bei Kupfer und Quecksilber in der Probe 10 zeigt sich die Notwendigkeit der nachträglichen Aufschlämmung des Zentrifugensediments, denn der überwiegende Anteil beider Elemente ist auf der Magen/Darmstufe zunächst in wahrscheinlich ausgeflockten organischen Komponenten zu finden und wird durch bidest. Wasser eluiert. Bemerkenswert ist auch, daß Kupfer aus der Probe 9 im Gegensatz zu anderen Proben nicht sonderlich hoch mobilisiert wird, da es hier wahrscheinlich wesentlich fester in die mineralische Matrix eingebaut ist.

Tabelle 6 zeigt die Ergebnisse einer Serie von Proben aus dem Umfeld einer ehemaligen Holzschutzmittel-Imprägnieranlage [26], außerdem gehören die Proben 5 und 10 ebenfalls dazu. In dieser Anlage wurden unter anderem wasserlösliche Quecksilberverbindungen hergestellt und als Holzschutzmittel eingesetzt, daher galten die Untersuchungen [26] vornehmlich dem Quecksilber. Die Hg-Gehalte in den Bodenproben liegen zwischen 111 und 609 µg/g. Die am höchsten mit Quecksilber belastete Probe 5 (**Tabelle 3**) zeigt auch die höchsten Absorptionsverfügbarkeiten auf der Magen- und Darmstufe. Generell werden auf der Darmstufe geringere Hg-Absorptionsverfügbarkeiten als auf der Magenstufe gemessen, jedoch liegen diese immer noch zwischen einem Fünftel und einem Drittel der Magenstufe. Nur bei Probe 10 ist auf der Darmstufe eine Erhöhung der Absorptionsverfügbarkeit zu verzeichnen (**Tabelle 5**). Bis auf eine Ausnahme wird Kupfer bei dieser Probenserie auf der Darmstufe besser mobilisiert, jedoch sind die Gehalte in den Proben im allgemeinen ge-

Tabelle 5: Gehalte und Absorptionsverfügbarkeiten [%] bei 2 Proben mit Rezeptur 1 und 2 ($n = 3$) des Testsystems

Probe	Element	KW [µg/g]	Absverf. Magenstufe			Absverf. Darmstufe			Absverf. Bides-Aufschlamm.			Absverf. Aufschl. + Darmstufe		
			Rez. 1	Vk[%]	Rez. 2	Vk[%]	Rez. 1	Vk[%]	Rez. 2	Vk[%]	Rez. 1	Vk[%]	Rez. 2	Vk[%]
9	Arsen	196	2,55	16	1,17	26	2,04	10	2,24	18	1,07	33	0,66	52
	Blei	500	0,04	60	0,08	45	n.n.	n.n.	0,03	35	0,02	25	0,03	25
	Cadmium	2,1	n.n.	4,76	45	n.n.	n.n.	n.n.	1,6	50	0,12	70	n.n.	n.n.
	Chrom	81	0,12	50	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,002	70	0,004	60	0,002	60
	Eisen	71150	0,02	60	n.n.	0,001	65	n.n.	0,51	33	0,31	20	2,82	45
	Kupfer	1700	2,79	22	3,71	9,5	2,31	45	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,55	36
	Mangan	163	2,52	26	n.n.	0,55	36	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	70,4	40	n.n.
	Nickel	5,4	4,81	25	2,78	60	70,4	40	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
	Zink	223	0,81	40	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,18	60	n.n.	0,18	60
10	Arsen	62	2,1	40	0,48	60	2,26	3,6	7,58	25	1,29	40	2,1	15
	Blei	59	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,25	55	n.n.	n.n.	0,46	52	n.n.	25
	Cadmium	0,8	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.
	Chrom	37	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	0,27	55	n.n.	n.n.
	Eisen	18000	n.n.	n.n.	n.n.	0,003	70	n.n.	n.n.	0,045	60	0,017	34	62
	Kupfer	17	0,76	50	18,8	35	n.n.	n.n.	3,94	54	5,29	30	3,94	54
	Mangan	685	1,62	42	15,3	15	3,49	60	1,68	7	0,32	40	3,78	50
	Nickel	31	0,32	62	4,19	15	2,48	10	1,94	30	0,71	60	0,65	45
	Quecksilber	111	0,24	21	0,54	40	0,48	11	0,9	17	1,29	36	1,29	27
	Zink	81	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.	n.n.

KW = Gehalt durch Königswasser aufschluß, Absverf. = Absorptionsverfügbarkeit [%], Vk = Variationskoeffizient [%], Rez. = Rezeptur

Tabelle 6: Gehalte und Absorptionsverfügbarkeiten von 10 Proben mit Rezeptur 2 des Testsystems

Probe	Element	KW [µg/g]	Absverf. [%]		Probe	Element	KW [µg/g]	Absverf. [%]	
			M	D				M	D
11	Arsen	60	100	13,3	16	Arsen	61	27,9	10,8
	Blei	40	45	n.n.		Blei	55	5,6	1,5
	Cadmium	0,26	61,5	n.n.		Cadmium	0,38	36,8	5,3
	Chrom	32	6,6	n.n.		Chrom	34	3,6	n.n.
	Eisen	14700	0,93	n.n.		Eisen	16500	0,28	n.n.
	Kupfer	13	31,7	40		Kupfer	19	7,1	17,9
	Mangan	630	66,3	26,7		Mangan	627	45,5	25
	Nickel	25	12	8		Nickel	27	3,3	4,8
	Quecksilber	177	1,6	n.n.		Quecksilber	423	11,8	3,3
	Zink	76	40,8	n.n.		Zink	83	20,5	n.n.
12	Arsen	58	50,6	29	17	Arsen	60	1,8	n.n.
	Blei	57	9,5	n.n.		Blei	49	24,5	0,27
	Cadmium	0,4	55	5		Cadmium	0,33	57,6	n.n.
	Chrom	31	3,6	n.n.		Chrom	36	4,6	n.n.
	Eisen	15000	0,44	n.n.		Eisen	19100	0,27	n.n.
	Kupfer	15	n.n.	26,7		Kupfer	19	20,5	25,8
	Mangan	544	50	31,1		Mangan	673	49,5	14,6
	Nickel	23	3,9	5,7		Nickel	34	2,4	5,3
	Quecksilber	297	6,4	2,4		Quecksilber	161	1,7	0,56
	Zink	78	25,6	n.n.		Zink	75	24	n.n.
13	Arsen	59	n.n.	27,8	18	Arsen	60	83	n.n.
	Blei	179	47	0,22		Blei	55	13,1	n.n.
	Cadmium	0,47	55,3	4,3		Cadmium	0,36	41,7	n.n.
	Chrom	29	4,4	n.n.		Chrom	33	3,2	n.n.
	Eisen	16300	0,34	n.n.		Eisen	17000	0,26	n.n.
	Kupfer	21	31,4	42,9		Kupfer	18	10,8	22,8
	Mangan	549	50,3	12,6		Mangan	644	44,6	13,5
	Nickel	23	3,6	n.n.		Nickel	26	5,4	5
	Quecksilber	158	14,6	4,2		Quecksilber	267	4,6	0,94
	Zink	95	21	n.n.		Zink	79	21,5	n.n.
14	Arsen	62	20,2	n.n.	19	Arsen	63	60	n.n.
	Blei	47	38,3	n.n.		Blei	36	2,5	n.n.
	Cadmium	0,37	54	8,1		Cadmium	0,32	40,6	n.n.
	Chrom	38	4,9	n.n.		Chrom	38	2,7	n.n.
	Eisen	17750	0,48	n.n.		Eisen	15000	0,26	n.n.
	Kupfer	17	29,1	18,8		Kupfer	14	8	12,9
	Mangan	613	64,1	15		Mangan	550	44	12,9
	Nickel	29	7,6	4,8		Nickel	25	3,6	3,6
	Quecksilber	177	1,6	0,79		Quecksilber	181	3	0,55
	Zink	75	24	n.n.		Zink	70	20	n.n.
15	Arsen	63	18,1	n.n.	20	Arsen	60	85	n.n.
	Blei	102	2,9	0,2		Blei	46	9,3	n.n.
	Cadmium	0,39	43,6	7,7		Cadmium	0,34	41,2	n.n.
	Chrom	35	2,7	n.n.		Chrom	39	2,7	n.n.
	Eisen	15700	0,28	n.n.		Eisen	14900	0,54	n.n.
	Kupfer	29	14,8	28,6		Kupfer	21	n.n.	n.n.
	Mangan	638	38,1	15,8		Mangan	540	50,4	17,8
	Nickel	28	3,9	5		Nickel	24	5,8	3,8
	Quecksilber	246	2,8	0,81		Quecksilber	374	1,5	0,32
	Zink	104	15,4	n.n.		Zink	82	26,8	n.n.

KW = Gehalt durch Königswasseraufschluß, **Absverf.** = Absorptionsverfügbarkeit [%]

M = Magenstufe, **D** = Darmstufe

ring. Die Absorptionsverfügbarkeit von Mangan geht von der Magenstufe auf die Darmstufe etwa auf ein Drittel bis ein Fünftel zurück.

Bei den Digestionsversuchen mit Proben von Rinderleber und Rinderniere wurden die Gehalte an Schwermetallen in den Proben nach Aufschluß mit Salpetersäure im Mikrowellenofen bestimmt. Auch die aus der Behandlung mit den Modellmixturen erhaltenen Lösungen konnten nicht direkt mittels ICP-MS oder AAS analysiert werden, sondern mußten vorher im Mikrowellenofen oxidativ aufgeschlossen werden. Ein Aliquot von der Magenstufe wurde hierbei nicht entnommen.

Tabelle 7 zeigt die Gehalte und Absorptionsverfügbarkeiten an Schwermetallen in den Nieren- und Leberproben. Der hohe Zinkgehalt ist in beiden Proben neben dem Eisengehalt der Leberprobe bemerkenswert. Auffällig ist die nahezu quantitative Mobilisierung von Blei sowie die ebenfalls hohe Absorptionsverfügbarkeit von Cadmium aus dem Nierengewebe. Die Absorptionsverfügbarkeit von Kupfer aus dem Nierengewebe ist etwa fünfmal so hoch wie aus dem Lebergewebe. Die Absorptionsverfügbarkeit von Eisen aus der Leberprobe beträgt 30% und liegt damit um 2 - 3 Größenordnungen höher als bei Bodenproben, was ernährungsphysiologisch allerdings auch zu erwarten ist. Eisen war in den untersuchten Bodenproben so fest in die Matrix eingebunden, daß eine nennenswerte Mobilisierung bzw. Absorptionsverfügbarkeit nicht nachgewiesen werden konnte. Auch durch Schlammdeposition oder über den Lufteintrag gelangte offenbar kein leichter mobilisierbares Eisen in die Proben.

Absorptionsverfügbarkeit polychlorierter Dibenzodioxine und Dibenzofurane

Neben den bereits publizierten Versuchen zur Absorptionsverfügbarkeit polychlorierter Dibenzodioxine und Dibenzofurane (PCDD/F) aus einer Kupfererz-Abrostschlacke, "Kieselrot"[21], wurde die Rezeptur III auch bei weiteren Feststoffmatrices wie Boden und Hausstaub zur Prüfung der Mobilisierung von PCDD/F eingesetzt.

Untersucht wurden Bodenproben aus dem Umfeld einer Kabelverschmelzanlage, einer stillgelegten Chlor-Alkali-Elektrolyseanlage sowie Dachbodenstaub und Elektrofilteraschen. Die Analyse der festen Proben bzw. der wässrigen Phase des Testsystems erfolgte

Tabelle 7: Gehalte und Absorptionsverfügbarkeiten von Schwermetallen aus Rinderniere und Rinderleber, nur Darmstufe

Element	Niere		Leber	
	Gehalt [µg/g]	Absverf. [%]	Gehalt [µg/g]	Absverf. [%]
Blei	0,65	92,3	0,22	n.n.
Cadmium	1,5	58,7	0,19	n.n.
Chrom	0,31	32,4	0,47	21,3
Eisen	n.n.		139	30
Kupfer	14,3	32,7	5,1	5,9
Mangan	5,03	35,8	9,4	42,9
Zink	59,3	8,1	81,8	19,4

Absverf. = Absorptionsverfügbarkeit

wie schon beschrieben [21]. Die PCDD/F wurden unter gleichen gaschromatographischen Bedingungen, aber an einem hochauflösenden Massenspektrometer (VG Autospec) bei 260°C Ionenquellentemperatur, Ionisationsenergie 33 eV und Auflösung 10.000 gemessen.

Tabelle 8 zeigt Minimum, Maximum, Mittelwert und 50%-il für die Kongenere und die Summen an Chlorhomologen sowie für die Toxischen Äquivalente.

Die Absorptionsverfügbarkeit variiert je nach Probe für einzelne Kongenere i zwischen 0,04% und 4,7% bzw. zwischen 0,08% und 2,6% für die Internationalen Toxischen Äquivalente (I-TEq). Werden die Wertepaare für die Absorptionsverfügbarkeit A_i und die Bodengehalte w_i für die I-TEq, miteinander korreliert, so erhält man eine hyperbolische Funktion:

$$A_i = K_i \cdot w_i^{-B_i}$$

Für die I-TEq wird $K = 29,4\text{ \% kg/ng}$ und der Exponent $B = -0,59$ bei $n = 10$ (Regressionskoeffizienten $r = -0,8414$, **Abbildung 3**). Unter Mitberücksichtigung der Dachbodenstäube ($n = 12$) wird $K = 14,8\text{ \% kg/ng}$, $B = -0,48$ mit $r = -0,8156$. **Tabelle 9** zeigt die doppelt-logarithmische Korrelation zwischen dem Bodengehalt w_i und der Absorptionsverfügbarkeit A_i für ausgewählte Kongenere, Summen und Toxische Äquivalente. Überraschend hoch ist der Korrelationskoeffizient für 2,3,7,8-TeCDD. Hohe Korrelationskoeffizienten lassen sich auch für HxCDD-Kongenere sowie für OCDD errechnen, während die Korrelationskoeffizienten für PCDF generell etwas niedriger, aber noch recht gut liegen. Nur in Einzelfällen wie bei der Summe HxCDD oder für OCDF lassen sich keine sinnvolle Korrelationen erstellen. Bei Hinzunahme der 2 Dachbodenstaubproben werden die Korrelationskoeffizienten generell etwas kleiner, steigen jedoch bei den HpCDF an. Die Dachbodenstaubproben aus diesem Einzugsgebiet waren mit $713\mu\text{g/kg}$ bzw. $977\mu\text{g/kg}$ Summe PCDD/F sowie $19,6\mu\text{g/kg}$ bzw. $28,2\mu\text{g/kg}$ an I-TEq extrem hoch belastet. Die Absorptionsverfügbarkeiten lagen mit 0,11 bzw. 0,25% für die Summe und I-TEq deutlich über den Werten für vergleichbar belastete Böden. Ein Dachbodenstaub aus einem Gebiet, das mit dioxinbelastetem Papierschlamm kontaminiert ist, war um mehr als eine Größenordnung niedriger belastet, zeigte jedoch Absorptionsverfügbarkeiten von 0,15% für die Summe PCDD/F und 0,34% für die I-TEq.

**Tabelle 8: Absorptionsverfügbarkeit von PCDD/F
aus 10 Bodenproben und 2 Dachbodenstaubproben
nach Rezeptur III des Testsystems**

PCDD/PCDF	Minimum %	Maximum %	Mittelwert %	50%-il %	N ^{*)}
TeCDD(2,3,7,8)	0,09	4,7	2,8	1,5	7
Summe TeCDD	0,11	13	2,8	1,8	11
PeCDD(1,2,3,7,8)	0,07	2,5	0,8	0,2	8
Summe PeCDD	0,09	3,0	1,0	0,3	12
HxCDD(1,2,3,4,7,8)	0,05	2,6	0,8	0,5	11
HxCDD(1,2,3,6,7,8)	0,08	1,5	0,7	0,3	7
HxCDD(1,2,3,7,8,9)	0,06	2,5	0,8	0,3	7
Summe HxCDD	0,02	2,3	0,6	0,1	12
HpCDD(1,2,3,4,6,7,8)	0,09	1,5	0,6	0,5	9
Summe HpCDD	0,06	1,3	0,4	0,3	9
OCDD	0,09	1,2	0,4	0,3	7
TeCDF(2,3,7,8)	0,06	2,4	0,6	0,3	12
Summe TeCDF	0,05	3,7	0,9	0,3	12
PeCDF(1,2,3,7,8)+(4,8)	0,06	2,9	0,7	0,4	12
PeCDF(2,3,4,7,8)	0,09	2,8	0,7	0,4	12
Summe PeCDF	0,07	3,7	0,9	0,4	12
HxCDF(1,2,3,4,7,8)+(7,9)	0,07	2,3	0,7	0,4	12
HxCDF(1,2,3,6,7,8)	0,07	2,4	0,7	0,5	12
HxCDF(1,2,3,7,8,9)	0,11	3,1	0,9	0,4	12
HxCDF(2,3,4,6,7,8)	0,07	2,6	0,6	0,4	12
Summe HxCDF	0,08	2,6	0,8	0,5	12
HpCDF(1,2,3,4,6,7,8)	0,07	1,8	0,5	0,3	12
HpCDF(1,2,3,4,7,8,9)	0,06	1,8	0,5	0,3	12
Summe HpCDF	0,07	1,9	0,6	0,4	12
OCDF	0,04	1,3	0,4	0,3	12
Summe PCDD/PCDF	0,08	2,5	0,7	0,4	12
TEq (BGA/UBA)	0,07	2,7	0,7	0,4	12
I-TEq	0,08	2,6	0,7	0,4	12

*) Zahl der Proben oberhalb der Nachweisgrenze

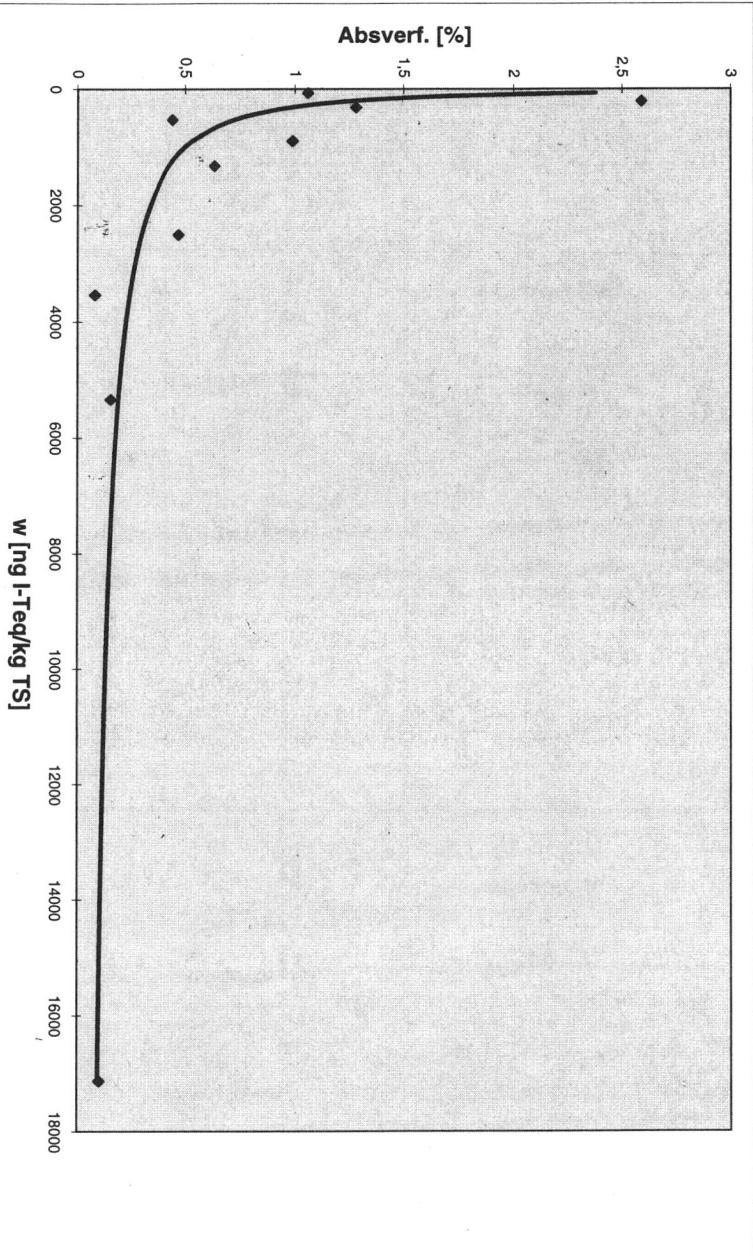


Abbildung 3: Absorptionsverfügbarkeit der I-TEq in Abhängigkeit vom Gehalt im Boden

**Tabelle 9: Doppelt-logarithmische Regression zwischen Bodengehalt
und der Absorptionverfügbarkeit von PCDD/F**

PCDD/PCDF	N ^{*)}	K	B	r	N ^{**)'}	K	B	r
		[% kg/ng]				[% kg/ng]		
TeCDD(2,3,7,8)	5	7,43	-0,759	-0,9974	7	7,18	-0,740	-0,9825
Summe TeCDD	9	52,0	-0,623	-0,8705	11	44,9	-0,592	-0,902
PeCDD(1,2,3,7,8)	6	8,39	-0,694	-0,8912	8	5,34	-0,550	-0,8504
Summe PeCDD	10	16,8	-0,515	-0,6466	12	9,56	-0,414	-0,6850
HxCDD(1,2,3,4,7,8)	9	11,2	-0,739	-0,8244	11	5,27	-0,540	-0,7700
HxCDD(1,2,3,6,7,8)	5	30,5	-0,760	-0,9692	7	10,8	-0,539	-0,8650
HxCDD(1,2,3,7,8,9)	5	41,8	-0,834	-0,9771	7	11,0	-0,503	-0,7092
Summe HxCDD	10	0,257	-0,005	-0,0058	12	0,32	-0,042	-0,0658
HpCDD(1,2,3,4,6,7,8)	7	31,4	-0,598	-0,8861	9	15,0	-0,482	-0,8588
Summe HpCDD	7	19,7	-0,545	-0,8500	9	6,45	-0,385	-0,7736
OCDD	5	75,8	-0,616	-0,9106	7	28,9	-0,498	-0,7317
TeCDF(2,3,7,8)	10	10,6	-0,483	-0,8850	12	13,3	-0,525	-0,8399
Summe TeCDF	10	132	-0,654	-0,8090	12	62,6	-0,554	-0,7911
PeCDF(1,2,3,7,8)+(4,8)	10	31,4	-0,579	-0,8255	12	17,0	-0,484	-0,7930
PeCDF(2,3,4,7,8)	10	15,4	-0,527	-0,7752	12	8,61	-0,428	-0,7795
Summe PeCDF	10	223	-0,680	-0,8424	12	62,3	-0,522	-0,7948
HxCDF(1,2,3,4,7,8)+(7,9)	10	33,7	-0,557	-0,8180	12	21,3	-0,490	-0,8044
HxCDF(1,2,3,6,7,8)	10	40,6	-0,655	-0,8630	12	16,5	-0,507	-0,8015
HxCDF(1,2,3,7,8,9)	10	14,6	-0,629	-0,8508	12	7,77	-0,484	-0,8060
HxCDF(2,3,4,6,7,8)	10	6,55	-0,472	-0,5318	12	2,12	-0,294	-0,6134
Summe HxCDF	10	185	-0,662	-0,8527	12	16,2	-0,365	-0,5969
HpCDF(1,2,3,4,6,7,8)	10	42,1	-0,578	-0,7754	12	18,2	-0,467	-0,7780
HpCDF(1,2,3,4,7,8,9)	10	16,2	-0,597	-0,8330	12	9,79	-0,510	-0,8427
Summe HpCDF	10	52,3	-0,572	-0,7790	12	36,0	-0,525	-0,8185
OCDF	10	6,30	-0,388	-0,5740	12	7,36	-0,409	-0,6910
Summe PCDD/PCDF	10	354	-0,632	-0,8353	12	91,0	-0,494	-0,8013
TEq (BGA/UBA)	10	34,4	-0,618	-0,8432	12	16,6	-0,499	-0,8085
I-TEq	10	29,4	-0,591	-0,8414	12	14,8	-0,480	-0,8156

*) Zahl der Wertepaare oberhalb der Nachweisgrenze, nur Bodenproben,

max. n = 10 (Tab. 8)

**) Zahl der Wertepaare oberhalb der Nachweisgrenze, Boden- und Staubproben,

max. n = 12 (Tab. 8)

Auch bei Bodenproben aus Einzugsgebieten mit ähnlichen Emittenten wie z.B. Buntmetallverhüttung wurden Absorptionsverfügbarkeiten zwischen 0,03% und 1,6% für einzelne Kongener sowie zwischen 0,09% und 0,69% für die I-TEq gefunden. Für die höher belasteten Elektrofilteraschen wurden Absorptionsverfügbarkeiten zwischen 0,006% und 0,33% für Kongener und zwischen 0,01% und 0,1% für die I-TEq gemessen.

Da die verwendeten Biochemikalien der Modellmixturen des Verdauungs-Testsystems Rückstände an PCDD/F aufweisen, sind Blindwerte insbesondere für höherchlorierte PCDD zu finden. Bei niedriger belasteten Proben können daher die Absorptionsverfügbarkeiten für OCDD und zum Teil HpCDD nicht berücksichtigt werden.

Auch für PCDD/F wurde die Mobilisierung mit verschiedenen Testsystemen untersucht. Verglichen wurde die Mobilisierung aus Kieselrot mit der alten Rezeptur III, der neuen Rezeptur 2 (*Tabelle 1*) sowie dem Testsystem von HACK und SELENKA (HASE)[19]. Das Zentrifugensediment aller Ansätze wurde nur mit bidestilliertem Wasser aufgeschlämmt.

Tabelle 10 zeigt die Absorptionsverfügbarkeiten von PCDD/F aus Kieselrot mit den Rezepturen 2, III und HASE. Die höchsten Absorptionsverfügbarkeiten werden bei der Rezeptur III gefunden, dagegen liegen die Werte für Rezeptur 2 und dem Digestionsmodell HASE um mehr als die Hälfte niedriger. Rezeptur 2 und das Magen/Darmmodell HASE entsprechen einer stark stimulierten Sekretion, weshalb größere Mengen an Mucin, Pankreatin und Galle eingesetzt werden, die im Laufe der Versuche allerdings wieder ausflocken, wodurch eigentlich mobilisierte PCDD/F an ausgefälltem organischen Material adsorbiert werden können und somit zurückgehalten und nicht ohne weiteres mit bidestilliertem Wasser resuspendiert werden.

Da insbesondere Gallensäuren im Dünndarm absorbiert und zurückgewonnen werden [7], soll die Rücklösung der Galle mit Natriumcarbonatlösung diesen Schritt teilweise simulieren und somit am organischen Niederschlag adsorbierte PCDD/F remobilisieren.

Tabelle 11 zeigt die Absorptionsverfügbarkeiten der PCDF bei zusätzlicher Aufschämmung des Zentrifugensediments mit Sodalösung. Rezeptur 1 unterscheidet sich in den Absorptionsverfügbarkeiten insbesondere der höherchlorierten PCDF sowie der Summe und der Toxischen Equivalente nicht wesentlich von der Rezeptur III. Dagegen liegen die Werte für die Rezeptur 2 und für das Testsystem HASE nach der Aufschämmung teilweise

Tabelle 10: Vergleich der Absorptionsverfügbarkeiten von PCDD/F aus Kieselrot mit 2 verschiedenen Rezepturen *) des Testsystems und dem Testsystem HASE

PCDD/F	Gehalt	Rezeptur III	Rezeptur 2	HASE
	[ng/kg]	Absverf.[%]	Absverf.[%]	Absverf.[%]
TeCDD(2,3,7,8)	2000	0,51	0,23	0,15
Summe TeCDD	7500	0,46	0,29	0,19
PeCDD(1,2,3,7,8)	3900	1,14	0,39	0,28
Summe PeCDD	15900	2,19	0,55	0,29
HxCDD(1,2,3,4,7,8)	5000	2,4	0,91	0,33
HxCDD(1,2,3,6,7,8)	5200	2,32	0,77	0,36
HxCDD(1,2,3,7,8,9)	31000	3,42	0,06	0,19
Summe HxCDD	67400	2,88	0,53	0,37
HpCDD(1,2,3,4,6,7,8)	100000	2,45	0,96	0,56
Summe HpCDD	169000	2,56	1,05	0,6
OCDD	514000	1,55	1,34	0,63
Summe PCDD	773800	1,89	1,18	0,59
Summe I-Teq (PCDD)	9580	2,03	0,41	0,28
TeCDF(2,3,7,8)	7500	0,61	0,26	0,21
Summe TeCDF	118000	1,62	0,34	0,18
PeCDF(1,2,3,7,8)+(4,8)	24900	1,91	0,76	0,31
PeCDF(2,3,4,7,8)	17800	1,65	0,78	0,32
Summe PeCDF	216000	2,52	0,98	0,42
HxCDF(1,2,3,4,7,8)+(7,9)	90000	2,21	0,97	0,42
HxCDF(1,2,3,6,7,8)	80000	2,38	1,03	0,41
HxCDF(1,2,3,7,8,9)	16000	3,89	1,75	0,98
HxCDF(2,3,4,6,7,8)	74500	2,58	1,04	0,51
Summe HxCDF	587000	3,02	1,25	0,55
HpCDF(1,2,3,4,6,7,8)	1405000	2,74	0,47	1,04
HpCDF(1,2,3,4,7,8,9)	116000	2,13	0,97	1,41
Summe HpCDF	1880000	2,69	1,03	1,05
OCDF	2470000	2,13	0,65	0,56
Summe PCDF	5271000	2,44	0,86	0,72
Summe I-Teq (PCDF)	54620	2,35	0,82	0,61
Summe PCDD/F	6044800	2,37	0,9	0,7
Summe I-Teq	64200	2,3	0,76	0,58

*) Aufschämmung des Zentrifugensediments nur mit bidest. Wasser
HASE = Testsystem v. HACK und SELENKA,

Toxicology Lett. 88 (1996), 199 - 210, ohne Milchpulver

Rezeptur III vgl. ROTARD et.al.,

UWSF-Z.Umweltchem. Ökotox. 7 (1995), 3 - 9

Absverf. = Absorptionsverfügbarkeit

Tabelle 11: Vergleich der Absorptionsverfügbarkeiten von PCDF aus Kieselrot mit 2 verschiedenen Rezepturen *) und dem Testsystem HASE

PCDF	Gehalt [ng/kg]	Rezeptur 1	Rezeptur 2 (n = 3)		HASE Absverf. [%]
		Absverf. [%]	Absverf. [%]	Vk [%]	
TeCDF(2,3,7,8)	7500	0,93	1,82	17	0,13
Summe TeCDF	118000	0,32	1,24	22	0,86
PeCDF(1,2,3,7,8)+(4,8)	24900	1,31	3,63	2,7	2,5
PeCDF(2,3,4,7,8)	17800	1,84	4,4	12,8	2,9
Summe PeCDF	216000	1,26	3,78	12	2,2
HxCDF(1,2,3,4,7,8)+(7,9)	90000	2,94	6,02	7,5	3,85
HxCDF(1,2,3,6,7,8)	80000	3,05	6,92	10,6	3,9
HxCDF(1,2,3,7,8,9)	16000	12,8	21,6	30,8	14,8
HxCDF(2,3,4,6,7,8)	74500	3,28	7,45	4,7	4,35
Summe HxCDF	587000	3,29	6,64	0,85	4,1
HpCDF(1,2,3,4,6,7,8)	1405000	1,33	4,03	27	1,85
HpCDF(1,2,3,4,7,8,9)	116000	3,61	7	2,3	5,45
Summe HpCDF	1880000	1,64	3,93	13,3	2,3
OCDF	2470000	1,84	1,81	8,2	2,09
Summe PCDF	5271000	1,88	3,12	3,6	2,37
Summe I-Teq(PCDF)	54620	2,9	6,26	3,6	3,84

*) Aufschlammung des Zentrifugensediments mit 10%iger Sodalösung

HASE = Testsystem v. HACK und SELENKA, Toxicology Lett. 88 (1996) 199 -210, ohne Milchpulver

Absverf. = Absorptionsverfügbarkeit

bis etwa eine Größenordnung höher als ohne Aufschlämmung. Die Mobilisierung der niedriger chlorierten PCDF bei der neuen Rezeptur 2 fällt deutlich höher aus, dagegen wird OCDF etwa gleich stark mobilisiert wie bei Rezeptur 1 und III.

Bemerkenswert bei allen Rezepturen ist der Anstieg der Absorptionsverfügbarkeit mit steigendem Chlorierungsgrad. Bei den Versuchen ohne Sodaaufschlämmung steigt die Absorptionsverfügbarkeit von tetra- zu pentasubstituierten CDD/F um das Doppelte, bei hexa-substituierten CDD/F um das Drei- bis Fünffache im Vergleich zu TeCDD/F, was auch für die HpCDD/F gilt (*Tabelle 10*). Für OCDD/F liegen die Absorptionsverfügbarkeiten etwa drei- bis viermal höher als für TeCDD/F.

Bei den Versuchen mit Sodaaufschlämmung (*Tabelle 11*) liegt das Verhältnis HxCDF zu TeCDF analog etwa beim Drei- bis Sechsfachen, jedoch zeigt insbesondere das Kongener 1,2,3,7,8,9-HxCDF eine bemerkenswert hohe Absorptionsverfügbarkeit. HpCDF liegen etwa zwei- bis dreimal höher als TeCDF, die Absorptionsverfügbarkeit von OCDF ist etwa doppelt so hoch. Die herausragende Absorptionsverfügbarkeit von HxCDF bei der Mobilisierung aus Kieselrot findet eine Bestätigung in den nachgewiesenen erhöhten Konzentrationen an HxCDD/F im Blut von Personen, die auf der Marsberg-Schlackenhalde durch Spiel, Sport oder bei längerem Aufenthalt dem Kieselrot-Staub intensiv ausgesetzt waren [27, 28]. Wahrscheinlich ist die erhöhte Absorptionverfügbarkeit der HxCDD/F eine Besonderheit des technischen Substrats Kieselrot, denn bei anderen Bodenproben sowie hochkontaminierten Dachbodenstaubproben ist eher eine gleichmäßige Absorptionsverfügbarkeit für alle Chlorierungsgrade und Kongenere festzustellen.

Fazit

Das hier vorgestellte Testsystem zur Simulation der Digestion ist geeignet, die Mobilisierbarkeit und Absorptionsverfügbarkeit anorganischer oder organischer Schadstoffe aus festen Matrices durch die Verdauungssäfte des intestinalen Systems zu ermitteln. Feste Matrices können kontaminierte Bodenproben, aber auch Innenraumstäube sowie Schleif- und Sägestäube oder andere zerkleinerte feste Matrices sein, die durch Hand-zu-Speichel-Kontakt oder durch Inhalation aufgenommen und verschluckt werden. Auch bei verdauli-

chen biologischen Materialien kann die Absorptionsverfügbarkeit möglicher Schadstoffe oder Rückstände überprüft werden.

Bei diesem Testsystem können ebenfalls Nahrungsmittel simulierende Hilfsstoffe wie Milchpulver [19] zugegeben werden. Dabei ist jedoch sicherzustellen, daß die Hilfsstoffe niedrige Blindwerte aufweisen.

Danksagung

Herrn Dr. Kees Groen vom Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiëne (RIVM), Bilthoven, Niederlande, danken wir für die Überlassung von Bodenproben zur Überprüfung unseres Testsystems.

Herrn Matthias Ricking vom Fachbereich Geowissenschaften der Freien Universität Berlin danken wir für die freundliche Unterstützung bei der Analyse der Ionenaustauschkapazität sowie des Org-C-Gehaltes von Bodenproben.

Diese Arbeit entstand unter weiterer Mitwirkung von Dr. W. Christmann, S. Dornhöfer, M. Gabriel, A. Gramzow, T. Kalefe, D. Kasiske, U. Kortwich, P. Kutschera, J. Laurisch, W. Mann, S. Mentzel, T. Möhlmann, J. Nebhuth, S. Rust und P. Scheiflinger.

Literaturverzeichnis

- [1] F. Nüßlein, E.A. Feicht, S. Schulte-Hostede, U. Seltmann und A. Kettrupp:
Exposure Analysis of the Inhabitants in the Neighbourhood of a Mercury-Contaminated Industrial Site. *Chemosphere* 30 (1995) 2241- 2248
- [2] E.J. Calabrese, E.J. Stanek, P. Pekow und R.M. Barnes:
Soil Ingestion for Children Residing on a Superfund Site. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 36 (1997) 258 -268

- [3] E.J. Stanek und E.J. Calabrese:
Soil Ingestion in Children: Outdoor Soil or Indoor Dust? *J. Soil Contam.* 1 (1992)
1-28
- [4] E.J. Stanek, E.J. Calabrese, R. Barnes und P. Pekow:
Soil ingestion in Adults - Results of a Second Pilot Study. *Ecotoxicology and Environmental Safety* 36 (1997) 249 - 257
- [5] Wissenschaftliche Tabellen Geigy, Ciba-Geigy (Hrsg.) Basel 1977
- [6] S. Silbernagl und A. Despopoulos:
Taschenatlas der Physiologie, pp 200 - 201; Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1991
- [7] J.A. Young, D.I. Cook, J.M. Lingard, E.W. van Lennep und E. Wegman:
Funktion des Magen-Darm-Trakts, pp 387 - 437; In: R. Klinke und S. Silbernagl (Hrsg.):
Lehrbuch der Physiologie. Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York 1994
- [8] E. Buddecke:
Pathobiochemie, 2. Aufl., pp 271 - 275. Walter de Gruyter Berlin, New York 1983
- [9] U. Ewers und H.W. Schlipkötter:
Intake, Distribution, and Excretion of metals and Metal Compounds in Humans and
Animals. In: E. Merian (Red.) Metals and Their Compounds in the Environment, Oc-
currence, Analysis, and Biological Relevance, pp 571 - 583
Verlag Chemie Weinheim, New York 1991
- [10] DIN EN 71 Teil 3 (1989): Sicherheit von Spielzeug, Migration bestimmter Elemente.
Beuth Verlag Berlin 1989
- [11] G. Schwedt und P. Hugk:
Migration von Chrom aus Leder. *Labor Praxis*, Februar 1992, 98 - 102

- [12] Methodenhandbuch Bodenschutz I, UBA-Texte 10/95, Umweltbundesamt Berlin
1995
- [13] Untersuchung von Bedarfsgegenständen, Prüfung von bunten Kinderspielwaren auf
Speichel- und Schweißechtheit
Amtliche Sammlung von Untersuchungsverfahren nach § 35 LMBG, B 82.10-1
(Juni 1985)
- [14] CS/PM/1025: Simulated Intestinal Fluid.
Commission of the European Communities, Directorate General for Industrial Affairs
and Internal Market III/C/1
- [15] D.D. Miller, B.R. Schricker, R.R. Rasmussen und D. van Campen:
An in Vitro Method for Estimation of Iron Availability from Meals. *Am. J. Clin. Nutr.*
34 (1981) 2248 - 2256
- [16] G. Schwedt, A.B. Tawali und K. Koch:
Strategy of Analysis for the Estimation of the Bioavailability of Zinc in Foodstuffs.
Fresenius' J. Anal. Chem. *360* (1998) 589 - 594
- [17] M.V. Ruby, A. Davis, T.E. Link, R. Schoof, R.L. Chaney, G.B. Freeman und
P. Bergstrom:
Development of an in Vitro Screening Test to Evaluate in Vivo Bioaccessibility of
Ingested Mine-Waste Lead. *Environm. Sci. Technol.* *27* (1993) 2870 - 2877
- [18] M.V. Ruby, A. Davis, R. Schoof, S. Eberle und C.M. Sellstone:
Estimation of Lead and Arsenic Bioavailability Using a Physiologically Based Ex-
traction Test. *Environm. Sci. Technol.* *30* (1996) 422 - 430
- [19] A. Hack und F. Selenka:
Mobilization of PAH and PCB from Contaminated Soil using a Digestive Tract Mo-
del. *Toxicol. Lett.* *88* (1996) 199 - 210

- [20] A. Hack, M. Kraft, F. Selenka und M. Wilhelm:
Mobilisierung von organischen und anorganischen Schadstoffen aus kontaminierten Umweltmaterialien in einem physiologienahen standardisierten *in vitro*-Verdauungssystem. *Untersuchungsbericht im Auftrag des Landesumweltamtes Nordrhein-Westfalen, Institut für Hygiene, Sozial- und Umweltmedizin der Ruhr-Universität Bochum, Februar 1998*
- [21] W. Rotard, W. Christmann, W. Knoth und W. Mailahn:
Bestimmung der resorptionsverfügbaren PCDD/PCDF aus Kieselrot - Simulation der Digestion mit Böden. *UWSF - Z. Umweltchem. Ökotox.* 7 (1995) 3 - 9
- [22] P. Schachtschnabel, H.P. Blume, G. Brümmer, K.H. Hartge und U. Schwertmann:
Scheffer/Schachtschnabel: Lehrbuch der Bodenkunde. Enke-Verlag Stuttgart 1992
- [23] E. Schlichting, H.P. Blume und K. Stahr:
Bodenkundliches Praktikum. Blackwell Wissenschaft Berlin 1995
- [24] K. Groen, H. Vaessen, J. Kliest, J. de Boer, T. van Oik, A. Timmerman und R. Vlug:
Bioavailability of Inorganic Arsenic from Bog Ore-containing Soil in the Dog. *Environmental Health Perspectives* 102 (1994) 182 - 184
- [25] K. Groen:
Biological Availability of Lead from Intake of Contaminated Soil. Privatmitteilung, Bilthoven, Niederlande 1993
- [26] T. Schöndorf, M. Egli, H. Biester, W. Mailahn, und W. Rotard:
Distribution, Bioavailability and Speciation of Mercury in Contaminated Soil and Groundwater of a Former Wood Impregnation Plant, pp 181 - 206; In : R. Ebinghaus, R.R. Turner, L.D.de Lacerda, O. Vasilev, und W. Salomons (Hrsg.): Mercury Contaminated Sites, Characterization, Risk Assessment, and Remediation. Springer Verlag Berlin, Heidelberg, New York 1999

- [27] J. Witsiepe und U. Ewers:
Kieselrot-Studie: Humanmedizinische Untersuchungen. Bericht des Hygiene-Institutes des Ruhrgebietes im Auftrag des Ministers für Arbeit, Gesundheit und Soziales des Landes Nordrhein-Westfalen, September 1991
- [28] U. Ewers, J. Wittsiepe, P. Schrey, M. Exner, F. Selenka, M. Hofbauer, D. Schmeer, L. Holwitt, und R. Eck:
Dioxingehalte im Blutfett von Kindern, Sportlern, Platzwarten und Anwohnern nach Kontakt mit dioxinhaltigen Tennenflächen (Kieselrot). *Das Gesundheitswesen 56 (1994), 14 - 20*

Grenzwerte zwischen Toxikologie und Rechtsordnung

M. Fischer

Der Staat muß dafür sorgen,
„daß die vorhandenen Bürger
nicht vor der Zeit wieder
und aus Ursachen,
welche abzuwenden gewesen wären,
sich werden und sterben.“
R.v. MOHL [1844], Bd. 1, S. 131

Vorbemerkung

Aus dem vielgestaltigen Spektrum der Umweltstandards soll hier die Gruppe der gesundheitsbezogenen Grenzwerte, verstanden als hoheitliche Standards zur Abwehr von Gesundheitsgefahren, herausgegriffen werden. Bei ihrer Festlegung müssen Juristen und Naturwissenschaftler im Rahmen eines gesellschaftlich legitimierten Verfahrens zusammenarbeiten (SRU [1996]) und sich daher immer wieder neu über den Inhalt und die Implikation von Fachbegriffen aus dem jeweils fremden Gebiet verständigen. Auf diese Notwendigkeit wird auch im ersten Beitrag dieses Bandes mit detaillierter Begründung hingewiesen.

1. Grenzwerte aus rechtlicher Sicht

Grenzwerte sind rechtlich fixierte Markierungen im Kontinuum des naturwissenschaftlich beschreibbaren Risikos. Sie dienen dem Vollzug des gesundheits- und umweltbezogenen Ordnungsrechts. Nur aus diesem Grund sind sie rechtlich scharf definiert, obwohl aus medizinischer Sicht schon aufgrund der genetischen Variabilität der Bevölkerung eine solche scharfe Grenze zwischen einer unbedenklichen und einer schädlichen Exposition nicht gezogen werden kann. Vielmehr steigt mit zunehmender Schadstoffkonzentration in den Umweltmedien die Wahrscheinlichkeit (i.S. von relativer Häufigkeit) für das Auftreten geschädigter Personen an: das schadstoffbedingte Risiko nimmt kontinuierlich zu. Die für die Grenzwertsetzung entscheidende Frage ist: Wann wird ein solches Risiko zur Gefahr?

Die umgangssprachlichen Begriffe „Risiko“ und „Gefahr“ beziehen sich häufig auf ganz disparate Sachverhalte. Fachsprachlich präzisiert wurde der Begriff *Risiko* zunächst im naturwissenschaftlich-technischen Bereich, während die Juristen einen eigenen *Gefahrenbegriff*

entwickelten, beide entstanden unabhängig voneinander (Wahl [1995]). Wer im Lotto spielt, riskiert seinen Einsatz - und wird ihn mit an Sicherheit grenzender Wahrscheinlichkeit verlieren -; für das Recht ist dieses hohe Risiko solange irrelevant, wie die Lottogesellschaft die Gewinnchancen nicht manipuliert. Die Gefahr dagegen, die beispielsweise politische Extremisten für die öffentliche Sicherheit und Ordnung bilden, kann nicht naturwissenschaftlich oder technologisch als Risiko beschrieben werden. Da die Besorgnis einer Gefahr für die körperliche Unversehrtheit die zuständige Behörde zur rechtzeitigen Gefahrenabwehr mit z.T. weitgehenden Eingriffsrechten in den teilweise ebenfalls grundgesetzlich geschützten Betätigungsraum des Verursachers ermächtigt (s. WAHL [1995], S. 25 f), rechtzeitig aber nur vor dem Eintritt der Gefahr gehandelt werden kann, muß die Behörde die Gefahrenabwehr immer mit einer Prognose begründen. So lautet denn auch die klassische ordnungsrechtliche Gefahrendefinition: „Im polizeirechtlichen Sinne liegt eine Gefahr vor, wenn eine Sachlage besteht, die bei ungehindertem Geschehensablauf mit hinreichender Wahrscheinlichkeit zu einem Schaden führt.“

Die entscheidungsrelevanten Begriffe in dieser Definition, „Schaden“, und „... mit hinreichender Wahrscheinlichkeit“, sind primär qualitativ zu verstehen. Schaden kann im hier gemeinten Sinne nur ein Rechtsgut nehmen, in unserem Zusammenhang die Art. 2 GG geschützte „*körperliche Unversehrtheit*“ des Individuums. Dabei kommt es primär weder auf die Zahl der geschädigten Personen an, noch auf die Schwere der Erkrankung oder die Dauer der Lebenszeitverkürzung, also gerade nicht auf diejenigen Schadensmerkmale, die man im naturwissenschaftlichen Sinne zur Quantifizierung der *Schadenshöhe* bzw. der „*Schwere*“ des Schadens heranziehen würde. Noch eklatanter sind die Interpretationsunterschiede, wenn von *hinreichender Wahrscheinlichkeit* die Rede ist. Hier „... besteht die entscheidende juristische Fragestellung darin, von welcher relativen Gewißheit eines Schadenseintrittes an die Verwaltung handeln darf und gegebenenfalls sogar handeln muß“ (WAHL [1995], S. 25), wobei, wie Wahl (S. 26) weiter ausführt, „... insbesondere relativ strenge Anforderungen an den Nachweis oder die Darlegung von Kausalitätszusammenhängen ...“ gestellt werden. Auch hier ist die *Risikohöhe* sekundär, entscheidend ist die *Evidenz* der medizinischen Begründung (FISCHER [1996], S. 60).

Allerdings scheint mir die gegenwärtige rechtliche Abwägung zwischen den grundgesetzlich geschützten Ansprüchen des exponierten Individuums auf körperliche Unversehrtheit einer-

seits und des Emittenten auf wirtschaftliche Betätigung andererseits zu sehr auf die klassische Situation des Immissionsschutzes abzustellen: Verursacher ist eine genehmigungsbedürftige gewerbliche Anlage, die für die Immission in ihrer Umgebung („Nachbarschaft“) bestimmt ist. In einem solchen Falle stehen sich das emissionsbedingte Gesundheitsrisiko der Anwohner und das durch Umweltschutzauflagen erhöhte wirtschaftliche Risiko des Anlagenbetreibers konkret gegenüber (s. u. Abschnitt 3.2 zur Sonderfallprüfung). Dieses Modell ist auf die in den Ballungsgebieten risikobestimmenden verkehrsbedingten Immissionen nicht anwendbar. Unmittelbarer Verursacher ist der einzelne Kraftfahrer, der aber in den mit einigen zehntausend Fahrzeugen pro Tag gesundheitsrelevant belasteten Straßen nur einen marginalen und oft nur gelegentlichen Beitrag zur Immission leistet. Außerdem genügt die Emission seines Fahrzeugs i. d. R. den aufgrund von § 38 BImSchG festgelegten Abgasvorschriften (Emissionsgrenzwerte). Die Immissionen sind in erster Linie eine Funktion der Verkehrsstromdichte und deren Stärke, Richtung und zeitliche Entwicklung unterliegt kollektiven Prozessen. Einem sehr konkreten und individuellen Gesundheitsrisiko der Anwohner stark befahrener Straßen stehen in diesem Falle mögliche Einschränkungen bei der Befriedigung der Verkehrsbedürfnisse, etwa durch Verkehrsbeschränkungen nach § 40 BImSchG (s. u. Abschnitt 3.2) gegenüber. Sind diese Bedürfnisse grundgesetzlich geschützt und von gleichem Gewicht wie das Recht auf körperliche Unversehrtheit? „Gefahr“ kann unter diesen Umständen jedenfalls nicht mehr ausschließlich als durch individuelles Handeln verursacht angesehen werden und dies zwingt zu einer begrifflichen Klärung des Verhältnisses von Risiko und Gefahr. In der neueren juristischen Diskussion wird vorgeschlagen, im Umweltrecht die Gefahr dem Oberbegriff Risiko begrifflich unterzuordnen. So heißt es im sog. Professorenentwurf des Umweltgesetzbuches (UGB) (KLOEPFER et al. [1990] in § 2 Abs. 6 des UGB-Entwurfs:

„Umweltrisiko ist die Möglichkeit des Eintritts einer Umweltbeeinträchtigung soweit sie nicht aufgrund praktischer Vernunft ausgeschlossen erscheint.

Umweltgefahr ist dasjenige Umweltrisiko, welches unter Berücksichtigung des Grades seiner Eintrittswahrscheinlichkeit und des möglichen Schadensumfangs nicht mehr hinnehmbar ist.“

Mit der Aufnahme dieser Definition in das UGB würde offiziell anerkannt, was STROETMANN schon 1990 formulierte: „Grenzwerte können tatsächlich keinen absoluten Aus-

schluß des Risikos gewährleisten, sie trennen nur das zumutbare Risiko vom unzumutbaren, und diese Entscheidung ist im Kern politischer Natur.“ Die Qualifikation der Gefahr als unzumutbares Risiko erscheint mir erstens schon deshalb wichtig, um deutlich zu machen, daß die Gefahrenschwelle nicht rein wissenschaftlich durch medizinische Experten festgelegt werden kann - ein Mißverständnis, das die Formulierungen der älteren Literatur manchmal nahelegen. Zweitens betont sie die politische Verantwortung, d. h. die Notwendigkeit einer geregelten politischen Legitimierung des Prozesses der Grenzwertfestsetzung (SRU [1996]).

Ein Beispiel für die schwierigen inhaltlichen Fragen, die hier anstehen, ist die Diskussion über das Verhältnis der grundgesetzlich geschützten „körperlichen Unversehrtheit“ zum Gesundheitsbegriff der WHO („Zustand des vollständigen körperlichen, geistigen und sozialen Wohlbefindens“). Bei aller Anerkennung des in der WHO-Definition liegenden Anspruchs ermangelt sie doch der für regulatorische Zwecke nötigen Objektivierbarkeit, vielmehr ermöglicht sie eine gefährliche Politisierung des Gesundheitsbegriffes in dem Augenblick, wo die Voraussetzungen des sozialen Wohlbefindens durch eine bestimmte politische Ideologie definiert werden. Noch näher liegt vor dem Hintergrund der WHO-Definition die Gefahr, daß die Festlegung der Unzumutbarkeit dem subjektiven Empfinden Einzelner oder kleiner Gruppen überlassen wird. So wird aus dem Kreise der Holzschutzmittelgeschädigten gefordert, die „Selbstwahrnehmung“ einer jeweils individuellen Teilmenge von Symptomen aus einer Liste von über hundert meist subjektiver Beschwerden durch die Betroffenen als beweisend für die erlittenen Gesundheitsschäden anzuerkennen, „wenn und soweit andere diagnostische Möglichkeiten ohne Befunde bleiben“ (JÜDT-DUVE/JÜDT [1993], S. 82; HEINZOW [1992]). Wohlgernekt, die Holzschutzmittelgeschädigten haben Anspruch auf eine individualmedizinische Diagnose und Therapie (Umweltmedizin), aber eine von Toxikologie und Arbeitsmedizin nicht gedeckte Selbstwahrnehmung kann nicht die Grundlage einer Grenzwertfestsetzung sein. In Kap. 2.2 wird auf die Objektivierung psychosomatischer Beschwerden eingegangen.

Die *Politik muß* klare gesetzliche Grundlagen für die Grenzwertsetzung schaffen (Klärung der Grundbegriffe; Harmonisierung des einschlägigen Ordnungsrechtes; Rolle, Besetzung und Legitimierung der nötigen Fachgremien; Regeln für die Zusammenarbeit innerhalb EU und WHO), *einen Rahmen abstecken*, innerhalb dessen die fachliche Konkretisierung in

Form rein wirkungsbezogener und wissenschaftlich begründeter Werte erfolgen kann. Es mag wohl sein, daß die daraufhin von der Exekutive festgelegten Grenzwerte, etwa aus Gründen der Verhältnismäßigkeit oder der technisch-wirtschaftlichen Machbarkeit, von den wissenschaftlich empfohlenen Werten abweichen, aber diese Abweichung muß dann deutlich gemacht und politisch verantwortet werden, d. h. die Prozesse der Erarbeitung wissenschaftlich begründeter Empfehlungen und der Grenzwertsetzung müssen klar voneinander getrennt sein und in ihrer je eigenen Transparenz ablaufen.

2. Die wissenschaftliche Begründung von Grenzwerten

Wir verstehen hier unter „regulatorischer Toxikologie“ denjenigen Teil der Umwelthygiene, der sich mit den wissenschaftlichen Grundlagen von Maßnahmen der Gefahrenabwehr und Vorsorge befaßt und dabei sowohl auf i.e.S. toxikologische wie epidemiologische Methoden, wie auf medizinisch-kasuistische Erfahrungen zurückgreift.

Akute Gesundheitsschäden infolge von Umweltbelastungen treten nur bei extremen Expositionen auf, die heute bereits der Vergangenheit angehören (z. B. London-Smog) oder katastrophenbedingt sind. Der Regelfall sind eher niedrige (etwa im Verhältnis zum Arbeitsplatz), aber langdauernde Vielstoffexpositionen mit gesundheitlichen Folgen, die in ihrer Mehrzahl kaum expositionstypisch und häufig relativ selten auftreten (für umweltbedingte Krebserkrankungen s. z. B. FISCHER [1992]). Die meisten Grenzwertvorschläge muß die regulatorische Toxikologie daher mit Prognosen begründen, deren empirische Überprüfung sehr schwer, wenn nicht gar praktisch unmöglich ist.

2.1 Theoretische Grundlagen und Datenbasis

Die Prognosen der regulatorischen Toxikologie verknüpfen die Exposition bei umwelttypischen Konzentrationen (Sachlage) mittels einer naturwissenschaftlich fundierten Erfahrungsregel mit einer Aussage über Art (Gefährlichkeit, engl.: hazard) und Wahrscheinlichkeit (Risiko, engl.: risk) expositionsbedingter Erkrankungen. Dabei muß die Erfahrungsregel, die die sog. Dosis-Häufigkeitsbeziehung einschließt, in den meisten Fällen aus Untersuchungen abgeleitet werden, die bei Expositionen (Schadstoffkonzentrationen) angestellt werden, die wesentlich höher als die in der Umwelt vorkommenden sind und häufig auch nur im Tier-

versuch gemacht werden können. Die *Erfahrungsregel* enthält also praktisch immer - und zwar für kanzerogene Stoffe ebenso wie für Gifte mit Schwellenwert - Extrapolationen von hohen zu niedrigen Dosen und vom Tier auf den Menschen. Allerdings liegen diesen Extrapolationen bei den beiden Schadstoffgruppen unterschiedliche Sachverhalte und damit auch verschiedene Modelle zugrunde. Dies soll zunächst eingehender dargestellt werden.

Die Toxikologie beschreibt die Wirkung von Schadstoffen auf den Säugetierorganismus, einschließlich des Menschen, in einem generellen theoretischen Konzept, das in Abb. 1 vereinfacht und speziell im Hinblick auf die Ableitung von Grenzwerten dargestellt ist.

Die in der Realität immer zeitlich und räumlich variiierende *Exposition* wird dabei durch eine konstante Konzentration im Medium (Luft, Wasser, Nahrungsmittel, ...) und eine mittlere Atemrate bzw. Wasser- und Nahrungsaufnahme der relevanten Zielgruppe (Risikopopulation) repräsentiert. Daher bleibt bei der Grenzwertsetzung das technische Problem, diese fiktive Konstante mit geeigneten Konstrukten aus den Meßwerten (z. B. Mittelwerten) zu identifizieren.

Die *Toxikokinetik* beschreibt die physiologischen Prozesse der Aufnahme, Verteilung, Verstoffwechselung und schließlich Ausscheidung des Fremdstoffs. Dies geschieht auf der Basis physikalischer und biochemischer Gesetzmäßigkeiten in deterministischen 'physiology based pharmakokinetik models' (PBPK-Modelle), die empirisch überprüfbar sind. Damit kann man die aus dem Zusammenspiel dieser Prozesse resultierenden Wirkkonzentrationen im Zielorgan ermitteln und z. B. tierexperimentell ermittelte Werte unter Berücksichtigung der physiologischen und anatomischen Unterschiede auf den Menschen übertragen. Vergleichende Untersuchungen eines Fremdstoffs bei Tier und Mensch mit diesen Methoden haben in mehreren Fällen Unterschiede in der Wirkungsstärke auf toxikokinetische Abweichungen zurückführen können und somit die Einführung eines Unsicherheitsfaktors für eine höhere Empfindlichkeit des Menschen unnötig gemacht.

Da die über den Fremdstoffmetabolismus entscheidende Enzymausstattung genetisch bedingt in der Bevölkerung nicht unerheblich variiert, reagieren die Individuen entsprechend unterschiedlich auf die gleiche Exposition. Hier begegnet uns erstmals die Notwendigkeit, solche genetisch gegebenen Unterschiede bei der Grenzwertsetzung zu berücksichtigen. Die

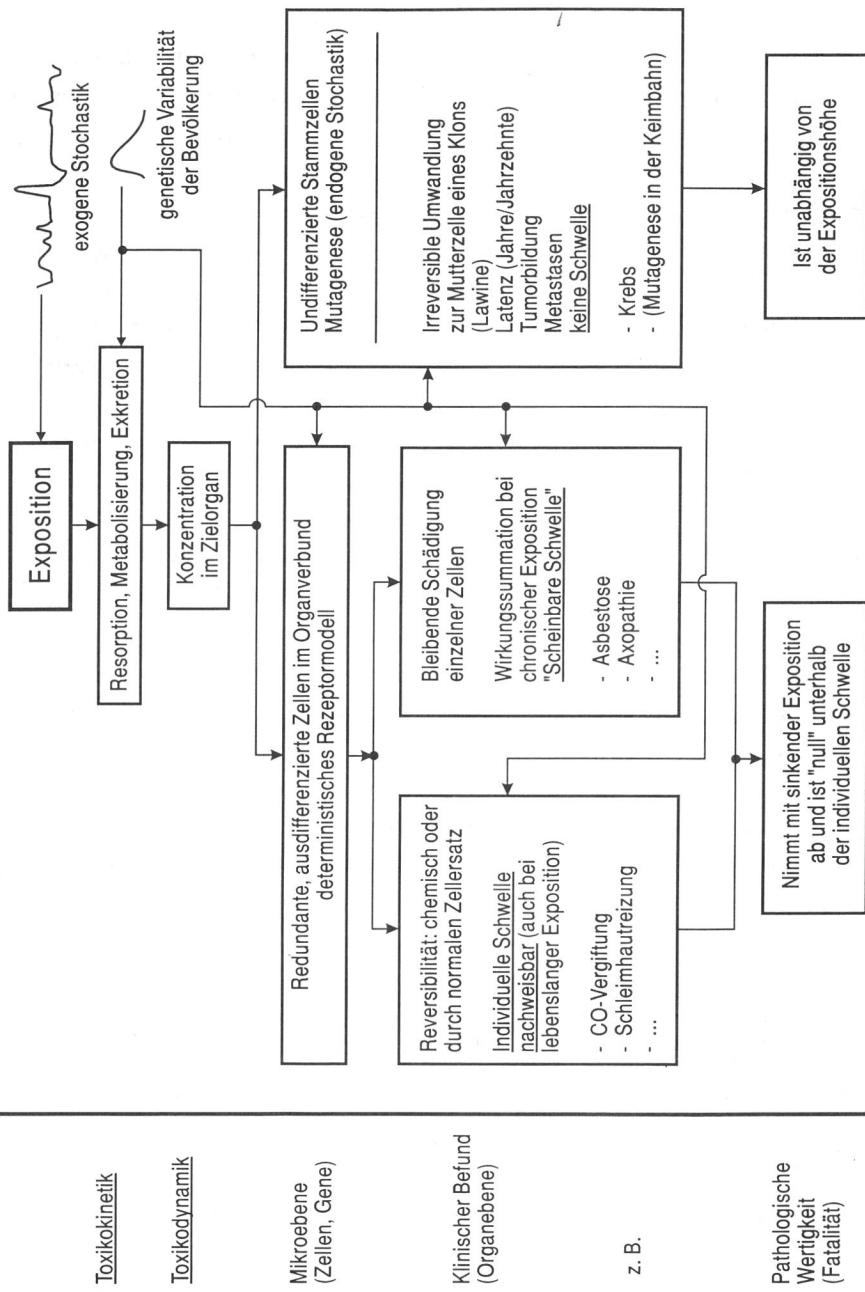


Abb. 1: Vereinfachtes Schema der Toxikologie einer Schadstoffwirkung.
Bereich der deterministischen und stochastischen Modelle auf der Mikroebene. Erläuterungen s. Text.

Erforschung dieser Variabilität und ihre Berücksichtigung in PBPK-Modelle kann in Zukunft zu einer genaueren Charakterisierung von Risikogruppen und einer präziseren Festlegung von Grenzwerten führen. Insgesamt hat man es in der Toxikokinetik aber auch heute schon mit naturwissenschaftlich gesicherten Aussagen hoher Evidenz zu tun.

Die **Toxikodynamik** erforscht die pathogenen Mechanismen, sie sucht diese in erster Linie durch Prozesse auf der zellulären (bzw. subzellulären) Ebene zu erklären (Mikroebene).

Die etwa 100 verschiedenen Zelltypen des menschlichen Organismus erneuern sich ständig, allerdings in unterschiedlichen Rhythmen: während Nervenzellen viele Jahre leben, bringen es weiße Blutkörperchen nur auf wenige Tage. Größen- und Funktionskonstanz der als Zellsysteme zu verstehenden Organe setzen ein streng reguliertes Gleichgewicht zwischen Neuentstehung und Absterben voraus. Die Regulation geschieht auf einer metazellulären Ebene nötigenfalls mit hoher Flexibilität, wie z. B. die rasche Regeneration verletzten Gewebes zeigt. Da das einzelne Organ Milliarden bis Billionen von Zellen umfaßt, muß diese Regulation auch außerordentlich präzise sein (PRESCOTT/FLEXER [1990]).

In ihrem Lebenszyklus durchläuft die einzelne Körperzelle verschiedene Stadien. Sie beginnt als unbegrenzt teilbare, „unreife“ *Stammzelle*, um schließlich zu einer ausdifferenzierten *Funktionszelle* zu reifen, die nicht mehr teilungsfähig ist (von den Keimzellen sei hier abgesehen) und schließlich stirbt. Wir haben die Unterscheidung zwischen den Stammzellpopulationen und den Verbänden ausdifferenzierter Funktionszellen hier an die Spitze gestellt, weil sie eine qualitative Unterscheidung der Pathomechanismen insbesondere im Hinblick auf die Existenz oder Nichtexistenz von Schwellenwerten erlaubt.

Das Funktionieren des Zielorgans beruht auf dem parallelen Zusammenwirken einer großen Zahl ausdifferenzierter Zellen. Diese Redundanz bildet eine gewisse funktionelle Reserve, die die Organfunktion auch bei einem vorübergehenden, nicht zu großen Zellverlust noch sichert. Dies gilt auch, wenn dieser Zellverlust (bzw. die partielle Zellschädigung) durch eine in diesem Sinne „kleine“ Fremdstoffkonzentration hervorgerufen wird. Entsprechend gilt dieses natürlich auch für eine geringe Verminderung der Zahl der Stammzellen. Es handelt sich auch hier um deterministische Prozesse, die als biochemische Reaktionen beschrieben

werden können (Rezeptormodell) und deren experimentelle Untersuchung auch am Menschen moralisch gerechtfertigt ist, weil sie bei Arzneimitteln genauso verlaufen.

Die Existenz einer funktionellen Reserve durch Redundanz ist eine *notwendige* Voraussetzung für die Existenz eines Schwellenwertes, denn so lange die Reserve durch den Fremdstoff noch nicht ausgeschöpft ist, bleibt die Belastung ohne Auswirkung auf die Organfunktion und damit klinisch ohne Befund, umgekehrt steigt das Risiko einer gegebenen Exposition bei Personen, deren funktionelle Reserven etwa durch Krankheiten oder exogene Noxen (Rauchen, Alkohol) zusätzlich beansprucht werden.

Damit eine echte Schwelle existiert, muß der Effekt auf der Zellebene außerdem *reversibel* sein. Die Reversibilität kann teils chemischer Natur sein (mit dem Rückgang der Exposition geht die Noxe aus dem gebundenen - wirksamen - wieder in den freien Zustand über und wird aus dem Zielorgan entfernt, wie etwa bei einer Kohlenmonoxidvergiftung,) oder die geschädigten Zellen werden im normalen Zyklus durch gesunde ersetzt. Eine in diesem Sinne unterschwellige Dosis wird dann auch lebenslänglich vertragen: Kohlenmonoxid ist wie viele andere potentielle Noxen ein natürlicher Bestandteil unserer Umwelt. Für solche Stoffe gilt dann der Satz des Paracelsus: „Alle Dinge sind Gift und nichts ist ohne Gift; allein die Dosis macht, daß ein Gift kein Gift ist.“

Bleibt die einmal geschädigte Funktionszelle aber auch nach dem Rückgang der Exposition geschädigt und erfolgt der normale Ersatz nur langsam, so kommt es bei wiederholter Exposition zu einer Summation der geschädigten Zellen, so daß es schließlich zu einem Ausfall der Organfunktion kommen kann, obwohl die Wirkung der Einzeldosis anfänglich unterschwellig war. Solche irreparablen Schäden treten z. B. bei der Einlagerung mineralischer Feinstäube in der Lunge auf, so daß es bei Überschreitung gewisser Konzentrationen über die Dauer eines Arbeitslebens nach Jahren zu schweren - nicht malignen - Erkrankungen (z.B. Silikose, Asbestose) kommt. Bei chronischer Exposition gegenüber Lösungsmitteln oder Alkohol ist eine Wirkungssummation bei den langlebigen Nervenzellen möglich (z. B. Axopathie). Eine (scheinbare) Schwelle kann dann nur in Form eines Konzentrations/Zeitproduktes angegeben werden, z. B. in Form derjenigen Dosis, die auch bei lebenslanger Zufuhr ohne klinisch manifesten Schaden vertragen wird.

Tab. 1 Dosis-Effekt-Beziehung für Kohlenmonoxid (CO) bei Normalpersonen. Maß der Dosis ist das vom Hämoglobin gebundene Kohlenmonoxid (COHb-Wert), dessen Abhängigkeit von der Atemluftkonzentration (Immission) des CO für den Fall 8-stündiger Exposition bei normaler Arbeit in Spalte 1 angegeben ist. Quelle: BMU [1987], GREIM/DEMEL [1996]

(1)	(2)	(3)
CO ppm	COHb %	Symptome
	2 - 3	keine (NOEL)
50	5	Abnahme der psychomotor. Geschicklichkeit u. phys. Belastungstoleranz
	10 - 20	Kopfschmerz, Müdigkeit
200	20 - 30	Übelkeit, Erbrechen, klopfende Kopfschmerzen, Sehstörung
	30 - 40	Bewußtseinsverlust, Kurz- atmigkeit, 'Herzjagen', Tachykardie, Schwindelge- fühl, Kollaps
	40 - 50	Koma, Krämpfe, Atmung u. Puls beschleunigt
500	50 - 70	Koma, Atem-, Herz/Kreislaufdepression, verlangsamte Herzattivitàt, Hypotonie, Cheyne-Stokes- Atmung, Krämpfe
	70 - 80	Atemstillstand, Tod

Obwohl die Pathomechanismen bei allen Menschen gleich sind, ist der Zahlenwert der Schwelle individuell verschieden, was teils auf die schon erwähnte Variation der funktionellen Reserven, teils auf echte Empfindlichkeitsunterschiede (analog zu Geruchs- und Hörschwellen) zurückgeht.

Die Evidenz der Aussage über die Existenz eines Schwellenwertes im Falle eines bestimmten Schadstoffs kann nur auf der Aufklärung des Pathomechanismus, dem Nachweis der Reversibilität und der Prüfung der funktionellen Reserven beruhen und keinesfalls auf Nichtbeobachtung eines Effekts bei der niedrigsten von meist nur drei getesteten Konzentrationen (NOEL = no observed effect level) in einer gegenüber der Gesamtbevölkerung kleinen Stichprobe. Es wäre eine Illusion zu meinen, das Vorliegen eines NOEL sei der

empirische „Beweis“ für die Existenz einer Schwelle. Die Geschichte der Toxikologie zeigt immer wieder, daß mit verbesserten Methoden noch Wirkungen unterhalb früherer experimentell bestimmter „Schwellen“ gefunden werden; so hat man weit unterhalb der Schwelle der arbeitsmedizinisch schon lange bekannten Bleivergiftung mit psychometrischen Methoden Beeinträchtigungen in der Intelligenzsentwicklung von Kindern aufgrund von umweltbedingten Bleibelastungen entdeckt und ist z. Zeit weder in der Lage, die Höhe einer eventuellen Schwelle noch den Pathomechanismus einer Dosis ohne Effekt anzugeben. Erst wenn die Evidenz für eine Schwelle mechanistisch gesichert ist, kann man den Bereich des Schwellenwertes empirisch eingrenzen. Dabei muß ein weiteres wichtiges Kriterium für das Vorliegen einer Noxe mit Schwellenwert erfüllt sein: die mit abnehmender Dosis verschwindende „pathologische Wertigkeit“ (ANTWEILER [1978]) der adversen Effekte. Bei diesen Noxen zeigt die Symptomatik beim Übergang von der lethalen zur unterschwelligen Dosis einen qualitativen Wandel, wie in Tab. 1 am Beispiel der Kohlenmonoxidvergiftung erläutert wird. Gleichzeitig erschwert dieses Phänomen aber auch die quantitative Fixierung des Schwellenwertes, denn je unauffälliger die Symptomatik um so unsicherer wird die Bestimmung der Häufigkeit ihres Auftretens.

Wenden wir uns nun den *genotoxischen kanzerogenen Effekten* zu, die ausschließlich an undifferenzierten Stammzellen ausgelöst werden können. Chemische Kanzerogene reagieren mit der Erbsubstanz (DNA) von Stammzellen und führen zu Mutationen, z. B. zur Umwandlung eines normalen Gens in ein Onkogen (WEINBERG [1987], S. 77; [1996]), mit der Folge, daß die so „initiierte“ Stammzelle aus dem normalen Zellzyklus ausscheidet und - statt sich funktional zu spezialisieren - über mehrere Zwischenstufen zur Ausgangszelle eines durch fortwährende Teilung schließlich lawinenartig wachsenden Verbandes mit der initiierten Zelle genetisch identischer Zellkopien (Klon) wird, der sich dann in einer klinisch diagnostizierbaren Krebsform, z. B. als solider Tumor, manifestiert.

Die initiiierende Mutation wird keineswegs nur durch äußere Noxen (Chemikalien, Strahlung, Viren, ...) hervorgerufen, sondern geschieht auch spontan. Die Gene bilden bekanntlich das in einer chemischen Sprache codierte Programm, das alle in einer Zelle ablaufenden Prozesse steuert. Eine Mutation ist eine ungezielte Störung dieses Programms (PREScott/FLEXER [1990]), die, wenn sie zufällig nicht repariert wird, entweder

- die Funktionsfähigkeit der Tochterzellen bis hin zum Zelltod beeinträchtigt oder
- eine Initiierung mit den oben geschilderten Folgen darstellt.

Es müssen also mehrere, je für sich unwahrscheinliche und zufällige Ereignisse zusammentreffen, damit es überhaupt zu einer Initiierung kommt. Wie bei einer typischen Lawine hängt der endgültig angerichtete Schaden nicht von der Höhe des Ausgangsimpulses ab. Über die nun folgende Latenzphase bis zur Manifestation des Tumors, insbesondere zur Rolle des Immunsystems bei der Tumorabwehr (OLD [1996]), ist immer noch relativ wenig bekannt.

In unserem Zusammenhang interessiert, ob es eine Schwelle für die Initiierung durch ein chemisches Kanzerogen gibt. Diese Frage ist aufgrund der geschilderten Mechanismen eindeutig zu verneinen. Der genetische Code weist keine Redundanz auf, ist z. B. ein Zellteilungen hemmendes Gen (Tumorsuppressor-Gen) mutiert, so kann kein anderes Gen diese Funktion übernehmen und die Mutation ist irreversibel. Allerdings beweist das Fehlen der oben für die Existenz eines Schwellenwertes bei Nichtkanzerogenen als notwendig und hinreichend erkannten Voraussetzungen nur, daß es *keinen Schwellenwert für die Initiierung* gibt. Aber auch auf den folgenden Stufen der Kanzerogenese (Promotion, Progression) verbirgt sich kein Schwellenmechanismus. „Dies folgt aus experimentellen Beobachtungen über den Zusammenhang zwischen der Höhe der Einzeldosis, [sowie] der Dauer der Behandlung und dem Auftreten von Tumoren, sowie aus Überlegungen zum Wirkungsmechanismus. Folglich stellen niedrige Dosen ein zwar geringes, aber doch vorhandenes Risiko dar ...“ (GREIM, DEML [1996], S. 150 f). Dagegen bezeichnet SEIDEL [1996], S. 48 eine derartige Aussage noch als „Dogma“, das aus „Vorsorgegründen“ aufrecht erhalten werde. Die nur stichwortartig angeführten „Gegengründe“ können allerdings nicht überzeugen.

Ein Rest von Ungewißheit bleibt in unserer Argumentationskette aufgrund der ungenauen Kenntnisse über die Vorgänge in der Latenzphase. Man hat vermutet, daß das Immunsystem die initiierte Zelle bzw. den Klon in seinem Anfangsstadium als körperfremdes Gewebe erkennen und eliminieren würde. Untersuchungen in diese Richtung sind so alt wie die experimentelle Tumorforschung selber. Das gegenwärtige Fazit (OLD a.a.O. S.84) ist, daß die natürliche Immunabwehr bestenfalls eine schwache Hürde auf dem Wege zum ausgebildeten Krebsgeschwür bildet, offenbar weniger wirksam als bei der Abwehr von Infektionen. Das

ist evolutionsbiologisch verständlich: während Infektionen bevorzugt Kinder und Jugendliche hinwegrafften, ist Krebs eine Alterskrankheit, die die reproduktive Fitneß einer Bevölkerung kaum beeinflußt.

2.2 Nicht adäquat beschreibbare Phänomene

Die kompletten gentoxischen Kanzerogene sind nicht die einzigen Stoffe, bei denen man empirisch keine Wirkungsschwelle feststellen kann.

Bei *allergenen Substanzen* bedarf es zwar in der Regel einer einmaligen, hohen Dosis zur Sensibilisierung, aber nach diesem Ereignis reagiert der Allergiker dann schon auf kleinste Mengen des Allergens und diese Reaktion ist, wie beim Krebs, nicht dosisabhängig. Es ist daher nicht möglich, den Allergiker durch Grenzwerte zu schützen.

Bei *Blei* steht für den Umweltmediziner „... die Frage nach subtilen Schädigungen der zentralnervösen Funktionen im Vordergrund. Als Risikogruppen gelten insbesondere Kleinkinder. Eine exakte Schwellenkonzentration konnte bisher nicht ermittelt werden. Neurotoxische Wirkungen werden bis zu Bleikonzentrationen im Blut um 100 - 150 µg/l *und auch darunter* (Hervorhebung M.F.) vermutet“. Diese Schädigungen scheinen noch Jahre nach dem Fortfall der hohen Belastung fortzubestehen (WILHELM/EWERS VI-3/Blei S. 11). Da der Mechanismus dieser Encephalopathie nicht bekannt ist (GREIM/DEMEL [1996], S. 473), kann nicht gesagt werden, ob die Encephalopathien reversibel sind und ein Schwellenwert überhaupt existiert.

Eine weitere Gruppe bilden solche Stoffe, bei denen ein kanzerogener Effekt erst bei Konzentrationen beobachtet wird, die zytotoxisch sind und zu starken prolierativen Veränderungen des gleichen Gewebes führen, in dem auch der Krebs entsteht, wie etwa im Falle des Formaldehyds. Wenn die entzündlichen Prozesse die notwendige Voraussetzung der Krebsentstehung in solchen Fällen wären und wenn diese Prozesse ihrerseits eine Schwelle aufwiesen, könnte offenbar davon ausgegangen werden, daß diese Schwelle auch für die Auslösung des Krebsgeschehens überschritten werden muß. Eine andere Hypothese geht dagegen auch bei diesen Substanzen von einer kanzerogenen Wirkung ohne Schwellenwert aus, die aber beim Einsetzen der zytotoxischen Effekte dramatisch verstärkt werde, so daß

die in solchen Fällen beobachtete „hockey-stick“-Form der Dosis-Häufigkeitskurve entstehe. Welche Hypothese nun auch immer zutreffen mag - klar ist, daß man aus dem steil ansteigenden Zweig nicht auf den (umwelthygienisch interessanten) Verlauf unterhalb der zytotoxischen Schwelle extrapoliieren kann.

Rein biochemisch-zelluläre Erklärungsmodelle versagen, wenn man sich dem *psycho-somatischen Bereich* zuwendet.

Unter den Noxen mit psycho-somatischen Wirkungen steht der *Lärm* oben an. Lärm erzeugt Stress und zwar hängt die Stresshöhe nicht nur von den physikalisch messbaren Schalldruckpegeln und Frequenzspektren ab, sondern auch von den lärmbedingten „Aktivitätsstörungen“, die sowohl unbewußt ablaufen (z. B. chronische Schlafstörungen durch Straßenlärm unterhalb der Aufwachschwelle) wie auch bewußt wahrgenommen (Kommunikationsstörungen) sein können. Der Stress führt zu einer messbaren Verschiebung des Katecholaminspiegels und dadurch zu einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislauferkrankungen (ISING et al. [1997]). Diese erst neuerdings erkannten Zusammenhänge können mit einem sozialwissenschaftlich erweiterten epidemiologischen Instrumentarium objektiviert werden. Die Autoren der o. g. Arbeit leiten daraus Grenzwertempfehlungen ab, so daß man hier von einer methodologischen Grenzerweiterung der regulatorischen Toxikologie sprechen kann.

Toxikopie

Die Psychologin Sigrun Preuss sieht somatische Reaktionen des Organismus auf Umweltschadstoffe nicht nur durch die physische Exposition („direkter Pfad“), sondern auch „mittelbar“, „... aufgrund der psychischen Verarbeitung von Informationen über Umweltbelastungen ...“ verursacht (PREUSS [1996]). So können auch „... Meinungen, Vermutungen und Annahmen über zukünftige Expositionen, die real oder auch nur potentiell sein können“ schon jetzt krank machen und als „*traumatische Neurosen*“, die sich nach einer tatsächlichen, als „... grundlegender menschlicher Kontrollverlust“ erfahrenen Schadstoffexposition in „Ängsten, Depressionen, Leistungseinbußen, Schlafstörungen und hoher Erregbarkeit“ manifestiert, oder als „*Toxikopie*“ zum Ausdruck kommen. „Man versteht ... [unter der Letzteren] das Auftreten manifester Symptome, die denen einer Vergiftung entsprechen,

ohne daß jedoch eine toxi(kologi)sche Belastung erfaßt werden kann.“ Hier würden, den Krankheitswert der Befunde einmal unterstellt, zur Gefahrenprognose wohl Erfahrungsrägeln gebraucht, die mit den Methoden der naturwissenschaftlichen Toxikologie allein nicht zu entwickeln sind und, falls überhaupt aufstellbar, eher in den Bereich des sozialpsychologischen Prognostik gehören dürften.

Eine ganze Reihe von Jahren nach der Anwendung von Holzschutzmitteln oder anderen Biociden in Innenräumen aufgetretene Gesundheitsstörungen haben seit den 80er Jahren große Aufmerksamkeit („Holzschutzmittelprozeß“) gefunden und Zweifel an der Validität toxikologischer Bewertungen geweckt, wie sie von den Behörden, gestützt auf die „etablierten“ Sachverständigen, vorgenommen werden.

Für Pyrethroide und Pentachlorphenol (PCP) ging man dabei von Erfahrungen am Arbeitsplatz bzw. für polychlorierte Biphenyle (PCB) von Tierversuchen und nach dem üblichen Schema abgeleiteten ADI-Werten aus, an die man sich auch bei der Beurteilung von (Raum)luftbelastungen anschließen kann. Die dabei zugrundegelegten kritischen Effekte haben aber keinen erkennbaren Zusammenhang mit neuen, qualitativ andersartigen Krankheitsbildern, wie dem *Holzschutzmittelsyndrom* oder der *Multiple Chemical Sensitivity* (MCS) (SEIDEL [1996], S. 352; 125), die bei einem Teil der im häuslichen Milieu belasteten Personen nach jahrelanger Exposition auftreten. Wegen der ganz andersartigen Symptomatik kann man hier auch nicht einfach von einem besonders empfindlichen Personenkreis - wie im folgenden Abschnitt - sprechen. Es handelt sich bei diesen neuartigen Krankheitsbildern um „... noch wenig verstandene Phänomene, seien sie naturwissenschaftlicher oder psychosozialer/psychomatischer Natur (SEIDEL [1996] zu MCS). Weder die auslösenden Substanzen, noch der Kreis der potentiell reagierenden Personen können derzeit vorhergesagt und damit auch keine spezifischen Schutzstandards festgelegt werden.

2.3 Verfahren der Grenzwertsetzung

Da es uns hier nur auf das Grundsätzliche ankommt, verweisen wir für die Beschreibung der eher technischen Einzelheiten auf die Literatur, z. B. GREIM/DEMEL [1996], WICHMANN et al. [1992 ff], s. a. Tab. 2.

Tab. 2 Beispiel einer Grenzwertableitung für Toluol, eine flüchtige organische Verbindung, die regelmäßig im Innenraum gefunden wird (Median: 62 µg/m³ n. KRAUSE et al. [1991]).

<u>Toluol (1 ppm = 3,75 mg/m³)</u>	
<u>Ableitungsschritte</u>	Ermittlung der Gefahrenschwelle in der Allgemeinbevölkerung unter Einschluß von Risikogruppen (SAGUNSKI [1996])
(1) Zielorgan: Kritischer Effekt:	ZNS Kopfschmerz, Ermüdung Leistungsabfall, Schleimhautreizung nicht diskutiert Negative oder nicht signifikante Befunde bei Mensch und Tier
Reversibilität (bzgl. des krit. Effekts): Kanzerogenität ¹⁾ :	Teratogene Effekte n. starker chron. Expos. (Schnüffeln ³⁾ , Arb.platz) LOAEL ⁴⁾ ~ 100 ppm MAK: 50 ppm, Kat. C d.h. teratog. Eff. nicht zu befürchten, wenn MAK eingehalten
(2) LOAEL (intermitt. Expos.) bzgl. krit.Eff.:	75 ppm ²⁾ publ. 1989
Geruchsschwelle:	1 mg/m ³
(3) Extrapolation	Basisschema ⁵⁾ 75 ppm/100 ≈ 0,8 ppm
(4) Schutzstandard	= 3 mg/m ³

1) Wiedergabe stark verkürzt

2) ermittelt in Kurzzeitversuchen mit Freiwilligen

3) Einatmen von Toluoldämpfen zur Erzeugung von Rauschzuständen

4) Lowest Observed Adverse Effect Level: niedrigster Konzentrationswert, bei dem der angegebene Gesundheitsschaden noch beobachtet wurde, häufig als niedrigster Wert aus allen einschlägigen Veröffentlichungen.

5) Von der Innenaumkommission bei der Ableitung von Grenzwertvorschlägen für die Raumluft benutztes Extrapolationsschema (SEIFERT [1996]) Vgl. Abb. 2

2.3.1 Schwellenwertstoffe

Während man davon ausgehen kann, daß (fast) alle Menschen qualitativ gleich auf einen Schadstoff reagieren (Zielorgan, kritischer Effekt), sind die individuellen Wirkungsschwellen durchaus verschieden, meist liegt annähernd eine ein- oder zweigipflige logarithmische Normalverteilung vor (BMI [1978], S. 108). Daraus folgt, daß ein vollständiger Individualschutz durch Grenzwerte theoretisch zwar unmöglich ist, daß man aber, vom beobachteten LOAEL ausgehend, durch Berücksichtigung der bekannten oder vermuteten Unterschiede zwischen der untersuchten Population und der Gesamtbevölkerung praktisch über 99 % der Bevölkerung schützen kann. Da es sich in diesem Dosisbereich bei Schwellenwertstoffen um marginal krankheitswerte Effekte handelt, dürfte dieses verbleibende Risiko als hinnehmbar und der so festgesetzte *Standard als Gefahrenschwelle* im Sinne des Entwurfs zu einem Umweltgesetzbuch (KLOEPFER et al. [1990], S. 119, vgl. a. FISCHER [1996], S. 62) zu bewerten sein.

Wenn wir in diesem Zusammenhang von Risikogruppen reden, dann sind Personen gemeint, die qualitativ wie die Normalbevölkerung reagieren, aber quantitativ empfindlicher sind.

Zunächst umfaßt jede Bevölkerung aufgrund ihrer *genetischen Variabilität* immer auch überdurchschnittlich empfindliche Individuen, denen man bei der Standardsetzung, z. B. durch *Unsicherheitsfaktoren* Rechnung tragen kann (FISCHER [1996], S. 55).

Von einer Risikogruppe im engeren Sinne sprechen wir bei einem Personenkreis, bei dem sich das höhere Risiko anhand eines von der Exposition unabhängigen Merkmals (wie Raucherstatus, Schwangerschaft, gewisse Krankheiten) vorhersagen läßt und für den eine eigene Gefahrenschwelle ermittelt werden kann.

Je nach der Datenlage bedarf es zur Ermittlung der Gefahrenschwelle unterschiedlich langer Ableitungswege. Nur beim Vorliegen *epidemiologischer Studien an einer repräsentativen Stichprobe der Gesamtbevölkerung* kann die Gefahrenschwelle auch für die Risikogruppe direkt empirisch belegt werden ($LOAEL_{Bev.}$), wie in der Anhörung BMI [1978] bereits ausgeführt. Eine weitere wichtige Gruppe von Humanstudien stammt aus der Arbeitsmedizin, zumal viele der dort untersuchten Stoffe auch als Luftverunreinigung besonders im Innen-

raum auftreten. Der dort ermittelte Schwellenwert LOAEL_{Arb.} (~ MAK-Wert) gilt für gesunde Erwachsene bei intermittierender Belastung (5 x 8 Std./Woche) und muß daher zunächst unter Benutzung toxikokinetischer Erfahrungswerte auf *Dauerexposition* und auf *Kinder* (höheres Atemminutenvolumen im Verhältnis zum Körpergewicht) umgerechnet werden.

Gewisse *Risikogruppen*, die auch an Industriearbeitsplätzen tätig sein können, wie Frühschwangere (Teratogenität) oder Herz-Kreislaufgeschwächte werden schon bei der Festlegung des MAK-Wertes berücksichtigt, andere Risikopersonen können durch die arbeitsmedizinische Betreuung im Beruf *individuell* geschützt werden. Da diese Möglichkeit bei den Umweltbelastungen fehlt, muß die *genetische Variabilität* bei der Festlegung von Schutzstandards auf der Basis eines LOAEL_{Arb} *pauschal* berücksichtigt werden. In diesem Sinne wird im IRK-Basischema der „Richtwert II“ abgeleitet. „Er stellt die Konzentration eines Stoffes dar, bei deren Erreichen bzw. Überschreiten *unverzüglicher Handlungsbedarf besteht*, da diese geeignet ist, insbesondere für empfindliche Personen bei Daueraufenthalt in den Räumen eine gesundheitliche Gefährdung darzustellen ...“ (Hervorhebung M.F.). Der Richtwert II bezeichnet die konkrete Gefahr i. S. des Baurechts (SEIFERT [1996], S. 423). Das gesamte Schema ist in Abb. 2 zusammengefaßt.

Liegen keine geeigneten Humandaten vor, so muß man von *Tierversuchen* ausgehen und neben den eben schon genannten Faktoren noch die *Interspezies-Unterschiede* in das Ableitungsschema einbeziehen. Hier heißt es a.a.O. S. 424: „Bei der Beurteilung von Speziesunterschieden ist der Stellenwert des untersuchten Endpunktes zu berücksichtigen. Im Tierexperiment beobachtete Effekte können für den Menschen irrelevant sein, dann lassen sich keine quantitativen Schlüsse ziehen. Dies gilt auch, wenn die für den Menschen als relevant angesehenen Effekte im Tierversuch nicht beobachtbar sind, z. B. subjektive Symptome oder Befindlichkeitsstörungen.“

Speziesunterschiede für vergleichbare Endpunkte lassen sich zu einem erheblichen Teil auf Unterschiede in der Pharmakokinetik zurückführen. Insbesondere spielen dabei Unterschiede im Stoffwechsel des betrachteten Stoffes eine Rolle. Dies kann zu einer im Vergleich zum Versuchstier geringeren oder höheren Bioverfügbarkeit kritischer Metaboliten führen.“

LUFTSCHADSTOFFE

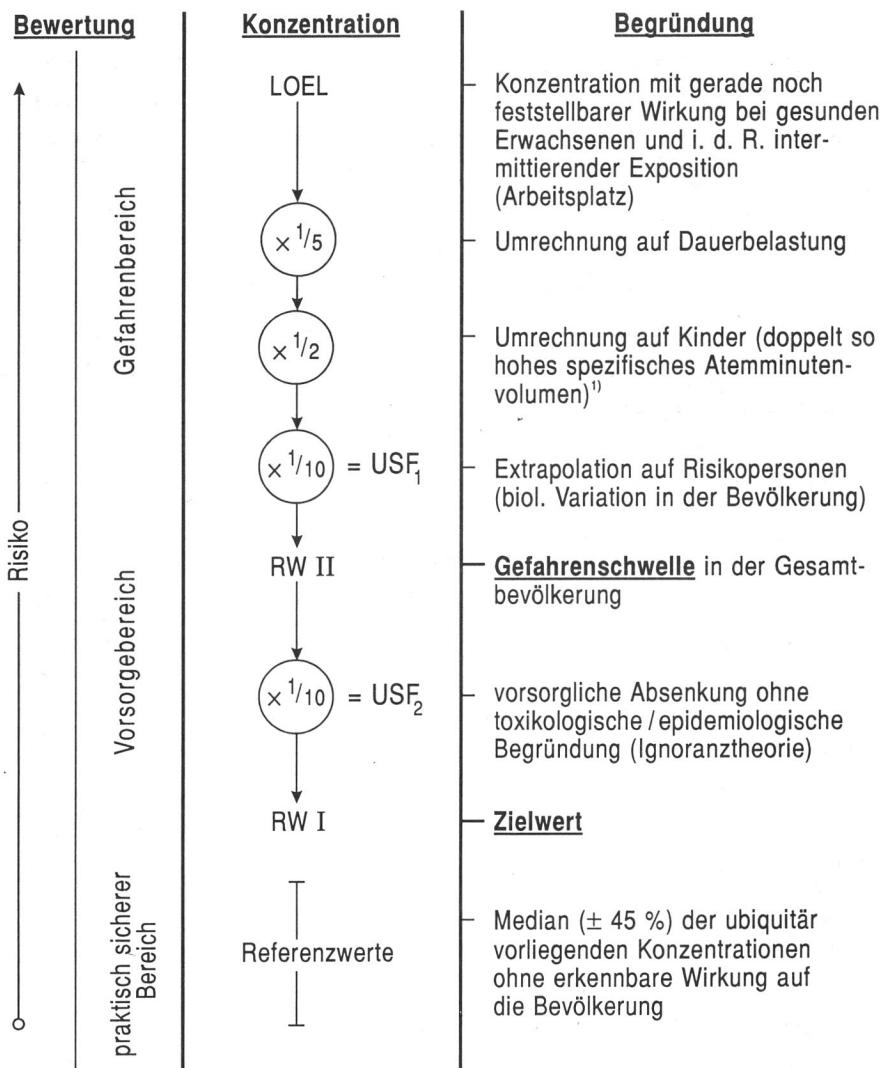


Abb. 2: Vorgehensweise bei Stoffen mit Schwellenwert, wenn Humandaten vorliegen.

¹⁾ Wird nicht berücksichtigt, wenn das höhere Atemminutenvolumen durch raschere Entgiftung kompensiert wird.

Bei Geruchsstoffen und anderen Substanzen mit nur belästigender Wirkung können und müssen die Schwellenwerte am Menschen bestimmt werden.

Vorsorgestandards werden gesetzt, entweder um vermuteten, aber mit den gegenwärtigen wissenschaftlichen Mitteln nicht abzuklärenden Schäden vorzubeugen (Ignoranztheorie) oder um zukünftige Nutzungspotentiale in der Biosphäre nicht zu verbauen (Freiraumtheorie) (v. LERSNER [1996]). Ihre Begründung kann also nicht über einen quantifizierbaren Wirkungsbezug erfolgen, sondern geschieht, wie bei den bereits erwähnten Emissionsstandards der TA Luft, über eine Minimierung - etwa so niedrig wie technisch möglich. Immissionsseitige Vorsorgestandards werden häufig auch konventionell, z. B. auf 1/10 des entsprechenden Schutzstandards festgelegt, so im IRK-Basischema, S. 426. Sie sollen eine über das Übliche hinausgehende, gesundheitlich noch unbedenkliche aber hygienisch unerwünschte Belastung markieren.

2.3.2 Komplette genotoxische Kanzerogene

Die in der Überschrift genannten Stoffe sind allein, d. h. ohne Mitwirkung anderer körperfremder Stoffe, in der Lage, durch irreversible Veränderungen am Genom von Stammzellen die Entwicklung eines Krebses zu initiieren. Dieses Potential eines Stoffes kann grundsätzlich durch geeignete toxikologische Untersuchungen, insbesondere durch Langzeittierversuche, ermittelt werden. Bei diesen Stoffen gibt es wie oben bereits ausgeführt, keinen Schwellenwert, nur die Erkrankungshäufigkeit geht bei kleiner werdender Dosis zurück. Das bedeutet aber auch, daß die *Schwere der Erkrankung* anders als bei den Paracelsustoffen *unabhängig* ist von der Dosis: auch bei einem Risiko von 1 : 1.000.000 stirbt der Betroffene vorzeitig an Krebs.

Die Dosis-Häufigkeitskurven für kanzerogene Effekte müssen meist aus drei Beobachtungspunkten konstruiert werden. In Arbeitsplatzstudien kann in der Regel nur zwischen „geringer, mittlerer und hoher“ Exposition unterschieden werden, wobei die tatsächliche Schadstoffkonzentration und die individuelle Belastungsdauer der einzelnen Kohortenmitglieder wegen der jahrzehntelangen Latenzzeiten zwischen Einsetzen der Exposition und Erfassung der Effekte nur ungenau bekannt sind. In Tierversuchen muß die Dosierung nach

oben zur Vermeidung akut toxischer Effekte begrenzt werden. Wegen der geringen Tierzahlen (ca. 30 - 100 Tiere je Dosispunkt) hat es auch keinen Sinn, mit zu niedrigen Dosen zu arbeiten, außerdem zwingen die erheblichen Kosten zu Kompromissen. Der verbleibende Intervall wird daher mit zwei weiteren Dosierungen überdeckt.

Für die Extrapolation der Ergebnisse existiert eine Vielzahl denkbarer mathematischer Modelle (WAHRENDORF, BECHER [1990]), ohne daß es möglich wäre, zwischen ihnen anhand der Daten oder aufgrund biologisch-mechanistischer Überlegungen zu differenzieren. Daher erscheint es immer noch am besten, das einfachste und zugleich konservative Modell zu verwenden: die lineare Extrapolation im Bereich niedriger Dosen und das damit definierte unit-risk.

Das unit risk Konzept

Bei dieser Methode der Risikoabschätzung wird die empirisch nicht zugängliche Lücke der Dosis-Häufigkeits-Kurve im Bereich der Umweltbelastung durch eine lineare Extrapolation aus dem Bereich beobachtbarer Wirkungen zum Nullpunkt hin geschlossen. Diese Extrapolation liegt zunächst biologisch auf der sicheren Seite, denn sie geht davon aus (Ein-Treffer-Modell), daß die Gesamtwahrscheinlichkeit der Krebsentstehung schon erhöht wird, wenn der Schadstoff die Übergangswahrscheinlichkeit auf *einer* Stufe des auch spontan ablaufenden Gesamtprozesses erhöht. Die lineare Extrapolation ist außerdem im Interesse des vorsorgenden Gesundheitsschutzes und der umwelthygienischen Gefahrenabwehr *konservativ* in dem Sinne, daß sie die Beweislast für eine *qualitative* Änderung der Dosis-Häufigkeits-Kurve im empirisch nicht zugänglichen Bereich zwischen Initiierung und Manifestation (z. B. Wirkungsschwelle, stark sublinearer Verlauf) im Sinne eines „*in dubio pro sanitate*“ verteilt. In Abb. 3 sind die wesentlichen Schritte einer unit-risk-Berechnung für ein inhalatives Kanzerogen aufgrund epidemiologischer Daten aufgeführt.

Gesamtwahrscheinlichkeit der Krebsentstehung:

$$p_G = p_0 + (1 - p_0) p_X = p_0 R R_X$$

daher:

$$(1) p_X = \frac{p_0}{1 - p_0} (R R_X - 1)$$

p_0 : Wahrscheinlichkeit der spontanen Tumorentstehung

p_X : schadstoffbedingter Anteil

$R R_X$: relatives Risiko exponierter Personen

Exp. X : Schadstoff

$$(2) \text{Lin. Ansatz: } R R_X = 1 + k \cdot x \cdot T_X$$

- a) Ansatz im experimentell zugänglichen Bereich prüfen!
Falls bestätigt.

x : Schadstoffkonzentration

T_X : Expositionsdauer

k : Proportionalitätsparameter

- b) Ermittlung von k mittels Meßwert $R R_{X1}$
bei $x_1 \cdot T_{X1}$ (z.B. am Arbeitsplatz):

$$\bar{k} = \frac{R R_{X1} - 1}{x_1 \cdot T_{X1}}$$

\bar{k} : sei die beste Schätzung des Parameters

- c) **Konservative** (o. Schwelle) **lineare Extrapolation** auf Umweltkonzentrationen $x_U << x_1$, Dauerexposition über 70 Jahre: $T_U = 5 * 70$ Jahre (5 zur Umrechnung von Arbeits- auf Lebensjahre) ergibt:

$$(3) R R_X (\text{Umwelt}) = 1 + \frac{R R_{X1} - 1}{x_1 \cdot T_{X1}} * 350 * x_U$$

(3) in (1) eingesetzt ergibt die konzentrationsproportionale **Obergrenze für das Risiko einer umweltbedingten Krebserkrankung durch Schadstoff X**:

$$(4) p_X (\text{Umwelt}) = U R_X * x_U$$

mit dem unit risk

$$(5) U R_X = \frac{p_0}{1 - p_0} \frac{R R_{X1} - 1}{x_1 \cdot T_{X1}} * 350 [\mu\text{g}/\text{m}^3]^{-1}$$

Abbildung 3: Ableitung des unit risk beim Vorliegen epidemiologischer Daten

Formel (1) ist streng gültig, der lineare Ansatz (2) muß selbstverständlich anhand der epidemiologischen Befunde überprüft werden. Da in der Regel jedoch nur 3 Belastungsstufen empirisch unterschieden werden können, verbieten sich aufwendigere Ansätze, z. B. multistage-Modelle, in der Regel schon von selbst. Für den Proportionalitätsparameter k setzt man die beste Schätzung aufgrund der Meßwerte, d. h. sowohl die Unsicherheiten der Risikoermittlung wie der Expositionsbestimmungen - die in epidemiologischen Studien bei langen Latenzzeiten Jahrzehnte zurückliegen können - gehen ein. Manche Gremien verwenden daher das 95-Percentil k_{95} für regulatorische Zwecke. Der Extrapolationsschritt c) vom Arbeitsplatz auf die Umwelt ist auch in dem Sinne medizinisch konservativ, daß er die z. B. bei hohen Staubbelastungen am Arbeitsplatz mögliche zusätzliche Schädigung der Selbstreinigungsmechanismen und die Effekte der in der Regel gleichzeitig vorliegenden sonstigen Schadstoffe (einschließlich des Rauchens) implizit berücksichtigt. Dagegen wird in der Regel kein zusätzlicher Faktor für eine evtl. höhere Empfindlichkeit unidentifizierter Risikopersonen angewandt.

Es soll an dieser Stelle nur ergänzend darauf hingewiesen werden, daß andere Extrapolationsmodelle, die ein um Größenordnungen geringeres Risiko bei der gleichen Konzentration ergeben als das lineare Modell, sowohl was ihre mechanistische Begründung wie auch die Nutzung des Datenmaterials anbelangt, als weniger evident einzustufen sind.

Geht man von Tierversuchsdaten aus, so kann man zur Ermittlung des unit-risk genauso vorgehen, wobei man toxikokinetische Unterschiede im Schadstoffmetabolismus zwischen Mensch und Tier selbstverständlich in Rechnung stellen muß. Im übrigen setzt man bei der Übertragung auf den Menschen häufig voraus, daß die spezifische Empfindlichkeit des Zielorgans der empfindlichsten Tierspecies gleich der des Menschen ist - obwohl schon die meist untersuchten Nagerarten untereinander große Empfindlichkeitsunterschiede aufweisen können (vgl. die in FISCHER [1994] dokumentierte Diskussion der Inhalationsexperimente mit Mineralfasern!).

Ein Vergleich der Risikoabschätzungen verschiedener Arbeitsgruppen zeigt, daß die dabei ermittelten unit risks der einzelnen Substanzen i. d. R. nicht stärker voneinander abweichen als Toxizitätswerte von Schwellenwertstoffen, es sei denn, daß schon die empirischen Ausgangsdaten aus den o. g. Gründen sehr unsicher sind (FISCHER [1996], S. 69 f.).

Offenbar kann die Wissenschaft mit Hilfe der linearen Risikoextrapolation die politische Frage „welche mittlere Schadstoffkonzentration darf in der Umwelt nicht überschritten werden, damit die Grenze zum nicht mehr hinnehmbaren Risiko, d. h. die Gefahrenschwelle, nicht erreicht wird?“ mit hinreichender Sicherheit beantworten, wenn dieses Risiko zahlenmäßig vorgegeben wird (Abb. 4).

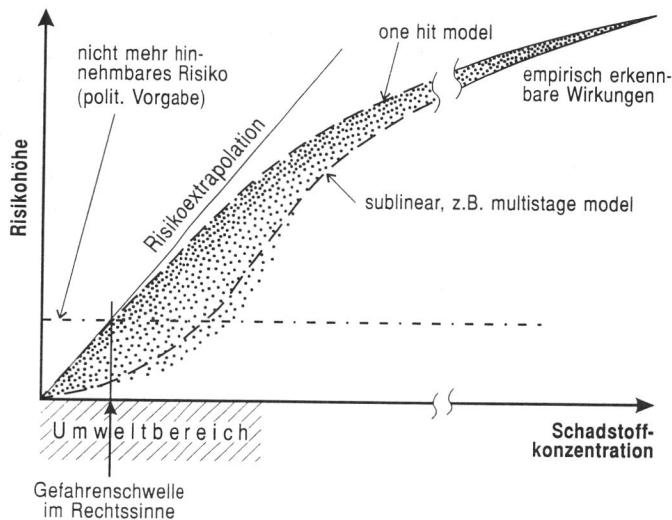


Abb. 4: Ermittlung der Gefahrenschwelle für einen Einzelstoff aus der Dosis-Häufigkeits-Kurve bei vorgegebener Risikohöhe.
Die Dichte der Schattierung entspricht dem Grad der Gewißheit.

In Deutschland wurde die unit risk Methode zur Ableitung von Immissionsstandards erstmalig von einer vom Länderausschuß für Immissionsschutz (LAI) eingesetzten Arbeitsgruppe herangezogen, die ihre Ergebnisse 1992 in Form von „Beurteilungsmaßstäben“ vorlegte (LAI [1992], Teil III):

Die Logik des für die Aufstellung der Beurteilungsmaßstäbe von der Arbeitsgruppe entwickelten „Synthesemodells“ (LAI [1992], T. III, S. 132 ff) soll anhand von Abb. 5 erläutert werden. Das Modell ist so angelegt, daß ein politisch beliebig vorgebares Gesamtrisiko (von z. B. 1 : 2.500) von der Summe aller zugelassenen Einzelstoffrisiken nicht ausgeschöpft wird und daß es immer möglich ist, weitere bislang unerkannte Schadstoffe zu berücksichtigen. Letzteres ist nur möglich, wenn die zugelassenen Risikobeträge der einzelnen Schadstoffe eine systematisch abnehmende Folge (z. B.: $\frac{1}{2}$, $\frac{1}{4}$, $\frac{1}{8}$ usw.) bilden.

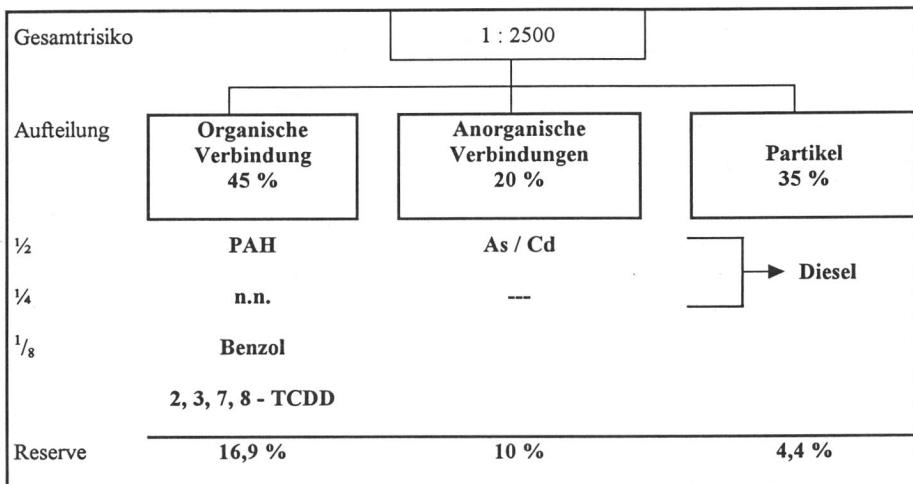


Abb. 5 Synthesemodell

Neben der vorausgesetzten Additivität der Einzelrisiken, die in der Tat vorliegen dürfte (LAI [1992], T. III, S. 68), bedarf das Modell zweier Festlegungen, um umweltpolitisch brauchbar zu sein.

a) Verteilung der Schadstoffe auf die Folge der Risikobeiträge.

Hierbei wurde pragmatisch eine Differenzierung nach chem.-physik. Gesichtspunkten vorgenommen. Außerdem erhielten die heute bedeutendsten Schadstoffe die höchsten möglichen Beiträge.

Es ist keineswegs rational, allen Schadstoffen den gleichen Risikobeitrag zuzustehen, denn die zur Emission führenden Prozesse sind von unterschiedlichem Nutzen für die Gesellschaft. Das drückt sich darin aus, daß es offenbar schwerer durchsetzbar und teurer ist, den Kfz-Verkehr von Verbrennungsmotoren auf andere, umweltfreundlichere Antriebsaggregate umzustellen, als im Bauwesen auf Asbest zu verzichten. Alternativ könnte man auch die Verteilung der Risikobeiträge auf die verschiedenen Schadstoffe bei gegebenem Gesamtrisiko dadurch möglichst effizient gestalten, daß man die einzelnen Immissionen um so stärker reduziert, je weniger dies kostet. Jedenfalls läßt das Modell an dieser Stelle dem politischen Gestaltungswillen ebenso Raum wie bei der

b) Vorgabe des Gesamtrisikos.

Die Arbeitsgruppe des LAI hat unter Hinweis auf das z. Z. bestehende Risikoverhältnis von $80 : 15 = 5,3$ zwischen Ballungsräumen und ländlichen Gebieten für eine Risikominderung von 1/1.000 auf 1/2.500 (und damit immer noch auf das Doppelte der ländlichen Gebiete) plädiert.

Die konkreten Bewertungsmaßstäbe sind diejenigen Konzentrationswerte der einzelnen Schadstoffe, die bei 70-jähriger Exposition gerade zu dem im Synthesemodell „zugeteilten“ Einzelstoffrisiko führen. Man hat also für den Stoff X von der Beziehung

$$\text{Risikoanteil (X)} = \text{unit risk (X)} * \text{Beurteilungswert (X)}$$

oder

$$\text{Beurteilungswert (X)} = \text{Risikoanteil (X)} / \text{unit risk (X)}$$

auszugehen, was für den Dieselruß (mit $1/2.500 = 4 * 10^{-4}$) zu

$$\text{Beurteilungswert (Diesel)} = \frac{4 * 10^{-4} * 0,35 * 3/4}{7 * 10^{-5}} = 1,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$$

führt.

Tabelle 3 zeigt die für die Gesamtrisiken 1/1.000, 1/2.500 und 1/5.000 berechneten Beurteilungswerte aller von der Arbeitsgruppe betrachteten Schadstoffe im Verhältnis zu den heutigen Immissionen. Man erkennt, daß erst die Vorgabe eines Gesamtrisikos von 1/2.500 eine Verbesserung der Verhältnisse in den Ballungsgebieten gegenüber dem Ist-Zustand induziert.

Tabelle 3 Beurteilungsmaßstäbe für verschiedene Gesamtrisiken im Vergleich zur heutigen Immissionsbelastung (LAI [1992], T. III, S. 140)

Schadstoffe	Belastung in Bal- lingsgebieten max. gemittelt	Beurteilungsmaßstäbe für var. Gesamtrisiko			Belastg. ländl. Geb. gemittelt	Einheit
		(1:1000)	(1:2500)	(1:5000)		
PAH	3	1,8	3,2	1,3	0,6	0,7 ng/m³
Benzol	10	7,2	6,3	2,5	1,3	0,7 µg/m³
Cadmium	5	3,3	4,2	1,7	0,8	0,9 ng/m³
Arsen	20	11	13	5	2,5	2,7 ng/m³
Dieselruß- part.	10	7,2	3,8	1,5	0,8	0,9 µg/m³
Asbest	200	110	220	88	44	38 F/m³

Die Umweltministerkonferenz hat den Bericht des LAI zwar zustimmend zur Kenntnis genommen, aber sich zu einer Markierung der Gefahrenschwelle im Kontinuum des kanzerogenen Risikos nicht entschließen können.

2.3.3 Lücken in der Datenbasis

Versucht man die vorstehend skizzierten Verfahren der Grenzwertbestimmung in konkreten Fällen anzuwenden, so stößt man in der Regel, auch bei schon seit langem gewerbllich genutzten Verbindungen - gleich ob Schwellenwertstoffe oder nicht - auf erhebliche Datenlücken. Zur Erläuterung und vielleicht Erklärung hier einige Zahlen. 1927 umfasste die Liste der „wichtigsten Chemikalien“ im „Taschenbuch für den praktischen Chemiker“ (HÜTTE [1927]) 526 anorganische und 345 organische, zusammen also 871 Verbindungen. Bis 1938 hatten einige einschlägig tätige Hochschullehrer immerhin schon „... für mehr als 100 Schadstoffe Grenzwerte am Arbeitsplatz vorgeschlagen“ (HENSCHELER [1996]), die sich

auf Beobachtungen am Arbeitsplatz oder in Expositionsversuchen, sowie auf Tierversuche gründeten. Heute umfaßt die MAK-Wertliste zwar etwa 600 Substanzen, aber dieser Gruppe wenigstens einigermaßen toxikologisch untersuchter Substanzen stehen 100.000 sogenannte Altstoffe gegenüber, von denen etwa 2 % in Mengen von über 1000 t/a produziert werden. Von diesen 100.000 Altstoffen vermutet der Gesetzgeber in bewährter wirtschaftsliberaler Tradition, daß sie harmlos sind, solange die zuständigen Behörden nicht den Verdacht des Gegenteils erhärten können, wofür diese, mangels eigener experimenteller Forschungskapazitäten und fast ohne Mittel für Forschungsaufträge, wieder auf die Zusammenarbeit mit den Herstellern angewiesen sind (HEBERER et al. [1996]).

Es fehlt also an unabhängigen Untersuchungskapazitäten sowohl für Einzelstoffe (hauptsächlich Altstoffe), wie auch für allgemeine Fragestellungen, etwa über die genetischen Variationen der Metabolisierung oder das Auftreten und die Erkrankung von Subpopulationen mit einem erhöhten Krebsrisiko (EWERS [1990]).

Die biologischen Voraussetzungen der Risikoextrapolation bei den kompletten, genotoxischen Kanzerogenen sind oben geschildert worden, ihr Vorliegen kann für einen konkreten Stoff durch eine tierexperimentelle Studie überprüft werden. Zeigt eine solche Untersuchung auch im Wiederholungsfall, ggf. mit einem anderen Tiermodell, keine deutlich positiven Resultate, genügt sie den üblichen Evidenzkriterien nicht, treten positive Befunde erst bei ausgeprägt zytotoxischen Dosierung auf oder nur bei unphysiologischen Applikationsformen (z. B. Injektion statt Inhalation bei Faserstäuben), so stößt eine quantitative Extrapolation auf große Bedenken.

3. Anwendungen der Toxikologie im Umweltschutz

3.1 Zur Interpretation toxikologischer Aussagen

Die Toxikologie „erklärt“ am Menschen direkt beobachtbare, durch Gifteinwirkung hervorgerufene, klinisch definierte Erkrankungen (z. B. Ersticken nach Kohlenmonoxideinatmung, Krebs) durch biochemische Prozesse auf der zellulären oder subzellulären Ebene (in den genannten Beispielen: Blockierung der für den Sauerstofftransport benötigten Hämoglobinmoleküle, Mutation einer Stammzelle), die ihrerseits nicht immer direkt beobachtbar sind.

Die Toxikologie benutzt also - wie andere (Natur-)wissenschaften auch - ein biochemisches oder zellbiologisches Mikromodell zur Erhellung der klinisch vor allem beobachtbaren und rechtlich allein relevanten Vorgänge auf der Makroebene (Erkrankung oder Tod). Dabei wäre auf dieser Ebene noch zwischen dem individualmedizinischen (ärztlichen) und dem hygienischen oder bevölkerungsmedizinischen Aspekt, den der Epidemiologe beschreibt, zu unterscheiden, jedoch interessiert hier nur der letztere.

Der Übergang von der einen zur anderen Ebene ist methodisch schwierig und kann zu - auch rechtlich - folgenschweren Fehlinterpretationen führen. Auf der Mikroebene kann die Einwirkung des Schadstoffs häufig als chemische Reaktion mit gewissen stofflichen Funktionsträgern in der Zelle (s. obige Beispiele) beschrieben werden. Das Ausmaß der Einwirkung mag dann der Schadstoffkonzentration im Zielorgan proportional sein und kann unter Umständen an der Änderung geeigneter klinisch-chemischer Parameter abgelesen werden. Die *Auswirkung* dieser Mikroprozesse auf die Makroebene, d. h. auf die Gesundheit, ist aber bei vielen Stoffen in niedrigen Konzentrationen *nicht dosisproportional, sondern „Null“*. Ein Mensch, dessen Atmung schon bei Blockierung eines einzigen Hämoglobinmoleküls zusammenbrechen würde, wäre gar nicht lebensfähig. Vielmehr haben gerade die lebenswichtigen Funktionssysteme des Organismus im Laufe der Evolution besondere Sicherheitsreserven entwickelt. Daher sind für die meisten Stoffe (Ausnahme z. B.: komplette Kanzerogene) Wirkungsschwellen möglich, die klinisch-chemischen Parameterwerte können sich infolge der Exposition ändern, bleiben aber im Normalbereich. Dies sollte dann Vorsorgemaßnahmen auslösen, stellt aber noch keine Gefahr da.

Eine weitere Erschwernis für den Schluß von der Mikro- auf die Makroebene liegt in der Tatsache, daß qualitativ ganz verschiedene Mikroprozesse die gleiche klinische Symptomatik hervorrufen können, so kann eine Leberzirrhose infektiös oder durch eine chronische Vergiftung mit Alkohol oder verschiedenen gewerblichen Chemikalien bedingt sein. Nur selten sind die Zusammenhänge zwischen dem biochemischen Mechanismus und der klinischen Symptomatik so klar wie etwa im Falle der Kohlenmonoxidvergiftung.

Bei der rechtlichen Würdigung der toxikologischen Untersuchung von Umweltchemikalien müssen die Unterschiede zwischen Aussagen über Prozesse auf der Mikroebene und Effekte auf der Makroebene beachtet werden. Um es zugesetzt auszudrücken:

Der grundgesetzlich gesicherte Anspruch auf körperliche Unversehrtheit schützt nicht jede einzelne Körperzelle und die Aussagen, *ein* Molekül, Strahlungsquant oder Asbestteilchen könne die kanzerogene Transformation einer Zelle bewirken oder jedes eingeatmete Kohlenmonoxidmolekül könne ein Molekül des roten Blutfarbstoffes für den Sauerstofftransport blockieren, sind zwar auf der Mikroebene richtig, aber rechtlich erst bedeutungsvoll, wenn daraus Aussagen über das expositionsbedingte Geschehen auf der Makroebene, etwa über Gesundheitsschäden durch Luftverunreinigungen, abgeleitet werden können.

Diese Aussagen erscheinen grundsätzlich in Form einer Beziehung zwischen Dosis (bzw. Konzentration) und Effekt oder Häufigkeit.

Die *Dosis-Effekt-Beziehung*, wie in Tab. 1, beschreibt, welche zunehmend schwereren Effekte bei wachsender Dosis auftreten. Sie ist mehr qualitativer Natur und grundsätzlich am Individuum beobachtbar. In der regulatorischen Toxikologie dient sie hauptsächlich der Festlegung des „kritischen Effekts“, d. h. derjenigen adversen (krankheitswertigen) Reaktion, die bei wachsender Konzentration als erste auftritt. Auf die gesellschaftliche und damit historische Bedingtheit von „advers“ oder „krankheitswertig“ wurde schon im ersten Kapitel hingewiesen (Vgl. auch den Beitrag von SCHIMMELPFENNIG). Der Übergang vom qualitativ beschreibenden Krankheitsbegriff zur Messung physiologischer oder klinisch-chemischer Parameterveränderungen (Referenzwerte, Normalbereich) fokussiert das Problem zwar auf die Beantwortung der Frage, welche Wertebereiche als krankhaft zu betrachten sind, benötigt aber ebenfalls eine ärztliche Bewertung der Befunde. Sobald jedoch ein wissenschaftlicher Konsens über eine solche Einstufung vorliegt, ermöglicht sie eine quantifizierte und rationellere Überwachung der gesundheitlichen Auswirkungen von Umweltbelastungen („Human-Biomonitoring“).

Die für den kritischen Effekt aufgenommene *Konzentrations-Häufigkeitskurve* (dose-response relationship) gibt den Prozentsatz der Exponierten, der bis zu dem im Argument genannten Konzentrationswert mit diesem Effekt reagiert. Sie ist also eine nur auf der

Populationsebene, jedoch nicht für das Individuum konstruierbare Kurve. Im Falle der Schwellenwertstoffe hat sie die bekannte S-förmige Gestalt. Unter der vereinfachten Voraussetzung, daß jeder Mensch unterhalb seines individuellen Schwellenwertes gar nicht, darüber jedoch voll mit dem kritischen Effekt reagiert, ergibt sich dieser Kurvenverlauf aus dem Vorliegen einer einfachen oder logarithmischen Normalverteilung der Schwellenwerte in der Population, die Kurve ist dann vollständig durch die Lage des Medians der Schwellenwerte und deren genetisch bedingter Variationsbreite in der Bevölkerung bestimmt. Epidemiologisch überprüfbar ist in der Bevölkerung nur der zentrale Bereich der Dosis-Häufigkeitskurve, wie oben schon angedeutet. Von den verbleibenden Randbereichen ist der obere der unempfindlichen Personen regulatorisch ohne Belang, während der untere, die empfindlichen Bevölkerungssteile repräsentierende Bereich durch geeignete Extrapolationsfaktoren berücksichtigt werden muß. Die für die Rechtskräftigkeit so abgeleiteter Grenzwerte nötige Evidenz der Extrapolation gründet sich auf die Übertragung der in der Pharmakologie gewonnenen Erkenntnisse zur genetischen Variabilität der Fremdstoffmetabolisierung beim Menschen.

Geht man davon aus, daß ein konstanter, d. h. von der Noxenkonzentration unabhängiger Bruchteil der initiierten Zellen zum Tumor führt, dann übertragen sich die Aussagen des Ein-Treffer-Modells (s. o. Abb. 3) von der Mikro- auf die Makroebene und es gibt einen linearen Zusammenhang zwischen Tumorhäufigkeit und Exposition (Konzentration * Zeit). Dies steht in Übereinstimmung mit vielen Arbeitsplatzstudien und berechtigt zur linearen Extrapolation in epidemiologisch kaum oder gar nicht zugänglichen Bereichen der typischen Umweltexpositionen (vgl. dazu neuerdings WICHMANN, [1998], S. 158).

Nachdem der Gefahrenbegriff im Entwurf eines Umweltgesetzbuches rechtswissenschaftlich in das Risikokonzept eingeordnet worden ist, sollte konsequenterweise auch die Evidenz der Risikoabschätzung, die auf dem Mikromodell des seinem Wesen nach stochastischen Prozesses der Krebsentstehung beruht, als hinreichend zur Ableitung von Grenzwerten angesehen werden (vgl. a. SALZWEDEL bei FISCHER [1996], S. 61).

Bei kanzerogenen Stoffen liefert die Risikoextrapolation lediglich eine Aussage über das mittlere Individualrisiko in der untersuchten Bevölkerung (LAI [1992], T. III, S. 17). Aus der Arbeitsmedizin ist bekannt, daß genetisch bedingte Metabolisierungsunterschiede zu

einem individuell höheren oder geringeren Krebsrisiko bei gleicher Exposition führen können, ohne daß das Ausmaß dieser Variation in der Bevölkerung derzeit angegeben werden könnte (EWERS [1990]).

Eine zusätzliche Erschweris epidemiologischer Untersuchungen zur umweltbedingten Kanzerogenese stellen die Jahrzehnte währenden Latenzzeiten zwischen Expositionsbeginn und Tumormanifestation dar, da der Mensch in diesen Zeiträumen einer Vielzahl konkurrierender teils verhaltens-, teils umweltbedingter Einflüsse ausgesetzt ist. Erhöhungen des relativen Risikos, die kleiner als 10 % - 20 % ($RR \leq 1,1 - 1,2$) sind, können vor diesem Hintergrund epidemiologisch i.d.R. nicht nachgewiesen werden. Daher ist es ein wichtiger Fortschritt, daß es jetzt gelungen ist, das Lungenkrebsrisiko der geogenen Radonbelastung von dem des Rauchens und einer beruflichen Asbestbelastung quantitativ zu trennen, wobei sich die Ergebnisse bereits früher vorgelegter Risikoextrapolationen bestätigen (WICHMANN [1998]). Allerdings muß man betonen, daß man hier in beiden Fällen auf Humandaten zurückgreifen kann. Die Quantifizierung des Krebsrisikos aufgrund von Tierversuchen bedarf in jedem Einzelfall der sorgfältigen Diskussion.

Das gleiche gilt von Tests zur qualitativen Erkennung des toxischen Potentials (z. B. Mutagenität, Kanzerogenität, Teratogenität, Immunitoxizität, Allergisierung) nicht oder unzureichend untersuchter Stoffe. Da diese Tests zur Steigerung der Empfindlichkeit (Vermeidung falsch negativer Ergebnisse) und im Interesse ihrer einfachen Handhabbarkeit mit extremen Mikrosystemen, z. B. seit vielen Generationen isolierten Zelllinien, arbeiten, bedarf die Interpretation ihrer Ergebnisse im Hinblick auf die klinische Relevanz für den Menschen ebenfalls großer interdisziplinär strukturierter Erfahrung, die am besten in entsprechend zusammengesetzten Fachkommissionen organisiert wird.

Die Evidenz solcher Expertenaussagen wird in der juristischen Literatur - wie auch umgangssprachlich - durch eine Wahrscheinlichkeit ausgedrückt (vgl. die „hinreichende Wahrscheinlichkeit“ in der Gefahrendefinition und Tab. 4.

Tab. 4 Stufen der Gewißheit. Quelle: Kalkar-Urteil des BVerfG zitiert nach SALZWEDEL [1992] und eigene Ergänzungen. Erläuterungen im Text.

Stufen der Gewißheit	Beispiele
(a) Absolute Gewißheit	Mathematische Sätze (synthetische Urteile a priori)
(b) Gewißheit nach dem gegenwärtigen Stand von Naturwissenschaft und Technik	Naturgesetze, speziell Mechanismus der Transformierung von Stammzellen in Krebszellen
(c) Von der Mehrzahl der Fachleute für gewiß gehalten	Lungenkrebs durch Passivrauchen. Bereits bewährte Hypothesen.
(d) Von einer Minderheit der Fachleute für gewiß gehalten	Herzinfarkt durch Straßenlärm. Bereich der erfahrungsgeleiteten Hypothesenentwicklung
(e) Völlig ungewiß bleiben Aussagen über Vorgänge jenseits der Grenzen des menschlichen Erkenntnisvermögens.	„Jenseits der Schwelle praktischer Vernunft“

Das BVerfG differenziert nur zwischen Aussagen von Typ (b) und (e), in der Tat dürften mathematische Aussagen als solche rechtlich auch nicht strittig sein. Es bleibt offen, ob im Falle (e) die heutigen Grenzen des Erkenntnisvermögens gemeint sind oder die prinzipiellen Schranken i.S. des „ignoramus, ignorabimus“. Da jedenfalls die ersten in der Vergangenheit immer wieder hinausgeschoben worden sind, scheint es mir unerlässlich, Aussagen vom Typ (c) und (d) zu berücksichtigen. Dazu gehören auch Urteile über den Geltungsbereich eines wissenschaftlichen Ansatzes. So dürfte heute die Mehrzahl der Toxikologen überzeugt sein, daß die toxischen Erscheinungen auf biochemische und physiologische Prozesse zurückgeführt werden können, während eine noch (?) kleine Gruppe die Mitwirkung psychischer Faktoren betont (s. o. „Toxikopie“). Hier ist jedenfalls der Bereich der *subjektiven Wahrscheinlichkeiten*. Die Zweideutigkeit des umgangssprachlichen Wahrscheinlichkeitsbegriffs wird noch dadurch gesteigert, daß von verschiedenen Graden der subjektiven Wahrscheinlichkeit gesprochen wird. Ein Laie, z. B. ein Richter, wird eine Aussage vom Typ (c) für wahrscheinlicher halten als eine solche von Typ (d), aber der Vertreter einer Minderheitenmeinung mag subjektiv seine Hypothese für mindestens ebenso wahrscheinlich halten wie der Opponent die Mehrheitsmeinung und das Urteil der Geschichte hat oft genug dem ersten recht gegeben. Der Grad der subjektiven Wahrscheinlichkeit hat logisch nichts mit dem Wahrheitsgehalt der intendierten Aussage zu tun, dennoch wird man sich bei Entscheidungen, die demokratisch legitimiert werden müssen, tunlichst an der Mehrzahl der Fachleute orientieren, solange eine Gewißheit nach (b) nicht zu erreichen ist.

Im Gegensatz zu den eben genannten subjektiven Wahrscheinlichkeiten handelt es sich bei den extrapolierten Dosis-Häufigkeitsbeziehungen um *objektive Wahrscheinlichkeiten* (Häufigkeiten), also um naturwissenschaftlich begründete Aussagen über die Wirklichkeit. Wer allerdings bei der Extrapolation auf der Basis arbeitsmedizinischer Befunde oder von Tierversuchen das gleiche Maß an empirischer Überprüfbarkeit erwartet wie bei klinischen Tests der Pharmakologie, verkennt die methodischen Unterschiede zwischen Pharmakologie und Umwelttoxikologie. Die letztere will die Grundlage für die Bewertung langfristiger, aber im Verhältnis zur Chemotherapie oder zum Arbeitsplatz niedriger Expositionen der Bevölkerung mit Umweltchemikalien schaffen. Diese Fragestellung erfordert andere Methoden als die Beurteilung der Wirkung vergleichsweise hochdosierter Arzneimittel oder Gifte: „Da die Wirkung der niedrigen Exposition häufig nicht mehr experimentell erfaßt werden kann, muß zumeist aus Tierversuchen mit weit höherer Dosierung oder den Erfahrungen aus chronischen Vergiftungsfällen *extrapoliert* (Hervorhebung: M. F.) werden. In der klassischen Toxikologie wurden dabei körpereigene Abwehrmechanismen, wie metabolische Entgiftung, dosisabhängige Toxikokinetik, Wirkungsmechanismen und deren Speziesunterschiede nicht berücksichtigt, während die moderne Toxikologie diesen Parametern zur Interpretation der Tierversuche große Bedeutung beimißt“ (GREIM/DEMEL [1996], S. VII).

3.2 Grenzwerte für kanzerogene Luftverunreinigungen?

Im Gegensatz zu Schwellenwertstoffen, bei denen die Prinzipien der Grenzwertsetzung weitgehend geklärt sind, so daß auf nationaler wie EU-Ebene rechtsverbindliche Grenzwerte eingeführt werden konnten, ist dies bei kanzerogenen Luftverunreinigungen nicht der Fall. Die Gründe sind teils rechtlicher, teils politischer Natur und lassen sich anhand der „rechtlichen Bewertung krebszeugender Immissionen“ durch den Unterausschuss „Recht“ (UA-Recht) diskutieren, die dieser anlässlich der Vorlage der oben dargestellten „Bewertungsmaßstäbe“ vorgenommen hat (LAI [1992], T. V).

Die Wurzeln des BImSchG liegen im Gewerberecht, wie es sich im Zuge der Industrialisierung im 19. Jahrhundert entwickelt hat und dementsprechend stehen die emissionsrelevanten gewerblich-industriellen Betriebe als sogenannte genehmigungsbedürftige Anlagen (g. A.) im Zentrum des Gesetzes (FISCHER [1989]). Auf die kanzerogenen Emissionen dieser in

der 4. BImSchV abschließend aufgezählten Anlagen - und damit auf die Frage, ob und wann kanzerogene Emissionen ein Genehmigungshindernis bilden - konzentrieren sich auch die Ausführungen des UA-Recht.

Nachdem einleitend konstatiert ist, daß ein Nullrisiko auch bei kanzerogenen Immissionen vom GG nicht gefordert wird, wird dann aufgrund des BImSchG präzisiert, daß eine g. A., deren Betrieb mit krebserzeugenden Emissionen verbunden ist, nicht genehmigt werden darf, „wenn hierdurch eine relevante Risikoerhöhung für Leben und Gesundheit von Menschen verursacht wird“ (alle Zitate, soweit nicht anders angegeben, aus LAI [1992], T. V).

Beachtet man den Zusammenhang von der Emission über die Ausbreitung zur Immission, so kann man über die Relevanz der zu erwartenden Risikoerhöhung entweder (1) durch einen Vergleich der Immissionen mit Grenzwerten für kanzerogene Luftschadstoffe (etwa in Höhe der „Bewertungsmaßstäbe“) entscheiden und die Genehmigung von der Einhaltung dieser Grenzwerte abhängig machen oder (2) die Emission im Genehmigungsverfahren von vornherein so begrenzen, daß eine *relevante* Risikoerhöhung im Normalfall nicht zu erwarten ist.

(1) Solche Grenzwerte seien „... rechtlich problematisch [ohne nähere Begründung] und ... derzeit nicht zu empfehlen.“ Dahinter steht wohl die damals noch offene Diskussion unter führenden Juristen über die Evidenz der Risikoextrapolation (FISCHER [1996]). Diese Diskussion soll hier nicht erneut dokumentiert werden, da sie - jedenfalls soweit man sich auf epidemiologisch fundierte Risikoextrapolationen stützen kann - als naturwissenschaftlich entschieden gelten kann.

(2) Die TA Luft, die zentrale, zur Konkretisierung des BImSchG vor allem für die Genehmigungsbehörden erlassene Verwaltungsvorschrift, wählt für krebserzeugende Stoffe den Weg über Emissionsgrenzwerte als höchstzulässige Stoffkonzentrationen im Abgas (gestaffelt nach 3 Gefährdungsklassen). Diese Werte sind, soweit der Stand der Technik dies erlaubt, zu unterschreiten (Minimierungsgebot), und die Ableitung hat über ausreichend dimensionierte Schornsteine zu erfolgen.

Die Emissionsgrenzwerte sind nun keineswegs über eine (implizite) Ausbreitungsrechnung und Risikoabschätzung an Immissionsgrenzwerte gekoppelt, sondern tragen allein schon infolge der Anwendung des „... nur durch das Verhältnismäßigkeitsprinzip begrenzten Minimierungsgebot(s) ... dem Grundsatz der bestmöglichen Risikovorsorge weitgehend Rechnung.“ Daher ist der UA-Recht der Auffassung, „... daß bei Erfüllung der genannten Anforderungen durch die verbleibenden Emissionen [und die daraus resultierenden Immissionen] krebserzeugender Stoffe in der Regel kein als schädliche Umwelteinwirkung zu wertendes [d. h. kein relevant erhöhtes] Lebens- oder Gesundheitsrisiko hervorgerufen wird“ [Ergänzungen: M. F.].

Genehmigungssituationen können aber von der Regel abweichen, sei es, daß neben den Schornsteinen noch andere Emissionsstellen vorliegen, daß in der fraglichen Umgebung bereits eine hohe Immissionsvorbelastung aus anderen Quellen existiert oder ungünstige Ausbreitungsbedingungen herrschen. In solchen Fällen muß sich die Genehmigung an einer umwelthygienischen Bewertung der zu erwartenden Immissionssituation orientieren („Sonderfallprüfung“) und dafür seien generell Beurteilungsmaßstäbe „... anzustreben.“ Der UA-Recht weist in diesem Zusammenhang darauf hin, daß es nicht genügt, die Risiken kanzerogener Immissionen zu ermitteln, sondern daß Entscheidungen auch eine *Risikobewertung* voraussetzen: „Der Vorschriftengeber müßte ... einen Risikowert festlegen, bei dessen Einhaltung ... von einer Sonderfallprüfung abgesehen werden kann.“ Nach dieser stillen Aufforderung an den Vorschriftengeber, letztlich also an die Politik, die Verantwortung für die Festlegung eines zumutbaren Risikos zu übernehmen, wird zustimmend auf den Risikovorschlag der LAI-Arbeitsgruppe (s. o. 2.3.2) hingewiesen, die Risiken von 1 : 1000 bzw. 1 : 5000 markierten dabei die „... äußersten Grenzen ...“ des Beurteilungsspielraums, der bei der Sonderfallprüfung besteht.

Eine Begründung gerade dieser Werte wird allerdings nicht gegeben - dazu ist der Jurist genau so wenig in der Lage wie der Naturwissenschaftler. Das zumutbare Risiko durch krebserregende Luftverunreinigungen könnte nur politisch festgelegt werden. Das von der LAI-Arbeitsgruppe „Bewertungsmaßstäbe“ entwickelte Modell ist auch so ausgelegt, daß es die mit einem *vorgegebenen Gesamtrisiko* vereinbaren Maximalimmissionen der einzelnen Kanzerogene zu berechnen gestattet. Gerade für den Hauptemittenten dieser Schadstoffe, die Kraftfahrzeuge, setzt das BImSchG neben Emissionsgrenzwerten (n. § 38 (1))

auch gewisse „Konzentrationswerte“ (§ 40 (2)) zu Regulationszwecken voraus. In der Tat hat die Bundesregierung in der 23. BImSchV zum Schutz der Menschen in Gebieten, „in denen besonders hohe, vom Verkehr verursachte Immissionen“ zu erwarten sind, Konzentrationswerte (im Jahresmittel) für luftverunreinigende Stoffe, außer Stickoxiden, auch Benzol ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) und Dieselruß ($8 \mu\text{g}/\text{m}^3$), festgelegt. Dies sind allerdings keine Grenz-, sonder *Prüfwerte*, bei deren Überschreitung die örtliche Straßenverkehrsbehörde unter Berücksichtigung der Verkehrsbedürfnisse zu prüfen hat, ob durch Beschränkung, Verbot oder Umlenkung des Verkehrs Abhilfe geschaffen werden könnte (§ 40 (2) BImSchG). Es ist zunächst schwer verständlich, warum hier, wo es um die Abwehr von Krebskrankungen geht, nur Prüfwerte gesetzt werden, die keinerlei drittschützende Wirkung für die Anwohner stark befahrener Straßen haben, während auf die Einhaltung der Grenzwerte für Schwellenwertstoffe ein Rechtsanspruch besteht, obwohl die Schadensfolgen in diesen Fällen gesundheitlich marginal und reversibel sind. Der Rechtsgrundsatz, wonach sich die Eintrittswahrscheinlichkeiten umgekehrt verhalten sollen wie die Schadensfolgen (LAI [1992], T. V, S. 8), dürfte hier wohl verletzt werden. (Die Wahrscheinlichkeit, infolge einer lebenslangen Dieselrußbelastung in Höhe von $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ an Lungenkrebs zu erkranken, beträgt $5,6 \cdot 10^{-4}$, der Prozentsatz der beim Grenzwert eines Schwellenwertstoffes noch reagierenden Personen dürfte unter einem Prozent liegen, also ein Verhältnis der Eintrittswahrscheinlichkeiten wie $6 : 100$. Die Schadensfolge für eine empfindliche Person nach vorübergehender Exposition am Grenzwert ist eine leichte Erkrankung von ca. 1 Tag, dies mag sich einige Male im Leben wiederholen, also einige Krankheitstage im ganzen Leben. Demgegenüber verliert der an Krebs Erkrankte außer den Jahren der Erkrankung noch einige Jahre durch verfrühten Tod, überschlägig ca. 10 Jahre, d. h. mehrere tausend Tage. Selbst ohne Berücksichtigung der Leidensschwere ist das Verhältnis der Schadensfolgen etwa $1 : 1000$, d.h. gemessen an den Schadensfolgen ist eine Dieselrußkonzentration von $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ viel zu hoch).

Allerdings müssen wir nun die Frage stellen, was sich ändern würde, wenn statt des Prüfwertes ein verbindlicher Grenzwert von $8 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Dieselruß (oder gar $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nach dem Vorschlag der Arbeitsgruppe) gesetzt würde. Die betroffenen Anwohner könnten wohl eine Sperrung ihrer Straße für Dieselfahrzeuge (zunächst Lkws, Busse) durchsetzen. Aber so lange der gesamte Kfz-Verkehrsstrom in einer Stadt nicht reduziert werden kann, verschmieren Verkehrsumlenkungen die Schadstoffwolke nur über ein größeres Gebiet, werden in Großstädten mehr Menschen exponiert, die Gesamtzahl der Erkrankungen kann in ungünstigsten Falle sogar steigen. Mittelfristig kann - nicht zuletzt unter dem Druck von

Grenzwerten - die Emission des einzelnen Fahrzeugs zwar gesenkt werden, aber in der Vergangenheit hat die Steigerung der Verkehrsdichte solche technischen Verbesserungen immer wieder wettgemacht.

Entscheidend für die Beantwortung der Frage, ob man Immissionsgrenzwerte für die primär verkehrsbedingten Kanzerogene Dieselruß, Benzol und polzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe setzen sollte, muß m. E. die Betrachtung der Effektivität und Effizienz einer solchen regulatorischen Politik sein. Dazu müssen Umwelt- und Sozialverträglichkeit des Verkehrssystems insgesamt in's Auge gefaßt werden (FISCHER [1995]). Dann steht die Emission kanzerogener Stoffe sicher nicht an erster Stelle, allein das Infarktrisiko durch Lärm an stark befahrenen Straßen z. B. ist ca. 20-mal höher als das Krebsrisiko, vom Unfallrisiko der Kinder ganz zu schweigen. Noch wichtiger wäre eine auf ein *nachhaltiges Verkehrssystem* gerichtete Strategie, so könnten gleichzeitig durch Substitution der fossilen Treibstoffe oder durch mehr öffentlichen Nahverkehr in den Ballungsgebieten, also dort wo heute die Risiken vorliegen, die fraglichen Emissionen langfristig überhaupt vermieden werden.

Die Einhaltung von Grenzwerten für Verkehrsimmisionen ist sicher mit besonderen, in der Systemstruktur begründeten Schwierigkeiten verbunden. Trotzdem kann auf solche Grenzwerte im Interesse der Gefahrenabwehr nicht verzichtet werden. Zunächst könnte ihr Geltungsbereich jedoch auf die Aufenthaltsräume der anliegenden Gebäude, neben Wohnungen insbesondere Schulen und Kindergärten, beschränkt werden. Diese müßten, ähnlich wie beim Lärm, übergangsweise durch passive Maßnahmen geschützt werden. Zur Finanzierung können Abgaben für die innerstädtische Benutzung besonders emissionsintensiver Fahrzeuge herangezogen werden. Durch die drittschützende Wirkung solcher Grenzwerte wird der öffentliche Druck in Richtung auf ihre Einhaltung und damit auf ein umweltverträglicheres Verkehrssystem verstärkt. Grenzwerte müssen also als Instrumente in einer umfassenden Strategie gesehen werden.

Obwohl der Mensch überwiegend Raumluft atmet, ist deren gesundheitliche Qualität außerhalb der Arbeitsplätze weder im BImSchG noch sonst ein gesetzliches Schutzziel. Wie bereits früher durch Risikoabschätzungen gezeigt (FISCHER [1992]) und inzwischen durch epidemiologische Untersuchungen bestätigt (JÖCKEL et al. [1998], WICHMANN et al.

[1998]) verursachen die Passivrauch- und Radonbelastung mehr Krebsfälle als alle kanzerogenen Schadstoffe in der Außenluft zusammen. Während das Passivrauchen weitgehend und ohne wirtschaftliche Nachteile durch Rauchverbote eliminiert werden kann, erfordert die Reduzierung der geogenen Radonmission in Gebäuden bauliche Maßnahmen (Sohlenabdichtung, Belüftung). Da die Emission erhebliche geographische Variationen aufweist, wären durch Innenraumgrenzwerte in erster Linie die Mieter von Wohnungen, sowie die Nutzer von Kindergärten, Schulen und ähnlichen öffentlichen Einrichtungen in Gebieten mit hoher geogener Belastung zu schützen. Die Grenzwerte können auch bei der Erschließung von Neubaugebieten und bei der Subventionierung privater Sanierungen, wie sie z. B. in den USA und Schweden praktiziert werden, herangezogen werden. Auch hier machen Grenzwerte nur Sinn, wenn sie mit entsprechenden Handlungsprogrammen verbunden werden.

Soweit das BImSchG in Betracht kommt, beschränkt sich der Schutz vor kanzerogenen Luftverunreinigungen bis jetzt auf Emissionsgrenzwerte. Danach müssen die exponierten Bevölkerungsgruppen de facto ein Krebsrisiko hinnehmen, dessen Höhe sich bei gegebener Industrie- und Verkehrsstruktur aus den Auflagen ergibt, die man den Verursachern nach dem Stand der Technik als verhältnismäßig glaubt zumuten zu können. Die Festlegung geschieht durch die Bundesregierung aufgrund von Vorschlägen ihrer zuständigen Fachbehörden und nach „Anhörung beteiligter Kreise“ (§ 51 BImSchG), in denen zwar neben den Verursachern auch die Betroffenen - meist durch Mitarbeiter privater Umweltschutzorganisationen - vertreten sind. Dennoch muß gefragt werden, ob dieses administrative Verfahren geeignet ist, die von einer Mehrheit der Bevölkerung noch hingenommene Obergrenze des Risikos zu bestimmen.

Alternativ kann, gestützt auf das Gefahrstoffrecht, die Verwendung und damit ggf. auch die Emission gefährlicher Stoffe verboten werden - beim Asbest z. B. wurde dies erfolgreich praktiziert. Die geogene Radonmission jedoch kann man nicht verbieten - es gibt aber einen freiwilligen Verzicht auf die Verwendung gewisser mineralischer Rohstoffe, die zu einer erhöhten Strahlenbelastung durch Baustoffe führen könnte. Weder Tabakerzeugnisse noch die Nebenprodukte von Verbrennungsprozessen, unter denen sich eine Reihe wichtiger krebserzeugender Luftverunreinigungen befindet, fallen jedoch unter das Gefahrstoffrecht, das rechtssystematisch auch nicht für den medienbezogenen Umweltschutz konzipiert ist.

Letztlich bleibt die Gefahrenabwehr auf medienbezogene Immissionsgrenzwerte angewiesen.

4. Zusammenfassung

Grenzwerte entstehen durch die gesellschaftliche Bewertung wissenschaftlich eruierten Zusammenhangs zwischen Schadstoffbelastung und Erkrankung. Während dieses Zusammenwirken bei den Schwellenwertstoffen keine grundsätzlichen Probleme aufwirft, ist es bei den kanzerogenen Schadstoffen unbefriedigend. Obwohl inzwischen geklärt ist, daß bei den letzteren tatsächlich keine Schwelle existiert und von juristischer Seite das Verhältnis von Gefahr und Risiko geklärt wurde, ist bis heute keine Festlegung von Grenzwerten für kanzerogene Luftverunreinigungen erfolgt. Dies beeinträchtigt meines Erachtens die Schutzrechte der Betroffenen und gefährdet die Glaubwürdigkeit der Umweltpolitik in einem sensiblen Bereich.

5. Literatur

- ANTWEILER; H. 1978 Grenzwertvorschlag für Schwefeldioxid in BMI [1978], S. 313-315
- BMI 1978 Medizinische, biologische und ökologische Grundlagen zur Bewertung schädlicher Luftverunreinigungen, Umweltbundesamt (Hrsg.) Berlin
- BMU 1987 Auswirkungen der Luftverunreinigungen auf die menschliche Gesundheit Bundesmin. f. Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Bonn
- EWERS, U. 1990 Kanzerogenese - Exposition oder Disposition? in: Ges.z.Förderung der Lufthygiene und Silikoseforschung e.V. (Hrsg.) Umwelthygiene Bd. 22, Düsseldorf, S. 155-175
- FISCHER, M. 1989 Luftreinhaltung zwischen industrieller Revolution und humanökologischem Gleichgewicht in: GLAESER, B. Humanökologie. Westdeutscher Verl. Opladen, S. 225-252
- FISCHER, M. 1992 Kanzerogene Luftschadstoffe und ihre Bedeutung für die Krebsmortalität. BGesundbl. 35, S. 184-189
- FISCHER, M. (Hrsg.) 1994 Krebsgefährdung durch künstliche Mineralfasern, bga Schriften 4/94 Medizin Verl. München
- FISCHER, M. 1995 Beurteilung kanzerogener Luftschadstoffe in: Min. f. Arb. Ges. u. Soz. (Hrsg.) Gesundheitliche Risiken durch den Kfz-Verkehr, S. 100-104, Stuttgart
- FISCHER, M. 1996 Vergleich und Bewertung des Krebsrisikos durch Luftverunreinigungen in: GROHMANN, A (Hrsg.) Transparenz und Akzeptanz von Grenzwerten am Beispiel des Trinkwassers. UBA Ber. 6/96, Berlin, S. 54-77
- GREIM, H. und DEML, E. 1996 Toxikologie VCH Weinheim ...
- HEBERER, H., ELSTNER, P., ROSSKAMP, E. 1996 Kohlenwasserstoff-Lösemittel (KWL), Anhörung BgVV/UBA 17-18.04.96 Bundesgesundhbl. Bd. 40, S. 166-168
- HENSCHLER, D. 1996 Ableitung von Grenzwerten für Stoffe am Arbeitsplatz in: GROHMANN. A. (Hrsg.) Transparenz und Akzeptanz von Grenzwerten am Beispiel des Trinkwassers UBA Ber. 6/96, Berlin, S. 88-93
- HEINZOW, B. 1992 Pentachlorphenol in: WICHMANN, SCHLIPKÖTER, FÜLGRAFF (Hrsg.) Handb. d. Umweltmedizin VI-4, ecomed Verl. Landsberg.
- HÜTTE 1927 Taschenbuch für den praktischen Chemiker² Verl. W. Ernst & Sohn, Berlin
- ISING, H., BABISCH, W., GÜNTHER, T., KRUPPA, B. 1997 Risikoerhöhung für Herzinfarkt durch chronischen Lärmstreuß, Z.f. Lärbekämpfung Bd. 44, S. 1 - 7
- JÖCKEL, K.H., BRÜSKE-HOHLFELD, I., WICHMANN, H.E. 1998 Lungenkrebsrisiko durch berufliche Exposition, ecomed Verl. Landsberg, S. 259

JÜDT-DUVE, U., JÜDT, N. 1993 PCP nicht nur in Holzschutzmitteln, Vorsatz Verl. Karlsbad

KLOEPFER, M., REHBINDER, E., SCHMIDT-ASSMANN, E. 1990 Umweltgesetzbuch - Allgemeiner Teil, UBA Berichte 7/90 E. Schmidt Verl. Berlin

KRAUSE, C. et al. 1991. Wohn-Innenraum: Raumluft, Umwelt-Survey, Bd. IIIC, WaBoLu-Hefte 4/1991, Berlin

LAI (Länderausschuß für Immissionsschutz) 1992 Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen, Düsseldorf

v. LERSNER, H. 1996. Risiko und Gefahren aus juristischer Sicht in: GROHMAN, A. (Hrsg.) Transparenz und Akzeptanz von Grenzwerten am Beispiel des Trinkwassers, UBA-Ber. 6/96, Berlin, S. 31-36

MOHL von, R. 1844 Die Polizei = Wissenschaft nach den Grundsätzen des Rechtsstaates², Tübingen

OLD, L.J. 1996 Immuntherapie gegen Krebs in: Spektrum d. Wiss., Spezial 5, Heidelberg, S. 77-84

PRESSCOTT, D.M., FLEXER, A.S. 1990 Krebs Spektrum Verlagsg. Heidelberg

PREUSS, S. 1996 Alles nur Einbildung? Polit. Ökologie 47, S. 29-32

SAGUNSKI, H. 1996 Richtwerte für die Innenraumluft: Toluol Bundesgesundhbl. Bd. 39, S. 416-421

SEIDEL, H.J. 1996 Umweltmedizin, G. Thieme Verl. Stuttgart, New York

SEIFERT, B. 1996 Richtwerte für die Innenraumluft BGesundhbl 39, Nr. 11, S. 413 und Basisschema S. 422-426

SRU 1996 Umweltgutachten, Wiesbaden

STROETMANN, C. 1990 Abwägen zwischen Risiko und Nutzen: eine politische Aufgabe, Nachr. Chem. Tech. Lab 38, Nr. 1, S. 87

WAHL, R. 1995 Risikoabschätzung aus juristischer Sicht in: Min f. Arb. Ges. Soz. (Hrsg.) Gesundheitliche Risiken durch den Kfz-Verkehr. Gesundheitspolitik 33, Stuttgart, S. 25-31

WAHRENDORF, J., BECHER, H. 19990 Quantitative Risikoabschätzungen für ausgewählte Umweltkanzerogene UBA-Ber. 1/90, Berlin

WEINBERG, R.A. 1987 Molekulare Grundlagen von Krebs in: Krebs-Tumoren, Zellen, Gene, Spektrum Verl. Heidelberg, S. 66-77

WEINBERG, R.A. 1996 Wie Krebs entsteht in: Spektrum d. Wiss., Spezial 5, Heidelberg,
S. 7-17

WICHMANN, H.E. et al. 1998 Lungenkrebsrisiko durch Radon in der Bundesrepublik
Deutschland (West) ecomed Verl. Landshut

WILHELM, M., EWERS, U. 1992. Blei in: WICHMANN, SCHLIPKÖTER, FÜLGRAFF
(Hrsg.) Handb. d. Umweltmedizin VI-3, S. 22, ecomed Verl. Landsberg.

Autorenverzeichnis

Fischer, Manfred Dr., Dir.u.Prof. a.D.
Brentanostr. 42, 12163 Berlin

Kalberlah, Fritz Dr.,
Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG),
Werderring 16, 79098 Freiburg

Knoth, Wilhelm, Dr.
Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene,
Corrensplatz 1, 14195 Berlin

Koss, Günther, Prof. Dr.
Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales (BAGS)
Amt G, Tesdorpfstr. 8, 20148 Hamburg

Mailahn, Wolfgang, Dr.
Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene,
Corrensplatz 1, 14195 Berlin

Neus, Hermann, Dr.
Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales (BAGS)
Amt G, Tesdorpfstr. 8, 20148 Hamburg

Ollroge, Inga, Dr.
Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales (BAGS)
Amt G, Tesdorpfstr. 8, 20148 Hamburg

Pribyl, Josef, Dr.
Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene,
Corrensplatz 1, 14195 Berlin

Oltmanns, Jan, Dr.
Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG),
Werderring 16, 79098 Freiburg

Rotard, Wolfgang, Prof. Dr.
Technische Universität Berlin, Institut für Technischen Umweltschutz, Fachgebiet
Umweltchemie, Sekretariat KF 3, Straße des 17. Juni 135, 10623 Berlin

Schimmelpfennig, Wolfgang, Prof. Dr. med.
Umweltbundesamt, Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene,
Corrensplatz 1, 14195 Berlin

Schümann, Michael, Dr.
Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales (BAGS)
Amt G, Tesdorpfstr. 8, 20148 Hamburg

Wichmann, H.-Erich, Prof. Dr. Dr.
GSF-Institut für Epidemiologie
Ingolstädter Landstr. 1, 85764 Neuherberg

**Schriftenreihe des Vereins für
Wasser-, Boden- und Lufthygiene e.V.**

- Nr. 1*: Stoeff: Chemische und physikalisch-chemische Fragen der Wasserversorgung
- Nr. 2*: Meinck: Englisch-deutsche und deutsch-englische Fachausdrücke aus dem Gebiete der Wasserversorgung und Abwasserbeseitigung
- Nr. 3*: Kisker: Die Überwachung der Grundstückskläranlagen
- Nr. 4*: Kolkwitz: Ökologie der Saproben
- Nr. 5*: Beger: Leitfaden der Trink- und Brauchwasserbiologie
- Nr. 6*: Meinck/Stoeff/Weldert/Kohlschütter: Industrie-Abwässer
- Nr. 7*: Lüdemann: Die Giftwirkung des Mangans auf Fische, Krebse und Fischnährtiere
- Nr. 8*: Büsscher: Untersuchungen über den Aufwuchs in Was serbecken und seine Bekämpfung mit Kupfersulfat
- Nr. 9*: Meinck/Thomaschk: Untersuchungen über den anaeroben Abbau von Viskoseschlamm
- Nr. 10*: Beyreis/Heller/Bursche: Beiträge zur Außenlufthygiene
- Nr. 11*: Steinkohlenflugasche
- Nr. 12*: Bethge/Löbner/Nehls/Kettner/Lahmann: Außenlufthygiene. 1. Folge
- Nr. 13*: Bethge/Büsscher/Zinkernagel/Löbner: Außenlufthygiene. 2. Folge
- Nr. 14a*: Kruse: Einheitliche Anforderungen an die Trinkwasser beschaffenheit und Untersuchungsverfahren in Europa
- Nr. 14b*: Einheitliche Anforderungen an die Beschaffenheit, Untersuchung und Beurteilung von Trinkwasser in Europa
- Nr. 15*: Löbner: Ergebnisse von Staubniederschlagsmessungen an verschiedenen Orten Deutschlands
- Nr. 16*: Naumann/Heller: Probleme der Verunreinigung von Grund- und Oberflächenwasser durch Mineralöle und Detergentien. Luftverunreinigung und Abhilfemaßnahmen
- Nr. 17*: Aurand/Delius/Schmier: Bestimmung der mit Niederschlag und Staub dem Boden zugeführten Radioaktivität (Tropfsammelverfahren)
- Nr. 18*: Naumann: 60 Jahre Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene
- Nr. 19*: Abhandlungen aus dem Arbeitsgebiet des Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene

- Nr. 20*: Sattelmacher: Methämoglobinämie durch Nitrate im Trinkwasser
- Nr. 21*: Vorträge auf der Jahrestagung des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene 1963 in Berlin
- Nr. 22*: Langer/Kettner: Vorträge auf der Jahrestagung des Vereins für Wasser-, Boden- und Lufthygiene 1964 in Köln
- Nr. 23*: Lahmann: Luftverunreinigung in den Vereinigten Staaten von Amerika
- Nr. 24*: Mauch: Bestimmungsliteratur für Wasserorganismen in mitteleuropäischen Gebieten
- Nr. 25*: Lahmann/Morgenstern/Grupinski: Schwefeldioxid-Immissionen im Raum Mannheim/Ludwigshafen
- Nr. 26*: Kempf/Lüdemann/Pflaum: Verschmutzung der Gewässer durch motorischen Betrieb, insbesondere durch Außenbordmotoren
- Nr. 27*: Neuzeitliche Wasser-, Boden- und Lufthygiene
- Nr. 28*: Lahmann: Untersuchungen über Luftverunreinigungen durch den Kraftverkehr
- Nr. 29*: Heller/Kettner: Forschungsarbeiten über Blei in der Luft und in Staubniederschlägen
- Nr. 30*: Meteorologie und Lufthygiene
- Nr. 31*: Die Desinfektion von Trinkwasser
- Nr. 32*: Rattenbiologie und Rattenbekämpfung
- Nr. 33*: Beiträge aus dem Gebiet der Umwelthygiene
- Nr. 34*: Gewässer und Pestizide. 1. Fachgespräch
- Nr. 35*: Kettner: Geruchsbelästigende Stoffe
- Nr. 36*: Durchlässigkeit von Lockersedimenten — Methodik und Kritik
- Nr. 37*: Gewässer und Pflanzenschutzmittel. 2. Fachgespräch
- Nr. 38*: Umweltschutz und öffentlicher Gesundheitsdienst
- Nr. 39*: Schadstoff-Normierung der Außenluft in der Sowjetunion — MIK-Werte und Schutzzonen 1972
- Nr. 40*: Hygienisch-toxikologische Bewertung von Trinkwasser-inhaltsstoffen
- Nr. 41*: Lufthygiene 1974
- Nr. 42*: Immissionssituation durch den Kraftverkehr in der Bundesrepublik Deutschland
- Nr. 43*: Schwimmbadhygiene (vgl. Nr. 58)
- Nr. 44*: Zur Diskussion über das Abwasserabgabengesetz
- Nr. 45*: Siedlungshygiene und Stadtplanung
- Nr. 46*: Gewässer und Pflanzenschutzmittel. 3. Fachgespräch
- Nr. 47*: Dulson: Organisch-chemische Fremdstoffe in atmosphärischer Luft

- Nr. 48*: Chemisch-ökologische Untersuchungen über die Eutrophierung Berliner Gewässer unter besonderer Berücksichtigung der Phosphate und Borate
- Nr. 49*: Lahmann/Prescher: Luftverunreinigungen in der Umgebung von Flughäfen
- Nr. 50*: Oetting: Hydrogeochemische Laboruntersuchungen an Bergmaterialien und einer Hochofenschlacke
- Nr. 51*: Gewässer und Pflanzenbehandlungsmittel IV.
4. Fachgespräch
- Nr. 52*: Aktuelle Fragen der Umwelthygiene
- Nr. 53*: Luftqualität in Innenräumen
- Nr. 54*: Limnologische Beurteilungsgrundlagen der Wassergüte (Kolkwitz-Symposium)
- Nr. 55*: Atri: Schwermetalle und Wasserpflanzen
- Nr. 56*: Zellstoffabwasser und Umwelt
- Nr. 57*: Gewässerschutz — Abwassergrenzwerte, Bioteste, Maßnahmen
- Nr. 58*: Schwimmbadhygiene II
- Nr. 59*: Lufthygiene 1984
- Nr. 60*: Atri: Chlorierte Kohlenwasserstoffe in der Umwelt I
- Nr. 61*: Figge/Klahn/Koch: Chemische Stoffe in Ökosystemen
- Nr. 62*: Chemical Water and Wastewater Treatment
- Nr. 63*: Humanökologie — Umwelt-, Innenraum- und Siedlungshygiene
- Nr. 64*: Boden- und Grundwasserschutz
- Nr. 65*: Umwelthygiene für Ärzte und Naturwissenschaftler
- Nr. 66: Atri: Chlorierte Kohlenwasserstoffe in der Umwelt II 65,00 DM
- Nr. 67: Luftverunreinigung durch Kraftfahrzeuge 48,00 DM
- Nr. 68*: Grundwasserbeeinflussung durch Pflanzenschutzmittel
- Nr. 69: Smogepisoden 58,00 DM
- Nr. 70: Atri: Chlorierte Kohlenwasserstoffe in der Umwelt IV 76,00 DM
- Nr. 71: Haaranalyse in der Medizin und Umwelt 48,00 DM
- Nr. 72*: Legionellen
- Nr. 73: Atri: Nickel — Elemente in der aquatischen Umwelt I .. 54,00 DM
- Nr. 74: Schwermetalle in der Umwelt 54,00 DM
- Nr. 75: Atri: Arsen — Elemente in der aquatischen Umwelt II .. 44,00 DM
- Nr. 76*: Grenzwerte und Risikobetrachtungen in der Umwelthygiene
- Nr. 77*: Landwirtschaftliche Klärschlammverwertung
- Nr. 78: Viren und Plasmide in der Umwelt 58,00 DM
- Nr. 79*: Pflanzenschutzmittel und Grundwasser

Nr. 80:	Biotechnologische In-situ-Sanierung kontaminiert Standorte	58,00 DM
Nr. 81:	Zusatzstoffe für Trinkwasser	48,00 DM
Nr. 82:	Halogenkohlenwasserstoffe in Wasser und Boden	46,00 DM
Nr. 83*:	Bartel/Bartocha/Grohmann/Seidel: Warmsprudelbecken	
Nr. 84:	Nerger: Leichtflüchtige Chlorkohlenwasserstoffe	45,00 DM
Nr. 85:	Marschner: Phytotoxizitätsuntersuchungen an Wildkräutern und einer Kulturpflanze (1992)	46,00 DM
Nr. 86:	Atri/Mezger: Zink — Elemente in der aquatischen Umwelt III (1992)	50,00 DM
Nr. 87:	Hazard: Information und Beteiligung bei Gesundheitsrisiken am Beispiel eines Radonmeßprogramms (1993)	35,00 DM
Nr. 88:	Lärm und Krankheit · Noise and Disease (1993)	70,00 DM
Nr. 89:	Biologische Testverfahren (1993)	82,00 DM
Nr. 90:	Boden- und Grundwasserverunreinigungen aus Punkt- und Flächenquellen (1993)	40,00 DM
Nr. 91:	Legionellen II (1993)	42,00 DM
Nr. 92:	Müller-Wegener u.a.: Pflanzenschutzmittel auswirkungen auf Trinkwassertalsperren	52,00 DM
Nr. 93	Biomonitoring in der Gewässerüberwachung	50,00 DM
Nr. 94	Dunkelberg/Edenharder: Toxikologie und trinkwasserhygienische Bewertung von Pflanzenbehandlungsmitteln	35,00 DM
Nr. 95	Arbeiten aus dem Gebiet der Wasser-, Boden und Lufthygiene	27,00 DM
Nr. 96	Maschke u.a.: Nachtfluglärmwirkungen auf Anwohner	36,00 DM
Nr. 97	Poustka/Schmeck: Gesundheitsschäden bei Kindern durch Tieffliege und andere Umwelteinflüsse	39,00 DM
Nr. 98	Schewe/Kerndorff/Kühn: Mineralölwasserstoffe als Grundwasserkontaminanten	33,00 DM
Nr. 99	Hanel: Schuljugend und laute Musik	38,00 DM
Nr. 100	Transport- und Abbauverhalten von Pflanzenschutzmitteln im Sicker- und Grundwasser	72,00 DM
Nr. 101	Radon und Trinkwasser	42,00 DM
Nr. 102	Trinkwasseranalyse: Qualifikation, Datenerfassung und Darstellung	40,00 DM
Nr. 103	Beiträge zur umwelthygienischen Standardsetzung	32,00 DM
Nr. 104	“Eikmann, Th.; Hoffmann, R.: Stand von Wissenschaft, Forschung und Technik zu siedlungshygienischen Aspekten der Abfallentsorgung und -verwertung. Tagungsband z. Veranstaltung vom 30.8. bis 1.9.1999 in Langen”	69,00 DM

Mit * gekennzeichnete Nummern sind vergriffen.

ISBN 3-932816-32-3