

# Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas

## Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden

### 1 Einleitung

Die Beurteilung von Verunreinigungen der Innenraumluft erfolgt anhand unterschiedlich zu gewichtender Bewertungsmaßstäbe: rechtlich verbindlicher *Grenzwerte*<sup>1</sup>, gesundheitlich begründeter *Richtwerte* bzw. *Leitwerte* oder statistisch ermittelter *Referenzwerte* [1-3]. Die vorliegende Mitteilung beschreibt das derzeit von Behörden herangezogene Verfahren der Festsetzung von Richtwerten für die Innenraumluft in Deutschland.

Auf der Grundlage eines Auftrags der Gesundheitsministerkonferenz [4] erarbeitet die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte, bestehend aus Mitgliedern der Kommission Innenraumlufthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden, bundeseinheitliche Richtwerte für die Innenraumluft. Die Bewertung der Innenraumluftqualität insbesondere im Zusammenhang mit gesundheitlichen Beeinträchtigungen oder Gefährdungen in öffentlichen Gebäuden wie Schulen oder Kindertagesstätten stellt für den umweltbezogenen Gesundheitsschutz nachwievor eine bedeutsame Auf-

gabe dar. Deshalb sieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte es als erforderlich an, auch zukünftig Richtwerte für die Innenraumluft zur Verfügung zu stellen.

Mit der Festlegung von Richtwerten für die Innenraumluft sollen die vorhandenen rechtlichen Vorgaben näher bestimmt werden. Den wesentlichen gesetzlichen Rahmen für die Festsetzung von Richtwerten für Verunreinigungen der Innenraumluft, die aus baulichen Anlagen stammen, liefert das Baurecht in Form der jeweiligen Landesbauordnung. Danach darf von einer baulichen Anlage keine Gefährdung der Gesundheit des Nutzers ausgehen (§ 3 der Musterbauordnung). In diesem Sinn abgeleitete Richtwerte stellen *Gefahrenwerte* dar.

In begründeten Einzelfällen, wenn z. B. aus Quellen in der Nachbarschaft mit einem Eintrag von Schadstoffen in den Innenraum zu rechnen ist, kommen die Vorschriften des Bundes-Immissionsschutzgesetzes zum Tragen. Im Unterschied zur Bauordnung ermöglicht das Immissionsschutzrecht sowohl eine Bewertung auf Basis der Gesundheitsgefährdung als auch unter dem Gesichtspunkt der Gesundheitsvorsorge. Beispielsweise gründen hierauf die einzigen bisher recht-

lich festgeschriebenen Grenzwerte der 2. Bundes-Immissionsschutzverordnung für Tetrachlorethen in der Luft von Räumen, die an Chemisch-Reinigungen angrenzen.

Soweit es sich um Arbeitsplätze in Innenräumen handelt, die nicht gefahrstoffrechtlichen Regelungen unterliegen, muss gemäß Arbeitsstätten-Verordnung (ArbStättV) ausreichend gesundheitlich zuträgliche Atemluft vorhanden sein. Auch hierfür stellen Richtwerte für die Innenraumluft einen wichtigen Beurteilungsmaßstab dar.

Schließlich bieten Richtwerte für die Innenraumluft auch eine wichtige Hilfestellung bei der mietrechtlichen Frage, ob eine Wohnung ohne gesundheitliche Risiken genutzt werden kann.

Obwohl der Innenraum ein wesentliches Lebensumfeld des Menschen darstellt, liegen zur Beurteilung der Innenraumluftqualität insgesamt nur wenige rechtlich bindende Grundlagen vor. Es ist dabei allerdings zu bedenken, dass der überwiegende Teil der Innenräume privat genutzt wird und im Gegensatz zu öffentlichen Räumen eine gesetzliche Regelung für die Innenraumluft in diesen Räumen nicht durchsetzbar ist. Den vielfältigen unterschiedlichen Rahmenbedingungen

<sup>1</sup> Kursiv gekennzeichnete Begriffe sind im Anhang A Begriffe erläutert.

in Innenräumen (Luftwechsel, Raumgrößen, Senkeneffekte, Sekundärkontaminationen u. a.) könnte eine starre Grenzwertfestlegung in der Praxis auch kaum gerecht werden. Mit dem Konzept von Richtwerten wird diese Hürde umgangen.

## 2 Allgemeine Grundlagen

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte sieht es als ein wesentliches Ziel ihrer Arbeit an, bei der Ableitung von Innenraumluftrichtwerten nach einem möglichst einheitlichen und nachvollziehbaren Verfahren vorzugehen. Zur Umsetzung hatte die Ad-hoc-Arbeitsgruppe eine Definition der Richtwerte für die Innenraumluft festgelegt und ein sogenanntes Basisschema für deren Ableitung erarbeitet und veröffentlicht [5]. Dieses Basisschema soll mit der hier vorgelegten Mitteilung weiterentwickelt und an den aktuellen Kenntnisstand angepasst werden.

Im Rahmen der Ableitung von Innenraumrichtwerten werden in bestimmten Fällen Extrapolationsfaktoren (im Englischen auch als „assessment factors“ bezeichnet [6]) verwendet. Mangels gesicherter Kenntnisse stellen diese Extrapolationsfaktoren plausible Annahmen („Konventionen“) dar. Hiervon kann abgewichen werden, wenn im Einzelfall Hinweise vorliegen, die ein solches Abweichen begründet erlauben oder gar erforderlich machen. Zu den wesentlichen Aufgaben der Ad-hoc-Arbeitsgruppe gehört in diesem Zusammenhang auch die begründete Auswahl derjenigen Daten, die bei der Ableitung der Richtwerte zugrunde gelegt werden.

Die Ergebnisse der Arbeit der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte werden in der Zeitschrift Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht und sind im Internet unter <http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/innenraumhygiene/richtwerte-irluft.htm> zugänglich.

### 2.1 Definitionen

Der Begriff „Innenraum“ umfasst private Wohn- und Aufenthaltsräume, Räume in öffentlichen Gebäuden, bestimmte Arbeitsräume und Arbeitsplätze in Gebäuden sowie Fahrgasträume entspre-

chend der von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte 2007 vorgenommenen beispielhaften Aufzählung und speziellen Abgrenzung u. a. in Hinblick auf Arbeitsräume mit Gefahrstoffumgang [1]. Als Aufenthaltsräume, die nicht nur zum vorübergehenden Aufenthalt von Menschen bestimmt oder geeignet sind, gelten nach der VDI-Richtlinie 6022 Blatt 3 alle Räume, in denen sich der Mensch regelmäßig länger als zwei Stunden je Tag oder mehr als 30 Tage im Jahr aufhält [3].

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte legt zur Beurteilung von Verunreinigungen der Luft in diesen Innenräumen zwei gestufte Richtwerte fest [5]. Entsprechend den bauordnungsrechtlichen Anforderungen leitet die Arbeitsgruppe bei der Festsetzung von Richtwerten für die Innenraumluft einen Konzentrationswert ab, ab dem Schäden für die menschliche Gesundheit bei empfindlichen Raumnutzern nicht mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auszuschließen sind. Diese Konzentration wird als Richtwert II (RW II) oder „Gefahrenwert“ bezeichnet und wie folgt definiert:

#### Richtwert II (RW II)

*Der Richtwert II ist ein wirkungsbezogener, begründeter Wert, der sich auf die toxikologischen und epidemiologischen Kenntnisse zur Wirkungsschwelle eines Stoffes unter Einführung von Extrapolationsfaktoren stützt. Bei dem Richtwert II handelt es sich in der Regel um einen Langzeitwert, er kann aber auch als Kurzzeitwert abgeleitet sein und wird in diesem Fall entsprechend gekennzeichnet (RW II<sub>K</sub>).*

*Der Richtwert II stellt die Konzentration eines Stoffes in der Innenraumluft dar, bei deren Erreichen bzw. Überschreiten unverzüglich Handlungsbedarf besteht, da diese Konzentration geeignet ist, insbesondere bei Daueraufenthalt in den Räumen die Gesundheit empfindlicher Personen einschließlich Kindern zu gefährden. Der Handlungsbedarf ist als unverzüglicher Prüfbedarf zu verstehen, z. B. im Hinblick auf Sanierungsentscheidungen zur Verringerung der Exposition. Eine Empfehlung zur Schließung von Räumen kann daher notwendig sein.*

*Die Anwendung von Richtwerten als Vergleichsmaßstab setzt die Durchführung einer Messung unter üblichen Nutzungs-*

*bedingungen voraus. Die Feststellung der Überschreitung des Richtwertes II sollte umgehend mit einer Kontrollmessung abgesichert werden. Im Einzelfall kann - soweit möglich und sinnvoll - eine Bestimmung der internen Belastung der Raumnutzer erfolgen.*

Desweiteren leitet die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte einen Konzentrationswert ab, unterhalb dessen gesundheitliche Beeinträchtigungen nicht mehr zu erwarten sind. Diese Konzentration wird als Richtwert I (RW I) oder „Vorsorgewert“ bezeichnet und wie folgt definiert:

#### Richtwert I (RW I)

*Der Richtwert I ist die Konzentration eines Stoffes in der Innenraumluft, bei der im Rahmen einer Einzelstoffbetrachtung nach gegenwärtigem Kenntnisstand auch bei lebenslanger Exposition von empfindlichen Personen keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind. Eine Überschreitung ist mit einer über das übliche Maß hinausgehenden, hygienisch unerwünschten Belastung verbunden. Aus Vorsorgegründen besteht auch im Konzentrationsbereich zwischen RW I und RW II Handlungsbedarf. Der RW I kann als Sanierungszielwert dienen. Er soll nicht ausgeschöpft, sondern nach Möglichkeit unterschritten werden.*

Hinsichtlich der bei Überschreitung eines Richtwertes I oder II jeweils im Einzelfall zu ergreifenden Maßnahmen wird auf den Abschnitt 4.3 „Anwendung der Richtwerte beim Risikomanagement“ der Handreichung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte verwiesen [1].

Entsprechend der Verfahrensweise der Europäischen Chemikalienagentur [6] werden die Konzentrationswerte der Richtwerte in der Regel in der Einheit Milligramm pro Kubikmeter (mg/m<sup>3</sup>) angegeben. Der jeweilige Wert wird nach Auf- bzw. Abrundung auf eine signifikante Stelle ausgewiesen.

### 2.2 Auswahl des kritischen Wirkungsendpunktes

Für jeden Stoff sind zunächst alle relevanten Wirkungsendpunkte herauszu-

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

**Richtwerte für die Innenraumluft: erste Fortschreibung des Basisschemas. Mitteilung der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden****Zusammenfassung**

Zur Vereinheitlichung der Empfehlungen zur Bewertung von Verunreinigungen der Innenraumluft mit Hilfe von Richtwerten hat die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Kommission Innenraumluftthygiene und der Obersten Landesgesundheitsbehörden ihr Verfahren zur Ableitung toxikologisch begründeter Richtwerte für Einzelsubstanzen oder Substanzgruppen in der Innenraumluft aktualisiert. Grundsätzlich werden zwei Richtwerte vorgeschlagen. Der Richtwert II ist ein wirkungsbezogener Wert, der sich auf die toxikologischen und epidemiologischen Kenntnisse zur nachteiligen Wirkungsschwelle eines Stoffes stützt, üblicherweise die niedrigste unter bestimmten Expositionsbedingungen geprüfte Konzentration mit einer beobachteten nachteiligen Wirkung oder eine Benchmark-Konzentration aus Human- oder tierexperimentellen Studien. Der Richtwert I stellt die Konzentration eines Stoffes in der Innenraumluft dar, bei der im Rahmen einer

Einzelstoffbetrachtung nach gegenwärtigem Kenntnisstand auch bei lebenslanger Exposition von empfindlichen Personen keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten sind.

Die Ableitung des Richtwertes II erfolgt in folgenden Schritten: 1. Auswahl der Ausgangsstudie und des Ausgangspunktes, 2. Zeitanpassung hinsichtlich der Studiendauer (subakut – subchronisch – chronisch) und 3. der Expositionsdauer (Stunden pro Tag und Tage pro Woche), 4. Berücksichtigung der Interspeziesvariabilität mit allometrischen, toxikokinetischen und toxikodynamischen Faktoren, 5. Berücksichtigung von empfindlichen Individuen durch Faktoren zur Intraspeziesvariabilität (Toxikokinetik und –dynamik) und 6. von physiologischen Unterschieden (z. B. Kinderfaktor), einschließlich 7. einer Bewertung der Datenqualität. Die Güte der Ausgangsstudie wird anhand der von Klimisch et al. (1997) vorgeschlagenen Kriterien bewert-

et. Die Extrapolationsfaktoren wurden an die jüngsten Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (Innenraumluftqualitätsleitwerte 2010) und an das Leitdokument R8 der Europäischen Chemikalienagentur angepasst. Der Richtwert I wird aus dem Richtwert II durch Verwendung eines zusätzlichen Faktors (üblicherweise 10) abgeleitet, kann aber beim Fehlen einer belastbaren LOAEC auch von einer NOAEC abgeleitet werden.

Die Empfehlung schlägt ein Datenblatt vor, das die wesentlichen Angaben zur Substanz und zur Ausgangsstudie enthält sowie die verwendeten Extrapolationsfaktoren und die Ableitung der Richtwerte darstellt, sowie ein Glossar mit relevanten Begriffen.

**Schlüsselwörter**

Richtwerte - Innenraumluft - Ausgangspunkt - Extrapolationsfaktoren - Datenqualität

**Guide values for indoor air: update of the German risk assessment procedure (basic scheme)****Abstract**

In order to harmonize recommendations on the evaluation of indoor air contamination by means of guide values, the Ad-hoc Working Group of the Indoor Air Hygiene Commission of the German Federal Environment Agency and of the Supreme State Health Authorities (IRK / AOLG Ad-hoc working group) has updated the procedures for toxicologically derived indoor air guide values for individual substances or groups of substances. In general two guide values are proposed by the committee. Guide value II (RW II) is an adverse effect-related value, based on current toxicological and epidemiological knowledge of a substance's effect threshold, usually the LOAEC or a benchmark concentration from human or animal studies. Guide value I (RW I) represents the concentration of a substance in indoor air for which, when considered individually, there is no evidence at present that

even lifelong exposure is expected to have any adverse health impacts.

Individual steps in the derivation of guide value II are: i) identification of the critical study and the Point of Departure (POD), conversion from short term to continuous exposure by adjustment for ii) study length (subacute - subchronic - chronic) and iii) exposure duration (hours/day and days/week), extrapolation from animal to man by iv) interspecies variability (allometric, toxicokinetic and dynamic factors), consideration of sensitive individuals by v) intraspecies variability (kinetic and dynamic factor), and vi) physiologic differences within the population (i.e. children factor), and finally vii) consideration of the quality of database. The quality of the pivotal study is assessed according to the criteria proposed by Klimisch et al. (1997). The assessment factors have been harmonized

with recent recommendations by WHO (IAQG 2010) and ECHA guidance document R 8. RW I is derived from RW II by introduction of an additional factor (usually 10) but can also be derived if no reliable LOAEC is available from a "No observed adverse effect concentration" (NOAEC).

A template containing the key information on the chemical and the critical study and transparently presenting the assessment factors and derivation of the guide values and a glossary of terms complete the recommendation.

**Keywords**

Guide values – indoor air – point of departure - assessment factors – data quality

arbeiten und der empfindlichste toxische Endpunkt (kritischer Effekt) zu benennen. Falls sich dabei eine krebserzeugende Wirkung als empfindlichster Endpunkt erweist, ist die toxikologische Bewertung auf der Grundlage der krebserzeugenden Wirkung vorzunehmen. Das dabei anzuwendende Verfahren soll in einer gesonderten Mitteilung dargestellt werden.

Hinsichtlich der Bewertung des Kanzerogenitätspotentials eines Stoffes folgt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte grundsätzlich der aktuellen rechtsverbindlichen europäischen Einstufung [7], wenn keine anderen Erkenntnisse dagegen sprechen. Eine Übersicht über die in der EU sowie von anderen Organisationen verwendeten Bewertungskategorien des Kanzerogenitätspotentials eines Stoffes bzw. einer Stoffgruppe ist im Anhang aufgeführt.

Beim Vorliegen eines Wirkungsmechanismus, der einen Schwellenwert für den empfindlichsten toxischen Endpunkt begründet, werden auf der Grundlage dieses Prinzips auch bei als krebserzeugend eingestuft Stoffen (Einstufung als „karzinogen der EU-Kategorie 2“ seit 1. Dezember 2010 [7] – s. Anhang ■ Tabelle B1) Richtwerte abgeleitet. Zu solchen Stoffen zählen beispielsweise Substanzen, die im hier interessierenden unteren Dosisbereich eine Reizwirkung im Atemtrakt aufweisen. Erst eine wesentlich höhere, über längere Zeit die Atemwege reizende Mindestkonzentration in der Luft kann dazu führen, dass aus einer chronischen (lokalen) Entzündung ein Tumor entsteht [8]. Mit der Festlegung eines Richtwertes soll deshalb bei diesen Stoffen das Auftreten einer Entzündungsreaktion mit den dargestellten möglichen Folgen vermieden werden. Die Festsetzung von Richtwerten für solcherart krebserzeugend eingestufte Stoffe hat sich in der Praxis bewährt.

### 3 Datengrundlagen

#### 3.1 Auswahl der Ausgangsstudie

Die Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft beinhaltet als wesentlichen Schritt die Auswahl der Ausgangsstudie (im Englischen als „pivotal study“, „critical study“ oder „reference study“ bezeichnet). Um bei der Ableitung von Richtwer-

ten für die Innenraumluft möglichst wenig Unsicherheit einfließen zu lassen, geht das Basisschema in Übereinstimmung mit dem national und international üblichen Vorgehen bevorzugt von Humanstudien aus. Wenn keine geeigneten Humanstudien vorliegen, sollen tierexperimentelle Studien herangezogen werden.

Am besten geeignet zur Übertragung auf die Expositionssituation des Menschen in Innenräumen sind Untersuchungen mit möglichst langfristiger Applikation, d. h. chronische Inhalationsstudien. Da Studien mit entsprechender Dauer häufig nicht vorliegen, können auch Studien mit kürzerer Applikationsdauer verwendet werden. Als Mindestanforderung sieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe eine Studie mit wiederholter Exposition an, d. h. mindestens eine subakute Studie oder eine Studie zur Entwicklungs- oder Reproduktionstoxizität. Nach Ansicht der Ad-hoc-Arbeitsgruppe ist eine akute Studie dagegen in der Regel nicht geeignet, zumal für eine Extrapolation aus einer akuten Studie auch keine hinreichend abgesicherten Faktoren vorliegen (s. Abschnitt 4.1).

Bei fehlenden Inhalationsstudien können auch orale Studien unter Anwendung einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (s. Abschnitt 4.2) herangezogen werden. Dies setzt aber voraus, dass bei der entsprechenden Substanz eine adverse systemische Wirkung im Vordergrund steht und dass keine Reizwirkung im Atemtrakt zu erwarten ist. Falls sich bei einer Fütterungsstudie Hinweise auf eine Reizwirkung im Atemtrakt ergeben, ist dies gegebenenfalls mit einem zusätzlichen Faktor zu bewerten.

Voraussetzung für eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ist die Kenntnis und Betrachtung der Ähnlichkeit des kritischen Effektes und der Toxikokinetik nach inhalativer und oraler Exposition [9, 10]. Zur dosimetrischen Extrapolation von Pfad-zu-Pfad- und Interspezies-Unterschieden können auch physiologisch basierte Pharmakokinetik (PBPK)-Modellierungen geeignet sein und berücksichtigt werden.

#### 3.2 Qualität der Ausgangsstudie

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe bewertet die Qualität der Ausgangsstudie, die die Basis

für die Richtwertableitung bildet. Grundsätzlich soll diese Studie eine möglichst hohe Qualität aufweisen. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe stuft die Qualität der Ausgangsstudie wie folgt ein:

- Eine gute oder befriedigende Qualität weisen diejenigen Studien auf, die die Klimisch-Kriterien der Stufen 1 bzw. 2 [11] erfüllen (siehe Anhang ■ Tabelle B2).
- Bei Studien mit einer noch ausreichenden Datenqualität, jedoch mit erheblichen Lücken führt die Ableitung von Richtwerten zu einem Hinweis „mit Vorbehalt“ und die Richtwerte werden als „vorläufig“ gekennzeichnet.
- Bei mangelhafter Datenqualität können keine Richtwerte abgeleitet werden. Gegebenenfalls wird hierzu der Sachstand mit einem entsprechenden Hinweis formuliert.

Beim Vorliegen von mehreren geeigneten Studien werden ggf. für alle Studien die Richtwerte mit Hilfe der im Abschnitt 4 beschriebenen Extrapolationsfaktoren berechnet und dann entweder der niedrigste oder der in einem sog. „weight of evidence“-Verfahren erhaltene Wert ausgewählt.

#### 3.3 Ausgangspunkt der Ableitung des Richtwertes II für die Innenraumluft

Im Hinblick auf die bauordnungsrechtliche Anforderung eines Gefahrenbezugs geht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte zur Ableitung des Richtwertes II grundsätzlich von der niedrigsten unter bestimmten Expositionsbedingungen geprüften Konzentration mit einer beobachteten nachteiligen Wirkung (im Englischen: lowest observed adverse effect concentration - LOAEC) als *Ausgangspunkt* (im Englischen als „Point of Departure“ (POD) oder „Reference Point“ bezeichnet) aus. Bei der Bewertung, ob eine Wirkung als nachteilig (*advers*) anzusehen ist, zieht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe die von verschiedenen Organisationen [12-15] vorgeschlagenen Kriterien heran (s. Anhang ■ Tabelle B3). Bei der Auswahl der LOAEC ist zu prüfen, ob Eintrittswahrscheinlichkeit und Schwere der

möglichen Wirkung noch akzeptiert werden können.

In bestimmten Fällen, z. B. wenn keine zuverlässige LOAEC verfügbar ist oder nicht – wie im Folgenden unter „Verfahren“ näher beschrieben – aus einer LOEC oder NOAEC abgeschätzt werden kann, kann das Benchmarkdosis (BMD)-Verfahren herangezogen werden [6, 16].

**Verfahren.** Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte geht zur Ableitung des Richtwertes II in der Regel von der LOAEC als Ausgangspunkt (Ausgangskonzentration) aus.

Falls anstelle einer LOAEC nur eine LOEC (lowest observed effect concentration) verfügbar ist oder die Adversität nicht sicher bewertet werden kann, schätzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe eine LAEC (lowest adverse effect concentration) aus der LOEC durch Multiplikation der LOEC mit einem Faktor von 3 ab, wenn eine valide Studie zur LOEC vorliegt.

Falls weder eine LOAEC noch eine LOEC, wohl aber eine NOAEC (no observed adverse effect concentration) verfügbar ist, schätzt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe eine LAEC aus der NOAEC durch Multiplikation der NOAEC mit einem Faktor von 3 ab, wenn eine valide Studie zur NOAEC vorliegt. Angesichts der mit diesem Schritt verbundenen Unsicherheiten wird der dadurch abgeleitete Richtwert II als vorläufig (s. a. Abschnitt 3.2) bezeichnet. Falls sich der zugrunde liegende Datensatz für eine BMD-Abschätzung eignet, kann die BMDL<sub>10</sub> Ausgangspunkt der weiteren Ableitung sein [17]. Dabei sind die Randbedingungen der Abschätzung der BMDL<sub>10</sub> darzustellen und zu bewerten.

### 3.4 Ausgangspunkt der Ableitung des Richtwertes I für die Innenraumluft

Zur Ableitung des Richtwertes I geht die Ad-hoc-Arbeitsgruppe grundsätzlich von der NOAEC aus. Dieses zukünftige Vorgehen weicht vom bisherigen Basisschema ab. Falls eine NOAEC nicht oder nicht hinreichend sicher ermittelt werden kann, ist eine NAEC (no adverse effect concentration) aus der LOAEC abzuschätzen.

Die Festlegung des Abstands der NAEC zur LOAEC ist vor allem von den in der Ausgangsstudie gewählten Dosierungsabständen abhängig. Bei Dosierungsabständen von 5 bis 10 wird üblicherweise ein Abstandsfaktor von der LOAEC zur NAEC von 10 verwendet (z. B. [8, 13]). Bei Dosierungsschritten mit einem Faktor von 2 bis 3 lässt sich ein geringerer Abstandsfaktor von der LOAEC zur NAEC, z. B. von 3, vertreten (z. B. [18]). Die ECHA empfiehlt in ihrem Leitliniendokument, in der Regel einen Abstandsfaktor von mindestens 3 und als Ausnahmefall einen Abstandsfaktor bis 10 von der LOAEC zur NAEC zu verwenden [6].

Wenn BMD-Abschätzungen verfügbar sind, kann als NOAEC von der BMDL<sub>5</sub> ausgegangen werden [6, 16]. In epidemiologischen Studien werden nicht selten deutlich größere Datensätze als bei tierexperimentellen Untersuchungen erhoben, so dass auf Basis dieser Studien die Ableitung einer BMDL<sub>1</sub> möglich ist. Beispielsweise verwendete die EFSA für Blei eine auf der Grundlage großer Humanstudien abgeleiteten BMDL<sub>1</sub> als NOAEC [19].

Laut Basisschema soll bei der Festsetzung des Richtwertes I auch ein ausreichender Schutz vor Geruchsbelästigungen sichergestellt werden [5]. In welcher Form die Geruchswahrnehmung einbezogen werden sollte, ließ die Publikation zum Basisschema offen.

**Verfahren.** Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe geht zur Ableitung des Richtwertes I von der NOAEC als Ausgangspunkt aus, wenn eine belastbare NOAEC verfügbar ist.

Bei fehlenden oder unsicheren Angaben zur NOAEC wird eine NAEC aus der LOAEC in der Regel durch Division mit einem Faktor 10 abgeschätzt. Wenn bei der LOAEC nur noch eine geringe Wirkung beobachtbar war und aus dem Dosierungsschema abgeleitet werden kann, dass die NAEC nahe an der LOAEC liegen könnte, hält es die Ad-hoc-Arbeitsgruppe für vertretbar, wenn die NAEC aus der LOAEC durch Division mit einem Faktor 3 gebildet wird.

Falls sich der zugrunde liegende Datensatz für eine BMD-Abschätzung eignet, kann die BMDL<sub>1</sub> oder auch die BMDL<sub>5</sub> Ausgangspunkt der weiteren Ableitung sein. Dabei sind die Randbedin-

gungen der Abschätzung der jeweiligen BMDL darzustellen und zu bewerten.

Zur gesundheitlichen Bewertung von Gerüchen bzw. von Geruchsstoffen soll das dabei anzuwendende Verfahren in einer gesonderten Mitteilung dargestellt werden.

### 3.5 Zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration

Falls die Expositionsbedingungen in der gewählten Ausgangsstudie vom Zeitrahmen des abzuleitenden Richtwertes abweichen, ist die Ausgangskonzentration zeitlich anzupassen (im Englischen als „time scaling“ bezeichnet) [6]. Üblicherweise zielen die Richtwerte der Ad-hoc-Arbeitsgruppe auf eine kontinuierliche Exposition ab. Bei einer ununterbrochenen 24stündigen Exposition fehlt im Unterschied zu z. B. einer 6stündigen Exposition mit einer 18stündigen Erholungsphase diese Erholungsphase vollständig [6]. Während ganztägige Expositionsbedingungen am ehesten in bevölkerungsbezogenen Studien vorgefunden werden, handelt es sich bei Arbeitsplatzuntersuchungen meist um eine Expositionsdauer von 8 Stunden pro Tag an 5 Tagen pro Woche. In Studien mit Probanden in sog. Kammerexpositionsstudien werden teilweise noch kürzere Expositionszeiträume (z. B. 2 oder 4 Stunden) gewählt. Bei tierexperimentellen Inhalationsstudien liegt die Expositionsdauer vielfach bei 6 Stunden pro Tag über 5 Tage pro Woche und in Studien zur Entwicklungs- oder Reproduktionstoxizität z. B. bei 6 Stunden an den relevanten Gestationstagen.

Zur Anpassung der Ausgangskonzentration verwendet z. B. die Weltgesundheitsorganisation bei Arbeitsplatzstudien einen Anpassungsfaktor von 168 Stunden/40 Stunden = 4,2 [8] und die ECHA einen Faktor von 24 Stunden/8 Stunden = 3 [6]. Bei tierexperimentellen Untersuchungen nennt die ECHA einen Anpassungsfaktor von 24 Stunden/6 Stunden = 4, weist aber darauf hin, dass dieser Faktor das gesundheitliche Risiko bei ununterbrochener Exposition unterschätzen könnte [6].

**Verfahren.** Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe passt die Ausgangskonzentration (POD)

entsprechend den vorgefundenen Studienbedingungen der Zielvorstellung einer ununterbrochenen Exposition von 24 Stunden über 7 Tage an.

Wenn beim Vorliegen von Studien über verschiedene Zeiträume davon ausgegangen werden kann, dass ein bestimmter Effekt wie z. B. eine sensorische Reizwirkung im Wesentlichen durch die Expositionskonzentration und nicht durch die Gesamtdosis hervorgerufen wird, verzichtet die Ad-hoc-Arbeitsgruppe auf eine zeitliche Anpassung der Ausgangskonzentration.

#### 4 Auswahl der Extrapolationsfaktoren

In Übereinstimmung mit dem international üblichen Vorgehen sieht das Basisschema für die Auswahl von Extrapolationsfaktoren bestimmte standardisierte Faktoren vor. In der Fassung des Basisschemas von 1996 wurde dies mit dem Hinweis verbunden, dass von diesen standardisierten Faktoren abgewichen werden kann, wenn hierzu weitere hinreichende Erkenntnisse vorliegen. Seit der Entstehung des Basisschemas hat sich die Diskussion um die Verwendung bestimmter Extrapolationsfaktoren im Rahmen der Regulatorischen Toxikologie weiter entwickelt. Sowohl der Faktor zur Abbildung der Studiendauer, der interindividuellen Variabilität als auch der Interspezies-Faktor werden heute differenzierter betrachtet [6, 20, 21].

In Deutschland hat der Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) mit der Technischen Regel für Gefahrstoffe „Begründungen und Erläuterungen zu Grenzwerten in der Luft von Arbeitsplätzen“ (TRGS 901) bzw. neugefasst als BekGS 901 „Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten“ ein einheitliches Verfahren zur Auswahl bestimmter Extrapolationsfaktoren vorgeschlagen [22]. Umfangreiche Hinweise zu standardisierten Extrapolationsfaktoren finden sich in dem Leitliniendokument „Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health“ der ECHA zur Abschätzung der Sicherheit von Chemikalien nach der REACH-Verordnung [6].

Die Hinweise des AGS und der ECHA sind zwischenzeitlich in die Arbeit der Ad-hoc-Arbeitsgruppe zur Festsetzung von Richtwerten für die Innenraumluft eingeflossen. Dadurch hat sich in der Praxis eine Reihe von Differenzierungen des Basisschemas ergeben. Vor diesem Hintergrund hat die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte das bisherige Konzept der im Basisschema verwendeten Extrapolationsfaktoren überprüft und an den aktuellen Kenntnisstand angepasst. Die folgenden Abschnitte enthalten eine Beschreibung der im Rahmen der Ableitung dieser Richtwerte notwendigen einzelnen Extrapolationsfaktoren und ihre Begründung.

##### 4.1 Studiendauer

Bei den von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe festgelegten Richtwerten für die Innenraumluft handelt es sich in der Regel um Langzeitrichtwerte (s. Abschnitt 2.1). Falls keine Langzeitstudie (chronische Studie) vorliegt, muss mindestens eine Studie mit wiederholter Exposition (s. Abschnitt 3.1) als Ausgangsstudie verfügbar sein. Zur Extrapolation von einer subakuten oder einer subchronischen auf eine chronische Expositionssituation wird in der Bekanntmachung zu Gefahrstoffen 901 [22] wie auch von der ECHA [6] ein Faktor von 6 (subakut - chronisch) bzw. von 2 (subchronisch - chronisch) vorgeschlagen. Aktuelle Auswertungen von Studien (z. B. [23]) stützen die Auswahl dieser Extrapolationsfaktoren.

Nach Ansicht der Europäischen Chemikalienagentur ist eine Anpassung des Zeitbezugs für bestimmte Endpunkte wie z. B. die sensorische Irritation nicht angemessen, wenn dieser Endpunkt im Wesentlichen durch die Expositionskonzentration und nicht durch die Gesamtdosis bestimmt wird [6]. Eine Verfahrensvorgabe lässt die ECHA jedoch offen.

**Verfahren.** Zur Berücksichtigung der Studiendauer verwendet die Ad-hoc-Arbeitsgruppe in der Regel den Extrapolationsfaktor von 6 (subakut - chronisch) bzw. von 2 (subchronisch - chronisch).

Falls die Richtwerteableitung von Studien zur Entwicklungstoxizität ausgeht, entfallen diese Extrapolationsfaktoren,

weil hierbei bereits ein spezifisches sensibles Zeitfenster untersucht wird.

Falls die Richtwerteableitung von Studien zur sensorischen Irritation ausgeht, ist im Einzelfall zu prüfen, ob ein Extrapolationsfaktor für die Studiendauer angemessen ist.

##### 4.2 Interspezies-Unterschiede

Für den Fall, dass keine belastbare Humanstudie zur Verfügung steht, greift die Ad-hoc-Arbeitsgruppe auf Ergebnisse tierexperimenteller Untersuchungen - vorzugsweise Inhalationsstudien - zurück. In Übereinstimmung mit der Weltgesundheitsorganisation [24] sah das bisherige Basisschema [5] in der Gesamtbewertung von Interspezies-Unterschieden hinsichtlich der Toxikodynamik wie auch der Toxikokinetik einen Standardfaktor von insgesamt 10 vor. Diese Sicht wird heute nicht mehr geteilt. Bereits Ende der neunziger Jahre hatte die WHO eine Aufteilung des Interspezies-Faktors in einen Faktor für die Toxikokinetik von 4 und für die Toxikodynamik von 2,5 vorgeschlagen [20]. Die ECHA geht darüber hinaus und empfiehlt eine grundsätzlich unterschiedliche Herangehensweise bei Studien mit oraler oder inhalativer Exposition [6].

Bei der Verwendung einer oralen Studie als Ausgangspunkt empfiehlt die ECHA, zur Berücksichtigung von Stoffwechselunterschieden anstelle des o.g. Faktors für den toxikokinetischen Anteil die international anerkannten, sog. allometrischen Skalierungsfaktoren (z. B. Maus: 7, Hamster: 5, Ratte: 4, Meerschweinchen: 3) sowie einen Faktor von 2,5 für Unterschiede in der Toxikodynamik zu verwenden [6, 22]. Beim Fehlen von pfade-spezifischen Angaben soll eine 50%ige Resorption bei oraler Exposition und eine vollständige Resorption bei inhalativer Exposition zugrundegelegt werden [6] (s. Anhang C).

Im Unterschied dazu ist bei Inhalationsstudien nach Auffassung der ECHA und des AGS kein allometrischer Skalierungsfaktor notwendig, da die Atemrate direkt mit dem Grundumsatz korreliert. Als Interspezies-Faktor bei systemischen Wirkungen nach inhalativer Exposition wird dann grundsätzlich ein Wert von 1 als angemessen angesehen [6, 22]. Für

verbleibende Unsicherheiten schlägt die ECHA einen Extrapolationsfaktor von 2,5 vor, der Unterschiede in der Toxikodynamik widerspiegelt [6]. Dieser Extrapolationsfaktor kann auch z. B. bei lokalen Wirkungen, u. a. bei bestimmten, durch einen lokalen Metabolismus ausgelösten Effekten im Atemtrakt, Verwendung finden. Bei ausreichender Datenlage und Untersuchungen an mehreren Spezies kann auf diesen Extrapolationsfaktor verzichtet werden.

Ein weiterer Extrapolationsfaktor kann erforderlich sein, wenn z. B. Unterschiede in der Resorptionsrate zwischen Tier und Mensch vorliegen.

**Verfahren.** Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe schließt sich der vorstehend beschriebenen Vorgehensweise der ECHA bzw. des AGS grundsätzlich an und sieht bei Inhalationsstudien für den Interspezies-Faktor einen Wert von 1 als angemessen an. Hierbei ist zu prüfen, ob die Annahme zutrifft, dass die inhalative Resorptionsrate bei Tier und Mensch gleich ist. Für Unterschiede in der Toxikodynamik soll ein Extrapolationsfaktor von 2,5 z. B. dann verwendet werden, wenn in der Auswahlstudie nur eine Säugetier-Spezies untersucht wurde.

Bei der Verwendung einer oralen Studie als Ausgangspunkt soll zur Berücksichtigung von Stoffwechselunterschieden der jeweilige tierspezifische allometrische Skalierungsfaktor sowie ein Faktor von 2,5 für Unterschiede in der Toxikodynamik verwendet werden. Darüber hinaus soll beim Fehlen pfadspezifischer Angaben eine 50%ige Resorption bei oraler Exposition und eine vollständige Resorption bei inhalativer Exposition zugrundegelegt werden.

### 4.3 Intraspezies-Unterschiede

Für die meisten Wirkungsendpunkte liegen keine ausreichenden Angaben über die interindividuelle Variabilität vor. Die Weltgesundheitsorganisation berücksichtigt die Intraspezies-Variabilität in der Regel mit einem Faktor 10, unabhängig davon, ob es sich um eine Arbeitsplatzstudie oder eine tierexperimentelle Studie handelt. In Übereinstimmung mit dem Vorgehen der Weltgesundheitsorganisa-

tion verwendete die Ad-hoc-Arbeitsgruppe für die interindividuelle Variabilität ebenfalls in der Regel einen Gesamtfaktor von 10. Bei größeren Bevölkerungs- oder Arbeitsplatzstudien ist eine Verringerung oder ein Verzicht dieses Faktors grundsätzlich denkbar, wenn anzunehmen ist, dass sensible Personengruppen durch die Untersuchungsbedingungen hinreichend repräsentativ abgebildet werden.

Eine spezielle Expositions-Effekt-Situation stellt die nasale Irritation dar. Bei der Auswertung von Humanstudien zur Reizwirkung einer Reihe von flüchtigen organischen Verbindungen im Atemtrakt ergab sich, dass die Empfindlichkeit der Mehrheit der untersuchten Probanden (97,5 %) weniger als einen Faktor 5 vom Durchschnitt abwich [25]. Entsprechend hatte das Dänische Forschungszentrum für die Arbeitsumwelt vorgeschlagen, im Rahmen von Risikobewertungen die interindividuelle Variabilität der Reizwirkung mit einem Faktor von 5 abzubilden [21]. Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte hat sich diesem Vorschlag bereits bei der Bewertung von einigen inhalativen Reizstoffen angeschlossen.

Zum Schutz besonders empfindlicher Personengruppen, insbesondere von Kindern, verwendet die Ad-hoc-Arbeitsgruppe einen zusätzlichen Extrapolationsfaktor von 2. Die Notwendigkeit dieses Faktors wird darin gesehen, dass Kinder im Vergleich zu Erwachsenen eine etwa doppelt so hohe Atemrate pro kg Körpergewicht aufweisen, Neugeborene eine bis 3fach höhere [26, 27]. Die ECHA hält neben dem o.g. Standardfaktor von 10 für Intraspezies-Unterschiede unter bestimmten Bedingungen einen weiteren Faktor bis 10 zur Berücksichtigung einer besonderen Empfindlichkeit in der embryonalen oder frühkindlichen Phase für gerechtfertigt [6].

**Verfahren.** Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe verwendet für Intraspezies-Unterschiede grundsätzlich einen Bewertungsfaktor von 5 für den Endpunkt Irritation bzw. von 10 für sonstige Endpunkte. Entsprechend dem Vorgehen der ECHA [6] kann dieser Extrapolationsfaktor bei belastbaren Humanstudien bis auf 2 verringert werden.

Darüber hinaus berücksichtigt die Ad-hoc-Arbeitsgruppe physiologisch bedingte Unterschiede, insbesondere ein im Vergleich zu Erwachsenen höheres Atemminutenvolumen pro kg Körpergewicht von Kindern, grundsätzlich mit einem Extrapolationsfaktor von 2. Bei Studien zur Reproduktionstoxizität kann dieser sog. Kinderfaktor in der Regel entfallen, da in diesen Studien bereits eine empfindliche Gruppe untersucht wird.

## Anmerkungen

Diese Mitteilung wurde von Dr. Helmut Sagunski und Dr. Ludwig Müller mit Beiträgen von Dr. Birger Heinzow, Dr. Martin Kraft, Dr. Inge Mangelsdorf und Dr. Jutta Witten erstellt und im Oktober 2011 von der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte verabschiedet. Die Literaturrecherche wurde im August 2011 abgeschlossen.

## Literatur

1. Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der IRK/AOLG (2007) Beurteilung von Innenraumluftkontaminationen mittels Referenz- und Richtwerten. Bundesgesundheitsbl Gesundheitsforsch Gesundheitsschutz 50: 990-1005
2. Englert N, Sagunski H (2005) Grenz- und Richtwerte am Beispiel der Luftqualität. In: Fehr R, Neus H, Heudorf U (Hrsg.) Gesundheit und Umwelt. Ökologische Prävention und Gesundheitsförderung. Verlag Hans Huber, Bern: 232-241
3. VDI (2011) Raumlufttechnik, Raumluftqualität - Beurteilung der Raumluftqualität. VDI 6022 Blatt 3. Juli 2011. Verein Deutscher Ingenieure e. V., Düsseldorf
4. GMK (1994) Entschließung der 67. Konferenz der für das Gesundheitswesen zuständigen Ministerinnen und Minister, Senatorinnen und Senatoren der Länder, Hamburg
5. Ad-hoc-Arbeitsgruppe IRK/AGLMB (1996) Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema. Bundesgesundheitsbl 39:422-426
6. ECHA (2010) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.8: Characterisation of dose [concentration]-response for human health. Version: 2. December 2010. Europäische Chemikalienagentur. Unter: [http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance\\_document/information\\_requirements\\_r8\\_en.pdf?vers=16\\_12\\_10](http://guidance.echa.europa.eu/docs/guidance_document/information_requirements_r8_en.pdf?vers=16_12_10)
7. EU (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen und zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006. Amtsbl. Europ. Union L 353/1-1355 vom 31.12.2008
8. WHO (2010) WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants. World Health Organization, Genf

9. Rennen MAJ, Bouwman T, Wilschut A et al. (2004) Oral-to-inhalation route extrapolation in occupational health risk assessment: a critical assessment. *Regul Toxicol Pharmacol* 39:5-11
10. IGHR (2006) Guidelines on route-to-route extrapolation of toxicity data when assessing health risks of chemicals. The Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals. Institute of Environment and Health, Bedfordshire, UK, April 2006:1-56
11. Klimisch HJ, Andreae M, Tillmann U (1997) A systematic approach for evaluating the quality of experimental toxicological and ecotoxicological data. *Regul Toxicol Pharmacol* 25:1-5
12. Lewis RW, Billington R, Debryune E et al. (2002) Recognition of adverse and nonadverse effects in toxicology studies. *Toxicol Pathol* 30:66-74
13. WHO (2000) Air quality guidelines for Europe. Second edition. World Health Organization, Copenhagen
14. ECETOC (2005) Recognition of, and differentiation between, adverse and non-adverse effects in toxicology studies. Techn Rep 85. Brüssel
15. Dorato MA, Engelhardt JA (2005) The no-observed-adverse-effect-level in drug safety evaluations: use, issues, and definition(s). *Regul Toxicol Pharmacol* 42:265-274
16. EFSA (2009) Guidance of the Scientific Committee on a request from EFSA on the use of the benchmark dose approach in risk assessment. *EFSA J* 1150:1-72
17. Kodell RL (2009) Replace the NOAEL and LOAEL with the BMDL<sub>01</sub> and BMDL<sub>10</sub>. *Environ Ecol Stat* 16:3-12
18. ECB (2008) 2-Furaldehyde. Risk assessment. Final report, February 2008. European Chemical Bureau, Ispra
19. EFSA (2010) Scientific Opinion of the EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM) on lead in food. *EFSA J* 8(4):1570:1-147
20. WHO (1999) Principles for the assessment of risks to human health from exposure to chemicals. *Environ Health Criteria* 210. World Health Organization, Genf
21. Nielsen GD, Wolkoff P, Alarie Y (2007) Sensory irritation: risk assessment approaches. *Regul Toxicol Pharmacol* 48:6-18
22. AGS (2010) Kriterien zur Ableitung von Arbeitsplatzgrenzwerten. Bekanntmachung zu Gefahrstoffen. BekGS 901. Ausgabe April 2010. Ausschuss für Gefahrstoffe. GMBL 32:691-696
23. Batke M, Escher S, Hoffmann-Doerr S et al. (2011) Evaluation of time extrapolation factors based on the database RepDose. *Toxicol Lett* 205:122-129
24. WHO (1987) Air quality guidelines for Europe. World Health Organization, Copenhagen
25. Hau KM, Connell DW, Richardson BJ (2000) Use of partition models in setting health guidelines for volatile organic compounds. *Regul Toxicol Pharmacol* 31:22-29
26. Arcus-Arth A, Blaisdell RJ (2007) Statistical distributions of daily breathing rates for narrow age groups of infants and children. *Risk Anal* 27:97-110
27. Daston G, Faustman E, Ginsberg G et al. (2004) A framework for assessing risks to children from exposure to environmental agents. *Environ Health Perspect* 112:238-256
28. ECHA (o.J.) REACH-Glossar. Unter: <http://guidance.echa.europa.eu/public-2/glossary.htm?lang=de>
29. Crump, K. (2002) Critical issues in benchmark calculations from continuous data. *Crit Rev Toxicol* 32: 133-153
30. Alexeef GV, Broadwin R, Liauw J, Dawson SV (2002) Characterization of the LOAEL-to-NOAEL uncertainty factor for mild adverse effects from acute inhalation exposures. *Regul Toxicol Pharmacol* 36:96-105
31. De Rosa CT, Stara JF, Durkin PR (1985) Ranking chemicals based on chronic toxicity data. *Toxicol Ind Health* 1:177-191
32. DFG (2011) MAK- und BAT-Werte-Liste 2011. Mitteilung 47. Deutsche Forschungsgemeinschaft. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. WILEY-VCH Verlag, Weinheim

## Anhang A: Begriffe (s. a. [28])

**Adverser Effekt:** Veränderung in Morphologie, Physiologie, Wachstum, Entwicklung oder Lebenserwartung eines Organismus, die zu einer Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit oder zu einer Beeinträchtigung der Kompensationsfähigkeit gegenüber zusätzlichen Belastungen führt oder die Empfindlichkeit gegenüber schädlichen Wirkungen anderer Umwelteinflüsse erhöht [13].

**Ausgangspunkt (Point of Departure – POD):** Der Dosis-Effekt-Punkt, der den Beginn einer Niedrig-Dosis-Extrapolation markiert. Dieser Punkt kann die untere Grenze einer Dosis bei einer vorgegebenen Inzidenz oder Änderung des Effektlevels aus einem Dosis-Effekt-Modell (BMD) oder eine NOAEC oder LOAEC bei einer beobachteten Inzidenz oder einer Änderung des Effekt-Levels sein.

**Extrapolationsfaktor:** Schutzfaktor, auch als Abschätzungsfaktor (assessment factor - AF) bezeichnet. Standardisierter Faktor = Default-Wert: Pragmatischer, numerisch festgelegter Expositionsfaktor, der sich nicht mit der betrachteten Verunreinigung ändert (z.B. Luftaufnahme-rate, Größe der Hautoberfläche) und der als Standardwert in Abwesenheit relevanter Daten rechnerisch verwendet wird.

**BMD (benchmark dose):** Das BMD-Verfahren beruht auf der statistischen Analyse von tierexperimentellen oder epidemiologischen Wirkungsdaten und betrachtet im Gegensatz zum LOAEC/NOAEC-Ansatz den gesamten Verlauf der Dosis-Wirkungskurve. Mit dem BMD-Verfahren wird die Dosis ermittelt, die mit einer vorgegebenen definierten Benchmark-Response (BMR, z.B. 10%iger Anstieg der Inzidenz oder Prävalenz eines interessierenden Effektes) assoziiert ist [16, 29].

**BMDL (Benchmark Dose Level):** Untere 95%-Vertrauensgrenze (benchmark dosis lower confidence limit) der Benchmark-Dosis mit einer Inzidenz von x%

**Gefahrenwert:** siehe im Text „Richtwert II“

**Grenzwert:** rechtlich verbindlicher Wert, bei dessen Festsetzung neben gesundheitlichen Kriterien auch wirtschaftliche und technische Gesichtspunkte einfließen. Er muss eingehalten und - u. a. im Hinblick auf den Messfehler - hinreichend sicher unterschritten werden. Bei einem Grenzwert handelt es sich entweder um einen gesetzlich festgelegten Beurteilungswert oder um einen administrativen Grenzwert, z. B. in Technischen Baubestimmungen (TB) der jeweiligen Landesbauordnung, in Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) oder in Verwaltungsvorschriften [2]. Bislang gibt es für die Innenraumluft nur einen bundeseinheitlichen Grenzwert für Tetrachlorethen (2. BImSchV) sowie bundeslandspezifische Regelungen in Technischen Baubestimmungen zu PCP und PCB.

**Klimisch-Kriterien:** siehe unter Anhang B. Kategorien

**Leitwert:** ein rechtlich nicht verbindlicher, gesundheitlich-hygienisch begründeter Beurteilungswert eines Stoffes oder einer Stoffgruppe. Es liegen systematische praktische Erfahrungen vor, dass mit steigender Konzentration des Stoffes oder der Stoffgruppe die Wahrscheinlichkeit für Beschwerden oder nachteilige gesundheitliche Auswirkungen zunimmt. Insgesamt reicht der Kenntnisstand nicht aus, um toxikologisch begründete Richtwerte abzuleiten [3]. Beispiel sind die Leitwerte für Kohlendioxid, TVOC und Feinstaub in der Innenraumluft. Im weiteren Sinne zählen zu den Leitwerten auch die Festlegungen überregionaler Organisationen und Gremien wie z. B. die sog. Guidelines oder Guideline Values internationaler Organisationen, beispielsweise die Air Quality Guidelines der WHO. Diese Werte sollen - wie von der WHO immer wieder ausdrücklich betont wird - unter Beachtung des jeweiligen rechtlichen Rahmens in nationale Grenz- oder Richtwerte umgewandelt werden [8, 13, 24].

**LO(A)EC:** niedrigste Konzentration mit beobachteter (schädlicher) Wirkung. Die niedrigste beobachtete nachteilige Wirkungskonzentration ist definiert als die niedrigste Expositionskonzentration, die mit einer biologischen oder statistisch si-

gnifikanten Zunahme der Häufigkeit oder der Schwere einer nachteiligen Wirkung in einer exponierten Population im Vergleich zu einer nichtexponierten Gruppe verknüpft ist [30].

**NO(A)EC:** die höchste Konzentration einer Substanz in einem Test, bei der keine statistisch signifikanten (nachteiligen) Wirkungen beobachtet werden. Bei der NOAEC mögen einige Effekte im Vergleich zu einer geeigneten Kontroll-Gruppe auftreten. Sie werden jedoch weder als advers noch als Vorläufer adverser Wirkungen betrachtet [6].

**POD (Point of Departure):** siehe „Ausgangspunkt“

**Referenzwert:** Ein Referenzwert charakterisiert die jeweilige Abgrenzung des Schwankungsbereichs der allgemein vorhandenen Konzentration eines Stoffes in einem Umweltmedium, die sog. Hintergrundbelastung. Referenzwerte geben keinen Aufschluss über ein Gesundheitsrisiko. Nach einer internationalen Übereinkunft gilt als (oberer) Referenzwert das 95. Perzentil der Konzentration eines Stoffes in dem für die Referenzpopulation untersuchten Umweltmedium [1].

**Richtwert:** ein auf geeigneten Erkenntnissen zu toxischen Wirkungen und Dosis-Wirkungsbeziehungen aus Erfahrungen am Menschen oder aus tierexperimentellen Untersuchungen abgeleiteter Beurteilungswert. Er kann auf unterschiedliche Schutzniveaus abzielen, s. Gefahrenwert (Richtwert II); Vorsorgewert (Richtwert I).

**Vorsorgewert:** siehe im Text „Richtwert I“

Anhang B: Kategorien

**Tab. B1** Vergleich von Kategorien zur Einstufung krebserregender Substanzen [7, 32]

EU-Kategorie (ab 1.12.10)*	Beschreibung EU	EU-Kategorie (bis 30.11.10)	DFG-Kategorie **	Beschreibung DFG	Beispiel
1A	Beim Menschen nachgewiesenermaßen krebserzeugend	1	1	Krebserzeugend beim Menschen. Epidemiologische Studien geben hinreichende Anhaltspunkte	Benzol
1B	Wahrscheinlich krebserzeugend beim Menschen. Nachgewiesen im Tierversuch.	2	2	Als krebserzeugend für den Menschen anzusehen. Wirksamkeit im Tierversuch o.ä. erwiesen.	Pentachlorphenol
2	Verdacht auf krebserzeugende Wirkung beim Menschen aus Nachweisen an Mensch und Tier, die aber für eine Einstufung in 1A oder 1B nicht hinreichen.	3	3	Wegen erwiesener oder möglicher krebserzeugender Wirkung Anlass zur Besorgnis. Aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilbar. Vorläufige Einstufung	Formaldehyd [EU]
			3a	Stoffe, die vorbehaltlich eines noch zu ermittelnden MAK-Wertes in die Kategorien 4 oder 5 eingestuft werden könnten	Dichlormethan
			3b	Anhaltspunkte aus in-vitro- oder Tierversuchen, weitere Untersuchungen erforderlich	PCB
			4	Nicht gentoxischer Wirkungsmechanismus. Bei Einhaltung des MAK-Wertes kein oder nur sehr geringes Krebsrisiko	Tetrachlordibenzodioxin
			5	Gentoxische Stoffe. Bei Einhaltung des MAK-Wertes ein sehr geringer Beitrag zum Krebsrisiko.	Styrol

\* EU (2008), Tab. 3.6.1 [7]  
 \*\* DFG (2011), Kapitel III [32]

**Tab. B2** Klimisch et al.-Kriterien [11]

Klimisch-Kriterium	Kurzbeschreibung	Erläuterung
1	Uneingeschränkt verlässlich	„Studien oder Daten . . . , die entsprechend allgemein gültiger und/oder international akzeptierter Leitlinien (bevorzugt entsprechend GLP) durchgeführt oder erhoben wurden, oder in welchen die dokumentierten Testparameter auf einer spezifischen (nationalen) Test-Leitlinie basieren oder in welchen alle beschriebenen Parameter eng in Bezug stehen zu bzw. vergleichbar sind mit einer Leitlinien-Methode.“
2	Eingeschränkt verlässlich	„Studien oder Daten . . . (in der Regel nicht entsprechend GLP durchgeführt oder erhoben), in welchen die dokumentierten Test-Parameter nicht vollkommen mit der spezifischen Test-Leitlinie übereinstimmen, aber ausreichend sind, um die Daten zu akzeptieren, oder in welchen Untersuchungen beschrieben werden, die nicht unter eine Test-Leitlinie fallen, die aber trotzdem gut dokumentiert und wissenschaftlich akzeptabel sind.“
3	Nicht verlässlich	„Studien oder Daten . . . , in denen Wechselwirkungen zwischen dem Meßsystem und der Test-Substanz auftreten oder in denen Organismen/Test-Systeme verwendet wurden, die nicht relevant sind in Bezug auf die Exposition (z.B. unphysiologische Verabreichungswege), oder die entsprechend einer nicht akzeptablen Methode durchgeführt oder erhoben wurden, deren Dokumentation nicht für eine Abschätzung ausreichen und welche nicht zu einem überzeugenden Expertenurteil führen.“
4	Nicht hinreichend belastbar	„Studien oder Daten . . . , aus denen keine ausreichenden experimentellen Details zu entnehmen sind, und die nur in kurzen Zusammenfassungen oder in der Sekundärliteratur (Bücher, Reviews, etc.) dargestellt sind.“

**Tab. B3** Beispiel für eine Abstufung von Wirkungsschwellen [31]

Stufe	Effekt-Level	Wirkung
0	NOEL	Keine beobachtbaren Wirkungen
1	NOAEL/ LOEL	Enzyminduktion oder andere biologische Änderungen, vereinbar mit möglichen Wirkmechanismen ohne pathologische Veränderungen und ohne Organgewichtsänderungen
2	NOAEL/ LOEL	Enzyminduktion und subzelluläre Proliferation oder andere Änderungen in Organellen, vereinbar mit möglichen Wirkmechanismen, aber ohne andere ersichtliche Effekte
3	NOAEL/ LOEL	Hyperplasie, Hypertrophie oder Atrophie, aber ohne Änderung der Organgewichte.
4	NOAEL/ LOEL	Hyperplasie, Hypertrophie oder Atrophie mit Änderung der Organgewichte
5	LOAEL	Reversible zelluläre Änderungen einschließlich "cloudy swelling", hydropische Veränderung oder Fettakkumulation.
6	(LO)AEL	Degenerative oder nekrotische Gewebsveränderungen ohne ersichtliche Abnahme der Organfunktion.
7	(LO)AEL	Reversible leichte Änderungen der Organfunktion.

## Anhang C: Rechenwege

### 1. Pfad-zu-Pfad Extrapolation

Zur Pfad-zu-Pfad-Umrechnung z. B. eines LOAELs auf der Basis einer oralen Dosis [mg/kg KG\*Tag] in eine inhalative Expositionskonzentration LOAEC [mg/m<sup>3</sup>] verwendet die Ad-hoc-Arbeitsgruppe folgende Faktoren:

Unterschied Bioverfügbarkeit (fb) →  
% Absorption<sub>oral</sub> / % Absorption<sub>inhal</sub>

Da für den Inhalationspfad die Unsicherheit groß ist, das Risiko gegenüber einer oralen Aufnahme zu unterschätzen, wird - sofern nicht anderes bekannt ist - für die inhalative Bioverfügbarkeit ein Wert von 100% angenommen. Die extrapolierte LOAEC errechnet sich wie folgt:

$$\text{LOAEC [mg/m}^3\text{]} = \text{fb} \times \text{LOAEL}_{\text{oral}}$$
$$\text{[mg/kg KG*d]} \times 70 \text{ [kg KG]/}20 \text{ [m}^3\text{/d]}$$
(Formel 1)

### 2. Umrechnung ppm in mg/m<sup>3</sup>

In einigen Studien wird die Exposition in ppm angegeben. Sofern nicht anderweitig in der Studie selbst angegeben, erfolgt die Umrechnung von ppm in mg/m<sup>3</sup> nach der Formel:

$$C \text{ [mg/m}^3\text{]} = \text{ppm} \times \text{[Molmasse in g/mol]} / \text{[Molvolumen in l/mol]}$$
(Formel 2)

mg/m<sup>3</sup> = ppm x Molmasse / 24,1 l; nach TRGS wird das Molvolumen auf eine Temperatur von 20°C und einen Druck von 101,3 kPa bezogen und beträgt dann 24,1 Liter.