

Potentielle Schädlichkeit von Chrom im Trinkwasser

Einordnung der epidemiologischen Befunde zum Krebsrisiko nach Exposition von Populationen gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser und Vorschlag zur Ableitung einer Expositions- Risikobeziehung

Bericht zum Sondervorhaben
des Umweltbundesamtes
FKZ 363 01 399

2012

Dr. Markus Roller
Beratungsbüro für Risikoabschätzung
Doldenweg 14
D-44229 Dortmund

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Kurzfassung	3
1. Einleitung	4
2. Hintergrund	5
2.1 Lungenkrebsrisiko des Menschen nach Exposition gegenüber Chrom in der Luft am Arbeitsplatz	5
2.2 Lungentumorrisiko von Ratten nach Inhalation von Chrom(VI)	5
2.3 Tumorrisiko von Ratten nach Exposition gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser	9
2.4 Tumorrisiko von Mäusen nach Exposition gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser	10
2.5 Quantitative Risikoabschätzung anhand der Daten nach Exposition von männlichen Mäusen gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser	12
2.5.1 Expositions-Risikobeziehung für die beiden bei NTP (2008) aufgeführten Dosismaße	12
2.5.2 Quantitative Risikoabschätzung unter Anwendung unterschiedlicher Speziesextrapolationen	14
3. Epidemiologische Daten zum Krebsrisiko nach oraler Cr(VI)-Aufnahme	22
3.1 Epidemiologische Studien zur Trinkwasserexposition in China	22
3.1.1 Rekonstruktion der Datenlage und des Studienhergangs	22
3.1.2 Bewertung der Daten von Beaumont et al. (2008) sowie Kerger et al. (2009a)	30
3.1.3 Mögliche Expositions-Risikobeziehungen aufgrund der chinesischen Daten	32
3.2 Epidemiologische Studien zur Trinkwasserexposition in Griechenland	36
3.3 Krebsrisiko (außer Lungenkrebs) nach inhalativer Exposition	37
4. Wirkungsmechanismus und Problematik wissenschaftlicher Unsicherheiten im bewertungsrelevanten Bereich	44
5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen	50
6. Literatur	52
Anhang A Monte-Carlo-Simulation zur Untersuchung der Aussagekraft von Schwellenwert-Modellen	62
Anhang B Biologisch-basiertes Modell zur Frage der Bedeutung des Vorliegens von zwei oder mehr Mechanismen bei der chemischen Kanzerogenese	65
Anhang C Hintergründe im Zusammenhang mit den Publikationen von Zhang und Li (1997) und Kerger et al. (2009a)	70
Anhang D Anmerkungen zur Publikation von Gatto et al. (2010)	74
Anhang E Abschätzungen der jährlichen Krebsfallzahl in einem Expositionsszenario	76

Potentielle Schädlichkeit von Chrom im Trinkwasser

Einordnung der epidemiologischen Befunde zum Krebsrisiko nach Exposition von Populationen gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser und Vorschlag zur Ableitung einer Expositions-Risikobeziehung

Kurzfassung

Epidemiologische Studien haben deutlich erhöhte Lungenkrebsrisiken nach beruflicher Exposition gegenüber Chrom(VI) gezeigt. Tierexperimentelle Daten zur Kanzerogenität von Cr(VI) nach Inhalation liegen nur in begrenztem Maße vor. Nach den vorliegenden Daten sind Ratten bezogen auf die Langzeit-Konzentration in der Luft als deutlich weniger empfindlich hinsichtlich der Lungenkrebs erzeugenden Wirkung von Cr(VI) als Menschen anzusehen. Eine Speziesextrapolationsrechnung anhand der Dosis bezogen auf Alveolaroberfläche führt zu einer noch größeren Diskrepanz. In einer großen Langzeitstudie wurden durch Natriumdichromat im Trinkwasser sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen Tumoren des Verdauungstrakts induziert. Eine epidemiologische Studie in einer Region Chinas, in der Cr(VI)-Kontaminationen des Trinkwassers mit akuten Vergiftungssymptomen auftraten, begründet mit einem relativen Risiko von 1,7 einen Verdacht auf einen Kausalzusammenhang zwischen der oralen Cr-Aufnahme und Magenkrebs, kann diesen aber nicht zweifelsfrei beweisen. Auch hier ergibt sich rechnerisch aus den epidemiologischen Daten ein höheres expositionsbezogenes Risiko als bei der empfindlichsten Tierspezies; auch hier vergrößert eine Speziesextrapolationsrechnung anhand der Dosis bezogen auf Geweboberfläche die Diskrepanz. Ähnliches gilt grundsätzlich für Daten nach Trinkwasserkontaminationen in Griechenland und bezüglich eines etwaigen Risikos für den Gastrointestinaltrakt durch verschlucktes Cr nach Arbeitsplatzexposition. Zur Interpretation der Studien über Wirkungsmechanismen der Cr(VI)-Kanzerogenese liefert die Literatur ein breites Spektrum, einschließlich der Stützung einer linearen Expositions-Risikobeziehung. Bei einem vom Umweltbundesamt veranstalteten Fachgespräch am 23.1.2012 bestand Konsens, aufgrund der vorliegenden Informationen aus epidemiologischen Studien und Langzeit-Kanzerogenitätsversuchen sowie der Bewertung der Wirkungsmechanismen eine lineare Extrapolation zur regulatorischen Bewertung von Cr(VI)-Konzentrationen im Trinkwasser zu verwenden.

Aufgrund der Daten der männlichen Mäuse der Langzeitstudie des National Toxicology Program ist einer Konzentration von 50 µg Cr(VI)/L mittels linearer Interpolation zur so genannten BMD₁₀ ein expositionsbedingtes Lebenszeit-Krebsrisiko in Höhe von 2 zu 10.000 zuzuordnen, einer Konzentration von 270 ng Cr(VI)/L in Höhe von 1 zu 1 Million. Extrapolationen mittels Mehrstufenmodellen der Kanzerogenese (auch unter der Annahme von mehr als einem aktiven Wirkungsmechanismus) unterscheiden sich von diesen Ergebnissen nur geringfügig. Die - begrenzt aussagefähigen - Daten aus epidemiologischen Studien zur oralen Cr-Aufnahme sprechen eher für ein höheres expositionsbezogenes Risiko. Eine Speziesextrapolationsmethode, die zu einem niedrigeren expositionsbezogenen Risiko führt, hier z.B. ein Scaling anhand der Oberfläche des Gastrointestinaltrakts, ist daher nicht angezeigt. Bei einem expositionsbedingten Lebenszeit-Krebsrisiko in Höhe von 1 zu 1 Million ist in einer Bevölkerung wie Deutschland jährlich im statistischen Mittel mit weniger als 1 expositionsbedingten Krebserkrankung zu rechnen.

1. Einleitung

Epidemiologische Studien haben deutlich erhöhte Lungenkrebsrisiken nach beruflicher Exposition gegenüber Chrom(VI) gezeigt. Demgemäß und aufgrund weiterer Daten wurde Chromtrioxid gemäß der Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 bzw. der Verordnung (EG) Nr. 790/2009 als krebserzeugend beim Menschen, nicht nur nach Inhalation, eingestuft: Carc. 1A H350 (*Stoffe, die bekanntermaßen beim Menschen karzinogen sind*), zusätzlich Muta. 1B H340. Auch für andere Chrom(VI)-Verbindungen erfolgten EU-Legaleinstufungen. Zinkchromate einschließlich Zink-Kaliumchromat wurden ebenfalls nach Carc. 1A H350, jedoch ohne Muta.Cat. eingestuft. Grundsätzlich (d.h. mit Ausnahme von Bariumchromat sowie den dort namentlich genannten) wurden Chrom(VI)-Verbindungen nach Carc. 1B H350i eingestuft. Zusätzlich zu Carc. 1B erfolgte außerdem z.B. bei Natrium- und Kaliumchromat sowie -dichromat eine Einstufung nach Muta. 1B H340. Die DFG (2011) führt Chrom(VI)-Verbindungen (einatembare Fraktion) als „*Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten*“ (Kanzerogenitäts-Kategorie 1).

Zur Frage der quantitativen Beziehungen zwischen einer Exposition des Menschen gegenüber Chrom(VI) sollen hier insbesondere die empirischen Informationen aus folgenden fünf Datenbereichen betrachtet werden:

- Lungenkrebsrisiko des Menschen nach Exposition gegenüber Chrom(VI) in der Luft am Arbeitsplatz
- Lungentumorrisiko von Ratten nach Inhalation von Chrom(VI)
- Tumorrisiko von Ratten nach Exposition gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser
- Tumorrisiko von Mäusen nach Exposition gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser
- Krebsrisiko des Menschen nach Exposition gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser

Die vorliegende Stellungnahme zielt ganz besonders auf die Fragen ab, ob sich anhand der epidemiologischen Daten nach Exposition über das Trinkwasser quantitative Informationen zu einer Expositions-Risikobeziehung (ERB) gewinnen lassen bzw. mit welchen Annahmen über eine mögliche Expositions-Risikobeziehung diese Daten vereinbar sind. Darauf wird hier im 3. Kapitel eingegangen. Als Daten-Hintergrund oder Daten-Umfeld werden im 2. Kapitel zunächst die Informationen aus den ersten vier Bereichen betrachtet und quantitative Expositions-Risikobeziehungen anhand der experimentellen Trinkwasserstudien abgeleitet. Im 4. Kapitel werden Fragen im Zusammenhang mit möglichen Wirkungsmechanismen der Chrom-Kanzerogenese angesprochen.

Ein Entwurf dieser Stellungnahme wurde in einem **Fachgespräch** am 23. Januar 2012 mit folgenden Teilnehmern unter Leitung von Mitarbeitern des Umweltbundesamtes diskutiert: Dr. Ute Bäumer (Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, ITEM), Dr. Hermann H. Dieter (Umweltbundesamt), Dr. Alexander Eckhardt (Umweltbundesamt), Prof. Dr. Andrea Hartwig (Karlsruher Institut für Technologie, KIT), Prof. Dr. Dr. Uwe Heinrich (Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin, ITEM), Rainer Konietzka (Umweltbundesamt), Dr. Markus Roller (Beratungsbüro für Risikoabschätzung, BMR). Ergebnisse dieses Fachgesprächs werden an geeigneten Stellen in diesem Bericht erwähnt.

2. Hintergrund

2.1 Lungenkrebsrisiko des Menschen nach Exposition gegenüber Chrom in der Luft am Arbeitsplatz

Im Auftrag der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI) habe ich im Rahmen einer quantitativen Risikoabschätzung für die inhalative Exposition am Arbeitsplatz den diesbezüglichen epidemiologischen (und den tierexperimentellen) Kenntnisstand aktualisiert ausgewertet (Roller, 2010a). Zuvor haben OSHA (2006) und Roller et al. (2006) unabhängig voneinander bereits quantitative Risikoabschätzungen für das Lungenkrebsrisiko nach Inhalation von Chrom(VI) am Arbeitsplatz veröffentlicht. Grundlage waren insbesondere Publikationen von Mancuso (1997), Braver et al. (1985), Gibb et al. (2000), Luippold et al. (2003) und Sorahan et al. (1998a,b). Die epidemiologischen Daten für Cr(VI) einschließlich der Expositionsdaten sind nach Einschätzungen bei OSHA (2006) als besonders aussagefähig anzusehen: *„The Gibb et al. study was a particularly strong study for quantitative risk assessment, especially in terms of cohort size and historical exposure data.“* *„The epidemiologic database is quite extensive and contains several studies with exposure and response data that could potentially be used for quantitative risk assessment.“* *„In the case of the Gibb cohort, the exposure dataset is extraordinarily comprehensive and well-documented (..), even “exquisite” according to one NIOSH expert (..).“* *„Since the analyses based on these two cohorts are each of high quality and their projected risks are reasonably close (well within an order of magnitude), OSHA believes the excess lifetime risk of lung cancer from occupational exposure to Cr(VI) is best represented by the range of risks that lie between maximum likelihood estimates of the Gibb and Luippold data sets.“*

Nach den Analysen ist einer 40jährigen Exposition gegenüber einem Langzeit-Mittelwert von $1 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ ein zusätzliches expositionsbedingtes Lungenkrebsrisiko im Bereich von 2 zu 1.000 bis 9 zu 1.000 zuzuordnen. Eine Verdopplung des Lungenkrebsrisikos wurde in den Studien bei kumulativen Expositionen festgestellt, die Langzeit-Mittelwerten im Bereich von 5 bis $25 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ entsprechen. Weitere Studien bzw. Analysen sind mit diesen Ergebnissen vereinbar (Mundt et al., 2002; Crump et al., 2003; Park et al., 2004; Luippold et al., 2005; Birk et al., 2006; Goldbohm et al., 2006; Park und Stayner, 2006).

In von der betroffenen Industrie finanzierten Publikationen wurden die epidemiologischen Daten teilweise als Hinweis auf eine Wirkungsschwelle oder zumindest als mit einer Wirkungsschwelle vereinbar interpretiert (Luippold et al., 2003; Crump et al., 2003; Birk et al., 2006). Bei Roller (2010a) ist eingehend dargestellt, dass aber allein auf Basis der epidemiologischen Daten eine Wirkungsschwelle nicht zu begründen ist. In einer Publikation aus einem Forschungsinstitut der Berufsgenossenschaften (Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung) wurden die epidemiologischen Daten als ungeeignet für quantitative Aussagen bewertet (Pesch et al., 2008).

2.2 Lungentumorrisiko von Ratten nach Inhalation von Chrom(VI)

Es gibt nur einen einzigen Langzeit-Inhalationsversuch mit Ratten, der für quantitative Risikoabschätzungen zur Cr-Kanzerogenität verwendet werden kann (Glaser et al., 1986). Bild 1 zeigt die Daten. Die Lage der Datenpunkte scheint eine Wirkungs-

schwelle nahezulegen. Dies ist von besonderem Interesse im Hinblick auf die möglichen Wirkungsmechanismen. Dem so genannten Wirkungsmechanismus bzw. dem so genannten Wirkprinzip von Kanzerogenen wird in der regulatorischen Toxikologie heute große Bedeutung beigemessen. Publikationen von Neumann et al. (1997a,b), Greim (2001) und Hengstler et al. (2003) haben dabei Wegmarken gesetzt. Aus den Publikationen und aus Gesprächen in Gremien lässt sich schließen, dass für einen krebserzeugenden Stoff ohne eingehendere Diskussion am ehesten dann *nicht* von einer Wirkungsschwelle ausgegangen wird, wenn der Stoff oder einer seiner im Stoffwechsel regelmäßig gebildeten Metaboliten kovalent an DNA binden und so Punktmutationen (nachweisbar im Ames-Test) verursachen können. In allen anderen Fällen steht letztlich (ob berechtigt oder nicht) die These einer Wirkungsschwelle im Raum und muss eingehender erörtert werden. Im 4. Kapitel werden grundlegende Fragen zu möglichen Mechanismen der Cr-Kanzerogenese diskutiert und es wird auf die Ergebnisse des in der Einleitung genannten Fachgesprächs Bezug genommen. Hier sollen zunächst die Daten der Langzeit-Tierversuche auf ihren empirischen Informationsgehalt hinsichtlich einer Wirkungsschwelle geprüft werden.

Zu diesem Zweck wird ein Twostage-Threshold-Modell (TST-Modell) verwendet, das sich folgendermaßen formulieren lässt:

$$P^*(D) = 1 - e^{-(b_0 + b_1 \cdot D + b_2 \cdot D^2)}$$

mit

$$D = \begin{cases} 0 & \text{wenn } d \leq \theta \\ d - \theta & \text{andernfalls} \end{cases}$$

Dabei bedeuten:

$P^*(D)$: Lebenszeitrisiko für die zur Diskussion stehenden Tumoren

d : Dosis

θ : Dosisschwelle

b_0, b_1, b_2 : zu ermittelnde Modellparameter

Bild 1 zeigt in Form der dünnen schwarzen Kurve die Maximum-Likelihood-Schätzung des dosisabhängigen Lebenszeitrisikos gemäß dem TST-Modell. Erwartungsgemäß erhält man einen relativ hohen Schätzwert eines Dosis-Schwellenwertes: 201,6 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Die Gruppengrößen in dem Versuch sind aber relativ klein, damit ist die statistische Aussagesicherheit der Daten relativ gering. Dies lässt sich in Form eines alternativen Modellverlaufs deutlich machen, der statistisch nicht-signifikant von der Maximum-Likelihood-Schätzung verschieden ist, in Bild 1 durch eine dickere graue Kurve markiert. Dieser Modellverlauf wurde erhalten, indem derjenige höchste Wert für den Parameter b_1 des linearen Terms gesucht wurde, der für θ gleich Null bei Maximierung der Likelihoodfunktion hinsichtlich der übrigen Modellparameter gerade nicht zu einer signifikant unterschiedlichen Likelihood führt ($\alpha = 0,05$, einseitige Fragestellung; hier Log-Likelihood für $\theta = 201,6$: -12,180; Log-Likelihood-Differenz¹ „alternatives Modell“: 13,533 - 12,180 = 1,353). Dieser Modellverlauf ist so etwas wie eine obere 95%-Konfidenzgrenze des TST-Modells im unteren Dosisbereich. Dabei

¹ Beim so genannten Likelihood-Quotienten-Test kann eine Log-Likelihood-Differenz geprüft werden, indem das Zweifache dieser Differenz mit der Chi^2 -Verteilung verglichen wird. Hier 2 mal 1,353 = 2,706; die Chi^2 -Verteilung mit 1 Freiheitsgrad ergibt für 2,706 den p-Wert 0,10, was bei einseitiger Fragestellung einem p-Wert von 0,05 entspricht.

ist also zunächst festzustellen: Die Wirkungsschwelle ist nicht signifikant. Darüber hinaus stellt ein Modell mit einem praktisch linearen Verlauf zwischen dem Nullpunkt und dem Punkt bei der niedrigsten von Null verschiedenen Tumorfrequenz kein statistisch signifikant schlechteres Modell dar als die Maximum-Likelihood-Schätzung des Schwellen-Modells.

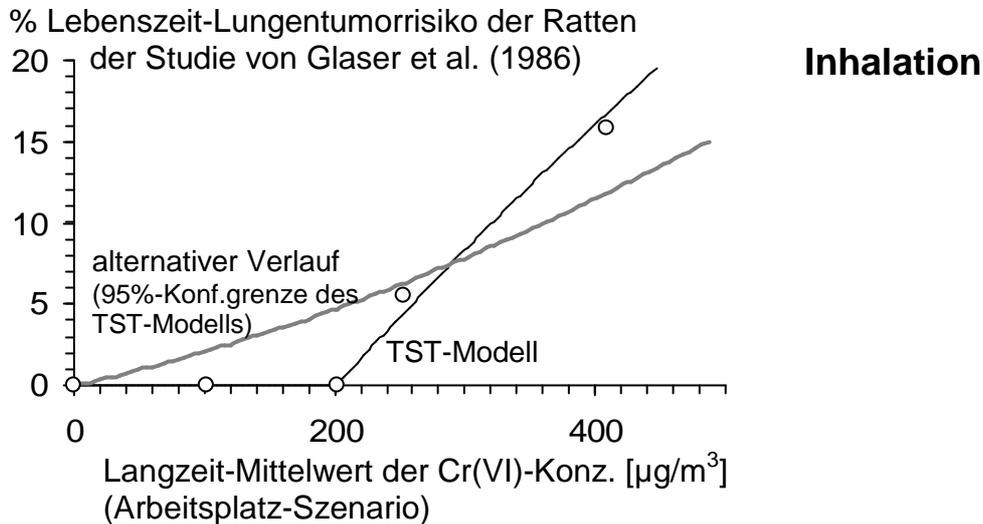


Bild 1 Dosis-Risiko- und Schwellenanalyse der Daten des Kanzerogenitätsversuchs von Glaser et al. (1986).

Im Vergleich zu den epidemiologischen Daten ist außerdem festzuhalten, dass bei den Ratten bis zu einem Langzeit-Mittelwert von zirka $200 \mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$ keine von Null verschiedene Tumorfrequenz aufgetreten ist. Dies steht in deutlichem Gegensatz zu den epidemiologischen Daten am Arbeitsplatz, wo signifikant erhöhte Lungenkrebsrisiken bei Langzeit-Mittelwerten von weniger als $40 \mu\text{g}/\text{m}^3$ festgestellt wurden. Roller et al. (2006) haben eine um einen Faktor von zirka 10 höhere kanzerogene Potenz von Cr(VI) für die menschliche Lunge im Vergleich mit den Ratten der Studie von Glaser et al. (1986) berechnet. Tatsächlich ist für den umwelt-relevanten Expositionsbereich ein eher größerer Unterschied anzunehmen, weil die Berechnungen von Roller et al. (2006) auf Werten des „beobachtbaren Risikobereichs“ beruhen und die experimentellen Daten einen sublinearen Verlauf mit „Null-Tumorfrequenzen“ im Bereich arbeitsplatztypischer Expositionen (bei epidemiologisch erkennbar erhöhten Risiken) aufweisen.

Wichtige Anmerkung!

Im vorliegenden Fall hat die Schwellenanalyse ganz klar ergeben, dass keine statistische Signifikanz für eine Schwelle besteht. Es ist aber zu betonen, dass solche Analysen generell unsicher sind, auch dann wenn sich statistische Signifikanz für einen Schwellenwert ergibt. Solche Versuchsdaten sind nicht geeignet, Tumorrisiken von z.B. 1 % und von Null voneinander zu unterscheiden, auch nicht mit scheinbar anspruchsvollen mathematischen Verfahren. In Anhang A habe ich eine Analyse mit so genannter Monte-Carlo-Simulation beschrieben. Dabei wurde mit dem TST-Modell in vier von fünf Beispielen, in denen in Wahrheit keine Schwelle bestand, ein Schwellenwert als Maximum-Likelihood-Schätzung erhalten. Davon war der Schwellenwert in zwei Beispielen statistisch signifikant. In einem Beispiel lag der Schwellenwert in Höhe einer Dosis, die in Wahrheit ein Exzess-Risiko in Höhe von zirka 6 %

verursacht. Diese Beispiele zeigen, dass keine Gewähr für eine Wirkungsschwelle besteht, selbst wenn mit einem Schwellenwert-Modell ein statistisch signifikanter Schwellenwert berechnet wird!

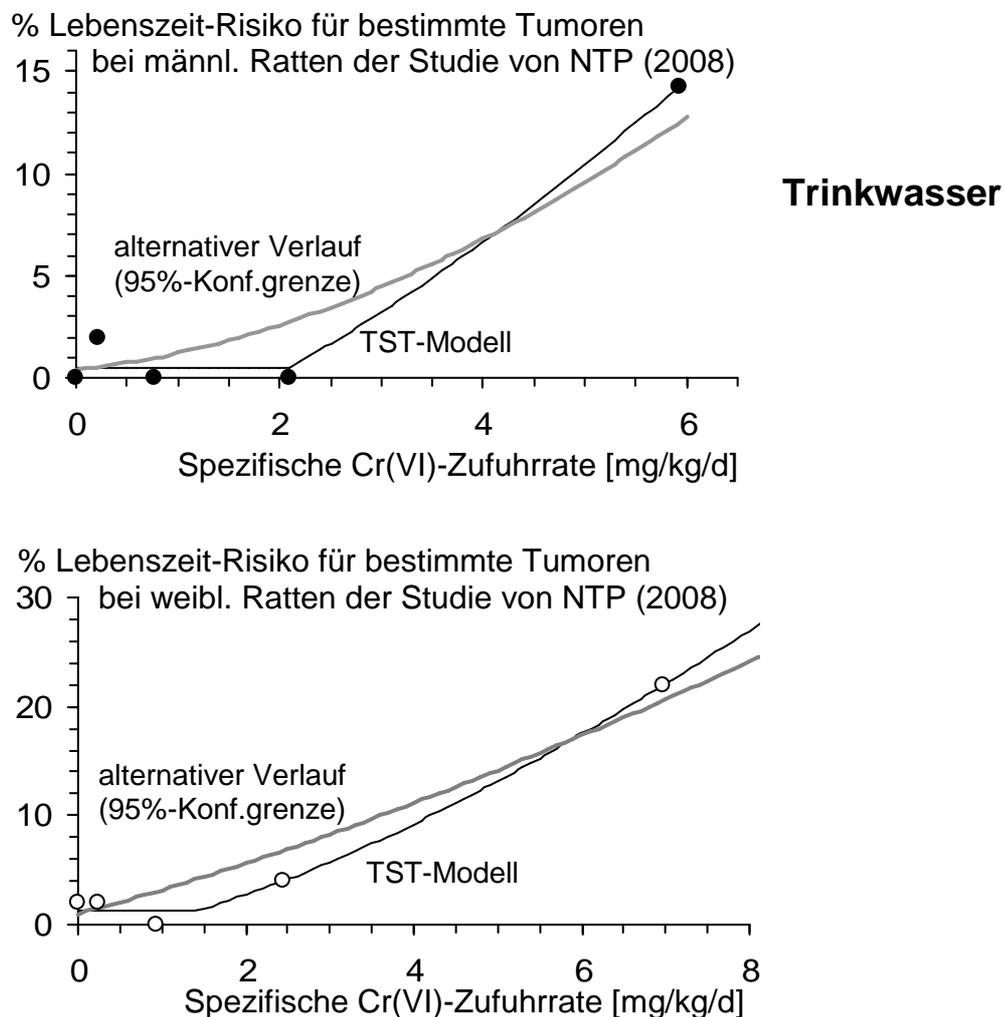


Bild 2 Dosis-Risiko- und Schwellenanalyse der Daten des Kanzerogenitätsversuchs mit Ratten von NTP (2008). Bei den Tumoren, welche hier die Prozentsätze von Tieren mit „bestimmten Tumoren“ bilden, handelt es sich um Plattenepithelpapillome bzw. -karzinome von Mundschleimhaut bzw. Zunge.

Das Twostage-Modell ist ein spezieller Fall eines Multistage-Modells. Das Multistage-Modell beruht ursprünglich auf mechanistischen Vorstellungen zum Mehrstufenprozess der Krebsentstehung (siehe auch Anhang B). Dabei ist angenommen, dass ein Stoff direkt (primär genotoxisch) mutagen auf mehr als 1 Stufe des Mehrstufenprozesses der Krebsentstehung wirkt. Unter diesen Bedingungen ergibt sich eine sublineare (nach unten durchhängende, insgesamt S-förmige) Form der Beziehung zwischen Dosis und Tumorrisiko. Wie auch meine Simulationsrechnungen gezeigt haben, besteht die „Tücke“ bei der Auswertung solcher Daten in folgender Eigenschaft: Wenn ein mathematisches Schwellen-Modell an die experimentellen Ausprägungen eines solchen in Wahrheit sublinearen Risikoverlaufs (ohne Schwelle) mittels Regressionsanalyse „angepasst“ wird, dann ist die Wahrscheinlichkeit relativ hoch, dass sich die

„beste Anpassung“ mit einem Schwellenwert größer als Null ergibt. Offensichtlich hat dies mit den mathematischen Eigenschaften des Verfahrens zu tun.

2.3 Tumorrisiko von Ratten nach Exposition gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser

Bild 2 zeigt die Datenlage der Langzeit-Kanzerogenitätsstudie mit Cr(VI)-Gabe über das Trinkwasser an männliche und weibliche Ratten (NTP, 2008). Ähnlich wie die Daten des Inhalationsversuchs an Ratten (Bild 1) scheinen die Daten eine Wirkungsschwelle nahe zu legen. Ich habe die Daten mit derselben Methode (wie 2.2) anhand des TST-Modells analysiert, und wiederum ähnlich wie bei dem Inhalationsversuch ist festzustellen, dass die Dosischwelle statistisch nicht-signifikant ist, sondern stattdessen die Datenlage auch mit einem alternativen Verlauf mit einer Niedrigdosis-Linearität vereinbar ist. Dies gilt sowohl für die männlichen als auch die weiblichen Tiere (graue Kurven in Bild 2).

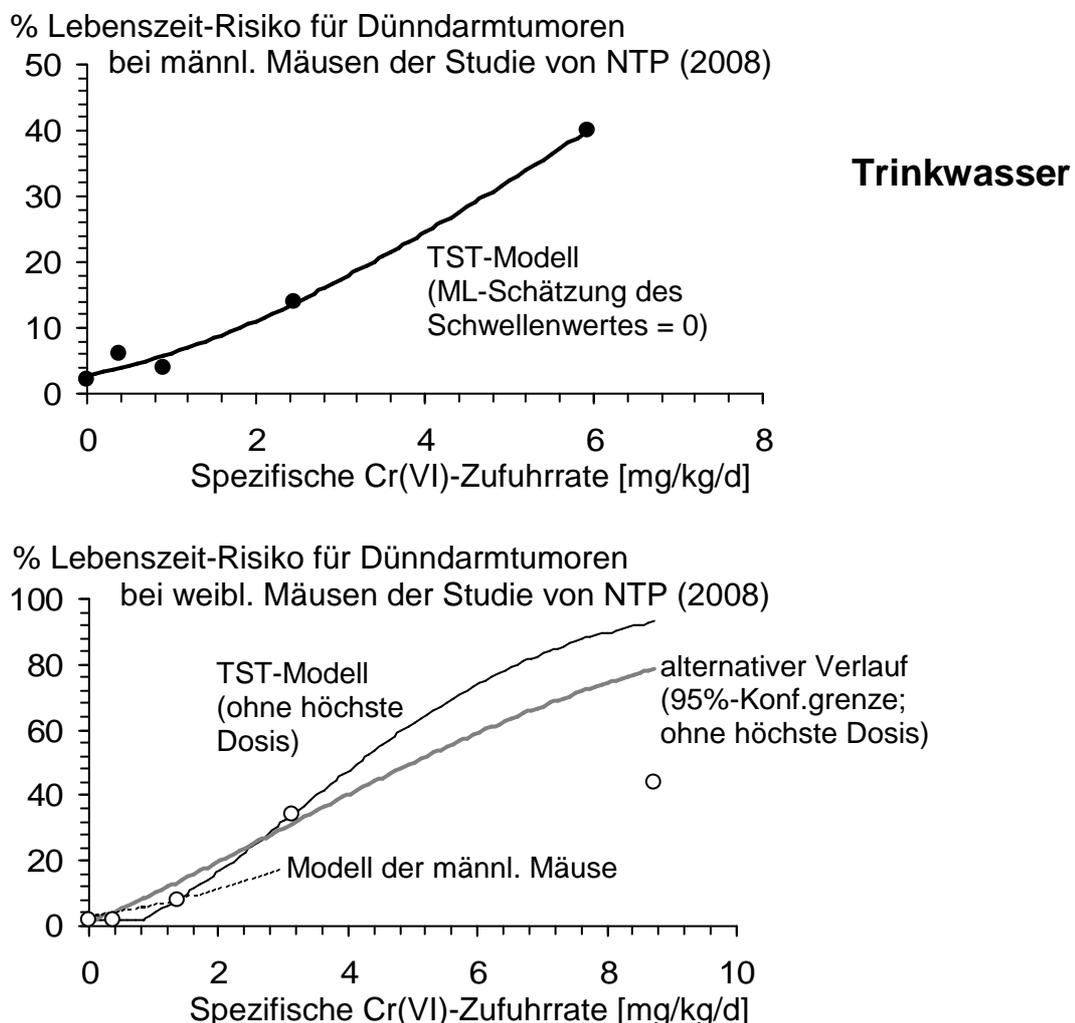


Bild 3 Dosis-Risiko- und Schwellenanalyse der Daten des Kanzerogenitätsversuchs mit Mäusen von NTP (2008). Bei den Tumoren, welche hier die Prozentsätze von Tieren mit „Dünndarmtumoren“ bilden, handelt es sich um Adenome bzw. Karzinome von Duodenum, Jejunum bzw. Ileum.

2.4 Tumorrisiko von Mäusen nach Exposition gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser

Bild 3 zeigt die Datenlage der Langzeit-Kanzerogenitätsstudie mit Cr(VI)-Gabe über das Trinkwasser an männliche und weibliche Mäuse (NTP, 2008). In der Diskussion (und bei Kerger et al., 2009a) wurde zu diesem Versuch kritisch angemerkt, dass die Wasseraufnahme der Mäuse gering gewesen sei und deshalb mit einer Dehydrierung zu rechnen sei. Ich habe deshalb die Daten zur Trinkwasseraufnahme der Mäuse in dieser Studie mit Daten zur Trinkwasseraufnahme in NTP-Studien verglichen, welche in den Jahren unmittelbar davor und danach veröffentlicht wurden. Tab. 1 enthält eine Auswahl dieser Daten; Auswahl bedeutet, dass einheitlich bei allen Studien die Messwerte nach 4 Wochen, nach zirka einem Jahr und nach zirka eineinhalb Jahren herangezogen wurden. Dabei sind nur die Daten der männlichen Mäuse betrachtet, weil dies die Spezies ist, welche von US EPA und Cal/EPA zur Risikoabschätzung für Cr(VI) im Trinkwasser verwendet wurde.

Die Tab. 1 zeigt, dass sich der Wasserverbrauch der männlichen Mäuse der Kontrollgruppe der Chrom-Studie (NTP, 2008) nicht auffällig vom Wasserverbrauch der männlichen Mäuse der Kontrollgruppen von Trinkwasserstudien, die kurz davor oder kurz danach durchgeführt wurden, unterscheidet. Die Verbrauchswerte sind durchweg niedriger als der Wert von 6 mL/d, der (für eine relativ junge Maus von 30 g Gewicht) in Leitfäden oder Nachschlagewerken als „Standard“ genannt wird (die Körpergewichte der NTP-Mäuse liegen eher im Bereich von 50 g). Grund und Bedeutung dieser tendenziell eher niedrigeren Werte der NTP-Studien sind mir unklar. Ich kann nur feststellen, dass diese Werte für die NTP-Studien „normal“ zu sein scheinen. Die Verbrauchswerte der unteren Dosisstufen der Chrom-Studie zeigen gegenüber diesem „Standard“ keine auffällige Abweichung. Auch die Anzahl der Dosisstufen der Chrom-Studie ist nicht zu kritisieren, im Gegenteil. Nach internationalen Richtlinien sind für Kanzerogenitätsversuche 3 Dosisstufen vorgesehen. Dies ist auch bei den meisten Studien der Tab. 1 der Fall. Bei zwei Studien - darunter die Chrom-Studie - wurde eine weitere (vierte) Dosis geprüft. Dabei ist allerdings festzustellen, dass der Wasserverbrauch bei dieser vierten (höchsten) Chromdosis auffällig niedriger ist als bei den Kontrollen. Aus Figure 4 bei NTP (2008) ist zu erkennen, dass die Gewichtsentwicklung der Mäuse der höchsten Dosisstufe gegenüber der Kontrolle (und den unteren Dosen) verzögert war. Dabei war aber die Überlebensquote (2 Jahre) in der höchsten Dosis mit 32/50 bei den männlichen (42/50 bei den weiblichen) Tieren nicht (bzw. nicht bemerkenswert) geringer als bei den Kontrollen (männl.: 33/50; weibl.: 37/50). Etwa zu vermutende Einschränkungen der Aussagekraft der Tumorfrequenzen der höchsten Dosisstufe wegen der verminderten Wasseraufnahme dürften bei den männlichen Mäusen - wie Bild 3 zeigt - keine wesentliche Rolle für das Ergebnis der Risikoabschätzung spielen, weil auch bei der dritten Dosis eine signifikante Erhöhung der Tumorfrequenz auftrat und die oberste Dosisstufe den Verlauf der Dosis-Risikobeziehung nicht wesentlich verändert.

Freilich kann man auch bei der dritten Dosisstufe einen etwas niedrigeren Wasserverbrauch als bei den Kontrollen und den beiden unteren Dosisstufen erkennen. Dies trifft auch bei etlichen der anderen in Tab. 1 zitierten Studien mit verschiedenen Stoffen zu. Sind damit alle diese Daten als ungeeignet für Risikoaussagen für den

Tab. 1 Wasserverbrauch der männlichen Mäuse in Kanzerogenitätsstudien des NTP mit Verabreichung von Stoffen im Trinkwasser; Veröffentlichungen von NTP (2005) bis NTP (2011).

Jahr der Veröffentlichung	Wasserverbrauch der männlichen Mäuse [g/d]				
	Kontrollen	1. Dosis	2. Dosis	3. Dosis	4. Dosis
4 Wochen					
2005	3,6	4,0	3,8	3,9	--
2006	nur weibliche Mäuse eingesetzt				
2007	4,3	4,3	4,0	3,9	--
2008 (Cr)	3,8	3,7	3,9	3,5	2,5
2009	4,2	3,9	3,9	4,0	--
2010	3,7	3,6	2,8	2,6	--
2011	4,5	4,9	5,2	5,0	5,1
52-53 Wochen					
2005	3,8	3,6	3,7	3,7	--
2006	nur weibliche Mäuse eingesetzt				
2007	4,4	4,8	4,2	3,9	--
2008 (Cr)	4,4	4,4	4,6	3,9	2,7
2009	4,6	4,7	4,5	4,1	--
2010	4,2	3,4	2,8	2,4	--
2011	4,6	4,5	4,7	4,5	5,3
76-77 Wochen					
2005	3,9	4,0	4,1	4,0	--
2006	nur weibliche Mäuse eingesetzt				
2007	4,6	4,6	4,6	4,5	--
2008 (Cr)	5,0	4,9	5,0	4,2	3,3
2009	5,3	5,2	5,0	4,6	--
2010	5,1	3,8	3,3	2,9	--
2011	5,0	4,8	5,5	4,8	3,5

Menschen zu betrachten? Meines Erachtens bleibt für eine - im Sinne des grundgesetzlich vorgesehenen Gesundheitsschutzes - verantwortungsvolle Durchführung und Auswertung solcher Kanzerogenitätsversuche keine andere Wahl, als diese Tumorfrequenzen zunächst zu nehmen wie sie beobachtet sind. Insbesondere von Seiten derjenigen Industrien, welche die Stoffe produzieren oder von entsprechen-

den Kontaminationen betroffen sind, wird gefordert, toxikologische Untersuchungen nur oder vor allem mit „realistischen“ Expositionen durchzuführen. Damit ließe sich sicherlich auch in Kanzerogenitätsversuchen das Auftreten eventuell störender sonstiger toxischer oder unerwünschter Effekte (z.B. verminderte Palatabilität des Trinkwassers) vermeiden. Ich habe bereits mehrfach begründet, dass die Umsetzung dieses Ansatzes aber letztlich die regulatorische Toxikologie *ad absurdum* führen würde (Roller, 2007, 2010b, 2011).

Vor dem beschriebenen Hintergrund habe ich vorgeschlagen, die Daten der männlichen Mäuse der Trinkwasser-Kanzerogenitätsstudie von NTP (2008) als grundsätzlich valide Kanzerogenitätsstudie zu behandeln und diese Daten - so wie sie sind - auch für eine quantitative Risikoabschätzung für die Spezies „Maus“ zu verwenden. Bei dem **Fachgespräch** am 23.1.2012 (s. Einleitung) wurde eingewandt, dass sich bei den weiblichen Mäusen die höchste Empfindlichkeit zeige. Dies ist allerdings eine Interpretationsfrage. Geht man vom BMD-Multistage-Modell ohne Schwellenwert aus, dann ergibt sich rechnerisch im unteren Dosisbereich aus den Daten der weiblichen Mäuse tatsächlich eine höhere Steigung, d.h. eine höhere Empfindlichkeit, im Vergleich mit den Daten der männlichen Mäuse (Roller, 2010a). Bild 3 zeigt dagegen, dass sich bei Anlegen eines Twostage-Threshold-Modells aus den Daten der weiblichen Mäuse - rechnerisch, als Maximum-Likelihood-Schätzwert - eine Wirkungsschwelle, d.h. ein expositionsbedingtes Risiko von Null im untersten Dosisbereich ergibt, während das Twostage-Threshold-Modell für die männlichen Mäuse einen Maximum-Likelihood-Schätzwert für die Wirkungsschwelle in Höhe einer Dosis von Null ergibt, somit ein höheres Risiko im untersten Dosisbereich (eine sichere Aussage über eine Schwelle ist anhand der Daten aus den Langzeitversuchen nicht möglich, s.o.). Die relativ geringe Erhöhung der Tumorfrequenz bei der vierten Dosis im Vergleich zur dritten Dosis führt bei den weiblichen Mäusen zu Interpretationsproblemen. Den am besten konsistenten Dosis-Wirkungsverlauf zeigen die Daten der männlichen Tiere. Bei dem Fachgespräch am 23.1.2012 bestand daher letztlich Konsens, die Daten der männlichen Mäuse für eine Risikoabschätzung zu benutzen. Auch US EPA und Cal/EPA haben für ihre Risikoabschätzungen diese Daten benutzt.

2.5 Quantitative Risikoabschätzung anhand der Daten nach Exposition von männlichen Mäusen gegenüber Chrom(VI) im Trinkwasser

2.5.1 Expositions-Risikobeziehung für die beiden bei NTP (2008) aufgeführten Dosismaße

In dem Bericht von NTP (2008) sind zwei Dosismaße angegeben: Konzentration des Stoffs im Trinkwasser und durchschnittliche körperrgewichtbezogene Zufuhr pro Tag. Unter dem Oberbegriff „Stoff“ wollen wir hier nur die Masse der Cr(VI)-Ionen, d.h. nicht die Masse des eingewogenen Natriumdichromatdihydrats verstehen. Tab. 2 enthält die Daten.

Tab. 2 Ergebnisse des Kanzerogenitätsversuchs mit Gabe von Natriumdichromat ($\text{Na}_2\text{Cr}_2\text{O}_7 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) mit dem Trinkwasser an männliche B6C3F₁-Mäuse; Expositions- und Beobachtungsdauer 24 Monate (NTP, 2008)

Chrom(VI)-Exposition		Anzahl untersuchte männl. Mäuse	Männl. Mäuse mit Adenom oder Karzinom von Duodenum, Jejunum bzw. Ileum	
Konz. im Trinkwasser [mg Cr/L]	Zufuhrtrate [mg Cr/kg/d]		Anzahl	Prozentsatz = Schätzwert des Tumorrisikos
0	0	50	1	2,0 %
5	0,38	50	3	6,0 %
10	0,91	50	2	4,0 %
30	2,44	50	7	14,0 %
90	5,93	50	20	40,0 %

Auf Folgendes ist hinzuweisen: NTP (2008) gibt die Konzentration im Trinkwasser unmittelbar sowohl bezogen auf die Substanz als auch auf Cr, die Zufuhrtrate aber nur bezogen auf die Substanz. Für Tab. 2 habe ich daher die Zufuhrraten an Natriumdichromatdihydrat anhand des Molekulargewichts der Substanz von 298,0 auf Cr umgerechnet. Zu beachten ist, dass zwischen den Werten der Trinkwasserkonzentration und Zufuhrtrate kein mathematisch konstanter Umrechnungsfaktor über alle Dosisstufen hinweg besteht. Dies ist auf die etwas unterschiedliche Körpergewichtsentwicklung und den etwas unterschiedlichen Trinkwasserverbrauch in den einzelnen Dosisgruppen zurückzuführen. Bei NTP (2008) sind auch die jeweiligen berechneten Zufuhrraten der einzelnen Gruppen zu verschiedenen Versuchszeiten, d.h. bei unterschiedlichem Alter der Tiere, angegeben. Die in der Zusammenfassung genannten und hier für Tab. 2 verwendeten Werte sind Durchschnittswerte über die gesamte Versuchszeit. Da zwischen den Trinkwasserkonzentrationen und Zufuhrraten mathematisch keine konstante Relation besteht, habe ich Regressionsanalysen getrennt für die beiden Dosismaße durchgeführt (BMDS Version 2.2, Multistage-Cancer-Modell). Die Form der Dosis-Risikobeziehung ist bei den beiden Dosismaßen etwas unterschiedlich. Bild 4 zeigt Datenlage und Modell im Vergleich für beide Dosismaße. Man erhält folgende Werte für die BMD₁₀ (Maximum-Likelihood-Schätzwert):

Konz. im Trinkwasser: $\text{BMD}_{10} = \text{EC}_{10} = \mathbf{26,6 \text{ mg Cr/L}}$

Zufuhrtrate: $\text{BMD}_{10} = \text{EA}_{10} = \mathbf{2,25 \text{ mg Cr/kg/d}}$

Für die BMD₁₀ ausgedrückt als Konzentration im Trinkwasser mag die Abkürzung EC₁₀ - für *Effective Concentration* - verwendet werden, für die BMD₁₀ ausgedrückt als Zufuhrtrate die Abkürzung EA₁₀ - für *Effective Administration Rate*. Bei Annahme einer linearen Expositions-Risikobeziehung (ERB) ergibt sich demnach für männliche B6C3F₁-Mäuse ein Tumorrisiko in Höhe von 10 % durch lebenslangen Konsum von Trinkwasser mit einer Cr(VI)-Konzentration von gerundet 27 mg/L, in Höhe von 1 zu

10.000 bei einer Cr(VI)-Konzentration von 27 µg/L und in Höhe von 1 zu 1 Million bei einer Cr(VI)-Konzentration von 0,27 µg/L (270 ng/L).

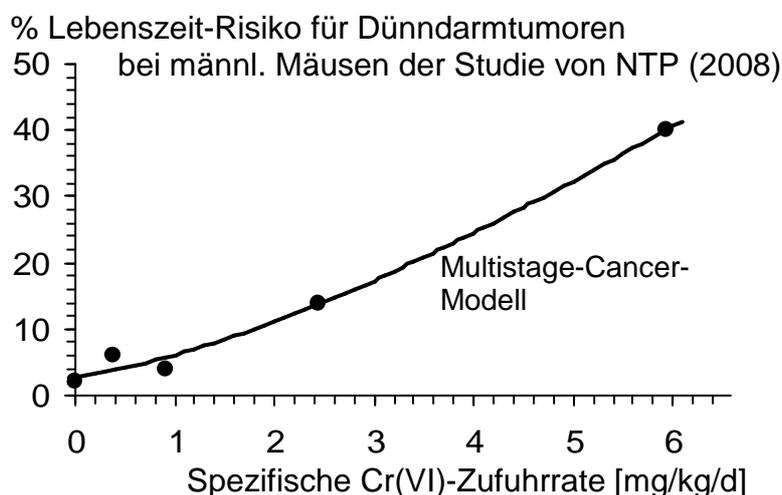
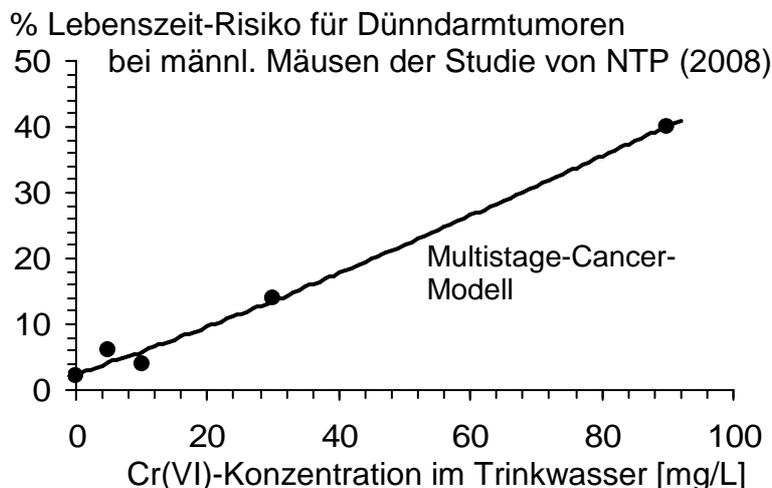


Bild 4 Dosis-Risikoanalysen für die männlichen Mäuse des Kanzerogenitätsversuchs von NTP (2008). Bei den Tumoren, welche hier die Prozentsätze von Tieren mit „Dünndarmtumoren“ bilden, handelt es sich um Adenome bzw. Karzinome von Duodenum, Jejunum bzw. Ileum.

2.5.2 Quantitative Risikoabschätzung unter Anwendung unterschiedlicher Speziesextrapolationen

Naturwissenschaftlich ist unklar, anhand welchen Dosismaßes oder Extrapolationsmaßstabes das bei männlichen Mäusen der NTP-Studie festgestellte Cr-bedingte Tumorrisiko quantitativ korrekt auf den Menschen zu übertragen ist. Solche Kenntnis-Unsicherheiten bestehen nicht nur im vorliegenden Fall einer Exposition gegenüber Cr(VI) über das Trinkwasser, sondern generell bei krebserzeugenden Effekten. Roller et al. (2006) haben dargelegt, dass hinsichtlich krebserzeugender Wirkungen insofern ein fundamentaler Unterschied zu nicht-kanzerogenen Effekten besteht, als eine gleiche Empfindlichkeit beider Spezies gegenüber gleichen Konzentrationen des ultimalen Kanzerogens im Gewebe eine unterschiedliche Empfindlichkeit der Ziel-

zellen oder sonstige gravierende Unterschiede voraussetzt. Das heißt: Üblicherweise geht man bei „konventionellen“ Giftwirkungen davon aus, dass gleiche Konzentrationen des Gifts im Zielgewebe verschiedener Spezies dann annähernd dieselbe Effektstärke bei den Spezies bewirken, wenn die Zielzellen annähernd gleich empfindlich sind. Schädigung desselben Anteils der Zellen am Organ bzw. desselben Masseanteils des Organs würde dann zu einem ähnlichen - nicht-karzinogenen - Effekt für beide Individuen führen. Dagegen würde bei gleichen Empfindlichkeiten der Zielzellen zweier unterschiedlich zellreicher Spezies, z.B. Maus und Mensch, und gleicher Leistungsstärke sonstiger Abwehrmechanismen wegen der größeren Zahl an Zielzellen und der längeren Lebenszeit ein wesentlich höheres Tumorrisiko bei der zellreicheren Spezies verursacht werden. Es **müssen gravierende Unterschiede in den Mechanismen**, z.B. in den Empfindlichkeiten je Zelle, bei Mensch und Maus bestehen, damit **dieselbe Konzentration des ultimalen Karzinogens im Zielgewebe zum selben expositionsbedingten Tumorrisiko** führt. Dies führt zu folgendem Widerspruch: Damit dieselbe Konzentration eines Gifts im Zielgewebe zur selben nicht-karzinogenen Effekthöhe führt, sollten die Zellen ähnlich empfindlich sein, damit aber dieselbe Konzentration des Stoffs im Zielgewebe zur selben karzinogenen Effekthöhe (Tumorrisiko) führt, sollten die Zellen unterschiedlich empfindlich sein. Hinsichtlich nicht-karzinogener Wirkungen sollten die Zellen also gleich empfindlich, gleichzeitig hinsichtlich karzinogener Wirkungen unterschiedlich empfindlich sein. Leider wird dieser Gegensatz in der regulatorischen Toxikologie wenig thematisiert, sondern in der Art einer Setzung geht man bisweilen davon aus, dass bei gleicher Konzentration eines Karzinogens im Zielgewebe sowohl seine nicht-karzinogenen als auch seine karzinogenen Wirkungen zu gleichen Effekthöhen bei Menschen und Labortieren führen. Mir sind bisher keine empirischen Belege bekannt, dass durch eine solche Speziesextrapolation das aus Karzinogenitätsversuchen berechnete expositionsbedingte Risiko näher an das epidemiologisch feststellbare Risiko herangerückt wird.

Roller et al. (2006) haben die oben skizzierten Aspekte näher diskutiert und sehr umfangreiche vergleichende Auswertungen der Ergebnisse von epidemiologischen Studien und Karzinogenitätsversuchen vorgenommen. Es zeigte sich, dass das in epidemiologischen Studien der Exposition zuzuschreibende Krebsrisiko eher höher war als das expositionsbezogen in Karzinogenitätsversuchen an Ratten, Mäusen oder Hamstern festgestellte Tumorrisiko. Nach eingehender Diskussion lautete die Empfehlung bei Roller et al. (2006) zur Beurteilung eines stoffbedingten Krebsrisikos in der regulatorischen Toxikologie das Tumorrisiko der empfindlichsten Spezies zu betrachten und sich so zu verhalten, als wäre das expositionsbedingte Krebsrisiko des Menschen genauso hoch wie das Risiko jener Tierspezies. Auch heute bin ich der Überzeugung, dass bisher die Kenntnisse über Wirkungsmechanismen der Karzinogenese, Empfindlichkeiten einzelner Zellarten bei verschiedenen Spezies, über die Vorgänge bei der Initiation, Promotion und Progression von Tumorzellen sowie über immunologische Schutzreaktionen bei weitem nicht ausreichen, um naturwissenschaftlich fundiert eine Speziesextrapolation stoffbedingter Krebsrisiken vorzunehmen. Obwohl die Auswertungen von Roller et al. (2006) eine relativ hohe Wahrscheinlichkeit gezeigt haben, dass durch expositionsbedingte Tumorrisiken in Karzinogenitätsversuchen das expositionsbedingte Krebsrisiko des Menschen unterschätzt (!) wird, halte ich es in der Regel sowohl naturwissenschaftlich als auch ethisch am ehesten vertretbar, keine „scheinwissenschaftliche“ Speziesextrapolation vorzunehmen, sondern lediglich das expositionsbedingte Risiko der Versuchstierart

zu berechnen und dem Risikomanagement zu empfehlen, sich so zu verhalten, als ob beim Menschen ein expositionsbedingtes Krebsrisiko in dieser Höhe bestünde; vorausgesetzt es liegen keine epidemiologischen Daten vor, die dieser Vorgehensweise entgegenstehen.

Tab. 4 Parameterwerte für grundlegende Größen zur Speziesextrapolation

Größe	Quelle	Maus	Ratte	Mensch
Atemtagesvolumen [m ³ /d]	„Standard“	0,05	0,23	20
	MAK (2011)		0,31	
Trinkwasser pro Tag [mL/d]	„Standard“	6	30	2000
	NTP (2008)	4,2		
Körpergewicht [kg]	„Standard“	0,03	0,35	70
	NTP (2008)	0,05		
Alveolaroberfläche [m ²]	Roller et al. (2006)		0,4095	62,7
	MAK (2011)		0,295	56,778
Intestinal- oberfläche [m ²]	Eigene Berechnng.	0,0025		0,6
	Wikipedia (2011a)			180

Wie beschrieben werden aber in der regulatorischen Toxikologie unterschiedliche Ansätze der Speziesextrapolation von Krebsrisiken favorisiert. Deshalb seien nachfolgend einige Varianten der Speziesextrapolation des bei den männlichen Mäusen der NTP-Studie ausgeprägten Risikos dargestellt. In der Chrom-Diskussion wurde unter anderem vorgeschlagen, die Übertragung bezogen auf die Fläche der Dünndarmschleimhaut vorzunehmen. Dies entspricht im methodischen Ansatz einer Übertragung des Risikos für die Lunge nach Inhalation bezogen auf die Lungen- bzw. Alveolaroberfläche. Für das Risiko nach Inhalation stehen als „Gold Standard“ relativ gute Daten aus der Epidemiologie zur Verfügung. Deshalb wird hier auch ein Vergleich zur Extrapolation des Cr-bedingten Tumorrisikos von der Ratte anhand der Alveolaroberfläche illustriert.

Tab. 4 enthält die für die Extrapolationen benötigten grundlegenden Parameterwerte für den Menschen und die Versuchstierspezies. Diese Parameterwerte sind nicht durchweg als unveränderliche, gut gesicherte Festwerte zu betrachten. Größen wie die Alveolaroberflächen oder die Oberfläche der Dünndarmschleimhaut mögen mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet sein. Tab. 4 gibt für die Alveolaroberflächen von Ratte und Mensch zwei jeweils relativ dicht beieinander liegende Werte, die einerseits in den 1990er Jahren in der Literatur präferiert schienen (Yu und Xu, 1987; siehe auch Pott und Roller, 1997; Roller et al., 2006) und andererseits für die aktuelle Ableitung des Allgemeinen Staubgrenzwerts durch die MAK-Kommission verwendet wurden (MAK, 2011). Bei Internetrecherchen habe ich bezüglich der Dünndarmoberflächen mehrere Hinweise, aber keine für unsere Fragestellung zuverlässig erscheinenden konkreten Werte für Mensch und Maus gefunden. Auf der Basis verschiedener Quellen habe ich deshalb zunächst Länge und mittleren Durchmesser von

Duodenum, Jejunum und Ileum von Mensch und Maus abgeschätzt und daraus die Oberfläche eines länglichen Zylinders (Röhre) berechnet (De Zwart et al., 1999; Langenbeck, 1996; RIVM, 2008; Wikipedia, 2011a,b; Wilson, 1967). Die Längenangaben zum menschlichen Dünndarm scheinen dadurch mit Unsicherheiten behaftet, dass häufig die Länge des Dünndarms bei Autopsien gemessen wurde, dass aber davon auszugehen ist, dass der Darm beim Verstorbenen durch Ausfall von Muskeltonus länger erscheint als er beim Lebenden ist. Gleichwohl habe ich mich an den Längenangaben der Autopsien orientiert, weil für unsere Zwecke die Oberfläche der Schleimhaut von Interesse ist. Für die Maus liegen kaum Werte vor, ich habe deshalb vor allem in (vermuteter) Relation zur Ratte geschätzt. Mit Werten von 6 m Länge und ca. 3 cm Durchmesser für den Menschen sowie 30 cm Länge und ca. 0,25 cm Durchmesser bei der Maus ergeben sich die Werte einer Oberfläche des Dünndarm in einem einfachen Röhrenmodell von 6000 cm² und 25 cm². Man mag dies auch als die geschätzte Fläche der Submucosa (oder Serosa) auffassen.

Tab. 5 Ergebnisse von Speziesextrapolations-Rechnungen für oral sowie für inhalativ aufgenommenes Cr(VI) nach unterschiedlichen Methoden

Zeile Nr.	Dosismaßstab, Speziesextrapolationsmethode	EC 1 : 1 Million [ng/L] nach Exposition über Trinkwasser
1	Konzentration im Trinkwasser, männl. Mäuse	270
2	Zufuhr rate, Scaling nach Grundumsatz, Exponent 0,75	129
3	Zufuhr rate, Scaling nach Grundumsatz, Exponent 0,686 (White & Seymour, 2005)	81
4	Zufuhr rate, Scaling nach Intestinalfläche, „Submucosa“ bzw. Röhrenmodell	135
5	Zufuhr rate, Scaling nach Intestinaloberfläche, zusätzl. Faktor 6 für Oberflächenvergr. beim Menschen	810
6	Zufuhr rate, Scaling nach Intestinaloberfläche, Resorptionsoberfläche beim Menschen	ca. 40.000
7	Konz. im Trinkwasser, Scaling nach Intestinalfläche, „Submucosa“ bzw. Röhrenmodell	136
		Schwellenwert [mg/m³] nach Exposition über Atemluft
8	Konzentration in der Atemluft, Ratten	200
9	Scaling nach Alveolaroberfläche, wie Roller et al. (2006)	352
10	Scaling nach Alveolaroberfläche, wie MAK (2011)	443

Für unsere Zwecke muss die exakte Fläche der Darmschleimhaut von Mensch und Maus nicht bekannt sein, sondern es genügt das Verhältnis der Flächen bei den beiden Spezies. Aufgrund der anatomischen Informationen ist anzunehmen, dass die Oberfläche der Submucosa in der Mucosa durch Faltungen beim Menschen stärker vergrößert ist als bei der Maus. Dem kann durch Verwendung beliebiger Faktoren, um welche die Oberfläche beim Menschen größer angesetzt wird als bei der Maus, Rechnung getragen werden. Dabei ist es die Frage, ob für unsere Fragestellung eher die Zahl der (teilungsfähigen) Epithelzellen gesucht ist als die „eigentliche“ Schleimhautoberfläche. In mehreren Quellen wird für die resorptive Oberfläche der Dünndarmschleimhaut beim Menschen ein Wert im Bereich von 200 m² genannt, z.B. 180 m² bei Wikipedia (2011a; Tab. 4). Unter Berücksichtigung submikroskopischer Strukturen könnte man zu dem Schluss kommen, dass die Oberfläche vielleicht gar nicht eindeutig berechenbar ist, sondern dass es sich eher um eine „fraktale Dimension“ handelt². Für unsere Fragestellung mag dieses Problem aber dadurch beherrschbar sein, dass man auf Basis des Röhrenmodells mehrere Szenarien einer beim Menschen stärker ausgeprägten Oberflächenvergrößerung betrachtet.

Tab. 5 gibt einige Ergebnisse der Risikoabschätzung und Speziesextrapolationen. Ich gehe davon aus, dass für den Schutz der Bevölkerung vor Kanzerogenen im Trinkwasser konventionsgemäß insbesondere ein Risikowert von 1 in 1 Million als wünschenswerte Akzeptanzgrenze von Interesse ist. Deshalb ist in Tab. 5 jeweils diejenige Konzentration von Cr(VI) im Trinkwasser angegeben, welche im Szenario lebenslangen ausschließlichen Genusses dieses Trinkwassers gemäß dem jeweiligen Berechnungsverfahren mit einem expositionsbedingten Krebsrisiko in Höhe von 1 in 1 Million assoziiert ist. Unter der Annahme einer linearen Expositions-Risikobeziehung bei Mäusen ergibt sich für die männlichen Mäuse der NTP-Studie ein Risikowert von 1 in 1 Million bei einer Cr(VI)-Konzentration von 270 ng/L in dem Trinkwasser. Datengrundlage dieser Berechnung sind ausschließlich die dokumentierten, über die gesamte Versuchszeit je Dosisgruppe konstant gehaltenen Werte der Cr-Konzentrationen im Trinkwasser sowie die Anzahlen von untersuchten Tieren und Tieren mit potentiell expositionsbedingtem Tumor (d.h. hier: Tumoren des Dünndarms). Diese Datengrundlage ist unter den in Tab. 5 aufgeführten Rechenergebnissen diejenige Rechenbasis, die mit den wenigsten Mess- und Annahme-Unsicherheiten behaftet ist. Die Relation Risiko 1 zu 1 Million durch 270 ng/L ist für männliche Mäuse ermittelt und gilt insofern für männliche Mäuse wie sie in der NTP-Studie verwendet wurden. Verwendet man diese Expositions-Risikobeziehung wie die Expositions-Risikobeziehung beim Menschen, dann ist darin eine große prinzipielle Unsicherheit enthalten: Ist „der Mensch“ genauso empfindlich wie die männlichen Mäuse der NTP-Studie? Diese Frage ist ungeklärt.

² Unter einer fraktalen Dimension verstehe ich eine Größe mit einer nicht-ganzzahligen „Anzahl“ von Dimensionen. Bei der Oberfläche der Dünndarmschleimhaut handelt es sich vielleicht nicht um eine Fläche mit 2 Dimensionen, sondern um ein „Zwischending“ zwischen Fläche und Raumkörper, also z.B. in 2,5 Dimensionen. Unter dem Titel „Body surface area misconceptions“ hat Slone (1993) dieses Problem u.a. am Beispiel der Länge der Küste Britanniens verdeutlicht. Es gibt in der Literatur sehr unterschiedliche Angaben zur Länge der Küste Britanniens. Offenbar gibt es kein eindeutiges Ergebnis, sondern das Ergebnis hängt vom Maßstab ab: Je feiner der Maßstab, d.h. je mehr kleine Buchten, einzelne Felsen oder gar Steine vermessen werden, umso größer ist der Wert für die Länge der Küste. In diesem Sinne spricht Slone (1993) auch der Lunge die Eigenschaft fraktaler Dimension zu und zieht dies auch für die Körperoberfläche in Betracht.

In Tab. 5 sind weitere Expositions-Risiko-Relationen aufgeführt, welche unterschiedlichen Speziesextrapolationsmethoden entsprechen. Dazu wurden die EC_{10} - bzw. EA_{10} -Werte von Abschnitt 2.5.1 (bzw. die entsprechenden EC- und EA-Werte für das Risiko 1 : 1 Million) nach folgenden Formeln umgerechnet:

$$EC_{Mensch} = EC_{Tier} \frac{ARM_{Tier}}{ARM_{Mensch}} \frac{Bezugsgröße_{Mensch}}{Bezugsgröße_{Tier}}$$

$$EC_{Mensch} = EA_{Tier} \frac{Körpergewicht_{Tier}}{ARM_{Mensch}} \frac{Bezugsgröße_{Mensch}}{Bezugsgröße_{Tier}}$$

mit:

ARM: Aufnahmerate des Mediums, z.B. Atemzeitvolumen,
Trinkwasseraufnahme je Tag

Bezugsgröße: z.B. Zahlenwert des Körpergewichts (in kg) hoch $\frac{3}{4}$,
Alveolaroberfläche, Intestinaloberfläche

In der zweiten Datenzeile von Tab. 5 ist das Ergebnis einer Extrapolation mittels der Zufuhr rate unter Scaling nach Grundumsatz aufgeführt. Gegenüber der ersten Zeile enthält dieses Ergebnis weitere Mess-Unsicherheiten. Dort liegt nämlich als Dosismaß die Zufuhr rate gemäß der 2. Spalte von Tab. 2 zugrunde. Zur Angabe der mittleren Zufuhr rates in mg/kg/d je Dosisgruppe waren bei NTP (2008) sowohl die Körpergewichte als auch die täglich konsumierten Trinkwassermengen zu messen und in die Berechnung einzubeziehen. Im Hinblick auf den Prozess der Kanzerogenese ist dabei die Angabe über die gesamte Versuchszeit gemittelter Zufuhr rates unbefriedigend. Die Zufuhr rates mögen im Laufe des Versuchs - bei konstanter Cr-Konzentration im Trinkwasser - variieren. Es wäre (akademisch) wünschenswert, dies im Rahmen eines Dosis-Zeit-Risikomodells mit zeitlich variabler Dosisrate zu berücksichtigen (ich rechne dabei allerdings nicht mit grundlegend anderen Ergebnissen). Das Ergebnis in der 2. Datenzeile von Tab. 5 steht nicht mehr wie die erste Datenzeile für die Expositions-Risiko-Beziehung der Mäuse. Sie enthält vielmehr die Annahme, dass dieselben mittleren Zufuhr rates bei verschiedenen Spezies dann dasselbe expositionsbedingte Krebsrisiko verursachen, wenn außerdem ein Scaling mit einem Exponenten von 0,75 für das Körpergewicht vorgenommen wird. Diese allometrische Umrechnung wird üblicherweise als „Scaling nach Grundumsatz“ bezeichnet. White und Seymour (2005) haben publiziert, dass unterschiedliche allometrische Exponenten mit verschiedenen Maßen des Energieumsatzes korrespondieren. Sie kommen zu dem Ergebnis, dass für die „*true Basal Metabolic Rate*“ ein Exponent in Höhe von 0,686 anzusetzen ist. Naturwissenschaftlich ist die Frage ungeklärt, ob die Zufuhr rate mit einem allometrischen Scaling eher mit dem Exponenten 0,75 oder dem Exponenten 0,686 zu einer besseren Risikoabschätzung für den Menschen führt. Falls Maus und Mensch unter Berücksichtigung eines allometrischen Exponenten 0,686 bei gleichen lebenslangen Zufuhr rates von Cr(VI) dasselbe expositionsbedingte Krebsrisiko erleiden, dann bedeutet dies, dass bei der Maus 270 ng/L mit einem Risiko von 1 zu 1 Million verbunden sind, beim Menschen dazu aber nur eine Konzentration von 81 ng/L benötigt wird. Bezogen auf die Stoffkonzentration im Umweltmedium wäre „der Mensch“ dann also um einen Faktor von mehr als 3 empfindlicher als „die Maus“.

Es wurde auch vermutet, dass Menschen und Mäuse genau dann dasselbe stoffbedingte Krebsrisiko erleiden könnten, wenn die Zufuhraten von Cr(VI) mit dem Trinkwasser bezogen auf die Intestinaloberfläche gleich sind. Die dritte und siebente Datenzeile von Tab. 5 geben jeweils ein Ergebnis, wenn als Intestinaloberflächen die von mir abgeschätzten „Röhrenflächen“ angenommen werden. Diese beiden Datenzeilen zeigen, dass es hier unerheblich ist, ob von der EC oder der EA ausgegangen wird, obwohl (wie oben dargestellt) die experimentellen Konzentrationen im Trinkwasser und die experimentellen mittleren Zufuhraten nicht zu einer exakt gleichen Form der Expositions-Risikobeziehungen führen (Bild 4). Von großem Einfluss auf das Ergebnis ist es dagegen, welcher Faktor für die Oberflächenvergrößerung der menschlichen Dünndarmschleimhaut im Vergleich zu Mäusen angesetzt wird. Intuitiv könnte man vermuten, dass dieselbe Cr-Konzentration im Trinkwasser ein höheres Risiko verursachen würde, wenn die Besatzdichte potentieller Zielzellen durch Auffaltungen der Mucosa vergrößert würde, wenn also relativ mehr Zielzellen eine „Angriffsfläche“ böten. Ein Organismus mit einer relativ kleinen Zahl potentieller Zielzellen bzw. geringen Zelldichte hätte dabei ein geringeres Risiko. Dies entspricht aber nicht der Logik dieser Extrapolationsmethode. Vielmehr wird dabei angenommen, dass der Organismus erst dann ein gleiches Krebsrisiko erleidet, wenn die Kanzerogendosis je Zelle gleich ist. Wenn also mehr Zellen vorhanden sind, dann müssen auch umso mehr Kanzerogeneinheiten zugeführt werden, um dasselbe Risiko für den Organismus zu erreichen. Damit ist zwingend verbunden, dass dann entweder die Empfindlichkeit je Zelle stark verringert sein muss oder dass andere (unbekannte) kompensierende Mechanismen vorhanden sind³. Nach Datenzeile 6 von Tab. 5 müsste eine Cr(VI)-Konzentration von 40.000 ng/L = 40 µg/L vorhanden sein, um ein Risiko von 1 zu 1 Million zu erreichen, falls die resorptive Dünndarmoberfläche des Menschen entscheidend wäre und sich die resorptive Dünndarmoberfläche der Maus dagegen kaum von meiner „Röhrenschätzung“ unterscheiden würde. Der Mensch wäre bezogen auf das Umweltmedium dann um einen Faktor von mehr als 100 weniger empfindlich als die Mäuse, und die einzelnen Darmepithelzellen des Menschen müssten ganz erheblich weniger empfindlich sein als die entsprechenden Zellen der Mäuse.

Sicherlich ist der Vergleich der resorptiven Oberfläche von 180 m² mit dem einfachen Röhrenmodell für Mäuse von 25 cm² ein Extrembeispiel. Tab. 5 zeigt aber, dass beträchtliche neue Aussageunsicherheiten durch den Wunsch eingeführt werden können, „physiologisch“ und „anatomisch“ begründete Speziesextrapolationsmethoden benutzen zu wollen. Letztlich sollten empirische Daten vorliegen, welche solche Extrapolationsmethoden rechtfertigen. Bei ihrem umfangreichen Vergleich expositionsbezogener Krebsrisiken bei Versuchstieren und in der Epidemiologie haben Roller et al. (2006) keine Hinweise auf einen relativ besseren Speziesextrapolationsmaßstab gefunden als die Stoffkonzentrationen in der Umwelt. Denselben Schluss muss man aus dem unteren Teil von Tab. 5 ziehen, in dem die Extrapolation über die Dosis je cm² Alveolaroberfläche mit der Cr(VI)-Konzentration in der Luft hinsichtlich des Lungentumorrisikos von Mensch und Ratte verglichen ist. In Abschnitt 2.2 ist erläutert, dass man für Ratten einen Schwellenwert in Höhe von zirka 200 µg/m³ für ein Arbeitsplatz-Expositionszeitmuster aus dem Inhalationsversuch von

³ Eine solche notwendige Voraussetzung einer ganz erheblich geringeren Empfindlichkeit je Zelle gegenüber dem ultimalen Kanzerogen (bei gleichzeitig gleicher Empfindlichkeit hinsichtlich nicht-kanzergener Wirkung) wird in der regulatorischen Toxikologie kaum thematisiert.

Glaser et al. (1986) erhält, wenn man denn ein Schwellenwert-Modell als Modell erster Wahl erachtet.

Tab. 6 Zuordnungen von Exzess-Krebsrisiko und Cr(VI)-Konzentration gemäß verschiedenen Speziesextrapolationsmaßstäben auf Basis der Daten der männlichen Mäuse der NTP-Studie und der BMD₁₀-Methode

Cr(VI)-Konz. im Trinkwasser	Bemerkung	Exzess-Krebsrisiko gemäß Spezies- extrapolationsmaßstab		
		Konz. i. Trinkw.	0,686- Scaling	Oberfläche Mucosa ^a
30 mg/L	zweithöchste Dosis bei männl. Mäusen, Tumoren von Duodenum, Jejunum bzw. Ileum signifikant vermehrt	12 %	40 %	4 %
2,7 mg/L	vermutete "Nachweisgrenze" für epidemiologisch erhöhtes Risiko, z.B. RR = 2, P ₀ = 1 %; RR = 3, P ₀ = 0,5 %	1 %		
0,8 mg/L			1 %	
8 mg/L				1 %
50 µg/L	Grenzwert nach TrinkwV falls Cr = 100 % Cr(VI)	2 : 10.000	6 : 10.000	6 : 100.000
2,7 µg/L	Risikogrenze 1 : 100.000	1 : 100.000		
0,8 µg/L			1 : 100.000	
8 µg/L				1 : 100.000
270 ng/L	Risikogrenze 1 : 1 Million	1 : Million		
81 ng/L			1 : Million	
810 ng/L				1 : Million

^a Scaling nach Intestinaloberfläche gemäß Röhrenmodell, zusätzlich Faktor 6 für Oberflächenvergrößerung beim Menschen (Zeile Nr. 5 von Tab. 5)

Dieser Wert darf aber für den Menschen nur dann angenommen werden, wenn man gute Gründe hat, die gesamte Epidemiologie zum Lungenkrebsrisiko nach Chromexposition am Arbeitsplatz letztlich als nicht aussagefähig einzuordnen. Solche Gründe kann ich nicht erkennen. Vielmehr ist nach epidemiologischen Daten (Abschnitt 2.1) eher mit einer Risikoverdopplung bereits bei einem Langzeit-Mittelwert von 5 bis 25 µg Cr(VI)/m³ auszugehen, also keinesfalls mit einem „Nullrisiko“ oder Schwellenwert

bei $200 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Der einzige vernünftige und innerhalb des „Vorsorgeprinzips“ (gemäß Abschnitt 4.) gerechtfertigte Schluss ist, dass Menschen hinsichtlich der krebserzeugenden Wirkung inhalativ aufgenommenen Chroms wesentlich empfindlicher sind als Ratten. Die Ergebnisse der Extrapolation von der Ratte werden an die epidemiologischen Erfahrungen aber durch ein Alveolarflächen-Modell gerade nicht angenähert, sondern entfernen sich im Gegenteil noch weiter. Mit den Oberflächenwerten, welche auch die MAK-Kommission bei der jüngsten Ableitung des Allgemeinen Staubgrenzwerts⁴ verwendet hat, erhält man sogar einen Schwellenwert von über $400 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Würde dieser Wert beim Menschen zutreffen, dann wäre inhalativ aufgenommenes Chrom letztlich nicht mehr als Kanzerogen anzusehen und die epidemiologischen Ergebnisse müssten als Ergebnisse von Confounding oder Studienfehlern erkannt werden.

Die Tab. 6 enthält die Ergebnisse linearer Expositions-Risikobeziehungen für interessierende Expositions- bzw. Risikowerte für drei verschiedene Speziesextrapolationsmaßstäbe. Bei dem **Fachgespräch** am 23.1.2012 (s. Einleitung) sprach sich eine Mehrheit dafür aus, dass es sich bei den in der NTP-Studie beobachteten kanzerogenen Effekten auf den Gastrointestinaltrakt um lokale Effekte handelte und dass bei lokalen Wirkungen kein „Scaling“ für die Speziesextrapolation vorzunehmen sei.

3. Epidemiologische Daten zum Krebsrisiko nach oraler Cr(VI)-Aufnahme

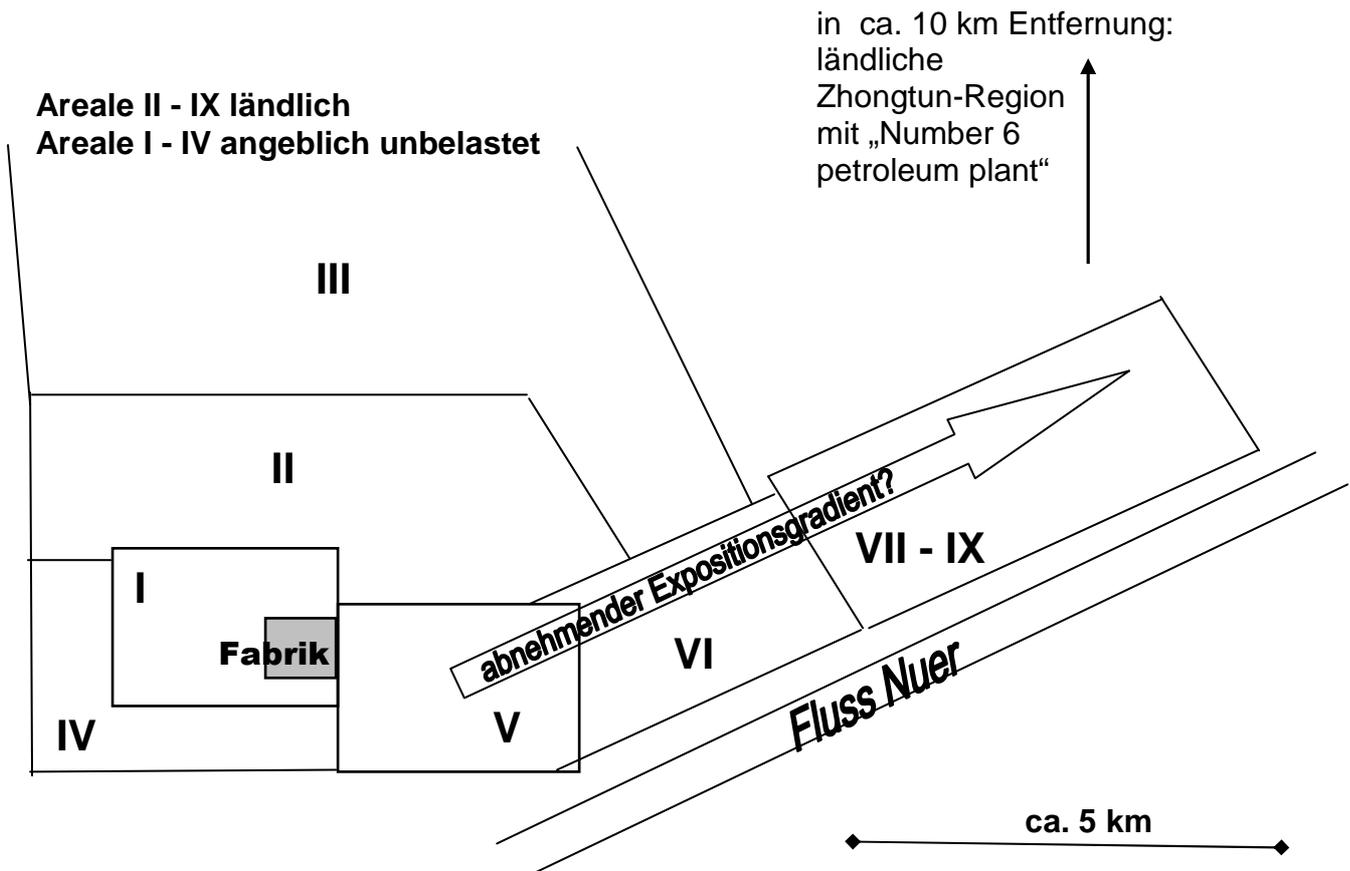
3.1 Epidemiologische Studien zur Trinkwasserexposition in China

3.1.1 *Rekonstruktion der Datenlage und des Studienhergangs*

Eine ganze Reihe von Publikationen befasst sich mit Daten aus der Provinz Liaoning bei der Stadt Jinzhou in China. Die Geschichte im Umfeld dieser Publikationen, die unter anderem aus im Internet verfügbaren Protokollen aus einem juristischen Klageverfahren hervorgeht, ist in Anhang C näher erläutert. Die neueren Publikationen zu diesen Daten, Beaumont et al. (2008) und Kerger et al. (2009a), sind ebenfalls Teil dieses Publikationskomplexes. Von den „offiziellen“ Publikationen zu der „Studie“ sind neben den genannten beiden insbesondere die folgenden anzuführen: Zhang und Li (1987), Zhang und Li (1997), Sedman et al. (2006) und Smith (2008) sowie die Letters to the Editor: Paustenbach (2009), Smith (2009), Kerger et al. (2009b), Beaumont et al. (2009). Zhang und Li (1987) ist in Chinesisch. Zhang und Li (1997) wurde von der Zeitschrift wegen Fehlverhaltens der Autoren zurückgezogen (Brandt-Rauf, 2006): „*It has been brought to our attention that an article published in JOEM in the April, 1997 issue by Zhang and Li¹ failed to meet the journal's published editorial policy in effect at that time. Specifically, financial and intellectual input to the paper by outside parties was not disclosed ...*“. Das Fehlverhalten betraf dabei weniger die namentlich genannten Autoren Zhang und Li als vielmehr die nicht namentlich genannten, aber offenbar wesentlich am Manuskript beteiligten Mitarbeiter der Beratungsfirma McLaren/Hart bzw. ChemRisk, die im Auftrag desjenigen US-Unternehmens tätig war, das für Chrom-Kontamination in Kalifornien verantwortlich ge-

⁴ Es ist darauf hinzuweisen, dass die Speziesextrapolationsmethode von MAK (2011) insgesamt nicht zu einem höheren, sondern zu einem niedrigeren Grenzwert im Vergleich zum experimentellen NOAEL geführt hat. Dies dürfte auf die längere Eliminationshalbwertszeit und den höheren deponierten Anteil der biobeständigen Partikel beim Menschen im Vergleich zur Ratte zurückzuführen sein.

macht wurde. Leiter von ChemRisk war und ist Dennis Paustenbach; an der Angelegenheit der Zhang-Li-1997-Arbeit beteiligt waren außerdem die damaligen McLaren/Hart-ChemRisk-Mitarbeiter Brent Kerger und William „Bill“ Butler. Genau diese Wissenschaftler, Paustenbach, Kerger und Butler, sind auch die amerikanischen Autoren der Arbeit von Kerger et al. (2009a). Die Veröffentlichung von Kerger et al. (2009a) stellt also so etwas wie eine Neuauflage der unter den Namen J.D. Zhang und S. Li veröffentlichten Arbeit von 1997 dar (plus einem Rechtfertigungsversuch). Der auch als Autor der Arbeit von Kerger et al. (2009a) aufgeführte JianDong Zhang war zum Zeitpunkt der Veröffentlichung seit fast 10 Jahren verstorben.



Magenkrebsmortalität, pro 100.000 und Jahr (95%-Konfidenzintervall)

Areale V, VII - IX (<i>ländlich</i> , Cr(VI)-kontaminiert):	35,3	(23,5 - 50,9)
Areale II - IV (<i>ländlich</i> , angeblich unbelastet):	27,5	(18,4 - 39,6)
Ausgewählte <i>ländliche</i> Regionen, China 1987 (42 Millionen, WHO, 2010):	21,3	(„Grundgesamtheit“)

Bild 5 Sehr schematische Skizze der Lage der Fabrik, die in den 1960er und 70er Jahren Chromkontaminationen des Trinkwassers in Dörfern nahe der Stadt Jinzhou in der chinesischen Provinz Liaoning verursachte (nach Beaumont et al., 2008; Kerger et al., 2009a). Im Kasten unter der Skizze sind Magenkrebsraten nach den Daten bei Beaumont et al. (2008) - unter Auslassen des bei Kerger et al. (2009a) als strukturell unterschiedlich charakterisierten Areals I (Tanghezi) - im Vergleich mit Daten von WHO (2010) aufgeführt.

Die Zusammenhänge des Zustandekommens der Arbeiten von Zhang und Li (1997), Beaumont et al. (2008) und Kerger et al. (2009a) gehen aus den „offiziellen“ Publikationen nur ungenügend hervor. Zusätzliche Informationen sind aber anderweitig im Internet verfügbar (z.B. die Website einer Nicht-Regierungsorganisation, Environmental Working Group, www.ewg.org, dort verlinkte Originaldokumente, z.B. Protokolle aus einem Klageverfahren, Details s. Anhang C). Zur Ergänzung des Gesamtbildes habe ich daher auch folgende aus dem Internet abrufbare Information benutzt: JinZhou⁵ (1979), Zhang und Li⁵ (1980), Zhang und Li⁵ (1986), Butler (1995), ChemRisk (1995), Ye (1995), Held-Biehl (2002a, 2002b, 2002c, 2003), Stringfellow (2003), EWG (2005).

Ich versuche hier zunächst, aus der Gesamtheit der o.g. Quellen die Datenlage zu rekonstruieren: Offenbar begann im Jahr 1959 eine Fabrik (*Tanghezi Alloy Plant*) in oder am Rand der kleinen Stadt Tanghezi mit der Produktion von „Ferrochrom“. Im Jahr 1964 fiel in etlichen Trinkwasserbrunnen in Dörfern in der Nähe die gelbe Farbe des Wassers auf. Sie war von Chromat verursacht. 1965 und in folgenden Jahren wurden daher von den Behörden zahlreiche Chrom-Bestimmungen durchgeführt. Die berichteten Spannen an Messwerten sind beträchtlich, sie reichen von der Nachweisgrenze bei 0,001 mg/L bis in den Bereich von 10 mg/L. Kontaminationen sollen sowohl von Abwasser der Fabrik verursacht worden sein als auch von Feststoff (Chromerz), den die Fabrik im Freien ablagerte, so dass bei Regen Auswaschungen stattfanden. Die Kontamination soll, durch die geographischen bzw. geologischen Gegebenheiten, räumlich gerichtet gewesen sein. Im Jahr 1974 soll sie einen *long and narrow* Streifen von zirka 10 oder 20 km² betroffen haben. Dieser Streifen entspricht den Arealen V - IX in Bild 5. Trinkwasserkontaminationen dürften dort grundsätzlich, gegebenenfalls zeitlich unterschiedlich stark, mindestens bis zum Ende der 70er Jahre stattgefunden haben. Nicht völlig klar ist, ob der Gradient der Exposition tatsächlich kontinuierlich mit der Entfernung von der Quelle abnimmt oder ob z.B. anfangs die Expositionen in den Dörfern V und VI, später aber in den Dörfern VII - IX höher waren.

Ab 1965 sollen in den der Fabrik nahe gelegenen Gemeinden akute Beschwerden wie Geschwüre im Mund, Bauchschmerzen, Durchfall und Erbrechen aufgetreten sein. Mit der Erhebung der medizinischen Befunde war insbesondere die „JinZhou Health and Anti-Epidemic Station“ und dort der Arzt JianDong Zhang befasst. Anfang der 80er Jahre begann man, auch Mortalitätsdaten zu sammeln, wobei diese offenbar bei den Polizeistationen erfasst waren. JianDong Zhang interessierte sich dabei nicht nur für die Umgebung der Tanghezi Alloy Plant, sondern auch für eine vielleicht 20 km entfernt gelegene weitere Fabrik, die *No. 6 Petroleum Corporation*. In den 80er Jahren verfassten JianDong Zhang und seine Ko-Autorin XiLin Li (anscheinend nicht identisch mit ShuKun Li von Zhang und Li, 1997) mehrere wissenschaftliche Manuskripte (auf Chinesisch), die wahrscheinlich ganz oder zum Teil damals in China veröffentlicht oder bei Tagungen präsentiert wurden. Die Autoren gingen mit ihren epidemiologischen Mitteln der Frage nach, welche Auswirkungen Emissionen der *Tanghezi Alloy Plant* und der *No. 6 Petroleum Corporation* auf die Gesundheit

⁵ Diese Manuskripte mögen (ganz oder teilweise) identisch sein mit Manuskripten, die bei Kerger et al. (2009) zitiert werden und zu denen es dort im Literaturverzeichnis heißt: „available at <http://www.chemrisk.com/public/Zhang>“. Im November 2011 ist es mir trotz mehrerer Versuche allerdings nicht gelungen, auf diese Internetadresse zuzugreifen, es erschien dort die Fehlermeldung: „The page cannot be found“.

der lokalen Bevölkerung, insbesondere auch auf deren Krebsmortalität, haben könnten. Die damalige Publikationstätigkeit „gipfelte“ in der einzigen international verfügbaren Arbeit von Zhang und Li (1987), die freilich ebenfalls in Chinesisch verfasst ist (Zhang und Li haben die englische Sprache nicht beherrscht).

Den Tenor der Arbeiten von Zhang und Li aus den 80er Jahren würde ich folgendermaßen charakterisieren: „Es ist bereits bekannt, z.B. aus Tierversuchen, dass Umweltverunreinigungen aus Industrieanlagen, wie Cr^{6+} , Gesundheitsschäden hervorrufen können. Mit unseren epidemiologischen Erhebungen haben wir einen Zusammenhang zwischen Chromkontamination und akuten Beschwerden festgestellt. Schwieriger ist es, einen eindeutigen Zusammenhang zwischen Chromkontamination und erhöhter Krebsmortalität festzustellen; die Daten lassen einen solchen Zusammenhang in der Region Jinzhou durchaus möglich erscheinen.“ Dieser Tenor sei an einigen Originalzitate belegt (Fettdruck hinzugefügt):

JinZhou (1979):

„To study the effect of underground water contamination on the residence health, a series of studies were conducted in the Nuer River, Yangxing and Shilitai. In a study conducted in the Nuer river village in 1965, most common symptoms included oral ulcer, diarrhea, abdominal pain and abnormalities of the digestive system. At the time of this study, the Cr^{+6} concentration in water wells in Nuer river Village was 0.1-20.0 mg/L. No such symptoms were found among the residents whose water wells were not contaminated. The study also indicated the symptoms were acute. They disappeared when the human body accommodated to the condition of or improvement of drinking water. In April 1971, similar symptoms were found in Shilitai Village. 58% (92 among 158 people in the study) shows some symptoms. In 1974, children in Wenjiatun and Sandaohao showed similar symptoms. In order to assess the effect of regularly drinking contaminated water on human blood, a study of blood sample was conducted in the Nuer River village in 1966. A higher white blood corpuscle count was found. ...

Residents living in Shilitai and Wenjiatun were exposed to high concentrations of sulfate. More attention should be paid to the sulfate concentration.

The symptoms in the contaminated areas (diarrhea, abdominal pain, oral ulcer) are associated with the chromium contamination.

The chromium contamination cannot be solved in a short time. Prevention will be the key solution in this type of contamination.“

Zhang und Li (1980):

„It is well known that environmental pollution can directly affect human health. .. The primary purpose of this study is to explore the severity issue by field investigation in the suburb of JinZhou city. The secondary purpose of this study is to offer information for treatment of the contamination so that human health can be protected. ...

*The relation between environmental pollution and malignant neoplasm has been confirmed by many studies. Nearly 80% of malignant neoplasm is attributable to environmental pollution. From this mortality study in 1970-1978, we can see the malignant neoplasm pattern in Nuer River and Zhong Tun. **This pattern geologically indicated the possible relation between environmental pollution and malignant neoplasm death rate.“***

Zhang und Li (1986):

„Lung cancer death rate in the contamination area was 13.17-21.39/10⁵ (the district average was 11.21/10⁵); and stomach cancer death rate in that area was 27.68-55.17/10⁵. This number was higher than district (TaiHe) average. This area was a high cancer incidents area of TaiHe district. The death rates as a result of malignant tumors shows some correlation with distance of the village location to the plant: namely, the closer the village to the plant, the higher the death rate. **This fact revealed that the hexavalent chromium contamination of water, soil, and crops might be correlated with higher tumor rate.** In a rat experiment in 1980, it was confirmed that hexavalent chromium costs a higher chromosome aberration rate of bone marrow cell. This result suggests that Cr⁺⁶ pollution must have its effect on human health.“

Zhang und Li (1987):

„The source of the Cr⁺⁶ pollution was the Jinzhou Iron Alloy Plant.

...

Contamination began in 1960, manifested primarily as groundwater contamination. .. By 1974, the polluted area had spread to cover an area of 22.5 km², forming a long, narrow pollution zone along the periphery of the old river course, and was continuing to spread in all directions.

...

1. Impact on agricultural crops: The area of Cr⁺⁶ pollution is Jinzhou's primary vegetable growing region. .. For many years, crop yields in the vegetable growing area decreased, and Cr⁺⁶ contents in vegetables exceeded those in the reference area.

...

2. Damage to human health: According to a 1965 survey of 155 people in the village of Nuerhe who had directly drunk groundwater containing high concentrations (20 mg/L) of Cr⁺⁶, symptoms including perleche, diarrhea, abdominal pain, indigestion and vomiting appeared. Elevated white cell counts, elevated juvenile cells among neutrophilic granulocytes, and shifts to the left appeared in residents of highly polluted areas. Results of surveys of Shilitai in 1971 and Wenjiatun and Sandaohao in 1974 were similar. ... **Stomach cancer mortality rates were 27.68-55.17/100,000, also higher than the average for the district as a whole, with signs of increasing malignant tumor mortality rates as proximity to the pollution source increases.** Animal experiments have also shown that Cr⁺⁶ can cause an increase in the rate of chromosomal aberration in the bone marrow of white laboratory mice (Zhang Jiandong, et al., "Experimental Observation of Hexavalent Chromium Induced Chromosomal Aberration in Laboratory Mice," Chinese Journal of Public Health [Zhongguo gonggong weisheng zazhi], 1986:5(4):49). **The potential damage to human health of Cr⁺⁶ pollution is undeniable.**

...

The chromium contamination that persisted for twenty years is now gradually being controlled and eliminated.“

Dieser Tenor erscheint in der Arbeit von Zhang und Li (1997) in sein Gegenteil verkehrt, d.h. nunmehr wurde so argumentiert, als sei ein kausaler Zusammenhang zwischen der Chromkontamination und Krebsmortalität eher unwahrscheinlich. Im Abstract der (von der Zeitschrift 2006 zurückgezogenen) Arbeit von Zhang und Li

(1997) heißt es: „*These results do not indicate an association of cancer mortality with exposure to Cr(+6)-contaminated groundwater, but might reflect the influence of lifestyle or environmental factors not related to Cr+6.*“ Dieser Gegensatz, der bei Zhang und Li (1987) sowie Zhang und Li (1997) scheinbar zwischen zeitlich unterschiedlichen Bewertungen derselben Autoren besteht, setzt sich zwischen den späteren Arbeiten von Beaumont et al. (2008) sowie Kerger et al. (2009a) fort. Die Interpretation bei Beaumont et al. (2008) ist sehr ähnlich dem Tenor von Zhang und Li (1987): „*Conclusions: While these data are limited, they are consistent with increased stomach cancer risk in a population exposed to Cr⁺⁶ in drinking water.*“ Die Interpretation bei Kerger et al. (2009a) ist sehr ähnlich der Interpretation bei Zhang und Li (1997): „*In conclusion, despite limitations of the ecological study design and short latency, the current study showed that the JinZhou groundwater pollution incident was not associated with significant excess risks of mortality from all cancers (age-adjusted) or unadjusted stomach or lung cancers when demographically similar agricultural villages with and without Cr(VI) in water were compared. ... There are limited data suggesting that differences in bacterial and viral infections of the gastrointestinal tract, diet, smoking, and other environmental risk factors may explain the observed cancer mortality trends in this region, but further studies are required to make more definite conclusions*“.

In Bild 5 und den Tabellen 7-9 habe ich die Datenlage, insbesondere für Magenkrebs, unter Berücksichtigung der Interpretationen der verschiedenen Autoren und in Ergänzung durch zusätzliche Informationen von WHO (2010) zusammengefasst. Die Kernpunkte sind ungefähr die folgenden: Beaumont et al. (2008) stellen für die belasteten Areale V - IX eine im Vergleich mit den unbelasteten (weniger belasteten?) Arealen I - IV sowie im Vergleich mit der Provinz Liaoning eine statistisch signifikant erhöhte Magenkrebsmortalität fest und folgern: „*While these data are limited, they are consistent with increased stomach cancer risk in a population exposed to Cr⁶⁺ in drinking water*“. Die Publikation von Kerger et al. (2009a) hat dagegen den Tenor, dass ein Kausalzusammenhang kaum anzunehmen sei; vielmehr tendieren die Autoren - unter Bezug auch auf experimentelle bzw. mechanistische Daten - sogar dazu, das Fehlen eines expositionsbedingten Risikos bei Cr(VI)-Konzentrationen im Trinkwasser bis zu 100 µg/L (0,1 ppm, s.u.) als hinreichend belegt zu bewerten. In Bezug auf die Jinzhou-Daten werden im wesentlichen zwei Gründe angeführt: Es sei, trotz abnehmender Kontamination mit der Entfernung von der Kontaminationsquelle, keine Dosis-Risikobeziehung entlang der Areale V bis IX festzustellen und das Areal I, d.h. die „Stadt“ Tanghezi, müsse wegen unterschiedlicher Infrastruktur und niedriger Magenkrebsmortalität aus der Analyse ausgeschlossen werden; im Vergleich der (ländlichen) Areale V-IV mit den (ländlichen) Arealen II-IV bestehe kein signifikanter Unterschied. Eine Diskussion der Argumente sowie eigene Betrachtungen auf Basis der WHO-Daten für ländliche Regionen Chinas folgt in Abschnitt 3.1.2. Die ebenfalls bei Kerger et al. (2009a) vorgebrachten Zweifel an der Aussagekraft der Studie von NTP (2008) sind bereits in Abschnitt 2.4 inhaltlich, d.h. ohne Bezugnahme auf Kerger et al. (2009a), diskutiert: „*the NTP found that rats and mice reduced their water consumption at Cr(VI) concentrations above 20 ppm due to poor palatability, leading to lowered body weights and liver glycogen depletion, suggesting nutritional deficits possibly relating to reduced hydration (NTP, 2007a, 2007b). Rats showed significant elevations for tongue tumors at the highest dose (516 ppm) but not at three lower doses (14, 57, and 172 ppm). The high-dose rats also exhibited significant reductions in mammary*

and pituitary tumors, as is commonly seen following calorie restriction (NTP, 1997). Mice showed significant elevations of uncommon small-intestine tumors at the two highest doses (85 to 516 ppm), but not at the two lower doses (14 to 57 ppm). The higher dose mice also exhibited significant reductions in liver tumors, as is commonly seen following calorie restriction (NTP, 1997). ..., the recent NTP findings suggest that lifetime exposures to Cr(VI) in water may not pose a cancer hazard at concentrations less than 0.1 ppm, the current regulatory limit on chromium in U.S. drinking water (U.S. EPA, 1991).“

Tab. 7 Zusammenstellung zur Magenkrebsmortalität in der Region Jinzhou gemäß den Daten bei Beaumont et al. (2008) und Kerger et al. (2009a).

Areal			Magenkrebstodesfälle			
			Fallzahl		Rohrate [$10^{-5}a^{-1}$]	
Name	Beaum.-Ziffer	Kerger-Gruppe	Beaumont	Kerger	Beaumont	Kerger
Jinchangbao	V	C	9,3	9,6	36,71	36,7
Nuer River Village	VI	C	---- ^a	6,9 ^a	---- ^a	28,0 ^a
Shilitai	VII	C	5,0	8,5	55,17	36,5
Yangxing	VIII	C	8,0	5,4	36,50	55,2
Wenjiatun	IX	C	3,9	4,1	27,68	27,7
Tanghezi	I	A	22,5	26,4	16,87	16,9
North Tanghezi	II	B	7,0	8,5	26,14	26,4
North Nuer River	III	B	16,4	15,7	30,48	30,5
Yaotanghezi	IV	B	3,1	3,5	26,62	26,6
Anm: Bevölkerungszahl Gruppe Beaumont V-IX = Kerger B im Jahresdurchschnitt 1975 gemäß Beaumont: 11.067 Bevölkerungszahl der „Stadt“ Tanghezi = Beaumont I = Kerger A im Jahresdurchschnitt 1975 gemäß Beaumont: 17.517						

^a Beaumont et al. (2008) haben in diesem Tabellenfeld „Missing“ eingetragen, zur Erläuterung beziehen sie sich im Text auf die vorliegenden Aufzeichnungen: „Without explanation, rates were not presented for stomach cancer in 1 village (Nuer River Village)“. Bei ChemRisk (1995) ist das Tabellenfeld an der entsprechenden Stelle leer gelassen, bei Zhang und Li (1995) ist dann eine Zahl eingetragen, nach den Angaben bei Beaumont et al. (2008) - in Verbindung mit der Lücke bei ChemRisk (1995) - erscheint diese Zahl nicht vertrauenswürdig belegt.

Tab. 8 Mortalitätsdaten für alle Ursachen und Magenkrebs in China (Country code 3068); Fallzahlen (N) für Männer und Frauen gemäß WHO (2010); Summen (Männer+Frauen), Raten und Quoten (= Anteil an allen Todesursachen): eigene Berechnungen.

Region ^a	Jahr	Bevölkerung	Alle Todesursachen (code C001)		Magenkrebsmortalität (code C025)		
			N	N	Rohrate [10 ⁻⁵ a ⁻¹]	N	Rohrate [10 ⁻⁵ a ⁻¹]
		Männer					
Stadt+Land	1987	50901600	315171	619,18	13483	26,49	4,28
Stadt+Land	2000	59949386	394349	657,80	15584	26,00	3,95
Land	1987	21709700	147581	679,79	5766	26,56	3,91
Land	2000	26943352	180004	668,08	7089	26,31	3,94
Stadt	1987	29191900	167590	574,10	7717	26,44	4,60
Stadt	2000	33006034	214345	649,41	8495	25,74	3,96
		Frauen					
Stadt+Land	1987	48087900	264390	549,81	7060	14,68	2,67
Stadt+Land	2000	57234292	317597	554,91	8305	14,51	2,61
Land	1987	20715000	124500	601,01	3279	15,83	2,63
Land	2000	25601932	143248	559,52	3913	15,28	2,73
Stadt	1987	27372900	139890	511,05	3781	13,81	2,70
Stadt	2000	31632360	174349	551,17	4392	13,88	2,52
		Gesamt					
Stadt+Land	1987	9,9E+07	579561	585,48	20543	20,75	3,54
Stadt+Land	2000	1,2E+08	711946	607,55	23889	20,39	3,36
Land	1987	4,24E+07	272081	641,33	9045	21,32	3,32
Land	2000	5,25E+07	323252	615,19	11002	20,94	3,40
Stadt	1987	5,66E+07	307480	543,59	11498	20,33	3,74
Stadt	2000	6,46E+07	388694	601,34	12887	19,94	3,32

^a Stadt+Land: *Selected Urban and Rural Areas* (code A35)
Land: *Selected Rural Areas* (code A41)
Stadt: *Selected Urban Areas* (code A51)

Tab. 9 Zusammenstellung^a zu potentiell erhöhter Magenkrebsmortalität in der Region Jinzhou gemäß den Daten bei Beaumont et al. (2008) und Kerger et al. (2009a) sowie WHO (2010).

Bevölkerungsgruppe	Personenjahre	Rohrate	RR ^b
Beaumont V-IX	73.764	35,3	1,82 *
Beaumont I-IV	252.277	19,4	(1,11 - 2,91)
Beaumont V-IX	73.764	35,3	1,28
Beaumont II-IV	96.442	27,48	(0,73 - 2,17)
Kerger C	98.673	34,9	1,22
Kerger B	96.830	28,6	(0,74 - 2,01)
Beaumont V-IX	73.764	35,3	1,69 *
Beaumont Liaoning-Provinz	Grundgesamtheit?	20,9	(1,12 - 2,44)
Beaumont V-IX	73.764	35,3	1,65 *
WHOSIS China select. rural 1987	42.424.700 ^c	21,32	(1,10 - 2,39)
Beaumont II-IV	96.442	27,48	1,29
WHOSIS China select. rural1987	42.424.700 ^c	21,32	(0,86 - 1,86)
Zum Vergleich: WHOSIS China select. urban1987	56.564.800	20,33	---

^a Zahlenwerte, die unmittelbar bei Beaumont et al. (2008) bzw. Kerger et al. (2009a) angegeben sind, hier in Normalschrift; von mir berechnete oder aus WHO (2010) entnommene Zahlen kursiv.

^b RR-Werte und 95%-Konfidenzintervalle von Beaumont et al. (2008) bzw. Kerger et al. (2009a), soweit dort angegeben; soweit dort nicht angegeben, berechnet mit WINPEPI (PEPI-for-WINDOWS), Compare2 (Version 2.57), Rates with person-time denominators, Rate Ratio, Exact C.I., Mid-P (gleiches Programm und gleiche Methode wie bei Beaumont et al., 2008). Das Sternchensymbol * markiert RR-Werte mit einem p-Wert < 0,05.

^c Auf Basis der Poisson-Verteilung (d.h. mit den WHOSIS-Daten als angenommene Grundgesamtheit), mit Mid-P-Korrektur, ergeben sich dieselben 95%-Konfidenzintervalle.

3.1.2 Bewertung der Daten von Beaumont et al. (2008) sowie Kerger et al. (2009a)

Kerger et al. (2009a) scheinen dazu zu tendieren, das Fehlen eines expositionsbedingten Risikos bei Cr(VI)-Konzentrationen im Trinkwasser bis zu 100 µg/L (0,1 ppm, s.u.) als hinreichend belegt zu bewerten, nicht nur mit Blick auf die epidemiologischen Daten, sondern auch mit Bezug auf die Studie von NTP (2008). Auf die Gesichtspunkte der NTP-Studie wurde bereits in den Abschnitten 2.2-2.5 eingegangen. Im Hinblick auf die epidemiologischen Daten verbleiben als zu prüfen insbesondere die beiden Argumente fehlender Dosis-Risikobeziehungen in der Zhang-Studie und fehlender statistischer Signifikanz im Vergleich der Areale V-IX versus II-IV. Zunächst bezüglich der Dosis-Risikobeziehung: Die Magenkrebsmortalität im gesamten belasteten Areal ist mit einer Rate von ca. 35 (pro 100.000 und Jahr) im Vergleich mit den Raten von 20 bis 21 für die Gesamtprovinz bzw. ein größeres ländliches Kollektiv

von 42 Millionen Chinesen zweifellos erkennbar höher, aber bei einem Kollektiv von ca. 11.000 Personen allenfalls gerade als statistisch signifikant zu markieren. Gleichzeitig entspricht sie einem Lebenszeitrisko im Bereich von mehr als 5 % (Tab. 8-9). Das ist das universelle Dilemma empirischer Daten zur chemischen Kanzerogenese. Wegen der Schwere einer Krebserkrankung sind auch relativ niedrige stoffbedingte Erhöhungen ethisch hochrelevant; eindeutig „nachweisbar“ sind aber meist nur Häufigkeiten, die einem stoffbedingten zusätzlichen Lebenszeitrisko im (zweistelligen?) Prozentbereich entsprechen. Das Lebenszeitrisko für Magenkrebs im ländlichen Raum Chinas im Studienzeitraum ist bei ca. 3,5 % anzusetzen, eine tatsächliche Verdoppelung dieses Risikos ($RR = 2$) infolge einer ganz bestimmten anthropogenen Belastung würde ethisch so etwas wie einem „hochgradigen Skandal“ entsprechen, „ethisch hoch signifikant“. Das bei Beaumont et al. (2008) genannte RR von 1,69 oder 1,85 ist aber allenfalls „gerade statistisch signifikant“, mit beträchtlicher statistischer Unsicherheit aufgrund von Zufallsstreuung. Wie soll in einem solchen Bereich auch noch eine klare Dosis-Risikobeziehung feststellbar sein, zumal wenn keine eindeutigen Expositionsdaten vorliegen? Chromkonzentrationen im Trinkwasser sind zwar berichtet, aber nur für relativ kurze Zeitabschnitte und nicht über den gesamten Zeitraum von 1960 bis in die 70er Jahre hinein. Es bestehen überdies Zweifel, ob anhand der bei den Polizeistationen hinterlegten Mortalitätsstatistiken die tatsächlichen Wohnsitze der Verstorbenen, was das einzelne Dorf betrifft, exakt zutreffend zugeordnet wurden. Das belastete Areal hat insgesamt schließlich lediglich eine Länge von weniger als 10 km. Das Fehlen einer „schönen“ Dosis-Risikobeziehung darf also nicht überraschen und es darf nicht als Ausschlusskriterium für einen Kausalzusammenhang missbraucht werden.

Auch die fehlende statistische Signifikanz im Vergleich der Dörfer V-IX mit den Dörfern II-IV ist meines Erachtens nicht von ausschlaggebender Bedeutung. Man könnte an dieser Stelle Einiges zur Philosophie des statistischen Testens einfügen⁶ (s. auch Gigerenzer, 2004; Roller, 2011), aber die Magenkrebsraten in den Dörfern V-IX sind ja sowohl im Vergleich mit der gesamten Provinz Liaoning als auch mit den ländlichen Regionen von WHO (2010) statistisch signifikant erhöht, während die Magenkrebsraten der Dörfer II-IV in diesen Vergleichen nicht statistisch signifikant

⁶ In der regulatorischen Toxikologie wird häufig viel Wert auf die Vermeidung „falsch-positiver“ Ergebnisse, d.h. auf die Vermeidung des so genannten Fehlers 1. Art gelegt, und es wird gerne betont, wie wichtig es sei, das Signifikanzniveau vor dem Versuch festzulegen. Weggelassen wird dabei, wie bei einem solchen Ansatz „ α “ (Fehler 1. Art) und „ β “ (Fehler 2. Art) verknüpft sind und nach ethischen Kriterien gemeinsam festgelegt werden müssen. Die bei Gigerenzer et al. (2004) angesprochene *cost-benefit*-Analyse muss sich in der regulatorischen Toxikologie auf ethische Maßstäbe beziehen, Gigerenzer et al. (2004), Fettdruck hinzugefügt: „Rejecting the hypothesis H_1 if it is correct is called a Type I error, and the probability of rejecting H_1 if it is correct is called alpha (α). Neyman and Pearson insisted that one must specify the level of significance *before* the experiment to be able to interpret it as α . **The same holds for β** , which is the rate of rejecting the alternative hypothesis H_2 if it is correct (Type II error). Here we get the second classical interpretation of the level of significance: the error rate α , which is determined before the experiment, albeit not by mere convention but by **cost-benefit calculations** that strike a **balance between α , β , and sample size n** “. Der Erfinder dieser Art des statistischen Testens hat es so formuliert: „Whatever I said about interactions applies with equal force to other cases when a test failed to detect a significant effect. In cases of this kind, **to act as if** the hypothesis tested has been established is obviously precipitous. A partial protection against errors is the calculation of the power of the test. Should this calculation show that the probability of detecting an **appreciable** error in the hypothesis tested was large, say .95 or greater, then **and only then** is the decision in favour of the hypothesis tested justifiable in the same sense as the decision against this hypothesis is justifiable when an appropriate test rejects it at a chosen level of significance.“ (Neyman, 1957).

erhöht sind (Tab. 9). Dieser Vergleich mit den Daten, die bei WHO (2010) getrennt nach ländlicher und städtischer Bevölkerung erfasst sind, ist weder bei Beaumont et al. (2008) noch bei Kerger et al. (2009a) enthalten, er ist aber m.E. eine wichtige zusätzliche Information.

Letztlich stellen aus meiner Sicht **die drei Zahlen 35,3 und 27,7 und 21,3** die **wesentliche Zusammenfassung der Datenlage** dieser Studien dar: Die Magenkrebsmortalität im ländlichen China war in den 70er und 80er Jahren bereits weitläufig relativ hoch (Rate zirka 21 pro 100.000 und Jahr; die WHO-Daten laufen zwar erst ab 1987, aus der Entwicklung ist aber zu schließen, dass auch 10 Jahre zuvor die Raten nicht sehr verschieden gewesen sein können; siehe auch Yang, 2006). In dem ländlichen Raum westlich bzw. südwestlich der Stadt Jinzhou war sie tendenziell noch höher⁷, die Rate von 35,3 in den von den Chromleckagen in den 60er und 70er Jahren betroffenen Dörfern ist aber so hoch, dass sie als Zufallsstreuung dieser ländlich hohen Raten kaum zu verstehen ist. Die Interpretation, dass gerade in diesen Dörfern „lifestyle-Faktoren“ so ausgeprägt waren, dass eine selbst im Vergleich mit dem sonstigen ländlichen China extrem hohe Magenkrebsmortalität auftrat und dann rein zufällig gerade bei diesen Dörfern eine Fabrik gebaut wurde, die eine Substanz entließ, die aufgrund sonstiger wissenschaftlicher Daten als magenkanzerogen in Betracht kommt, mag zutreffen, hat aber sehr viel spekulativen Charakter. Anders formuliert: Die Annahme eines Kausalzusammenhangs zwischen Kontamination und Magenkrebsmortalität erscheint mindestens ebenso gut begründet wie die Annahme einer zufälligen Koinzidenz einer Kontamination einiger Dörfer mit einer bereits bestehenden anderweitig verursachten erhöhten Magenkrebsmortalität. Aus präventivmedizinischer Sicht liefern die Daten keine Berechtigung, sich so zu verhalten, als sprächen die Daten gegen eine deutlich erhöhte Magenkrebsmortalität bei Chrom(VI)-Konzentrationen um 1 mg/L. **Die Daten liefern einen begründeten Verdacht auf einen Kausalzusammenhang, können ihn aber nicht zweifelsfrei belegen.** So verstehe ich auch den Tenor bei Zhang und Li (1987), Beaumont et al. (2008), Smith (2008, 2009) und Sedman et al. (2006). Letztlich zeigen diese Daten die **geringe Empfindlichkeit epidemiologischer Studien** zur Krebsverursachung durch einzelne Stoffe. Sowohl Exposition - mit akuten Symptomen - als auch erhöhtes Krebsrisiko sind in diesem Fall relativ hoch, dennoch ist es nicht möglich, eindeutig das Bestehen oder Fehlen eines Kausalzusammenhangs festzustellen.

3.1.3 Mögliche Expositions-Risikobeziehungen aufgrund der chinesischen Daten

In Abschnitt 3.1.2 wurde erläutert, dass die erhöhten Magenkrebshäufigkeiten in der chinesischen Region Jinzhou einen begründeten Verdacht auf einen Kausalzusammenhang mit Chromkontaminationen des Trinkwassers geliefert haben. Wenn auch ein zweifelsfreier Nachweis aufgrund der unvermeidbaren Vielfalt an möglichen Einflussfaktoren in epidemiologischen Studien kaum möglich ist, so können Szenarien berechnet werden, welche Expositions-Risikobeziehungen unter welchen Annahmen resultieren. Die mittlere oder effektive Cr(VI)-Konzentration in den belasteten Arealen von Jinzhou lässt sich aus den vorliegenden Daten meines Erachtens nicht genau berechnen. Dies sollte nicht als Kritik an den chinesischen Forschern miss-

⁷ Nördlich/nordwestlich von Jinzhou in Richtung Zhongtun (Bild 5) waren die Magenkrebsrohdaten niedriger (Zhang und Li, 1980); dies ist aber schwierig zu bewerten, weil dort möglicherweise auch sonstige Mortalität anders war.

deutet werden, es liegen relativ viele Einzelwerte vor. Demnach ist es nicht plausibel, dass konstant über mehrere Jahre und über alle betroffenen Dörfer hinweg eine Cr(VI)-Konzentration von 10 mg/L oder auch 5 mg/L geherrscht hat. Die Annahme einer für die betroffenen Areale V-IX (Bild 5) durchschnittlichen Konzentration von 1 mg/L = 1.000 µg/L ist sicherlich eine relativ hohe Schätzung. Für Tab. 10 ist in der ersten Spalte diese Schätzung sowie als Szenario auch ein Extremwert von 10 mg/L eingetragen. Wenn man annimmt, dass die Expositionen um 1960 begannen und dass die Mortalitätserhebungen für die Jahre 1970-1978 durchgeführt wurden, dann lässt sich kaum eine relevante Expositionsdauer von mehr als 15 Jahren ansetzen. Demgemäß ergeben sich die auf ein 70-Jahres-Szenario bezogenen äquivalenten Konzentrationswerte der dritten Spalte von Tab. 10. In den einzelnen Zeilen von Tab. 10 sind abwechselnd einerseits unterschiedliche Annahmen für die wahren relevanten Expositionskonzentrationen und -zeiträume und für das wahre relative Risiko und Hintergrundrisiko und andererseits das aus diesen Annahmen für eine dauerhafte Cr(VI)-Konzentration im Trinkwasser folgende Exzess-Risiko (als Extrapolation) eingetragen. Das Hintergrundrisiko für Magenkrebs in ländlichen Regionen Chinas ist nach den Daten von WHO (2010) bei ca. 3,5 % anzusetzen. Tab. 8 weist zwar für die ländlichen Regionen einen niedrigeren Anteil von Magenkrebs an allen Todesursachen als für städtische Regionen aus, dies ist aber offensichtlich durch eine erhöhte sonstige Mortalität verzerrt. Daher ist mit einem Lebenszeit-Magenkrebsrisiko von mindestens 3,5 % im Durchschnitt ländlicher Regionen Chinas der 70er bzw. 80er Jahre zu rechnen.

Tab. 10 Mögliche Expositions-Risikobeziehungen (Szenarien) auf Basis der Jinzhou-Daten (siehe Text).

Expositions-konz. [µg/L]	Expos.-dauer [J.]	Äquivalente Lebenszeit-Expos.-konz. [µg/L]	RR	Hintergrundrisiko	Exzess-Risiko [1 : 10.000]
1.000	10	143	1,5	3,5 %	175
		50	Extrapolation:		61
1.000	10	143	1,1	3,0 %	30
		50	Extrapolation:		10,5
10.000	10	1429	1,5	3,5 %	175
		50	Extrapolation:		6,1
1.000	15	214	1,03	3,0 %	9
		50	Extrapolation:		2,1

Die erste Zeile von Tab. 10 enthält die - unter der Annahme eines Kausalzusammenhangs - formal nächstliegenden Werte für Exposition und Risiko in den belasteten Dörfern. Dabei ist bereits eine teilweise Magenkrebsverursachung aufgrund besonderer Ernährungs-/Tabak-/Alkoholkonsumgewohnheiten berücksichtigt, indem anstatt des RR von 1,85 gemäß Beaumont et al (2008) lediglich ein Cr-bedingtes RR

von 1,5 angesetzt ist. Daraus folgt rechnerisch ein Exzess-Risiko in Höhe von ca. $60 : 10.000 = 6 : 1.000 = 0,6 \%$ für eine 70 Jahre dauernde Exposition gegenüber $50 \mu\text{g Cr(VI)/L}$ im Trinkwasser. Dieser Wert ist höher als alle gemäß Tab. 6 aus der NTP-Studie für $50 \mu\text{g/L}$ abgeleiteten Exzess-Risiken. Selbst unter der unrealistischen Annahme einer dauerhaften Exposition aller Einwohner in den belasteten Dörfern in Höhe von 10 mg/L ergibt sich ein höheres Exzess-Risiko als gemäß der einfachsten Schätzung für die NTP-Mäuse (Tab. 6). Die letzten beiden Zeilen von Tab. 10 zeigen, dass ein Cr-bedingtes RR von lediglich 1,03 für die belasteten Jinzhou-Dörfer angesetzt werden muss - bei weiteren extremen Annahmen (15 J. Exposition, nur 3 % Hintergrund) -, um dieselbe Relation von Exzess-Risiko und durchschnittlicher Cr-Konzentration im Trinkwasser zu erhalten wie sie für die männlichen Mäuse der NTP-Studie zu ermitteln war. Ähnlich wie es von Roller et al. (2006) für eine Reihe von Kanzerogenen - unter anderem für Cr(VI) - nach Inhalation festzustellen war, lassen diese Daten damit insbesondere zwei alternative Schlussfolgerungen zu: **Entweder sind die epidemiologischen Daten stark verzerrt oder „der Mensch“ ist empfindlicher gegenüber diesen Kanzerogenen als die Versuchstiere.** In jedem Fall ist Folgendes festzustellen: Die Verwendung der Dosis pro Gewebsoberfläche des betroffenen Organs als Maßstab der Speziesextrapolation entfernt die Schätzung aus dem Tierversuch von einer maßvoll-konservativen Schätzung anhand der epidemiologischen Daten. Bild 6 zeigt den Vergleich der Jinzhou-Daten mit der ERB der männlichen Mäuse der NTP-Studie grafisch.

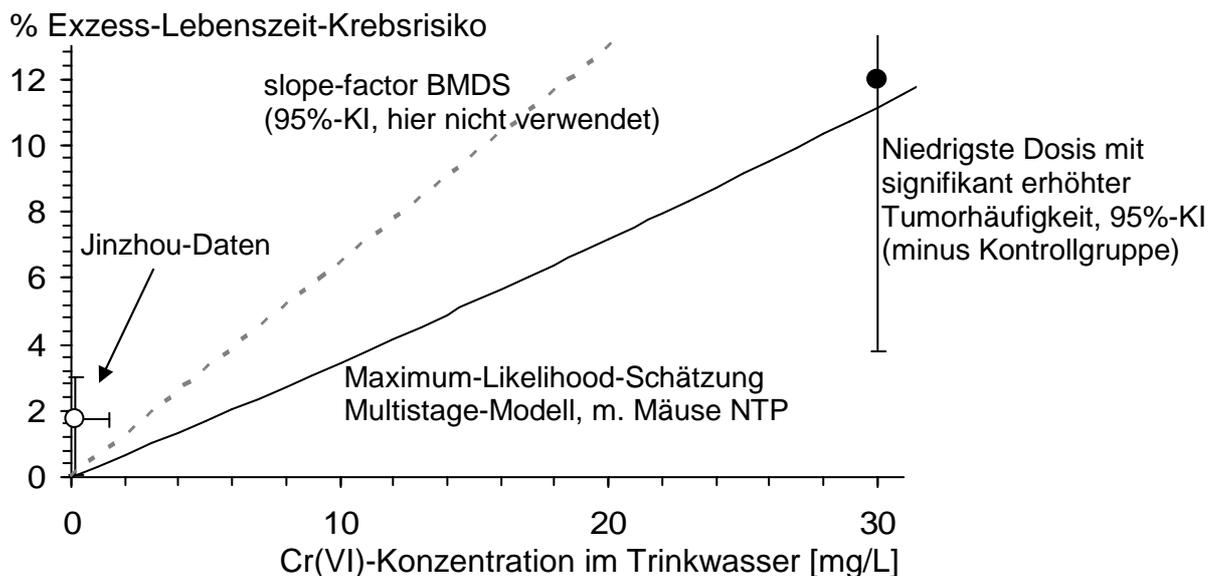


Bild 6 Vergleich der Jinzhou-Daten mit der ERB der männlichen Mäuse der Studie von NTP (2008). Die gestrichelte Gerade repräsentiert den so genannten slope factor der BMDS, das ist die Steigung einer Gerade vom Nullpunkt zur unteren 95%-Konfidenzgrenze der BMD_{10} ; dieser slope factor wurde von mir hier im übrigen zur Risikocharakterisierung nicht verwendet. Der Punkt und die Streubalken der Jinzhou-Daten entsprechen den Szenarien der Tab. 10.

Schließlich ist ein Befund ganz besonders festzuhalten: Ein $\text{RR} = 1,03$ in der Jinzhou-Studie und somit **eine expositionsbedingte Krebsrisikohöhe für den Menschen wie bei den männlichen Mäusen der NTP-Studie nach oraler Cr(VI)-**

Aufnahme kann anhand dieser Daten keineswegs ausgeschlossen werden.

Ferner ist m.E. die Aussagekraft der Jinzhou-Daten zu groß, um eine Speziesextrapolationsmethode zu rechtfertigen, die zu einem niedrigeren expositionsbezogenen Risiko führt als es für die Mäuse bezogen auf die Cr-Konzentration im Trinkwasser ermittelt wurde. Das heißt: Trotz bestehender Unsicherheiten liefern die Befunde in der Jinzhou-Region gute empirische Gründe, das Exzess-Krebsrisiko infolge einer lebenslangen Exposition gegenüber 50 µg Cr(VI)/L im Trinkwasser nicht niedriger anzusetzen als bei dem Wert von 2 : 10.000, der für die männlichen Mäuse der NTP-Studie berechnet wurde.

Tab. 11 Magenkrebs- und Leberkrebsmortalität der männlichen Bevölkerung in einigen Staaten in ausgewählten Jahren nach ICD 9 (WHO, 2010).

Land	Jahr	Alle Todesfälle	Magenkrebs		Leberkrebs	
			Todesfälle	%	Todesfälle	%
BRD	1979	346826	9617	2,77	651	0,19
BRD	1987	324629	7333	2,26	1003	0,31
BRD	1996	408082	7827	1,92	1925	0,47
Frankreich	1979	283734	5241	1,85	842	0,30
Frankreich	1987	275360	4240	1,54	2231	0,81
Frankreich	1996	276791	3530	1,28	3881	1,40
Griechenland	1979	42802	880	2,06	77	0,18
Griechenland	1987	49675	800	1,61	40	0,08
Griechenland	1996	53253	771	1,45	83	0,16
Italien	1979	287633	9314	3,24	1658	0,58
Italien	1987	279120	8415	3,01	2797	1,00
Italien	1996	284052	7188	2,53	3736	1,32
Norwegen	1987	24019	430	1,79	57	0,24
Norwegen	1995	23024	358	1,55	28	0,13
Schweden	1987	49342	804	1,63	168	0,34
Schweden	1996	46954	582	1,24	221	0,47
UK	1979	339568	7374	2,17	481	0,14
UK	1987	318282	6425	2,02	525	0,16
UK	1996	305309	4738	1,55	486	0,16
USA	1979	1044959	8650	0,83	1632	0,16
USA	1987	1107958	8241	0,74	2227	0,20
USA	1996	1163569	7859	0,68	3675	0,32

3.2 Epidemiologische Studien zur Trinkwasserexposition in Griechenland

Eine weitere epidemiologische Studie zur Frage nach einem Zusammenhang zwischen oraler Aufnahme von Chrom(VI) und erhöhtem Krebsrisiko stammt aus Griechenland (Linos et al., 2011). Die Studie wurde in einem relativ kleinen Gebiet zirka 50 km nördlich von Athen durchgeführt, das ursprünglich aus vier Dörfern bestand und im Laufe der 1970er Jahre industrialisiert wurde. Industrieabwässer sollen ungeklärt in einen Fluss geleitet worden sein, was dazu geführt haben soll, dass sich Einwohner über Verfärbung und Trübung des Trinkwassers beklagten. In der Studie von Linos et al. (2011) wurden im Untersuchungszeitraum 1999-2009 dort insgesamt 474 Todesfälle gezählt, darunter 118 Krebstodesfälle (24,9 %). Die Autoren weisen darauf hin, dass der Anteil der Krebsfälle (ca. 25 % bzw. 1 zu 4) gut mit den Verhältnissen für ganz Griechenland sowie für die EU15 und EU27 übereinstimmt. Standardized Mortality Ratios (SMRs) wurden berechnet bezogen auf die Bevölkerung der „Präfektur“ (ca. 125.000 Einwohner). Unter den diversen SMR-Werten war besonders das SMR für Leberkrebs auffällig erhöht, basierend auf 6 Fällen: $SMR = 11,04$ mit einem 95%-Konfidenzintervall von 4,05 bis 24,03 (Anm.: Linos et al., 2011, geben das SMR gewissermaßen als Prozent, d.h. als 100 für $SMR = 1$ an). Die Autoren schließen, dass ihre Ergebnisse die Hypothese einer krebserzeugenden Wirkung von oral aufgenommenem Cr(VI) stützten, dass aber weitere Untersuchungen erforderlich seien, um zu bestimmen, ob die gefundene Assoziation kausal war.

Auch bei dieser Studie ist die Frage von Bedeutung, wie hoch tatsächlich die Cr(VI)-Expositionen waren und welche Risiko/Expositions-Relationen sich daraus ergeben können. Messungen des Cr(VI)-Gehalts im Trinkwasser der Untersuchungsregion lagen vor allem für die Jahre 2007 bis 2010 vor. Gemäß einer Tabelle bei Linos et al. (2011) war ein Wert von 51 µg/L das Maximum, die Werte waren aber in der Regel zweistellig, mehrfach bei ungefähr 40 µg/L; im Text wird außerdem ein Wert von 156 µg/L erwähnt. Werte von 1996 sollen bei 54 µg/L gelegen haben, die Entwicklung der Werte über die Zeit seit den 60er oder 70er Jahren kennen wir aber nicht. Nehmen wir daher vereinfachend an, die Cr(VI)-Konzentrationen seien dauerhaft bei 50 µg/L gelegen und das anhand der männlichen Mäuse der NTP-Studie ermittelte Risiko sei auch beim Menschen gültig, dann ergäbe sich maximal ein Exzess-Risiko in Höhe von $2 \text{ zu } 10.000 = 0,02 \%$ (Tab. 6). Tab. 11 zeigt Hintergrundrisiken für Leberkrebs in verschiedenen Staaten; in Griechenland lagen die Risiken bei ungefähr 0,16 %. Falls sich das expositionsbedingte Risiko beim Menschen vollständig als Leberkrebsrisiko manifestiert, dann entspricht das abgeschätzte Exzess-Risiko damit einem relativen Risiko von $RR = (0,16 + 0,02) / 0,16 = 1,125$. Ein RR von 1,125 ist praktisch nicht nachweisbar (es wäre, wenn es so festgestellt würde, nur in einem außerordentlich großen Kollektiv statistisch signifikant).⁸

Das heißt: Wenn die Konzentration in der Untersuchungsregion von Linos et al. (2011) tatsächlich durchschnittlich bei 50 µg/L gelegen hat und wenn der Mensch nicht wesentlich empfindlicher als Mäuse gegenüber der krebserzeugenden Wirkung von oral aufgenommenem Cr(VI) ist, dann ist in einer epidemiologischen Untersuchung wie der von Linos et al. (2011) kein Nachweis eines expositionsbedingt

⁸ Falls sich das expositionsbedingte Risiko beim Menschen vollständig als Magenkrebsrisiko manifestieren würde, dann entspräche das abgeschätzte Exzess-Risiko einem relativen Risiko von zirka $RR = (1,5 + 0,02) / 1,5 = 1,013$. Ermittelt wurde bei Linos et al. (2011) ein deutlich höherer, aber nicht statistisch signifikanter Wert von 1,209 für Magenkrebs.

erhöhten Risikos zu erwarten. Die statistische „Power“ einer solchen Studie ist dazu zu gering (vgl. Roller, 2011). Das Fehlen eines statistisch signifikant erhöhten Risikos in einer solchen Studie könnte demnach auch ein Risiko des Menschen in derselben Höhe wie bei den männlichen Mäusen der NTP-Studie nicht ausschließen. Falls das bei Linos et al. (2011) festgestellte statistisch signifikant erhöhte Leberkrebsrisiko tatsächlich, zumindest zu einem erheblichen Teil, auf Cr(VI) zurückzuführen sein sollte, dann müssen die Cr-Expositionen ganz erheblich höher gewesen sein als dokumentiert und/oder der Mensch müsste wesentlich empfindlicher sein als die männlichen Mäuse der NTP-Studie. Aufgrund der Unsicherheiten der Linos-Studie (kleines Kollektiv, Unsicherheiten über den tatsächlichen Aufenthalt der Individuen im Untersuchungszeitraum und über die Exposition, explorativer Charakter der statistischen Analyse) ist eine definitive Antwort dazu aber nicht möglich. Das relative Risiko für Leberkrebs von 11 erscheint aus zwei Gründen unplausibel: Erstens wurde eine Erhöhung des Risikos für die Lokalisation „Leber“ so bei keinem anderen Cr-exponierten Kollektiv beobachtet, zweitens liegt die Ausprägung der Erhöhung weit über dem Maß, wie es aufgrund der vermuteten Exposition zu erwarten ist. Es erscheint aber auch problematisch, deshalb pauschal zu dem Schluss zu kommen „das kann gar nicht sein“. In jedem Fall sprechen auch die griechischen Befunde eher dagegen als dafür, das Exzess-Krebsrisiko infolge einer lebenslangen Exposition gegenüber $50 \mu\text{g Cr(VI)/L}$ im Trinkwasser unterhalb des Risikos von 2 : 10.000 anzusetzen, das für die männlichen Mäuse der NTP-Studie berechnet wurde.

3.3 Krebsrisiko (außer Lungenkrebs) nach inhalativer Exposition

In der Literatur ist auch die Frage behandelt, ob sich nach Arbeitsplatz-Exposition gegenüber Chrom(VI) erhöhte Krebsrisiken an anderen Organen als der Lunge gezeigt haben. Verschlucktes Chromat könnte demnach das Krebsrisiko im Gastrointestinalbereich fördern. Ähnlich wie bei den Jinzhou-Daten stehen sich dabei zwei gegensätzliche Interpretationen gleicher oder ähnlicher Grunddaten gegenüber (kalifornische Umweltbehörde und industriefinanzierte Forschung, Anhang D). Sedman et al. (2011) finden in einem Review zahlreicher Studien statistisch signifikant erhöhte Magenkrebsrisiken in 3 Studien und bezeichnen diesen Befund als konsistent mit einer Assoziation zwischen beruflicher Cr(VI)-Exposition und Magenkrebs („*consistent with an association between occupational exposure to Cr VI (via inhalation) and stomach cancer*“). Dagegen finden Gatto et al. (2010) in einer Meta-Analyse kein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für den Magenkrebs oder eine andere Lokalisation des Gastrointestinalbereichs (z.B. Magenkrebs, Meta-SMR = 1,09, 95%-Konfidenzintervall 0,93-1,28, auf der Grundlage von 29 Studien). Sie schließen daraus, Cr(VI)-exponierte Arbeiter seien keinem größeren Krebsrisiko des GI-Trakts ausgesetzt als die Allgemeinbevölkerung („*these meta-analyses and literature review indicate that Cr(VI)-exposed workers are not at a greater risk of GI cancers than the general population*“).

Die in dem Review von Sedman et al. (2011) aufgeführten und die in der Meta-Analyse von Gatto et al. (2010) verwendeten Studien sind nicht vollständig identisch. Tab. 12 zeigt exemplarisch für die Lokalisation „Magenkrebs“, dass in jeder der beiden Review-Arbeiten Publikationen herangezogen wurden, die in der jeweils anderen nicht enthalten sind. Dies erscheint dadurch verständlich, dass dieselbe Datenbank PubMed und ähnliche, aber nicht völlig identische Auswahlkriterien

Tab. 12 Vergleich zweier Reviews zum Magenkrebsrisiko in chromexponierten Arbeitsplatz-Kohorten (kursiv: Mk. n.a. = Magenkrebs nicht angegeben)

Beaumont et al. (2011)		Gatto et al. (2010)	
Zitierte Studie	RR gem. Tab.	Zitierte Studie	RR gem. Grafik
Amandus 1986	SMR > 1	---	
Axelsson 1980	SMR < 1	Axelsson 80	< 1
Becker 1999	SMR < 1	Becker 99	< 1
Birk 2006	SMR < 1	---	
Boice 1999	SMR > 1	Boice 99	> 1
---		Costantini 89	< 1
<i>Dalager 1980</i>	<i>PMR (Mk. n.a.)</i>	---	
Danielsen 1996	SIR > 1	---	
Davies 1991	SMR < 1	Davies 91	< 1
Deschamps 1995	SMR > 1	Deschamps 95	> 1
<i>Enterline 1974</i>	<i>SMR (Mk. n.a.)</i>	---	
Franchini 1983	SMR > 1	Franchini 83	> 1
---		Gibb 00	< 1
---		Guberan 89	< 1
---		Hara 09	< 1
<i>Hayes 1979</i>	<i>SMR (Mk. n.a.)</i>	---	
Hayes 1989	SMR > 1	Hayes 89	> 1
Horiguchi 1990	SMR > 1	Horiguchi 90	> 1
---		Iaia 06	< 1
Itoh 1996	SMR < 1	---	
Jakobsson 1993	SIR > 1	---	
Kano 1993	SMR > 1	Kano 93	> 1
Knutsson 2000	SIR > 1	---	
Korallus 1993	SMR > 1	Korallus 93	> 1
<i>Langard 1979 & 1983</i>	<i>SIR (Mk. n.a.)</i>	---	
Langard 1990	SIR > 1	Langard 90	> 1
---		Luippold 03	< 1
McDowall 1984	SMR > 1	---	
---		Montanaro 97	< 1
Moulin 1990	SMR > 1	Moulin 90	> 1
---		Moulin 93	> 1
---		Pippard 85	< 1
Rafnsson 1997	SIR > 1	Rafnsson 97	> 1
Rosenman 1996	PMR > 1	Rosenman 96	> 1
Satoh 1981	SMR < 1	Satoh 81	< 1
---		Simonato 91	< 1
<i>Sjogren 1987</i>	<i>SMR (Mk. n.a.)</i>	---	
Smailyte 2004	SIR < 1	---	
Sorahan 1987	SMR > 1	Sorahan 87	> 1
Sorahan 2000	SMR > 1	Sorahan 00	> 1
---		Sorahan 94	> 1
---		Silverstein 81	> 1
keine Meta-Analyse		Meta-SMR	1,09

verwendet wurden. Bei Gatto et al. (2010) heißt es: „Using the PubMed database, studies were identified that evaluated the relationship between Cr(VI) exposure and GI cancers, which were published between January 1, 1950 and December 1, 2009 in English or another language. A comprehensive search of the literature was conducted using terms including "chromium," "hexavalent," "chromate," "chromic," "chrome," "occupation," "cancer," "neoplasm," and "malignancy," and terms for the specific GI cancer sites, with various combination of "AND" and "OR" to narrow the range of articles identified. ... Studies were included in the meta-analysis if they met the following criteria:

1. Epidemiologic studies published after 1950 of populations with occupational exposure to Cr(VI) through either inhalation or ingestion routes.
2. Exposure or potential exposure to Cr(VI) was stated explicitly, or the occupational cohort was from an industry recognized as having exposure to Cr(VI), including chromate production, stainless-steel welding, chrome pigment production, chrome plating, and ferrochrome production.
3. Morbidity or mortality from one of the following GI tract cancers was studied: (i) oral cavity ... (iii) stomach(vi) rectum ... Studies that reported results for a general category of digestive-system cancers (ICD 150-159) were not included. ...
4. Measures of effect were estimated in the study, or data were available that allowed for the calculation of a relative risk estimate and its measure of variability i.e., 95% confidence interval [CI].

Proportionate mortality ratio (PMR) studies were retained if they met all inclusion criteria. In situations where multiple papers were available on the same cohort (i.e., the cohort had been updated over time), the most recently published article and/or most comprehensive analysis was selected.“

Dagegen sind die Auswahlkriterien bei Sedman et al. (2011) folgendermaßen beschrieben: „To identify relevant epidemiology studies, OEHHA searched the automated citation files of PubMed, The PubMed database was searched using the following string of terms: (chrome OR chromium OR chromate* OR bichromate* OR dichromate* OR "chromic acid") OR (stainless AND weld*) OR (cement OR concrete OR mason* OR brickmason* OR bricklayer*) OR (chromeplat* OR electroplat* OR "chrome plating" OR "chrome platers") AND (cancer* OR tumor OR tumors OR tumour* OR malignan* OR carcinoma* OR sarcoma*) NOT ("asbestos cement" OR "bone cement" OR trial* OR therap* OR treat* OR vertebroplasty OR implant* OR replace* OR reconstruct*), with limitation to human studies, journal articles, and titles and abstracts. ... The articles incorporated in the review met the following inclusion criteria: 1) the study focused on occupations or industries that included potential airborne Cr VI exposure (manufacturing of chromates, chromate paint pigments, or ferrochromium; spraying of chromate pigmented paints; chrome plating; stainless steel welding; and manufacturing or use of dry portland cement except asbestos-containing portland cement); 2) the epidemiologic design was cohort-based cancer incidence or mortality rates or proportions; 3) employment was documented by employer, labor organization, or government records; 4) our professional judgment that it was likely that at least half of the employees in the cohort or a subcohort were likely to have been exposed to Cr VI; 5) the article contained results for organ-site-specific categories of non-respiratory cancers; 6) there was no obvious reporting bias of organ site-specific results (e.g., presentation of positive associations only); 7) the statistical analyses controlled for the potentially confounding variables age, calendar time, race, and gender; 8) the data were presented in a complete article or report (as

opposed to an abstract only); and 9) the article was the most recent update if more than one article regarding a study population was published.“

In dem UBA-**Fachgespräch** am 23.1.2012 (s. Einleitung) wurde die Frage nach der Bedeutung der Studiaauswahl bzw. Auswahlkriterien angesprochen. Es sind für mich aber keine Anhaltspunkte erkennbar, wonach die jeweiligen Auswahlkriterien bewusst im Hinblick auf ein von den jeweiligen Autoren einer der Review-Arbeiten „angestrebtes“ Ergebnis getroffen worden oder vorab definierte Auswahlkriterien nicht eingehalten worden wären. Die Begründungen für die Schlussfolgerungen in den beiden Review-Arbeiten beruhen auf unterschiedlichen Argumentationsweisen: Gatto et al. (2010) argumentieren mit der fehlenden statistischen Signifikanz der Meta-SMR, wogegen Sedman et al. (2011) keine Meta-Analyse durchgeführt haben, sondern auf die statistische Signifikanz der Risikoerhöhungen in einzelnen Studien abheben. Es ist nicht ohne weiteres möglich, die Bedeutung der Studiaauswahl auf die unterschiedlichen Schlussfolgerungen von Gatto et al. (2010) und Sedman et al. (2011) zu beurteilen. Grundsätzlich bestünde die Möglichkeit, eine erneute Recherche und eigene Analysen der zahlreichen Originalpublikationen der Chrom-Arbeitsplatzstudien mit Blick auf Risiken für den Gastrointestinalbereich durchzuführen. Dies war aber nicht Gegenstand der vorliegenden Stellungnahme. Nach den nachfolgend beschriebenen Überlegungen erscheint auch sehr zweifelhaft, ob dadurch wesentliche neue Erkenntnisse gewonnen werden könnten.

Auch bei den Daten der Chrom-Arbeitsplatzstudien erscheint es zielführend, nach möglichen Expositionsstärken und demnach *möglichen* expositions-assoziierten Risikohöhen zu fragen. Für die Mehrzahl der Studien liegen keine konkreten Expositionsangaben für die kumulativen Cr(VI)-Expositionen vor. Anhand einzelner Studien konnte jedoch eine ERB für das Lungenkrebsrisiko berechnet werden (Roller et al., 2006; Roller, 2010a). In der Table 8 von Sedman et al. (2011) ist als „Indicator Disease“ auch das relative Risiko für Lungenkrebs bei den einzelnen Studien angegeben (bei Gatto et al, 2010, findet sich keine entsprechende Darstellung). Betrachtet man das Lungenkrebsrisiko als Folge der kumulativen Exposition, dann kann anhand einer ERB auf die durchschnittliche Exposition in den Studien (rechnerisch) zurückgeschlossen werden. Selbstverständlich ist ein solches Vorgehen mit Unsicherheiten behaftet, es soll lediglich zur Abschätzung der „Größenordnungen“ dienen. Nach Roller (2010a) dürfte diejenige inhalative kumulative Cr(VI)-Exposition, die zu einer Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos führt, zwischen 200 und 1000 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahren liegen („Verdoppelungsdosis“). Berechnet für 40 Jahre beruflicher Exposition entspricht dies Langzeitmittelwerten zwischen 5 und 25 $\mu\text{g Cr(VI)}/\text{m}^3$. Verwendet man für ein erstes Szenario ungefähr die Bereichsmitte (14,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) und geht von einer linearen Beziehung aus, dann sind der 40-Jahre-Langzeitmittelwert (C, in $\mu\text{g}/\text{m}^3$) und das RR für Lungenkrebs durch folgende Beziehung miteinander verbunden:

$$\text{RR}(\text{Lungenkrebs}) = 1 + C * 0,07 / (\mu\text{g}/\text{m}^3)$$

bzw.:

$$C = [(\text{RR}(\text{Lungenkrebs}) - 1) (\mu\text{g}/\text{m}^3) / 0,07]$$

Bei einem Lungenkrebsrisiko von $\text{RR} = 2$ ist dann auf eine durchschnittliche Exposition von 14,3 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ zu schließen, bei einem $\text{RR} = 3$ auf 28,6:

$$28,6 \mu\text{g}/\text{m}^3 = (3 - 1) (\mu\text{g}/\text{m}^3) / 0,07$$

Tab. 13 Randbedingungen in zwei Szenarien zur Abschätzung des Lungenkrebsrisikos und eines möglichen Krebsrisikos für den Gastrointestinaltrakt nach Arbeitsplatzexposition gegenüber Chrom(VI). Alle Randbedingungen von Szenario B führen in Relation zum Lungenkrebsrisiko zu einem höheren erwarteten Magenkrebsrisiko als die Randbedingungen von Szenario A.

Szenario	Cr(VI)-Langzeit-Mittelwert zur Verdoppelung des Lungenkrebsrisikos	Anteil des eingeatmeten Cr(VI), der für das Magenkrebsrisiko wirksam wird	Auf die Konzentration im Trinkwasser bezogenes Risiko beim Menschen im Verhältnis zu männlichen Mäusen	Hintergrundrisiko Magenkrebs
A	14,3 µg/m ³	10 %	gleiches Risiko (1 : 1)	2 %
B	25 µg/m ³	20 %	Risiko beim Menschen um Faktor 10 höher (10 : 1)	1 %

Anhand der abgeschätzten Exposition kann ein Krebsrisiko für den Gastrointestinaltrakt abgeschätzt werden, z.B. unter dem Szenario, dass eine bestimmte Konzentration von Cr(VI) im Trinkwasser - und die sich daraus ergebende Zufuhr rate - beim Menschen dasselbe Risiko im GI-Trakt verursachen wie bei den männlichen Mäusen der NTP-Studie. Dazu sind weitere Annahmen - im Sinne von Szenarien - notwendig. In Tab. 13 sind zwei Szenarien dargestellt. Bei Szenario A ist angenommen, dass 10 % des eingeatmeten Cr(VI) auf das Magenkrebsrisiko wirksam werden und dass der Mensch hinsichtlich von oral aufgenommenem Cr(VI) genauso empfindlich ist wie die NTP-Mäuse, beim Menschen aber sich das dadurch bedingte Krebsrisiko als Magenkrebsrisiko anstatt als Risiko für Dünndarmtumoren manifestiert. Nach Tab. 6 verursachen 50 µg Cr(VI)/L im Trinkwasser bei jenen Mäusen ein zusätzliches Risiko von 2 : 10.000, d.h. 0,02 %. Eine Konzentration von 50 µg/L im Trinkwasser mag beim Menschen einer Zufuhr rate von 2 L/d * 50 µg/L = 100 µg/d entsprechen. Wenn also eine gleiche Cr(VI)-Konzentration im Trinkwasser beim Menschen das gleiche Risiko verursacht wie bei den Mäusen, dann ist nach einer lebenslangen oralen Zufuhr von 100 µg/d beim Menschen mit einem expositionsbedingten Risiko von 0,02 % zu rechnen; wenn 10 % des inhalativ aufgenommenen Cr(VI) dieselbe Wirkung auf den GI-Trakt haben wie mit dem Trinkwasser aufgenommenes Cr(VI), dann ist nach einer inhalativen Exposition gegenüber 100 µg/m³ ebenfalls mit einem expositionsbedingten Risiko für den GI-Trakt von 0,02 % zu rechnen. Wenn sich das Risiko für den GI-Trakt vollständig im Magenkrebsrisiko realisiert, dann ist zur Abschätzung des RR für das Magenkrebsrisiko noch die Kenntnis des Hintergrund-Magenkrebsrisikos erforderlich. Tab. 11 enthält dazu Werte für verschiedene Länder. Das Hintergrundrisiko könnte z.B. 2 % betragen, dann ist nach einer inhalativen 40-jährigen Exposition gegenüber einem Langzeitmittelwert von 100 µg Cr(VI)/m³ expositionsbedingt mit einem relativen Risiko für Magenkrebs von (2 % + 0,02 %) / 2 % = 1,01 zu rechnen. Es ist klar, dass die statistische Power der vorliegenden Studien, einzeln oder als Meta-Analyse, bei weitem nicht ausreicht, um ein RR = 1,01 statistisch signi-

signifikant entdecken zu können (siehe dazu Tab. 16 bei Roller, 2010a, bzw. Tab. 9.4 bei Roller, 2011). Zur Erinnerung: Um dieses Magenkrebsrisiko zu bedingen, wäre im beschriebenen Szenario eine 40-jährige Exposition in Höhe eines Langzeit-Mittelwerts von $100 \mu\text{g Cr(VI)/m}^3$ am Arbeitsplatz erforderlich.

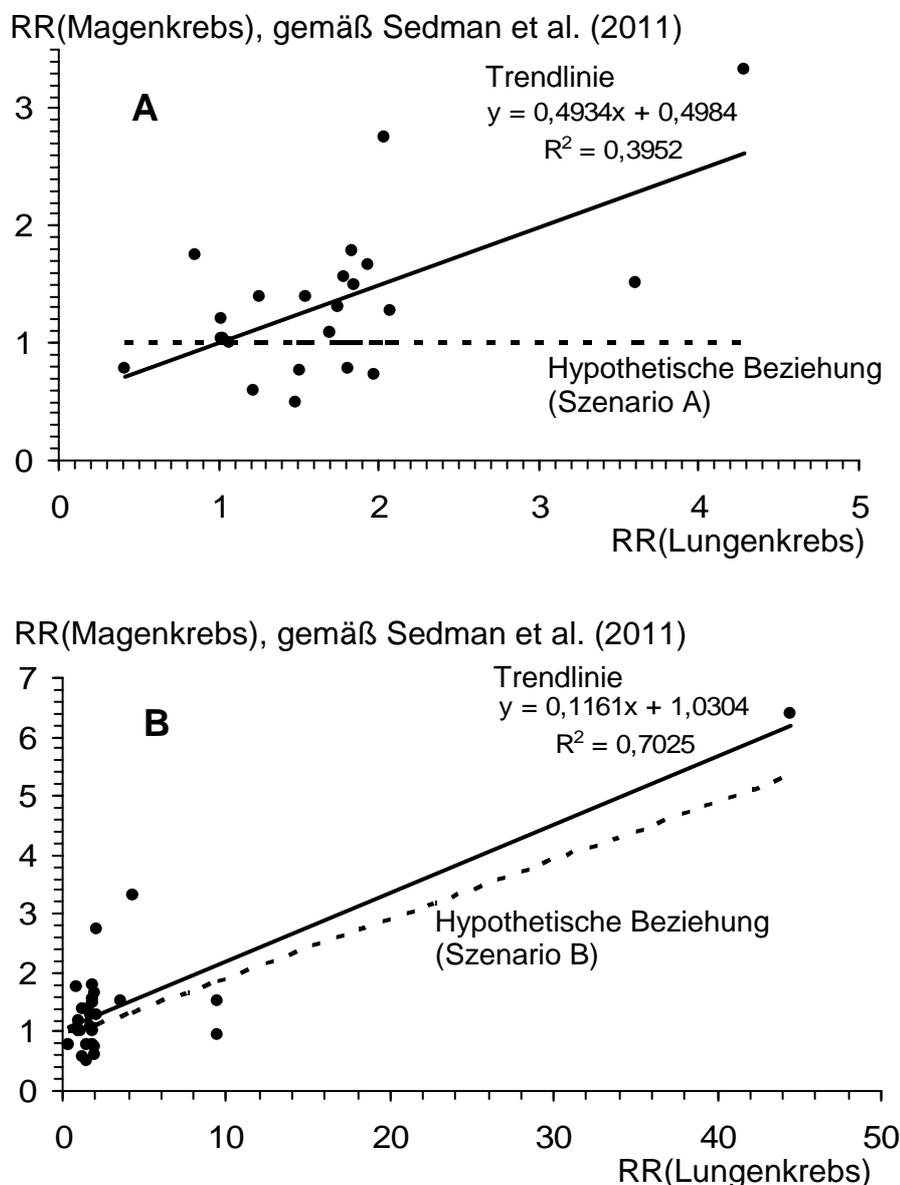


Bild 7 Beziehungen zwischen Magen- und Lungenkrebsrisiko in den epidemiologischen Studien zu Cr(VI)-Expositionen an Arbeitsplätzen gemäß Table 8 von Sedman et al. (2011). In Teilbild A sind die Studien mit Lungenkrebsrisiken $RR > 9$ weggelassen. Die Bezeichnungen „Szenario A“ und „Szenario B“ beziehen sich auf Tab. 13 (siehe Text).

Aus den beschriebenen Überlegungen ergibt sich, dass in den Arbeitsplatzstudien nach Chromexposition eine gewisse Korrelation von Lungen- und Magenkrebsrisiko zu erwarten ist, falls Cr(VI) auf beide Lokalisationen wirkt und andere Einflüsse einen gewissen Umfang nicht überschreiten. Nach Tab. 6 und Szenario A von Tab. 13 ergibt sich rechnerisch folgende Abhängigkeit für das Magenkrebsrisiko von der Cr(VI)-Konzentration (C , in $\mu\text{g/m}^3$) in der Atemluft:

$$\text{RR}(\text{Magenkrebs}) = [2 \% + 0,1 * C * 10 \text{ m}^3/\text{d} * 0,0002 \% / (\mu\text{g}/\text{d})] / 2 \%$$

Setzt man für C die weiter oben angegebene Beziehung für den Zusammenhang zwischen dem Cr(VI)-Langzeitmittelwert und dem RR für Lungenkrebs ein, dann ergibt sich folgender Zusammenhang zwischen Lungen- und Magenkrebsrisiko:

$$\text{RR}(\text{Magenkrebs}) = 1 + [\text{RR}(\text{Lungenkrebs}) - 1] * 0,00143$$

Beispiele:

$$\text{RR}(\text{Lungenkrebs}) = 2 \Rightarrow \text{RR}(\text{Magenkrebs}) = 1,0014$$

$$\text{RR}(\text{Lungenkrebs}) = 4 \Rightarrow \text{RR}(\text{Magenkrebs}) = 1,0043$$

Eine Gerade gemäß dieser Beziehung ist in Bild 7 A gestrichelt eingezeichnet. Die Datenpunkte in Bild 7 A markieren die epidemiologisch festgestellten Lungen- und Magenkrebs-RR-Werte gemäß Table 8 von Sedman et al. (2011) unter Weglassen der beiden höchsten Lungenkrebsrisiken von RR = 9,46 und RR = 44,44. In Bild 7 B sind dagegen alle Lungenkrebswerte von Table 8 von Sedman et al. (2011) eingetragen (einschließlich der extrem hohen) und außerdem sind dort die 3 Studien ebenfalls aufgenommen, für die keine Magenkrebs-RR-Werte vorlagen; dort sind stattdessen die RR-Werte für „*all digestive cancers*“ verwendet. Die durchgezogenen Geraden in den Teilbildern 7 A und B sind die Trendlinien einfacher linearer Regression (Excel) zwischen berichtetem Lungen- und Magenkrebs-RR. Man erkennt, dass die Regression der berichteten RR-Werte zu einem wesentlich steileren Anstieg des Magenkrebsrisikos in Abhängigkeit vom Lungenkrebsrisiko führt als anhand des Szenarios A von Tab. 13 berechnet. Die gestrichelte Gerade in Bild 7 B bezieht sich auf Szenario B von Tab. 13. Selbst unter der unrealistischen Annahme, dass 20 % des eingeatmeten Cr(VI) für das Magenkrebsrisiko wirksam werden, kombiniert mit der Annahme, dass der Mensch 10mal empfindlicher im GI-Trakt auf Cr(VI) reagiert als die NTP-Mäuse, erreicht die hypothetische Gerade nicht die Trendlinie gemäß den empirisch ermittelten Magen- und Lungenkrebsrisiken.

Dieser Befund lässt mehrere Interpretationen zu. Für die Korrelation zwischen Magen- und Lungenkrebsrisiko in den Arbeitsplatzstudien könnten z.B. unbekannte Einflüsse (Bias, Confounding) verantwortlich sein. Es könnte allerdings auch der Mensch tatsächlich empfindlicher im GI-Trakt auf Cr(VI) reagieren als die NTP-Mäuse. Diese Erklärung würde auch mit den Ergebnissen der chinesischen und griechischen Trinkwasserstudien übereinstimmen, wenn man die Ergebnisse dort grundsätzlich im Sinne eines Kausalzusammenhangs interpretiert. Einerseits erscheint trotz einiger Hinweise die Aussagesicherheit der epidemiologischen Studien nicht hinreichend, um eine höhere Empfindlichkeit des Menschen bezüglich eines Cr(VI)-bedingten Krebsrisikos für den GI-Trakt als nachgewiesen zu bezeichnen (wobei auch anzumerken ist, dass sich die Analyse von Bild 7 auf die Studienauswahl von Sedman et al., 2011, stützt und - wie oben erwähnt - eine Analyse der rund 40 Originalarbeiten von Tab. 12 nicht Gegenstand dieser Stellungnahme ist). Andererseits machen es die epidemiologischen Daten (der Abschnitte 3.1, 3.2 und 3.3) - mit Hinweisen auf erhöhte Risiken nach Lebenszeit-Expositionen entsprechend Trinkwasser-Konzentrationen von 100 µg/L und darunter - schwierig, in einem präventivmedizinisch verantwortungsbewussten Ansatz ein niedrigeres expositionsbezogenes Risiko als für die männlichen Mäuse der NTP-Studie anzusetzen. Jedenfalls schließen die epidemiologischen Daten ein Risiko wie bei den Mäusen nicht aus, auch die nicht-signifikante Meta-Analyse von Gatto et al. (2010) schließt dies mangels statistischer Power nicht aus.

4. Wirkungsmechanismus und Problematik wissenschaftlicher Unsicherheiten im bewertungsrelevanten Bereich

Nach Angaben aus dem Umweltbundesamt spielt bei der Beurteilung der Konzentrationen krebserzeugender Stoffe im Trinkwasser auch ein expositionsbedingtes Lebenszeitrisko im Bereich von 1 zu 1 Million eine Rolle. Es ist klar, dass in diesem Bereich auf der Grundlage statistisch-empirischer Daten aus epidemiologischen Studien oder experimentellen Kanzerogenitätsstudien naturwissenschaftlich sichere Aussagen nicht möglich sind. Dies ist bei einem Risikowert von 1 in 1 Million leicht einsehbar: Es müssten 1 Million Individuen untersucht werden, um nur einen einzigen expositionsbedingten Krebsfall zu erwarten. Bei einem wahren expositionsbedingten Risiko von 1 zu 1 Million wäre es aufgrund der Zufallsstreuung dabei nicht sicher, tatsächlich einen (zum Hintergrundrisiko) zusätzlichen Fall zu beobachten, und falls ein rechnerisch zusätzlicher Fall gefunden würde, dann wäre unsicher, ob er tatsächlich expositionsbedingt war oder der Zufallsstreuung des Hintergrundrisikos geschuldet ist. Auch bei wesentlich höheren rechnerischen Risiken, z.B. im Bereich von 4 zu 100.000 oder 4 zu 10.000, wie sie im Bereich des Risikokonzepts des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS, 2008) eine Rolle spielen, gelten ähnliche Überlegungen. Aus den ersten beiden Kapiteln und dem Anhang A des vorliegenden Berichts (sowie aus vielen Publikationen) geht hervor, dass Risikowerte in diesem Bereich empirisch nicht von einem „Nullrisiko“ unterschieden werden können.

Quantitative Angaben zu den genannten Risikowerten müssen wegen der unvermeidbaren Aussageunsicherheiten zwangsläufig auf „Extrapolationen“ (insbesondere auf Basis von Regressionsanalysen) beruhen. Im mathematischen Sinn handelt es sich dabei zwar häufig um „Interpolationen“, da der durch Beobachtungen gestützte Bereich bei den Regressionsanalysen nicht verlassen wird (Interpolation zwischen den Substanzdosierungen und einer Kontrollgruppe mit der Dosis Null). Weil das Interpolationsergebnis aber stark vom verwendeten Rechenmodell abhängen kann und das „richtige“ Rechenmodell grundsätzlich unbekannt ist, hat der Begriff der „Extrapolation“ dabei eine gewisse Berechtigung. Bei der Wahl des verwendeten Rechenmodells mögen verschiedene Kriterien eine Rolle spielen. Wenn naturwissenschaftliche Überlegungen mehrere Alternativen rechtfertigen, dann kann ein Kriterium sein, zu wessen Gunsten oder Lasten die unvermeidbaren Aussageunsicherheiten gehen sollen. In den 80er Jahren und bis in die 90er Jahre hinein spielte der Gedanke eine große Rolle, die Unsicherheiten - unter sorgfältiger Beachtung des naturwissenschaftlich Vertretbaren - nicht zu Lasten der Exponierten oder Risikobetroffenen auszulegen. Dieser Gedanke ist z.B. bei Axelson (2004) folgendermaßen formuliert: „*Those who are exposed should be given the 'benefit of the doubt'.*“ Für diesen Ansatz wurde „unter Wissenschaftlern“ seinerzeit auch der Begriff des *Vorsorgeprinzips* verwendet. Eine andere Formulierung der Regel, die den Mediziner oder Naturwissenschaftler bei der Interpretation der Beobachtungen leiten sollte, war, die „*naturwissenschaftlich vertretbare und präventivmedizinisch gebotene*“ Interpretation zu wählen. Ein weiterer Begriff für die Charakterisierung dieses Ansatzes ist „*health conservative*“. Die mathematische Ausgestaltung des „naturwissenschaftlich vertretbaren und präventivmedizinisch gebotenen“ (*health conservative*) Ansatzes war das so genannte linearisierte Multistage-Verfahren für experimentelle Kanzerogenitätsdaten. Beim linearisierten Multistage-Verfahren wird ein vereinfachtes, ursprünglich auf Basis mechanistischer Überlegungen zur Kanzerogenese entwickeltes Rechenmodell zur Beschreibung der Beziehung zwischen Exposition und

Tumorrisiko gewählt und zur Extrapolation in den bewertungsrelevanten Bereich wird diejenige höchste „Steigung“ verwendet, die auf dem 5%-Signifikanzniveau eben noch mit den Daten vereinbar ist (diese Steigung unterscheidet sich häufig nur geringfügig von einer einfachen linearen Interpolation zwischen Kontrolle und niedrigster Dosis mit statistisch signifikanter Tumorfrequenz).

Im Zuge des Paradigmenwechsels in der regulatorischen Toxikologie, wie er in den 90er Jahren begann und inzwischen vollzogen ist, wurde das linearisierte Multistage-Verfahren diskreditiert. An seine Stelle trat eine Wahl des Extrapolationsmodells, die ganz wesentlich vom Wirkungsmechanismus oder (dominierenden) Wirkprinzip der jeweiligen Stoffkanzerogenese bestimmt wird. Mit diesem Ansatz ist verbunden, dass ein relativ hohes Maß an heutigem Wissen über chemische Kanzerogenese und seine Bedeutung für die Form von Expositions-Risikobeziehungen beansprucht wird (Neumann et al., 1997a,b; Greim, 2001; Hengstler et al., 2003; Dieter und Konietzka, 2006; Neumann, 2006a,b,c; AGS, 2008; Bolt, 2008; Roller, 2010b). Ein Problem bei diesem Ansatz stellt es aus meiner Sicht dar, dass Kenntnisse und Kenntnislücken bzw. Interpretationen zu Wirkmechanismen bzw. Wirkprinzipien weniger konkret in Maß und Zahl zu fassen sind als es bei empirisch-statistischen Daten, z.B. in Form von statistischer Power und Konfidenzintervallen, möglich ist. So kann z.B. die Wahrscheinlichkeit für das Zutreffen der Regel, wonach ein „sekundärer“ Wirkmechanismus zwangsläufig mit einer Wirkungsschwelle verbunden sei, derzeit schwerlich mit einer Zahl ausgedrückt werden. In jedem Fall ist wegen der Schwere des potentiellen Schadens - einer Krebserkrankung - mit der Interpretation der „mechanistischen“ Daten eine besondere Verantwortung gegenüber den Exponierten verbunden.

Der Begriff des „Vorsorgeprinzips“ ist mittlerweile schwer zu fassen. Bisweilen wird der Begriff der Vorsorge eher dem „Risikomanagement“ als der toxikologischen Bewertung zugesprochen. Möglicherweise wird dabei vorausgesetzt, dass in der toxikologischen Bewertung heutzutage ein Vorsorgegedanke nicht erforderlich sei, weil ein so hohes Maß an Wissen über die jeweilige Kanzerogenese vorhanden ist, dass naturwissenschaftlich praktisch zweifelsfreie Entscheidungen möglich sind. Das ist aber unrealistisch (allgemein siehe Lutz, 2000; Roller, 2010b; bezüglich Cr siehe weiter unten). Ein Beispiel aus jüngerer Zeit mag die aktuelle Diskussion zum Vorsorgeprinzip illustrieren: Im Bereich des Umweltministeriums wurde mit Blick auf die so genannten Nanomaterialien explizit stark auf das Vorsorgeprinzip abgehoben (NanoKommission, 2008, S. 15): „Die NanoKommission empfiehlt, die Forschungsanstrengungen in diesem Bereich deutlich zu erhöhen und das Vorsorgeprinzip hier besonders ernst zu nehmen.“ Ebenfalls mit Blick auf die Nanomaterialien erschien gleichzeitig aus dem Sachverständigenrat für Umweltfragen (SRU) die Stellungnahme eines Juristen bzw. Rechtswissenschaftlers zur Frage: „Das Vorsorgeprinzip und seine Auswirkungen auf die Nanotechnologie“ (Calliess, 2008). Es erscheint sinnvoll, hier auf diesen Artikel hinzuweisen, auch wenn dem dort beschriebenen Verfahren nicht uneingeschränkt zuzustimmen ist. Ich sehe dort drei Stufen der Anwendung des „Vorsorgeprinzips“:

1. Vorsorgeanlass
2. Widerlegbare Gefährlichkeitsvermutung (Beweislastumkehr)
3. Erschüttern des Besorgnisanlasses durch den Risikoverursacher (S. 47): Er muss nicht etwa den Beweis der Schadensunmöglichkeit erbringen, sondern es genügt, wenn Tatsachen ermittelt und vorgebracht werden, aus denen sich

- im Verhältnis zum potentiellen Schaden - eine begründete Wahrscheinlichkeit für die Unmöglichkeit eines Schadenseintritts ergibt.

Nach diesem Konzept wären bei Chrom(VI) mehr als hinreichende Gründe für einen *Besorgnisanlass* vorhanden. Die Frage wäre, wie für relativ niedrige Cr-Konzentrationen im Trinkwasser die *Gefährlichkeitsvermutung* zu *widerlegen* wäre. Wie sollte eine *Wahrscheinlichkeit für die Unmöglichkeit eines Schadenseintritts* begründet werden? Bei welchem Grad der (naturwissenschaftlichen) Evidenz - *im Verhältnis zum potentiellen Schaden* - wäre der *Besorgnisanlass erschüttert*? Bemerkenswert ist, dass bei Calliess (2008, S. 46) betont wird, dass auch die *Belange der Risikobetroffenen* zu berücksichtigen seien. Auf diese Terminologie, die einer Ausarbeitung mit Blick auf eine andere Stoffgruppe (Nanomaterialien) entnommen ist, sei hier nur als eine Facette der Problematik hingewiesen. Auch wenn man die Terminologie nicht übernimmt, verdeutlicht der Aufsatz von Calliess (2008), wie schwer Vorsorgegedanken zwischen *hazard identification*, *risk assessment* und *risk management* zu trennen sind.

Nun konkret zu Chrom(VI): In Anbetracht dessen, dass

- epidemiologische Studien deutlich erhöhte Lungenkrebsrisiken nach beruflicher Exposition gegenüber Chrom(VI) gezeigt haben,
- eine sichere Wirkungsschwelle statistisch aus diesen epidemiologischen Daten nicht abgeleitet werden kann,
- eine epidemiologische Studie in einer Region Chinas, in der in den 60er und 70er Jahren beträchtliche Cr(VI)-Kontaminationen des Trinkwassers mit akuten Vergiftungssymptomen auftraten, einen Verdacht auf einen Kausalzusammenhang zwischen der oralen Cr-Aufnahme und Magenkrebs begründet (ohne ihn zu beweisen),
- eine epidemiologische Studie in einer Region Griechenlands, in der seit den 70er Jahren Cr(VI)-Kontaminationen des Trinkwassers aufgetreten sein sollen, einen Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen der oralen Cr-Aufnahme und Leberkrebs zumindest nicht ausschließen,
- eine Langzeitstudie mit Inhalation von Chromaten bei Ratten zu einem erhöhten Lungentumorrisiko geführt hat,
- eine sichere Wirkungsschwelle aus dieser Inhalationsstudie statistisch nicht abgeleitet werden kann,
- das rechnerische expositionsbezogene Lungenkrebsrisiko bei den Exponierten der epidemiologischen Arbeitsplatzstudien höher anzusetzen ist als bei den Ratten der experimentellen Inhalationsstudie,
- eine Langzeitstudie mit Verabreichung von Chromat im Trinkwasser sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen zu erhöhten Tumorrisiken geführt hat,
- eine sichere Wirkungsschwelle statistisch aus dieser experimentellen Trinkwasserstudie nicht abgeleitet werden kann,
- das rechnerische expositionsbezogene Risiko bei den Exponierten von zwei epidemiologischen Trinkwasserstudien (sofern es zumindest teilweise ursächlich der Cr-Exposition zugeschrieben wird) höher anzusetzen ist als bei der empfindlichsten Spezies der experimentellen Trinkwasserstudie,
- die epidemiologischen Studien nach beruflicher Exposition gegenüber Chrom(VI) ein von verschlucktem Cr verursachtes Krebsrisiko im Gastrointestinaltrakt, expositionsbezogen mindestens ebenso hoch wie bei

der empfindlichsten Spezies der experimentellen Trinkwasserstudie, nicht ausschließen,

- in vitro und in vivo Gentoxizität festgestellt wurde,
- einige Chrom(VI)-Verbindungen in der EU sowohl als (human)kanzerogen als auch als erbgutverändernd eingestuft sind,

müssen gute Gründe mit hoher wissenschaftlicher Aussagesicherheit dafür vorliegen, sich so zu verhalten, als ob unterhalb einer bestimmten und - für eine große Population unterschiedlich empfindlicher Individuen - bestimmbarer Expositionstärke eine krebserzeugende Wirkung von Chrom(VI) nicht in Betracht zu ziehen sei. Das gilt auch für die Verwendung einer „im unteren Teil flacheren“ ERB, einer so genannten Knickfunktion, zur Risikocharakterisierung. Die bis vor wenigen Jahren verbreitete Hypothese, Cr(VI) könne im Magen-Darmtrakt nicht kanzerogen wirksam werden, weil es bereits im Magen extrazellulär zu Cr(III) reduziert werde, ist durch die expositionsbedingten Dünndarmtumoren bei den Mäusen der NTP-Studie qualitativ eindeutig widerlegt.

Vor diesem Hintergrund könnten Fragen zum Wirkungsmechanismus etwa folgendermaßen lauten:

1. Aufgrund welcher Daten⁹ ist mit sehr hoher Wahrscheinlichkeit eine „Wirkungsschwelle“ für die Kanzerogenität von oral aufgenommenem Chrom(VI) anzunehmen, d.h. eine Grenz-Konzentration von Chrom(VI) im Trinkwasser, unterhalb derer auch für eine große Population unterschiedlich empfindlicher Individuen eine krebserzeugende Wirkung nicht in Betracht zu ziehen ist?
2. Anhand welcher Daten lässt sich eine solche Wirkungsschwelle mit hoher Aussagesicherheit quantifizieren?
3. Anhand welcher Daten lässt sich für eine große Population unterschiedlich empfindlicher Individuen eine Grenz-Konzentration von Chrom(VI) im Trinkwasser gut quantifizieren, unterhalb derer nur ein Teil derjenigen Mechanismen wirksam werden kann, die nachweislich zu Lungenkrebs beim Menschen und zu Tumoren des Verdauungstrakts bei Ratten und Mäusen geführt haben?
4. Gibt es Daten, mit denen sich eine bei steigender Dosis überproportionale Aktivität von Mechanismen (z.B. Cr(V)- oder ROS-Produktion) mathematisch gut modellieren lässt, die bei niedrigeren Dosen in Relation zu anderen Mechanismen (z.B. Ascorbat-Cr(III)-DNA-Addukten) eine wesentlich geringere Rolle spielen?
5. Lässt sich mit solchen Daten ein bestimmter Grad der Nicht-Linearität („Sublinearität“), gültig für die Beziehung zwischen Exposition und Krebsrisiko, mit hoher Aussagesicherheit quantifizieren?

Die Literatur zum Wirkprinzip und den möglichen Mechanismen der krebserzeugenden Wirkung von Chrom(VI) ist außerordentlich umfangreich. Reviews finden sich z.B. bei ATSDR (2008), Cal/EPA (2010), Hartwig (2010), NTP (2008), OSHA (2006), Salnikow und Zhitkovich (2008), US EPA (2010) und Zhitkovich (2011). Veröffentlichte Interpretationen decken einen weiten Bereich ab - von einer Wirkungsschwelle bis hin zu einem wahrscheinlich linearen Zusammenhang zwischen Cr(VI)-Exposition und Tumorrisiko. Die Arbeitsgruppe von DeFlora, z.B., plädiert im Grunde seit Jahrzehnten aufgrund ihrer mechanistischen Untersuchungen für eine Wirkungsschwelle

⁹ bezüglich „Erschöpfung“ extrazellulärer Reduktion von Cr(VI) zu Cr(III)? sonstige?

(Bennicelli et al., 1983; DeFlora, 1984, 2000; DeFlora et al., 1987, 1996, 2008; Izzotti et al., 2002; Petrilli und DeFlora, 1988; Petrilli et al., 1985, 1986). Andere Autoren zogen dagegen, zumindest bezüglich inhalativ aufgenommenen Chroms (und anderer Metallionen), eine kanzerogene Wirkung auch für die Allgemeinbevölkerung unter seinerzeit aktuellen Umwelt-Konzentrationen in Betracht (Hartwig, 1998, 2002; Merzenich et al., 2001). Von Merzenich et al. (2001) wurde sogar gerade der „indirekte“ Mechanismus über oxidative DNA-Schädigung als unter Umweltbedingungen bedeutsam angesehen¹⁰. Stellvertretend für einige Unsicherheiten bezüglich des Wissensstandes zur Cr-Kanzerogenese zitiere ich Cal/EPA (2010): „*Although Cr VI has been extensively studied for its genotoxic and carcinogenic potential, there is not a consensus as to the precise mechanism(s) of carcinogenesis. Hexavalent chromium induces a wide range of DNA damage, including DNA adducts, DNA-protein crosslinks, DNA-DNA crosslinks, mutations, DNA strand breaks, abasic sites, oxidized DNA bases, chromosomal aberrations, sister chromatid exchanges, and micronuclei*“. Und NTP (2008): „*Although there are numerous studies providing experimental evidence in support of the role of reactive oxygen species in the genotoxicity of chromium (Chorvatovicova et al., 1991, 1993; Sarkar et al., 1993; Pattison et al., 2001; Cemeli et al., 2003), other studies raise questions about the relative contribution of this mechanism (O'Brien et al., 2003; Zhitkovich, 2005; Quievryn et al., 2006).*“

Abgesehen davon, dass die Arbeit von Merzenich et al. (2001) im Widerspruch zu der Vorstellung steht, ein indirekter Mechanismus mittels reaktiver Sauerstoffspezies sei gleichbedeutend mit einer relevanten Wirkungsschwelle, stellen Quievryn et al. (2006) fest (Fettdruck hinzugefügt): „*Increased production of Cr(V) and potentially greater genotoxicity of the resulting DNA damage **could** therefore represent a **second, intracellular mechanism supporting the threshold** model of chromate carcinogenesis (15). **However, dose–response curves** for mutagenic Cr–DNA adducts were **inconsistent with the disproportionately greater yields** of DNA damage at the high doses (4, 16, 17).*“ Die Aussagen von Quievryn et al. (2006) widersprechen einem stark sublinearen Dosis-Wirkungsverlauf, Zitat: „*Overall, our findings do not support the possibility that increased Cr(V) formation at depleted ascorbate levels modeling heavy dose exposures causes higher levels of mutagenic DNA damage*“ (d.h.: keine überproportional erhöhte DNA-Schädigung im Modell besonders hoher Exposition). Die Aussagen gehen dort sogar noch weiter (Fettdruck hinzugefügt): „*Thus, from the point of view of intracellular Cr(VI) metabolism by its dominant reducer, heavy dose exposures associated with depletion of ascorbate would not cause a disproportionately higher formation of biologically important DNA damage. Our results point to a potential possibility that **linear extrapolations** from*

¹⁰ „*One mechanism proposed frequently is an increase in oxidative DNA lesions attributable to metal exposure, mediated either by an increased generation of highly reactive oxygen species and/or by interference with DNA repair processes (7–10). Oxidative DNA lesions are supposed to play an important role in various diseases including cancer and premature aging (11–16). Among the diverse oxidative DNA lesions 8-oxo-Gua³ is one of the most frequent base modifications and has attracted special attention because it is premutagenic, causing G to T transversions. Thus, 8-oxo-Gua is regarded as a suitable biomarker of oxidative stress (16, 17). The main objective of this study was to quantify the level of oxidative DNA damage in a human study population and to investigate possible associations between the incorporated concentrations of cadmium, chromium, nickel, and lead and the rate of oxidative DNA lesions in lymphocytes. In the present study, we investigated the level of oxidative DNA base modifications in lymphocytes of 201 participants of a crosssectional study in Bremen, Germany.*“ (Merzenich et al., 2001)

*high doses may actually **underestimate** the levels of certain forms of genetic damage occurring at low-level exposures.“* Zhitkovich (2011) kam kürzlich nach seinem Review zu folgendem Schluss: „*Diverse lines of evidence demonstrate the importance of a DNA-reactive mutagenic mechanism in Cr(VI) carcinogenicity, lending **mechanistic support for a linear low-dose extrapolation of cancer risks in humans.**“*

Zu dem Konzept mehrerer Wirkungsmechanismen (z.B. die Bildung ternärer Ascorbat-Cr(III)-DNA-Addukte einerseits und eine forcierte ROS-Produktion andererseits) ist allgemein Folgendes festzuhalten: **Das Wirken zweier Mechanismen bedeutet nicht zwangsläufig eine sublineare Expositions-Risikobeziehung (ERB).** Falls für keinen der Mechanismen eine Schwelle besteht und beide Mechanismen auf derselben Stufe des Mehrstufenprozesses der Kanzerogenese angreifen, dann ist eine additive Wirkung plausibel. Anhand eines biologisch-basierten Modells (so genanntes MVK-Modell) habe ich dies auch mathematisch nachvollzogen (Anhang B). Falls zwei Mechanismen (gentoxisch) auf unterschiedlichen Stufen der Kanzerogenese angreifen, dann ist mit einer sublinearen ERB zu rechnen (wobei die Sublinearität gegebenenfalls gering ausgeprägt ist). Dies ist aber auch der Fall, wenn nur *ein* Mechanismus wirksam wird und das ultimale Kanzerogen dieses einen Mechanismus auf mehr als einer Stufe der Kanzerogenese (mutagen) angreift. Um aus dem Bestehen von mehr als einem Mechanismus auf eine stark sublineare ERB schließen zu dürfen, müsste sicheres Wissen darüber bestehen, auf welche Stufen der Kanzerogenese die Mechanismen wirken bzw. wie dies konkret eine sublineare ERB begründet, oder es müsste sicheres Wissen darüber bestehen, dass es für mindestens einen der Mechanismen eine Schwelle gibt und in welchem Dosisbereich diese liegt. Dies scheint bei Cr(VI) nicht der Fall zu sein (siehe z.B. die oben genannten Zitate von Quievryn et al., 2006).

Somit mag man in mehreren Reviews ein beträchtliches Maß an Nicht-Wissen über die genauen mechanistischen Vorgänge erkennen; aus einer ausgewiesenermaßen mit dem Studium des Cr-Wirkungsmechanismus befassten Arbeitsgruppe liegen dagegen klare Empfehlungen vor, für Risikoextrapolationen eine lineare ERB zugrunde zu legen. In Verbindung mit den oben aufgeführten einzelnen Punkten (S. 46/47) sehe ich daher derzeit keine naturwissenschaftlich gute Grundlage, von diesem Konzept abzuweichen. Es war jedoch in dem für das vorliegende Gutachten gespannten Rahmen nicht möglich und nicht vorgesehen, die Fülle der einzelnen Originalarbeiten zu den möglichen Mechanismen der Cr-Kanzerogenese umfassend zu bewerten. Vor diesem Hintergrund wurde in dem **Fachgespräch** am 23.1.2012 (s. Einleitung) der Frage des Wirkungsmechanismus besondere Beachtung geschenkt. Als besondere Expertin war Frau Prof. Hartwig eingeladen, sie vertrat den Standpunkt, dass die Kenntnisse zum Wirkungsmechanismus der Cr(VI)-Kanzerogenese für eine lineare ERB sprächen, insbesondere nach Aufnahme von Cr(VI) in die Zelle. Zwar blieben Unklarheiten hinsichtlich der Bedeutung extrazellulärer Reduktion zu Cr(III) bei verschiedenen Expositions- bzw. Dosis Höhen, insgesamt bestand unter allen Teilnehmern des Fachgesprächs aber Konsens, dass für die Beurteilung von Cr(VI)-Konzentrationen im Trinkwasser eine lineare Expositions-Risikobeziehung zugrunde zu legen sei.

5. Zusammenfassung und Schlussfolgerungen

Epidemiologische Studien haben deutlich erhöhte Lungenkrebsrisiken nach beruflicher Exposition gegenüber Chrom(VI) gezeigt. Demgemäß und aufgrund weiterer Daten wurde Chromtrioxid in der EU als krebserzeugend beim Menschen, nicht nur nach Inhalation, eingestuft: Carc. 1A H350 (*Stoffe, die bekanntermaßen beim Menschen karzinogen sind*), zusätzlich Muta. 1B H340. Auch für andere Chrom(VI)-verbindungen erfolgten EU-Legaleinstufungen, überwiegend nach Carc. 1B H350i, zum Teil zusätzlich mit der Mutagenitätskategorie Muta. 1B H340. Die DFG (2011) führt Chrom(VI)-Verbindungen (einatembare Fraktion) als „*Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten*“ (Kanzerogenitäts-Kategorie 1).

Tierexperimentelle Daten zur Kanzerogenität von Cr(VI) nach Inhalation liegen nur in begrenztem Maße vor. Nach den vorliegenden Daten sind Ratten als deutlich weniger empfindlich hinsichtlich der Lungenkrebs erzeugenden Wirkung von Cr(VI) als Menschen anzusehen. Eine Speziesextrapolationsrechnung anhand der Dosis bezogen auf Alveolaroberfläche vergrößert den Unterschied, sie verringert ihn nicht. In einer großen Langzeitstudie wurden durch Natriumdichromat im Trinkwasser sowohl bei Ratten als auch bei Mäusen Tumoren des Verdauungstrakts induziert; die Lokalisationen waren bei den beiden Spezies unterschiedlich, jedoch bei jeweils beiden Geschlechtern gleich. Eine epidemiologische Studie in einer Region Chinas, in der in den 60er und 70er Jahren beträchtliche Cr(VI)-Kontaminationen des Trinkwassers mit akuten Vergiftungssymptomen auftraten, begründet mit einem relativen Risiko von 1,7 (im Vergleich mit einem größeren ländlichen Kollektiv) einen Verdacht auf einen Kausalzusammenhang zwischen der oralen Cr-Aufnahme und Magenkrebs, kann diesen aber nicht zweifelsfrei beweisen. Auch hier ergibt sich aus den epidemiologischen Daten ein höheres expositionsbezogenes Risiko als bei der empfindlichsten Tierspezies; dies gilt selbst dann, wenn man nur ein Zehntel der in der chinesischen Region festgestellten Risikoerhöhung ursächlich der Cr-Belastung zuschreibt. Auch hier vergrößert eine Speziesextrapolationsrechnung anhand der Dosis bezogen auf Geweboberfläche den Unterschied, sie verringert ihn nicht. Ähnliches gilt grundsätzlich für Daten nach Trinkwasserkontaminationen in Griechenland und bezüglich eines etwaigen Risikos für den Gastrointestinaltrakt durch verschlucktes Cr nach Arbeitsplatzexposition.

Zur Interpretation der Studien über Wirkungsmechanismen der Cr(VI)-Kanzerogenese liefert die Literatur ein breites Spektrum, einschließlich der Stützung einer linearen Expositions-Risikobeziehung. Ein biologisch-basiertes Modell zeigt, dass das Bestehen mehrerer Kanzerogenesemechanismen bei einem Stoff nicht notwendigerweise zu einer sublinearen Expositions-Risikobeziehung führt. Bei einem begleitenden Fachgespräch zur vorliegenden Stellungnahme am 23. Januar 2012 wurde der Frage des Wirkungsmechanismus besondere Beachtung geschenkt. Die als besondere Expertin zum Wirkungsmechanismus eingeladene Wissenschaftlerin vertrat den Standpunkt, dass die Kenntnisse zum Wirkungsmechanismus der Cr(VI)-Kanzerogenese für eine lineare ERB sprächen. Insgesamt wurden in dem Fachgespräch noch gewisse Unsicherheiten hinsichtlich der genauen biologischen Abläufe bei der Cr-Kanzerogenese gesehen, es bestand dort aber letztlich Konsens, dass aufgrund der vorliegenden Informationen aus epidemiologischen Studien und Langzeit-Kanzerogenitätsversuchen in Verbindung mit der derzeitigen Einschätzung des Wirkprinzips

eine lineare Expositions-Risikobeziehung (ERB) zur regulatorischen Bewertung von Cr(VI)-Konzentrationen im Trinkwasser angezeigt ist.

Aufgrund der Daten der männlichen Mäuse der Langzeitstudie des National Toxicology Program ist einer Konzentration von 50 µg Cr(VI)/L mittels linearer Interpolation zur so genannten BMD₁₀ ein expositionsbedingtes Krebsrisiko in Höhe von 2 zu 10.000 zuzuordnen, einer Konzentration von 270 ng Cr(VI)/L ein expositionsbedingtes Krebsrisiko in Höhe von 1 zu 1 Million. Extrapolationen mittels Mehrstufenmodellen der Kanzerogenese (auch unter der Annahme von mehr als einem aktiven Wirkungsmechanismus) unterscheiden sich von diesen Ergebnissen nur geringfügig. Die - begrenzt aussagefähigen - Daten aus epidemiologischen Studien zur oralen Cr-Aufnahme sprechen eher für ein höheres expositionsbezogenes Risiko. Eine *Speziesextrapolationsmethode*, die zu einem niedrigeren expositionsbezogenen Risiko führt, hier z.B. ein *Scaling* anhand der Schleimhautoberfläche des Gastrointestinaltrakts, ist daher nicht angezeigt.

Zur Einordnung der berechneten Risikohöhe im Vergleich mit derzeit bestehenden Krebshäufigkeiten mag beispielhaft eine Abschätzung in Relation zum derzeitigen Magenkrebsrisiko in Deutschland dienen. Das aus dem Tierversuch abgeleitete Risiko ist als Erkrankungsrisiko zu interpretieren, d.h. es kann z.B. anhand des folgenden (irrealen) Szenarios illustriert werden. Angenommen, die gesamte Bevölkerung Deutschlands von rund 80 Millionen Menschen würde dauerhaft ausschließlich mit Trinkwasser versorgt, welches Cr(VI) in Höhe von 25 µg Cr(VI)/L, also in Höhe der Hälfte des Grenzwerts für „Chrom“ von 50 µg Cr/L enthielt, dann wäre gemäß der hier vorgeschlagenen ERB langfristig mit einem Lebenszeitrisiko für eine Cr(VI)-bedingte Krebserkrankung in Höhe von 1 : 10.000 = 0,01 % zu rechnen. Nach KID (2010) betrug die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen für Magenkrebs in Deutschland im Jahr 2006 insgesamt 17.850 (davon 10.620 bei Männern), die Zahl der Magenkrebs-Sterbefälle 2006 betrug 10.923. Getrennt für die Geschlechter sind bei KID (2010) auch Lebenszeitrisiken für die Magenkrebs-Inzidenz angegeben, bei Männern 2,3 %, bei Frauen 1,5 %. Als gewichtetes Mittel lässt sich daher ein Wert von rund 2 % annehmen. Wenn 2 % Lebenszeitrisiko einer jährlichen Fallzahl von 17.850 entsprechen, dann entspricht ein Lebenszeitrisiko von 0,01 % - proportional umgerechnet - einer jährlichen Anzahl von 89 Erkrankungsfällen. Bei dem Verhältnis von 17.850 Erkrankungen zu 10.923 Sterbefällen entsprechen 89 Erkrankungen einer jährlichen Anzahl von 54 expositionsbedingten Krebstodesfällen (Anhang E enthält eine andere Berechnungsweise mit ähnlichem Ergebnis). Das heißt, in diesem Szenario wäre jährlich mit Krebsneuerkrankungen in der Größenordnung von 90 Fällen zu rechnen, welche ohne Cr(VI) im Trinkwasser nicht aufgetreten wären. Unter sonst gleichen Bedingungen entspricht ein Lebenszeit-Erkrankungsrisiko von 1 zu 1 Million der rechnerischen Zahl von 0,9 jährlichen Krebserkrankungen und rund 0,5 jährlichen Krebssterbefällen, also 1 Todesfall innerhalb eines Zeitraums von zirka zwei Jahren.

6. Literatur

AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe): Risikowerte und Exposition-Risiko-Beziehungen für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen - Bekanntmachung zu Gefahrstoffen - Bekanntmachung 910 - Ausgabe: Juni 2008 - bekannt gegeben vom Bundesministerium für Arbeit und Soziales (BMAS) im Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBI). Anlagen (Anlage 2 zu Bekanntmachung zu Gefahrstoffen 910: Leitfaden zur Quantifizierung von Krebsrisikozahlen bei Exposition gegenüber krebserzeugenden Gefahrstoffen für die Grenzwertsetzung am Arbeitsplatz). Ausschuss für Gefahrstoffe - AGS-Geschäftsführung - BAuA - www.baua.de, 2008

ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry): Draft Toxicological Profile for Chromium. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service. Agency for Toxic Substances and Disease Registry. Division of Toxicology and Environmental Medicine/Applied Toxicology Branch. Atlanta, Georgia. 2008

Axelson, O.: Negative and non-positive epidemiological studies. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 17 (2004) 115-121

Beaumont, J.J., Sedman, R.M., Reynolds, S.D., Sherman, C.D., Li, L.-H., Howd, R.A., Sandy, M.S., Zeise, L., Alexeef, G. V.: Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in drinking water. *Epidemiology* 19 (2008) 12-23

Beaumont, J.J., Sedman, R.M., Sandy, M.S., Zeise, L., Reynolds, S.D.: The authors respond [to Kerger et al. (2009b)]. *Epidemiology* 20 (2009) 628

Becher, H.; Steindorf, K.: Epidemiologische Methoden und Wege der Risikoabschätzung. *Informatik, Biometrie und Epidemiologie in Medizin und Biologie* 24 (1993) 14-27

Bennicelli, C., Camoirano, A., Petruzzelli, S., Znacchi, P., De Flora, S.: High sensitivity of Salmonella TA102 in detecting hexavalent chromium mutagenicity and its reversal by liver and lung preparations. *Mutat. Res.* 1983 Oct;122(1):1-5.

Birk, T., Mundt, K.A., Dell, L.D., Luippold, R.S., Miksche, L., Steinmann-Steiner-Haldenstaett, W., Mundt, D.J.: Lung cancer mortality in the German chromate industry, 1958 to 1998. *J. Occup. Environ. Med.* 48 (2006) 426-433

Bolt, H.M.: Grenzwerte für krebserzeugende Stoffe am Arbeitsplatz. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.*, Vol. 43, 2008, S. 485-493

Brandt-Rauf, P.: Editorial retraction (of Zhang and Li, 1997 *J. Occup. Environ. Med.* 39:315-319). *J. Occup. Environ. Med.* 46 (2006) 749

Braver, E.R.; Infante, P.; Chu, K.: An analysis of lung cancer risk from exposure to hexavalent chromium. *Teratog. Carcinog. Mutagen.* 5 (1985) 365-378

Butler, B.: Draft - Subject to QC Checking and Refinement. Mitteilung von Bill Butler an Brent Kerger. Date: Monday, August 7, 1995. Verlinkt auf <http://www.ewg.org/book/export/html/8626>: <http://www.ewg.org/files/reference44.pdf>

Cal/EPA (California Environmental Protection Agency): DRAFT - Public Health Goal for Hexavalent Chromium in Drinking Water. DRAFT FOR PUBLIC COMMENT AND SCIENTIFIC REVIEW. Prepared by Pesticide and Environmental Toxicology Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. December 2010

Calliess, C.: Das Vorsorgeprinzip und seine Auswirkungen auf die Nanotechnologie. Vortrag auf dem 24. Trierer Kolloquium zum Umwelt- und Technikrecht, August 2008. Schriftfassung verfügbar von der Website des Sachverständigenrates für Umweltfragen (SRU) - 2008. <http://www.umweltrat.de>

ChemRisk: Environmental Chromium Pollution and Cancer: Studies Conducted by Zhang et al. at JinZhou, China. Draft version. July 27/95. By ChemRisk, Alameda, California, Irvine, California. September 1995. Verlinkt auf <http://www.ewg.org/book/export/html/8626>: <http://www.ewg.org/files/reference57.pdf>

Chrome Coalition. Chrome Coalition Ad Hoc PEL Committee. Summary of Chrome Coalition's meeting with ChemRisk on February 13, 1996. Verlinkt bei Michaels et al. (2006). <http://www.biomedcentral.com/content/supplementary/1476-069X-5-5-S1.pdf>

Corbett, G. E., Dodge, D. G., O'Flaherty, E., Liang, J., Throop, L., Finley, B. L., and Kerger, B. D. 1998. In vitro reduction kinetics of hexavalent chromium in human blood. *Environ. Res.* 7:7-11; zitiert nach Kerger et al. (2009a)

Crump, C., Crump, K., Hack, E., Luippold, R., Mundt, K., Liebig, E., Panko, J., Paustenbach, D., Proctor, D.: Dose-response and risk assessment of airborne hexavalent chromium and lung cancer mortality. *Risk Anal.* 23 (2003) 1147-1163

De Flora, S.: Detoxification of genotoxic compounds as a threshold mechanism limiting their carcinogenicity. *Toxicol. Pathol.* 12 (1984) 337-343

De Flora, S.: Threshold mechanisms and site specificity in chromium(VI) metabolism and genotoxicity. *Carcinogenesis* 21 (2000) 533-541

De Flora, S., Badolati, G. S., Serra, D., Picciotto, A., Magnolia, M. R., and Savarino, V. 1987. Circadian reduction of chromium in the gastric environment. *Mutat. Res.* 192:169-244; zitiert nach Kerger et al. (2009a)

De Flora, S., Camoirano, A., Bagnasco, M., Bennicelli, C., Corbett, G. E., and Kerger, B. D. 1996. Estimates of the chromium(VI) reducing capacity in human body compartments as a mechanism for attenuating its potential toxicity and carcinogenicity. *Carcinogenesis* 18:531-537; zitiert nach Kerger et al. (2009a)

De Flora, S., D'Agonstini, F, Balansky, R, Micale, R., Baluce, B., and Izzotti, A. 2008. Lack of genotoxic effects in hematopoietic and gastrointestinal cells of mice receiving chromium(VI) with the drinking water. *Mutat. Res.* 659:60-67; zitiert nach Kerger et al. (2009a)

De Zwart, L.L., Rempelberg, C.J.M., Sips, A.J.A.M., Welink, J., van Engelen, J.G.M.: Anatomical and physiological differences between various species used in studies on the pharmacokinetics and toxicology of xenobiotics. RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). National Institute of Public Health and the Environment. RIVM report 623860 010. RIVM, Bilthoven. October 1999

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste 2011. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 47. Weinheim: WILEY-VCH, 2011

Dieter, H.H.; Konietzka, R.: Ein Kommentar aus regulatorischer Sicht zum Beitrag: „Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil I bis III“. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 49 (2006) 921-925

- EWG (Environmental Working Group): Chrome-Plated Fraud. How PG&E's Scientists-For-Hire Reversed Findings of Cancer Study. Published December 23, 2005. <http://www.ewg.org/book/export/html/8626>
- Gatto, N.M., Kelsh, M.A., Mai, D.H., Suh, M., Proctor, D.M.: Occupational exposure to hexavalent chromium and cancers of the gastrointestinal tract: A meta-analysis. *Cancer Epidemiology* 34 (2010) 388-399
- Gibb, H.J.; Lees, P.S.; Pinsky, P.F.; Rooney, B.C.: Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am. J. Ind. Med.* 38 (2000) 115-126
- Gigerenzer, G.: Mindless statistics. *The Journal of Socio-Economics* 33 (2004) 587-606
- Gigerenzer, G.; Krauss, S.; Vitouch, O.: The null ritual - what you always wanted to know about significance testing but were afraid to ask. In: D. Kaplan (Hrsg.). *The Sage handbook of quantitative methodology for the social sciences*. Thousand Oaks, CA: Sage. 2004. S. 391-408
- Glaser, U.; Hochrainer, D.; Klöppel, H.; Oldiges, H.: Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male wistar rats. *Toxicology* 42 (1986) 219-232
- Goldbohm, R.A.; Tielemans, E.L.J.P.; Heederik, D.; Rubingh, C.M.; Dekkers, S.; Willems, M.I.; Kroese, E.D.: Risk estimation for carcinogens based on epidemiological data: A structured approach, illustrated by an example on chromium. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 44 (2006) 294-310
- Greim, H.: Use of covalent binding in risk assessment. *Adv. Exp. Med. Biol.* 500 (2001) 715-722
- Hartwig, A.: Carcinogenicity of metal compounds: possible role of DNA repair inhibition. *Toxicol. Lett.* 102-103 (1998) 235-239
- Hartwig, A.: Role of DNA repair in particle and fiber-induced lung injury. *Inhal. Toxicol.* 14 (2002) 91-100
- Hartwig, A. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen) der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Chrom(VI)-Verbindungen (einatembare Fraktion), (mit Ausnahme von Barium- und Bleichromat). Loseblattsammlung, 48. Lieferung 2010. Wiley-VCH, Weinheim. 2010*
- Held-Biehl, L.: Superior Court of the State of California for the County of Los Angeles. DANNY AGUAYO, an individual, et al., Plaintiffs, vs. BETZ LABORATORIES, INC., a California corporation, et al., Defendants. And Related Cases. Deposition of BRENT KERGER, Ph.D., Volume 1, taken on behalf of the Plaintiffs, at 333 South Grand Avenue, Los Angeles, California, commencing at 9:03 a.m. and ending at 6:01 p.m. on Wednesday, December 4, 2002, before LAURIE HELD-BIEHL, Certified Shorthand Reporter No. 6781. 2002a. <http://www.ewg.org/files/kerger-01.pdf>
- Held-Biehl, L.: Superior Court of the State of California for the County of Los Angeles. DANNY AGUAYO, an individual, et al., Plaintiffs, vs. BETZ LABORATORIES, INC., a California corporation, et al., Defendants. And Related Cases. Deposition of TONY YE, Volume 1, taken on behalf of the Plaintiffs, at 505

Montgomery Street, San Francisco, California, commencing at 9:06 a.m. and ending at 5:27 p.m. on Thursday, December 12, 2002, before LAURIE HELD-BIEHL, Certified Shorthand Reporter No. 6781. 2002b. <http://www.ewg.org/files/ye-01.pdf>

Held-Biehl, L.: Superior Court of the State of California for the County of Los Angeles. DANNY AGUAYO, an individual, et al., Plaintiffs, vs. BETZ LABORATORIES, INC., a California corporation, et al., Defendants. And Related Cases. Deposition of TONY YE, Volume 2, taken on behalf of the Plaintiffs, at 505 Montgomery Street, San Francisco, California, commencing at 10:20 a.m. and ending at 6:01 p.m. on Friday, December 13, 2002, before LAURIE HELD-BIEHL, Certified Shorthand Reporter No. 6781. 2002c. <http://www.ewg.org/files/ye-02.pdf>

Held-Biehl, L.: Superior Court of the State of California for the County of Los Angeles. DANNY AGUAYO, an individual, et al., Plaintiffs, vs. BETZ LABORATORIES, INC., a California corporation, et al., Defendants. And Related Cases. Deposition of TONY YE, Volume 3, taken on behalf of the Plaintiffs, at 505 Montgomery Street, San Francisco, California, commencing at 9:03 a.m. and ending at 11:30 a.m. on Tuesday, March 11, 2003, before LAURIE HELD-BIEHL, Certified Shorthand Reporter No. 6781. 2003. <http://www.ewg.org/files/ye-03.pdf>

Hengstler, J.G.; Bogdanffy, M.S.; Bolt, H.M.; Oesch, F.: CHALLENGING DOGMA: Thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate. *Annu. Rev. Pharmacol. Toxicol.* 43 (2003) 485–520

Izzotti, A., Cartiglia, C., Balansky, R., D'Agostini, F., Longobardi, M., De Flora, S.: Selective induction of gene expression in rat lung by hexavalent chromium. *Mol. Carcinog.* 35 (2002) 75-84

JinZhou (JinZhou Antiepidemic Station - JinZhou alloy Plant): Report on the investigation of underground water contamination by discharged chromium contained waste water. Vermutlich 1979. Kopierte Fax-Seiten mit chinesischer Schrift (Fax-Zeichen Tel.-Nr. 0416 221666, Datum 10/08 '95) sowie englischsprachiges Manuskript (Kennzeichnung CHEMR00052-CHEMR00067 in der Fußzeile). Verfügbar im Internet
http://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/EDE/A/00001648-920080100-00003.pdf

Kerger, B.D., Butler, W.J., Paustenbach, D.J., Zhang, J., Li, S.: Cancer Mortality in Chinese Populations Surrounding an Alloy Plant with Chromium Smelting Operations. *J. Toxicol. Environ. Health A* 72:5 (2009a) 329-344

Kerger, B.D., Butler, W.J., Ye, T., Li, S.: Chromium(VI) Ingestion and Cancer. Letter to the Editor. *Epidemiology* 20 (2009b) 627-628

KID (Krebs in Deutschland): Krebs in Deutschland 2005/2006. Häufigkeiten und Trends. 7. Ausgabe. Robert Koch-Institut (Hrsg) und die Gesellschaft der epidemiologischen Krebsregister in Deutschland e. V. (Hrsg). Berlin, 2010

Langenbeck, A.: Fassungsvermögen und innere Oberfläche des Darms von Weißzahnspeizmäusen (Mammalia: Crocidurinae) unterschiedlicher Körpergröße. *Bonn. zool. Beitr.* 46 (1996) 287-305

Linos, A., Petralias, A., Christophi, C.A., Christoforidou, E., Kouroutou, P., Stolidis, M., Veloudaki, A., Tzala, E., Makris, K.C., Karagas, M.R.: Oral ingestion of hexavalent chromium through drinking water and cancer mortality in an industrial

area of Greece - An ecological study. *Environmental Health* 2011, 10:50.
<http://www.ehjournal.net/content/10/1/50>

Luippold, R.S.; Mundt, K.A.; Austin, R.P.; Liebig, E.; Panko, J.; Crump, C.; Crump, K.; Proctor, D.: Lung cancer mortality among chromate production workers. *Occup. Environ. Med.* 60 (2003) 451-457

Luippold, R.S., Mundt, K.A., Dell, L.D., Birk, T.: Low-level hexavalent chromium exposure and rate of mortality among US chromate production employees. *J. Occup. Environ. Med.* 47 (2005) 381-385

Lutz, W.K.: A true threshold dose in chemical carcinogenesis cannot be defined for a population, irrespective of the mode of action. *Human & experimental toxicology* 19 (2000) 566-568

MAK: Allgemeiner Staubgrenzwert (A-Fraktion) (Granuläre biobeständige Stäube (GBS)). Nachtrag 2012. Unveröffentlichter Entwurf der toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründung des Allgemeinen Staubgrenzwerts gemäß der veröffentlichten MAK- und BAT-Werte-Liste 2011 der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG). Auf Anfrage bei der DFG, Bonn, erhältlich im Oktober 2011

Mancuso, T.F.: Chromium as an industrial carcinogen: Part I. *Am. J. Ind. Med.* (1997) 129-139

Merzenich, H., Hartwig, A., Ahrens, W., Beyersmann, D., Schlepegrell, R., Scholze, M., Timm, J., Jöckel, K.H.: Biomonitoring on carcinogenic metals and oxidative DNA damage in a cross-sectional study. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 10 (2001) 515-522

Michaels, D., Monforton, C., Lurie, P.: Selected science: an industry campaign to undermine an OSHA hexavalent chromium standard. *Environmental Health: A Global Access Science Source* 2006, 5:5. <http://www.ehjournal.net/content/5/1/5>

Mirsalis, J. C., Hamilton, C. M., O'Loughlin, K. G., Paustenbach, D. J., Kerger, B. D., and Patierno, S. 1996. Chromium(VI) at plausible drinking water concentrations is not genotoxic in the in vivo bone marrow micronucleus or liver UDS assays. *Environ. Mol. Mutagen.* 28:60–63; zitiert nach Kerger et al. (2009a)

Moolgavkar, S.H.: The multistage theory of carcinogenesis and the age distribution of cancer in man. *J. Natl. Cancer Inst.* 61 (1978) 49-52

Moolgavkar, S.H., Venzon, D.J.: Two-event models for carcinogenesis: Incidence curves for childhood and adult tumors. *Mathem. Biosci.* 47 (1979) 55-77

Moolgavkar, S.H., Knudson, A.G.: Mutation and cancer: A model for human carcinogenesis. *J. Natl. Cancer Inst.* 66 (1981) 1037-1052

Mundt, K.A.; Dell, L.D.; Austin, R.P.; Luippold, R.S.; Skillings, A.; Gross, R.; Birk, Th.; Bigelow, C.; Noess, R.; Stewart, J.; Miksche, L.: Collaborative cohort mortality study of four chromate production facilities, 1958 - 1998. Final Report. Prepared for: Industrial Health Foundation, Inc., Pittsburgh, PA. Prepared by: Applied Epidemiology, Inc., Amherst, Massachusetts. September 27, 2002. Veröffentlicht im Internet durch die US-amerikanische Arbeitsschutzbehörde, US. Department of Labor, Occupational Safety and Health Administration (OSHA): <http://dockets.osha.gov/vg001/V047A/05/55/31.pdf>

NanoKommission (NanoKommission der deutschen Bundesregierung, Hrsg.): Verantwortlicher Umgang mit Nanotechnologien - Bericht und Empfehlungen der NanoKommission der deutschen Bundesregierung 2008. Bundesumweltministerium (BMU), Berlin. 2008. www.bmu.de/nanokommission

Neumann, H.-G.: Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil I. Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz 49 (2006a) 665-674

Neumann, H.-G.: Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil II. Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz 49 (2006b) 818-823

Neumann, H.-G.: Die Risikobewertung von Kanzerogenen und die Wirkungsschwelle, Teil III. Bundesgesundheitsbl. - Gesundheitsforsch. - Gesundheitsschutz 49 (2006c) 911-920

Neumann, H.-G.; Thielmann, H.W.; Gelbke, H.-P.; Greim, H.; Kappus, H.; Norpoth, K.H.; Reuter, U.; Vamvakas, S.; Wardenbach, P.; Wichmann, H.-E.: Vorschläge zur Änderung der Einstufung krebserzeugender Arbeitsstoffe. Abschnitt III der MAK- und BAT-Werte-Liste. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 32 (1997a) 298-304

Neumann, H.-G.; Thielmann, H.W.; Filser, J.G.; Gelbke, H.-P.; Greim, H.; Kappus, H.; Norpoth, K.H.; Reuter, U.; Vamvakas, S.; Wardenbach, P.; Wichmann, H.-E.: Proposed changes in the classification of carcinogenic chemicals in the work area. Regul. Toxicol. Pharmacol. 26 (1997b) 288-295

Neyman, J.: The use of the concept of Power in agricultural experimentation. J. Indian Soc. Agric. Statist. 9 (1957) 9-17

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium chlorate (Cas No. 7775-09-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709. December 2005. NTP TR 517. NIH Publication No. 06-4457. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2005

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of bromodichloromethane (Cas No. 75-27-4) in male F344/N rats and female B6C3F1 mice (Drinking Water Studies). National Toxicology Program, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709. February 2006. NTP TR 532. NIH Publication No. 06-4468. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2006

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of dibromoacetic acid (Cas No. 631-64-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709. April 2007. NTP TR 537. NIH Publication No. 07-4475. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2007

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of sodium dichromate dihydrate (CAS No. 7789-12-0) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). July 2008. NTP TR 546. NIH Publication No. 08-5887. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2008

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of bromochloroacetic acid (Cas No. 5589-96-8) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709. February 2009. NTP TR 549. NIH Publication No. 09-5890. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2009

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of dibromoacetonitrile (Cas No. 3252-43-5) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water studies). National Toxicology Program, P.O. Box 12233, Research Triangle Park, NC 27709. June 2010. NTP TR 544. NIH Publication No. 10-5886. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2010

NTP (National Toxicology Program): NTP Technical Report on the toxicology and carcinogenesis studies of acrylamide (Cas No. 79-06-1) in F344/N rats and B6C3F1 mice (drinking water study). DRAFT. Scheduled Peer Review Date: April 5, 2011. NTP TR 575. NIH Publication No. 11-5917. U.S. Department of Health and Human Services. Public Health Service, National Institutes of Health, 2011

OSHA (Occupational Safety and Health Administration): Occupational Exposure to Hexavalent Chromium; Final Rule. Department of Labor. Occupational Safety and Health Administration. 29 CFR Parts 1910, 1915, et al. Federal Register 71, 10100-10385. 2006

Park, R.M., Stayner, L.T.: A search for thresholds and other nonlinearities in the relationship between hexavalent chromium and lung cancer. *Risk Anal.* 26 (2006) 79-88

Park, R.M., Bena, J.F., Stayner, L.T., Smith, R.J., Gibb, H.J., Lees, P.S.: Hexavalent chromium and lung cancer in the chromate industry: a quantitative risk assessment. *Risk Anal.* 24 (2004) 1099-1108

Paustenbach, D. J., Finley, B. F., Mowat, F. S., and Kerger, B. D. 2003. Human health risk and exposure assessment of chromium(VI) in tap water. *J. Toxicol. Environ. Health A* 66:1295-1339; zitiert nach Kerger et al. (2009a)

Paustenbach, D.J.: On the Chromium Reanalysis. Letter to the Editor. *Epidemiology* 20 (2009) 625-626

Pesch, B.; Weiss, T.; Van Gelder, R.; Brüning, Th.: Chrom und seine Verbindungen am Arbeitsplatz - Literaturstudie untersucht Expositionen und Risiken. *BGFA-Info* 03/08 23 (2008) 20-23

Petrilli, F.L., de Flora, S.: Metabolic reduction of chromium as a threshold mechanism limiting its in vivo activity. *Sci Total Environ.* 71 (1988) 357-364

Petrilli, F.L., Camoirano, A., Bennicelli, C., Zancacchi, P., Astengo, M., De Flora, S.: Specificity and inducibility of the metabolic reduction of chromium(VI) mutagenicity by subcellular fractions of rat tissues. *Cancer Res.* 45 (1985) 3179-3187

Petrilli, F.L., Rossi, G.A., Camoirano, A., Romano, M., Serra, D., Bennicelli, C., De Flora, A., De Flora, S.: Metabolic reduction of chromium by alveolar macrophages and its relationships to cigarette smoke. *J. Clin. Invest.* 77 (1986) 1917-1924

Pott, M., Roller, M.: Aktuelle Daten und Fragen zur Kanzerogenität von festen Partikeln aus Abgas von Dieselmotoren und anderen Quellen. Zbl. Hyg. 200 (1997) 223-280

Quievryn, G., Messer, J., Zhitkovich, A.: Lower mutagenicity but higher stability of Cr-DNA adducts formed during gradual chromate activation with ascorbate. Carcinogenesis 27 (2006) 2316-2321

RIVM (Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu). National Institute of Public Health and the Environment. Interspeciesinfo. Laatst wijziging: 23 december 2008. http://www.rivm.nl/interspeciesinfo/intra/mouse/int_small/db_mouse_small_intestine.jsp;
http://www.rivm.nl/interspeciesinfo/intra/human/int_small/db_human_small_intestine.jsp

Roller, M.: Differences between the data bases, statistical analyses, and interpretations of lung tumors of the 19-dust study – two controversial views. Exp. Toxicol. Pathol. 58 (2007) 393-405

Roller, M.: Untersuchungen zur krebserzeugenden Wirkung von Nanopartikeln und anderen Stäuben (Research on the carcinogenicity of nanoparticles and other dusts). Projektnummer F 2083. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 309 S., 2008. http://www.baua.de/nn_5846/sid_E567AC76AED2733F6D815953BAFF29FB/de/Publikationen/Fachbeitraege/F2083.html__nnn=true

Roller, M.: ERB-Begründung zu Chrom(VI)-Verbindungen. Entwurf eines Positionspapiers für den Arbeitskreis Metalle im Unterausschuss III (UA III) des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS) im Auftrag der Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie (BG RCI). 2010a

Roller, M.: Krebserzeugende Stoffe - zur Frage eines Paradigmenwechsels in der toxikologischen Bewertung experimenteller Daten. In: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R. (Hrsg.) Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung. 15. Ergänzungslieferung. B 203 (40 S.). Berlin: Erich Schmidt Verlag. 2010b

Roller, M.: Bedeutung von In-vitro-Methoden zur Beurteilung der chronischen Toxizität und Karzinogenität von Nanomaterialien, Feinstäuben und Fasern. Projektnummer: F 2043. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 364 S., 2011. http://www.baua.de/de/Publikationen/Fachbeitraege/F2043.pdf;jsessionid=A57D4F5D767A119C4B17199F37B28391.2_cid137?__blob=publicationFile&v=6

Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F.: Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin - Forschung - Fb 1078. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW. 432 S., 2006

Salnikow, K.; Zhitkovich, A.: Genetic and Epigenetic Mechanisms in Metal Carcinogenesis and Cocarcinogenesis: Nickel, Arsenic and Chromium. Chem. Res. Toxicol. 21 (2008) 28-44

- Sedman, R. M., Beaumont, J., McDonald, T. A., Reynolds, S., Krowech, G., and Howd, R.: Review of the evidence regarding the carcinogenicity of hexavalent chromium in drinking water. *J. Environ. Sci. Health C* 24 (2006) 155-182
- Sedman, R., Beaumont, J., Budroe, J., Vidair, C.: Public Health Goal for Hexavalent Chromium (Cr VI) in Drinking Water. Prepared by Pesticide and Environmental Toxicology Branch, Office of Environmental Health Hazard Assessment, California Environmental Protection Agency. July 2011. www.oehha.ca.gov
- Smith, A.H.: Hexavalent chromium, yellow water, and cancer: a convoluted saga. *Epidemiology* 19 (2008) 24-26
- Smith, A.H.: The authors respond [to Paustenbach (2009)]. *Epidemiology* 20 (2009) 626-627
- Sorahan, T.; Burges, D.C.; Hamilton, L.; Harrington, J.M.: Lung cancer mortality in nickel/chromium platers, 1946-95. *Occup. Environ. Med.* 55 (1998a) 236-242
- Sorahan, T.; Hamilton, L.; Gompertz, D.; Levy, L.S.; Harrington, J.M.: Quantitative risk assessments derived from occupational cancer epidemiology: a worked example. *Ann. occup. Hyg.* 42 (1998b) 347-352
- Stringfellow, S.: Superior Court of the State of California for the County of Los Angeles. DANNY AGUAYO, an individual, et al., Plaintiffs, vs. BETZ LABORATORIES, INC., a California corporation, et al., Defendants. And Related Cases. Deposition of BRENT KERGER, Ph.D., Volume 2, taken on behalf of Plaintiffs, at 333 South Grand Avenue, 26th Floor, Los Angeles, California, beginning at 9:14 a.m. and ending at 6:40 p.m., on Tuesday, February 18, 2003, before SUZANNE STRINGFELLOW, Certified Shorthand Reporter No. 5652. 2003. <http://www.ewg.org/files/kerger-02.pdf>
- US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): TOXICOLOGICAL REVIEW OF HEXAVALENT CHROMIUM (CAS No. 18540-29-9). In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). EPA/635/R-10/004A, www.epa.gov/iris. U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC. September 2010
- White, C.R., Seymour, R.S.: Allometric scaling of mammalian metabolism. *The Journal of Experimental Biology* 208 (2005) 1611-1619
- WHO (World Health Organization): WHO Statistical Information System (WHOSIS). WHO Mortality Data Base. Genf: World Health Organization. Last updated February 2010. <http://www.who.int/whosis>. 2010
- Wikipedia: Dünndarm. 2011a. <http://de.wikipedia.org/wiki/Dünndarm>
- Wikipedia: Small intestine. 2011b. http://en.wikipedia.org/wiki/Small_intestine
- Wilson, J.P.: Surface area of the small intestine in man. *Gut* 8 (1967) 618-621
- Yang, L.: Incidence and mortality of gastric cancer in China. *World J. Gastroenterol.* 12 (2006) 17-20
- Ye, T.: Discussion of some topics in Dr. Zhang's Papers. Manuskript mit Kennzeichnung TY-0128 bis TY-0134 in der Fußzeile. 1995. Verfügbar im Internet http://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/EDE/A/00001648-920080100-00008.pdf

Yu, C.P., Xu, G.B.: Predictive models for deposition of inhaled Diesel exhaust particles in humans and laboratory species. Health Effects Institute. Res. Report No 10. Health Effects Inst., Cambridge, MA (1987). Zitiert nach Pott und Roller (1997)

Zhang, J., Li, X.: Study of the effect of environmental pollution in JinZhou area on residents health. I. Mortality analysis. 1980. Englischsprachiges Manuskript und Kopien von Seiten mit chinesischer Schrift. Vermerk am Ende: Original Paper in Chinese was received on June 21, 1995. Translation was finished on June 24, 1995, by Tony Ye (anschließend 2 Seiten "Translator's Note"). Verfügbar im Internet http://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/EDE/A/00001648-920080100-00005.pdf

Zhang, J., Li, X.: Chromium contamination in the city of JinZhou. (JinZhou Health and AntiEpidemic Station) February 1986. Englischsprachiges Manuskript und Kopien von Seiten mit chinesischer Schrift. Vermerk am Ende des englischsprachigen Manuskripts: Original Paper in Chinese was received on June 9, 1995. Translation was finished on June 12, 1995, by Tony Ye (anschließend 2 Seiten "Comments of the translator"). Verfügbar im Internet http://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/EDE/A/00001648-920080100-00004.pdf

Zhang J., Li X.: Investigation and Study of Chromium Pollution in Jinzhou. Chinese Journal of Preventive Medicine [Zhonghua yufang yixue zazhi], 1987, Volume 21, Issue 5. IDEM JOB 06-01-163 Page 1-3 - Chinese Journal of Preventive Medicine article - Translation from Chinese. Verfügbar im Internet http://download.lww.com/wolterskluwer_vitalstream_com/PermaLink/EDE/A/00001648-920080100-00002.pdf

Zhang, J., Li, S.: A Short Communication: Cancer Mortality in a Chinese Population Exposed to Hexavalent Chromium in Water. Prepared by: Zhang, JinDong and ShuKun Li. Confidential Draft. November 16, 1995. Verlinkt auf <http://www.ewg.org/book/export/html/8626>: <http://www.ewg.org/files/reference48.pdf>

Zhang, J.D., Li, S.: Cancer mortality in a Chinese population exposed to hexavalent chromium in water. J. Occup. Environ. Med. 39 (1997) 315-319

Zhitkovich, A.: Chromium in Drinking Water: Sources, Metabolism, and Cancer Risks. Chem. Res. Toxicol. 24 (2011) 1617-1629

Anhang A

Monte-Carlo-Simulation zur Untersuchung der Aussagekraft von Schwellenwert-Modellen

Tab. A1 Ergebnisse einer Monte-Carlo-Simulation zur Untersuchung der Aussagekraft eines Twostage-Threshold-Modells (TST-Modell)

Dosis	% wahres Risiko	Anzahl Tiere mit Tumor (unter 100 untersuchten Tieren) gemäß Monte-Carlo-Simulation				
		1. Lauf	2. Lauf	3. Lauf	4. Lauf	5. Lauf
0	0,995	0	0	1	0	0
1	1,430	6	0	0	0	1
2,5	3,536	3	2	3	3	3
5	10,596	16	11	3	17	12
10	33,900	41	33	38	32	27
Ergebnisse einer TST-Modellanpassung						
Schwellenwert		0	1,845	4,038	1,825	0,487
Log-Likelihood (LL)	mit Schwelle	-151,306	-107,873	-101,124	-122,026	-114,349
	Schwelle = 0	-151,306	-108,439	-104,110	-124,288	-114,418
2 * LL-Differenz		0	1,132	5,972	4,524	0,138
p-Wert		--	0,287	0,015	0,033	0,710
% Wahres Exzess-Risiko beim Maximum-Likelihood-Schwellenwert						
		--	1,4	6,4	1,4	0,11

Zur Untersuchung der Aussagekraft von Schwellenwert-Modellen wurde eine Monte-Carlo-Simulation durchgeführt. Dazu wurde ein Szenario zugrunde gelegt, das als „wahr“ angenommen wurde. In diesem Szenario folgt der wahre Zusammenhang zwischen Dosis und Lebenszeit-Tumorrisiko einem Twostage-Modell (siehe Hauptteil) mit den Parameterwerten $b_0 = 0,01$, $b_1 = 0,0004$ und $b_2 = 0,004$ (Schwellenwert $\theta = 0$, d.h. keine Wirkungsschwelle). Tab. A1 zeigt die Risikowerte, die sich gemäß diesem Zusammenhang für 5 Dosisstufen (von 0 bis 10) ergeben, d.h. die Tab. A1 zeigt in ihrer zweiten Spalte das wahre Tumorrisiko bei den 5 Dosen. Mit Hilfe der Funktion `rbinom` in dem Software-Paket „R“ wurden für jeden dieser wahren Risikowerte fünf binomial-verteilte Zufallszahlen für einen Stichprobenumfang von je $N = 100$ erzeugt. Die Ergebnisse dieser 5 „Läufe“ sind ebenfalls in Tab. A1 wiedergege-

ben, sie repräsentieren mögliche Ausprägungen der wahren Risiken von Spalte 2 in Form der Zahl von Tumortieren unter je 100 untersuchten Tieren. Diese Simulation hat also mögliche Beobachtungen in einer Kanzerogenitätsstudie mit den Dosiswerten der Spalte 1 und den wahren Risikowerten der Spalte 2 erzeugt. Zum Beispiel: In einer Versuchsgruppe von 100 Tieren, in der bei einer Dosis von 5 Einheiten ein wahres Tumorrisiko von 10,596 % besteht, können - allein aufgrund der statistischen Zufallsstreuung - sowohl 11 als auch nur 3 oder sogar 17 Tumortiere auftreten.

Tab. A1 enthält in den unteren Teilen die Ergebnisse einer Auswertung der erzeugten Datensätze mit einem Twostage-Threshold-Modell. Die Daten jedes einzelnen „Monte-Carlo-Laufs“ wurden dabei wie die Beobachtungen einer empirischen Kanzerogenitätsstudie behandelt. Dabei wurden die Werte der Zeile „Schwellenwert“ von Tab. A1 als Maximum-Likelihood-Schätzwert mit Hilfe spezieller eigener Software erhalten. Die weiteren Parameterschätzungen und die log-Likelihood-Werte lassen sich aber auch mittels der BMD-Software der EPA erhalten. Dies sei am Beispiel der Daten des „2. Laufs“ erläutert. Man kann den Schwellenwert in Höhe von 1,845 von jedem der Dosiswerte abziehen und so neue Dosiswerte erhalten, welche der „wirksamen“ Dosis (nach Abzug der Schwellendosis) entsprechen. Der Dosiswert 1 erhält dabei den „wirksamen“ Dosiswert 0, der Dosiswert 2,5 erhält den Dosiswert $2,5 - 1,845 = 0,655$, usw. Die Anpassung eines Twostage-Modells mit der BMD-Software liefert dann eine log-Likelihood von -107,873 (Multistage-Cancer-Modell mit degree of polynomial = 2). Dagegen liefert das Twostage-Modell für die originalen Dosiswerte, d.h. ein Modell ohne Schwellenwert, eine log-Likelihood von -108,439. Dies bedeutet, dass die Anpassung des Modells an den Datensatz mit (um die Schwelle) „reduzierten“ Dosiswerten besser ist als bei einem Modell ohne Schwellenwert. Die statistische Signifikanz der Verbesserung einer solchen Modellanpassung lässt sich mittels eines so genannten Likelihood-Quotiententests prüfen. Von statistischer Signifikanz wird üblicherweise dann ausgegangen, wenn das Zweifache der log-Likelihood-Differenz größer ist als der Wert von 3,84, der gemäß der χ^2 -Verteilung mit 1 Freiheitsgrad einem p-Wert von 0,05 entspricht. Für die Differenz von $2 \times (108,439 - 107,873) = 1,132$ ergibt sich gemäß der χ^2 -Verteilung dagegen nur ein p-Wert von 0,287, d.h. die Verbesserung der Modellanpassung durch einen Schwellenwert ist in diesem Fall nicht signifikant.

Bemerkenswert ist aber, dass sich für die Daten des 3. und 4. Laufs sehr wohl statistisch signifikante Verbesserungen der Anpassung eines Twostage-Modells durch Einführung eines Schwellenwertes ergeben. Das heißt: In 4 von 5 Beispielen, in denen es in Wahrheit gar keine Schwelle gibt, wurde hier mittels Maximum-Likelihood-Schätzung ein Schwellenwert erhalten. Davon war in 2 Beispielen die Verbesserung des Modells dadurch statistisch signifikant. **Man kann sagen: „Die Schwelle ist hier signifikant“. Aber: Wir wissen, dass es hier „in Wahrheit“ gar keine Schwelle gibt.** Wir kennen hier den wahren Zusammenhang zwischen Dosis und Tumorrisiko, dieser wahre Zusammenhang war schließlich die Grundlage für die Ausprägung der Tumorhäufigkeiten unter dem Einfluss der statistischen Zufallsstreuung. Jede der fünf Spalten der „Simulationsläufe“ könnte in der Realität das Ergebnis einer Kanzerogenitätsstudie mit den Dosen von Spalte 1 und den wahren Risiken von Spalte 2 sein. Die Schlussfolgerung „signifikante Schwelle“, die aus den Datensätzen des 3. und 4. Laufs gezogen werden könnte, würde zu einer fundamentalen Fehleinschätzung führen. Die letzte Zeile in Tab. A1 zeigt die „wahren“ Risikowerte, die bei Dosen in Höhe der jeweiligen Maximum-Likelihood-Schwellenwerte bestehen.

Wären in der Realität Tumorfrequenzen wie bei unserem 3. Simulationslauf aufgetreten, dann hätte man mit einem Twostage-Threshold-Modell einen signifikanten Schwellenwert in Höhe von 4 Dosisseinheiten erhalten. In Wahrheit besteht aber hier bei einer Dosis von 4 Einheiten ein Tumorrisiko von 7,4 %, abzüglich des Hintergrundrisikos von ca. 1 % also ein Exzess-Risiko von 6,4 %. In der Realität hätte man in einem solchen Fall gegebenenfalls für eine Schwelle bei einer Dosis plädiert, die in Wahrheit ein Risiko in Höhe von 6,4 % verursacht.

Anzumerken ist, dass erhebliche Aussage-Unsicherheit auch im umgekehrten Fall besteht, d.h. falls tatsächlich eine Wirkungsschwelle existiert. Nach dem selben Verfahren der Monte-Carlo-Simulation habe ich auch ein Szenario geprüft, bei dem eine Wirkungsschwelle in Höhe von 0,45 Dosisseinheiten (die Dosis, bei der im ersten Szenario ein wahres Risiko von 1 : 1.000 bestand) und ansonsten eine dem ersten Szenario (Tab. A1) sehr ähnliche Expositions-Risikobeziehung vorlag. Folgende Ergebnisse wurden erhalten:

1. In 1 Fall von 5 Fällen wurde mit dem TST-Modell keine Schwelle gefunden.
2. In 3 der 4 Fälle, in denen mit dem TST-Modell eine Schwelle als Maximum-Likelihood-Schätzung erhalten wurde, war sie nicht statistisch signifikant.
3. In allen 4 Fällen, in denen ein Maximum-Likelihood-Schätzwert einer Schwelle erhalten wurde, war dieser Wert deutlich höher als die der Simulation zugrunde liegende wahre Schwelle von 0,45 Dosisseinheiten (höchster Maximum-Likelihood-Schwellenwert: 4,1 Dosisseinheiten).
4. Wenn kein Schwellenmodell als das Modell erster Wahl eingesetzt wurde, sondern stattdessen das Multistage-Cancer-Modell ohne Schwelle, dann wurde in allen Fällen eine befriedigende Anpassung des Modells erhalten, d.h. kein Hinweis auf eine Schwelle im Sinne ungenügender Anpassungsgüte des Multistage-Modells.

Insgesamt ist aus den Analysen zu schließen: Mit 500 Tieren, verteilt auf 5 Dosisgruppen zu je 100 Tieren, sind mit den einschlägigen Methoden der Regressionsanalyse keine auch nur annähernd guten Unterscheidungen zwischen expositionsbedingten Risiken in Höhe von z.B. 1 : 1.000 und einem „Nullrisiko“ zu erwarten. Vielmehr ist es relativ wahrscheinlich, dass - irreführend - eine Schwelle gefunden wird, auch statistisch signifikant, wann immer ein sublinearer Expositions-Risikoverlauf, also z.B. entsprechend einem Zweistufen-Modell der Kanzerogenese (bei primärer Gentoxizität), vorliegt. Dies kann dazu führen, dass z.B. eine Schwelle bei einer Dosis postuliert wird, die in Wahrheit ein expositionsbedingtes Risiko in Höhe von 6 % verursacht. Falls dagegen tatsächlich eine Schwelle besteht, dann ist es sowohl relativ wahrscheinlich, dass diese nicht entdeckt wird, als auch, dass aufgrund einer Maximum-Likelihood-Schätzung der Schwellenwert wesentlich höher als der wahre Wert angesetzt wird. Es sind also sowohl Risikoüberschätzungen als auch gravierende Risikounterschätzungen möglich.

Anhang B

Biologisch-basiertes Modell zur Frage der Bedeutung des Vorliegens von zwei oder mehr Mechanismen bei der chemischen Kanzerogenese

Der Frage, welche Bedeutung das Vorliegen von zwei oder mehr Mechanismen für den Verlauf der Expositions-Risikobeziehung (ERB) bei der chemischen Kanzerogenese haben könnte, wurde mit Hilfe eines biologisch-basierten Modells nachgegangen. Dabei wurde ein relativ einfaches Modell mit den zwei Stufen der Initiation und der Transformation verwendet (so genanntes MVK-Modell mit einfachem kinetischem 1-Kompartiment-Modell, Invasion Nullter Ordnung, Elimination 1. Ordnung; eine detailliertere Variante des Modells ist bei Roller, 2008, enthalten; die Grundlagen des MVK-Modells beruhen auf Moolgavkar, 1978, Moolgavkar und Venzon, 1979, Moolgavkar und Knudson, 1981). Die ultimalen Kanzerogene können dabei sowohl die Übergangsrate vom „normalen“ Zustand der Zellen in den Initiierten als auch die Übergangsrate vom initiierten in den transformierten Zustand der Zielzellen erhöhen. Im vorliegenden Modell wurden mathematisch jeweils zwei Einflussgrößen für jede dieser beiden Raten formuliert: die retinierte Stoffmenge selbst sowie eine als ROS bezeichnete Variable, die ihrerseits von der Stoffmenge abhängt. Die am Ende resultierende ERB wurde bei dem hier präsentierten Modell mittels des kumulativen Tumorrisikos in Abwesenheit von Mortalität beurteilt. Dies ist üblich bei solchen Modellen (übrigens ist dies auch beim Multistage-Cancer-Modell der BMD-Software der Fall). Intern habe ich auch eine Version mit einer Umrechnung in das in Form der Prozentsätze tumortragender Tiere zu beobachtende Risiko benutzt. Der klareren Darstellung wegen wird hier die einfachere Variante präsentiert, die hier herausgearbeiteten Aussagen ändern sich dadurch nicht.

In den Bildern B1 und B2 sind beispielhaft die Formeln und Ergebnisse der Version eines Modells dargestellt, bei welchem der Stoff direkt auf die erste Stufe wirkt und durch den Stoff provozierte ROS auf der zweiten Stufe wirken. Die Kurvenform der ERB sowie die Risikowerte, welche hier resultieren, entsprechen sehr gut der Kurvenform und den Werten, die sich als Maximum-Likelihood-Schätzung des Multistage-Cancer-Modells der BMDS für die männlichen Mäuse der NTP-Studie ergeben haben (Bild 4 des Hauptteils, Bild B2). Bei dem Modell von Bild B1 ergibt sich eine Konzentration von 306 ng/L, die mit einem Exzess-Risiko von 1 zu 1 Million verbunden ist und eine Konzentration von 27,2 mg/L, die mit einem Exzess-Risiko von 10 % verbunden ist. Lineare Extrapolation von dieser EC10 führt zu einem Risiko von 1,12 zu 1 Million bei der Konzentration 306 ng/L. Es ergibt sich also ein Faktor von 1,12 als Unterschied zwischen einer direkten Berechnung anhand des Modells und einer linearen Extrapolation. Dieser Unterschied ist allein im Verhältnis zur statistischen Unsicherheit in der Schätzung der EC10 klein. Das heißt: obwohl bei diesem Modell davon ausgegangen wird, dass zwei verschiedene Mechanismen auf zwei verschiedenen Stufen der Kanzerogenese ansetzen, ergibt sich eine nur geringfügig sublineare ERB, deren Abweichung von einer linearen ERB bereits in der statistischen Unsicherheit der Risikowerte im beobachtbaren Bereich verschwindet.

Entsprechend der Modellkonstruktion von Bild B1 habe ich auch andere Szenarien ausprobiert, d.h. in verschiedenen Kombinationen die Parameter a_1 , a_2 , b_1 , b_2 und c größer als Null bzw. gleich Null gesetzt. Die Ergebnisse anhand des verwendeten Initiations-Transformations-Zweistufenmodells lassen sich folgendermaßen zusam-

menfassen, wobei eine direkte Wirkung des „Stoffs“ selbst sowie die Wirkung durch den Stoff provoziertes ROS exemplarisch für unterschiedliche Mechanismen stehen:

1. Bei linearen Beziehungen zwischen der Stoffkonzentration, der ROS-Menge und den Übergangsraten (zwischen den Zellzuständen) führt die Aktivität der verschiedenen Mechanismen im Ergebnis zu einer quantal-linearen ERB, wenn alle Mechanismen auf derselben Stufe der Kanzerogenese, d.h. an derselben Übergangsrate, ansetzen.
2. Bei linearen Beziehungen zwischen der Stoffkonzentration, der ROS-Menge und den Übergangsraten (zwischen den Zellzuständen) führt die Aktivität der verschiedenen Mechanismen im Ergebnis zu einer sublinearen ERB, wenn die Mechanismen auf verschiedenen Stufen der Kanzerogenese, d.h. an verschiedenen Übergangsraten, ansetzen. Die Sublinearität ist dabei wahrscheinlich relativ gering ausgeprägt (in meinen Szenarien für ein Risiko von 1 zu 1 Million stets nur Abweichung gegenüber der Linearität um einen Faktor zwischen 1,1 und 2,0).
3. Bei einer quadratischen Abhängigkeit der ROS-Menge von der Stoffkonzentration ist eine stärker ausgeprägte Sublinearität zu erwarten (in einem Szenario für ein Risiko von 1 zu 1 Million trat z.B. eine Abweichung gegenüber der Linearität von einem Faktor 12 auf). Um dies zugrunde legen zu dürfen, müsste aber die Bedeutung der ROS im konkreten Beurteilungsfall klar sein und eine quadratische Abhängigkeit der ROS-Produktion von der Stoffkonzentration empirisch nachgewiesen sein.
4. Bei linearen Beziehungen zwischen der Stoffkonzentration, der ROS-Menge und den Übergangsraten (zwischen den Zellzuständen), bei Einflüssen auf verschiedenen Stufen der Kanzerogenese und zusätzlichem Einfluss auf die Nettowachstumsrate der Zielzellen (Proliferationsförderung) ist eine Sublinearität der ERB zu erwarten. Aber auch dabei mag die Sublinearität nur relativ gering ausgeprägt sein (in meinen Szenarien für ein Risiko von 1 zu 1 Million z.B. nur eine Abweichung gegenüber der Linearität um einen Faktor von 1,4 oder 1,8).

$$\begin{aligned}
C &:= 30 \cdot \frac{\text{mg}}{\text{L}} & V &:= 4 \cdot 10^{-3} \cdot \frac{\text{L}}{\text{Tag}} & \text{HWZ} &:= 0.7 \cdot \text{Tag} & t_B &:= 730 \cdot \text{Tag} & t_E &:= t_B \\
x_0 &:= 0 \cdot \text{mg} & i &:= 1 \dots \frac{t_B}{\text{Tag}} & D &:= C \cdot V \cdot \text{Tag} & t &:= 1 \cdot \text{Tag} \dots t_E & \text{mg} &:= \frac{\text{g}}{1000} & \text{L} &:= \frac{\text{m}^3}{1000} \\
x_i &:= x_{i-1} + D - \frac{\ln(2) \cdot \text{Tag}}{\text{HWZ}} \cdot x_{i-1} & \text{ROS}_i &:= 1.0 + \frac{76.05}{\text{mg}} \cdot x_i \\
N_0 &:= 10^8 & I_0 &:= 0 & \lambda_0 &:= 0 \\
\mu_0^0 &:= 2.2 \cdot 10^{-8} & \mu_1^0 &:= 2.2 \cdot 10^{-8} & \gamma_1^0 &:= 3 \cdot 10^{-3} & f &:= 5 \cdot 10^{-3} \\
a_1 &:= \frac{3.915 \cdot 10^{-8}}{\text{mg}} & a_2 &:= 0 & b_1 &:= \frac{0}{\text{mg}} & b_2 &:= 1.6058 \cdot 10^{-8} & c &:= 0 \\
\mu_1^0 &:= \mu_0^0 + a_1 \cdot x_{i-1} + a_2 \cdot \text{ROS}_{i-1} & \mu_1^1 &:= \mu_1^0 + b_1 \cdot x_{i-1} + b_2 \cdot \text{ROS}_{i-1} \\
\gamma_1^1 &:= \gamma_1^0 \cdot \exp(-f \cdot i) + c \cdot \ln\left(1 + \frac{x_{i-1}}{\text{mg}}\right) \cdot (\gamma_1^0 \cdot \exp(-f \cdot i)) & N_i &:= N_{i-1} - \mu_0^i \cdot N_{i-1} \\
I_i &:= I_{i-1} + (\mu_0^i \cdot N_{i-1} - \mu_1^i \cdot I_{i-1} + \gamma_1^i \cdot I_{i-1}) & \lambda_i &:= \text{wenn}(i < 28, 0, \mu_1^i \cdot I_{i-1} \cdot 28) \\
G(t) &:= 1 - \exp\left[-\left[\sum_i \left(i \leq \frac{t}{\text{Tag}}\right) \cdot \lambda_i\right]\right] & \text{ER} &:= G(t_B) - 2.42561844 \% \\
G(t_B) &= 13.569250315 \% & \text{ER} &= 0.111436
\end{aligned}$$

Bild B1 Biologisch-basiertes Modell mit den Variablen:

- C: Stoffkonzentration im Trinkwasser
V: täglich aufgenommenes Trinkwasservolumen
HWZ: Eliminations-Halbwertszeit
 t_B : Beobachtungsdauer
 t_E : Expositionsdauer
 x_0 : Stoffmenge im Körper beim Zeitpunkt Null
 i : Zeitschritte (Tage)
D: täglich zugeführte Stoffmenge
 t : Zeit
 x_i : Stoffmenge im Körper am Tag i
 ROS_i : ROS-Menge im Körper am Tag i
 N_0 : Anzahl normaler Zielzellen beim Zeitpunkt Null
 I_0 : Anzahl initiiertes Zielzellen beim Zeitpunkt Null
 λ_0 : Tumor-Hazardrate beim Zeitpunkt Null
 μ_0^0 : Übergangsrate vom normalen in den initiierten Zustand beim Zeitpunkt Null

μ_{10} :	Übergangsrate vom initiierten in den transformierten Zustand beim Zeitpunkt Null
γ_{10} :	Nettowachstumsrate der Zielzellen beim Zeitpunkt Null
f:	Parameter einer funktionalen Abhängigkeit der Nettowachstumsrate von der Zeit (die die Abnahme der Nettowachstumsrate mit dem Alter ausdrückt)
μ_{0i} :	Übergangsrate vom normalen in den initiierten Zustand am Tag i
μ_{1i} :	Übergangsrate vom initiierten in den transformierten Zustand am Tag i
γ_{1i} :	Nettowachstumsrate der Zielzellen am Tag i
N_i :	Anzahl normaler Zielzellen am Tag i
I_i :	Anzahl initiiertes Zielzellen am Tag i
λ_i :	Tumor-Hazardrate am Tag i
$G(t)$:	Tumorrisiko in Abhängigkeit von der Zeit
$G(t_B)$:	Tumorrisiko am Ende der Beobachtungszeit
ER:	Exzess-Risiko

(Die Abbildung der Formeln ist ein Screenshot aus der Mathematik-Software Mathcad 99.)

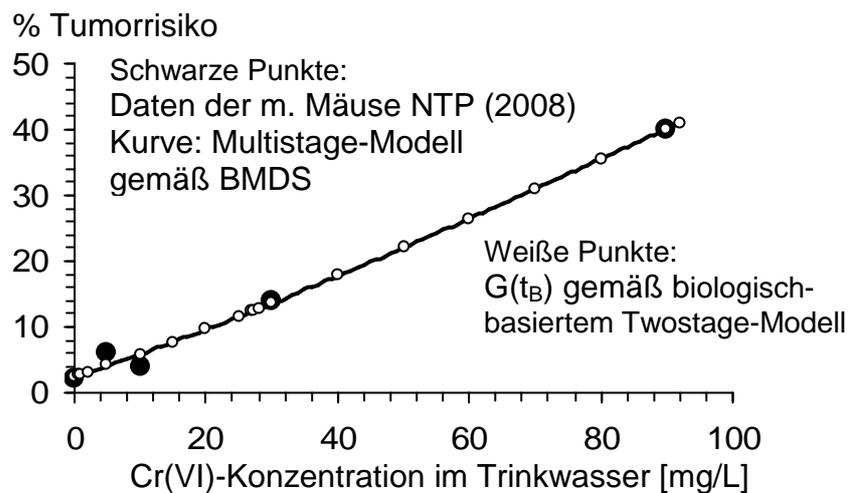


Bild B2 Expositions-Risikobeziehung der männlichen Mäuse der Studie von NTP (2008). Vergleich des Multistage-Cancer-Modells (Twostage) gemäß BMD-Software mit dem biologisch-basierten Modell von Bild B1 (siehe auch Bild 4 des Hauptteils).

Tab. B1 Ergebnisse des biologisch-basierten Modells von Bild B1 im Vergleich mit dem Maximum-Likelihood-Exzess-Risiko gemäß BMD-Software (Anm.: Zehnerpotenzen sind in der Form E-0X genannt mit: E-0X = 10^{-X} , z.B. 1,00E-01 = 10^{-1} = 10 %)

Konz. im Trinkwasser [mg/L]	Biologisch-basiertes Modell						Exzess-Risiko BMD-Software
	Dosis primär gen-toxisches Kanzerogen [mg]	ROS-Dosis, relativ zur Kontrolle	Risiko $G(t_B)$	Exzess-Risiko	Lineare Extrapolation zur EC10	Faktor, Unterschied Spalte 6 / Spalte 5	
(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	(6)	(7)	(8)
0	0	1,000	2,43E-02	0	0		0
1,00E-05	4,04E-08	1,000	2,43E-02	3,28E-08	3,68E-08	1,123	3,27E-08
1,00E-04	4,04E-07	1,000	2,43E-02	3,28E-07	3,68E-07	1,123	3,27E-07
3,00E-04	1,21E-06	1,000	2,43E-02	9,83E-07	1,10E-06	1,123	9,82E-07
3,06E-04	1,24E-06	1,000	2,43E-02	1,00E-06	1,13E-06	1,123	1,00E-06
4,00E-04	1,62E-06	1,000	2,43E-02	1,31E-06	1,47E-06	1,123	1,31E-06
4,00E-03	1,62E-05	1,001	2,43E-02	1,31E-05	1,47E-05	1,123	1,31E-05
0,04	1,62E-04	1,012	2,44E-02	1,31E-04	1,47E-04	1,123	1,31E-04
0,1	4,04E-04	1,031	2,46E-02	3,28E-04	3,68E-04	1,122	3,28E-04
0,5	0,00202	1,154	2,59E-02	1,64E-03	1,84E-03	1,120	1,64E-03
1,00	0,00404	1,307	2,76E-02	3,29E-03	3,68E-03	1,117	3,29E-03
5,00	0,02020	2,536	4,11E-02	1,68E-02	1,84E-02	1,095	1,68E-02
10,00	0,04040	4,072	5,86E-02	3,44E-02	3,68E-02	1,070	3,44E-02
20,00	0,08079	7,144	9,59E-02	7,17E-02	7,36E-02	1,027	7,16E-02
25,00	0,10100	8,680	1,16E-01	9,13E-02	9,20E-02	1,008	9,12E-02
27,20	0,10990	9,356	1,24E-01	1,00E-01	1,00E-01	1,000	1,00E-01
30,00	0,12120	10,220	1,36E-01	1,11E-01	1,10E-01	0,991	1,11E-01
40,00	0,16160	13,290	1,78E-01	1,53E-01	1,47E-01	0,961	1,53E-01
50,00	0,20200	16,360	2,21E-01	1,97E-01	1,84E-01	0,936	1,97E-01
60,00	0,24240	19,430	2,65E-01	2,41E-01	2,21E-01	0,917	2,41E-01
70,00	0,28280	22,500	3,10E-01	2,86E-01	2,58E-01	0,901	2,86E-01
80,00	0,32320	25,580	3,55E-01	3,31E-01	2,94E-01	0,889	3,31E-01
90,00	0,36360	28,650	4,00E-01	3,76E-01	3,31E-01	0,881	3,76E-01
100,00	0,40400	31,720	4,45E-01	4,21E-01	3,68E-01	0,875	4,21E-01

Anhang C

Hintergründe im Zusammenhang mit den Publikationen von Zhang und Li (1997) und Kerger et al. (2009a)

Die Arbeiten von Zhang und Li (1997) und Kerger et al. (2009a) sind in komplizierten Zusammenhängen miteinander verbunden. Gemäß den (im Hauptteil genannten) Quellen mag man als Anfang dieses Teils der Geschichte die Schadenersatzklage von Bürgern der Gemeinde Hinkley in Kalifornien Anfang/Mitte der 90er Jahre sehen. Es ging um Chromkontaminationen im Trinkwasser, welche das US-Unternehmen PG&E (Pacific Gas & Electric) verursacht hatte und die von Anwohnern für diverse Beschwerden bzw. Erkrankungen verantwortlich gemacht wurden. Der Fall wurde als „Erin-Brockovich-Fall“ bekannt. Der Streit wurde um 1995 mit der Zahlung einer Summe von zirka 300 Millionen US\$ beigelegt. Von Seiten der Kläger war unter anderem die Arbeit von Zhang und Li (1987) vorgelegt worden. Es ist plausibel, dass die Anwälte der beklagten Firma PG&E eine wissenschaftliche Beratungseinrichtung engagierten, um die Stichhaltigkeit der Arbeit von Zhang und Li (1987) zu prüfen bzw. um Gegenargumente zu liefern. Beauftragt wurde die Firma McLaren/Hart bzw. deren damalige „Division“ ChemRisk. Chef von ChemRisk war auch damals Dennis Paustenbach. Details dieses Auftrags wurden später dadurch bekannt, dass die ChemRisk-Mitarbeiter Brent Kerger und Tony Ye in einem weiteren Schadenersatzverfahren in den Jahren 2002/2003 aussagen mussten, das aus Kettleman City, einer anderen kalifornischen Gemeinde, ebenfalls gegen PG&E angestrengt wurde (EWG, 2005; Held-Biehl, 2002a, 2002b, 2002c, 2003; Stringfellow, 2003).

McLaren/Hart unterhielt 1995 auch Büros in China. Es gelang aber, von den Autoren der Jinzhou-Studien nur JianDong Zhang ausfindig zu machen. Zhang war im Ruhestand und soll von Bezügen im Wert von zirka 50 US\$ pro Monat gelebt haben, er hatte keinen Computer und beherrschte die englische Sprache nicht. In der Folge korrespondierte und telefonierte McLaren/Hart-ChemRisk von den USA aus über einen jungen Mitarbeiter, Tony Ye, mit Zhang. Ye war Biostatistiker und sowohl fachlich als auch sprachlich in der Lage, als Übersetzer zu fungieren. Das Manuskript von Ye (1995) zeigt, dass Ye nicht nur als Dolmetscher tätig war, sondern seine statistisch-fachlichen Kenntnisse nutzte, statistische Analysen der Zhang-Daten, z.B. Poisson-Regression mit der Prozedur GENMOD der SAS-Software, vorzunehmen. Das Manuskript belegt, dass ChemRisk eigene Analysen der Zhang-Daten plante (Stellen in Fettdruck im Folgenden von mir hinzugefügt): „*Dr.Zhang’s paper “Chromium Contamination in the city of JinZhou” summarized the whole chromium contamination event. In the other paper, “Study of the Effect of Environmental Pollution in JinZhou Area on Residents Health”, he summarized the mortality studies following the chromium contamination. In this reading report, **we try to conduct our own study** based on the information offered in these two papers.*“ Dasselbe zeigt auch eine Mitteilung von Bill Butler - damals ebenfalls ChemRisk-Mitarbeiter, später Ko-Autor der Arbeit Kerger et al. (2009a) - an Brent Kerger (Butler, 1995): „*What Product Will Be Generated? You requested a description of the anticipated product of this work. I foresee two written reports. The first report will be a summary of the findings from our contact with Zhang. This first report can be used as the foundation of a number of **trial exhibits** that summarize the absence of the association between cancer and groundwater exposure to Cr+6 in JinZhou, China. .. The second report will be a Letter to the Editor or Brief Comunication to a peer reviewed journal*

containing the a subset of the material in the first report. I expect that Dr. Zhang will be the first author of this Letter to the Editor or Brief Report. .. “. Zu Problemen heißt es bei Butler (1995):

„Communication equipment (FAX) is less accessible to Dr. Zhang;

Dr. Zhang is elderly and retired and, thus, does not on every day have as much energy for this project as we would like;

Paper records of the research may not be available. There were never computer records for this research.

In the absence of the paper records, Dr. Zhang cannot always at first effort remember the specifics of the background data of his research.

*It is at times difficult to convince Dr. Zhang of the importance to us of the specific details of his studies **so that we can execute our own analyses.***

We are continuing to work with Zhang to obtain (at least approximate) background data for these rates so that we can present a quantitative examination of the absence of a positive dose-response relationship between cancer and Cr6+ in drinking water. This work is taking additional time because of the need to use indirect methods to reconstruct the number of cancer deaths in each village. Dr. Zhang no longer has records of the number of cancer deaths for these populations.“

Die Notiz von Ye (1995) deutet auch darauf hin, dass man sich Gedanken darüber machte, in dem Gerichtsverfahren im Sinne des Kunden (d.h. der beklagten Firma PG&E) Argumente der Gegenseite (d.h. der klagenden Bürger von Hinkley) zu entkräften: *„The following paragraph is from the Memo we send to Brent on July 19. ... We thought that **one possible plaintiff’s argument** is that:“.*

Die Notiz von Butler (1995) enthält auch eine Budgetplanung. Danach gehörten zu Bill Butlers Aufgaben die Projektplanung, die Interpretation von Daten und das Verfassen von Berichten. Sein Stundensatz war dabei mit 225 Dollar *pro Stunde* angesetzt. Dagegen war die Aufgabe von Zhang mit „Forschungsassistentz“ charakterisiert, wofür ein monatliches Honorar von 350 Dollar *pro Monat* angesetzt war. Folgende Angaben gehen dort aus einer Tabelle hervor:

- Butler - Project coordination; Requests to Zhang; Interpret Data; Write reports - 60 hrs at \$225/hr - \$13,500
- Ye - Telephone conversation with Zhang; Translation; Acquisition of Materials on Cancer in China; Computer Program - 75 hrs at \$90/hr - \$6,750
- Secretary - Word processing; FAX, Mail; Filing - 16 hrs at \$49/hr - \$980
- Graphics - Maps for Jinzhou; Cancer Atlas Maps for China and LiaoNing - \$900
- Zhang - Research assistance - \$350/month for 4 months +expns - \$1,600

Demnach war das Gesamthonorar von Zhang niedriger angesetzt als die Summe, die ChemRisk als Aufwand für ihre Sekretärin plus Erstellen von Grafiken angesetzt hatte. Später haben die ChemRisk-Leute ihre Rolle bei der Publikation von Zhang und Li (1997) als relativ gering dargestellt. Vor diesem Hintergrund erscheint aber die Angabe bei Kerger et al. (2009a), Zhang habe lediglich einen kleinen Betrag von

1960 Dollar erhalten, der eine Erwähnung in der Publikation nicht notwendig mache, in einem anderen Licht. Kerger et al. (2009a) schreiben „**She concluded that Dr. Zhang, who died in 1999, did not consider the *small consulting stipend* that he received over an 8 month period (\$1960 in total) to be worthy of mention in light of the nearly 15 years of funding that was provided to Dr. Zhang and other local researchers by the Chinese government to study this incident**“, wobei sie dies nicht als ihre eigene Einschätzung wiedergeben, sondern gewissermaßen die Chinesin ShuKun Li zitieren „*Dr. ShuKun Li was informed of the editor’s decision and separately published her objections (Li, 2006). She concluded that Dr. Zhang ...*“. Bei einem Monatseinkommen von 50 Dollar bzw. einem Jahreseinkommen um 600 Dollar erscheinen 1960 Dollar allerdings als beträchtlich.

Das Manuskript von ChemRisk (1995) scheint eine relativ frühe Fassung der Bearbeitung der Zhang-Daten bei ChemRisk zu sein. Das Manuskript von Zhang und Li (1995) scheint die bei JOEM eingereichte Version zu sein, oder nahe daran. Bei EWG (2005) sind weitere Fassungen solcher Manuskripte in verschiedenen Bearbeitungsstadien verlinkt. Zhang verstarb wohl 1999 (XiLin Li soll bereits 1995 verstorben sein).

Bei der Arbeit von Kerger et al. (2009a) ist festzustellen, dass nicht nur auf die chinesischen epidemiologischen Daten eingegangen wird, sondern auch die Studie von NTP (2008) sowie mechanistische Daten als Hinweise auf eine Wirkungsschwelle interpretiert werden. Es ist hier in den Abschnitten 2.2-2.5 ausführlich dargelegt, dass die NTP-Studie naturwissenschaftlich keine stichhaltigen Hinweise auf eine Wirkungsschwelle liefert. Hinsichtlich der bei Kerger et al. (2009a) zitierten „mechanistischen“ Studien (z.B. DeFlora et al., 1987, 1996; Corbett et al., 1998; Mirsalis et al., 1996; Paustenbach et al., 2003; DeFlora et al., 2008) sei an dieser Stelle lediglich angemerkt, dass mehrere der Autoren dieser Arbeiten ebenfalls finanzielle Mittel von PG&E erhalten haben (DeFlora, Corbett, Paustenbach, Kerger, Patierno). Das geht aus den beeideten Aussagen von Brent Kerger hervor (Held-Biehl, 2002a; ich zitiere ohne die Zeilennummern des Originals; Q steht für den fragenden Anwalt, A für den antwortenden Zeugen Kerger; „*Anderson litigation*“ ist identisch mit dem „Erin-Brockovich-Fall“); S. 25/26:

„Q *So the bulk of the work by ChemRisk in connection with the Zhang '97 follow-up article occurred while ChemRisk was still a paid consultant to PG&E; is that right?*
A *Yes, that's correct.*

Q *And didn't ChemRisk bill PG&E for its work in connection with the Zhang follow-up '97 article?*

A *Yes.*

Q *And included within those billings were your time, right?*

A *Some.*

Q *And also the time of Tony Ye?*

A *Yes.*

Q *And also the time of Bill Butler?*

A *Yes.*

Q *And also the time of Gwen Corbett?*

A *I believe so.*

Q *And also the time of Deborah Proctor?*

A *A little bit.*

Q And also the time of various consultants having to do with the actual publication process, people involved in graphics or tables or figures, correct?

A I believe that's true.

Q Technical people, we can call them?

A Support staff, yes.

Q And all of that was billed to PG&E during the time of the Anderson litigation; isn't that true?

A Yes “

S. 70/71

„Q So far as you know, aren't all of those experts, Silvio DeFlora, Sveere Langard, Leslee Bidstrup, Steven Patierno and Ellen O'Flaherty, paid consultants to PG&E in either the Anderson or Aguayo litigation?

A I -- I don't know about Aguayo. I know that in the Anderson case each one of those individuals was an expert witness.

Q For PG&E, right?

A Yes.“

Im Hinblick auf nicht ohne weiteres erkennbare, mögliche wirtschaftliche Interessen erscheint bemerkenswert, dass D. Paustenbach 2001 auf die in seinem Hause bearbeitete (s.o.) und unter den Namen Zhang und Li (1997) - ohne Hinweise auf Mitwirkung privater US-Unternehmen - veröffentlichte Studie als Panel-Mitglied bei Diskussionen um den Chrom-Trinkwasser-Grenzwert in Kalifornien abgehoben und seinerzeit die Rücknahme einer Empfehlung erreicht haben soll (EWG, 2005): *„Most significantly, the article [Anm: Zhang und Li (1997)] was cited prominently by a scientific panel whose 2001 report forced California health officials to revise a recommendation for how much chromium-6 should be allowed in drinking water. .. The Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA) had recommended a level based on the assumption that chromium-6 in drinking water causes stomach cancer, but the panel pointed to the JOEM article [Anm: Zhang und Li (1997)] as evidence to the contrary. Not coincidentally, Dennis Paustenbach was a member of the panel, although he resigned after his ties to chromium polluters were exposed.“* Außerdem war D. Paustenbach an der Planung von Forschung für Industrieunternehmen zum Zwecke einer Beeinflussung der Chrom-Regulationen der OSHA, d.h. bezüglich Luftgrenzwerten am Arbeitsplatz, beteiligt. Auf der Website der US OSHA sind (oder waren) Protokolle von Beratungsgesprächen verfügbar, die zeigen, dass ein Verbund mehrerer Privatunternehmen, die *Chrome Coalition*, zumindest in Verhandlungen mit ChemRisk war, um epidemiologische Daten aus der Chromatindustrie auszuwerten und zu veröffentlichen. Auf solche Dokumente wird bei Michaels et al. (2006) verlinkt. Das Dokument von Chrome Coalition (1996) über Verhandlungen zwischen Paustenbach und der Chrome Coalition weist eine geplante Position für einen Forschungsauftrag mit einem Betrag von 500.000+ US\$ aus. Dabei äußerte Paustenbach auch strategische Überlegungen, z.B., ACGIH und OSHA gegeneinander auszuspielen („pitting“): *„Dennis Paustenbach discussed several other strategies such as pitting the ACGIH-TLV Committee against the OSHA-PEL Committee by the submission of various information reflecting risk analysis“.*

Anhang D

Anmerkungen zur Publikation von Gatto et al. (2010)

Bei Gatto et al. (2010) heißt es unter der Überschrift **Acknowledgements**: „*This study was sponsored by Tierra Solutions, Inc., an affiliate of Maxus Energy Corporation. Tierra Solutions, Inc. manages and implements environmental investigation and remediation activities with properties formerly operated by the Diamond Shamrock Chemicals Company.*“

Nach mehreren Quellen ist zu schließen, dass diese Reinigungs- oder Wiederherstellungsaktivitäten (*remediation activities*) von Tierra Solutions Inc. (auch) Chromkontaminationen auf bzw. beim Gelände jener Anlagen von Diamond Shamrock in Painesville, Ohio, betreffen, in denen Chromat produziert wurde und auf die sich die Studien von Mancuso (1997) sowie Luippold et al. (2003) beziehen.

Auf der Website von „The Diamond Shamrock Community Relations Team“ heißt es z.B. (<http://www.dscrt.com/about.asp>, Zugriff am 31.1.2012)

„*During the summer of 1977, Diamond Shamrock closed its remaining operations in Painesville. Activities after this point included preliminary site investigations to determine the impact chrome leachate was having on the Grand River. From 1977 through 1982, Diamond Shamrock “capped” one of the waste lakes (the chromate lagoon) with clay and vegetation. This activity, as well as follow-up monitoring, was performed under an Administrative Consent Order between U.S. EPA and Diamond Shamrock.*“

Auf der Website der US EPA finden sich folgende Erläuterungen (<http://www.epa.gov/region5superfund/npl/ohio/OHD980611909.htm>, Last Updated: August, 2009, Zugriff am 31.1.2012):

„*The Diamond Shamrock Painesville Works site is an approximately 1100-acre former chemical manufacturing facility located in Lake County, Ohio. The Diamond Shamrock Painesville Works facility operated from 1912 through 1977 and manufactured a variety of products including soda ash, baking soda, chromium compounds, carbon tetrachloride, hydrochloric and sulfuric acids, chlorinated wax, and coke. The portion of the Painesville Works where chromium wastes were landfilled has been designated as operable unit (OU) 16 by the Ohio EPA. Historical activities at the Diamond Shamrock-Former Chromium Disposal Area Site include operation of the former Chrome Plant, Settling Basin 2, a "milk of lime" pond, and a surface water runoff basin. The Chrome Plant operated between 1931 and 1972, and its primary products included sodium chromate, chromic acid, and potassium bichromate. Chromite ore processing residuals were generated throughout the plant's operation and were placed in piles adjacent to the Chrome Plant buildings. A retention basin was constructed in the 1950's to collect surface water runoff that came into contact with the chromite ore processing residuals. Water that collected in the impoundment was treated at the Chrome Plant and discharged to a settling basin.*

Wastewater from the Chrome Plant was treated with sulfur dioxide to reduce hexavalent chromium to trivalent chromium. The wastewater was then treated with lime in a "milk of lime" process that precipitated chromium (III) hydroxide compounds. Settling Basin 2 was located west of the Chrome Plant. This basin was used to treat

soda ash byproducts from the Solvay process. The water was treated prior to being discharged to the Hydroretention Basin in an adjacent parcel. Settling Basin 2 operated from approximately 1920 to 1935. In 1975, chromite ore processing residuals were placed on portions of Settling Basin 2, which had long since dewatered.

OU 16 is located in the south central portion of the Site and is the site of a former Solvay settling basin and chromite ore processing residuals disposal site. Following cessation of manufacturing operations, OU 16 was permitted as a fly ash landfill and received as much as 740,000 cubic yards of fly ash. Following disposal of fly ash at the Site, a clay cap was constructed over the landfill to prevent contact with both the fly ash and the chromite ore processing residuals. Currently, the landfill is covered with grass and regularly mowed. Chromium seeps have developed along the steep, southeastern slope of the landfill area.

....

Threats and Contaminants

The primary threat at the Site is direct contact and ingestion of hexavalent chromium by humans and animals in the area where the seeps are located (the steeply-sloped southeastern side of the landfill) and in the sediments and surface water in the Grand River, which is adjacent to OU 16.

Auf der Publikation von Gatto et al. (2010) sind für die Koautoren Michael A. Kelsh, Diem Ha Mai und Mina Suh verschiedene Lokalitäten der Firma *Exponent, Inc.*, als Affiliation angegeben. Aus dem Lebenslauf (154 Seiten) von Dennis J. Paustenbach bei ChemRisk geht hervor, dass Dennis J. Paustenbach von Oktober 1998 bis Juni 2003 auch *Vice President* von *Exponent, Inc.*, war (<http://www.chemrisk.com/resumes\Paustenbach CV January 4 2012.pdf>, Download am 1.2.2012). Dort heißt es u.a.: „**Epidemiology study of chromium (VI) (Ohio)**. *During 1998-2002, served as a science advisor on work involving the assembly of all available personnel, medical, and industrial hygiene data for the Painesville, Ohio, workers (so-called Diamond Shamrock Cohort). The results of the research were used by OSHA during their reevaluation of the dose-response curve and cancer potency factors for airborne hexavalent chromium. About four papers describing this work were published in peer reviewed journals.*“

Anhang E

Abschätzungen der jährlichen Krebsfallzahl in einem Expositionsszenario

Datenbasis (Referenzpopulation): Bevölkerungsstatistik, Deutschland, 2006

Quellen: WHO (2010), KID (2010), Sterbetafel Deutschland 2006/08
(Überlebenswahrscheinlichkeit bei vollendetem 94. Lebensjahr)

Berechnungsmethode (Sterbetafelmethode): Becher und Steindorf (1993)

Symbole:

RR: Rate Ratio, „Relatives Risiko“ (gleich für alle Altersklassen)

Die folgenden Variablen beziehen sich auf die Referenzpopulation, die entsprechenden Variablen für die exponierte Population sind mit dem *-Symbol gekennzeichnet (wobei $d^*_i = RR \times d_i$ und $l^*_i = l_i - d_i + d^*_i$).

l_i : Altersspezifische Mortalitätsrate (alle Ursachen) in der Altersklasse i

S_i : Überlebenswahrscheinlichkeit bei Vollendung der Altersstufe i

d_i : Altersspezifische Magenkrebs-Mortalitätsrate in der Altersklasse i

P_i : Magenkrebsrisiko in der Altersklasse i

Das Lebenszeit-Exzess-Risiko für expositionsbedingte Mortalität ergibt sich als $P^*_{20} - P_{20}$.

Das aus dem Tierversuch abgeleitete Risiko ist als Erkrankungsrisiko zu interpretieren, d.h. es kann z.B. anhand des folgenden (irrealen) Szenarios illustriert werden. Angenommen, die gesamte Bevölkerung Deutschlands von rund 80 Millionen Menschen würde dauerhaft ausschließlich mit Trinkwasser versorgt, welches Cr(VI) in Höhe von 25 µg Cr(VI)/L, also in Höhe der Hälfte des Grenzwerts für „Chrom“ von 50 µg Cr/L enthielt, dann wäre gemäß der hier vorgeschlagenen ERB langfristig mit einem Lebenszeitrisiko für eine Cr(VI)-bedingte Krebserkrankung in Höhe von 1 : 10.000 = 0,01 % zu rechnen.

Im Hauptteil dieses Berichts ist die bei einem expositionsbedingten Lebenszeit-Erkrankungsrisikos von 1 : 10.000 zu erwartende Größenordnung der jährlichen Anzahl von expositionsbedingten Krebsfällen exemplarisch anhand der Angaben bei KID (2010) zur Inzidenz und zum Lebenszeit-Erkrankungsrisiko von Magenkrebs in Deutschland 2006 abgeschätzt. In diesem Anhang wird eine alternative Berechnung vorgenommen, indem das Neuerkrankungsrisiko anhand des Magenkrebssterberisikos und eines Faktors (Relation Inzidenz/Mortalität) abgeschätzt wird.

Nach KID (2010) betrug die Zahl der jährlichen Neuerkrankungen für Magenkrebs in Deutschland im Jahr 2006 insgesamt 17.850 (davon 10.620 bei Männern), die Zahl der Sterbefälle an Magenkrebs dagegen 10.923; gemäß WHO (2010) betrug außerdem die Zahl aller Sterbefälle 821.627. Getrennt für die Geschlechter sind bei KID (2010) auch Lebenszeitrisiken für Magenkrebs-Inzidenz und -Mortalität angegeben, bei Männern 2,3 % und 1,4 %, bei Frauen 1,5 % und 1,1 %. Die Relation von Inzidenz und Mortalität bei Magenkrebs beträgt derzeit somit einen Faktor von ungefähr

1,6 ($18.000/11.000 = 1,64$; $2,3/1,4 = 1,64$; $1,5/1,1 = 1,36$). Das Lebenszeit-Krebsrisiko beim Menschen lässt sich auf unterschiedliche Arten schätzen, eine gute Approximation des Lebenszeit-Krebssterberisikos erhält man durch den Anteil der betreffenden Krebssterbefälle an allen Sterbefällen innerhalb eines bestimmten Zeitraums. Mit den Zahlen von ca. 10.900 Magenkrebssterbefällen und 820.000 Sterbefällen im Jahr 2006 ergibt sich z.B. eine Approximation des Lebenszeit-Magenkrebssterberisikos in Höhe von $10.900 / 820.000 = 1,3 \%$; dieser Wert stimmt sehr gut mit dem in der nachstehenden Sterbetafel (Teil 1) berechneten Wert für P_{20} sowie mit den bei KID (2010) getrennt für die Geschlechter angegebenen Lebenszeit-Sterberisiken von 1,4 % und 1,1 % überein. Nimmt man vereinfachend an, das expositionsbedingte Risiko (Erkrankungsrisiko 0,01 %) würde sich in einer Relation von Inzidenz und Mortalität von 1,6 ähnlich dem Magenkrebsrisiko manifestieren, dann wäre mit $0,01 \% / 1,6 = 0,00625 \%$ chrombedingten Krebssterbefällen unter jährlich insgesamt ca. 820.000 Sterbefällen zu rechnen. Das heißt, zusätzlich zu den 18.000 jährlichen Magenkrebs-erkrankungen und 11.000 Magenkrebstodesfällen wäre jährlich mit rund 80 Krebsneuerkrankungen und 50 Krebstodesfällen zu rechnen, welche ohne Cr(VI) im Trinkwasser nicht aufgetreten wären. Ein sehr ähnliches Ergebnis ergibt sich anhand der nachstehenden Sterbetafel: Der Teil 2 der Sterbetafel zeigt, dass hier ein Lebenszeit-Exzess-Risiko von 1 : 16.000 ($6,25E-5$, 0,00625 %) für einen expositionsbedingten Krebstodesfall dann erreicht wird, wenn das *Rate Ratio* für expositionsbedingte Krebsmortalität (konstant über alle Altersklassen) $RR = 1,0048$ beträgt. Der Risikowert von 1 : 16.000 ist deshalb gewählt, weil das Verhältnis von Erkrankungs- und Sterberisiko mit 1,6 angenommen ist und dieser Wert dann einem Erkrankungsrisiko von 1 : 10.000 ($1E-4$) entspricht (s.o.).

Sterbetafel, Teil 1

Altersklasse		Beobachtungen (Referenzpopulation)			Berechnungen (für Referenzpopulation)				
		Bevölkerung	Fallzahlen Alle Todes- ursachen	Magen- krebs	Alle	Mortalitätsraten Magenkrebs	sonstige	Überlebens- funktion	Risiko
<i>i</i>	Jahre				l_i	d_i	$l_i - d_i$	S_i	P_i
1	0-4	3536816	3107	0	0,00088	0,00000	0,00088	0,9956	0,00000
2	5-9	3934265	355	0	0,00009	0,00000	0,00009	0,9952	0,00000
3	10-14	4073184	429	0	0,00011	0,00000	0,00011	0,9946	0,00000
4	15-19	4798748	1498	0	0,00031	0,00000	0,00031	0,9931	0,00000
5	20-24	4850620	2020	6	0,00042	0,00000	0,00042	0,9910	0,00001
6	25-29	4885549	2103	15	0,00043	0,00000	0,00043	0,9889	0,00002
7	30-34	4897014	2659	29	0,00054	0,00001	0,00054	0,9862	0,00005
8	35-39	6543832	5477	81	0,00084	0,00001	0,00082	0,9821	0,00011
9	40-44	7199985	10524	172	0,00146	0,00002	0,00144	0,9749	0,00023
10	45-49	6439546	16535	287	0,00257	0,00004	0,00252	0,9624	0,00045
11	50-54	5659534	23591	443	0,00417	0,00008	0,00409	0,9423	0,00082
12	55-59	4979750	31075	591	0,00624	0,00012	0,00612	0,9129	0,00138
13	60-64	4486255	42135	792	0,00939	0,00018	0,00922	0,8700	0,00219
14	65-69	5415613	74864	1375	0,01382	0,00025	0,01357	0,8099	0,00329
15	70-74	3864937	88847	1595	0,02299	0,00041	0,02258	0,7168	0,00496
16	75-79	3058381	120838	1779	0,03951	0,00058	0,03893	0,5752	0,00705
17	80-84	2160974	148007	1810	0,06849	0,00084	0,06765	0,3782	0,00946
18	85-89	994492	116443	1166	0,11709	0,00117	0,11592	0,1568	0,01167
19	90-94	427925	92582	613	0,21635	0,00143	0,21492	0,0800	0,01280
20	95+	158390	38538	169	0,24331	0,00107	0,24224		0,01315
Alle:		82365810	821627	10923	0,0100	0,000133	0,0098		

Sterbetafel, Teil 2

Altersklasse		Berechnungen für exponiertes Kollektiv mit $d^*_i = RR \times d_i$, $RR = 1,0048$						
		Berechnete Fallzahlen		Mortalitätsraten			Überlebens-	Risiko
<i>i</i>	Jahre	Magenkrebs- todesfälle	Magenkrebsfalldifferenz zur Referenzpopulation	Alle	Magenkrebs	sonstige (exposition- unabhängig)	funktion	
				l^*_i	d^*_i	$l_i - d_i = l^*_i - d^*_i$	S^*_i	P^*_i
1	0-4	0,00	0,00	0,00088	0,00000	0,00088	0,9956	0,00000
2	5-9	0,00	0,00	0,00009	0,00000	0,00009	0,9952	0,00000
3	10-14	0,00	0,00	0,00011	0,00000	0,00011	0,9946	0,00000
4	15-19	0,00	0,00	0,00031	0,00000	0,00031	0,9931	0,00000
5	20-24	6,03	0,03	0,00042	0,00000	0,00042	0,9910	0,00001
6	25-29	15,07	0,07	0,00043	0,00000	0,00043	0,9889	0,00002
7	30-34	29,14	0,14	0,00054	0,00001	0,00054	0,9862	0,00005
8	35-39	81,39	0,39	0,00084	0,00001	0,00082	0,9821	0,00011
9	40-44	172,83	0,83	0,00146	0,00002	0,00144	0,9749	0,00023
10	45-49	288,38	1,38	0,00257	0,00004	0,00252	0,9624	0,00045
11	50-54	445,13	2,13	0,00417	0,00008	0,00409	0,9423	0,00083
12	55-59	593,84	2,84	0,00624	0,00012	0,00612	0,9129	0,00139
13	60-64	795,80	3,80	0,00939	0,00018	0,00922	0,8700	0,00220
14	65-69	1381,60	6,60	0,01382	0,00026	0,01357	0,8099	0,00331
15	70-74	1602,66	7,66	0,02299	0,00041	0,02258	0,7168	0,00499
16	75-79	1787,54	8,54	0,03951	0,00058	0,03893	0,5752	0,00708
17	80-84	1818,69	8,69	0,06849	0,00084	0,06765	0,3782	0,00950
18	85-89	1171,60	5,60	0,11709	0,00118	0,11592	0,1568	0,01173
19	90-94	615,94	2,94	0,21636	0,00144	0,21492	0,0800	0,01286
20	95+	169,81	0,81	0,24332	0,00107	0,24224		0,01321
Summe:		10975,4	52,4				Exzess-Risiko, Magenkrebsmortalität:	6,25E-05