

Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring- (HBM)-Werte in der Umweltmedizin

Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes

Definition des Referenzwertes

Der Referenzwert für einen chemischen Stoff in einem Körpermedium (z. B. Blut, Haar, Urin) ist ein Wert, der aus einer Reihe von entsprechenden Meßwerten einer Stichprobe aus einer definierten Bevölkerungsgruppe nach einem vorgegebenen statistischen Verfahren abgeleitet wird. Es handelt sich dabei um einen rein statistisch definierten Wert, der die Konzentration dieses Stoffes im betreffenden Körpermedium für diese Bevölkerungsgruppe zum Zeitpunkt der Durchführung der Untersuchung beschreibt. Ihm kommt per se keine gesundheitliche Bedeutung zu. Referenzwerte können sowohl für im Körper unerwünschte als auch für physiologische oder essentielle Stoffe bestimmt werden. In letzterem Fall ist es sinnvoll, neben einer oberen auch eine untere Grenze des Referenzbereichs festzulegen (entsprechend u. a. den Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Ernährung für eine optimale Zufuhr von Spurenstoffen mit der Nahrung).

Der Referenzwert soll als ein einfacher Zahlenwert angegeben werden, der eindeutig durch das angewandte statistische Verfahren und die untersuchte Population definiert ist. Bandbreiten beschreiben unter wissenschaftlichen Aspekten die reale Situation besser. Sie sind jedoch für die praktische Anwendung bei umweltmedizinisch-toxikologischen Beurteilungen ungeeignet. Hier sind in aller Regel transparente dichotome Entscheidungen wie „Meßwert größer“ bzw. „kleiner als der Referenzwert“ erforderlich.

Zur statistischen Definition und rechnerischen Ermittlung eines Referenzwertes aus einer Reihe von Meßwerten wird auf die Richtlinie der IUPAC (1) verwiesen¹. Die Kommission empfiehlt, in Anlehnung an diese Schrift, als Referenzwert das 95. Perzentil (gegebenenfalls auch das 5. Perzentil als unteren Referenzwert) der Meßwerte der Stoffkonzentration in dem entsprechenden Körpermedium der Referenzpopulation anzugeben. Die Festlegung auf das

¹ Die zum Zeitpunkt der Abfassung dieses Berichts noch nicht offiziell veröffentlichte Richtlinie: IUPAC Calculation and application of confidence and tolerance intervals of biological reference values (Technical Report). A supplement to the approved IFCC recommendation (1987) on the theory of reference values, prepared by O.M. Poulsen, E.Holst and J.M.Christensen, empfiehlt insbesondere für kleine Zahlen von Meßwerten:

„The 0.95 expectation tolerance interval supplemented with information on the coverage with a confidence probability of at least 0.95“

Wie die Autoren ausführen, ist dies nur sinnvoll, wenn das Vorliegen einer Normalverteilung der Meßwerte (unter Umständen nach Transformation) nicht signifikant abzulehnen ist. Kann eine Normalverteilung nicht vorausgesetzt werden, so wird empfohlen:

„The 0.95 confidence interval for the 0.05 and 0.95 fractiles based on the noncentral t-distribution“ anzugeben.

Nach erneuter Diskussion hat sich die Kommission entschieden, den Begriff 'Referenzwert' beizubehalten.

95. Perzentil ist eine Konvention. Ob diese Konvention sinnvoll ist, kann nur anhand der aktuell vorliegenden Häufigkeitsverteilung der Meßwerte im Einzelfall beurteilt werden.

Um die "Vertrauenswürdigkeit" der Schätzung des 95. Perzentils besser beurteilen zu können, wird in Anlehnung an die oben zitierte Richtlinie die Ermittlung und Angabe des 0,95-Konfidenzintervalls des 95. Perzentils (berechnet auf der Basis der nichtzentralen t-Verteilung) empfohlen. In jedem Fall sollte aber die Größe der Stichprobe angegeben werden, aus der der Referenzwert geschätzt wurde. Um möglichst glatte Werte angeben zu können, kann im Rahmen des Konfidenzintervalls aufgerundet werden.

Ohne Anspruch auf Vollständigkeit ermöglichen Referenzwerte

- die Beschreibung des derzeitigen Ist-Zustandes (sog. Hintergrundbelastung eines ubiquitär vorkommenden Stoffes) bei einer Bevölkerungsgruppe mit oder ohne erkennbare spezifische Belastung (Referenzpopulation),
- die Feststellung einer besonderen Belastung von Einzelpersonen oder Personengruppen mit Stoffen,
- die Überprüfung von Qualitätszielen für die menschliche Belastung unter präventiv-medizinischen Aspekten,
- die Verwendung als Beurteilungsmaßstab bei epidemiologischen Untersuchungen von Populationen mit besonderer Umweltbelastung, ohne die Notwendigkeit, zusätzlich umfangreiche Vergleichskollektive zu untersuchen. Werden Referenzwerte in diesem Sinn verwandt, so muß sichergestellt werden, daß die untersuchten Kollektive mit dem Referenzwertkollektiv hinsichtlich der Einflußgrößen vergleichbar sind, daß zeitliche Trends keine relevante Rolle spielen und daß vergleichbare Analyse- und Meßverfahren verwandt wurden. Letzteres ist z. B. durch Teilnahme an Ringversuchen zu gewährleisten.

Es ist im allgemeinen davon auszugehen, daß Referenzwerte u.a. eine Abhängigkeit vom Alter und Geschlecht der untersuchten Personen aufweisen und daß sie sich im Laufe der Zeit durch die sich wandelnde Umweltbelastung ändern. Eine sorgfältige Prüfung ihrer sinnvollen Verwendbarkeit, z. B. für die oben aufgeführten Zwecke, ist notwendig.

Charakterisierung der Referenzpopulation

Die Erörterungen zu dieser Frage beziehen sich im wesentlichen auf zukünftige Untersuchungen. Inwieweit verfügbare Daten aus abgeschlossenen Untersuchungen die Kriterien für die Ermittlung von Referenzwerten erfüllen, ist im Einzelfall zu prüfen. Diese Prüfung obliegt dabei den Arbeitsgruppen der Kommission, die sich mit der Erstellung von Monographien zu den einzelnen Stoffen beschäftigen.

Ein immanentes Problem bei der Auswahl einer Referenzpopulation ist die Festlegung geeigneter Kriterien für den Ausschluß von Personen, die spezifisch mit dem zu untersuchenden Stoff belastet sind. Ob der Ausschluß vor oder nach Stichprobenziehung erfolgt, wird im wesentlichen von den Rahmenbedingungen der entsprechenden Untersuchung abhängen. Je strenger und umfassender die Ausschlußkriterien gewählt werden, umso schwieriger und aufwendiger wird es sein, eine ausreichend große Referenzpopulation zusammenzustellen. A priori Ausschlußkriterien können zudem nur die Belastungszusammenhänge berücksichtigen, die bereits bei der Planung der Untersuchung bekannt sind. Die Kommission empfiehlt deshalb, zu Beginn einer Untersuchung von einer

möglichst repräsentativen² Zufallsstichprobe auszugehen. Im übrigen müssen, soweit möglich und bekannt, alle relevanten stoffspezifischen konfundierenden Faktoren bei der Untersuchung erfasst werden. So weit sinnvoll, können die Daten dann nach Alter, Geschlecht und für besonders belastete relevante Teilgruppen (z. B. für Nichtraucher und Raucher) geschichtet bzw. im Rahmen von Regressionsrechnungen adjustiert werden.

Wenn Untersuchungen an repräsentativen Bevölkerungstichproben vorliegen, wird die Kommission einen Referenzwert für die gesamte Bevölkerung ermitteln. Die dafür heranzuziehenden Untersuchungen müssen auf einer nach statistischen Gesichtspunkten ausreichenden Stichprobengröße beruhen. Außerdem muß dokumentiert sein, in Bezug auf welche Merkmale die Stichprobe als repräsentativ ausgewählt wurde. Ist dies nach Datenlage nicht möglich, wird die Kommission die vorliegenden Daten bewerten und nach Ermessen vorläufige Referenzwerte mit fraglicher Repräsentativität festlegen.

Außerdem sollen, wo sinnvoll und anhand der Datenlage möglich, weitere Referenzwerte für besonders belastete bzw. für bezüglich bestimmter Belastungen bereinigte Teilgruppen (z. B. Quecksilber im Urin von Amalgamplombenträger, Cadmium im Blut von Rauchern und Nichtrauchern, Blei im Blut von Kindern und Erwachsenen. PCP im Blut bei häuslicher Holzschutzmittelbelastung) ermittelt werden.

Erfassung von Einflußfaktoren bei Studien zur Ermittlung von Referenzwerten

Als geeignetes Instrument für die Erfassung von Einflußfaktoren bieten sich Fragebögen, wie der des Umwelt-Surveys oder der Umweltprobenbank, an. Auf Initiative des niedersächsischen Sozialministeriums wird von einer ad hoc Arbeitsgruppe die Weiterentwicklung des Fragebogens "Umwelt und Gesundheit" betrieben.

Die Kommission hat sich darauf beschränkt, einen Mindestkatalog von relevanten konfundierenden Faktoren vorzuschlagen, die im Regelfall im Rahmen von Human-Biomonitoring-Studien erfaßt und dokumentiert werden sollten:

- Alter, Geschlecht,
- Sozialstatus (Grobklassifizierung in niedrig, mittel, hoch entsprechend dem höchsten Schulabschluß und gegebenenfalls unter Berücksichtigung der Stellung im Beruf),
- ethnische Zugehörigkeit, Differenzierung in Bewohner der neuen bzw. alten Bundesländer,
- Wohnort (so genau wie datenschutzrechtlich möglich, allerdings hängt es auch vom untersuchten Stoff ab, wie genau die Ortsangabe erfolgen muß),
- Wohndauer am gegenwärtigen Wohnort,
- Trinkgewohnheiten (Alkoholgenuß grob klassifiziert, da Angaben häufig von zweifelhafter Zuverlässigkeit sind),
- Rauchgewohnheiten (Klassifizierung in Nieraucher, Exraucher seit ..., aktuelle Raucher),
- Gesundheitszustand (soweit als Ausschlußkriterium erforderlich, eventuell sind detailliertere Befragungen stoffspezifisch notwendig).

Über weitere mögliche Belastungspfade und Störfaktoren muß stoffspezifisch bei der Erarbeitung der entsprechenden Stoffmonographien entschieden werden.

² Hier sei angemerkt, daß natürlich auch eine repräsentativ ausgewählte Zufallsstichprobe keine Repräsentativität gewährleistet. Eine unzureichende Beteiligung der angesprochenen Untersuchungspersonen kann z. B. zu Verzerrungen führen (Selektions-Bias).

Sinnvollerweise lassen sich die obigen Faktoren durch einen standardisierten Fragebogen erheben. Ein Entwurf zu einem Fragebogen zur Erfassung nicht stoffspezifischer Einflußfaktoren wurde in der Kommission erörtert. Die unabdingbar erforderliche Prüfung dieses Fragebogenentwurfs auf Reliabilität und Validität, war der Kommission allerdings nicht möglich. Die Kommission hält es allerdings nach wie vor für dringend erforderlich, daß ein solches einheitliches und evaluiertes Instrument für zukünftige Untersuchungen entwickelt und zur Verfügung gestellt wird.

Zur Frage der Erfassung stoffspezifischer Einflußfaktoren seien abschließend einige allgemeine Gesichtspunkte aufgeführt. Wichtig sind besonders Fragen nach bestimmten vom üblichen Standard abweichenden Ernährungsgewohnheiten (z. B. Fischverzehr bei Quecksilber), nach besonderem Freizeitverhalten, zur berufsbedingten Exposition, zu besonderen, vorwiegend chronischen Erkrankungen, zur Medikamenten- und Aufbaumittelleinnahme (Vitamine, Spurenelemente) und zur Exposition aus dem Wohnumfeld.

Bei der Erfassung von detaillierten Daten zu den Ernährungs- bzw. Trinkgewohnheiten (spez. Alkoholgenuß) besteht erfahrungsgemäß ein erhebliches Problem, verlässliche Angaben zu erhalten. Die Erfahrungen aus dem Umwelt-Survey zeigen, daß die Antworten auf dort gestellte diesbezügliche Fragen kritisch zu bewerten sind. Im Umwelt-Survey erscheinen die Antworten zu Menge und Häufigkeit des Alkoholkonsums zur Bewertung der korporalen Belastung ausreichend, während die Antworten zur Häufigkeit des Verzehrs von bestimmten Lebensmittelgruppen für die Erklärung der Konzentration von Stoffen in Körperflüssigkeiten nicht genügen. Falls die Erhebung von Ernährungsdaten als stoffspezifische Einflußgrößen unbedingt erforderlich sind, müssen spezielle Erfassungs- und Verifikationsinstrumente entwickelt und eingesetzt werden. Dies erfordert unter Umständen einen erheblichen Aufwand.

Zur Beurteilung der berufsspezifischen Exposition ist es nicht ausreichend, die Wirtschaftsbranche und die Schadstoffexposition am Arbeitsplatz standardisiert abzufragen. Stattdessen sollte man die persönliche Tätigkeit und die Hauptproduktionslinie des jeweiligen Betriebes (also was der Betrieb tatsächlich "macht") möglichst genau beschreiben lassen. In einem weiteren Durchgang sollte ein Arbeitsmediziner/-hygieniker die Arbeitsplatzexposition klassifizierend abschätzen und entsprechend codieren. Insbesondere die Erfahrung mit den Fragebögen des Umwelt-Surveys zeigt, daß exponierte Probanden äußerst brauchbare Angaben über die gesundheitliche Beeinträchtigungen am Arbeitsplatz und die dabei relevanten Schadstoffe machen können (persönliche Mitteilung von Dr. Enderlein, Bundesanstalt für Arbeitsmedizin).

Zusätzlich wird dringend die Führung eines standardisierten Probenentnahmeprotokolls empfohlen. In dem obligatorischen Probenentnahmeprotokoll sollten auf jeden Fall

- Alter, Geschlecht,
- Größe und Körpergewicht (die bevorzugt gemessen werden sollten),
- Datum und Uhrzeit der Probenentnahme,
- Zeitpunkt der letzten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme,
- gegebenenfalls eingenommene Medikamente (Art und Zeitpunkt),
- bei Frauen: Daten zum Hormonstatus (Klimakterium, Schwangerschaft, Phase im Zyklus)

dokumentiert werden.

Um nachträglich Belastungsfaktoren berücksichtigen zu können, die erst im Laufe der Untersuchung erkennbar werden, ist es sinnvoll, datenschutzrechtlich unbedenkliche Möglichkeiten vorzusehen, die untersuchten Personen für Nacherhebungen zu identifizieren. Dies wäre z. B. dadurch gewährleistet, daß von vorn herein die Probanden ihr Einverständnis für eine Nacherhebung erklären und den Zugang zu ihren Anschriften gestatten. Für Nacherhebungen besonders in Betracht kommen dabei Probanden, deren Werte außerhalb des 95. Perzentils liegen. Gegebenenfalls können durch gezielte weitere Untersuchungen an diesen Personen Hinweise auf bisher unbemerkt gebliebene Belastungsfaktoren gewonnen werden.

Für die Ermittlung von Referenzwerten erforderliche Angaben

Zur Festlegung von Referenzwerten ist die Angabe des 95. Perzentils der Meßwerte, der Stichprobengröße, des Zeitpunktes der Erhebung und möglichst des 0,95-Konfidenzintervalls des 95. Perzentils erforderlich. Außerdem sollten, wenn möglich und sinnvoll, die Meßwerte deskriptiv z. B. in Form eines Histogramms oder besser als kumulative empirische Verteilung der Daten dargestellt werden. Sind solche Daten der zitierten Originalliteratur zu entnehmen und ist diese leicht zugänglich, so kann auf diese verwiesen werden. Es wäre wünschenswert, wenn darüber hinaus die Einzelwerte für weitere Analysen zugänglich gemacht werden könnten.

Gesundheitliche Relevanz der internen Belastung

Konzept der Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte

Referenzwerte, wie oben definiert, haben per se keine gesundheitliche Relevanz. Sie beschreiben lediglich die Belastungssituation der Referenzpopulation zum Zeitpunkt der Untersuchung. Zur gesundheitlichen Bewertung einer durch Human-Biomonitoring erhobenen Belastung sind zusätzliche toxikologisch begründete Kriterien notwendig. Neben dem Referenzwert sind folglich weitere Angaben erforderlich, die aufzeigen, welche Stoffkonzentrationen in einem Körpermedium unter umweltmedizinischen Gesichtspunkten noch tolerabel sind bzw. ab welchen Konzentrationen gesundheitliche Beeinträchtigungen und toxische Wirkungen zu erwarten und deshalb Maßnahmen erforderlich sind.

Zur Beurteilung der gesundheitlichen Relevanz von im Einzelfall erhobenen Meßwerten für Stoffkonzentrationen in Körpermedien schlägt die Kommission vor, außer den Referenzwerten, soweit aufgrund der Datenlage möglich, zwei weitere Werte zu definieren und zu bezeichnen als

"Human-Biomonitoring-Werte" (HBM-I und -II)

Der HBM-I-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei dessen Unterschreitung nach dem aktuellen Stand der Bewertung durch die Kommission nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und sich somit kein Handlungsbedarf ergibt. Eine Überschreitung des HBM-I-Wertes sollte Anlaß sein, den Befund durch weitere Messungen zu kontrollieren, bei Bestätigung, der Ursache für die Erhöhung nachzugehen und gegebenenfalls verantwortliche Belastungsquellen, soweit unter Wahrung der Verhältnismäßigkeit sinnvoll, zu mindern oder zu eliminieren.

Der HBM-II-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei deren Überschreitung eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche

Beeinträchtigung möglich ist. Bei Überschreitung von HBM-II-Wertes ist eine umweltmedizinische Betreuung (Beratung) der Betroffenen zu veranlassen und soweit möglich umgehend Maßnahmen zur Minderung der Belastung zu ergreifen.

Der HBM-I-Wert ist quasi als Prüf- oder Kontrollwert und der HBM-II-Wert als Interventions- oder Maßnahmenwert anzusehen. Der Bereich zwischen HBM-I-Wert und HBM-II-Wert wäre somit der Prüfbereich oder Kontrollbereich, in dem eine erhöhte Aufmerksamkeit angezeigt ist. Der Befund ist zu prüfen, im Hinblick darauf, ob es sich um eine reproduzierbare dauerhafte Erhöhung oder etwa nur um einen Zufallsbefund handelt. Für diesen Bereich existieren aus wissenschaftlich anerkannten Studien keine sicheren Belege weder für eine Gefährdung der Gesundheit noch für eine sichere gesundheitliche Unbedenklichkeit. Aus Gründen der gesundheitlichen Vorsorge sind Schritte zur Beseitigung der in Frage kommenden Quellen zu erwägen. Dabei sind die finanzielle Vertretbarkeit (Kosten-Nutzen-Abwägungen), wie auch mögliche, durch die Maßnahmen bedingte andere Risiken zu beachten. Eine unbedingte Notwendigkeit für unverzügliche Maßnahmen ist nicht gegeben. Eine Expositionsreduktion ist aber grundsätzlich unter Vorsorgegesichtspunkten erwünscht.

Bei Meßwerten oberhalb des HBM-II-Wertes besteht Grund zur Besorgnis, da gesundheitliche Beeinträchtigungen grundsätzlich möglich sind. Es muß aber nicht unbedingt bei solchen Konzentrationen zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung kommen. Den Betroffenen sollte deshalb eine umweltmedizinische Betreuung bzw. Beratung, gegebenenfalls auch eine längerfristige Beobachtung mit Überprüfung des Meßwertes, angeboten werden. Die weitere Belastung sollte durch Beseitigung von spezifischen Expositionsquellen, soweit diese erkennbar sind, umgehend vermindert werden. Der Bereich oberhalb vom HBM-II-Wert ist somit als Interventionsbereich zu betrachten. Die umweltmedizinische Bedeutung der Human-Biomonitoring-Werte ist noch einmal in der Tabelle 1 veranschaulicht.

Tabelle 1: Definition der Human-Biomonitoring-Werte (HBM-I und HBM-II) und ihre umweltmedizinische Bedeutung

	Gesundheitliche Beeinträchtigung	Handlungsbedarf
	möglich	<ul style="list-style-type: none"> - umweltmedizinische Betreuung - akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung
HBM-II-Wert-----	nicht ausreichend sicher ausgeschlossen	<ul style="list-style-type: none"> - Kontrolle der Werte (Analytik, zeitlicher Verlauf) - Suche nach spezifischen Belastungsquellen - ggf. Verminderung der Belastung unter vertretbarem Aufwand
HBM-I-Wert-----	nach derzeitiger Bewertung unbedenklich	kein Handlungsbedarf

Bei Schadstoffen, für die aus prinzipiellen oder praktischen Gründen keine Angaben über eine Wirkungsschwelle gemacht werden können, z. B. bei initiierenden Kanzerogenen, ist die Angabe eines HBM-I-Wertes nach obiger Definition nicht möglich. Unter pragmatischen Gesichtspunkten kann es trotzdem sinnvoll sein, maßnahmenbezogene HBM-Werte vorzuschlagen³. Welche Gesichtspunkte bei einer solchen Festsetzung berücksichtigt wurden, sollte für den jeweiligen Stoff transparent gemacht werden. Unabhängig davon gilt jedoch das Minimierungsgebot, das heißt, daß vermeidbare Expositionen unter Berücksichtigung des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit auch vermieden werden. Die HBM-Werte dürfen auf keinen Fall als "Auffüllwerte" verstanden werden. Aus umwelthygienischer Sicht ist die Belastung des Menschen mit Stoffen aus der Umwelt nach den technischen Möglichkeiten zu minimieren.

Im Rahmen der Einzelstoffmonographien soll die Kommission, soweit nach Datenlage möglich, HBM-I- und HBM-II-Werte erarbeiten. Hierzu muß unter anderem definiert werden, welche biologischen Effekte des Stoffes als für die menschliche Gesundheit relevant zu betrachten sind. Als Beispiel sei auf die Veröffentlichung der American Thoracic Society (2) verwiesen⁴. Auf der Basis toxikokinetischer Erkenntnisse ist dabei auch zu prüfen, inwieweit die Stoffkonzentration im untersuchten Körpermedium mit der toxisch relevanten Konzentration am kritischen Zielorgan korreliert.

Für Stoffe mit anzunehmender Wirkungsschwelle entwickelt die WHO im Rahmen des "International Program of Chemical Safety (IPCS)" derzeit Konzepte, wie aus der toxikologischen Datenbasis auf tolerable Belastungswerte für den Menschen geschlossen werden kann (3). Für Stoffe, bei denen von der Irreversibilität der Wirkung ausgegangen werden muß (initiierende Kanzerogene, Mutagene), sollte, soweit möglich, das potentielle Risiko quantitativ geschätzt werden, das einer Stoffkonzentration in der Höhe des Referenzwertes entspricht. Ein standardisiertes Verfahren analog zum "unit risk"-Konzept wäre dafür allerdings erst zu entwickeln.

Nur für den Fall, daß die toxikologische Datenbasis keine ausreichende Möglichkeit bietet HBM-Werte zu schätzen, sollte statt dessen zur gesundheitlichen Bewertung von Meßwerten von Stoffen in Körpermedien von einer Kategorieneinteilung aufgrund statistischer Überlegungen Gebrauch gemacht werden. Die Vorläufigkeit einer solchen Festlegung sollte jedoch eindeutig dokumentiert und die Gründe hierfür dargelegt werden.

Literatur:

- [1] Holst, E., and Molin, J.: Intervalls for the description of the biological levels of a trace element in a reference population. *Statistician* 41 (1992) 233-242.
- [2] American Thoracic Society: Guidelines as to what constitutes an adverse respiratory health effect, with special reference to epidemiologic studies of air pollution. *Am.Rev.Respir.Dis.* 131 (1985) 666-668.

³ Es sei an dieser Stelle darauf hingewiesen, daß die Festlegung eines 'akzeptablen' oder 'zumutbaren' Risikos nicht durch eine wissenschaftliche Kommission oder eine Bundesbehörde erfolgen kann, sondern, daß eine solche Festlegung einen gesamtgesellschaftlichen Meinungsbildungsprozess voraussetzt (siehe u.a. Entschließung der 67. Gesundheitsministerkonferenz zum Stellenwert der quantitativen Risikoabschätzung im umweltbezogenen Gesundheitsschutz)

⁴ Dieses Papier bezieht sich allerdings nicht auf Referenzwerte im eigentlichen Sinne und ist deshalb nur in Analogie zu betrachten.

[3] World Health Organization: Assessing human health risks of chemicals. Derivation of guidance values for health-based exposure limits. ICPS - Environmental Health Criteria 170, WHO-Genf, 1994.