

# Addendum zum Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte in der Umweltmedizin

## Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes

### 1 Einleitung

Die Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes hat in einem Grundsatzpapier 1996 ihr Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) dargelegt [1].

Darin wird unter „Definition des Referenzwertes“ ausgeführt: „Der Referenzwert für einen chemischen Stoff in einem Körpermedium (zum Beispiel 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 Untersuchung beschreibt. Ihm kommt per se keine gesundheitliche Bedeutung zu. ...“

Es ist im Allgemeinen davon auszugehen, dass Referenzwerte unter anderem 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 ... ist notwendig.“

Zur „Charakterisierung der Referenzpopulation“ führt die Kommission aus:

„Inwieweit verfügbare Daten aus abgeschlossenen Untersuchungen die Kriterien

für die Ermittlung von Referenzwerten erfüllen, ist im Einzelfall zu prüfen. ... Wenn Untersuchungen an repräsentativen Bevölkerungsstichproben 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 (zum Beispiel Quecksilber im Urin von Amalgamplombenträgern, Cadmium im Blut von Rauchern und Nichtrauchern, Blei im Blut von Kindern und Erwachsenen, PCP im Blut bei häuslicher Holzschutzmittelbelastung) ermittelt werden.“

Eine Bilanz nach gut zehn Jahren Anwendung bestätigt grundsätzlich den eingeschlagenen Weg. Das Referenzwertkonzept hat auch international Beachtung gefunden. Referenzwerte als Bezugsgröße haben sich bewährt, werden als Bewertungsgrundlage herangezogen und weitgehend anerkannt.

Allerdings haben sich im Laufe der Arbeit der Kommission auch Probleme gezeigt, nämlich bei der Repräsentativität und der Aktualität der Daten sowie hinsichtlich des Handlungsbedarfs bei Überschreitung des Referenzwertes ohne Überschreitung des HBM-I-Wertes.

### 2 Repräsentativität und Aktualität

Der Referenzwert beschreibt definitionsgemäß die Belastung

- einer definierten Bevölkerungsgruppe,
- zu einem bestimmten Zeitpunkt (d.h. zum Zeitpunkt der Untersuchung, deren Daten die Grundlage der Ableitung darstellen).

Er ist als 95. Perzentil definiert, das heißt, er wird von (zirka) 95 % der Messwerte nicht überschritten. Er soll als einfacher Zahlenwert angegeben werden. Um die „Vertrauenswürdigkeit“ der Schätzung des 95. Perzentils besser beurteilen zu können, wird empfohlen, das 0,95-Konfidenzintervall des 95. Perzentils zu ermitteln und mit anzugeben. Um möglichst glatte Werte angeben zu können, kann innerhalb des Konfidenzintervalls aufgerundet werden [1].

Die Umwelt-Surveys des Umweltbundesamtes boten für den Zeitpunkt der Erhebung eine repräsentative Datengrundlage – wie sie in dieser Form weltweit nur noch in den USA zur Verfügung steht – für die Ableitung von Referenzwerten.

Diese Grundlage verlor aber in der Zeit bis zur jeweils nächsten Survey-Runde an Aktualität. Zudem umfasste das Untersuchungsspektrum nicht immer auch die Parameter, für die wegen neuer Fragestellungen oder Erkenntnisse Referenzwerte wünschenswert gewesen wären. Deshalb musste die Kommission in einigen Fällen auf andere Untersuchungen zurückgreifen, deren Daten das Kriterium der Repräsentativität weitaus weniger erfüllten als die Survey-Daten. Die Kommission hat sich deshalb mehrfach für eine periodische Wiederholung repräsentativer Erhebungen von HBM-Belastungsdaten der Bevölkerung eingesetzt. Sie machte aber anlassbezogen auch von der vorgesehenen Möglichkeit Gebrauch, „vorläufige Referenzwerte mit fraglicher Repräsentativität“ [1] anzugeben.

Eine Datenquelle, die hierfür genutzt werden kann und auch genutzt wurde, sind zeitlich gestuft vorliegende Routinedaten, das heißt Daten, die zu verschiedenen Zeitpunkten innerhalb eines größeren Zeitraums erhoben wurden. Zeitlich gestuft vorliegende Untersuchungen zeigen zum Teil auch bei geringen Stichprobengrößen einen deutlichen zeitlichen Trend bei der Höhe der Belastung. Dies ist etwa bei Pestizidgehalten und einigen Organochlorverbindungen in Muttermilchproben der Fall. Die verfügbaren Proben stammen hier nicht aus repräsentativen Erhebungen, sondern von Probandinnen, die sich spontan an den Untersuchungen beteiligt haben. Die Analysen zeigen eine abnehmende Belastung. Auch Daten aus der Umweltprobenbank bilden nur einen kleinen Ausschnitt der Gesamtbevölkerung ab (aktuell: Medizinstudent(inn)en zwischen 20 und 30 Jahren an vier ausgewählten Universitäten) und sind damit – ebenso wie die Muttermilchproben – nicht repräsentativ für die Gesamtbevölkerung, sie können jedoch zeitliche Veränderungen der Expositionsbedingungen und der Körperlast nachzeichnen.

Für viele Fremdstoffe ist die Nahrung der Hauptzufuhrpfad. Lokale Umweltbelastungen können zu Kontaminationen selbst angebauten Gemüses oder Obstes und häuslich gehaltener Tiere (zum Beispiel Hühner/Eier, Kaninchen) führen. Nahrungsmittel aus lokaler Produktion spielen jedoch meist nur eine untergeord-

nete Rolle, für viele Produktgruppen findet die Versorgung aus überregionalen Quellen statt. Für Expositionen über Lebensmittel, die hauptsächlich von großen Vermarktungs- und Verteilungsketten vertrieben werden, ist anzunehmen, dass trotz eingeschränkter regionaler Repräsentativität bei ausreichender Stichprobengröße unter praktischen Gesichtspunkten keine entscheidenden Unterschiede in der Expositionsstärke auftreten. Für entsprechende Substanzen und Stoffgruppen dürften daher aus regionalen Daten abgeleitete Referenzwerte nicht wesentlich von „lege artis“ gewonnenen Referenzwerten abweichen. Soweit sie bekannt sind, müssen regionale, alters-, geschlechts- oder subgruppenspezifische Unterschiede in Konsum- und Verzehrsgewohnheiten der Bevölkerung jedoch weiterhin in die Bewertung der Datenlage einbezogen werden.

### 3 Mindestanforderungen an die Stichprobengröße

Die Daten, aus denen Referenzwerte abgeleitet werden, „... müssen auf einer nach statistischen Gesichtspunkten ausreichenden Stichprobengröße beruhen ...“ [1]. Darüber, welche Stichprobengröße als „ausreichend“ anzusehen sei, machen verschiedene Autoren unterschiedliche Angaben. Das „National Committee on Clinical Laboratory Standards (NCCLS)“ [2] nennt unter Berufung auf Reed et al. [3] eine Mindestgröße von 120 Beobachtungen, die bei Schichtung der Werte (zum Beispiel getrennte Werte für Frauen und Männer oder altersgeschichtete Werte) auch für jede einzelne Teilgruppe gilt. Im xProb-Projekt [4] zur Ableitung von Expositionsfaktoren wurden 95%-Quantile nur dann bestimmt, wenn mehr als 72 Messwerte für die zu beschreibenden Teilgruppen vorlagen. Die Größe der zu untersuchenden gesamten Stichprobe vervielfacht sich also entsprechend der Anzahl der interessierenden Teilgruppen. Eine nichtparametrische Ableitung der 95%-Referenzwerte und ihres Konfidenzintervalls wird immer dann empfohlen, wenn ein hoher Anteil der Werte unter der Bestimmungsgrenze liegt oder wenn die Werte der zu beschreibenden Stichprobe aus inhomogenen Populationen

stammen. Werden Daten aus verschiedenen Laboratorien zur Ableitung von Referenzwerten herangezogen, muss neben der Vergleichbarkeit der Messmethoden auch die jeweilige Bestimmungsgrenze berücksichtigt werden.

Für die Ableitung der Referenzwerte ist primär der obere Bereich der Verteilung interessant. Lassen sich für mindestens 10% der Proben Messwerte angeben und liegt eine hinreichend große Stichprobe vor, so lässt sich formal ein Referenzwert ableiten. Ob dieser Referenzwert aussagekräftig ist, muss im Einzelfall beurteilt werden.

Die HBM-Kommission wird als Standard für die Beschreibung der Daten, die zur Referenzwertableitung herangezogen werden, die Stichprobengröße, den Anteil der Messwerte über der Bestimmungsgrenze, den Konzentrationsbereich (Minimalwert – Maximalwert), den Median, das 95. Perzentil und – soweit möglich – das Konfidenzintervall des 95. Perzentils angeben.

### 4 Verteilung der Exposition in der Bevölkerung

Bestehende Unterschiede in umweltbedingten Expositionen tragen zu unterschiedlich hohen Belastungen des Menschen bei. Die Kontamination der Umweltmedien führt aber erst durch den Kontakt und die orale, inhalative oder dermale Aufnahme der Schadstoffe zu einer Exposition. Die individuelle Exposition wird daher auch von Einflussgrößen bestimmt, die individuell, zum Beispiel alters-, geschlechts-, sozialstatus- und verhaltensabhängig, variieren. Sofern sich aus der Exposition eine messbare Veränderung der Konzentration der betrachteten Substanzen oder ihrer Abbauprodukte (Metaboliten) in Körpergewebe oder -flüssigkeiten ergibt, kann die Exposition mit HBM-Messungen erfasst und über die Konzentration in geeigneten Matrices (Blut, Urin et cetera) beschrieben werden.

Je höher die Expositionen und daraus resultierenden Belastungen sind, desto leichter lassen sich differenzierte und ursachenbezogene Aussagen treffen. Allerdings sind hohe Belastungen eher die Ausnahme, und oftmals liegt ein mehr oder weniger großer Anteil der Messwerte – trotz einer insgesamt deutlich empfind-

licher gewordenen Analytik – unterhalb der labortechnischen Bestimmungsgrenze, besonders bei stark regulierten oder (noch) selten eingesetzten Substanzen.

Hier sind grundsätzlich zwei verschiedene Situationen denkbar, nämlich eine mehr oder weniger zufällig verteilte Belastung in der Grundgesamtheit oder eine zwei- oder gar mehrgipfelige Verteilung aufgrund unterschiedlicher Expositionsmuster in der Bevölkerung. Bei ausreichend guter Analytik (oder ausreichend hoher Belastung) lassen sich diese Situationen relativ gut unterscheiden. Je mehr Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze liegen, desto schwieriger kann die Unterscheidung werden.

Wenn der obere Bereich der Verteilung sehr weit streut, so kann unter Einbeziehung der analytischen Ungenauigkeit vermutet werden, dass die Aussage über das 95. Perzentil und damit über den Referenzwert unsicher sein wird. Allerdings spräche eine solche Verteilung bei insgesamt sehr niedrigen Messwerten nicht dafür, dass bei Probanden, deren Messwerte über dem 95. Perzentil liegen, eine besondere Belastungssituation vorliegt. Wenn dagegen im oberen Bereich der Verteilung einzelne hohe Messwerte gefunden werden, dann liegt die Vermutung einer in der Bevölkerung nicht homogen verteilten Belastung nahe. In diesem Fall könnte die Überschreitung des 95. Perzentils ein wichtiger Hinweis auf eine besondere Belastungssituation sein, etwa besondere Expositionsbedingungen für Teilgruppen der Bevölkerung. Eine solche Situation könnte auch ein Hinweis darauf sein, dass sich gerade eine neue Exposition entwickelt, zum Beispiel durch Einsatz eines neuen Stoffes, und daher nur ein Teil der Bevölkerung zum Zeitpunkt der Probengewinnung für die Referenzwert-Ableitung exponiert war. Über die gesundheitliche Relevanz einer derartigen Belastung wäre allerdings – wie grundsätzlich bei Referenzwerten – keine Aussage möglich.

Unter pragmatischen Gesichtspunkten wird die Kommission immer dann, wenn weniger als 50 % der Messwerte über der Bestimmungsgrenze liegen, im Einzelfall entscheiden, ob angesichts der Verteilung der Messwerte im oberen Bereich der Stichprobe die Ableitung eines Referenzwertes angezeigt ist. Liegen aus den HBM-Messungen systematische Hinweise auf

Gruppen mit besonderen Expositionsschwerpunkten vor, werden – sofern möglich und sinnvoll – präventive Maßnahmen zur Expositionsminde rung (zum Beispiel Information, Verhaltens- und Verzehrsempfehlungen, Programme zur Reduktion der Belastung spezifischer Umweltmedien) angestoßen.

Für manche Stoffe kann (derzeit) kein Referenzwert abgeleitet werden, weil nach den bisherigen Erfahrungen bei den meisten Proben die Konzentration unter der Bestimmungsgrenze liegt. Sollten bei einer bestimmten Bevölkerungs-Stichprobe die ermittelten Gehalte dieser Stoffe im Blut oder im Urin zuverlässig und bestätigt über der Bestimmungsgrenze liegen, so spricht dies für eine die Hintergrundbelastung übersteigende spezifische Belastung dieser untersuchten Bevölkerungs-Stichprobe.

### 5 Bewertung durch die Kommission

Die Kommission sieht weiterhin einen hohen Bedarf an aktuellen HBM-Referenzwerten für umweltmedizinisch relevante Schadstoffe und deren Metaboliten, gleichzeitig aber auch einen sich abzeichnenden Mangel an repräsentativen Erhebungen, die zur Ableitung oder Aktualisierung bevölkerungsrepräsentativer Referenzwerte geeignet sind. Sie kommt daher zu dem Schluss, dass für die praktische Anwendung im Einzelfall Abstriche bei dem Anspruch an Repräsentativität unvermeidbar sind, wenn überhaupt noch aktuelle Referenzwerte abgeleitet werden sollen.

Ob unter diesen Umständen der gut eingeführte Begriff „Referenzwerte“ beibehalten werden soll, kann unterschiedlich gesehen werden. Da für die praktische Anwendung auch auf nicht wirklich repräsentativer Basis abgeleitete Werte herangezogen werden (müssen) und die Beurteilung anhand der Referenzwerte sich bewährt hat, empfiehlt die Kommission, auch für zukünftige Werte den Begriff „Referenzwerte“ beizubehalten, wenn die Datengrundlage erwarten lässt, dass die Werte in der Praxis wie Referenzwerte anwendbar sind.

Gleichzeitig unterstreicht die Kommission ihren Appell an das Umweltbundesamt ebenso wie an die nationalen und internationalen Forschungsträger, weiterhin

geeignete Erhebungen zur Belastung der Bevölkerung mit umweltmedizinisch relevanten Schadstoffen zu initiieren und durchzuführen.

### 6 Handlungsbedarf bei Überschreitung des Referenzwertes

Referenzwerte sind rein statistisch abgeleitete Werte ohne toxikologischen und damit ohne unmittelbaren gesundheitlichen Bezug [1], wohingegen HBM-Werte toxikologisch begründet sind. Unter toxikologischen Gesichtspunkten kann daher Handlungsbedarf nur dann abgeleitet werden, wenn HBM-Werte überschritten sind. Bei Belastungen unterhalb der HBM-I-Werte besteht kein toxikologisch begründeter Handlungsbedarf.

In der Praxis werden häufig auch Referenzwerte zur Beurteilung mit herangezogen. Dabei kann es vorkommen, dass ein gemessener Wert zwar höher als der Referenzwert ist, den HBM-I-Wert aber nicht überschreitet.

Nach Auffassung der Kommission sollten hier folgende Gesichtspunkte in Betracht gezogen werden:

*Einerseits* ist der HBM-I-Wert nicht überschritten. Aus toxikologischer Sicht besteht somit kein Handlungsbedarf.

*Andererseits* ist der Referenzwert überschritten. Somit liegt eine interne Exposition vor, die das „übliche“ Maß überschreitet; der gemessene Wert ist also in diesem Sinne „auffällig“. Wenn es sich um eine Exposition gegenüber einem prinzipiell toxischen Stoff handelt, liegt es deshalb unter umwelthygienischen und präventivmedizinischen Aspekten nahe, zu prüfen, ob die Exposition mit vertretbarem Aufwand vermindert werden kann, das heißt, ob auffällige Quellen vorhanden und vermeidbar sind oder ob eine andere Erklärung für den „unüblich hohen“ Wert gefunden werden kann.

Die betroffenen Probanden müssen über den „auffälligen“ Wert sachlich informiert werden, und mit ihnen gemeinsam sollte überlegt werden, ob und gegebenenfalls welche Maßnahmen zur Klärung und eventuell Verminderung der Exposition ergriffen werden könn(t)en. Wie intensiv dies zu tun ist, wird unter anderem davon abhängen, wie groß das subjektive Ausmaß der Beunruhigung der

Probanden ist und ob durch diese Beunruhigung ihr Wohlbefinden beeinträchtigt wird. Hier kann also gegebenenfalls – trotz toxikologischer Unbedenklichkeit – nicht nur aus umwelthygienischen Gründen, sondern auch unter gesundheitlichen Aspekten im Einzelfall ein Handlungsbedarf im Sinne einer weiten Auslegung des Gesundheitsbegriffs, wie sie zum Beispiel von der WHO vertreten wird [5], bestehen.

Die genannten Gesichtspunkte gelten primär für die individuelle Befundung. Auf Gruppenbasis kommt ein weiterer Aspekt hinzu. Wenn sich bei Proben aus einem besonderen Gebiet, nach speziellen Vorkommnissen oder bei anderweitig bekannter möglicher besonderer Exposition eine auffallende Häufung von Überschreitungen des Referenzwertes ergibt, so kann dies ein Hinweis auf ein möglicherweise generelles Problem sein, selbst wenn der HBM-I-Wert nicht, kaum oder selten überschritten ist.

Im Individualfall und auf Gruppenbasis gilt jedoch, dass aus der Tatsache, dass zwar Referenzwerte überschritten sind, nicht jedoch HBM-Werte, keine dringende Notwendigkeit zu Sofortmaßnahmen besteht. Möglichst bald sollte in einer solchen Situation sachgerecht so informiert werden, dass eine unverhältnismäßige Beunruhigung der betroffenen Personen und Bevölkerungsgruppen vermieden wird. Bei der Beratung möglicher expositionsmindernder Schritte sollten im Einzelfall die entstehenden Kosten gegen den zu erwartenden Nutzen und gegen mögliche Folgerisiken abgewogen werden.

Für viele Substanzen können zwar Referenzwerte angegeben werden, nicht aber HBM-Werte, da die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten (noch) nicht ausreichen oder wegen der vorliegenden Dosis-Wirkungs-Beziehung keine Angabe einer langfristig unbedenklichen Exposition möglich ist. In solchen Fällen – aber auch generell – gilt, dass unnötige Belastungen aus Vorsorgegründen vermieden werden sollen. Dies trifft auch dann zu, wenn die gefundene oder zukünftig (bei Weiterbestehen der Exposition) zu erwartende Belastung in einem Bereich liegt, in dem unter toxikologischen Gesichtspunkten noch keine gesundheitlich nachteiligen Auswirkungen anzunehmen sind.

## Literatur

1. Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundheitsblatt 39(6):221–224
2. NCCLS (2000) How to define and determine reference intervals in the clinical laboratory; approved guideline – second edition. NCCLS document C28-A2 (ISBN 1-56238-406-6). Volume 20 Number 13. NCCLS, 940 West Valley Road, Suite 1400, Wayne, Pennsylvania 19087-1898, USA
3. Reed AH, Henry RJ, Mason WB (1971) Influence of statistical method used on the resulting estimate of normal range. *Clinical Chemistry* 17(4):275–284
4. UBA, Umweltbundesamt: Xprob-Projekt: [www.umweltbundesamt.de/gesundheit/methoden/xprob.htm](http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/methoden/xprob.htm)
5. WHO, World Health Organization: [www.who.int/governance/eb/who\\_constitution\\_en.pdf](http://www.who.int/governance/eb/who_constitution_en.pdf)