

TEXTE

82/2011

Verfahren umweltbezogener gesundheitlicher Stoffbewertungen

Vergleich angewandter Methoden mit der Leitlinie zur Umsetzung von REACH R.8

UMWELTFORSCHUNGSPLAN DES
BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT

Forschungskennzahl 363 01 274
UBA-FB 001552

Verfahren umweltbezogener gesundheitlicher Stoffbewertungen

Vergleich angewandter Methoden mit der Leitlinie zur Umsetzung von REACH R.8

von

Dr. Oliver Licht, Dr. Inge Mangelsdorf
Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM
Abteilung Chemikalienbewertung, Hannover

In Zusammenarbeit mit:

Dr. Jens-Uwe Voss
Freier Mitarbeiter der Fraunhofer ITEM, Müllheim

Im Auftrag des Umweltbundesamtes

UMWELTBUNDESAMT

Diese Publikation ist als Download unter
<http://www.uba.de/uba-info-medien/4225.html>
verfügbar.

Die in der Studie geäußerten Ansichten
und Meinungen müssen nicht mit denen des
Herausgebers übereinstimmen.

ISSN 1862-4804

Durchführung
der Studie: Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin ITEM
Abteilung Chemikalienbewertung
Nikolai-Fuchs-Straße 1
30625 Hannover

Abschlussdatum: Mai 2011

Herausgeber: Umweltbundesamt
Wörlitzer Platz 1
06844 Dessau-Roßlau
Tel.: 0340/2103-0
Telefax: 0340/2103 2285
E-Mail: info@umweltbundesamt.de
Internet: <http://www.umweltbundesamt.de>
<http://fuer-mensch-und-umwelt.de/>

Redaktion: Fachgebiet II 3.6-D Toxikologie des Trink- und Badebeckenwassers
Rainer Konietzka

Dessau-Roßlau, Dezember 2011

Vorwort

Die gesundheitliche Bewertung von Schadstoffen ist notwendige Grundlage für Regulierungen in vielen Bereichen des Umweltschutzes. Grenz-, Richt- und Leitwerte dienen als materielle Anforderungen an die Umweltqualität Herstellern, Verbrauchern und den Überwachungsbehörden der Orientierung. Der Transparenz der Ableitung, der Vergleichbarkeit und der Begründetheit kommt daher ein hoher Wert zu.

Heute geht die Entwicklung von nationalen Anforderungen an den Umweltzustand hin zu auf EU-Ebene abgestimmten Regelungen, und auch diese greifen oft auf Empfehlungen internationaler Gremien wie der WHO zurück, wenn materielle Anforderungen oder Umweltqualitätsziele zum Schutz der Gesundheit festgelegt werden. Ansonsten folgen Qualitätsziele im EU-Umweltrecht dem EU-Chemikalienrecht, das einen ausgefeilten Kanon an Methoden und Regularien vorgibt.

Die zunehmende Ausrichtung auf Europa macht es immer wichtiger, dass sich nationale Qualitätsziele auch international vertreten lassen, d.h. dass sie methodisch mit den Konzepten der EU kompatibel sind. Das Umweltbundesamt ist in Deutschland die führende Institution bei der Entwicklung gesundheitsbezogener Umweltaforderungen und fungiert als methodisch fachliches Sachverständigenzentrum auf diesem Gebiet. Es wird in seiner Arbeit durch Fachkommissionen unterstützt, die sowohl die wissenschaftliche als auch die praxisbezogene Expertise des Amtes verstärken.

Dem Umweltbundesamt war es ein Anliegen, mit externer Unterstützung die Methoden und Verfahren für gesundheitliche Bewertungen von Stoffen in Umweltmedien – d.h. zur Beurteilung gesundheitsrelevanter Stoffe in den Umweltmedien Außen- und Innenraumluft, Boden und Trinkwasser – zu dokumentieren und zu beschreiben. Dabei sind die wesentlichen angewandten Methoden mit ihren internationalen Bezügen und Verknüpfungen dargestellt.

Die Zusammenstellung ermöglicht einen Vergleich der Methoden untereinander und insbesondere mit der international weitestgehend konsentierten Methode zur Ableitung von „Derived No-Effect-Levels“ nach EU-Chemikalienrecht (Leitlinien zur Umsetzung von REACH, R.8: Charakterisierung der Dosis[Konzentrations]-Wirkungs-Beziehung für die menschliche Gesundheit), zu der gleichzeitig eine deutsche (Arbeits-) Übersetzung vorgelegt wird.

Der Vergleich zeigt weitgehende grundsätzliche Übereinstimmungen der Ableitungsmethodik, aber auch Unterschiede in einzelnen Aspekten, die be-

schrieben werden. Die Ursachen dieser Unterschiede liegen zumeist in der Entstehungsgeschichte der jeweiligen Regelungen (Boden, Trinkwasser, Innenraumlufte, Außenluft, Humanbiomonitoring) und ihren entsprechenden regulatorischen Zusammenhängen. Hier sind sie erstmalig transparent dargestellt, erläutert und somit einem Vergleich zugänglich. Dadurch besteht nun eine Grundlage zu klären, welche Harmonisierungen bei der methodischen Weiterentwicklung sinnvoll und notwendig sind und welche Schritte hierzu eingeleitet werden sollten.

Der Anspruch des Umweltbundesamtes ist, dass gesundheitsbezogene Grenz- und Höchstwerte transparent abgeleitet sind und sich in den verschiedenen gesetzlichen Regelungsbereichen nicht widersprechen. Zusammen mit den Partnern in den verschiedenen Gremien, die an der Grenzwertableitung beteiligt sind, wird das Umweltbundesamt auf der Grundlage dieses Berichts die Notwendigkeit einer Harmonisierung insb. von Schutzziele und Begriffen prüfen sowie der Möglichkeiten, diese angesichts der bestehenden rechtlichen Vorgaben (national wie auf EU-Ebene) weiterzuentwickeln. Der vorliegende Bericht soll ein Schritt auf diesem Weg sein.

Dr. Christiane Markard

Leiterin des Fachbereichs II,
Gesundheitlicher Umweltschutz, Schutz der Ökosysteme,
des Umweltbundesamtes

Inhaltsverzeichnis

1	Einführung	1
2	Derived No-Effect-Levels (DNEL-Werte) nach EU-Chemikalienrecht (REACH-Verordnung)	1
2.1	Leitlinie R.8 zur REACH-Verordnung	1
2.2	Übersicht	1
2.3	Schutzziel	3
2.4	Datenanforderungen	4
2.5	Kriterien für die Auswahl von relevanten Studien zur Grenzwertableitung	5
2.6	Anpassung der Expositionsszenarien für den Ausgangspunkt (point of departure) der Ableitung	7
2.7	Expositionspfade	7
2.8	Extrapolationen	8
2.8.1	LOAEL zu NOAEL	8
2.8.2	“Route-to-route“	8
2.8.3	Interspezies	9
2.8.4	Intraspezies	9
2.8.5	Zeitextrapolation	10
2.9	Umgang mit Humandaten	10
2.10	Umgang mit Kanzerogenen mit oder ohne Wirkschwelle	11
2.11	Umgang mit Datenlücken und Qualität der gesamten Datenlage	12
2.12	Konsentierung	13
3	Bodenwerte zum Schutz der Gesundheit – tolerable resorbierte Dosis (TRD-Werte) als Grundlage für Prüf- und Maßnahmenwerte nach Bundesbodenschutz- und Altlastenverordnung	14
3.1	Übersicht	14
3.2	Schutzziele	14
3.3	Expositionspfade	18
3.4	Datenbasis	19
3.5	Schutzniveau und Kriterien für adverse Effekte	20
3.6	Extrapolationsfaktoren für TRD-Werte	20
3.6.1	LOAEL zu NOAEL	21
3.6.2	Interspeziesextrapolation	21
3.6.3	Intraspeziesextrapolation	21
3.6.4	Zeitextrapolation	21
3.7	Umgang mit Datenlücken	22
3.8	Umgang mit Kanzerogenen mit/ohne Wirkschwelle	22
3.9	Berechnung der gefahrenbezogenen Dosis (GD) aus TRD-Werten	23
3.9.1	Gefahrenbezogene Dosis für Stoffe mit Wirkschwelle	23
3.9.2	Gefahrenbezogene Dosis für kanzerogene Stoffe ohne Wirkschwelle	24

4	Trinkwasserwerte zum Schutz der Gesundheit	25
4.1	Übersicht	25
4.2	WHO drinking-water quality guideline values	26
4.2.1	Ableitungsmethode der WHO für Stoffe mit Wirkschwelle	29
4.2.2	Ableitungsmethode der WHO für Stoffe ohne Wirkschwelle	31
4.3	Trinkwasser-Leitwerte des Umweltbundesamtes	31
4.4	Maßnahmewerte	32
4.5	Gesundheitliche Orientierungswerte (GOW)	33
4.6	Organische Materialien im Kontakt mit Trinkwasser (KTW-Materialien)	35
5	Richtwerte für die Innenraumluft	37
5.1	Übersicht	37
5.2	Schutzziel	40
5.3	RW II und RW I	41
5.3.1	RW II	41
5.3.2	RW I	42
5.4	Kombinationswirkungen	42
5.5	Ausgangspunkt (point of departure) für die Ableitung	43
5.6	Expositionspfade	43
5.7	Extrapolationsfaktoren	43
5.7.1	„Route-to-route“	44
5.7.2	Interspezies	44
5.7.3	Intraspezies	44
5.7.4	Kinderfaktor	45
5.7.5	Zeitextrapolation	45
5.8	Vergleich mit REACH	48
6	Störfall-Leitwerte nach dem AEGL-Konzept	49
6.1	Übersicht	49
6.2	Schutzziel	51
6.3	Datenbasis	53
6.4	Ausgangswerte für die Ableitung der Werte	54
6.5	Expositionspfade	55
6.6	Extrapolationsfaktoren	55
6.6.1	LOAEL zu NOAEL	55
6.6.2	Pfad-zu-Pfad-Übertragung	55
6.6.3	Interspezies und <i>weight of evidence</i>	55
6.6.4	Intraspezies	56
6.6.5	Zeitextrapolation	57
6.7	Umgang mit Humandaten	59
6.8	Umgang mit Kanzerogenen ohne Wirkschwelle	59
6.9	Umgang mit Datenlücken	60
6.10	Konsentierung	60
7	Immissions- und Emissionswerte der TA-Luft	62
7.1	Immissionswerte zum Schutz der menschlichen Gesundheit	63
7.1.1	Grundlagen der Ableitung von <i>Air Quality Guideline values</i> der WHO für Luftschadstoffe	64
7.2	Ableitung von Emissionsbegrenzungen der TA Luft	68

7.2.1	Bewertungsgrundlage für die Klassierung von Stoffen gemäß der TA Luft (1986)	68
7.2.2	Bewertungsgrundlage für die Klassierung organischer Stoffe gemäß der TA Luft (2002)	73
8	Gesundheitliche Bewertung der Emissionen aus Bauprodukten und Ableitung von NIK-Werten	79
8.1	Erfassung und Bewertung von VOC-Emissionen	81
8.2	Aufstellung von NIK-Werten	83
9	Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte	87
9.1	Übersicht	87
9.2	Erweiterung HBM-Ableitung, Ausgangswert ADI/TDI	89
10	Vergleich der Bewertungsverfahren	91
10.1	Vorgehensweise	93
10.2	Datenlage	93
10.3	Definition des Begriffs "Adversität"	93
10.4	Bewertungsverfahren für Wirkungen mit Schwellenwert	95
10.4.1	Definition des Schutzniveaus	95
10.4.2	Nomenklaturen der Faktoren (z.B. Extrapolationsfaktoren, <i>assessment factors</i> , Unsicherheitsfaktoren)	102
10.4.3	Höhe der Extrapolationsfaktoren	103
10.5	Bewertungsverfahren für kanzerogene Stoffe mit und ohne Wirkschwelle	107
10.6	Darstellung der Methoden zur Ableitung (Transparenz, Nachvollziehbarkeit, Veröffentlichung)	110
10.7	Verfahren der Konsensbildung	112
11	Schlussfolgerungen	113
11.1	Vorbemerkung	113
11.2	Allgemeine Themen der Harmonisierung	114
11.3	Übernahme von Grenzwerten oder quantitativen Abschätzungen der Dosis-Wirkungsbeziehungen von anderen, wissenschaftlich anerkannten Institutionen	115
11.4	UBA-eigene quantitative Abschätzungen von Dosis-Wirkungsbeziehungen für den Menschen	116
11.5	Schlussbemerkung	116
12	Literatur	118
13	Abkürzungsverzeichnis	125
14	Anhang	130
14.1	Stoffe mit Trinkwasser-Grenzwerten	130
14.2	Stoffe mit Richtwerten für die Innenraumluft	133
14.3	Beispiel für <i>Acute Exposure Guideline Levels</i> (AEGl)	134
14.4	Immissionswerte für Außenluftverunreinigungen	142
14.4.1	TA Luft: Stoffe mit Immissionswerten zum Schutz der menschlichen Gesundheit	142
14.4.2	39. BImSchV: Immissionswerte zum Schutz der menschlichen Gesundheit	143

14.4.3	Orientierungs- und Zielwerte des LAI (2004)	144
14.4.4	Air Quality Guidelines der WHO (2005, 2006)	144
14.5	Stoffe mit Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten	146
15	Arbeitsübersetzung der Leitlinie R.8	147

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ableitung von RW II nach dem Basisschema (Anonym 1996)	38
Abbildung 2: Ablaufschema für die Erstellung von Stoffberichten für und Ableitung von AEGL-Werten	61
Abbildung 3: Beurteilungsschema zur Klassierung organischer Stoffe nach Nr. 3.1.7 der TA Luft (nach Davids & Lange, 1986)	70
Abbildung 4: Modifiziertes Bewertungsschema zur Klassierung organischer Stoffe nach Nr. 3.1.7 der TA Luft 1986 (nach LAI 1996)	72
Abbildung 5: Ablaufschema für die Zuordnung kanzerogener Stoffe anhand ihrer kanzerogenen Potenz in die Emissionsklassen nach Nr. 5.2.71.1 der TA Luft (2002)	77
Abbildung 6: AgBB-Schema zur gesundheitlichen Bewertung von VOC- und SVOC-Emissionen aus Bauprodukten (AgBB, 2010)	82
Abbildung 7: Bisheriges und zukünftiges Schema zur Auswahl der Datenbasis zur Festlegung von NIK-Werten	86
Abbildung 8: Schematische Darstellung des Zusammenhanges zwischen Zufuhr eines Stoffes und der Konzentration in Blut und Urin nach Verteilung und Metabolisierung und Rückrechnung auf die Zufuhrmenge (HBM Kommission 2007b)	90
Abbildung 9: Prinzipielle Vorgehensweise bei der toxikologischen Bewertung von Substanzen	92

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Übersicht über das Verfahren zur DNEL-Ableitung (REACH VO)	2
Tabelle 2: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von TRD-Werten	16
Tabelle 3: In Abhängigkeit von der Nutzung zu betrachtende Expositionspfade bei Exposition gegenüber bodenbürtigen Schadstoffen	18
Tabelle 4: Basisdaten zur Abschätzung der Exposition gegenüber bodenbürtigen Schadstoffen bei unterschiedlicher Nutzung	19
Tabelle 5: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von <i>drinking-water quality guideline value</i> der WHO	26
Tabelle 6: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft	39
Tabelle 7: Innenraumkommission: Extrapolationsfaktoren, die bei der Ableitung von RW II verwendet wurden	46
Tabelle 8: Innenraumkommission: Vergleich Basisschema und tatsächliches Vorgehen	47
Tabelle 9: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von AEGL-Werten	50
Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Umfang und Vollständigkeit der Datenbasis und Bewertungsmethode	66
Tabelle 11: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von Emissionsklassen der TA-Luft	68
Tabelle 12: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von NIK-Werten	80
Tabelle 13: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von HBM-Werten	88
Tabelle 14: Vergleich der Definitionen des Schutzniveaus in den verschiedenen Verfahren	98
Tabelle 15: Vergleich der Extrapolationsfaktoren in den verschiedenen Verfahren	105
Tabelle 16: Vergleich der Transparenz der Vorgehensweise in den verschiedenen Verfahren	111
Tabelle 17: Stoffe mit Trinkwasser-Grenzwerten – Teil I	130
Tabelle 18: Stoffe mit Trinkwasser-Grenzwerten – Teil II	131
Tabelle 19: Richtwerte I und II für die Innenraumluft	133
Tabelle 20: AEGL-Werte für Kohlenstoffdisulfid	134
Tabelle 21: Immissionswerte der TA Luft (2002) zum Schutz der menschlichen Gesundheit	142
Tabelle 22: In der 39. BImSchV (2010)* zum Schutz der menschlichen Gesundheit festgelegte Immissionswerte	143
Tabelle 23: Orientierungs- und Zielwerte für kanzerogene Luftschadstoffe (LAI, 2004)	144
Tabelle 24: Gesundheitsbezogene Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung im Rahmen der TA Luft (LAI, 2004)	144
Tabelle 25: Luftqualitätsleitwerte (guideline values) für Luftschadstoffe (WHO, 2005, 2006)	144
Tabelle 26: Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für Cd, Hg, PCP, Ti und DEHP-Metabolite in Urin und/oder Blut	146

1. Einführung

In Deutschland gelten gesundheitliche Höchstkonzentrationen und Qualitätsziele für die Umweltmedien Boden, Wasser und Luft. Sie bilden die materiellen Grundlagen von Gesetzen und Verordnungen und setzen europäische oder nationale Gesetzgebungen um. Die Verfahren der Bewertung haben sich aufgrund unterschiedlicher gesetzlicher Vorgaben oder anderweitiger, auch internationaler Rahmenbedingungen zum Teil unterschiedlich entwickelt.

Im europäischen Rahmen wurde durch das Inkrafttreten der REACH-Verordnung (REACH VO) im Jahr 2007 die Bewertung im Bereich der Industriechemikalien neu geregelt. Die Verordnung regelt, neben dem Verbraucher- und Arbeitsschutz, auch die indirekte Exposition des Menschen über die Umwelt. Als Bewertungsmaßstab dient hier der *Derived No Effect Level* (DNEL-Wert).

Die nationalen Bewertungsverfahren werden im Folgenden mit der Vorgehensweise der REACH VO verglichen. Dieser Vergleich kann die Grundlage für eine Harmonisierung der verschiedenen Verfahren untereinander bilden und schafft Transparenz bei begründbaren, weiterhin beizubehaltenden Abweichungen.

Im Folgenden verwenden wir als Überbegriff für Grenz-, Referenz- und Richtwert den Begriff "Wert".

2. Derived No-Effect-Levels (DNEL-Werte) nach EU-Chemikalienrecht (REACH-Verordnung)

2.1. Leitlinie R.8 zur REACH-Verordnung

Eine deutsche Arbeitsübersetzung der Leitlinie R.8 zur Beschreibung der Dosis(Konzentrations)-Beziehung für die Menschliche Gesundheit (*Guidance document R.8*) ist in einem separaten Dokument zu finden (Anhang: Arbeitsübersetzung der Leitlinie R.8).

2.2. Übersicht

Nach der REACH VO werden für verschiedene Bevölkerungsgruppen DNEL-Werte entsprechend dem bekannten ADI/TDI-Konzept abgeleitet. Aus

experimentellen Untersuchungen oder Informationen beim Menschen werden Konzentrationen oder Dosen ohne Effekt abgeleitet, die dann als Ausgangspunkt für die DNEL-Abschätzung dienen. Der DNEL wird unter Anwendung von verschiedenen Faktoren abgeschätzt und soll eine Expositionshöhe darstellen, unterhalb derer der Stoff zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt.

Tabelle 1: Übersicht über das Verfahren zur DNEL-Ableitung (REACH VO)

Kriterium	Angaben im Verfahren und Erläuterung
Zuständiges Gremium/ Organisation	kein Gremium, Inverkehrbringer sind verantwortlich für DNEL
Gesetzliche Grundlage	REACH VO
Tätig seit	Frist für Stoffe >1000t/a, und weitere (z.B. CMR): 30.11.2010
Abgeleiteter Wert	<i>Derived No Effect Level</i> (DNEL)
Zahl der bisher abgeleiteten DNEL-Werte	noch keine veröffentlicht, > 1000 erwartet
Veröffentlichung der Ableitungen	Internetseite der ECHA, soweit verfügbar, veröffentlicht werden nach derzeitigem Stand (Feb. 2011) jedoch nur der DNEL und der angewendete Faktor, nicht aber der genaue Ableitungsweg (wie die Faktoren zustande gekommen sind, was die Basis der Ableitung ist)
Referenz für Vorgehensweise	REACH Leitlinie zur Beschreibung der Dosis(Konzentrations)-Beziehung für die Menschliche Gesundheit R.8 (ECHA, 2008a)
Schutzgut	Gesundheit von Arbeitnehmern, Verbrauchern und vor indirekter Exposition des Menschen über die Umwelt
Schutzziel/Schutzniveau	keine Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit
Datenanforderungen und Erläuterung	tonnage-abhängige Mindestanforderungen, siehe <i>Guidance on information requirements and chemical safety assessment Part B: Hazard Assessment</i>
Kriterien für die Auswahl von relevanten Studien zur Ableitung	Leitlinie zur Bewertung der verfügbaren Information R.4: Hinweise zur Relevanz, Verlässlichkeit und Angemessenheit (z.B. Klimisch-Code) (ECHA, 2008b) Leitlinie zur endpunktspezifischen Bewertung R.7a: Spezifische Informationen, wann ein Endpunkt als ausreichend untersucht angesehen wird und Hinweise zu möglichen Teststrategien, falls dies nicht der Fall ist (ECHA, 2008c)
Definition Adversität	Nach OECD (2003): “ <i>change in the morphology, physiology, growth, development, reproduction or life span of an organism, system, or (sub) population that results in an impairment of functional capacity, or an impairment of the capacity to compensate for additional stress, or an increase in susceptibility to other influences</i> ”
Ausgangspunkt für die Werteableitung (Point of Departure, PoD)	NOAEL/LOAEL, BMD(L) ₁₀
Expositionspfade	oral, dermal, inhalativ
Unterscheidung lokale-systemische	Ja

Effekte	
Korrektur des PoD	Ja, z.B. 6h/24h 5d/7d Als Korrekturfaktoren (Anpassung der Expositionsmuster im Tierversuch auf ein Standard-Expositionsszenario für den Menschen)
Extrapolationsfaktoren	
Bezeichnung	<i>Assessment Factor</i>
LOAEL zu NOAEL	3 (10)
Route-to-route	Expositionspfadübertragung grundsätzlich möglich, Standardfaktor bei oral → inhalativ = 2
Interspezies	Toxikokinetik: Allometrie (z.B. Ratte/Mensch: 4) bei Dosisangaben (nicht bei Konzentrationen, nicht bei lokalen Effekten) Toxikodynamik/sonstige Unterschiede: 2,5
Intraspezies	Arbeitnehmer 5 Gesamtbevölkerung 10
Zusatzfaktor für spezielle Subpopulationen (z.B. Kinder)	Nicht standardmäßig festgelegt, folgende Bedingungen müssen erfüllt sein: - Hinweise auf besondere Empfindlichkeit von Kindern/Jungtieren/Föten/Embryonen aus Tierversuchen, epidemiologischen Studien, in vitro-Untersuchungen oder SARs - Datenbasis mit Hinblick auf Effekte bei Jungtieren unzureichend Keine Angaben zur Höhe eines möglichen Faktors
Zeit (Studien-dauer)	Subakut→subchronisch: 2, Subchronisch→chronisch: 3, Subakut→chronisch: 6
Datenqualität/ Datenlücken	Nicht standardmäßig festgelegt, Datenlücken werden akzeptiert, der geforderte Datenumfang richtet sich nach der Tonnage (Produktions-, Import-Volumen)
Umgang mit Human-daten	Berücksichtigung möglich (Leitlinie zurzeit noch in Diskussion)
Umgang mit Kanzerogenen mit/ohne Wirkschwelle	Für Kanzerogene ohne Wirkschwelle wird ein <i>Derived Minimal Effect Level</i> (DMEL) abgeleitet, wofür zwei Methoden vorgeschlagen werden (Expositions-Risiko-Beziehung und EFSA-Extrapolationsverfahren)
Konsentierung	- der DNEL oder DMEL: keine
Handlungsverbindlichkeiten	Expositionshöhe dient zur Festlegung von Risikominimierungsmaßnahmen, um eine sichere Verwendung sicherzustellen

2.3. Schutzziel

Durch die REACH-Verordnung (REACH VO) soll ein hohes Schutzniveau für die menschliche Gesundheit sichergestellt werden. Für dieses Ziel sollen für jeden Stoff Expositionshöhen abgeleitet werden, oberhalb derer Menschen nicht exponiert sein sollen. "Dieser Expositionsgrenzwert wird als *Derived No*

Effect Level (DNEL - abgeleitete Expositionshöhe, unterhalb derer der Stoff zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit führt) bezeichnet.“

Nach Anhang 1 der REACH VO soll die Stoffsicherheitsbeurteilung die Ermittlung schädlicher Wirkungen auf die Gesundheit folgender relevanter Bevölkerungsgruppen umfassen: Arbeitnehmer, Verbraucher und Menschen, bei denen es indirekt über die Umwelt zu einer Exposition kommen kann. In bestimmten Fällen sind auch spezielle Untergruppen wie Schwangere und Kinder zu betrachten.

Je nachdem, welche Wirkungen in verschiedenen Testsystemen beobachtet wurden und welche Möglichkeiten der Exposition es beim Menschen geben kann, sind für den Arbeitnehmer bis zu 8 verschiedene DNEL-Werte abzuleiten. Für die Allgemeinbevölkerung sind es 10 verschiedene DNEL-Werte, da hier zusätzlich noch die orale Exposition betrachtet wird.

Nach der REACH Leitlinie R.8 der ECHA (*Guidance document R.8*) ist es jedoch nicht immer nötig, für alle Gruppen DNEL-Werte abzuleiten. Für spezielle Untergruppen sind Werte nur in Abhängigkeit von der Relevanz, d. h. aufgrund des Expositionsprofils abzuleiten. Eine Auswahl ist zu begründen.

Folgende Faktoren sind nach der REACH VO bei der Ableitung eines DNEL-Wertes zu berücksichtigen:

- “a) die Unsicherheiten, die sich u.a. aus der Streuung der Versuchsinformationen und den Unterschieden innerhalb einer Tierart und zwischen verschiedenen Tierarten ergeben;
- b) die Art und Schwere der Wirkungen;
- c) die Empfindlichkeit der Bevölkerungs(unter)gruppe, auf die sich die quantitativen und qualitativen Angaben zur Exposition beziehen.“

In der REACH Leitlinie R.7 wird für die Festlegung eines adversen Effektes die Definition der OECD verwendet: *"An adverse effect is a change in the morphology, physiology, growth, development, reproduction or life span of an organism, system, or (sub) population that results in an impairment of functional capacity, or an impairment of the capacity to compensate for additional stress, or an increase in susceptibility to other influences"* (OECD, 2003).

2.4. Datenanforderungen

Für die zu registrierenden Stoffe werden an die Inverkehrbringer von der Produktions- bzw. Importmenge abhängige Mindestdatenanforderungen gestellt. Diese Anforderungen sind in den Anhängen VII bis X der REACH VO aufgeführt. Dort sind in der Spalte 2 auch die möglichen Gründe für Abweichungen von den Anforderungen aufgeführt. Weitere Gründe sind in Anhang XI aufgeführt, z.B. die Durchführung der Prüfung ist wissenschaftlich nicht

notwendig, technisch nicht möglich, oder es werden stoffspezifische expositionsabhängige Prüfungen vorgesehen (*exposure-based waiving*).

Neben diesen Mindestdaten sind auch alle weiteren darüber hinaus zur Verfügung stehen relevanten Daten zu betrachten.

Auch in den niedrigen Produktions- bzw. Importmengen (>10t/a) stehen im Normalfall geeignete Studien zur Verfügung, aus denen ein NOAEL oder LOAEL als Ausgangspunkt (*Point of Departure*, PoD) der Ableitung eines DNEL bestimmt werden kann. Hierzu gehören Studien zur Prüfung der Kurzzeittoxizität (28d) und Screeningtests auf Reproduktions- und Entwicklungstoxizität.

Es wird in der Leitlinie R.8 darauf hingewiesen, dass von diesen Ausgangspunkten aus mit Hilfe der Standardextrapolationsfaktoren (*default assessment factors*, siehe unten) auf DNEL-Werte für das angestrebte Schutzgut und Schutzniveau extrapoliert wird und dass diese Werte daher für Stoffe in diesem Produktionsvolumen mit zum Teil erheblichen Unsicherheiten behaftet sein können (*derivation of a DNEL for lifetime exposure from the minimal dataset required for the 10-100 t/y band, by default application of assessment factors for several extrapolation steps, including duration extrapolation, involves considerable uncertainty*). Wenn dann z.B. mit steigender Tonnage weitere Studien zur Verfügung stehen, sollte daher der DNEL-Wert überprüft und entsprechend aktualisiert werden.

2.5. Kriterien für die Auswahl von relevanten Studien zur Grenzwertableitung

Für die Ableitung der verschiedenen DNEL-Werte sind die gesamten verfügbaren Informationen zum Gefährdungspotential zu bewerten und daraus die entsprechenden Eckdaten (N(L)OAEL, Benchmarkdosis¹, etc.) als Ausgangspunkte für die DNEL-Ableitung festzulegen.

Auf Basis der Bewertung der vorhandenen Informationen ist für die Ableitung des DNEL-Wertes normalerweise die Studie heranzuziehen, die nach Berücksichtigung der möglichen Variablen (z.B. Durchführungsweise, Angemessenheit, Eignung der Versuchstierart, Qualität der Ergebnisse usw.) zur größten Besorgnis veranlasst.

Für die DNEL-Werte zur systemischen Wirkung nach Langzeitexposition bilden in den meisten Fällen Daten zur wiederholten Verabreichung den Ausgangspunkt für die Ableitung. Hierzu wird in der Leitlinie R.7 folgendes Verfahren zur Überprüfung, ob die Studien für die Risikobewertung geeignet sind, beschrieben:

¹ Eine sich aus dem Benchmarkverfahren ergebende Dosis zu einer bestimmten Wirkungshäufigkeit; die Dosis wird mit Hilfe einer an die experimentellen Daten angepassten Dosis-Wirkungskurve ermittelt.

“The most appropriate data on repeated dose toxicity for use in hazard characterisation and risk assessment are primarily obtained from studies in experimental animals conforming to internationally agreed test guidelines.

In some circumstances repeated dose toxicity studies not conforming to conventional test guidelines may also provide relevant information for this endpoint.

The following general guidance is provided for the evaluation of repeated dose toxicity data and the development of the Weight of Evidence:

- Studies on the most sensitive animal species should be selected as the significant ones, unless toxicokinetic and toxicodynamic data show that this species is less relevant for human risk assessment.*
- Studies using an appropriate route, duration and frequency of exposure in relation to the expected route(s), frequency and duration of human exposure have greater weight.*
- Studies enabling the identification of a NOAEL, and a robust hazard identification have a greater weight.*
- Studies of a longer duration should be given greater weight than a repeated dose toxicity study of a shorter duration in the determination of the most relevant NOAEL.*
- If sufficient evidence is available to identify the critical effect(s) (with regard to the dose-response relationship(s) and to the relevance for humans), and the target organ(s) and/or tissue(s), greater weight should be given to specific studies investigating this effect in the identification of the NOAEL. The critical effect can be a local as well as a systemic effect.”*

Weiterhin wird in der Leitlinie R.7 zur Bewertung von Studien, die nicht nach anerkannten Richtlinien durchgeführt wurden sind, folgendes ausgeführt:

„Data from non-guideline studies shall be considered to be equivalent to data generated by corresponding test methods referred to in Article 13(3) if the following conditions are met:

- adequate for the purpose of classification and labelling and/or risk assessment,*
- adequate and reliable coverage of the key parameters foreseen to be investigated in the corresponding test methods referred to in Article 13(3),*
- exposure duration comparable to or longer than the corresponding test methods referred to in REACH Article 13(3) if exposure duration is a relevant parameter, and*
- adequate and reliable documentation of the study is provided.*

In all other situations, non-guideline studies may contribute to the overall weight of the evidence but cannot stand alone for a hazard and risk assessment of a substance and thus, cannot serve as the sole basis for an assessment of repeated dose toxicity as well as for exempting from the standard information requirements for repeated dose toxicity at a given tonnage level, i.e. cannot be used to identify a substance as being adequately controlled in relation to repeated dose toxicity."

Nach der Leitlinie R.8 ist es möglich, dass als Ausgangspunkt für die Ableitung Daten aus unterschiedlichen Quellen stammen können (Humandaten, tierexperimentelle Daten, In-vitro-Daten und nicht-experimentelle Ansätze, z.B. QSAR). Die REACH VO legt besonderen Wert auf die Verwendung von Daten aus Alternativmethoden (In-vitro-Daten, QSAR, *read across* und Stoffkategorien). Wenn ausreichend begründet, sind diese Daten der Durchführung neuer Studien vorzuziehen. Es wird in der Leitlinie R.7 aber darauf hingewiesen, dass die Verwendung dieser Daten in einem quantitativen Verfahren (wenn überhaupt möglich) zu einer zusätzlichen Unsicherheit hinsichtlich des verwendeten Ausgangspunkts führen können ("*...might be associated with some additional uncertainty in the dose descriptor derived*"). Für diesen Fall wird vorgeschlagen, dies durch einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor im Punkt der Qualität der gesamten Datenlage zu berücksichtigen (siehe unten).

2.6. Anpassung der Expositionsszenarien für den Ausgangspunkt (point of departure) der Ableitung

In diesem Schritt wird z.B. das inhalative Expositionsschema des Tierversuchs an die Exposition des Menschen am Arbeitsplatz oder an die Verbraucherexposition angepasst. Hierbei wird von der meist 6stündigen Exposition im Tierversuch auf die Exposition am Arbeitsplatz (8 h) oder auf die 24stündige Exposition des Verbrauchers oder hinsichtlich der indirekten Exposition des Menschen linear umgerechnet. Ebenso wird von der üblicherweise 5-Tage-Exposition im Tierversuch auf 7 Tage bei Dauerexposition umgerechnet.

Die Extrapolation auf lebenszeitrelevante Expositionen (subchronisch, chronisch) erfolgt in einem zweiten Schritt (siehe unten Zeitextrapolation).

2.7. Expositionspfade

Es werden der orale, dermale und inhalative Zufuhrpfad bewertet, wenn relevante Expositionen erwartet werden. Für die Exposition des Arbeitnehmers braucht der orale Pfad nicht berücksichtigt zu werden. Die anderen beiden Pfade sind jeweils für die 3 Schutzzielgruppen Arbeitnehmer, Verbraucher und Bevölkerung (indirekt über die Umwelt) zu betrachten. Auch hier ist es möglich, in Abhängigkeit von dem Verwendungsmuster, nur die relevanten Pfade zu bewerten; dies ist dann zu begründen.

2.8. Extrapolationen

2.8.1. LOAEL zu NOAEL

Konnte in den Schlüsselstudien kein NOAEL ermittelt werden, da schon bei der niedrigsten getesteten Konzentration adverse Effekte auftraten, kann mit Hilfe eines Faktors aus dem LOAEL ein NOAEL abgeschätzt werden. Dieser Faktor sollte die Dosisabstufung im Experiment berücksichtigen. In den meisten Fällen fordern die entsprechenden Richtlinien eine Abstufung mit einem Faktor von 2 bis 4. Weiterhin sollten die Form und die Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve sowie das Ausmaß und Schwere des Effektes beim LOAEL berücksichtigt werden.

In der Leitlinie R.8 wird vorgeschlagen, einen Faktor zwischen 3 (Minimum, für die meisten Fälle) und 10 (Maximum, Ausnahmefälle) zu verwenden, wenn der LOAEL der Ausgangspunkt für die DNEL-Ableitung ist.

Es wird jedoch darauf hingewiesen, dass in diesen Fällen geprüft werden soll, ob die Benchmarkdosis (BMD) berechnet werden kann. Ist dies der Fall, so soll bevorzugt das Benchmarkverfahren verwendet werden.

2.8.2. “Route-to-route“

Wenn experimentelle Daten für den zu bewertenden Zufuhrpfad nicht vorliegen, kann für systemische Effekte alternativ auf die fehlende Route extrapoliert werden. Liegen keine spezifischen Informationen vor, wird von einer gleichen Bioverfügbarkeit ausgegangen. Diese Extrapolation ist nur unter bestimmten Voraussetzungen zulässig, z.B. wenn die Substanz keinem *first pass effect* unterliegt.

Liegen keine spezifischen Daten zur Absorption vor, wird vorgeschlagen, bei der Übertragung von Daten aus Studien mit oraler Verabreichung auf die Inhalation einen Faktor von 2 einzurechnen (50% orale Absorption vs. 100% inhalative Absorption).

Bei der Extrapolation auf die dermale Route ist in der REACH Leitlinie R.7 für Stoffe mit einem Molgewicht >500 und einem log K_{OW} von <-1 bzw. >4 eine 10%ige dermale Absorption angegeben. Als Quelle wird ein *Draft Guidance Document on dermal absorption* der EU Kommission, Generaldirektion Gesundheit und Verbraucherschutz aus dem Jahr 2007 angeführt. Ob dieser Bericht inzwischen finalisiert ist, lässt sich nicht sagen, da das Dokument nicht öffentlich verfügbar ist.

Falls Daten aus vorhandenen Studien belegen, dass Unterschiede in der Absorption vorhanden sind, sollte eine entsprechende Korrektur der Standardfaktoren vorgenommen werden.

Für weitere Informationen wird auf die *Guidance on route-to-route extrapolation of toxicity data when assessing health risks of chemicals has for example* (IGHRC, 2006) verwiesen. Da aber die *Pfad-zu-Pfad*-Extrapolation mit einem hohen Maß an Unsicherheit verbunden ist, sollte sie mit Vorsicht und nur auf Basis einer Expertenbewertung vorgenommen werden.

Darüber hinaus sollten auch die Testung des relevanten Expositionspfads oder die Anwendung von PBPK Modellen in Betracht gezogen werden.

2.8.3. Interspezies

Der Faktor für die Übertragung von Ergebnissen, die beim Versuchstier gewonnen wurden, auf den Menschen setzt sich aus zwei Teilfaktoren zusammen: Zu einem einen Faktor für die allometrische Skalierung (Ratte/Mensch: 4, Maus/Mensch: 7), zum anderen wird für verbleibende Unterschiede einen Faktor von 2,5 vorgeschlagen (toxikodynamische Unterschiede, aber auch zu einem kleineren Teil toxikokinetische Unterschiede, die nicht mit der basalen Stoffwechselrate (*rate*) zusammenhängen).

Auch hier sind Abweichungen in beide Richtungen möglich, z.B. Faktor 1 bei direkter chemischer /pH-Reaktivität oder wenn es Hinweise gibt, dass Mensch und Tier gleich empfindlich reagieren.

Substanzspezifische Faktoren sind ebenso möglich, wenn es Hinweise über Unterschiede im Metabolismus in spezifischen Geweben gibt.

2.8.4. Intraspezies

Die Leitlinie R.8 weist darauf hin, dass ein sehr großer Standardfaktor benötigt würde, wenn man immer die empfindlichste Person in einem Kollektiv berücksichtigen und schützen wollte. Dies wird als nicht praktikabel angesehen, und deshalb wird ein Standardfaktor von 10 angewendet, um große Teile der Population, einschließlich Kinder und ältere Menschen, zu schützen. Der Standardfaktor für Arbeitnehmer ist 5, da in diesem Kollektiv bestimmte Personengruppen mit wahrscheinlich höherer Empfindlichkeit fehlen.

Die Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsene im Bezug auf Toxikokinetik (insbesondere bei Neugeborenen und Kleinkindern in den ersten Monaten) und Toxikodynamik (insbesondere wegen unterschiedlicher Phasen der Entwicklung) können zu höherer, aber auch geringerer Anfälligkeit von Kindern im Vergleich zu Erwachsenen führen.

Ein höherer Faktor für die Berücksichtigung einer besonderen Empfindlichkeit von Kindern sollte in Betracht gezogen werden, wenn die beiden folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Hinweise auf Effekte in Organen, die in ihrer Entwicklung besonders empfindlich sind (z.B. Immunsystem, Endokrine, Reproduktion),
- Mängel in der Datenbasis im Bezug auf solche Effekte.

2.8.5. Zeitextrapolation

In der Leitlinie R.8 werden für die Zeitextrapolation von subakuter auf chronische und subchronische auf chronische Exposition Standardfaktoren vorgeschlagen:

Subakut → chronisch: 6,
 Subchronisch → chronisch: 3,
 Subakut → subchronisch: 2.

Es wird aber auch betont, dass, wenn möglich, immer substanzspezifische Daten berücksichtigt und die Faktoren nach oben und unten angepasst werden sollen:

- niedrigerer Faktor (Minimum 1), wenn es spezifische Hinweise gibt, dass eine verlängerte Exposition nicht zu einer erhöhten Inzidenz oder Schwere des Effektes führt, z. B. bei lokalen dermalen Effekten,
- höherer Faktor, wenn es Hinweise auf mögliche schwerwiegende Effekte gibt, die mit Kurzzeitstudien (oder in vitro oder QSAR) nicht ermittelt werden können,
- höherer Faktor, wenn es Hinweise auf Bioakkumulationspotential gibt.

Darüber hinaus bietet REACH aber auch die Möglichkeit, Effekte nach Kurzzeitexposition zu bewerten; in diesem Zusammenhang verweist die Leitlinie auf das AEGL-Verfahren (näheres siehe unten).

Zur Zeitextrapolation geben Malkiewicz et al. (2009) zu bedenken, dass diese Faktoren dem mittleren Wert der betrachteten Verteilung von Faktoren aus verschiedenen Studien entsprechen. Dieses Vorgehen wird in der Leitlinie R.8 als *widely agreed level of conservatism* beschrieben, was zu Missverständnissen führen kann, da hierfür in der Vergangenheit eher Faktoren für höhere Perzentile (z.B. 95) verwendet wurden.

2.9. Umgang mit Humandaten

Der Teil der Leitlinie R.8, der sich mit dem Umgang mit Humandaten beschäftigt, war zum Zeitpunkt der Bearbeitung noch nicht endgültig verabschiedet. Hierzu können daher hierzu keine abschließenden Aussagen gemacht werden. Prinzipiell ist der Einsatz von Humandaten für die DNEL-Ableitung möglich.

2.10. Umgang mit Kanzerogenen mit oder ohne Wirkschwelle

In der REACH VO selbst werden ein DMEL-Wert und dessen Ableitung nicht erwähnt. Hier heißt es explizit: "Ist es nicht möglich, die Dosis- (Konzentration)/ Wirkungsbeziehung zu bestimmen, so ist dies zu begründen und eine semiquantitative oder qualitative Analyse beizufügen." (REACH VO, Anhang 1).

In solchen Fällen "wird eine qualitative Beurteilung der Wahrscheinlichkeit, dass bei Anwendung des Expositionsszenarios Auswirkungen vermieden werden, vorgenommen."

Bei einer qualitativen Bewertung kann kein genauer Wert festgelegt werden (Leitlinie R.8), sondern es wird mehr Wert auf eine ausreichende Kontrolle der Exposition gelegt (*In a strictly qualitative approach... estimation of specific levels of risk for a given exposure pattern is not possible and emphasis is placed on assessing the adequacy of control of exposure...*). Zusätzlich kann eine semi-quantitative Bewertung durchgeführt werden, um die Wahrscheinlichkeit abzuschätzen, dass Effekte vermieden werden können.

Hierfür wird die Ableitung eines DMEL vorgeschlagen (DMEL = *derived minimal effect level: a reference risk level which is considered to be of very low concern*). Der Begriff *very low concern* wird nicht genauer definiert oder quantifiziert. Es wird darauf verwiesen, dass dies durch die Politik zu erfolgen hat (*This risk level of very low concern has to be decided on a policy level*). Da diese Entscheidung noch nicht erfolgt ist, wird z.B. von Püringer (2010) von der Ableitung von DMEL-Werten generell abgeraten.

In der Leitlinie R.8 werden zur Ableitung von DMEL-Werten zwei Methoden für die semi-quantitative Bewertung vorgeschlagen: die Expositions-Risiko-Beziehung (*linearised approach*) und das EFSA-Verfahren (*large assessment factor approach*).

Bei der Expositions-Risiko-Beziehung wird als worst case Abschätzung eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung auch bei niedrigen Dosierungen angenommen. Als Ausgangspunkt für diese Extrapolation wird der T25² verwendet. Wenn die Daten geeignet zum Modellieren sind, kann in Ergänzung auch die BMD(L)₁₀ eingesetzt werden. Umgekehrt ist beim EFSA-Verfahren zunächst von der BMD(L)₁₀ auszugehen. Wenn die Daten nicht ausreichend zum Modellieren sind, kann der T25 verwendet werden.

Aufgrund der bisherigen Erfahrung mit verschiedenen Anwendungen (in verschiedenen Verfahren, innerhalb und außerhalb Europas, z.B. bei der WHO für Trinkwasser) soll ein Krebsrisiko von 10⁻⁵ für Arbeitnehmer und 10⁻⁶ für die Allgemeinbevölkerung als tolerierbar angesehen werden können (*could be seen as indicative tolerable risks levels*). Ob dieses Risikoniveau tatsächlich dem oben genannten *very low concern* entspricht bzw. dieses abdeckt, wird in Leitlinie R.8 nicht klargestellt.

² Dosis im Tierversuch mit 25 % Tumorinzidenz

Der Sicherheitsfaktor von 10 000 bei dem EFSA-Extrapolationsverfahren setzt sich aus verschiedenen Einzelfaktoren zusammen (Interspezies 10, Intraspezies 10 bzw. 5 für Arbeitnehmer, *Nature of the carcinogenic process* 10, *Point of comparison* [*BMD/T25 is not a NOAEL*] 10, *as LOAEL to NOAEL*).

Für einige Substanzen gibt es sehr umfangreiche Daten (zur exakten Kinetik und zu den Mechanismen der Kanzerogenese oder detaillierte Daten zur Dosis-Wirkungs-Beziehung). In diesen Fällen ist es nach Ausführungen der Leitlinie R.8 möglich, verfeinerte Modelle zur Abschätzung des Verhaltens der Substanz bei niedrigen Dosen zu verwenden (*allowed the use of more sophisticated models simulating the low dose behaviour...*). Die Verwendung dieser Modelle ist aber ausreichend zu begründen.

Es wird in der Leitlinie R.8 aber darauf hingewiesen, dass REACH weder die Richtlinie zum Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch Karzinogene oder Mutagene (2004/37/EC; EU, 2004) noch das Minimierungsgebot außer Kraft setzt. Die Richtlinie 2004/37/EC sieht zur Verringerung und zum Ersatz vor, dass die Arbeitgeber gehalten sind, die Verwendung kanzerogener oder mutagener Stoffe zu verringern, insbesondere, indem sie sie, wenn technisch machbar, durch Stoffe, Zubereitungen oder Verfahren ersetzen, die weniger gefährlich sind. Zur Expositionsvermeidung oder -verringerung wurde folgende Bestimmung erlassen: Die Arbeitgeber stellen sicher, dass kanzerogene oder mutagene Stoffe in einem geschlossenen System produziert oder verwendet werden. Ist dies technisch nicht möglich, so müssen sie dafür sorgen, dass die Exposition der Arbeitnehmer auf das geringste technisch mögliche Niveau verringert wird. Die im Anhang III der Richtlinie aufgeführten Grenzwerte dürfen nicht überschritten werden.

2.11. Umgang mit Datenlücken und Qualität der gesamten Datenlage

Als Standardfaktor wird ein Faktor von 1 verwendet, wenn die Datenbasis eine gute Qualität besitzt und anerkannte Standards erfüllt (Vollständigkeit, Konsistenz, Mindestdatensatz).

Ein höherer Faktor kann bei Nichtvorliegen der genannten Kriterien im Einzelfall angewendet werden und ist ausreichend zu begründen.

Die REACH VO legt tonnageabhängige Mindestanforderungen für Daten fest. Für einige Untersuchungen (Studien nach Annex IX & X) sind im Rahmen der Registrierung jedoch erst Testvorschläge zu unterbreiten. Die Untersuchungen selbst können dann nach Prüfung durch die ECHA durchgeführt werden. In diesen Fällen ist nach Abschluss der Untersuchungen die Stoffbewertung zu überprüfen und entsprechend zu aktualisieren.

2.12. Konsentierung

Die Ableitung der DNEL-Werte selbst unterliegt keiner Konsentierung. Sie werden von den Inverkehrbringern in eigener Verantwortung erarbeitet. Die Leitlinien, in denen das Ableitungsverfahren beschrieben wird, wurden im Auftrag des Europäischen Chemikalienbüro von verschiedenen Auftragnehmern erstellt. Die ersten Entwürfe wurden dann kommentiert und überarbeitet. Hier wurden die Mitgliedstaaten, Industrievertreter und Vertreter von Nichtregierungsorganisationen beteiligt. Die Leitlinien sind jedoch nicht rechtlich verbindlich.

Die REACH VO selbst ist rechtlich verbindlich innerhalb der gesamten EU. Solche Verordnungen entstehen in der Regel auf Vorschlag der Europäischen Kommission. Nach Anhörung von verschiedenen Betroffenen (in Fall der REACH VO wurde eine umfangreiche Internetkonsultation durchgeführt) werden sie vom Rat der Europäischen Union und dem Europäischen Parlament nach dem ordentlichen Gesetzgebungsverfahren gemeinsam erlassen.

Der rechtliche Stellenwert des DNEL selbst im Bezug z.B. auf den Arbeitnehmer oder Verbraucher ist umstritten. In einer Bekanntmachung des Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS, 2010) heißt es zur rechtlichen Verbindlichkeit: "Arbeitsplatzgrenzwerte (AGW) sind die für den Arbeitgeber in Deutschland rechtsverbindlichen Grenzwerte. DNEL sind gemäß TRGS 402, Nummer 5.3.2 Abs. 3 eine Hilfestellung für die Beurteilung, ob die getroffenen Schutzmaßnahmen ausreichen, wenn kein AGW zur Verfügung steht." Die rechtliche Grundlage hierfür bildet § 2 Abs. 7 der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV).

3. Bodenwerte zum Schutz der Gesundheit – tolerable resorbierte Dosis (TRD-Werte) als Grundlage für Prüf- und Maßnahmenwerte nach Bundesbodenschutz- und Altlastenverordnung

3.1. Übersicht

Zweck des Bundes-Bodenschutzgesetzes (BBodSchG) ist gemäß §1 die Sicherung oder Wiederherstellung der Funktionen des Bodens, u. A. als Lebensgrundlage und Lebensraum für Menschen. Hierzu sind schädliche Bodenveränderungen abzuwehren, der Boden und Altlasten sowie hierdurch verursachte Gewässerverunreinigungen zu sanieren und Vorsorge gegen nachteilige Einwirkungen auf den Boden zu treffen.

3.2. Schutzziele

Die Anforderungen des BBodSchG sind in einem untergesetzlichen Regelwerk in Form der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) festgelegt und konkretisiert. Nach §8 des BBodSchG werden in dieser Verordnung u. a. Prüf- und Maßnahmenwerte definiert und festgelegt:

Prüfwerte sind Werte, bei deren Überschreiten unter Berücksichtigung der Bodennutzung eine einzelfallbezogene Prüfung durchzuführen und festzustellen ist, ob eine schädliche Bodenveränderung oder Altlast vorliegt.

Maßnahmenwerte sind Werte für Einwirkungen oder Belastungen, bei deren Überschreiten unter Berücksichtigung der jeweiligen Bodennutzung in der Regel von einer schädlichen Bodenveränderung oder Altlast auszugehen ist und Maßnahmen erforderlich sind.

Es handelt sich also um Regelungen zur Gefahrenabwehr.

Ausgangspunkte für die Festlegung dieser Werte sind im Wesentlichen die Bodenfunktionen in ihrer Bedeutung für

1. den Menschen im direkten Kontakt mit dem Boden,
2. die Reinhaltung von Nahrungs- und Futterpflanzen und
3. das Bodensickerwasser auf dem Weg zum Grundwasser.

Schutzgüter im Sinne dieses gesetzlichen Regelwerks sind somit die menschliche Gesundheit, die Qualität der Nahrungspflanzen und Futtermittel sowie das Bodensickerwasser mit dem dahinter stehenden Grund- und Trinkwasser. Grundlage der Bewertung des Einflusses auf die menschliche

Gesundheit und Gegenstand der nachfolgenden Betrachtungen ist die stoffspezifisch abgeleitete Tolerierbare Resorbierte Dosis (TRD).

Im Rahmen des hier vorgenommenen Vergleichs von Verfahren zur gesundheitlichen Bewertung von Stoffen steht der Punkt 1 (direkter Kontakt des Menschen mit dem Boden) im Vordergrund der Betrachtung. Die im Folgenden beschriebenen Vorgehensweisen sind, wenn nicht anders erwähnt, gemäß der "Bekanntmachung über Methoden und Maßstäbe für die Ableitung von Prüf- und Maßnahmenwerten nach der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV)" dargelegt (BMU, 1999, sowie deren im Rahmen der Fortschreibung der BBodSchV verfasste noch unveröffentlichte Neufassung).

Tabelle 2: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von TRD-Werten

Kriterium	Angaben im Verfahren und Erläuterung
Zuständiges Gremium/ Organisation	Bundesregierung (Bundesumweltministerium)
Gesetzliche Grundlage	Bundesbodenschutzgesetz (BBodSchG), Bundes- Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV), TRD- Werte: –, jedoch üblicherweise Grundlage für die Prüf- und Maßnahmenwerte nach Bundesbodenschutzgesetz
Tätig seit	16.07.1999 (BBodSchG) und 17.07.1999 (BBodSchV), jeweils das Inkrafttreten
Abgeleiteter Wert	Tolerierbare Resorbierte Dosis (TRD) als Grundlage für die Prüf- und Maßnahmenwerte
Zahl der bisher bewerte- ten Stoffe	110 Stoffe (Stand: 2008) mit Ableitung von TRD-Werten
Veröffentlichung der Ableitungen	Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen (GvU) (Eikmann et al., 2007)
Referenz für Vorge- hensweise	TRD-Werte: UBA-Forschungsvorhaben; Prüf- und Maßnah- menwerte BBodSchV: BMU (1999 und im Rahmen der Fort- schreibung der BBodSchV verfasste noch unveröffentlichte Neufassung)
Schutzgut	Menschliche Gesundheit
Schutzziel/Schutz- niveau	Vermeiden nachteiliger Effekte auf die menschliche Gesund- heit und nur geringe Wahrscheinlichkeit für (Krebs)- Erkrankungen
Datenanforderungen und Erläuterung	Stoffauswahl nach Vorgaben des Umweltbundesamts (auf- grund von Empfehlungen der Länder)
Kriterien für die Aus- wahl von relevanten Studien zur Ableitung	Veröffentlichte Literatur: Datenbankrecherchen, außerdem Sekundärliteratur mit ausführlicher Darstellung der toxikologi- schen Datenlage des betreffenden Stoffs
Definition Adversität	In enger Anlehnung an WHO (1994) : "Change in morphology, physiology, growth, development or life span of an organism which results in impairment of functional capacity or impair- ment of capacity to compensate for additional stress or in- crease in susceptibility to the harmful effects of other environmental influences."
Startpunkt für die Werteableitung (PoD)	NOAEL (LOAEL), Benchmark-Dosis
Expositionswege	Oral, inhalativ, (dermal, sofern notwendig und ausreichende Datenlage)
Unterscheidung lokale vs. systemische Effekte	Ja, bei lokaler Wirkung auf den Atemtrakt Angabe medienbe- zogener "Referenz-Konzentration" statt TRD-Wert
Korrektur des PoD	Ja, wenn nötig, Umrechnung auf kontinuierliche Exposition (nicht bei konzentrationsabhängiger Wirkung)
Extrapolationsfaktoren	
Bezeichnung	Extrapolationsfaktor
LOAEL zu NOAEL	EF _b : 1 – 10
Route-to-route	Möglich (keine Extrapolationsfaktoren)
Interspezies	EF _c : 1 – 10 (speziesabhängig)
Intraspezies	EF _d : 1 – 10
Gesonderte Be- trachtung der Emp-	Nur im Rahmen der nachfolgenden Gefahrenbeurteilung ge- mäß §4 (5) der BBodSchV bei gentoxischen Kanzerogenen zur

Kriterium	Angaben im Verfahren und Erläuterung
findlichkeit von Kindern	Festlegung des gefahrenbezogenen Risikos: erhöhte Empfindlichkeit wird durch Intraspeziesfaktor (i.d.R. bis zu 10) berücksichtigt.
Zeit (Studiendauer)	EF _a : subchronisch → chronisch 1 – 10; aber: kKeine Verwendung von Daten mit kurzfristiger (subakuter) Exposition zur Ableitung von langfristigen TRD-Werten
Datenlücken/ Datenqualität	Kein "modifying factor", jedoch bei Gesamtextrapulationsfaktor > 3000 Einzelfallbetrachtung wegen sehr hoher Unsicherheit
Umgang mit Humandaten	Bevorzugt gegenüber Tierversuchsdaten, sofern von ausreichender Qualität
Umgang mit Kanzerogenen mit/ohne Wirkungsschwelle	Nach Unit-Risk-Konzept oder fachlich gleichwertigen anderen Konzepten, Bewertung des Unit Risks nach Qualitätskriterien. Keine eigene Ableitung von Unit Risks, jedoch von T25
Konsentierung	durch thematisch zusammengestellte Expertenkreise
Handlungsverbindlichkeiten	Ja, sofern Prüfwerte im Rahmen der BBodSchV festgeschrieben sind

Die Prüf- und Maßnahmenwerte sind nutzungsbezogen. Für die in Anhang 2 Nr. 1 der BBodSchV genannten Prüfwerte werden folgende Nutzungen unterschieden:

- Kinderspielflächen,
- Wohngebiete,
- Park- und Freizeitanlagen sowie
- Industrie- und Gewerbegrundstücke.

Grundlage der humantoxikologischen Bewertungsmaßstäbe für die Ableitung der Prüf- und Maßnahmenwerte stellen die **TRD-Werte** dar (TRD: Tolerierbare Resorbierte Dosis). Diese werden nach einer einheitlichen Methodik für die orale und die inhalative, ggf. auch für die dermale Schadstoffaufnahme abgeleitet. Die TRD-Werte entsprechen hinsichtlich Definition, Ableitungsverfahren und Schutzniveau weitgehend den von der Weltgesundheitsorganisation WHO oder der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA abgeleiteten Werten zum Schutz der menschlichen Gesundheit vor der Einwirkung toxischer Stoffe (BMU, 1999). Im Unterschied zu diesen handelt es sich bei den TRD-Werten jedoch nicht um zugeführte, sondern um **resorbierte** tolerierbare Dosen. Ausgangspunkt für diesen Ansatz, resorbierte anstelle zugeführter Dosen abzuleiten und auszuweisen, war die Überlegung, dass dadurch die Gesamtkörperdosis, die aus der Aufnahme über mehrere Pfade erfolgen kann (oral, inhalativ, dermal), als Summe der inneren Belastung über diese Pfade angegeben werden kann.

Stellen lokale Wirkungen auf die Atemwege die kritischen Effekte eines Stoffs dar, wird die entsprechende Konzentration des Schadstoffs in Luft (ohne Berücksichtigung der Resorption) als **Referenz-Konzentration (RK)** bezeichnet.

Neben dieser TRD zum Schutz vor langfristigen Wirkungen kann zusätzlich, sofern die Datenlage dies zulässt, auch ein TRD-Wert für "kurzfristige Einwirkungen" (bis zu 4 Wochen Exposition) abgeleitet werden. Die Ableitungsmethodik entspricht der für "langfristige" TRD-Werte.

3.3. Expositionspfade

TRD-Werte liegen für die nach der BBodSchV bezeichneten Stoffe für den oralen und den inhalativen Aufnahmepfad vor. Sofern die Datenlage dies zuließ und die Stoffeigenschaften es erforderlich erscheinen ließen, wurde für einige Stoffe auch der dermale Weg berücksichtigt.

Für die in Kapitel 3.2 genannten Schutzziele werden in der BBodSchV im Rahmen der Ableitung von Prüfwerten die in Tabelle 3 genannten Expositionspfade betrachtet.

Für das Szenario "Kinderspielfläche" werden Kinder im Alter von 1 – 8 Jahren als relevante Gruppe angesehen und innerhalb dieser die Gruppe 1 – 3-jähriger Kinder wegen ihrer – bezogen auf das Körpergewicht höchsten oralen bzw. inhalativen Bodenaufnahme – als empfindliche Personengruppe betrachtet.

Auch die dermale Resorption organischer Stoffe wird in der BBodSchV als relevant angesehen. Wegen fehlender Daten ist jedoch eine valide Abschätzung der Resorptionsrate und damit der auf diesem Wege erfolgenden Körperbelastung nur in Ausnahmefällen möglich, sodass hier keine Standardvorgehensweise erfolgen kann, sondern – bei entsprechender Stoffrelevanz – Einzelfallbetrachtungen erfolgen.

Tabelle 3: In Abhängigkeit von der Nutzung zu betrachtende Expositionspfade bei Exposition gegenüber bodenbürtigen Schadstoffen

Expositionsareal	Orale	Inhalative	Dermale
	Bodenaufnahme		
Kinderspielflächen	x	x	X
Wohngebiete	X	x ¹	X
Park- und Freizeitanlagen	X	x	X
Industrie- und Gewerbeflächen		x ¹	

1: zusätzlich betrachtet wird der Expositionspfad "Boden – Raumluft"

Für die Szenarien "Wohngebiet" sowie "Park- und Freizeitflächen" wird in der BBodSchV im Vergleich zu Kinderspielflächen von einer um den Faktor

2 bzw. 5 niedrigeren oralen und inhalativen Bodenaufnahme ausgegangen (Tabelle 4).

Im Szenario "Wohngebiet" wird für den Expositionspfad "Boden – Raumluft" ebenfalls die Gruppe der Kleinkinder als empfindliche Personengruppe betrachtet. (Körpergewicht 10 kg, Atemvolumen 7 m³/d). Für Kanzerogene wird davon ausgegangen, dass die Belastung über die gesamte Lebenszeit erfolgen kann; dementsprechend wird von einer Belastung über 70 Jahre und einer über die Lebenszeit gemittelten körperlsgewichtsbezogenen Atemrate von 0,39 m³/kg · d ausgegangen.

Tabelle 4: Basisdaten zur Abschätzung der Exposition gegenüber bodenbürtigen Schadstoffen bei unterschiedlicher Nutzung

Szenario	Empfindliche Personengruppe	Zugrunde gelegte Größen				
		Körpergewicht (kg)	Bodenaufnahme (g/d)	Aufenthaltszeit (h/d; d/a)	Atemvolumen (m ³ /d)	Staubkonzentration (mg/m ³)
Kinderspielfläche	Kinder	10	0,5	2; 240	15	1
Wohngebiete, Park- und Freizeitflächen	Kinder	10	0,1		15	1
Industrie- und Gewerbeflächen	Erwachsene	70	-	600 h/d (Staub) 1800 h/a (Gas/Aerosol)	20	0,325 für 8 h/d

Im Szenario "Industrie- und Gewerbeflächen" stellt die inhalative Exposition von Erwachsenen gegenüber staubgebundenen oder ausgegasteten Schadstoffen den wesentlichen Pfad dar und wird somit zur Expositionsbetrachtung herangezogen. Dabei wird von einer Exposition gegenüber 0,325 mg/m³ Staub während der Arbeitszeit (8 h/d, 5 d/Woche, 45 Wochen/a) ausgegangen. Bei partikelgebundenen Schadstoffen wird weiterhin angenommen, dass eine Exposition durch aufgewirbelten bodenbürtigen Staub infolge von Bodenfeuchtigkeit und andere Faktoren auf 1/3 des Jahres beschränkt bleibt. Somit ergibt sich eine Expositionszeit von 600 h/a. Für eine inhalative Exposition gegenüber nicht an Staub gebundenen gasförmigen oder aerosolförmigen Schadstoffen entfällt die Einschränkung der Exposition auf ein Drittel des Jahres. Bei Kanzerogenen wird von einer Exposition über insgesamt 20 oder 40 des Berufslebens ausgegangen.

3.4. Datenbasis

Die verwendeten Daten können aus toxikologischen Untersuchungen stammen, die anhand von Recherchen in Online-Datenbanken identifiziert werden, sowie aus gängigen Sekundärquellen (z.B. EHC, IARC, BUA, MAK,

IRIS, ATSDR) stammen, in denen die toxischen Wirkungen der betreffenden Substanz ausführlich beschrieben und zusammengestellt sind.

Es werden sowohl Daten aus Untersuchungen am Menschen wie auch tierexperimentelle Befunde herangezogen. Ergänzend können außerdem Daten zu strukturverwandten Stoffen aus Struktur-Wirkungs-Beziehungen herangezogen werden. Die Ableitung der TRD-Werte bzw. RK erfolgt auf Basis der tierexperimentellen oder Humandaten unter Heranziehen von Extrapolationsfaktoren. In Einzelfällen können Werte auf Basis von Toxizitätsäquivalenten für strukturell und toxikologisch verwandte Stoffe abgeleitet werden.

3.5. Schutzniveau und Kriterien für adverse Effekte

Die Kriterien für die Adversität von Wirkungen lehnen sich an die Definition der WHO (1994) an. Dementsprechend wird eine "Veränderung in Morphologie, Physiologie, Wachstum, Entwicklung oder Lebenserwartung eines Organismus, die zu einer Beeinträchtigung der Funktionsfähigkeit oder zu einer Beeinträchtigung der Kompensationsfähigkeit gegenüber zusätzlichen Belastungen führt oder die Empfindlichkeit gegenüber schädlichen Wirkungen anderer Umwelteinflüsse erhöht," als advers angesehen. Weiter wird spezifiziert, dass neben den histopathologisch oder klinisch erfassbaren Veränderungen auch z. B. im Vergleich zur Kontrolle merkliche Verminderung des Körpergewichts (> 10%) oder enzymatische Veränderungen als advers betrachtet werden, falls diese ein Hinweis auf beginnende pathologische Prozesse sind. Dies gilt auch für signifikante Verhaltensänderungen oder neurophysiologisch erfassbare Abweichungen.

Ausgehend von Beobachtungen am Menschen oder im Tierversuch werden für "kurzfristige" und "langfristige" Exposition und, sofern möglich, für alle drei Aufnahmepfade (oral, inhalativ, dermal) jeweils NOAEL und/oder LOAEL identifiziert. Dabei werden die Befunde bei der empfindlichsten Spezies herangezogen, es sei denn, es bestehen begründete Hinweise darauf, dass diese Befunde nicht auf den Menschen übertragbar sind. Alternativ kann statt eines NOAEL auch eine mithilfe des Benchmarkverfahrens ermittelte Konzentration als Ausgangspunkt der Ableitung herangezogen werden.

3.6. Extrapolationsfaktoren für TRD-Werte

Die bei der Ableitung von TRD-Werten verwendeten Extrapolationsfaktoren entsprechen weitgehend denen, die auch von der WHO und der US-amerikanischen Umweltbehörde EPA verwendet werden. Diese Faktoren beruhen einerseits – im Hinblick auf das angestrebte Schutzniveau und die statistische Absicherung – auf Konventionen, andererseits aber auf plausiblen Annahmen zur biologischen Variabilität bei Versuchstieren und Menschen (BMU, unveröffentlichte Neufassung der "Bekanntmachung über Methoden und Maßstäbe für die Ableitung von Prüf- und Maßnahmenwerten nach der BBodSchV"). Zur Höhe der einzelnen im Folgenden dargestellten

Faktoren wird in der Methodenbeschreibung im Wesentlichen auf Kalberlah und Schneider, 1998 sowie Konietzka und Schneider, 2004, verwiesen.

3.6.1. LOAEL zu NOAEL

Sofern aus den Daten kein NOAEL, sondern nur ein LOAEL ermittelt werden kann, kann jener mithilfe eines Extrapolationsfaktors EF_b , der zwischen 1 und 10 liegt, abgeschätzt werden. In solchen Fällen soll aber vornehmlich geprüft werden, ob das Benchmarkverfahren verwendet werden kann, um eine Benchmarkdosis (BMD) oder „Benchmark concentration“ BMC als Ausgangspunkt der Ableitung zu ermitteln (s. o.).

3.6.2. Interspeziesextrapolation

Sofern möglich, wird bei der Ableitung von TRD-Werten auf geeignete Humandaten zurückgegriffen. Sofern diese nicht vorliegen, kann zur Extrapolation eines im Tierversuch (TV) ermittelten (oder aus einem tierexperimentellen LOAEL extrapolierten) $NOAEL_{TV}$ auf einen NOAEL für den Menschen ein Faktor (EF_c) verwendet werden, der gemäß der üblichen Praxis zwischen 1 und 10 liegt, aber speziesspezifisch zu begründen ist.

3.6.3. Intraspeziesextrapolation

Zur Überbrückung der innerartlichen Varianz beim Menschen wird auf den im Tierversuch oder aus Untersuchungen am Menschen (meist epidemiologische Untersuchungen am Arbeitsplatz, aber auch in Gruppen der Allgemeinbevölkerung) ermittelten oder extrapolierten NOAEL ein Extrapolationsfaktor (EF_d) angesetzt, der gemäß der üblichen Praxis zwischen 1 und 10 liegt.

3.6.4. Zeitextrapolation

Für die Ableitung der "langfristigen" TRD-Werte werden tierexperimentelle Studien nur dann herangezogen, wenn die Exposition der Tiere mindestens über einen subchronischen Zeitraum (üblicherweise 90 – 180 d) erfolgte. Ergebnisse von Studien mit subakuter Exposition (oder Studien zur Entwicklungstoxizität mit Exposition während der Gestation) werden nur zur Ableitung "kurzfristiger" TRD-Werte verwendet.

Der für die Zeitextrapolation von subchronischer auf chronische Exposition angesetzte Faktor (EF_a) liegt gemäß der üblichen Praxis in einem Bereich zwischen 1 und 10.

3.7. Umgang mit Datenlücken

Ein *modifying factor* zur Berücksichtigung von Unsicherheiten aufgrund einer unvollständigen Datenlage ist bei der Ableitung der TRD-Werte nicht vorgesehen. Sofern jedoch der zur TRD-Wert-Ableitung insgesamt aus den einzelnen Extrapolationsfaktoren resultierende Gesamtextrapulationsfaktor (EF_g) > 3000 (maximal möglich: 10.000) ist, erfolgt wegen der sehr hohen Unsicherheit eine Einzelfallbetrachtung. Dabei "sind über die wissenschaftlichen Grundlagen und Bewertungskriterien der TRD-Werte hinaus normativ zu setzende stoff- und wirkungsspezifische Konventionen heranzuziehen, zu begründen und offenzulegen" (BMU, 1999).

3.8. Umgang mit Kanzerogenen mit/ohne Wirkschwelle

Für die Frage nach dem kanzerogenen Potenzial eines Stoffes wird auf vorliegende Einstufungen zurückgegriffen. Sofern ein Stoff nach den Kennzeichnungen der EU oder, falls dort nicht eingestuft, des AGS, der DFG oder anderer Organisationen als krebserzeugend eingestuft ist, erfolgt im zweiten Schritt eine Betrachtung und Bewertung der kanzerogenen Potenz.

Im Rahmen des TRD-Konzepts werden die nach dem Unit-risk-Konzept oder gleichwertigen Konzepten von anderen Organisationen (i.d.R. WHO, US EPA) vorgenommenen quantitativen Krebsrisikoabschätzungen anhand eines Kriterienkatalogs hinsichtlich ihrer Qualität überprüft und einer von drei Kategorien (UR++, UR+ oder UR-) zugeordnet (Kalberlah et al., 1995). Unit-Risk-Berechnungen der ersten beiden Kategorien werden als geeignet für die Risikobewertung angesehen. Bei nicht ausreichender (UR-) oder fehlender Risikoquantifizierung einer als Kanzerogen eingestuften Substanz erfolgt eine Einzelfallbetrachtung: Für Kanzerogene der EU-Kategorie 1A, 1B oder 2 mit Unit Risk auf Basis von Humandaten wird dieses trotz bestehender Mängel für die Bewertung zur quantitativen Risikoabschätzung verwendet. Dies gilt, wegen der vermutlich fehlenden Wirkschwelle, auch für eindeutig gentoxische Stoffe.

Für andere Stoffe mit einer Bewertung des Unit Risks als UR-, für Stoffe ohne bisherige Bewertung der kanzerogenen Potenz, Stoffe mit möglicherweise speziesspezifischer Wirkungsweise, mit vermutetem nicht-gentoxischem Wirkungsmechanismus oder mit unklarer Dosis-Wirkungsbeziehung erfolgt neben der Unit-Risk-Abschätzung zusätzlich eine Abschätzung der kanzerogenen Potenz nach dem T25-Konzept gemäß REACH VO, Leitlinie R.8, d.h. die Berechnung eines zusätzlichen Tumorrisikos von 25 %. Für die weitere Berechnung bei der Ableitung von Boden-Prüfwerten wird der erhaltene Wert linear auf ein Risiko von 1:100.000 extrapoliert und mit dem Wert verglichen, der sich aus dem TRD-Wert für nicht-kanzerogene Wirkungen ergibt; bewertungsrelevant ist der niedrigere der beiden Werte.

3.9. Berechnung der gefahrenbezogenen Dosis (GD) aus TRD-Werten

Der Gefahrenbegriff im BBodSchG zielt auf das hinreichend wahrscheinliche, jedoch noch nicht sichere Eintreten eines Schadens.

Bei Belastung von Personengruppen der Allgemeinbevölkerung mit einem Schadstoff bis zur Höhe des TRD-Wertes (der einem NOAEL_e , d.h. einem NOAEL für empfindliche Personengruppen entspricht) ist – entsprechend der Definition der TRD-Werte und deren Ableitung – eine Schädigung selbst bei empfindlichen Personengruppen und kontinuierlicher Exposition unwahrscheinlich. Übersteigt die Belastung den TRD-Wert, so bedeutet dieses noch nicht zwangsläufig eine Gefährdung der Gesundheit. Dies kann jedoch der Fall sein, wenn die Belastung erheblich ist und/oder längere Zeit anhält. Eine Belastung der Bevölkerungsgruppe mit normaler („durchschnittlicher“) Empfindlichkeit in Höhe der niedrigsten Dosis, die für diese Gruppe mit nur hinreichender Wahrscheinlichkeit als schädlich zu bewerten ist (LOAEL_E) stellt hingegen für empfindliche Personengruppen bereits eine Belastung dar, die sehr wahrscheinlich oder „sicher“ eine Schädigung der Gesundheit mit sich bringt.

Da der Gefahrenbegriff des BBodSchG, wie erwähnt, auf die hinreichende Wahrscheinlichkeit abzielt, nicht aber auf das sichere Eintreten eines gesundheitlichen Schadens, muss die gefahrenbezogene Dosis (GD) eines Schadstoffs zwischen dem NOAEL_e (d.h. dem sicheren Wert für empfindliche Personengruppen) und dem LOAEL_E (d.h. der niedrigsten wirksamen Dosis für die normal empfindliche Bevölkerung) liegen. Es ist daher auf eine Dosis zu interpolieren, die – ausgehend vom $\text{TRD-Wert} \equiv \text{NOAEL}_e$ zu einer gefahrenbezogenen Dosis GD führt, die deutlich unter dem LOAEL_E liegt und dem LOAEL_e möglichst nahe kommt (Somit: $\text{LOAEL}_E > \text{GD} > \text{NOAEL}_e \equiv \text{TRD}$).

3.9.1. Gefahrenbezogene Dosis für Stoffe mit Wirkschwelle

Zur Berechnung einer GD wird der TRD-Wert mit einem Faktor multipliziert, der die benötigte GD so interpoliert, dass sie von diesen beiden Werten logarithmisch gleich weit entfernt ist. Dieser stoffspezifische gefahrenbezogene Interpolationsfaktor F_{GEF} (auch als IF bezeichnet) ergibt sich als Quadratwurzel des Gesamtextrapolationsfaktors EF_g zwischen dem chronischen $\text{NOAEL}_e \equiv \text{TRD}$ und dem chronischen NOAEL_{TV} , dem LOAEL_E oder dem NOAEL_E . Das Verfahren ist damit erkenntnis- und datenabhängig, die GD ist für die daraus denkbaren Konstellationen wie folgt zu ermitteln:

1. Datenbasis LOAEL_E

(d. h. LOAEL für durchschnittlich empfindliche Bevölkerung)

$$F_{(\text{GEF})1} = \sqrt{\text{EF}_b} \cdot \sqrt{\text{EF}_d}$$

$$\text{Gefahrenbezogene Dosis GD} = \text{TRD-Wert} \cdot \sqrt{\text{EF}_b} \cdot \sqrt{\text{EF}_d}$$

2. Datenbasis NOAEL_E

(d. h. NOAEL für durchschnittlich empfindliche Bevölkerung)

$$F_{(\text{Gef})2} = \sqrt{EF_d}:$$

$$\text{Gefahrenbezogene Dosis GD} = \text{TRD-Wert} \cdot \sqrt{EF_d}$$

3. Datenbasis $LOAEL_e$
(d. h. $LOAEL$ für überdurchschnittlich empfindliche Personengruppen)

$$F_{(\text{Gef})3} = EF_b:$$

$$\text{Gefahrenbezogene Dosis GD} = \text{TRD-Wert} \cdot EF_b$$

4. Datenbasis $NOAEL_{TV}$ oder $LOAEL_{TV}$ ohne Kenntnisse über die Steilheit der Dosis-Wirkungskurven in Versuchstier und Mensch (d.h. Daten aus Tierversuchen)

$$F_{(\text{Gef})4} = \sqrt{EF_c} \cdot \sqrt{EF_d}:$$

$$\text{Gefahrenbezogene Dosis GD} = \text{TRD-Wert} \cdot \sqrt{EF_c} \cdot \sqrt{EF_d}$$

5. Datenbasis $LOAEL_{TV}$ bei nachweislich gleicher Steilheit der Dosis-Wirkungskurven in Versuchstier und Mensch

$$F_{(\text{Gef})5} = \sqrt{EF_b} \cdot \sqrt{EF_c} \cdot \sqrt{EF_d}:$$

$$\text{Gefahrenbezogene Dosis GD} = \text{TRD-Wert} \cdot \sqrt{EF_b} \cdot \sqrt{EF_c} \cdot \sqrt{EF_d}$$

6. Liegt der TRD-Wertableitung eine Benchmark-Kalkulation mit Tierversuchsdaten zugrunde, wird der PoD als $NOAEL_{TV}$ angesehen und das Vorgehen entspricht dem unter Punkt 4 oben genannten. Wurde die TRD durch Benchmark-Kalkulation auf der Basis von Humandaten ermittelt, sollte die mittlere Schätzung als GD herangezogen werden.

3.9.2. Gefahrenbezogene Dosis für kanzerogene Stoffe ohne Wirkschwelle

Analog zur Vorgehensweise bei nicht-kanzerogenen Stoffen wurde vorgeschlagen, das akzeptierte zusätzliche Lebenszeit-Krebsrisiko durch den betrachteten Stoff mithilfe eines Interpolationsfaktors $F_{(\text{Gef})}$ in einen Bereich des "hinreichend wahrscheinlichen" Risikos zu erhöhen. Allerdings lässt sich die Höhe eines solchen Faktors für Kanzerogene nicht aus der Datenlage zur Toxikologie des Stoffs begründen, sondern nur als willkürliche, jedoch gesellschaftlich akzeptierte Festsetzung treffen.

Für erwiesene Kanzerogene wird ein gefahrenbezogenes Risiko (GR) vorgeschlagen, das um den Faktor 5 über dem akzeptablen Lebenszeitrisko liegt. Im Falle von Stoffen, die nur im Tierversuch Krebs erzeugen und/oder deren kanzerogene Potenz nicht ausreichend quantifiziert werden kann, wird vorgeschlagen, auf den TRD-Wert einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor von 10 anzuwenden (zur Begründung s. a. Schneider et al., 2002a) und den TRD/10 dann wie bei Substanzen mit Wirkschwelle abhängig von der Ableitungsbasis mit einem Gefahrenfaktor $F_{(\text{Gef})}$ zu multiplizieren.

Eine erhöhte Empfindlichkeit von Kindern kann, sofern die toxikologischen Daten für eine Quantifizierung nicht ausreichen, bei gentoxischen Kanzerogenen durch Standardfaktor von bis zu 10 berücksichtigt werden.

4. Trinkwasserwerte zum Schutz der Gesundheit

4.1. Übersicht

Zur Umsetzung der EG-Trinkwasserrichtlinie (98/83EG) wurde in Deutschland die Trinkwasserversordnung im Jahr 2001 novelliert (Castell-Exner et al., 2001). In Abschnitt 1 Artikel 6 ist geregelt, dass im Trinkwasser (Wasser für den menschlichen Gebrauch) chemische Stoffe nicht in Konzentrationen enthalten sein dürfen, die eine Schädigung der menschlichen Gesundheit besorgen lassen. Darüber hinaus müssen die in der Anlage 2 der Verordnung festgesetzten Grenzwerte für chemische Parameter eingehalten werden. Weiterhin gilt ein Minimierungsgebot für Stoffe, die das Trinkwasser verunreinigen oder seine Beschaffenheit nachteilig beeinflussen können. Diese sollen so niedrig gehalten werden, wie dies nach den allgemein anerkannten Regeln der Technik mit vertretbarem Aufwand unter Berücksichtigung der Umstände des Einzelfalles möglich ist.

Die chemischen Parameter in Anlage 2 der Verordnung sind weitestgehend Stoffe mit toxikologischer Relevanz (eigene Parameter sind zum Schutz der technischen Anlagen geregelt). Diese Anlage ist in zwei Teile unterteilt: Teil 1 enthält 14 Stoffe (12 chemische Parameter), deren Konzentration sich im Verteilungsnetz einschließlich der Hausinstallation in der Regel nicht mehr erhöht. Teil 2 enthält demgegenüber 12 chemische Parameter, deren Konzentration im Verteilungsnetz einschließlich der Hausinstallation ansteigen kann.

Die in der EG-Trinkwasserrichtlinie (98/83EG) festgelegten Parameterwerte (Erwägungsgrund (14) "Festlegung von Parameterwerten") beruhen generell auf den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation (WHO) für die Qualität von Trinkwasser und der Stellungnahme des von der Kommission eingesetzten beratenden wissenschaftlichen Ausschusses zur Prüfung der Toxizität und der Ökotoxizität chemischer Verbindungen.

Das Verfahren, nach dem aus dem *guideline value for drinking-water quality* der WHO ein Parameterwert der EG-Trinkwasserrichtlinie wird, ist nicht immer transparent. Auch bestehen einige numerische Abweichungen. Insbesondere ist zu beachten, dass die EU bei kanzerogenen Stoffen offenbar ein Zusatzrisiko von $ZR = 10^{-6}$ pro 70 Jahre Konsum von 2 Liter Trinkwasser pro Tag und 70 kg Körpermasse akzeptiert, während die *guideline values* der WHO ein ZR von 10^{-5} abbilden. Die WHO legt jedoch Wert auf die Feststellung, dass ihre *guideline values* nicht unbedingt für eine 1:1 – Umsetzung gedacht sind, sondern von einem Staat, der sie in dem regulatorischen Spannungsfeld aus langfristiger Vorsorge, Besorgnis- und Gefahrenabwehr anwenden möchte, je nach erwünschtem Schutzniveau linear nach oben oder unten verändert werden können.

Durch die TrinkwV (2001) wurde die EG-Richtlinie in nationales Recht umgesetzt und die Parameterwerte der Richtlinie wurden als Grenzwerte in der TrinkwV 2001 festgesetzt.

An dieser Stelle sei jedoch darauf hingewiesen, dass bei einigen Stoffen (z. b. PSM, PAKs, chlorierte Lösemitel, Mangan, Eisen, Antimon, Bromat, THM) der festgesetzte Grenzwert der Höhe nach nicht gesundheitlich begründet sondern wesentlich niedriger, für Blei dagegen (noch bis 01.12.2013) wesentlich höher ist.

4.2. WHO drinking-water quality guideline values

Das Verfahren der WHO zur Ableitung von *guideline values for drinking-water quality* bildet damit indirekt die Grundlage für die Trinkwassergrenzwerte, zumindest für die Stoffe, deren Grenzwerte auf gesundheitlich basierten Höchstkonzentrationen beruhen. Daher wird dieses Verfahren im Folgenden kurz dargestellt (siehe Kapitel 8.2 *Derivation of chemical guideline values*. In: *Guidelines for drinking-water quality*. WHO, 2008).

Tabelle 5: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von *drinking-water quality guideline value* der WHO

Kriterium	Angaben im Verfahren und Erläuterung
Zuständiges Gremium/ Organisation	WHO
Gesetzliche Grundlage	Primäres Ziel der WHO und ihrer Mitgliedsstaaten ist es: <i>all people, whatever their stage of development and their social and economic conditions, have the right to have access to an adequate supply of safe drinking water.</i>
Tätig seit	1958
Abgeleiteter Wert	<i>Guideline value for drinking-water quality</i>
Zahl der bisher abgeleiteten Werte	ca. 100
Veröffentlichung der Ableitungen	ja, online verfügbar (einschl. recht umfangreicher <i>Background documents for development of WHO Guidelines for Drinking-water Quality</i>)
Referenz für Vorgehensweise	veröffentlicht, online verfügbar
Schutzgut	Menschliche Gesundheit
Schutzziel/Schutzniveau	<i>Do not result in any significant risk to health over a life-time consumption</i>
Datenanforderungen und Erläuterung	nicht genau angegeben, einige Hinweise zur Datenqualität
Kriterien für die Auswahl von relevanten Studien zur Ableitung	
Definition Adversität	nicht angegeben
Ausgangspunkt für die Werteableitung	NOAEL/LOAEL, BMD möglich

(Point of Departure, PoD)	
Expositionspfade	Oral, bei einigen flüchtigen Parametern zusätzlich inhalativ (qualitativ)
Unterscheidung lokale-systemische Effekte	nicht angegeben
Korrektur des PoD	nicht angegeben (Fokus auf oralen Studien, möglichst mit Trinkwasser Umrechnung aus anderen Studien möglich)
Extrapolations-faktoren	
Bezeichnung	<i>uncertainty factor</i>
LOAEL zu NOAEL	nicht angegeben, aber möglich, oder enthalten im Faktor für Datenqualität/ Datenlücken
Route-to-route	nicht angegeben (Fokus auf oralen Studien)
Interspezies	1-10
Intraspezies	1-10
Zusatzfaktor für spez. Subpopulationen (z.B. Kinder)	nicht angegeben (Besonderheiten bei Kindern werden über das spezifische Expositionsszenario berücksichtigt)
Zeit (Studien-dauer)	nicht angegeben; Einzelfallbewertung
Art und Schwere des Effektes	1-10
Datenqualität/ Datenlücken	1-10 (für Stoffe mit Datenlücken und Gesamtfaktor >1000 werden <i>vorläufige</i> Werte abgeleitet)
Umgang mit Human-daten	Bevorzugt verwendet gegenüber Daten aus Tierversuchen
Umgang mit Kanze-rogenen mit/ohne Wirkschwelle	Werte werden für ein Lebenszeit-Zusatzrisiko 10^{-5} auf Basis eines mechanistischen Modells (meist LMS = linearisiertes Multistage-Modell) errechnet
Konsentierung	Expertengremium, öffentliche Kommentierung
Handlungsverbind-lichkeiten	<i>WHO-Guideline values</i> haben nur Empfehlungscharakter, sind aber sehr anerkannt und in den meisten Ländern Grundlage der Trinkwassergrenzwerte

Für welche Stoffe die WHO einen *guideline value* ableitet, richtet sich nach dem Vorkommen des Stoffs im Trinkwasser (*credible evidence of occurrence*) sowie dessen internationalen Bedeutung (*significant international concern*). Ein weiteres Kriterium ist, ob der Stoff für das *pesticide evaluation scheme (PES)* der WHO vorgesehen ist bzw. in ihm bereits enthalten ist.

Als Schutzziel wird definiert, dass der Stoff in der abgeleiteten oder errechneten Konzentration während lebenslanger Aufnahme zu keinem irgendwie bedeutsamen Risiko für die Gesundheit führen soll (*Do not result in any significant risk to health over a life-time consumption*).

Mitunter leitet die WHO auch nur *provisional guideline values* ab, z.B. wenn nur diese durch praktische Verfahren der Wasserbehandlung oder in analyti-

schen Laboren vernünftigerweise erreichbar (*reasonably achievable*) sind, ein gesundheitlicher Wert jedoch niedriger wäre. Vorläufige Werte gibt es auch für Stoffe, deren toxikologische oder gesundheitsbezogene Daten ein hohes Maß an Unsicherheit enthalten, z.B. aufgrund einer unvollständigen Datenlage.

Als Basis für die Ableitung bevorzugt die WHO Daten aus Erfahrungen beim Menschen gegenüber Daten aus Untersuchungen mit Versuchstieren. Problematisch erscheinen oft extrem hohe Dosen im Tierversuch, deren Extrapolation auf den Menschen und ihre Relevanz für die menschliche Gesundheit. Es werden möglichst nur Daten aus gut durchgeführten Studien (*well conducted*) mit Trink/Tränkwasser und klarer Dosis-Wirkungs-Beziehung verwendet.

Folgende Aspekte werden berücksichtigt, um die Qualität und Verlässlichkeit der vorhandenen Daten zu bewerten:

Studien mit oraler Gabe werden bevorzugt, welche die Reinsubstanz in einer geeigneten Dosis-Abstufung applizieren und die über eine qualitativ gute pathologische Untersuchung verfügen.

Die Datenbasis soll ausreichend breit sein, so dass alle möglicherweise relevanten toxikologischen Endpunkte auch erfasst wurden.

Die Qualität der Studien sollte generell so gut sein, dass die Daten als verlässlich angesehen werden können und z.B. Störfaktoren in epidemiologischen Studien adäquat berücksichtigt wurden.

Es sollte eine begründete Konsistenz zwischen den Studien bestehen (*reasonable consistency between studies*). Der Endpunkt und die Studie, die zur Ableitung gewählt wurde, sollen nicht im Widerspruch zur Gesamtheit der Daten und deren Beweiskraft stehen (*do not contradict the overall weight of evidence*).

Bei anorganischen Stoffen ist zu berücksichtigen, ob es Hinweise darauf gibt, in welcher Form (*speciation*) der Stoff im Trinkwasser vorliegt.

Bei epidemiologischen Studien wird geprüft, ob Expositionen aus verschiedenen Medien angemessen berücksichtigt wurden.

Bei der Ableitung werden vorhandene internationale Ansätze sorgfältig berücksichtigt. Insbesondere werden bereits bestehende Risikobewertungen in Form von EHC und CICAD betrachtet. Auf den Ergebnissen dieser Bewertungen wird aufgebaut, wenn nicht neue Daten eine Neubewertung notwendig machen. Hierbei wird jedoch die Qualität der neuen Daten kritisch überprüft, bevor sie Eingang in die neue Bewertung finden.

Sind keine internationalen Zusammenfassungen und Bewertungen vorhanden, werden Daten aus anderen Quellen für die Ableitung herangezogen, inkl. Veröffentlichungen in Zeitschriften mit einem *Peer-review*-System, solche nationale Bewertungen, die von bekanntermaßen guter Qualität sind, Informationen von Behörden und anderen interessierten Gruppen, sowie zu

einem geringeren Teil auch unveröffentlichte Firmendaten (hauptsächlich aus der Bewertung von Pflanzenschutzmitteln); in der Regel verlangt die WHO *Peer review* oder behördliche Daten, und sie verlangt für jede Beratungen in Konsentierungsgremien eine ausführliche Erklärung zu möglichen Interessenkonflikten, um Personen mit insb. kommerziellen Interessen im Zweifelsfall auszuschließen.

Für jeden zu bewertenden Stoff wird von einer federführenden Institution aus den verschiedenen Mitgliedsstaaten ein Hintergrunddokument für die Bewertung erstellt (*Background document for development of WHO guidelines for drinking-water quality*). In diesem Dokument werden die Risiken für die menschliche Gesundheit durch die Exposition über den Trinkwasserpfad abgeschätzt.

Diese Hintergrunddokumente werden dann von einer Gruppe von Koordinatoren der WHO an wissenschaftliche Institutionen und ausgewählte Experten zur Überprüfung geschickt. Die Kommentare werden berücksichtigt oder eine begründete Ablehnung mitgeteilt (siehe WHO 2009). Danach werden die Dokumente öffentlich zugänglich zur Kommentierung zur Verfügung gestellt und anschließend einem Expertengremium zur abschließenden Überarbeitung übergeben.

Für Stoffe mit und für Stoffe ohne Wirkungsschwelle werden bei der Ableitung unterschiedliche Methoden verwendet.

4.2.1. Ableitungsmethode der WHO für Stoffe mit Wirkschwelle

Für Stoffe mit Wirkungsschwelle wird der *guideline value* (GV) aus dem TDI unter Berücksichtigung einer Körpermasse von 60 kg und der Allokation eines bestimmten TDI-Anteils auf das Trinkwasser ermittelt. Die Allokation wurde in der aktuellen Version der WHO-Publikation (2008) von bis dahin 10% auf 20% erhöht. Ob und in welchem Turnus die bestehenden Werte entsprechend angepasst werden sollen, ist nicht festgelegt; vielmehr unterliegen die WHO Leitwerte einer *rolling revision*, wobei der Änderungsbedarf auf jährlichen Arbeitstreffen geprüft wird. Für einen Erwachsenen wird eine Menge von 2 l Trinkwasser pro Tag angenommen, wobei die WHO jedoch betont, dass regionale Anpassungen (insb. im Hinblick auf den klimabhängigen Trinkwasserbedarf) bei der Nutzung der GV zur Festlegung nationaler Grenzwerte notwendig sein können. In einigen Fällen berücksichtigt der *guideline value* die besondere Situation bei Kindern, wenn sie durch diesen Stoff besonders gefährdet sind. In diesem Fall werden eine Trinkwassermenge von 1 l pro Tag und eine Körpermasse von 10 kg angenommen. Wenn entwöhnte Kleinkinder, die aus der Flasche gefüttert werden, als besonders gefährdete Gruppe angesehen werden, berücksichtigt man eine Menge von 0,75 l Trinkwasser pro Tag und eine Körpermasse von 5 kg.

Der TDI-Wert wird auf Basis des sensitivsten Endpunkts in der zuverlässigsten und/oder relevantesten Studie („Basisstudie“) abgeleitet, indem man den NOAEL oder LOAEL dieser Studie durch Unsicherheitsfaktoren teilt. Der NOAEL wird hier definiert als höchste Dosis des Stoffes, die in der Basisstu-

die keinen nachweisbaren adversen Effekt mehr verursacht. Die Faktoren werden auf denjenigen NOAEL/LOAEL angewandt, dessen Effekt die höchste biologische Bedeutung besitzt (*for the response considered to be the most biologically significant*). Die Festlegung dieser Faktoren nach Anzahl und Höhe erfordert Expertenwissen und sorgfältige Berücksichtigung der vorhandenen Daten.

Für die Ableitung sind 4 Unsicherheitsfaktoren vorgesehen:

Interspezies: 1-10

Intraspezies: 1-10

Angemessenheit der Studien oder der Datenbasis: 1-10

Art und Schwere des Effektes: 1-10

In Bezug auf die Allgemeinbevölkerung wird der NOAEL aus Tierstudien normalerweise durch einen Faktor von 100 geteilt. Dieser Faktor setzt sich aus zwei Faktoren mit dem Wert 10 zusammen, je einem für die Interspezies-Unterschiede und für die Intraspezies-Unterschiede. Zusätzliche Faktoren können mit einbezogen werden, um Defizite in der Datenbasis oder die Schwere und Irreversibilität des Effektes zu berücksichtigen.

Kleinere Faktoren als 10 können verwendet werden, z.B. für Interspezies-Unterschiede, wenn sicher belegt ist, dass der Faktor von 10 größer ist als die Variabilität zwischen Versuchstier der Basisstudie und dem Menschen. „Inadäquate“ Studien oder Datenlagen informieren lediglich über einen LOAEL anstelle eines NOAEL oder entsprechen nicht einer lebenslangen Exposition. Ein Zusatzfaktor zum Schutz vor der besonderen Schwere eines Effektes kann angebracht sein, wenn kurz oberhalb des NOAEL bereits Teratogenität zu beobachten war oder der Effekt direkt mit einer möglichen kanzerogenen Wirkung verknüpft ist (*the end-point determining the NOAEL was directly related to possible carcinogenicity*). In diesem letzteren Fall wird üblicherweise ein Zusatzfaktor für kanzerogene Stoffe angewandt, wenn der *guideline value* über den TDI-Ansatz ermittelt wird und nicht über die theoretische Risiko-Extrapolations-Methode (siehe "Stoffe ohne Wirkungsschwelle"). (*In the latter case, an additional uncertainty factor was usually applied for carcinogenic compounds for which the guideline value was derived using a TDI approach rather than a theoretical risk extrapolation approach.*)

Auswahl und Höhe der Faktoren entscheiden in Form des Gesamtfaktors darüber, wie hoch oder niedrig der betreffende *guideline value* ausfällt. Bei Stoffen (*contaminants*) mit ausreichend vertrauenswürdiger Datenlage kommen zur Ableitung eines *guideline values* letztlich kleinere Gesamtfaktoren zur Anwendung als bei (den meisten) Stoffen einer weniger vertrauenswürdigen wissenschaftlichen Datenbasis und entsprechend größeren Unsicherheiten bei der Bewertung. Durch die Verwendung (sehr) unterschiedlich hoher Unsicherheitsfaktoren lassen sich die Art und Schwere der Wirkung eines Stoffes und die Qualität der Datenbasis bei der Ableitung berücksichtigen.

Bei Stoffen mit einem Gesamtfaktor >1000 wird der *guideline value* als vorläufig gekennzeichnet.

Als alternative Ansätze zur Ableitung eines TDI unter Verwendung von Unsicherheitsfaktoren auf den NOAEL sind im WHO-Dokument die *Benchmark Dose (BMD)* Methode und die Anwendung von stoffspezifischen Faktoren (*chemical-specific adjustment factors CSAF*) genannt. Beide Verfahren werden jedoch nicht weiter ausgeführt.

4.2.2. Ableitungsmethode der WHO für Stoffe ohne Wirkschwelle

Für gentoxische Kanzerogene werden *guideline values* normalerweise mithilfe eines mechanistischen Modells für die Abfolge krebsursächlicher Ereignisse errechnet. In den allermeisten Fällen wird das linearisierte Multistage-Modell verwendet. Andere Modelle wurden in einigen Fällen als geeigneter angesehen. Der *guideline value* ist diejenige Konzentration, die dem oberen Konfidenzlimit eines Lebenszeit-Zusatzrisikos von 10^{-5} entspricht (1 zusätzlicher Krebsfall pro 100.000, bei oder nach Genuss von 2 Litern Trinkwasser pro Tag während bis zu 70 Jahren). Andere Zusatzrisiken (z.B. 10^{-4} oder 10^{-6}) korrespondieren mit entsprechend erhöhten oder erniedrigten *guideline values*, z. B. nach Division eines *guideline value* durch 10 ($10^{-5} \Rightarrow 10^{-6}$) oder seiner Multiplikation mit 10 ($10^{-5} \Rightarrow 10^{-4}$), wenn diese Zusatzrisiken der betreffenden Behörde oder Regierung regulatorisch angemessener erscheinen.

4.3. Trinkwasser-Leitwerte des Umweltbundesamtes

Die sogenannten Leitwerte stellen lebenslang gesundheitlich duldbare Höchstkonzentrationen für Stoffe dar, für die kein Grenzwert festgelegt wurde, die aber trotzdem trinkwasserrelevant sind (im Trinkwasser vorkommen können und dann anlassbezogen zu bewerten sind). Wenn der Leitwert eingehalten wird, besteht hinsichtlich aller Altersgruppen der Bevölkerung, Säuglinge eingeschlossen, zu keinem Zeitpunkt Anlass zu gesundheitlicher Besorgnis [vgl. TrinkwV 2001, § 6 (1)]; die Wirkschwelle ist dann selbst in empfindlichen Personen mit hoher Wahrscheinlichkeit immer unterschritten.

Diese Leitwerte werden für Stoffe mit Wirkungsschwelle aus dem TDI errechnet. Der TDI stellt eine lebenslang gesundheitlich duldbare tägliche Körperdosis [in mg/kg bm/d] dar. Die Ableitung des TDI-Wertes folgt der Vorgehensweise, wie sie im Kapitel Boden (siehe Kapitel 3.6) dargestellt ist, unterstellt jedoch, falls nichts anderes belegbar ist, nach oraler Aufnahme identische Resorption in Mensch und Versuchstier.

Aus einem TDI-Wert ergibt sich der Leitwert unter Berücksichtigung folgender Grundannahmen: Allokation des TDI auf Trinkwasser 10% (mitunter bis 50%), tägliche Wasseraufnahme 2 l Trinkwasser pro Tag, Körpermasse 70 kg.

$$LW = TDI \times 70\text{kg} / 10 \times 2\text{l}$$

Diese Grundannahmen stehen in Übereinstimmung mit den früheren Empfehlungen der Weltgesundheitsorganisation (WHO). In ihrer aktuellsten Version schlägt die WHO als Standard 20% Allokation des TDI-Wertes auf eine tägliche Wasseraufnahme von 2 l und eine Körpermasse von 60 kg vor (siehe oben WHO *guideline values*).

Aktuelle Beispiele für vom Umweltbundesamt oder unter seiner maßgeblichen Mitwirkung abgeleitete Leitwerte sind diejenigen für Uran (Konietzka et al., 2005), eine Reihe von Nitroaromaten (Wollin & Dieter, 2005) und zwei PFT (Dieter, 2007).

Für Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe erfolgt die Ableitung der jeweiligen Leitwerte durch das BfR (BfR, 2010). Sie basieren ebenfalls auf einer 10 %igen Ausschöpfung des ADI-Wertes, einer täglichen Wasseraufnahme von 2 l und einer Körpermasse von 70 kg.

4.4. Maßnahmenwerte

Aus Leitwerten, die lebenslang gesundheitlich duldbar sind, lassen sich höhere Leitwerte für kurzfristige Exposition (LW_{KE}) errechnen. Diese sind nicht lebenslang gesundheitlich duldbar. Bei Andauern der Exposition über den dem LW_{KE} zugeordneten Zeitraum hinaus wird eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit als hinreichend wahrscheinlich angesehen, denn sie sind so hoch, dass in empfindlichen Personen eine Wirkschwelle bereits mit gleicher Wahrscheinlichkeit über- oder unterschritten sein könnte. Sie heißen deshalb nach Empfehlung des Umweltbundesamtes (und Anhörung der Trinkwasserkommission) Maßnahmenwerte, deren Überschreitung während des ihnen zugeordneten Expositionszeitraums durch geeignete Maßnahmen zu verhindern ist (Dieter & Henseling, 2003). Spätestens nach Ablauf dieses Zeitraums müssen als Ergebnis dieser Maßnahmen wieder der Grenzwert oder niedrigere Werte einhaltbar sein.

Die Interpolation des Leitwertes in den möglichen Gefahrenbereich hinein gelingt mit Hilfe von Interpolationsfaktoren. Das Verfahren, mit dem diese Interpolationsfaktoren ermittelt werden, ist vergleichbar mit dem Verfahren zur Ableitung von Prüfwerten im Bodenschutz, dort mithilfe des vollkommen analogen "Gefahrenfaktors" siehe Kapitel 3.9 für eine ausführliche Erläuterung und zur Interpolationsmethode auch Konietzka & Dieter, 1998, sowie BMU, 1999).

Anders als im Bodenschutz löst die Überschreitung eines gesundheitsbasierten Trinkwasser-Grenzwertes bis zur Höhe seines Maßnahmenwertes nach den Vorgaben der TrinkwV 2001 allerdings nicht lediglich Maßnahmen zur Überprüfung des Expositionsszenarios aus. Vielmehr wird bei den Trinkwasser-Maßnahmenwerten grundsätzlich unterstellt, dass je nach Stoff mindestens eines der oben skizzierten Szenarien für Erwachsene, Kinder und Kleinkinder immer zutrifft und deshalb auch immer Maßnahmen zu treffen sind, die erwarten lassen, dass der gesundheitsbasierte Grenzwert so bald wie möglich wieder unterschritten oder zumindest eingehalten wird.

Zusätzlich wird bei Trinkwasser auch zwischen nicht oder schwach akkumulierenden Stoffen mit Eliminations-Halbwertszeiten von $t_{1/2} \leq 3$ Jahren (Stoffgruppe A) und stark akkumulierenden Stoffen ($t_{1/2} > 3$ Jahre) unterschieden (Stoffgruppe B). Für Stoffe der Gruppe A erhält man aus dem LW den Maßnahmenwert (MW_A), in dem man ihn mit der Quadratwurzel desjenigen Anteils des Gesamtextrapolationsfaktors EF_g multipliziert, der nur die Extrapolationsfaktoren EF_h mit Humanbezug enthält, so dass der Interpolationsfaktor $IF_A = \sqrt{EF_{gh}}$.

Bei Stoffen der Gruppe B wird der doppelte Interpolationsfaktor zur Multiplikation des LW verwendet. Grundlage hierfür ist die Tatsache, dass sich bei stark akkumulierenden Stoffen das Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Ausscheidung sehr viel langsamer bei einem bestimmten Wert stabilisiert und damit auch eine mögliche innere Wirkkonzentration oder Exposition erst viel später als bei einem Stoff der Gruppe A erreicht wird.

In einer dritten Gruppe werden gentoxische Kanzerogene gesondert betrachtet (Stoffgruppe C). Für diese Stoffgruppe gibt es stoffunabhängige Interpolationsfaktoren von $IF_3 = 17$ bzw. $IF_{10} = 6$. Diese Interpolationsfaktoren wurden auf Basis der Akzeptierbarkeit eines lebenszeitlichen Zusatzrisikos für Krebs in Höhe von $ZR = 10^{-6}$ stoffspezifisch berechnet, und zwar so, dass ZR während der Gesamtlebenszeit von 70 Jahren nicht um mehr als den Faktor 5 überschritten wird, und zwar unter vorsorglicher Berücksichtigung der besonderen Empfindlichkeit der ersten 10 Lebensjahre gegenüber gentoxischen Kanzerogenen. Weitere Details zur Berechnung sind bei Dieter & Henseling (2003) zu finden. Im Gegensatz zu den Stoffen mit Wirkschwelle ist bei Stoffen ohne Wirkschwelle keine Allokation vorgesehen, da die geregelte, d. h. absichtliche und umweltoffene Allokation solcher Stoffe auf unterschiedliche Kompartimente der Umwelt regulatorisch nicht vorgesehen ist (UBA, 2003b)

Die TrinkwV 2001 unterscheidet in ihrem § 9(6-8) unterschiedlich lange Sanierungszeiträume, innerhalb derer das Trinkwasser die geforderte Qualität wieder erreicht haben muss. Grundsätzlich muss das Gesundheitsamt eine Frist von drei Jahren vorgeben und der Wasserversorger diese auch einhalten. Unter besonderen Auflagen kann das GA diese Frist aber auf maximal 3 mal 3 = 9 Jahre verlängern. Deshalb werden die oben erläuterten Maßnahmenwerte so aus dem LW errechnet, dass kein Anlass zu gesundheitlicher Besorgnis besteht, wenn sie während eines Zeitraumes von bis zu 10 Jahren nicht überschritten werden.

4.5. Gesundheitliche Orientierungswerte (GOW)

Das Umweltbundesamt entwickelte zur Bewertung von Stoffen, die zwar im Trinkwasser vorkommen können, für die es aber keinen Grenzwert nach § 6(2) TrinkwV 2001 gibt und die mangels einer ausreichenden toxikologischen Datenlage (noch) nicht oder (bislang) nur zum Teil bewertbar sind, das Konzept der gesundheitlichen Orientierungswerte (GOW) (UBA, 2003a, Dieter, 2003).

Ein GOW ist aus Sicht der Trinkwasserversorgung ein gesundheitlicher Vorsorgewert zum Schutz der menschlichen Gesundheit. Er ist stoffspezifisch und so konzipiert, dass seine Einhaltung selbst bei sehr lückenhafter bis nicht vorhandener toxikologischer Datenbasis sicherstellt, dass selbst bei lebenslanger Exposition in Höhe des GOW kein Anlass zu gesundheitlicher Besorgnis entsteht (vgl. § 6(1) TrinkwV 2001). Ferner liegt er im Sinne von „worst case“ Annahmen so niedrig, dass im Falle des Hinzukommens weiterer toxikologischer Daten (ggf. bis hin zu einem für zur Grenzwertableitung ausreichenden Datensatz) keine Reduktion des Wertes zu erwarten ist, sondern vielmehr eine Erhöhung im Sinne von „Entwarnung“. Dies schafft regulatorische Verlässlichkeit und vermeidet spätere Kommunikationsprobleme, wie sie aus der Reduktion von Grenzwerten bei neuer Datenlage vertraut sind.

Die Höhe eines GOW ist abhängig vom gesicherten aktuellen experimentell-toxikologischen oder theoretisch fundierten Wissensstand zum toxischen Potenzial des betreffenden Stoffes. Je mehr gesicherte Informationen zu ausgewählten, besonders kritischen toxischen Endpunkten fehlen, desto niedriger fällt ein GOW aus. Daraus ergeben sich sechs Bewertungsklassen. Fünf davon beziehen sich auf eine mehr oder weniger unvollständige stoffindividuelle Datenbasis, während sich die Bewertungsmethode in der sechsten Bewertungsklasse stoffübergreifend u. a. auf das TTC-Konzept bezieht. Für eine Übersicht der verschiedenen Klassen siehe Empfehlung des Umweltbundesamtes (UBA, 2003a).

Die agw (2010) gibt als Kommentar auf das Votum der Expertenkommission Programm „Reine Ruhr“ (MUNLV, 2009) zu bedenken, dass die Herangehensweise, einen GOW immer so niedrig festzulegen, „dass eine Verbesserung des toxikologischen Wissensstandes in der Regel zu einem höheren (manchmal auch zu demselben), nie jedoch zu einem niedrigeren Höchstwert führen wird“, praxisfern sei. So würde bei der Festlegung des GOW ein vielfach ungerechtfertigt hoher Sicherheitsabstand von mindestens ca. einer Zehnerpotenz eingehalten, obwohl sich ein solcher GOW später kaum noch korrigieren lasse. Dem steht entgegen, dass ein niedriger GOW einen Anreiz zur Bereitstellung der toxikologischen Daten erzeugt, sofern der Stoff einen hohen Nutzen hat und der niedrige GOW schwer einzuhalten ist.

Der gesundheitliche Orientierungswert GOW_1 ($0,1 \mu\text{g/l}$) ist ein gesundheitlicher Vorsorgewert zum Schutz vor chronischer (Human)toxizität schwach bis nicht gentoxischer (oder noch nicht entsprechend bewerteter) Stoffe bei kompletter Abwesenheit weiterer experimentell-toxikologischer Daten für diesen Stoff. Für stark gentoxische (oder i.d.R. rasch als solche bewertbare) Stoffe gilt bei kompletter Abwesenheit weiterer Daten der gesundheitliche Orientierungswert GOW_2 von $0,01 \mu\text{g/l}$ als trinkwasserhygienisch und chronisch-toxikologisch unter allen Umständen lebenslang akzeptabler Maximalwert. In Abhängigkeit von der Art eines mit Daten belegten oder nicht belegbaren Wirkungspotenzials und dessen Quantifizierung sind Gesund-

heitliche Orientierungswerte *oberhalb* des GOW_1 sind aus gesundheitlicher Sicht stufenweise zunehmend³ und gesundheitlich lebenslang hinnehmbar.

Wenn ein Stoff auf vollständiger Datenbasis bewertbar ist und auch nach Stand des Wissens bewertet wurde, wird für ihn nötigenfalls ein gesundheitlicher Leitwert (LW) abgeleitet (siehe oben Trinkwasser-Leitwerte). Er ersetzt dann einen bis dahin gegebenenfalls gültigen GOW.

4.6. Organische Materialien im Kontakt mit Trinkwasser (KTW-Materialien)

Zur trinkwasserhygienischen Bewertung von „KTW-Materialien“, also organischer Materialien, die für den Kontakt mit Trinkwasser bestimmt sind, existiert eine Leitlinie der KTW-AG⁴ von BfR und UBA (UBA, 2008). Sie ist zwar rechtlich unverbindlich, entspricht jedoch dem derzeitigen Stand von Wissenschaft und Technik.

Diese „KTW-Leitlinie“ besteht aus drei Teilen, nämlich

- den Positivlisten verwendbarer Ausgangsstoffe zur Herstellung der Werkstoffe und Materialien,
- den vorgeschriebenen Migrationstestverfahren (Prüfverfahren) und
- den nach abgeschlossener Migrationsprüfung einzuhaltenden Prüfwerten mit Grenzwertcharakter.

In den Positivlisten stehen nur humantoxikologisch bewertete Stoffe. Ihre maximal tolerierbaren Migrationsraten werden aus einem „provisorischen Trinkwasserhöchstwert für materialspezifische Stoffe (DWPLL-Wert = *Drinking Water Positive List Limit*)“ errechnet. Er entspricht 10% des stoffspezifischen *Tolerable Daily Intake* (TDI-Wert) einer 60 kg-Person in 2 Liter Trinkwasser. Der TDI-Wert seinerseits stammt entweder von der EFSA (vormals *Scientific Committee on Food* SCF der Europäischen Kommission) oder er wird vom UBA wahlweise aus Empfehlungen des BfR übernommen oder in Zusammenarbeit mit der Kunststoffkommission des BfR (jetzt BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände) abgeleitet.

Der DWPLL-Wert ist somit ein humantoxikologisch abgeleiteter Bezugspunkt zur Quantifizierung einer im Prüfsystem als akzeptabel zu bewertenden Stoffmigration zu einem in der Leitlinie näher festgelegten Zeitpunkt (spätestens Tag 10 ab Prüfbeginn). Da die Migration von Stoffen aus KTW-Materialien nach Einbau in ein reales System in der Regel weiter abklingt, wird dort ein DWPLL-Wert praktisch nie erreicht.

³ $GOW_3 = 0,3 \mu\text{g/l}$; $GOW_4 = 1,0 \mu\text{g/l}$; $GOW_5 = 3,0 \mu\text{g/l}$; $GOW_6 = 0,1 \text{ bis } 3 \mu\text{g/l}$

⁴ Gemeinsame Arbeitsgruppe der Trinkwasserkommission des BMG beim Umweltbundesamt und der BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände zur hygienischen Beurteilung von Kunststoffen und anderen nichtmetallischen Materialien im Kontakt mit Trinkwasser einschließlich der in Hausinstallationen einsetzbaren Materialien

Die Aufnahme neuer Stoffe in eine Positivliste ist beim Umweltbundesamt zu beantragen. Hierfür gelten die Vorgaben des Fragebogens der *Note for Guidance* der EFSA, insbesondere die Anforderungen in dessen Punkt 8 an die mindestens vorzulegenden humantoxikologischen Daten. Art und Umfang dieser Daten hängen ab von der Höhe der Migration des Stoffs aus seinem KTW-Material in entionisiertes Wasser. Weitere humantoxikologische Daten sind, falls vorhanden, ebenfalls vorzulegen.

5. Richtwerte für die Innenraumluft

5.1. Übersicht

Auf der Grundlage eines Mandats der Gesundheitsministerkonferenz (GMK, 1994) erarbeitet die "Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte" der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden Richtwerte für die Innenraumluft. Die Tätigkeit dieser Ad-hoc-Arbeitsgruppe stützt sich auf das Baurecht:

"§ 3 Allgemeine Anforderungen

(1) Anlagen sind so anzuordnen, zu errichten, zu ändern und instand zu halten, dass die öffentliche Sicherheit und Ordnung, insbesondere Leben, Gesundheit und die natürlichen Lebensgrundlagen, nicht gefährdet werden.

§ 13 Schutz gegen schädliche Einflüsse

(1) Bauliche Anlagen müssen so angeordnet, beschaffen und gebrauchstauglich sein, dass durch Wasser, Feuchtigkeit, pflanzliche und tierische Schädlinge sowie andere chemische, physikalische oder biologische Einflüsse Gefahren oder unzumutbare Belästigungen nicht entstehen."

Aus Sicht der Ad-hoc-Arbeitsgruppe ist eine Gesundheitsgefährdung toxikologisch mit einer adversen Wirkung bei einer (noch) üblichen Empfindlichkeit zu verknüpfen. Eine darüber hinausgehende (extreme) Empfindlichkeit einer Person soll nach der Rechtsprechung nicht berücksichtigt werden.

Darüber hinaus stützt sich die Ad-hoc-Arbeitsgruppe auch auf das Bundesimmissionsschutzgesetz, da Schadstoffbelastungen in Innenräumen auch durch das Betreiben von Anlagen in der Nachbarschaft auftreten können (z.B. durch Tetrachlorethen in der Luft von Räumen, die an chemische Reinigungen angrenzen).

Nach Bundesimmissionsschutzgesetz gilt:

"§ 5 Pflichten der Betreiber genehmigungsbedürftiger Anlagen

(1) Genehmigungsbedürftige Anlagen sind so zu errichten und zu betreiben, dass zur Gewährleistung eines hohen Schutzniveaus für die Umwelt insgesamt

1. schädliche Umwelteinwirkungen und sonstige Gefahren, erhebliche Nachteile und erhebliche Belästigungen für die Allgemeinheit und die Nachbarschaft nicht hervorgerufen werden können;

2. Vorsorge gegen schädliche Umwelteinwirkungen und sonstige Gefahren, erhebliche Nachteile und erhebliche Belästigungen getroffen wird, insbesondere durch die dem Stand der Technik entsprechenden Maßnahmen."

Grundlage für die Ableitung der Richtwerte II und I (Erläuterung siehe Kapitel 5.3) ist ein 1996 im Bundesgesundheitsblatt veröffentlichtes "Basisschema" (siehe Abbildung 1, Kapitel 5.5 bis 5.7). Bei Richtwert II besteht Handlungsbedarf, während Richtwert I das Sanierungsziel entsprechend den Richt- und Leitwerten in anderen Regularien darstellt.

Das Basisschema wird aktuell überarbeitet, es liegt aber noch keine Endfassung vor. Daher wird hier noch auf das alte Schema Bezug genommen. Allerdings wird auch auf die konkrete Vorgehensweise bei den Stoffen eingegangen, die sich seit der Erstellung des Basisschemas in einigen Punkten geändert hat.

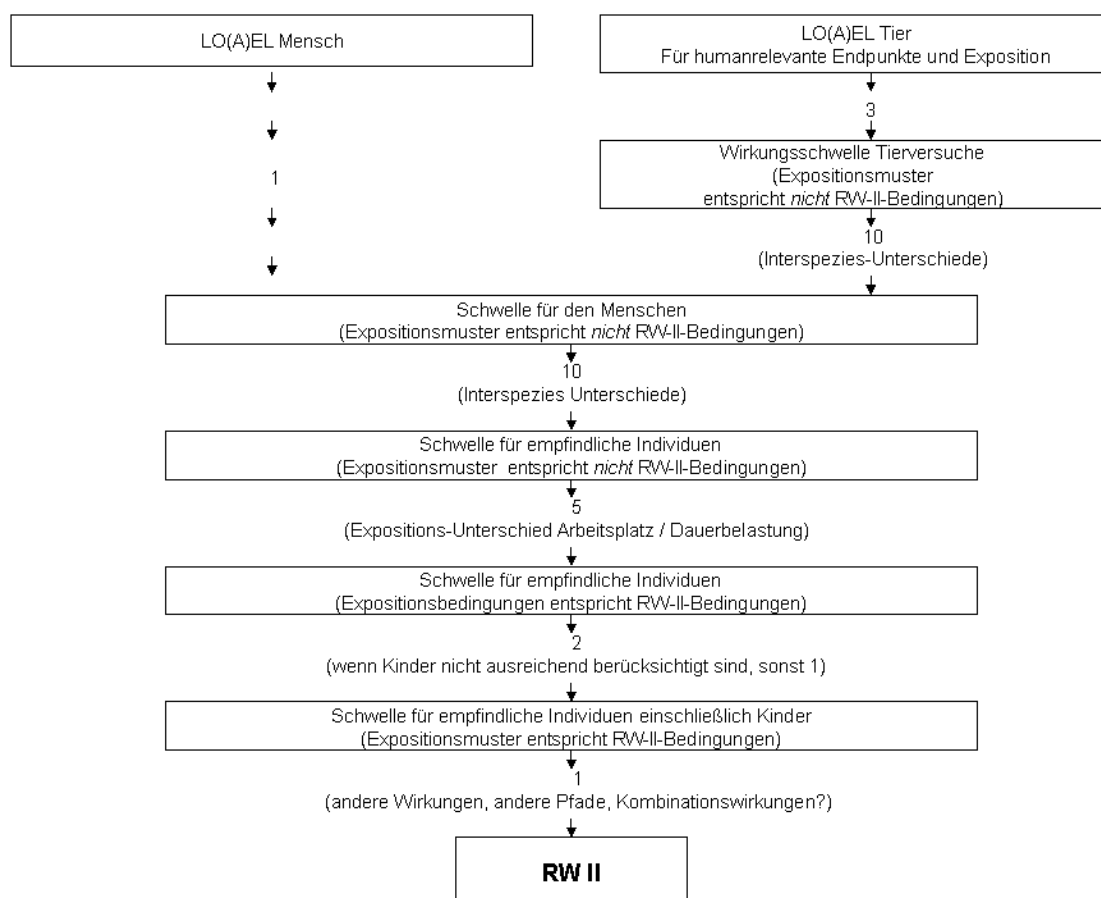


Abbildung 1: Ableitung von RW II nach dem Basisschema (Anonym 1996)

Die Vorgehensweise und die verwendeten Extrapolationsfaktoren sind in Tabelle 6 und beschrieben. Eine Übersicht über die für die Ableitung der verschiedenen Richtwerte angewendeten Extrapolationsfaktoren findet sich in Tabelle 7 (Sagunski, 2010; pers. Mitt.).

Tabelle 6: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft

Kriterium	Angaben im Verfahren und Erläuterung
Zuständiges Gremium/ Organisation	Ad-hoc-Arbeitsgruppe aus Mitgliedern der Innenraumlufthygienekommission (IRK) und der Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder (AGLMB, jetzt AOLG), "ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte"
Gesetzliche Grundlage	Baurecht, Landesbauordnung BImSchG, Emissionen aus der unmittelbaren Nachbarschaft
Tätig seit	1993
Abgeleiteter Wert	Richtwert II und Richtwert I, Kurzzeit und Langzeitwerte
Zahl der bisher abgeleiteten Werte	17
Veröffentlichung der Ableitungen	Bundesgesundheitsblatt
Referenz für Vorgehensweise	Anonym (1996) Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema. Bundesgesundheitsblatt 39 (11), 422-426
Schutzgut	Gesundheit des Menschen in Innenräumen
Schutzziel/Schutzniveau	Richtwert II: Schäden für die menschliche Gesundheit können insbesondere für empfindliche Personen bei Daueraufenthalt in den Räumen auftreten, Richtwert I: gesundheitliche Beeinträchtigung auch bei lebenslanger Exposition nicht wahrscheinlich
Datenanforderungen und Erläuterung	i.A. mindestens eine Inhalationsstudie mit wiederholter Verabreichung mit Untersuchungsumfang ähnlich wie eine Studie nach OECD Richtlinie
Kriterien für die Auswahl von relevanten Studien zur Ableitung	Nicht dokumentiert
Definition Adversität	Nicht dokumentiert
Ausgangsbasis für die Werteableitung (Point of Departure, PoD)	für RW II: LOAEC, ggf. zusätzlicher Faktor 3 bei tierexperimentellen Studien (Diskrepanz zwischen Basisschema und konkreten RW Ableitungen, Tabelle 7)
Expositionspfade	Inhalativ
Unterscheidung lokale vs. systemische Effekte	Nein
Korrektur des PoD	Studienabhängig, z.B.: $168/40$ (h/Woche h/Arbeitswoche) = 4,2, gerundet 5
Extrapolationsfaktoren	
Bezeichnung	Unsicherheits- und Umrechnungsfaktoren
LOAEL zu NOAEL	nein (siehe oben Ausgangsbasis für Werteableitung)

Route-to-route	Keine Angaben in der Referenzpublikation
Interspezies	10
Intraspezies	10, kleiner möglich, z.B. wenn Befunde bereits bei empfindlichen Personengruppen erhoben wurden
Zusatzfaktor für spez. Subpopulationen (z.B. Kinder)	Zusätzlicher Faktor von 2 zur Berücksichtigung der Physiologie bei Exposition von Kindern
Zeit (Studiendauer)	Keine laut Basisschema, Dort wird davon ausgegangen, dass entsprechende Langzeitstudien für die Grenzwertableitung herangezogen werden Tatsächlich Faktoren wie REACH (Tabelle 7)
Datenqualität/ Datenlücken	Im Basisschema nicht erwähnt Tatsächlich gelegentlich verwendet (Faktor 1,5 – 3; Tabelle 7)
Umgang mit Humandaten	Bevorzugt, bei geeigneter Datenlage
Umgang mit Kanzerogenen mit/ohne Wirkschwelle	Kanzerogene mit Wirkschwelle: RW möglich Kanzerogene ohne Wirkschwelle: kein RW
Konsentierung	Einstimmigkeit im Gremium (Ad-hoc-Arbeitsgruppe)
Handlungsverbindlichkeiten	Bei Überschreitung von RW II Sanierungsmaßnahmen, RW I ist das Sanierungsziel

5.2. Schutzziel

Schutzziel ist die Gesundheit des Menschen in Innenräumen. Gemäß Basisschema zählen zu Innenräumen: „Wohnungen mit Wohn-, Schlaf-, Bastel-, Sport- und Kellerräumen, Küchen und Badezimmern; Arbeitsräume bzw. Arbeitsplätze in Gebäuden, die nicht im Hinblick auf Luftschadstoffe arbeitsschutzrechtlichen Kontrollen unterliegen (so z.B. Büros, Verkaufsräume); öffentliche Gebäude (Krankenhäuser, Schulen, Kindergärten, Sporthallen, Bibliotheken, Gaststätten, Theater, Kinos und andere Veranstaltungsräume) sowie die Fahrgasträume von Kraftfahrzeugen und allen öffentlichen Verkehrsmitteln.“

Darüber hinaus wird im Basisschema unterschieden zwischen „Wohnräumen und Räume mit wohnähnlicher Nutzung (z.B. Kindertagesstätten) und Räumen mit nutzungsbedingt geringerer Expositionsdauer (z.B. Büroräume, Schulen usw.)“.

Die Ad-hoc-Arbeitsgruppe orientiert sich bei der Festsetzung von Richtwerten für die Innenraumluft primär an Wohn- bzw. wohnähnlichen Räumen. Entsprechend geht sie von einer Aufenthaltsdauer von 24 h aus.

5.3. RW II und RW I

Von der ad-hoc Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte werden 2 Richtwerte abgeleitet: RW II und RW.

5.3.1. RW II

Im Basisschema ist der RW II folgendermaßen definiert: “Der Richtwert II ist ein wirkungsbezogener Wert, der auf Basis der gegenwärtigen toxikologischen und epidemiologischen Kenntnisse zur Wirkschwelle eines Stoffes unter Einführung von Unsicherheitsfaktoren stützt.... Je nach Wirkungsweise des Stoffes kann der Richtwert II als Kurzzeitwert (RW II K) oder Langzeitwert (RW II L) definiert sein.“

“Entsprechend den baurechtlichen Anforderungen legt die Arbeitsgruppe bei der Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft ihr Augenmerk vorrangig auf die Ableitung eines Konzentrationswertes, der in einem Bereich liegt, in dem Schäden für die menschliche Gesundheit mit hinreichender Wahrscheinlichkeit anzunehmen sind“.

Zur Bestimmung der Wirkschwelle werden im Basisschema die folgenden Überlegungen angestellt.

“Wenn der RW II als (justitierbarer) Eingriffswert verstanden werden soll, ist es sinnvoll, vom LO(A)EL auszugehen. Dabei muss jeweils überlegt werden, ob Eintrittswahrscheinlichkeit und Schwere der möglichen Wirkung noch akzeptiert werden können, das heißt, ob LO(A)EL und Wirkungsschwelle praktisch gleichgesetzt werden können. Diese Abwägung ist prinzipiell bei Humandaten leichter möglich als bei tierexperimentell gewonnenen Daten.

Bei tierexperimentellen Daten ist der Bereich zwischen LO(A)EL und NO(A)EL wesentlich schwieriger zu beurteilen. Deshalb sollte hier bei der Ableitung von einer hypothetischen Wirkungsschwelle ausgegangen werden. Da es in fast allen Fällen unmöglich sein wird, die Wirkungsschwelle exakt zu lokalisieren, bietet sich an, sie bei dem geometrischen Mittel anzusiedeln, was bei einem in der Praxis häufig anzutreffenden Unterschied von einer Größenordnung zwischen LO(A)EL und NO(A)EL zu einem Faktor 3 (Wurzel aus 10, gerundet) führt.“

Eine Begründung, warum bei einem LOAEL aus tierexperimentellen Studien zusätzlich dieser Faktor von 3 angewendet werden soll, wird im Basisschema nicht gegeben. Der Faktor von 3 ist häufig der Abstand zwischen den zu testenden Konzentrationen in tierexperimentellen Studien. Wenn bei einer ordnungsgemäß durchgeführten Studie die niedrigste Dosierung den NOAEL darstellt und die nächst höhere Dosierung den LOAEL, führt die Anwendung dieses Faktors von 3 daher eher dazu, dass für die weitere Ableitung mit einem NO(A)EL gerechnet wird. Diese Vorgehensweise würde somit nicht mehr der ursprünglichen Intention von RW II entsprechen. Dementsprechend ist in der Leitlinie R.8 der ECHA der Faktor von 3 vorgesehen, um von einer LO(A)EL auf eine NO(A)EL zu extrapolieren. Betrachtet man

aber die Zusammenstellung der Richtwertableitungen (Tabelle 7), zeigt sich, dass dieser Faktor von 3 für die Innenraumrichtwertableitung nie angewendet wurde.

Die aus einer Überschreitung von RW II resultierenden Handlungsverbindlichkeiten sind im Basisschema wie folgt beschrieben:

“Wird der RW II erreicht bzw. überschritten, sind unverzüglich Maßnahmen zu ergreifen, da der ununterbrochene Aufenthalt in Räumen mit einer solchen Konzentration besonders für empfindliche Personen eine gesundheitliche Gefährdung darstellen kann.... Der Handlungsbedarf ist als unverzüglicher Prüfbedarf zu verstehen, z.B. im Hinblick auf Sanierungsentscheidungen zur Verringerung der Exposition. Eine Schließung der Räume kann daher notwendig sein. Die Überschreitung des Richtwertes II sollte umgehend mit einer Kontrollmessung unter üblichen Nutzungsbedingungen und – soweit möglich und sinnvoll – einer Bestimmung der internen Belastung der Raumnutzer verbunden werden.“

5.3.2. RW I

Demgegenüber beschreibt der Richtwert I (RW I) die Konzentration eines Stoffes in der Innenraumluft, bei der bei einer Einzelstoffbetrachtung nach gegenwärtigem Erkenntnisstand auch dann keine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erwarten ist, wenn ein Mensch diesem Stoff lebenslang ausgesetzt ist. Bei der Festlegung des Richtwert I ist außerdem die Geruchswahrnehmung zu berücksichtigen: der Richtwert I muss unterhalb der Geruchswahrnehmungsschwelle liegen.

Der RW I wird vom RW II durch Einführen eines zusätzlichen Faktors 10 abgeleitet. Dieser Faktor ist eine Konvention. Falls die Geruchswahrnehmungsschwelle niedriger ist, muss der RW I entsprechend angepasst werden.

Aus Vorsorgegründen sollte auch im Konzentrationsbereich zwischen den beiden Richtwerten gehandelt werden, sei es durch verändertes Nutzerverhalten (z.B. vermehrte Lüftung) oder technische und bauliche Maßnahmen. Dabei kann der RW I als Zielwert bei der Sanierung dienen.

RW I wird als Sanierungsziel beschrieben. Falls der RW I unter dem NOAEL liegt, ist somit der entsprechende Wert niedriger als etwa unter REACH abgeleitete Werte gleichen Schutzniveaus.

5.4. Kombinationswirkungen

Die aktuell abgeleiteten Richtwerte beziehen sich auf Einzelstoffe und beinhalten keine Aussage über mögliche Kombinationswirkungen verschiedener Substanzen.

Grundsätzlich sieht das Basisschema aber vor, auch Kombinationswirkungen bei der Ableitung von Richtwerten zu berücksichtigen.

Analog dem Verfahren für Stoffgemische am Arbeitsplatz können für Stoffe, die gleiche Wirkungsendpunkte haben und/oder sich in ihren Wirkungsmechanismen entsprechen, Summenrichtwerte abgeleitet werden. Gemäß Basisschema ist Voraussetzung für die Ableitung eines derartigen Summenrichtwertes „dass zumindest für einen repräsentativen Vertreter aus der jeweiligen Gruppe eine Einzelstoffbewertung vorliegt und dass Vorstellungen über die relative Toxizität der anderen Stoffe (im Vergleich zu dem bewerteten Vertreter) dieser Gruppe bestehen.“

Dementsprechend geht dieses Verfahren von einer additiven Wirkung der Bestandteile der jeweiligen Gemische aus.

5.5. Ausgangspunkt (point of departure) für die Ableitung

Für den Übergang von Arbeitsplatz-Befunden (40-Stunden-Woche) auf Dauerexposition ($7d \times 24h = 168$) wird ein Faktor von $168/40 = 4,2$, gerundet auf 5, angesetzt. Als Bedingung für diese Umrechnung wird angegeben, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehungen linear verlaufen müssen. Sie soll nicht angewendet werden, wenn während der Expositionszeit Stoffwechsel- oder Ausscheidungsvorgänge so stark beansprucht werden, dass Abweichungen von der linearen Kinetik zu erwarten sind. Darüber hinaus wird darauf hingewiesen, dass die Dauer der Erholungsphase eine Rolle spielen kann, die bei der Exposition am Arbeitsplatz oder in Tierversuchen gegeben ist, aber nicht zutrifft für Menschen, die sich ständig in einem Raum aufhalten müssen.

Daher gibt das Basisschema Raum für stoffspezifische Abweichungen.

Es werden keine Angaben gemacht, wie bei Tierversuchen zu verfahren ist. Häufig ist die Exposition in Tierversuchen 6 h, statt 8 h wie am Arbeitsplatz. Wie aus Tabelle 7 zu erkennen ist, wurde beispielsweise bei Furaldehyd analog umgerechnet und ein Faktor von 5,6 angesetzt ($168/30$).

Aus Tabelle 7 ist zu erkennen, dass im Fall von Phenol der Faktor von 4,2 auch direkt verwendet und nicht auf 5 gerundet wurde, während z.B. bei Styrol und Quecksilber mit 5 gerechnet wurde.

5.6. Expositionspfade

Entsprechend dem Schutzziel ist für die Richtwertableitung nur der inhalative Pfad relevant.

5.7. Extrapolationsfaktoren

Die Extrapolationsfaktoren werden im Basisschema ausführlich beschrieben. Eine Zusammenstellung der bei den Richtwertableitungen verwendeten Extrapolationsfaktoren findet sich in Tabelle 7, die Abweichungen gegenüber dem Basisschema sind noch einmal in Tabelle 8 zusammengefasst.

5.7.1. „Route-to-route“

Eine Pfad-zu-Pfad Extrapolation ist im Basisschema nicht erwähnt. Sie wurde jedoch vorgenommen, wenn keine Inhalationsstudien vorlagen (siehe Stoffbeispiele in Tabelle 7).

5.7.2. Interspezies

Folgendes wird zu Speziesunterschieden ausgeführt: „Speziesunterschiede für vergleichbare Endpunkte lassen sich zu einem erheblichen Teil auf Unterschiede in der Pharmakokinetik zurückführen. Insbesondere spielen dabei Unterschiede im Stoffwechsel des betrachteten Stoffes eine Rolle. Dies kann zu einer im Vergleich zum Versuchstier geringeren oder höheren Bioverfügbarkeit kritischer Metaboliten führen.“

Liegen zu diesem Punkt keine Erkenntnisse vor, trägt man dem Schutzziel konventionell mit der Annahme Rechnung, dass der Mensch zehnmal empfindlicher ist als das Versuchstier. Bei entsprechender Datenlage kann dieser Faktor größer oder kleiner als 10 sein.

Umgekehrt können auch Effekte, die für den Menschen als relevant angesehen werden, im Tierversuch nicht beobachtbar sein, z.B. subjektive Symptome oder Befindlichkeitsstörungen.

Somit wird ein Standardfaktor von 10 empfohlen. Toxikokinetik und Toxikodynamik werden nicht unterschieden. Allometrische Faktoren werden nicht angewendet.

Dies geht auch aus Tabelle 7 hervor, in der die bei den Richtwertableitungen verwendeten Extrapolationsfaktoren für die bisher abgeleiteten Richtwerte aufgeführt sind.

5.7.3. Intraspezies

Im Basisschema wird davon ausgegangen, dass genaue Kenntnisse über die Empfindlichkeit besonders empfindlicher Individuen nicht erlangt werden können. Wenn Befunde aus der Normalbevölkerung für Richtwertableitungen zugrunde gelegt werden, besteht immer noch die Möglichkeit, dass empfindliche Gruppen nicht ausreichend berücksichtigt werden. Daher wird ein Faktor von 10 für die Intraspezies-Unterschiede angewendet. Es wird aber darauf hingewiesen, dass dieser Faktor niedriger sein kann, wenn Befunde an empfindlichen Gruppen/Individuen vorliegen.

Wie die Intraspezies-Unterschiede bei Richtwerten, die aus Tierversuchen abgeleitet wurden, zu berücksichtigen sind, wird nicht explizit erwähnt. Aus Tabelle 7 geht aber hervor, dass allgemein der Faktor 10 angewendet wird.

Bei reizenden Substanzen wurde allerdings generell ein niedrigerer Intraspeziesfaktor von 5 statt dem Standard von 10 verwendet.

5.7.4. **Kinderfaktor**

Für die Berücksichtigung des höheren Atemminutenvolumens bezogen auf das Körpergewicht bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen wird im Basisschema noch ein zusätzlicher Faktor von 2, der sogenannte Kinderfaktor eingeführt. Laut Basisschema sollte er prinzipiell vorgesehen werden, "wenn Kinder in der Gruppe, auf die sich die bei der Richtwert-Ableitung zugrunde gelegten Wirkungsbefunde beziehen, nicht ausreichend vertreten waren."

5.7.5. **Zeitextrapolation**

Eine Zeitextrapolation zur Berücksichtigung der Studiendauer im Tierexperiment ist im Basisschema nicht vorgesehen. Tatsächlich wurde bei den meisten Richtwerten zusätzlich zur Umrechnung der Expositionsbedingungen im Tierversuch auf die Exposition in Innenräumen (Korrektur des PoD, 24 h statt 6 h, 7 Tage statt 5 Tage) die in der TRGS 901 vorgesehenen Extrapolationsfaktoren von subakuter auf chronische Expositionsdauer von 6 und von subchronischer auf chronischer Expositionsdauer von 2 angewendet (Tabelle 7). Sie entsprechen denjenigen der Leitlinie R.8 für die DNEL-Ableitung.

Tabelle 7: Innenraumkommission: Extrapolationsfaktoren, die bei der Ableitung von RW II verwendet wurden

Stoff(gruppe)	KMR	Studie	LOAEL [mg/m ³]	Qualität	Zeit	Interspez.	Intraspez.	Kinderfakt.	RW II [mg/m ³]	Endpunkt
Toluol	M2	Arbeitspl.	281	EU- SCOEL		5	1	10	2	3 Neurotox
Dichlormethan	K2	Human	690			16	1	10	2	2 Neurotox
Stickstoffdioxid		Kinder	0,35/0,06			1	1	1	1	0,35/0,06 pulmotox., K, L
Styrol		Arbeitspl.	34			5	1	10	2	0,3 Neurotox
Quecksilber		Arbeitspl.	0,035			5	1	10	2	0,00035 Nephrotox
Bizykl.Terpene		Arbeitspl.	450			12	1	10	2	2 Irritation
Naphthalin	K2	Tier	5			12	1	10	2	0,2 Entzündung
Aliphat.KW		Tier	4680		3	4	10	10	2	2 Entwickl.tox
Butanal/Alkanale		Tier	360		4 x 5,6		1	5	2	2 Irritation
Benzaldehyd		Arbeitspl.	5	vorläufig		3	1	5	2	0,2 Irritation
Siloxan	R2	Tier	600			5,6	2,5	5	2	4 Irritation ECHA
Furaldehyd	K2	Tier	20		6 x 5,6		1	5	2	0,06 Irritation
Butanonoxim	K2	Tier					1	5	2	Irritation
Phenol	M2	Arbeitspl.	21	ECB		4,2	1	10	2	0,3 Hämatox
Kohlenmonoxid	R1A	HBM	15			1	1	1	1	15 Kardiotox, Ang. Pect. Patienten
PCP	K1B,M2,R1B	HBM, Arbpl.	0,05		2	5	1	10	1	1 Hepatotox
TCEP	K1B,R1B	Tier, oral	63 mg/kg d		1,5	1	10	10	2 x 10	0,05 Neurotox, fehlende Entwicklungstox
PCB	K2,R1B	Tier, oral	6 pg/kg d	WHO			hum. Äquival.		2	5E-09 TEQ
Benzylalkohol		Tier, oral	800 mg/kg d		2	2	10	10	2	4 Neurotox
Limonen		Tier, oral	500 mg/kg		1,4x1,6		10	10	2	10 Hepatotox
Tetrachlorethen	K2,R2	Tier		WHO		4,2	10	10		Nephrotox
Formaldehyd	K2	Human		WHO		1	1	5		Irritation

KMR: Einstufung zur Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität

Tabelle 8: Innenraumkommission: Vergleich Basisschema und tatsächliches Vorgehen

	Basisschema	Tatsächlich angewendet
Ausgangsbasis für Richtwertableitung	LOAEC, zusätzlicher Faktor 3 bei tierexperimentellen Studien	Ja nein
Korrektur des POD	168/40 (h/Woche h/Arbeitswoche) = 4,2, gerundet 5 Keine Korrektur ausgehend von Dauer der Exposition im Tierversuch (6h Exposition entsprechend 168/30 = 5,6)	Ja für Humanstudien Ja für Tierversuche
Extrapolationsfaktoren		
-Pfad-zu-Pfad	Keine Angaben in der Referenzpublikation	Ja
-Interspezies	10	1 bei Inhalationsversuchen (ausnahmsweise 2,5 oder 10)
-Intraspezies	10, Abweichungen möglich, z.B. wenn Befunde bereits bei empfindlichen Personengruppen erhoben wurden	10 (üblicherweise) 5 (bei reizenden Substanzen) 1 (wenn Daten von empfindlicher Personengruppe oder großem Kollektiv, das empfindliche Personengruppen einschließt, vorliegen)
-Zusatzfaktor für spez. Subpopulationen (z.B. Kinder)	Zusätzlicher Faktor von 2 zur Berücksichtigung der Physiologie bei Exposition von Kindern	2 1 (wenn Daten an Kindern vorliegen)
-Zeit	Keine laut Referenzpublikation, Es wird davon ausgegangen, dass entsprechende Langzeitstudien für die Grenzwertableitung herangezogen werden	Ja, häufig verwendet, gleiche Faktoren wie bei REACH
-Datenqualität	Keine Angaben	Gelegentlich, Faktor 1,5 bis 3

5.8. Vergleich mit REACH

Folgende Unterschiede ergeben sich gegenüber REACH: Bei der Zeitextrapolation ist das Vorgehen von Stoff zu Stoff unterschiedlich und nicht standardisiert wie unter REACH. Bei der Interpeziesextrapolation fehlt der Faktor von 2,5 für toxikodynamische Unterschiede meist. Er wurde ausnahmsweise für die Ableitung eines Richtwertes für zyklische Dimethylsiloxane berücksichtigt. Der Intraspeziesfaktor wurde bei reizenden Stoffen in den Richtwertableitungen von 10 auf 5 reduziert. REACH gibt zwar Spielraum für Faktoren, allerdings wird keine Reduktion bei Reizwirkungen (bzw. lokalen Wirkungen) vorgegeben. Den Kinderfaktor von 2 der Ad-hoc-Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte gibt es bei REACH nicht. Hier wird davon ausgegangen, dass der Intraspeziesfaktor von 10 alle Unterschiede abdeckt. Im Gegensatz zu REACH wird für den Richtwert I die Geruchsschwelle berücksichtigt.

6. Störfall–Leitwerte nach dem AEGL–Konzept

6.1. Übersicht

Die Entwicklung dieses Konzepts, nach dem Werte zum Schutz des Menschen vor akuten inhalativen Einwirkungen von Stoffen aufgestellt werden, erfolgte in den USA. Dort wurde im Jahr 1986 das *National Advisory Committee for the Development of Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances* (NAC/AEGL) gegründet, um für die US-amerikanische Umweltbehörde EPA für die Notfallplanung (s. u.) Leitwerte für Gefahrstoffe abzuleiten. In den folgenden Jahren wurden unter Mitarbeit und Beteiligung des *Office of Pollution Prevention and Toxics* (OPPT) der EPA, der ATSDR sowie der *National Academy of Science* (NAS) entsprechende Methodiken erarbeitet. Einen Vorläufer zum AEGL- stellt das ERPG-Konzept dar, in dem ERPG (*Emergency Response Planning Guidelines*) abgeleitet wurden Auf Basis einer Prioritätenliste, die zunächst 85 aus einer sehr viel größeren Liste ausgewählte prioritäre Stoffe enthielt, wurde 1997 mit der Bewertung der akuten Toxizität von Gefahrstoffen nach dem AEGL-Konzept begonnen. Angestrebt wird die Bearbeitung und Erstellung von AEGL für etwa 400 - 500 Substanzen, bisher liegen für knapp 300 Stoffe Berichte und AEGL-Werte in unterschiedlichen Stadien der Bearbeitung (s. u.) vor.

Das Umweltbundesamt ist nach einem Fachgespräch im Jahr 1997 und einem Votum der damaligen Störfallkommission (SFK, jetzt aufgegangen in der „Kommission für Anlagensicherheit“) von 1998 – 2007 mit mehreren Forschungs- und Entwicklungsvorhaben an der Entwicklung von AEGL beteiligt gewesen.

Die im Folgenden beschriebenen Vorgehensweisen bei der Ableitung von AEGL-Werten sind, wenn nicht anders erwähnt, gemäß den *Standing Operating Procedures for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals* (NRC, 2001) dargestellt.

Tabelle 9: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von AEGL-Werten

Kriterium	Angaben im Verfahren und Erläuterung
Zuständiges Gremium/ Organisation	SFK (bei deutscher Beteiligung), NAC/AEGL, NAS-COT
Gesetzliche Grundlage	-
Tätig seit	1986, Stoffbewertung seit 1997
Abgeleiteter Wert	<i>Acute exposure guideline level</i> (AEGL) AEGL-1: spürbares Unwohlsein AEGL-2: irreversible oder andere schwerwiegende, lang andauernde Gesundheitseffekte oder Fähigkeit zur Flucht beeinträchtigt AEGL-3: lebensbedrohliche oder tödliche Gesundheitseffekte Zusätzlich LOA: Geruchsbelästigung
Zahl der bisher bewerteten Stoffe	ca. 270, dreistufiger Prozess: <i>proposed AEGL</i> (vom NAC/AEGL konsentiert, derzeit 12) <i>interim AEGL</i> (im weiteren Bewertungsverfahren, ca. 200) <i>final AEGL</i> (verabschiedet, ca. 60)
Veröffentlichung der Ableitungen	Aktuelle Stoffberichte (TSD) inkl. Ableitungsweg und AEGL-Werten werden auf einer Webseite der US EPA veröffentlicht: epa.gov/opptintr/aeagl , endgültig verabschiedete (<i>final</i>) TSD außerdem als Buchreihe des NRC (bisher Vol. 1 – 9)
Referenz für Vorgehensweise	<i>Standing Operating Procedures</i> (SOP) (NRC, 2001) und in den Gremien konsentierte Weiterentwicklungen
Schutzgut	Menschliche Gesundheit
Schutzziel/Schutzniveau	Schutz der menschlichen Gesundheit vor schädlichen Einwirkungen von Gefahrstoffen bei akuter inhalativer Exposition
Datenanforderungen und Erläuterungen	Stoffauswahl aufgrund von Listen des NAC/AEGL
Kriterien für die Auswahl von relevanten Studien zur Ableitung	Veröffentlichte Literatur: Datenbankrecherchen; außerdem Industriestudien und andere Quellen wie z.B. bislang unveröffentlichte Berichte
Definition Adversität	Keine Definition, jedoch Erläuterungen und Diskussion möglicher adverser Wirkungen für jedes AEGL-Niveau in den SOP
Ausgangswerte für die Ableitung (PoD)	NOAEC, BMC ₀₅ , MLE ₀₁ , LCLo oder LC ₅₀ für den jeweiligen AEGL
Expositionspfade	Inhalation
Unterscheidung lokale vs. systemische Effekte	nicht relevant, da Werte als Stoffkonzentration in Luft angegeben werden
Korrektur des PoD	Entfällt
Extrapolationsfaktoren	
Bezeichnung	<i>uncertainty factors</i> (Unsicherheitsfaktoren)
LOAEL zu NOAEL	Nein (bevorzugt Benchmark-Berechnungen, sofern möglich; außerdem Extrapolation einer LC ₀ als Bruchteil der LC ₅₀ möglich)
Route-to-route	Nur ausnahmsweise, wenn systemische Wirkungen bewertungsrelevant, dazu jedoch keine geeigneten Inhalationsdaten vorliegen.
Interspezies	Faktor von 1 - 10 (Standard: 3 oder 10), zusätzlich erwogen: <i>weight of evidence factor</i> ≤ 1
Intraspezies	Faktor von 1 – 10 (Standard: 10)
Gesonderte Betrachtung	Nein

tung der Empfindlichkeit von Kindern	
Zeit (Studiendauer)	Ja, Extrapolation über Zeitraum von 10 min – 8 Stunden mittels erweiterter Haberscher Regel $C^n \times t = k$ (n=3 als Standard beim Fehlen stoffspezifischer Daten zur Extrapolation auf kürzere Zeiten, n=1 zur Extrapolation auf längere Zeiträume)
Umgang mit Humandaten	Bevorzugt gegenüber Tierversuchsdaten, sofern von ausreichender Qualität
Umgang mit Kanzerogenen mit/ohne Wirkungsschwelle	Keine Ableitung von AEGL auf Basis von Kanzerogenität, aber Abschätzung des möglichen kanzerogenen Risikos bei Exposition in Höhe und Dauer der AEGL-Niveaus
Umgang mit Datenlücken: Modifying factor	Möglich: 1 (Standard) - 10 (in Ausnahmefällen bei unvollständiger Datenlage zur Berücksichtigung von Unsicherheiten in der Datenbasis insgesamt oder bei bekannten Unterschieden in der Toxizität strukturell ähnlicher Stoffe)
Konsentierung	SFK (nur bei Stoffberichten im Auftrag des UBA), NAC-AEGL, NAS-COT
Handlungsverbindlichkeiten	Ja (im Rahmen der 12. BlmschV)

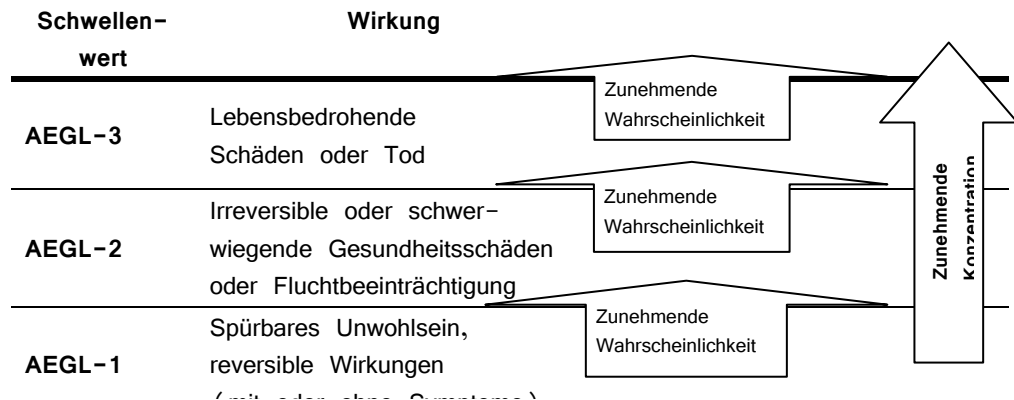
6.2. Schutzziel

AEGL-Werte (*Acute Exposure Guideline Levels*) sind Störfall-Konzentrationsleitwerte zur Ausfüllung der Störfall-Verordnung (12. BlmschV) bzw. nach Europäischem Recht der Seveso-II-Richtlinie (Richtlinie 96/82/EG). Sie dienen als Planungsunterlage für die Gefährdungsbeurteilung bei

- der sicherheitstechnischen Auslegung von Anlagen,
- der betrieblichen Alarm- und Gefahrenabwehrplanung und
- der Katastrophenschutzplanung einschließlich des Schutzes von Ersthelfern am Unfallort.

Ziel ist der Schutz der menschlichen Gesundheit vor schädlichen Einwirkungen von Gefahrstoffen bei akuter (einmaliger) direkter Exposition über die Luft.

AEGL-Werte stellen gesundheitsbezogene Schwellenwerte für die Exposition der Allgemeinbevölkerung dar. Es handelt sich um toxikologisch begründete Konzentrationswerte, die für 5 unterschiedlich lange Expositionszeiten von 10 min, 30 min, 1 h, 4 h und 8 h abgeleitet werden. In den jeweiligen Zeiträumen sollen die betreffenden AEGL-Werte nicht überschritten werden. Für jede diese Zeiten werden, sofern die Datenlage dies ermöglicht, jeweils drei AEGL-Werte abgeleitet, die unterschiedliche Schweregrade der Effekte voneinander abgrenzen (SFK, 1999):



AEGL-1 ist die luftgetragene Stoff-Konzentration (ausgedrückt in ppm oder mg/m³), bei deren Überschreiten die allgemeine Bevölkerung ein spürbares Unwohlsein erleiden kann. Luftgetragene Stoff-Konzentrationen unterhalb des AEGL-1-Wertes bedeuten Expositionshöhen, die leichte Geruchs-, Geschmacks- oder andere sensorische Reizungen hervorrufen können.

AEGL-2 ist die luftgetragene Stoff-Konzentration (ausgedrückt in ppm oder mg/m³), bei deren Überschreiten die allgemeine Bevölkerung irreversible oder andere schwerwiegende, lang andauernde Gesundheitseffekte erleiden kann oder bei denen die Fähigkeit zur Flucht beeinträchtigt sein kann. Luftgetragene Stoff-Konzentrationen unterhalb des AEGL-2- aber oberhalb des AEGL-1-Wertes bedeuten Expositionshöhen, die spürbares Unwohlsein hervorrufen können.

AEGL-3 ist die luftgetragene Stoff-Konzentration (ausgedrückt in ppm oder mg/m³), bei deren Überschreiten die allgemeine Bevölkerung lebensbedrohliche oder tödliche Gesundheitseffekte erleiden kann. Luftgetragene Stoff-Konzentrationen unterhalb des AEGL-3- aber oberhalb des AEGL-2-Wertes bedeuten Expositionshöhen, die irreversible oder andere schwerwiegende, lang andauernde Gesundheitseffekte hervorrufen oder die Fähigkeit zur Flucht beeinträchtigen können.

Maximal werden somit für 3 Schutzniveaus je 5 nach Dauer der Exposition gestaffelte Werte ausgewiesen (siehe als Beispiel Tabelle 20 im Anhang). Es ist jedoch nicht zwingend erforderlich, dass für einen Stoff für alle AEGL-Niveaus und alle Zeiträume Werte ausgewiesen werden. So kann bei unzureichender oder widersprüchlicher Datengrundlage von vornherein auf die Ableitung von Werten verzichtet werden. In Fällen, in denen sich ein zu geringer Sicherheitsabstand zwischen zwei AEGL-Niveaus ergibt, kann darauf verzichtet werden, für das geringere Effektniveau AEGL-Werte auszuweisen.

Zusätzlich wird, sofern möglich, zu den drei AEGL-Niveaus ein so genannter **Level of Distinct Odor Awareness (LOA)** abgeleitet (van Doorn et al., 2002). Dieser stellt die Konzentration dar, bei deren Überschreitung davon ausgegangen wird, dass mehr als die Hälfte der exponierten Bevölkerung zumindest eine deutliche und etwa 10 % eine starke Geruchswahrnehmung verspüren werden. Der LOA soll Notfallplanern einen Anhaltspunkt dafür liefern, dass die Exposition von der Öffentlichkeit infolge der Geruchswahrnehmung registriert wird. Ein LOA unterhalb des AEGL-1 weist daraufhin, dass mit Geruchswahrnehmungen und dadurch bedingten Reak-

tionen gerechnet werden muss, auch wenn noch keine als toxikologisch relevant erachteten Wirkungen auftreten. Der LOA wurde erst später im Laufe des AEGL-Programms eingeführt und ist somit bei älteren Stoffbewertungen nicht abgeleitet. Ein LOA kann nicht für alle Stoffe angegeben oder berechnet werden. Bei zahlreichen Stoffen fehlen verlässliche Daten zur Geruchsschwelle; andere Stoffe sind geruchlos oder der Geruch des Stoffs verändert sich an der Luft infolge chemischer Reaktionen.

Nach der oben genannten deutschen Definition sollen *alle* Personen in der exponierten Bevölkerung durch die jeweiligen AEGL geschützt werden. Diese Definition unterscheidet sich in diesem Punkt von der in den USA vorgenommenen: Dort wurde ursprünglich in den *Standing Operating Procedures for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals* (NAS, 2001) als zu schützende Bevölkerungsgruppe die "...general population, including 'susceptible' but excluding 'hypersusceptible' individuals..." genannt und damit überempfindliche Personen ausgenommen. In den neuesten US-amerikanischen AEGL-Ableitungen wird ausgeführt, dass AEGL-Werte Schwellenwerte für die Allgemeinbevölkerung darstellen, einschließlich empfindlicher Bevölkerungsteile wie Kleinkinder, Kinder, Ältere, Asthmapatienten oder Personen mit anderen Erkrankungen, zugleich aber darauf hingewiesen, dass Einzelpersonen, die eine idiosynkratische Empfindlichkeit zeigen, möglicherweise auch unterhalb der jeweiligen AEGL-Werte Reaktionen zeigen können.

6.3. Datenbasis

Für die Ableitung sind die gesamte verfügbare Information zur akuten inhalativen Toxizität zu bewerten und daraus die entsprechenden Eckdaten (NOAEC, LOAEC, BMD) abzuleiten. Es werden sowohl Daten aus Untersuchungen am Menschen wie auch tierexperimentelle Befunde herangezogen. Berücksichtigt werden auch akute Wirkungen, die in Studien mit wiederholter Exposition erhoben werden. Befunde nach wiederholter Exposition können auf Basis von Einzelfallentscheidungen herangezogen werden, wenn die Daten zur akuten Toxizität allein keine hinreichend verlässliche Datenbasis bilden. Ergänzend können außerdem Daten zu strukturverwandten Stoffen aus Struktur-Wirkungs-Beziehungen herangezogen werden.

Die verwendeten Daten können aus unterschiedlichen Quellen stammen: aus veröffentlichten Arbeiten, die mittels Datenbankrecherchen ermittelt werden, sowie aus Industriestudien und anderen Quellen (z.B. unveröffentlichte Forschungsberichte). Als Schlüsselstudien ("key studies") zur Wertableitung werden nur die jeweiligen Originalstudien akzeptiert, dies gilt auch für alle wichtigen Studien und Daten, die zur Stützung der Ableitung herangezogen werden.

Viele bewertungsrelevante tierexperimentelle Studien zur akuten Toxizität von Stoffen sind älteren Datums und können somit nicht die Kriterien heutiger Richtlinien (US EPA, OECD) erfüllen. Sofern diese Studien oder relevante Teile davon wissenschaftlich valide Methoden verwenden sowie adäquat und nachvollziehbar beschrieben sind, können sie in der Bewertung berücksichtigt werden.

6.4. Ausgangswerte für die Ableitung der Werte

Die SOP (NRC 2001) führen für die Ableitung der jeweiligen AEGL-Niveaus beispielhaft folgende Wirkungen an:

- AEGL-1: leichte sensorische Reizung, asymptomatische oder nicht-sensorische Wirkungen wie etwa die Bildung von Methämoglobin (22 % MHB), veränderte Lungenfunktionswerte (vorübergehend und klinisch nicht bedeutsam, bei empfindlichen Personen) sowie geruchliche Wahrnehmung,
- AEGL-2: ausgeprägte Augen- und/oder Atemwegreizung, Atembeschwerden, Lungenfunktionsänderungen, Auslösen von Asthmaanfällen, histopathologische Veränderungen der Atemwege oder anderer Organe, leichte narkotische Wirkungen, stärkere, physiologisch relevante Methämoglobinbildung (40 % MHB),
- AEGL-3: Tod, lebensbedrohliche Bildung von Methämoglobin (> 70 %), stark verminderter Hämatokrit, schwere pathologische Schäden des Atemtrakts, kardiale Veränderungen.

Als Ausgangswerte für die Ableitung der AEGL-Werte dient im Allgemeinen die höchste Konzentration, bei der eine für das betreffende AEGL-Niveau relevante Wirkung noch nicht auftrat (NOAEC). Die Verlässlichkeit einer Studie wird höher bewertet, wenn sowohl ein NOAEC wie ein LOAEC ermittelt wurden.

Voraussetzung dafür, dass die in den Studien angegebenen Konzentrationen als Ausgangswerte verwendet werden, ist, dass die Konzentrationen analytisch bestimmt wurden und nicht nur nominale Werte darstellen.

Insbesondere bei der Betrachtung letaler Wirkungen wird empfohlen, nach Möglichkeit nach dem Benchmarkverfahren vorzugehen, da dabei im Unterschied zum NOAEC/LOAEC-Ansatz Daten der gesamten Konzentrations-Wirkungs-Beziehung in die Berechnung eingehen. In einer Auswertung von tierexperimentellen Daten zur Letalität bei inhalativer Aufnahme von 120 Stoffen ergab sich ein mittleres Verhältnis der NOAEC:BMC₀₅ von 1,19. Im Allgemeinen soll daher die Konzentration BMC₀₅ zur Bewertung herangezogen werden, d.h. das untere 95 % Konfidenzintervall der Exposition, die erforderlich ist, um eine Reaktion von 5 % bei der Exposition gegenüber dem betreffenden Stoff hervorzurufen.

Zusätzlich soll auch die MLE₀₁ (*Maximum Likelihood Estimate* für das 1 %-Niveau) berechnet und zu Vergleichszwecken berücksichtigt werden. Die MLE-Methode wurde in früheren Abschätzungen der akuten letalen Toxizität verwendet und liefert im Allgemeinen Werte für den MLE₀₁, die nahe an dem des BMC₀₅ liegen.

Bei der Betrachtung nicht-letaler Wirkungen, d.h. insbesondere bei der Ableitung von AEGL-1 und AEGL-2-Werten, ist anhand von Einzelfallbetrachtungen zu ermitteln, ob die Anwendung des Benchmarkverfahrens möglich ist.

6.5. Expositionspfade

AEGL werden ausschließlich zur Bewertung der inhalativen Exposition mit gasförmigen oder als Aerosol vorliegenden Schadstoffen abgeleitet, nicht für orale oder dermale Exposition.

6.6. Extrapolationsfaktoren

Die Faktoren zur Extrapolation tierexperimenteller Daten auf den Menschen und zur Berücksichtigung der intraspezifischen Variabilität werden im AEGL-Konzept als **uncertainty factors** (UF, Unsicherheitsfaktoren) bezeichnet. Zusätzlich kann ein *modifying factor* angesetzt werden (siehe 6.9).

6.6.1. LOAEL zu NOAEL

Die Ableitung von Werten basiert auf den ermittelten NOAEC für das jeweilige betrachtete AEGL-Niveau. Eine Extrapolation von einem LOAEC auf den betreffenden NOAEC wird in den SOP (NRC, 2001) nicht ausdrücklich vorgesehen. Möglich ist aber, bei unzureichender Datenlage die Werte eines AEGL-Niveaus als Bruchteil des nächst höheren Niveaus auszuweisen. Dies wird insbesondere für den AEGL-2 näher ausgeführt. In ähnlicher Weise ist es möglich, zur Ableitung eines AEGL-3 von einem Bruchteil eines LC₅₀ auszugehen, sofern keine anderen Daten zur Letalität vorliegen und zugleich zusätzliche Daten eine hinreichend verlässliche Abschätzung auf diesem Wege zulassen. In den wenigen Fällen, in denen ein solches Vorgehen erwogen wurde, bestand eine steile Konzentrations-Wirkungs-Beziehung, sodass ein Faktor von 3 zur Extrapolation vom LC₅₀ auf eine nicht-letale Konzentration diskutiert wurde.

6.6.2. Pfad-zu-Pfad-Übertragung

Da AEGL zur Bewertung der inhalativen Exposition abgeleitet, sind Angaben über lokale Wirkungen in den Atemwegen unverzichtbar. Derartige Wirkungen können praktisch nur in Studien mit inhalativer Exposition erkannt werden. Aus diesem Grund basiert die Ableitung von AEGL-Werten nahezu ausschließlich auf Inhalationsstudien. Nur in solchen Fällen, in denen systemische Wirkungen ableitungsrelevant sind und ein First-pass-effect in der Leber nicht von Bedeutung ist, können ausnahmsweise Untersuchungen mit oraler Verabreichung in Betracht gezogen werden. Eine derartiges Vorgehen wurde z. B. bei der Ableitung von AEGL-Werten für Methanol diskutiert. Ohne wissenschaftlich fundierte Daten zur Inhalationstoxizität wird jedoch keine Ableitung vorgenommen.

6.6.3. Interspezies und weight of evidence

Die SOP (NRC, 2001) geben Richtlinien, nach denen die zur Ableitung des AEGL-Werts am besten geeignete Tierart ausgewählt wird und welcher Interspeziesfaktor in die Ableitung eingeht. Generell liegt der Interspeziesfaktor zwischen 1 und 10.

Wurden nicht Daten der empfindlichsten Tierart herangezogen, ist die Wirkungsweise nicht bekannt, liegen zu wenige Daten zur Interspeziesvariabili-

tät vor, oder sind merkliche Interspeziesunterschiede in Metabolismus oder Physiologie wahrscheinlich, wird ein Faktor von 10 angesetzt. Dies gilt auch bei einer hohen Variabilität zwischen verschiedenen Arten oder Stämmen einer Art, wenn die Daten eine höhere Empfindlichkeit des Menschen im Vergleich zu Versuchstierarten nahe legen oder die Datenlage über den Stoff und dessen Wirkungsweise unzureichend ist.

Weisen die vorliegenden Daten an mehreren Arten auf eine geringere Interspeziesvariabilität hin, dienen Daten der empfindlichsten Tierart zur Ableitung oder werden Daten einer Tierart herangezogen, deren biologische Reaktion auf die Noxe eine starke Verwandtschaft zu der des Menschen erkennen lässt, so ist im Regelfall ein Interspeziesfaktor von 3 anzusetzen. Dies gilt auch, wenn die Wirkungsweise bekannt ist und Hinweise darauf vorliegen, dass diese keine signifikanten interspezifischen Unterschiede aufweist.

In Fällen, in denen die Ableitung auf einem NOAEC für eine Tierart basiert, der deutlich niedriger liegt als bei anderen Arten, oder die Annahme gut begründet ist, dass die betreffende Tierart so empfindlich wie der Mensch oder empfindlicher reagiert, kann ein Faktor von 1 verwendet werden.

Wird ein AEGL-Wert mangels geeigneter Daten zur akuten Exposition aus Studien mit wiederholter Verabreichung abgeleitet, ist unter Berücksichtigung zusätzlicher Daten zur Toxikokinetik und zur Art des Effekts zu beurteilen, ob der Faktor reduziert werden kann.

Führt ein Interspeziesfaktor von 10 bei der Ableitung eines AEGL-3 oder AEGL-2 zu einer Konzentration, die von Menschen bekanntermaßen ohne adverse Wirkungen toleriert wird, so ist der Faktor auf 3 oder 1 zu reduzieren.

Da die "*uncertainty factors*" des NAC/AEGL als Faktoren betrachtet werden, die die Unsicherheit in der Bewertung widerspiegeln, ist eine Reduktion auf einen Faktor < 1 nicht möglich. Bei der Bewertung einiger Stoffe hat sich aber gezeigt, dass unter Berücksichtigung toxikokinetischer Aspekte PBPK-Modelle begründete Hinweise dafür liefern, dass Menschen aus toxikokinetischen Gründen weniger empfindlicher reagieren als die Versuchstiere, deren Reaktionen zur Ableitung der AEGL-Werte herangezogen wurden. In solchen Fällen wird erwogen, einen zusätzlichen *adjustment factor* anzuwenden, der als ***weight-of-evidence factor*** (WOEF) bezeichnet wird. Dieser Faktor ist kleiner als 1 (z.B. 0,3 bei der derzeit laufenden Bewertung von Chloroform; NAC/AEGL 2009). Er dient somit letztendlich dazu, den Bereich der Interspeziesextrapolation unter den Wert 1 hinaus erweitern zu können.

6.6.4. Intraspezies

Die Diskussion um die Höhe des Intraspeziesfaktors und der Schutz besonders empfindlicher Personen oder -gruppen wird in den SOP umfangreich behandelt. Es wird dargelegt, dass empfindliche Teilpopulationen der Allgemeinbevölkerung in das Schutzniveau der betreffenden AEGL-Werte einbezogen sein sollen. Dazu zählen Kleinkinder, Kinder, Ältere, Asthmakranke,

Schwangere und Föten ebenso wie Personen mit bereits bestehenden Leiden, Erkrankungen oder Stoffwechselstörungen, z.B. der Lunge, Niere oder Leber, des Herz-Kreislauf- oder des Immunsystems. Andererseits wird ausgeführt, dass ein sehr kleiner Teil der Bevölkerung eine besonders hohe idiosynkratischer Empfindlichkeit (*hypersusceptible individuals*) aufweisen kann, die außerhalb der Variabilität der Allgemeinbevölkerung und deren empfindlicher Teilpopulationen liegt. Als Beispiele werden Personen genannt, die zum Zeitpunkt der Chemikalieneinwirkung zufällig bereits einen schweren Asthmaanfall hatten oder zu einem früheren Zeitpunkt bereits eine ausgeprägte Atemwegsensibilisierung gegenüber der betreffenden Substanz entwickelt hatten.

Als Standardfaktor, wenn keine oder widersprüchliche Daten vorliegen, der Wirkungsmechanismus nicht bekannt ist, oder wenn Daten dafür sprechen, dass eine Teilpopulation eine im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung höhere Empfindlichkeit aufweist, wird ein Intraspeziesfaktor von 10 angesetzt. Davon ausgehend, ist in einer Einzelfallbetrachtung zu prüfen, ob verlässliche stoffspezifische Daten vorliegen, die es zulassen, diesen Faktor auf 3 oder sogar auf 1 zu reduzieren. Im Einzelnen werden folgende Fälle aufgeführt:

- Die toxische Wirkung wird als weniger schwer bewertet, als es dem Effektniveau des betreffenden AEGL entspricht;
- die Daten stammen aus einer Humanstudie an Personen, die bereits eine Teilpopulation mit höherer Empfindlichkeit repräsentiert;
- der Wirkungsmechanismus oder die Wirkungsweise legt nahe, dass die Reaktion unterschiedlicher Teilpopulationen auf den betreffenden Stoff keine Unterschiede aufweist. Typischerweise beinhaltet eine solche Reaktion einen direkten Wirkungsmechanismus, bei dem metabolische oder physiologische Unterschiede keine wesentliche Rolle spielen. Auch eine sehr steile Konzentrations-Wirkungs-Beziehung kann ein Hinweis auf eine geringe Variabilität innerhalb der Population sein.

Stehen der oder die unter Berücksichtigung des gewählten Intraspezies- (und Interspezies-)faktors abgeleiteten AEGL-Werte im Widerspruch zu Befunden anderer stoffspezifischer Informationen aus stützenden Untersuchungen, so ist in einem *weight of evidence approach* zu prüfen, ob die verwendeten Faktoren unangemessen und die AEGL-Werte zu revidieren sind.

6.6.5. Zeitextrapolation

AEGL-Werte werden für Expositionszeiträume von 10 min, 30 min, 1 h, 4 h und 8 h abgeleitet. In tierexperimentellen und in Humanstudien werden jedoch oft andere Expositionszeiten verwendet, die darüber hinaus kaum den gesamten Zeitraum abdecken. Aus diesem Grund ist für die betrachteten Endpunkte, ausgehend von den vorhandenen Daten zur Einwirkungszeit und -konzentration, in aller Regel eine Extrapolation von Zeit und Konzentration für die AEGL-spezifischen Expositionszeiträume erforderlich.

Die Zeitextrapolation stellt den letzten Schritt bei der Ableitung von AEGL-Werten dar, nachdem Inter- und Intraspeziesfaktoren und ggf. ein "*modifying factor*" auf den Ausgangswert der Ableitung angewendet wurden.

Die Beziehung zwischen Konzentration und Zeit ist für jede chemische Substanz eine Funktion aus ihren physikalischen und chemischen Eigenschaften und ihrer toxischen Wirkung. Eine der ersten Ansätze zur Quantifizierung dieser Beziehung stellt die Habersche Regel (Haber, 1924) dar, nach der bei gegebener Wirkung das Produkt aus Zeit t und Konzentration c eine stoffspezifische kumulative Expositionskonstante k darstellt ($C \times t = k$). Nach dieser Regel besteht also gleichermaßen eine Abhängigkeit der Wirkung von Zeit wie von der Konzentration. Spätere Untersuchungen zur akuten letalen Toxizität (LC_{50}) zahlreicher Chemikalien zeigten, dass in vielen Fällen der Zusammenhang besser durch eine Exponentialbeziehung der Form $C^n \times t = k$ beschrieben werden kann, wobei n in den meisten Fällen im Bereich von 0,8 – 3,5 liegt, typischerweise zwischen 1 und 3 (ten Berge et al., 1986). Dieser Ansatz wurde auch in den SOP (NRC, 2001) zur Ableitung von AEGL-Werten aufgegriffen.

Sofern für den jeweiligen betrachteten AEGL-relevanten Endpunkt (z.B. Mortalität) substanzspezifische Daten für alle AEGL-relevanten Expositionszeiträume vorliegen, können diese empirisch ermittelten Daten unmittelbar zur Ableitung herangezogen werden. Liegen substanzspezifische Daten für mehrere Expositionszeiträume vor (unter Umständen aus unterschiedlichen Studien), die aber nicht denen der AEGL-Werte entsprechen, wird aus diesen Daten der stoff- (und endpunkt-)spezifische Exponent " n " ermittelt und zur Berechnung der AEGL-Werte für die betreffenden Expositionszeiträume verwendet.

Liegt nur ein Wert für einen Endpunkt zu einem einzelnen Zeitpunkt vor, so erfolgt ausgehend von diesem eine Zeitextrapolation nach der genannten Exponentialgleichung mithilfe von Standardfaktoren: Dabei wird zur Extrapolation von kürzere auf längere Zeiträume als dem experimentell verwendeten ein Standardfaktor von 1, zur Extrapolation auf kürzere Zeiträume ein Faktor von 3 verwendet. Die stellt eine konservative Vorgehensweise dar. Auf eine Extrapolation von Daten mit 4- oder 8-stündiger Exposition auf 10 min wird verzichtet, da dies als zu unsicher angesehen wird. In diesen Fällen wird der Wert für 10 min dem für 30 min gleichgesetzt.

Nach den Vorgaben der SOP (NRC, 2001) ist es auch möglich, zur Zeitextrapolation auf die Konzentrations-Zeit-Beziehung für strukturverwandte Stoffe zurückzugreifen.

Die so ermittelten Konzentrationen werden anschließend durch einen Vergleich mit unterstützenden Befunden auf ihre Plausibilität hin überprüft und ggf. durch Modifikation des Exponenten angepasst. Liegen keine derartigen Befunde vor, werden die mithilfe der Standardfaktoren berechneten Werte für die jeweiligen AEGL-Zeiträume beibehalten.

Sofern die Daten und die Wirkungsweise des Stoffs beim Menschen nahe legen, dass die Wirkung des Stoffs nicht von der Einwirkungszeit (im Zeit-

raum 10 min – 8 h) abhängt, werden die AEGL-Werte zeitunabhängig für alle Expositionszeiträume in gleicher Höhe festgelegt.

6.7. Umgang mit Humandaten

Grundsätzlich wird Befunden an Menschen die höchste Relevanz zuerkannt. Für die Ableitung von AEGL-Werten können Humandaten somit ebenso wie tierexperimentelle Daten als Schlüsselstudien oder als stützende Untersuchungen herangezogen werden. Dies gilt sowohl für kontrollierte toxikologische Untersuchungen an freiwilligen Probanden wie für Fallberichte oder epidemiologische Studien. Voraussetzung dafür, dass diese Studien verwendet werden, ist allerdings, dass sie ethischen Standards genügen.

6.8. Umgang mit Kanzerogenen ohne Wirkschwelle

Auch Stoffe mit nachgewiesener oder (meist aufgrund von Tierversuchsdaten) wahrscheinlicher humankanzerogener Wirkung werden im Rahmen des AEGL bewertet. Maßgeblich für die Ableitung sind dabei aber – wie den bei anderen bewerteten Stoffen auch – die nicht-kanzerogenen Wirkungen bei einmaliger Exposition. Bei Kanzerogenen mit quantitativen Daten zur kanzerogenen Potenz (in der Regel Unit Risks) wird in einem formalisierten Verfahren berechnet, bei welcher Konzentration bei 8 h dauernder Einwirkung eine als relevant definierte, berechnete Wahrscheinlichkeit für Tumorerkrankungen besteht. Als akzeptables Krebsrisiko wird dabei ein Risiko im Bereich von 10^{-6} bis 10^{-4} angeführt. Die so berechnete Konzentration bzw. Konzentrationen werden den AEGL-Werten gegenübergestellt. Auf die erheblichen Unsicherheiten einer derartigen Extrapolation auf solch kurze Zeiträume wird wiederholt hingewiesen. Weiterhin wird ausgeführt, dass bei Störfällen typischerweise etwa 1000 – 5000 Personen betroffen sind. Mit einem akzeptablen Risiko von 10^{-6} bis 10^{-4} nähert sich für einen Personenkreis dieser Größenordnung das Krebsrisiko, vorausgesetzt, es kann eine glaubwürdige Abschätzung vorgenommen werden, dem Wert Null (NRC, 2001). Die tatsächliche Anwendung eines Werts, der auf einem derartigen Risiko basiert, in einem Störfallkonzept wird als problematisch angesehen, nicht zuletzt deshalb, weil das Risiko von Evakuierungs- und anderen Maßnahmen selbst mit Risiken für Gesundheit und Leben verbunden sein kann, die größer sind als das Risiko infolge der Kurzzeit-Exposition gegenüber einem Kanzerogen.

Aus den genannten Gründen wird die Ableitung von AEGL auf Basis von kanzerogenen Wirkungen nicht als gerechtfertigt angesehen. Es werden jedoch Konzentrationen zu Krebsrisiken (10^{-6} , 10^{-5} und 10^{-4}) ausgewiesen und ggf. berechnet, um Notfallplaner und die Öffentlichkeit über diese Risiken zu informieren.

Als Standardmodell wird das linearisierte Multistage-Modell (LMS) angeführt, wenn Krebsrisiken bei Kurzzeitexposition aus Kanzerogenitätsstudien mit Lebenszeitexposition abgeschätzt werden sollen. Da AEGL-Werte für Men-

schen aller Altersgruppen gelten, soll das maximale Risiko für Kleinkinder als Maß der Abschätzung dienen. Kleinkinder werden als empfindlichste Gruppe angesehen, da bei ihnen noch praktisch die Gesamtlebensdauer eines Menschen die Möglichkeit für die weiteren Schritte im Kanzerogenese-prozess besteht. Daher wird, ausgehend von Überlegungen zum mathematischen Hintergrund des LMS (das mit maximal 6 Schritten den Prozess der Kanzerogenese modelliert), die in der Lebenszeitstudie eingesetzte Konzentration durch den Faktor 6 dividiert.

6.9. Umgang mit Datenlücken

Ergänzend zu den als Unsicherheitsfaktoren bezeichneten Faktoren zur Interspezies-, Intraspezies- und Zeitextrapolation kann in Einzelfällen bei Stoffen mit unvollständiger Datenlage zusätzlich ein *modifying factor* verwendet werden (der somit einem zusätzlichen „Sicherheitsfaktor“ im Sinne von Konietzka & Schneider (2004) entspricht). Dieser „spiegelt eine fachgerechte Beurteilung der gesamten für die betreffende Substanz verfügbaren Datenbasis wider“ (SOP, 2001). Standardmäßig liegt dieser Faktor bei 1, er kann bis maximal 10 erhöht werden.

6.10. Konsentierung

Die Datenlage zu jedem Stoff wird in Stoffberichten (TSD: *Technical Support Documents*) dokumentiert, in denen am Ende des Berichts eine kurze Zusammenfassung der AEGL-Ableitung gegeben wird (für ein Beispiel siehe in Kapitel 14.3 im Anhang).

Die Entwicklung von AEGL-Werten erfolgt in einem vierstufigen Prozess, der sich über mehrere Jahre hinziehen kann (Anzahl der bearbeiteten Stoffe, Stand 9/2010; siehe US EPA, 2010):

- „Draft“-Status (vor erster Offenlegung im NAC-AEGL, Anzahl nicht berichtet)
- „Proposed“-Status (12 Stoffe)
- „Interim“-Status (200 Stoffe)
- „Final“-Status (60 Stoffe).

Darüber hinaus besteht ein „Holding Status“ für etwa 50 Stoffe, bei denen eine Ableitung von AEGL angestrebt wird, die Datenlage aber derzeit unzureichend ist.

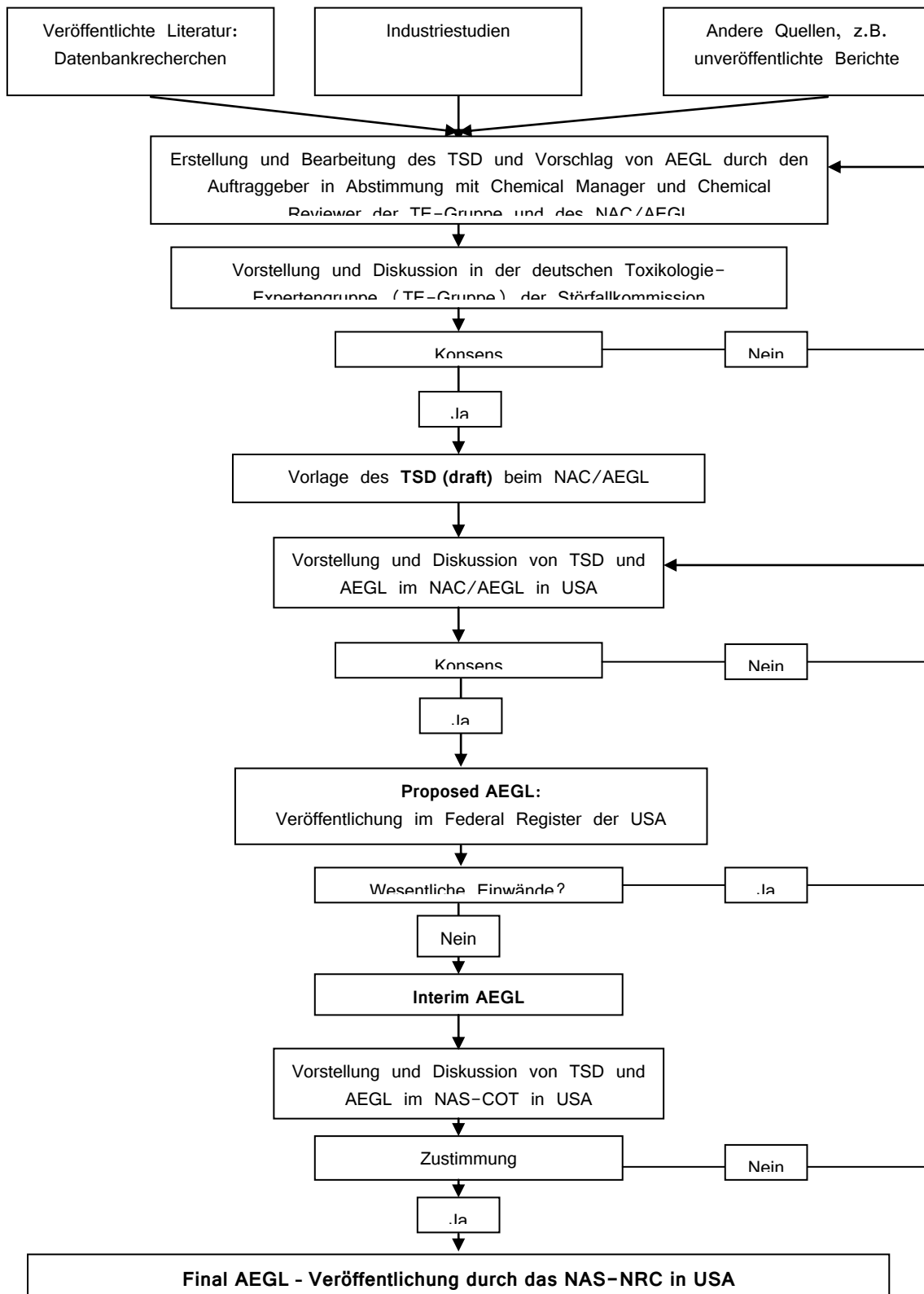


Abbildung 2: Ablaufschema für die Erstellung von Stoffberichten für und Ableitung von AEGL-Werten

7. Immissions- und Emissionswerte der TA-Luft

Die in Deutschland geltenden Immissionswerte, die in den Verordnungen zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes, insbesondere der 39. BImSchV (Verordnung über Luftqualitätsstandards und Emissionshöchstmengen) festgelegt sind, dienen der 1:1-Umsetzung der Richtlinie 2008/50/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Mai 2008 über Luftqualität und saubere Luft für Europa. Für den Vollzug der neuen Vorschriften sind die Bundesländer zuständig. Diese EU-Richtlinie orientiert sich hinsichtlich der Grenzwerte für die Luftqualität an Empfehlungen für sogenannte *Guideline Values* der *Air Quality Guidelines* der WHO.

Die "Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft" (TA Luft) gilt für die Errichtung von Anlagen, die nach dem Bundesimmissionsschutzgesetz (BImSchG) genehmigungsbedürftig sind, und soll den Schutz der Allgemeinheit und der Nachbarschaft vor schädlichen Umwelteinwirkungen durch Luftverunreinigungen sowie der Vorsorge gegen derartige Umwelteinwirkungen sicherstellen.

Zu diesem Zweck sind in der TA Luft (2002) in Nr. 4.2 zum **"Schutz der menschlichen Gesundheit"** Immissionswerte für mehrere Schadstoffe festgelegt. Außerdem enthält die TA Luft in 4.3 „Immissionswerte für Staubbiederschlag“ zum „Schutz vor erheblichen Belästigungen oder erheblichen Nachteilen durch Staubbiederschlag sowie in 4.4 der TA Luft Immissionswerte zum „Schutz vor erheblichen Nachteilen, insbesondere Schutz der Vegetation und von Ökosystemen“ und in 4.5 entsprechende Vorgaben zum „Schutz vor schädlichen Umwelteinwirkungen durch Schadstoffexpositionen (TA Luft, 2002). Da im vorliegenden Gutachten humantoxikologische Bewertungsmethoden und –verfahren im Vordergrund stehen, wird auf die unter 4.3 bis 4.5 in der TA Luft genannten Bereiche im Folgenden nicht weiter eingegangen.

Neben den Regelungen im Bereich der Immissionen sind in der TA Luft (2002) unter Nr. 5 "Anforderungen zur Vorsorge gegen schädliche Umwelteinwirkungen" in Nr. 5.2 **"Allgemeine Anforderungen zur Emissionsbegrenzung"** Regelungen zur Begrenzung der höchstzulässigen Massenströme oder Massenkonzentrationen für Stäube, anorganische und organische Stoffe festgelegt. Für anorganische und organische Stoffe, die in der TA Luft und ihren Anhängen nicht aufgeführt sind, werden in der TA Luft Vorgaben genannt, nach denen derartige Stoffe einzustufen sind.

Vorläufer der aktuellen TA Luft (2002) war die TA Luft aus dem Jahr 1986. Für die Klassierung organischer Stoffe, die in der damaligen Fassung der TA Luft nicht enthalten waren, in die Emissionsklassen der TA Luft wurden im Rahmen mehrerer F+E-Vorhaben des Umweltbundesamts Einstufungsvorschläge erarbeitet.

Der hier vorgelegte Methodenvergleich gibt sowohl einen Überblick über die im Rahmen der damaligen Projekte angewandten Vorgehensweisen für die TA Luft (1986), die mit Beteiligung des Umweltbundesamts erarbeitet wurden, als auch über den Sachstand und F+E-Vorhaben gemäß der aktuellen TA Luft (2002).

In der TA Luft werden selbst keine toxikologisch begründeten Werte für Stoffe abgeleitet, daher ist eine Zusammenstellung der für eine solche Ableitung relevanten Parameter in einer Tabelle (wie für das Vorgehen bei der Ableitung von DNEL-Werten etc.) nicht möglich.

7.1. Immissionswerte zum Schutz der menschlichen Gesundheit

Zum Schutz der menschlichen Gesundheit vor Gefahren durch Immissionen enthält die TA Luft (2002) unter Nr. 4.2.1 Immissionswerte für mehrere anorganische und organische Stoffe und Stoffgruppen (siehe Tabelle 21 im Anhang). Danach ist der Schutz sichergestellt, wenn Gesamtbelastung am Beurteilungspunkt nicht überschritten wird. Eine konsistente Begründung der Werte liegt nicht vor. Die Werte entsprechen in ihrer Höhe, Mittelungszeitraum und zusätzlichen Angaben jedoch den Werten der 39. BImSchV (vgl. Anhang: Tabelle 22). Ihre Grundlage beruht im Wesentlichen auf einem Bericht des LAI (2004) (vgl. Anhang Tabelle 23 und Tabelle 24) sowie den *Air Quality Guidelines* der WHO (2005, 2006) (Tabelle 25).

Für Stoffe, die in der TA Luft (2002) nicht geregelt sind, können gemäß Erlass des MUNLV die im LAI-Bericht (2004) (siehe Tabelle 24) abgeleiteten Werte herangezogen werden. Darüber hinaus stehen mit den Luftqualitätsleitwerten (*Air Quality Guideline values*) der WHO (2005, 2006) (Tabelle 25) weitere Bewertungsmaßstäbe zum Schutz der menschlichen Gesundheit für den anlagenbezogenen Immissionsschutz zur Verfügung.

Unter Nr. 4.2 TA Luft (2002) wird weiterhin ausgeführt, dass Immissionswerte für PAK, Arsen, Cadmium, Nickel oder Quecksilber sowie für Cadmium, die in Richtlinien der Europäischen Gemeinschaft zum Schutz der menschlichen Gesundheit bestimmt werden, im Sinne der Nr. 4.2 TA Luft (2002) ab dem Zeitpunkt gelten, in dem die zugehörige nationale Umsetzungs Vorschrift in Kraft tritt. Dies ist seitdem (mit Ausnahme von Quecksilber) durch die Bundesimmissionsschutzverordnungen (BImSchV) erfolgt, aktuell zuletzt mit der 39. BImSchV im August 2010.

Die in Deutschland geltenden Immissionswerte lassen sich auf entsprechende europäische Immissionswerte zurückzuführen. Die in den EU-Richtlinien genannten Werte wiederum greifen, was die humantoxikologische Datenbasis und die darauf basierenden Bewertungen betrifft, auf die Bewertungen der WHO in den *Air Quality Guidelines* zurück. Die *Air Quality Guidelines* bilden somit eine wesentliche Grundlage des Immissionsschutzes, auch wenn die dort abgeleiteten Werte nicht in jedem Fall unverändert übernommen werden. Aus diesem Grund wird im Folgenden das Bewertungsverfahren der WHO zur humantoxikologischen Risikobewertung von Luftschadstoffen zusammengefasst dargestellt. Soweit nicht anders ange-

geben, wurden die Angaben den *Air Quality Guidelines for Europe* (2. Auflage) entnommen (WHO, 2005).

7.1.1. Grundlagen der Ableitung von *Air Quality Guideline values* der WHO für Luftschadstoffe

Bei der Auswahl von Stoffen, die von der WHO (2005) bewertet wurden, waren folgende Kriterien maßgeblich:

- Der Stoff (oder das Stoffgemisch) stellt im Hinblick auf die Expositionsquellen ein weit verbreitetes Problem dar.
- Das Potential für eine Exposition von Personen ist hoch.
- Es liegen neuere Daten zu gesundheitlichen Wirkungen vor.
- Seit der letzten Bewertung wurden geeignete Verfahren zur Schadstoffmessung entwickelt.
- Es besteht eine Tendenz zur steigenden Belastung durch den Schadstoff.

Die WHO weist darauf hin, dass die Werte auf gesundheitlichen Daten beruhen und nicht *per se* gesetzlich bindende Standards darstellen; für letztere seien zu deren Festlegung weitere Faktoren wie bestehende Expositionshöhen, technische Machbarkeit, Möglichkeiten der Emissionsüberwachung, Minderungsmaßnahmen sowie sozioökonomische und kulturelle Faktoren zu berücksichtigen. Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass es eine politische Entscheidung ist, welche spezifischen Risikogruppen durch derartige Standards geschützt werden sollen und welches Risiko noch als akzeptabel angesehen wird. Gesetzlich festgelegte Standards können daher von den entsprechenden *Air Quality Guideline values* der WHO sowohl nach unten wie auch nach oben hin abweichen.

Schutzziel

Die *Air Quality Guideline* bzw. die darin abgeleiteten Werte für Luftschadstoffe werden als Beitrag für "Target 10" von HEALTH21, dem gesundheitspolitischen Rahmen des WHO-Regionalbereichs für Europa, angesehen. Gemäß dieser Zielvorgabe sollen bis zum Jahr 2015 die Menschen in dieser Region in einer sicheren Umwelt leben, in der die Exposition gegenüber gesundheitsgefährdenden Stoffen international vereinbarte Standards nicht überschreiten soll. Zwar wird dieses Ziel in den nächsten Jahren in vielen Gebieten Europas nicht erreicht werden, sollte die (weitere) Risikominimierung das Ziel des Luftqualitätsmanagement sein.

Kriterien zur Ableitung der Leitwerte

Hinsichtlich der Adversität von Wirkungen, die zur Stoffbewertung maßgeblich sind, führt die *Air Quality Guideline* die Definition der WHO (EHC Band 170, 1994) an (siehe Kapitel 3.5). Zugleich wird betont, dass selbst mit einer derartigen Festlegung ein erhebliches Maß an Unsicherheit und Subjektivität

verbleibt. Luftschadstoffe können in umwelttypischen Konzentrationen sehr subtile Wirkungen ausüben, die nur mit empfindlichen Methoden nachweisbar sind. Aus diesem Grund wird es als außerordentlich schwierig oder unmöglich angesehen, einen breiten Konsens darüber zu erzielen, welche Wirkungen als advers anzusehen sind. Um diese Schwierigkeiten zu lösen, wurden die Evidenz für adverse Wirkungen nach drei Kategorien bewertet⁵:

- Es liegen zu einer Wirkung nur Einzelbefunde vor, die durch weitere Untersuchungen nicht bestätigt sind. Derartige Daten können selbst dann nicht als Basis zur Ableitung von *guideline values* herangezogen werden, wenn sie potenziell von gesundheitlicher Relevanz sind. Sie weisen aber darauf hin, dass weitere Untersuchungen erforderlich sind, und können bei der Festlegung der Höhe der *uncertainty factors* Berücksichtigung finden.
- Es liegt ein LOAEL (oder NOAEL) vor, der durch zusätzliche Daten gestützt wird. Weisen diese auf eine mögliche pathologische Veränderung hin, so wird das als stärkerer Hinweis auf gesundheitliche Bedenken gesehen. Die wissenschaftliche Bewertung erfolgt auf Basis aller verfügbarer gesundheitlicher Informationen, um zu beurteilen, wie derartige Wirkungen bewertet werden können, um eine Expositionshöhe festzulegen, die zur Vermeidung eines erhöhten Risikos vermieden werden sollte.
- Es liegen bei der Höhe der Exposition eindeutige Anzeichen wesentlicher pathologischer Veränderungen vor. Derartige Beobachtungen hatten auf die Ableitung von *guideline values* die größte Auswirkung.

Stoffe mit Wirkschwelle

Die humantoxikologischen *guideline values* für Stoffe mit Wirkschwelle stellen Konzentrationen des Schadstoffs in Luft (mit Angabe der Mittelungsdauer) dar, bei deren Unterschreiten keine adversen Wirkungen oder – im Fall der Bewertung von Gerüchen – keine Belästigung oder indirekte gesundheitliche Wirkung erwartet werden, auch wenn keine absolute Garantie dafür besteht, dass Wirkungen bei Konzentrationen unterhalb des *guideline values* absolut auszuschließen sind.

Extrapolationsfaktoren

Die bei der Ableitung der *guideline values* verwendeten Faktoren werden als *uncertainty factors* (Unsicherheitsfaktoren) bezeichnet und dieser Bezeichnung bewusst der Vorzug vor den Begriffen *safety factor* und *protection factor* gegeben.

⁵ Anmerkung: Der Ansatz zur Kategorienbildung wird in WHO (2005) im Abschnitt über nicht-karzinogene Endpunkte dargestellt. Er ist jedoch prinzipiell auch auf letztere anwendbar und wurde von den Bearbeitern dieses Gutachtens daher beiden Abschnitten (Stoffe "mit" und "ohne Wirkungsschwelle" vorangestellt).

Hinsichtlich der Anwendbarkeit eines Standardverfahrens (*standard approach*) zur Ableitung von *guideline values* wird ausgeführt, dass die *Environmental Health Criteria*, Band 170, (WHO, 1994) zwar wichtige Informationsgrundlagen liefern, im Falle von Luftschadstoffen ein Standardverfahren jedoch nicht angebracht erscheint. Dies gilt insbesondere für solche Stoffe, bei denen die humantoxikologische Datenbasis sehr umfangreich ist. In solchen Fällen mit niedriger Unsicherheit wird einem *expert judgement* bei der Ableitung der *guideline values* der Vorzug gegeben. Bei eingeschränkter Datenlage mit entsprechend hoher Unsicherheit in der Bewertung kann ein standardisierter Ansatz verfolgt werden (Tabelle 10). Die Höhe von Standardfaktoren bei der Übertragung tierexperimenteller Daten auf den Menschen und zur Berücksichtigung der innerartlichen Variabilität oder der Bereich, in dem diese üblicherweise liegen, werden jedoch nicht explizit angeführt.

Tabelle 10: Zusammenhang zwischen Umfang und Vollständigkeit der Datenbasis und Bewertungsmethode

Beispiele*	Vollständigkeit der Datenbasis	Unsicherheiten	Anwendbarkeit von "Expert judgement"	Bedarf für Standardbewertungsansatz
Stickstoffdioxid, Ozon, Blei	+++	+	+++	+
Mangan, Nickel	++	++	++	++
VOC	+	+++	+	+++

*: Tabelle aus WHO (2005); +: gering/niedrig, ++: mittel, +++: hoch

Ausgangspunkt für die Ableitung ist ein LOAEL oder ein NOAEL aus einem Tierversuch oder – falls möglich – bevorzugt auf Basis humantoxikologischer Daten. Ein einzelner (*free standing*) NOAEL ohne vorliegenden LOAEL wird nicht aus Ausgangspunkt der Ableitung verwendet. Im umgekehrten Fall (LOAEL, aber kein NOAEL) kann ausgehend vom LOAEL ein Faktor herangezogen werden. Der Bereich, in dem dieser Faktor üblicherweise liegt, oder ein Standardfaktor wird nicht explizit angegeben.

Als Alternative zum LOAEL/NOAEL-Ansatz wird das Benchmarkverfahren genannt. Es wird angeführt, dass die berechnete Benchmarkdosis (BMD) einem Effektniveau vergleichbar sein sollte, dass typischerweise dem NOAEL oder LOAEL zugeordnet wird; im Mittel ist dies für eine BMD₅ der NOAEL und für die BMD₁₀ der LOAEL.

Hinsichtlich der Zeitextrapolation wird ausgeführt, dass bei adversen Wirkungen, die bei Kurzzeitbelastungen zu erwarten sind, zur Wertableitung Mittelungen über kurze Zeiträume vorgenommen werden sollten. Langzeitmittel sollten nicht zur Bewertung von Kurzzeitexpositionen herangezogen werden, da Einflüsse wiederholter Spitzenbelastungen infolge der Mittelung verloren gingen. Über Standardfaktoren zur Zeitextrapolation werden ebenso wie zu den anderen Faktoren keine Angaben getroffen.

Uncertainty factors können auch verwendet werden, um mögliche synergistische Wirkungen multipler Stoffexposition, die Schwere beobachteter Wirkungen (z.B. für möglicherweise schwerere Wirkungen auf Embryonen bzw. Föten) oder die Angemessenheit der Datenbasis mit zu berücksichtigen. Standardfaktoren werden auch hier nicht genannt.

Eine kursorische Betrachtung der Stoffberichte zu einzelnen Luftschadstoffen zeigt, dass Gesamtfaktoren von bis zu 1000 verwendet wurden, wobei die Einzelfaktoren (LOAEL/NOAEL, Interspezies- und Intraspeziesfaktor, begrenzter Umfang der Datenbasis) üblicherweise im Bereich zwischen 1 und 10 lagen. Einen Sonderfall stellt die Bewertung von Feinstäuben (PM₁₀ und PM_{2,5}) dar, für die keine Aussagen zu einer Wirkungsschwelle getroffen werden konnten. Hier wurde aus diesem Grund kein *guideline value* vorgeschlagen, sondern ähnlich wie bei Kanzerogenen ohne Wirkungsschwelle quantitative Immissions-Risiko-Abschätzungen vorgenommen.

Kanzerogene Stoffe

Bei Kanzerogenen wird in einem ersten, qualitativen Schritt zunächst die Evidenz für das kanzerogene Potenzial der Substanz (oder des Gemisches) bewertet. Dabei werden die Kriterien und Klassifizierungen wie von der IARC angewendet, d.h. eine Einstufung als erwiesenes (Gruppe 1), wahrscheinliches (Gruppe 2A) oder mögliches Humankanzerogen (Gruppe 2B), als in dieser Hinsicht nicht bewertbar (Gruppe 3) oder als wahrscheinlich nicht humankanzerogen (Gruppe 4) vorgenommen. Für Stoffe der Gruppe 1 und 2A wird dann üblicherweise im zweiten Schritt eine quantitative Krebsrisikoabschätzung vorgenommen, für Stoffe der anderen Gruppen erfolgt die Bewertung nach dem Schwellenwertkonzept mithilfe von *uncertainty factors*. Bei Stoffen der Gruppe 2B kann stattdessen ebenfalls eine quantitative Krebsrisikoabschätzung erfolgen, wenn tierexperimentelle und andere Daten einen Mechanismus nahe legen, für den kein Schwellenwert abgeleitet werden kann (in erster Linie für genotoxische Stoffe).

Die quantitative Krebsrisikoabschätzung erfolgt bei Daten aus epidemiologischen Untersuchungen nach der Methode des *average relative risk*, d.h. dass das Risiko als Funktion der kumulativen Dosis betrachtet wird und Expositionszeiten und Dosen linear umgerechnet werden können (z. B. von diskontinuierlicher Arbeitsplatzexposition auf kontinuierliche Exposition über die Lebenszeit). Das Risiko selbst wird als Unit Risk (UR) angegeben und aus der Hintergrundinzidenz (P_0), dem beobachteten relativen Risiko (RR) und der gemittelten Lebenszeitexposition durch Linearisierung ermittelt. Es wird darauf hingewiesen, dass dieser recht einfache Ansatz in den meisten Fällen sehr ähnliche Unit Risks ergibt wie sehr viel komplexere mathematische Modellierungen. Bei tierexperimentellen Daten wurde das Unit Risk wenn möglich nach dem linearisierten Multistage-Modell.

7.2. Ableitung von Emissionsbegrenzungen der TA Luft

Tabelle 11: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von Emissionsklassen der TA-Luft

Kriterium	Angaben im Verfahren und Erläuterung
Gesetzliche Grundlage	Verwaltungsvorschrift auf Grundlage des Bundes-Immissionsschutzgesetzes
Zahl der bisher bewerteten Stoffe	TA-Luft 2002: Organische Stoffe, Klasse I und II: 185 Stoffe, Krebserzeugende, erbgutverändernde oder reproduktionstoxische Stoffe, Klasse I, II, oder III: 20 Stoffe
Schutzgut	Allgemeinheit und Nachbarschaft von Anlagen
Schutzziel/Schutzniveau	Schutz vor schädlichen Umwelteinwirkungen durch Luftverunreinigungen sowie Vorsorge gegen schädliche Umwelteinwirkungen durch Luftverunreinigungen und Geruchsmissionen

7.2.1. Bewertungsgrundlage für die Klassierung von Stoffen gemäß der TA Luft (1986)

Die folgenden Angaben wurden, soweit nicht anders angegeben, der Zusammenfassung von Gülden et al. (1997) sowie Richter und Kolossa (1997) entnommen.

Die TA Luft (1986) enthielt Regelungen zur Begrenzung der Emissionen für folgende Stoffgruppen:

- Nr. 2.3 Krebserzeugende Stoffe
- Nr. 3.1.3 Gesamtstaub
- Nr. 3.1.4 Staubbörmige anorganische Stoffe
- 3.1.6 Dampf- oder gasförmige anorganische Stoffe
- 3.1.7 Organische Stoffe
- 3.1.9 Geruchsintensive Stoffe.

Klassierung organischer Stoffe nach Nr. 3.1.7 der TA-Luft

Emissionsklassen organischer Stoffe

Die wesentlichen Kriterien für die Einstufung organischer Stoffe sind im Folgenden erläutert.

Organische Stoffe wurden nach Nr. 3.1.7 der TA Luft in drei emissionsbegrenzende Klassen eingestuft, für die bei Überschreiten bestimmter Massenströme (Bagatellgrenzen) die folgenden höchstzulässige Konzentrationen festgelegt waren:

Emissions-	Bagatellgrenze (Mas-	Höchste zulässige Mas-
-------------------	-----------------------------	-------------------------------

klasse	senstrom in kg/h	senkonzentration
I	$\geq 0,1$	20 mg/m ³
II	$\geq 2,0$	100 mg/m ³
III	$\geq 3,0$	150 mg/m ³

Die Grenzwerte galten für die Gesamtheit aller Stoffe einer Emissionsklasse. Für die Festlegung der Bagatellgrenzen und Emissionsgrenzwerten waren keine (öko)toxikologischen, sondern rein technische Gesichtspunkte maßgebend.

Im Anhang E der TA-Luft von 1986 waren 103 organische Stoffe bzw. Stoffgruppen den Emissionsklassen I - III zugeordnet. Im Jahr 1989 hat sich der Länderausschuss für Immissionsschutz (LAI) hinsichtlich 18 weiterer organischer Stoffe bzw. Stoffgemische auf eine Zuordnung zu diesen Emissionsklassen geeinigt.

Kriterien für die Klassierung organischer Stoffe

Nach dem Wortlaut der TA Luft (1986) sind die "im Anhang E nicht aufgeführten organischen Stoffe den Klassen zuzuordnen, deren Stoffen sie in ihrer Einwirkung auf die Umwelt am nächsten stehen. Dabei sind insbesondere Abbaubarkeit und Anreicherbarkeit, Toxizität, Auswirkungen von Abbauvorgängen mit ihren jeweiligen Folgeprodukten und Geruchintensität zu berücksichtigen".

Stoffe mit begründetem Verdacht auf krebserzeugendes Potenzial waren der Emissionsklasse I zuzuordnen. Krebserzeugende organische Stoffe wurden nicht in eine der drei Emissionsklassen eingestuft, sondern nach Nr. 2.3 der TA Luft reguliert. Hier galten niedrigere Bagatellgrenzen (Massenströme $\geq 0,5$; 5 bzw. 25 g/h) bzw. Emissionsgrenzwerte (Höchstzulässige Massenkonzentrationen: 0,1; 1 bzw. 5 mg/m³).

Ebenfalls besonders streng reguliert wurden nach Nr. 3.1.7, Abs. 7 der TA Luft (1986) Stoffe, "die sowohl schwer abbaubar und leicht anreicherbar als auch von hoher Toxizität sind oder aufgrund sonstiger besonders schädlicher Umwelteinwirkungen keiner der drei vorgenannten Klassen zugeordnet werden können (z.B. polyhalogenierte Dibenzodioxine, polyhalogenierte Dibenzofurane oder polyhalogenierte Biphenyle)". Bei diesen Stoffen "ist der Emissionsmassenstrom unter Beachtung des Grundsatzes der Verhältnismäßigkeit so weit wie möglich zu begrenzen."

Ein Klassierungsschema (Abbildung 3) für die Einstufung organischer Stoffe nach TA Luft wurde von Davids und Lange (1986) vorgelegt.

Auf Grundlage dieses Klassierungsschemas hatte die chemische Industrie seit 1986 ca. 300 weitere organische Stoffe den Emissionsklassen nach Nr. 3.1.7 der TA Luft zugeordnet (VCI, 1989). Nach Angaben des VCI erfolgte

die Einstufung von Stoffen, für die keine MAK-Werte festgelegt worden waren, anhand der Kriterien der Gefahrstoffverordnung für die Einstufung als "sehr giftig", "giftig" oder "mindergiftig". Diese Klassierungen der chemischen Industrie sind vielfach, mangels anderer Möglichkeiten, von lokalen Genehmigungsbehörden verwendet worden.

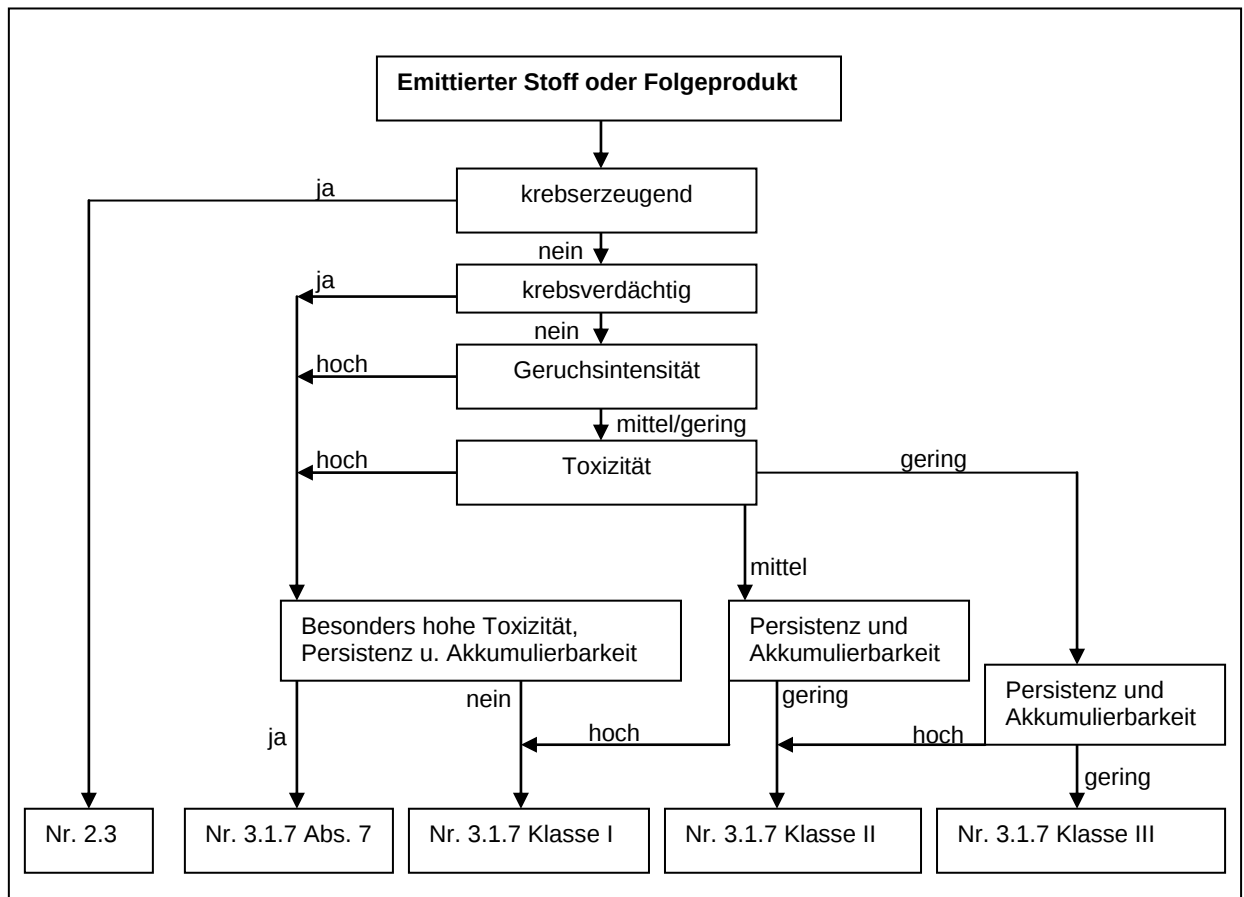


Abbildung 3: Beurteilungsschema zur Klassierung organischer Stoffe nach Nr. 3.1.7 der TA Luft (nach Davids & Lange, 1986)

Modifiziertes Bewertungsschema für die Klassierung organischer Stoffe

Mit dem Ziel, die Klassierung organischer Stoffe nach Nr. 3.1.7 TA Luft auf eine einheitliche Basis zu stellen und es den lokalen Genehmigungsbehörden zu ermöglichen, die Klassierung von Stoffen selbst vorzunehmen, wurde in den Jahren 1993 - 1995 von einem Bund-Länder-Arbeitskreis unter der Leitung des Umweltbundesamtes das Klassierungsschema weiter konkretisiert. Dieses modifizierte Bewertungsschema wurde vom LAI in seiner 89. Sitzung im Oktober 1995 verabschiedet, den Ländern zur Anwendung empfohlen und veröffentlicht (Richter und Kolossa, 1997).

Das modifizierte Bewertungsschema erweiterte und konkretisierte insbesondere das Kriterium "Toxizität" und passte die Bewertungskriterien dem damaligen Stand der relevanten Regelungen zum Umgang mit gesundheits- und umweltgefährdenden Stoffen unter Berücksichtigung des europäischen Rechts an.

Das Bewertungsschema und die zugrunde gelegten Bewertungskriterien sind in Abbildung 4 dargestellt. Wesentliche Kriterien waren demnach:

- krebserzeugendes/erbgutveränderndes Potenzial,
- Verdacht auf krebserzeugendes/erbgutveränderndes Potenzial,
- Geruchsintensität,
- Toxizität, klassiert aufgrund von bestehenden
 - Arbeitsplatzgrenzwerten oder
 - Einstufungen in der GefStoffV,
- Persistenz und Akkumulierbarkeit:
Stoffe die eine hohe Persistenz und Akkumulierbarkeit aufweisen, wurden um eine Klasse strenger eingeordnet als aufgrund ihrer Toxizität allein.

Bei Stoffen ohne bestehende Legaleinstufung wurde zunächst geprüft, ob eine Einstufung durch Hersteller oder Einführer gemäß den Kriterien der GefStoffV vorliegt, nach der eine Klassierung der Stoffe nach Nr. 3.1.7 der TA Luft erfolgen kann.

Auf Grundlage dieses modifizierten Bewertungsschemas wurden vom Umweltbundesamt Klassierungen für 285 Stoffe vorgeschlagen, die nicht im Anhang E der TA Luft (1986) aufgeführt waren. Diese wurden vom LAI in seiner 91. Sitzung im Oktober 1996 verabschiedet und von Richter und Kolossa (1997) veröffentlicht. Für ca. 200 Stoffe wurden die Klassierungsvorschläge anhand vorliegender Arbeitsplatzgrenzwerte oder Einstufungen nach der GefStoffV abgeleitet. Die restlichen Stoffe wurden auf der Basis von Stoffberichten klassiert, die im Auftrag des Umweltbundesamtes von verschiedenen Fachinstituten angefertigt worden waren.

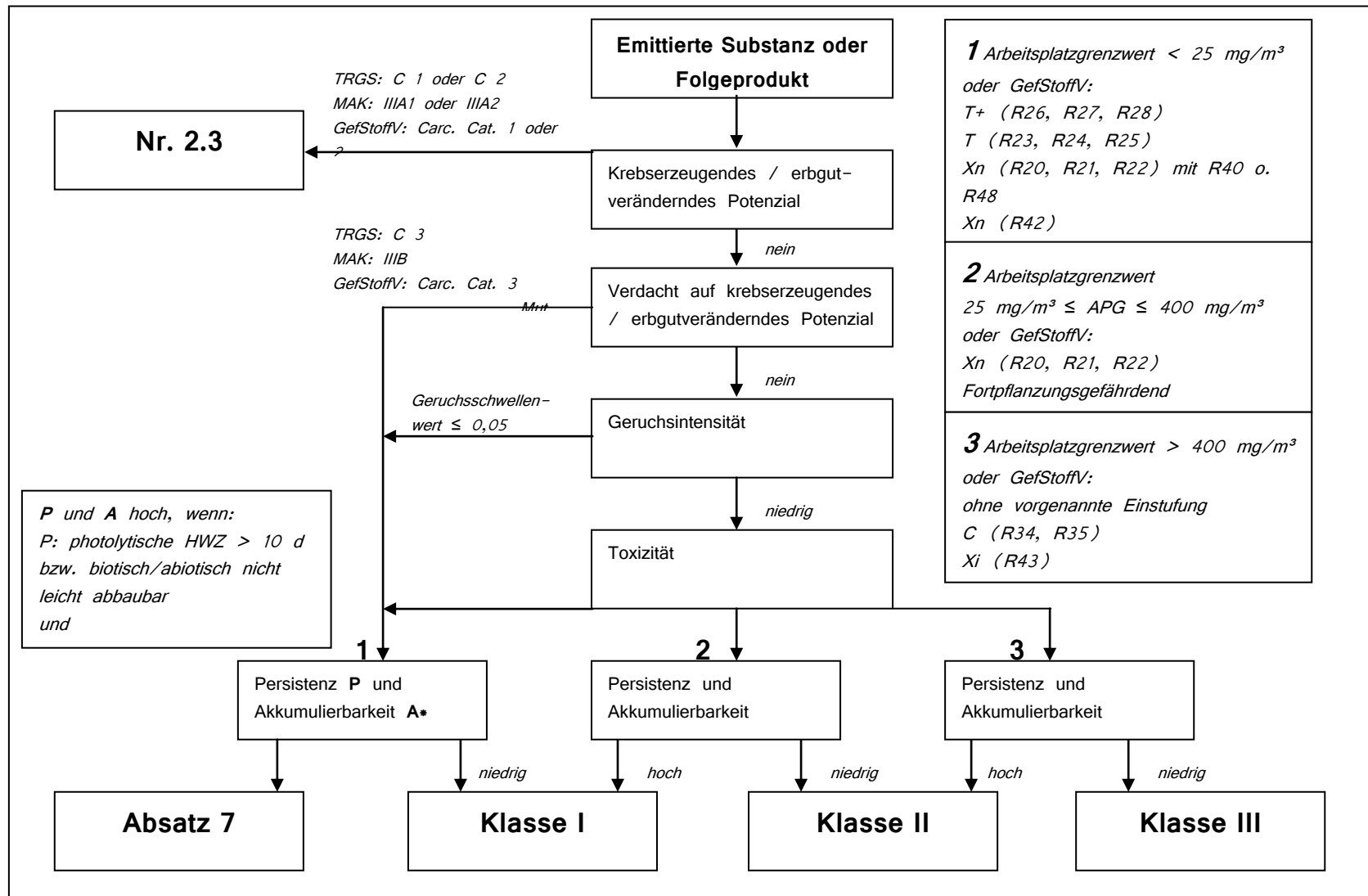


Abbildung 4: Modifiziertes Bewertungsschema zur Klassierung organischer Stoffe nach Nr. 3.1.7 der TA Luft 1986 (nach LAI 1996)

7.2.2. Bewertunggrundlage für die Klassierung organischer Stoffe gemäß der TA Luft (2002)

Die TA Luft (2002) enthält unter Nr. 5.2 "Allgemeine Anforderungen zur Emissionsbegrenzung" Regelungen für folgende Stoffgruppen:

- Nr. 5.2.1 Gesamtstaub, einschließlich Feinstaub,
- Nr. 5.2.2 Staubförmige anorganische Stoffe,
- Nr. 5.2.4 Gasförmige anorganische Stoffe,
- Nr. 5.2.5 Organische Stoffe,
- Nr. 5.2.7 Krebserzeugende, erbgutverändernde oder reproduktionstoxische Stoffe sowie schwer abbaubare, leicht anreicherbare und hochtoxische organische Stoffe
- Nr. 5.2.8 Geruchsintensive Stoffe,
- Nr. 5.2.9 Bodenbelastende Stoffe.

Klassierung anorganischer Stoffe nach Nr. 5.2.2 der TA-Luft (2002)

Staubförmige anorganische Stoffe

Anorganische Stoffe werden in eine von drei emissionsbegrenzende Klassen eingestuft, für die bei Überschreiten bestimmter Massenströme (Bagatell-emissionsmassenströme) die folgenden höchstzulässige Konzentrationen festgelegt sind:

Emissions- klasse	Höchster zulässiger Massenstrom (g/h)	Höchste zulässige Massen- konzentration (mg/m ³)
I	0,25	0,05
II	2,5	0,5
III	5	1

Anorganische Stoffe, die in der TA Luft (2002) nicht namentlich aufgeführt sind, sind in Klasse III einzustufen, wenn es sich um Stoffe mit begründetem Verdacht auf krebserzeugendes, erbgutveränderndes oder reproduktionstoxisches Potenzial handelt (CMR-Stoffe der Kategorien K3, M3, RE3 oder RF3 mit Kennzeichnung R40, R62 oder R63). Maßgeblich ist dabei zunächst eine entsprechende Einstufung in der TRGS 905 oder in Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG (Anmerkung: bzw. die inzwischen entsprechend geltenden gesetzlichen Grundlagen). Bei unterschiedlicher CMR-Einstufung gilt die strengste Einstufung als relevant für die Zuordnung.

Bei Fehlen von Einstufungen und Bewertungen in den genannten Quellen können "Bewertungen anerkannter wissenschaftlicher Gremien herangezogen werden", z.B. der MAK der DFG.

Gasförmige anorganische Stoffe

Hier erfolgt eine Einstufung in eine von vier emissionsbegrenzende Klassen, für die bei Überschreiten bestimmter Massenströme (Bagatellemissionsmassenströme) die folgenden höchstzulässige Konzentrationen festgelegt sind:

Emissions- klasse	Höchster zulässiger Massenstrom (g/h)	Höchste zulässige Massen- konzentration (mg/m ³)
I	2,5	0,5
II	15	3
III	150	30
IV	1800	350

Für andere gasförmige anorganische Stoffe, die nicht in der TA Luft (2002) unter Nr. 5.2.4 aufgelistet sind, werden keine Angaben über eine Zuordnung getroffen.

Klassierung organischer Stoffe nach Nr. 5.2.5 der TA-Luft (2002)

Für organische nicht staubförmige Stoffe nach Nr. 5.2.5 bestehen in der TA Luft nur noch zwei Emissionsklassen, für die bei Überschreiten bestimmter Massenströme (Bagatellemissionsmassenströme) die folgenden höchstzulässige Konzentrationen festgelegt sind:

Emissions- klasse	Höchster zulässiger Massenstrom (kg/h)	Höchste zulässige Massen- konzentration (mg/m ³)
I	0,1	20
II	0,5	100

Stoffe oder deren Folgeprodukte in der TA Luft bzw. deren Anhang 4 (Stoffe der Klasse I) nicht aufgeführt sind, werden in Klasse I eingestuft, sofern mindestens eines der folgenden Kriterien erfüllt ist:

- Verdacht auf krebserzeugende oder erbgutverändernde Wirkungen (Kategorie K3 oder M3 mit Kennzeichnung R40),
- Verdacht auf reproduktionstoxische Wirkung (Kategorie RE3 oder RF3 mit Kennzeichnung R63,
- Grenzwert am Arbeitsplatz < 25 mg/m³ in Luft,
- Giftig oder sehr giftig,
- Kann irreversible Schäden verursachen,
- Sensibilisierung beim Einatmen möglich,
- Hohe Geruchsintensität,
- Geringe Abbaubarkeit und hohe Anreicherbarkeit.

Für die Einordnung ist wie bei anorganischen Stoffen zunächst eine entsprechende Einstufung in der TRGS 905 oder in der Anhang I der Richtlinie 67/548/EWG (Anmerkung: bzw. die inzwischen entsprechend geltenden gesetzlichen Grundlagen) zu berücksichtigen. Bei unterschiedlicher CMR-Einstufung gilt die strengste Einstufung als relevant für die Zuordnung.

Bei Fehlen von Einstufungen und Bewertungen in den genannten Quellen können "Bewertungen anerkannter wissenschaftlicher Gremien herangezogen werden", z.B. der MAK der DFG. Auf Einstufungen nach § 4a Abs. 3 der damals aktuellen GefStoffV wird hingewiesen.

Klassierung krebserzeugender, erbgutverändernder oder reproduktionstoxischer sowie schwer abbaubarer, leicht anreicherbarer und hochtoxischer organischer Stoffe nach Nr. 5.2.7 der TA-Luft (2002)

Für diese Stoffe gilt in jedem Fall unter Beachtung der Verhältnismäßigkeit ein Gebot zur Emissionsminimierung.

Als krebserzeugend, erbgutverändernd oder reproduktionstoxisch gelten Stoffe, die in der TRGS 905 oder der GefStoffV

- in Kategorie K1 oder 2, M1 oder 2, RE1 oder 2, RF1 oder 2 eingestuft sind und die
- Kennzeichnung R45, R46, R49, R60 oder R61 aufweisen.

Auch hier gilt die strengste Einstufung als maßgeblich. Bei Fehlen von Einstufungen und Bewertungen in den genannten Quellen können "Bewertungen anerkannter wissenschaftlicher Gremien herangezogen werden", z.B. der MAK der DFG. Auf Einstufungen nach § 4a Abs. 3 der damals aktuellen GefStoffV wird hingewiesen.

Klassierung krebserzeugender Stoffe nach Nr. 5.2.7.1.1 TA Luft

Hier erfolgt eine Einstufung in eine von drei emissionsbegrenzenden Klassen, für die folgende höchstzulässige Konzentrationen festgelegt sind:

Emissions- klasse	Höchster zulässiger Massenstrom (g/h)	Höchste zulässige Massen- konzentration (mg/m ³)
I	0,15	0,05
II	1,5	0,5
III	2,5	1

Festgelegt sind außerdem in drei Klassen Höchstkonzentrationen an Emissionen für kanzerogene Fasern, wobei wiederum die strengere Einstufung maßgeblich ist.

Die oben genannte Einstufung eines Stoffs aufgrund seines kanzerogenen Potentials in die Kategorie K1 oder K2 führt somit zu einer Klassierung nach Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft (2002). Die Zuordnung in eine der drei Emissionsklassen erfolgt anhand der Wirkungsstärke, d.h. ihrer kanzerogen Potenz. Die TA Luft (2002) führt an, dass die Wirkungsstärke auf der Grundlage des kalkulatorischen Risikos vorzunehmen ist, z.B. anhand des Unit Risks.

Die Klassierung krebserzeugender Stoffe war Gegenstand eines Forschungsprojekts des Umweltbundesamts (Schneider et al., 2002b). In diesem Projekt wurden 23 Stoffe untersucht und für 16 Stoffe Krebsrisikobewertungen vorgenommen. Für die Zuordnung zu den Emissionsklassen wurde in Abstimmung mit dem Expertenbegleitkreis folgende Festlegung getroffen:

Kanzerogene Potenz (ug/m ³) ⁻¹	Klasse
$\geq 10^{-3}$	I
$< 10^{-3}$ und $\geq 10^{-5}$	II
$< 10^{-5}$	III

Die gewählte Festlegung stellt eine Konvention dar, die gewährleistet, dass bereits bestehende Klassierungen weitgehend unverändert bleiben.

Für die Bewertung wurde im Rahmen des Projekts das in Abbildung 5 dargestellte Ablaufschema entwickelt. Bei vorliegendem Unit Risk erfolgt eine Qualitätsbewertung gemäß den Kriterien von Kalberlah et al. (1995) oder es wird auf eine bestehende Qualitätsbewertung zurückgegriffen. Bei geeignetem Unit Risk (UR++ oder UR+) kann unmittelbar eine Zuordnung

erfolgen. Bei vorliegendem, aber nicht als geeignet angesehenem Unit Risk (UR-) werden bei Tierversuchsdaten als alternative Konzepte die T25-Methode, die auch im Rahmen von REACH verwendet werden kann (sowie bei der Bewertung von Kanzerogenen im TRD-Konzept, siehe Kapitel 3.8), sowie das CEL_{min} -Konzept geprüft. Diese "handlungsorientierte Vorgehensweise zur Berücksichtigung kanzerogener Wirkungen bei Substanzen mit für die weitergehende Risikobetrachtung nicht geeigneter Risikoquantifizierung" ordnet der niedrigsten im geeigneten Langzeit-Tierversuch krebs-erzeugenden Dosis ein zusätzliches Krebsrisiko von 10 % zu (Konietzka, 1999). Eine Tumorzinzidenz in dieser Höhe über der Hintergrundrate stellt im Tierversuch häufig eine gerade noch nachweisbare Risikoerhöhung dar. Aus dieser Erhöhung um 10 % wird durch lineare Extrapolation die kanzerogene Potenz pro $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ abgeschätzt (Schneider et al., 2002b).

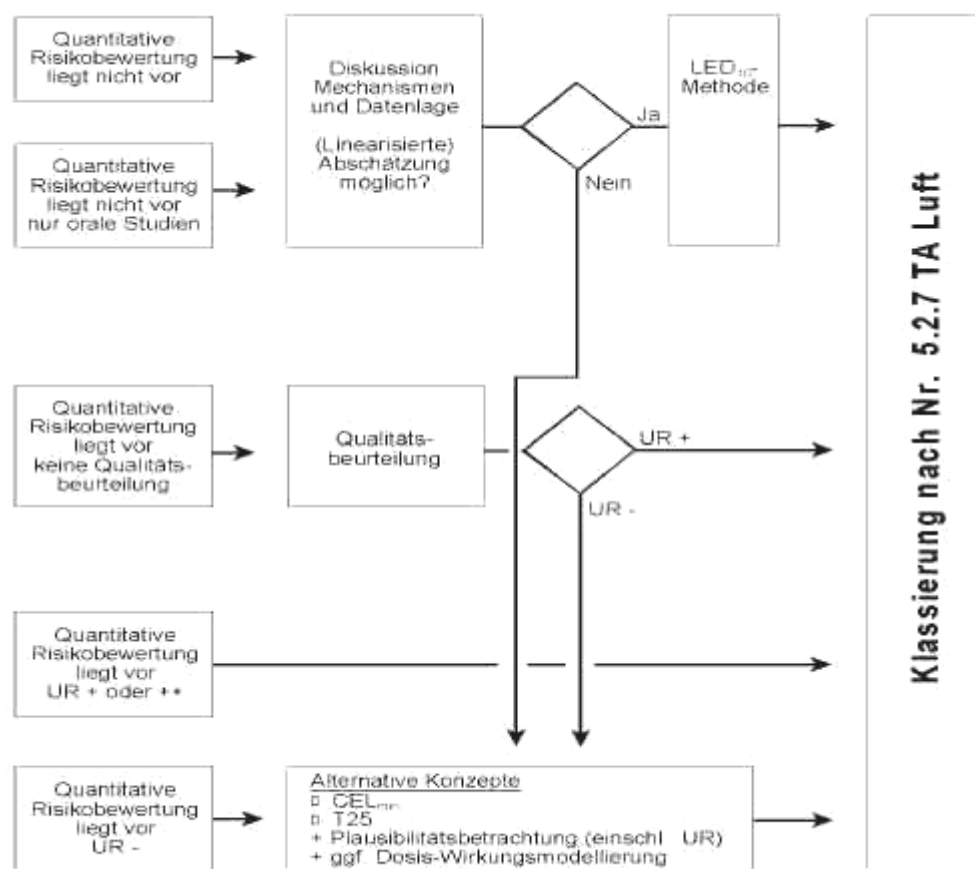


Abbildung 5: Ablaufschema für die Zuordnung kanzerogener Stoffe anhand ihrer kanzerogenen Potenz in die Emissionsklassen nach Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft (2002)

In den Fällen, in denen noch keine quantitative Risikobewertung vorliegt, wird geprüft, ob eine derartige Abschätzung möglich ist. Ist dies der Fall, erfolgt eine Extrapolation nach dem LED_{10} -Ansatz. Diese stellt eine Kurvenanpassung an die experimentellen Daten mithilfe der Maximum-Likelihood-Methode dar. Berechnet wird die LED_{10} als effektive Dosis, die dem unteren 95 %-Vertrauensbereich der Dosis entspricht, die eine Reaktion von 10 %

hervorrufen (*effective dose corresponding to the lower 95 % limit on a dose with 10 % response*). Für derartige Berechnungen steht eine Benchmark-Software der US EPA zur Verfügung. Durch lineare Extrapolation wird aus der LED₁₀ das Risiko bei einer Konzentration von 1 µg/m³ ermittelt, das definitionsgemäß das Unit Risk entspricht. Wie bei anderen Verfahren erfolgt im Falle von Tierstudien mit intermittierender Exposition eine Umrechnung auf kontinuierliche Exposition. Bei Studien mit oraler Verabreichung erfolgt außerdem eine Interspeziesextrapolation mit Scaling auf Basis allometrischer Daten (Interspeziesfaktor Ratte → Mensch: 4; Maus → Mensch: 7) (Schneider et al., 2002b).

Klassierung erbgutverändernder Stoffe nach Nr. 5.2.7.1.2 TA Luft

Soweit diese Stoffe nicht bereits durch Regelungen für krebserzeugende Stoffe erfasst sind, ist anzustreben, einen Massenstrom von 0,15 g/h oder eine Massenkonzentration von 0,05 mg/m³ zu unterschreiten. Weitere toxikologische Kriterien zur Einstufung werden nicht genannt.

Klassierung reproduktionstoxischer Stoffe nach Nr. 5.2.7.1.3 TA Luft

Sofern diese nicht bereits durch Nr. 5.2.7.1.1 oder 5.2.7.1.2 erfasst wurden, gilt ein Minimierungsgebot unter Berücksichtigung der Wirkungsstärke. Nähere Ausführungen zur Berücksichtigung toxikologischer Kriterien werden nicht genannt.

8. Gesundheitliche Bewertung der Emissionen aus Bauprodukten und Ableitung von NIK-Werten

Der "Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten" (AgBB) wurde 1997 von der Länderarbeitsgruppe "Umweltbezogener Gesundheitsschutz" (LAUG) der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AOLG) ins Leben gerufen.

Die folgende zusammenfassende Darstellung erfolgte, sofern nicht anders angegeben, auf der Grundlage der aktuellen Fassung des AgBB-Bewertungsschemas (AgBB 2010) sowie der diskutierten und abgestimmten, aber noch unveröffentlichten Neufassung des Ableitungsvorgehens bei der Aufstellung von NIK-Werten (Mitteilung des Umweltbundesamts).

Im AgBB vertreten sind die obersten Gesundheitsbehörden der Bundesländer, das Umweltbundesamt (UBA) mit der Geschäftsstelle des AgBB im Fachgebiet II 1.3, das Deutsche Institut für Bautechnik (DIBt), die Bauministerkonferenz (ARGEBAU), die Bundesanstalt für Materialforschung und -prüfung (BAM), das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) sowie der Koordinierungsausschuss 03 für Hygiene, Gesundheit und Umweltschutz des Normenausschusses Bauwesen im DIN (DIN-KOA 03).

Die wesentliche Aufgabe des AgBB besteht darin, Grundlagen für eine einheitliche gesundheitliche Bewertung der Emissionen von Bauprodukten in Deutschland herzustellen. Die Notwendigkeit zu einer derartigen Beurteilung ergibt sich aus den Bestimmungen der Musterbauordnung (2002) gemäß § 3 (1), wonach bauliche Anlagen so zu errichten und instand zu halten sind, dass "insbesondere Leben, Gesundheit und die natürlichen Lebensbedingungen nicht gefährdet werden", sowie § 13, wonach "bauliche Anlagen ... so angeordnet, beschaffen und gebrauchstauglich sein [müssen], dass durch ... andere chemische, physikalische oder biologische Einflüsse Gefahren oder unzumutbare Belästigungen nicht entstehen". Die Bewertung orientiert sich also am Gefahrenbegriff des Baurechts. Auch auf EU-Ebene wird in der Bauprodukten-Richtlinie das Anliegen formuliert, die gesundheitlichen Belange von Gebäudenutzern zu schützen.

Tabelle 12: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von NIK-Werten

Kriterium	Angaben im Verfahren und Erläuterung
Zuständiges Gremium/ Organisation	Arbeitsgruppe des AgBB (Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten)
Gesetzliche Grundlage	Anforderungen der Bauordnung
Tätig seit	1997
Abgeleiteter Wert	NIK (Niedrigste Interessierende Konzentration) oder LCI (<i>Lowest Concentration of Interest</i>)
Zahl der bisher bewerteten Stoffe	Ca. 170
Veröffentlichung der Ableitungen	Ja, Bewertungsschema und NIK-Liste durch die Geschäftsstelle des AgBB über die Internetpräsentation des Umweltbundesamts
Referenz für Vorgehensweise	Veröffentlichung des AgBB zur "Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC und SVOC) aus Bauprodukten"
Schutzgut	Menschliche Gesundheit
Schutzziel/ Schutzniveau	Schutz vor gesundheitlichen Beeinflussungen durch Emissionen organischer Stoffe aus Bauprodukten in Innenräumen "... die Gesundheit empfindlicher Personen bei Daueraufenthalt nicht gefährden"
Datenanforderungen und Erläuterung	Wissenschaftlich plausibel begründet
Kriterien für die Auswahl von relevanten Studien zur Ableitung	Im Regelfall Wahl vorhandener anerkannter Bewertungen, im Einzelfall bei fehlenden oder unzureichenden Bewertungen auch selbst vorgenommene Einzelstoffbewertung
Definition Adversität	Entfällt
Ausgangswerte für die Ableitung (PoD)	Entfällt
Expositionspfade	Inhalation
Unterscheidung lokale vs. systemische Effekte	Ja, bei der Ableitung der NIK-Werte
Korrektur des PoD	Entfällt
Extrapolationsfaktoren	Standardfaktor zur Ableitung von NIK-Werten auf Basis von Arbeitsplatzwerten: 100 (1000 bei Krebsverdachtstoffen EU Kat. 3), bei Mutagenen oder Reproduktionstoxinen Einzelfallentscheidung
Datenlücken/ Datenqualität (Modifying factor)	Entfällt
Umgang mit Humandaten	Berücksichtigung im Rahmen der üblichen Ableitung von NIK-Werten
Umgang mit Kanzerogenen mit/ohne Wirkungsschwelle	Berücksichtigung gemäß vorliegender EU-Klassifizierung (EU Kat. 1, 2 oder 3)
Konsentierung	NIK-AG, AgBB
Handlungsverbindlichkeiten	NIK-Werte sind Zulassungskriterium für das dt. Institut für Bautechnik

8.1. Erfassung und Bewertung von VOC-Emissionen

Die Emissionen von Bauprodukten können die Gesundheit und das Wohlbefinden der Menschen beim Aufenthalt in Innenräumen in unerwünschter Weise beeinflussen. Bei diesen Emissionen handelt es sich weitgehend um organische Verbindungen mit hoher oder mittlerer bis geringer Flüchtigkeit (VOC und SVOC). Zur Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung von VOC- und SVOC-Emissionen aus Bauprodukten, die in Innenräumen von Gebäuden eingesetzt werden, hat der AgBB eine Schema vorgelegt (aktuelle Fassung: 2010, Abbildung 6), das flüchtige organische Verbindungen im Retentionsbereich C_6 - C_{16} und mäßig bis schwer flüchtige organische Verbindungen im Retentionsbereich darüber bis C_{22} umfasst. Für die Bewertung werden die durch das zu prüfende Produkt hervorgerufenen VOC- und SVOC-Konzentration in einer Prüfkammer mit einer Luftwechselrate von 0,5/h nach einer Verweilzeit von 3 Tagen sowie von 28 Tagen bestimmt. Als Modellraum wird im AgBB-Schema ein Raum mit einem Volumen von 30 m³ angenommen.

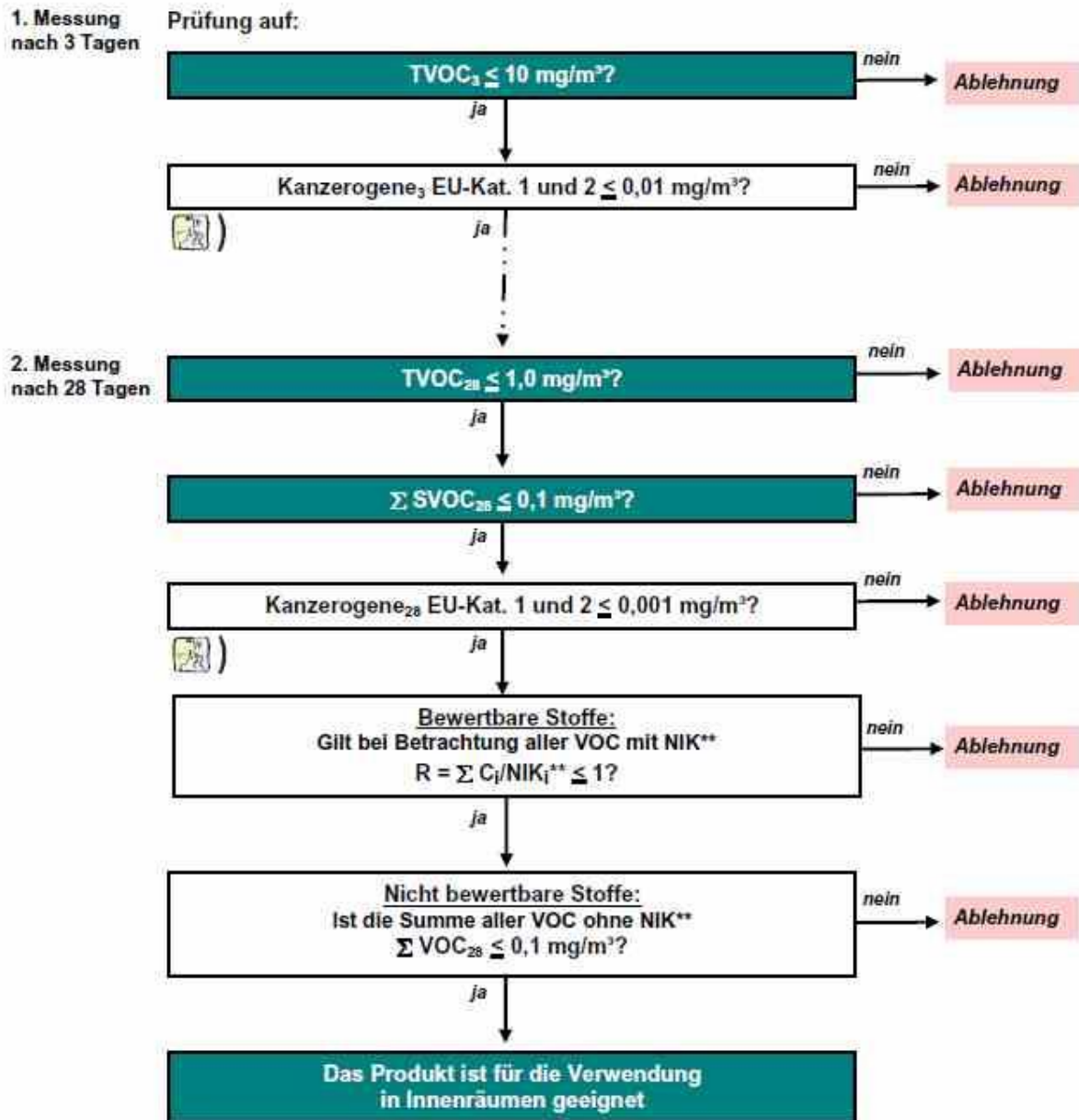
Summenwerte für VOC- und SVOC-Emissionen können aufgrund der schwankenden Zusammensetzung des Substanzgemischs nicht toxikologisch begründet werden, auch wenn mit steigender Summenkonzentration gesundheitliche Beschwerden und nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit wahrscheinlicher werden.

Über die Prüfung, ob die Anforderungen hinsichtlich der Summenwerte für VOC und SVOC – ohne Differenzierung nach Einzelstoffen – erfüllt sind, hinaus erfolgt daher eine Prüfung auf Einzelstoffe unter Heranziehen toxikologischer Daten. Diese erstreckt sich zunächst auf solche Stoffe, die nach der EU-Richtlinie 67/548/EWG als Kanzerogene der Kategorie 1 oder der Kategorie 2 eingestuft sind. Sie sind dann substanzspezifisch zu quantifizieren und dürfen als Einzelstoff jeweils die in Abbildung 6 genannten Höchstgrenzen nicht überschreiten. Für alle weiteren schließt sich eine Einzelstoffbewertung nach dem NIK-Konzept an. Diese Bewertung geht von der „niedrigsten interessierenden Konzentration“ (NIK) aus, deren Ableitungsbasis im Folgenden (siehe Kapitel 8.2) erläutert wird.

In die Einzelstoffbewertung gehen alle Stoffe ein, deren Konzentration nach 28 Tagen $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ist. Für alle Stoffe, für die ein NIK-Wert verfügbar ist, ist der Quotient aus Stoffkonzentration c und NIK-Wert zu bilden. Für die Bewertung wird davon ausgegangen, dass sich die Wirkungen der Einzelstoffe addieren, sodass festgelegt wurde, dass die Summe aller Quotienten c/NIK den Wert 1 nicht überschreiten darf.

Für Stoffe, für die kein NIK-Wert verfügbar ist, oder für Stoffe, die bei der Analyse nicht identifiziert werden konnten, gilt für die Summe aller dieser Stoffe, deren Konzentration $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ beträgt, eine Höchstkonzentration von 0,1 mg/m³.

Bauprodukte, die die genannten Bedingungen erfüllen, gelten als für die Verwendung in Innenräumen geeignet.



 Für die zu diesen Zeitpunkten ebenfalls vorgesehenen sensorischen Prüfungen stehen derzeit noch keine abgestimmten und allgemein anerkannten Verfahren zur Verfügung.

* VOC, TVOC: Retentionsbereich C₆ – C₁₆, SVOC: Retentionsbereich > C₁₆ – C₂₂

** NIK: Niedrigste interessierende Konzentration, engl. LCI

Emissionskammerprüfung nach DIN EN ISO 16000-9 bis 11

UBA II 1.3 –
AgBB 2010

Abbildung 6: AgBB-Schema zur gesundheitlichen Bewertung von VOC- und SVOC-Emissionen aus Bauprodukten (AgBB, 2010)

VOC: alle Einzelstoffe im Retensbereich C₆–C₁₆; TVOC: Summe aller Einzelstoff-VOC mit $c \geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^3$

SVOC: alle Einzelstoffe im Retensbereich > C₁₆ – C₂₂; ΣSVOC: Summe aller Einzelstoff-SVOC mit $c \geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

Zugrundegelegte Nachweisgrenze für alle Einzelstoffe: $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$.

8.2. Aufstellung von NIK-Werten

Grundsätze

Die NIK-Werte (NIK: Niedrigste interessierende Konzentration, auch bezeichnet als LCI: *Lowest concentration of interest*) dienen der gesundheitsbezogenen Qualitätsbewertung der Emissionen von Bauprodukten. Ziel ist, diese Emissionen soweit zu begrenzen, dass "die in der Raumluft daraus zu erwartenden Immissionen auch unter ungünstigen, aber noch realistischen Annahmen ... die Gesundheit empfindlicher Personen bei Daueraufenthalt nicht gefährden".

Bei der Herleitung der Werte orientiert sich die zuständige NIK-Arbeitsgruppe des AgBB in erster Linie an gesundheitlich begründeten Beurteilungen für Stoffe am Arbeitsplatz. Dies dürfte u. A. dadurch begründet sein, dass für eine große Zahl der Stoffe am Arbeitsplatz Bewertungen bereits vorliegen (Sperk et al., 2010). In Einzelfällen kann auch auf andere wie z. B. verbraucherbezogene Werte zurückgegriffen werden (s. u.).

Die NIK-Werte stellen Rechenwerte zur Bauproduktbewertung (gemäß AgBB-Schema) dar. Sie sind keine lufthygienischen Grenzwerte für die Innenraumluft, aufgrund ihrer Herleitung und Anwendung werden sie jedoch als "adäquate Konkretisierung der baurechtlich geforderten Kriterien zur Abwehr von Gesundheitsgefahren durch flüchtige organische Verbindungen" angesehen.

Vorgehensweise

Zur Ableitung von NIK-Werten nach der bisherigen und der zukünftigen Vorgehensweise sind in Abbildung 7 zusammengefasst. Für die Ableitung nach dem aktualisierten Ansatz wird zunächst (gleichrangig) auf stoffbezogene Beurteilungswerte für den Arbeitsplatz zurückgegriffen, die innerhalb der EU vorliegen:

- EU-OEL: Indicative Occupational Exposure Limits der EU-Kommission,
- TRGS 900: Arbeitsplatzgrenzwerte des Ausschusses für Gefahrstoffe (AGS),
- MAK-Werte: Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG),
- SCOEL: Werte oder Empfehlungen des Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL),
- Andere OEL: Occupational Exposure Limits anderer EU-Staaten.

In begründeten Einzelfällen kann auf andere oder weitere Beurteilungswerte für den Arbeitsplatz zurückgegriffen werden:

- DNEL: Derived No Effect Level für die inhalative Exposition von Arbeitnehmern am Arbeitsplatz, die gemäß der EU-Chemikalienbewertung nach REACH abgeleitet wurden,
- TLV: Threshold Limit Values des US-amerikanischen ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists),
- WEEL: Workplace Environmental Exposure Limit der US-amerikanischen AIHA (American Industrial Hygiene Association).

Auf den ausgewählten arbeitsplatzbezogenen Beurteilungswert für den betreffenden Stoff werden zur Ableitung des NIK-Werts Divisions-Faktoren angewendet. Dadurch sollen folgende Unterschiede zwischen Arbeitsplätzen und Innenräumen wie z. B. Wohnungen, Kindergärten und Schulen berücksichtigt werden:

- Dauerexposition statt wechselnder und unterbrochener Exposition am Arbeitsplatz,
- Exposition von Risikogruppen wie Kinder und alte Menschen sowie Jugendliche und Schwangere,
- Fehlende messtechnische und medizinische Überwachung sowie prinzipiell undefinierte Gesamtexposition in Innenräumen.

In der Regel soll ein Faktor von 100 angewendet werden, wobei sich die Sicherheitsfaktoren an denen der "Ad-hoc-AG Innenraumrichtwerte der IRK" orientieren. Für Stoffe mit lokal reizender Wirkung kann ein niedrigerer Faktor gewählt werden (das Vorgehen erfolgt gemäß einer etablierten Konvention, ist aber nicht publiziert). Bei Stoffen mit möglicher kanzerogener Wirkung der EU-Kategorie 3 ("Verdachtstoffe") ist ein zusätzlicher Faktor 10 heranzuziehen. Bei reproduktionstoxischen oder mutagenen Stoffen wird in Einzelfallprüfungen über einen zusätzlichen Faktor entschieden.

Als Alternative zur genannten Vorgehensweise kann gemäß der neuen Vorgehensweise in begründeten (aber nicht näher spezifizierten) Einzelfällen auf verbraucherbezogene Werte zurückgegriffen werden:

- Innenraumluft-Richtwerte der Ad-hoc-Arbeitsgruppe der Innenraumluftthygiene-Kommission,
- WHO-Richtlinien für Luftqualität in Innenräumen,
- DNEL: Derived No Effect Level für die inhalative Langzeitexposition von Verbrauchern, die gemäß der EU-Chemikalienbewertung nach REACH abgeleitet wurden.

Dies stellt eine Erweiterung gegenüber der bisherigen Vorgehensweise dar, in der die Verwendung solcher verbraucherbezogener Werte nicht vorgesehen war.

Stoffe, die anhand der genannten Quellen keine NIK-Wert-Ableitung zulassen, werden wie bisher dahingehend geprüft, ob eine Ableitung durch eine Zuordnung zu einer Stoffklasse mit ähnlicher chemischer Struktur und toxi-kologischer Wirkung vorgenommen werden kann.

Ist die Ableitung eines NIK-Werts nicht möglich oder ist ein Stoff, der aus Bauprodukten emittiert wird, nicht identifizierbar, wird dieser im Ablaufsche-ma der Kategorie der Stoffe „ohne NIK-Wert“ zugeordnet.

Stand 2010

Die NIK-Liste stellt eine geschlossene Liste dar, die nach Bedarf, gegenwärtig etwa im 2-Jahresturnus, überarbeitet und veröffentlicht wird. Gegenwärtig (2010) liegen NIK-Werte für etwa 170 Stoffe einschließlich Stoffgemischen strukturverwandter Substanzen vor:

- 31 aromatische Kohlenwasserstoffe inkl. -gemische,
- 10 aliphatische und cycloaliphatische Kohlenwasserstoffe inkl. –gemische,
- 5 Terpene inkl. –gemische,
- 13 aliphatische und cycloaliphatische Alkohole, inkl. Gemische,
- 3 Phenole und aromatisch-aliphatische Alkohole,
- 40 Glykole, Glykolether und –ester,
- 21 gesättigte und ungesättigte Aldehyde,
- 10 Ketone,
- 10 aliphatische Carbonsäuren,
- 26 aliphatische Ester und Lactone,
- 1 chloriertes Alken,
- 11 nicht diesen Klassen zugeordnete weitere Stoffe.

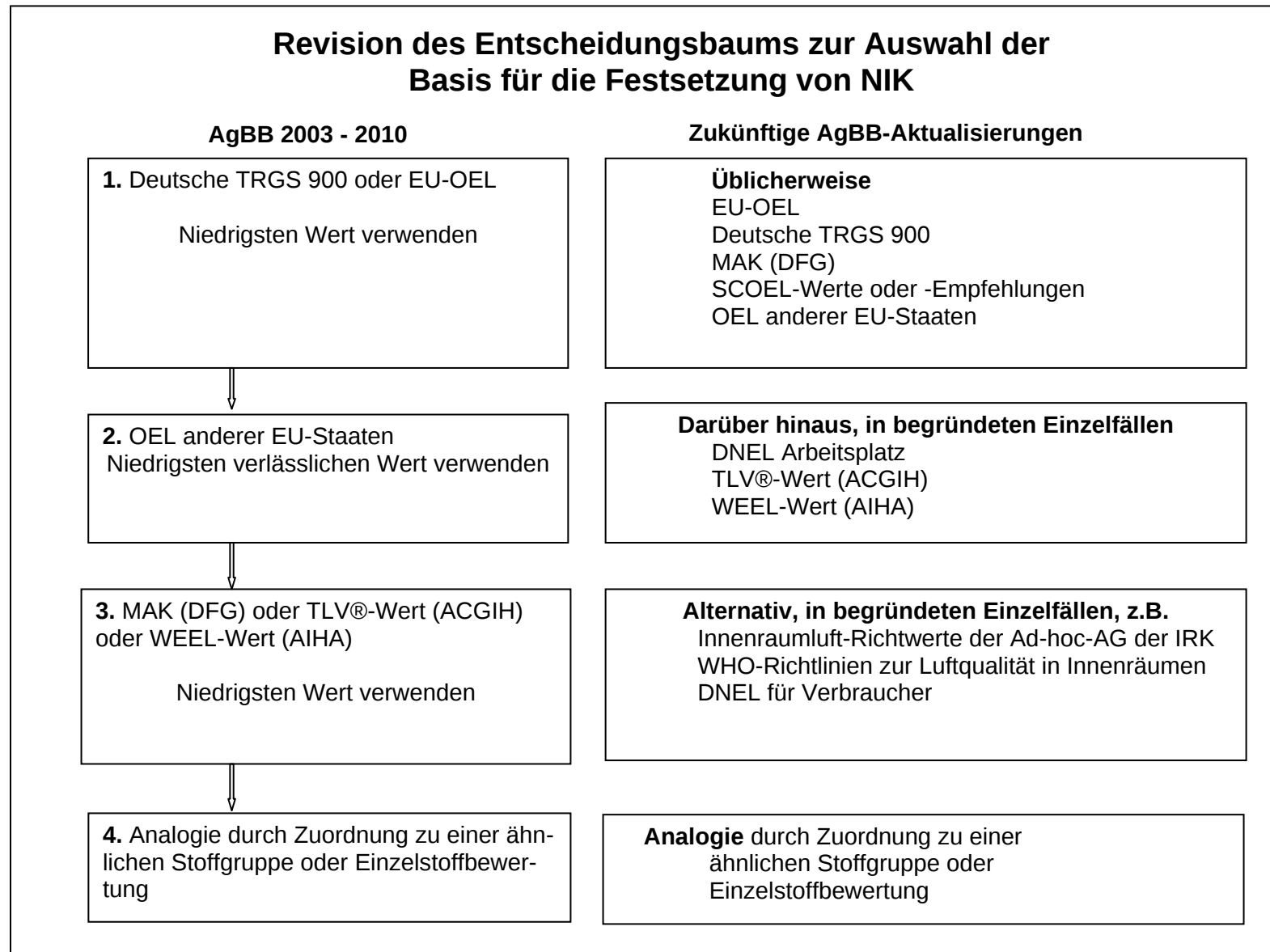


Abbildung 7: Bisheriges und zukünftiges Schema zur Auswahl der Datenbasis zur Festlegung von NIK-Werten

9. Human-Biomonitoring- (HBM) -Werte

9.1. Übersicht

Die Kommission Human-Biomonitoring wurde 1992 als gemeinsame Kommission des ehemaligen Instituts für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Bundesgesundheitsamtes und des Umweltbundesamtes eingerichtet. Die Kommission leitet Referenzwerte (z. Zt. für 70 Stoffe/Metabolite) zur Beschreibung der Hintergrundbelastung der untersuchten Bevölkerungsgruppe ab. Diese sagen per se nichts über die gesundheitliche Bedeutung der Belastung aus. Das heißt, eine Überschreitung des Referenzwertes muss keine Gesundheitsgefahr bedeuten, ebenso wie eine Unterschreitung des Wertes nicht bedeuten muss, dass keine Gesundheitsgefahr besteht. Referenzwerte werden für die Beurteilung, ob bestimmte Personengruppen oder Einzelpersonen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung besonders stark mit einem Schadstoff belastet sind, eingesetzt und bei anlassbezogenen oder regional begrenzten Studien sowie für die Bewertung von Untersuchungen bei Einzelpersonen herangezogen.

Zur Beurteilung der gesundheitlichen Relevanz einer gemessenen internen Konzentration wurden für bisher 6 Stoffe auf Basis von toxikologischen und epidemiologischen Daten Human-Biomonitoring-Werte abgeleitet. Die HBM-Werte für Blei im Blut wurden 2009 ausgesetzt, weil keine Wirkungsschwelle für neurotoxische Effekte durch Bleibelastung festgelegt werden konnte sowie aufgrund der Tatsache, dass Blei sowohl von der IARC als auch von der MAK-Kommission in die Kategorie 2 ("als Krebs erzeugend für den Menschen anzusehen") eingestuft wurde. Das Besondere bzw. das Alleinstellungsmerkmal der HBM-Werte ist, dass sie einen bewertenden Charakter für eine innere Exposition haben.

Für die Ableitung dieser toxikologisch begründeten HBM-Werte werden üblicherweise Studien verwendet, in denen ein Zusammenhang zwischen der internen Konzentration beim Menschen (Konzentration in menschlichen Körperflüssigkeiten) und dem Auftreten adverser Wirkungen beim Menschen nachgewiesen wurde. Solche Untersuchungen stehen jedoch für viele Stoffe nicht zur Verfügung. Die Kommission Human-Biomonitoring hat daher im Jahr 2007 ihr Verfahren zur Ableitung von HBM-Werten erweitert (HBM Kommission, 2007a, b, c). Danach werden von anerkannten Gremien und Organisationen publizierte ADI- bzw. TDI-Werte als Ausgangspunkt für die Ableitung genutzt. Wohl wissend, dass bei dieser Ableitung und Abschätzung mit Unsicherheiten zu rechnen ist, sieht die Kommission in diesem Ansatz die Chance, dringend benötigte HBM-Werte für Stoffe verfügbar machen zu können, für die es noch keine ausreichenden Wirkungsuntersuchungen im umweltrelevanten Niedrigdosisbereich gibt. Das Verfahren ist im nächsten Kapitel genauer dargestellt.

Der HBM-I-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei dessen Unterschreitung nach dem Stand des heutigen Wis-

sens nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen ist und daher kein Handlungsbedarf besteht. Belastungen im Bereich zwischen HBM-I-Wert und HBM-II-Wert können auf Grundlage wissenschaftlich anerkannter Studien nicht sicher daraufhin bewertet werden, ob eine Gefährdung der Gesundheit vorliegt oder ob die Belastung gesundheitlich unbedenklich ist. Der HBM-I-Wert ist quasi als Prüf- oder Kontrollwert anzusehen, bei dessen Überschreitung bei gleichzeitiger Unterschreitung des HBM-II-Wertes folgender Handlungsbedarf angezeigt ist: Kontrolle des Befundes durch weitere Messungen, bei Bestätigung des Befundes Suche nach spezifischen Belastungsquellen und ggf. Minimierung oder Elimination der Quelle unter vertretbarem Aufwand. Der HBM-II-Wert entspricht der Konzentration eines Stoffes in einem Körpermedium, bei dessen Überschreitung nach dem Stand der derzeitigen Bewertung durch die Kommission eine als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich ist, so dass akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung besteht und eine umweltmedizinische Betreuung (Beratung) zu veranlassen ist. Der HBM-II-Wert ist somit als Interventions- und Maßnahmenwert anzusehen.

Die Kommission hat nach diesem Ableitungsweg erstmalig HBM-I-Werte getrennt für die drei Personengruppen: Kinder (3-6 Jahre), Frauen im gebärfähigen Alter und Männer ab 14 Jahre und restliche Allgemeinbevölkerung abgeleitet, und zwar für die Summe der DEHP-Metaboliten 5oxo- und 5OH-MEHP im Morgenurin ($\mu\text{g/L}$) zur Bewertung einer Belastung mit DEHP (HBM Kommission, 2007 c).

Tabelle 13: Übersicht über das Verfahren zur Ableitung von HBM-Werten

Kriterium	Angaben im Verfahren und Erläuterung
Zuständiges Gremium/ Organisation	Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes
Gesetzliche Grundlage	-
Tätig seit	1992
Abgeleiteter Wert	HBM-II-Wert, HBM-I-Wert
Zahl der bisher abgeleiteten Referenzwerte	für ca. 70 Stoffe/Metabolite in Blut, Urin und/oder Frauenmilch
Zahl der bisher abgeleiteten und „gültigen“ HBM-Werte	derzeit für 5 Stoffe/Substanzen insgesamt 16 Werte
Veröffentlichung der Ableitungen	Bundesgesundheitsblatt
Referenz für Vorgehensweise	HBM-Kommission (1996), HBM-Kommission (2007b), HBM-Kommission (2009)
Schutzgut	menschliche Gesundheit
Schutzziel/Schutzniveau	Wiederherstellung eines ausreichenden Schutzniveaus für die menschliche Gesundheit

Datenanforderungen und Erläuterungen	spezifischen Datenanforderungen (Umfang, Studientyp) zur Ableitung von Referenzwerten siehe Konzept + Addendum (s.w.o)
Kriterien für die Auswahl von relevanten Studien zur Ableitung	-
Definition Adversität	nicht angegeben
Ausgangswerte für die „Werteableitung“	beim „alten“ Verfahren: Wirkungsuntersuchungen beim Menschen im umweltrelevanten Niedrigdosisbereich; beim „neuen“ Verfahren anerkannte TDI/ADI-Werte
Expositionspfade	nicht relevant (interne Konzentration), weil im HBM das Integral über alle Pfade abgebildet wird
Unterscheidung lokale vs. systemische Effekte	nicht relevant (interne Konzentration)
Korrektur des PoD	nicht relevant
Extrapolationsfaktoren	nein, der Ausgangspunkt für das „neue“ Verfahren (ADI, TDI) beinhaltet üblicherweise einen Sicherheitsfaktor von 100 (10x10)
Bezeichnung	
LOAEL zu NOAEL	nicht relevant
Route-to-route	nicht relevant (interne Konzentration)
Interspezies	nein, der Ausgangspunkt für das „neue“ Verfahren (ADI, TDI) beinhaltet üblicherweise einen Sicherheitsfaktor
Intraspezies	nein, der Ausgangspunkt für das „neue“ Verfahren (ADI, TDI) beinhaltet üblicherweise einen Sicherheitsfaktor
Zusatzfaktor für spez. Subpopulationen (z.B. Kinder)	HBM-I-Wert und HBM-II-Wert werden auch gesondert für Risikogruppen wie Kinder + Frauen im gebärfähigen Alter angegeben
Zeit (Studiendauer)	nicht angegeben
Datenlücken/ Datenqualität	nicht angegeben
Umgang mit Human- daten	Essentieller Bestandteil (im Grundverfahren, bei nicht ausreichenden Daten wird auch eine Ableitung über wissenschaftlich anerkannte gesundheitlich tolerable Körperdosen vorgenommen)
Umgang mit Kanze- rogenen mit/ohne Wirkschwelle	Bisher erfolgte keine generelle Festlegung
Umgang mit Datenlücken	Liegen keine speziellen Studien über adverse Effekte im Bezug auf eine interne Belastung vor (Voraussetzung für das alte Verfahren), kann das neue Verfahren verwendet werden
Konsentierung	Mehrheitsbeschluss der Mitglieder der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes
Handlungsverbindlichkeiten	Nicht justiziabel, keine

9.2. Erweiterung HBM-Ableitung, Ausgangswert ADI/TDI

Als Erweiterung des bisherigen Verfahrens werden von anerkannten Gremien oder Organisationen angegebene Werte für akzeptable oder tolerable Aufnahmemengen, z.B. ADI- oder TDI-Werte (ADI = *Acceptable Daily*

Intake, TDI = *Tolerable Daily Intake*) als Ausgangspunkt für die Ableitung von HBM Werten verwendet (HBM Kommission, 2007b).

Mit Hilfe einer toxikokinetischen Extrapolation wird aus der duldbaren Aufnahme eine korrespondierende Konzentration des Stoffes oder seines Metaboliten in Blut oder Urin abgeschätzt und auf dieser Basis ein HBM-I-Wert abgeleitet. Eine schematische Darstellung des Zusammenhanges zwischen Zufuhr eines Stoffes und der Konzentration in Blut und Urin nach Verteilung und Metabolisierung und Rückrechnung auf die Zufuhrmenge ist in Abbildung 8 dargestellt.

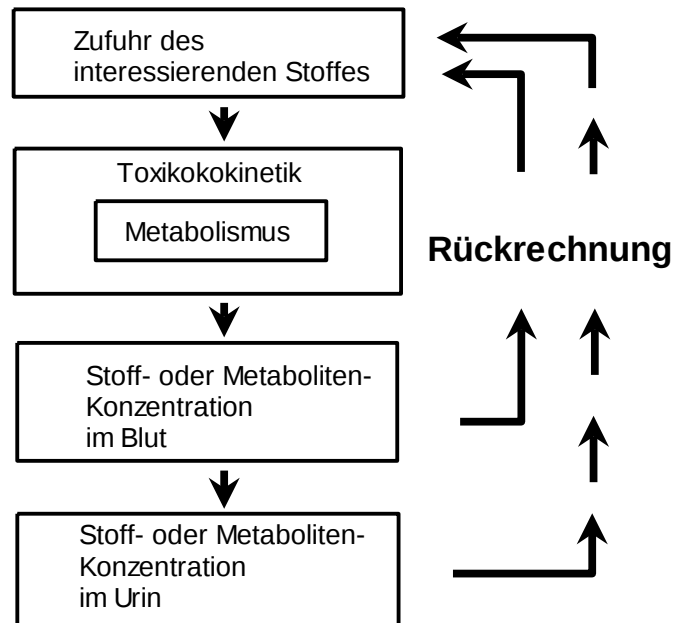


Abbildung 8: Schematische Darstellung des Zusammenhanges zwischen Zufuhr eines Stoffes und der Konzentration in Blut und Urin nach Verteilung und Metabolisierung und Rückrechnung auf die Zufuhrmenge (HBM Kommission 2007b)

Da die abgeleiteten ADI/TDI-Werte üblicherweise auf Studien mit oraler Gabe der Testsubstanz basieren, kann es bei der Leberpassage zu einem so genannten "First-pass-Effekt" kommen, bevor sich die Stoffe im Körper verteilen. Durch diesen Effekt kann sich das Verhältnis zwischen nicht-metabolisierter und metabolisierter Substanz ändern. Da das Human-Biomonitoring über alle Zufuhrpfade integriert, ist bei der Ableitung eines HBM-Wert aus dem ADI/TDI-Wert dieser Effekt zu berücksichtigen.

Da ADI und TDI-Werte für lebenslange Exposition gelten, für einige Stoffe wurden HBM-Werte jedoch bisher für Kinder und Erwachsene getrennt abgeleitet (z.B. Cd und Phthalate), passen diese Konzepte bei strenger Auslegung für diese Stoffe nicht zusammen. Durch den Rückgriff auf den Begriff des *tolerable intake*, der auch andere Expositionszeiträume als "lebenslang" zu lässt, wird die Anwendungsmöglichkeit des Verfahrens erweitert.

Aus den oben dargestellten Punkten zu den Grundlagen des ADI-/TDI-Wertes folgt, dass diese Werte dem Schutzniveau des HBM-I-Wertes entsprechen.

Folgende Voraussetzungen sollten nach Ansicht der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes erfüllt sein, um einen HBM-Wert auf Basis von ADI/TDI-Werten abzuleiten:

- Es liegt ein national/international anerkannter Wert für eine tolerable Aufnahmemenge vor (z.B. ADI, TDI, TI),
- Es sind toxikokinetische Basisdaten beim Menschen bekannt, z. B. Resorption, Verstoffwechselung, Eliminationsrate, bekanntes Verhältnis zwischen Aufnahme und Ausscheidung des Stoffes oder seiner Metaboliten mit bekannter intra- und interindividueller Varianz (Geschlecht, Alter),
- Eine zuverlässige und ausreichend sensitive Analytik für den Stoff oder seine Metaboliten in einer zugänglichen humanbiologischen Matrix (üblicherweise Blut/Serum/Plasma oder Urin) ist vorhanden.

Voraussetzung für diesen neuen Ableitungsweg ist weiterhin, dass aus der gemessenen Stoffkonzentration im Körpermedium ein Rückschluss auf die regelmäßig zugeführte Menge möglich ist. Auch bei einem Metaboliten muss ein Rückschluss auf die Menge des Ausgangsstoffes möglich sein.

Bei der Ableitung wird von einem Gleichgewicht zwischen Aufnahme und Konzentration oder Ausscheidung im untersuchten Körpermedium ausgegangen.

Es ist zu berücksichtigen, dass eine höhere Zufuhr zu einer höheren Konzentration führen muss (Proportionalität) und dass der gemessene Stoff bzw. der Metabolit auch bei veränderter Aufnahme zu keiner wesentlichen Änderung im Metabolismus bzw. der Elimination führt und der gemessene Marker nur durch den interessierenden Stoff entsteht (Spezifität).

Da bei den ADI-, TDI- oder TI-Werten die Zufuhr auf das Körpergewicht bezogen angegeben wird und eine Beziehung zwischen Urin-Ausscheidung und dem Körpergewicht besteht, kann die Ableitung von HBM-Werten im Urin mit dem Bezug auf das ausgeschiedene Urinvolumen pro kg Körpergewicht vereinfacht werden.

10. Vergleich der Bewertungsverfahren

Die Vorgehensweise bei einer toxikologischen Bewertung ist in Abbildung 9 noch einmal allgemein dargestellt. Sie setzt ein, nachdem ein Regelungsbedarf festgestellt wurde. Alle hier untersuchten Bewertungsverfahren, die eigene Werte ableiten, gehen grundsätzlich nach diesem Schema vor. Unterschiede betreffen jeweils nur Detailfragen.

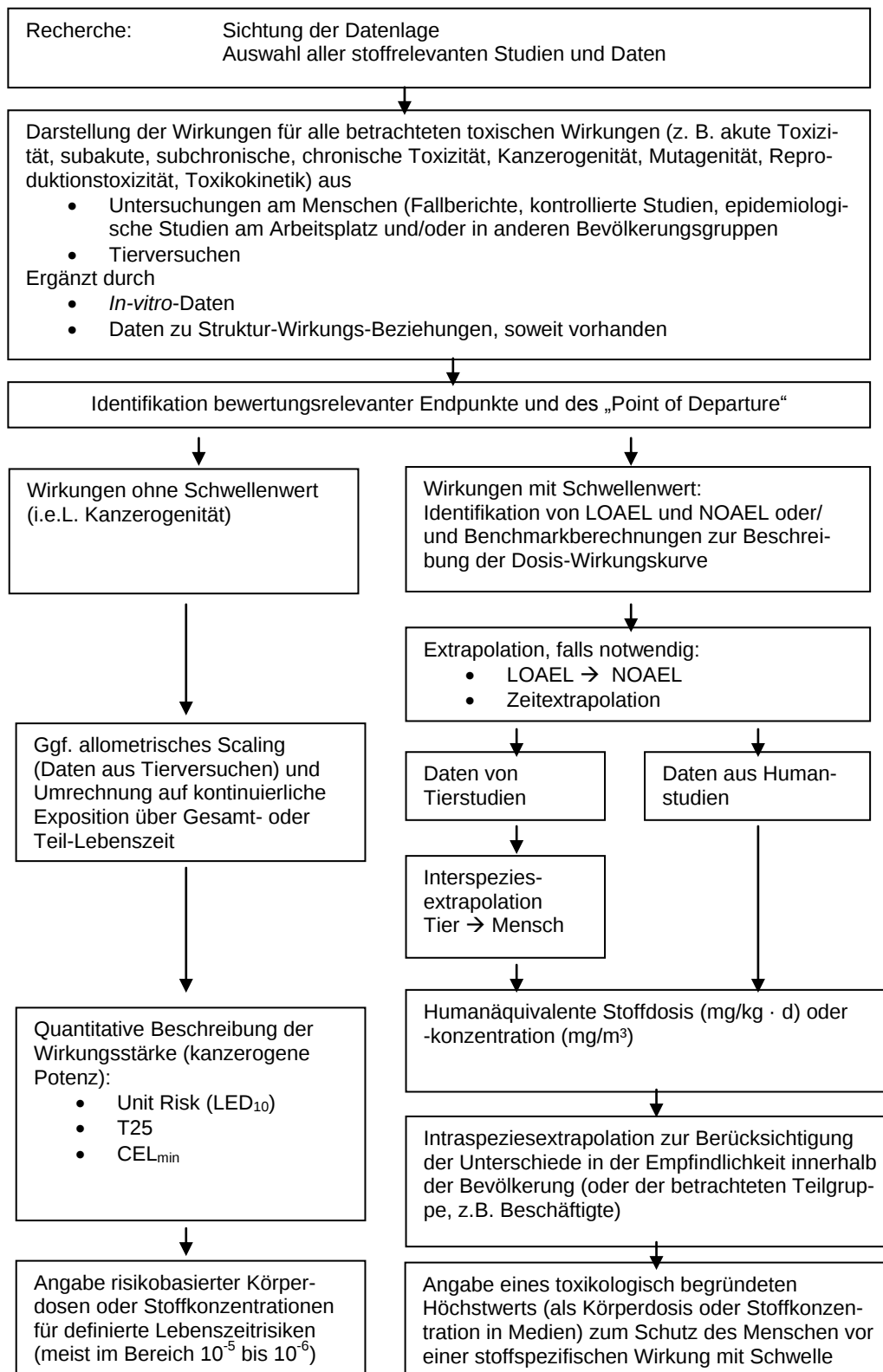


Abbildung 9: Prinzipielle Vorgehensweise bei der toxikologischen Bewertung von Substanzen

In diesem Kapitel werden wichtige Punkte der einzelnen Verfahren vergleichend dargestellt. Hier wird wieder auf die gleiche Gliederungsstruktur und Reihenfolge, in der die einzelnen Verfahren im vorangegangenen Teil des Berichtes dargestellt wurden, zurückgegriffen. Es wird jeweils zuerst das Verfahren der DNEL-Ableitung nach der REACH VO dargestellt, dann folgen die Darstellung des Bodens, des Wassers, und der Luft. Den Abschluss bildet das Human-Biomonitoring.

10.1. Vorgehensweise

Wie die vorangehende Darstellung der verschiedenen Ableitungsverfahren zeigt, gibt es zwei generell unterschiedliche Vorgehensweisen. In dem einen Ansatz werden aus stoffspezifischen Wirkungen beim Menschen oder im Tierversuch Werte abgeleitet, mit denen das Risiko für ein definiertes Schutzziel bewertet und ggf. Maßnahmen abgeleitet werden können. Hierzu zählt das Ableitungsverfahren für DNEL-Werte (REACH VO), die Richtwerte für die Innenraumluft, Trinkwasser-Leitwerte, TRD-Werte, AEGL-Werte, Immissionswerte der WHO und z. T. auch die Klassierung in Emissionsklassen der TA Luft (bei organischen Stoffen und Kanzerogenen). In dem anderen Verfahren (z.B. Emissionsklassen TA Luft z.T., AgBB-Schema mit Festlegung von NIK-Werten) wird auf vorhandene, von anderer Stelle abgeleitete Werte zurückgegriffen (und diese Werte – bei der Ableitung von NIK- und DWPLL-Werten – modifiziert), um Stoffe in Werte-Kategorien oder Klassen einzuteilen und so Emissionen oder Immissionen zu bewerten und ggf. einzuschränken. Die Grundlage für NIK- und DWPLL-Werte bilden aber in beiden Fällen ADI/TDI-Werte.

10.2. Datenlage

Die Ausgangsbasis für die Bewertung ist abhängig vom regulatorischen Kontext unterschiedlich. Durch die REACH VO soll eine systematische Bewertung aller Chemikalien erfolgen. Der Datenumfang richtet sich nach der Tonnage und es gibt klar definierte Datenanforderungen. Dagegen erfolgt die Ableitung von medienbezogenen Höchstkonzentrationen meist anlassbezogen, d.h. wenn der betreffende Stoff in den jeweiligen Medien (Wasser, Boden und Luft) in einem besorgniserregenden Ausmaß nachgewiesen wurde. Für diese Ableitungen sind die zuständigen Behörden in aller Regel auf die vorhandene Information angewiesen und können selbst keine neuen Daten nachfordern. Die durch die REACH VO generierten Daten können für zukünftige medienbezogenen Ableitungen herangezogen werden, wenn sie ausreichend dokumentiert zur Verfügung gestellt werden (bzw. stehen).

10.3. Definition des Begriffs "Adversität"

In den Leitlinien zur REACH VO bezieht man sich bei der Definition eines adversen Effektes auf die Definition der OECD aus dem Jahr 2003. Bei den

TRD-Werten, die in den 1990er Jahren entwickelt wurden, bezieht sich die Definition von adversen Effekten auf die Definition der WHO (1994). Beide Definitionen sind fast wortgleich, die OECD bezieht aber das Reproduktionsvermögen ausdrücklich mit ein und benennt neben dem Organismus auch Systeme und (Sub-)Populationen als Endpunkte möglicher Änderungen. Darüber hinaus konkretisiert die Verfahrensbeschreibung zu der TRD-Wertableitung den Adversitätsbegriff noch hinsichtlich bestimmter Grenzen (Körpergewichtsentwicklung) und Indikatoreffekten (z.B. enzymatische Veränderungen).

Für die Ableitung von *Guideline values for Drinking-water Quality* der WHO gibt es keine Dokumentation, wie der Begriff advers definiert ist. Da sich das Verfahren für die Ableitung von Trinkwasser-Leitwerten an dem für die TRD-Werte orientiert, liegt hier auch die WHO-Definition zugrunde.

Im Basisschema zur Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft findet sich kein Hinweis, wie adverse Effekte von nicht adversen Effekten abgegrenzt werden.

Für die AEGL-Werte gibt es keine explizite Definition des Begriffes advers, es gibt jedoch für jedes AEGL-Niveau in den *Standing Operating Procedures* (NRC, 2001) Erläuterungen und eine Diskussion möglicher adverser Effekte.

Eine eigene Definition des Begriffes advers gibt es für die Immissionswerte der TA Luft nicht. Hinsichtlich der Zuordnung von Stoffen in die Emissionsklassen der TA Luft richtet sich die Klassierung nach Gefährlichkeitsmerkmalen (z.B. "giftig" oder "reizend"), die entweder bereits rechtlich verbindlich festgelegt wurden oder aufgrund entsprechender Bewertungen festzulegen sind. Dies gilt auch für Kanzerogene deren Klassierung in Emissionsklassen sich dann nach der kanzerogenen Potenz richtet.

Im Falle der NIK-Werte bzw. des AgBB-Schemas liegt keine eigenständige Definition des Begriffes "advers" vor; für die Ableitung wird üblicherweise auf bestehende Bewertungen zurückgegriffen.

Die Darstellung der Ableitung von HBM-Werten enthält keine Definition des Begriffes advers bzw. bei der Ableitung von HBM-Werten über TDI/ADI-Werte ist die Definition des den ADI/TDI-ableitenden Gremiums gültig. Da es keine abschließende Liste darüber gibt welche Gremien bzw. die von ihnen abgeleiteten Werte als Grundlage für HBM-Werte anerkannt werden, ist die Definition im Einzelfall zu prüfen.

Gesundheitliche Höchstkonzentrationen für einen Stoff können sich trotz gleicher Datenlage deutlich voneinander unterscheiden. Dies kann daran liegen, dass die für die Ableitung zuständigen Personen oder Gremien die Ergebnisse der Studie, die die Basis für die Ableitung bildet, unterschiedlich bewerten und so zu unterschiedlichen NOAEL-Werten kommen. In dem einen Fall wird z.B. ein Effekt als advers eingestuft und in dem anderen Fall noch nicht. Die Wahl des Startpunktes (Point of Departure, PoD) kann oft einen größeren Einfluss auf den abgeleiteten Wert haben als die jeweils verwendeten Extrapolationsfaktoren.

10.4. Bewertungsverfahren für Wirkungen mit Schwellenwert

10.4.1. Definition des Schutzniveaus

Bei der Definition des Schutzniveaus werden in den einzelnen Verfahren zum Teil unterschiedliche Begrifflichkeiten verwendet. Im Rahmen der REACH VO soll ein "hohes Schutzniveau für die menschliche Gesundheit und für die Umwelt" sichergestellt werden. In den Erwägungsgründen wird das "Ziel einer nachhaltigen Entwicklung" festgelegt. Darüber hinaus liegt den Bestimmungen der REACH VO „das Vorsorgeprinzip zugrunde“. Der DNEL-Wert ist so festzulegen, dass es bei Konzentrationen unterhalb dieses Wertes "zu keiner Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit" kommt.

Für den Bereich Boden besteht das Schutzziel, welches mit den TRD-Werten erreicht werden soll, im Vermeiden von nachteiligen Wirkungen oder (im Falle von Stoffen ohne Wirkschwelle) dem Hinnehmen einer nur geringen Wahrscheinlichkeit nachteiliger Wirkungen auf die menschliche Gesundheit. Entsprechend der Definition der TRD-Werte und deren Ableitung ist bei einer Belastung der Allgemeinbevölkerung bis zur Höhe des TRD-Wertes eine Schädigung somit unwahrscheinlich bzw. die Wahrscheinlichkeit für den Eintritt eines Schadens gering, dies gilt selbst für empfindliche Personengruppen und kontinuierliche lebenslange Belastung. Die aus den TRD-Werten mithilfe von Gefahrenfaktoren für verschiedene Expositionsszenarien abgeleiteten Prüfwerte stellen auf den Gefahrenbezug des BBodSchG ab, nach der bei einer Exposition in Höhe der Prüfwerte (oder darüber) das Eintreten eines gesundheitlichen Schadens als hinreichend wahrscheinlich, jedoch noch nicht als sicher zu bewerten ist. Bei Überschreitung des Prüfwertes sind Maßnahmen dahingehend durchzuführen, dass im Einzelfall zu prüfen ist, ob auch tatsächlich eine schädliche Bodenveränderung vorliegt, die eine gesundheitliche Gefährdung als hinreichend wahrscheinlich erwarten lässt. Wird ein Maßnahmenwert überschritten, ist in der Regel von einer schädlichen Bodenveränderung auszugehen, und es sind unmittelbar Maßnahmen zur Expositionsminderung erforderlich. Im Rahmen des BBodSchG sind toxikologisch begründeten Maßnahmenwerte bisher nur zu Dioxinen und Furanen festgelegt worden.

Die *Guideline values for Drinking-water Quality* der WHO stellen gesundheitlich lebenslang duldbare Höchstkonzentrationen dar (...do not result in any significant risk to health over a life-time consumption). Die Trinkwasser-Leitwerte des Umweltbundesamtes haben das gleiche Schutzniveau wie die *Guideline values* der WHO. Die abgeleiteten Maßnahmenwerte sind demgegenüber nicht lebenslang gesundheitlich duldbar. Durch geeignete Maßnahmen ist zu gewährleisten, dass eine Überschreitung während des ihnen zugeordneten Expositionszeitraums verhindert wird, da eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit bei Überschreitung als hinreichend wahrscheinlich gilt.

Die Richtwerte I und II für die Innenraumluft sollen Menschen in Innenräumen vor gesundheitlichen Gefährdungen schützen. Der Richtwert II ist so festgelegt, dass bei seiner Überschreitung gesundheitliche Gefahren nicht mehr mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auszuschließen sind. Es besteht also unverzüglicher Handlungsbedarf zur Verringerung der Exposition (der auch eine Schließung der Räume erfordern kann). Unterhalb des Richtwertes I ist keine gesundheitliche Beeinträchtigung zu erwarten, wenn ein Mensch diesem Stoff lebenslang ausgesetzt ist. Im Bereich zwischen beiden Werten besteht aus Vorsorgegründen Handlungsbedarf in der Hinsicht, dass die Quellen der Exposition herausgefunden und wenn möglich beseitigt werden sollten.

Die AEGL-Werte sollen die menschliche Gesundheit vor schädlichen Einwirkungen von Gefahrstoffen bei akuter inhalativer Exposition schützen. Betrachtet werden im Unterschied zu den sonst üblichen toxikologisch begründeten Höchstwerten hier also keine längeren, oftmals lebenslangen Expositionszeiträume, sondern eine einmalige (oder in sehr großen Zeitabständen mehrmalige) kurzfristige Einwirkung über einen Zeitraum von 10 Minuten bis höchstens 8 Stunden. Aufgrund des unterschiedlichen Bezugszeitraums sind die AEGL-Werte daher mit den anderen abgeleiteten Werten, die sich auf längere Zeiträume beziehen, nicht vergleichbar. Festgelegt werden AEGL-Werte für drei Effektniveaus unterschiedlicher Schwere: Während bei Exposition in Höhe des AEGL-1 allenfalls leichte Wirkungen wie spürbares Unwohlsein oder reversible physiologische Veränderungen zu erwarten sind, muss bei Erreichen bzw. Überschreiten des AEGL-2 mit fluchtbehindernden, schwer wiegenden und möglicherweise irreversiblen Wirkungen gerechnet werden. Bei Erreichen oder Überschreiten des höchsten Wertes, des AEGL-3, können lebensbedrohende Schäden bis hin zum Tod auftreten.

Die Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft (TA Luft) führt zum Schutz der Allgemeinheit und der Nachbarschaft zum einen Immissionswerte auf, bei deren Einhalten der Schutz vor Gefahren für die menschliche Gesundheit sichergestellt ist, und legt andererseits Emissionsbegrenzungen fest, die „der Vorsorge gegen schädliche Umwelteinwirkungen durch Luftverunreinigungen [dienen], um ein hohes Schutzniveau für die Umwelt insgesamt zu erreichen“ (TA Luft, 2002).

Die NIK-Werte stellen Rechenwerte zur Bewertung der Emissionen aus Bauprodukten dar. Sie sind auf der Grundlage anderweitig abgeleiteter, toxikologisch begründeter Höchstwerte zum Schutz der Gesundheit festgelegt (meist ein TDI-Wert). Sie selbst stellen keine lufthygienischen Grenzwerte für die Innenraumluft dar, werden aufgrund ihrer Herleitung und Anwendung jedoch als "adäquate Konkretisierung der baurechtlich geforderten Kriterien zur Abwehr von Gesundheitsgefahren durch flüchtige organische Verbindungen" angesehen. Die NIK-Werte sind Teil der Bewertung der Emissionen von Bauprodukten im Rahmen des AgBB-Schemas, dessen Ziel darin besteht, derartige Emissionen soweit zu begrenzen, dass "die in der Raumluft daraus zu erwartenden Immissionen auch unter ungünstigen, aber noch realistischen Annahmen ... die Gesundheit empfindlicher Personen bei Daueraufenthalt nicht gefährden". DPWLL-Werte sind als humantoxikologisch abgeleiteter Bezugspunkt zur Quantifizierung einer im Prüfsystem als akzep-

tabel zu bewertenden Stoffmigration ins Trinkwasser zu verstehen. Sie werden wie die NIK-Werte auf Basis eines TDI abgeleitet.

Im Bereich des Human-Biomonitoring werden zwei Werte festgelegt. Bei Überschreitung von HBM-II-Wertes ist eine für die Betroffenen als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich. Der HBM-II-Wert entspricht daher einem Interventions- oder Maßnahmenwert. Bei Überschreitung dieses Wertes sollte eine umweltmedizinische Betreuung der Betroffenen veranlasst werden. Darüber hinaus sollten umgehend Maßnahmen zur Minderung der Belastung ergriffen werden. Bei Einhaltung des HBM-I-Wertes ist nach dem aktuellen Stand der Bewertung nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen. Messwerte im Bereich zwischen HBM-I-Wert und HBM-II-Wert können auf Grundlage wissenschaftlich anerkannter Studien nicht sicher daraufhin bewertet werden, ob eine Gefährdung der Gesundheit vorliegt oder ob die Belastung gesundheitlich unbedenklich ist. Der HBM-I-Wert ist als Prüf- oder Kontrollwert anzusehen, d.h. seine Überschreitung induziert eine Kontrolle des Befundes durch weitere Messungen, bei Bestätigung des Befundes, eine Suche nach spezifischen Belastungsquellen und ggf. Minimierung oder Elimination der Quelle unter vertretbarem Aufwand. Unter Vorsorgegesichtspunkten ist es grundsätzlich erwünscht, die Exposition zu reduzieren.

Eine besondere Situation ergibt sich für den Fall, dass der Messwert über dem Referenzwert, aber unter dem HBM-I-Wert liegt. In diesem Fall sollten nach Auffassung der Human-Biomonitoring-Kommission des Umweltbundesamtes 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, d.h. ob auffällige Quellen vorhanden und vermeidbar sind oder ob eine andere Erklärung für den "unüblich hohen" Wert gefunden werden kann. 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.

Tabelle 14: Vergleich der Definitionen des Schutzniveaus in den verschiedenen Verfahren

Verfahren	Wert I		Wert II	
	Bezeichnung	Erläuterung	Bezeichnung	Erläuterung
REACH VO	DNEL (Derived no effect level)	keine Beeinträchtigung der menschlichen Gesundheit		
TRD-Wert-Ableitung	TRD (tolerierbare resorbierte Dosis)	Vermeiden nachteiliger Effekte auf die menschliche Gesundheit oder, im Falle von Stoffen ohne Wirkschwelle, nur geringe Wahrscheinlichkeit für Erkrankungen (Eine Schädigung der Gesundheit ist selbst bei empfindlichen Personengruppen und kontinuierlicher Exposition unwahrscheinlich)	Gefahrenbezogene Dosis	Exposition empfindlicher Personengruppen, die sehr wahrscheinlich aber noch nicht „sicher“ eine Schädigung der Gesundheit mit sich bringt.
Trinkwasser WHO Guidelines for Drinking-water Quality (GDWQ)	WHO drinking-water quality guideline values (aufgrund TDI - tolerable daily intake - oder analog eines zusätzlichen Krebsrisiko von 10^{-5})	<i>Do not result in any significant risk to health over a life-time consumption</i> (führt zu keinem irgendwie bedeutsamen Risiko für die Gesundheit)		
Trinkwasser national	Grenzwerte, weitgehend aus EU Trinkwasser-richtlinie, diese wiederum weitgehend aus WHO GDWQ und Leitwerte	lebenslang gesundheitlich duldbare Höchstkonzentration	Maßnahmewerte	nicht lebenslang gesundheitlich duldbar. Bei Andauern der Exposition über den dem LW_{KE} zugeordneten Zeitraum (maximal 3 mal 3 Jahre) hinaus gälte eine Gefährdung der menschlichen Gesundheit als hinreichend wahrscheinlich
Trinkwasser (KTW-Materialien)	provisorischen Trinkwasserhöchstwert für materialspezifische Stoffe (DWPLL-Wert = Drinking Water Positive List Limit)	ein humantoxikologisch abgeleiteter Bezugspunkt zur Quantifizierung einer im Prüfsystem als akzeptabel zu bewertenden Stoffmigration		
Richtwerte	RW I (Richtwert I)	keine gesundheitliche Beeinträchtigung	RW II (Richtwert II)	Gesundheitliche Gefahren

Verfahren	Wert I		Wert II	
	Bezeichnung	Erläuterung	Bezeichnung	Erläuterung
Innenraumluft		auch bei lebenslanger Exposition zu erwarten	II)	insbesondere für empfindliche Personen bei Daueraufenthalt in den Räumen nicht mehr mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auszuschließen
WHO Air quality guideline	WHO Air quality guideline value	Basis für Schutz der menschlichen Gesundheit durch adverse Wirkungen von Luftverunreinigungen, Vermeiden oder Vermindern der Exposition gegenüber gefährlichen Luftverunreinigungen, Leitlinie für nationale und lokale Behörden für Risikobewertungen		
TA-Luft (Emissionsklassen)	Emissionsklassen nach TA Luft	Schutz vor schädlichen Umwelteinwirkungen durch Luftverunreinigungen sowie Vorsorge gegen schädliche Umwelteinwirkungen durch Luftverunreinigungen und Geruchsimmissionen		
NIK-Werte	NIK Werte	Schutz vor gesundheitlichen Beeinflussungen durch Emissionen organischer Stoffe aus Bauprodukten in Innenräumen; Gesundheit empfindlicher Personen bei Daueraufenthalt nicht gefährdet		
HBM-Werte	HBM I (HBM-I-Wert)	bei Unterschreitung ist nach dem Stand des Wissens nicht mit einer gesundheitlichen Beeinträchtigung zu rechnen und es besteht kein Handlungsbedarf. Bei Überschreitung und gleichzeitiger Unterschreitung des HBM-II-Wertes ist eine gesundheitliche Beeinträchtigung nicht ausreichend sicher ausgeschlossen. Es besteht folgender Handlungsbedarf:	HBM II (HBM-II-Wert)	bei Überschreitung ist nach dem Stand der derzeitigen Bewertung durch die Kommission eine als relevant anzusehende gesundheitliche Beeinträchtigung möglich, so dass akuter Handlungsbedarf zur Reduktion der Belastung besteht und eine umwelt-

Verfahren	Wert I		Wert II	
	Bezeichnung	Erläuterung	Bezeichnung	Erläuterung
		Kontrolle der Werte (Analytik, zeitlicher Verlauf) Suche nach spezifischen Belastungsquellen ggf. Verminderung der Belastung unter vertretbarem Aufwand		medizinische Betreuung (Beratung) zu veranlassen ist
Störfall-Leitwerte AEGL	AEGL-1:	Schutz der menschlichen Gesundheit vor schädlichen Einwirkungen von Gefahrstoffen bei akuter inhalativer Exposition spürbares Unwohlsein	AEGL-2 AEGL-3	irreversible oder andere schwerwiegende, lang andauernde Gesundheitseffekte oder Fähigkeit zur Flucht beeinträchtigt lebensbedrohliche oder tödliche Gesundheitseffekte

Ein Vergleich der Schutzniveaus, die mit den toxikologisch begründeten Höchstwerten in den einzelnen Bewertungsansätzen verknüpft sind, zeigt, dass mit dem DNEL-Wert der REACH VO, dem HBM-I-Wert, den WHO *Guideline values for Drinking-water Quality* und Leitwerten für Trinkwasser und den TRD-Werten sehr ähnliche Schutzziele formuliert werden, nämlich der praktische Ausschluss gesundheitlicher Schäden für die betrachtete Gruppe (in der Regel also der Allgemeinbevölkerung). Auch dem Richtwert I für die Innenraumluft wird ein vergleichbares Schutzniveau zugeschrieben ("keine gesundheitlichen Beeinträchtigungen zu erwarten"); allerdings wird dieser Wert nicht direkt mit diesem Ziel abgeleitet, sondern wird formal als 1/10 des Richtwertes II festgelegt (oder bei Stoffen mit entsprechend niedriger Geruchschwelle noch darunter). Das mit Aufstellung der NIK-Werte und dem Prüfverfahren des AGBB-Schemas sowie den DWPLL-Werten für Materialien im Kontakt mit Trinkwasser verfolgte Ziel, Emissionen aus Bauprodukten soweit zu minimieren, dass gesundheitliche Schäden infolge späterer daraus resultierender Immissionen vermieden werden, lässt sich ebenfalls im Einklang mit den Schutzzielen der vorgenannten Werte sehen. Grundsätzlich geben diese Werte eine Konzentration an, unterhalb derer nicht mit gesundheitlichen Auswirkungen zu rechnen ist.

Im Unterschied zu diesen Werten stellen Richtwerte II für die Innenraumluft, HBM-II-Werte, Maßnahmenwerte der Trinkwasserverordnung und sowie Maßnahmen- Prüfwerte der BBodSchV Werte dar, die bereits oberhalb solcher Werte liegen, die hinreichend sicher ohne Wirkung sind. Dabei sind die Maßnahmenwerte für Trinkwasser und die Prüfwerte für den Boden an einen Gefahrenbegriff geknüpft, der im Rahmen der jeweiligen gesetzlichen Regelungen (Trinkwasser- bzw. BBodSchV) ausdrücklich festgelegt ist. Im Falle der Richtwerte II für die Innenraumluft gibt es kein entsprechendes gesetzliches Regelwerk, das – wie bei Trinkwasser oder Boden – explizit Werte mit entsprechendem Gefahrenbezug definiert. Hier erfolgt vielmehr eine Ausrichtung an allgemeineren Vorgaben, die sich aus dem Baurecht bzw. den Musterbauordnungen und z. T. aus dem Bundesimmissionsschutzgesetz ergeben. Grundsätzlich wird bei längerfristiger Überschreitung dieser Werte davon ausgegangen, dass eine nicht hinnehmbare Belastung vorliegt, die zu gesundheitlichen Auswirkungen führen kann und beseitigt werden sollte.

Im AEGL-Konzept liegt der AEGL-1-Wert an der Schwelle spürbarer Wirkungen (meist Unwohlsein, Kopfschmerzen, leichte Reizwirkung), die voll reversibel sind und die Fähigkeit, sich aus der Gefahrenzone zu begeben, nicht beeinträchtigen. Bei Betrachtung der Ableitungen für eine Reihe bewerteter Stoffe zeigt sich, dass die AEGL-1-Werte zum Teil unter, z. T. auf dem Niveau für erste beginnende Wirkungen liegen. Die AEGL-2- und AEGL-3-Werte liegen demgegenüber stets an der Schwelle zu ernsthaften bzw. lebensbedrohlichen Wirkungen.

Das AEGL-Konzept stellt damit ein mehrstufiges "Ampelkonzept" dar, in dem die jeweiligen AEGL-Niveaus die Schwellenbereiche für zunehmend ernstere gesundheitliche Beeinträchtigungen markieren. "Ampelkonzepte" finden sich auch bei der Bewertung von Schadstoffen im Trinkwasser sowie bei Schadstoffen in Innenräumen und bei der Bewertung der inneren Belastung durch Schadstoffe (HBM-Werte). Eine Überschreitung des Richtwerts I für die Innenraumluft markiert zunächst eine "hygienisch unerwünschte Belas-

tung", die aus – noch aus Vorsorgegründen – Handlungsbedarf markiert. Der Richtwert II markiert hingegen den Bereich, in dem Schäden für die menschliche Gesundheit mit "hinreichender Wahrscheinlichkeit" anzunehmen sind. Auch für den Bereich zwischen HBM-I- und HBM-II-Wert und den HBM-II-Wert ist gesundheitliche Beeinträchtigung nicht ausreichend sicher ausgeschlossen bzw. möglich. Auch die Maßnahmenwerte der Trinkwasserverordnung und die Prüfwerte der BBodSchV orientieren sich an einem Gefahrenbegriff, der auf die hinreichende Wahrscheinlichkeit eines Schadens abzielt. Wie bereits erwähnt, ist der Gefahrenbegriff hier im Unterschied zu Richtwerten für die Innenraumluft und HBM-Werten explizit in den zugehörigen gesetzlichen Vorgaben beschrieben.

10.4.2. Nomenklaturen der Faktoren (z.B. Extrapolationsfaktoren, *assessment factors*, Unsicherheitsfaktoren)

Die REACH VO spricht nur von "Faktoren", die sich auf Unsicherheiten, Art und Schwere der Wirkung sowie Empfindlichkeit beziehen. In der Leitlinie R.8 wird von *assessment factor* gesprochen. Mit diesen Faktoren erfolgt dann eine „Extrapolation“ von experimentellen Daten auf die Situationen beim Menschen.

Zur Ableitung von TRD-Werten werden Faktoren verwendet, die als Extrapolationsfaktoren (EF) bezeichnet und durch tiefgestellte Buchstaben (a-d) differenziert werden.

Für die Ableitung von WHO *Guideline values for Drinking-water Quality* werden Faktoren verwendet, die als *uncertainty factors* bezeichnet werden. Bei der Ableitung von Trinkwasser-Leitwerten bezeichnet man die Faktoren als Extrapolationsfaktoren, und sie werden wie bei der Ableitung von TRD-Werten differenziert.

Das Basisschema für die Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft bezeichnet die anzuwendenden Faktoren als Unsicherheits- und Umrechnungsfaktoren.

AEGL-Werte werden unter Anwendung von Faktoren abgeleitet, die als Unsicherheitsfaktoren (*uncertainty factors*) bezeichnet werden. Diese Bezeichnung hat formal zur Folge, dass diese Faktoren mindestens den Wert 1 aufweisen müssen. Ein weiterer Faktor, der die Vollständigkeit der Daten bzw. deren Qualität beschreibt, wird als *modifying factor* bezeichnet. Diskutiert wird außerdem ein *weight of evidence factor* zur Berücksichtigung von Widersprüchen, wenn der bei Anwendung der Intraspezies- (und/oder Inter-spezies-) Unsicherheitsfaktoren abgeleitete AEGL-Wert im Widerspruch zu anderen stoffspezifischen Erkenntnissen zur Wirkung steht. Dieser Faktor kann den Wert 1 unterschreiten.

Immissionswerte, Emissionsklassen nach TA Luft sowie NIK-Werte im Rahmen des AgBB-Ansatzes werden auf Basis anderweitig vorgenommener Bewertungen festgelegt. Dabei kann (und wird) bei der Festlegung der NIK-Werte auf den ausgewählten stoffspezifischen Beurteilungswert ein weiterer

Sicherheitsfaktor (i.d.R. zusammen 100, bei Stoffen mit "Krebsverdacht" 1000) angesetzt.

Bei der Ableitung von ADI/TDI-basierten HBM-Werten spricht man von Extrapolationsfaktoren, die ggf. einzuführen wären, sollten bei der ADI/TDI-Ableitung die unterschiedliche Toxizität eines Stoffes bei Männern und Frauen oder Kindern und Erwachsenen nicht berücksichtigt worden sein. Normalerweise sind aber keine zusätzlichen Extrapolationsfaktoren vorzusehen.

Es gibt keine einheitliche Bezeichnung von den in den verschiedenen Methoden verwendeten Faktoren. Auch für gleiche Umrechnungs- oder Extrapolationsschritte werden unterschiedliche Bezeichnungen gewählt. Es finden sich die Bezeichnung Extrapolationsfaktor, Unsicherheitsfaktor, Sicherheitsfaktor sowie Umrechnungsfaktor bzw. die englischen Begriffe *uncertainty factors*, *assessment factor*, *modifying factor* und *weight of evidence factor*. Die jeweiligen Begründungen machen jedoch deutlich, dass es im Wesentlichen um die Abbildung der gleichen Situationen geht.

Einen Vorschlag für eine Harmonisierung der Verwendung der Begriffe Extrapolationsfaktor und Sicherheitsfaktor liefert Konietzka und Schneider (2004). Der Begriff Extrapolationsfaktoren wird hier für physiologisch oder empirisch begründete Faktoren verwendet, während für qualitative Aspekte der Begriff Sicherheitsfaktor verwendet wird.

10.4.3. Höhe der Extrapolationsfaktoren

In der Leitlinie R.8 zur REACH VO sind für Interspezies- und Intraspezies-Unterschiede Standardfaktoren von je 10 vorgesehen, die in stoffspezifischen Einzelfällen geändert werden können. Darüber hinaus gibt es eine Umrechnung der inhalativen Expositionssituation im Tierversuch an die jeweilige Bezugsgruppe (Arbeitnehmer, Allgemeinbevölkerung), um den Ausgangspunkt anzupassen (PoD). Die im Tierversuch vorliegende Versuchsdauer wird mit Faktoren auf chronische Belastung extrapoliert (subakut/chronisch = 6, subchronisch/chronisch = 3). Ein Faktor für besonders empfindliche Subgruppen ist möglich, jedoch nicht definiert. Die Qualität der Daten kann mit Hilfe eines zusätzlichen Faktors in die Ableitung einbezogen werden. Bei guter Datenqualität ist der Wert 1, weitere Abstufungen für Faktoren bei Stoffen mit eingeschränkter Datenqualität sind nicht definiert.

Tolerierbare resorbierte Dosen (TRD-Werte) werden aus NOAEL-Werten unter Anwendung von Extrapolationsfaktoren abgeleitet. Die Extrapolationsfaktoren für Interspezies- und Intraspezies-Unterschiede können Werte zwischen 1 und 10 annehmen. Für die Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition ist ein Wert zwischen 1 und 10 vorgesehen. Liegen nur subakute Werte vor, wird kein langfristiger TRD-Wert abgeleitet. Wurde in der für die Ableitung relevanten Studie nur ein LOAEL ermittelt, kann, wenn eine Benchmark-Berechnung nicht möglich erscheint, unter Anwendung eines Faktors von 1-10 auf einen NOAEL extrapoliert werden. Es gibt keinen speziellen Faktor für Datenlücken bzw. unzureichende Datenqualität,

liegt der Gesamtextrapolationsfaktor jedoch über 3000, ist eine Einzelfallbetrachtung wegen der sehr hohen Unsicherheit notwendig.

Auch bei der Ableitung von WHO *Guideline values for Drinking-water Quality* werden für Interspezies- und Intraspezies-Unterschiede Faktoren von je 1 bis 10 verwendet. Darüber hinaus sind zwei weitere Faktoren vorgesehen, für die Angemessenheit der Studie (1-10) und die Art und Schwere des Effektes (1-10). Das Verfahren zur Ableitung von Trinkwasser-Leitwerten verwendet begrifflich die gleichen Extrapolationsfaktoren wie die die Ableitung von TRD-Werten.

Das Basisschema für die Ableitung von Richtwerten für die Innenraumluft verwendet als Standard für Interspezies- und Intraspezies-Unterschiede einen Faktor von je 10. Zusätzlich wird für die Berücksichtigung der besonderen Physiologie von Kindern ein Faktor von 2 verwendet. Der Ausgangspunkt wird bezogen auf die Arbeitswoche (40h/Woche) auf eine kontinuierliche Exposition umgerechnet (168h/Woche). Eine weitere Zeitextrapolation ist in der Referenzpublikation nicht beschrieben, da davon ausgegangen wird, dass entsprechende Langzeitstudien für die Ableitung der Innenraumrichtwerte vorliegen. Wenn dies in der Praxis nicht der Fall ist, wurden bei der Ableitung Faktoren in der gleichen Größenordnung wie bei REACH angewendet.

AEGL-Werte werden auf Basis von Daten zu akuten inhalativen Wirkungen abgeleitet. Je nach Datenlage werden für Interspezies- und Intraspezies-Unterschiede Unsicherheitsfaktoren zwischen 1 und 10 verwendet. Die Zeitextrapolation auf die für die AEGL-Werte notwendigen Zeiten (10 min, 30 min, 1 h, 4 h und 8 h) erfolgt nach einer Erweiterung der Haberschen Regel ($C^n \times t = k$). Sofern die Exponenten "n" nicht aus stoffspezifischen Daten abgeleitet werden können, werden als Standardfaktoren $n = 1$ zur Extrapolation auf längere und $n = 3$ zur Extrapolation auf kürzere Zeiten verwendet. Diese Faktoren stellen plausible Annahmen dar, die sich aus Auswertungen zur Zeitabhängigkeit von LC_{50} -Werten ergeben. Diese Zeitextrapolation stellt keine Extrapolation im üblicherweise verstandenen Sinn dar, bei der in Studien mit wiederholter Verabreichung stets von einer kürzeren Untersuchungsdauer auf eine längere Dauer extrapoliert wird. Sie ist vielmehr eher mit einem ähnlichen Schritt vergleichbar, der zur Umrechnung von diskontinuierlicher auf kontinuierliche Exposition vorgenommen wird (bei dem im Regelfall eine einfache Beziehung mit $C \times t = k$ angenommen wird).

Niedrigste Interessierende Konzentrationen (NIK) werden auf Basis von bestehenden Bewertungen festgelegt. Bei der Festlegung der NIK-Werte wird auf den in der Regel zugrunde liegenden Arbeitsplatzgrenzwert ein Faktor von 100 angewendet, der jedoch hinsichtlich Intra- und Interspezies- sowie Zeitextrapolation nicht differenziert ist. Handelt es sich um einen kanzerogenen Stoff der Kategorie 3, wird der Faktor auf 1000 erhöht. Für reproduktionstoxische und mutagene Stoffe ist eine Einzelfallbetrachtung zur Festlegung des Faktors vorgesehen.

Bei der Klassierung von Substanzen in Emissionsklassen der TA Luft erfolgt keine toxikologische Bewertung mit dem Ziel, gesundheitlich begründete Höchstwerte abzuleiten. Ziel ist vielmehr die Charakterisierung der Toxizität

bzw. – bei Kanzerogenen – die Einschätzung der kanzerogenen Potenz, um auf dieser Grundlage eine Zuordnung in entsprechende Emissionsklassen vornehmen zu können.

Tabelle 15: Vergleich der Extrapolationsfaktoren in den verschiedenen Verfahren

Verfahren	LOAEL zu NOAEL	Korrektur PoD	Zeit	Inter-spezies	Intra-spezies	Besonderheiten
REACH VO	3 (10)	6h/24h; 5d/7d	sa>c: 6; sc>c: 3	Allometrie x 2,5	10	Zusatzfaktor möglich für Datenlücken und spez. Subpopulationen
TRD-Werte	1-10, alternativ: BMD	ja, Umrechnung auf kontinuierliche Exposition	1-10	Spezies-spezifisch, getrennte Betrachtung von Toxikodynamik und -kinetik: 1-10	1-10	TRD-Werte stellen nicht zugeführte, sondern resorbierte Körperdosen dar
WHO Guidelines for Drinking-water Quality	n.a.	n.a.	n.a.	1-10	1-10	2 zusätzliche Faktoren: Angemessenheit der Studie: 1-10, Art & Schwere des Effektes: 1-10
Trinkwasser-Leitwerte	in wenigen Einzelfällen	--	--	--	--	Verfahren ähnlich TRD, aber externe Dosis ohne Berücksichtigung der Resorption
Richtwerte Innenraumluft	Ableitung erfolgt aus LOAEL oder, theoretisch, LOAEL/3	studienabhängig, 8h/24h; 5d/7d	n.a.	10	10	Kinderfaktor: 2; Faktor für LOAEL aus Tierversuchen: 3; RW I Faktor 10 kleiner als RW II
Störfall-Leitwerte AEGL	nein	entfällt	Nur im AEGL-Zeitraum (10 min – 8 h)	1-10	1-10	Nur Bewertung von akuter inhalativer Exposition (≤ 8 h)
WHO Air quality guideline	(1-10)	Einzelfallbetrachtung	Einzelfallbetrachtung	(1-10)	(1-10)	keine explizite Vorgaben zu Standardfaktoren, aber Verweis auf EHC 170 (WHO, 1994), Betonung des <i>Expert judgement</i>
Immissionswerte	--	--	--	--	--	keine eigene Ableitung für Immissionswerte
NIK-Werte	--	--	--	--	--	Üblicherweise NIK = 1/100 arbeitsplatzbe-

Verfahren	LOAEL zu NOAEL	Korrektur PoD	Zeit	Inter- spezies	Intra- spezies	Besonderheiten
						zogener Höchstwerte
HBM- Werte	--	--	--	--	interne Konzentration	ADI/TDI für neues Verfahren enthält Fak- toren (i.d.R. 10 x 10)

Sa: subakut, sc: subchronisch, c: chronisch, n.a.: nicht angegeben

Das ursprüngliche Verfahren der Ableitung von HBM-Werten sieht keine Extrapolationsverfahren vor, da hier von Untersuchungen zur Wirkung beim Menschen im umweltrelevanten Niedrigdosisbereich ausgegangen wird. Besonders empfindliche Subgruppen werden berücksichtigt, indem, soweit entsprechende Daten vorliegen, HBM-Werte auch gesondert für Kinder und Frauen im gebärfähigen Alter angegeben werden. Bei der zusätzlich möglichen Ableitung von HBM-Werten über den TDI/ADI beinhalten der TDI/ADI bereits üblicherweise einen Gesamtfaktor von 100 (10 für Interspezies- und 10 für Intraspezies-unterschiede). Normalerweise sind in diesem Fall keine zusätzlichen Extrapolationsfaktoren vorgesehen. Wurde bei der Ableitung des ADI/TDI jedoch die unterschiedliche Toxizität eines Stoffes bei Männern und Frauen oder Kindern und Erwachsenen nicht berücksichtigt, ist im Einzelfall zu prüfen, ob weitere Faktoren bei der Ableitung des HBM-Wertes notwendig sind.

Wie man der oben aufgeführten Tabelle 15 entnehmen kann, verwenden die verschiedenen Ableitungsverfahren z. T. die gleichen Faktoren bzw. Faktoren in der gleichen Größenordnung. In dieser Übersichtstabelle kann jedoch nicht die genaue Anwendung der Faktoren dargestellt werden. In einigen Verfahren (z.B. TRD-Werte oder WHO *Guidelines for Drinking-water Quality*) werden Spannen für Standardwerte vorgegeben. In anderen Fällen (z.B. REACH VO, Leitlinie R.8) ist nur der Höchstwert angegeben. Im weiteren Text der Leitlinie wird dann auf Möglichkeiten der Anpassung dieser Höchstwerte eingegangen, ohne jedoch in allen Fällen klar zu spezifizieren, wann in welchem Umfang vom Standardfaktor 10 abgewichen werden soll.

Für Interspeziesunterschiede wird als Ausgangswert ein Faktor von 10 in fast allen Methoden verwendet. Dieser Faktor kann stoffspezifisch, wenn entsprechenden Informationen vorliegen, auch verändert (meist verringert) werden. In der Leitlinie R.8 setzt sich der Faktor aus der Allometrie (Ratte/Mensch: 4) und einem Faktor für sonstige Unterschiede (2,5) zusammen. Bei der Interspeziesextrapolation unterscheidet die Leitlinie R.8 den Wert in einen toxikokinetischen Teil und einen toxikodynamischen Teil auf. Ist der Ausgangspunkt für die Ableitung eine Studie mit Mäusen (Allometrie Maus/Mensch: 7), so kann in diesem Fall der Faktor auch größer als 10 werden. Die Methode der TRD-Werteableitung betont ebenfalls die Bedeutung toxikodynamischer und toxikokinetischer Unterschiede bei der Extrapolation. In anderen Ableitungsverfahren wird diese Unterscheidung nicht so deutlich ausformuliert, oder ist nur in "nachgeordneten Erläuterungen" aufgeführt.

Ein Faktor für Intraspeziesunterschiede von 10 wird auch in vielen Methoden als Standard für die Allgemeinbevölkerung verwendet (Abweichungen in begründeten Fällen möglich).

In den meisten Verfahren, in denen der NOAEL der Ausgangspunkt für die Ableitung ist, kann hilfsweise ein LOAEL genutzt werden, wenn kein NOAEL vorliegt. Der LOAEL wird dann mit Faktoren zwischen 1 und 10 in einen NOAEL umgerechnet. Eine Ausnahme bildet hier das Verfahren für die Richtwerte der Innenraumluft, da hier von einem LOAEL ausgegangen wird. Für die TRD-Werte wird auf das Benchmark-Verfahren als Alternative verwiesen.

Eine Korrektur der Expositionssituation z.B. in einer inhalativen Studie, aus der der NOAEL abgeleitet wurde, auf die Situation beim Menschen erfolgt ebenfalls in der Mehrzahl der Verfahren. In diesen Fällen wird meist linear (Habersche Regel, Exponent = 1) von der Exposition z.B. beim Versuchstier (6h/5d) auf den Menschen umgerechnet (z.B. 24h/7d).

Als Besonderheiten gibt es im REACH-Verfahren die Möglichkeit, einen Zusatzfaktor für Datenlücken oder Mängel in der Datenqualität zu verwenden. Dieser Faktor ist jedoch nicht spezifiziert. Ein solcher Faktor ist im Basischema zur Ableitung der Richtwerte für die Innenraumluft zwar nicht vorgesehen, wird jedoch bei der aktuellen Ableitung gelegentlich verwendet. Auch bei den WHO *drinking-water quality guideline values* wird ein vergleichbarer Faktor eingesetzt, um die Angemessenheit der Studie zu berücksichtigen (Höhe des Faktors 1-10). In diesem Verfahren gibt es auch noch einen weiteren Faktor (1-10) um die Art und Schwere des Effektes zu berücksichtigen.

Bei den Richtwerten für die Innenraumluft gibt es einen sogenannten Kinderfaktor (Höhe 2), der die besondere Physiologie der Kinder berücksichtigt.

10.5. Bewertungsverfahren für kanzerogene Stoffe mit und ohne Wirkschwelle

Die Frage nach der kanzerogenen Wirkung einer Substanz beinhaltet im ersten Schritt die Entscheidung, ob der betrachtete Stoff überhaupt kanzerogen ist oder nicht, betrifft also das kanzerogene Potenzial. Die Entscheidung darüber erfolgt entweder im Rahmen der durchgeführten Stoffbewertung selbst anhand der vorliegenden Daten (REACH), oder es wird auf bestehende Einstufungen der EU oder z.B. der IARC oder WHO *Air Quality Guidelines* oder der *Guidelines for Drinking-water Quality* und anderer Organisationen (DFG, AGS, US EPA) zurückgegriffen (AEGL, IRK, TRD, Emissionsbewertung in der TA-Luft, NIK).

Sofern ein Stoff als Kanzerogen eingestuft ist, erfolgt im nächsten Schritt eine Differenzierung zwischen Kanzerogenen, für die nach heutigem Kenntnisstand ein Schwellenwert begründet und abgeleitet werden kann, und solchen Stoffen, für die nach heutigem Kenntnisstand die Annahme einer Schwelle nicht begründet werden kann und daher eine stochastische Wirkungsweise zu unterstellen ist. In diese Kategorie fallen in erster Linie Kanzerogene mit erbgutverändernder Wirkung.

Kanzerogene, für die ein Schwellenwert begründet werden kann, werden in allen Bewertungsverfahren hinsichtlich der Ableitung gesundheitlich tolerabler Höchstwerte wie andere Stoffe mit Schwellenwirkungen behandelt. In einigen Verfahren der gesundheitlichen Stoffbewertung werden überhaupt nur Kanzerogene bewertet und Höchstwerte abgeleitet, wenn diese in die Kategorie der "Schwellenkanzerogene" fallen (Richtwerte für die Innenraumluft). Beim Human-Biomonitoring erfolgte bisher noch keine generelle Festlegung.

Bei Kanzerogenen ohne Wirkschwelle wird der Teil des Bewertungsverfahrens nach REACH gemäß Leitlinie R.8 für Stoffe mit adäquaten Daten zur krebserzeugenden Wirkung beim Menschen noch entwickelt, es wurden bisher keine Empfehlungen vorgelegt. Sofern derartige Stoffe gemäß REACH bewertet werden müssen, dürfte es sich allerdings in den meisten Fällen um "Altstoffe" handeln, für die bereits von anderen Organisationen Bewertungen vorgenommen wurden (z.B. WHO, US EPA, AGS, RIVM). Somit dürften für die meisten solcher Stoffe auch bereits quantitative Krebs-Risikoabschätzungen vorliegen, die auf ihre Validität und Aktualität zu prüfen wären.

Für Kanzerogene ohne ausreichende Humandaten, jedoch mit adäquaten Daten aus Tierversuchen, werden in der Leitlinie R.8 zwei Verfahren vorgeschlagen, mit denen eine quantitative Risikoabschätzung vorgenommen werden kann: ein "linearisierter Ansatz" und der *large assessment factor approach* der EFSA. In beiden Ansätzen kann sowohl das T25-Konzept als auch das Benchmark-Konzept verwendet werden, um quantitative Aussagen zur kanzerogenen Potenz zu erhalten. Beide Konzepte unterscheiden sich darin, dass im "linearisierten Ansatz" aus dem T25 oder der BMD(L)₁₀ eine Risikoextrapolation auf ein noch zu bestimmendes Risikoniveau vorgenommen wird (z. B. 10⁻⁶), während im EFSA-Ansatz mit Standard-Extrapolationsfaktoren von insgesamt 10.000 (BMDL₁₀) bzw. 250.000 (T25) auf einen Höchstwert extrapoliert wird. Bei der Festlegung der Randbedingungen für ein tolerables Risiko sowie zur Höhe des Ausgangswertes für die Ableitung bleibt die Leitlinie vage und verweist auf die zukünftige Notwendigkeit hin, diese Rahmenbedingungen politisch zu klären.

Eine Unterscheidung bei der Abschätzung der kanzerogenen Potenz zwischen Human- und Tierversuchsdaten nimmt auch die WHO in ihren *Air Quality Guidelines* vor (WHO, 2005). Auf Basis von Humandaten erfolgt die Abschätzung nach einem vereinfachten *average relative risk*, das Risiko selbst wird als Unit Risk (UR) angegeben. Bei tierexperimentellen Daten wird das Unit Risk wenn möglich nach dem linearisierten Multi-stage-Modell berechnet. Auch bei der Ableitung von *Guideline values for Drinking-water Quality* für Kanzerogene bedient sich die WHO meist eines linearisierten Multistage-Modells.

Im Rahmen des TRD-Konzepts wird, wenn möglich, auf bestehende Krebs-Risikoabschätzungen (meist WHO oder US EPA) nach dem Unit-Risk-Konzept zurückgegriffen. Diese werden anhand eines im Rahmen des TRD-Konzepts entwickelten Kriterienkatalogs auf ihre Qualität für die Ableitung risikobasierter Höchstwerte geprüft. Auch hier wird zwischen Risikoabschätzungen auf Basis von Humandaten und Tierversuchsdaten insofern unterschieden, als dass nur erstere auch bei Einschränkungen der Datenqualität

zur Risikoquantifizierung herangezogen werden. Bei Kanzerogenen, für die kein oder kein als qualifiziert bewertetes Unit Risk vorliegt, kann das T25-Konzept der EU verwendet werden.

Im Rahmen des TRD-Konzepts werden auch Stoffe mit möglicherweise speziesspezifischem Wirkungsmechanismus im Hinblick auf ihre kanzerogene Potenz bewertet. Für die weitere Bewertung wird der Wert, der sich aus der quantitativen Krebs-Risiko-Abschätzung für das 10^{-5} -Risiko ergibt, mit dem TRD-Wert für nicht-kanzerogene Wirkungen verglichen und der niedrigere Wert für die weitere Bewertung herangezogen.

Die anderen betrachteten Verfahren geben für Stoffe mit möglicher oder hinreichend begründeter speziesspezifischer Wirkungsweise, die für den Menschen nicht relevant ist, keine expliziten Standardvorgaben. Es ist davon auszugehen, dass in solchen Fällen, in denen im Tierversuch eine kanzerogene Wirkung beobachtet wurde, im Einzelfall darzulegen ist, aus welchen Gründen diese als nicht relevant für die Bewertung der Wirkung beim Menschen betrachtet wird.

Im Rahmen der BImSch-Verordnungen wird hinsichtlich der dort angeführten Immissionswerte keine eigene Stoffbewertung und Werteableitung vorgenommen. Diese stützten sich, wie erwähnt, in ihrer Grundlage in den meisten Fällen auf Bewertungsansätze in den *Air Quality Guidelines* der WHO (siehe oben).

Dagegen wird für die Klassierung kanzerogener Stoffe in die Emissionsklassen der aktuellen TA Luft auf ein detailliertes Bewertungskonzept zurückgegriffen, dass im Rahmen eines Forschungsprojekts des Umweltbundesamt entwickelt wurde. Dieses bedient sich Abschätzungen der kanzerogenen Potenz nach dem Unit-Risk-Konzept, die nach denselben Kriterien wie im TRD-Konzept einer Qualitätsbeurteilung unterzogen werden. Bei vorliegendem, aber als ungeeignet angesehenen Unit Risks wird auf das T25-Konzept der EU oder das Konzept des CEL_{min} zurückgegriffen. Letzteres stellt einen ebenfalls im Umweltbundesamt entwickelten pragmatischen Ansatz zur Risikoabschätzung von Kanzerogenen dar. Im Falle von Stoffen, für die noch keine Quantifizierung des Krebsrisikos vorliegt, wird vorgeschlagen, eine Berechnung nach dem LED_{10} -Ansatz (siehe Kapitel 0) mit anschließender linearer Extrapolation in den Niedrigdosisbereich vorgenommen, falls die Daten dies zulassen. Dieser Ansatz entspricht prinzipiell der auch in REACH und von der WHO gewählten Vorgehensweise des "linearisierten Ansatzes".

Im Rahmen des Konzepts zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten (AgBB-Schema) erfolgt keine eigenständige Bewertung des kanzerogenen Potenzials. Hier wird vielmehr auf bestehende EU-Einstufungen zur Kanzerogenität zurückgegriffen und im Bewertungsschema lediglich zwischen Stoffen der EU-Kategorie 1 und 2 einerseits sowie EU-Kategorie 3 andererseits unterschieden. Die kanzerogene Potenz des Stoffs bleibt dabei unberücksichtigt und ist somit kein differenzierendes Kriterium im AgBB-Schema. Nur für Stoffe der EU-Kategorie 3 mit möglicher kanzerogener Wirkung ("Verdachtstoffe") können vorliegende Arbeitsplatzgrenzwerte zur Ableitung von NIK-Werten herangezogen werden, wobei gegenüber der

"Standardableitung" von NIK-Werten ein zusätzlicher Faktor 10 veranschlagt wird. Eine Begründung für die Höhe des Faktors liegt nicht vor.

Wie bereits oben ausgeführt, werden Richtwerte für die Innenraumluft nur für Kanzerogene festgelegt, bei denen eine Wirkschwelle begründet und aus den Stoffdaten abgeleitet werden. Kanzerogene, für die eine Wirkschwelle nicht angenommen (gentoxische Kanzerogene) oder zwar vermutet, aber nicht abgeleitet werden kann, bleiben von der Bewertung ausgeschlossen.

Auch AEGL-Werte werden nicht auf Basis kanzerogener Effekte abgeleitet. Es wird jedoch auf bestehende Risikoquantifizierungen (in der Regel der US EPA) zurückgegriffen, um eine Einordnung des möglichen Krebsrisikos bei Expositionen in Höhe der jeweiligen AEGL-Werte zu geben.

10.6. Darstellung der Methoden zur Ableitung (Transparenz, Nachvollziehbarkeit, Veröffentlichung)

Die Methoden zur Ableitung von DNEL-Werten sind in einer der REACH VO nachgeordneten Leitlinie dargestellt. Diese Leitlinie ist jedoch rechtlich nicht verbindlich. Die Begründung der DNEL-Werte wird nach jetzigem Kenntnisstand nicht veröffentlicht, nur der DNEL-Wert selbst wird auf der Internetseite der ECHA publiziert und im Sicherheitsdatenblatt an nachgeschaltete Anwender übermittelt.

Die Vorgehensweise zur Ableitung der TRD-Werte für den Boden sowie die Interpolationsmethode zur Ableitung der gefahrenbezogenen Dosis sind veröffentlicht. Die Begründungen der TRD-Werte sind in der Loseblattsammlung "Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen" niedergelegt.

Für die Ableitung der *Guideline values for Drinking-water Quality* der WHO ist die Methode publiziert. Ebenso sind die stoffspezifischen Begründungen der Werte veröffentlicht.

Die Methode des UBA zur Ableitung gesundheitlicher Trinkwasser-Leitwerte bzw. entsprechender Vorschläge für Trinkwasser-Grenzwerte lehnt sich an die Vorgehensweise für die TRD-Werte an. Das gilt auch für die Interpolationsmethode, nach der Maßnahmenwerte abgeleitet werden. Die vom Umweltbundesamt abgeleiteten Trinkwasser-Leitwerte sind einzeln in Publikationen veröffentlicht. Die Begründungen der vom Umweltbundesamt abgeleiteten Maßnahmenwerte für die in der TrinkwV 2001 festgesetzten Grenzwerte sind in einer Publikation zusammengefasst.

Das Basisschema für die Ableitung der Innenraumrichtwerte ist publiziert. Die Werte mit den Begründungen der werden im Bundesgesundheitsblatt veröffentlicht.

Für AEGL-Werte ist die Vorgehensweise zur Ableitung in Form einer *Standing Operating Procedure* veröffentlicht. Die Ableitungen für die Einzelstoffe sind in Form von Stoffberichten (TSD: *Technical Support Documents*) auf der Internetseite der US EPA veröffentlicht.

Die Kriterien für die Einteilung von Stoffen in Emissionsklassen (TA Luft) sind veröffentlicht, ebenso eine Reihe von Stoffbewertungen mit darauf basierendem Klassierungsvorschlag in die Emissionsklassen

Die Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC und SVOC) aus Bauprodukten (Ableitung von NIK-Werten) wurde vom AgBB veröffentlicht, außerdem liegt eine zur Veröffentlichung anstehende Neufassung vor. Das Bewertungsschema und die NIK-Liste werden durch die Geschäftsstelle des AgBB über die Internetseite des Umweltbundesamtes in deutscher und englischer Sprache veröffentlicht.

Die Methode zur Ableitung von HBM-Werten ist veröffentlicht, ebenso wie der neue Ableitungsansatz, der auf von anerkannten Gremien abgeleiteten ADI/TDI basiert. Die Werte mit den Begründungen werden wie die Innenraumrichtwerte im amtlichen Teil des Bundesgesundheitsblatts veröffentlicht.

Tabelle 16: Vergleich der Transparenz der Vorgehensweise in den verschiedenen Verfahren

Verfahren	Allgemeine Vorgehensweise	Abgeleitete Werte
DNEL	Veröffentlicht	Umfang und Art der Veröffentlichung noch nicht genau bekannt
TRD-Werte	Veröffentlicht	Ausführliche Veröffentlichung in Loseblattsammlung Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen
WHO Guideline value for drinking water	Veröffentlicht	Ausführliche Veröffentlichung, auf den Internetseiten der WHO
Trinkwasser Leitwerte	Veröffentlicht (Bezug zum Verfahren für TRD-Wert)	Ausführliche Veröffentlichung
Richtwerte Innenraumluft	Veröffentlicht, Vorgehensweise wird zurzeit aktualisiert	Ausführliche Veröffentlichung im amtlichen Teil des Bundesgesundheitsblatt
Störfall-Leitwerte AEGL	Veröffentlicht	Veröffentlicht auf den Internetseiten der US EPA
TA-Luft	Veröffentlicht	Einzelne Ableitungen nicht immer, für Kanzerogene nach 5.2.7.1.1 TA Luft in einer Monographie
NIK-Werte	Veröffentlicht, Vorgehensweise wird zurzeit aktualisiert	Liste der Werte mit der jeweiligen Ableitungsbasis ist veröffentlicht, ausführliche Begründungen nicht
HBM-Werte	Veröffentlicht (Ableitung, sowie neuer Ableitungsansatz), auf den Internetseiten des UBA	Ausführliche Veröffentlichung im amtlichen Teil des Bundesgesundheitsblatt, auf den Internetseiten des UBA

Wie der vorangestellten Tabelle zu entnehmen ist, sind die Methoden bzw. die Vorgehensweisen zur Ableitung für viele Verfahren veröffentlicht, teils als Publikationen in Zeitschriften oder Mitteilungsblättern, teils im Internet. Bei den Richtwerten für die Innenraumluft und den NIK-Werten wird die Vorgehensweise gerade aktualisiert.

Für einzelne Stoffe sind die spezifischen Ableitungen in vielen Fällen veröffentlicht. Bei den DNEL-Werte ist zurzeit jedoch noch nicht genau bekannt, in welchem Umfang Daten zu den stoffspezifischen Ableitungen öffentlich zugänglich sein werden.

10.7. Verfahren der Konsensbildung

Bei der Ableitung der DNEL-Werte durch die Inverkehrbringer gibt es kein Konsensbildungsverfahren. Die zugrunde liegende Leitlinie wurde in einem der sogenannten *REACH Implementation Projects* (RIPs) mit Hilfe und Unterstützung der Behörden der Mitgliedstaaten, der Europäischen Kommission und der Industrie erarbeitet. Für weitere Überarbeitungen sowie für neue Leitlinien hat die ECHA ein mehrstufiges Konsultationsverfahren erarbeitet und auf ihrer Internetseite veröffentlicht. Die REACH Verordnung selbst wurde durch die zuständigen Europäischen Gremien erlassen.

Die Konsentierung der TRD-Werte erfolgt bedarfsorientiert im Rahmen eines Fachgespräches mit für die spezifische Fragestellungen (Stoffe, toxikologische Endpunkte) eigens zusammengestelltem Expertenkreis der Betroffenen. Entscheidungen werden mehrheitlich getroffen, Minderheitenvoten werden dokumentiert (Beispiel: PAK).

Die WHO *Guideline values for Drinking-water quality* werden in einem Expertengremium konsentiert, und es erfolgt eine öffentliche Kommentierung. Leitwerte des UBA, die von WHO-Werten abweichen oder vom UBA ersatzweise abgeleitet werden, werden nur z.T. in der Trinkwasserkommission beraten – ggf. auch im größeren Rahmen. So fand z.B. für Uran im Rahmen eines Fachgespräches statt. Zu den anderen Leitwerten für Nitroaromaten und PFT findet sich in den Publikationen zwar kein Hinweis auf eine Konsentierung, doch existiert eine Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der TWK (Nitroaromaten) und eigene Stellungnahmen der TWK (PFT), die das UBA vorbereitet hatte, in der TWK verändert wurde und vom UBA dann so übernommen wurde.

Bei den Richtwerten für die Innenraumluft erfolgt die Konsentierung in der zuständigen Kommission, Entscheidungen werden durch einstimmigen Beschluss getroffen.

Die HBM-Werte sind in der HBM-Kommission des Umweltbundesamtes konsentiert.

Eine Konsentierung der Störfallkonzentrationsleitwerte (AEGL) erfolgt für die im Auftrag des Umweltbundesamts bearbeiteten Stoffe durch die Störfall-Kommission. Dies stellt in dem Verfahren allerdings nur den allerersten Schritt dar, dem die Konsentierung in den US-amerikanischen Gremien (NAC/AEGL und NAS-COT) folgt. Dies beinhaltet auch eine Offenlegung der Werte durch Veröffentlichung der Ableitungszusammenfassung im dortigen *Federal Register*. Dadurch besteht für die Öffentlichkeit die Möglichkeit, Stellungnahmen abzugeben, die für die weitere, abschließende Bewertung berücksichtigt werden müssen

Welches Verfahren zur Konsentierung bei der Klassierung in die Emissionsklassen nach der TA Luft vorgesehen ist, kann den Dokumenten nicht entnommen werden. Zur Konsentierung der Klassierung krebserzeugender Stoffe in die Emissionsklassen wurde ein Begleitkreis aus Experten der Betroffenen eingerichtet.

Für NIK-Werte erfolgt die Konsentierung in der NIK-AG des "Ausschusses zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten" (AgBB).

In den meisten Verfahren wird in Expertengremien über die abgeleiteten Werte Konsens angestrebt. Dies geschieht entweder einstimmig oder per Mehrheitsbeschluss. Bei der Festsetzung von Grenzwerten werden im Rahmen des Gesetzgebungsverfahrens Anhörungen durchgeführt. Die durch die Inverkehrbringer abgeleiteten DNEL-Werte sind nicht konsentiert.

11. Schlussfolgerungen

11.1. Vorbemerkung

Im Folgenden nennen wir Themen, deren Bearbeitung im UBA harmonisiert werden könnte oder sollte. Bei „Bearbeitung“ unterscheiden wir grundsätzlich Methoden und Verfahren.

Eine Methode umfasst die einzelnen Schritte der Quantifizierung gesundheitlicher Wirkungen, also (in dieser Reihenfolge)

- die Datenrecherche zu dem betrachteten Stoff,
- die wissenschaftliche (analytische, statistische, methodische) Beurteilung der toxikologischen Bewertbarkeit der recherchierten Daten
- die toxikologische Bewertung der als bewertbar beurteilten Daten in Form ihrer Extrapolation auf den Menschen

bis zur wissenschaftlichen Begründung eines Wertes nach Art, Höhe und Schutzzielgruppe/Schutzsubjekt.

Ein Verfahren beginnt dagegen mit dem Auftrag für eine Risikoquantifizierung durch das Risikomanagement und endet entweder ebenfalls mit einer wissenschaftlichen Werteempfehlung oder mit einer Grenzwertsetzung, letzteres allerdings mit entsprechender rechtlicher Legitimation oder Vollmacht; es umfasst zudem sowohl die methodische Werteableitung oder -übernahme von Werten anderer Organisationen oder Institutionen als auch gegebenenfalls deren begründete Konsentierung, Änderung oder Ablehnung.

Eine tatsächliche Änderung einzelner Methoden und Verfahren mit dem Ziel der Harmonisierung, oder Vorschläge dafür, bleibt den jeweiligen Anwendern der Methoden vorbehalten. Die Bestimmung eines tatsächlichen Harmonisierungsbedarfs kann sich auf den hier vorliegenden Vergleich untereinander und mit der REACH-Methode stützen. Auch der Abschlussbericht der Risikokommission (2003) kann im Einzelnen hilfreich sein. Aufgrund grundsätzlich unterschiedlicher Herangehensweisen sind allerdings nicht alle besprochenen Methoden zur Bewertung gesundheitsrelevanter Expositionen vollständig miteinander vergleichbar.

So ist die Methode zur Ableitung des Acute exposure guideline level (AEGL) nicht mit den übrigen Methoden zu vergleichen, da sie im Unterschied zu allen anderen Höchstwerte für akute Expositionen darstellen (soweit AEGL-vergleichbare Bewertungen in der gesundheitlichen Bewertung von Umweltexpositionen gefragt oder notwendig sind, kann nach der AEGL-Methode vorgegangen werden). Auch die Methode zur Bestimmung gesundheitlicher Orientierungswerte (GOW) für Trinkwasserkontaminanten entzieht sich einem Vergleich; sie ist als „Default-Methode“ nur in den Fällen anzuwenden, in denen die vorliegenden Daten für eine Bewertung nach der Standardmethode nicht ausreichen. Die Methoden für die Klassierungen nach TA Luft entziehen sich zumindest zum Teil einem Vergleich, da sie auf Gruppierungen von Wirkstärken und Wirkpotentiale zielen und nicht auf eine quantitative Punktschätzung.

Für eine Harmonisierung ist zu beachten, dass das UBA sich in einigen Bereichen existenter Standard-Ableitungen anderer wissenschaftlich anerkannter Institutionen bedient und diese – nach kritischer Prüfung und ggf. Anpassung oder Änderung – für Grenzwertsetzungen oder Werteempfehlungen nutzt. Wenngleich das UBA zwar intern seine Verfahren zur Übernahme solcher extern abgeleiteten Werte harmonisieren kann, sind die Einflussmöglichkeiten auf die Methoden der Ableitung dieser Institutionen begrenzt. In Fällen, in denen keine Harmonisierung möglich ist, sollte das Ziel des UBA sein, bestehende Unterschiede transparent zu machen. Bei der hausinternen Ableitung medialer Höchstwerte, d.h. bei eigenständiger quantitativer Abschätzung von Dosis-Wirkungsbeziehungen, sollte das UBA mit seinen Konsentierungsgremien eine Harmonisierung anstreben.

Folgende übergeordnete oder allgemeine Themen der Harmonisierung ergeben sich aus den Ergebnissen der vorgelegten Studie.

11.2. Allgemeine Themen der Harmonisierung

Zu den allgemeinen Themen einer Harmonisierung gehören vornehmlich Nomenklatur, Definitionen (z.B. des Schutzniveaus) und Transparenz.

Nomenklatur

Gleiche Sachverhalte sollten gerade medienübergreifend auch gleich bezeichnet werden. Dies geht aus von der Benennung übergeordneter Kategorien wie z.B. Grenz-, Leit- oder Höchstwerte, Risikoabschätzung, -bewertung und -management, bis zur Benennung einzelner Bewertungskriterien wie z.B. den Faktoren für die Extrapolation des point of departure (für die unter

Kapitel 10.4.2 bereits ein Vorschlag benannt wurde). Hier sollte eine Einheitlichkeit angestrebt werden, wobei regulatorische Vorgaben (Bezeichnungen in Verordnungen und Gesetzen) zu beachten sind.

Definitionen

Zum Verständnis der Fachbegriffe sollten einheitliche Definitionen gelten. Dies gilt insbesondere für den Begriff der Adversität, der für einige Methoden vergleichbar definiert ist (REACH, TRD-Werte), während er für andere gar nicht definiert ist.

Transparenz

Für die Darstellung der Methode, für die Begründungen der einzelnen Werte und für das Verfahren der Konsensbildung ist Transparenz im Sinne einer Grundforderung demokratischer Prinzipien unerlässlich. Verfahren, Methoden (einschließlich des Konsentierungsverfahrens) wie Wertebegründungen sind daher zu veröffentlichen und allgemein zugänglich zu machen. Dazu gehört auch die Nennung der an der Ableitung und Konsentierung beteiligten Personen und ihrer institutionellen Herkunft.

11.3. Übernahme von Grenzwerten oder quantitativen Abschätzungen der Dosis-Wirkungsbeziehungen von anderen, wissenschaftlich anerkannten Institutionen

In diese Rubrik fallen Werte zur Ableitung der

- NIK
- Luft-Immissionswerte
- HBM-Werte (TDI-gestützt)
- Trinkwasser-Grenzwerte
- DWPLL.

Hierbei handelt es sich um sehr unterschiedliche Verfahren. Bei NIK und DWPLL ist zwar gleichermaßen die „Migration“, einmal in die Luft und einmal in das Trinkwasser, aus Materialien zu bewerten, diese Medien begründen aber methodisch relevante Unterschiede, inhalative oder orale Exposition, so dass sich methodische Überschneidungen und ein spezieller Harmonisierungsbedarf nicht erkennen lassen. Eine Harmonisierung der Verfahren sollte jedoch angestrebt werden.

Trinkwasser-Grenzwerte werden häufig direkt von EU-Gremien übernommen (die sich wiederum vorwiegend auf gesundheitliche Guideline values oder entsprechende Stoffbewertungen der WHO stützen, wobei die EU bei Abweichungen diese bislang nicht begründet hat). Gemeinsam mit den TDI-gestützten HBM-Werten scheint aber eine spezifische Harmonisierung im Sinne einer höheren Transparenz insoweit denkbar, dass, soweit möglich, Mindestqualitätskriterien (z.B. zu Transparenz, Plausibilität, Konsentierung) formuliert werden, denen die Risikoabschätzungen anderer Institutionen ge-

nügen müssen, wenn sie als Grundlage eigener Bewertungen dienen sollen. Ein denkbarer weiterer Schritt wäre die Formulierung von Kriterien für eine hierarchisierte Wahl der zugrundezulegenden Abschätzung der Dosis-Wirkungsbeziehung für den Menschen aus anderen Institutionen, wenn diese zwar quantitativ unterschiedlich aber qualitativ gleichwertig sind.

Hinsichtlich der Methode für die Ableitung von HBM-Werten (HBM I und HBM II) bestehen strukturelle Parallelitäten mit der Methode zur Ableitung von Trinkwasser-Höchstwerten (Leit- und Maßnahmenwerte), Prüfwerten der BBodSchV (TRD und gefahrenbezogene Dosen) und Innenraumrichtwerten (RW I und RW II). Hinsichtlich der konzeptionellen Definition konkreter Werteneiveaus ist jedoch deutlich ein spezifischer Harmonisierungsbedarf festzustellen. Für dessen Ausformulierung ist zuvor allerdings der jeweilige regulatorische Hintergrund detailliert zu analysieren.

11.4. UBA-eigene quantitative Abschätzungen von Dosis-Wirkungsbeziehungen für den Menschen

In diese Rubrik fallen die Methoden zur Ableitung der

- TRD-Werte
- Trinkwasser-Höchstwerte
- RW II.

Trotz der medialen Unterschiede (Trinkwasser, Boden, Luft) scheint zu diesen drei Methoden der höchste potentielle Harmonisierungsbedarf zu bestehen, da es bei ihnen die weitesten methodischen Überschneidungen gibt. Hinsichtlich des Schutzniveaus (Gefahrenbezug) ist die Methode der HBM-Wertableitung noch hinzuzuzählen.

Wie der vorliegende Methodenvergleich zeigt, nimmt die Methode zur Ableitung von Innen-raum-Richtwerten eine Sonderrolle ein. Die Methoden zur Ableitung der TRD-Werte und der Trinkwasser-Höchstwerte stimmen dagegen weitgehend überein, auch mit der REACH-Methode.

Grundsätzlich scheint dabei keines der im Vergleich diskutierten Kriterien (entsprechend den jeweiligen Übersichtstabellen) von einer Diskussion des Harmonisierungsbedarfs auszuschließen zu sein.

11.5. Schlussbemerkung

Zu allen Methoden gibt es ein Gremium, das die praktischen Wertableitungen begleitet und mit verantwortlich ist. Eine Methodenharmonisierung ohne die Einbindung und Zustimmung dieser Gremien scheint nicht möglich. Obwohl viele der vergleichbaren Methoden inhaltlich nicht stark differieren, kann diese notwendige Einbindung den Aufwand einer Harmonisierung deutlich erhöhen und das Ergebnis scheint offen.

Die Notwendigkeit einer Harmonisierung ist aber offensichtlich, denn:

„Die wissenschaftliche Risikoabschätzung bedarf eines eindeutigen und nachvollziehbaren prozeduralen Verfahrens mit einem hohen Maß an Transparenz, wissenschaftlicher Stringenz und medien- bzw. kontextübergreifender Konsistenz.“ (Risiko-kommission, 2003).

12. Literatur

39. BImSchV - Verordnung über Luftqualitätsstandards und Emissionshöchstmengen. Neununddreißigste Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes. 02. August 2010, BGBl. I Nr. 40 vom 05.08.2010 S. 1065.

Abschlussbericht der Risikokommission (2003) ad hoc-Kommission "Neuordnung der Verfahren und Strukturen zur Risikobewertung und Standardsetzung im gesundheitlichen Umweltschutz der Bundesrepublik Deutschland", <http://www.apug.de/risiken/risikokommission/rk-abschlussbericht.htm>

AgBB (Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten) (2010) Vorgehensweise bei der gesundheitlichen Bewertung der Emissionen von flüchtigen organischen Verbindungen (VOC und SVOC) aus Bauprodukten. Unveröffentlichte Neufassung sowie Stand 2010 (Online: www.umweltbundesamt.de/bauprodukte/dokumente/AgBB-Bewertungsschema_2010.pdf, Stand 2010) sowie ihre aktualisierte Neufassung (Veröffentlichung in Vorbereitung)

agw (Arbeitsgemeinschaft der Wasserwirtschaftsverbände NRW) (2010) Gedanken der agw zum Strategiepapier "Umgang mit bislang nicht bzw. teilbewertbaren chemischen Stoffen im Gewässer, Roh- und Trinkwasser" des MUNLV vom Dezember 2009. Bergheim, Januar 2010, 5p

Anhang I zur GefStoffV "Allgemeine Bestimmungen für Gefährliche Stoffe". Anlageband zum Bundesgesetzblatt Teil 1 Nr. 57, vom 30.10.1993

Anonym (1996) Richtwerte für die Innenraumluft: Basisschema. Bundesgesundheitsblatt 39 (11), 422-426

AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) (2010) Nutzung der REACH- Informationen für den Arbeitsschutz. Bekanntmachungen zu Gefahrstoffen BekGS 409, Gemeinsamen Ministerialblatt (GMBI) Nr. 7-11 (v. 22.2.2010), S. 210-224

Becher H, Steindorf K, Wahrendorf J (1995) Epidemiologische Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen. Umweltbundesamt, Berlin, UBA-Berichte 7/95. Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1995

Bekanntmachung der Liste für gefährliche Stoffe und Zubereitungen nach § 4a der GefStoffV. Fortlaufend veröffentlicht im Bundesarbeitsblatt

BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2010) Pflanzenschutzmittel-Wirkstoffe: ADI-Werte und gesundheitliche Trinkwasser-Leitwerte. Aktualisierte Information Nr. 040/2010 des BfR vom 01. September 2010, 13p, On-

line:

http://www.bfr.bund.de/cm/218/pflanzenschutzmittel_wirkstoffe_adi_werte_und_gesundheitliche_trinkwasser_leitwerte.pdf

BMU (Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit) (1999) Bekanntmachung über Methoden und Maßstäbe für die Ableitung von Prüf- und Maßnahmenwerten nach der Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung. BAnz. vom 28. August 1999, Beilage 161a. Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit

Castell-Exner C, Ließfeld R, Mendel B (2001) Die neue Trinkwasserverordnung, Teil 1. Energie Wasser, Praxis 4, 31-34

Davids P, Lange M (1986) Die TA Luft '86 - Technischer Kommentar. VDI-Verlag GmbH, Düsseldorf

Dieter HH (2007) Humantoxikologische Bewertung Perfluorierter Tenside (PFT) am Beispiel der Perfluorooctansäure (PFOA) und der Perfluorooctansulfonsäure (PFOS). Umweltmedizin in Forschung und Praxis 12(2), 95-104, und Erratum in Umweltmedizin in Forschung und Praxis 12(3), 127

Dourson M, Charnley G, Scheuplein R (2002) Differential sensitivity of children and adults to chemical toxicity. Regulatory Toxicology and Pharmacology 35, 448-467

ECHA (2008a) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R8, Characterisation of dose (concentration)–response for human health. Guidance for the implementation of REACH. Online: http://guidance.echa.europa.eu/guidance_en.htm.

ECHA (2008b) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.4, Evaluation of available information. Guidance for the implementation of REACH. Online: http://guidance.echa.europa.eu/guidance_en.htm.

ECHA (2008c) Guidance on information requirements and chemical safety assessment. Chapter R.7a, Endpoint specific guidance. Guidance for the implementation of REACH. Online: http://guidance.echa.europa.eu/guidance_en.htm.

Eikmann Th, Heinrich U, Heinzow B, Konietzka R (2007) Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen (GvU). Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung Erich Schmidt Verlag, Berlin 2007

EU (2004) Richtlinie 2004/37/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 29. April 2004 über den Schutz der Arbeitnehmer gegen Gefährdung durch Karzinogene oder Mutagene bei der Arbeit (Sechste Einzelrichtlinie im Sinne von Artikel 16 Absatz 1 der Richtlinie 89/391/EWG des Rates. Amtsblatt der Europäischen Union L 229/23-34 (sowie Zusammenfassung online:

http://europa.eu/legislation_summaries/employment_and_social_policy/health_hygiene_safety_at_work/c11137_de.htm)

Grohmann A, Hasselbarth U, Schwerdtfeger W (Hrsg.) (2003) Die Trinkwasserordnung: Einführung und Erläuterungen für Wasserversorgungsunternehmen und Überwachungsbehörden. Schmidt (Erich), Berlin, 2003, 4., neubearb. Aufl., 824p

Gülden M, Seibert H, Voss JU (1997) Toxikologische Bewertungen ausgewählter organischer Stoffe für die Klassierung nach 3.1.7 TA Luft. Schriftenreihe des Instituts für Toxikologie der Universität Kiel, Heft 36. ISSN 0947-4250, Kiel

Kalberlah F, Hassauer M, Konietzka R, Schneider K (1995) Qualitätsbeurteilung von Unit-Risk-Berechnungen. in: Becher H, Steindorf K, Wahrendorf J: Epidemiologische Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen, Umweltbundesamt Berlin; UBA-Berichte 7/95, Erich Schmidt Verlag Berlin, 1995, S. 302-320.

HBM-Kommission (Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes) (1996) Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundhbl 39 (6), 221-224

HBM-Kommission (Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes) (2007a) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen - Teil I: Einführung. Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 50 (2), 249-250

HBM-Kommission (Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes) (2007b) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen - Teil II: Grundlagen und Ableitungsweg. Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 50 (2), 251-254

HBM-Kommission (Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes) (2007c) Ableitung von Human-Biomonitoring-(HBM)-Werten auf der Basis tolerabler Aufnahmemengen – Teil III: HBM-Werte für Di(2-ethylhexyl)phthalat (DEHP). Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 50 (2): 255-259

HBM-Kommission (Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes) (2009) Addendum zum Konzept der Referenz- und Human-Biomonitoring-Werte (HBM) in der Umweltmedizin. Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 52 (8), 874-877

HBM-Kommission (Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes) (2011) Stoffmonographie Thallium – Referenzwerte- und Humanbiomonitoring-(HBM)-Werte für Thallium im Urin. Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 54 (4), 516-524

HBM-Kommission (Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes) (2011). Aktualisierte der Stoffmonographie Cadmium – Referenzwer-

te- und Humanbiomonitoring-(HBM)-Werte. Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 54 (8), im Druck

Kalberlah F, Schneider K (1998) Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens 116 06 113 des Umweltbundesamts. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Fb 796. ISBN-13: 978-3897011052. Verlag für neue Wissenschaft GmbH, Bremerhaven.

Konietzka R, Schneider K (2004) Extrapolations- und Sicherheitsfaktoren. In: Reich F-X, Schwenk M (Hrsg.) (2004): Regulatorische Toxikologie, Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 280-287

Konietzka R, Dieter HH, Voss JU (2005) Vorschlag für einen gesundheitlichen Leitwert für Uran in Trinkwasser. Umweltmedizin in Forschung und Praxis 10(2), 133-143

LAI-Länderausschuß für Immissionsschutz (1996) Bewertungsschema zur Klassierung organischer Stoffe nach Nr. 3.1.7 TA Luft. Schriftenreihe des LAI 13, Erich Schmidt Verlag, Berlin

LAI-Länderausschuss für Immissionsschutz (2004) Bewertung von Schadstoffen, für die keine Immissionswerte festgelegt sind – Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung und für die Anlagenüberwachung sowie Zielwerte für die langfristige Luftreinhalteplanung unter besonderer Berücksichtigung der Beurteilung krebserzeugender Luftschadstoffe. Bericht vom 21.9.2004. Online: <http://www.lanuv.nrw.de/gesundheit/pdf/LAI2004.pdf>

Malkiewicz K, Hansson SO, Ruden C (2009) Assessment factors for extrapolation from short-time to chronic exposure--are the REACH guidelines adequate? Toxicol Lett.190(1),16-22

Mendel B, Ließfeld R, Castell-Exner C (2001) Die neue Trinkwasserverordnung, Teil 2. Energie Wasser, Praxis 5, 32-37

MUNLV Expertenkommission Programm „Reine Ruhr“ (2009) Strategiepapier: Umgang mit bislang nicht bzw. teilbewertbaren chemischen Stoffen im Gewässer, Roh- und Trinkwasser. Düsseldorf, Dezember 2009, 20p

Musterbauordnung (2002) ARGE Bau, Fassung vom November 2002. Online: http://www.umwelt-online.de/regelwerk/bau/laender/boa_ges.htm

NRC (National Research Council) (2001). Standing Operating Procedures for Developing Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Chemicals. Subcommittee on Acute Exposure Guideline Levels. Committee on Toxicology. Board on Environmental Studies and Toxicology. National Academy of Science. The National Academies Press. Washington DC, 2001. ISBN 0-309-07553-X. Online: www.nap.edu

OECD (2003) Descriptions of Selected Key Generic Terms used in Chemical Hazard/Risk Assessment; OECD Series on Testing and Assessment: No 44. (ENV/JM/MONO(2003)15). 30 Oct 2003

Püringer J (2010) DMEL-Werte als Grenzwerte für Kanzerogene – Ein problematisches Konzept im Windschatten von REACH. Gefahrstoffe-Reinhaltung der Luft 5, 175-182

Richter S, Kolossa M (1997) Klassierung von organischen Stoffen nach den Regelungen der Nr. 3.1.7 TA-Luft. Texte 33/97, Umweltbundesamt, Berlin

Schellschmidt B, Dieter HH (2000) Gesundheitlich duldbare Höchstkonzentrationen für die Kontamination von Trinkwasser durch Pflanzenschutzmittel Gesundheitliche Leitwerte. Bundesgesundhbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 43(7), 494-504

Schneider K, Gerdes H, Hassauer M, Oltmanns J, Schulze J (2002a) Berücksichtigung der Risikogruppe Kind bei der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards. Im Auftrag des Umweltbundesamts. Online: http://www.apug.de/archiv/pdf/kinderempfindlichkeit_kurz.pdf

Schneider K, Schuhmacher-Wolz, Oltmanns J, Hassauer M (2002b) Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA-Luft-Novelle (Entwurf). Im Auftrag des Umweltbundesamts. Förderkennzeichen 299 61 215. ISBN 3-503-06633-0, Erich Schmidt Verlag GmbH & Co.

SFK (Störfallkommission beim Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit) (1999) Bericht: Konzept zur Begründung der Konzentrationsleitwerte im Störfall des Arbeitskreises Schadstoffe (LUFT) der SFK. SFK-GS-28. Verabschiedet auf der 31. Sitzung der SFK am 12.10.1999. Online: http://www.kas-bmu.de/publikationen/sfk/sfk_gs_28.pdf

Sperk C, Scutaru AM, Scutaru C (2010) Emissionsbegrenzung aus Bauprodukten – Konzeptentwicklung europäischer NIK-Werte. Im Auftrag des Umweltbundesamts. FKZ 3708 62 299, Umweltbundesamt, Berlin.

SRU (Der Rat von Sachverständigen für Umweltfragen) (1986) Luftverunreinigungen in Innenräumen. Sondergutachten. Wiesbaden.

TA Luft (1986) Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz. Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft – TA Luft. 1986

TA Luft (2002) Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz. Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft – TA Luft. GMBI. Nr. 25 – 29, 2002.

Ten Berge WF, Zwart A, Appelman LM (1986) Concentration-time mortality response relationship of irritant and systemically acting vapours and gases. J. Haz. Mat. 13: 301-309.

TRGS 900 "Grenzwerte für Stoffe in der Luft am Arbeitsplatz". Fortlaufend veröffentlicht im Bundesarbeitsblatt

TRGS 905 "Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe". Fortlaufend veröffentlicht im Bundesarbeitsblatt

TrinkwV (Trinkwasserverordnung) (2001) Verordnung zur Novellierung der Trinkwasserverordnung vom 21. Mai 2001. BGBl 2001, I Nr. 24, 959-980

UBA (Umweltbundesamt) (2003a) Bewertung der Anwesenheit teil- oder nicht bewertbarer Stoffe im Trinkwasser aus gesundheitlicher Sicht; Empfehlung des Umweltbundesamtes nach Anhörung der Trinkwasserkommission beim Umweltbundesamt; Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 46, 249-251

UBA (Umweltbundesamt) (2003b) Maßnahmewerte (MW) für Stoffe im Trinkwasser während befristeter Grenzwert-Überschreitungen gem.§ 9 Abs. 6–8 TrinkwV 2001. Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 46(8), 707-710

UBA (Umweltbundesamt) (2008) Leitlinie zur hygienischen Beurteilung von Schmierstoffen im Kontakt mit Trinkwasser (Sanitärschmierstoffe), (Schmierstoffleitlinie). Empfehlung, Stand: 7. Oktober 2008, 19p

van Doorn R, Ruijten MW, van Leeuwen CJ (2001) Guidance for the Development of a Level of Odor Annoyance as a Endpoint for AEGL-1 and ERPG-1. Presented at the NAC/AEGL-meeting

VCI (Verband der Chemischen Industrie e.V.) (1989) Zuordnung organischer Stoffe zu den Stoffklassen gemäß Nr. 3.1.7 Abs. 3 TA Luft. Chemie Report, Ausgabe 10/89

WHO (World Health Organization) (1994) Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-based Exposure Limits. International Programme of Chemical Safety. Environmental Health Criteria 170. ISBN 92 4 157170 5, WHO, Genf. Online: <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc170.htm>

WHO (World Health Organization) (2005) Air Quality Guidelines for Europe, 2nd Edition. WHO Regional Publications, European Series, No. 91. ISBN 92 890 1358 3, WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen. Online: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/74732/E71922.pdf

WHO (World Health Organization) (2006) Air Quality Guidelines. Global Update 2006. Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. ISBN 92 890 2192 6, WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen. Online: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0005/78638/E90038.pdf

WHO (World Health Organization) (2008) Guidelines for drinking-water quality, third edition, incorporating first and second addenda. Vol.1, Recommendations. – 3rd ed. 668p Online: http://www.who.int/water_sanitation_health/dwq/gdwq3rev/en/index.html

WHO(World Health Organization) (2009) WHO Guidelines for Drinking-water Quality: Policies and Procedures used in updating the WHO Guidelines for Drinking-water Quality. Public Health and the Environment, WHO, Genf, 39p. Online:
http://whqlibdoc.who.int/hq/2009/WHO_HSE_WSH_09.05_eng.pdf

Wollin KM, Dieter HH (2005) Neue Trinkwasser- Leitwerte für monocyclische Nitroverbindungen. Bundesgesundheitsbl -Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz 48, 1289–1295

13. Abkürzungsverzeichnis

ACGIH: American Conference of Industrial Hygienists

ADI: Acceptable daily intake

AEGL: (Acute Exposure Guideline Levels)

AgBB: Ausschuss zur gesundheitlichen Bewertung von Bauprodukten

AGLMB: Arbeitsgemeinschaft der Leitenden Medizinalbeamten der Bundesländer

AGS: Ausschusses für Gefahrstoffe

agw: Arbeitsgemeinschaft der Wasserwirtschaftsverbände NRW

AGW: Arbeitsplatzgrenzwert

AIDH: Aldehyde dehydrogenase

AIHA; American Industrial Hygiene Association

ALDH: Acetaldehyde dehydrogenase

AOLG: Arbeitsgruppen der Arbeitsgemeinschaft der Obersten Landesgesundheitsbehörden

ARGEBAU: Bauministerkonferenz ist die Arbeitsgemeinschaft der für Städtebau, Bau- und Wohnungswesen

ATSDR: Agency for Toxic Substances and Disease Registry

BAM: Bundesanstalt für Materialforschung

BBodSchV: Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung

BekGS: Bekanntmachungen zu Gefahrstoffen

BfR: Bundesinstitut für Risikobewertung

BlmschV: Bundes-Immissionsschutzverordnung

BMC: Benchmarkconcentration??

BMD: Benchmarkdosis

BMU: Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit)

BUA: Beratergremium für Altstoffe

CEL: Carcinogenic Effect Level

CICAD: Concise International Chemical Assessment Document

CMR: Carcinogenic, Mutagenic, Reprotoxic

CSAFs: chemical-specific adjustment factors

DEHP: Diethylhexylphthalat

DFG: Deutsche Forschungsgemeinschaft

DI: Di-Isocyanate

DIBt: Deutsches Institut für Bautechnik

DIN-KOA 03: Koordinierungsausschuss 03 für Hygiene, Gesundheit und
Umweltschutz des Normenausschusses Bauwesen im DIN

DMEL: Derived Minimal Effect Level

DN: Nenn-Durchmesser

DNEL: Derived No-Effect Level

DWPLL: Drinking Water Positive List Limit

EC: European Commission

ECB: European Chemicals Bureau

ECHA: European Chemicals Agency

EF: Extrapolationsfaktor

EG: Europäische Gemeinschaft

EHC: Environmental Health Criteria

ERPG: Emergency Response Planning Guidelines

EU: Europäische Union

EWG: Europäische Wirtschaftsgemeinschaft

FB II: Fachbereich II des Umweltbundesamtes

FKZ: Forschungskennzeichen

GA: Gesundheitsamt

GD: gefahrenbezogene Dosis

GMBI: Gemeinsames Ministerialblatt

GMK: Gesundheitsministerkonferenz

GOW: Gesundheitliche Orientierungswert

GR: gefahrenbezogenes Risiko

GvU: Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen

HBM: Human Biomonitoring

IARC: International Agency for Research on Cancer

IF: Interpolationsfaktor

IGHRC: Interdepartmental Group on Health Risks from Chemicals

IRIS: Integrated Risk Information System

IRK: Innenraumlufthygiene-Kommission

KAT: Kategorie

KG: Kilogramm

KMR: Kanzerogenität, Mutagenität und Reproduktionstoxizität (vergl. CMR)

KTW-AG: Gemeinsame Arbeitsgruppe der Trinkwasserkommission des BMG beim Umweltbundesamt und der BfR-Kommission für Bedarfsgegenstände zur hygienischen Beurteilung von Kunststoffen und anderen nichtmetallischen Materialien im Kontakt mit Trinkwasser

LAI: Länderausschuss für Immissionsschutz

LAUG: Länderarbeitsgruppe Umweltbezogener Gesundheitsschutz

LC50: lethal concentration 50%

LCI: Lowest Concentration of Interest

LCLo: lethal concentration low

LED10: effective dose corresponding to the lower 95 % limit on a dose with 10 % response

LMS:

LO(A)EL: Lowest Observed (Adverse) Effect Level

LOA: Level of Distinct Odor Awareness

LOAEC: Lowest Observed Adverse Concentration

LW: Leitwert

MAK: Maximale Arbeitsplatz-Konzentration

MLE01: Maximum Likelihood Estimate für das 1 %-Niveau

MUNLV-NRW: Ministerium für Klimaschutz, Umwelt, Landwirtschaft, Natur- und Verbraucherschutz des Landes Nordrhein-Westfalen

Mrl: minimal risk level

NAC/AEGL: National Advisory Committee for the Development of Acute Exposure Guideline Levels for Hazardous Substances

NAS: National Academy of Science

NIK: Niedrigste Interessierende Konzentration

NOAEC: No Observed Adverse Effect Concentration

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level

NRC: National Research Council

OECD: Organisation for Economic Co-Operation and Development

OEL: Occupational exposure limit

OPPT: Office of Pollution Prevention and Toxics

PAK: Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe

PBPK: Physiologically based pharmacokinetic

PCB: Polychlorierte Biphenyle

PCDD/F: Polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane

PCP: Pentachlorphenol

PES: Pesticide evaluation scheme

PFT: Perfluorierte Tenside

PSMBP: Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte

QSAR: Quantitative Structure Activity Relationship

REACH: Registration, Evaluation, Authorisation and Restriction of Chemicals

RfC: reference concentration

RfD: reference dose

RK: Referenz-Konzentration

RW: Richtwert

SAR: Structure Activity Relationship

SCF: Scientific Committee on Food

SCOEL: Scientific Committee on Occupational Exposure Limits

SFK: Störfallkommission

SOP: Standing Operating Procedures

TA Luft: Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft

TCEP: Tris(2-chlorethyl)phosphat

TDI: Tolerable daily intake

TI: Tolerable intake

TLV: Threshold Limit Values

TMW: Tagesmittelwert

TRD: tolerierbare resorbierte Dosis

TRGS: Technische Regeln für Gefahrstoffe

TrinkwV: Trinkwasserverordnung

TSD: Technical Support Documents

TTC: Threshold of toxicological concern

TVOC: Total Volatile Organic Compounds

UBA: Umweltbundesamt

UF: Unsicherheitsfaktor, uncertainty factor

UR: Unit risk

US EPA: US Environmental Protection Agency

USA: United States of America

VCI: Verband der Chemischen Industrie e.V.

VOC/SVOC: Volatile Organic Compounds, Semi-volatile Organic Compounds (organische Verbindungen mit hoher oder mittlerer bis geringer Flüchtigkeit)

WEEL: Workplace Environmental Expoure Limit

WHO: World Health Organization

WHO-TEQ: Toxizitäts-Äquivalente für polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane (PCDD/F) sowie koplanare polychlorierte Biphenyle (PCB) nach Berechnung der WHO

WOEF: weight-of-evidence factor

ZR: Zusatzrisiko

14. Anhang

14.1. Stoffe mit Trinkwasser-Grenzwerten

Tabelle 17: Stoffe mit Trinkwasser-Grenzwerten – Teil I

Lfd. Nr.	Parameter	Grenzwert mg/l	Bemerkungen
1	Acrylamid	0,0001	Der Grenzwert bezieht sich auf die Restmonomerkonzentration im Wasser, berechnet auf Grund der maximalen Freisetzung nach den Spezifikationen des entsprechenden Polymers und der angewandten Polymerdosis
2	Benzol	0,001	
3	Bor	1	
4	Bromat	0,01	
5	Chrom	0,05	Zur Bestimmung wird die Konzentration von Chromat auf Chrom umgerechnet
6	Cyanid	0,05	
7	1,2-Dichlorethan	0,003	
8	Fluorid	1,5	

Lfd. Nr.	Parameter	Grenzwert mg/l	Bemerkungen
9	Nitrat	50	Die Summe aus Nitratkonzentration in mg/l geteilt durch 50 und Nitritkonzentration in mg/l geteilt durch 3 darf nicht größer als 1 mg/l sein
10	Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte	0,0001	Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte bedeuten: organische Insektizide, organische Herbizide, organische Fungizide, organische Nematizide, organische Akarizide, organische Algizide, organische Rodentizide, organische Schleimbekämpfungsmittel, verwandte Produkte (u .a. Wachstumsregulatoren) und die relevanten Metaboliten, Abbau- und Reaktionsprodukte. Es brauchen nur solche Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte überwacht zu werden, deren Vorhandensein in einer bestimmten Wasserversorgung wahrscheinlich ist. Der Grenzwert gilt jeweils für die einzelnen Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte. Für Aldrin, Dieldrin, Heptachlor und Heptachlorepoxyd gilt der Grenzwert von 0,00003 mg/l
11	Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte insgesamt	0,0005	Der Parameter bezeichnet die Summe der bei dem Kontrollverfahren nachgewiesenen und mengenmäßig bestimmten einzelnen Pflanzenschutzmittel und Biozidprodukte
12	Quecksilber	0,001	
13	Selen	0,01	
14	Tetrachlorethen und Trichlorethen	0,01	Summe der für die beiden Stoffe nachgewiesenen Konzentrationen

Tabelle 18: Stoffe mit Trinkwasser-Grenzwerten – Teil II

Lfd. Nr.	Parameter	Grenzwert mg/l	Bemerkungen
1	Antimon	0,005	
2	Arsen	0,01	
3	Benzo-(a)-pyren	0,00001	

Lfd. Nr.	Parameter	Grenzwert mg/l	Bemerkungen
4	Blei	0,01	Grundlage ist eine für die durchschnittliche wöchentliche Wasseraufnahme durch Verbraucher repräsentative Probe; hierfür soll nach Artikel 7 Abs. 4 der Trinkwasserrichtlinie ein harmonisiertes Verfahren festgesetzt werden. Die zuständigen Behörden stellen sicher, dass alle geeigneten Maßnahmen getroffen werden, um die Bleikonzentration in Wasser für den menschlichen Gebrauch innerhalb des Zeitraums, der zur Erreichung des Grenzwertes erforderlich ist, so weit wie möglich zu reduzieren. Maßnahmen zur Erreichung dieses Wertes sind schrittweise und vorrangig dort durchzuführen, wo die Bleikonzentration in Wasser für den menschlichen Gebrauch am höchsten ist
5	Cadmium	0,005	Einschließlich der bei Stagnation von Wasser in Rohren aufgenommenen Cadmiumverbindungen
6	Epichlorhydrin	0,0001	Der Grenzwert bezieht sich auf die Restmonomerkonzentration im Wasser, berechnet auf Grund der maximalen Freisetzung nach den Spezifikationen des entsprechenden Polymers und der angewandten Polymerdosis
7	Kupfer	2	Grundlage ist eine für die durchschnittliche wöchentliche Wasseraufnahme durch Verbraucher repräsentative Probe; hierfür soll nach Artikel 7 Abs. 4 der Trinkwasserrichtlinie ein harmonisiertes Verfahren festgesetzt werden. Die Untersuchung im Rahmen der Überwachung nach § 19 Abs. 7 ist nur dann erforderlich, wenn der pH-Wert im Versorgungsgebiet kleiner als 7,4 ist
8	Nickel	0,02	Grundlage ist eine für die durchschnittliche wöchentliche Wasseraufnahme durch Verbraucher repräsentative Probe; hierfür soll nach Artikel 7 Abs. 4 der Trinkwasserrichtlinie ein harmonisiertes Verfahren festgesetzt werden
9	Nitrit	0,5	Die Summe aus Nitratkonzentration in mg/l geteilt durch 50 und Nitritkonzentration in mg/l geteilt durch 3 darf nicht höher als 1 mg/l sein. Am Ausgang des Wasserwerks darf der Wert von 0,1 mg/l für Nitrit nicht überschritten werden
10	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe	0,0001	Summe der nachgewiesenen und mengenmäßig bestimmten nachfolgenden Stoffe: Benzo-(b)-fluoranthren, Benzo-(k)-fluoranthren, Benzo-(ghi)-perylen und Indeno- (1,2,3-cd)-pyren

Lfd. Nr.	Parameter	Grenzwert mg/l	Bemerkungen
11	Trihalogenmethane	0,05	Summe der am Zapfhahn des Verbrauchers nachgewiesenen und mengenmäßig bestimmten Reaktionsprodukte, die bei der Desinfektion oder Oxidation des Wassers entstehen: Trichlormethan (Chloroform), Bromdichlormethan, Dibromchlormethan und Tribrommethan (Bromoform); eine Untersuchung im Versorgungsnetz ist nicht erforderlich, wenn am Ausgang des Wasserwerks der Wert von 0,01 mg/l nicht überschritten wird
12	Vinylchlorid	0,0005	Der Grenzwert bezieht sich auf die Restmonomerkonzentration im Wasser, berechnet auf Grund der maximalen Freisetzung nach den Spezifikationen des entsprechenden Polymers und der angewandten Polymerdosis

14.2. Stoffe mit Richtwerten für die Innenraumluft

Tabelle 19: Richtwerte I und II für die Innenraumluft

Verbindung	Richtwert II (mg/m ³)	Richtwert I (mg/m ³)	Jahr der Festlegung
Aldehyde, C ₄ – C ₁₁ (gesättigt, azyklisch, aliphatisch)	2	0,2	2009
C ₉ -C ₁₄ Alkane/ Isoalkane (aromatenarm)	2	0,2	2005
Benzaldehyd	0,2	0,02	2010
Benzylalkohol	4	0,4	2010
Terpene, bicyclisch (Leitsubstanz alpha-Pinen)	2	0,2	2003
Dichlormethan	2 (24 h)	0,2	1997
Diisocyanate (DI) ³⁾			2000
Kohlenstoffdioxid	2000 ppm (hygienisch inakzeptabel)	1000 ppm (hygienisch bedenklich)	2008
Kohlenstoffmonoxid	60 (1/2 h) 15 (8 h)	6 (1/2 h) 1,5 (8 h)	1997
Monozyklische Monoterpene (Leitsubstanz d-Limonen)	10	1	2010
Naphthalin	0,02	0,002 ¹⁾	2004
Pentachlorphenol	1 µg/m ³	0,1 µg/m ³	1997

Quecksilber (als metallischer Dampf)	0,00035	0,000035	1999
Stickstoffdioxid	0,35 (1/2 h) 0,06 (1 Woche)	-	1998
Styrol	0,3	0,03	1998
Toluol	3	0,3	1996
Tris(2-chlorethyl)phosphat	0,05 ²⁾	0,005 ²⁾	2002
TVOC ⁴⁾			1999
Zyklische Dimethylsiloxane (D3-D6)	4	0,4	2011

¹⁾ Der RW I-Wert dürfte Schutz auch vor geruchlichen Belästigungen bieten.

²⁾ Obwohl die Ergebnisse tierexperimenteller Studien auf ein krebserzeugendes Potenzial der Verbindung hinweisen und für krebserzeugende Stoffe das Basisschema zur Richtwertableitung keine Anwendung finden sollte, sieht die Kommission aufgrund des Fehlens eindeutiger Hinweise zur Gentoxizität und des Bedarfs an Orientierungshilfen die Ableitung von Richtwerten für TCEP als vertretbar an.

³⁾ Festlegung eines Richtwertes II für Diisocyanate nicht als sinnvoll erachtet; da nicht mit Dauerbelastung zu rechnen ist.

⁴⁾ Da die Innenraumluft viele organische Verbindungen enthält und Richtwerte nur für relativ wenige Einzelverunreinigungen zur Verfügung stehen, hat die IRK Maßstäbe zur Beurteilung der Innenraumluftqualität mit Hilfe der Summe der flüchtigen organischen Verbindungen (Total Volatile Organic Compounds, TVOC) erarbeitet. Diese TVOC-Werte sind jedoch nicht nach dem Basisschema abgeleitet:

Stufe	Konzentrationsbereich (mg/m ³)	Hygienische Bewertung
1	≤ 0,3 mg/m ³	unbedenklich
2	> 0,3-1 mg/m ³	noch unbedenklich, sofern keine Richtwertüberschreitungen für Einzelstoffe bzw. Stoffgruppen vorliegen
3	> 1-3 mg/m ³	auffällig
4	> 3-10 mg/m ³	bedenklich
5	> 10 mg/m ³	inakzeptabel

14.3.Beispiel für Acute Exposure Guideline Levels (AEGL)

Beispiel für die Zusammenfassung der Werteableitung im Anhang eines jeden TSD:

Tabelle 20: AEGL-Werte für Kohlenstoffdisulfid

Zusammenstellung der AEGL-Werte für Kohlenstoffdisulfid ^a						
Wert	10 min	30 min	1 h	4 h	8 h	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	17 ppm (52 mg/m ³)	17 ppm (52 mg/m ³)	13 ppm (42 mg/m ³)	8.4 ppm (26 mg/m ³)	6.7 ppm (21 mg/m ³)	Anstieg der Konzentration an Acetaldehyd im Blut von Probanden bei gleichzeitiger moderater Alkoholaufnahme (Freundt et al. 1976b)
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	200 ppm (620 mg/m ³)	200 ppm (620 mg/m ³)	160 ppm (490 mg/m ³)	100 ppm (310 mg/m ³)	50 ppm (160 mg/m ³)	Verhaltensänderungen (Hemmung der Fluchtreaktion) bei Ratten (Goldberg 1964)
AEGL-3 (Letale Wirkungen)	600 ppm (1480 mg/m ³)	600 ppm (1480 mg/m ³)	480 ppm (990 mg/m ³)	300 ppm (930 mg/m ³)	150 ppm (470 mg/m ³)	Letale Wirkung bei Ratten (Du Pont 1966)

^a: Aufnahme über die Haut möglich. Flüssiges CS₂ führt auf der Haut zu schweren Reizungen, Hautkontakt vermeiden.

Appendix A: Derivation of AEGL values

Derivation of AEGL-1

Key study:	Freundt et al. (1976b)
Toxicity endpoint:	Exposure to 20 ppm for 8 hours in volunteers with a blood ethanol concentration of 0.75 g/L (75 mg/dL) caused a 50 % increase in blood acetaldehyde level. This effect is explained by an inhibition of acetaldehyde dehydrogenase (ALDH) by CS ₂ which is similarly caused by dithiocarbamates and disulfiram ("Antabuse"). The increase of blood acetaldehyde in the key study was asymptomatic, i.e. no disulfiram effect ("Antabuse syndrome") was observed. However, ALDH is a polymorphic enzyme and individuals with low ALDH-activity (as frequently observed in asians) may experience discomfort under conditions as in the experiment described. Individuals heterozygous in ALDH are considered as a sensitive subgroup within the normal population.
Scaling:	$C^3 \times t = k$ for extrapolation to 8 hours, 4 hours, 1 hour, and 30 minutes The 10-minutes AEGL-1 was set at the same concentration as the 30-minutes AEGL-1.
Uncertainty/ modifying factors	$k = 20^3 \text{ ppm}^3 \times 8 \text{ h} = 64000 \text{ ppm}^3 \text{ h}$ 3 for intraspecies variability
Calculations	
<u>10-minute AEGL-1</u>	10-minutes AEGL-1 = 30-minutes AEGL-1 = 17 ppm (52 mg/m ³)
<u>30-minute AEGL-1</u>	$C^3 \times 0.5 \text{ h} = 64000 \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C = 50 \text{ ppm}$ 30-minutes AEGL-1 = $50 \text{ ppm}/3 = 17 \text{ ppm}$ (52 mg/m ³)
<u>1-hour AEGL-1</u>	$C^3 \times 1 \text{ h} = 64000 \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C = 40 \text{ ppm}$ 1-hour AEGL-1 = $40 \text{ ppm}/3 = 13 \text{ ppm}$ (42 mg/m ³)
<u>4-hour AEGL-1</u>	$C^3 \times 4 \text{ h} = 64000 \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C = 25 \text{ ppm}$ 4-hour AEGL-1 = $25 \text{ ppm}/3 = 8.4 \text{ ppm}$ (26 mg/m ³)
<u>8-hour AEGL-1</u>	$C^3 \times 8 \text{ h} = 64000 \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C = 20 \text{ ppm}$ 8-hour AEGL-1 = $20 \text{ ppm}/3 = 6.7 \text{ ppm}$ (21 mg/m ³)

Derivation of AEGL-2

Key study:	Goldberg et al. (1964)
Toxicity endpoint:	Behavioral alterations (Inhibition of escape response) in rats exposed to 2000 ppm for 4 hours; NOEL: 1000 ppm, 4 hours
Scaling:	$C^3 \times t = k$ for extrapolation to 30 minutes, 1 hour The 10-minutes AEGL-2 was set at the same concentration as the 30-minutes AEGL-2. $k = 1000^3 \text{ ppm}^3 \times 4 \text{ h} = 4 \times 10^9 \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C^1 \times t = k$ for extrapolation to 4 hours and 8 hours $k = 1000 \text{ ppm} \times 4 \text{ h} = 4000 \text{ ppm h}$
Uncertainty/ modifying factors	3 for interspecies variability 3 for intraspecies variability Combined uncertainty factor of 10
Calculations	
<u>10-minute AEGL-2</u>	10-minutes AEGL-2 = 30-minutes AEGL-2 = 200 ppm (620 mg/m ³)
<u>30-minute AEGL-2</u>	$C^3 \times 0.5 \text{ h} = 4 \times 10^9 \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C = 2000 \text{ ppm}$
<u>1-hour AEGL-2</u>	30-minutes AEGL-2 = 2000 ppm/10 = 200 ppm (620 mg/m ³) $C^3 \times 1 \text{ h} = 4 \times 10^9 \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C = 1587 \text{ ppm}$
<u>4-hour AEGL-2</u>	1-hour AEGL-2 = 1587 ppm/10 = 160 ppm (490 mg/m ³) $C \times 4 \text{ h} = 4000 \text{ ppm h}$ $C = 1000 \text{ ppm}$
<u>8-hour AEGL-2</u>	4-hour AEGL-2 = 1000 ppm/10 = 100 ppm (310 mg/m ³) $C \times 8 \text{ h} = 4000 \text{ ppm h}$ $C = 500 \text{ ppm}$ 8-hour AEGL-2 = 500 ppm/10 = 50 ppm (160 mg/m ³)

Derivation of AEGL-3

Key study:	Du Pont (1966)
Toxicity endpoint:	Acute lethality in rats following 4-hour exposure: 6/6 rats died at 3500 ppm, 0/6 rats died at 3000 ppm
Scaling:	$C^3 \times t = k$ for extrapolation to 30 minutes, 1 hour. The 10-minutes AEGL-1 was set at the same concentration as the 30-minutes AEGL-1. $k = 3000^3 \text{ ppm}^3 \times 4 \text{ h} = 1.08 \times 10^{11} \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C^1 \times t = k$ for extrapolation to 4 hours and 8 hours $k = 3000 \text{ ppm} \times 4 \text{ h} = 12000 \text{ ppm h}$
Uncertainty/ modifying factors	3 for interspecies variability 3 for intraspecies variability Combined uncertainty factor of 10
Calculations	
<u>10-minute AEGL-3</u>	10-minutes AEGL-3 = 30-minutes AEGL-3 = 600 ppm (1870 mg/m ³)
<u>30-minute AEGL-3</u>	$C^3 \times 0.5 \text{ h} = 1.08 \times 10^{11} \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C = 6000 \text{ ppm}$ 30-minutes AEGL-3 = 6000 ppm/10 = 600 ppm (1870 mg/m ³)
<u>1-hour AEGL-3</u>	$C^3 \times 1 \text{ h} = 1.08 \times 10^{11} \text{ ppm}^3 \text{ h}$ $C = 4762 \text{ ppm}$ 1-hour AEGL-3 = 4762 ppm/10 = 480 ppm (1500 mg/m ³)
<u>4-hour AEGL-3</u>	$C \times 4 \text{ h} = 12000 \text{ ppm h}$ $C = 3000 \text{ ppm}$ 4-hour AEGL-3 = 3000 ppm/10 = 300 ppm (930 mg/m ³)
<u>8-hour AEGL-3</u>	$C \times 8 \text{ h} = 12000 \text{ ppm h}$ $C = 1500 \text{ ppm}$ 8-hour AEGL-3 = 1500 ppm/10 = 150 ppm (470 mg/m ³)

Appendix B:

Derivation Summary for Carbon Disulfide AEGLs

ACUTE EXPOSURE GUIDELINE LEVELS FOR CARBON DISULFIDE (CAS Reg No. 75-15-0) DERIVATION SUMMARY

AEGL-1 VALUES				
10 minutes	30 minutes	1 hour	4 hr.	8 hr.
17 ppm (52 mg/m ³)	17 ppm (52 mg/m ³)	13 ppm (42 mg/m ³)	8.4 ppm (26 mg/m ³)	6.7 ppm (21 mg/m ³)
Key Reference: Freundt et al. 1976b. Blood acetaldehyde in alcoholized rats and humans during inhalation of carbon disulphide vapor. Int. Arch. Occup. Environ. Health 37, 35 - 46.				
Test Species/Strain/Number: Human/ Healthy young males/12				
Exposure Route/Concentrations/Durations: Inhalation/0, 20, 40, 80 ppm, 8 h				
Effects: At 20 ppm, increase in blood acetaldehyde concentration (ca. 50 % above control level) in healthy human subjects with moderate intake of alcohol (blood ethanol ca. 0.7 g/L (70 mg/dL)). The effect can be explained by an inhibition of the acetaldehyde dehydrogenase (ALDH). The rise in acetaldehyde was not accompanied by signs of a "disulfiram" effect. However, alcohol intolerance has been reported in workers occupationally exposed to unknown concentrations of CS ₂ . In further controlled human studies, exposure to 10 – 80 ppm CS ₂ caused a temporary reversible inhibition of xenobiotic biotransformation, but no signs of liver damage were observed.				
Endpoint/Concentration/Rationale: Increase in blood acetaldehyde concentration at 20 ppm, 8 h				
Uncertainty Factors/Rationale: Interspecies: 1, test subjects were humans Intraspecies: 3; subjects were healthy male volunteers. An uncertainty factor of 3 was applied to account for the protection of sensitive population subgroups with an acetaldehyde dehydrogenase (ALDH2(2)) less active than the typical form ALDH2. The presence of the ALDH2(2) allele (which is especially common in Asians but rare or absent in Caucasians) results in low enzyme activity and higher levels of acetaldehyde after ingestion of alcohol compared to persons in which the normal enzyme is present. Individuals heterozygous in ALDH are considered as a sensitive subgroup within the normal population. An additional increase of the acetaldehyde concentration due to exposure to CS ₂ may lead to a disulfiram effect or aggravate otherwise mild symptoms.				
Modifying factor: NA				
Animal to Human Dosimetric Adjustment: NA				
Time Scaling: Extrapolation was made to the relevant AEGL time points using the relationship $C^n \times t = k$ with the default of $n = 3$ (ten Berge et al. 1986) for shorter exposure periods, due to the lack of experimental data for deriving the concentration exponent. For the AEGL-1 for 10 minutes, the AEGL-1 for 30 minutes was adopted because the derivation of AEGL values was based on a study with a long experimental exposure period of 8 h, no supporting studies using short exposure periods were available characterizing the concentration time-response relationship, and it is considered inappropriate to extrapolate back to 10 minutes. The derived AEGL-1 values are above the reported odor thresholds but below concentrations reported to cause moderate odor annoyance.				
Confidence and Support for AEGL values: A well-conducted study with a sufficient number of human volunteers and an appropriate endpoint for AEGL-1 was available.				

AEGL-2 VALUES				
10 minutes	30 minutes	1 hour	4 hr.	8 hr.
200 ppm	200 ppm	160 ppm	100 ppm	50 ppm
Key Reference: Goldberg, M.E., H.E. Johnson, D.C. Pozzani, and H.F.Jr. Smyth. 1964. Effect of repeated inhalation of vapors of industrial solvents on animal behavior. I. Evaluation of nine solvents vapors on pole-climb performance in rats. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 25: 369-375.				
Test Species/Strain/Number: Rats/ Carworth Farms Elias/ Groups of 8-10 females				
Exposure Route/Concentrations/Durations: Inhalation 0, 250, 500, 1000, 2500 ppm, 4 hours				
Effects: At 2000 ppm, inhibition of escape response in 12 % (and of avoidance response in 50 %) of the animals was observed. No inhibition of escape (and avoidance) response was observed at 1000 ppm.				
Endpoint/Concentration/Rationale: Exposure to 1,000 ppm for 4 hours was a NOAEL for inhibition of escape response.				
Uncertainty Factors/Rationale: Total uncertainty factor: 10 Interspecies: 3 – based on the similarity of acute effects seen in rodents compared to humans produced by agents affecting the CNS Intraspecies: 3 – human data suggest that acute effects of volatile anaesthetics and gases on the CNS show little intraspecies variability (about 2-3 fold).				
Modifying factor: NA				
Animal to Human Dosimetric Adjustment: NA				
Time Scaling: Extrapolation was made to the relevant AEGL time points using the relationship $C^n \times t = k$ with the default of $n = 3$ for shorter exposure periods of 1 hour and of 30 minutes and of $n = 1$ for longer exposure periods of 4 and 8 hours (ten Berge et al. 1986; NRC 2001). The 10-minutes AEGL-2 was assigned the same value as that for the 30-minutes AEGL-2 as it was considered inappropriate to extrapolate from an experimental period of 4 hours to 10 minutes.				
Confidence and Support for AEGL values: AEGL-2 values are protective of human health. The level is based on a NOEL for inhibition of escape response in a behavioral study with rats in which concentrations in the exposure chamber were monitored. Additionally, the AEGL-values are supported by data from human studies in which no effects meeting the AEGL-2 definition were observed at similar concentrations.				

AEGL-3 VALUES				
10 minutes	30 minutes	1 hour	4 hr.	8 hr.
600 ppm	600 ppm	480 ppm	300 ppm	150 ppm
Key Reference: Du Pont 1966. Acute inhalation toxicity - progress report. Haskell Laboratory Report No. 161-66. El Du Pont De Nemours and Company. Haskell Laboratory, Newark, De.				
Test Species/Strain/Number: Rats/ CD/ 6 males				
Exposure Route/Concentrations/Durations: Inhalation/ 3500 ppm, 3000 ppm/ 4 hours				
Effects: 6/6 rats died at 3500 ppm, none of 6 rats died at 3000 ppm				
Endpoint/Concentration/Rationale: No lethality following 4 hours of exposure to 3000 ppm.				
Uncertainty Factors/Rationale: Total uncertainty factor: 10 Interspecies: 3 – based on the similarity of acute effects seen in rodents compared to humans produced by agents affecting the CNS Intraspecies: 3 – human data suggest that acute effects of volatile anaesthetics and gases on the CNS show little intraspecies variability (about 2-3 fold).				
Modifying factor: NA				
Animal to Human Dosimetric Adjustment: NA				
Time Scaling: Extrapolation was made to the relevant AEGL time points using the relationship $C^n \times t = k$ with the default of $n = 3$ for shorter exposure periods of 1 hour and of 30 minutes and of $n = 1$ for longer exposure periods of 4 and 8 hours (ten Berge et al. 1986; NRC 2001). The 10-minutes AEGL-2 was assigned the same value as that for the 30-minutes AEGL-2 as it was considered inappropriate to extrapolate from an experimental period of 4 hours to 10 minutes.				
Confidence and Support for AEGL values: AEGL-3 values are protective of human health. The available indicate a very steep concentration-lethality response curve and the values are based on a no observed lethality concentration in rats. Additionally, the AEGL-3 values are supported by data from a human study in which the effects noted were milder than those defined by the AEGL-3 definition.				

14.4. Immissionswerte für Außenluftverunreinigungen

14.4.1. TA Luft: Stoffe mit Immissionswerten zum Schutz der menschlichen Gesundheit

Tabelle 21: Immissionswerte der TA Luft (2002) zum Schutz der menschlichen Gesundheit

Lfd. Nr.	Stoff/Stoffgruppe	Konzentration $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Mittelungs- zeitraum	Zulässige Über- schreitungen im Jahr
1	Schwefeldioxid	50	1 Jahr	-
		125	24 Stunden	3
		350	1 Stunde	24
2	Stickstoffdioxid	40	1 Jahr	-
		200	1 Stunde	18
3	Benzol	5	1 Jahr	-
4	Tetrachlorethen	10	1 Jahr	-
5	Schwebstaub (PM10)	40	1 Jahr	-
		50	24 Stunden	35
6	Blei und seine anorganischen Verbindungen als Bestandteile des Schwebstaubs (PM10), angegeben als Pb	0,5	1 Jahr	-
7	Cadmium und seine anorganischen Verbindungen als Bestandteile des Schwebstaubs (PM10), angegeben als Cd	(0,02)*	1 Jahr	

*: Galt nur bis zur inzwischen erfolgten Festsetzung eines Immissionswerts für Cadmium in der EU-Richtlinie, der über die 39. BImSchV in nationales Recht umgesetzt wurde (vgl. Tabelle 22).

14.4.2. 39. BImSchV: Immissionswerte zum Schutz der menschlichen Gesundheit

Tabelle 22: In der 39. BImSchV (2010)* zum Schutz der menschlichen Gesundheit festgelegte Immissionswerte

Lfd. Nr.	Stoff/Stoffgruppe	Konzentration $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Mittelungszeitraum	Zulässige Überschreitungen im Kalenderjahr	Rechtscharakter/ Bezeichnung
1	Schwefeldioxid	125	24 Stunden	3	Grenzwert
		350	1 Stunde	24	Grenzwert
		500	1 Stunde	-	Alarmschwelle ¹
2	Stickstoffdioxid	40	Kalenderjahr	-	Grenzwert
		200	1 Stunde	18	Grenzwert
		400	1 Stunde	-	Alarmschwelle ¹
3	Benzol	5	Kalenderjahr	-	Grenzwert
4	Kohlenstoffmonoxid	10.000	8 Stunden	-	Grenzwert
5	Partikel (PM ₁₀)	40	Kalenderjahr	-	40
		50	24 Stunden	35	50
6	Partikel (PM _{2,5})	25	Kalenderjahr	-	Zielwert ab 1.1.2010 Grenzwert ab 1.1.2015
		20	Kalenderjahr	-	Indikatorwert ab 2020
6	Blei	0,5	Kalenderjahr	-	Grenzwert
7	Ozon (bodennah)	120	8 Stunden	25 (gemittelt über 3 Jahre)	Zielwert
		120	8 Stunden	-	Langfristiges Ziel
		180	1 Stunde	-	Informationsschwelle
		240	1 Stunde	-	Alarmschwelle ¹
8	Benz(a)pyren ²	0,001	Kalenderjahr	-	Zielwert 2013
9	Arsen ²	0,006	Kalenderjahr	-	Zielwert 2013
10	Kadmium ²	0,005	Kalenderjahr	-	Zielwert 2013
11	Nickel ²	0,020	Kalenderjahr	-	Zielwert 2013
12	Quecksilber ³	-	-	-	-

*: Diese Verordnung dient der Umsetzung der Richtlinie 2008/50/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 21. Mai 2008 über Luftqualität und saubere Luft für Europa (ABl. L 152 vom 11.6.2008, S. 1), der Richtlinie 2004/107/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2004 über Arsen, Kadmium, Quecksilber, Nickel und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe in der Luft (ABl. L 23 vom 26.1.2005, S. 3) sowie der Richtlinie 2001/81/EG des Europäischen Parlaments und des Rates vom 23. Oktober 2001 über nationale Emissionshöchstmenge für bestimmte Luftschadstoffe (ABl. L 309 vom 27.11.2001, S. 22).

¹: "Alarmschwelle" ist ein Wert, bei dessen Überschreitung bei kurzfristiger Exposition ein Risiko für die Gesundheit der Gesamtbevölkerung besteht und unverzüglich Maßnahmen ergriffen werden müssen.

²: Gesamtgehalt in der PM₁₀-Fraktion.

³: In der Tochterrichtlinie der EU ("Richtlinie 2004/107/EG des europäischen Parlaments und des Rates vom 15. Dezember 2004 über Arsen, Kadmium, Quecksilber, Nickel und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe in der Luft") wurde für Quecksilber kein Zielwert festgelegt. Dementsprechend findet sich auch in der 39. BImSchV, durch welche die Tochterrichtlinie in bundesdeutsches Recht umgesetzt wird, kein Zielwert für Quecksilber.

Im Rahmen der Anlagengenehmigung und -überwachung nach Bundes-Immissionsschutzgesetz (BImSchG) bzw. der Sonderfallprüfung nach Nr. 4.8 TA Luft kann zur Bewertung der gesundheitlichen Wirkungen nach langfristiger inhalativer Exposition gegenüber Quecksilber der LAI-Orientierungswert (LAI, 2004) herangezogen werden (siehe Tabelle 24) (LANUV NRW, 2009).

14.4.3. Orientierungs- und Zielwerte des LAI (2004)

Tabelle 23: Orientierungs- und Zielwerte für kanzerogene Luftschadstoffe (LAI, 2004)

Lfd. Nr.	Stoff/Stoffgruppe*	Konzentration (Jahresmittelwert)	Bezeichnung
1	Benzol	5 µg/m³	Orientierungswert
2	Arsen	6 ng/m³	Orientierungswert
3	Cadmium	5 ng/m³	Orientierungswert
4	Nickel	20 ng/m³	Orientierungswert
5	PAK (BaP)	1 ng/m³	Orientierungswert
6	Asbest	220 Fasern/m³	Orientierungswert
7	PCDD/F, PCB	150 fg WHO-TEQ ^a /m³	Zielwert
8	Chrom(VI)	1,7 ng/m³	Orientierungswert

*: Mit Ausnahme von Nickel beruht die Ableitung auf der kanzerogenen Wirkung der Schadstoffe. Der LAI-Wert für Nickel wurde an der lungentoxischen Wirkung ausgerichtet, berücksichtigt jedoch den Beitrag zum zusätzlichen Krebsrisiko durch Luftschadstoffe bei einer Gesamtbewertung der hier genannten Schadstoffe in ausreichendem Maße mit (LAI, 2004).

^a: WHO-TEQ: Toxizitäts-Äquivalente für polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane (PCDD/F) sowie koplanare polychlorierte Biphenyle (PCB) nach Berechnung der WHO.

Tabelle 24: Gesundheitsbezogene Orientierungswerte für die Sonderfallprüfung im Rahmen der TA Luft (LAI, 2004)

Lfd. Nr.	Stoff/Stoffgruppe	Konzentration	Zeitbezug
1	Quecksilber und Verbindungen	50 ng/m³	Jahresmittel
2	Styrol	60 µg/m³	Jahresmittel- und Kurzzeitwert
3	Tetrachlorethen	3,5 mg/m³	Halbstundenmittelwert
4	Kohlenstoffmonoxid	10 mg/m³ 30 mg/m³	8-Stunden-Mittelwert Halbstundenmittelwert

14.4.4. Air Quality Guidelines der WHO (2005, 2006)

Tabelle 25: Luftqualitätsleitwerte (guideline values) für Luftschadstoffe (WHO, 2005, 2006)

Lfd. Nr.	Stoff/Stoffgruppe	Leitwert µg/m³	Mittelungszeitraum	Bemerkung	Unit Risk (µg/m³) ⁻¹
1	Acrylnitril	-	-	Kanzerogen	2 x 10 ⁻⁵
2	Arsen	-	-	Kanzerogen	1,5 x 10 ⁻³
3	Asbest	-	-	Kanzerogen, Risiko für Mesotheliom	10 ⁻⁵ – 10 ⁻⁴ / (500 Fasern/m³)
4	Benzol	-	-	Kanzerogen	6 x 10 ⁻⁶
5	Butadien	-	-	Kanzerogen	nicht bewertbar
6	Chrom(VI)	-	-	Kanzerogen	4 x 10 ⁻²
7	Kohlenstoffdisulfid	100	24 Stunden	Geruch	-
		20	30 Minuten		

Lfd. Nr.	Stoff/Stoffgruppe	Leitwert $\mu\text{g}/\text{m}^3$	Mittelungs-zeitraum	Bemerkung	Unit Risk $(\mu\text{g}/\text{m}^3)^{-1}$
8	Kohlenstoffmonoxid	10.000	8 Stunden		-
		30.000	1 Stunde		
		60.000	30 Minuten		
		100.000	15 Minuten		
9	1,2-Dichlorethan	700	24 Stunden		-
10	Dichlormethan	450	1 Woche		-
		3000	24 Stunden		
11	Formaldehyd	100	30 Minuten		-
12	Nickelverbindungen	-	-	Kanzerogen	4×10^{-2}
13	Schwefeldioxid	50	1 Jahr		
		125	24 Stunden		
		500	10 Minuten		
14	Schwefelwasserstoff	150	24 Stunden		-
15	Blei	0,5	1 Jahr		-
16	Mangan	0,15	1 Jahr		-
17	Quecksilber	1	1 Jahr		-
18	Stickstoffdioxid	40	1 Jahr		-
		120	8 Stunden		
		200	1 Stunde		
19	Ozon	120	8 Stunden		-
20	PAK (BaP)	-	-	Kanzerogen	9×10^{-2}
21	PCB	-	-	Kein Wert abgeleitet	
22	PCDD/F	-	-	Kein Wert abgeleitet	
23	PM10	20	1 Jahr	Kein Wert in WHO (2005) ¹	
		50	24 Stunden		
24	PM2,5	10	1 Jahr	Kein Wert in WHO (2006) ¹	
		25	24 Stunden		
25	Styrol	260	1 Woche		-
26	Tetrachlorethen	250	1 Jahr		-
27	Toluol	260	1 Woche		-
28	Trichlorethen	-	-	Kanzerogen	$4,3 \times 10^{-7}$
29	Vinylchlorid	-	-	Kanzerogen	1×10^{-6}
30	Vanadium	1	24 Stunden		-

*: auf Basis von Humanstudien, außer für Trichlorethen.

¹: Kein Wert in den "Air Quality Guidelines for Europe" abgeleitet, Wert aus "WHO Air quality guidelines... Global update 2005" entnommen (WHO, 2006)

14.5. Stoffe mit Human-Biomonitoring- (HBM) -Werten

Tabelle 26: Human-Biomonitoring-(HBM)-Werte für Cd, Hg, PCP, Ti und DEHP-Metabolite in Urin und/oder Blut

Analyt und Probenmaterial	Personengruppen	HBM-I-Wert	HBM-II-Wert
Blei im Vollblut [1996, 2002, 2009]	Kinder bis einschl. 12 Jahre und Frauen im gebärfähigen Alter Übrige Personen	ausgesetzt	ausgesetzt
Cadmium im Morgenurin [1998, 2011]	Kinder und Jugendliche/ Erwachsene	0,5 µg/l/1 µg/l	2 µg/l/4 µg/l
Quecksilber im Morgenurin [1999]	Kinder und Erwachsene	5 µg/g Crea. 7 µg/l	20 µg/g Crea. 25 µg/l
Quecksilber im Vollblut [1999]	Kinder und Erwachsene* *abgeleitet für Frauen im gebärfähigen Alter. Die Anwendung wird auch auf die anderen Gruppen empfohlen	5 µg/l	15 µg/l
Pentachlorphenol im Serum [1997]	Allgemeinbevölkerung	40 µg/l	70 µg/l
Pentachlorphenol im Morgenurin [1997]	Allgemeinbevölkerung	20 µg/g Crea. 25 µg/l	30 µg/g Crea. 40 µg/l
Thallium im Urin [2011]	Allgemeinbevölkerung	5 µg/l	/
Summe der DEHP-Metaboliten: 5oxo- und 5OH-MEHP im Urin [2007]	Kinder 6 bis 13 Jahre Frauen im gebärfähigen Alter Männer ab 14 Jahre und restliche Allgemeinbevölkerung	500 µg/l 300 µg/l 750 µg/l	/ / /
Anmerkungen: [Jahresangabe] siehe Publikationen: http://www.umweltbundesamt.de/gesundheit/publikationen/index.htm#khhb letzte Aktualisierung: 10.06.2009			

15. Arbeitsübersetzung der Leitlinie R.8

Leitlinien zu
Informationsanforderungen und Stoffsicherheitsbeurteilung

Kapitel R.8: Charakterisierung der
Dosis[Konzentrations]-Wirkungs-Beziehung
für die menschliche Gesundheit

Mai 2008

Leitlinien zur Umsetzung von REACH

RECHTLICHER HINWEIS

In den vorliegenden Leitlinien zu REACH wird erläutert, welche Verpflichtungen sich aus der REACH-Verordnung ergeben und wie sie zu erfüllen sind. Rechtlich verbindlich ist ausschließlich der Wortlaut der REACH-Verordnung. Bei den hier vorliegenden Informationen handelt es sich nicht um Rechtsauskünfte. Die Europäische Chemikalienagentur übernimmt keinerlei Haftung für den Inhalt dieser Leitlinien.

VORWORT

In den vorliegenden Leitlinien werden die nach REACH erforderlichen Informationen über Stoffeigenschaften, Exposition, Verwendungen, Risikomanagementmaßnahmen und die Stoffsicherheitsbeurteilung beschrieben. Das vorliegende Dokument gehört zu einer Reihe von Leitlinien, die allen Beteiligten helfen sollen, ihre Verpflichtungen nach der REACH-Verordnung zu erfüllen. Sie enthalten ausführliche Anleitungen zu grundlegenden REACH-Verfahren sowie zu einigen spezifischen wissenschaftlichen und/oder technischen Methoden, die von Industrie und Behörden im Rahmen von REACH anzuwenden sind.

Die Leitlinien wurden in den REACH-Umsetzungsprojekten (RIP) unter Federführung der Dienststellen der Europäischen Kommission und mit Beteiligung aller Akteure – Mitgliedstaaten, Unternehmen und Nichtregierungsorganisationen – erarbeitet und zur Diskussion gestellt. Sie finden diese Leitlinien auf der Website der Europäischen Chemikalienagentur (http://echa.europa.eu/reach_de.asp). Neue Leitlinien und aktualisierte Fassungen bestehender Leitlinien sollen ebenfalls auf dieser Website veröffentlicht werden.

Der vorliegende Text stützt sich auf die REACH-Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006.⁶

⁶ Berichtigung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 18. Dezember 2006 zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH), zur Schaffung einer Europäischen Chemikalienagentur, zur Änderung der Richtlinie 1999/45/EG und zur Aufhebung der Verordnung (EWG) Nr. 793/93 des Rates, der Verordnung (EG) Nr. 1488/94 der Kommission, der Richtlinie 76/769/EWG des Rates sowie der Richtlinien 91/155/EWG, 93/67/EWG, 93/105/EG und 2000/21/EG der Kommission (ABl. L 396 vom 30.12.2006), geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 1354/2007 des Rates vom 15. November 2007 zur Anpassung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Registrierung, Bewertung, Zulassung und Beschränkung chemischer Stoffe (REACH) aufgrund des Beitritts Bulgariens und Rumäniens (ABl. L 304 vom 22.11.2007, S. 1).

Konvention für das Zitieren der REACH-Verordnung

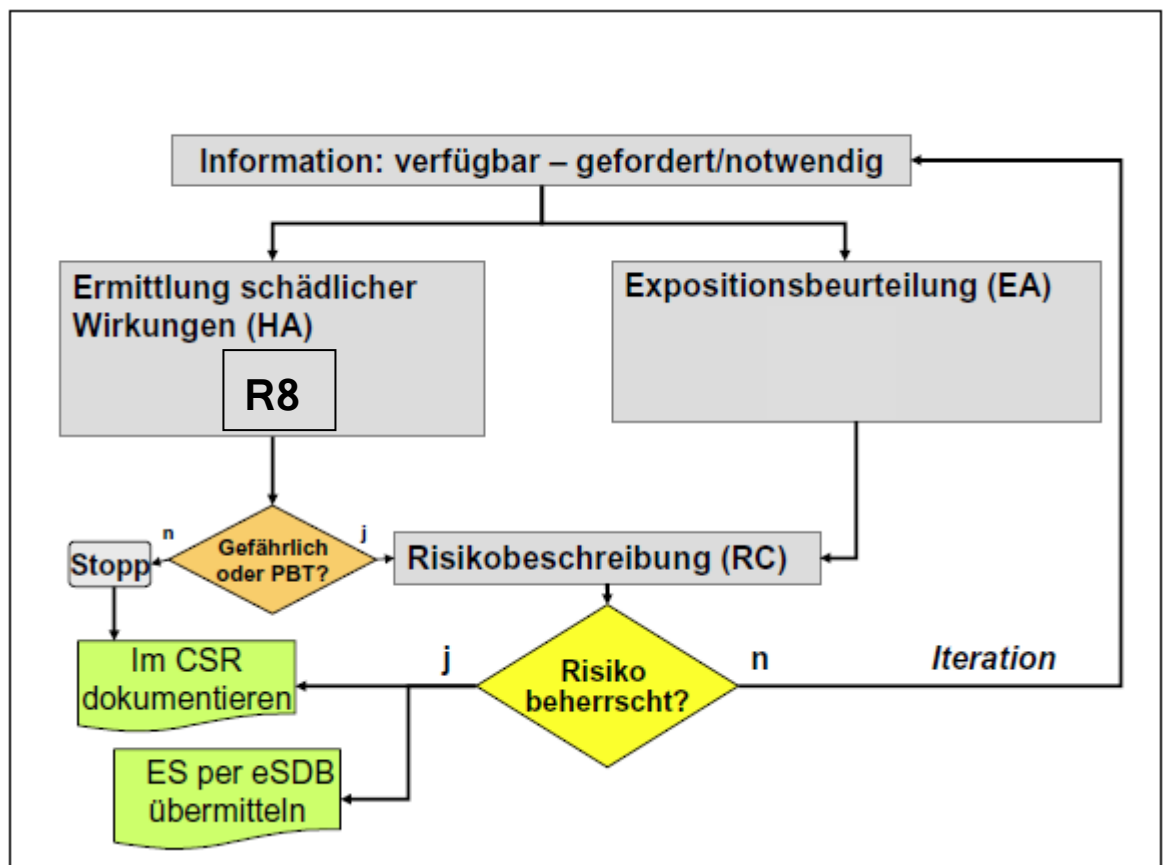
Wenn im vorliegenden Dokument die REACH-Verordnung wörtlich zitiert wird, ist der betreffende Text kursiv in Anführungszeichen gesetzt.

Verzeichnis von Begriffen und Abkürzungen

Siehe Kapitel R.20.

Wegweiser

Die folgende Abbildung zeigt die Position des Kapitels R.8 innerhalb der Leitlinien.



R.8 Charakterisierung der Dosis/Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für die menschliche Gesundheit

R.8-1. Einleitung

Dieser Abschnitt gibt einen kurzen Überblick

- über die Anforderungen an die Dosis/Konzentrations-Wirkungs-Beziehung im Hinblick auf das Einspeisen in die Risikocharakterisierung gemäß REACH,
- über Gesichtspunkte, die bei der Ableitung von DNELs (Derived No-Effect Levels) für Schwellenwerteffekte zu berücksichtigen sind,
- darüber, was zu tun ist, wenn kein DNEL abgeleitet werden kann, einschließlich, sofern es für einige Effekte ohne Schwellenwert möglich ist, der zu berücksichtigenden Gesichtspunkte bei der Ableitung von DMELs (Derived Minimal Effect Levels),
- über die bei diesem Prozess beteiligten Schritte.

Es ist klar, dass ein hohes Maß an Expertise erforderlich ist, um gemäß diesem Prozedere vorgehen zu können. Ausführliche Erläuterungen für jeden Schritt dieser Vorgehensweise finden sich in den folgenden Abschnitten R.8.2 bis R.8.7.

R.8-1.1. Übersicht über die gesetzlichen Anforderungen

Gemäß REACH sollten Hersteller, Importeure und nachgeschaltete Anwender sicherstellen, dass sie Stoffe auf eine Weise herstellen / auf den Markt bringen / einsetzen, dass sie die menschliche Gesundheit nicht nachteilig beeinflussen. Der Annex I in REACH führt aus, wie Hersteller und Importeure einschätzen und dokumentieren sollen, dass die Risiken, die von den hergestellten oder importierten Stoffe ausgehen, während der Herstellung und bei eigenem Gebrauch kontrolliert werden und dass andere, in der Lieferkette nachgeordnete die Risiken kontrollieren können. REACH (Annex I, 1.0.1) definiert einen "Derived No-Effect Level" (DNEL), d.h., eine Expositionshöhe, oberhalb derer Menschen nicht exponiert werden sollten. Bei der Charakterisierung des Risikos wird die Exposition für jede Bevölkerungsgruppe, von der bekannt oder wahrscheinlich ist, dass sie exponiert ist, mit dem dazugehörigen DNEL verglichen. Das Risiko für den Menschen kann als kontrolliert betrachtet werden, wenn die abgeschätzte Höhe der Exposition den dazugehörigen DNEL nicht überschreitet.

Wo es erforderlich ist, sollen DNEL(s), wenn möglich und unter Berücksichtigung der Datenverfügbarkeit, für alle Stoffe, die einer Registrierung unter-

liegen, abgeleitet werden, die in einer Menge von 10 Tonnen oder mehr pro Jahr hergestellt/importiert oder verwendet werden, und zwar als Teil des "chemical safety assessments" (CSA). DNEL(s)⁷ sollen im "chemical safety report" (CSR) dokumentiert werden. Sofern eine Expositionsabschätzung und Risikobewertung erforderlich sind, soll der DNEL anschließend herangezogen werden:

- a. in dem Teil des CSA zur Risikobewertung, und
- b. für die "hazard communication" (Vermittlung von Gefahreninformationen) mittels eines erweiterten Sicherheitsdatenblatts (extended SDS).

Hinsichtlich der Ableitung von DNEL(s) führt REACH (Anhang I, 1.4.1) aus, dass

“für den Stoff ein oder mehrere DNEL-Werte bestimmt werden, wobei der wahrscheinlichste/die wahrscheinlichsten Expositionsweg(e) sowie die wahrscheinlichste Expositionsdauer und -häufigkeit berücksichtigt werden. Für einige Endpunkte, insbesondere Mutagenität und Karzinogenität, ist es unter Umständen nicht möglich, eine Schwelle und somit einen DNEL-Wert zu bestimmen. Sollte(n) das/die Expositionsszenario(s) dies rechtfertigen, kann ein einziger DNEL-Wert ausreichen. Unter Berücksichtigung der verfügbaren Informationen und des/der Expositionsszenarios/en in Abschnitt 9 des Stoffsicherheitsberichts könnte es jedoch erforderlich sein, verschiedene DNEL-Werte für jede relevante Bevölkerungsgruppe (z.B. Arbeitnehmer, Verbraucher und Menschen, bei denen es indirekt über die Umwelt zu einer Exposition kommen könnte) und möglicherweise für bestimmte schutzbedürftige Bevölkerungsuntergruppen (z.B. Kinder, Schwangere) und für verschiedene Expositionswegen zu ermitteln. Es ist eine vollständige Begründung anzugeben, die u.a. die Auswahl der verwendeten Informationen, den Expositionsweg (oral, durch die Haut, durch Inhalation) und die Dauer und Häufigkeit der Exposition gegenüber dem Stoff, für den der DNEL-Wert gilt, umfasst. Ist mehr als ein Expositionsweg wahrscheinlich, dann wird ein DNEL-Wert für jeden Expositionsweg und für die Kombination aller Expositionswegen bestimmt. Bei der Bestimmung des DNEL-Werts werden u. a. folgende Faktoren berücksichtigt:

- a) die Unsicherheiten, die sich u.a. aus der Streuung der Versuchsinformationen und den Unterschieden innerhalb einer Tierart und zwischen verschiedenen Tierarten ergeben;
- b) die Art und Schwere der Wirkungen;
- c) die Empfindlichkeit der Bevölkerungs(unter)gruppe, auf die sich die quantitativen und qualitativen Angaben zur Exposition beziehen.

⁷ Für Effekte ohne Schwellenwert kann möglicherweise kein DNEL abgeleitet werden (s. u.). DNELs müssen nicht notwendigerweise für bestimmte Verwendungszwecke außerhalb des Regelungsbereichs von REACH abgeleitet werden, z. B. für Kosmetika.

Daraus folgt, dass der DNEL-Wert, basierend auf der Integration aller verfügbaren und relevanten Daten zur Gefährdung der menschlichen Gesundheit, als ein „Gesamt“-NAEL (No Adverse Effect Level) für eine gegebene Exposition (Pfad, Dauer, Häufigkeit) betrachtet werden kann, wobei die Unsicherheiten/Variabilität dieser Daten und der menschlichen Bevölkerung berücksichtigt sind. Während die frühere Gesetzgebung zu neuen und in Umlauf befindlichen Stoffen eine umfassende Risikoabschätzung und -Charakterisierung (RC) aller relevanten toxikologischen Wirkungen erforderte, fordert REACH eine RC für die maßgeblichen gesundheitlichen Wirkungen (d.h., die toxikologischen Wirkungen, die zu den DNEL führen, die am kritischsten sind) bei einem gegebenen Expositionsmuster (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung), die mit einem Expositionsszenario (ES) verbunden sind. Es ist festzuhalten, dass ein Expositionsmuster mehr als ein ES abdecken kann.

Für die Exposition am Arbeitsplatz können bereits Arbeitsplatzgrenzwerte (OEL: Occupational Exposure Limits) festgelegt worden sein. Unter bestimmten Voraussetzungen können OELs und die diesen bei der Festlegung zugrunde liegenden Daten verwendet werden, um DNEL abzuleiten. Siehe ANHANG R. 8-13 für weitere Leitlinien.

Der Expositions/DNEL-Vergleich (wie in REACH Anhang I, 6.3 und 6.4 vorgeschrieben) stellt prinzipiell ein einfaches Instrument zur RC dar, insbesondere für nachgeordnete Anwender, die nicht selbst über die Gefährdaten verfügen. Für jedes Expositionsszenario kann von einem kontrollierten Risiko für den Menschen ausgegangen werden, wenn die Höhe der Exposition den entsprechenden DNEL nicht überschreitet (REACH Anhang I, 6.4).

Obwohl die Beurteilung der Kontrolle von Risiken für den Menschen nach REACH grundsätzlich auf dem Vergleich von Exposition und DNEL beruht, ist es nicht immer möglich, DNEL(s) für einen Endpunkt abzuleiten. Dies ist der Fall wenn:

Ein Stoff seine Wirkung über eine Wirkungsweise über einen Schwellenwertmechanismus aus, die verfügbaren Daten aber keine verlässliche Identifizierung dieser Schwelle zulassen	Dies kann der Fall sein bei den Endpunkten Sensibilisierung und Reizung.
Ein Stoff übt seine Wirkung über einen Mechanismus ohne Schwellenwert aus. In einem solchen Fall wird als Standardannahme allgemein davon ausgegangen, dass selbst bei sehr niedriger Exposition ein verbleibendes Risiko nicht ausgeschlossen werden kann. Folglich kann eine Dosis ohne mögliche Wirkungen nicht festgelegt werden.	Dies kann insbesondere bei den Endpunkten Mutagenität und Kanzerogenität der Fall sein, wenn ein Mechanismus ohne Schwellenwert beteiligt ist (REACH Anhang I, 1.4.1) (siehe Abschnitt R.7.7). Es ist zu beachten, dass als Folge der Unsicherheiten, eine Expositionshöhe festzulegen, die das Risiko für solche Stoffe ohne Schwellenwert angemessen zu kontrollieren, hinsichtlich Risikoabschätzung und -angabe als auch des Risikomanagements ein grundsätzlich anderer Ansatz erforderlich ist (siehe <u>Abschnitt R.8.5</u>). Es sollte beachtet werden, dass für Mutagene und Kanzerogene am Arbeitsplatz auch die Richtlinie über Karzinogene und Mutagene (2004/37/EC) anzuwenden ist, einschließlich der in dieser Richtlinie dargelegten Hierarchie im Risikomanagement.
Es fehlen Testdaten (für einen oder mehrere Endpunkte)	Es gibt 4 begründete Fälle, in denen keine Testdaten erforderlich sind. Diese sind in der folgenden Tabelle aufgeführt.

In den ersten beiden Fällen (Zeile eins und zwei) besteht nach wie vor Bedarf für eine qualitative/semiquantitative Sicherheitsbewertung gemäß REACH Anhang 1. Man beachte, dass eine auf einem DNEL basierende Bewertung nach wie vor für andere Endpunkte (mit DNEL) erforderlich sein kann, insbesondere, wenn dies andere Expositionspfade betrifft. Im dritten Fall hängen Art und Ausmaß der Sicherheitsbewertung von jeweiligen Fall ab und beinhalten Situationen, in denen;

Untersuchungen könnten, basierend auf Argumenten zur Exposition, unterbleiben;	Dies bezieht sich auf REACH, Anhang XI-3 und Spalte 2 (besondere Regeln zur Anwendung von Spalte 1) in den Anhängen VIII – X. Detaillierte Leitlinien zum „Waiven“ auf Basis von Expositionsannahmen finden sich in Kapitel R.5. Man könnte die Auffassung vertreten, die Ableitung von DNEL sei überflüssig, da die Risikobewertung in jedem Fall ein vernachlässigbares Risiko ergeben wird. Für Stoffe im Tonnageband > 10 t/a soll jedoch ein DNEL auf Basis der verfügbaren Daten festgelegt werden.
Untersuchungen könnten unterbleiben, da infolge der Stoffeigenschaften technisch nicht möglich;	Eigenschaften des Stoffs wie etwa hohe Flüchtigkeit/Reaktivität können Tests gefährlich oder unmöglich machen. In dieser Frage sollte auf die Leitlinien verwiesen werden (Anpassung von Tests/Testverfahren). Siehe auch Kapitel R.5.
Ein Stoff ist registriert als vor Ort isoliertes Zwischenprodukt;	Jede verfügbare vorhandene Information, z.B. zu gesundheitlichen Wirkungen, soll, ohne zusätzliches Tests, eingereicht werden. Wenn demnach keine oder unzureichende Daten vorliegen, kann möglicherweise kein DNEL abgeleitet werden ⁸ . Für vor Ort isolierte Intermediate wird jedoch eine strikte Kontrolle verlangt (REACH, Artikel 17). Wenn ein Stoff nur als Intermediat vor Ort verwendet und/oder als isoliertes Intermediat transportiert wird, ist kein DNEL erforderlich, selbst wenn Daten vorliegen, die die Ableitung ermöglichen würden. Der Registrant kann jedoch einen DNEL ableiten, um zusätzlich zu belegen, dass die streng kontrollierten Bedingungen ausreichen.
Ein Stoff ist registriert als transportiertes isoliertes Zwischenprodukt.	Jede verfügbare vorhandene Information, z.B. zu gesundheitlichen Wirkungen, soll eingereicht werden, einschließlich der in Anhang VII für transportierte isolierte Intermediate in Mengen von mehr als 1000 t/a sezifizierten Daten. Wenn demnach keine oder unzureichende Daten vorliegen, kann möglicherweise kein DNEL abgeleitet werden. Für transportierte isolierte Intermediate ist die Exposition der Allgemeinbevölkerung jedoch kein Gesichtspunkt. Unter der Voraussetzung, dass eine strikte Kontrolle erforderlich ist, ist lediglich eine sehr begrenzte Exposition an besonderen Arbeitsplätzen zu erwarten. (REACH, Artikel 18).

Wenn es nicht möglich ist, einen DNEL abzuleiten, erfordert REACH (Anhang I), dass „dies klar darzulegen und zu begründen ist“ (Abschnitt 1.4.2) und das im Teil des CSA zur Risikocharakterisierung „eine qualitative Abschätzung der Wahrscheinlichkeit vorzunehmen ist, dass Wirkungen vermieden werden, wenn das Expositionsszenario umgesetzt wird“ (Abschnitt 6.5).

REACH (Anhang I, 1.1.2) verweist nur bei gesundheitlichen Wirkungen, für die kein DNEL abgeleitet werden kann (z. B. Kanzerogene ohne Schwellenwert, wie im obigen Fall 2 beschrieben), nur auf einen **qualitativen** oder **semiquantitativen Ansatz**.

⁸ Man beachte, dass formal kein CSA/CSR (und somit keine DNEL-Ableitung) als Teil der Anmeldung von Intermediaten verlangt wird.

In einem strikt **qualitativen Ansatz** (z.B. für gentoxische Stoffe (d. h. Mutagene ohne Schwellenwert) ohne Daten zur Kanzerogenität *in vivo*) ist die Abschätzung von spezifischen Risikohöhen für ein gegebenes Expositionsmuster nicht möglich, und der Schwerpunkt wird darauf gelegt abzuschätzen, dass eine angemessene Kontrolle der Exposition der betreffenden Bevölkerung (z.B. am Arbeitsplatz, Verbraucher oder bei indirekter Exposition über die Umwelt) erfolgt. Dieser qualitative Ansatz zur Risikocharakterisierung, der zur Entwicklung von Expositionsszenarien mit angemessenen Risikomanagementmaßnahmen (RMMs) und Umgangsvoraussetzungen (Operational Conditions, OC) dient, bedient sich eher qualitativen Angaben zur Wirksamkeit des Stoffs.

Er basiert auf dem Prinzip, dass die RMMs/OCs umso strenger sein müssen, je schwerer die Natur der Gefahren ist. Dieser Ansatz, insbesondere für besonders gefährliche Stoffe, ähnelt in gewisser Hinsicht dem ALARA-Prinzip (*as low as reasonably achievable*), das ursprünglich im Strahlenschutz entwickelt wurde. Nähere Einzelheiten zu diesem Ansatz finden sich in den Abschnitten R.8.6 und E.3.4).

Es kann jedoch von Nutzen sein, in eine solche qualitative Bewertung ein zusätzliches **semiquantitatives** Element mit aufzunehmen, um die Wahrscheinlichkeit abzuschätzen, dass entsprechende Wirkungen vermieden werden können (wie in Anhang I, Abschnitt 6.5 gefordert). Kann kein DNEL abgeleitet werden, hat der Registrant somit eine „qualitative Bewertung der Wahrscheinlichkeit“ vorzunehmen, „dass Wirkungen vermieden werden, wenn das Expositionsszenario umgesetzt wird“ (REACH Anhang I, Abschnitt 6.5). Für Mutagene/Kanzerogene ohne Schwellenwert kann kein DNEL abgeleitet werden, da davon ausgegangen wird, dass für solche Stoffe keine Dosis ohne Wirkung ermittelt werden kann (entweder, weil es keinen Schwellenwert gibt oder weil dieser nicht bestimmt werden kann). In solchen Fällen und unter der Annahme, dass es Daten gibt, soll der Registrant einen **DMEL** (derived minimal effect level) ableiten, einen Risikoreferenzwert, bei dem von einer sehr geringen Besorgnis ausgegangen wird. Ein gemäß der Leitlinie abgeleiteter DMEL soll einer tolerablen Wirkung entsprechen, wobei zu beachten ist, dass dieser nicht eine Dosis darstellt, bei der keine möglichen Wirkungen vorherzusehen sind. Wird kein DMEL abgeleitet, sollte der Registrant andere Mittel finden um „... die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkungen vermieden werden, wenn das Expositionsszenario umgesetzt wird“ (Anhang I, Abschnitt 6.5) abzuschätzen oder zu beurteilen.

Obwohl es nach REACH nicht unbedingt erforderlich ist, wird, abhängig von der Verlässlichkeit und Qualität der verfügbaren Daten (aus epidemiologischen Studien, Tierversuchen und/oder alternativen Ansätzen wie Read-across) dringend empfohlen, einen DMEL abzuleiten, sofern Daten verfügbar sind, die dies erlauben.

Diese Leitlinie erläutert zwei (Standard)methoden, die zum Ableiten eines DMEL verwendet werden können. Für manche Stoffe mögen sehr detaillierte Daten vorliegen (z.B. genaue Angaben zu Kinetik und Mechanismus der Kanzerogenese oder detaillierte Dosis-Wirkungs-Daten). In solchen Fällen steht es dem Antragsteller natürlich frei, auf Basis einer ausführlichen Be-

gründung ausgefeiltere Modelle zu verwenden, die das Verhalten solcher Stoffe bei niedrigen Dosen beschreiben.

Es ist wichtig zu betonen, dass ein DMEL nicht einem DNEL äquivalent ist. Ein DNEL ist ein hergeleiteter Wert, unterhalb dessen die Exposition liegen soll – mit der zugrunde liegenden Annahme, dass solch eine Expositionshöhe unter einem No-effect-level liegt. Für Wirkungen ohne Schwellenwert besagt die zugrunde liegende Annahme, dass ein No-effect-level nicht aufgestellt werden kann, und ein DMEL spiegelt daher eine Expositionshöhe wieder, die einem dazu gehörenden, niedrigen und möglicherweise theoretischem Risiko entspricht.

Weiterhin sollte betont werden, dass bei Karzinogenen und Mutagenen die Richtlinie über Karzinogene und Mutagene (2004/37/EC) verlangt, dass eine Exposition am Arbeitsplatz soweit wie technisch möglich zu vermeiden/zu minimieren ist. Da REACH diese Richtlinie nicht außer Kraft setzt, hat der Ansatz zur Kontrolle der Exposition am Arbeitsplatz diesem Minimierungsgebot zu genügen.

Der DMEL-Ansatz ist nützlich bei der Abfassung der Stoffsicherheitsbewertung (CSA), um die übrige/verbleibende Wahrscheinlichkeit für Risiken (am Arbeitsplatz, bei Verbrauchern und über die Umwelt) zu beurteilen. Auf Basis einer solchen Beurteilung kann es für den Registranten erforderlich sein, die Art oder die Empfehlungen zur Verwendung des Stoffs zu verbessern, indem die entsprechenden vorläufigen Expositionsszenarios zum Gebrauch des Stoffs überarbeitet werden.

Im Gegensatz zur Risikobewertung für Schwellenwerteffekte kann für Mutagene und Kanzerogene ohne Schwellenwert eine Dosis ohne ein theoretisches Krebsrisiko per Definition nicht abgeleitet werden.

Die Festlegung eines Risikoreferenzwerts für den DMEL ist daher eindeutig eine des gesellschaftlichen Belangs und bedarf einer politischen Vorgabe. Obwohl es keine EU-Gesetzgebung gibt, die für die Gesellschaft solche "tolerablen Risiken" für Kanzerogene festlegt, sind Krebsrisiken festgelegt und in unterschiedlichem Zusammenhang verwendet worden (siehe ANHANG R. 8-14 für verschiedene Werte, die früher inner- und außerhalb der EU herangezogen wurden). Auf dieser Grundlage könnten Krebsrisiken von 10^{-5} bis 10^{-6} als tolerable Risiken betrachtet werden, wenn DMELs am Arbeitsplatz bzw. die Allgemeinbevölkerung festgesetzt werden. Als Alternative kann eine Referenzexposition mit sehr geringer Besorgnis erhalten werden, indem auf einen geeigneten Startwert aus einer Langzeit-Krebsstudie an Nagern oder belastbaren epidemiologischen Untersuchungen am Menschen ein hoher Extrapolationsfaktor angewendet wird.

Zusammengefasst ist ein DNEL für Stoffe mit Schwellenwert eine Exposition, die nicht überschritten werden sollte und eine Kontrolle bezeugt. Bei Stoffen ohne Schwellenwert ist der DMEL ein risikobasierter Referenzwert, der verwendet werden sollte, um Risikomanagementmaßnahmen genauer zu planen. Expositionen unterhalb eines DMEL werden als sehr wenig besorgniserregend bewertet, da eine hohe Wahrscheinlichkeit besteht, dass

Wirkungen bei diesem bestimmten betrachteten Expositionsszenario vermieden werden.

- R.8-1.2. Übersicht über die Aspekte, die bei der Ableitung von DNEL(s)/DMEL(s) zu berücksichtigen sind

Gemäß den Anforderungen nach REACH (Annex I, Abschnitt 1.4.1) sind bei der Ableitung von DNEL(s) mehrere Gesichtspunkte zu berücksichtigen, die im Folgenden behandelt werden. Es ist zu beachten, dass die meisten Gesichtspunkte (insbesondere hinsichtlich Unsicherheit/Variabilität, Bevölkerung und Expositionspfaden) auch bei der Ableitung von DMEL(s) zutreffen.

R.8-1.2.1. **Datenanforderungen**

Die Ableitung von DNELs ist für das "chemical safety assessment" (CSA) für Stoffe ab einer hergestellten/importierten/verwendeten Menge von 10 t/a aufwärts erforderlich. Für jede Tonnagemenge sind in REACH (Annex VII-X, in Verbindung mit Annex XI) Standardanforderungen an die Datensätze festgelegt, aber REACH verlangt auch, dass jegliche relevanten Gefahreninformationen, die verfügbar sind (z.B. zu anderen Endpunkten und/oder aus anderen Tests und Methoden), berücksichtigt werden. Selbst bei den niedrigeren Tonnagemengen beinhalten die Anforderungen an die Daten mehrere Studien, die die Ableitung einer quantitativen Abschätzung einer Dosis ohne adverse Wirkungen, d. h. eines NOAEL (z.B. 28/90-Tages-Studie mit wiederholter Verabreichung, Screening-Studie zur Reproduktions-/Entwicklungstoxizität), und damit die Ableitung eines DNEL ermöglichen sollen. Die Ableitung eines DNEL für Lebenszeitexposition aus dem Grunddatensatz, der für das Tonnageband von 10 – 100 t/a erforderlich ist, mithilfe von Standardextrapolationsfaktoren für mehrere Extrapolationsschritte, einschließlich der Zeitextrapolation, ist allerdings mit beträchtlichen Unsicherheiten behaftet. Mit zusätzlichen toxikologischen Daten, die mit jedem höheren Tonnagelevel verlangt oder in der wissenschaftlichen Literatur verfügbar werden, wird eine besser belastbare Abschätzung möglich. DNEL(s) sollten daher überprüft werden, wenn zusätzliche Informationen bei höheren Tonnagemengen verfügbar werden.

Zur Ableitung von DNELs sind alle verfügbaren Gefahreninformationen zu bewerten (siehe Kapitel R.7) und, sofern möglich, Dosisdeskriptoren (N(L)OAEL, benchmark dose usw.) zu ermitteln (siehe Abschnitt R.8.2). Es ist festzustellen, dass gemäß REACH die Daten aus Untersuchungen am Menschen (z.B. Fallberichte oder epidemiologische Studien), Tierversuchen, *In-vitro*-Studien und nicht-experimentellen Quellen ((Q)SAR, Analogien oder chemische Stoffgruppen) stammen können – siehe Kapitel R.6 und R.7.

R.8-1.2.2. **Unsicherheit/Variabilität**

REACH verlangt, dass Unstimmigkeiten zwischen den Daten zur Abschätzung von Wirkungen und der realen Expositionssituation des Menschen unter Berücksichtigung der inter- und intraspezifischen Variabilität und Unsicherheit behandelt werden.

R.8-1.2.3. **Bevölkerungsgruppen**

DNELs sind möglicherweise für Arbeiter und für die Allgemeinbevölkerung abzuleiten. Die Allgemeinbevölkerung schließt Verbraucher und die Exposition über die Umwelt ein, wobei die DNEL für Verbraucher und die Exposition über die Umwelt normalerweise identisch sind. Unter bestimmten Umständen kann es erforderlich sein, DNELs für bestimmte Bevölkerungsgruppen abzuleiten, d.h. eine besondere höhere Empfindlichkeit abzudecken (z.B. im Falle von Hinweisen auf eine höhere Empfindlichkeit von Kindern für bestimmte Endpunkte). Ein anderer Grund abzuschätzen, ob ein DNEL eine bestimmte Bevölkerungsgruppe mit abdeckt, liegt vor, wenn eine spezifische Exposition dieser Gruppe vorliegt, etwa eine Exposition von Kindern durch Spielzeug, was eine entsprechende spezifische Abschätzung erfordert.

Es ist nicht in jedem Fall erforderlich, für alle genannten Bevölkerungsgruppen DNELs abzuleiten. Je nach Art der Exposition sind nur DNEL für relevante Bevölkerungsgruppen abzuleiten. Dabei muss begründet werden, warum die ausgewählten Bevölkerungsgruppen als relevant angesehen werden (und andere nicht). Die DNELs sollten entsprechend benannt werden, z.B. *Arbeitsplatz*-DNEL oder *Allgemeinbevölkerung*-DNEL (siehe Tabelle R. 8-1 für Beispiele).

Wie bereits erwähnt liefert der Anhang R.8-13 weitere Anleitungen, wie die Situation zu bewerten ist, wenn bereits ein Arbeitsplatzgrenzwert (OEL: occupational exposure limit) vorliegt.

R.8-1.2.4. **Pfade**

Angesichts der unterschiedlichen Expositionspfade für die verschiedenen Bevölkerungsgruppen müssen DNEL möglicherweise für orale (Verbraucher/Exposition über die Umwelt), inhalative (Arbeiter/Verbraucher/ Exposition über die Umwelt) und dermale Exposition (Arbeiter/Verbraucher und eventuell über die Umwelt, z.B. durch belastetes Erdreich) abgeleitet werden. Soweit erforderlich, ist auch eine kombinierte Exposition zu betrachten (siehe Abschnitt E.3.5).

Es ist nicht in jedem Fall erforderlich, für alle genannten Pfade DNEL abzuleiten. Je nach Art der Exposition sind nur DNEL für relevante Expositionspfade abzuleiten. Dabei muss begründet werden, warum die ausgewählten Expositionspfade als relevant angesehen werden (und andere nicht). Bei den DNELs sollte der betreffende Pfad am Ende der Bezeichnung angegeben werden, z.B. Arbeitsplatz-DNEL-Langzeit für *dermale Exposition*. (siehe Tabelle R. 8-1).

R.8-1.2.5. Dauer der Exposition

Abhängig vom Expositionsszenario kann die Expositionsdauer variieren von einem einzelnen Ereignis hin zu einer Exposition über mehrere Tage/ Wochen/Monate im Jahr oder sogar kontinuierlich anhalten (wie z.B. bei einer Exposition über die Umwelt). Da die Dauer der Exposition oftmals einen Einfluss auf die auftretenden Wirkungen hat, sind DNELs ggf. für unterschiedliche Expositionszeiträume abzuleiten, wobei die Dauer der Exposition in der Toxizitätsstudie so genau wie möglich der Expositionsdauer im Expositionsszenario entsprechen soll.

Zwei Haupttypen von DNELs können unterschieden werden: DNEL_{Langzeit} und DNEL_{akut}.

Eine DNEL_{Langzeit}, d.h. ein DNEL für Wirkungen, die nach wiederholter Exposition auftreten, soll in jedem Fall abgeleitet werden. Toxizitätsstudien, die Daten über solche möglichen "Langzeit"-Wirkungen eines Stoffs liefern, sind: Toxizitätsstudien mit wiederholter Verabreichung, Studien zur Reproduktionstoxizität (einschl. Entwicklungstoxizität) und Kanzerogenitätsstudien. Der Begriff "Langzeit" wird hier in einem allgemeineren Sinn verstanden und beinhaltet z.B. subchronische Studien (meist über 90 Tage) ebenso wie chronische (meist über 1,5 – 2 Jahre).

In Anbetracht dessen, dass N(L)OAELs in Toxizitätsstudien oft mit zunehmender Dauer der Exposition niedriger werden, wird ein DNEL, der auf einem N(L)OAEL aus einer chronischen Studie beruht, im Allgemeinen niedriger als ein DNEL ausfallen, der auf einem N(L)OAEL einer subchronischen, subakuten oder akuten Toxizitätsstudie beruht. Daher wird im Allgemeinen ein DNEL für chronische Exposition der niedrigste DNEL sein und kürzere als chronische Expositionszeiträume mit abdecken. Daher wird für die meisten Stoffe und Expositionsszenarien der DNEL_{Langzeit} ausreichen, das Risiko zu kontrollieren. Bei der Definition des DNEL soll die Expositionsdauer gleich nach "DNEL" angegeben werden, also z.B. Arbeitsplatz-DNEL_{Langzeit} für dermale Exposition.

Man beachte, dass die wiederholte Exposition, die sich aus einem bestimmten Expositionsszenario ergibt, als tatsächliche tägliche Dosis anzugeben ist, wobei zu berücksichtigen ist, dass für die Exposition am Arbeitsplatz 8 Stunden, über die Umwelt 24 Stunden und für Verbraucher (je nach Szenario, d.h. der Art des angewendeten Produkts) 1 – 24 Stunden anzusetzen sind. Die tatsächliche tägliche Dosis ist *unabhängig* von der Häufigkeit der Exposition. Das bedeutet, dass, wenn am Arbeitsplatz oder für Verbraucher z.B. nur eine Exposition an einigen Tagen im Jahr besteht, als Expositionsgröße die tatsächliche Dosis an den Tagen mit Exposition herangezogen wird und nicht die tägliche Dosis gemittelt über (und somit geteilt durch!) das gesamte Jahr.

Die Festsetzung eines DNEL für akute Toxizität, der für Wirkung nach einmaliger Exposition über wenige Minuten bis hin zu 24 Stunden gilt, ist nicht nur mühsam (es gibt kein allgemein anerkanntes Verfahren) und ressourcenintensiv, sondern wahrscheinlich unnötig, da der Langzeit-DNEL für gewöhnlich ausreicht, um sicherzustellen, dass derartige Wirkungen nicht

auftreten. Es wird daher vorgeschlagen, dass, wenn eine akute toxische Gefährdung (die zur Klassifizierung und Einstufung führt) ausgemacht wurde, ein DNEL für akute Toxizität nur für die Wirkungen einer Spitzenbelastung abgeleitet wird, da solche Spitzen maßgeblich höher als die durchschnittliche tägliche Exposition ausfallen können und der Langzeit-DNEL (der *im Durchschnitt* über z.B. einen Arbeitstag einzuhalten ist) unzureichend sein kann, diese zu begrenzen. Allgemein sollte somit ein DNEL für akute Toxizität abgeleitet werden, wenn eine akute toxische Gefährdung (die zur Klassifizierung und Einstufung führt) ermittelt wurde und die Möglichkeit von hohen Spitzenexpositionen besteht, zum Beispiel bei Probenahmen oder dem Anschließen/Trennen von Behältern. In den meisten Fällen dürfte dies Arbeiter betreffen, die hohen Spitzenkonzentrationen flüchtiger und toxischer Stoffe ausgesetzt sind, in manchen Fällen kann dies aber auch Verbraucher betreffen. Hohe Spitzenexpositionen werden für gewöhnlich nur für den Inhalationspfad betrachtet, aus diesem Grund führt diese Leitlinie aus, wie DNELs für akute Toxizität für den Inhalationspfad aufgestellt werden.

Akute Toxizitätsstudien an Versuchstieren werden im Allgemeinen mit einmaliger oder dermalen Verabreichung oder einer inhalativen Exposition über 4 Stunden durchgeführt. Ein DNEL_{akut} kann im Allgemeinen definiert werden als ein DNEL für Wirkungen, die nach kurzer Zeit auftreten (binnen Minuten bis wenigen Stunden). Das Potenzial für kurzzeitig hohe inhalative Spitzenbelastungen betrifft vor allem Arbeiter, und aus diesem Grund sollte die berufliche Expositionsabschätzung stets die Möglichkeit einer solchen Spitzenbelastung berücksichtigen, da diese Spitzen möglicherweise die typische (durchschnittliche tägliche) Exposition merklich überschreiten könnte. Wenn ein DNEL für akute inhalative Toxizität aufgestellt werden muss (auf Basis des toxikologischen Profils des betrachteten Stoffs), so sollte dies nur für einen genau festgelegten Teil der täglichen Expositionsdauer erfolgen (am Arbeitsplatz für gewöhnlich 15 min) (siehe Abschnitte R.7.4, R.8.2 und Anhang R. 8-8 für weitere Angaben zur Festlegung von DNELs für akute Toxizität).

Für die Spitzenbelastung gegenüber flüchtigen Stoffen sollten die verfügbaren Humandaten (z.B. Fallberichte) berücksichtigt werden. Informationen über Wirkungen nach Spitzenbelastungen können somit aus Humanbefunden und akute Toxizitätsstudien an Versuchstieren erhalten werden.

Es ist zu beachten, dass sich "akute" Wirkungen sofort, aber auch erst mit merklicher zeitlicher Verzögerung nach der Exposition bemerkbar machen können. Verwertbar können auch Wirkungen sein, die sich in manchen Studien zu organspezifischen Wirkungen zeitig nach Beginn der Exposition zeigen, z.B. in Untersuchungen zur Neurotoxizität, Reizung und Sensibilisierung oder Mutagenität, aber auch in Studien mit wiederholter Verabreichung und reproduktionstoxischen Studien (einschließlich Untersuchungen zur Entwicklungstoxizität). Bei inhalativer Exposition über mehr als 15 Minuten sollte der DNEL für Langzeitwirkungen herangezogen werden.

Bei dermalen und oraler Exposition sollte die "Kurzzeiteexposition" normalerweise anhand von DNEL für Langzeitwirkungen beurteilt werden. Für einige Stoffe kann es jedoch bedeutsam sein, einen DNEL_{akut} für einmalige dermale

und/oder orale Exposition abzuleiten, im Allgemeinen wie in den Grundsätzen, die im Anhang R. 8-8 dargelegt sind.

R.8-1.2.6. **Systemische und lokale Wirkungen**

Je nach Art des Stoffs sind DNELs für systemische, lokale oder beide Wirkungen abzuleiten.

- Eine *lokale Wirkung* ist eine Wirkung, die am Ort des ersten Kontakts beobachtet wird, unanhängig davon, ob der Stoff systemisch verfügbar ist.
- eine *systemische Wirkung* ist definiert als eine Wirkung, die normalerweise entfernt vom Ort des ersten Kontakts beobachtet wird, d.h. nachdem der Stoff eine physiologische Schranke (die Mukosa des Gastrointestinal- oder Respirationstrakts oder die Haut) durchdrungen hat und systemisch verfügbar wird.

Es sollte jedoch beachtet werden, dass toxische Wirkungen auf oberflächlichen Epithelien auch indirekte Wirkungen widerspiegeln können infolge einer systemischen Toxizität oder sekundär nach der systemischen Verteilung des Stoffs oder seiner aktiven Metaboliten.

Ein DNEL sollte nach Möglichkeit sowohl systemische als auch lokale Wirkungen abdecken. DNELs für systemische Wirkungen können grundsätzlich auf allen Arten von Studien basieren, es sei denn, lokale Wirkungen bei niedriger Dosis ließen eine ausreichend hohe systemische Exposition nicht zu. Für DNELs, die lokale inhalative und lokale dermale Wirkungen abdecken, müssen jedoch pfadspezifische Daten vorhanden sein. Wenn DNELs für lokale und für systemische Wirkungen festgelegt werden, sind die DNELs durch den Zusatz "lokal" oder "systemisch" auszuweisen (z.B. Arbeitsplatz-DNEL-Langzeit für dermale Exposition-*systemisch*) (Tabelle R. 8-1).

R.8-1.2.7. **Einheiten**

DNELs sollten im Allgemeinen als externe Dosis angegeben werden. Für Stoffe mit alleiniger oder hauptsächlich inhalativer Exposition sind externe Konzentrationen vorzuziehen, da diese im Compliance Assessment für die Anwendung leichter zu interpretieren sind, wenn hauptsächlich nur Abschätzungen der äußeren Exposition verfügbar sind. Darüber hinaus müssen für lokale Wirkungen, die per definitionem nicht als innere Dosis angegeben werden können, externe Dosen angegeben werden. Die Einheiten, die zu verwenden sind, sind in den Fußnoten der Tabelle R. 8-1 (unten) angegeben.

DNEL können jedoch auch als innere Biomarkerwerte angegeben werden, was aber nur auf eine begrenzte Zahl an Stoffen zutrifft, bei denen interne Werte, d.h. Biomonitoringdaten (z.B. Biomarker) vorliegen und in bekannter Weise mit Wirkungen assoziiert sind. Wenn sowohl Biomonitoring- als auch Monitoringdaten vorliegen und Daten zur Wirkung mit beiden Expositionsdaten korrespondieren, sollten im Allgemeinen die am besten geeigneten und/oder verlässlichen Daten/Methoden zur Festsetzung von DNEL herangezogen werden. Sofern ein DNEL auf Basis interner Biomarker abgeleitet

wird, muss klar angegeben werden, dass es sich um einen solchen handelt, z.B. durch einen entsprechenden Zusatz (DNEL_{Biomarker}).

Das Körpergewicht, das in die Berechnungen eingeht, wird mit 60 bzw. 70 kg für die Allgemeinbevölkerung bzw. Arbeiter angesetzt.

Table 1 R. 8-1 DN(M)ELs, die möglicherweise abzuleiten sind, und Beispiele zu deren Benennung

Exposure pattern	DNEL/DMEL (appropriate unit)	
	Workers	General population ³
Acute – inhalation, systemic effects ¹	worker-DNEL acute for inhalation route-systemic	General population-DNEL acute for inhalation route-systemic
Acute – dermal, local effects ²	worker-DNEL acute for dermal route-local	General population-DNEL acute for dermal route-local
Acute – inhalation, local effects ²	worker-DNEL acute for inhalation route-local	General population-DNEL acute for inhalation route-local
Long-term – dermal, systemic effects ¹	worker-DNEL long-term for dermal route-systemic	General population-DNEL long-term for dermal route-systemic
Long-term – inhalation, systemic effects ¹	worker-DNEL long-term for inhalation route-systemic	General population-DNEL long-term for inhalation route-systemic
Long-term – oral, systemic effects ¹	Not relevant	General population-DNEL long-term for oral route-systemic
Long-term – dermal, local effects ²	worker-DNEL long-term for dermal route-local	General population-DNEL long-term for dermal route-local
Long-term – inhalation, local effects ²	worker-DNEL long-term for inhalation route-local	General population-DNEL long-term for inhalation route-local

¹ Units for systemic exposure are mg/m³ for inhalation, and mg/kg bw for oral and dermal exposure

² Units for local effects are mg/m³ for inhalation; and for dermal exposure: mg/cm² skin, mg/person/day (e.g., calculated based on the deposited amount per cm² times the actually exposed body area), or a measure of concentration (% or ppm)

³ General population includes consumers and humans via the environment. In rare cases it may also be relevant to derive a DNEL for specific subpopulations, such as children.

R.8-1.3. Übersicht über die DNEL/DMEL-Ableitung, kritische DNERL(s)/DMEL, an deren Maße für die Potenz

Der Prozess, um DNEL/DMEL abzuleiten und/oder zu anderen Maßen für die Potenz zu gelangen kann wie folgt dargelegt werden:

Schritt 1: Erfassung typischer Dosisdeskriptoren (z. B. N(L)OAEL, BMD, LD50, LC50, T25, BMD(L)10, OR, RR...) anhand aller verfügbaren und relevanten Studien über die unterschiedlichen gesundheitlichen Endpunkte (siehe Abschnitt R.8.2) und/oder Informationen zur Potenz, wenn kein Dosisdeskriptor verfügbar ist.

Schritt 2: Entscheidung über die Wirkungsweise (Schwellenwert oder kein Schwellenwert) und welches die nächsten Schritte sind (d. h. Schritt 3-1, 3-2 und/oder 3-3) (siehe Abschnitt R.8.3)

Schritt 3-1: Wenn möglich, DNEL(s) für Endpunkte mit Schwellenwert ableiten durch

- a) Auswahl der relevanten Dosisdeskriptoren für den betreffenden Endpunkt
- b) Modifizierung, wenn nötig, des relevanten Dosisdeskriptors pro Endpunkt auf den korrekten Startwert (d.h. die verwendete Einheit für die Exposition zu korrigieren)
- c) Anwendung, wenn erforderlich, von Extrapolationsfaktoren auf den richtigen Startwert, um endpunktspezifische DNEL(s) für das relevante Expositionsprofil zu erhalten (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) (siehe Abschnitt R.8.4)

Schritt 3-2: Wenn möglich, DMEL(s) für Endpunkte ohne Schwellenwert ableiten durch

- a) Auswahl der relevanten Dosisdeskriptoren für den betreffenden Endpunkt
- b) Modifizierung, wenn nötig, des relevanten Dosisdeskriptors pro Endpunkt auf den korrekten Startwert (d.h. die verwendete Einheit für die Exposition zu korrigieren)
- c) Anwendung, wenn erforderlich, von Extrapolationsfaktoren/Hoch-zu-Niedrigisiko-Dosis-Extrapolationsfaktoren⁹ auf den richtigen Startwert, um endpunktspezifische DMEL(s) für die relevanten Expositionsprofile zu erhalten (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) (siehe Abschnitt R.8.5)

Schritt 3-3: Wenn kein Dosisdeskriptor vorliegt, einen eher qualitativen Ansatz verfolgen (siehe Abschnitt R.8.6)

Schritt 4: Den maßgeblichen gesundheitlichen Effekt oder Effekte und die entsprechenden DNEL, DMEL oder andere qualitative/semiquantitative Deskriptoren auswählen (siehe Abschnitt R.8.7)

R.8-2. Schritt 1: Typische Dosisdeskriptoren und/oder andere Informationen zur Potenz erfassen

Schritt 1: Erfassen typischer Dosisdeskriptoren (z.B. N(L)OAEL, BMD, LD50, LC50, T25, BMD(L)10, OR, RR....) anhand aller verfügbaren und relevanten Untersuchungen zu den unterschiedlichen gesundheitlichen Endpunkten und/oder Informationen zur Potenz, wenn kein Dosisdeskriptor vorhanden ist.

Dosis-Wirkungs-Bewertung – Ableitung eines N(L)OAEL/BMD

⁹ Der Begriff "Extrapolationsfaktor" wird gebraucht, da es sich um einen neutralen Begriff handelt. Im DMEL-Ansatz können diese Faktoren aber auch als "Korrekturfaktoren" und "Unsicherheitsfaktoren" angesehen werden.

Es ist allgemein akzeptiert, dass viele der von Substanzen hervorgerufenen adversen gesundheitlichen Wirkungen nicht auftreten, bis die Substanz oder ein aktiver Metabolit eine Schwellenkonzentration in dem entsprechenden Organ erreicht. Ob diese Schwellenkonzentration erreicht wird oder nicht, hängt von der Höhe der Exposition des Organismus (Mensch oder Versuchstier) gegenüber der Substanz ab: Für einen bestimmten Expositionspfad gibt es eine Schwellenexposition, die erreicht werden muss, bevor Wirkungen hervorgerufen werden. Die Dosis oder Konzentration dieser Schwellenexposition kann für unterschiedliche Expositionspfade merklich verschieden sein; sie kann sich außerdem wegen Unterschieden in der Toxikokinetik auch für verschiedene Arten unterscheiden und möglicherweise wegen der Wirkungsmechanismen. Die beobachtete ("observed") Schwellendosis oder das Wirkungsniveau in einer Toxizitätsstudie wird von der Sensitivität des Testsystems beeinflusst werden und ist ein Surrogat für den wahren so genannten No Adverse Effect LEVEL (NAEL).

Der in einer bestimmten Untersuchung ermittelte No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) ist einfach die höchste Dosis oder Konzentration der eingesetzten Testsubstanz, bei der keine signifikanten adversen Wirkungen beobachtet werden konnten, d.h. es handelt sich um einen operativen Wert, der aus einem begrenzten Test abgeleitet wurde.

Wenn beispielsweise in einem Test Dosen von 200, 50, 10 und 5 mg/kg · d einer Substanz eingesetzt wurden und adverse Wirkungen bei 200 und bei 50 mg/kg · d, nicht aber bei 10 oder 5 mg/kg · d beobachtet wurden, beträgt der abgeleitete NOAEL 10 mg/kg · d. Somit werden der NOAEL und der LOAEL (lowest observed adverse effect level) in einer gegebenen Studie vom experimentellen Studiendesign abhängen, d.h. von der Wahl der Dosen und dem Abstand zwischen den Dosen.

Falls mehrere Studien vorliegen, die dieselben Wirkungen untersuchen und aus denen unterschiedliche NOAELs abgeleitet werden könnten, sollte normalerweise der niedrigste relevante Wert bei der DNEL-Ableitung verwendet werden. Wenn es nicht möglich ist, in einer Studie mit wiederholter Verabreichung einen NOAEL zu ermitteln, sollte der "lowest observed adverse effect level" (LOAEL) zur Risikocharakterisierung verwendet werden. Wenn später ein NOAEL aus einer anderen Untersuchung ermittelbar wird, sollte die Risikocharakterisierung überprüft und, falls erforderlich, im Licht der neuen Informationen revidiert werden.

Die Sensitivität einer Studie (die in Beziehung steht zu dem toxikologischen Endpunkt, der Potenz der toxischen Substanz, der Expositionsdauer und -häufigkeit, der Intraspeziesvariabilität, der Zahl der Dosisgruppen und der Zahl der Versuchstiere pro Dosisgruppe) kann die Genauigkeit begrenzen, mit der es möglich ist, einen verlässlichen NOAEL in einem bestimmten Test abzuleiten. In diesen Fällen, in denen es unmöglich ist, einen NOAEL abzuleiten, sollte zumindest ein LOAEL ermittelt werden.

Es ist bekannt, dass der NOAEL kein sehr genaues Maß für einen (unbekannten) wahren NAEL darstellt. Außerdem werden anstelle des kompletten

Datensatzes nur die Daten einer Dosis (NOAEL) verwendet (Woutersen et al., 1997). Falls genügend Daten vorliegen, sollte die Form der Dosis-Wirkungs-Kurve berücksichtigt werden. Bei einem steilen Kurvenverlauf kann der abgeleitete NOAEL als verlässlicher angesehen werden (je stärker die Steigung, desto stärker die Verringerung als Folge der verringerten Dosis); bei einem flacheren Kurvenverlauf kann die Unsicherheit des abgeleiteten NOAEL größer sein, dies muss bei der DNEL-Ableitung berücksichtigt werden. Muss ein LOAEL herangezogen werden, so kann dieser nur bei einer sehr steilen Kurve als verlässlich angesehen werden. Angesichts der generellen Forderung, die Dosis-Wirkungs-Kurve als ganzes für die Risikocharakterisierung zu berücksichtigen und nicht nur die Daten, die bei einer Dosis erhalten wurden, zu verwenden, wurden Alternativen zur Dosis-Wirkungs-Bewertung vorgeschlagen, z.B. das Benchmarkkonzept (BMD) (Crump, 1984; Gaylor, 1988; US EPA, 1995; Slob und Peters, 1998) und die kategorische Regression (Hertzberg, 1989).

Vorteile dieses Ansatzes im Vergleich zum NOAEL sind:

- Bei der Ableitung der Benchmarkdosis werden alle experimentellen Daten verwendet und somit die Dosis-Wirkungs-Beziehung besser wiedergegeben;
- die Benchmarkdosis ist unabhängig von vordefinierten Dosen und Dosisintervallen;
- die Benchmarkdosis berücksichtigt die Probengröße in angemessener Weise, wobei besseres Studiendesign zu höheren Benchmarkdosen führt.

Ein Nachteil dieser neuen Methode ist die Unsicherheit im Hinblick auf die Verlässlichkeit dieses Ansatzes für den Fall, dass die Ergebnisse aus Toxizitätsstudien stammen, die gemäß den Anforderungen gegenwärtig gültiger Guidelines (Annex V der Direktive 67/548/EEC Methoden¹⁰, OECD Guidelines) durchgeführt wurden. Für die Ableitung verlässlicher Dosis-Wirkungs-Beziehungen ist das klassische Studiendesign mit drei Dosisgruppen und einer Vehikelkontrollgruppe alles andere als ideal, besonders wenn man den ungünstigen Fall bedenkt, dass in einem Versuch adverse Wirkungen nur bei der höchsten Dosis beobachtet wurden.

Ein verbesserte Benchmarkanpassung wäre dann möglich, wenn die Zahl der Dosisgruppen erhöht würde, ohne dabei die Gesamtzahl der Tiere im Test zu verändern. Eine derartige Veränderung im Studiendesign würde im Allgemeinen jedoch keine geeignete Ableitung eines NOAEL mehr zulassen. Aus diesem Grund erscheinen der NOAEL- und der Benchmarkansatz in der Praxis nicht miteinander vereinbar.

¹⁰ NB! Diese wird in der Zukunft durch eine neue Test Guideline Regulation aufgehoben werden.

Die BMD kann parallel zur Ableitung eines NOAEL verwendet werden oder als Alternative für den Fall, dass es keinen vertrauenswürdigen NOAEL gibt. Außerdem ist die Benchmarkdosis (BMD), wenn möglich, der Extrapolation eines NAEL aus einem LOAEL vorzuziehen (siehe auch US EPA, 1995; Barnes et al., 1995; Slob, 1999; Vermeire et al., 1999, zu weiteren Einzelheiten des BMD-Ansatzes).

Solange ein Schwellenwertmechanismus als Wirkungsweise nicht überzeugend dargelegt werden kann, entspricht es im Allgemeinen einem umsichtigen Vorgehen anzunehmen, dass in Zusammenhang mit Mutagenität, Gentoxizität und gentoxischer Kanzerogenität kein Schwellenwert ermittelt werden kann, auch wenn unter experimentellen Bedingungen eine Dosis-Wirkungs-Beziehung gezeigt werden kann. Einzelheiten der Ableitung unterschiedlicher Dosisdeskriptoren (T25, BMD(L)10) für Kanzerogene ohne Schwellenwert auf der Basis tierexperimenteller Studien sind im Anhang R. 8-1 aufgeführt.

Möglicherweise liegen für einen ausgewählten Endpunkt Daten aus mehr als einer Studie vor (z.B. mit unterschiedlichen Arten, unterschiedlicher Versuchsdauer), wobei alle diese Studien relevant und geeignet sind (hinsichtlich der Durchführung, der Relevanz der Versuchstierart für den Menschen usw.). Der Dosisdeskriptor kann außerdem auch auf Basis von Erfahrungen mit toxischen Wirkungen beim Menschen festgelegt werden¹¹. Da es nicht möglich ist, im Voraus zu wissen, welcher dieser Dosisdeskriptoren sich als kritisch für den endpunktspezifischen DNEL erweisen wird, kann es in manchen Fällen relevant sein, DN(M)EL für mehr als eine Studie pro Endpunkt abzuleiten. Insbesondere dann, wenn eine Exposition über mehrere Aufnahmepfade vorliegt, besteht die Notwendigkeit eines DNELs für jeden Pfad (siehe Abschnitt R.8.7). Die Wahl der Schlüsselstudie (key study) und die Ableitung der DN(M)ELs erfordern eine Expertenbeurteilung (expert judgement), wobei auch evidenz-basierte Bewertungsansätze (weight of evidence approach) herangezogen werden. In jedem Fall ist die Wahl eines oder mehrerer Dosisdeskriptoren zu begründen. Einige besondere Gesichtspunkte bei der Identifikation typischer Dosisdeskriptoren für einige dieser Endpunkte werden nachfolgend aufgeführt.

R.8-2.1. Dosisdeskriptoren für akute Toxizität, reizende/ätzende Wirkung, Hautsensibilisierung, Reproduktionstoxizität

Im Vergleich zu der einfachen Ableitung von DNEL für die Toxizität bei wiederholter Verabreichung können für die Endpunkte akute Toxizität, reizende/ätzende Wirkung, Hautsensibilisierung und Reproduktionstoxizität (siehe Kapitel R.7) mehr Schwierigkeiten auftreten. Beispielsweise sollte der ideale Ausgangspunkt für die Ableitung eines DNEL für akute Toxizität der NOAEL oder LOAEL für subletale toxische Wirkungen sein, etwa eine durch Zytotoxizität bedingte lokale Atemwegsreizung oder lähmende Wirkung aus das

¹¹ Weitere Leitlinien zur Verwendung von Humandaten zur Festsetzung von DNELs sind in Vorbereitung.

ZNS, doch sind oftmals nur Daten aus "LD50-Studien" verfügbar. Ganz ähnlich gibt es für gewöhnlich keine eigentlichen NOAEL oder LOAEL aus Studien zur reizenden oder ätzenden Wirkung oder Sensibilisierung. Daher erfordert in vielen oder sogar den meisten Fällen das Fehlen von NOAEL(C), Dosis-Wirkungs-Beziehungen oder Angaben zur Wirkungsstärke (Potenz), dass nach einem eher qualitativen Ansatz vorgegangen wird (siehe Abchnitt R.8.6). In den Fällen, in denen – auf der Grundlage einer Einzelfallbewertung – eine gute Datenbasis (d.h. Dosisdeskriptoren) zur Verfügung stehen, die die Festlegung von DNELs für diesen Endpunkt zulassen, werden zusätzliche Hinweise zur Festlegung von DNELs in ANHANG R. 8-8 bis ANHANG R. 8-12 gegeben. In diesen Fällen muss der Registrant den Ansatz vor dem Hintergrund der verfügbaren Daten begründen. Für Endpunkte, die in den Anhängen nicht aufgeführt sind, sollte nach der herkömmlichen Leitlinie vorgegangen werden.

Im nächsten Schritt werden in einer Tabelle (siehe Tabelle R. 8-14 in Anhang R. 8-1) aus allen verfügbaren für die unterschiedlichen gesundheitlichen Endpunkte alle vorhandenen Dosisdeskriptoren zusammengestellt (oder, falls ein Dosisdeskriptor nicht ermittelt werden kann, andere Daten zur Potenz), wobei ggf. zwischen lokalen und systemischen Wirkungen unterschieden wird.

R.8–3. Schritt 2: Wirkungsweise (Schwellenwert oder kein Schwellenwert) feststellen und welche Schritte als nächstes erfolgen

Bevor tatsächlich DNEL(s) oder DMEL(s) auf Basis der hergeleiteten Dosisdeskriptoren abgeleitet werden, ist es wichtig zu entscheiden, ob die Substanz ihre Wirkung über einen Mechanismus ohne Wirkungsschwelle entfaltet. Mit anderen Worten: Handelt es sich um ein Mutagen oder Karzinogen ohne Schwellenwert?

- Ist die Antwort NEIN, so übt die Substanz ihre Wirkung über einen Mechanismus mit Wirkungsschwelle aus. Prinzipiell sind DNELs für die unterschiedlichen Schwellenwertendpunkte auf Basis der Dosisdeskriptoren mit der höchsten Relevanz für diese Endpunkte abzuleiten (Schritt 3-1). Lassen die verfügbaren Daten keine verlässliche Bestimmung der Wirkungsschwelle zu und können somit keine quantitativen Dosisdeskriptoren und DNEL abgeleitet werden, muss ein eher qualitativer Bewertungsansatz verfolgt werden (Schritt 3-3).
- Ist die Antwort JA, übt die Substanz ihre Wirkung ausschließlich oder zum Teil über einen Wirkungsmechanismus ohne Wirkungsschwelle auf (bei Mutagenität/Karzinogenität). Darüber hinaus kann die Substanz ihre Wirkung zum Teil über einen Wirkungsmechanismus mit Wirkungsschwelle

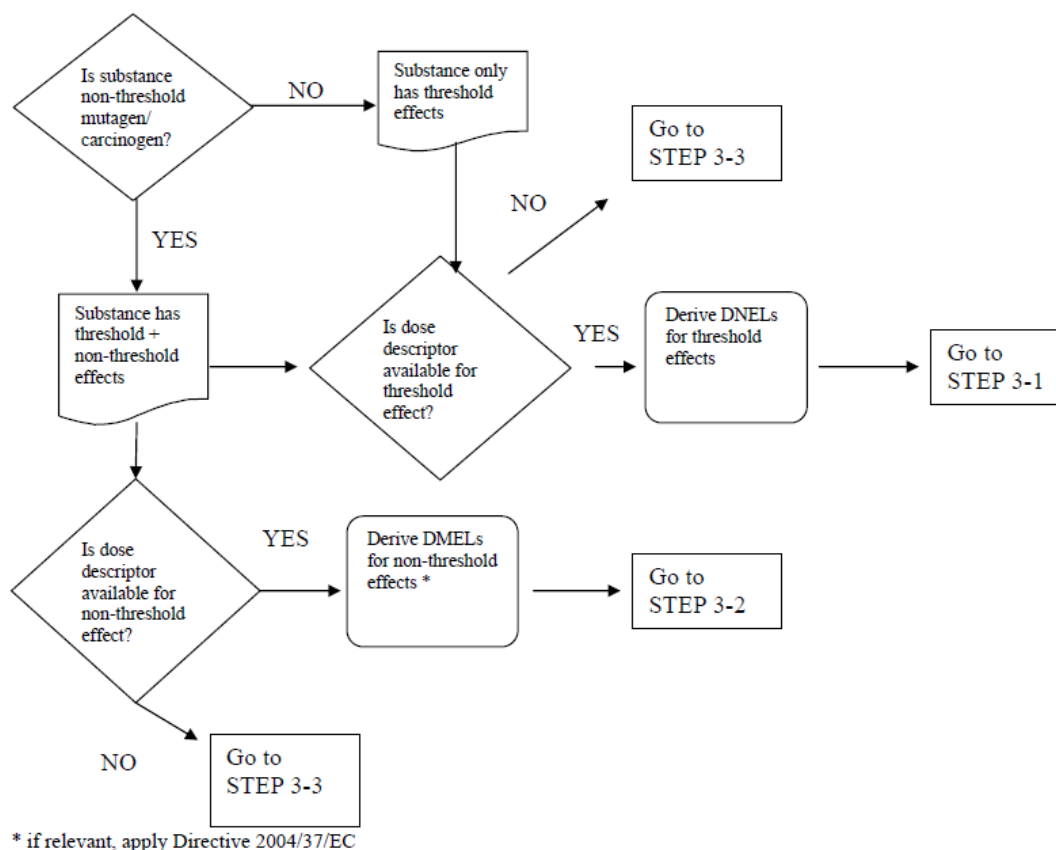
ausüben (bei anderen gesundheitlichen Endpunkten). Im Falle der Wirkungen ohne Schwellenwert birgt prinzipiell jede Expositionshöhe ein Risiko, und daher kann keine Dosis ohne Wirkung ermittelt werden (siehe auch Abschnitt R.8.1.1). Daten sollten für diese Wirkungen auf Basis der relevantesten Dosisdeskriptoren DMELs abgeleitet werden (sofern die Daten dies zulassen) (Schritt 3-2). Für die Substanzwirkungen mit Schwellenwert sind auf Basis der relevantesten Dosisdeskriptoren DNELs abzuleiten (Schritt 3-1). Wenn keine Dosisdeskriptoren vorliegen und somit für einen bestimmten Endpunkt kein DMEL/DNEL abgeleitet werden kann, muss ein eher qualitativer Bewertungsansatz verfolgt werden (Schritt 3-3).

Es ist zu beachten, dass die Entscheidung über einen Wirkungsmechanismus mit und ohne Wirkungsschwelle nicht immer leicht zu treffen ist, insbesondere dann, wenn, obwohl eine biologische Wirkungsschwelle vermutet werden kann, die Daten es nicht zulassen, diese zu bestimmen. Bei Unklarheiten wäre die Annahme eines Wirkungsmechanismus ohne Wirkungsschwelle die sinnvolle Entscheidung.

Für Mutagene/Karzinogene sollte betont werden, dass die Richtlinie über Karzinogene und Mutagene (2004/37/EC) verlangt, dass die berufliche Exposition soweit wie technisch möglich vermieden/minimiert wird. Da REACH die Richtlinie über Karzinogene und Mutagene nicht außer Kraft setzt, sollte sich der Ansatz zur Kontrolle der Exposition am Arbeitsplatz somit diesem Minimierungsgebot unterwerfen.

Schritt 2 wird im folgenden Flussdiagramm verdeutlicht (Abbildung R.8-1).

Abbildung R. 8-1 Erläuterung zur Abschätzung in Abhängigkeit vom Wirkungsmechanismus (Wirkungsschwelle und/oder keine Wirkungsschwelle)



DNELs sollten normalerweise parallel zum DMEL abgeleitet werden. Das kann insbesondere dann von Bedeutung sein, wenn DMEL und DNEL unterschiedliche Expositionspfade betreffen.

R.8-4. Schritt 3-1: DNEL(s) für Endpunkte mit Schwellenwert ableiten

Wie in Abschnitt R8.1.3 erwähnt, werden DNELs für Endpunkte mit Schwellenwert nach einem Verfahren abgeleitet, das die folgenden Schritte beinhaltet:

- a. Auswahl relevanter Dosisdeskriptoren für die betreffenden Endpunkte (siehe im weiteren in Abschnitt R.8.4.1)
- b. Modifizierung, wenn nötig, der relevanten Dosisdeskriptoren pro Endpunkt für die richtigen Startgrößen (d. h. korrigieren der Einheit für die Exposition) (siehe im Weiteren in Abschnitt R.8.4.2)
- c. Anwendung, wenn nötig, von Extrapolationsfaktoren zur Korrektur des Ausgangswerts, um endpunktspezifische DNEL(s) für die relevanten Expositionsprofile zu erhalten (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerungsgruppe) (siehe im Weiteren in Abschnitt R.8.4.3)

R.8-4.1. a) Auswahl des relevanten Dosisdeskriptors für den betreffenden Endpunkt

Für jeden gesundheitlichen Endpunkt mit Schwellenwert wurden in Schritt 1 (siehe Abschnitt R.8.2) aus den verfügbaren Daten ein oder mehrere Dosisdeskriptoren zusammengestellt. Wird mehr als ein Dosisdeskriptor ausgewählt, sind die Schritte b und c für jeden von ihnen für diesen Endpunkt zu betrachten.

R.8-4.2. b) Modifizierung, wenn nötig, der relevanten Dosisdeskriptoren pro Endpunkt in die richtigen Startgrößen

In einigen wenigen Situationen ist die Wirkungsabschätzung mit der Expositionsabschätzung hinsichtlich Expositionspfad, Einheiten und/oder Dimensionen nicht direkt vergleichbar. In solchen Situationen ist es erforderlich, die Dosisdeskriptoren für den Schwellenwerteffekt (z.B. N(L)OAEL, Benchmarkdosis, LD/LC50) in die richtige Startgröße umzurechnen (d.h. deren Einheit für die Exposition zu korrigieren, z.B. ein korrigierter N(L)OAEL). Dies betrifft die folgenden Fälle:

1. Wenn für einen bestimmten Expositionspfad beim Menschen ein Dosisdeskriptor für denselben Expositionspfad bei Versuchstieren vorliegt, dieser spezielle Expositionspfad aber bei der betrachteten Expositionshöhe Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen Versuchstieren und Menschen aufweist.
2. Wenn es für einen bestimmten Expositionspfad beim Menschen keinen Dosisdeskriptor (aus Tierversuchen oder beim Menschen) für den denselben Pfad gibt.
3. Unterschiede in den Expositionsbedingungen im Versuch und bei Menschen.
4. Unterschiede im Atemvolumen zwischen Versuchstieren (in Ruhe) und Menschen (bei leichter körperlicher Tätigkeit).

Es sollte beachtet werden, dass eine Modifizierung in den Fällen nicht angebracht ist, in denen die Humanexposition auf Basis von Biomonitoringdaten bewertet wird. In solchen Fällen (Verfügbarkeit valider Biomonitoringdaten)

kann die Berechnung von DNEL direkt erfolgen, wenn Untersuchungen an Versuchstieren oder dem Menschen vorliegen, die die Wirkung direkt oder indirekt mit den Biomonitoringbefunden verknüpfen. Eine Modifizierung ist im Allgemeinen auch dann nicht erforderlich, wenn der Dosisdeskriptor auf Humanmandaten basiert (z.B. bei Fallstudien).

Zu 1.

Die Standardvorgabe (default), wenn keine Daten vorliegen, geht für den betrachteten Expositionspfad von derselben Bioverfügbarkeit für Versuchstiere und Menschen aus. Wenn allerdings verfügbare Daten darauf hinweisen, dass bei der entsprechenden Expositionshöhe Menschen weniger (oder mehr) als Versuchstiere aufnehmen, muss der Dosisdeskriptor um diese Unterschiede in der Bioverfügbarkeit korrigiert werden.

Zu 2.

Wenn keine geeigneten experimentellen Daten für den betreffenden Expositionspfad für die betrachtete Bevölkerungsgruppe vorliegen, kann eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation als Alternative infrage kommen, allerdings nur bei systemischen Wirkungen, nicht bei lokalen (z.B. Reizung der Lunge nach Inhalation einer Substanz).

Selbst bei systemischen Wirkungen ist eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation aber nur unter bestimmten Voraussetzungen angebracht (z.B. wenn kein First-pass-Effekt vorliegt). Leitlinien zur Pfad-zu-Pfad-Extrapolation von Toxizitätsdaten bei der Bewertung gesundheitlicher Risiken durch Chemikalien sind z.B. von IGHRC (2006) vorgelegt worden. Wenn eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung als angebracht angesehen wird, sollten Korrekturen hinsichtlich Unterschieden in Kinetik und Metabolismus erfolgen. Im Allgemeinen ist es schwierig, Unterschiede im Metabolismus, in der Ausscheidung und der Verteilung zu quantifizieren, sodass praktisch nur Unterschiede zwischen den unterschiedlichen Pfaden berücksichtigt werden können, die anhand der prozentualen Absorption in den Körperkreislauf bestimmt wurden.

Es ist zu beachten, dass eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation mit einem hohen Grad an Unsicherheit behaftet ist und nur mit Vorsicht und auf Basis einer Beurteilung durch Experten vorgenommen werden sollte (siehe ANHANG R. 8-2). Außerdem sollte eine entsprechende Bewertung des fraglichen Expositionspfads erwogen oder PBPK-Modelle herangezogen werden (siehe Abschnitt R.8.4.3.2).

Für die unterschiedlichen Expositionspfade sind Standardwerte zur Absorption vorgeschlagen worden (siehe Abschnitt R.7.12 zur Toxikokinetik), doch sind stoffspezifische Daten zur Absorption über die unterschiedlichen Pfade vorzuziehen. Solche Informationen können zum Beispiel auf der Basis von Überlegungen zur chemischen Struktur erstellt werden.

Wenn weder für den "Start"- noch für den "Zielpfad" (der Pfad, auf den die Extrapolation ausgerichtet ist) Daten vorliegen, müssen Annahmen für den ungünstigsten Fall ("Worst-Case-Annahmen") getroffen werden. Diese ergeben sich im vorliegenden Fall bei Annahme einer begrenzten Absorption

über den Startpfad und führen zu einem niedrigen (konservativen) internen NOAEL. Um einen konservativen externen NOAEL zu erreichen, sollte anschließend für den Zielpfad von einer maximalen Absorption ausgegangen werden, die zu einem niedrigen externen NOAEL führt. In Abwesenheit pfadspezifischer Daten für den Zielpfad wird daher vorgeschlagen, einen Standardfaktor von 2 im Falle einer Extrapolation vom oralen auf den inhalativen Pfad heranzuziehen (d.h. die prozentuale Absorption im Startpfad ist halb so hoch wie Zielpfad). Die Einbeziehung dieses Faktors 2 bedeutet zum Beispiel, dass von 50 % Absorption bei oraler Zufuhr (anstelle von 100 %) und von 100 % bei Inhalation ausgegangen wird. Man beachte, dass, wenn Daten zum Startpfad (oral) vorliegen, diese verwendet werden sollten, für den Zielpfad (Inhalation) aber nach wie vor Worst-case-Annahmen zugrunde gelegt werden sollten. Man beachte, dass dies nicht zutrifft, sofern es einen First-pass-Effekt gibt, keine Resorption erfolgt oder Boluseffekte auftreten.

Im Falle einer Extrapolation vom inhalativen auf den oralen Pfad sollten keine Standardfaktoren eingeführt werden (d.h. Faktor 1), weil eine im Vergleich zur inhalativen doppelt so hohe Absorption bei oraler Aufnahme durch empirische Befunde nicht gerechtfertigt wird.

Unter der Annahme, dass im Allgemeinen die dermale Absorption nicht höher als die orale sein wird, sollte bei Oral-zu-dermal-Pfadextrapolationen kein Standardfaktor (d.h. Faktor 1) eingeführt werden.

Bei anderen möglichen, jedoch weniger oft auftretenden Situationen mit Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (d.h. Inhalation zu dermal und umgekehrt) sollte eine Einzelfallbetrachtung erfolgen.

Zu 3.

Die Expositionsbedingungen für die Versuchstiere in einer Toxizitätsstudie können sich von denen der Zielgruppe unterscheiden. Beispielsweise beträgt bei Inhalationsstudien mit wiederholter Exposition die Exposition normalerweise 6 Stunden pro Tag und unterscheidet sich damit von der bei Beschäftigten am Arbeitsplatz (Annahme: 8 Stunden pro Tag), der Bevölkerung über die Umgebung (Annahme: 24 Stunden am Tag) und Verbrauchern (Annahme: 1 – 24 Stunden pro Tag, abhängig vom Expositionsszenario). Sofern die toxische Wirkung von der (akkumulierten) Gesamtdosis oder von beidem, der Gesamtdosis und der Expositionskonzentration, bestimmt wird, sind Konzentrations-Zeit-Anpassungen (d. h. Zeitextrapolation) vorzunehmen. Eine Zeitextrapolation ist nicht angebracht, wenn die toxische Wirkung im Wesentlichen von der Expositionskonzentration bestimmt wird (wie bei Reizung). Ein nützliches Instrument zur Zeitextrapolation ist die modifizierte Habersche Regel ($C^n \times t = k$, wobei "C" für die Konzentration, "n" den Regressionskoeffizienten, "t" die Expositionszeit und "k" eine Konstante stehen) (siehe Abschnitt R.7.4 und [Anhang R. 8-8](#) für weitere Erläuterungen). Liegt zum Beispiel ein NOAEC aus einer 6 h/d-Inhalationsstudie an Ratten vor, so muss dieser NOAEC in den meisten Fällen für Beschäftigte um den Faktor 0,75 (6/8) korrigiert werden, für Menschen über die Umgebung um einen Faktor 0,25 (6/24) (In diesem Fall wurde $n = 1$ als am besten geeigneter Wert betrachtet). Es sollte aber auch berücksichtigt werden, dass ein auf 6 Stunden Exposition täglich basierendes Expositionsprofil auch 18 Stunden

Erholung am Tag beinhaltet, während bei kontinuierlicher Exposition über 24 Stunden diese Erholung fehlt. Die obige Korrektur (mit einem Faktor 6/24) kann daher das Risiko bei kontinuierlicher Exposition unterschätzen.

Zu 4.

Im Falle einer inhalativen Exposition sollte das Prinzip des allometrischen Scalings beachtet werden, wenn es um die Inhalationsvolumina für Versuchstiere und Menschen geht. Das beinhaltet, dass sich die Standardatemvolumina (in l/min · kg KG) für Ratten und Menschen um den Faktor 4 unterscheiden (siehe auch Abschnitt R.8.4.3 und ANHANG R. 8-2, Teil 1). Die physiologischen Standardwerte sind in Tabelle R. 8-2 aufgeführt. In bestimmten Situationen können Abweichungen von diesen Annahmen notwendig sein, z. B. ist die Atemrate während 8 Stunden mit leichter körperlicher Aktivität höher als der Standardwert. Diese Abweichung ist vereinbar mit der Annahme eines Gesamatemvolumens von 10 m³ während einer 8-stündigen Schicht mit leichter körperlicher Aktivität. Diese Unterschiede müssen korrigiert werden, um einen korrekten Ausgangswert zu erhalten. Es ist zu beachten, dass für ein und denselben Endpunkt diese Korrekturen zu einem korrigierten Startwert führen, der bei Beschäftigten nicht derselbe ist wie für die Allgemeinbevölkerung.

Table 2: R. 8-2 Physiologische Standardparameter gemäß den Grundlagen des allometrischen Scalings (siehe auch die entsprechende Tabelle in Abschnitt R.7.12)

Art/ Physiologischer Parameter	Ratte	Mensch
Körpergewicht	250 g	70 kg
Atemvolumen (Respirationsvolumen) (Standard; sRV)	0,2 l/min · Ratte = allometrisches Scaling ^a 0,8 l/min · kg KG	0,2 l/min · kg KG
für relevante Dauer:		
6 h Exposition	0,29 m ³ /kg KG	5 m ³ /Person
8 h Exposition	0,38 m ³ /kg KG	6,7 m ³ /Person
24 h Exposition	1,15 m ³ /kg KG	20 m ³ /Person
Respirationsvolumen für Arbeiter bei leichter körperlicher Aktivität (wRV)		
8 h Exposition		10 m ³ /Person

^a: Unterschied zwischen Scaling nach Stoffwechselrate gegenüber dem nach Körpergewicht für Ratten und Menschen: 4 (siehe auch Tabelle R. 8-3)

Wie man einen richtigen Startwert herleitet

Abbildung R. 8-2 veranschaulicht, wie die Anpassung des Startwerts erfolgt, wenn N(L)OAEC aus einer 6 h/d-Inhalationsstudie an Ratten vorliegt und die Expositionsbedingungen für den Menschen unterschiedlich sind. Abbildung R. 8-3 veranschaulicht, wie die Anpassung des Startwerts in einer der am häufigsten anzutreffenden Fälle erfolgt, d. h. für einen oralen N(L)OAEL aus einer Studie an Ratten (in mg/kg KG · d), der herangezogen werden soll, um die inhalative Exposition des Menschen (in mg/m³) abzuschätzen. Eine ausführliche Leitlinie zur Anpassung des Startwerts für diese und andere Situationen wird im ANHANG R. 8-2, Teil 1-2, und in Abschnitt R.8.4.3.1 gegeben.

Abbildung R. 8-2 Anpassung des Startwerts:

Umwandlung eines inhalativen N(L)OAEC für die Ratte in einen korrigierten inhalativen N(L)OAEC im Falle von Unterschieden zwischen den experimentellen Expositionsbedingungen und denen des Menschen

$$\begin{aligned}
 \text{corrected N(L)OAEC} &= \text{inhalatory N(L)OAEC} * \frac{\text{exp. cond.}_{\text{rat}}}{\text{exp. cond.}_{\text{human}}} \\
 &= \text{inhalatory N(L)OAEC} * \frac{6 \text{ h/d}}{8 \text{ h/d}} * \frac{6.7 \text{ m}^3(8\text{h})}{10 \text{ m}^3(8\text{h})} \quad (\text{for } \underline{\text{workers}}, \text{ in case of } 8\text{h exposure/d}) \\
 &= \text{inhalatory N(L)OAEC} * \frac{6 \text{ h/d}}{24 \text{ h/d}} \quad (\text{for } \underline{\text{general population}}, \text{ in case of } 24\text{h exposure/d})
 \end{aligned}$$

Abbildung R. 8-3 Anpassung des Startwerts:

Umwandlung eines oralen N(L)OAEL für die Ratte in einen korrigierten inhalativen N(L)OAEC zur Abschätzung der inhalativen Exposition des Menschen.

For general population (in case of 24h exposure/d):

$$\begin{aligned}
 \text{corrected inhalatory N(L)OAEC} &= \text{oral N(L)OAEL} * \frac{1}{\text{sRV}_{\text{rat}}} * \frac{\text{ABS}_{\text{oral-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-rat}}} * \frac{\text{ABS}_{\text{inh-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-human}}} \\
 &= \text{oral N(L)OAEL} * \frac{1}{1.15 \text{ m}^3 / \text{kg} / \text{d}} * \frac{\text{ABS}_{\text{oral-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-human}}}
 \end{aligned}$$

For workers (in case of 8h exposure/d):

$$\begin{aligned}
 \text{corrected inhalatory N(L)OAEC} &= \text{oral N(L)OAEL} * \frac{1}{\text{sRV}_{\text{rat}}} * \frac{\text{ABS}_{\text{oral-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-human}}} * \frac{\text{sRV}_{\text{human}}}{\text{wRV}} \\
 &= \text{oral N(L)OAEL} * \frac{1}{0.38 \text{ m}^3 / \text{kg} / \text{d}} * \frac{\text{ABS}_{\text{oral-rat}}}{\text{ABS}_{\text{inh-human}}} * \frac{6.7 \text{ m}^3(8\text{h})}{10 \text{ m}^3(8\text{h})}
 \end{aligned}$$

ABS: Absorption; sRV: standard Respiratory Volume; wRV: worker Respiratory Volume

ANHANG R. 8-8 bis ANHANG R. 8-12 liefern weitere Anleitungen für endpunktspezifische Anpassungen der Dosisdeskriptoren für akute Toxizität, reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung und Reproduktionstoxizität.

Nach der, falls nötigen, Anpassung der relevanten Dosisdeskriptoren für die verschiedenen Endpunkte mit Schwellenwert sollten die korrigierten Startwerte in jeweils einer Tabelle für jede exponierte Bevölkerungsgruppe zusammengefasst werden (siehe Tabelle R. 8-15 des ANHANGS R. 8-1).

- R.8-4.3. c) Anwenden, falls erforderlich, von Extrapolationsfaktoren auf die richtigen Startgrößen

c) Anwenden, falls erforderlich, von Extrapolationsfaktoren auf die richtigen Startgrößen, um endpunktspezifische DNEL(s) für die relevanten Expositionsprofil (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) zu erhalten

Der nächste Schritt in der Berechnung eines DNEL besteht darin, unter Berücksichtigung von Variabilität und Unsicherheit die Unsicherheiten in der Extrapolation experimenteller Daten auf die tatsächliche Expositionssituation beim Menschen zu betrachten. Diese Unsicherheiten betreffen z.B. Unterschiede zwischen Versuchstieren und Menschen hinsichtlich der Empfindlichkeit gegenüber der Toxizität der Substanz. Alle diese Unsicherheiten/Unterschiede werden einzeln für sich durch so genannte Extrapolationsfaktoren ("assessment factors" – AFs) berücksichtigt, die zusammen einen Gesamtextrapulationsfaktor ergeben, der auf den korrigierten Dosisdeskriptor angewandt wird, um all diesen Unsicherheiten Rechnung zu tragen. Im besten Fall basiert der Wert für jeden einzelnen Extrapolationsfaktor auf stoffspezifischen Daten. Obwohl das prinzipiell gut fundiert ist, hat dieser Ansatz in der Praxis seine Grenzen (Daten, insbesondere zur Toxikodynamik, sind oft spärlich, ebenso Humandaten), und deshalb müssen oft Standardextrapolationsfaktoren verwendet werden. Jeder Schritt in diesem Prozess, einschließlich der Wahl des Werts eines jeden Extrapolationsfaktors, ob substanzspezifisch oder Standardwert, sollte so nachvollziehbar wie möglich erläutert werden, mit einer kurzen Wiedergabe des Sachverhalts im Chemical Safety Report (CSR).

Die folgenden Abschnitte liefern eine Anleitung zu den wesentlichen Punkten, die bei der Ableitung des Gesamtextrapulationsfaktors einzubeziehen sind, die bei dem üblichen Bewertungsverfahren für Schwellenwertendpunkte herangezogen werden. Die einzelnen Faktoren, die zu dem Gesamtfaktor beitragen, werden separat in ABSCHNITT R.8.4.3.1 beschrieben. ABSCHNITT R.8.4.3.3 liefert Leitlinien, wie diese zu einem "Gesamtextrapulationsfaktor" zusammengefasst werden.

Zugleich weisen die Erläuterungen auf zahlreiche Fragen hin, die unter qualitativen Aspekten der Anwendbarkeit und Verlässlichkeit der Datengrundlage zu den Wirkungen zu berücksichtigen sind.

Extrapolationsfaktoren

Extrapolationsfaktoren sind numerische Werte. Sie werden verwendet, um Unterschiede zwischen den experimentellen Daten und der Sachlage beim Menschen zu behandeln, wobei die Unsicherheiten im Extrapolationsverfahren und der verfügbaren Datenbasis berücksichtigt werden. Prinzipiell sind alle Daten, die zu dem bestimmten Stoff vorliegen, sorgfältig zu bewerten, damit soweit wie möglich stoffspezifische Angaben zur Festlegung angemessener Werte für die jeweiligen Extrapolationsfaktoren verwendet werden können. Wenn keine stoffspezifische Angaben vorliegen, sollten Angaben zu analogen Verbindungen, die dieselbe Wirkungsweise wie die betrachtete Substanz haben, berücksichtigt werden. Sollten jedoch die verfügbaren Daten keine Ableitung stoffspezifischer oder analogspezifischer Extrapolationsfaktoren zu lassen, sollten Standardextrapolationsfaktoren verwendet werden. Obwohl es oft erforderlich ist, sich auf diese zu stützen, stellen Standardextrapolationsfaktoren eher eine "Fall-Back-Position" als einen Startpunkt dar.

Über die Verwendung und/oder die Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren in der Risikobewertung für den Menschen liegen mehrere Veröffentlichungen vor. ANHANG R. 8-3 liefert zur Veranschaulichung einen kurzen Überblick von Standardwerten aus einigen dieser Veröffentlichungen. Für weiterführende Hintergrundgrundinformationen wird auf die Originalarbeiten verwiesen.

Bei den typischerweise für die Risikobewertung beim Menschen vorgeschlagenen Standardwerte handelt es sich um Punktschätzer. Außerdem sind auch Standardverteilungen für Extrapolationsfaktoren vorgeschlagen worden, wobei konstatiert wird, dass lognormale Verteilungen die Variabilität und Unsicherheit dieser Faktoren am besten beschreiben. Einige dieser Verteilungen basieren auf NOAEL-Verhältnissen, die aus umfangreichen toxikologischen Datenbasen hergeleitet wurden. Manche Risikobewerter zweifeln allerdings an der genügend tiefen Grundlage und Validität solchermaßen abgeleiteter Verteilungen.

ANHANG R. 8-3 verdeutlicht diese Situation anhand der breiten Variation der Ansätze. Es ist offensichtlich, dass ein harmonisierter Konsens schwierig wird, obwohl es interessanterweise einige Ähnlichkeiten bei den einzelnen und den Gesamtextrapolationsfaktoren gibt, die sich aus den unterschiedlichen Ansätzen ergeben (siehe die Tabelle in ANHANG R. 8-3). Dies, zusammen mit dem Wunsch, einen harmonisierten Satz von Standardfaktoren zu empfehlen, der zur Risikoabschätzung verwendet wird und somit ein transparentes Vorgehen sichert, hat zu den Standardfaktoren geführt, die in dieser Leitlinien empfohlen werden.

Es sei darauf hingewiesen, dass die Wahl eines Extrapolationsfaktors, ob stoffspezifisch oder Standardwert, im Stoffsicherheitsbericht (Chemical Safety Report) so transparent wie möglich erläutert werden sollte. Das Konzept, stoffspezifische Daten zu verwenden, um einen Teil oder alle der Standardfaktoren für Inter- und Intraspeziesunterschiede zu ersetzen (wie unten in Abschnitt R.8.4.3.1 beschrieben), ist in einer unlängst erschienenen Leitlinie des IPCS (WHO/IPCS, 2005) ausgeführt und exemplarisch an Fallbe-

richten erläutert, die zeigen, welche Daten besonders nützlich sind und wie diese verwendet werden können.

R.8–4.3.1. **Extrapolationsfaktoren mit Bezug zum Extrapolationsverfahren**

Die Extrapolation von experimentellen Daten auf die Situation beim Menschen beinhaltet, mehrere Aspekte, *inter alia*, die Variabilität der experimentellen Daten, die Intra- und Intraspeziesvariabilität, Art und Schwere des Effekts und die Empfindlichkeit der menschlichen (Sub)population (REACH Anhang I, Abschnitt 1.4.1). Diese Aspekte werden im Folgenden unter folgenden Überschriften diskutiert:

- Interspeziesunterschiede;
- Intraspeziesunterschiede;
- Unterschiede in der Expositionsdauer;
- Gesichtspunkte zur Dosis-Wirkungs-Beziehung;
- Qualität der gesamten Datengrundlage.

Interspeziesunterschiede

Den Startpunkt zur Risikocharakterisierung liefern typischerweise Daten aus Tierversuchen, und daher müssen Unterschiede in der Empfindlichkeit zwischen Versuchstieren und Menschen betrachtet werden, mit der Standardannahme, dass Menschen empfindlicher als Versuchstiere sind. Wo Humandaten als Startpunkt der Risikocharakterisierung verwendet werden, sind keine Extrapolation und keine Extrapolationsfaktoren für Interspeziesunterschiede in der Empfindlichkeit zu berücksichtigen.

Interspeziesunterschiede resultieren aus der Variation der Empfindlichkeit von Arten aufgrund von toxikokinetischen und toxikodynamischen Unterschieden. Einige dieser toxikokinetischen Unterschiede können durch Unterschiede im Körpergewicht (und damit zusammenhängenden Unterschieden in der basalen Stoffwechselrate) erklärt werden. Aufschluss über Interspeziesunterschiede können sich aus der toxikologischen Datenbasis zur Substanz ergeben oder auch der Verwendung von PBPK-Modellen (siehe ABSCHNITT R.8.4.3.2).

Sofern keine substanzspezifischen Daten vorliegen, wäre die Standardvorgehensweise für Schwellenwerteffekte eine Korrektur um die Unterschiede in der Stoffwechselrate (allometrisches Scaling) und die Anwendung eines zusätzlichen Faktors von 2,5 für andere Intraspeziesunterschiede, d.h. (zu einem kleinen Teil) für toxikokinetische Unterschiede, die nicht in Zusammenhang mit der Stoffwechselrate stehen, und (zum größeren Teil) für Unterschiede in der Toxikodynamik. Im Falle stoffspezifischer Informationen, die spezifische Empfindlichkeitsunterschiede zwischen den Spezies zeigen, die nicht mit Unterschieden in der basalen Stoffwechselrate zusammenhängen, sollte der zusätzliche Faktor von 2,5 für "verbleibende Unterschiede" entsprechend modifiziert werden.

Worum handelt es sich beim allometrischen Scaling? Beim allometrischen Scaling werden Dosen entsprechend der Grundannahme extrapoliert, dass sich äquitoxische Dosen (angegeben in mg/kg KG · d) zum Körpergewicht in der Potenz 0,75 verhalten. Daraus ergeben sich unterschiedliche Standard-Scalingfaktoren, wenn unterschiedliche Tierarten mit dem Menschen verglichen werden. (siehe Tabelle R. 8-3). ANHANG R. 8-2 erläutert im Detail, wie ein allometrisches Scaling durchgeführt wird.

Table 3: R. 8-3 Faktoren für das allometrische Scaling (AS) für unterschiedliche Tierarten beim Vergleich mit dem Menschen^a

Art	Körpergewicht (kg)	AS-Faktor
Ratte	0,250	4
Maus	0,03	7
Hamster	0,11	5
Meerschweinchen	0,8	3
Kaninchen	2	2,4
Affe	4	2
Hund	18	1,4

- a) unter der Annahme von 70 kg Körpergewicht für den Menschen
b) nicht anwendbar beim Festlegen eines DNEL für Inhalation auf Basis einer Inhalationsstudie an Versuchstieren (siehe ANHANG R. 8-2)

Diese Faktoren werden anhand folgender Formel hergeleitet:

$$(KG_{\text{Mensch}}/KG_{\text{Tier}}) : (KG_{\text{Mensch}}/KG_{\text{Tier}})^{0,75} = (KG_{\text{Mensch}}/KG_{\text{Tier}})^{0,25}$$

Das allometrische Scaling beruht auf der Annahme, die ursprünglich mathematisch vorhergesagt und später durch empirische Untersuchungen untermauert wurde, dass Wirkungen von toxikologischer Bedeutung durch die basale Stoffwechselrate bedingt sind, da diese physiologische Prozesse wie Herzleistung, Blutfluss und Blutfluss durch Leber und Nieren beeinflusst und diese wiederum die Elimination/Clearance der meisten Stoffe.

Das allometrische Scaling ist ein empirischer Ansatz zur Intraspezies-extrapolation einer Reihe kinetischer Vorgänge, die in Bezug zur Toxizität stehen, und ist im Allgemeinen für Stoffe anwendbar, die hauptsächlich über die Niere ausgeschieden werden, nicht aber für Verbindungen, die im hohen Maße von der Leber aufgenommen und mit der Galle ausgeschieden werden. Es scheint, dass Speziesunterschiede in der biliären Ausscheidung und Glukuronidierung unabhängig vom Grundumsatz sind (Walton et al., 2001).

Allometrisches Scaling nach Grundumsatz scheint für solche Stoffe am besten anwendbar zu sein, bei denen die relevante toxische Wirkung von der

nicht metabolisierten Ausgangssubstanz oder einem stabilen Metaboliten ausgeht und die Clearance einer Kinetik 1. Ordnung folgt. Im Umkehrschluss ist die Anwendung des allometrischen Scalings weniger abgesichert, wenn die Toxizität Folge einer Exposition gegenüber einem sehr reaktiven Ausgangsstoff (oder Metabolit) ist, der nicht vom Ort seiner Bildung entfernt wird (USEPA, 1992).

Es sei darauf hingewiesen, dass ein allometrisches Scaling nicht vorgenommen werden sollte, wenn die Wirkungen nicht von der Stoffwechselrate oder der systemischen Absorption abhängig sind, also z. B. bei lokalen Wirkungen. Im Allgemeinen sollte, solange keine Pfad-zu-Pfad-Übertragung erfolgt, auch kein allometrisches Scaling in den Fällen erfolgen, in denen die Dosis im Tierversuch als Konzentration angegeben wird (z.B. in mg/m³ in Luft, ppm im Futter oder mg/l im Trinkwasser), da davon ausgegangen wird, dass dies bereits ein Scaling gemäß allometrischen Grundlagen beinhaltet, da die Atemrate und die Futteraufnahme direkt vom Grundumsatz abhängen. Sobald jedoch die Konzentration (z. B. ppm im Futter) in eine Dosis (z.B. mg/kg KG · d) umgerechnet wurde, sind allometrische Scalingfaktoren heranzuziehen. Es ist somit die Dosiseinheit (unverändert oder transformiert) und nicht der Expositionspfad (im Experiment), der die Notwendigkeit eines speziesspezifischen Faktors für das allometrische Scaling bestimmt.

Ein allometrisches Scaling ist außerdem nicht angebracht bei akut letalen Wirkungen, die von sofortigen und intolerabel hohen Schädigungen kritischer homöostatischer Prozesse begleitet werden, da diese Wirkungen unabhängig vom Grundumsatz und damit zusammenhängenden physiologischen Prozessen sein können, die die Toxizität beeinflussen (USEPA, 2006).

Falls bei systemischen Wirkungen kein allometrisches Scaling anwendbar ist, sollten Extrapolationsfaktoren auf Basis stoffspezifischer Daten gut begründet werden und in einer Fall-zu-Fall-Betrachtung herangezogen werden.

Besondere Vorsicht ist angebracht, wenn Pfad-zu-Pfad-Übertragungen vorgenommen werden – siehe genaue Angaben dazu in ANHANG R. 8-2 und eine kurze Zusammenfassung in Tabelle R. 8-4. Teil 1 in ANHANG R. 8-2 zeigt, dass das allometrische Scaling zum Teil davon abhängt, wie die Pfad-zu-Pfad-Übertragung erfolgt und dass es zwei mögliche Ansätze gibt. Der bevorzugte Ansatz beinhaltet eine Pfad-zu-Pfad-Übertragung innerhalb einer Spezies im ersten und eine Interspeziesextrapolation bei Beibehaltung des Pfads im zweiten Schritt. In dieser detaillierten Anleitung ist für den zu bevorzugenden Ansatz außerdem gezeigt, ob das allometrische Scaling mit Schritt c der DNEL-Ableitung erfolgen sollte oder ob Schritt b dies bereits einschloss. Tabelle R. 8-4 verdeutlicht die Anwendung des allometrischen Scalings in Schritt c, wenn dem zu bevorzugenden Ansatz gefolgt wird (rechte Seite im BEISPIEL R. 8-1 und BEISPIEL R. 8-2 im ANHANG R. 8-2, Teil1).

Table 4: R. 8-4 Anwendung von allometrischem Scaling (AS) in Schritt c

Human exposure route (unit)	Experimental animal effect parameter (unit)	Apply AS factor? ^a
Oral (mg/kg bw/day)	Oral (mg/kg bw/day)	Yes, see APPENDIX R. 8-2 , part 2 examples A1/B2
	Dermal (mg/kg bw/day)	Yes, see APPENDIX R. 8-2 , part 2 example B6
	Inhalatory (mg/m ³)	Yes, see APPENDIX R. 8-2 , part 2 example B4
Dermal (mg/kg bw/day)	Oral (mg/kg bw/day)	Yes, see APPENDIX R. 8-2 , part 2 example B5
	Dermal (mg/kg bw/day)	Yes, see APPENDIX R. 8-2 , part 2 examples A1/B2
	Inhalatory (mg/m ³)	Yes, see APPENDIX R. 8-2 , part 2 example B4
Inhalation (mg/m ³)	Oral (mg/kg bw/day)	No, see APPENDIX R. 8-2 , part 2 example B3
	Dermal (mg/kg bw/day)	No, see APPENDIX R. 8-2 , part 2 example B3
	Inhalatory (mg/m ³)	No, see APPENDIX R. 8-2 , part 2 examples A2/B1

^a Es sollte beachtet werden, dass, wenn der Ansatz wie auf der linken Seite im [BEISPIEL R. 8.1](#) und [BEISPIEL R. 8-2](#) in [ANHANG R. 8-2](#) gewählt würde, die Antworten in der dritten Spalte anders ausfielen (Mit Ja-Antworten mit Ausnahme der drei Fälle mit inhalativer Exposition, d. h. in Zeile 3, 6 und 9, wo kein AS-Faktor notwendig ist).

Lokale Wirkungen

Bei lokalen Wirkungen, d. h. Wirkungen an der Eintrittspforte (Haut, Augen, Atem- oder Gastrointestinaltrakt), sollten bei der Betrachtung von Interspeziesunterschieden verschiedene Faktoren berücksichtigt werden. Zunächst sollte beachtet werden, dass, da lokale Wirkungen unanhängig vom Grundumsatz sind, kein allometrisches Scaling vorgenommen werden sollte (Faktor für allometrisches Scaling: 1). Für die verbleibender Unsicherheiten hinsichtlich (zum kleineren Teil) kinetischer und (zum größeren Teil) dynamischer Interspeziesunterschiede ist der Wirkungsmechanismus ausschlagge-

bend, z.B. wenn die Wirkung schlicht auf einer Zerstörung von Membranen durch physikochemische Eigenschaften (z. B. pH) der betrachteten Chemikalie beruht im Gegensatz zu einem Mechanismus, der lokale Metabolisierung beinhaltet.

Zunächst gilt, wie bei systemischen Wirkungen, dass, wenn es Daten zu diesen verbleibenden Unsicherheiten gibt, diese verwendet werden sollten, um einen stoff- oder analogspezifischen Faktor herzuleiten. Liegen über diese verbleibenden Interspeziesunsicherheiten keine Angaben vor, muss ein Standardfaktor verwendet werden.

Sowohl unter kinetischen wie dynamischen Aspekten muss zwischen lokalen Wirkungen auf Haut, Auge oder Gastrointestinaltrakt (GI) und lokalen Wirkungen im Atemtrakt unterschieden werden.

Bei Wirkungen auf Haut, Auge und GI-Trakt, bei denen der Mechanismus auf der unmittelbaren chemischen/pH-Wirkung beruht, sind keine weiteren kinetischen Betrachtungen erforderlich. Weiterhin kann hinsichtlich der Toxikodynamik davon ausgegangen werden, dass Tiere und Menschen auf die Schädigung in derselben Weise reagieren. In diesem Fall kann der Standardfaktor für verbleibende Unsicherheiten von 2,5 auf 1 reduziert werden. Wo hingegen die Metabolisierung im Gewebe ein Faktor ist, sollten dieselben kinetischen und dynamischen Betrachtungen (d.h. ein stoffspezifischer Faktor für verbleibende Unsicherheiten oder ein Standardfaktor von 2,5) erfolgen wie z.B. im Falle von Nieren- oder Leberschäden infolge systemischer Metabolisierung. Wenn eine Metabolisierung im Gewebe beteiligt ist, die zur Bildung unterschiedlicher Metabolite mit unterschiedlicher Rate in unterschiedlichen Spezies führen könnte, lassen sich interspezifische dynamische Unterschiede darin, wie diese Metabolite mit spezifischen Zielen (die die letztendliche toxische Reaktion ausmachen) interagieren, nicht völlig ausschließen.

Bei Wirkungen im Atemtrakt, sei es, dass der Mechanismus darauf hindeutet, dass die beobachtete Wirkung einfach auf einer Zerstörung von Membranen durch die physikochemischen Eigenschaften (z.B. pH) der betrachteten Chemikalie beruht oder dass ein lokaler Metabolit beteiligt ist, sind weitere kinetische und dynamische Betrachtungen anzustellen.

Angesichts dessen, dass es bedeutsame quantitative Unterschiede in Deposition, Luftdurchströmung, Clearance-Raten und Schutzmechanismen zwischen Menschen und Tieren geben könnte und wenn es über diese Unsicherheit keine Daten gibt, erscheint es angemessen, davon auszugehen, dass Menschen hinsichtlich dieser Wirkungen im Atemtrakt empfindlicher reagieren können als Versuchstiere. In solchen Fällen sollten wie bei systemischen Wirkungen ein stoffspezifischer verbleibender Unsicherheitsfaktor oder ein Standardfaktor von 2,5 angesetzt werden.

Intraspeziesunterschiede

Menschen unterscheiden sich in ihrer Empfindlichkeit gegenüber einer toxischen Schädigung aufgrund einer Vielzahl biologischer Faktoren wie etwa genetischer Polymorphismen, die z.B. Toxikokinetik/Metabolismus beein-

flussen, sowie Alter, Geschlecht, Gesundheits- und Ernährungsstatus. Diese Unterschiede können das Ergebnis genetischer und/oder umweltbedingter Einflüsse sein. Die Intraspeziesvariabilität ist beim Menschen größer als bei den stärker ingezüchteten Versuchstierstämmen.

Wenn der Dosisdeskriptor (z.B. N(L)OAEL, Benchmarkdosis usw.) aus einem Tierversuch abgeleitet wurde, sind Intraspeziesvariabilität/-unterschiede bereits in einem gewissen Maß in den Dosisdeskriptor eingegangen. Im Idealfall sollte daher der Intraspeziesfaktor die *zusätzliche* Interspeziesvariabilität widerspiegeln, d.h. den Unterschied zwischen der Variabilität in der menschlichen Bevölkerung und der Variabilität in der Versuchstierpopulation. Die Variabilität innerhalb der Versuchstiere wird allerdings als gering betrachtet und ist darüber hinaus schwer zu quantifizieren. Aus diesem Grund sind die unten vorgeschlagenen Extrapolationsfaktoren nicht um die Variation bei Versuchstieren korrigiert.

Um in jedem Fall immer auch die empfindlichste Person, die gegenüber irgendeiner Chemikalie exponiert wird, zu schützen, wären sehr hohe Standardextrapolationsfaktoren erforderlich. Das ist naturgemäß nicht praktikabel, und man geht für gewöhnlich davon aus, dass ein Standardextrapolationsfaktor von 10 ausreicht, den größeren Teil der Bevölkerung einschließlich z.B. Kindern und Älteren zu schützen. Bei Schwellenwerteffekten stellt dieser Faktor von 10 den Standardwert dar, wenn es um die Exposition der Allgemeinbevölkerung geht. Bekanntermaßen bestehen zwischen Kindern (vor allem bei Babys in den ersten 6 Monaten) und Erwachsenen toxikokinetische und (besonders bei unterschiedlichen Entwicklungsstadien) toxikodynamische Unterschiede. Diese Unterschiede können zu einer geringeren oder höheren Empfindlichkeit von Kindern gegenüber den toxischen Wirkungen eines Stoffs führen. Ein höherer Intraspeziesfaktor für Kinder (USEPA, 1996, empfiehlt Werte von 10 bis 100 bei der Bewertung der Sicherheit von Pestiziden in Lebensmitteln) sollte dann in Betracht gezogen werden, wenn beide der folgenden Kriterien erfüllt sind:

- Es bestehen Hinweise, z.B. aus Studien an adulten Tieren, epidemiologischen Studien, *In-vitro*-Untersuchungen und/oder SAR (Structure activity relationships: Struktur-Wirkungs-Beziehungen), auf Wirkungen auf Organsysteme und –funktionen, die während der Entwicklung oder der Reifung in frühen Lebensabschnitten besonders empfindlich sind (insbesondere das Nervensystem, die Fortpflanzung sowie endokrines und Immunsystem, aber auch Stoffwechselwege), und
- es bestehen Datenlücken über derartige Wirkungen bei Jungtieren.

Diese Argumentationslinie und die Kriterien gelten natürlich ebenso für das ungeborene Kind, d.h. für schwangere Frauen.

Bei Beschäftigten mit Exposition am Arbeitsplatz ist in der Standardvorgehensweise für Schwellenwerteffekte ein Extrapolationsfaktor von 5 zu verwenden, der dadurch begründet wird, dass diese Subpopulation weder die ganz Jungen noch die ganz Alten oder die sehr Kranken umfasst.

Lokale Wirkungen

Daten über Intraspeziesvariabilität für lokale (konzentrationsabhängige) Wirkungen sind äußerst rar, daher wird nicht der Versuch unternommen, die Standardwerte für die Intraspeziesextrapolation, die für systemische Wirkungen verwendet werden, weiter anzupassen.

Für lokale Wirkungen sind daher als Extrapolationsfaktoren für Intraspeziesunterschiede dieselben Faktoren anzuwenden, die weiter oben für systemische Wirkungen vorgeschlagen wurden.

Es ist zu beachten, dass, wie im Falle der Interspeziesextrapolationsfaktoren, relevante substanzspezifische Daten zur Intraspeziesvariabilität in jedem Fall herangezogen werden sollten, um die Standardfaktoren anzupassen oder zu ersetzen (siehe z.B. WHO/IPCS, 2005).

Unterschiede in der Dauer der Exposition

Unterschiede in der Dauer der Exposition im Experiment und bei der Bevölkerung in dem betrachteten Szenario sind unter Beachtung folgender Punkte zu berücksichtigen: a) im Allgemeinen sinkt der NOAEL im Experiment mit zunehmender Dauer der Expositionszeit, und b) können bei zunehmender Expositionszeit andere, gravierendere adverse Wirkungen auftreten. Um den vorsichtigsten DNEL für die Toxizität bei wiederholter Verabreichung zu erhalten, stellt somit die chronische Exposition einen "Worst-Case" dar. Sofern eine geeignete chronische Toxizitätsstudie vorliegt, ist die der bevorzugte Ausgangspunkt, und es ist kein Extrapolationsfaktor für die Expositionsdauer erforderlich. Liegt nur eine subakute oder subchronische Studie vor, sind als Standardverfahren die folgenden Standardextrapolationsfaktoren anzuwenden (TABELLE R. 8-5):

Table 5: R. 8-5 Faktoren zur Extrapolation der Expositionsdauer

Dauer	Standardextrapolationsfaktor
subchronisch zu chronisch	2
subakut zu chronisch	6
subakut zu subchronisch	3

"subchronisch" bedeutet für gewöhnlich eine 90-Tages-Studie

"subakut" bedeutet für gewöhnlich eine 28-Tages-Studie

"chronisch" bedeutet für gewöhnlich eine 1½- bis 2-Jahres-Studie (bei Nagern)

Diese Standardextrapolationsfaktoren sollten für systemische Wirkungen herangezogen werden und, im Falle von inhalativen Toxizitätstests, für lokale Gewebeschäden im Atemtrakt (siehe dazu z.B. die experimentellen Hinweise in Kalberlah et al. (2002)).

Vorzuziehen sind jedoch stoffspezifische Daten und sollten, so verfügbar, herangezogen werden, um nach oben oder unten von den Standardwerten abzuweichen.

- Ein *niedrigerer* Faktor (Minimum 1) kann zum Beispiel verwendet werden, wenn es besondere Anhaltspunkte dafür gibt, dass die Häufigkeit oder die Schwere der adversen Wirkungen nicht mit zunehmender Expositionsdauer zunimmt. Dies trifft auf die meisten lokalen dermalen Wirkungen zu, aber auch bei bestimmten lokalen Wirkungen im Atemtrakt, bei denen kein merklicher Unterschied zwischen den N(L)OAEC für akute und subakute inhalative Exposition besteht (die Wirkungen können dann als konzentrations- anstatt dosisabhängig angesehen werden).
- Ein *höherer* Faktor kann zum Beispiel angebracht sein, wenn es Hinweise auf mögliche schwere chronische Wirkungen gibt, die möglicherweise in einer Kurzzeitstudie nicht erkannt werden können.

z.B. in Fällen, in denen *In-vitro*- oder QSAR-Daten derartige Wirkungen andeuten.

- Ein *höherer* Faktor kann auch dann angebracht sein, wenn es Hinweis auf eine mögliche Akkumulation gibt.
Relevant ist dies z.B. bei lipophilen Stoffen, in diesem Fall muss die Datenbasis Angaben zur Eliminationsrate enthalten, um Rückschlüsse auf das Akkumulationspotential zu ziehen. Ist eine Akkumulation wahrscheinlich, muss die Toxizitätsstudie genügend lang sein, um die Akkumulationsphase abzudecken (z.B. bis zum Erreichen einer Steady-state-Konzentration). Ist die Datenlage zu diesen Gesichtspunkten begrenzt, muss der Risikobewerter berücksichtigen, ob die Datenbasis unzureichend ist und in welchem Maße dieser Mangel an Daten sich auf den Extrapolationsfaktor auswirken sollte. Im Falle einer Inhalation von Partikeln mit sehr geringer Löslichkeit kommt es mit der Zeit zu einer Akkumulation im Lungengewebe, die nach Langzeitexposition zu einer weiteren Zunahme der Toxizität führen kann (Morrow, 1992).

Dosis-Wirkungs-Beziehung

Hinsichtlich der Dosis-Wirkungs-Beziehung sollten die Unsicherheiten in den Dosisdeskriptoren (NOAEL, Benchmarkdosis...) als Stellvertreter für den wahren NAEL (No Adverse Effect Level) und der Extrapolation vom LOAEL auf den NAEL (wenn nur ein LOAEL vorliegt oder dieser als besser geeigneter Startpunkt angesehen wird) betrachtet werden.

Die Höhe des Extrapolationsfaktors sollte die Abstände der Dosishöhen im Experiment (in heutigen Studien im Allgemeinen 2 – 4fach) sowie Verlauf

und Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve berücksichtigen, außerdem Ausmaß und Schwere der Wirkung beim LOAEL.

Wenn ein LOAEL als Startpunkt für die Berechnung des DNEL dient, wird vorgeschlagen, einen Extrapolationsfaktor zwischen 3 (als Minimum/Mehrzahl der Fälle) und 10 (als Maximum/besondere Fälle) zu verwenden. Wenn möglich, ist jedoch der Ansatz mit Benchmarkdosis (BMD) einer LOAEL-NAEL-Extrapolation vorzuziehen (siehe Abschnitt R.8.2).

Eine BMD berechnet als unterer Vertrauensbereich der Dosis, die eine Reaktion von 5 % hervorruft (BMD5) ist als im Mittel vergleichbar mit einem NOAEL vorgeschlagen worden (WHO, 2000). Wenn andere BMD-Indikatoren wie z.B. BMD10 verwendet werden, sollte von Fall zu Fall entschieden werden, ob ein zusätzlicher Dosis-Wirkungs-Extrapolationsfaktor erforderlich ist.

Ist der Startpunkt für die Berechnung des DNEL ein NOAEL, ist der Standardextrapolationsfaktor als Standardvorgabe 1. Ein höherer Faktor kann in besonderen Fällen verwendet werden:

- Eine flache Dosis-Wirkungs-Kurve führt zu Unsicherheiten im Schätzwert für den NOAEL
- Außergewöhnliche Fälle schwerwiegender Wirkungen (z.B. irreversible Wirkungen, schwere Fehlbildungen, Letalität bei Föten oder Nachkommen) bei Dosen wenig über dem NOAEL auftreten (d.h. beim LOAEL) – dies geht mit einer sehr steilen Dosis-Wirkungs-Kurve einher
- Schlechte Qualität der Studie, aus der der NOAEL abgeleitet wurde (z.B. geringe Tierzahlen und inkonsistente Dosisabstände) führt ebenfalls zu Unsicherheiten im Schätzwert für den NOAEL
- Andere Bedenken hinsichtlich des abgeleiteten NOAEL; z.B. für Sensibilisierung (wie sicher ist der identifizierte NOAEL?) und Kanzerogenität (Ist die Wirkungsweise für ein vermutetes Schwellenwertkanzerogen gut verstanden?)

Es ist schwierig, für solche speziellen Situationen eine genaue Anleitung für die Höhe des Extrapolationsfaktors zu geben. Diese sollten in einer Einzelfallbetrachtung ermittelt werden. Der Registrant kann sich auch dafür entscheiden, diese Punkte qualitativ zu diskutieren.

In manchen Fällen kann weder ein NOAEL noch ein LOAEL identifiziert werden; dies kann z.B. der Fall sein, die akute Toxizität anhand von LD50- oder LC50-Werten bewertet wird. In solchen Fällen, in denen Dosen mit letaler Wirkung für die Berechnung des DNEL verwendet werden, sollten viel höhere Extrapolationsfaktoren angewendet werden, siehe ANHANG R.8-8.

Qualität der gesamten Datengrundlage

Ein Extrapolationsfaktor für die Qualität der gesamten Datengrundlage sollte im begründeten Fall angewendet werden, um mögliche verbleibende Unsicherheiten des abgeleiteten DNEL auszugleichen.

Erstens sollte die Evaluation der gesamten toxikologischen Datengrundlage eine Einschätzung beinhalten, ob die verfügbaren Informationen als Ganzes den Datenanforderungen gemäß Tonnageband entsprechen, die nach REACH-Anforderungen zu erfüllen sind oder ob Datenlücken bestehen (Vollständigkeit der Datengrundlage).

Um Mängel im verfügbaren Datensatz zu berücksichtigen und deren Umfang zu erkennen, sollte der Risikobewerter berücksichtigen, welche Daten fehlen und welche vorhanden sind. Gibt es Defizite in den Toxizitätsstudien, die als kritisch im Hinblick auf zweckdienliche Angaben zur Ableitung des Startwerts angesehen werden, sollten die wissenschaftlichen Unsicherheiten in der Ableitung des Startwerts mit besonders großer Vorsicht betrachtet werden. Weiterhin sollte der Risikobewerter, um Datenlücken und Defizite im verfügbaren Datensatz zu bewerten und deren Ausmaß auszumachen, die Art und Weise der Wirkung berücksichtigen, die in den jeweiligen Organsystemen, Endpunkten und auch in unterschiedlichen Entwicklungsphasen zu verzeichnen ist.

Besondere Berücksichtigung sollten auch „alternative“ Daten erfahren, also z.B. *In-vitro*-Daten, (Q)SAR, Read-Across und chemische Kategorien. Die Anwendung alternativer Daten wird von REACH befördert und der Vorzug vor zusätzlichen Tierstudien gegeben, sofern dies als begründet angesehen wird. Die Verwendung dieser Daten in quantitativer Hinsicht (sofern überhaupt möglich) könnte jedoch, was den abgeleiteten Dosisdeskriptor betrifft, mit zusätzlichen Unsicherheiten verbunden sein. Diese sollte berücksichtigt werden.

Zweitens sollten die Daten zur Gefährdung (Hazard) auf Vertrauenswürdigkeit (Reliability) und Konsistenz zwischen den unterschiedlichen Studien und Endpunkten geprüft werden, wobei die Qualität der Untersuchungsmethode, Umfang und Power des Studiendesigns, biologische Plausibilität, Dosis-Wirkungs-Beziehungen und statistische Assoziationen (Eignung der Datengrundlage) zu berücksichtigen sind.

Ein Aspekt der Eignung ist die Verlässlichkeit (Reliability). Insbesondere für die Qualität des verwendeten Dosisdeskriptors (z.B. N(L)OAEL, BMDL) wird empfohlen, Fragen zu berücksichtigen wie die der statistischen Power der Studie, Veränderungen gegenüber den Kontrollwerten zu erfassen, und der Steigung der Dosis-Wirkungs-Kurve. Diese Gesichtspunkte sind bei den Extrapolationsfaktoren zur Dosis-Wirkungs-Beziehung zu behandeln (siehe oben).

Der andere Aspekt der Eignung ist die Konsistenz. Evidenz-basierte Bewertungsansätze („Weight of evidence approach“) sollten herangezogen werden, wenn die Konsistenz der gesamten Datengrundlage und insbesondere des Startwerts (z.B. N(L)OAEL, BMDL), der zur Risikocharakterisierung erör-

tert wird, beurteilt wird. Dieser Ansatz erfordert eine kritische Beurteilung des gesamten Satzes verfügbarer Daten im Hinblick auf Konsistenz und biologische Plausibilität. Potenziell relevante Studien sollten hinsichtlich ihrer Qualität bewertet und Studien mit hoher Qualität mehr Gewicht als solchen mit niedrigerer Qualität eingeräumt werden. Liegen sowohl epidemiologische als auch experimentelle Daten vor, sollte geprüft werden, inwieweit ähnliche Wirkungen bei Menschen und Versuchstieren beobachtet werden. Sind Mechanismus oder Wirkungsweise gut charakterisiert, werden diese Daten zur Beurteilung der bei Menschen bzw. Versuchstieren beobachteten Wirkungen herangezogen.

Der Standardextrapolationsfaktor, der bei guter/Standardqualität der Datenbasis unter Berücksichtigung von Vollständigkeit, Konsistenz und Standardanforderungen anzusetzen ist, beträgt 1. Ein höherer Faktor sollte, wenn erforderlich, angesetzt werden und in einer Einzelfallbetrachtung begründet werden.

Endpunktspezifische Fragen der Extrapolationsfaktoren

ANHANG R. 8-8 bis ANHANG R. 8-12 geben weitere Leitlinien zur endpunktspezifischen Anwendung von Extrapolationsfaktoren für akute Toxizität, reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung und Reproduktionstoxizität.

R.8-4.3.2. Verwendung von PBPK-Modellen zur Ableitung von Extrapolationsfaktoren

Bereits in der Einleitung zu Abschnitt R.8.4.3 wurde darauf hingewiesen, dass die Höhe der unterschiedlichen Extrapolationsfaktoren möglichst auf stoffspezifischen Daten beruhen sollte. Ein Weg, solche stoffspezifischen Extrapolationsfaktoren zu erhalten, führt über physiologisch-basierte pharmakokinetische (PBPK-) Modelle, die auch bei der Pfad-zu-Pfad-Übertragung von großem Wert sein können.

Ein PBPK-Modell ist ein eigenständiges konstruktives mathematisches Modell, welches die Gewebe und Organe des Körpers beinhaltet, die jeweils durchströmt und über das Blutgefäßsystem miteinander verbunden sind. Das grundsätzliche Anwendungsgebiet von PBPK-Modellen liegt in der Vorhersage der Konzentration des Ausgangsstoffs oder seines reaktiven Metaboliten im Zielgewebe (*target tissue dose*). Die Berücksichtigung der Dosis des toxischen Anteils einer Chemikalie im Zielgewebe liefert für die Risikoberechnungen im Hinblick auf den beobachteten toxischen Effekt eine bessere Basis als die externe oder die zugeführte Expositionskonzentration des Ausgangsstoffs.

Die Vorhersage der Dosis im Zielgewebe bei unterschiedlichen Expositionsszenarien, -pfaden, -dosen und Spezies kann helfen, die Unsicherheiten zu vermindern, die mit der herkömmlichen Extrapolation verbunden sind. Die mechanistische und biologische Plausibilität der Modelle liefert dabei die Grundlage dafür, dass solchen Extrapolationen größeres Vertrauen entgegengebracht wird.

Die Komplexität und Anforderungen an die Datengrundlage führen jedoch in der Praxis dazu, dass solche PBPK-Modelle nur für einige wenige Stoffe einen realisierbaren Ansatz darstellen. Außerdem erfordert die Verwendung und Beurteilung dieser Modelle in der Risikoabschätzung und für Entscheidungsfindungen eine besondere Fachkompetenz. Leitlinien, wie die unterschiedlichen Extrapolationsprozesse, die bei der Risikoabschätzung beteiligt sind, mithilfe von PBPK-Modellen vorgenommen werden können, werden in ANHANG R. 8-4 gegeben.

R.8-4.3.3. **Gesamtextrapulationsfaktor und dessen Anwendung auf den richtigen Startwert**

Der Gesamtextrapulationsfaktor ergibt sich durch einfache Multiplikation der Einzelfaktoren, die in den vorgehenden Kapiteln diskutiert wurden. Dabei sollte darauf geachtet werden, dass bei der Multiplikation der Einzelfaktoren nicht einzelne Aspekte doppelt berücksichtigt werden.

Tabelle R. 8-6 gibt einen Überblick über die einzelnen Extrapolationsfaktoren, die bei Abwesenheit entsprechender stoffspezifischer Daten verwendet werden sollten.

Table 6: R. 8-6 Standardextrapolationsfaktoren

Extrapolationsfaktor – zur Berücksichtigung von Unterschieden in:		Standardwert für systemische Effekte	Standardwert für lokale Effekte
Interspezies	- Korrektur für Unterschiede der Stoffwechselrate pro kg KG - verbleibende Unterschiede	AS ^{a,u} 2,5	- 1 ^f 2,5 ^g
Intraspezies	- Arbeiter - Allgemeinbevölkerung	5 10 ^c	5 10 ^c
Expositionsdauer	- subakut zu subchronisch - subchronisch zu chronisch - subakut zu chronisch	3 2 6	3 ^h 2 ^h 6 ^h
Dosis-Wirkung	- Fragen, die die Verlässlichkeit der Dosis-Wirkung betreffen, inkl. LOAEL/NAEL-Extrapolation und Schwere des Effekts	1 ^u	1 ^u
Qualität der gesamten Datenbasis	- Fragen, die Vollständigkeit und Konsistenz der vorliegenden Daten betreffen	1 ^u	1 ^u
	- Fragen, die die Verlässlichkeit alternativer Daten betreffen	1 ^e	1 ^e

a AS = Faktor für allometrisches Scaling (siehe Tabelle R. 8-3)

b Vorsicht ist angebracht, wenn der Ausgangspunkt eine Inhalations- oder Verfütterungsstudie ist

c Deckt nicht in jedem Fall sehr kleine Kinder ab, siehe Text für Abweichungen vom Standard

d siehe Text für Abweichungen vom Standard

e Besondere Bewertung in Fall-zu-Fall-Betrachtung erforderlich

f bei Wirkungen auf Haut, Auge und Gastrointestinaltrakt infolge einfacher Zerstörung von Membranen

g bei Wirkungen auf Haut, Auge und Gastrointestinaltrakt infolge lokaler Metabolisierung; bei Wirkungen im Atemtrakt

h bei Wirkungen im Atemtrakt

Um endpunktspezifische DNEL(s) für die entsprechenden Expositionsprofile (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) abzuleiten, ist der Gesamtfaktor unmittelbar auf den oder die (wenn nötig) korrigierten

$$\text{Endpoint-specific DNEL} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{AF}_1 \times \text{AF}_2 \times \dots \times \text{AF}_n} = \frac{\text{NOAEL}_{\text{corr}}}{\text{Overall AF}}$$

Dosisdeskriptoren in folgender Weise anzuwenden:

Alle abgeleiteten endpunktspezifischen DNEL(s) für jeden Pfad sollten in jeweils einer Tabelle pro exponierter Bevölkerungsgruppe (siehe Tabelle R. 8-16 in ANHANG R. 8-1) zusammengefasst werden.

R.8-5. Schritt 3-2: Wenn möglich, Ableiten von DMEL(s) für Endpunkte ohne Schwellenwert

Wie in Abschnitt R.8.1.3 erwähnt, werden DMELs in einem Verfahren gemäß folgenden Schritten abgeleitet:

- a. Auswahl entsprechender Dosisdeskriptoren für den betrachteten Endpunkt
- b. Modifizieren, wenn nötig, der entsprechenden Dosisdeskriptoren in den richtigen Startwert.
- c. Anwenden, wenn nötig, von Extrapolationsfaktoren/Hoch-zu-Niedrig-Dosis-Risikoextrapolationsfaktoren¹² auf den richtigen Startwert, um endpunktspezifische DMEL(s) für die entsprechenden Expositionsprofile (Dauer, Häufigkeit, Pfad und exponierte Bevölkerung) zu erhalten. Der linearisierte Ansatz und der Ansatz des EFSA werden unten beschrieben, doch kann auch andere Ansätze, wenn sie begründet werden, verwendet werden.

R.8-5.1. Ableiten eines DMEL für eine Kanzerogen ohne Schwellenwert, mit adäquaten Daten zur Kanzerogenität beim Menschen

<Platzhalter: Weitere Leitlinien sind in Entwicklung.>

¹² Der Ausdruck „Assessment factor“ wird (im Englischen, a.d.Ü) verwendet, da er einen neutralen Begriff darstellt. Dieser Faktor kann aber im DMEL-Ansatz auch als „Korrekturfaktor“ und „Unsicherheitsfaktor“ betrachtet werden.

R.8-5.2. Ableiten eines DMEL für ein Kanzerogen ohne Schwellenwert, mit adäquaten Daten zur Kanzerogenität bei Versuchstieren

Im Wesentlichen kann zwei semiquantitativen Ansätzen der Risikoabschätzung gefolgt werden: Einer, der linearisierte Ansatz, führt im Wesentlichen zu DMEL-Werten, die Expositionshöhen entsprechen, bei denen die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkungen (abgeschätzt als Lebenszeit-Krebsrisiko) vermieden werden, genügend hoch ist und dementsprechend geringe Bedenken bestehen. Der andere Ansatz, als „Large Assessment Factor Approach“ bezeichnet, ist formal ähnlich wie der Ansatz mit Gesamtextrapolationsfaktor, der beim Ableiten von DNELs für Schwellenwirkungen verwendet wird, und führt zu DMEL-werten, die Expositionshöhen entsprechen, bei denen die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkungen (Krebs) vermieden werden, genügend hoch ist und dementsprechend unter dem Gesichtspunkt des Gesundheitswesens geringe Bedenken bestehen (EFSA, 2005).

Beide Ansätze beruhen auf ähnlichen Grundelementen der Risikoextrapolation und -evaluation und verwenden als Dosisdeskriptoren entweder T25, BMD10 oder BMDL10. Eine Beschreibung dieser Dosisdeskriptoren, ihrer Ableitung und Unterschiede findet sich in ANHANG R. 8-6.

Aufgrund von unterschiedlichen Sichtweisen der Unsicherheiten in der Risikoabschätzung und -bewertung und unterschiedlichen Ansätzen in der Risikokommunikation kann es Präferenzen geben, einem der beiden Ansätze und einem der Dosisdeskriptoren den Vorzug zu geben.

In ANHANG R. 8-7 sind beide Ansätze und deren Ergebnisse Schritt für Schritt an einem hypothetischen Beispiel gegenübergestellt.

R.8-5.2.1. **Der linearisierte Ansatz**

Dieser Ansatz zur Ableitung eines DMEL geht in erster Linie von der Annahme einer linearen Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen Tumorentstehung und Exposition aus und ist im Faktor der *Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation* in Schritt c) berücksichtigt. Dieser vorsichtige Ansatz kann jedoch in der Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation durch eine andere Dosis-Wirkungs-Beziehung (entweder supra- oder sublinear) ersetzt werden, wenn es ausreichend Daten gibt, die dies stützen.

a) Auswählen eines relevanten Dosisdeskriptors, d. h. T25 und BMD(L)10

Als Standard-Dosisdeskriptor in Bezug auf die lineare Extrapolation sollte der T25 verwendet werden. Der lineare Ansatz wird dann verwendet, wenn es keine ausreichenden Informationen zur Wirkungsweise gibt oder die Daten zur Wirkungsweise dafür sprechen, dass die Dosis-Wirkungs-Kurve bei niedriger Dosis linear ist oder als solche betrachtet werden kann. Die BMD10, d.h. die Benchmarkdosis, die einer Reaktion bei 10 % entspricht, sollte in bestimmten Fällen zusätzlich zur T25 herangezogen werden, wenn

die Daten eine Modellierung zulassen. Somit wird auf der Basis der verfügbaren Daten eine Entscheidung getroffen, welcher Dosisdeskriptor verwendet werden soll. Beide Deskriptoren, ihre Ableitung, ein Vergleich und ihre Verwendung sind in ANHANG R. 8-6 beschrieben.

b) Anpassen, wenn nötig, des entsprechenden Dosisdeskriptors an den richtigen Startpunkt

In einigen wenigen Fällen sind Wirkungs- und Expositionsabschätzung hinsichtlich des Expositionspfads, der Einheiten und/oder der Größenangaben nicht unmittelbar miteinander vergleichbar. In solchen Fällen ist es erforderlich, den Dosisdeskriptor für die Wirkung ohne Schwellenwert in den richtigen Startwert (d.h. einen korrigierten T25, BMD10 und BMDL10) umzuwandeln. Dies betrifft die folgenden Fälle:

1. Wenn es für eine gegebene Humanexposition einen Dosisdeskriptor aus Tierversuchen für denselben Pfad gibt, aber für diesen bestimmten Expositionspfad bei der entsprechenden Expositionshöhe Unterschiede in der Bioverfügbarkeit zwischen Versuchstieren und Menschen bestehen.
2. Wenn es für einen gegebenen Expositionspfad beim Menschen keinen Dosisdeskriptor für denselben Pfad gibt (bei Versuchstieren oder Menschen).
3. Unterschiede in den Expositionsbedingungen bei Menschen und Versuchstieren.
4. Unterschiede zwischen dem Atemvolumen zwischen Versuchstieren (in Ruhe) und Menschen (mit leichter körperlicher Aktivität).
5. Unterschiede zwischen beruflicher und Lebenszeitexposition.

Korrekturen für die Fälle 1 – 4 werden in derselben Weise vorgenommen wie in Abschnitt R.8.4.2 für die Ableitung von DNEL beschrieben.

Ad 5.

Bei Kanzerogenen ohne Schwellenwert ist das Lebenszeitrisko für Verbraucher und Menschen mit indirekter Exposition über die Umwelt mit einer täglichen Exposition von 24 h (7 Tage die Woche) über 75 Jahre verknüpft. Diese Expositionsdauer wird als äquivalent angesehen zur Lebenszeitexposition in Tierversuchen über 1,5 – 2 Jahre, abhängig von Tierspezies und eingesetztem Tierstamm.

Für Beschäftigte mit beruflicher Exposition (Arbeiter) hingegen wird die Exposition mit 8 Stunden pro Tag, 5 Tage die Woche, 48 Wochen im Jahr für 40 Jahre angesetzt. Das beinhaltet, dass für Arbeiter ein Korrekturfaktor auf den Dosisdeskriptor angewendet werden sollte, der sich aus der Lebenszeitexposition der Versuchstiere ergibt. Als Standard wird für Studien mit oraler Verabreichung ein Faktor von 2,8 vorgeschlagen ($7/5 \times 52/48 \times 75/40$), während für Inhalationsstudien (die für gewöhnlich 6 Stunden pro

Tag, 5 Tage pro Woche dauern) ein Faktor von 1,5 ($6/8 \times 5/5 \times 52/48$) vorgeschlagen wird.

Diese Korrekturen gelten für systemische Tumoren und, bis zu einem gewissen Grad, auch für lokale Tumoren (d.h. Schritt 3 – 5).

Nach erfolgter Anpassung (falls erforderlich) sollten die korrigierten Startwerte für alle relevanten Dosisdeskriptoren für Endpunkte ohne Schwellenwert in einer Tabelle zusammengefasst werden, jeweils eine für jede exponierte Bevölkerungsgruppe (siehe Tabelle R. 8-15 in ANHANG R. 8-1).

c) Vom richtigen Startpunkt für jedes relevante Expositionsprofil einen DMEL ableiten, im Wesentlichen durch lineare Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation, sowie durch Anwendung von Extrapolationsfaktoren (falls erforderlich)

Extrapolationsfaktoren

Die folgenden Extrapolationsfaktoren werden berücksichtigt (wie bei der Ableitung von DNEL):

- Interspeziesunterschiede;
- Intraspeziesunterschiede;
- Unterschiede in der Expositionsdauer;
- Gesichtspunkte zur Dosis-Wirkungs-Beziehung;
- Qualität der gesamten Datengrundlage.

Diese Extrapolationsfaktoren sind, wenn nicht im Weiteren anders ausgeführt, in derselben Weise zu berücksichtigen, wie bei der Ableitung von DNEL in Abschnitt R.8.4.3.1 beschrieben.

Es ist zu beachten, dass jede relevante stoffspezifische Information zu jedem Extrapolationsfaktor herangezogen werden sollte, um den hier genannten Standortfaktor anzupassen oder zu ersetzen (siehe z.B. WHO/IPCS, 2005).

Interspeziesunterschiede

Bei systemischen Wirkungen ohne Schwellenwert ist lediglich ein Extrapolationsfaktor für Unterschiede in den Stoffwechselraten (allometrisches Scaling, AS) anzusetzen. Dieser Faktor wird jedoch nicht benötigt für Wirkungen ohne Schwellenwert:

- die lokal am Eintrittsort hervorgerufen werden, oder
- eine Inhalationsstudie als Startpunkt zur Ableitung eines DMEL in Luft für den Menschen dient.

Es sollte beachtet werden, dass die Notwendigkeit eines speziesspezifischen Faktors für allometrisches Scaling von der (ursprünglichen oder transformierten) Doseinheit abhängt und nicht vom (experimentellen) Verabreichungsweg. Daraus ergibt sich beispielsweise, dass ein Faktor für AS auch in chronischen Studien erforderlich wird, sobald die Konzentration (z.B. ppm im Futter) in eine Körperdosis ($\text{mg/kg} \cdot \text{d}$) umgerechnet wird, die dann für die Risikobewertung herangezogen wird.

Aus dem genannten ergibt sich, dass es hier, im Unterschied zu Schwellenwerteffekten, als Standardvorgabe keinen Extrapolationsfaktor für verbleibende Unsicherheit gibt, weder für systemische noch für lokale Wirkungen. Dies wird damit begründet, dass das lineare Modell, das zur Extrapolation von hohen auf niedrige Dosen über vier Größenordnungen (siehe den Teil unten zur *Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation*) verwendet wird, als ausreichend konservativ angesehen wird, um auch solche Unterschiede in der Interspeziesempfindlichkeit mit abzudecken.

Intraspeziesunterschiede

Anders als bei Schwellenwerteffekten ist bei diesem Extrapolationsschritt für Wirkungen ohne Schwellenwert kein Extrapolationsfaktor anzuwenden. Dies wird damit begründet, dass das lineare Modell, das zur Extrapolation von hohen auf niedrige Dosen über vier Größenordnungen (siehe den Teil unten zur *Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation*) verwendet wird, als ausreichend konservativ angesehen wird, um auch solche Unterschiede in der Interspeziesempfindlichkeit mit abzudecken.

Unterschiede in der Expositionsdauer

Anders als bei Schwellenwerteffekten ist bei diesem Extrapolationsschritt für Wirkungen ohne Schwellenwert kein Extrapolationsfaktor anzuwenden. Der Grund dafür ist, dass ein Korrekturfaktor für die Dauer der Exposition (und/oder der Beobachtungszeit) bereits zuvor bei der Ableitung des Dosisdeskriptors in Schritt a) vorgenommen wurde (siehe ANHANG R. 8-6). Falls die Exposition des Menschen allerdings nicht über die gesamte Lebenszeit oder in dieser Zeit bei weitem nicht kontinuierlich erfolgt, kann eine Korrektur des DMEL erforderlich sein, wie sie unter „zu Punkt 5“ von Schritt b) in diesem Ansatz beschrieben ist.

Gesichtspunkte zur Dosis-Wirkungs-Beziehung

Der Dosisdeskriptor für Wirkungen ohne Schwellenwert ist definitionsgemäß eine Dosishöhe, die eine beobachtbare und signifikante Wirkung repräsentiert. Diese Situation unterscheidet sich von der, die bei Schwellenwertwirkungen besteht, wo Dosisdeskriptoren, die tatsächliche Dosishöhe ohne Wirkung repräsentieren, abzuleiten sind und die unvermeidlich mit einer spezifischen Unsicherheit behaftet sind.

Unsicherheiten hinsichtlich des beobachtbaren Bereichs der Dosis-Wirkungs-Kurve für Wirkungen ohne Schwellenwert sind in ANHANG R. 8-6 für gentoxische Kanzerogene beschrieben. Die Dosisdeskriptoren T25, BMD10 und BMDL10 berücksichtigen in ihrer Abschätzung in dieser Reihen-

folge zunehmend diese Unsicherheit. Wie erwähnt wird der T25 bevorzugt, es sei denn, die Dosis-Wirkungs-Kurve zeigt einen ausgesprochen supra- oder sublinearen Verlauf. Einen separaten Extrapolationsfaktor, um dies zu berücksichtigen, gibt es nicht.

Ein weiterer Gesichtspunkt, der die Dosis-Wirkungs-Beziehung betrifft und der insbesondere für Wirkungen ohne Schwellenwert relevant ist, ist der der Extrapolation von hohen auf niedrige Dosen. Dieser Punkt wird weiter unten getrennt behandelt.

Qualität der gesamten Datengrundlage

Ein Extrapolationsfaktor für die Qualität der Datenbasis insgesamt sollte, wenn es gerechtfertigt ist, herangezogen werden, um mögliche verbleibende Unsicherheiten des abgeleiteten DMEL zu kompensieren.

Besondere Beachtung sollte dem Fall geschenkt werden, dass alternative Daten verwendet werden, z.B. (Q)SAR, „Read across“ oder chemische Kategorien oder auch subchronische Studien, um Surrogat-Dosisdeskriptoren abzuleiten (siehe ABSCHNITT R.8.5.3). Der Fall, dass keine stoffspezifischen Daten zur Kanzerogenität vorliegen, wird recht häufig vorkommen, auch deshalb, weil die Verwendung alternativer Daten von REACH befördert und gegenüber zusätzlichen Tierversuchen bevorzugt wird.

Die Verwendung solcher Daten in semi-quantitativer Hinsicht (in Fällen, in denen dies möglich erscheint) könnte jedoch mit einer zusätzlichen Unsicherheit der abgeleiteten Dosisdeskriptoren behaftet sein. Dies sollte zwar berücksichtigt werden, doch gibt es dafür kein Standardverfahren, sodass einer Expertenbewertung hier eine entscheidende Bedeutung zukommt.

Der Standardextrapolationsfaktor, der bei guter/Standardqualität der Datenbasis unter Berücksichtigung von Vollständigkeit und Konsistenz anzusetzen ist, beträgt 1. Ein höherer Faktor sollte in einer Einzelfallbetrachtung begründet werden, wenn die Daten nicht genannten Anforderungen entsprechen.

Extrapolationsfaktor zu Extrapolation von hohem zu niedrigem Risiko

Die vorherigen Schritte (Korrektur des Startwerts und Anwendung von Extrapolationsfaktoren) haben zu entsprechenden Tages-Humanäquivalentdosen für Lebenszeitexposition HT25 („Human T25“) oder auch HBMD10 („Human BMD10“) geführt, für die angenommen wird, dass sie eine tägliche Exposition des Menschen verkörpern, die mit einer Tumorzinzidenz von 25 % bzw. 10 % einhergeht. Diese Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation hat den Zweck, zu einem DMEL zu gelangen, d.h. einer Expositionshöhe, von der man annimmt, dass sie einer Risikohöhe entspricht, bei der die Wahrscheinlichkeit, dass Wirkungen (Krebs) vermieden werden, ausreichend hoch ist und die Bedenken sehr gering sind, wobei die Tatsache berücksichtigt wird, dass für Kanzerogene ohne Schwellenwert eine Dosis ohne jegliches verbleibendes Krebsrisiko nicht ausgemacht werden kann.

Diese Risikohöhe von sehr geringem Belang muss auf politischer Ebene festgelegt werden. Zwar gibt es kein EU-Recht, dass solche „tolerablen“ Ri-

siken für Kanzerogene in der Gesellschaft festlegt, doch wurden Krebsrisikohöhen in unterschiedlichem Zusammenhang festgesetzt und verwendet (Siehe ANHANG R. 8-14 für verschiedene Werte, die bereits früher inner- und außerhalb der EU herangezogen wurden). Vor diesem Hintergrund könnten Krebsrisiken von 10^{-5} bis 10^{-6} als empfohlene tolerable Risiken angesehen werden, wenn DMELs für Beschäftigte bzw. die Allgemeinbevölkerung festgelegt werden.

Wie wird dieser DMEL abgeleitet?

Wie sollte diese Extrapolation von im Allgemeinen hohen Dosen, die mit hohen Krebsrisiken (d.h. 25 oder 10 %) assoziiert sind, auf die niedrigen Dosen einer Humanexposition erfolgen, die mit dieser Risikohöhe von sehr geringem Belang assoziiert sind?

Die Ermittlung von Dosen, die mit diesen niedrigen Risiken verbunden sind, und zwar in quantitativer Hinsicht, ist nicht möglich, da diese weder experimentell noch durch epidemiologische Studien nachgewiesen werden können. Für diese Zwecke sind mathematische Modelle entwickelt worden, um Risiken, die bei hohen Dosen, die im Allgemeinen in Kanzerogenitätsstudien an Versuchstieren eingesetzt (oder am Arbeitsplatz beobachtet) werden, in Risiken umzurechnen, die mit wesentlich niedrigeren Expositionshöhen assoziiert sind, die normalerweise beim Menschen auftreten. Wegen der geringen Anzahl an Dosen, die experimentell untersucht werden – meist nur 2 oder – ergeben fast alle Datensätze eine vergleichbar gute Anpassung an diese unterschiedlichen mathematischen Modelle, während sich bei der Berechnung im Niedrigdosisbereich wegen der unterschiedlichen theoretischen Annahmen Unterschiede um mehrere Größenordnungen ergeben können.

Diese Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation erfolgt heute im Allgemeinen in zwei Schritten; der Ermittlung der Dosis-Wirkungs-Kurve für den fraglichen Tumor im beobachtbaren Bereich, um einen Dosisdeskriptor zu erhalten, der dann als Startpunkt für die Extrapolation in den Bereich niedrigerer Dosen dient.

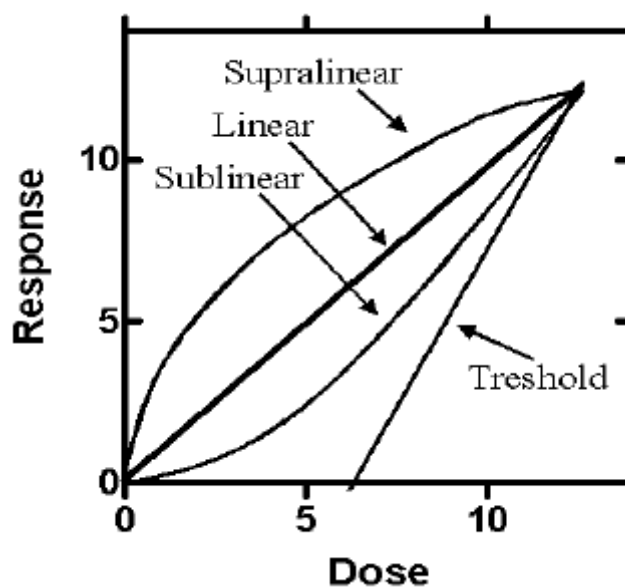
Der Standardansatz verschiedener regulatorischer Behörden besteht darin, im Sinne eines vorsorglichen Ansatzes bis zu einer festgesetzten Risikohöhe von sehr geringem Belang oder der tatsächlichen Humanexposition eine gerade Linie zu verlängern, um das damit verbundene Risiko abzuschätzen¹³.

¹³ Von regulatorischen Behörden in Europa und den USA sind drei verschiedene Methoden verwendet oder vorgeschlagen worden. Das „Linearised Multistage Model“ (LMS) wurde früher von der US EPA (1986) sehr häufig verwendet. Die „LED10-Methode“ wurde von der US EPA später vorgeschlagen, und die „T25-Methode“ wurde in Europa verwendet (Sanner et al., 2001). Die Ergebnisse, die mit diesen Extrapolationsverfahren erhalten werden, sind in den meisten Fällen praktisch nicht voneinander zu unterscheiden und viel kleiner als die, die für gewöhnlich beobachtet werden, wenn man unterschiedliche Tumoren oder Studien betrachtet. Es wird anerkannt, dass die lineare Extrapolation in einigen Fällen zu einer Überschätzung des Risikos bei niedrigen Dosen führen kann, doch erscheint dies vom Standpunkt des Vorsorgeprinzips her akzeptabel. Wenn die verfügbaren Daten auf eine Abweichung von der Linearität hinweisen, sollten diese berücksichtigt werden und zu einer Modifizierung des Standardansatzes führen. Es sollte beachtet werden, dass in den Fällen, in denen epidemiologische Daten hoher Qualität und Kanzerogenitätsstudien an Versuchstieren vorliegen, mit dem T25-Ansatz eine gute Übereinstimmung

Abweichungen vom Standardansatz mit Linearität

Im Allgemeinen ist für diesen Schritt der Wirkungsabschätzung kein Extrapolation notwendig. Wenn jedoch die vorliegenden Daten für den betrachteten Tumor starke Hinweise dafür liefern, dass eine lineare Extrapolation von der Höhe des Dosisdeskriptors zu einer (sehr) niedrigen Dosis nicht angemessen ist, und vielmehr darauf hinweisen, dass die berechneten Risiken die tatsächlichen eindeutig unter- oder überschätzen (d. h. die Daten entweder für eine supra- oder sublineare Dosis-Wirkungs-Beziehung für diesen Teil der Kurve sprechen; siehe Abbildung R- 8-4), kann eine quantitative oder qualitative Bewertung erfolgen oder es können z.B. biologisch begründete Modelle oder andere, nicht-lineare Modelle herangezogen werden, vorausgesetzt, dies wird durch die verfügbaren Daten ausreichend gestützt. Dies sollte auf Basis einer Einzelfallbetrachtung erfolgen und erfordert offenkundig eine Bewertung durch Experten.

Abbildung R. 8-4 Erläuterung der supra- und sublinearen Dosis-Wirkungs-Beziehung, auf die im Text Bezug genommen wurde, um die Unterscheidung von einer Dosis-Wirkungs-Kurve mit Schwellenwert.



Ableitung des DMEL

Der DMEL wird abgeleitet durch Anwenden der oben genannten Extrapolationsfaktoren und des Faktors für die Hoch-zu-Niedrigrisiko-Extrapolation auf den richtigen Startwert. Tabelle R. 8-7 gibt einen Überblick über die einzel-

mung zwischen der epidemiologischen Gefahrenabschätzung und der auf Basis der Versuchstierdaten festgestellt wurde (Sanner und Dybing, 2005).

nen Extrapolationsfaktoren, die in Abwesenheit entsprechender stoffspezifischer Daten für diesen Ansatz anzuwenden sind.

Table 7: R. 8-7 Faktoren des „linearisierten“ Ansatz zum Ableiten eines DMEL

Extrapolationsfaktor (AF _n)		Standardwert bei systemischen Tumoren
Interspezies	- Korrektur für Unterschiede in der Stoffwechselrate pro Körpergewicht - verbleibende Unterschiede	AS ^{a,b} 1
Intraspezies	- Allgemeinbevölkerung - Beschäftigte am Arbeitsplatz	1 1
Unterschiede in der Expositionsdauer	- Lebenszeitexposition	1 ^c
Qualität der gesamten Datengrundlage	- stoffspezifische Daten - fehlende Daten - andere	1 > 1 Einzelfallbewertung
Hoch-zu-Niedrigrisiko-Extrapolationsfaktor (HtLF)		Standardwert bei systemischen Tumoren
Hoch-zu-Niedrigrisiko-Extrapolation	Im Falle von z. B.: 10 ⁻⁵ -Risiko 10 ⁻⁶ -Risiko	Für T25; für BMD10 25.000; 10.000 250.000; 100.000

^a: AS = Faktor für allometrisches Scaling (siehe Tabelle R. 8-3)

^b Vorsicht ist angebracht, wenn der Ausgangspunkt eine Inhalations- oder Verfütterungsstudie ist

^c Bereits berücksichtigt in Schritt c (Ad 5.).

Es gibt zwei Sätze von Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolationsfaktoren (HtLF), je nachdem, ob der Startpunkt ein Krebsrisiko von 10 % oder 25 % repräsentiert. Außerdem hängt der HtLF davon ab, welches Krebsrisiko berechnet werden soll, wobei ein höherer Faktor zu einem niedrigeren Krebsrisiko führt (Referenz für den HtLF angeben).

Die Ableitung des DMEL (auf der Grundlage eines T25 als Startwert) für ein Krebsrisiko von z. B. 1 auf 100.000 Exponierte berechnet sich wie folgt:

$$\text{DMEL representing a } 10^{-5} \text{ risk} = \frac{T25_{\text{corr}}}{AF_1 \times \dots \times HtLF} = \frac{T25_{\text{corr}}}{AS \times 25.000}$$

Ein DMEL für dieselbe Risikohöhe auf Basis eines $\text{BMDL10}_{\text{corr}}$ wird in derselben Weise, aber mit einem HtLF von 10.000 errechnet. Mithilfe des „linearisierten“ Ansatzes können verschiedene DMEL-Werte berechnet werden, die unterschiedlichen Lebenszeitriskiken für Krebs entsprechen, z. B. einem Krebsrisiko von 1 auf 100.000 exponierte Personen (10^{-5}).

Zwar gibt es kein EU-Recht, dass „tolerable“ Risiken für Kanzerogene in der Gesellschaft festlegt, doch wurden Krebsrisikohöhen in unterschiedlichem Zusammenhang festgesetzt und verwendet (Siehe ANHANG R. 8-14 für verschiedene Werte, die bereits früher inner- und außerhalb der EU herangezogen wurden). Vor diesem Hintergrund könnten Krebsrisiken von 10^{-5} bis 10^{-6} als empfohlene tolerable Risiken angesehen werden, wenn DMELs für Beschäftigte bzw. die Allgemeinbevölkerung festgelegt werden.

Für Beschäftigte mit beruflicher Exposition sind die Anforderungen der Richtlinie über Karzinogene und Mutagene (2004/37/EC) einzuhalten. Dies erfordert die Einhaltung von Zielvorgaben zur Vermeidung der Exposition, den Ersatz von gefährlichen Chemikalien durch weniger gefährliche und, wenn dies technisch nicht möglich ist, die Minimierung der Exposition.

Alle DMEL(s) sollten jeweils für die exponierte Bevölkerung und den Expositionspfad in einer Tabelle zusammengestellt werden (siehe Tabelle R. 8-16 in ANHANG R. 8-1).

R.8-5.2.2. **Der „Large Assessment Factor“-Ansatz („EFSA“-Ansatz)**

Im vorherigen Abschnitt R.8.5.2.1 wurde der „linearisierte“ Ansatz beschrieben, d. h. die Ableitung eines DMEL, die eine Hoch-zu-Niedrigdosis-Extrapolation gemäß Schritt c) beinhaltet, die gemäß Standardvorgabe linear erfolgt. Ein anderer Ansatz, der verwendet werden könnte, um kanzerogene Risiken zu charakterisieren und zu bewerten, wurde kürzlich vom Wissenschaftliche Komitee (Scientific Committee) der Europäischen Lebensmittelbehörde EFSA (EFSA SC) formuliert, als dieser Leitlinien zum Umgang mit Risiken durch Verunreinigungen in Nahrungsmitteln vorgelegt hat (EFSA, 2005). Im Wesentlichen erfolgen hier die gleichen Schritte wie im „linearisierten“ Ansatz.

a) Auswählen eines relevanten Dosisdeskriptors, d. h. T25 und BMD(L)10

Dieser Ansatz bedient sich des BMDL10 als bevorzugter Dosisdeskriptor, weil der BMD-Ansatz der bevorzugte Ansatz des EFSA SC ist und dieser Wert den niedrigsten statistisch signifikanten Anstieg darstellt, der in den meisten Studien erfasst werden kann und der normalerweise mit wenig oder keiner Extrapolation über den Bereich der experimentellen Daten hinaus verbunden ist.

In Fällen, in denen die Dosis-Wirkungs-Daten zur Ableitung einer Abschätzung des BMD10 oder BMDL10 nicht ausreichen, empfiehlt das EFSA SC T25 als Referenzwert, da dieser leicht zu ermitteln ist und in der EU bereits verwendet wird.

Falls der BMDL10 um mehr als eine Größenordnung vom zugehörigen BMD10 abweicht, sollte der T25 als Dosisdeskriptor verwendet werden. Diese Deskriptoren, deren Ableitung, ein Vergleich und ihre Verwendung sind in ANHANG R. 8-6 beschrieben.

b) Anpassen, wenn nötig, des entsprechenden Dosisdeskriptors an den richtigen Startpunkt

Es sind, wenn nötig, dieselben Anpassungen vorzunehmen wie in Schritt b) für die Ableitung eines DMEL nach dem „linearisierten“ Ansatz beschrieben.

Nach dieser Anpassung, wenn nötig, aller wichtigsten Dosisdeskriptoren für Endpunkte ohne Schwellenwert sollten die korrigierten Startwerte in jeweils einer Tabelle pro exponierte Bevölkerung zusammengestellt werden (siehe Tabelle R. 8-15 in ANHANG R. 8-1).

c) Anwenden von Extrapolationsfaktoren auf den richtigen Startwert, um DMEL(s) für die entsprechenden Expositionsprofile zu erhalten (Pfad und exponierte Bevölkerung)

In diesem Ansatz werden die folgenden Extrapolationsfaktoren berücksichtigt, um zu einer Expositionshöhe zu gelangen, die einer niedrigen Priorität für Maßnahmen im Rahmen des Risikomanagements entspricht (EFSA, 2005):

- Inter- und Intraspeziesunterschiede
- die Art des kanzerogenen Prozesses (interindividuelle Humanvariabilität in der Regulation des Zellzyklus und der DNA-Reparatur)
- der Bezugspunkt der Dosis-Wirkungs-Kurve im Tierversuch ist kein NOAEL.

Inter- und Intraspeziesunterschiede

Der übliche Standardfaktor von 100 für nicht-gentoxische Substanzen stellt das Produkt zweier Faktoren von je 10 dar. Einer um Interspeziesunterschiede zu berücksichtigen, der andere die Variabilität beim Menschen (WHO, 1987 und 1994). Diese Faktoren von 10 berücksichtigen physiologische und Stoffwechselunterschiede und wären auch für Substanzen relevant, die sowohl gentoxisch als auch kanzerogen sind. Diese Standardfaktoren von 10 können verringert oder vergrößert werden, wenn entsprechende stoffspezifische Daten, wie etwa vom IPCS beschrieben, vorliegen (WHO/IPCS, 2005 und Webseite des IPCS <http://www.who.int/ipcs/en>).

Der Einfluss von Polymorphismen des Fremdstoffmetabolismus auf die Empfindlichkeit gegenüber Tumoren ist Gegenstand vieler Untersuchungen. Genetische Polymorphismen in einem Stoffwechselweg können zu einem mehr als 10fachen Unterschied in der internen Dosis des Stoffs führen, doch stellt dies einen seltenen Fall dar, der nur auftritt, wenn es sich um einen funktionalen Polymorphismus im Hauptweg der Elimination handelt (Dorene und Renwick, 2005). Die allgemeine Schlussfolgerung, die aus einer von Laboruntersuchungen und epidemiologischen Fall-Kontroll-Studien gezogen werden kann, ist die, dass genetische Variation bei Enzymen des Fremdstoffmetabolismus im Allgemeinen einen mäßigen Effekt auf das individuelle Krebsrisiko hat, dass mit einer Niedrigdosisexposition über die Umwelt einhergeht (Hirvonen et al., 1999; Taningher et al., 1999; Pavanello und Clanfero, 2000). Gestützt wird dies durch eine Meta-Analyse von Krebsrisiken in Fall-Kontroll-Studien, die für Bevölkerungsgruppen mit Genotypvarianten Odds Ratios von weniger als 2 ergaben (D'Errico et al., 1999).

Das EFSA SC nimmt an, dass dieselben physiologischen und metabolischen Unterschiede auch bei Stoffen zutreffen, die sowohl gentoxisch als auch kanzerogen sind; folglich wäre ein Unterschied zwischen dem Referenzwert und der Aufnahme beim Menschen von mindestens 100 ausreichend, um diese Inter- und Intraspeziesunterschiede abzudecken.

Es ist zu beachten, dass jede relevante stoff- oder stoffanalogspezifische Angabe zu diesen Extrapolationsfaktoren verwendet werden sollte, um die genannten Standardfaktoren anzupassen oder zu ersetzen.

Die Art des kanzerogenen Prozesses (interindividuelle Humanvariabilität in der Regulation des Zellzyklus und der DNA-Reparatur)

Die Wirkungsweise von Stoffen mit sowohl gentoxischer wie kanzerogener Wirkung beinhaltet irreversible Schritte wie die Fixierung von DNA-Schäden in permanente und vererbte Mutationen. Die Folgen dieser irreversiblen Schritte werden durch klonale Expansion einzelner mutierter Zellen, die Anhäufung genetischer Veränderungen und die Progression mutierter Zellen verstärkt.

Genetische Faktoren modulieren das individuelle Krebsrisiko, das mit der Exposition über die Umwelt einhergeht (Shiel und Harris, 2000). Die aus einer Exposition gegenüber exogenen oder endogenen gentoxischen Stoffen folgende Wahrscheinlichkeit für genetische Veränderungen an kritischen Zielen kann von der Wirksamkeit der Reparatur geschädigter DNA und der Kontrolle des Zellzyklus abhängen. Zu den Kandidaten für Gene, die das individuelle Krebsrisiko beeinflussen, indem sie einer Fixierung von DNA-Schäden in Mutationen entgegenwirken, zählen DNA-Reparaturgene, Immundefizienzgene und Gene, die Zellzyklus und Apoptose kontrollieren (Brennan, 2002).

In den letzten Jahren hat sich das Augenmerk auf einen möglichen Zusammenhang zwischen DNA-Reparatur und Krebsrisiko gerichtet (Mohrenweiser und Jones, 1998; Hu et al., 2002). Die Empfindlichkeit gegenüber Mutagenen zeigt bei eineiigen Zwillingen im Vergleich zu zweieiigen und Geschwis-

tern nur geringe Unterschiede, was auf eine genetische Basis der individuellen Empfindlichkeit gegenüber DNA-Schäden hinweist (Cloos et al., 1999; Tedeschi et al., 2004).

Die Mehrzahl der Untersuchungen zur Variation der DNA-Reparatur beim Menschen beinhaltet Vergleiche zwischen Krebspatienten und nicht an Krebs erkrankten Personen. Unterschiede könnten sich aus inhärenten Unterschieden der DNA-Reparatur innerhalb der menschlichen Bevölkerung ergeben, aber auch als Folge der Tumorentstehung auftreten. Im Sinne eines konservativen Bewertungsansatzes wird angenommen, dass die berichteten individuellen Unterschiede in der DNA-Reparatur innerhalb einer Population auftreten können, in der keine Krebsfälle vorliegen. Mohrenweiser (2004) hat unlängst Untersuchungen ausgewertet, in denen die DNA-Reparaturkapazität zwischen Krebspatienten und gesunden Kontrollpersonen verglichen wurde. Als Schlussfolgerung ergab sich, dass eine Verminderung der DNA-Reparaturkapazität um 25 – 30 % mit einem erhöhten Krebsrisiko in der Mehrzahl der Studien einherging, im Allgemeinen mit Odds Ratios im Bereich 3 – 6.

Auch Daten aus molekularepidemiologischen Studien sind mit einem Zusammenhang zwischen einigen Allelvarianten von DNA-Reparaturgenen und einem erhöhten Risiko für Lungen-, Brust- und Prostatakrebs konsistent (Goode et al., 2002).

Die meisten Gene, die eine Instabilität des Genoms verhindern, und die Gene, die die Zellteilung regulieren, sind in der menschlichen Bevölkerung polymorph, wobei Varianten mit niedriger Durchdringung häufig sind, die die Empfindlichkeit für Krebs beeinflussen könnten. Insbesondere Polymorphismen des TP53-Gens (das das Protein p53 bildet), *p21* und Cyclin D1 sind mit einer erhöhten Empfindlichkeit/schlechten Prognose für Brustkrebs (Powell et al., 2002), Blasenkrebs (Wang et al., 2002) und Lungenkrebs (Qiuling et al., 2003) in Verbindung gebracht worden, jeweils mit Odds Ratios von 2 – 3.

Nach *In-vitro*-Behandlung von Blutzellen gesunder Probanden mit gentoxischen Stoffen wurde eine Variation in der Reaktion im Bereich von etwa einer Größenordnung beobachtet (Gu et al., 1999), doch ist die Beteiligung individueller Allelvarianten von DNA-Reparaturgenen nur mäßig groß, weniger als der Faktor 2, obwohl der Einfluss von Polymorphismen mit niedriger Durchdringung theoretisch kaum nachweisbar sein kann (Mohrenweiser et al., 2003). Außerdem können Ernährung und Lebensweise die genetische Diversität überlagern, das Ausmaß der DNA-Schädigung verändern und zum individuellen DNA-Reparatur-Phänotyp beitragen (Collins, 2003; Palli et al., 2003; Wei et al., 2003). Die EFSA merkt an, dass die meisten dieser Untersuchungen *in vitro* durchgeführt wurden und die Relevanz für die Verhältnisse *in vivo* unklar bleiben.

Das EFSA SC hat den Schluss gezogen, dass ein Standardfaktor von 10 diesen Bereich der Unsicherheit abdeckt. Es ist zu beachten, dass jede relevante stoff- oder stoffanalogspezifische Angabe zu diesen Extrapolationsfaktoren verwendet werden sollte, um den genannten Standardfaktor anzupassen oder zu ersetzen.

Der Bezugspunkt der Dosis-Wirkungs-Kurve im Tierversuch ist kein NOAEL.

Wie oben diskutiert, sieht das EFSA SC den BMDL10 als am besten geeigneten Bezugswert an. Dieser Wert entspricht in der Dosis-Wirkungs-Kurve des Tierversuchs einer geringen, jedoch messbaren Reaktion und kann deshalb bei Stoffen, die sowohl gentoxisch als auch kanzerogen wirken, nicht als Ersatz für einen Schwellenwert betrachtet werden.

Zusätzliche Unsicherheit entsteht außerdem dadurch, dass die Dosis-Wirkungs-Beziehung unterhalb des Bezugswerts sowie die Dosis, bei deren Unterschreiten die Krebsinzidenz nicht mehr erhöht ist, nicht bekannt sind.

Das EFSA SC geht davon aus, dass ein Standardfaktor von 10 dieser Unsicherheit Rechnung trägt. Es ist zu beachten, dass jede relevante stoff- oder stoffanalogspezifische Angabe zu diesen Extrapolationsfaktoren verwendet werden sollte, um den genannten Standardfaktor anzupassen oder zu ersetzen.

Da der T25 weniger konservativ als der BMDL10 ist, ist dies zusätzlich zu berücksichtigen, wenn eine Expositionshöhe festgelegt wird, die einer niedrigen Priorität für Maßnahmen im Rahmen des Risikomanagements entspricht: In diesen Fällen ist ein zusätzlicher Faktor von 2,5 anzuwenden.

Diese unterschiedlichen Extrapolationsfaktoren können wie folgt zusammengefasst werden (Tabelle R. 8-8):

Table 8: R. 8-8 Standardextrapolationsfaktoren „Large Assessment Factor“-Ansatzes

Extrapolationsfaktor (AF)	Standardwert bei systemischen Tumoren
Interspezies	10
Intraspezies	10 5 ^a
Die Art des kanzerogenen Prozesses	10
Vergleichsbasis („BMD/T25 ist kein NOAEL“)	10

^a Nicht von der EFSA behandelt; ein Wert von 5 wird für Beschäftigte mit beruflicher Exposition vorgeschlagen.

Die Ableitung eines DMEL für die Allgemeinbevölkerung erfolgt nach diesem Ansatz ausgehend von einem BMDL10_{corr} wie folgt:

$$\text{DMEL} = \frac{\text{BMDL10}_{\text{corr}}}{\text{AF}_1 \times \text{AF}_2 \times \dots \times \text{AF}_n} = \frac{\text{BMDL10}_{\text{corr}}}{10.000}$$

Ein DMEL auf Basis des T25 wird in derselben Weise abgeleitet, nur beträgt der Gesamtextrapulationsfaktor dann $10.000 \times 2,5$. Es ist zu beachten, dass der Wert eines BMDL10 und somit BMDL10_{corr} merklich vom BMD10 abweichen kann, d.h. abhängig vom Vertrauensbereich der verfügbaren Daten merklich niedriger sein kann. Aus diesem Grund ist nicht klar, inwieweit die mit dem „linearisierten“ bzw. dem „Large Assessment Factor“-Ansatz abgeleiteten DMEL miteinander vergleichbar sind.

Alle DMEL(s) für die jeweilige exponierte Bevölkerung und Pfad sollten in einer Tabelle zusammengestellt werden (siehe Tabelle R. 8-16 in ANHANG R. 8-1).

R.8-5.2.3. Alternativen zum herkömmlichen Extrapolationsverfahren

PBPK-Modellierung ist eine Alternative zu den hier in ABSCHNITT R.8.5.2.1 und R.8.5.2.2 beschriebenen Ansätzen und kann für die Ableitung von DMEL eingesetzt werden, wenn entsprechende Daten in ausreichender Qualität zur Verfügung stehen. Nähere Einzelheiten, wie dies erfolgen kann, siehe ABSCHNITT R.8.4.3.2 und ANHANG R. 8-4.

R.8-5.3. Ableiten eines DMEL für Kanzerogene/Mutagene ohne Schwellenwert, ohne adäquate Daten zur Kanzerogenität

In einigen Fällen ist eine Risikocharakterisierung wie in den vorherigen Abschnitten beschrieben nicht möglich, und zwar dann, wenn Daten zur Kanzerogenität fehlen:

1. Die Teststrategie eröffnet die Möglichkeit, Substanzen mit mutagener Wirkung in somatischen Zellen als potenzielle gentoxische Kanzerogene zu betrachten, ohne eine Kanzerogenitätsstudie durchzuführen.
2. In einigen Fällen können Gruppen von Substanzen als einzelner Eintrag klassifiziert werden. Für die Zusammenfassung einer Gruppe von Substanzen gibt es oft gute Gründe, wobei die tatsächlichen Lebenszeit-Krebsrisiken der einzelnen Stoffe innerhalb der Gruppe Unterschiede aufweisen können. In solchen Fällen kann eine Risikocharakterisierung schwierig sein oder, ebenso, wenn vorliegende Daten zur Kanzerogenität nicht ausreichend oder schwierig zu bewerten sind:
3. Verfügbare Daten können von unzureichender Qualität sein.
4. Vorliegende Daten können aus gut durchgeführten Untersuchungen an transgenen Tieren stammen, von denen bekannt ist, dass sie eine größere Empfindlichkeit gegenüber kanzerogenen Stoffen aufweisen können.

In solchen Fällen können die folgenden Möglichkeiten zum Ableiten eines DMEL betrachtet werden:

- Read across
- Heranziehen subchronischer Studien
- Das Konzept der „Schwelle ohne toxikologische Besorgnis“ (Threshold of toxicological concern, TTC).

Read across

Daten zur Kanzerogenität können für Stoffe vorliegen, die eine klare enge strukturelle Ähnlichkeit mit dem zu bewertenden Stoff aufweisen. Diese Daten können mithilfe des so genannten „Read across“ dahingehend ausgewertet werden, einen Surrogat-Dosisdeskriptor für den zu bewertenden Stoff abzuleiten. Im Wesentlichen bestehen hier zwei Möglichkeiten: Nämlich, dass Daten zur Kanzerogenität verfügbar sind

- Nur für einen einzelnen Vertreter (Analogansatz),
- Für mehrere andere Vertreter (kategorischer Ansatz) ¹⁴

Im Idealfall bestünde die letzte Option mit verfügbaren Daten zu mehreren Vertretern der Stoffgruppe. In diesem Fall könnte der Wert des Surrogat-Dosisdeskriptors für den fraglichen Stoff durch eine Interpolation der Dosisdeskriptoren (für Kanzerogenität) für Vertreter mit vorliegenden Daten erhalten werden oder, falls das nicht möglich erscheint, durch eine angemessene Worst-Case-Annahme, z.B. des unteren 95 %-Vertrauensbereichs einer Verteilung der Werte vorliegender Dosisdeskriptoren.

Falls nur Daten für einen einzigen Vertreter der Stoffgruppe vorliegen, sollte klar begründet werden, warum und wie aus diesen Daten ein Wert für einen Surrogat-Dosisdeskriptor für den fraglichen Stoff abgeleitet werden kann. Kritisch ist dabei, auf welche Weise die Kategorie erstellt und strukturiert wird.

Wenn es Stoffe mit enger struktureller Verwandtschaft gibt, jedoch für keinen von diesen Daten zur Kanzerogenität vorliegen, besteht die Möglichkeit, eine andere der unten beschriebenen Möglichkeiten zu nutzen, wenn auch für diese Ansätze bisher gar keine abgestimmte Leitlinie existiert.

Verwendung subchronischer Studien

Gemäß diesem Ansatz kann eine Abschätzung des DMEL ersatzweise aus den vorliegenden Daten von Tierversuchen erfolgen: z.B. durch aus der minimalen toxischen Dosis in subchronischen Studien (wenn verfügbar, als

¹⁴ Wie eine Stoffkategorie für eine bestimmte chemische Struktur festgelegt wird, ist an anderer Stelle beschrieben (siehe Abschnitt R.6.2), ebenso, wie die Informationen zu anderen Vertretern dieser Kategorie für das C & L sowie die Dosis-Wirkungs-Beurteilung herangezogen werden sollte.

Surrogatwert für den Dosisdeskriptor) und mittels einen hohen Extrapolationsfaktors; weitere Hinweise finden sich bei Gold et al. (2003). Es ist zu betonen, dass dazu in jedem Fall eine Expertenbewertung vorzunehmen ist, weitere Entwicklungen erfolgt und Übereinkunft der Interessenvertreter über diesen Ansatz erzielt werden muss, bevor Leitlinien gegeben werden können.

Threshold of Toxicological Concern

Der Threshold of Toxicological Concern (TTC) ist eine Richtlinie, die sich auf die Möglichkeit bezieht, einen Schwellenwert für die Humanexposition aufzustellen, bei dessen Unterschreiten für jede von drei Strukturklassen bei Berücksichtigen einer in der Vergangenheit entwickelten umfangreichen Basis von Toxizitätsdaten (für den oralen Pfad) kein nennenswertes Risiko für die menschliche Gesundheit besteht. TTC-Werte sind daher nur bei oraler Aufnahme anwendbar.

Gegenwärtig wird das TTC-Konzept für regulatorische Zwecke der Risikobewertung von Aroma- und Nahrungsmittelzusatzstoffen verwendet¹⁵. Eine ausführlichere Beschreibung des TTC-Konzepts findet sich in Anhang R.7-1.

Offenkundig bedürfen alle Ansätze auf Basis des TTC-Konzepts oder der Daten subchronischer Studien weiterer (ständiger) Entwicklung und Übereinkunft, bevor Leitlinien gegeben werden können.

Transgene Tiere

Falls nur Daten von transgenen Tieren zur Verfügung stehen, können natürlich, wenn diese als geeignet angesehen werden, die oben beschriebenen Ansätze herangezogen werden. Stattdessen kann aber auch der Dosisdeskriptor aus diesen Studien an transgenen Tieren verwendet werden, um einen Surrogat-DMEL abzuleiten (indem derselbe Ansatz wie bei Dosisdeskriptoren mit nicht-transgenen Tieren verfolgt wird). Abweichungen vom letzteren, z.B. wegen einer vermutlich höheren Empfindlichkeit der verwendeten Tiere, sollten klar dokumentiert und begründet werden.

R.8–6. Schritt 3–3: Einen eher qualitativen Ansatz verfolgen, wenn kein Dosisdeskriptor für einen Endpunkt vorliegt

Wenn für einen bestimmten Endpunkt kein verlässlicher Dosisdeskriptor festgelegt werden kann, muss ein eher qualitativer Ansatz gewählt werden.

¹⁵ Das TTC-Konzept bildet die wissenschaftliche Basis des „Threshold of Regulation“ der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) für Materialien, die mit Lebensmitteln in Kontakt kommen (Federal Register, 1993) und wurde auch vom Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA) für dessen Bewertung von Aromastoffen übernommen (WHO, 1996). In seiner anfänglichen Analyse (für Aufnahme mit der Nahrung) kam die FDA zu dem Schluss, dass der festgelegte „Threshold of Regulation“ auch auf Kanzerogene anwendbar ist (Federal Register, 1993).

Dies kann der Fall sein bei akuter Toxizität, reizender/ätzender Wirkung, Sensibilisierung und Mutagenität/Kanzerogenität. Eine kurze Erläuterung, wann dies für die unterschiedlichen Endpunkte von Bedeutung sein kann, wird nachfolgend gegeben; ausführlichere Leitlinien zur qualitativen Risikocharakterisierung können in ANHANG R. 8-8 bis ANHANG R. 8-11 sowie in Abschnitt E.3.4 nachgeschlagen werden. Es ist zu beachten, dass u. U. nach wie vor DNEL/DMELs für andere Endpunkte oder Expositionspfade abgeleitet werden müssen. Dies wird in Abschnitt R.8.7 und in Teil E näher erläutert.

Eine qualitative Risikobewertung für **akute Toxizität** wird für Stoffe mit sehr hoher akuter Toxizität empfohlen (d.h. mit Kennzeichnung T oder T+ im gegenwärtigen C&L-System), unabhängig vom Expositionspfad, insbesondere dann, wenn auf Basis der vorhandenen Daten zur akuten Toxizität kein ausreichend verlässlicher DNEL festgelegt werden kann. Dies kann z. B. der Fall sein, wenn die Daten zur Letalität für einen anderen Expositionspfad erhalten wurden als den, der für die Humanexposition relevant ist (siehe auch ANHANG R. 8-8 und Abschnitt E.3.4). Für solche Stoffe gelten sehr strenge Risikomanagementmaßnahmen (RMM) und Umgangsvoraussetzungen (Operational Conditions, OC) (z.B. geschlossene Systeme etc.), um eine Kontrolle zu gewährleisten. In erster Linie sollen die RMM/OC sicherstellen, dass Spitzenkonzentrationen, die den Langzeit-DNEL überschreiten, nicht auftreten (siehe auch ANHANG R. 8-8 und Abschnitt E.3.4).

Wenn kein DNEL für reizende/ätzende Wirkung abgeleitet werden kann, ist ein mehr qualitativer Ansatz zur Bewertung und Kontrolle dieser Risiken angemessen. Dies kann dann der Fall sein, wenn lediglich folgende Angaben vorliegen: pH, *In-vitro*-Daten zur Haut- und Augenreizung/-verätzung, *In-vivo*-Daten ohne Dosis-Wirkungs-Beziehung oder QSAR/Read across. Aus solchen Daten können nur qualitative Angaben (ja/nein) und manchmal die reizende oder korrosive Potenz abgeleitet werden (ANHANG R. 8-9 und Abschnitt E.3.4).

Im Falle der **Hautsensibilisierung** sollte der erste Schritt stets in einem qualitativen Ansatz zur Abschätzung und Kontrolle der Risiken bestehen, das Festsetzen eines DNEL (sofern möglich) könnte dann dazu dienen, die verbleibende/übrige Wahrscheinlichkeit eines Risikos zu bewerten. Sofern verfügbar, können Daten zur Potenz zur qualitativen Risikocharakterisierung und für Empfehlungen zum geeigneten RMM und OC verwendet werden. Für eine Klassifizierung von sensibilisierenden Stoffen gemäß ihrer Potenz im LLNA, dem Maximierungstest am Meerschweinchen (GPMT) oder dem Bühler-Test liegen Vorschläge vor (siehe ANHANG R. 8-10). Im Falle des LLNA wird die Potenz anhand des ECC3-Werts eingestuft, und im Falle des GPMT sowie des Bühler-Tests anhand des Prozentsatzes positiv reagierender Versuchstiere in Verbindung mit der Konzentration der Testsubstanz (siehe ANHANG R. 8-11 und Abschnitt E.3.4).

Da es gegenwärtig keine verfügbare Methode zur Bestimmung der Schwelle und zur Ableitung eines DNEL für die **respiratorische Hypersensitivität** gibt, kann für diesen Endpunkt nur eine qualitative Risikobewertung vorgenommen werden. Es gibt sowohl aus Tierversuchen wie auch Humandaten Hinweise darauf, dass eine wirksame Sensibilisierung der Atemwege aus

dem Hautkontakt gegenüber dem chemischen Atemwegsallergen entstehen kann. Die Sichtweise, dass eine wirksame Prävention der Atemwegsensibilisierung sowohl einen geeigneten Schutz der Atemwege als auch der Haut erfordert, findet daher zunehmend Anklang. Der allgemeine Hinweis lautet daher, dass eine geeignete Strategie zur Minimierung des Risikos der Sensibilisierung durch chemische Allergene eine Betrachtung des Schutzes aller relevanten Expositionspfade erfordert (siehe ANHANG R. 8-11 und Abschnitt E.3.4).

Wenn für Kanzerogene und/oder Mutagene kein DNEL/DMEL abgeleitet werden kann, z.B. entweder wegen fehlender *In-vivo*-Daten oder fehlender quantitativer Dosisdeskriptoren aus *In-vivo*-Studien, muss eine eher qualitative Bewertung erfolgen.

Als Ergebnis dieses Schritts sollte eine qualitative Beschreibung der Schwere und Potenz dieser Wirkung erfolgen, einschließlich einer Einstufung und Kennzeichnung.

R.8-7. Schritt 4: Auswahl der dominierenden gesundheitlichen Wirkung(en)

Schritt 4: Auswahl der dominierenden gesundheitlichen Wirkung(en) und der zugehörigen DNEL/DMEL und/oder anderer qualitativer/semi-quantitativer Deskriptoren

R.8-7.1. Auswahl des kritischen DN(M)EL

Nach der Ableitung der endpunktspezifischen DN(M)ELs gemäß Schritt 3-1 bis 3-2, soweit erforderlich, sollten die dominierenden gesundheitlichen Wirkungen und die entsprechenden kritischen DN(M)EL für die relevanten Expositionen (d.h. die Kombinationen von Population/Pfad/Exposition) ausgewählt werden. Diese kritischen DN(M)EL(s), die für die Risikocharakterisierung verwendet werden, sollten die niedrigsten DN(M)EL für jedes Expositionsprofil darstellen. Dies kann der Tabelle R. 8-16 in ANHANG R. 8-1 entnommen werden, in der alle verfügbaren endpunktspezifischen DNEL(s)/DMEL(s) (ob auf Basis stoffspezifischer Daten, Read across zu einem oder mehreren Strukturanaloga oder anderer alternativer Daten) zusammengestellt sind. Man beachte, dass Bewertungen, die eine gleichzeitige Exposition über mehrere Pfade abdecken, voraussetzen, dass entsprechende DNELs für jeden Expositionspfad festgelegt werden (weitere Einzelheiten siehe Abschnitt E.3.5).

Grundsätzlich sollte Schritt 4 somit leicht und unkompliziert vorzunehmen sein, wenn endpunktspezifische DN(M)EL für die verschiedenen identifizierten Gefahren abgeleitet worden sind. Die niedrigsten DNEL oder DMEL können dann ausgewählt werden. Man beachte, dass es – abhängig von

den Expositionsprofilen – mehr als einen kritischen DN(M)EL geben kann (siehe [Abschnitt R.8.7.2](#)). Für die meisten Stoffe und Expositionsszenarien werden sich die kritischen DN(M)ELs auf wiederholte Exposition (d.h. DNEL_{Langzeit}; siehe [Abschnitt R.8.1.2](#)) und nicht auf eine Exposition über kurze Zeit (d. h. DNEL_{akut}; siehe [Abschnitt R.8.1.2](#)) beziehen.

In den Fällen, in denen jedoch eine Spitzenbelastung für ein bestimmtes Expositionsszenario nicht im Vorfeld ausgeschlossen werden kann, sollte die Bewertung **auch** eine spezielle Bewertung der „akuten“ Exposition beinhalten, d.h. 15minütiger Spitzenbelastungen. Diese Spitzenwerte sollten dann speziell mit dem entsprechenden DNEL_{akut} verglichen werden, um sicherzustellen, dass der DNEL_{akut} für den betrachteten Expositionspfad (in der Regel Inhalation) eingehalten wird, selbst wenn dieser DNEL_{akut} weniger kritisch als der DNEL_{Langzeit} ist. Systemische Wirkungen nach akuter oraler und dermalen Exposition sollten in einer ersten Bewertung anhand der entsprechenden Langzeit-DNEL beurteilt werden. Auf Basis einer Einzelfallbetrachtung kann es jedoch erforderlich sein, einen akuten DNEL für einmalige orale und/oder dermale Exposition festzulegen. [Tabelle R. 8-9](#) veranschaulicht, welche DN(M)ELs üblicherweise abgeleitet werden müssen.

Bei einer Exposition gegenüber Staub sollte berücksichtigt werden, ob der abgeleitete DNEL für Inhalation reduziert werden muss. Der allgemeine Staubgrenzwert von 10 mg/m³ für die einatembare Fraktion und von 3 mg/m³ für die thorakale Fraktion, die zur Festlegung von Arbeitsplatzwerten (OEL: Occupational Exposure Limits) in vielen Ländern dienen, sollten zusammen mit der Art des Staubs berücksichtigt werden. Dabei sollte Folgendes beachtet werden:

- Liegt bei unlöslichen inerten Stäuben der abgeleitete DNEL für Inhalation über diesen Staubgrenzwerten, sollte für Expositionsszenarien am Arbeitsplatz gegenüber Staubexposition der allgemeine Staubgrenzwert herangezogen werden
- Für Stäube mit nennenswerter Löslichkeit kann, wenn der abgeleitete DNEL für Inhalation darüber liegt, der allgemeine Staubgrenzwert herangezogen werden. Wird dieser nicht verwendet, sollte eine Begründung für jede Abweichung vom allgemeinen Staubgrenzwert geliefert werden.

Man beachte, dass DNELs, die auf Basis stoffspezifischer Daten abgeleitet wurden, niemals mit Bezug auf den allgemeinen Staubgrenzwert nach oben hin angepasst werden können und dass die Staubgrenzwerte nicht als Ersatz-DNEL verwendet werden können, wenn Daten zur Ableitung eines stoffspezifischen DNEL fehlen.

Table 9: R. 8-9 DN(M)ELs, die üblicherweise abgeleitet werden müssen

Expositionsprofil	DNEL/DMEL (dazugehörige Einheit)	
	Arbeitsplatz	Allgemeinbevölkerung ³
Akut – Inhalation, systemische Wirkungen		
Akut – dermal, lokale Wirkungen ² (z. B. für reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung, sofern DNELs festgelegt werden können)		
Akut – Inhalation, lokale Wirkungen ² (z. B. für reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung, sofern DNELs festgelegt werden können)		
Langzeit – dermal, systemische Wirkungen ¹		
Langzeit – Inhalation, systemische Wirkungen ¹		
Langzeit – oral, systemische Wirkungen ¹	Nicht relevant	
Langzeit – dermal, lokale Wirkungen ²		
Langzeit – Inhalation, lokale Wirkungen		

¹ Einheiten sind mg/m³ bei Inhalation und mg/kg KG · d bei oraler und dermalen Exposition

² Einheiten sind mg/m³ für Inhalation und mg/cm² oder ppm für dermale Exposition

³ Die Allgemeinbevölkerung schließt Verbraucher und die Exposition über die Umwelt ein. In seltenen Fällen kann es erforderlich sein, einen DNEL für besondere Subpopulationen abzuleiten, z.B. für Kinder.

R.8-7.2. Endpunkte, für die kein DNEL/DMEL abgeleitet werden kann

Schritt 4 ist jedoch nicht so unkompliziert, wenn für einige Endpunkte keine endpunktspezifischen DN(M)EL abgeleitet werden konnten. Dies kann der Fall sein für:

- (a) Mutagene ohne Schwellenwert und ohne Daten zur Kanzerogenität,
- (b) Kanzerogene ohne Schwellenwert ohne geeignete quantitative Daten,
- (c) atemwegsensibilisierende Stoffe,
- (d) hautsensibilisierende Stoffe,
- (e) haut- und augenreizende Stoffe und/oder
- (f) andere Gruppen von Stoffen, die in Einzelfallbetrachtungen ausgemacht wurden, für die die experimentellen Daten die Ableitung einer Wirkungsschwelle nicht ermöglichen.

Für die Endpunkte sollte für die Risikocharakterisierung eine qualitative Beschreibung der Potenz gemäß Schritt 3.3 (siehe Abschnitt R.8.6) erfolgen. In Teil E ist erläutert, wie diese Risikocharakterisierung vorzunehmen ist, wenn sowohl Endpunkte ohne DNEL als auch kritische DNEL (oder DMEL) für ein betrachtetes Expositionsprofil vorliegen.

R.8-7.3. Einsatz von DN(M)EL für Expositionsprofile

Die DNELs oder DMELs werden schließlich auf die entsprechenden Expositionsprofile angewendet, wie die Tabellen unten verdeutlichen (Tabelle R. 8-10 bis Tabelle R. 8-13). Die Tabellen gelten auch für DMELs, auch wenn diese aus Gründen der Vereinfachung nicht in den Tabellen aufgeführt sind.

Der niedrigste DN(M)EL_{Langzeit} ist für gewöhnlich der Startpunkt für die RC (Risikocharakterisierung) und für gewöhnlich auf Basis von Studien mit wiederholter Verabreichung abgeleitet worden. Zu solchen Studien zählen 28- und 90-Tages-Studien, Studien zur Reproduktionstoxizität (einschließlich Entwicklungstoxizität) und chronische/Kanzerogenitätsstudien.

Bei **systemischen Langzeitwirkungen** werden DNELs für Beschäftigte im Allgemeinen für dermale und inhalative Exposition benötigt. In einer ersten Bewertung werden daher diese beiden Arbeitsplatz-DNELs (Tabelle R. 8-10) festgelegt und verwendet, um die berufliche Exposition zu beurteilen.

Table 10: R. 8-10 Im Allgemeinen benötigte Arbeitsplatz-Langzeit-DNEL

DNEL	Dauer und Expositionspfad für entsprechenden DNEL
Arbeitsplatz-DNEL-Langzeit dermal	Wiederholte dermale Exposition über mehr als einen Tag (diese Exposition wird meist anhand der dermalen täglichen Exposition in mg Substanz/cm ² Haut modelliert)
Arbeitsplatz-DNEL-Langzeit inhalativ	Wiederholte inhalative Exposition über mehr als einen Tag (modelliert oder gemessen als tägliche Konzentration in Luft in mg Substanz/m ³)

Außerdem können Langzeit-DNELs für die Allgemeinbevölkerung erforderlich sein, wenn der Stoff in Verbraucherprodukten enthalten ist oder in die Umwelt freigesetzt wird und dort als Kontamination vorkommt (Tabelle R. 8-11). Die DNELs werden in folgenden Szenarios verwendet.

Table 11: R. 8-11 Langzeit-DNEL, die für die Allgemeinbevölkerung erforderlich sein können

DNEL	Dauer und Expositionspfad für entsprechenden DNEL
Allgemeinbevölkerung-DNEL-Langzeit oral	Wiederholte orale Exposition der Allgemeinbevölkerung (Verbraucher oder über die Umwelt, in mg/kg · d)
Allgemeinbevölkerung-DNEL-Langzeit dermal	Wiederholte dermale Exposition der Allgemeinbevölkerung (Verbraucher) (meist modelliert als dermale tägliche Exposition in mg Substanz/cm ² Haut)
Allgemeinbevölkerung-DNEL-Langzeit inhalativ	Wiederholte inhalative Exposition der Allgemeinbevölkerung (Verbraucher oder über die Umwelt) (modelliert oder gemessen als tägliche Konzentration in Luft in mg Substanz/m ³)

Für einige giftige Stoffe, bei denen Spitzenbelastungen auftreten können, müssen DNEL_{akut} festgelegt werden und die Spitzenexposition in Bezug auf diese Werte betrachtet werden (Weiteres siehe [ANHANG R. 8-8](#)).

Die DNEL_{akut} werden auf Basis von Studien mit sehr kurzer Expositionsdauer festgelegt (bei Inhalation in der Regel 15 min Spitzenexposition). Auch wenn eine Wirkung erst später – nach der „akuten“ Expositionsphase – eintritt, ist eine solche Wirkung äußerst relevant und sollte als Basis für den NOAEL/DNEL herangezogen werden. Von höchster Relevanz sind hier Studien zur akuten Toxizität, aber auch Humandaten, z. B. aus Fallberichten, müssen berücksichtigt werden. Liegen keine experimentellen Daten vor, kann der DNEL_{akut} als Standardvorgabe als das 1 – 5fache des Langzeit-DNEL festgelegt werden.

Als Faustregel kann daher gelten, dass eine detaillierte Bewertung des akuten Risikos jedenfalls dann erfolgen muss, wenn die tatsächliche Spitzenbelastung gegenüber toxischen Stoffen den Langzeit-DNEL um ein Mehrfaches überschreitet.

Table 12: R. 8-12 Akut-DNEL, die erforderlich sein können

DNEL	Dauer und Expositionspfad für entsprechenden DNEL
Arbeitsplatz-DNEL akut inhalativ	Spitzenexposition am Arbeitsplatz
Allgemeinbevölkerung-DNEL akut inhalativ	Gelegentliche inhalative Exposition (Minuten – Stunden) der Allgemeinbevölkerung (Verbraucher oder über die Umwelt)

Selten und auf Basis einer Einzelfallentscheidung müssen möglicherweise auch andere Expositionspfade betrachtet werden (was eventuell erfordert, drei unterschiedliche DNELs aufzustellen). Dazu zählen eine systemischer DNEL_{akut-dermal} für den Arbeitsplatz und die Allgemeinbevölkerung und ein systemischer DNEL für letztere, in beiden Fällen für eine einzelne Exposition. In einem ersten Ansatz sollten für diese Szenarien aber die zugehörigen Langzeit-DNEL herangezogen werden.

Sowohl bei lokaler akuter als auch bei Langzeitexposition können vier der oben genannten Szenarien zu betrachten sein bei Stoffen mit reizender, ätzender oder sensibilisierender Wirkung, vorausgesetzt, die Daten lassen die Festlegung von DNEL zu (Tabelle R. 8-13). Akute und Langzeit-DNELs für dermale und inhalative Exposition können für Beschäftigte am Arbeitsplatz und für die Allgemeinbevölkerung erforderlich sein (der orale Pfad ist nicht relevant). Die entsprechenden Expositionssituationen wurden oben genannt, mit einem Vergleich der Höhe der äußeren Exposition mit externen DNELs.

Table 13: R. 8-13 Akut- und Langzeit-DNEL, die für lokale Wirkungen, z. B. reizende/ätzende Wirkung, Sensibilisierung festgelegt werden können

DNEL	Dauer und Expositionspfad für entsprechenden DNEL
Arbeitsplatz-DNEL akut dermal lokal	Arbeitsplatz, dermale einmalige Exposition
Arbeitsplatz-DNEL akut inhalativ lokal	Arbeitsplatz, inhalative Spitzenbelastung
Arbeitsplatz-DNEL Langzeit dermal lokal	Wiederholte dermale Exposition am Arbeitsplatz
Arbeitsplatz-DNEL Langzeit inhalativ lokal	Wiederholte inhalative Exposition am Arbeitsplatz

Man beachte, dass entsprechende DNELs evtl. auch für die Allgemeinbevölkerung festgelegt werden müssen.

Teil E erläutert, wie die Risikocharakterisierung vorgenommen wird.

Quellenangaben

((S. S. 58 ff. des englischen Originals))

R.8–8. Zusammenfassende Tabellen für Dosis–Wirkungs–Daten und DNELs (DMELs)

Table 14: R. 8-14 Vorliegende Dosis-Deskriptoren pro Endpunkt als Ergebnis des "hazard assessments" oder, falls kein Dosis-Deskriptor ermittelt werden konnte, anderer Informationen zur Potenz

Endpunkt	Quantitativer Dosis-Deskriptor ¹ (entsprechende Einheit) oder andere Information zur Potenz		Zugeordnete relevante Wirkung ²	Anmerkungen zur Studie ³
	Lokale Wirkung ⁴	Systemische Wirkung ⁵		
Akute Toxizität ⁶ oral dermal inhalativ				
Reizung/Ätzende Wirkung Haut Auge Atemtrakt		NZ ⁷ NZ NZ		
Sensibilisierung Haut Atemtrakt		NZ NZ		
Toxizität bei wiederholter Verabreichung ⁸ subakut/subchronisch/chronisch oral dermal inhalativ				
Mutagenität in vitro in vivo				
Kanzerogenität oral dermal inhalativ				
Reproduktionstoxizität Beeinträchtigung der Fertilität ⁸ oral dermal inhalativ Entwicklungstoxizität oral dermal inhalativ				

1 NOAEL (NOAEC), LOAEL, T25, BDM(L)10 oder jeder andere Dosis-Deskriptor; Angabe, ob es sich um einen NOAEL oder LOAEL etc. handelt

2 In dieser Spalte wird die relevante Wirkung angegeben, für die der Dosis-Deskriptor ermittelt wurde.

3 Diese Spalte dient dazu anzugeben, ob Daten vorliegen, ob die Substanz entsprechend diesem Endpunkt klassifiziert ist, für kurze spezifische Angaben zur Studie (z.B. 28-Tages-Studie/Schlundsonde/, 5 d/Woche oder 2-Generationenstudie/ Verfütterung/Ratten, 7 d/Woche) und für Hinweise auf (zusätzliche) Unsicherheiten bei den vorliegenden Daten.

4 Einheiten: mg/m³ bei Inhalation, mg/cm² oder ppm bei dermalen Exposition

5 Einheiten: mg/m³ bei Inhalation, mg/kg KG · d bei oraler und dermalen Exposition

6 Im Allgemeinen ist subletale Toxizität ein zweckmäßigerer Ausgangspunkt für akute Toxizität als Daten zur Mortalität; Informationen zur akuten Toxizität können auch z. B. aus Studien mit wiederholter Verabreichung oder reproduktionstoxischen Studien abgeleitet werden

7 Nicht zutreffend

8 Diese Studien mit wiederholter Verabreichung können auch relevante akut toxische Wirkungen der Testsubstanz aufzeigen; diese sollten unter dem Endpunkt "akute Toxizität" berücksichtigt werden

Table 15: R. 8-15 Umgerechnete Dosis-Deskriptoren pro Endpunkt für die relevanten Expositionsprofile für Beschäftigte/Verbraucher/umweltbedingte Exposition des Menschen¹

Endpunkt	Maßgeblichster quantitativer Dosis-Deskriptor ² (entsprechende Einheit)		Umgerechneter Dosis-Deskriptor (entsprechende Einheit)	
	Lokale Wirkung ³	Systemische Wirkung ⁴	Lokale Wirkung ³	Systemische Wirkung ⁴
Akute Toxizität oral dermal inhalativ				
Reizung/Ätzende Wirkung Haut Auge Atemtrakt		NZ ⁵ NZ NZ		
Sensibilisierung Haut Atemtrakt		NZ NZ		
Toxizität bei wiederholter Verabreichung subakut/subchronisch/chronisch oral dermal inhalativ				
Mutagenität in vitro in vivo				
Kanzerogenität oral dermal inhalativ				
Reproduktionstoxizität Beeinträchtigung der Fertilität oral dermal inhalativ Entwicklungstoxizität oral dermal inhalativ				

1 Entsprechende Bevölkerungsgruppe auswählen

2 NOAEL (NOAEC), LOAEL, T25, BDM(L)10 usw. oder jeder andere Dosis-Deskriptor; Angabe, ob es sich um einen NOAEL oder LOAEL etc. handelt.

3 Einheiten: mg/m³ bei Inhalation, mg/cm² oder ppm bei dermalen Exposition

4 Einheiten: mg/m³ bei Inhalation, mg/kg KG · d bei oraler und dermalen Exposition

5 nicht zutreffend

Table 16: R. 8-16 Endpunktspezifische DNEL(s)/DMEL(s)

Für die relevanten Expositionsprofile für Beschäftigte/Verbraucher/umweltbedingte Exposition des Menschen¹

Endpunkt	Umgerechneter Dosis-Deskriptor (entsprechende Einheit)		Gesamt- Extrapolationsfaktor	Endpunktspezifischer DNEL/DMEL (entsprechende Einheit)	
	Lokale Wirkung ²	Systemische Wirkung ³		Lokale Wirkung ²	Systemische Wirkung ³
Akute Toxizität ⁶ oral dermal inhalativ					
Reizung/Ätzende Wirkung Haut Auge Atemtrakt		NZ ⁴ NZ NZ			NZ ⁴ NZ NZ
Sensibilisierung Haut Atemtrakt		NZ NZ			NZ NZ
Toxizität bei wiederholter Verabreichung ⁸ subakut/subchronisch/chronisch oral dermal inhalativ					
Mutagenität in vitro in vivo					
Kanzerogenität oral dermal inhalativ					
Reproduktionstoxizität Beeinträchtigung der Fertilität ⁸ oral dermal inhalativ Entwicklungstoxizität oral dermal inhalativ					

1 Entsprechende Bevölkerungsgruppe auswählen

2 Einheiten: mg/m³ bei Inhalation, mg/cm² oder ppm bei dermalen Exposition

3 Einheiten: mg/m³ bei Inhalation, mg/kg KG · d bei oraler und dermalen Exposition

4 nicht zutreffend

R.8-9. APPENDIX R. 8-2 Bioverfügbarkeit, Pfad-zu-Pfad-Übertragung und allometrisches Scaling

Beispiele, um zu erläutern, wie konsistente Ergebnisse erzielt werden

Wenn Befunde aus Tierversuchen auf den Menschen übertragen werden, muss darauf geachtet werden, dass für das maßgerechte Übertragen ("Scaling") sinnvolle physiologische Parameter als Bezugsgrößen herangezogen werden. Dieser Anhang verdeutlicht in Teil 1 eine Kernfragen, die damit zusammenhängen. Teil 2 gibt spezielle Leitlinien, wie mit Unterschieden in der Bioverfügbarkeit (die sich in der Praxis aus Unterschieden in der Absorption ergeben) verfahren und wie Pfad-Zu-Pfad-Übertragungen in Fällen vorgenommen werden, wie sie im Abschnitt R.8.4.2 ermittelt wurden. Teil 3 fasst Standardparameter für Kanzerogenitätsstudien mit lebenslanger Exposition zusammen, die für die Ableitung konsistenter Dosisdeskriptoren von Bedeutung sind.

Teil 1 – Fragen des Scalings

Sofern es um Daten zur Inhalation geht, sind die Konzentrationen in Luft bei der Exposition von Versuchstieren und Menschen im Allgemeinen vergleichbar. Wird dieser Ansatz gewählt, so setzt dies, was die Respirationsraten betrifft, eine Standardisierung der Angaben zur Inhalation voraus. Da die Respirationsraten unmittelbar vom Grundumsatz ("caloric demand") abhängen, bedeutet dies, dass die Ergebnisse von Inhalationsstudien implizit auf der Grundlage der Stoffwechselraten auf den Menschen extrapoliert werden (auch als "allometrisches Scaling" bezeichnet).

Orale Dosen werden für gewöhnlich als Dosis pro kg Körpergewicht angegeben. Ein direkter Vergleich dieser Daten würde somit bedeuten, dass das Körpergewicht als Bezugsgröße für das Scaling herangezogen würde. Wenn jedoch das allometrische Scaling für die Standardisierung verwendet werden soll, muss berücksichtigt werden, dass die Stoffwechselrate nicht direkt mit dem Körpergewicht korreliert, sondern mit dem Körpergewicht hoch 0,75 (Stoffwechselrate $\sim \text{KG}^{0,75}$). Vor diesem Hintergrund müssen Daten von unterschiedlichen Spezies, die als Dosis pro kg Körpergewicht angegeben sind, entsprechend dem Grundumsatz adjustiert werden, bevor sie auf Basis der Stoffwechselrate verglichen werden können. Je nach dem unterschiedlichen durchschnittlichen Körpergewicht der verschiedenen Tierarten sind spezifische allometrische Scalingfaktoren für die jeweilige Art erforderlich, wenn Befunde mit oraler oder dermalen Verabreichung für den Menschen verglichen werden (siehe Tabelle R.8-4 in Abschnitt R.8.4.3.1).

Wenn orale Daten dazu verwendet werden, Situationen mit inhalativer Exposition zu beurteilen, und die oralen Daten auf Basis des Körpergewichts skaliert werden, müssen die Risikoprüfer sich der oben genannten Aspekte bewusst sein. Normalerweise werden die Respirationsraten bei Tieren und dem Menschen für die Dosisanpassung herangezogen. Um konsistente Ergebnisse zu erhalten, muss darauf geachtet werden, dass die Respirationsraten, die mit den betreffenden Körpergewichten verwendet werden, der allometrischen Gleichung entsprechen. Darüber hinaus liegt bei Arbeitern eine besondere Situation vor: Im Vergleich zum Grundumsatz in der Standardsituation ist bei Arbeitern für gewöhnlich von einer erhöhten körperlichen Aktivität mit höheren Respirationsraten auszugehen. Auch dies muss entsprechend kompensiert werden.

Die folgenden Beispiele sollen die Vorgehensweise kurz darstellen. Die physiologischen Parameter, die in diesen Beispielen verwendet wurden, wurden der Tabelle R.8-2 im Abschnitt R.8.4.2 entnommen.

In den Beispielen R. 8.1 und R. 8.2 auf den folgenden Seiten wurden orale Daten von Ratten verwendet, um daraus für Menschen eine entsprechende Stoffkonzentration in Luft zu ermitteln. Vereinfachend wurde eine jeweils 100%ige orale und inhalative Absorption für Versuchstiere und den Menschen angenommen. Die Konzentration in Luft wird auf zwei unterschiedlichen Wegen berechnet.

Auf der rechten Seite der Beispiele, die den bevorzugten Weg darstellt, der auch in Tabelle R. 8-4 in Abschnitt R.8.4.3.1 erläutert wird, wird die orale Dosis für die Ratte mithilfe von Standardatemraten für die Ratte ($1,15 \text{ m}^3/\text{kg}$ für 24-stündige Exposition der Allgemeinbevölkerung, $0,38 \text{ m}^3/\text{kg}$ für 8 Stunden Exposition bei Arbeitern, siehe Tabelle R. 8-2 in Abschnitt R.8.4.2) in eine entsprechende Konzentration in Luft umgerechnet. Für Arbeiter muss die erhaltene Konzentration in Luft noch zusätzlich um die Unterschiede zwischen Grundumsatz und Stoffwechselrate bei leichter körperlicher Aktivität korrigiert werden.

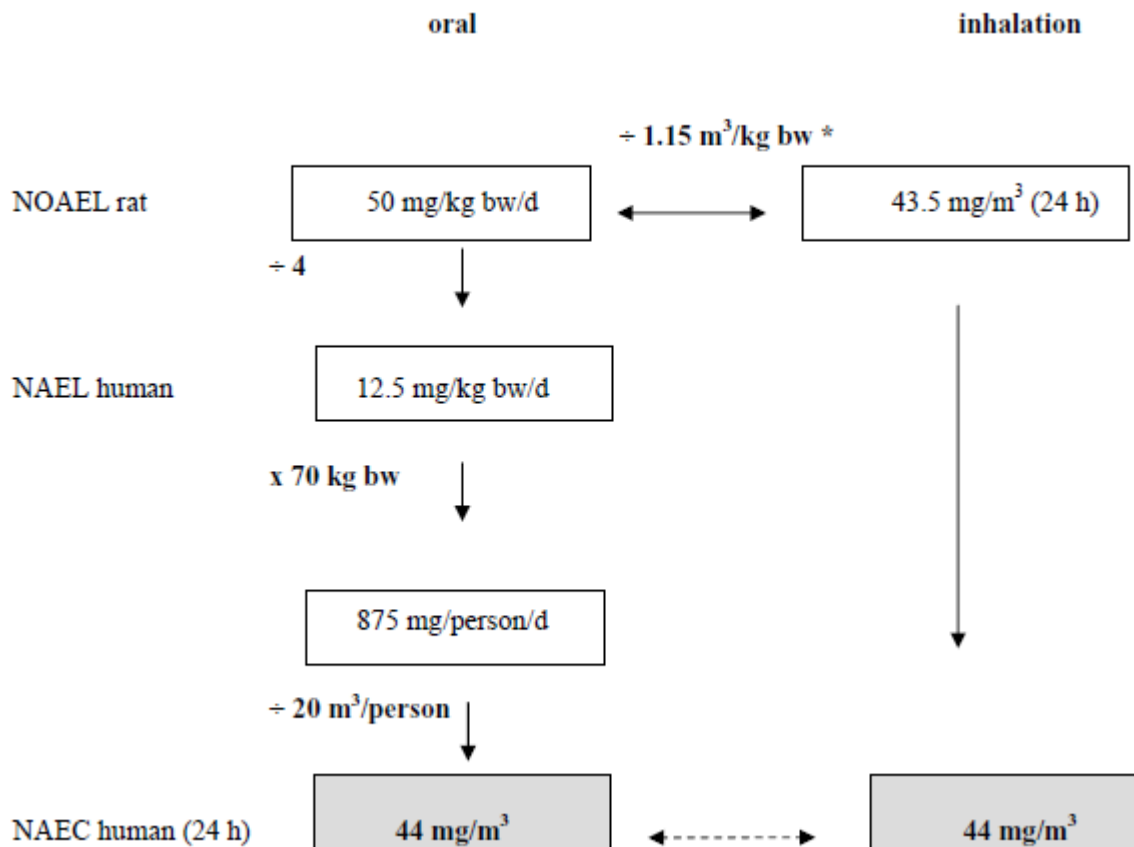
Dieser Korrekturfaktor ergibt sich aus dem Atemvolumen in 8 Stunden unter den jeweiligen Bedingungen ($6,7 \text{ m}^3$ für die basale Rate, 10 m^3 bei leichter Aktivität).

Auf der linken Seite der Beispiele, die den nicht bevorzugten Weg darstellt und daher auch nicht in Tabelle R. 8-4 in Abschnitt R.8.4.3.1 erläutert wird, wird der orale NOAEL für Ratten im ersten Schritt mit einem Faktor 4 für allometrisches Scaling auf den Menschen umgerechnet. Mithilfe des Standardkörpergewichts für Menschen (70 kg) und Standardannahmen zur Atemrate des Menschen unter den betreffenden Bedingungen (für die Allgemeinbevölkerung 20 m^3 in 24 Stunden bei Grundumsatz, 10 m^3 in 8 Stunden für Arbeiter bei leichter körperlicher Aktivität) wird diese Dosis dann in eine Konzentration in Luft umgerechnet.

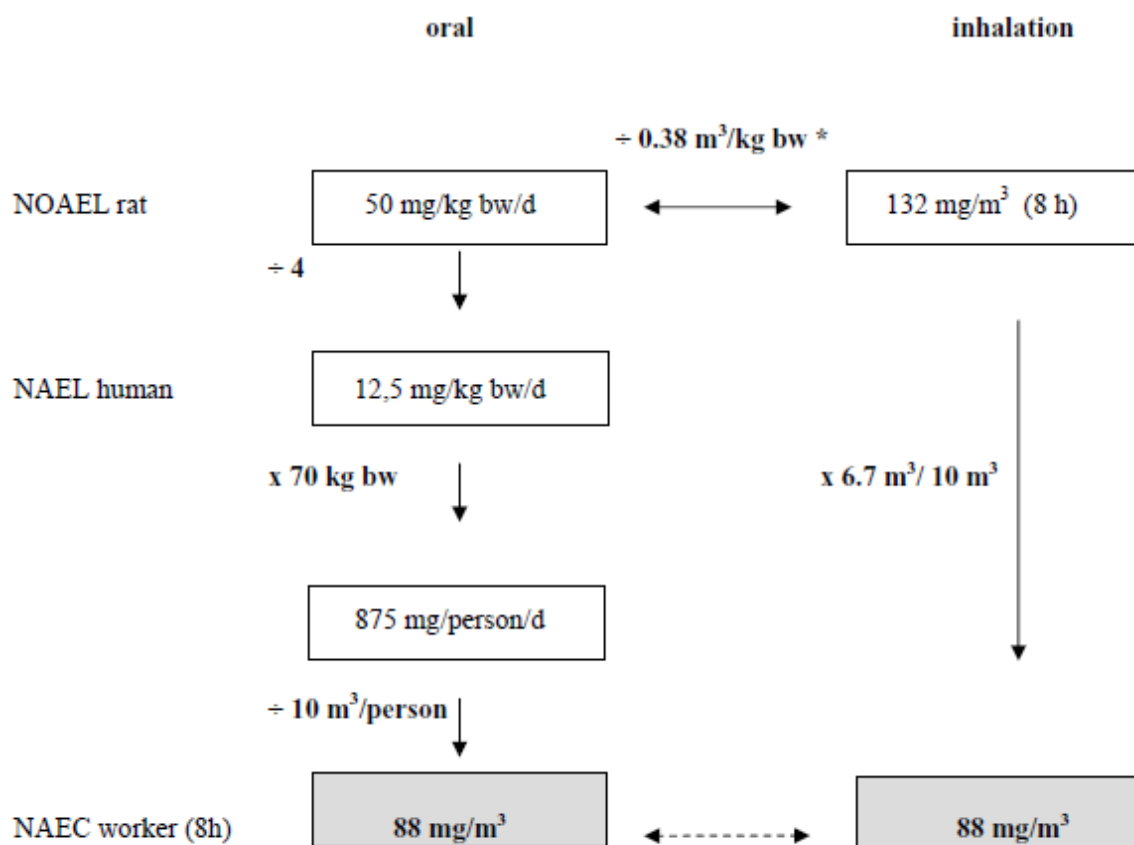
Wie man an den Ergebnissen sieht, führen diese zwei unterschiedlichen Berechnungsweisen zu demselben Ergebnis.

Beispiele (bei Annahme von 100 % Absorption für beide Pfade bei beiden Spezies)

Beispiel R. 8-1 Allgemeinbevölkerung



Beispiel R. 8-2 Arbeiter



*: Siehe Tabelle R. 8-2 in Abschnitt R.8.4.2 für Erläuterungen zu diesem Faktor