

Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen

Diese Veröffentlichung ist eine Zusammenfassung des Abschlussberichts zum Projekt „Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei arbeitsplatzrelevanten Kanzerogenen“ - Projekt F 1876 - im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Autoren: Dr. Markus Roller ¹
Dr. Zerrin Akkan ²
Dr. Martin Hassauer ²
Dr. Fritz Kalberlah ²

¹ Beratungsbüro für Risikoabschätzung
Doldenweg 14, 44229 Dortmund

² Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG)
Werderring 16, 79098 Freiburg

Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin
Friedrich-Henkel-Weg 1-25, 44149 Dortmund
Telefon: 0231 9071-0
Telefax: 0231 9071-2454
E-Mail: poststelle@baua.bund.de
Internet: www.baua.de

Berlin:
Nöldnerstr. 40-42, 10317 Berlin
Telefon: 030 51548-0
Telefax: 030 51548-4170

Dresden:
Proschhübelstr. 8, 01099 Dresden
Telefon: 0351 5639-50
Telefax: 0351 5639-5210

Alle Rechte einschließlich der fotomechanischen Wiedergabe und des auszugsweisen Nachdrucks vorbehalten.

Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen

1 Einleitung

Beim Stand des Jahres 2002 waren mehr als 90 % der rund 800 in der EU als krebserzeugend eingestuft Stoffe in die Kategorie 2, das heißt aufgrund von Tierversuchen, eingestuft. Bei der Beurteilung von Expositionssituationen am Arbeitsplatz gewinnt zunehmend die quantitative Risikoabschätzung (QRA) an Bedeutung. Aufgrund der relativ großen Zahl von Tierversuchsdaten ist es daher wichtig, Kenntnisse über die Zuverlässigkeit quantitativer Aussagen aus Tierversuchsdaten zu gewinnen. Die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin führte daher ein Forschungsprojekt durch, in dem die Ergebnisse quantitativer Risikoabschätzungen für arbeitsplatzrelevante Kanzerogene einerseits aufgrund epidemiologischer Daten und andererseits aufgrund experimenteller Daten aus Langzeit-Inhalationsversuchen mit Ratten, Mäusen und Hamstern verglichen wurden. Dazu wurden die Daten von 16 primär ausgewählten Stoffen recherchiert und umfangreiche Analysen durchgeführt. Die Analysen können auch als Vergleich der Empfindlichkeit der Spezies aufgefasst werden. Die ausführliche Beschreibung der Daten, Berechnungen und Ergebnisse ist in einem mehr als 400 Seiten umfassenden Bericht veröffentlicht (Roller et al., 2006). Das vorliegende Manuskript stellt eine Zusammenfassung der wesentlichen Gedankengänge und Erkenntnisse dar.

2 Material und Methoden

Als maßgebliche Kennzahl für den Speziesvergleich wurde die ED₁₀ definiert. Die Abkürzung ED bedeutet *effektive Dosis*. Dabei ist als Dosismaß hier der Langzeit-Mittelwert der Expositionskonzentration in der Atemluft verwendet, gemittelt für eine 40-Stundenwoche über äquivalente Anteile der Lebenserwartung der jeweiligen Spezies, d.h. rund 35 Jahre beim Menschen („Lebensarbeitszeit-Szenario“) und rund 1 Jahr bei Ratte, Maus und Hamster. Diese Expositionskonzentration kann auch als äquivalente Konzentration bezeichnet werden. Die ED₁₀ ist diejenige äquivalente Konzentration, die mit einem Exzess-Risiko in Höhe von 10 % assoziiert ist (sie könnte auch als EC₁₀ bezeichnet werden). Das Exzess-Risiko wurde definiert als die Wahrscheinlichkeit für ein exponiertes Individuum, im Laufe des Lebens an einer bestimmten Krebsform zu erkranken bzw. daran zu versterben, abzüglich des entsprechenden Risikos in der Allgemeinbevölkerung bzw. in der Kontrollgruppe eines Kanzerogenitätsversuchs. In Kanzerogenitätsversuchen lässt sich das Exzess-Risiko grundsätzlich dadurch ermitteln, dass die prozentuale Häufigkeit von Tieren mit dem untersuchten Tumor in der Kontrollgruppe von der prozentualen Häufigkeit von Tieren mit dem untersuchten Tumor in einer exponierten Gruppe subtrahiert wird. Anhand von epidemiologischen Studien an Arbeitsplätzen ist das absolute Exzess-Risiko etwas komplizierter abzuleiten.

Die ED₁₀ „beim Menschen“ wurde dadurch ermittelt, dass vorliegende quantitative Risikoabschätzungen (QRA) nach dem Unit Risk-Konzept, z.B. der US EPA, verwendet wurden. Dabei wurde das auf eine Umweltexposition bezogene Unit Risk mit einem Faktor von 6 auf Expositionszeitmuster und Atemzeitvolumen bei körperlicher Arbeit in ein spezifisches Arbeitsplatzrisiko umgerechnet. Außerdem wurden alle in Frage kommenden Originalarbeiten gesichtet und es wurden eigene Regres-

sionsanalysen durchgeführt. Dabei wurde z.B. die Steigung des *excess relative risk* anhand von Kohortenstudien mit mehreren Expositionskategorien ermittelt und anhand von Krebsmortalitätsdaten in der Allgemeinbevölkerung (Hintergrundrisiko) in des absolute Exzess-Risiko umgerechnet. Die ED10-Werte für die Versuchstiere wurden aus Daten von Inhalationsversuchen in der Regel abgeleitet, indem die Beziehung zwischen der Langzeit-Expositionskonzentration und der Häufigkeit von Tieren mit relevantem Tumor unter den auswertbaren Tieren mit Hilfe des Multistage-Modells in der Version der Benchmarkdose Software der US EPA modelliert wurde.

Die Verwendung der ED10 als Maßzahl bedingt, dass in allen Analysen nur relativ kurze Dosis-Extrapolationsschritte notwendig sind. Eine Exzess-Tumorhäufigkeit in Höhe von 10 % liegt bei Tierversuchen innerhalb oder zumindest am Rande des statistisch signifikanten Bereichs. Bei epidemiologischen Daten zu Tumorklassifikationen mit Hintergrundrisiken von 1 % und weniger kann die Berechnung einer ED10 eine Extrapolation „nach oben“ bedeuten.

Im Vorlauf des Projektes waren 16 Stoffe bzw. Stoffgruppen ausgewählt worden, von denen bekannt war, dass für die Fragestellung geeignete Daten vorlagen, oder weil in Betracht zu ziehen war, dass solche Daten vorhanden sein könnten. Mit Hilfe von Datenbanken wie PubMed und DIMDI wurde die Literatur für diese 16 primär ausgewählte Stoffe unter dem Gesichtspunkt gesichtet, dass geeignete quantitative Daten zu Expositionen und Tumorfrequenzen bzw. Krebsrisiken vorhanden sein sollten, die Berechnungen von ED10-Werten bei verschiedenen Spezies erlaubten. Sofern möglich wurden diese Werte berechnet und miteinander verglichen. Es wurden auch Daten zu den Wirkungsmechanismen der Kanzerogene beachtet und, sofern vorhanden, Ergebnisse besonderer Extrapolationsverfahren wie PBPK-Modelle einbezogen.

3 Ergebnisse

Daten, die den Kriterien für quantitative Auswertungen genügten, wurden für 11 Stoffe bzw. Stoffgruppen gefunden. Die Ergebnisse für diese Stoffe sind in Tab. 1 zusammengefasst. Die Vergleiche beziehen sich in der Regel auf diejenigen Tumorklassifikationen, die auch beim Menschen betroffen sind bzw. im Vordergrund stehen; in Einzelfällen (Benzol, Butadien) wurden auch Szenarien mit zusätzlichen Tumorarten der Versuchstiere ausgewertet. Es sind die ED10-Werte als Bereiche und, sofern möglich, als zentrale Schätzungen angegeben. Die ED10 gibt diejenige Expositionskonzentration an, die unter dem Szenario einer arbeitsplatz-ähnlichen Exposition während rund der halben Lebenserwartung der Spezies mit einem expositionsbedingten Lebenszeit-Risiko in Höhe von 10 % assoziiert ist. Es ist zu beachten, dass ein niedriger ED10-Wert einem relativ hohen spezifischen Risiko und einer hohen Empfindlichkeit der jeweiligen Spezies entspricht. Ein hoher ED10-Wert zeigt eine geringe Empfindlichkeit der Spezies an. Eine ED10 von „unendlich“ bedeutet das Fehlen von Kanzerogenität bei der jeweiligen Spezies. Für 5 Stoffe konnten wegen mangelnder Information allenfalls qualitative bzw. semiquantitative Aussagen getroffen werden: Benzidin, Bischlormethylether, Beryllium und seine Verbindungen, 1,2-Dibromethan, Tabakrauch. Auch für diese Stoffe fanden sich aber

Tab. 1 ED10-Werte als Ergebnis quantitativer Risikoabschätzung anhand von epidemiologischen Daten und von Daten aus Langzeit-Inhalationsversuchen mit verschiedenen Tierspezies (ED10 = äquivalente Langzeit-Konzentration im Arbeitsplatzszenario, die mit einem absoluten Exzess-Risiko in Höhe von 10 % assoziiert ist; siehe Text)

Stoff, Einheit der Stoff- konzentration	ED10 Punktschätzung (soweit möglich) und Bereich			
	Mensch	Ratte	Maus	Hamster ^a
Benzol [ppm]	20 3 - 30	100 - 600 ^b	20 - 500 ^b	keine Daten
1,3-Butadien [ppm]	50 8 - 100	4000	10 - 400 ^b	keine Daten
Cadmium [$\mu\text{g Cd/m}^3$]	300 20 - 450	30	30 - unendlich	kein Risiko
Chrom(VI) [$\mu\text{g Cr/m}^3$]	50 10 - 130	500	50 - 15000	keine Daten
Stark wirksame Ni- Verbindungen [$\mu\text{g Ni/m}^3$]	100 - 1000	400	kein Risiko	kein Risiko
Vinylchlorid [ppm]	50 - 150	50 - 190	50	250
Asbest(e) [F/mL]	3 0,6 - 15	700 200 - 1300	keine Daten	20 - unendlich
Kohlenteeraerosol [$\mu\text{g BaP/m}^3$]	9	50	30	kein Lungen- tumorrisiko
Dieselruß [$\mu\text{g EC/m}^3$]	600 30 - unendlich	6000	geringes Risiko	kein Risiko
Quarz [$\mu\text{g SiO}_2/\text{m}^3$]	200 - 900	500	kein Risiko	kein Risiko
Radon [WL]	0,5 0,1 - 2	10 - 100	geringes Risiko	keine Daten

^a In Versuchen mit Goldhamstern wurden oft keine signifikanten Erhöhungen der Tumorhäufigkeiten beobachtet, so dass sich keine präzise ED10 angeben lässt. Die Schlussfolgerung allein aufgrund dieser Versuche wäre, dass beim Menschen kein oder nur ein nicht näher quantifizierbares „geringes“ Risiko bestünde, was bei den ausgewerteten Stoffen im Widerspruch zu epidemiologischen Daten steht. Zum Teil wurden keine Versuche mit Hamstern durchgeführt („keine Daten“).

^b Falls nur die dem Menschen entsprechenden Tumorlokalisationen (Leukämien bzw. ähnliche Tumorformen) ausgewertet werden, dann ergibt sich die hohe ED10 (geringe Empfindlichkeit), die niedrigeren ED10-Werte ergeben sich aus der zusätzlichen Berücksichtigung weiterer Tumorlokalisationen der Ratten bzw. Mäuse.

keine Hinweise darauf, dass Kanzerogenitätsversuche an Ratten, Mäusen und Hamstern unrealistisch hohe Tumorrisiken in Bezug auf den Menschen anzeigen. Im folgenden sind Datenlage und Ergebnisse für die 11 näher ausgewerteten Stoffe - gegenüber der umfangreichen Darstellung in dem Projektbericht stark verkürzt - beschrieben.

3.1 Benzol

Eine Leukämie erzeugende Wirkung von Benzol ist durch zahlreiche epidemiologische Daten belegt. Die quantitativen Risikoabschätzungen von LAI (1992), US EPA (2003a) und WHO (2000) sind einander ähnlich. Der Wert von LAI (1992) beträgt 9×10^{-6} pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Unter Anwendung eines Faktors von 6 zur Umrechnung auf Arbeitsplatzexposition (35 Jahre Exposition) folgt eine ED10 von 20 ppm. Diese Abschätzung erscheint auch mit Blick auf die neueren Publikationen von Rinsky et al. (2002), Paxton (1996), Crump (1996), Schnatter et al. (1996), Bloemen et al. (2004), Collins et al. (2003), Hayes et al. (1997, 2000), Guénel et al. (2002), Seniori Costantini et al. (2003) und Glass et al. (2003) aussagefähig. Die Abb. 1 zeigt beispielhaft eine Expositions-Risikobeziehung aus der so genannten Pliofilmproduktion. Die Steigung der Gerade, d.h. das *excess relative risk* pro ppm-Jahr, beträgt 0,0174 pro ppm-Jahr. Bei Annahme eines Hintergrundrisikos (Basisrisiko; gemäß den Mortalitätsstatistiken mehrerer Länder) für Leukämie in Höhe von 1 % beträgt demnach die Steigung des absoluten Exzess-Risikos 0,0174 % pro ppm-Jahr. Dies entspricht, bezogen auf die kumulative Exposition, einer ED10_{kumulativ} von 574 ppm-Jahren. Für das Szenario einer 35jährigen Exposition bedeutet dies, bezogen auf den Langzeit-Mittelwert der ExpositionsKonzentration, eine ED10 von 16 ppm.

Aus der Gesamtzahl der genannten Publikationen lässt sich unter Vernachlässigung des jeweils höchsten und niedrigsten Wertes ein Streubereich von 3 bis 30 ppm für die ED10 angeben. An Inhalationsversuchen mit Benzol an Ratten liegen im wesentlichen zwei Studien von Snyder et al. (1984) bzw. Maltoni et al. (1989) vor. Es wurde jeweils nur eine Dosisstufe eingesetzt (Langzeit-Mittelwert > 100 ppm, wobei die Konzentration in der Maltoni-Studie von 200 zu 300 ppm variierte; die in der Maltoni-Studie weiterhin untersuchten kanzerogenen Effekte in den Nachkommen trächtiger Tiere werden hier nicht betrachtet). Statistisch signifikante Häufigkeiten der für den Menschen als relevant geltenden Tumorarten (hier: Leukämien) traten nicht auf. In der Inhalationsstudie von Snyder et al. (1984) wurde *ein* Leukämiefall beobachtet, bei Maltoni et al. (1989) keiner (unter den 54 exponierten Tieren der Elterngeneration). Auch bei Mäusen traten der Leukämie des Menschen ähnliche Tumorerkrankungen nur mit relativ geringem Risiko auf (Snyder et al., 1988, Cronkite et al., 1985, 1989). Falls man sich bei der Auswertung der Versuche mit Ratten und Mäusen auf Leukämien beschränkt, dann ist die Risikounterschätzung im Vergleich mit den epidemiologischen Daten erheblich. Selbst die häufig als extreme Risikoüberschätzung bewertete Dreisatz-Auswertung mit Tumorlokalisationen wie Lebertumoren, Mammatumoren und Zymbaldrüsenkarzinomen, die man für den Menschen bei Benzolexposition als „nicht relevant“ ansehen mag, zeigt ein niedrigeres Risiko bei den Ratten an als es die epidemiologischen Daten für den Menschen tun.

3.2 1,3-Butadien

Eine krebserzeugende Wirkung von Butadien für Tumoren des lymphatischen und blutbildenden Gewebes gilt beim Menschen aufgrund der umfangreichen Studien von

Macaluso et al. (1996), Delzell et al. (2001) sowie Divine und Hartman (2001) als belegt. Unter zusätzlicher Berücksichtigung von Berechnungen von Stayner et al.

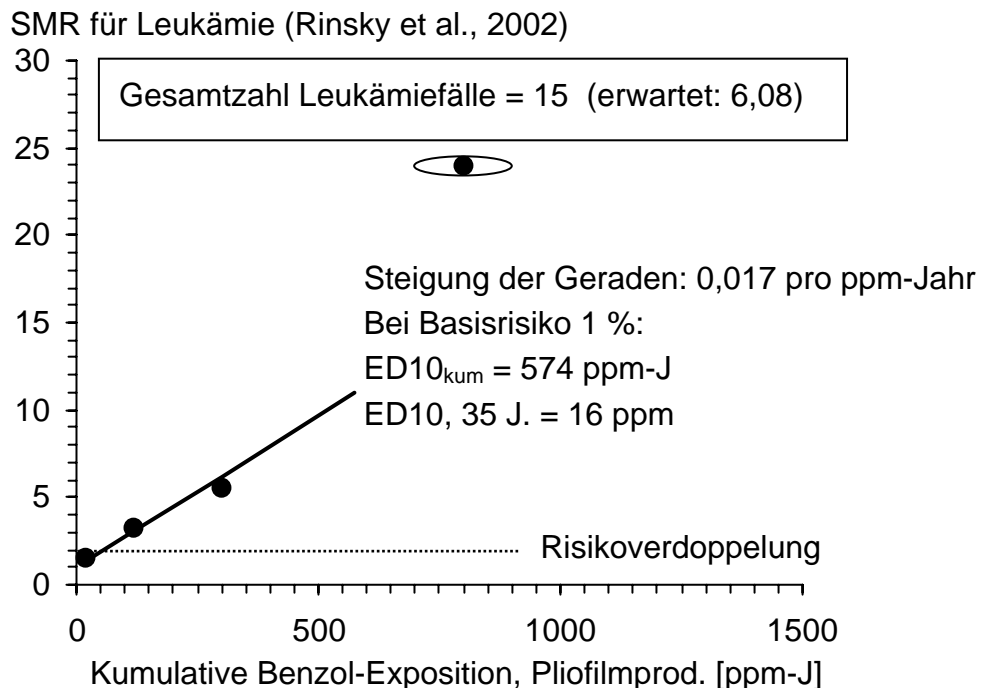


Abb. 1 Expositions-Risikobeziehungen nach Daten von Rinsky et al. (2002). Punkte gemäß Klassenmitten der Expositions-kategorien, die Ellipse signalisiert eine Unsicherheit der mittleren Expositionsschätzung für die „nach oben offene“ oberste Kategorie. Die Gerade wurde mit linearer Regression nach der Maximum-Likelihood-Methode aufgrund der beobachteten und erwarteten Leukämiefälle in den Expositions-kategorien berechnet (ohne oberste Kategorie).

(2000) sowie US EPA (2002) lässt sich für Leukämien eine Spanne an ED10-Werten von 8 bis 100 ppm angeben, mit einem zentralen Wert von 50 ppm. In einem Versuch mit Ratten von Owen und Glaister (1990) traten keine leukämie-artigen Erkrankungen auf. Wenn man Tumoren anderer Lokalisationen zählt, gelangt man in den Bereich einer ED10 bei Ratten von 4000 ppm. Maligne Lymphome in Studien an Mäusen von NTP (1993) führen zu einer ED10 im Bereich von 400 ppm, Mitzählen und Addieren von Tumoren weiterer Lokalisationen bei den Mäusen führen in den Bereich von 10 ppm. Eine Extrapolation von US EPA (1998a) anhand der Mäuse-Daten mit besonderen Berechnungsverfahren hat zu einer ED10 von 1 ppm geführt. Dies ist jedoch nicht die ED10 „von Mäusen“, sondern eine besondere Extrapolation einer ED10 für „den Menschen“.

3.3 Cadmium und seine Verbindungen

Im Hinblick auf eine Quantifizierung des Lungenkrebsrisikos beim Menschen ist die epidemiologische Datenlage bei Cadmium (Cd) eher als dürftig zu betrachten. Zwar gibt es mehrere Publikationen mit quantitativen Risikoabschätzungen, diese beziehen sich letztlich aber alle auf eine einzige relativ kleine Kohorte in der Cadmium-Produktion in den USA: Häufig zitiert ist dabei die Auswertung dieser Kohorte von

Thun et al. (1985). Damals waren 16 Beschäftigte an Lungenkrebs verstorben. Bei einem späteren Stand, veröffentlicht von Sorahan und Lancashire (1997), handelte es sich um eine Fallzahl von 21. Stayner et al. (1995) benutzten die Daten der Thun-Studie als Beispieldatensatz für einen Vergleich mehrerer Methoden der quantitativen Risikoabschätzung anhand epidemiologischer Daten. In Abhängigkeit vom Modell bzw. der Methode wurden z.B. für eine 45jährige Arbeitsplatzexposition gegenüber $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ mit „herkömmlicheren“ Modellen Risiken zwischen 1,1 zu 1.000 bis zu 8,4 zu 1.000 errechnet; das höchste Risiko für dieses Expositionsszenario ergab sich mit dem Twostage-MVK-Modell mit 25,4 zu 1.000. Umgerechnet entspricht dies einem Gesamtbereich an ED10-Werten zwischen 20 und $450 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Cd.

Verwendet man den zentralen ED10-Wert als Bezugsgröße für das Risiko „des Menschen“, dann ist im Falle des Cadmium von einer um eine Größenordnung höhere Empfindlichkeit von Ratten zu sprechen. Dies ist aus den Expositions-Lungentumorrisiko-Beziehungen in Versuchen von Takenaka et al. (1983) sowie Glaser et al. (1990) mit verschiedenen Cd-Verbindungen zu schließen. Die Daten einer Versuchsreihe von Heinrich et al. (1989) mit NMRI-Mäusen sind schwierig zu interpretieren. Nach einem konservativen Ansatz ergibt sich rechnerisch ungefähr dieselbe Wirkungsstärke von Cadmiumoxid wie bei Ratten. Im Unterschied zu Ratten ließ sich jedoch diese Wirkungsstärke mit anderen Cd-Verbindungen bei Mäusen nicht bestätigen. Aufgrund der hohen und variablen spontanen Lungentumorrate bei den Mäusen kann das Cd-bedingte Lungentumorrisiko bei den NMRI-Mäusen auch niedriger sein. Wie bei allen anderen hier betrachteten Stoffen auch zeigen Goldhamster praktisch kein Lungentumorrisiko infolge der inhalierten Substanzen.

3.4 Chrom(VI)-Verbindungen

Die Lungenkrebs erzeugende Wirkung von Chrom(VI)-Verbindungen ist durch mehrere epidemiologische Studien belegt. Die QRA der US EPA (1998b) beruht auf einer Kohortenstudie in der Chromatproduktion. Das Unit Risk beträgt dort $1,2 \times 10^{-2}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Gemäß unseren Recherchen ist das Unit Risk durch neuere Studien bestätigt (Braver et al., 1985; Mancuso, 1997; Sorahan et al., 1998; Luippold et al., 2003) bzw. eine Studie spricht eher für ein höheres Risiko (Gibb et al., 2000). Als zentraler Wert ergibt sich eine ED10 von $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Im einzigen bekannten Inhalationsversuch mit Chrom(VI)-Verbindungen an Ratten wurden relativ kleine Gruppengrößen verwendet (Glaser et al., 1986). Trotz des kleinen Stichprobenumfangs ist wegen der niedrigen aufgetretenen Lungentumorhäufigkeit ein hohes Risiko bei Ratten unwahrscheinlich. Aus zwei Versuchen mit C57Bl-Mäusen ergeben sich zwei extrem unterschiedliche ED10-Werte (Adachi, 1987; Nettesheim et al., 1971). Ein Ergebnis spricht für ungefähr gleiche Empfindlichkeit von Mensch und Maus, das andere Ergebnis für eine sehr viel geringere Empfindlichkeit der Mäuse.

3.5 Nickel und seine Verbindungen

Lungenkrebs und Nasenkrebs erzeugende Wirkungen von nickelhaltigen Aerosolen gelten beim Menschen als erwiesen. Die Zuordnung unterschiedlicher kanzerogener Potenzen zu einzelnen Formen des Nickels - sulfidisch, oxidisch, metallisch, löslich - erscheint allein anhand epidemiologischer Daten nicht möglich. Es existiert aber außerdem eine Vielzahl biologischer Informationen, die für Risikocharakterisierungen herangezogen werden kann. Anhand der epidemiologischen Daten bei ICNCM (1990), Andersen et al. (1996) sowie Grimsrud et al. (2002) ist auf eine ED10 in Höhe von 0,1 bis $1 \text{ mg Ni}/\text{m}^3$ für die am stärksten wirkenden Nickelformen zu

schließen. Aufgrund der Inhalationsversuche von NTP (1996a,b,c) sind Ratten als ähnlich empfindlich zu bewerten, Mäuse als weniger empfindlich. In einem Inhalationsversuch mit Nickeloxid von Wehner et al. (1975) konnten bei Hamstern trotz relativ hoher Exposition keine Lungentumoren erzeugt werden.

3.6 Vinylchlorid

Große neuere epidemiologische Studien in Europa und den USA haben deutlich eine Leberkrebs erzeugende Wirkung von Vinylchlorid (VC) gezeigt (Mundt et al., 1999, 2000; Ward et al., 2000, 2001). Dabei fiel unter anderem ein hohes Risiko für das spontan sehr seltene Angiosarkom in der Leber auf. Je nach zugrunde gelegtem Basisrisiko für Leberkrebs lässt sich aus der Studie von Ward et al. (2000, 2001) eine ED10 im Bereich von 50 bis 150 ppm ableiten. Bei Mundt et al. (1999, 2000) sind keine geeigneten (absoluten) Expositionsangaben vorhanden. Aus mehreren Inhalationsversuchen mit zwei verschiedenen Rattenstämmen folgen ED10-Werte in einem ähnlichen Bereich (Hong et al., 1981; Bi et al., 1985; Maltoni et al., 1984). US EPA (2000) hat mit Hilfe eines aufwendigen PBPK-Modells aus den Daten der weiblichen Sprague-Dawley-Ratten ein Unit Risk für den Menschen berechnet, das gemäß unserer Definition einer ED10 in Höhe von 52 ppm entspricht. Ohne PBPK-Modell, allein anhand der Expositionskonzentrationen, haben wir für diese Ratten eine ED10 in Höhe von 46 ppm berechnet. Die beiden Werte sind so ähnlich, dass daraus eine mögliche Verbesserung der Risikoabschätzung für den Menschen durch das PBPK-Modell nicht beurteilt werden kann. Auch für Mäuse ergeben sich ähnliche ED10-Werte (Daten von Hong et al., 1981; Maltoni et al., 1984). Hamster waren weniger empfindlich (Daten von Maltoni et al., 1984).

3.7 Asbest

Die Lungenkrebs und Mesotheliom erzeugende Wirkung mehrerer Asbestarten ist durch zahlreiche epidemiologische Daten belegt. Mesotheliomfälle bei Ehefrauen von Asbestarbeitern, die lediglich dadurch exponiert waren, dass sie abends die Arbeitskleidung ihrer Ehemänner säuberten, sprechen gegen eine relevante Wirkungsschwelle. Die QRA der US EPA (1998c) ist praktisch identisch mit den Ergebnissen einer umfassenden Auswertung des Health Effects Institute - Asbestos Research (HEI-AR, 1991). Das Unit Risk beträgt dort $2,3 \times 10^{-1}$ pro F/mL (1 F = 1 lichtmikroskopisch erfasste Asbestfaser mit einer Länge $> 5 \mu\text{m}$). Unter Anwendung eines Faktors von 6 zur Umrechnung auf Arbeitsplatzexposition (35 Jahre Exposition) folgt eine ED10 in Höhe von rund 3 F/mL. Aufgrund der Streuung der Ergebnisse mit verschiedenen Asbestarten in einzelnen Studien erscheint ein Bereich innerhalb eines Faktors von jeweils 5 nach oben und unten plausibel.

Es gibt zahlreiche Inhalationsversuche mit verschiedenen Asbestarten an Ratten, jedoch keinen echten Mehrdosisversuch, der eine Expositions-Risikobeziehung abbildet. Die Erzeugung von Lungentumoren bzw. Mesotheliomen nach Inhalation des beim Menschen als besonders schädlich erachteten Blauasbest (Krokydolith) hat sich im Tierversuch als außerordentlich schwierig gezeigt. Aus älteren Versuchen mit Amositasbest und Chrysotilasbest von Davis et al. (1986) sowie Davis und Jones (1988) lässt sich auf eine ED10 im Bereich von 700 F/mL bei Ratten schließen. Anhand neuerer Versuche von Mast et al. (1995) bzw. McConnell et al. (1994) lassen sich - unter Berücksichtigung eines Faktors von 4 zur Umrechnung von elektronenmikroskopischer auf lichtmikroskopische Messung - ED10-Werte von 1300 F/mL für Chrysotil bzw. von 296 F/mL für einen besonders langfaserigen Krokydolith

berechnen. In Versuchen von McConnell et al. (1995, 1999) wurden mit Chrysotil und Amosit keine Lungentumoren bei Hamstern erzeugt, mit Amosit traten jedoch Mesotheliome bei den Hamstern auf.

3.8 Kohlenteeraerosol

Die Lungenkrebs erzeugende Wirkung von PAH-reichen Pyrolyseprodukten ist durch epidemiologische Studien belegt. Die QRA von US EPA (2004), WHO (2000) und LAI (1992) beruht auf einer Kohortenstudie an Kokereiarbeitern. Das Unit Risk ist bei LAI (1992) bezogen auf die BaP-Konzentration als Leitsubstanz angegeben und beträgt 7×10^{-2} pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Gemäß unseren Auswertungen ist dieses Unit Risk mit der neueren Studie von Costantino et al. (1995) vereinbar. Es entspricht einer ED10 in Höhe von $9 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$. Es hat sich als außerordentlich schwierig herausgestellt, mit realistischen Pyrolyseabgasen via Inhalation Lungentumoren bei Ratten, Mäusen oder Hamstern zu erzeugen und ist letztlich eindeutig nur bei Ratten und Mäusen gelungen. Es sind hier die Daten des einzigen geeigneten Inhalationsversuchs mit Ratten (Heinrich et al., 1991) sowie des weniger gut geeigneten Versuchs mit Mäusen (Heinrich et al., 1986a,b) verwendet.

3.9 Dieselmotor-Emissionen

Mehrere epidemiologische Studien an dieselrußexponierten Arbeitern haben statistisch signifikant erhöhte Lungenkrebsrisiken angezeigt. Die relativen Risiken liegen zwischen 1 und 2. Ein SMR von 1,4 für die jeweilige Gesamtkohorte mag als „typisch“ gelten (Garshick et al., 2004). Wegen des hohen Hintergrundrisikos für Lungenkrebs würde dies einem „hohen“ absoluten expositionsbedingten Lungenkrebsrisiko von mehr als 1 % entsprechen, im Hinblick auf die Evidenz für einen Kausalzusammenhang ist ein relatives Risiko von 1,4 jedoch „niedrig“. Die Beurteilung der Empfindlichkeit der Spezies hängt daher davon ab, ob man die epidemiologischen Studien im Sinne eines Kausalzusammenhangs interpretiert. Pope et al. (2002) beschreiben nach der Auswertung einer populationsbezogenen Studie in der Größenordnung von 500.000 Personen einen statistisch signifikanten Anstieg des Lungenkrebsrisikos mit der Feinstaubbelastung im umweltrelevanten Bereich (Staubfraktion $\text{PM}_{2,5}$). Es wird dort z.B. ein *excess relative risk* von 0,14 pro $10 \mu\text{g PM}_{2,5}/\text{m}^3$ ausgewiesen. Wichmann (2004) hat für Deutschland auf der Grundlage dieser Daten ein Risiko von 1.680 expositionsbedingten Lungenkrebstodesfällen unter 830.000 Todesfällen eines Jahres für eine Dieselrußkonzentration von $3 \mu\text{g}/\text{m}^3$ berechnet. Dies entspricht einem Unit Risk (Umwelt) von $6,8 \times 10^{-4}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ($= 1.680 / [830.000 \times 3 \mu\text{g}/\text{m}^3]$) bzw. einer ED10 (Arbeitsplatzbedingungen) von $890 \mu\text{g Dieselpartikeln}/\text{m}^3$. Dieser Wert liegt innerhalb eines Bereichs, den Stayner et al. (1998) aufgrund epidemiologischer Daten von Arbeitsplatzexpositionen angeben (100 bis $1.000 \mu\text{g Dieselpartikeln}/\text{m}^3$)

Die Inhalation von Dieselmotor-Emissionen hat in mehreren Versuchen mit Ratten eindeutig zu erhöhten Lungentumorhäufigkeiten geführt, wobei die Expositionshäufigkeitsbeziehungen übereinstimmend in einem relativ ähnlichen Expositionsbereich verlaufen. Nach Pott et al. (1993) sowie UBA (1999) ergibt sich eine ED10 in Höhe von $6.000 \mu\text{g EC}/\text{m}^3$. Die Abkürzung EC bedeutet dabei *elemental carbon*, d.h. den Rußkern der Partikeln, dessen Massenanteil an den Dieselpartikeln mit 70 % angesetzt wurde. Extrapolationen mit komplexen Modellen (PBPK, *biologically based*) aus den Rattendaten haben zu Unit Risk-Werten geführt, die einer ED10 von rund $36.000 \mu\text{g Dieselpartikeln}/\text{m}^3$ entsprechen (WHO, 1996). Durch den Einsatz des

biologically based model entfernt sich hier das Berechnungsergebnis aus experimentellen Daten weiter von den Berechnungsergebnissen, die man erhält, wenn man die epidemiologisch beobachteten Risikoerhöhungen in vollem Umfang den Deselexpositionen der Menschen zuordnet.

3.10 Kristallines Siliziumdioxid

Bei der Epidemiologie von kristallinem Siliziumdioxid (insbesondere quarzhaltige Stäube) wird vor allem die Frage diskutiert, ob die erhöhten Lungenkrebsrisiken bei Arbeitern ihre eigentliche Ursache direkt in der Quarzexposition haben oder ob sie gewissermaßen indirekt eine Folge der durch Quarz verursachten Silikoseerkrankung sind. Gegen die Annahme der Silikose als Ursache von Lungenkrebs sprechen vor allem biologische Überlegungen. Es existiert keine belastbare mechanistische Hypothese über die Ursächlichkeit einer silikotischen Narbe für eine Tumorentstehung, Müller und Wiethage (2000) halten eine solche Ursächlichkeit auf der Basis einer großen Erfahrung mit Silikoseerkrankungen und den histologischen Bildern hierzu für nahezu ausgeschlossen. Nach mehreren Risikoabschätzungen folgen aus den epidemiologischen Daten ED10-Werte im Bereich von 0,2 bis 0,6 mg/m³ (Steenland et al., 2001; Roller, 2002; Schlüter, 2003; Attfield und Costello, 2004; Steenland, 2005). Die Risikoabschätzung für Ratten des für diese Berechnungen am besten geeigneten Inhalationsversuchs von Muhle et al. (1991) fällt inmitten dieses Bereichs. Bei Hamstern und Mäusen wurde kein Lungentumor nach intratrachealer Instillation bzw. nach Inhalation von Quarz gefunden (Renne et al., 1985; IARC, 1997; Pott et al., 1994).

3.11 Radon

Radon und seine Folgeprodukte nehmen hier insofern eine Sonderstellung ein, als es sich beim kanzerogenen Agens um ionisierende Strahlung handelt. Dasjenige Dosismaß, das der Größe „kumulative Exposition“ bei den übrigen Stoffen entspricht, ist bei Radon die Größe „Working Level Months“ (WLM). Langzeit-Mittelwerte über 35 Arbeitsjahre des Menschen sind demnach in Einheiten der Working Levels (WL) anzugeben. Definitionsgemäß ist 1 WL jede Kombination von Radonfolgeprodukten in 1 Liter Luft, welche die Energie von $1,3 \times 10^5$ MeV an α -Strahlung freisetzen. Daten aus mehreren epidemiologischen Studien und Reviews führen zu einer mittleren ED10 von 0,5 WL und einem Bereich von 0,1 bis 2 WL (ICRP, 1987; Samet, 1989; Hodgson und Jones, 1990; Puskin, 1992). Ratten sind aufgrund der Versuche von Chameaud et al. (1982, 1984), Monchaux et al. (1994), Monchaux und Morlier (2002) sowie Cross et al. (1984) und Cross (1988), die mit experimentellen Konzentrationen zwischen 13 und 3000 WL durchgeführt worden waren, als weniger empfindlich einzuschätzen. Dasselbe gilt für Mäuse aufgrund von Untersuchungen von Groch et al. (1997).

4 Diskussion

Für unsere Auswertungen haben wir diejenigen Stoffe ausgewählt, bei denen am besten für quantitative Risikoabschätzungen geeignete Daten aus epidemiologischen Studien und Kanzerogenitätsversuchen vorhanden sind. Gleichwohl finden sich auch für diese Stoffe Zweifel an der Aussagekraft der epidemiologischen Daten in der Literatur. Dabei werden sowohl qualitativ Kausalzusammenhänge bezweifelt als auch wird die Aussagekraft von Expositionsinformationen für quantitative Analysen bezweifelt (Cohen, 1992; Camus et al., 1998; Morgan et al., 1997; Crump, 1996,

2001; Luippold et al., 2003; Verougstraete et al., 2003; US EPA, 2003b; Kurihara und Wada, 2004; Swaen et al., 2005). Auch die Aussagekraft von Kanzerogenitätsversuchen wird, insbesondere mit Hinweis auf Speziesunterschiede, in Zweifel gezogen. In der Gesamtschau der ausgewerteten epidemiologischen Studien könnte ein auf exakte Beweise konzentrierter Skeptiker zu der Schlussfolgerung kommen, dass es anhand epidemiologischer Daten grundsätzlich problematisch ist, präzise und richtige Zahlenwerte für das Krebsrisiko einzelnen quantifizierten Expositionssituationen zuzuordnen; für Bereiche von absoluten Risiken in Höhe von 1 % und darunter erscheint dies unmöglich. Wenn man den Standpunkt vertritt, dass mit Epidemiologie wissenschaftlich wirklich befriedigende Aussagen über die quantitative Beziehung von Arbeitsplatz-Exposition und Krebsrisiko schwerlich gemacht werden können, dann ist nach Alternativen zu fragen. Wenn man dabei nach wirklich „sicheren“ Aussagen verlangt, dann scheiden Tierversuche von vornherein aus. Zwangsläufig werden dabei Daten an einer biologischen Spezies erhoben, die sich vom Menschen unterscheidet. Im Einzelfall ist daher naturwissenschaftlich immer in Betracht zu ziehen, dass sich die Reaktionen der untersuchten Tiergruppe ganz wesentlich von der Mehrzahl der gegebenenfalls exponierten Menschen unterscheiden.

Wir vertreten den Standpunkt, dass die betreffenden wissenschaftlichen Untersuchungen - im Feld und im Labor - mit dem Hauptzweck durchgeführt wurden, Informationen zum Gesundheitsschutz des Menschen zu erlangen. Die genannten Zweifel zeigen, wie das Verlangen nach wissenschaftlicher Sicherheit der gewonnenen Erkenntnisse alle diese Untersuchungsansätze *ad absurdum* führt. Wir halten es daher für wissenschaftlich vertretbar und präventivmedizinisch geboten, bei den 11 ausgewerteten Stoffen von einer Aussagekraft der in statistischen Assoziationen vorliegenden Zusammenhänge zwischen epidemiologisch erhöhten Krebsrisiken und den ermittelten Expositionswerten auszugehen.

Unter diesen Bedingungen ist aufgrund der ED10-Werte der Spezies die Empfindlichkeit von Inhalationsmodellen mit Ratten, Mäusen und Hamstern als eher gering einzuschätzen. Besonders groß ist der Unterschied bei Asbest. Eine höhere Empfindlichkeit des Menschen im Vergleich mit Ratten zeigt sich auch bei Benzol, Butadien, Chrom(VI), Dieselruß, Kohlenteeraerosol und Radon. Bei Nickel, Quarz und Vinylchlorid ergeben sich aus den Inhalationsversuchen mit Ratten praktisch dieselben expositionsbezogenen Risiken wie aus epidemiologischen Studien. Eine Ausnahme stellen Cadmium und seine Verbindungen dar: im beschriebenen Sinne zeigt sich hier eine höhere Empfindlichkeit des Rattenmodells im Vergleich zu den Erfahrungen am Menschen. Punktschätzungen für ein spezifisches Risiko oder einen ED10-Wert aus Inhalationsversuchen mit Mäusen erschienen uns schwieriger ableitbar als aus Versuchen mit Ratten. Hinzuweisen ist auch auf Unterschiede zwischen verschiedenen Mäusestämmen. Für keinen der Stoffe ergab sich aber eine deutlich höhere Risikoschätzung (d.h. eine niedrigere ED10-Schätzung) für die Maus als gleichzeitig für Mensch und Ratte. Mit keinem der Stoffe wurden nach Inhalation bei Goldhamster expositionsbedingte Lungentumoren festgestellt, auch dann, wenn sich die Stoffe bei Menschen, Ratten und/oder Mäusen eindeutig als Lungentumor erzeugende Stoffe gezeigt hatten. Bei keinem der Stoffe wurde bei Goldhamstern im Vergleich mit den anderen Spezies die höchste Empfindlichkeit festgestellt. Aus diesen Ergebnissen kann vernünftigerweise nur geschlossen werden, dass „negativen“ Ergebnissen von Kanzerogenitätsprüfungen an Goldhamstern keine große Bedeutung beigemessen werden sollte.

Für Butadien, Dieselruß und Vinylchlorid liegen quantitative Risikoabschätzungen aus der Literatur mit besonderen Tier-Mensch-Extrapolationsmethoden vor. Für Butadien wurde bei US EPA (1998a) aus Mäusedaten unter besonderer Umrechnung zwischen externer und interner Dosis eine Extrapolation auf den Menschen durchgeführt, die zu einem sehr hohen Risikowert führte. In der Literatur wird diskutiert, dass der Mensch in bestimmten pharmakokinetischen Parametern von Butadienresorption und -metabolismus und im Hinblick auf die Gentoxizität - und damit auf das Krebsrisiko - eher der Ratte als der Maus ähnlich sei (Bond et al., 1986, 1995; Albertini et al., 2003). Wenn man die Butadienexposition in der US-Kunstgummiproduktion als tatsächlich ursächlich für die erhöhte Leukämiemortalität der Beschäftigten betrachtet, dann ist aber - unabhängig von Unterschieden oder Gemeinsamkeiten im Fremdstoffmetabolismus - das durch Butadienexposition bedingte Krebsrisiko des Menschen in seiner Höhe dem Risiko der Maus eindeutig ähnlicher als dem Risiko der Ratte (Tab. 1). Betrachtet man dabei nur Neoplasien des lymphatischen und hämatopoetischen Systems, dann kann man von einer wesentlich höheren Empfindlichkeit des Menschen im Vergleich mit der Ratte sprechen und auch von einer höheren Empfindlichkeit im Vergleich mit der Maus. Betrachtet man die Gesamtheit der bei B6C3F₁-Mäusen betroffenen Tumorlokalisationen, dann scheint „die Maus“ eine tendenziell höhere Empfindlichkeit bezüglich Butadienkanzerogenität zu besitzen als „der Mensch“. Der Unterschied ist aber nicht so groß, wie er aufgrund des Unit Risk von US EPA (1998a) auf der Basis experimenteller Daten von Mäusen scheinen mag. Dieses Unit Risk ist maßgeblich durch die Extrapolationsmethode bestimmt und spiegelt insofern nicht nur die Empfindlichkeit der Maus, sondern auch die in der Methodik enthaltenen Annahmen wider. Offensichtlich haben diese Annahmen nicht zu einer Annäherung des Risikos „der Maus“ an das Risiko „des Menschen“ geführt.

Im Falle von Vinylchlorid sind die Ergebnisse anhand von Ratten-Daten mit und ohne PBPK-Modell sehr ähnlich, beide sind außerdem der Risikoabschätzung aus den neuesten epidemiologischen Daten sehr ähnlich. An diesem Beispiel kann daher nicht entschieden werden, ob das PBPK-Modell eine Aussageverbesserung bringt. Im Falle der Dieselpartikeln entfernt die bestehende Auswertung mit einem komplexen biologisch-basierten Modell das Ergebnis aus den Ratten-Daten weiter von dem Ergebnis, das sich ergibt, wenn man die epidemiologisch festgestellten Risikoerhöhungen der Deselexposition zuschreibt.

Insgesamt sehen wir es daher als vernünftigen Ansatz an, bei Fehlen geeigneter epidemiologischer Daten das Exzess-Risiko von Ratte oder Maus zu ermitteln. Grundlage sollten dabei die im Inhalationsversuch beobachteten Tumorfrequenzen in Relation zum Langzeit-Mittelwert der Expositionskonzentration über rund 1 Versuchsjahr für das Szenario einer 40 Stundenwoche sein (äquivalente Expositionskonzentration). Wir sehen anhand unserer Ergebnisse keinen wissenschaftlich begründeten Anlass, einen verallgemeinerbaren Korrektur- oder Extrapolationsfaktor einzuführen oder andere Dosismaße als die äquivalente Expositionskonzentration zu verwenden. Vielmehr sollte das solchermaßen ermittelte Exzess-Risiko primär als das Risiko bei der untersuchten Spezies wahrgenommen werden. Unter dem Gesichtspunkt, dass die menschliche Gesundheit ethisch als hohes Gut zu werten ist, können Maßnahmenentscheidungen auf die einfache Annahme gegründet werden, dass das Risiko des Menschen als mindestens ebenso hoch wie das im Tierversuch ermittelte Risiko einzuschätzen ist. Diese einfache Annahme wird durch die hier erhaltenen Ergebnisse insofern gestützt, als die Tierversuche im Vergleich

mit den epidemiologischen Daten weit eher zu Risikounterschätzungen als zu Risikoüberschätzungen neigten. Eine erhebliche Risikoüberschätzung scheint auch dann unwahrscheinlich, wenn sich - zum Beispiel aufgrund mechanistischer Daten - eine geringere Empfindlichkeit des Menschen vermuten lässt. Die Ergebnisse haben ferner gezeigt, dass es angemessen sein kann, weitere Tumorklassifikationen als die für den Menschen primär als relevant vermutete Lokalisation in die Risikoberechnung einzubeziehen.

5 Literatur (Zusammenfassung)

Adachi, S.: Effects of chromium compounds on the respiratory system. 5. Long term inhalation of chromic acid mist in electroplating by C57BL female mice and recapitulation on our experimental studies. *Japanese J. Ind. Health* 29 (1987), 17-33

Albertini, R.; Clewell, H.; Himmelstein, M.W.; Morinello, E.; Olin, S.; Preston, J.; Scarano, L.; Smith, M.T.; Swenberg, J.; Tice, R.; Travis, C.: The use of non-tumor data in cancer risk assessment: reflections on butadiene, vinyl chloride, and benzene. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* 37 (2003), 105-132

Andersen, A.; Berge, S.R.; Engeland, A.; Norseth, T.: Exposure to nickel compounds and smoking in relation to incidence of lung and nasal cancer among nickel refinery workers. *Occup. Environ. Med.* 53 (1996), 708-713

Attfield, M.D.; Costello, J.: Quantitative exposure-response for silica dust and lung cancer in Vermont granite workers. *Am. J. Ind. Med.* 45 (2004), 129-138

Bi, W.; Wang, Y.; Huang, M.; Meng, D.: Effect of vinyl chloride on testis in rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 10 (1985), 281-289

Bloemen, L.J.; Youk, A.; Bradley, T.D.; Bodner, K.M.; Marsh, G.: Lymphohaematopoietic cancer risk among chemical workers exposed to benzene. *Occup. Environ. Med.* 61 (2004), 270-274

Bond, J.A.; Dahl, A.R.; Henderson, R.F.; Dutcher, G.S.; Mauderly, J.L.; Birnbaum, L.S.: Species differences in the disposition of inhaled butadiene. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 84 (1986), 617-627

Bond, J.A.; Recio, L.; Andjelkovich, D.: Epidemiological and mechanistic data suggest that 1,3-butadiene will not be carcinogenic to humans at exposures likely to be encountered in the environment or workplace. *Carcinogenesis* 16 (1995), 2, 165-171

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

Camus, M.; Siemiatycki, J.; Meer, B.: Nonoccupational exposure to chrysotile asbestos and the risk of lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 338 (1998), 1565-1571

Chameaud, J.; Perraud, R.; Chrétien, J.; Masse, R.; Lafuma, J.: Lung carcinogenesis during in vivo cigarette smoking and radon daughter exposure in rats. *Recent Results Cancer Res.* 82 (1982), 11-20

Chameaud, J.; Masse, R.; Lafuma, J.: Influence of radon daughter exposure at low doses on occurrence of lung cancer in rats. *Radiat. Prot. Dosimetry* 7 (1984), 385-388

- Cohen, B.L.: Multi-stratified multiple regression tests of the linear/no-threshold theory of radon-induced lung cancer. In: Cross, F.T. (Hrsg.) Indoor radon and lung cancer: reality or myth? Twenty-ninth Hanford symposium on health and the environment. October 15-19, 1990. Part 2. Batelle Press, Columbus, Richland. 1992, 959-975
- Collins, J.J.; Ireland, B.; Buckley, C.F.; Shepperly, D.: Lymphohaematopoietic cancer mortality among workers with benzene exposure. *Occup. Environ. Med.* 60 (2003), 676-679
- Costantino, J.P.; Redmond, C.K.; Bearden, A.: Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *J. Occup. Environ. Med.* 37 (1995), 597-604
- Cronkite, E.P.; Drew, R.T.; Inoue, T.; Bullis, J.E.: Benzene hematotoxicity and leukemogenesis. *Am. J. Ind. Med.* 7 (1985), 447-456
- Cronkite, E.P.; Drew, R.T.; Inoue, T.; Hirabayashi, Y.; Bullis, J.E.: Hematotoxicity and carcinogenicity of inhaled benzene. *Environ. Health Perspect.* 82 (1989), 97-108
- Cross, F.T.: Radon inhalation studies in animals. A radon health effects literature review: Report to the U.S. Department of Energy Office of Health and Environmental Research. Pacific Northwest Laboratory. Richland, WA. September 1988
- Cross, F.T.; Palmer, R.F.; Dagle, G.E.; Busch, R.H.; Buschbom, R.L.: Influence of radon daughter exposure rate, unattachment fraction, and disequilibrium on occurrence of lung tumours. *Radiat. Prot. Dosimetry* 7 (1984), 381-384
- Crump, K.S.: Risk of benzene-induced leukemia predicted from the Pliofilm cohort. *Environ. Health Perspect.* 104 Suppl. 6 (1996), 1437-1441
- Crump, K.: Modeling lung cancer risk from diesel exhaust: suitability of the railroad worker cohort for quantitative risk assessment. *Risk Anal.* 21 (2001), 19-23
- Davis, J.M.G.; Jones, A.D.: Comparisons of the pathogenicity of long and short fibres of chrysotile asbestos in rats. *Br. J. exp. Path.* 69 (1988), 717-737
- Davis, J.M.G.; Addison, J.; Bolton, R.E.; Donaldson, K.; Jones, A.D.; Smith, T.: The pathogenicity of long versus short fibre sample of amosite asbestos administered to rats by inhalation and intraperitoneal injection. *Br. J. exp. Path.* 67 (1986), 415-430
- Delzell, E.; Macaluso, M.; Sathiakumar, N.; Matthews, R.: Leukemia and exposure to 1,3-butadiene, styrene and dimethyldithiocarbamate among workers in the synthetic rubber industry. *Chem. Biol. Interact.* 135-136 (2001), 515-34
- Divine, B.J.; Hartman, C.M.: A cohort mortality study among workers at a 1,3 butadiene facility. *Chem Biol Interact* 135-136 (2001), 535-553
- Garshick, E.; Laden, F.; Hart, J.E.; Rosner, B.; Smith, Th.J.; Dockery, D.W.; Speizer, F.E.: Lung Cancer in Railroad Workers Exposed to Diesel Exhaust. *Environ. Health Perspect.* 112 (2004), 1539-1543
- Gibb, H.J.; Lees, P.S.; Pinsky, P.F.; Rooney, B.C.: Lung cancer among workers in chromium chemical production. *Am. J. Ind. Med.* 38 (2000), 115-126
- Glaser, U.; Hochrainer, D.; Klöppel, H.; Oldiges, H.: Carcinogenicity of sodium dichromate and chromium (VI/III) oxide aerosols inhaled by male wistar rats. *Toxicology* 42 (1986), 219-232
- Glaser, U.; Hochrainer, D.; Otto, F.J.; Oldiges, H.: Carcinogenicity and toxicity of four cadmium compounds inhaled by rats. *Toxicol. Environ. Chem.* 27 (1990), 153-162
- Glass, D.C.; Gray, C.N.; Jolley, D.J.; Gibbons, C.; Sim, M.R.; Fritschi, L.; Adams, G.G.; Bisby, J.A.; Manuell, R.: Leukemia risk associated with low-level benzene exposure. *Epidemiology* 14 (2003), 569-577

- Grimsrud, T.K.; Berge, S.R.; Haldorsen, T.; Andersen, A.: Exposure to different forms of nickel and risk of lung cancer. *Am. J. Epidemiol.* 156 (2002), 1123-1132
- Groch, K.M.; Khan, M.A.; Brooks, A.L.; Saffer, J.D.: Lung cancer response following inhaled radon in the A/J and C57BL/6J mouse. *Int. J. Radiat. Biol.* 71 (1997), 301-308
- Guénel, P.; Imbernon, E.; Chevalier, A.; Crinquand-Calastreng, A.; Goldberg, M.: Leukemia in relation to occupational exposures to benzene and other agents: a case-control study nested in a cohort of gas and electric utility workers. *Am. J. Ind. Med.* 42 (2002), 87-97
- Hayes, R.B.; Yin, S.N.; Dosemeci, M.; Li, G.L.; Wacholder, S.; Travis, L.B.; Li, C.Y.; Rothman, N.; Hoover, R.N.; Linet, M.S.: Benzene and the dose-related incidence of hematologic neoplasms in China. Chinese Academy of Preventive Medicine--National Cancer Institute Benzene Study Group. *J. Natl. Cancer Inst.* 89 (1997), 1065-1071
- Hayes, R.B.; Yin, S.; Rothman, N.; Dosemeci, M.; Li, G.; Travis, L.T.; Smith, M.T.; Linet, M.S.: Benzene and lymphohematopoietic malignancies in China. *J. Toxicol. Environ. Health A* 61 (2000), 419-432
- HEI-AR (Health Effects Institute - Asbestos Research, Hrsg.): Asbestos in public and commercial buildings: A literature review and synthesis of current knowledge. Health Effects Institute - Asbestos Research, Cambridge, MA 1991
- Heinrich, U.; Pott, F.; Rittinghausen, S.: Comparison of chronic inhalation effects in rodents after long-term exposure to either coal oven flue gas mixed with pyrolyzed pitch or Diesel engine exhaust. In: N. Ishinishi et al. (Hrsg.): Carcinogenic and mutagenic effects of Diesel engine exhaust. Amsterdam: Elsevier Sci. Publ. (Biomedical Div.) 1986a, 441-457 (Developments in Toxicology and Environmental Science. Vol. 13)
- Heinrich, U.; Pott, F.; Mohr, U.; Fuhst, R.; König, J.: Lung tumours in rats and mice after inhalation of PAH-rich emissions. *Exp. Pathol.* 29 (1986b), 29-34
- Heinrich, U.; Peters, L.; Ernst, H.; Rittinghausen, S.; Dasenbrock, C.; König, H.: Investigation on the carcinogenic effects of various cadmium compounds after inhalation exposure in hamsters and mice. *Experimental Pathology* 37 (1989), 253-258
- Heinrich, U.; Pott, F.; Roller, M.: Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe - tierexperimentelle Ergebnisse und epidemiologische Befunde zur Risikoabschätzung. In: *Krebserzeugende Stoffe in der Umwelt - Herkunft, Messung, Risiko, Minimierung. Interdisziplinäres Kolloquium Mannheim 1991.* Düsseldorf: VDI-Verl. 1991, 71-92. (VDI-Berichte 888)
- Hodgson, J.T.; Jones, R.D.: Mortality of a cohort of tin miners 1941-86. *Br. J. Ind. Med.* 47 (1990), 665-676
- Hong, C.B.; Winston, J.M.; Thornburg, L.P.; Lee, C.C.; Woods, J.S.: Follow-up study on the carcinogenicity of vinyl chloride and vinylidene chloride in rats and mice: tumor incidence and mortality subsequent to exposure. *J. Toxicol. Environ. Health* 7 (1981), 909-924
- IARC (International Agency for Research on Cancer): Silica, some silicates, coal dust and para-aramid fibrils. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Volume 68. Lyon: IARC 1997
- ICNCM (International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man): Report of the International Committee on Nickel Carcinogenesis in Man. *Scand. J. Work Environ. Health* 16 (1990), 1-82
- ICRP (International Commission on Radiological Protection. Hrsg.): Lung cancer risk from indoor exposures to radon daughters. (ICRP Publ. 50). *Annals ICRP* 17 (1987) Nr. 1
- Kurihara, N.; Wada, O.: Silicosis and smoking strongly increase lung cancer risk in silica-exposed workers. *Ind. Health* 42 (2004) 303-314

LAI (Länderausschuß für Immissionsschutz, Hrsg.): Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen - Entwicklung von „Beurteilungsmaßstäben für kanzerogene Luftverunreinigungen“ im Auftrage der Umweltministerkonferenz. Düsseldorf: Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes NW 1992

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

Macaluso, M.; Larson, R.; Delzell, E.; Sathiakumar, N.; Hovinga, M.; Julian, J.; Muir, D.; Cole, P.: Leukemia and cumulative exposure to butadiene, styrene and benzene among workers in the synthetic rubber industry. *Toxicology* 113 (1996), 190-202

Maltoni, C.; Lefemine, G.; Ciliberti, A.; Cotti, G.; Carretti, D.: Experimental Research on Vinyl Chloride Carcinogenesis. Vol. II: Archives of Research on Industrial Carcinogenesis. New Jersey: Princeton Scientific Publishers Inc. 1984

Maltoni, C.; Ciliberti, A.; Cotti, G.; Conti, B.; Belpoggi, F.: Benzene, an experimental multipotential carcinogen: results of the long-term bioassay performed at the Bologna Institute of Oncology. *Environ. Health Perspect.* 82 (1989), 109-124

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

Mast, R.W.; McConnell, E.E.; Anderson, R.; Chevalier, J.; Kotin, P.; Bernstein, D.M.; Thevenaz, P.; Glas, L.R.; Miiller, W.C.; Hesterberg, T.W.: Studies on the chronic toxicity (inhalation), of four types of refractory ceramic fiber in male Fischer 344 rats. *Inhal. Toxicol.* 7 (1995), 425-467

McConnell, E.K.; Kamstrup, O.; Musselman, R.; Hesterberg, T.W.; Chevalier, J.; Miiller, W.C.; Thevenaz, P.: Chronic inhalation study of size-separated rock and slag wool insulation fibers in Fischer 344/N rats. *Inhal. Toxicol.* 6 (1994), 571-614

McConnell, E.E.; Mast, R.W.; Hesterberg, T.W.; Chevalier, J.; Kotin, P.; Bernstein, D.M.; Thevenaz, P.; Glass, L.R.; Anderson, R.: Chronic inhalation toxicity of a kaolin-based refractory ceramic fiber in Syrian golden hamsters. *Inhal. Toxicol.* 7 (1995), 503-532

McConnell, E.E.; Axten, C.; Hesterberg, T.W.; Chevalier, J.; Miiller, W.C.; Everitt, J.; Oberdorster, G.; Chase, G.R.; Thevenaz, P.; Kotin, P.: Studies on the inhalation toxicology of two fibreglasses and amosite asbestos in the Syrian golden hamster. Part II. Results of chronic exposure. *Inhal. Toxicol.* 11 (1999), 785-835

Monchaux, G.; Morlier, J.P.: Influence of exposure rate on radon-induced lung cancer in rats. *J. Radiol. Prot.* 22 (2002), A81-A87

Monchaux, G.; Morlier, J.P.; Morin, M.; Chameaud, J.; Debroche, M.; Masse, R.: Carcinogenic effects on rats of exposure to mixtures of diesel exhausts, radon and radon daughters. *Ann. occup. Hyg.* 38 supplement 1 (1994), 281-288

Morgan, W.K.; Reger, R.B.; Tucker, D.M.: Health effects of diesel emissions. *Ann. Occup. Hyg.* 41 (1997), 643-658

Muhle, H.; Bellmann, B.; Creutzenberg, O.; Dasenbrock, C.; Ernst, H.; Kilpper, R.; MacKenzie, J.C.; Morrow, P.; Mohr, U.; Takenaka, S.; Mermelstein, R.: Pulmonary response to toner upon chronic inhalation exposure in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17 (1991), 280-299

Müller, K.-M.; Wiethage, Th.: Quarz und Lungentumoren - Daten und Fakten des Pathologen. *Pneumologie* 54 (2000), 24-31

Mundt, K.A.; Dell, L.D.; Austin, R.P.; Luippold, R.S.; Noess, R.; Bigelow, C.; Mundt, E.; Pion, M.: Epidemiological study of men employed in the vinyl chloride industry between 1942 and 1972: I. Re-analysis of mortality through December 31, 1982; and II. Update of mortality through December 31, 1995. Final Report. Prepared for: The Vinyl Chloride Panel, Chemical

- Manufacturers Association, Arlington, Virginia. Amherst, Massachusetts: Applied Epidemiology, Inc. 1999
- Mundt, K.A.; Dell, L.D.; Austin, R.P.; Luippold, R.S.; Noess, R.; Bigelow, C.: Historical cohort study of 10 109 men in the North American vinyl chloride industry, 1942-72: update of cancer mortality to 31 December 1995. *Occup. Environ. Med.* 57 (2000), 774-781
- Nettesheim, P.; Hanna, M.G.; Doherty, D.G.; Newell, R.F.; Hellman, A.: Effect of calcium chromate dust, influenza virus, and 100 R whole-body X-radiation on lung tumor incidence in mice. *J. Natl. Cancer Inst.* 47 (1971), 1129-1144
- NTP (National Toxicology Program): Toxicology and Carcinogenesis Studies of 1,3-Butadiene in B6C3F₁ Mice. Inhalation Studies. TR 434. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service 1993
- NTP (National Toxicology Program): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Oxide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). NTP TR 451. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service 1996a
- NTP (National Toxicology Program): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Subsulfide in F344/N Rats and B6C3F1 Mice. NTP TR 453. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service 1996b
- NTP (National Toxicology Program): Toxicology and Carcinogenesis Studies of Nickel Sulfate Hexahydrate in F344/N Rats and B6C3F1 Mice (Inhalation Studies). NTP TR 454. U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service 1996c
- Owen, P.E.; Glaister, J.R.: Inhalation toxicity and carcinogenicity of 1,3-butadiene in Sprague-Dawley rats. *Environ. Health Perspect.* 86 (1990), 19-25
- Paxton, M.B.: Leukemia risk associated with benzene exposure in the Pliofilm cohort. *Environ. Health Perspect.* 104 Suppl. 6 (1996), 1431-1436
- Pope, C.A.; Burnett, R.T.; Thun, M.J.; Calle, E.E.; Krewski, D.; Ito, K.; Thurston, G.D.: Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 287 (2002), 1132-1141
- Pott, F.; Heinrich, U.; Roller, M.: Dieselmotor-Emissionen (DME). In: Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen - Materialienband - Band II, Kapitel 8. Hrsg. v. Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen. Düsseldorf: LAI Länderausschuß für Immissionsschutz 1993
- Pott, F.; Dungworth, D.L.; Heinrich, U.; Muhle, H.; Kamino, K.; Germann, P.G.; Roller, M.; Rippe, R.M.; Mohr, U.: Lung tumours in rats after intratracheal instillation of dusts. *Ann. Occup. Hyg.* 38 Suppl. 1 (1994), 357-363 (Inhaled Particles VII)
- Puskin, J.S.: An analysis of the uncertainties in estimates of radon-induced lung cancer. *Risk Anal.* 12 (1992), 277-285
- Renne, R.A.; Eldridge, S.R.; Lewis, T.R.; Stevens, D.L.: Fibrogenic potential of intratracheally instilled quartz, ferric oxide, fibrous glass, and hydrated alumina in hamsters. *Toxicol. Pathol.* 13 (1985), 306-314
- Rinsky, R.A.; Hornung, R.W.; Silver, S.R.; Tseng, C.Y.: Benzene exposure and hematopoietic mortality: A long-term epidemiologic risk assessment. *Am. J. Ind. Med.* 42 (2002), 474-480
- Roller, M.: Lung Tumor Risk from Silica Containing Dusts – In Some Cases Higher in Humans than in Rats. In: Heinrich, U.; Mohr U. (Hrsg.): *Crucial Issues in Inhalation Research – Mechanistic, Clinical and Epidemiologic*. INIS Monographs. Stuttgart: Fraunhofer IRB Verlag 2002, 295-307

- Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F.: Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin - Forschung - Fb 1078. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW 2006
- Samet, J.M.: Radon and lung cancer. Review. J. Natl. Cancer Inst. 81 (1989), 745-757
- Schlüter, G.: Stellungnahme des Beraterkreises Toxikologie des AGS zur Frage der Einstufung von kristallinem Siliziumdioxid (Quarz [14808-60-7] und Cristobalit [14464-46-1] in Form von alveolengängigen Stäuben. In: Quarz – Einstufung, Dosis-Wirkungs-Beziehungen. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Tb131. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW 2003, 109-133
- Schnatter, A.R.; Armstrong, T.W.; Nicolich, M.J.; Thompson, F.S.; Katz, A.M.; Huebner, W.W.; Pearlman, E.D.: Lymphohaematopoietic malignancies and quantitative estimates of exposure to benzene in Canadian petroleum distribution workers. Occup. Environ. Med. 53 (1996), 773-781
- Seniori Costantini, A.; Quinn, M.; Consonni, D.; Zappa, M.: Exposure to benzene and risk of leukemia among shoe factory workers. Scand. J. Work Environ. Health 29 (2003), 51-59
- Snyder, C.A.; Goldstein, B.D.; Sellakumar, A.; Albert, R.E.: Evidence for hematotoxicity and tumorigenesis in rats exposed to 100 ppm benzene. Am. J. Ind. Med. 5 (1984), 429-434
- Snyder, C.A.; Sellakumar, A.R.; James, D.J.; Albert, R.E.: The carcinogenicity of discontinuous inhaled benzene exposures in CD1 and C57B1/6 mice. Arch. Toxicol. 62 (1988), 331-335
- Sorahan, T.; Lancashire, R.J.: Lung cancer mortality in a cohort of workers employed at a cadmium recovery plant in the United States: an analysis with detailed job histories. Occup. Environ. Med. 54 (1997), 194-201
- Sorahan, T.; Hamilton, L.; Gompertz, D.; Levy, L.S.; Harrington, J.M.: Quantitative risk assessments derived from occupational cancer epidemiology: a worked example. Ann. occup. Hyg. 42 (1998), 347-352
- Stayner, L.; Smith, R.; Bailer, A.J.; Luebeck, E.G.; Moolgavkar, S.H.: Modeling epidemiologic studies of occupational cohorts for the quantitative assessment of carcinogenic hazards. Am. J. Ind. Med. 27 (1995), 155-170
- Stayner, L.; Dankovic, D.; Smith, R.; Steenland, K.: Predicted lung cancer risk among miners exposed to diesel exhaust particles. Am. J. Ind. Med. 34 (1998), 207-219
- Stayner, L.T.; Dankovic, D.A.; Smith, R.J.; Gilbert, S.J.; Bailer, A.J.: Human cancer risk and exposure to 1,3-butadiene - a tale of mice and men. Scand. J. Work Environ. Health 26 (2000), 322-330
- Steenland, K.: One agent, many diseases: Exposure-response data and comparative risks of different outcomes following silica exposure. Am. J. Ind. Med. 48 (2005), 16-23
- Steenland, K.; Mannelje, A.; Boffetta, P.; Stayner, L.; Attfield, M.; Chen, J.; Dosemeci, M.; DeKlerk, N.; Hnizdo, E.; Koskela, R.; Checkoway, H.: Pooled exposure-response analyses and risk assessment for lung cancer in 10 cohorts of silica-exposed workers: an IARC multicentre study. Cancer Causes Control 12 (2001), 773-784
- Swaen, G.M.; Scheffers, T.; de Cock, J.; Slangen, J.; Drooge, H.: Leukemia risk in caprolactam workers exposed to benzene. Ann. Epidemiol. 15 (2005), 21-28
- Takenaka, S.; Oldiges, H.; König, H.; Hochrainer, D.; Oberdörster, G.: Carcinogenicity of cadmium chloride aerosols in wistar rats. J. Natl. Cancer Inst. 70 (1983), 367-373
- Thun, M.J.; Schnorr, T.M.; Smith, A.B.; Halperin, W.E.; Lemen, R.A.: Mortality among a cohort of U.S. cadmium production workers--an update. J. Natl. Cancer Inst. 74 (1985), 325-333

UBA (Umweltbundesamt, Hrsg.): Durchführung eines Risikovergleichs zwischen Dieselmotoremissionen und Ottomotoremissionen hinsichtlich ihrer kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Wirkungen. Berichte 2/99 - Forschungsbericht 297 61 001/01. Durchführende Inst.: Fraunhofer Institut für Toxikologie und Aerosolforschung. Bearb.: Mangelsdorf, Inge (Koordination); Aufderheide, Michaela; Boehncke, Andrea; Melber, Christine; Rosner, G.; Höpfner, U.; Borken, J.; Patyk, A.; Pott, F.; Roller, M.; Schneider, K.; Voß, J.-U. Report Nr. UBA FB 99-033. Berlin: Erich Schmidt 1999

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Carcinogenicity Assessment for Lifetime Exposure. Substance Name -- 1,3-Butadiene. CASRN -- 106-99-0. Last Revised -- 02/01/1991. In: US EPA. Integrated Risk Information System (IRIS). 1,3-Butadiene. Last updated 5 May 1998. URL: <http://www.epa.gov/iris/subst/0139.htm>. 1998a

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). 0144. Chromium(VI); CASRN 18540-29-9; 09/03/1998. <http://www.epa.gov/iris/subst/0144.htm>. 1998b

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). Asbestos. Last updated: 5 May 1998. <http://www.epa.gov/iris/subst/0371.htm>. 1998c

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). Vinyl chloride. Last updated 7 November 2000. <http://www.epa.gov/iris/subst/1001.htm>. 2000

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Health Assessment of 1,3-Butadiene. National Center for Environmental Assessment - Washington Office of Research and Development. EPA/600/P-98/001F. Washington, DC: U.S. Environmental Protection Agency 2002

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). 0276. Benzene; CASRN 71-43-2; 04/17/2003. <http://www.epa.gov/iris/>. 2003a

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). 0642. Diesel engine exhaust. CASRN N.A. <http://www.epa.gov/iris/subst/0642.htm>. 2003b

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). 0395. Coke oven emissions. CASRN 8007-45-2. Last updated on Thursday, November 18th, 2004. <http://www.epa.gov/iris/subst/0395.htm>. 2004

Verougstraete, V.; Lison, D.; Hotz, P.: Cadmium, lung and prostate cancer: a systematic review of recent epidemiological data. *J. Toxicol. Environ. Health B Crit. Rev.* 6 (2003), 227-255

Ward, E.; Boffetta, P.; Andersen, A.; Colin, D.; Comba, P.; Deddens, J.A.; De Santis, M.; Engholm, G.; Hagmar, L.; Langard, S.; Lundberg, I.; McElvenny, D.; Pirastu, R.; Sali, D.; Simonato, L.: Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. IARC Internal Report No. 00/001. Lyon: IARC 2000

Ward, E.; Boffetta, P.; Andersen, A.; Colin, D.; Comba, P.; Deddens, J.A.; De Santis, M.; Engholm, G.; Hagmar, L.; Langard, S.; Lundberg, I.; McElvenny, D.; Pirastu, R.; Sali, D.; Simonato, L.: Update of the follow-up of mortality and cancer incidence among European workers employed in the vinyl chloride industry. *Epidemiology* 12 (2001), 710-718

Wehner, A.P.; Busch, R.H.; Olson, R.J.; Craig, D.K.: Chronic inhalation of nickel oxide and cigarette smoke by hamsters. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 36 (1975), 801-810

WHO (World Health Organization): Environmental Health Criteria 171, Diesel fuel and exhaust emissions. IPCS, International Program on Chemical Safety, United Nations Environment Program, International Labour Organization, World Health Organization (Hrsg.). Genf: World Health Organization 1996

WHO (World Health Organization): Air Quality Guidelines for Europe. Second Edition. WHO Regional Publications. European Series, No. 91. Copenhagen: World Health Organization, Regional Office for Europe 2000

Wichmann, H.-E.: Positive gesundheitliche Auswirkungen des Einsatzes von Partikelfiltern bei Dieselfahrzeugen - Risikoabschätzung für die Mortalität in Deutschland. Umweltmed. Forsch. Prax. 9 (2004), 85-99