

K. Schneider  
M. Hassauer  
J. Oltmanns  
U. Schuhmacher-Wolz  
F. Kalberlah

**Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel  
zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern:**

**Entwicklung eines probabilistischen Modells  
Teil A: Biologische Grundlagen  
für Verteilungsfunktionen**

Diese Veröffentlichung ist ein Teilbericht für das Projekt „Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern“ im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Autoren: Dr. Klaus Schneider  
Dr. Martin Hassauer  
Jan Oltmanns  
Dr. Ulrike Schuhmacher-Wolz  
Dr. Fritz Kalberlah

Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe, FoBiG GmbH  
Werderring 16, D-79098 Freiburg i. Br.

Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin  
Friedrich-Henkel-Weg 1-25, D-44149 Dortmund  
Telefon: (02 31) 90 71 - 0  
Telefax: (02 31) 90 71 - 454  
E-Mail: [poststelle@baua.bund.de](mailto:poststelle@baua.bund.de)  
Internet: [www.baua.de](http://www.baua.de)

Berlin:  
Nöldnerstr. 40-42, D-10317 Berlin  
Telefon: (0 30) 5 15 48 - 0  
Telefax: (0 30) 5 15 48 - 170

Dresden:  
Proschtübelstr. 8, D-01099 Dresden  
Telefon: (03 51) 80 62 - 0  
Telefax: (03 51) 80 62 - 210

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

## Inhaltsverzeichnis

Kurzreferat.....	6
Abstract .....	7
1 Einleitung .....	9
2 Zeitextrapolation .....	11
2.1 Basisdaten .....	11
2.2 Publizierte Vorschläge für Verteilungsfunktionen.....	14
2.3 Vorgehen im Projekt F1824 .....	14
3 Interspeziesextrapolation .....	17
3.1 Basisdaten .....	17
3.2 Publizierte Vorschläge für Verteilungsfunktionen.....	23
3.3 Vorgehen im Projekt F1824 .....	24
4 Intraspeziesvariabilität .....	26
4.1 Vorbemerkungen .....	26
4.2 Basisdaten .....	26
4.2.1 Forschungsprojekt F1656: Fremdstoffmetabolismus in vitro im Inter- und Intraspeziesvergleich .....	27
4.2.2 Einfluss des Geschlechts.....	27
4.2.3 Schwangerschaft .....	28
4.2.4 Einfluss des Alters .....	30
4.2.5 Krankheit.....	31
4.2.6 Individuelle Unterschiede - Renwick und Mitarbeitern .....	32
4.2.7 Individuelle Unterschiede - Hattis und Mitarbeiter (1999a;b) .....	34
4.2.8 Weitere empirische Auswertungen .....	36
4.3 Tabellarische Übersicht der Auswertungen zur Intraspeziesvariabilität ..	36
4.4 Publizierte Vorschläge für Verteilungsfunktionen.....	37
4.5 Vorgehen im Projekt F1824 .....	38
5 Pfad-zu-Pfad-Extrapolation.....	39
5.1 Hintergrund .....	39
5.1.1 Prinzip und methodische Ansätze einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation .....	39
5.1.2 Bedingungen und Grenzen für Pfad-zu-Pfad-Extrapolation .....	39
5.1.3 Geeignete Vergleichsbasis für Pfad-zu-Pfad-Extrapolation: resorbierte Dosis.....	40

5.2	Mögliche Ursachen für Pfad-zu-Pfad-Unterschiede .....	41
5.2.1	Unterschiede bei der Resorption, Verteilung und Elimination .....	41
5.2.2	Unterschiede im Metabolismus .....	42
5.2.3	Spezifische Besonderheiten einzelner Pfade.....	43
5.2.4	Stoffbeispiele .....	43
5.3	Empirische Auswertungen zur Pfad-zu-Pfad-Extrapolation .....	44
5.3.1	Sharratt (1988).....	44
5.3.2	Honma und Suda (1998).....	45
5.3.3	Kennedy und Graepel (1991).....	47
5.3.4	Wilschut et al. (1998) .....	48
5.4	Zusammenfassung und Schlussfolgerungen .....	51
6	Gegenseitige Abhängigkeit von Extrapolationsschritten .....	54
6.1	Intraspeziesextrapolation: Abhängigkeit von der Anwendung der Zeitextrapolation und der Datenlage .....	54
6.2	Dosis-Wirkungsmodellierung - Intraspeziesextrapolation .....	55
6.2.1	Theoretische Überlegungen bei quantalen Daten.....	56
6.2.2	Theoretische Überlegungen bei kontinuierlichen Daten.....	62
6.3	Schlussfolgerungen .....	63
7	Weitere Quellen von Unsicherheit: Interindividuelle Variabilität des Atemminutenvolumens .....	65
7.1	Einleitung .....	65
7.2	Beschreibung der Datenquellen.....	65
7.2.1	White et al. (1985) .....	65
7.2.2	Aitken et al. (1986).....	66
7.2.3	Maxwell et al. (1985).....	66
7.2.4	Berechnungen mittels des metabolischen Grundumsatzes .....	67
7.2.5	Übersichtsarbeiten/Empfehlungen .....	68
7.3	Zusammenfassung .....	69
8	Weitere Quellen von Unsicherheit: Umrechnung auf die Expositionsdauer am Arbeitsplatz .....	72
8.1	Hintergrund .....	72
8.2	Theoretische Betrachtungen zur Umrechnung unterschiedlicher Expositionszeiten .....	72
8.3	Schlussfolgerungen und Zusammenfassungen .....	78
9	Zusammenfassung .....	80

10 Literatur.....	82
Anhang A - Zeitextrapolation: Basisdaten .....	88
Anhang B - Zeitextrapolation anhand von BMD-Modellierungen .....	113
B.1. Datengrundlage zur Zeitextrapolation unter Verwendung von Benchmarkdosiswerten anstatt von N(L)OAEL-Werten: Beispiel Furan.....	113
B.1.1 Ableitung der BMD in der subakuten und subchronischen Studie .....	113
B.1.2 Ableitung der BMD in der subchronischen und chronischen Studie .....	115
B.1.3 Vergleich der Zeitquotienten aus N(L)OAEL und BMD.....	116
B.2 Dosis-Wirkungsmodellierung für die Zeitextrapolation am Beispiel Furan.....	118
B.2.1 16-Tagestudie, Körpergewichtsreduktion, Männchen .....	118
B.2.2 13-Wochenstudie, Körpergewichtsreduktion, Männchen .....	121
B.2.3 13-Wochenstudie, Hepatotoxizität (Degeneration), Männchen.....	124
B.2.4 2-Jahresstudie, Hepatotoxizität (Degeneration), Männchen .....	127
Anhang C - Daten zu geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschieden beim Menschen .....	130
Anhang D - Daten zu altersabhängigen pharmakokinetischen Unterschieden beim Menschen .....	131

# Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern: Entwicklung eines probabilistischen Modells

## Teil A: Biologische Grundlagen für Verteilungsfunktionen

### Kurzreferat

Das Forschungsprojekt F1824 ist Teil eines Gesamtprojektes „Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern“ (F1824-F1826). Für das Projekt F1824 liegt der Endbericht in zwei Teilberichten vor: Dieser Bericht behandelt die Datengrundlage zur Erstellung von Verteilungsfunktionen für das probabilistische Modell. Ein weiterer Bericht der Universität Bremen beschreibt die Ableitung der Verteilungsfunktionen und die Erstellung des probabilistischen Modells.

Zur toxikologischen Risikobewertung von gesundheitlichen Wirkungen von Chemikalien anhand von tierexperimentellen Daten werden zur Überbrückung fehlenden Wissens Extrapolationsfaktoren eingesetzt. Bei der probabilistischen Risikobewertung werden die Extrapolationsschritte nicht als Faktoren, sondern als Verteilungsfunktionen beschrieben. Diese Verteilungen beinhalten damit auch Aussagen zur Unsicherheit der Extrapolation. In diesem Bericht wurden die Daten für die folgenden Extrapolationsschritte beschrieben:

- Zeitextrapolation
- Interspeziesextrapolation
- Intraspeziesextrapolation
- Pfad-zu-Pfad-Extrapolation.

Mögliche Abhängigkeiten einzelner Extrapolationsschritte bzw. die Frage, wie die Verteilungsfunktionen zu gestalten sind, um die Unabhängigkeit der Extrapolationsschritte zu wahren, ist Gegenstand eines weiteren Kapitels des Berichts. In diesem Kontext wurde auch beschrieben, welches Schutzniveau für quantale und kontinuierliche Daten aus der Modellanwendung resultiert.

In nachfolgenden Kapiteln wurden weitere Quellen von Variabilität und Unsicherheiten bei der toxikologischen Bewertung von Schadstoffen am Arbeitsplatz diskutiert:

- die Variabilität aufgrund individuell unterschiedlicher Atemminutenvolumina und
- die Unsicherheiten aufgrund von unterschiedlichen Expositionsschemata im Tierversuch und am Arbeitsplatz.

Schlagwörter: Extrapolationsfaktoren, Unsicherheit, Variabilität, Arbeitnehmer, Risikobewertung, probabilistische Modelle, Wahrscheinlichkeitsrechnung

# **Uncertainty analysis in workplace effect assessment: development of a probabilistic model**

## **Part A: Biological basis for probability distributions**

### **Abstract**

Research project F1824 is part of the project “Uncertainty analysis in workplace effect assessment” (F1824-F1826). There are two final reports for F1824. The report on hand deals with the data base for the development of distribution functions for the probabilistic model. Another report, drawn up by the University of Bremen, describes the derivation of the distribution functions and the construction of the probabilistic model.

In the toxicological risk assessment of chemicals with animal data, extrapolation factors are used in order to bridge the gap created by lacking knowledge. In the probabilistic risk assessment, however, extrapolation steps are not considered by the use of factors but by applying distribution functions. These distributions, therefore, also state the uncertainty of the respective extrapolation. This report describes the data needed for the development of distribution functions for

- time extrapolation
- interspecies extrapolation
- intraspecies extrapolation
- route-to-route extrapolation.

Possible dependence of individual extrapolation steps and the question of establishing distribution functions which maintain independence of these steps, respectively, are dealt with in an additional chapter of this report. In this context, the level of protection resulting from the use of quantal and continuous data in the application of the model is described.

Additional chapters discuss other sources of variability and uncertainty in the toxicological assessment of work-place chemicals:

- variability due to individually differing respiratory minute volumes, and
- uncertainties due to different exposure regimens in animal experiments and at the work-place.

Key words: extrapolation factors, uncertainty, variability, workers, risk assessment, probabilistic effect models





## 1 Einleitung

Dieser von FoBiG vorgelegte Endbericht zum Vorhaben F1824 (Entwicklung eines probabilistischen Modells) des Gesamtprojektes zu Methoden der probabilistischen Risikoabschätzung „Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern“ (F1824-F1826) dokumentiert, zusammen mit dem Endbericht des Projektpartners Universität Bremen, die Ergebnisse dieses Teilprojektes.

Aufgabe dieses Teilprojektes war es, ein Modell zu erstellen, mit dem probabilistische Risikoabschätzungen möglich werden. Dieses Modell soll im letzten Projektteil (F1826) an Beispielen erprobt und verfeinert werden.

Dieser Endbericht beschreibt die biologischen Datengrundlagen, anhand derer Verteilungsfunktionen für das probabilistische Modell erhalten werden können.

In den nachfolgenden Kapiteln werden die empirischen Datengrundlagen der wesentlichen Extrapolationsschritte

- Zeitextrapolation (Kap. 2)
- Interspeziesextrapolation (Kap. 3)
- Intraspeziesextrapolation (Kap. 4)
- Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (Kap. 5)

beschrieben. Die Beschreibung der Daten geht von der Zusammenstellung in Kalberlah und Schneider (1998) aus. Die Verteilungsfunktion für die Zeitextrapolation basiert im Wesentlichen auf den dort präsentierten Daten. Für die Interspeziesextrapolation wurden auf die Ergebnisse eines aktuellen Forschungsprojektes des Umweltbundesamtes zurückgegriffen. Bezüglich der Intraspeziesextrapolation wurde eine umfangreiche Analyse publizierter Daten sowohl zur Variabilität innerhalb der Allgemeinbevölkerung als auch zu Empfindlichkeitsunterschieden bei Risikogruppen (alte Menschen, Schwangere, Kranke) bzw. Untergruppen der Bevölkerung (Geschlechtsunterschiede) unternommen.

Den aus den Daten resultierenden Vorschlägen zur Vorgehensweise bezüglich einzelner Extrapolationsschritte werden in den jeweiligen Kapiteln Vorschläge anderer Arbeitsgruppen gegenübergestellt.

In Kapitel 6 wird der Frage nachgegangen, inwieweit für die einzelnen Extrapolationsschritte die postulierte Unabhängigkeit von einander tatsächlich gegeben ist. Konsequenzen für die Modellerstellung werden ebenso diskutiert wie die sich aus den Verknüpfungen ergebenden Schutzniveaus.

In den nachfolgenden Kapiteln 7 und 8 werden weitere Aspekte der quantitativen Risikoabschätzung aufgenommen und es wird diskutiert, inwieweit diese unmittelbare Auswirkungen auf die Modellerstellung haben. Es handelt sich um folgende Themen:

- interindividuelle Variabilität bezüglich des Atemminutenvolumens
- Unsicherheiten bei der Umrechnung von Expositionszeiten im Tierversuch auf die Situation am Arbeitsplatz.

Die Dosis-Wirkungsmodellierung und ihre Integration in das probabilistische Modell werden im parallelen Endbericht der Universität Bremen zum Projekt F1824 behandelt. Die Anwendung der Dosis-Wirkungsmodellierung auf ausgewählte Beispielstoffe wurde im Projekt F1825 abgehandelt (siehe den Endbericht zu F1825).

Im Bericht werden sowohl Vorschläge für Verteilungsfunktionen aus der Literatur als auch eigene, im Rahmen des Projektes zusammen mit der Universität Bremen entwickelte Funktionen dargestellt. In der Regel handelt es sich dabei um lognormal-Verteilungen. Diese können durch den Erwartungswert  $\mu$  sowie die Varianz  $\sigma$  der durch Logarithmierung erhaltenen Normalverteilung eindeutig beschrieben werden. Alternativ findet sich häufig in der Literatur die Angabe des geometrischen Mittelwertes  $GM$  und der geometrischen Standardabweichung der lognormal-Verteilung. Die Größen stehen durch die folgenden Formeln miteinander in Beziehung.

$$GM = e^{\mu}$$

und

$$GSD = e^{\sigma}$$

Quantile der Verteilung, z.B. das 95%-Quantil (95-Perzentil), lassen sich unter Verwendung von  $GM$  und  $GSD$  bzw.  $\mu$  und  $\sigma$  einfach berechnen (z.B. durch die Funktion `loginv` im Programm EXCEL: `loginv(0,95;  $\mu$ ;  $\sigma$ )=95%-Quantil`).

## **2 Zeitextrapolation**

### **2.1 Basisdaten**

Alle in der Literatur vorliegenden empirischen Daten bestehen in Auswertungen von LOAEL/LOAEL- bzw. NOAEL/NOAEL-Verhältnissen von Studien mit unterschiedlicher Zeitdauer. Diese Auswertungen für die Vergleiche subakut zu subchronisch/chronisch und subchronisch zu chronisch sind in den nachfolgenden Tabellen (aus Kalberlah und Schneider, 1998, erweitert und modifiziert) aufgelistet. Tabelle 2-1 fasst die Auswertungen zu Studien mit oraler Exposition zusammen, Tabelle 2-2 die zur inhalativen Exposition.

Die Ergebnisse der vorliegenden Datensätze sind relativ homogen. Ein auffälliger Unterschied besteht in den hohen Werten für die 95%-Quantile der niederländischen Auswertungen (Kramer et al., 1995; 1996, Pieters et al., 1998). Ein wesentlicher Unterschied zu den anderen Auswertungen (soweit methodisch hinreichend beschrieben) besteht in dem methodischen Ansatz der Autoren, Studien unterschiedlicher Zeitdauer zu vergleichen, die an verschiedenen Spezies (einschließlich Mensch: epidemiologische Daten) erhoben wurden: also z.B. Vergleich einer subakuten Studie an der Maus mit einer chronischen Studie am Hund. In den Auswertungen von FoBiG (Kalberlah und Schneider, 1998; Kalberlah et al., 1999a; Kalberlah et al., 2002) wurden auch Studien verschiedener Spezies einbezogen (Ratte und Maus), es wurden allerdings immer nur Ratten-Studien bzw. Mäuse-Studien untereinander verglichen. Es ist zu erwarten, dass die vergleichende Auswertung von Studien verschiedener Spezies zu einer wesentlich höheren Streuung führt.

Die Auswertungen von Kramer et al. (1995; 1996) und Pieters et al. (1998) wurden nicht zur Erstellung von Verteilungsfunktionen für das probabilistische Modell von Vermeire et al. (1999) herangezogen (siehe Kap. 2.2).

Tabelle 2-1: Auswertungen von LOAEL/LOAEL- bzw. NOAEL/NOAEL-Verhältnissen für Studien unterschiedlicher Expositionsdauer (orale Exposition)

Autoren	subakut-subchronisch			subakut-chronisch			subchronisch-chronisch			Bemerkungen
	GM	90%-Quantil	n	GM	90%-Quan	n	GM	90%-Quantil	n	
Woutersen et al., 1984	2,0	6,6	82							diverse Spezies
Rulis & Hattan, 1985							2,0	9,0	20	diverse Spezies, differierende Zeitabgrenzung
Weil & McCollister, 1963							2,2	5,8	33	diverse Spezies
Kramer et al., 1995 subchronisch-chronisch: identisch mit Pieters et al., 1998	2,2	62*	91	6,5	53*	57	1,7	29*	149	diverse Spezies, Vergleich auch zwischen Studien mit unterschiedlichen Spezies
Kramer et al., 1996				4,1	46*	71				diverse Spezies, Vergleich auch zwischen Studien mit unterschiedlichen Spezies,
Nessel et al., 1995							2,4 (AM)	-	23	Ratte/Maus
Swartout, 1997							2 (Median)	10	110	nur Abstract
Kalberlah & Schneider, 1998	3,3	10,0	87	5,1	14,1	76	2,9	8,6	71	Schlundsonde, Ratte, NTP
Kalberlah & Schneider, 1998	2,6	10,0	78	4,2	10,6	51	2,5	6,0	55	Schlundsonde, Maus, NTP
Kalberlah & Schneider, 1998	2,1	8,1	21	3,2	14,7	21	1,7	5,0	24	Ratte, Industriedaten
Kalberlah & Schneider, 1998	2,6	zu wenig Daten	5	12	29,7	11	2,0	5,0	18	Maus, Industriedaten
Groeneveld et al., 1999	1,4	7,9	35	4,9	24,5	35	2,3	11,6	70	Maus, Ratte, Hund, Affe, TNO-Datenbank
Groeneveld et al., 1999	1,6	8,2	22	5,8	28,9	25	2,3	12,6	56	Nur Ratte, TNO-Datenbank

\* 95%-Quantil

Tabelle 2-2: Auswertungen von LOAEL/LOAEL- bzw. NOAEL/NOAEL-Verhältnissen für Studien unterschiedlicher Expositionsdauer (inhalative Exposition)

Autoren	subakut-subchronisch			subakut - chronisch			subchronisch-chronisch			Bemerkungen
	GM	90%-Quantil	n	GM	90%-Quantil	n	GM	90%-Quantil	n	
Kramer et al., 1995	1,7	16*	22	10	1400*	10	1,9	142*	10	diverse Spezies
Nessel et al., 1995							4,0 **	-	9	Ratte/Maus
BAuA, 1996	2,0	11,0	10	3,2	12	13	2,8	11	12	NTP, Ratte
BAuA, 1996	2,2	8,0	9	7,0	34,5	10	3,3	22,2	16	NTP, Maus
Kalberlah et al., 1999a; 2002	3,3	18,9	54	7,2	21,0	16	2,7	20,0	35	Ratte/Maus, NTP, lokale Wirkung

\* 95%-Quantil

\*\* Median

## 2.2 Publierte Vorschläge für Verteilungsfunktionen

Baird et al. (1996) schlugen für die Extrapolation von subchronischer auf chronische Exposition die Verwendung einer lognormal-Verteilung mit einem geometrischen Mittelwert von 2 und einer geometrischen Standardabweichung von 2,1 vor. Basis ist die in Tabelle 2-1 genannte Studie von Weil und McCollister (1963) sowie weitere unveröffentlichte Daten.

Von der niederländischen Arbeitsgruppe von RIVM und TNO (Vermeire et al., 2001) wurden Vorschläge für den Aufbau von Verteilungsfunktionen vorgelegt und begründet. Für die Zeitextrapolation basiert der Vorschlag auf der Auswertung von Groeneveld et al. (1999) sowie unter Verweis auf die in Vermeire et al. (1999) präsentierten Daten, wobei diese ein Ausschnitt aus den in Tabelle 2-1 angegebenen Studien darstellen.

Tabelle 2-3: Von Vermeire et al. (2001) vorgeschlagene Verteilung für die Zeitextrapolation

	<b>Funktion</b>	<b>GM</b>	<b>GSD</b>	<b>entspricht 95%-Quantil von</b>	<b>Grundlage</b>
Subakut-subchronisch	lognormal	2	4	19,6	Vermeire et al., 1999 Groeneveld et al., 1999
Subchronisch-chronisch	lognormal	2	3,5	15,7	Vermeire et al., 1999 Groeneveld et al., 1999
Subakut-chronisch	lognormal	5	3,5	39,3	Vermeire et al., 1999 Groeneveld et al., 1999

## 2.3 Vorgehen im Projekt F1824

- Die Daten und Auswertungen im Bericht Fb 796 (Kalberlah und Schneider, 1998) zu NTP-Studien mit unterschiedlicher Expositionsdauer wurden um Detailangaben zu den verwendeten Dosisgruppen und Tierzahlen ergänzt und der Universität Bremen auf Datenträger zur Verfügung gestellt. Diese Daten sind in Anhang A dargestellt.
- Die substanzspezifischen Daten aus den NTP-Studien wurden weiterhin ergänzt um Angaben zum Molekulargewicht und zur Wasserlöslichkeit (siehe Anhang A). Anhand dieser Substanzcharakteristika wurde eine Standardisierung durchgeführt. Damit soll methodisch aufgezeigt werden, wie der Einfluss nicht-repräsentativer Stichproben korrigiert werden kann.
- Mit den Daten der NTP-Studien wurden von der Universität Bremen für die Extrapolation
  - von subakuter zu subchronischer,
  - von subchronischer zu chronischer und
  - von subakuter zu chronischer Exposition

die Anpassung verschiedener Verteilungen geprüft. Die Anpassung an die empirische Verteilung der Quotienten erfolgt einmal ohne Modifikation (Methode 1, siehe unten), sowie nach Gewichtung (jede Substanz geht mit dem gleichen Gewicht in die Auswertung ein, unabhängig wie viele Einzeldaten vorliegen) und Standardisierung nach Molekulargewicht und zur Wasserlöslichkeit (Methode 2).

- Anhand der Zeitextrapolation wird außerdem dargestellt, welche analytischen Möglichkeiten zur Differenzierung zwischen Unsicherheit und Variabilität bestehen. Dazu wurde eine Methode entwickelt, die die Effektwahrscheinlichkeit (z.B. unter Berücksichtigung der Anzahl der verwendeten Tiere pro Dosisgruppe) beim jeweiligen NOAEL und LOAEL berücksichtigt (Methode 3 in Tabelle 2-4). Diese methodische Arbeit ist ebenfalls ausführlich im Bericht der Universität Bremen zu diesem Projekt beschrieben.
- Auf Basis der Daten wurden für die Verteilungsanpassung die in Tabelle 2-4 dargestellten Ergebnisse erhalten (zur Details der Erstellung der Verteilungsfunktion siehe den Endbericht F1824 der Universität Bremen).
- Die verschiedenen Methoden zur Bestimmung geeigneter Verteilungen führen zu dem Ergebnis, dass die Daten am besten durch lognormal-Verteilungen beschrieben werden. In quantitativer Hinsicht (siehe die Mediane der Verteilungen) bestehen jedoch erhebliche Unterschiede zwischen den Methoden 1 und 2 gegenüber 3. Erläuterungen zu möglichen Ursachen und der Aussagekraft der einzelnen Ergebnisse finden sich im Bericht der Universität Bremen zu F1824. Eine weitere Diskussion von Vor- und Nachteilen der verschiedenen Methoden findet in Teilprojekt F1826 statt.
- Für ein Beispiel (Furan) wurde statt einer Auswertung anhand der NOAEL- oder LOAEL-Verhältnisse eine Dosis-Wirkungsmodellierung für die Studien unterschiedlicher Dauer durchgeführt und der Vergleich anhand der studiendauer-spezifischen Benchmarkdosen durchgeführt (Anhang B). Dieses Einzelbeispiel repräsentiert eine nahezu optimale Datenlage.

Tabelle 2-4: Verteilungsfunktionen für die Zeitextrapolation basierend auf der Analyse von Ergebnissen von NTP-Studien (siehe Anhang A sowie Kalberlah und Schneider, 1998), angepasst durch die Universität Bremen (siehe den Endbericht der Universität Bremen zu F1824)

<b>Methode 1: Verteilungsanpassung auf Basis der NOAEL-Quotienten</b>			
	<b>subakut - subchronisch</b>	<b>subchronisch - chronisch</b>	<b>subakut - chronisch</b>
Art der Funktion	lognormal	lognormal	lognormal
Median (50%-Quantil)	2,28	2,14	4,14
geometrische Standard- abweichung (GSD)	2,20	1,93	1,99
95%-Quantil	8,3	6,3	12,8
<b>Methode 2: die obige Verteilungsanpassung, Datensätze gewichtet und standardisiert</b>			
	<b>subakut - subchronisch</b>	<b>subchronisch - chronisch</b>	<b>subakut - chronisch</b>
Art der Funktion	lognormal	lognormal	lognormal
Median (50%-Quantil)	2,22	2,07	4,05
geometrische Standard- abweichung (GSD)	2,15	1,77	2,03
95%-Quantil	7,8	5,3	13,0
<b>Methode 3: Verteilungsanpassung unter Berücksichtigung der Effektwahrscheinlichkeit</b>			
	<b>subakut - subchronisch</b>	<b>subchronisch - chronisch</b>	<b>subakut - chronisch</b>
Art der Funktion	lognormal	lognormal	lognormal
Median (50%-Quantil)	3,95	4,39	4,14
geometrische Standard- abweichung (GSD)	2,14	1,82	2,03
95%-Quantil	13,8	11,8	13,3



### 3 Interspeziesextrapolation

#### 3.1 Basisdaten

Im Rahmen des F+E-Vorhabens 116 06 113 (Kalberlah und Schneider, 1998) für das Umweltbundesamt wurde das Konzept des allometrischen Scalings nach kalorisiertem Grundumsatz zur Interspeziesextrapolation erläutert und die empirische und theoretische Plausibilität des Konzepts diskutiert.

Soweit im Rahmen einer Risikobewertung stoffspezifische Daten zu Speziesunterschieden fehlen, wird empfohlen, ein Scaling nach kalorisiertem Grundumsatz anzuwenden. Zur Korrektur des Einflusses der Körpergröße auf die innere Belastung bei Beibehaltung des Dosisbezugs auf das Körpergewicht ist folgendes Vorgehen sinnvoll:

- Anwendung von Scalingfaktoren (gerundet) für die häufig verwendeten Versuchstierspezies:
  - Maus            Faktor 7
  - Ratte           Faktor 4
  - Hund            Faktor 2.

oder

- Berechnung eines Faktors unter Verwendung des Gewichts des Versuchstiers nach
 
$$\left(\frac{\text{Körpergewicht Mensch}}{\text{Körpergewicht Versuchstier}}\right)^{0,25}$$

Unabhängig von der Korrektur des Einflusses des Körpergewichts ist für eine einzelne Substanz ein abweichendes Verhalten möglich. Ihre Toxizität im Versuchstier kann höher oder niedriger als beim Menschen sein. Gründe hierfür können toxikokinetischer oder toxikodynamischer Natur sein. Empirischen Auswertungen in Kalberlah und Schneider (1998) haben gezeigt, dass sowohl Speziesvergleiche unter Verwendung kinetischer Parameter (z.B. area under curve, AUC, Peters-Volleberg et al., 1994) als auch Indikatoren einer toxischen Wirkung (z.B. NOAEL-Werte, Dourson et al., 1992) mit den allometrischen Prinzipien (Scaling nach Grundumsatz) übereinstimmen. Dies weist darauf hin, dass die im Mittel beobachteten Speziesunterschiede im Wesentlichen auf den Einfluss der Körpergröße zurückgeführt werden können. Danach sind (nach Korrektur durch allometrisches Scaling) die Erwartungswerte für toxikokinetische und toxikodynamische Unterschiede zwischen den Spezies jeweils 1.

Zur Beschreibung der Verteilungen für toxikokinetische und toxikodynamische (bzw. der Summe dieser Einflüsse) um diese Erwartungswerte lagen bislang die in Kalberlah und Schneider, 1998) aufgeführten empirischen Auswertungen vor (Tabelle 3-1).

Tabelle 3-1: Empirische Auswertungen zu Speziesunterschieden (aus Kalberlah und Schneider, 1998)

Art der Studie	Betrachtete Spezies	Anzahl Datensätze	Ergebnis
Zytostatika, MTD Travis u. White, 1988	Mensch, Ratte, Maus, u.a. Spezies	27	Allometrischer Exponent 0,73 (entspricht Scaling nach Grundumsatz)
Pharmakokinetische Daten, Arzneimittelzulassung Peters-Volleberg et al., 1994	Mensch, Ratte, Maus, u.a. Spezies	26	Toxikokinetische Daten in guter Übereinstimmung mit Scaling nach Grundumsatz
Pestizide, chronische Studien Kalberlah und Schneider, 1998 - Daten aus Dourson et al., 1992	Ratte (R), Maus (M), Hund (H)	69	Geometr. Mittel: R/H 1,6, M/R 3,9, M/H 7,1

Eine Auswertung von Krasovskii (1976), der Letaldosen ( $LD_{50}$ ) mittels Regressionsanalysen zwischen verschiedenen Spezies verglich, erhielt allometrische Koeffizienten von 0,62 bis 0,81. Allerdings stehen diese Ergebnisse im Widerspruch zu Auswertungen von Rhomberg und Wolff (1998) für eine Vielzahl von Stoffen, die Unterschiede in den  $LD_{50}$ -Werten in Abhängigkeit von der Körpergröße nicht bestätigen konnten.

In einem Forschungsvorhaben im Auftrag des Umweltbundesamtes (F+E-Vorhaben 201 65 202: Überprüfung der maßgerechten Übertragung (Scaling) von Schadstoffdosen aus Tierversuchen auf den Menschen (Interspeziesextrapolation)) wurden verschiedene empirische Datensätze hinsichtlich ihrer Übereinstimmung mit den allometrischen Beziehungen nach Körpergewicht bzw. nach kalorischem Grundumsatz überprüft (Umweltbundesamt, 2002). Folgende Datensätze mit Angaben zu mehreren Spezies unterschiedlicher Körpergröße wurden ausgewertet:

- pharmakokinetische Studien,
- Letaldosen,
- chronische Studien mit Pflanzenschutzmitteln sowie
- Angaben zur Toxizität von Zytostatika.

Die beobachteten Speziesunterschiede zeigten überwiegend eine gute Übereinstimmung mit den Erwartungswerten für ein Scaling nach kalorischem Grundumsatz, während ein Scaling nach Körpergewicht im Widerspruch zu den berichteten Daten steht. Im Bericht werden die Konsequenzen für die Interspeziesextrapolation diskutiert und Vorschläge zur Anwendung des Scaling nach kalorischem Grundumsatz in der Risikobewertung gemacht (Umweltbundesamt, 2002).

Die ausgewerteten Daten zu pharmakokinetischen Kenngrößen (Gesamt-Clearance) sowie zur Toxizität von Zytostatika enthalten Vergleiche mehrerer Versuchstierspezies mit dem Menschen. Sie erlauben deshalb nicht nur eine Prüfung der Übereinstimmung mit Scalingkonzepten, sondern auch eine quantitative Erfassung der Variabilität der Speziesunterschiede relativ zum Menschen in Abhängigkeit vom betrach-

teten Stoff. (Im Gegensatz dazu bestätigt die Auswertung der chronischen Studien zu Pflanzenschutzmittel zwar die Anwendbarkeit des allometrischen Scalings nach Grundumsatz, die Variabilität lässt sich jedoch anhand der Daten zu den drei Spezies Maus, Ratte und Hund nur ungenügend beschreiben). Diese Variabilität wurde im Rahmen des genannten Vorhabens in Form von Verteilungsfunktionen beschrieben. Die Tabelle 3-2 sowie die Abbildung 3-1 und Abbildung 3-2 geben die erhaltenen Verteilungsfunktionen für die Datensätze zur Pharmakokinetik (Gesamt-Clearance) sowie zu Unterschieden in der Toxizität von Zytostatika wieder.

Während die Angaben zur stoffspezifischen Clearance bei verschiedenen Spezies nur die toxikokinetischen Aspekte von Speziesunterschieden beinhalten, betreffen die wirkungsbezogenen Daten zu Zytostatika sowohl mögliche kinetische als auch dynamische Einflüsse. Entgegen der Erwartung ist die Variabilität bezüglich letzteren aber nicht größer als bei den kinetischen Daten. Die aus beiden Datensätzen erhaltenen Verteilungen sind nahezu deckungsgleich. Ob dies durch einen tatsächlich geringen Einfluss toxikodynamischer Faktoren oder durch Eigenschaften des Datensatzes, die der Variabilität entgegenwirken, verursacht wird, kann anhand der Auswertungen nicht entschieden werden. Aufgrund theoretischer und halbquantitativer Betrachtungen hatte die Weltgesundheitsorganisation eine Aufteilung des Faktors für Interspeziesextrapolation in einen Teilfaktor 4 für Toxikokinetik und 2,5 für Toxikodynamik vorgeschlagen, allerdings ohne dabei eine Korrektur bezüglich der unterschiedlichen Körpergröße vorzusehen (WHO, 1994).

Tabelle 3-2: Statistische Kenngrößen der Häufigkeitsverteilung der Speziesunterschiede aus der Auswertung pharmakokinetischer Daten sowie der Toxizitätsdaten zu Zytostatika nach Korrektur um den Scalingfaktor nach kalorischem Grundumsatz (aus UBA FE201 65 202)

	Daten zur Pharmakokinetik (Gesamt-Clearance)	Daten zu Zytostatika
<b>Median</b>	<b>1,11</b>	<b>0,96</b>
95%-KI zum Median	0,96 - 1,34	0,84 - 1,18
75%-Quantil	1,96	1,94
95%-Quantil	6,49	7,04
<b>GM</b>	<b>1,21</b>	<b>0,97</b>
GSD	2,62	3,23

KI: Konfidenzintervall

Die jeweiligen

- Abbildungen a) beschreiben die Verteilungen der Unterschiede für die jeweiligen Spezies im Vergleich zum Menschen: die Maxima der Kurven geben die mittleren Unterschiede wieder; mit zunehmendem Körpergrößenunterschied steigt der Wert an (z.B. resultiert für die Maus/Mensch-Verteilungsfunktion ein Maximum bei etwa 7)

- Abbildungen b) stellen diese Verteilungsfunktionen nach Korrektur um den jeweiligen speziesspezifischen Scalingfaktor dar: die Maxima aller Funktionen liegen nun nahe bei 1
- Abbildungen c) sind die Verteilungsfunktionen, die aus der Kombination aller Daten aus b) resultieren.

Bezüglich der detaillierten Beschreibung der ausgewerteten Daten wird auf Umweltbundesamt (2002) verwiesen.

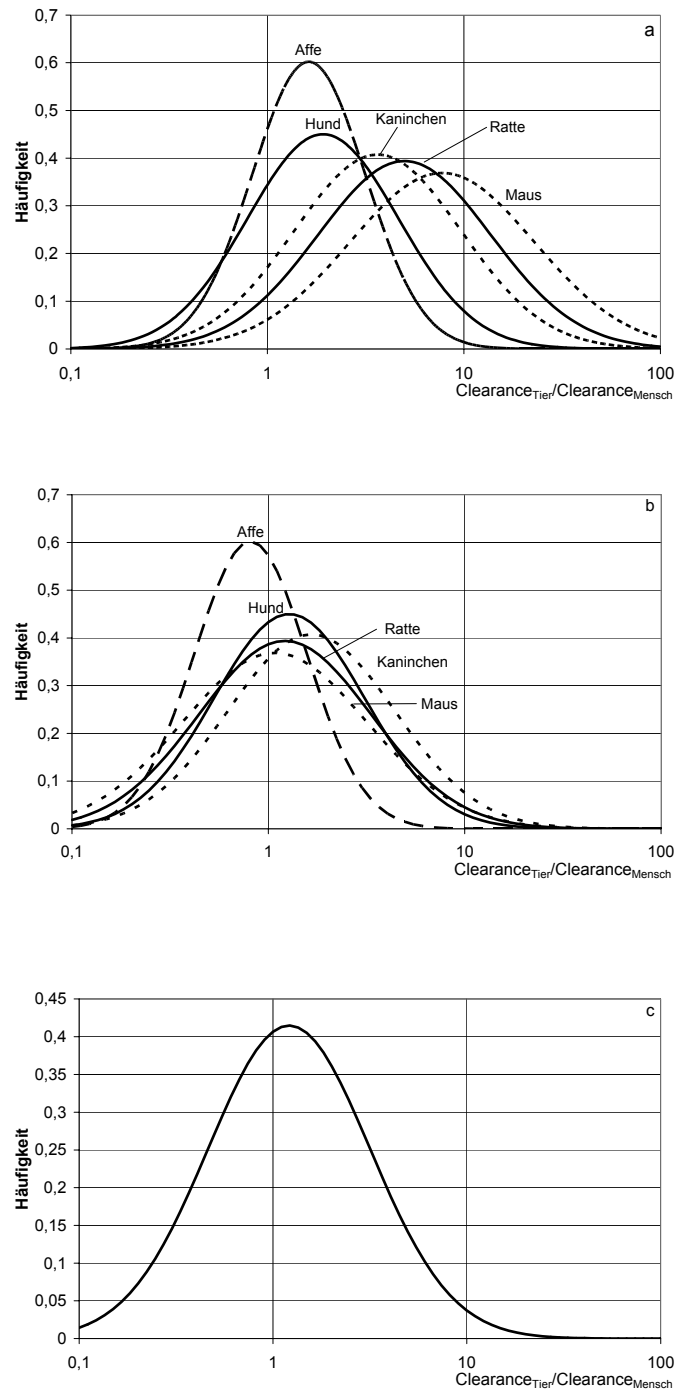


Abbildung 3-1: Dichtefunktionen für die Speziesverhältnisse bezüglich der Gesamt-Clearance: **a**: Verteilungen der Speziesverhältnisse Tier/Mensch für Maus, Ratte, Kaninchen, Affe und Hund; **b**: Verteilungen aus a) nach Korrektur durch Scaling nach kalor. Grundumsatz, **c**: Verteilung der kombinierten Daten aus b) (aus Umweltbundesamt, 2002)

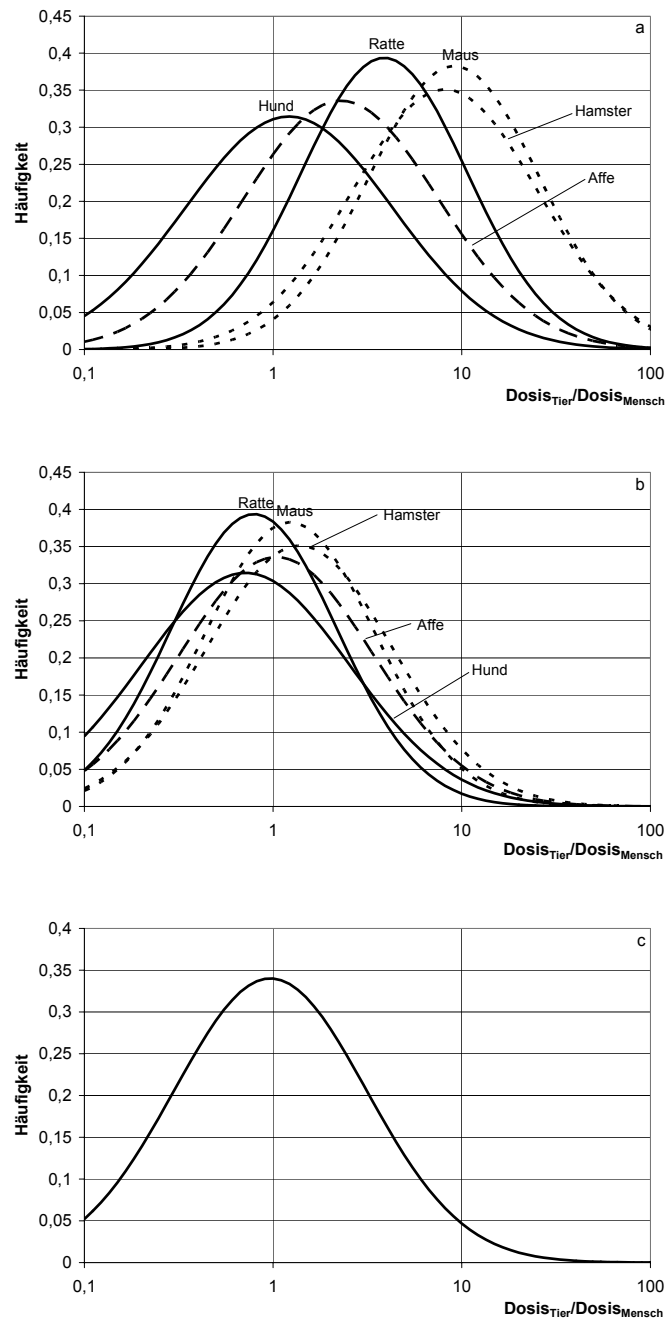


Abbildung 3-2: Dichtefunktionen für die Speziesverhältnisse bezüglich der äquitoxischen Dosen zu Zytostatika: **a:** Verteilungen der Speziesverhältnisse Tier/Mensch für Maus, Hamster, Ratte, Affe und Hund; **b:** Verteilungen aus a) nach Korrektur durch Scaling nach Kalor. Grundsatz, **c:** Verteilung der kombinierten Daten aus b) (aus Umweltbundesamt, 2002)

### 3.2 Publierte Vorschläge für Verteilungsfunktionen

Baird et al. (1996) schlugen für die Interspeziesextrapolation die Verwendung eines Scalings nach Körperoberfläche vor. Bei Annahme einer lognormal-Verteilung stellt der Scalingfaktor für spezifische Mensch/Versuchstier-Kombinationen den geometrischen Mittelwert der Verteilung dar. Die Autoren geben als geometrische Standardabweichung etwa 5 an. Basis zur Bestimmung der geometrischen Standardabweichung ist eine Auswertung der Daten aus Dourson et al. (1992) zu 69 Pestiziden. Die Anwendbarkeit eines Scalings nach Körperoberfläche wurde dabei vorausgesetzt.

Für die Interspeziesextrapolation schlagen die Autoren der niederländischen Arbeitsgruppe von RIVM und TNO (Vermeire et al., 2001) ein zweigeteiltes Verfahren vor:

- Berücksichtigung des allometrischen Scalings nach Grundumsatz bei oraler Exposition (bei Inhalation entspricht dies der Annahme, dass Konzentrationen in der Atemluft bei Spezies verschiedener Größe äquipotent sind, da die Atemrate ebenfalls den allometrischen Gesetzmäßigkeiten folgt)
- Berücksichtigung der Interspeziesvariabilität durch Verteilungsfunktionen (siehe Tabelle 3-5).

Die Verteilungsfunktionen basieren auf den Auswertungen von Vermeire et al. (1999) sowie Rennen et al. (2001) von Daten aus der TNO-Datenbank. Nach Anwendung des allometrischen Scalings nach Grundumsatz erhielten Vermeire et al. (1999) folgende Werte für den Vergleich von NOAEL-Werten für eine Substanz bei jeweils 2 Spezies.

Tabelle 3-3: Ergebnisse empirischer Auswertungen zum Speziesvergleich (Vermeire et al., 1999)

	Anzahl	GM	GSD	95%-Quantil
NOAEL-Ratte/NOAEL-Hund, oral	63	0,5	5,1	6,6
NOAEL-Maus/NOAEL-Ratte, oral	67	2,4	5,7	42,2
NOAEL-Maus/NOAEL-Hund, oral	40	1,3	6,1	24,9
NOAEL-Maus/NOAEL-Ratte, inhalativ	21	3,1	7,8	91,8

Tabelle 3-4: Ergebnisse empirischer Auswertungen zum Speziesvergleich (Rennen et al., 2001)

	Anzahl	GM	GSD	95%-Quantil
NOAEL-Ratte/NOAEL-Hund, oral	71	0,8	4,6	9
NOAEL-Maus/NOAEL-Ratte, oral	78	1,9	4,4	21
NOAEL-Maus/NOAEL-Hund, oral	20	1,2	3,7	10
NOAEL-Maus/NOAEL-Ratte, inhalativ	19	1,5	3,5	11

Tabelle 3-5: Von Vermeire et al. (2001) vorgeschlagene Verteilung für die Interspeziesextrapolation

Funktion	GM	GSD	95%-Quantil	Grundlage
lognormal	1	4,5	11,9	Vermeire et al., 1999 Rennen et al., 2001

### 3.3 Vorgehen im Projekt F1824

In Übereinstimmung mit Vermeire et al. (2001) wird die Interspeziesextrapolation in 2 Teilschritten durchgeführt:

- Der systematische Einfluss der Körpergröße wird durch eine allometrische Korrektur der Dosisangaben anhand von Scalingfaktoren (Punktschätzer) berücksichtigt.
- Anhand der im Vorhaben 201 65 202 des Umweltbundesamtes (2002) ermittelten Daten wird die Variabilität bezüglich der Interspeziesextrapolation berücksichtigt und als Verteilungsfunktion in das probabilistische Modell eingefügt.

Die Behandlung stoffspezifischer Daten zu Speziesunterschieden wird an den Stoffbeispielen aus Teilprojekt F1825 dargestellt (siehe den Bericht zum Teilprojekt F1825).

- Auf Basis der Daten zum Speziesvergleich bei Zytostatika aus dem Vorhaben 201 65 202 des Umweltbundesamtes wird folgende Verteilungsfunktion vorgeschlagen (zur Details der Erstellung der Verteilungsfunktion siehe den Endbericht F1824 der Universität Bremen).

Tabelle 3-6: Verteilungsfunktion für die Interspeziesextrapolation basierend auf Daten zu Speziesunterschieden bei Zytostatika, angepasst durch die Universität Bremen (siehe den Endbericht der Universität Bremen zu F1824)

Interspeziesextrapolation	
Art der Funktion	lognormal-Verteilung
Median (50%-Quantil)	0,97
geometrische Standardabweichung (GSD)	3,24
75%-Quantil	2,13
95%-Quantil	6,67

Diese Verteilung resultiert aus den Speziesunterschieden, die beim Datensatz zu Zytostatika beobachtet wurden, **nach Korrektur um den speziesspezifischen Scalingfaktor**. Da es sich um wirkungsbezogene Daten handelt, beinhalten diese sowohl die Variabilität aufgrund von Unterschieden in der Toxikokinetik als auch toxi-



kodynamisch bedingte Unterschiede. Sie ist weitgehend identisch mit der Funktion, die in einem einfachen parametrischen Verfahren im Rahmen des FE-Projektes 201 65 202 des Umweltbundesamtes (2002) erhalten wurde (siehe Tabelle 3-2 und Abbildung 3-2c).

Im Vergleich zu der von Vermeire et al. (2001) vorgeschlagenen Funktion zeichnet sich die hier erhaltene durch eine deutlich geringere Variabilität aus (GSD 3,24 gegenüber 4,5 bei Vermeire et al., 2001). Die Ursache hierfür ist in den unterschiedlichen Datensätzen zu sehen. Da die Daten von Vermeire et al. (2001) nicht im Einzelnen bekannt sind, kann der Unterschied nicht analysiert werden.

## **4 Intraspeziesvariabilität**

### **4.1 Vorbemerkungen**

Nach Price et al. (1999) kann die Betrachtung der Intraspeziesvariabilität aus zwei Blickwinkeln erfolgend:

1. Betrachtung der Unterschiede zwischen der Subpopulation der gesunden Erwachsenen und sensitiven Subpopulationen wie Alte, Kranke, Kinder etc.
2. Betrachtung der Variabilität innerhalb einer Zielpopulation und Berücksichtigung der zu geringen Sample-Größe.

Beide Ansätze werden in der Literatur verfolgt. Tatsächlich sind sie nicht unabhängig voneinander. Die Unterscheidung ist deshalb eher als pragmatischer Forschungsansatz zu sehen: Bei der Betrachtung von Risikogruppen spielt die Gruppengröße für die Repräsentativität und später für die Aufstellung von Verteilungsfunktionen eine wesentliche Rolle. Ebenso ist zu 2. immer zu hinterfragen, ob sensitive Individuen eingeschlossen waren oder nicht. Nachfolgend werden sowohl zu Frage 1. als auch zu 2. Daten berichtet.

Generell hat sich eine Unterscheidung, soweit möglich, in toxikokinetische und –dynamische Ursachen für Empfindlichkeitsunterschiede durchgesetzt (Renwick, 1993; Renwick und Lazarus, 1998). Bei In vivo-Daten, die nur Wirkungsendpunkte bzw. Wirkungsunterschiede beschreiben, ist die Unterscheidung häufig schwierig.

Sensitive Gruppen bzw. Einflussgrößen für Empfindlichkeitsunterschiede in der menschlichen Bevölkerung können sein:

- Kinder (für den Regelungsbereich Arbeitsplatz ausgeschlossen, zur regulatorischen Berücksichtigung der Risikogruppe Kind bei der Setzung von Umweltstandards siehe den Bericht zum F+E-Vorhaben 201 61 215 des Umweltbundesamtes)
- Kranke
- ältere Menschen
- Schwangerschaft
- Geschlecht
- Rasse
- Genetische Polymorphismen.

### **4.2 Basisdaten**

Generell liegen nur wenige quantitative Auswertungen zur innerartlichen Variabilität vor, dieser Extrapolationsschritt ist vermutlich von allen am schlechtesten durch Daten unterlegt. RIVM/TNO haben deswegen bislang von einer empirischen, datengestützten Festlegung abgesehen (Vermeire et al., 2001).

In Kalberlah und Schneider (1998) wurden in Ermanglung besserer Daten nur Einzelbeispiele für innerartliche Unterschiede aufgeführt. Nachfolgend wird die Datenlage aus jetziger Sicht in einer Übersicht dargestellt und kommentiert.

#### **4.2.1 Forschungsprojekt F1656: Fremdstoffmetabolismus in vitro im Inter- und Intraspeziesvergleich**

Im Forschungsprojekt F1656 für die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) wurden in einer Datenbank Daten zur in vitro-Aktivität fremdstoffmetabolisierender Enzyme zusammengestellt und ein Inter- und Intraspeziesvergleich durchgeführt. Dabei wurden innerartliche Unterschiede der Enzymaktivität in vitro bei Mensch, Ratte und Maus auch hinsichtlich der Frage ausgewertet, ob die Zugehörigkeit zu einem bestimmten Stamm, Geschlecht oder einer Rasse Unterschiede in der Enzymaktivität bedingt.

Im Ergebnis waren die geschlechtsbedingten Unterschiede für die verschiedenen fremdstoffmetabolisierenden Enzyme bei Mensch, Maus oder Ratte generell gering. Die Maximalwerte für die Leber lagen für alle Enzyme (15 Enzymsysteme wurden quantitativ ausgewertet, bei allerdings sehr unterschiedlicher Datenlage) fast immer  $< 5$ . Die Stammzugehörigkeit bei den Versuchstierspezies führte zu maximalen Unterschieden  $< 4$ . Ausgenommen hiervon sind allerdings Unterschiede zwischen Stämmen, die mit unterschiedlichen Phänotypen eines polymorph exprimierten Enzyms verbunden sind. Beim Auftreten stammspezifischer Polymorphismen waren die Unterschiede größer.

Altersbedingte Unterschiede der Enzymaktivität zwischen erwachsenen Individuen unterschiedlichen Alters waren ebenfalls eher gering. Zum Teil große Unterschiede wurden jedoch zwischen dem fetalen und adulten Organismus gefunden.

Wichtigster Einflussfaktor auf die innerartlichen Unterschiede waren genetische Polymorphismen, die zum Teil in vitro-Unterschiede von mehr als einer Größenordnung bedingten. Große beobachtete interindividuelle Unterschiede sind vermutlich ebenfalls auf (nicht experimentell bestimmte) Unterschiede im Phänotyp zurückzuführen.

Für Details der Auswertung wird auf den Endbericht zum Forschungsvorhaben F1656 verwiesen (Griem et al., 2002).

#### **4.2.2 Einfluss des Geschlechts**

In einer Übersichtsarbeit bemängeln Gleiter und Gundert-Remy (1996) den ungenügenden Kenntnisstand bezüglich des Einflusses des Geschlechts auf die Pharmakokinetik von Pharmaka und anderen Stoffen. Frauen werden häufig nicht in klinische Studien (z.B. Phase I-Studien) einbezogen. Vereinzelt liegen Hinweise auf Unterschiede vor, z.B. auf eine verzögerte Darmpassage bei Frauen und auf ein höheres Verteilungsvolumen für lipophile Stoffe. Der Zyklus kann einen Einfluss auf den Fremdstoffmetabolismus, z.B. im Falle des Theophyllins, ausüben. Die Alkoholdehydrogenase besitzt bei Frauen geringere Aktivität als bei Männern. Untersuchungen zu Cytochrom-P450-katalysierten Fremdstoffumsetzungen zeigten hingegen keine ausgeprägten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (Gleiter und Gundert-Remy, 1996). Die Bedeutung für die innere Belastung unter Exposition und stoffüber-

greifende Verallgemeinerung bezüglich der Empfindlichkeitsunterschiede zwischen Frauen und Männern sind auf Basis der eingeschränkten Datenlage kaum möglich.

Kedderis und Mugford (1998) schlussfolgern, dass bezüglich Cytochrom-P450-katalysierter Reaktionen geschlechtsbedingte Unterschiede beim Menschen im Vergleich zu individuellen Unterschieden durch unterschiedliche Phänotypen oder durch Unterschiede in der Induktion der Enzyme nachrangig sind. Im Gegensatz dazu halten sie den Einfluss des Geschlechts auf den Fremdstoffmetabolismus bei eingezüchteten Labortieren für wesentlich ausgeprägter.

Chen et al. (1995; 2000) untersuchten, inwieweit in Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien Frauen eine gegenüber Männern unterschiedliche Variabilität bezüglich toxikokinetischer Parameter aufweisen. In Bioäquivalenzstudien wird die Verfügbarkeit eines Wirkstoffs aus unterschiedlichen Formulierungen geprüft. In einer Übersicht der bis 1994 veröffentlichten Studien kamen die Autoren zu dem Schluss, dass der Zyklus der Frauen und sonstige Faktoren die Variabilität von pharmakokinetischen Parametern bei Frauen nicht oder nur wenig beeinflussen und dass – basierend auf wenigen verfügbaren Studien - die Variabilität bei Frauen sich nicht deutlich von der der Männer unterscheidet (Chen and Williams, 1995). Eine neuere Auswertung bestätigt diese Schlussfolgerungen: die Variabilität bezüglich der Bioverfügbarkeit ist bei Frauen in der Regel ähnlich wie bei Männern. Allerdings wurden bei verschiedenen Substanzen geschlechtsbedingte Unterschiede in der Pharmakokinetik sichtbar, die einen Einschluss von Frauen in die klinischen Studien notwendig erscheinen lassen (Chen et al., 2000). Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich AUC und  $C_{max}$  waren in allen ausgewerteten 26 Studien (38 Datensätze jeweils mit Werten für AUC und  $C_{max}$ ) gering (auf Basis der geschlechtsspezifischen Mittelwerten für AUC und  $C_{max}$  immer < Faktor 2). Nach Berücksichtigung des Körpergewichts als Kovariante waren die Unterschiede nur in 5 Fällen statistisch signifikant. Tabelle 4-1 gibt eine Auswertung der Daten aus Chen et al. (2000) wieder (Einzeldaten siehe Anhang C).

Tabelle 4-1: Geschlechtsspezifische Unterschiede beim Menschen in der Pharmakokinetik verschiedener Pharmaka: Auswertung von Daten aus Chen et al. (2000)

	Anzahl Datensätze	Verhältnis M/F: AM	Verhältnis M/F: SD	Verhältnis M/F: GM
AUC	38	0,86	0,19	0,84
$C_{max}$	38	0,82	0,18	0,80

### 4.2.3 Schwangerschaft

Die nachfolgenden Betrachtungen beziehen sich auf mögliche Unterschiede in der maternalen Belastung durch schwangerschaftsbedingte Änderungen. Die Belastung des Fetus während der Schwangerschaft bei Fremdstoffexposition wird hier nicht behandelt.

Nach Dybing und Söderlund (1999) ist die Resorption von Xenobiotika aus dem Magen-Darmtrakt während der Schwangerschaft erhöht und die hepatische Biotransformation verringert. Durch die Zunahme des Fettgewebes kann sich die Verteilung von Schadstoffen im Körper ändern.

Mattison et al. (1991) sowie Clarke (1997) beschreiben die physiologischen Änderungen, die während der Schwangerschaft eintreten und Auswirkungen auf die Fremdstoffkinetik haben können (Tabelle 4-2). Die Änderungen zielen auf eine effektivere Aufnahme von Nährstoffen und eine schnellere Entfernung von Abfallstoffen von Mutter und Fetus aus dem Organismus. Während viele der Änderungen die Toxikokinetik von Fremdstoffen beeinflussen können, ist deren Bedeutung stark von den Substanzeigenschaften abhängig. Eine generelle Aussage bezüglich einer höheren oder niedrigeren inneren Belastung während der Schwangerschaft im Vergleich zu nicht-schwangeren Personen bei vergleichbarer äußerer Exposition ist nicht möglich.

Toxikokinetische Untersuchungen und auch Modellierungen mit PBPK-Modellen (physiologisch begründete pharmakokinetische Modelle) betrachten überwiegend das Verhalten von Fremdstoffen im maternalen und fetalen Gewebe (Clarke, 1997). Vergleiche zur inneren Exposition nicht-schwangerer Frauen werden nicht gezogen. Deswegen liegen uns keine quantitativen Angaben zu den Unterschieden bezüglich der inneren Belastung vor. Die diskutierten physiologischen Änderungen lassen eher geringgradige Unterschiede in der inneren Belastung vermuten.

Tabelle 4-2: Physiologische Änderungen während der Schwangerschaft (modifiziert nach Mattison et al., 1991 und Clarke, 1997)

Parameter	Änderung	Konsequenz
<b>Absorption</b>		<b>erhöht</b>
Magenentleerungszeit	erhöht	
Darmpmotilität	erniedrigt	
Lungenfunktion	erhöht	
Blutausstoß des Herzens	erhöht	
Hautdurchblutung	erhöht	
<b>Verteilung im Gewebe</b>		<b>erhöht</b>
Plasmavolumen	erhöht	
Körperwasser	erhöht	
Plasmaproteinkonzentration	erniedrigt	
Körperfett	erhöht	
<b>Metabolismus</b>		<b>+/-</b>
Hepatischer Metabolismus	+/-	
Extrahepatischer Metabolismus	+/-	
<b>Ausscheidung</b>		<b>erhöht</b>
Nierendurchblutung	erhöht	
Glomeruläre Filtrationsrate	erhöht	
Lungenfunktion	erhöht	

#### 4.2.4 Einfluss des Alters

In einer Monographie beschreibt Ritschel (1988) den Einfluss des steigenden Alters auf die Kinetik von Fremdstoffen. In einer Literaturlauswertung stellt er Daten aus Publikationen zusammen, in denen kinetische Parameter von Pharmaka (ca. 100 Substanzen) in Gruppen unterschiedlichen Alters untersucht wurden. Diese Parameter sind die Halbwertszeit ( $T_{1/2}$ ) für die Verweildauer im Körper, die AUC (area under curve, Integral der Blut- oder Gewebekonzentration über die Zeit als Maß der inneren Exposition), totale Clearance aus dem Plasma ( $CL_{tot}$ ) sowie  $C_{max}$ , die maximale Konzentration. Angaben zur Anzahl der untersuchten Individuen werden vom Autor nicht gemacht.

Einzelangaben, zu denen zumindest zu einem der drei Parameter Mittelwert und Standardabweichung angegeben war, wurden von uns in eine Tabellenkalkulation übernommen (Anhang D). Dort wurden für alle Datensätze

- die Verhältniswerte jung zu alt für alle Einzelangaben zu den genannten drei Parametern
- daraus die arithmetischen und geometrischen Mittelwerte und die Standardabweichung der Verhältniswerte berechnet.
- Außerdem wurden zu allen Daten die Variationskoeffizienten bestimmt und daraus die Mittelwerte für die jeweiligen Parameter und Altersgruppen errechnet, um die Variabilität innerhalb der jeweiligen Gruppe zu charakterisieren.

Die Altersgrenzen für die Gruppen in den ausgewerteten Einzelstudien variieren. Die Gruppen der jungen Erwachsenen umfassten häufig 20 - 30jährige, in einigen Fällen auch bis 40jährige, selten ältere Personen. Die Gruppen der älteren Personen bestanden in der Regel aus Personen > 60, selten ab 50. Angaben zum Geschlecht werden nicht gemacht.

Tabelle 4-3: Auswertung der Angaben zur Altersabhängigkeit von Halbwertszeit ( $T_{1/2}$ ), Gesamt-Clearance ( $CL_{tot}$ ), AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve) und  $C_{max}$  (Plasmakonzentration)

	N	AM (jung/alt)	SD	GM (jung/alt)	min - max
$T_{1/2}$	73	0,76	0,27	0,71	0,24-1,7
$CL_{tot}$	68	1,38	0,47	1,30	0,26-1,9
AUC	19	0,94	0,42	0,85	0,26-1,9
$C_{max}$	19	0,94	0,28	0,89	0,28-1,6

N: Anzahl Datenpunkte (Datenpunkt: 1 quantitative Aussage zu einem der Parameter aus einer Studie)

AM: Arithmetischer Mittelwert

SD: Standardabweichung

GM: geometrischer Mittelwert

Min-max: minimaler und maximaler beobachteter Unterschied

Die Daten ergeben im Mittel bezüglich Halbwertszeit und Clearance eine schnellere Ausscheidung bei jungen Erwachsenen. Bezüglich AUC und  $C_{\max}$  sind die Aussagen bei wesentlich geringerer Datenanzahl nicht eindeutig, weisen allerdings tendenziell auf eine höhere innere Belastung der älteren Personen hin.

Die Streuung innerhalb der jeweiligen Altersgruppen wurde von uns ebenfalls ausgewertet. Als Maß für die Variabilität der Daten innerhalb einer Altersgruppe dient der Variationskoeffizient CV, der definiert ist als:

$$CV = \frac{SD \times 100\%}{AM}$$

Der Variationskoeffizient ist somit das relative Maß der Standardabweichung SD bezogen auf den arithmetischen Mittelwert AM. Ein CV von 100% zeigt an, dass die Standardabweichung dieselbe Größe wie der Mittelwert hat.

Es zeigt sich mehrheitlich eine Tendenz zu einer etwas höheren Varianz bei den älteren Individuen, bei insgesamt geringen Unterschieden.

Tabelle 4-4: Variabilität der Daten zur Altersabhängigkeit bezüglich der Parameter Halbwertszeit ( $T_{1/2}$ ), Gesamt-Clearance ( $CL_{\text{tot}}$ ), AUC (Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve) und  $C_{\max}$  (Plasmakonzentration) in den Gruppen junger („jung“) und älterer Erwachsener („alt“)

	<b>N (Anzahl der Datenpunkte: jung / alt)</b>	<b>CV jung</b>	<b>CV alt</b>
$T_{1/2}$	78 / 89	20,8%	30,5%
$CL_{\text{tot}}$	70 / 80	23,7%	28,8%
AUC	19 / 19	30,0%	23,9%
$C_{\max}$	19 / 23	25,7%	34,3%

CV: Variationskoeffizient

#### 4.2.5 Krankheit

Krankheiten können in unterschiedlicher Weise mit dem Verhalten von Schadstoffen im Körper interferieren. Magen-Darmerkrankungen können zu erhöhter Resorption führen, wobei die funktionelle Reserve des Darms nach Dybing und Söderlund (1999) als hoch einzuschätzen ist. Bei Herzerkrankungen ist die Funktion von Leber und Niere durch Hypoxie und Kongestion beeinträchtigt und die Elimination von Schadstoffen verringert. Ein relevantes Ausmaß dieser funktionellen Beeinträchtigungen ist vermutlich jedoch auf schwere Erkrankungen (Herzversagen) beschränkt. Für viele Substanzen wurden bei leichten bis mittleren Lebererkrankungen nur geringe Auswirkungen auf den Fremdstoffmetabolismus beobachtet (Dybing und Söderlund, 1999).

Angaben zu quantitativen Auswirkungen von Erkrankungen auf die Toxikokinetik liegen nicht vor. Gravierende Einflüsse sind vermutlich auf schwere Erkrankungen beschränkt, die in der Regel zu vorübergehender oder permanenter Arbeitsunfähig-

keit führen. Die Relevanz des Einflusses von geringgradigen oder kurzzeitigen Erkrankungen auf die Suszeptibilität der arbeitenden Bevölkerung ist unklar.

#### 4.2.6 Individuelle Unterschiede - Renwick und Mitarbeitern

Renwick und Lazarus (1998) erweiterten die von Renwick (1993) beschriebene Datenbasis zur pharmakokinetischen und -dynamischen Variabilität beim Menschen. Die aus zahlreichen Publikationen entnommenen Daten betreffen Untersuchungen zu Arzneimitteln an Kollektiven, die in der Mehrzahl der Fälle aus jungen, gesunden Erwachsenen bestanden.

Die Autoren geben für die ausgewerteten Studien die Art der erhobenen Parameter (und deren Einheit), den arithmetischen Mittelwert, den Variationskoeffizienten sowie die Anzahl der untersuchten Personen an. Mit diesen umfangreichen Datensätzen zu Pharmakokinetik ist die diesbezügliche Variabilität bei gesunden Erwachsenen gut charakterisiert. Eingeschränkt ist die Aussage dadurch, dass wiederum nur Daten zu Pharmaka vorliegen und dass Frauen bei den Probanden deutlich unterrepräsentiert sind. Zur Pharmakodynamik liegen weniger Daten vor. Hier gingen substanzspezifisch unterschiedliche Endpunkte ein.

Zum Vergleich der Streubreiten zwischen den Studien ist ein Maß notwendig, das unabhängig ist von der absoluten Höhe der gemessenen Werte. Renwick und Lazarus (1998) verwendeten hierzu den Variationskoeffizienten (CV) und geben für alle untersuchten kinetischen Parameter an, in welchen Bereichen die gefundenen CV lagen sowie deren arithmetischen und geometrischen Mittelwerte.

Tabelle 4-5: Variabilität in kinetischen Parameter beim Menschen (Renwick und Lazarus, 1998)

	<b>Anzahl Datenpunkte</b>	<b>min. – max. Werte von CV</b>	<b>AM von CV</b>	<b>GM von CV</b>
Gesamt	60	9-114	38,5	33,0
AUC	41	11-114	39,2	34,4
Clearance	13	9-80	33,9	29,1
andere	6	9-79	42,8	32,5

Tabelle 4-6: Variabilität in (unterschiedlichen) dynamischen Parameter beim Menschen (Renwick und Lazarus, 1998)

	<b>Anzahl Datenpunkte</b>	<b>min. – max. Werte von CV</b>	<b>AM von CV</b>	<b>GM von CV</b>
Gesamt	46	8 - 137	50,4	43,4



Außerdem machen Renwick und Lazarus (1998) Angaben zu pharmakokinetischen Unterschieden zwischen Kindern und Erwachsenen (wird hier nicht weiter beschrieben) sowie zwischen Individuen unterschiedlicher Ethnien und Gruppen von Individuen mit polymorphen Ausstattungen von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen. Unterschiede im Metabolismus von Pharmaka (n=12) in vivo zwischen Gruppen verschiedener ethnischer Zugehörigkeit (hauptsächlich Vergleich Europäer-Asiaten) betragen etwa einen Faktor 1 - 3. Die Variationskoeffizienten für die Variabilität innerhalb der ethnischen Gruppen lagen in einem Bereich von 14 bis 71%.

In einer weiteren Tabelle präsentieren die Autoren Angaben zu Unterschieden zwischen schnellen und langsamen Metabolisierern bezüglich Oxidationsreaktionen bei Pharmaka (Clomipramin, Diazepam u.a.), die durch CYP2C19 und CYP2D6 vermittelt werden. Gemessen wurden AUC oder Clearance. Die Unterschiede zwischen den arithmetischen Mittelwerten von schnellen bzw. langsamen Metabolisierern betragen bis zu Faktor 10 (Tabelle 4-7), die Variationskoeffizienten für die Streuung innerhalb der durch einen Phänotyp charakterisierten Gruppen lagen bei 9 - 176, häufig zwischen 20 und 70.

Tabelle 4-7: Unterschiede zwischen schnellen und langsamen Metabolisierern bezüglich CYP2C19 und CYP2D6 in vivo (Auswertung von Daten aus Renwick und Lazarus, 1998)

Substanz	Parameter	Eliminationspfad	Verhältnis schnelle zu langsame Metabolisierer	Verhältnis langsame zu schnelle Metabolisierer
Clomipramin	CL total CL 2-OH-Metabolit	Oxidation CYP2D6	1,7 9,6	
Diazepam	CL	CYP2C19	2,1	
Flecainid	AUC CL renal CL hepatisch	- renal CYP2D6	1,0 2,5	1,7
Fluoxetin	AUC	CYP2D6		3,9
Lansoprazol	AUC	CYP2C19		4,7
Methoxyphenamin	AUC	CYP2D6		5,9
Moclobemid	CL	CYP2C19	2,7	
Sertralin	AUC	CYP2D6		1,0
Timolol	AUC	CYP2D6		4,0

Sowohl für Unterschiede zwischen unterschiedlichen Rassen (ethnischen Gruppen) als auch zwischen Gruppen mit unterschiedlichen Phänotypen (häufig, aber nicht immer verbunden mit der Zugehörigkeit zu ethnischen Gruppen) liegen nur wenig Daten vor, die die quantitativen Konsequenzen für die innere Belastung beschreiben.

In einer Übersicht diskutiert Kalow (1991) das Auftreten von genetischen Polymorphismen bei verschiedenen Bevölkerungsgruppen. Am Beispiel des gut untersuchten Debrisoquin-Hydroxylase-Polymorphismus (CYP2D6) beschreibt Kalow (1991) sowohl mögliche Unterschiede zwischen ethnischen Gruppen als auch innerhalb definierter ethnischer Gruppen. Sowohl die Venda, eine südafrikanische Volksgruppe, als auch die chinesische Bevölkerung zeigen eine unimodiale Verteilung. Der Mittelwert des Metabolitenverhältnisses (Verhältnis von Debrisoquin zu 4-Hydroxydebrisoquin im Urin) lag bei beiden untersuchten Gruppen bei 1 bis 5 und damit deutlich höher als bei der europäischen Bevölkerung mit Mittelwerten von 0,3 bis 1. Debrisoquin wird also von Europäern im Mittel schneller und effizienter metabolisiert. Die Auswertungen zeigen aber auch, dass bei Europäern die Enzymaktivität bimodal verteilt ist. Ein zweites Maximum der Verteilung liegt bei einem Metabolitenverhältnis zwischen 10 und 100. Dieses Maximum repräsentiert etwa 7% der Bevölkerung, die bezüglich der Hydroxylierung von Debrisoquin langsame Metabolisierer sind. Ein Metabolitenverhältnis von 50 drückt aus, dass die Konzentration der Muttersubstanz Debrisoquin das 50fache des Metaboliten 4-Hydroxydebrisoquin beträgt, d.h. die Muttersubstanz praktisch nicht metabolisiert wird. Der Unterschied in der Konzentration des Metaboliten bei schnellen und langsamen Metabolisierern ist in diesem Fall mehr als eine Größenordnung.

Verfügbare quantitative Angaben zur Bedeutung von genetischen Polymorphismen für Unterschiede in der inneren Belastung beschränken sich bislang auf einzelne Enzym-Substrat-Kombinationen. Verallgemeinerungen sind kaum möglich, da selbst von Substrat zu Substrat die quantitative Bedeutung der Polymorphismen unterschiedlich ausgeprägt ist. Quantitativ bedeutsame Unterschiede, die auch eine Größenordnung übersteigen können, sind in Einzelfällen belegt. Eine substanzübergreifende Behandlung erscheint derzeit jedoch nicht möglich. Ein Beispiel für eine stoffspezifische Berücksichtigung wird im Teilprojekt 1825 am Stoff Anilin diskutiert.

#### **4.2.7 Individuelle Unterschiede - Hattis und Mitarbeiter (1999a;b)**

Seit Beginn der 90er Jahre arbeiten Hattis und Kollegen in den USA am Aufbau einer Datenbank zur innerartlichen Variabilität beim Menschen. Dazu wurden publizierte Humanstudien ausgewertet, in denen zu verschiedenen Messgrößen quantitative Angaben zu den einzelnen untersuchten Personen gemacht werden. Von den Autoren wurden sowohl Studien zur Toxikokinetik (Messgrößen AUC, Clearance,  $C_{max}$  usw.) als auch Studien, die verschiedene Wirkungsendpunkte (z.B. Ataxie, Tod, Proteinurie etc.) und somit (teilweise) toxikokinetische wie auch toxikodynamische Aspekte erfassten, ausgewertet. Die Datenbasis zeigt folgende Charakteristika:

- Es wurden Studien am Menschen mit mindestens 5 Individuen berücksichtigt.
- Kinder sind in den Studien kaum repräsentiert (in unseren nachfolgenden Auswertungen werden diese Daten ausgeschlossen; die Daten können dementsprechend als indikativ für die arbeitende Bevölkerung angesehen werden).
- Hattis et al. dokumentieren für alle einzelnen Datensätze  $\log GSD = \sigma$
- Bezüglich toxikodynamischer Größen liegen die Daten häufig in quantaler Form vor, d.h. als Inzidenz. In diesen Fällen nahmen die Autoren eine maximum likelihood-Schätzung von  $\log GSD$  vor.

- Die gesamte Datenbank liegt in Form von Excel-Tabellen unter [www.clarku.edu/faculty/dhattis](http://www.clarku.edu/faculty/dhattis) vor.

Die Ergebnisse sind in Hattis et al. (1999a) veröffentlicht (siehe auch die begleitende Publikation Hattis et al., 1999b).

Zusammengefasst ergibt sich Folgendes:

- Es wurden zur Toxikokinetik 175 und zur Toxikodynamik 43 Beobachtungen/Studien ausgewertet.
- Zu den toxikodynamischen Daten werden in Hattis et al. (1999a) Angaben zu den Effekten und Substanzender einzelnen Studien gemacht: bei den Substanzen handelt es sich teilweise um Arbeitsstoffe und Umweltchemikalien, teilweise um Pharmaka.
- Die Variabilität war bezüglich der Dynamik ( $\log\text{GSD}=0,164\text{-}0,807$ ) wesentlich höher als bezüglich der Kinetik ( $\log\text{GSD}=0,086\text{-}0,322$ ).
- Die Gesamtanalyse der Daten (Tabellen 6 für lokale bzw. Tabelle 10 für systemische Wirkungen aus Hattis et al., 1999a) und Unsicherheiten (toxikokinetische und -dynamische Parameter kombiniert) ergibt nach Angaben der Autoren (siehe Tabelle 4-8)
- für Stoffe mit lokaler Wirkung im Mittel Werte für  $\log\text{GSD}$  von etwa 0,6 (insgesamt 18 Datenpunkte),
- für systemisch wirksame Stoffe Werte von ca. 0,48 (verschiedene Untergruppen: chronisch, akut, jeweils inhalativ, oral etc.) (insgesamt 196 Datenpunkte).

Tabelle 4-8: Hattis et al. (1999a): Aggregierte Schätzungen der innerartlichen Variabilität für unterschiedliche Toxizitäten und Expositionspfade

<b>Art der Wirkung / Expositionspfad</b>	<b>logGSD</b>
lokale Wirkungen (alle Daten)	0,578
chronische systemische Toxizität nach Ingestion	0,536
chronische Toxizität durch orale Aufnahme von Pharmaka	0,469
chronische systemische Toxizität nach Inhalation	0,470
chronische systemische Toxizität nach Aufnahme über andere Pfade	0,485
akute systemische Toxizität nach Ingestion	0,519
akute Toxizität durch orale Aufnahme von Pharmaka	0,449
akute systemische Toxizität nach Inhalation	0,451
akute systemische Toxizität nach Aufnahme über andere Pfade	0,466

- Diese Angaben repräsentieren die Variabilität im Durchschnitt aller Beobachtungen (d.h. aller Studien zu bestimmten Stoffen und Endpunkten der Beobachtungen). Die Variabilität einzelner Stoffe kann in Richtung höherer und niedrigerer Variabilität abweichen.
- Ein durchschnittlicher Wert für logGSD von 0,48 bedeutet nach Angaben von Hattis et al. (1999a) unter der Annahme der lognormal-Verteilung, dass der Bereich vom 5- zum 95%-Quantil einem Faktor in Höhe von 37 entspricht.

Die Datenbank wurde inzwischen erweitert und ist über die oben genannte Internet-Adresse zugänglich. Eine dort angebotene Version entspricht der Version aus Hattis et al. (1999a), eine erweiterte Version liegt in Form von Excel-Tabellen vor.

#### **4.2.8 Weitere empirische Auswertungen**

Hellriegel et al. (1996) werteten Bioverfügbarkeits- und Bioäquivalenzstudien (klinische Studien) aus und untersuchten die Intraspeziesvariabilität bezüglich der Bioverfügbarkeit, die in diesen Studien beobachtet wurde. Sie kamen zu der Schlussfolgerung, dass die Variabilität mit Abnahme der Bioverfügbarkeit zunimmt. Bioverfügbarkeit wird dabei in % aufgenommene Substanz angegeben. Variabilität wird als Variationskoeffizient CV ausgedrückt. Dieses Ergebnis ist nur beschränkt aussagekräftig, da es aufgrund der Art der Auswertung zu erwarten ist (mit der Bioverfügbarkeit in % als sekundär ermittelte Größe) und nicht die tatsächliche Variabilität zwischen den Individuen widerspiegelt: Bei kleinen Resorptionsraten (z.B. < 5%) suggeriert ein Unterschied um 5% in der Resorption eine sehr große Variabilität, während 5% Unterschied bei 80% Resorption gering erscheint. Allein die Messungenauigkeit bei der Bestimmung der auszuwertenden Größen (z.B. Plasmakonzentration) führt folglich zum oben wiedergegebenen Ergebnis der Autoren. Für die tatsächliche interindividuelle Variabilität bezüglich der Bioverfügbarkeit wäre es notwendig, Daten zu den originären Messgrößen (Plasmakonzentration, Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve, AUC etc.) auszuwerten und die entsprechenden individuellen Daten gegenüberzustellen.

#### **4.3 Tabellarische Übersicht der Auswertungen zur Intraspeziesvariabilität**

Beim gegenwärtigen Kenntnisstand ergeben sich die in der nachfolgenden Tabelle aufgeführten Basisdaten zur Beschreibung von Verteilungsfunktionen.

Tabelle 4-9: Basisdaten zur quantitativen Beschreibung der innerartlichen Variabilität bezüglich verschiedener Einflussgrößen

Art der Daten	Parameter	Quelle
Vergleich Frauen/Männer: Toxikokinetik	AUC, Cmax AM, GM, SD	Chen et al., 2000 eigene Auswertung
Vergleich junge Erwachsene/alte Menschen: Toxikokinetik	T1/2, Clearance, AUC, Cmax AM, GM, SD, VarCoeff (CV)	Ritschel, 1988 eigene Auswertung
Variabilität innerhalb junger gesunder Erwachsener: Toxikokinetik	Clearance, AUC, AM, VarCoeff (CV) T1/2, Clearance, AUC : logGSD	Renwick und Lazarus, 1998 Hattis et al., 1999a
Variabilität innerhalb junger gesunder Erwachsener: wirkungsbezogene Daten (Toxikodynamik + -kinetik)	verschiedene Endpunkte, AM, VarCoeff Verschied. Endpunkte: logGSD	Renwick und Lazarus, 1998 Hattis et al., 1999a
Einfluss von Polymorphismen: Toxikokinetik Beispiel N-Acetyltransferase/Anilin	Häufigkeitsverteilung in der Bevölkerung Einfluss auf innere Exposition	Übersicht: z.B. Kalow, 1991 F1825, siehe Stoffbeispiel
Einfluss von Polymorphismen: Toxikokinetik: einzelne Datensätze zu CYP2C19 und CYP2D6	Clearance, AUC AM und SD	Renwick und Lazarus, 1998

#### 4.4 Publierte Vorschläge für Verteilungsfunktionen

Baird et al. (1996) schätzen aus Auswertungen von tierexperimentellen Daten die innerartliche Variabilität des Menschen ab. Wegen der geringeren Variabilität von Inzuchtstämmen von Ratten und Mäusen im Vergleich zum Menschen besitzt diese Vorgehensweise wenig Plausibilität.

Evans et al. (2001) verwenden für eine probabilistische Risikoabschätzung von Ethylenoxid (reproduktions- und entwicklungsstoxische Effekte) die Daten aus Hattis et al. (1999a) zur Beschreibung der innerartlichen Variabilität. Aus dem von Hattis angegebenen Bereich der Variabilitäten für Daten-Untergruppen ermittelten sie einen aggregierten Wert für die erwartete Streubreite der Daten von  $\log\text{GSD}=0,48$  (unter Benutzung des dekadischen Logarithmus errechnen sie hieraus ein GSD von 3,0; dieser Wert ist jedoch nicht mit den von uns anhand des natürlichen Logarithmus zu vergleichen, siehe Tabelle 4-10). Diese Angaben beziehen sich auf die typische Substanz, d.h. sie basieren auf den Median der Einzelbeobachtungen (zum Bewertungsansatz von Evans et al. (2001) siehe auch Kap. 6.2).

Vermeire et al. (2001) kommen zu dem Schluss, dass gegenwärtig keine datengestützte Verteilungsfunktion für die innerartliche Variabilität ermittelt werden kann. Sie verwenden theoretisch abgeleitete Verteilungsfunktionen, die sich an Extrapolationsfaktoren von 10 für die Allgemeinbevölkerung und 3 für den Arbeitsplatz orientieren.

Tabelle 4-10: Vorschläge für Verteilungsfunktionen für die Intraspeziesextrapolation

Szenario	Funktion	GM	GSD	entspr. 95%-Quantil	Grundlage
<b>Vermeire et al. (2001): theoretisch abgeleitete Verteilungen</b>					
Allgemeinbevölkerung	lognormal	1 +3	1,6	5,2	theoretisch
Arbeitnehmer	lognormal	1 + 1,4	1,2	2,7	theoretisch
<b>Evans et al. (2001): aus Hattis et al. (1999a) abgeleitete Verteilung</b>					
Allgemeinbevölkerung	lognormal	1	1,61 *	2,2	empirisch

\*: hier zu Vergleichszwecken berechnet unter Verwendung des natürlichen Logarithmus

#### 4.5 Vorgehen im Projekt F1824

Die Beschreibung der innerartlichen Variabilität ist komplex, da verschiedene Einflussfaktoren (z.B. Alter, Geschlecht, etc.) parallel auftreten können. Im Gegensatz zu deterministischen Verfahren (bei denen die Frage der Verknüpfung ungelöst ist), sind probabilistische Abschätzungen jedoch in der Lage, mit multiplen Einflussfaktoren umzugehen.

Die diskutierten Daten zeigen, dass für folgende Einflussfaktoren quantitative Angaben vorliegen:

- Alter – Einfluss auf die Toxikokinetik (Basis: Ritschel, 1988)
- Geschlecht – Einfluss auf die Toxikokinetik (Basis: Chen et al., 2000)
- innerartliche Variabilität bei gesunden Erwachsenen bezüglich toxikokinetischer und toxikodynamischer Parameter (Basis: Renwick und Lazarus, Hattis et al., 1999a;b)

Der Einfluss von Schwangerschaft und Krankheit (chronische Erkrankungen ohne anhaltende Berufsunfähigkeit) auf interindividuelle Empfindlichkeitsunterschiede lässt sich anhand der ausgewerteten Arbeiten nicht quantitativ beschreiben. Nach dem derzeitigen Kenntnisstand sollten diese Faktoren quantitativ gegenüber den oben beschriebenen nachrangig sein. Für alle diese Einflussfaktoren ist jedoch eine weitergehende Analyse angezeigt. Die Möglichkeiten zur Betrachtung genetischer Polymorphismen wird am Stoffbeispiel Anilin (Teilprojekt F1825) diskutiert.

Eine Verteilung für die innerartliche Variabilität wird anhand der Daten von Hattis et al. (1999a) erstellt. Auf der Internet-Seite ([www.clarku.edu/faculty/dhattis](http://www.clarku.edu/faculty/dhattis)) der Autoren sind die Auswertungsergebnisse zur Variabilität innerhalb der einzelnen, von den Autoren ausgewerteten Studien verfügbar. An diese Daten wurden durch die Universität Bremen geeignete Verteilungen angepasst (siehe Endbericht F1824 der Universität Bremen).

Im Kapitel 6 wird die Frage der geeigneten Verknüpfung der verschiedenen Teilaspekte innerartlicher Variabilität und ihre Verknüpfung mit anderen Extrapolations-schritten thematisiert.

## 5 Pfad-zu-Pfad-Extrapolation

### 5.1 Hintergrund

#### 5.1.1 Prinzip und methodische Ansätze einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation

Eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation wird in der regulativen Toxikologie üblicherweise nur dann verwendet, wenn für die Risikobewertung einer Substanz in einer bestimmten Expositionssituation für relevanten Aufnahmepfad keine ausreichenden pfadspezifischen Daten vorliegen. Die Anwendung einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation kann beispielsweise in Betracht gezogen werden, wenn zur Bewertung der inhalativen Exposition am Arbeitsplatz für eine bestimmte Verbindung nur Daten zur Toxizität nach oraler Exposition vorliegen.

Die ersten systematischen Ansätze gehen auf Stokinger und Woodward (1958) zurück. Sie führten eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation auf der Ebene von Richtwerten durch und leiteten auf Basis von bereits bestehenden Arbeitsplatzgrenzwerten Trinkwasserwerte ab. Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen werden von verschiedenen Institutionen angewandt. Diese basieren in der Regel auf der Umrechnung der über einen Pfad aufgenommenen Dosis in eine Luftkonzentration und vice versa. Bezüglich der Details der Umrechnung hat sich jedoch keine einheitliche Methodik durchgesetzt.

#### 5.1.2 Bedingungen und Grenzen für Pfad-zu-Pfad-Extrapolation

Die Grundbedingung für die Anwendung einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ist, dass eine vergleichbare Wirkung über die zu vergleichenden Pfade angenommen werden kann. Im Idealfall sollten Kinetik, Metabolismus und Toxizität einer systemisch wirkenden Substanz über die verschiedenen Pfade identisch bzw. die Unterschiede bekannt oder abschätzbar sein. Dies stellt natürlich nur eine theoretische Situation dar. In der Realität werden zum Teil erhebliche Unterschiede in der Wirkungsweise bei unterschiedlichen Expositionspfaden beobachtet. So können lokale Wirkungen (z.B. Reizeffekte des Atemtraktes bei inhalativer Exposition) nicht gut auf andere Pfade übertragen werden. Bei Substanzen mit ausgeprägtem first-pass-Effekt in der Leber findet ein effektiver Stoffwechsel bereits beim ersten Durchgang der Substanz durch die Leber statt. Trotz hoher Resorptionsquote erreicht dann nur ein kleinerer Teil der Muttersubstanz die systemische Zirkulation. Wenn bei einer solchen Substanz der Metabolismus in der Lunge oder in der Haut (erwartungsgemäß) weniger effektiv oder langsamer verläuft als in der Leber, führen inhalative oder dermale Exposition zu längerer Verweildauer der unmetabolisierten Substanz und einem anderen Verteilungsprofil im Organismus. Je nachdem ob Muttersubstanz oder Metaboliten toxisch wirken, können deutliche pfadspezifische Unterschiede in der Toxizität resultieren. Wesentlich für die Durchführbarkeit und Verlässlichkeit einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation scheinen folgende Voraussetzungen (Kalberlah et al., 1999b; Kalberlah und Schneider, 1998; Wilschut et al., 1998):

- Die Resorptionsquote für beide Pfade ist bekannt oder kann abgeschätzt werden
- die systemische Aufnahme und Wirkung der Substanz ist gesichert, pfadspezifische lokale Wirkungen spielen keine oder eine untergeordnete Rolle

- der betrachtete Endpunkt hat für beide zu vergleichenden Pfade Relevanz (hier liegen zumindest qualitative Hinweise vor)
- es existieren keine Hinweise auf deutliche pfadspezifische Unterschiede bezüglich Organotropie und/oder wirksame Dosen
- die Aussagen zum Wirkmechanismus stehen nicht im Widerspruch zu einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation.

### 5.1.3 Geeignete Vergleichsbasis für Pfad-zu-Pfad-Extrapolation: resorbierte Dosis

Als Basis zur Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ist ein gemeinsames Maß zu finden, das die äußere Exposition (Luftkonzentration vs. Dosis bei oraler oder dermalen Aufnahme durch verschiedene Medien) in eine innere Belastung transformiert. PBPK-Modelle (physiologisch begründete pharmakokinetische Modelle) liefern in der Regel Angaben zur pfadspezifischen Zielgewebkonzentration. Bei Fehlen eines solchen Modells kann unter Berücksichtigung der pfadspezifischen Resorptionsquote aus der zugeführten Körperdosis (in mg/kg) eine pfadspezifische resorbierte Dosis abgeschätzt werden. Auf dieser Basis können die für einen Expositionspfad erhaltenen Dosisangaben (z.B. no-observed-adverse-effect-level (NOAEL) oder lowest-observed-adverse-effect-level (LOAEL)) auf andere Pfade übertragen werden.

Resorbierte Dosis bei inhalativer Exposition:

$$\frac{\text{Luftkonzentration} \cdot \text{Atemvolumen} \cdot \text{Resorptionsquote}_{\text{inhalativ}}}{\text{Körpergewicht}}$$

Resorbierte Dosis bei oraler Exposition über Nahrung oder Trinkwasser:

$$\frac{\text{Konzentration im Medium} \cdot \text{Aufnahme/d} \cdot \text{Resorptionsquote}_{\text{oral}}}{\text{Körpergewicht}}$$

Bei Studien mit Schlundsondengabe kann die zugeführte Körperdosis direkt mit der Resorptionsquote multipliziert werden, um die resorbierte Dosis zu erhalten.

Dermale Exposition:

Bei dermalen Exposition ergibt sich die resorbierte Dosis in ähnlicher Weise in Abhängigkeit von den Versuchsdaten (zugeführte Dosis direkt, oder abgeschätzt aus der Medienkonzentration bei gegebener Resorptionsdauer und –geschwindigkeit, jeweils unter Berücksichtigung der Resorptionsquote).

Generell wird dann bei der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation davon ausgegangen, dass die gleiche interne Dosis im gleichen Zielorgan die gleiche Wirkung haben soll. Verschiedene in Wilschut et al. (1998) zusammengestellte Verfahren zur Pfad-zu-Pfad-Extrapolation gehen mehr oder weniger auf diese Grundannahme zurück. Die Unterschiede der dort dargestellten Methodiken basieren vor allem auf den Standardannahmen



der pfadspezifischen Resorptionsquoten und sollen hier nicht detailliert dargestellt werden. Die Spanne der dort berichteten Standardfaktoren zur Resorption reicht für orale Exposition von 50 – 100%, für inhalative Exposition von 50 – 100% und für dermale Exposition von 0 – 100%. Die große Spanne bei der dermalen Exposition basiert auf Vermeire et al. (1993), die Molekulargewicht und Lipophilie der betrachteten Substanz in die Standardannahmen zur Resorption berücksichtigen (0% für  $\log P_{OW} < -1$  oder  $>5$  oder  $MG > 700$ ; sonst 100%). Die in Wilschut et al. (1998) zitierte Methodik des TNO (Anonym, 1995) beinhaltet darüber hinaus gehend die Möglichkeit, mittels eines zusätzlichen Faktors weitere substanzspezifische Besonderheiten (first-pass-Effekt, Effektschwere, Dosis-Wirkungskurve, Qualität der Datenbasis) zu berücksichtigen.

## 5.2 Mögliche Ursachen für Pfad-zu-Pfad-Unterschiede

### 5.2.1 Unterschiede bei der Resorption, Verteilung und Elimination

Eine wesentliche Ursache pfadspezifischer Unterschiede in der Toxizität sind unterschiedliche Resorptionsquoten, die zu verschiedenen hohen resorbierten Dosen führen. Bei Inhalation gibt es pro Atemzug einen Anteil der eingeatmeten Luft in den Atemwegen, der nicht im Kontakt mit den Alveolen kommt (Totvolumen). Es ist also, ausgehend von der in der Atemluft verfügbaren gesamten Substanzmenge, eher eine Resorptionsquote  $< 100\%$  anzunehmen. Bei inhalierten Stäuben kann, wenn keine spezifischen Daten vorliegen, standardmäßig angenommen werden, dass maximal 50% der luftbürtigen Menge in der Lunge deponiert werden (Kalberlah et al., 1999b). Unter Berücksichtigung dieser nur teilweisen Retention bei Inhalation ist also davon auszugehen, dass die Gesamtresorptionsquote bei Inhalation  $< 100\%$  sein sollte. In EC (1996) wird ein Standardwert von 100% für orale Resorption und von 75% - 100% für inhalative Resorption angenommen. Die Haut stellt im Vergleich zur Lunge und Wand des Verdauungstraktes eine massivere Barriere aus mehreren verschiedenen Zellschichten dar, wobei das Stratum corneum die geschwindigkeitsbestimmende Schicht für die Diffusion ist. Damit ist generell eine eher geringere (maximal gleich hohe) und langsamere Resorption als über die beiden anderen Pfade zu vermuten (EC, 1996).

Auch die chemischen Eigenschaften einer Substanz haben einen Einfluss auf die Resorption. Der im Vergleich zur Lunge oder Haut hohe pH-Wert des Magens kann bei ionisierbaren Substanzen einen Einfluss auf pfadspezifische Unterschiede der Resorptionsquoten haben. Sehr lipophile Substanzen werden wegen einer geringeren Löslichkeit in der gastrointestinalen Flüssigkeit im Magen-Darm-Trakt nur relativ schlecht absorbiert, dagegen gut in der Lunge. Eine gute Aufnahme durch die Haut ist auf einen mittleren Bereich der Lipophilie begrenzt ( $\log P_{OW}$  ca. zwischen  $-1$  und  $5$ ), da beispielsweise zu lipophile Substanzen die hydrophilen Barrieren in der Haut nicht passieren können.

Eine langsame Resorption bzw. eine geringe orale Resorptionsquote (z.B. bei schwerlöslichen Substanzen) führt zu einer relativ geringen Aufnahme über den Gastrointestinaltrakt. Wenn die gleiche Substanz bei inhalativer Exposition in der Lunge ebenfalls langsam oder schlecht resorbiert wird, akkumuliert sie wegen der langsamen Ausscheidung mit der Zeit in der Lunge. Dagegen ist im Falle von verschiede-

nen Metallverbindungen von substanzspezifisch unterschiedlichen Resorptionsquoten für orale und inhalative Exposition auszugehen (Schneider et al., 2001).

Bei partikulären Substanzen kann über die mukoziliäre Clearance ein relevanter Teil der ursprünglich inhalativ aufgenommenen Menge, speziell der größeren Partikel, in den Gastrointestinaltrakt gelangen und so zur oralen Exposition beitragen. Bekannt ist auch, dass bei der Anwesenheit von gut resorbierbaren Substanzen in der Luft zusätzlich zur inhalativen Aufnahme relevante Mengen über die Haut aufgenommen werden können. Wenn dies bei der Abschätzung der resorbierten Dosis nicht berücksichtigt wird, ist die abgeschätzte interne Dosis zu gering (Gerrity und Henry, 1990; Sharratt, 1988; Wilschut et al., 1998).

Auch bei der Ausscheidung von Substanzen können einige pfadspezifische Besonderheiten auftreten. Das Vorliegen eines first-pass-Effektes in der Leber nach oraler Aufnahme führt zu einer im Vergleich zu anderen Pfaden schnelleren Elimination und geringeren Bioverfügbarkeit von Schadstoffen. Bei schwerlöslichen Substanzen besteht eine geringere Tendenz zur Resorption im Magen-Darm-Trakt und eine erhöhte Akkumulationstendenz in der Lunge. Wenn eine Substanz die systemische Zirkulation erreicht hat, scheinen speziell bei längeren Halbwertszeiten keine weiteren bedeutsamen pfadspezifischen Unterschiede in der Elimination vorzuliegen.

### 5.2.2 Unterschiede im Metabolismus

Ein typisches Beispiel für eine Ursache von Pfad-zu-Pfad-Unterschieden ist der oben genannte first-pass-Effekt. In der Leber liegt eine hohe Stoffwechselaktivität vor, die bezogen auf das Organgewicht deutlich über der von Lunge und Haut liegt. Wenn ein Schadstoff über Lunge oder Haut aufgenommen wird, ist zu erwarten, dass in diesen Organen der Metabolismus in geringerem Umfang abläuft. Der bioverfügbare Anteil an Muttersubstanz im Körper ist damit in vielen Fällen höher als nach oraler Aufnahme (Gerrity und Henry, 1990; Sharratt, 1988).

In Abhängigkeit vom Wirkmechanismus eines Schadstoffes sind nach oraler Aufnahme spezielle Giftungs- oder Entgiftungsreaktionen im Gastrointestinaltrakt durch dort angesiedelte Mikroorganismen möglich, die bei den anderen Pfaden nicht auftreten, falls sie nicht enterohepatisch zirkulieren. In Lunge oder Haut kann wegen unterschiedlicher Enzymausstattung auch das Metabolitenprofil von dem in der Leber abweichen, jedoch sind die Daten hierzu lückenhaft (Gerrity und Henry, 1990; Wilschut et al., 1998).

In all diesen Fällen ist zu vermuten, dass unterschiedliche Konzentrationen an wirksamer Substanz oder deren Metaboliten an den Zielorganen und damit auch pfadspezifische Unterschiede in der Toxizität vorliegen können. Je länger die Verweildauer einer Substanz im Organismus, desto eher werden vergleichbare Gleichgewichtszustände und Organkonzentrationen erreicht. Aus diesem Grund ist anzunehmen, dass pfadspezifische Unterschiede prinzipiell eher bei kurzen Halbwertszeiten einer Substanz im Organismus auftreten können (Sharratt, 1988).

Unter Einbeziehung der Ergebnisse von PBPK-Modellen können die Unsicherheiten einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation erheblich verringert werden, da diese Modelle im Idealfall pfadspezifisch interne Dosen in bestimmten Zielorganen abschätzen. Dies gilt vor allem dann, wenn die Toxizität einer Substanz direkt mit Blut- oder Organkonzentrationen korreliert werden kann. Die Unsicherheiten der Modellierung können zu-

dem mittels einer Monte Carlo-Analyse ermittelt werden (Gerrity und Henry, 1990; Wilschut et al., 1998). Aussagekräftige PBPK-Modelle liegen aber nur für wenige Stoffe vor.

### 5.2.3 Spezifische Besonderheiten einzelner Pfade

Bei Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen sind einige spezifische Besonderheiten der relevanten Pfade zu berücksichtigen, die ebenfalls zu Unterschieden in der toxischen Wirkung führen können (Gerrity und Henry, 1990; Sharratt, 1988):

- orale Aufnahme: Das Vehikel bei der Verabreichung (Öl, Wasser, Nahrung) hat einen Einfluss auf die Resorptionsquote, wobei der Einfluss je nach Lipophilie der Substanz variiert. Schlundsondengabe verursacht hohe Spitzenbelastungen mit Regenerationsphasen zwischen den Gaben. Die Aufnahme über Trinkwasser oder Nahrung erfolgt kontinuierlich, mit niedrigerer Spitzenbelastung, aber ohne Regenerationsphasen. Je nach Wirkungsmechanismus einer Substanz kann dies zur Beeinflussung der Toxizität führen, z.B. wenn bei Schlundsondengabe kritische Konzentrationsspitzen überschritten werden, oder im anderen Falle regenerative Phasen ausbleiben.
- inhalative Aufnahme: auch hier kann der zeitliche Verlauf der Exposition (kontinuierliche vs. intermittierend) die Toxizität beeinflussen, je nach dem möglichen Einfluss von Spitzenkonzentrationen oder Regenerationseffekten. Bei partikelgebundener Aufnahme hat die Partikelgröße infolge anatomischer Unterschiede einen speziesspezifischen Einfluss auf die Resorption: bei der Ratte ist die maximale Alveolengängigkeit im Bereich von 1 – 3 µm mittlerem aerodynamischen Durchmesser, beim Menschen bei < 5 µm. In Abhängigkeit von der Partikelgröße können also speziesspezifische Unterschiede in der Resorption vorliegen. Infolge von Substanzeinwirkung (Beispiel: Reizwirkung) kann sich die Atemfrequenz und –tiefe verändern, auch der Grad der körperlichen Aktivität beeinflusst diese Parameter und damit die aufgenommene Substanzmenge.
- dermale Aufnahme: Die Resorption einer Substanz kann wie bei oraler Exposition durch das Vehikel beeinflusst werden. Zu beobachten ist auch, dass bei einigen Substanzen nach einer initial guten Resorption in den oberen Hautschichten nach Expositionsende eine Reevaporation erfolgen kann, wenn die Substanz das Stratum corneum nicht durchdringen kann. Dieser Effekt kann die initial abzuleitende Resorptionsquote deutlich mindern.

### 5.2.4 Stoffbeispiele

Zwischen identischen Wirkungen einer hypothetischen Substanz über zwei Pfade und nicht übertragbaren Effekten in einem anderen Stoffbeispiel liegt ein Kontinuum mit zunehmender Unsicherheit der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation.

Die geringsten Unsicherheiten ergeben sich vermutlich bei Substanzen mit einer direkten Wirkung der Muttersubstanz (ohne Einfluss der Metabolisierung) auf einen einzigen Endpunkt, der über alle Pfade gemeinsam ist. Als Beispiel für eine Substanz mit guter Übertragbarkeit der Toxizitätsdaten über verschiedene Pfade führt Sharratt (1988) Blausäure an, welche über den inhalativen, oralen und dermalen Pfad gut

aufgenommen und die toxische Wirkung bei vergleichbaren Dosen durch direkte Blockade der Zellatmung entfaltet.

Chloroform ist dagegen ein Substanzbeispiel mit großen quantitativen Unterschieden in der pfadspezifischen Toxizität auf das relevante Zielorgan Leber. Nach inhalativer Exposition zeigten sich stärkere Wirkungen als nach Aufnahme über Trinkwasser: hepatotoxische Effekte waren nach subakuter inhalativer Exposition von Mäusen bei resorbierten Körperdosen von 12,1 mg/kg · d zu beobachten (Larson et al., 1994a; Méry et al., 1994). Nach oraler Exposition wurden vergleichbare Effekte bei etwas höheren Dosen nach Bolusgabe über Schlundsonde (34 mg/kg · d; Larson et al., 1994a) beobachtet, nicht jedoch bei Gabe über Trinkwasser in resorbierten Dosen bis zu 329 mg/kg · d (Larson et al., 1994b). Diese Befunde erscheinen überraschend, da wegen der kontinuierlichen Einwirkung Inhalation und Gabe über Trinkwasser eigentlich besser vergleichbar sein sollten als Inhalation und Bolusgabe, die zu hohen Spitzenkonzentrationen im Organismus führt. Plausible mechanistische Gründe für diesen pfadspezifischen Unterschied sind nicht ersichtlich, die Studien wurden zudem von derselben Arbeitsgruppe an denselben Tierstämmen durchgeführt. Dieser pfadspezifische Unterschied bei Chloroform (erhöhte Sensitivität bei Inhalation) wurde auch in mehreren Kanzerogenitätsstudien beobachtet (Butterworth et al., 1994a,b; Larson et al., 1994b; 1995; Pereira, 1994; Reitz et al., 1990).

### 5.3 Empirische Auswertungen zur Pfad-zu-Pfad-Extrapolation

Einige Autoren verglichen systematisch pfadspezifische Toxizitätsdaten von Substanzen, für die Daten zu mehreren Expositionspfaden existieren:

#### 5.3.1 Sharratt (1988)

Die Veröffentlichung von Sharratt (1988) berichtet über zwei ältere Untersuchungen:

- Pepelko und Whitney (1985) verglichen paarweise LD<sub>50</sub>- und LC<sub>50</sub>-Werte von 49 Verbindungen. Die LC<sub>50</sub>-Werte wurden hierbei in eine Körperdosis umgerechnet. Das Verhältnis Oraldosis/Inhalationsdosis war sehr heterogen und variierte von 0,1 bis 55.
- Klimisch et al. (1987) verglichen ebenfalls LD<sub>50</sub>- und LC<sub>50</sub>-Werte (4 h) von insgesamt 265 Substanzen. Bei Verbindungen mit einer LD<sub>50</sub> von ca. 100 mg/kg variierten die korrespondierenden LC<sub>50</sub>-Werte von 0,07 bis 4 mg/l, bei einer LD<sub>50</sub> von ca. 1000 mg/kg von 0,3 – 40 mg/l.

Die Schwankungen der jeweils pfadspezifischen Toxizitäten umfassen also in beiden Studien etwa 1 bis 2 Größenordnungen. Sharratt (1988) schloss aus diesen Befunden, dass eine verlässliche Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ohne Kenntnis substanzspezifischer Faktoren zur Toxizität nicht möglich ist. Vermutlich ist ein weiterer Unsicherheitsfaktor, dass pfadabhängig verschiedene Ursachen der akuten Letalität miteinander verglichen wurden. Aufgrund dieser Studie lässt sich kein praktikabler Standardfaktor für eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ableiten.

### 5.3.2 Honma und Suda (1998)

Ein ähnlicher Pfad-zu-Pfad-Vergleich wie in 3.1 wurde von Honma und Suda (1998) anhand von Letalitätsdaten an Ratten und Mäusen durchgeführt. Sie verglichen Substanzen aus der „Registry of Toxic Effects of Chemical Substances“- (RTECS)-Datenbank der NIOSH (2000; bei den Autoren Stand 1995) mit LC<sub>50</sub>-Daten, für die gleichzeitig Angaben zu LD<sub>50</sub>-Werten nach oraler (n = 146 für Ratten, 93 für Mäuse) oder i.p. Applikation (n = 64 für Ratten, 70 für Mäuse) vorlagen (Anmerkung: die RTECS-Daten unterliegen einem Bias, da ungeachtet der Verlässlichkeit der Studien die niedrigsten berichteten Werte aufgeführt werden).

Die Autoren fanden die besten LC<sub>50</sub>/LD<sub>50</sub>-Korrelationen zwischen LC<sub>50</sub>-Werten auf Basis der kumulativ aufgenommenen Dosis (ppm · h) und LD<sub>50</sub>-Werten (oral oder i.p.) auf Basis von mmol/kg (also für beide Größen auf mol-Basis). Die Korrelation zwischen Inhalationswerten und i.p.-Werten (0,895 für Ratten, 0,726 für Mäuse) war besser als die von Inhalations- zu Oraldaten (0,742 für Ratten, 0,667 für Mäuse). Bei Ratten waren die Korrelationen besser als bei Mäusen. Für die Gesamtheit der Daten ergab sich eine relativ gute Übereinstimmung zwischen LC<sub>50</sub>- und LD<sub>50</sub>-Werten, jedoch mit großen individuellen Schwankungen. Die graphische Darstellung der akuten Letalitätsdaten bei inhalativer und oraler Exposition für Ratten und Mäuse ist in der folgenden Abbildung 5-1 und Abbildung 5-2 gezeigt.

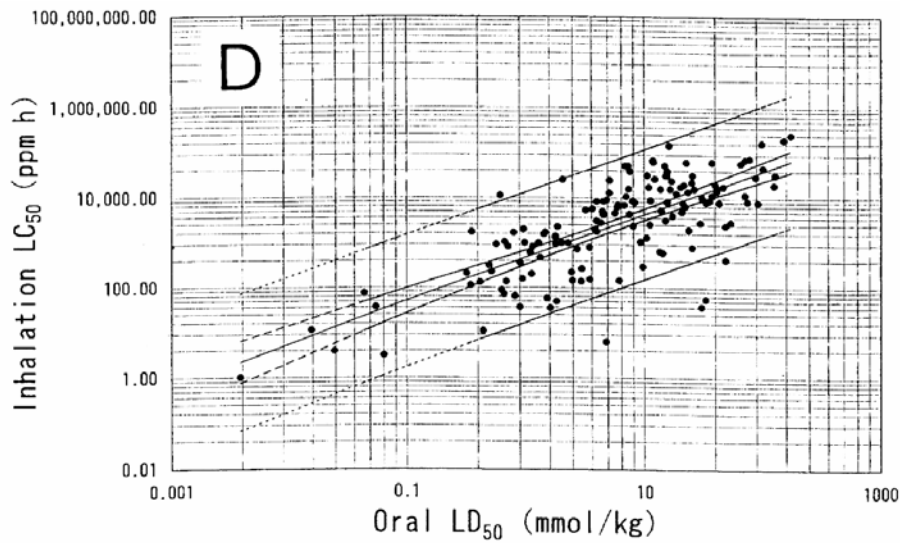


Abbildung 5-1: Korrelation von  $LC_{50}$ -Werten bei inhalativer Exposition und  $LD_{50}$ -Werten bei oraler Exposition in Ratten (aus Honma und Suda, 1998). Die durchgehende Linie ist die Regressionsgerade, die gestrichelten Linien der 95%-Vertrauensbereich dieser Gerade. Die gepunkteten Linien stellen die 95%-Vertrauensbereiche für die individuellen Werte dar.

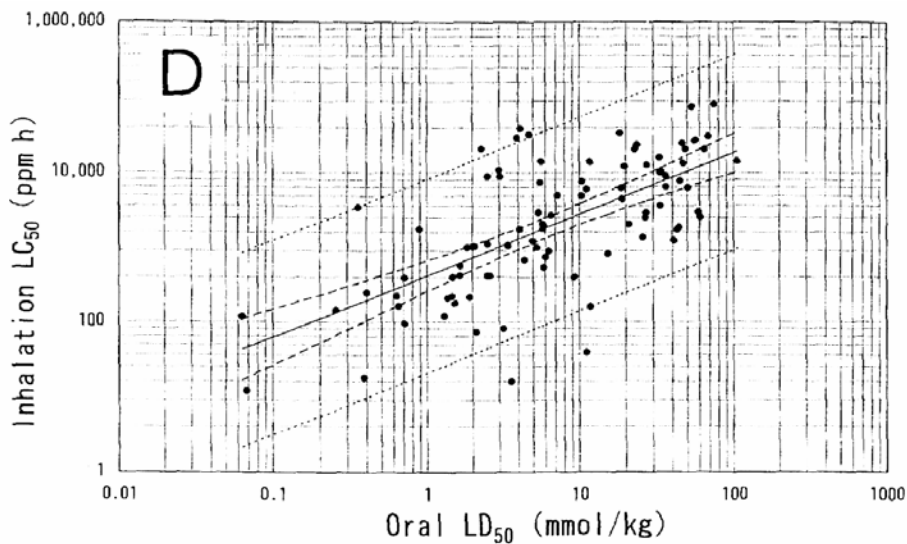


Abbildung 5-2: Korrelation von  $LC_{50}$ -Werten bei inhalativer Exposition und  $LD_{50}$ -Werten bei oraler Exposition in Mäusen (aus Honma und Suda, 1998). Die durchgehende Linie ist die Regressionsgerade, die gestrichelten Linien der 95%-Vertrauensbereich dieser Gerade. Die gepunkteten Linien stellen die 95%-Vertrauensbereiche für die individuellen Werte dar.

Aus den graphischen Darstellungen der 95%-Vertrauensintervalle zeigen sich die großen Variabilitäten für den Einzelwert: bei einer LD<sub>50</sub> (oral, Ratte) von 0,1 mmol/kg ergab sich ein 95%-Vertrauensintervall für die LC<sub>50</sub> von ca. 3 bis 20000 ppm · h, bei Mäusen entsprechend von ca. 2 bis 1000 ppm · h (geschätzt aus graphischer Darstellung). Definitionsgemäß waren Abweichungen für einzelne wenige Substanzen noch höher.

Die Autoren kommen zu dem Schluss, dass es möglich ist, eine LC<sub>50</sub> innerhalb eines Vertrauensintervalls aus einer LD<sub>50</sub> zu schätzen. Die Datengrundlage von Honma und Suda (1998) weist aber Mängel auf, da die RTECS-Datenbank qualitativ uneinheitliche Studien enthält. Aus den Daten der Studie ist auch ersichtlich, dass bei der Einzelsubstanz eine große Unsicherheit für die Voraussage der LC<sub>50</sub> besteht, die im Bereich von > 2 Größenordnungen liegt. Aufgrund dieser Studie lässt sich kein praktikabler Standardfaktor für eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ableiten.

### 5.3.3 Kennedy und Graepel (1991)

Kennedy und Graepel (1991) verglichen ebenfalls eine Reihe von Substanzen (n = 108), für die in der „Registry of Toxic Effects of Chemical Substances“- (RTECS)-Datenbank der NIOSH (2000; bei den Autoren Stand 1986) LD<sub>50</sub>-Werte bei Ratten sowie Daten zur akuten Toxizität bei Inhalation vorlagen. Die Inhalationsdaten waren nicht einheitlich, sondern setzten sich zusammen aus LC<sub>50</sub>-Daten mit 4 h Expositionsdauer (n = 27), LC<sub>50</sub>-Daten mit anderer Expositionsdauer (n = 21, umgerechnet auf 4 h nach Haber's Gesetz  $c \times t = \text{konstant}$ ) sowie „approximate lethal concentrations“ (ALC), die als LC<sub>50</sub>/2 gewertet wurden.

Die Autoren klassierten die Toxizität jeder Substanz für jeden Pfad in 5 Toxizitätsklassen von „extremely“ bis „low“ in Dosis- bzw. Konzentrationsschritten von oral: <5-5-50-500-5000 und >5000 mg/kg · d sowie inhalativ <10-10-100-1000-5000 und >5000 ppm. Mit einer Ausnahme („slightly“, inhalativ, von 1000 – 5000 ppm) war die Einteilung also in dekadischen Schritten. Mit Hilfe dieser Klassierungen wurde substanzspezifisch die Toxizitätsklasse für die zwei betrachteten Pfade verglichen. 59 Substanzen (54%) zeigten eine gleiche Klassierung in beiden Pfaden, bei 43 Substanzen (39%) unterschied sich die Klassierung um eine Stufe, bei 7 Substanzen (6%) um 2 oder mehr Klassierungsstufen. Eine Tendenz bezüglich deutlich höherer oder niedriger Toxizität bei inhalativer im Vergleich zu oraler Exposition war nicht ersichtlich.

Kennedy und Graepel (1991) schlossen aus diesen Befunden, dass die Vorhersage der akuten Toxizität einer Substanz von Daten eines Pfades auf einen anderen nur bedingt möglich ist, da 46% der untersuchten Substanzen Unterschiede in der Klassierung der beiden Pfade aufwiesen. Die Datengrundlage dieser Studie weist wie bei Honma und Suda (1998) den Bias der RTECS-Datenbank mit qualitativ uneinheitlichen Studien auf. Es zeigt sich weiterhin bei Betrachtung der Bewertungsklassen von Kennedy und Graepel (1991), dass bei gleicher Klassierung die Spanne der Letalitätsdaten pro Pfad jeweils eine Größenordnung betragen kann. Zudem scheint die Festlegung der Klassierungsgrenzen willkürlich. Die Schwankungen der jeweils pfadspezifischen Toxizitätsunterschiede umfassen also bei ca. 40% der betrachteten Substanzen mehr als eine Größenordnung. Aufgrund dieser Studie lässt sich kein praktikabler Standardfaktor für eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ableiten.

### 5.3.4 Wilschut et al. (1998)

Wilschut et al. (1998) führten einen Pfad-zu-Pfad-Vergleich der Toxizität von Pestiziden in Studien mit längerfristiger Exposition durch. Als Basis dienten eigene Studien sowie Daten aus der „Environmental Health Criteria“-Reihe der WHO. Aufgenommen wurden Substanzen mit Daten zu dermaler oder inhalativer Exposition, für die Daten zu oraler Exposition mit vergleichbarer Expositionsdauer (in 3 Kategorien mit 21-42 d, 70 –182 d und >365 d) vorlagen. Insgesamt umfasste die Untersuchung 28 Substanzen mit Molekulargewichten von 30 bis 697 und  $\log P_{o/w}$ -Werten von –1 bis 6,3. Idealerweise sollte der NOAEL (no-observed-adverse-effect-level) für einen gemeinsamen kritischen Effekt für die verschiedenen Pfade verglichen werden. Falls dies nicht möglich war, wurde der jeweils niedrigste NOAEL für weitere Analyse verwendet. Wenn aus der Studie kein NOAEL ersichtlich war, wurde eine Abschätzung eines NAEL (no-adverse-effect-level) aus einem LOAEL (lowest-observed-adverse-effect-level) mittels eines Faktors von 3 durchgeführt. Eine einzige gemeinsame Testspezies als Basis konnte mangels ausreichender Datenbasis nicht etabliert werden. Die Autoren skalierten die Versuchsergebnisse verschiedener Spezies nach deren kalorischem Grundumsatz ( $\text{KG}^{0,75}$ ). Wenn für eine Substanz mehrere NOAEL-Vergleiche möglich waren, wurden die Endpunkte bevorzugt, bei denen Daten für den gleichen (kritischen) Effekt in derselben Spezies vorlagen.

Zum Pfad-zu-Pfad-Vergleich kamen parallel nebeneinander verschiedene pfadspezifische Resorptionsquoten zur Anwendung (Standardwerte aus Methodiken von verschiedenen Autoren, Definition 1 bis 4). Diese Annahmen zu den Resorptionsquoten sind in den Tabelle 5-1 und Tabelle 5-2 zusammengestellt. Falls vorhanden, wurden zusätzlich auch substanzspezifische experimentelle Daten zur Resorption herangezogen.

Zusätzlich wurden als Grundlage der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation für Langzeittoxizität auch bekannte Verhältnisse der Akuttoxizitätsdaten der jeweiligen Substanz durchgeführt ( $\text{LC}_{50}/\text{LD}_{50}$  für die niedrigsten berichteten  $\text{LC}_{50}$ - und  $\text{LD}_{50}$ -Werte,  $\text{LC}_{50}$ -Daten konvertiert in Körperdosis).

#### Extrapolation oral → inhalativ

Die Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen mittels verschiedener Standardannahmen zur Resorption, den experimentell bestimmten Resorptionsquoten sowie der für akute Toxizität beobachteten Pfadunterschieden ergaben keine signifikante Korrelation zwischen den extrapolierten und beobachteten Datenpunkten (NOAEL) in ihrer Gesamtheit (n = 28).

Aus den individuellen Wertepaaren wurden die Verhältnisse  $\text{NAEL}_{\text{extrapoliert}}/\text{NOAEL}_{\text{beobachtet}}$  bestimmt, in der Studie als EO („estimated/observed“) bezeichnet. Ist dieser Wert > 1, so ist der abgeschätzte NAEL höher als der experimentell beobachtete NOAEL, dies bedeutet eine Risikounterschätzung der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation. In wenigstens 50% der Fälle waren für die Extrapolation oral → inhalativ die EO-Werte > 1. Je größer dieser Wert, umso größer die Risikounterschätzung.

Unter der Annahme einer lognormal-Verteilung ergaben sich für die 50- bzw. 95%-Quantile der EO-Werte die in Tabelle 5-1 dargestellten Faktoren. Diese Faktoren sind auf den  $\text{NOAEL}_{\text{oral}}$  zu veranschlagen, um in 50% bzw. 95% der Fälle keine Risikounterschätzung bei einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation auf den inhalativen Pfad zu



erhalten. Bei Verwendung unterschiedlicher Standardannahmen zu Resorptionsquoten (vgl. Tabelle 5-1) ergab sich auf Basis des 95%-Quantil eine Spanne von 75 – 201, für die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation anhand der Akutdaten beim 95%-Quantil ein Faktor 120. Die Auswertung von Datensätzen anhand von experimentell ermittelten Resorptionsquoten war nicht möglich, da zu wenige Daten vorlagen.

Tabelle 5-1: Extrapolationsfaktoren für Pfad-zu-Pfad-Extrapolation oral → inhalativ (50- bzw. 95%-Quantile einer lognormal-Verteilung von individuellen EO-Werten; aus Wilschut et al., 1998)

Extrapolationsmethodik			Faktor basierend auf:	
			50%-Quantil	95%-Quantil
Extrapolation chronischer Daten anhand von für akute Toxizität beobachteten Pfadunterschieden			3,3	120
Extrapolation aufgrund verschiedener Annahmen zur Resorption:				
Definition 1	Orale Absorption: 100% Inhalative Absorption: 100%		1,9	151
Definition 2	Orale Absorption: 100% Inhalative Absorption: 75%		2,5	201
Definition 3	Orale Absorption: 50% Inhalative Absorption: 100%		1	75
Definition 4	Experimentelle Daten; wenn nicht vorhanden: Orale Absorption: 50% Inhalative Absorption: 100%		1	106

### Extrapolation oral → dermal

Die Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen mittels verschiedener Standardannahmen zur Resorption, den experimentell bestimmten Resorptionsquoten sowie der für akute Toxizität beobachteten Pfadunterschieden ergaben keine signifikante Korrelation zwischen den extrapolierten und beobachteten Datenpunkten (NOAEL) in ihrer Gesamtheit (n = 25).

Aus den individuellen Wertepaaren wurden die Verhältnisse  $NAEL_{\text{extrapoliert}}/NOAEL_{\text{beobachtet}}$  bestimmt, in der Studie als EO („estimated/observed“) bezeichnet. In der Mehrzahl der Fälle waren die EO für die individuellen Datensätze < 1, es resultierte also wahrscheinlicher eine Risikoüberschätzung der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation. Unter der Annahme einer lognormal-Verteilung ergaben sich die in Tabelle 5-2 dargestellten Spannen der EO-Werte.

Auf Basis der Standardannahmen zu Resorptionsquoten (vgl. Tabelle 5-2) ergab sich für die 95%-Quantile eine Spanne von 2,7 – 10, auf Basis des Verhältnisses der Akutdaten ein 95%-Quantil von 35. Die Auswertung von Datensätzen anhand von ex-

perimentell ermittelten Resorptionsquoten war nicht möglich, da zu wenige Daten vorlagen.

In Abhängigkeit von den gewählten Resorptionsquoten ergab die lognormal-Verteilung der EO-Werte Spannen von 0,05 – 0,12 (50%-Quantil) bzw. von 2,7 – 10 (95%-Quantil). Auf Basis der Akutdaten resultierte ein 50%-Quantil von 0,07 bzw. ein 95%-Quantil von 35.

Tabelle 5-2: Extrapolationsfaktoren für die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation oral → dermal (50- bzw. 95%-Quantile einer lognormal-Verteilung von individuellen EO-Werten; aus Wilschut et al., 1998, leicht modifiziert)

Extrapolationsmethodik			Faktor basierend auf:	
			50%-Quantil	95%-Quantil
Extrapolation chronischer Daten anhand von für akute Toxizität beobachteten Pfadunterschieden			0,07	35
Extrapolation aufgrund verschiedener Annahmen zur Resorption:				
Definition 1	Orale Absorption: Dermale Resorption:	100% 100%	0,05	2,7
Definition 2	Orale Absorption: Dermale Resorption:	100% 100/10% <sup>1</sup>	0,12	10
Definition 3	Orale Absorption: Dermale Resorption:	50% 50/10% <sup>1</sup>	0,09	6,3
Definition 4	Oral: experimentelle Daten; wenn nicht vorhanden: Dermal: experimentelle Daten; wenn nicht vorhanden basierend auf einem Vergleich oraler und dermaler LD <sub>50</sub> -Daten:	50%  50/10% <sup>1</sup> / 100/10% <sup>1</sup>	0,07	3,9

<sup>1</sup> Wenn die Molmasse > 400 oder der Verteilungskoeffizient Oktanol-Wasser < -1 oder > 4 ist, wird die dermale Absorption mit 10% angenommen.

In der Mehrzahl der Fälle resultierte aus der Extrapolation oral → dermal eine Risikoüberschätzung. Daraus lässt sich vermuten, dass die angenommenen Resorptionsquoten bei dermalen Exposition zu hoch angesetzt waren.

### Extrapolation dermal → inhalativ

Die Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen mittels verschiedener Standardannahmen zur Resorption, den experimentell bestimmten Resorptionsquoten sowie der für akute Toxizität beobachteten Pfadunterschieden ergaben keine signifikante Korrelation zwischen den extrapolierten und beobachteten Datenpunkten (NOAEL) in ihrer Gesamtheit (n = 18).

Aus den individuellen Wertepaaren wurden die Verhältnisse  $NAEL_{\text{extrapoliert}}/NOAEL_{\text{beobachtet}}$  bestimmt, in der Studie als EO („estimated/observed“) bezeichnet. 8 der 10

EO-Werte waren  $> 1$ , entsprechend einer Risikounterschätzung bei Pfad-zu-Pfad-Extrapolation, ebenso bei 4 der 5 auswertbaren Akutdatensätze. Wegen der kleinen Gesamtanzahl war eine Auswertung der lognormal-Verteilung der EO-Werte wie zu den anderen Pfad-Extrapolationen nicht möglich.

### **Ergebnisse der Studie von Wilschut et al. (1998)**

Die Autoren fassen ihre Befunde dahingehend zusammen, dass

- ein Vergleich von pfadspezifischen Akutdaten keine verlässliche Aussage für die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation von Langzeitdaten erlaubt
- eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation auf Basis von experimentell ermittelten Resorptionsquoten große Extrapolationsfaktoren erfordert, um in einer großen Anzahl von Fällen eine Risikounterschätzung zu vermeiden
- eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation auf Basis von Standardwerten zu Resorptionsquoten aus verschiedenen Pfad-zu-Pfad-Extrapolations-Verfahren große Extrapolationsfaktoren erfordert, um in einer großen Anzahl von Fällen eine Risiko-unterschätzung zu vermeiden
- die Wahl der Resorptionsquote (innerhalb der hier gewählten Spannen) hat nur einen untergeordneten Einfluss auf die Aussagen der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation hat, individuelle Stoffeigenschaften sind von größerer Wichtigkeit.
- In der Diskussion verweisen die Autoren auf die begrenzte Datenbasis, die nicht in allen Fällen eine identische Datengrundlage für den Vergleich der beiden Pfade liefern konnte (z.B. Vergleich verschiedener Endpunkte). Das impliziere Unsicherheiten der jeweiligen Pfad-zu-Pfad-Vergleiche, was wiederum die Verlässlichkeit der Aussagen der Studie etwas einschränke.

Für die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation oral  $\rightarrow$  inhalativ ergab sich auf Basis unterschiedlicher Standardannahmen zu Resorptionsquoten für das 95%-Quantil der Extrapolationsfaktoren eine Spanne von 75 – 201, auf Basis des Verhältnisses der Akutdaten ein 95%-Quantil von 120.

Für die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation oral  $\rightarrow$  dermal ergaben sich auf Basis unterschiedlicher Standardannahmen zu Resorptionsquoten Spannen des 50%-Quantils von 0,05 – 0,12 und des 95%-Quantils von 2,7 – 10, auf Basis der Akutdaten entsprechend ein 50%-Quantil von 0,07 und ein 95%-Quantil von 35.

Für die Pfad-zu-Pfad-Extrapolation dermal  $\rightarrow$  inhalativ war wegen der kleinen Gesamtanzahl eine analoge Auswertung der lognormal-Verteilung der EO-Werte wie zu den anderen Pfad-Extrapolationen nicht möglich. 8 der 10 einzelnen EO-Werte waren aber  $> 1$ , entsprechend einer Risikounterschätzung bei Pfad-zu-Pfad-Extrapolation, ebenso bei 4 der 5 auswertbaren Akutdatensätze.

## **5.4 Zusammenfassung und Schlussfolgerungen**

Methodik:

Grundbedingung für die Anwendung einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation ist, dass eine quantitativ und qualitativ vergleichbare, zumindest ähnliche Toxizität über die zu vergleichenden Pfade angenommen werden kann. Damit sind üblicherweise keine

lokalen, sondern nur systemische Wirkungen zu extrapolieren. Die Übertragbarkeit von Daten eines Endpunktes sollte mindestens qualitativ gezeigt worden sein. Als Vergleichsbasis einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation bietet sich die interne Belastung in Form einer resorbierten Körperdosis an, die sich aus der Zufuhr und der pfadspezifischen Resorptionsquote abschätzen lässt. Falls keine experimentellen Daten vorliegen, sind die Resorptionsquoten für die verschiedenen Pfade abzuschätzen. Die Kenntnis weiterer stoffspezifischer Besonderheiten (PBPK-Modelle oder Details zu Metabolismus, Verteilung oder Elimination) kann die Unsicherheiten der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation verringern.

Aussagen empirischer Betrachtungen:

Als Resultat mehrerer vergleichender Studien ergibt sich, dass generelle Voraussagen einer Pfad-zu-Pfad-Extrapolation (im Sinne einer Abschätzung eines Defaultfaktors) mit sehr großen Unsicherheiten behaftet sind. Sowohl bei Vergleichen von Akutdaten als auch Studien mit längerfristiger Exposition wurden große Schwankungen pfadspezifischer Unterschiede zwischen verschiedenen Substanzen beobachtet, aber auch bei derselben Substanz deutliche Unterschiede zwischen Akut- und Langzeittoxizität. Diese Unsicherheiten der Vorhersagen von Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen umfassten generell mehr als eine Größenordnung und lagen häufig im Bereich von 2 Größenordnungen. Dies gilt sowohl für Vergleiche akut toxischer Effekte als auch für Studien mit längerfristiger Expositionsdauer.

Wie die vergleichende Betrachtung von Wilschut et al. (1998) zeigte, liegt dies offensichtlich nicht (innerhalb der dortigen Variationsbreite der gewählten Werte) an der Höhe der Resorptionsquoten. Vermutlich dominieren weitere substanzspezifische Eigenschaften (z.B. physiko-chemische Eigenschaften, pfadspezifischer Metabolismus, unterschiedliche Zeit-Wirkungsbeziehungen) die Unterschiede der Toxizität bei Exposition über verschiedene Pfade.

Schlussfolgerungen:

Die Analyse bestehender Pfad-Vergleiche ergibt, dass keine geeignete Datenbasis vorliegt, um die Unsicherheit von Pfad-zu-Pfad-Extrapolationen zu beschreiben. Die beobachteten Einzelwerte der Pfadunterschiede streuen über mehrere Größenordnungen. Allerdings wurden hierbei nicht die Kriterien einer validen Pfad-zu-Pfad-Extrapolation angelegt (siehe Kap. 5.1.2). Dies bedeutet, dass vermutlich auch Substanzen in die Auswertung eingingen, die nach diesen Kriterien ausgeschlossen werden müssten. Die Unsicherheit der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation wird damit überschätzt.

Um eine adäquate Datenbasis zur Analyse der Unsicherheiten der Extrapolation zu erhalten, schlagen wir folgendes Vorgehen vor:

1. Auswahl von Substanzen, für die chronische Toxizitätsdaten für mindestens zwei Pfade vorliegen.
2. Anwendung der genannten Qualitätskriterien auf diese Substanzen und Auswahl der Stoffe, für die unter Berücksichtigung der Qualitätskriterien eine Pfad-zu-Pfad-Extrapolation zulässig ist.
3. Quantitative Analyse der beobachteten Pfadunterschiede.

Eine erste Analyse zur Datenlage auf Basis von Berichten der ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry der USA) ergab, dass für ca. 10 von 20 willkürlich ausgewählten Substanzen Studien zur oralen und inhalativen Exposition vergleichbarer Länge vorliegen, die eine systemische Toxizität zu vergleichbaren Endpunkten beobachteten. Auf Basis dieser Einschätzung erscheint es aussichtsreich, eine quantitative Datenbasis für einen Pfadvergleich aufzubauen. Die von Wilschut et al. (1998) verwendeten Studien könnten in die Auswertung einfließen. Allerdings werden die Substanzen und die zu Grunde liegenden Quellen nicht genannt.

Für das laufende Projekt ergibt sich hieraus, dass derzeit keine Möglichkeit besteht, die generellen Unsicherheiten der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation quantitativ zu beschreiben. Für die Stoffe

- Anilin
- Dibutylphthalat und
- 2,4,4-Trimethylpenten

wird im Projekt F1826 mit Hilfe von Annahmen zur Unsicherheit der Pfad-zu-Pfad-Übertragung die Bedeutung dieses Schrittes demonstriert und diskutiert.

## 6 Gegenseitige Abhängigkeit von Extrapolationsschritten

Bei der Verknüpfung einzelner Extrapolationsschritte wird sowohl bei deterministischen als auch bei probabilistischen Verfahren von der Unabhängigkeit der Extrapolationsschritte ausgegangen. Dass dies nicht in allen Fällen unzweifelhaft angenommen werden kann, hatten schon Calabrese und Gilbert (1993) angemerkt.

Mögliche Abhängigkeiten sind vor allem bei folgenden Verknüpfungen zu diskutieren:

1. Zeitextrapolation - Intraspeziesextrapolation (Alter)
2. Dosis-Wirkungsmodellierung - Intraspeziesextrapolation.

Nachfolgend soll anhand von theoretischen Überlegungen geprüft werden, ob relevante Abhängigkeiten vorliegen, die bei der Verknüpfung der einzelnen Extrapolationsschritte beachtet werden müssen.

### 6.1 Intraspeziesextrapolation: Abhängigkeit von der Anwendung der Zeitextrapolation und der Datenlage

#### Berücksichtigung des Alters bei der Intraspeziesextrapolation

Wird ein Extrapolationsverfahren angewendet, um von kürzerer Expositionszeit im Tierversuch auf lebenslange Exposition zu extrapolieren, ist zu prüfen, ob hier eine Überlappung mit der Berücksichtigung des Alters als Einflussfaktor der innerartlichen Variabilität vorliegt. Prinzipiell ist nämlich denkbar, dass eine niedrigere Dosis im Lebenszeitversuch auch (mit) dadurch resultiert, dass im späteren Studienabschnitt die dann älteren (und damit potentiell empfindlicheren) Tiere exponiert werden.

Wenn der Risikoabschätzung ein Lebenszeitversuch zu Grunde liegt oder eine adäquate Extrapolation auf Lebenszeit erfolgt, kann davon ausgegangen werden, dass eine mögliche höhere Empfindlichkeit älterer Tiere in den Versuchsdaten seinen Niederschlag gefunden hat. Eine Berücksichtigung der höheren Empfindlichkeit älterer Menschen im Rahmen der Intraspeziesvariabilität wäre dann nicht erforderlich, wenn der Einfluss des Alters auf die Empfindlichkeit bei Mensch und Tier ähnlich wäre. Wie gesagt gilt dies nicht nur bei der Anwendung der Zeitextrapolation, sondern generell bei Vorliegen von Lebenszeitversuchen. Bei epidemiologischen Studien mit chronischer Exposition des Menschen sind allerdings alte Menschen häufig nicht enthalten und müssten dann gesondert berücksichtigt werden.

Nach der bisherigen Analyse der vorliegenden Daten zum Einflussfaktor Alter (siehe Kapitel 4.2.4) ist die quantitative Bedeutung des Alters beim Menschen zumindest für die Toxikokinetik gering. Unterschiede zwischen jungen und älteren Erwachsenen waren im Mittel immer deutlich kleiner als Faktor 2. Der Einfluss des Alters auf die innerartliche Variabilität ist entsprechend auch beim Tier als klein anzunehmen und ein möglicher Unterschied des Alterseinflusses zwischen Tier und Mensch wäre deshalb als klein anzunehmen.

Danach ist es vertretbar,

- bei Lebenszeitstudien,
- bei epidemiologischen Daten, die ältere Menschen (bis 65 Jahre, um im Arbeitsprozess stehende ältere Menschen zu berücksichtigen) in ausreichendem Umfang einschließen
- sowie bei der Anwendung der Zeitextrapolation

auf die Berücksichtigung des Einflussfaktors Alter bei der Intraspeziesextrapolation zu verzichten. Unsicherheiten bestehen diesbezüglich allerdings dadurch, dass nur Daten zu toxikokinetischen altersabhängigen Unterschieden vorliegen.

### **Berücksichtigung des Geschlechts bei der Intraspeziesextrapolation**

In analoger Weise ist zu fragen, ob geschlechtsspezifische Unterschiede beim Menschen berücksichtigt werden sollten. Wenn der Einfluss des Geschlechts auf die innerartliche Variabilität und auf die Ausprägung der Wirkung beim Versuchstier ähnlich ist wie beim Menschen, ist eine Berücksichtigung des Geschlechtereinflusses auf die innerartliche Variabilität dann nicht notwendig, wenn beide Geschlechter im Tierversuch untersucht wurden und das empfindlichere zur Risikobetrachtung herangezogen wird.

Nach den quantitativen Vergleichen von Chen et al. (2000) (siehe Kap. 4.2.2) ist der Einfluss des Geschlechts auf die Fremdstoffkinetik beim Menschen nicht sehr ausgeprägt. Im Mittel betrug der Unterschied zwischen Männern und Frauen bezüglich der AUC oder  $C_{max}$  im Mittel der untersuchten Substanzen etwa 0,8, d.h. Frauen zeigen im Mittel eine geringfügig höhere Belastung. Es kann angenommen werden, dass die geschlechtsspezifischen Unterschiede bei Versuchstieren nicht niedriger sind (Kedderis und Mugford, 1998). Wurden also beide Geschlechter in die Studien einbezogen, kann auf eine Berücksichtigung des Einflusses des Geschlechts auf die innerartliche Variabilität verzichtet werden. Wenn Untersuchungen an nur einem Geschlecht durchgeführt wurden, lässt sich anhand der Daten aus Kap. 4.2.2 eine Verteilungsfunktion für kinetisch bedingte Unterschiede ermitteln. Wiederum liegen nur Angaben zu Unterschieden bezüglich toxikokinetischer Kenngrößen vor. Zu möglichen geschlechtsbedingten Unterschieden bezüglich der Toxikodynamik kann nichts ausgesagt werden.

Zu den Einflussfaktoren Schwangerschaft und Krankheit liegen keine verwertbaren quantitativen Angaben vor. Die qualitative Diskussion lässt vermuten, dass der Einfluss dieser Faktoren in der Höhe hinter die allgemein in Kollektiven gesunder Erwachsener zu beobachtenden Variabilität zurücktritt (siehe Kap. 4.2.6 und 4.2.7).

## **6.2 Dosis-Wirkungsmodellierung - Intraspeziesextrapolation**

Prinzipiell ist anzunehmen, dass im Tierversuch die sensiblen Individuen im Tierkollektiv der jeweiligen Dosisgruppe früher reagieren als die weniger sensiblen. Wenn in der untersten Dosisgruppe 2 von 20 Tieren eine Reaktion zeigen, sind dies folglich mit hoher Wahrscheinlichkeit die sensitiven Individuen. Bei geringeren Gruppengrößen

ßen ist dies wegen der Zufallsverteilung von sensitiven oder weniger sensitiven Individuen auf die Dosisgruppen nicht mehr mit hoher Wahrscheinlichkeit anzunehmen.

Wenn die Berücksichtigung der innerartlichen Variabilität auf die Extrapolation vom durchschnittlichen zum empfindlichen Individuum abzielt, ist zu fragen, ob die Kombination von Dosis-Wirkungsmodellierung mit der Intraspeziesextrapolation zu Überkonservativität führt.

Nachfolgend wird theoretisch beschrieben, welche Zusammenhänge hier bestehen und welche Konsequenzen dies für die resultierenden Beurteilungswerte hat. Dazu muss in der Diskussion auf grundlegende Annahmen des Bewertungsmodells zurückgegriffen werden. Die Beschreibung erfolgt getrennt für quantale und kontinuierliche Daten.

### 6.2.1 Theoretische Überlegungen bei quantalen Daten

Wegen der großen genetischen Homogenität der Versuchstiere und den standardisierten Haltungsbedingungen wird grundsätzlich davon ausgegangen, dass die Variabilität innerhalb der Versuchstiere deutlich geringer ist als beim Menschen (siehe auch den Kasten auf Seite 59). Will man diesen Sachverhalt in Form von Dosis-Wirkungskurven darstellen, so ergibt sich für den Menschen eine flacher verlaufende Kurve als für die Tierspezies (Abbildung 6-1) (Baird et al., 2002).

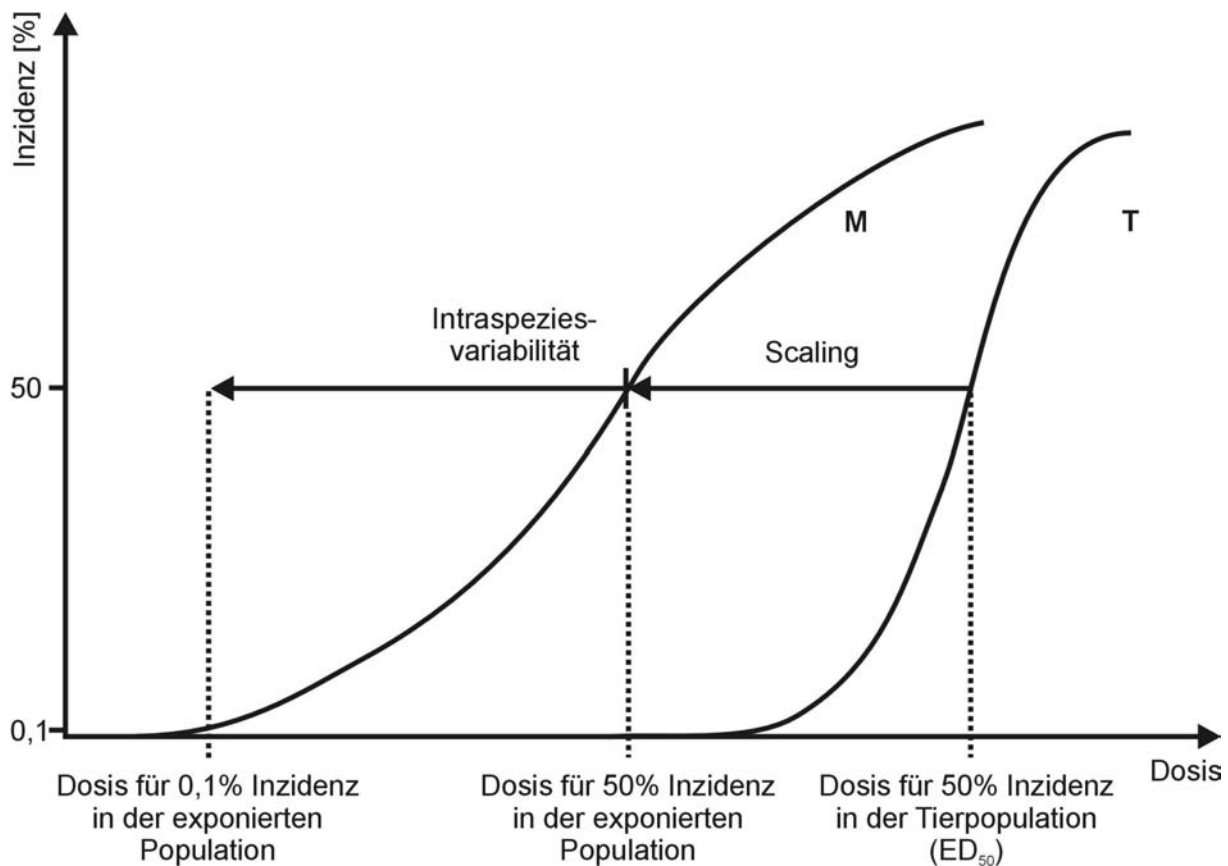


Abbildung 6-1: Schematische Darstellung zum Einfluss der innerartlichen Variabilität auf die Dosis-Wirkungsfunktion bei Mensch (M) und Versuchstier (T)



Evans et al. (2001) wählten für die probabilistische Risikoabschätzung von reproduktions- und entwicklungstoxischen Effekten von Ethylenoxid zur Berücksichtigung der innerartlichen Variabilität diesen Ansatz. Sie verwendeten die  $ED_{50}$ , die sie aus der Dosis-Wirkungsmodellierung von verschiedenen Datensätzen zu Ethylenoxid erhalten haben, als Ausgangspunkt ihrer Bewertung. Nach einer Korrektur bezüglich der Speziesunterschiede verwendeten sie die Daten von Hattis et al. (1999a) (siehe Kap. 4.2.7) zur Beschreibung der innerartlichen Variabilität. Ausgehend von der geschätzten  $ED_{50}$  des Menschen schätzen sie eine  $ED_{001}$ , d.h. für ein Risikoniveau von 1 zu 1000 oder 0,1%. (Ein wesentlicher Nachteil dieses Ansatzes ist darin zu sehen, dass die im Tierexperiment beobachtete Dosis-Wirkungskurve nicht (bzw. nur in Form des Punktes  $ED_{50}$ ) in die Bewertung einfließt. Damit werden wesentliche stoffspezifische Informationen vernachlässigt.)

### **Das theoretische Modell der Extrapolationsfaktoren**

Der Bewertungsansatz unter Verwendung von Extrapolationsfaktoren benutzt einen anderen, zunächst etwas komplizierter erscheinenden Ansatz. Dabei wird die exponierte Population gedanklich in Gruppen aufgeteilt und zwei Teilgruppen, eine Gruppe durchschnittlich empfindlicher und eine Gruppe empfindlicher Individuen (Risikogruppe) aufgeteilt. Da diese Teilgruppen der Bevölkerung in sich bezüglich individueller Empfindlichkeitsunterschiede wiederum relativ homogen sind, sind die (gedachten) Dosis-Wirkungskurven ähnlich steil wie für das Tierkollektiv (Abbildung 6-2). (Durch ein Verschmelzen der steilen Dosis-Wirkungskurven lässt sich eine flachere Kurve für das Humankollektiv analog Abbildung 6-1 erzeugen.

Der Bewertungsansatz besteht nun in einer Parallelverschiebung der experimentell beobachteten Dosis-Wirkungsbeziehung (Abbildung 6-2), wobei die Extrapolationsfaktoren den Abstand zwischen den Kurven bestimmen. Er lässt sich wie folgt beschreiben.

1. Durch Dosis-Wirkungsmodellierung der tierexperimentellen Daten wird eine Benchmarkdosis (BMD) erhalten. Die Inzidenz bei der BMD wird hier beispielhaft zu 5% angenommen.
2. Durch einen Scalingfaktor werden die durch die unterschiedliche Körpergröße bedingten systematischen Unterschiede zwischen Versuchstier und Mensch berücksichtigt. Es wird dadurch die mit 5% Inzidenz bei durchschnittlich empfindlichen Menschen verbundene Dosis abgeschätzt.
3. Durch die Intraspeziesextrapolation wird ausgehend von den durchschnittlich empfindlichen Menschen die 5%-Inzidenz-Dosis bei der Risikogruppe abgeschätzt.

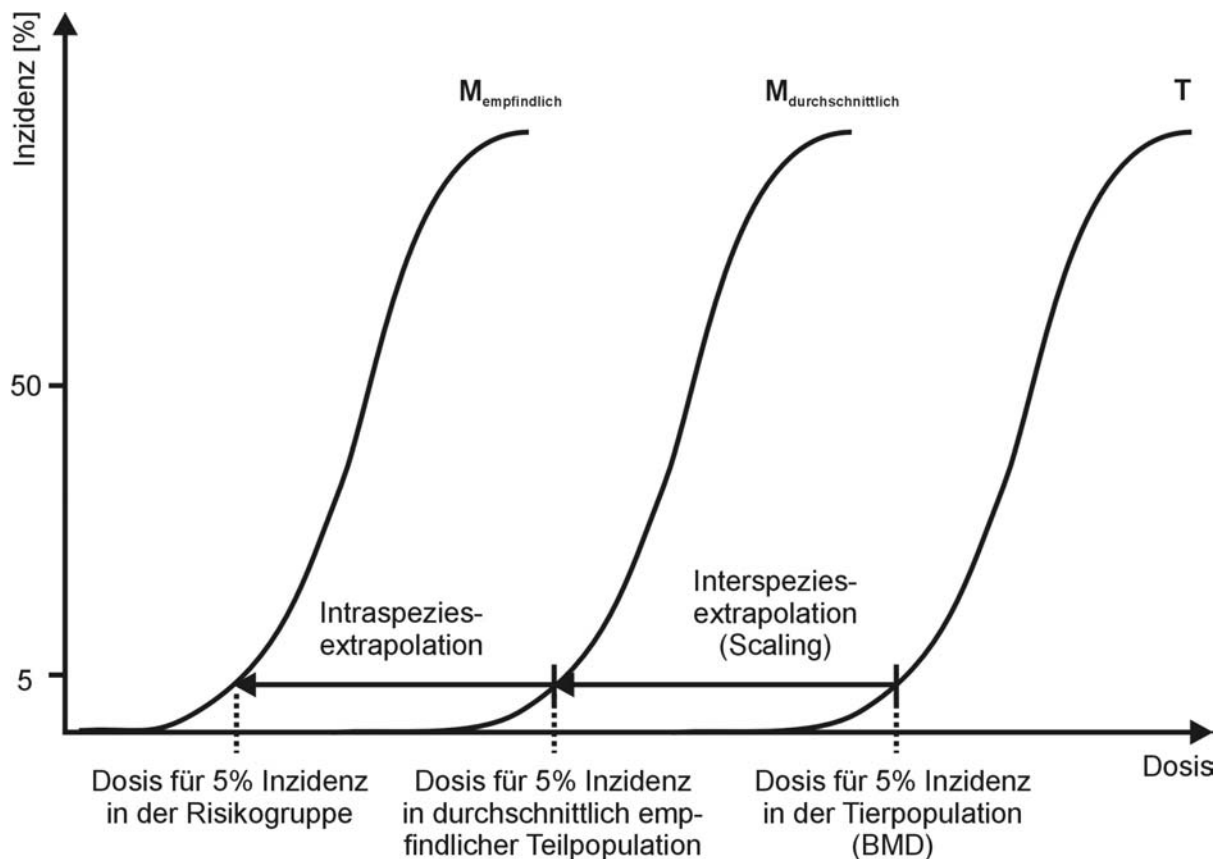


Abbildung 6-2: Graphische Darstellung des Bewertungsansatzes mit Extrapolationsfaktoren (quantale Daten)

Dieses Prinzip gilt in gleicher Weise für eine deterministische Abschätzung wie für ein probabilistisches Bewertungsmodell, in dem die Extrapolationsschritte durch Verteilungen beschrieben werden. Zur Vereinfachung der Betrachtung werden hier die mit der BMD sowie mit der Interspeziesextrapolation verbundene Variabilitäten nicht mit aufgeführt. Eine genaue Betrachtung der Empfindlichkeitsverteilung in der exponierten Population ist jedoch notwendig: Die Modellierung der Intraspeziesextrapolation durch eine Verteilung der innerartlichen Variabilität ermöglicht eine tiefer gehende Betrachtung des erreichten Schutzniveaus. Diesem Ansatz liegt die Annahme zu Grunde, dass die Variabilität innerhalb der im Tierversuch verwendeten Inzuchtstämme aufgrund der genetischen Homogenität und der einheitlichen Haltingsbedingungen geringer ist als in der menschlichen Bevölkerung (siehe Kasten).

## **Vergleich der innerartlichen Variabilität des Menschen mit der von Versuchstieren**

### Probit-Analyse für Daten zur akuten Letalität bei Ratten (Weil, 1972)

Weil (1972) wertete 490 einzelne Bestimmungen von LD<sub>50</sub>-Werten nach oraler Gabe von Stoffen an Ratten aus. Die Auswertung basiert auf Probit-Analysen, d.h. es wurde die Probit-Steigung für jeden einzelnen Versuch bestimmt. Die Probit-Steigung gibt die Anzahl der Standardabweichungen der Verteilungsfunktion, die durch eine Dosisänderung um eine Größenordnung berücksichtigt werden. Damit ist das Quantil der Bevölkerung, das durch diese Dosisänderung betroffen ist, bestimmt.

Beispiel: Bei einer Probit-Steigung von 1 bedeutet eine Dosiserhöhung um den Faktor 10, ausgehend vom Median, den Einschluss von Median + 1 Standardabweichung. Bei einer Normalverteilung bedeutet dies, dass 84% der Verteilung eingeschlossen sind. Bei einer Probit-Steigung von 3 führt eine Dosisänderung um den Faktor 10 zu einer Berücksichtigung von Median + 2 Standardabweichungen, d.h. 97,5% der Verteilung. Das heißt: je höher die Probit-Steigung, umso geringer ist die beobachtete innerartliche Variabilität.

Die Autorin erhielt folgende Ergebnisse: Im Median zeigten die LD<sub>50</sub>-Bestimmungen eine Probit-Steigung von 7,8 (25-75%-Quantil der beobachteten Steigungen: 5,4-11,5). Damit war in diesen Versuchen im Mittel ein Dosisunterschied von Faktor 2 bis 3 zwischen empfindlichen und wenig empfindlichen Tieren (repräsentiert durch das 5- bzw. 95%-Quantil) zu beobachten.

Dieses Ergebnis steht in Übereinstimmung mit der erwarteten hohen Konformität der Versuchstiere.

### Probit-Analysen zur innerartlichen Variabilität des Menschen (Hattis et al., 1999a,b)

In Kap. 4.2.7 wurden die Auswertungen von Hattis und Mitarbeitern (1999a,b) zur innerartlichen Variabilität des Menschen beschrieben.

Die Auswertung von 196 Datensätzen für systemische Wirkungen (sowohl zu toxi-kokinetischen Parametern als auch zu Wirkungsendpunkten) ergab im Mittel der ausgewerteten Substanzen und Datensätze einen Wert für logGSD von 0,48. Dieser Wert entspricht einer Probit-Steigung von 2,1.

Die beobachtete Variabilität des Menschen bezüglich dieser Parameter war also wesentlich höher als die von Weil (1972) angegebene Variabilität bezüglich der akuten Letalität. Es ist zu erwarten, dass bei Einbeziehung chronischer Wirkungsendpunkte die Variabilität auch beim Versuchstier eher zunimmt. Konkrete Angaben hierzu liegen nicht vor. Die Aussagekraft des Vergleichs ist wegen der unterschiedlichen Endpunkte eingeschränkt.

Zur Beschreibung der Risikogruppe gehen wir nun von dem Fall aus, dass wir innerhalb der am Arbeitsplatz exponierten Population keine durch besondere Unterscheidungsmerkmale (z.B. eine bestimmte Vorerkrankung) gekennzeichnete Risikogruppe kennen (wäre dies der Fall, müssten die Empfindlichkeitsunterschiede dieser besonderen Gruppe im Vergleich zum Gesamtkollektiv und ihre Größe betrachtet werden).

Der Faktor für die Intraspeziesextrapolation kann nach Abbildung 6-2 als der Empfindlichkeitsunterschied zwischen der durchschnittlichen und der empfindlichen Gruppe (Verhältnis Dosis-Durchschnittliche zu Dosis-Empfindliche) beschrieben werden. Zur empirischen Ermittlung dieses Faktors (oder der Verteilungsfunktion) für die Intraspeziesextrapolation können die Empfindlichkeitsunterschiede innerhalb der gesamten exponierten Population durch eine kontinuierliche Funktion (wie z.B. die hypothetische lognormal-Verteilung in Abbildung 6-3) beschrieben werden.

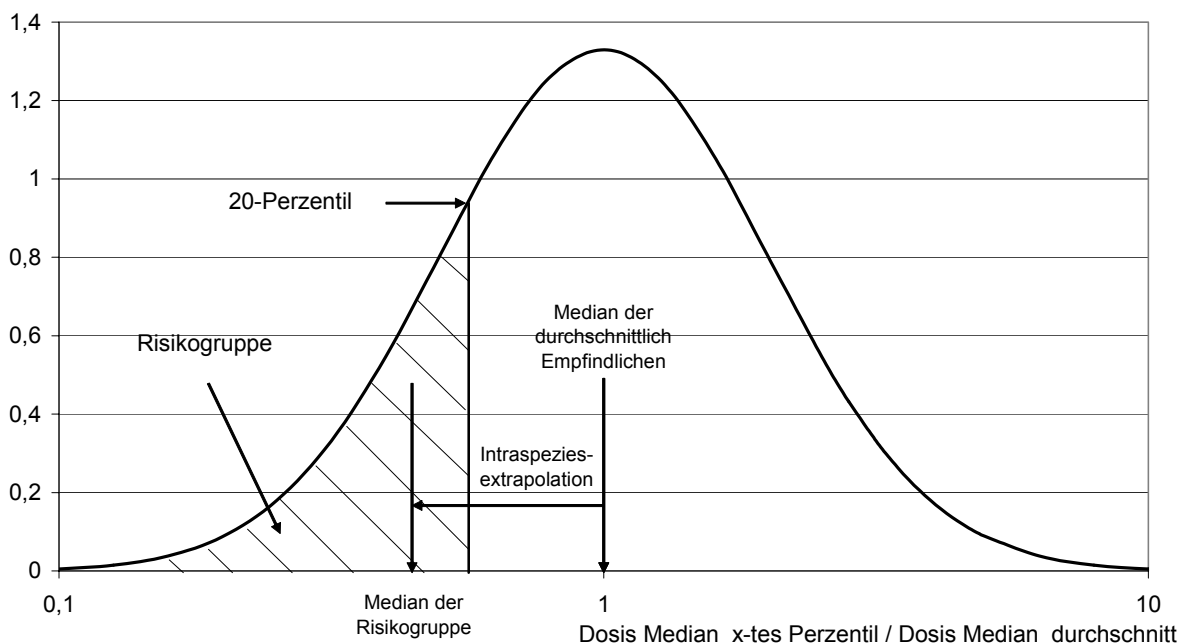


Abbildung 6-3: Hypothetische Verteilung der Empfindlichkeitsunterschiede in der (erwachsenen) Bevölkerung (für eine durchschnittliche Substanz)

In der hypothetischen Verteilung der Abbildung 6-3 wurde exemplarisch definiert, dass die Risikogruppe die empfindlicheren 20% der gesamten betrachteten Population darstellen soll (ein konkreter Zahlenwert erleichtert das Verständnis, eine regulatorische Festlegung ist damit in keiner Weise beabsichtigt). Die Intraspeziesextrapolation beschreibt dann den Unterschied zwischen dem Median der durchschnittlich empfindlichen Gruppe (dieser entspricht dem Median der gesamten Population) und dem Median der Risikogruppe.

Wie in Kapitel 4.5 sowie in ausführlicher Form im Bericht der Universität Bremen zu F1824 beschrieben ist, dienen als Basis der quantitativen Beschreibung der innerartlichen Variabilität die Datenzusammenstellungen von Hattis et al. (1999a). Gegenstand der Auswertungen von Hattis et al. (1999a) waren nicht die Unterschiede zwi-

schen durchschnittlichen Individuen und Risikogruppen, sondern die in einer Vielzahl von Studien beobachteten Variabilitäten innerhalb von Studienpopulationen. Dabei liegen überwiegend Daten zu Erwachsenen ohne besondere Risikomerkmale vor. Aus der Auswertung der Daten kann eine Funktion erhalten werden, die die Empfindlichkeitsverteilung in der Bevölkerung (ohne Aufteilung in Risikogruppen) beschreibt, also der hypothetischen Funktion in Abbildung 6-3 analog ist.

### **Verknüpfung und Schutzniveau**

In der deterministischen Risikobewertung wird ggf. ausgehend von einem NOAEL oder einer BMD mit den Extrapolationsfaktoren für Inter- und Intraspeziesextrapolation ein Wert abgeschätzt, bei dessen Einhaltung davon ausgegangen wird, dass kein oder ein vernachlässigbar kleines Risiko besteht, ohne dass dies quantitativ absicherbar wäre. Die Betrachtung der innerartlichen Variabilität anhand einer Empfindlichkeitsverteilung erlaubt weitergehende Betrachtungen zum Schutzniveau des Beurteilungswertes und auch zur Frage einer mehrfachen Berücksichtigung empfindlicher Individuen.

Nach dem Modell in Abbildung 6-2 resultiert, ausgehend von einer BMD, die mit der (hier von uns gewählten) Inzidenz von 5% verbunden ist, eine Dosis, bei der bei 5% der Individuen der Risikogruppe Reaktionen zu erwarten sind (d.h. die Wahrscheinlichkeit über alle Individuen der Risikogruppe bezüglich des Auftretens von adversen Wirkungen ist 5%; die Individuen der Gruppe haben ein durchschnittliches Risiko von 1 zu 20). Da auch innerhalb der Gruppe Empfindlichkeitsunterschiede vorhanden sind, kann das unbekannte individuelle Risiko in beide Richtungen davon abweichen. Wiederum ist es plausibel anzunehmen, dass ebenso wie im Tierversuch die empfindlicheren Individuen innerhalb dieser Risikogruppe früher reagieren als andere. Das probabilistische Modell macht zusätzlich eine Aussage, mit welcher Wahrscheinlichkeit bezüglich der Unsicherheiten von Substanz zu Substanz und anderen Unsicherheiten dieses individuelle Risiko zu erwarten ist.

Die Risikogruppe wurde als der empfindliche Teil der gesamten betrachteten Population definiert. Diese Definition des erhaltenen Wertes ergibt noch keine Aussage darüber, welchem prozentualen Anteil an der gesamten betrachteten Population der Arbeitenden (oder Exponierten) diese Risikogruppe entspricht. Oben wurde beispielhaft bestimmt, dass die Risikogruppe die 20% am unteren (empfindlichen) Ende der Empfindlichkeitsverteilung über die (gesunde, erwachsene) Gesamtbevölkerung beinhalten soll.

Wenn nach Abbildung 6-2 beim resultierenden Beurteilungswert eine Inzidenz in der Risikogruppe von 5% zu erwarten ist, führt dies zu der Aussage, dass bei diesem Beurteilungswert die Inzidenz in der gesamten beruflich exponierten Gruppe  $20\% \times 5\% = 1\%$  betragen soll. Mit anderen Worten: bei diesem Beurteilungswert ist mit der zuvor festgelegten (geringen) Wahrscheinlichkeit ein adverser Effekt in 1 % der exponierten Population zu erwarten.

Damit wird deutlich, dass die Bestimmung des Intraspeziesfaktors das Schutzniveau (mit-)bestimmt. Anders ausgedrückt: Die probabilistische Verknüpfung ermöglicht eine exakte Definition des angestrebten Schutzniveaus. Das Schutzniveau wird be-

stimmt durch die mit der BMD verbundenen Inzidenz sowie der Definition der Risikogruppe (als Teil der gesamten Population) (Tabelle 6-1).

Tabelle 6-1: Resultierendes Schutzniveau in Abhängigkeit von der mit der BMD verbundenen Inzidenz sowie der Definition der Risikogruppe

Inzidenz zur BMD	Quantil der Risikogruppe	geschätztes Risiko in der Risikogruppe	geschätztes Risiko in der Gesamtpopulation
2%	5%	2%	0,1%
5%	5%	5%	0,25%
10%	5%	10%	0,5%
1%	10%	1%	0,1%
5%	10%	5%	0,5%
10%	10%	10%	1%
2%	20%	2%	0,4%
5%	20%	5%	1%
10%	20%	10%	2%

### 6.2.2 Theoretische Überlegungen bei kontinuierlichen Daten

Kontinuierliche Daten geben in der Regel die Höhe einer kontinuierlich zu bestimmenden Messgröße getrennt für die verschiedenen Versuchsgruppen an. Für jede Dosis wird der Gruppenmittelwert und ein Maß für die Variabilität, z.B. die Standardabweichung bestimmt. Dies bedeutet, dass die individuellen Werte der einzelnen Tiere in das Gruppenmittel eingehen. Besonders empfindliche Tiere zeigen evtl. bereits bei geringeren Dosierungen Veränderungen als der Durchschnitt der Gruppe. Diese werden allerdings im Gruppenmittel, in dem auch die wenig empfindlichen Individuen vertreten sind, ausgeglichen. Aufgrund toxikologischer Kriterien wird dann eine kritische Wirkstärke definiert, die die Grenze zur Adversität kennzeichnet. Aus der Dosis-Wirkungsmodellierung von kontinuierlich gemessenen Daten resultiert also die Dosis, bei der im Gruppenmittel die kritische Wirkstärke erwarten lässt.

Die kontinuierlich gemessenen Größen beschreiben also nicht die Reaktion empfindlicher Individuen, sondern die durchschnittliche Reaktion der Gruppe. Im Gegensatz zu quantalen Daten besitzen kontinuierliche Messgrößen jedoch den Vorteil, dass der Übergang zwischen nicht-adversen und adversen Veränderungen exakter beschrieben werden kann. Bei quantalen Daten besteht häufig eine Interpretationsunsicherheit darin, dass unklar ist, ob der untersuchte Effekt denn der empfindlichste Indikator der toxischen Wirkung war.

Bei Verknüpfung der BMD für kontinuierliche Effekte mit den oben beschriebenen Schritten Inter- und Intraspeziesextrapolation resultiert damit ein Beurteilungswert, der anders definiert ist als bei quantalen Daten. Beim Beurteilungswert ist zu erwarten, dass im Gruppenmittel in der Risikogruppe, die in unserer theoretischen Be-

trachtung wiederum beispielhaft 20 % der exponierten Gesamtpopulation umfassen soll, die kritische Wirkstärke auftritt (d.h. die Wirkstärke, die als Grenze zur Adversität definiert wurde). Die probabilistische Modellierung liefert hierzu wiederum eine Aussage zur Unsicherheit der Abschätzung (d.h. zur Wahrscheinlichkeit aufgrund der Variabilität bezüglich der Vielzahl von Substanzen und anderen Unsicherheiten).

### 6.3 Schlussfolgerungen

Die angestellten theoretischen Überlegungen haben ergeben, dass eine Mehrfachberücksichtigung verschiedener Aspekte der Extrapolationen durch eine geeignete Auswahl und Verknüpfung der Verteilungen vermieden werden kann.

Zentrale Bedeutung hat eine genaue Definition des angestrebten Schutzziels. Durch die quantitativen Betrachtungen zu innerartlichen Unterschieden beim Menschen wird es möglich, verbleibende Risiken (d.h. die abgeschätzte Inzidenz in der exponierten Population beim Beurteilungswert) zu beschreiben bzw. die Intraspeziesextrapolation kann so mit der Dosis-Wirkungsmodellierung verknüpft werden, dass ein bestimmtes Schutzziel erreicht wird. Die probabilistische Modellierung liefert darüber hinaus Aussagen zur Wahrscheinlichkeit des Auftretens der verbleibenden Risiken.

Für quantale und kontinuierlich gemessene Daten resultieren dabei aus der Risikobewertung Beurteilungswerte mit unterschiedlichen Definitionen und Schutzniveaus.

Auf Basis der Betrachtungen in Kap. 6.1 und 6.2 wird für die Intraspeziesextrapolation und deren Verknüpfung mit anderen Extrapolationsschritten Folgendes vorgeschlagen:

- Eine gesonderte Berücksichtigung der Risikogruppe alter Menschen findet im Grundmodell nicht statt. Begründet ist dies mit der Berücksichtigung dieses Aspekts bei Verwendung von Lebenszeitstudien bzw. bei der Anwendung der Zeitextrapolation. Ausnahmen (epidemiologische Studien, in denen höhere Altersstufen nicht vertreten sind) sollten im Einzelfall berücksichtigt werden.
- Geschlechtsspezifische Unterschiede werden dann nicht berücksichtigt, wenn im Tierversuch oder der zu Grunde liegenden Humanstudie beide Geschlechter untersucht wurden. Für den anderen Fall ist auf Basis der vorliegenden Daten die Ermittlung einer Verteilungsfunktion für geschlechtsbedingte kinetische Unterschiede möglich.
- Im probabilistischen Modell ist eine gesonderte Berücksichtigung der Risikogruppen Kranke und Schwangere nicht vorgesehen.
- Die Berücksichtigung der innerartlichen Variabilität und ihre Verknüpfung mit der Dosis-Häufigkeitsmodellierung (Modellierung der Abhängigkeit der Effekthäufigkeit von der Dosis) und der Interspeziesextrapolation erfolgt für quantale Daten nach dem Schema in Abbildung 6-2.
- Die Verknüpfung der Extrapolationsschritte verläuft für kontinuierliche Daten analog, allerdings nun ausgehend von einer Dosis-Wirkungsmodellierung (Modellierung der Abhängigkeit der Effektstärke von der Dosis). Damit resultiert eine andere Bedeutung des ermittelten Beurteilungswertes.

- Sowohl für kontinuierliche als auch für quantale Daten sollte festgelegt werden, auf welches Risiko bei welcher Wahrscheinlichkeit bezüglich des Eintritts des Risikos sich der Beurteilungswert beziehen soll.



## 7 Weitere Quellen von Unsicherheit: Interindividuelle Variabilität des Atemminutenvolumens

### 7.1 Einleitung

Das Atemminutenvolumen hängt von einer Reihe von Parametern, wie beispielsweise dem Alter und der körperlichen Aktivität ab. Im Folgenden werden einzelne Originalarbeiten sowie zwei Übersichtsarbeiten ausgewertet, um den Einfluss einzelner Parameter auf das kurzfristige Atemminutenvolumen zu überprüfen.

### 7.2 Beschreibung der Datenquellen

#### 7.2.1 White et al. (1985)

Hauptziel dieser Arbeit war die Bestimmung der Beziehung zwischen metabolischer Rate (in Form des Sauerstoffsverbrauchs und der Kohlendioxidproduktion) und Ventilation (expired ventilation, Ausatemvolumen) im Wachzustand und während des Schlafes (in 3 Schlafphasen unterteilt). Die Messungen erfolgten mittels einer Gesichtsmaske. Während der Messungen im Wachzustand lagen die Personen ruhig im Bett.

Für das Gesamtkollektiv war das Atemminutenvolumen in allen Schlafphasen (z.B. Phase 2-Schlaf;  $7,0 \pm 0,5$ ) signifikant ( $p < 0,05$ ) niedriger als im Wachzustand ( $7,7 \pm 0,4$  l/min). Geschlechtsdifferenzierte Ergebnisse für das Atemminutenvolumen werden nur in Form einer Abbildung dargestellt. Daher wurden für die folgende tabellarische Darstellung die Werte für das Atemminutenvolumen aus dieser Abbildung abgelesen. Sie sind somit daher mit einer gewissen Unsicherheit behaftet.

Tabelle 7-1: Atemminutenvolumen (l/min) im Wachzustand und während des Schlafes differenziert nach Geschlecht

	Männer <sup>1</sup>	Frauen <sup>1</sup>
N	11	10
Alter (Jahre) [AM $\pm$ SD (Bereich)]	46,7 $\pm$ 5,4 (23-77)	44,5 $\pm$ 5,8 (21-72)
KG (kg) [AM $\pm$ SD (Bereich)]	77,4 $\pm$ 10,0 (67-96)	62,5 $\pm$ 9,0 (52-76)
Körpergröße (cm) [AM $\pm$ SD (Bereich)]	177,9 $\pm$ 8,3 (163-189)	163,7 $\pm$ 5,8 (155-174)
Atemminutenvolumen (l/min)		
Wach, Ruheatmung, liegend	8,8 $\pm$ 0,6	6,5 $\pm$ 0,3
Schlafphase 2	7,9 $\pm$ 0,7 *	5,8 $\pm$ 0,3 *

<sup>1</sup> Alle Personen waren Nichtraucher und nahmen zum Zeitpunkt der Untersuchung keine Medikamente ein.

\* Statistisch signifikant niedriger als bei Wachzustand,  $p < 0,05$ .

### 7.2.2 Aitken et al. (1986)

In dieser Arbeit wurden gesunde, nichtrauchende Personen nach ihrer Statur (groß, mittel, klein) differenziert untersucht. Bei den kleinen Personen lag die Körpergröße unterhalb des 5%-Quantils und bei großen Personen die Körpergröße oberhalb des 99%-Quantils der US-Bevölkerung. Das Gesamtkollektiv bestand aus 27 großen, 20 mittelgroßen und 20 kleinen Personen.

Zum Zeitpunkt der Messungen trugen die Probanden einen Nasenclip und atmeten durch ein Mundstück, das mittels eines Zwei-Wege-Ventils mit den Messapparaturen verbunden war. Die Personen ruhten auf einer Couch, wobei der Arbeit nicht zu entnehmen ist, ob dies sitzend oder liegend geschah.

Eine geschlechtsdifferenzierte Auswertung für das Gesamtkollektiv ergab in Ruheatmung ein statistisch signifikant ( $p < 0,05$ ) höheres Atemminutenvolumen bei Männern ( $9,8 \pm 0,5$ ;  $n=37$ ) im Vergleich zu Frauen ( $8,0 \pm 0,6$ ;  $n=29$ ).

In der Auswertung in Abhängigkeit von der Statur wurden große mit kleinen Personen verglichen und die in Tabelle 7-2 dargestellten Ergebnisse gefunden. Die Atemminutenvolumina für mittelgroße Personen sind in der Arbeit nicht dargestellt.

Tabelle 7-2: Atemminutenvolumen (l/min) im Ruhezustand in Abhängigkeit körperlicher Parameter sowie nach Korrektur der Körperoberfläche (body surface area, BSA)

		Männer <sup>1</sup>		Frauen <sup>1</sup>	
		Groß (n=17)	Klein (n=10)	Groß (n=10)	Klein (n=9)
Alter [Jahre]	AM $\pm$ SD	23,6 $\pm$ 0,9	24,8 $\pm$ 1,5	22,4 $\pm$ 1,3	28,2 $\pm$ 1,7
Körpergröße [cm]	AM $\pm$ SD	200,6 $\pm$ 1,1	160,8 $\pm$ 0,6	180,7 $\pm$ 0,7	148,8 $\pm$ 0,7
Körpergewicht [kg]	AM $\pm$ SD	98,8 $\pm$ 3,4	61,2 $\pm$ 2,3	70,4 $\pm$ 2,7	51,4 $\pm$ 2,9
Ruheatmung [l/min] große und kleine	Unkorrigiert	12,1 $\pm$ 0,4*	9,0 $\pm$ 0,5	10,1 $\pm$ 0,9	9,3 $\pm$ 0,5
	/BSA [m <sup>2</sup> ]	5,2 $\pm$ 0,2	5,5 $\pm$ 0,3	5,3 $\pm$ 0,4	6,4 $\pm$ 0,2

<sup>1</sup> Alle Probanden waren Nichtraucher, nahmen zum Untersuchungszeitpunkt keine Medikamente ein und wurden morgens nüchtern untersucht.

\*  $p < 0,05$  für den Vergleich groß-klein

Die Ruheatmung kann nach diesen Daten zwischen 9,0 und 12,1 l/min (0,54 bzw. 0,73 m<sup>3</sup>/h; 12,96 bzw. 17,42 m<sup>3</sup>/d) liegen. Diese bei Männern beobachtete Spanne deckt auch den bei Frauen beobachteten Bereich ab. Nach Korrektur der Körperoberfläche sind zwischen großen und kleinen Personen sowie zwischen Männern und Frauen keine statistisch signifikanten Unterschiede auszumachen.

### 7.2.3 Maxwell et al. (1985)

Die Autoren untersuchten den Einfluss einer Maske auf die Ruheatmung. Die Personen (6 Männer und 4 Frauen, Alter: 23-46 Jahre) wurden hierbei 2-4 Stunden nach der letzten Nahrungsaufnahme und Einnahme koffeinhaltiger Getränke untersucht.

Zwei der Probanden waren Raucher, allerdings ist nicht ersichtlich, in welche Gruppe diese eingeteilt wurden. Sechs Probanden saßen aufrecht auf einem Stuhl, während weitere vier Probanden sich halbliegend auf einem Bett befanden.

Die Zuteilung der Probanden zu den Versuchsgruppen ist nicht ersichtlich, so dass Unterschiede hinsichtlich Geschlecht und Alter nicht abgeleitet werden können.

Tabelle 7-3: Atemminutenvolumen (l/min; AM  $\pm$  SD) in Ruhe mit oder ohne Gesichtsmaske

	Ohne Maske	Mit Maske
Sitzend (n=6)	5,9 $\pm$ 0,4	6,0 $\pm$ 0,5
Halbliegend (n=4)	5,4 $\pm$ 0,5	5,6 $\pm$ 0,5

Die Unterschiede zwischen den Gruppen sind statistisch nicht signifikant.

#### 7.2.4 Berechnungen mittels des metabolischen Grundumsatzes

Das Atemvolumen AV lässt sich nach Finley et al. (1994) und Layton (1993) in Abhängigkeit von metabolischem Grundumsatz und körperlicher Aktivität wie folgt berechnen:

$$AV = MGU \cdot A \cdot H \cdot VQ$$

mit AV = Atemvolumen [m<sup>3</sup>/d]

MGU = metabolischer Grundumsatz [MJ/d]

A = Aktivitätskoeffizient [dimensionslos]

H = Sauerstoffvolumen zur Produktion von 1 MJ [m<sup>3</sup>/MJ]

VQ = Verhältnis des Minutenvolumens zur Sauerstoffaufnahme [dimensionslos]

Die Parameter H und VQ sind hierbei über alle Altersgruppen und für beide Geschlechter konstant:

- Der Wert für H wurde von Layton (1993) auf Basis von US-amerikanischen Surveys zur Aufnahme von Fett, Kohlenhydraten und Proteinen (Nationwide Food Consumption Survey 1977-78 und National Health and Nutrition Examination Survey 1983) sowie der zu ihrer Verbrennung notwendigen Sauerstoffmenge berechnet. Es ergibt sich hieraus ein Wert von 0,05 m<sup>3</sup> O<sub>2</sub> / MJ.
- Der Wert für VQ wurde von Layton (1993) anhand von 5 publizierten Studien berechnet. In diesen Studien wurden sowohl Personen in Ruhe als auch mit ausgeprägter körperlicher Aktivität berücksichtigt. Auf Basis von 159 Messungen an 75 Personen ermittelte der Autor einen GM  $\pm$  GSD von 27  $\pm$  1,18.

Damit ist das Atemvolumen allein vom metabolischen Grundumsatz und von der körperlichen Aktivität abhängig. Mit den oben dargestellten Werten für H und VQ ergibt sich:

$$AV = MGU \cdot A \cdot 0,05 \frac{m^3}{MJ} \cdot 27 = MGU \cdot A \cdot 1,35 \frac{m^3}{MJ}$$

Der metabolische Grundumsatz MGU wurde von Layton (1993) geschlechtsdifferenziert für jeweils 6 Altersgruppen in Abhängigkeit vom Körpergewicht nach der Arbeit von Schofield (1985) ermittelt. Die Gleichungen ( $MGU = a \cdot \text{Körpergewicht} + b$ ) für die verschiedenen Gruppen lieferten hierbei Korrelationskoeffizienten zwischen 0,6 und 0,95 (Anzahl pro Gruppe zwischen 38 und 2879).

Die Aktivitätskoeffizienten wurden von Layton (1993) aus zwei Arbeiten zusammengefasst. Die Unter- und Obergrenzen für die Atemminutenvolumina in Tabelle 7-4 wurden hierbei von uns anhand der von Layton (1993) angegebenen Bereiche für die Aktivitätskoeffizienten (für mittlere Aktivität beispielsweise 3-5 bei einem Mittel von 4) berechnet.

Tabelle 7-4: Atemminutenvolumen (l/min) in Abhängigkeit von Geschlecht, Alter und körperlicher Aktivität im Minuten- und Stundenbereich (nach Layton, 1993; Rundungsdifferenzen ergeben sich aus eigener Berechnung)

Alter	MGU MJ /d	Ru- he	Leichte Aktivität			Mittlere Aktivität			Schwere Aktivität		
			M	UG	OG	M	UG	OG	M	UG	OG
<b>Männer</b>			<b>l/min</b>								
18 bis < 30	7,7	7,2	14,4	10,8	18,1	28,9	21,7	36,1	72,2	36,8	144,4
30 bis < 60	7,5	7,0	14,1	10,6	17,6	28,1	21,1	35,2	70,3	35,9	140,6
60+	6,1	5,7	11,4	8,6	14,3	22,9	17,2	28,6	57,2	29,2	114,4
<b>Frauen</b>			<b>l/min</b>								
18 bis < 30	5,9	5,5	11,1	8,3	13,8	22,1	16,6	27,7	55,3	28,2	110,6
30 bis < 60	5,8	5,4	10,9	8,2	13,6	21,8	16,3	27,2	54,4	27,7	108,8
60+	5,3	5,0	9,9	7,5	12,4	19,9	14,9	24,8	49,7	25,3	99,4

M=Mittel; UG=Untergrenze; OG=Obergrenze; MGU=metabolischer Grundumsatz

Die Ruheatmung kann nach diesen Berechnungen zwischen 5,0 und 7,2 l/min (um 30%) in verschiedenen Gruppen von Erwachsenen schwanken.

### 7.2.5 Übersichtsarbeiten/Empfehlungen

Die „Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und –beamten der Länder“ (AGLMB; BAGS, 1995) gibt nach Würdigung verschiedener Studien Empfehlungswerte für das zu veranschlagende Atemminutenvolumen für einen „wahrschein-

lichen Fall“ (in etwa Median) und einen „ungünstigen Fall“ (in etwa 95%-Quantil) an. Diese Empfehlungswerte werden nicht nach dem Geschlecht differenziert. Im Folgenden werden die Daten für die zeitlich befristete Exposition (im Gegensatz zur ganztägigen, chronischen Exposition) berichtet. Die angegebenen Atemminutenvolumina sind für den Altersbereich von 15-70 Jahre identisch.

Tabelle 7-5: Atemminutenvolumen (in l/min) differenziert nach körperlicher Aktivität (BAGS, 1995)

<b>Körperliche Aktivität</b>			
<b>Ruhe</b>	<b>Leicht</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Intensiv</b>
<b>Wahrscheinlicher Fall</b>			
9,0	18,1	35,4	63,2
<b>Ungünstiger Fall</b>			
11,8	23,6	47,2	83,3

Die EPA (1997) kommt nach umfassender Würdigung zahlreicher Studien, u.a. der oben berichteten von Layton (1993), zu folgenden Empfehlungswerten für das Atemminutenvolumen bei kurzzeitiger Exposition.

Tabelle 7-6: Atemminutenvolumen (in l/min) differenziert nach körperlicher Aktivität (EPA, 1997)

<b>Körperliche Aktivität</b>				
<b>Ruhe</b>	<b>Sitzende Tätigkeit</b>	<b>Leicht</b>	<b>Mäßig</b>	<b>Schwer</b>
6,7	8,3	16,7	26,7	53,3

### 7.3 Zusammenfassung

Die Variabilität der Atemminutenvolumina wird durch Alter, Geschlecht, Statur und körperliche Aktivität bedingt. Das Tragen einer Atemmaske führte in einer Untersuchung nicht zu Unterschieden im Atemminutenvolumen.

Insgesamt ergeben die vorliegenden Studien ein konsistentes Bild der Bedeutung der jeweiligen Einflussgrößen.

Für die Ruheatmung ergibt sich die in Tabelle 7-7 dargestellte Spanne der Atemminutenvolumina aus verschiedenen Untersuchungen.

Tabelle 7-7: Zusammenfassende Darstellung der Variabilitäten im Atemminutenvolumen (l/min) im Ruhezustand

	l/min	Kollektiv	Quelle
Niedrigster Wert	5,0	Frauen, 60+ Jahre, 67 kg	Layton, 1993 (berechneter Wert)
Höchster Wert	12,1	Männer, 23,6 Jahre, 98,8 kg, 200,6 cm	Aitken et al., 1986 (gemessener Wert)

Insgesamt zeigen die Daten, dass das Atemminutenvolumen bei Erwachsenen höher ist bei:

- Männern gegenüber Frauen
- geringerem Alter
- zunehmender Körpergröße bzw. Körpergewicht
- zunehmender körperlicher Aktivität.

Diese Parameter sind jedoch nicht unabhängig voneinander. Beispielsweise dürften die niedrigeren Atemminutenvolumina bei Frauen durch das i.d.R. niedrigere Körpergewicht bzw. die geringere Körpergröße bedingt sein. Vergleicht man die Ruheatmung von 10,1 l/min bei „großen Frauen“ mit der von 9,0 l/min bei „kleinen Männern“ (Aitken et al., 1986), so zeigt sich der Einfluss der Körpergröße bzw. des Körpergewichts.

Die maximale Streuung durch die Einflussfaktoren Alter, Geschlecht und Statur dürfte nach den beschriebenen Daten bei vergleichbarem Aktivitätszustand maximal etwa bei einem Faktor 2 liegen. Die Berücksichtigung der körperlichen Aktivität kann hingegen zu deutlich größeren Differenzen führen. So ist das Atemminutenvolumen bei schwerer Aktivität im Vergleich zum Ruhezustand nach Layton (1993) um eine Größenordnung höher. Hieraus ergibt sich zusammenfassend, dass für Arbeitsplatzszenarien das Ausmaß der körperlichen Aktivität den bedeutendsten Einfluss auf das anzunehmende Atemminutenvolumen haben dürfte. Die Einflussfaktoren Geschlecht und Alter treten demgegenüber in den Hintergrund.

Die häufig angenommene Atemrate von  $10 \text{ m}^3$  pro 8 Stunden Arbeitszeit entspricht einem Atemminutenvolumen von ca. 21 l/min. Es entspricht im Mittel der Fälle/Individuen nach den Angaben von Layton et al. (1993) (Tabelle 7-4) etwa der Atemrate der Frauen bei mittlerer körperlicher Aktivität bzw. repräsentiert für die Männer im Mittel einen Aktivitätszustand zwischen leichter und mittlerer Aktivität. Es kann auch als Obergrenze (95%-Quantil) der Fälle bei leichter Aktivität (bei Männer) interpretiert werden. Da hier von durchschnittlichen Angaben über die gesamte Arbeitszeit ausgegangen wird, erscheint die Annahme von  $10 \text{ m}^3$  Atemvolumen/8 h für die meisten Arbeitsplätze plausibel.

Eine Berücksichtigung der Abhängigkeit des Atemvolumens von der körperlichen Aktivität in Form einer Verteilungsfunktion für die probabilistische Risikoabschätzung würde eine Kenntnis oder Abschätzung der Häufigkeit bestimmter Aktivitätszustände und ihres zeitlichen Auftretens bei der arbeitenden Bevölkerung voraussetzen. Ob

Daten für eine derartige Analyse vorliegen oder erzeugt werden können, ist nicht bekannt. Die Grenze zur Erfassung der Expositionssituation ist dabei fließend. Eine Berücksichtigung im Rahmen der Erstellung des probabilistischen Modells ist daher zunächst nicht vorgesehen.

## 8 Weitere Quellen von Unsicherheit: Umrechnung auf die Expositionsdauer am Arbeitsplatz

### 8.1 Hintergrund

In Fällen, in denen die Expositionszeit der zu Grunde liegenden Basisstudie nicht mit der Expositionszeit am Arbeitsplatz (8 Stunden) übereinstimmt, ist eine Umrechnung erforderlich. Beispiele hierfür wären Inhalationsstudien mit 4 oder auch mit 20 h Expositionszeit.

In der Regel wird zur Umrechnung das Habersche Gesetz angewendet (Haber, 1924). Dieses besagt, dass die Wirkung dem Produkt aus Konzentration C und Expositionszeit t entspricht und konstant ist (Gaylor, 2000; Rozman, 2000).

Habersches Gesetz:  $C \times t = \text{konstant}$

Rozman und Doull (2000) sowie Miller et al. (2000) beschreiben den Zusammenhang zwischen Zeit, Konzentration und Wirkung als dreidimensionalen Zusammenhang. Das Habersche Gesetz stellt dabei nur einen Sonderfall der allgemeineren Beziehung

$$C^n \times t = \text{konstant}$$

dar.

Miller et al. (2000) beschreiben verschiedene Beispiele, bei denen das Habersche Gesetz gilt bzw. nicht gilt. Aussagekräftige Untersuchungen zur Gültigkeit des Haberschen Gesetzes wurden u.a. von Gardner und Mitarbeiter zu Stickstoffdioxid und dessen Wirkung auf die Infektionsanfälligkeit von Mäusen gemacht (zusammengefasst in Gardner, 1980). Sie variierten in mehreren Versuchsreihen sowohl die NO<sub>2</sub>-Konzentration als auch die Expositionszeit und stellten fest, dass die Konzentration eine stärkere Bedeutung für die Auslösung letaler Effekte im Maus-Infektionsmodell hat als die Zeit. Die Wirkung folgte über einen größeren Dosisbereich der Beziehung

$$C^{3,5} \times t = \text{konstant.}$$

Nachfolgend wird anhand von theoretischen Betrachtungen die Bedeutung von Abweichungen vom Haberschen Gesetz für die regulatorische Praxis bei der Umrechnung verschiedener Zeitperioden diskutiert.

### 8.2 Theoretische Betrachtungen zur Umrechnung unterschiedlicher Expositionszeiten

Es werden verschiedene theoretische Fälle betrachtet, die sich durch angenommene Substanzcharakteristika unterscheiden. Bei diesen toxikokinetischen Betrachtungen wird auf die Zielgewebkonzentrationen abgehoben, die sich unter den jeweiligen Annahmen einstellen. Folgende Parameter werden verwendet:

$C_{\text{Krit}}$ : Kritische Zielgewebkonzentration, ab der die Wirkung einsetzt („Schwellenkonzentration“)



$C_{SS}$ : Steady state-Zielgewebkonzentration, die sich bei einer gegebenen äußeren, inhalativen Expositionskonzentration ergibt. Zwischen der äußeren Expositionskonzentration und der Zielgewebkonzentration soll ein linearer Zusammenhang gegeben sein.

$AUC_{Krit}$ : AUC (area under the curve, Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve) oberhalb der kritischen Zielgewebkonzentration (Schwellenkonzentration). Es wird angenommen, dass  $AUC_{Krit}$  proportional zur Wirkung ist.

### Fall A:

Substanzcharakterisierung:

- Substanz mit relativ flacher Dosis-Wirkungsbeziehung (linearer Teil im Bereich Faktor 10 x  $C_{Krit}$ ) (siehe Abbildung 8-1)
- schnelle Resorption und Elimination, d.h. die Zeit bis zur Einstellung des Gleichgewichtszustandes ist wesentlich kleiner als die Expositionszeit.

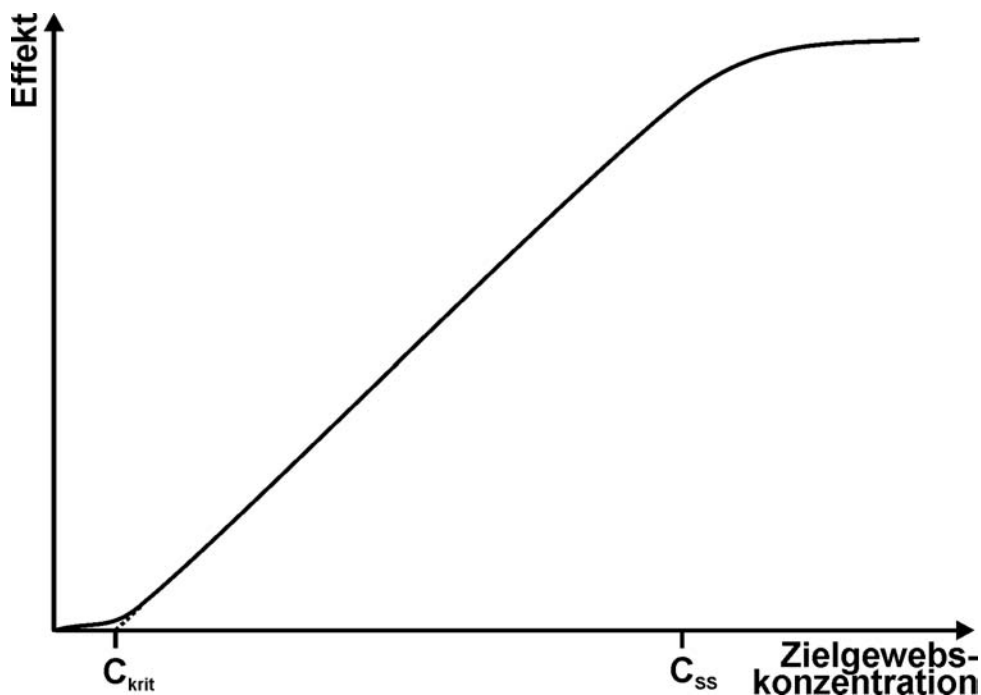


Abbildung 8-1: Theoretische Dosis-Wirkungskurve für Fall A bei definierter Expositionszeit. Flache Dosis-Wirkungskurve.

Abbildung 8-1 kennzeichnet eine theoretische Dosis-Wirkungsbeziehung für eine durch die Versuchsbedingungen definierte Expositionszeit (z.B. 4 Stunden). Markiert sind die Schwellenkonzentration  $C_{Krit}$ , bei deren Überschreitung die Wirkung einsetzt, sowie eine beliebige Gleichgewichtskonzentration  $C_{SS}$ , die sich bei einer bestimmten

äußeren Expositionskonzentration einstellt. Soll  $C_{SS}$  für unsere Betrachtungen so gewählt werden, dass sie noch im linearen Dosis-Wirkungsbereich liegt, kann sie im Falle der flachen Kurve ein Vielfaches von  $C_{Krit}$  sein (in der Abbildung das 10-fache).

Nun gehen wir von Abbildung 8-1 auf eine Expositionssituation über, die gekennzeichnet ist durch die äußere Expositionskonzentration, bei der sich im Verlauf der Expositionsperiode die innere Gleichgewichtskonzentration  $C_{SS}$  einstellt. Als Expositionszeit nehmen wir wiederum 4 Stunden an. Abbildung 8-2 gibt den Verlauf der inneren Exposition über diese Expositionszeit wieder. Wiederum ist entsprechend Abbildung 8-1 das Verhältnis von  $C_{SS}$  zu  $C_{Krit}$  etwa 10.  $AUC_{Krit}$  in Abbildung 8-2 charakterisiert die innere Exposition, die zur Wirkung beiträgt und zu dieser proportional ist. In diesem fiktiven Fall ist die  $AUC_{Krit}$  nahezu identisch mit der gesamten Fläche unter der Konzentrations-Zeitkurve (einschließlich des nicht-schraffierten Bereichs unterhalb von  $C_{Krit}$ ). Damit gilt näherungsweise das Habersche Gesetz.

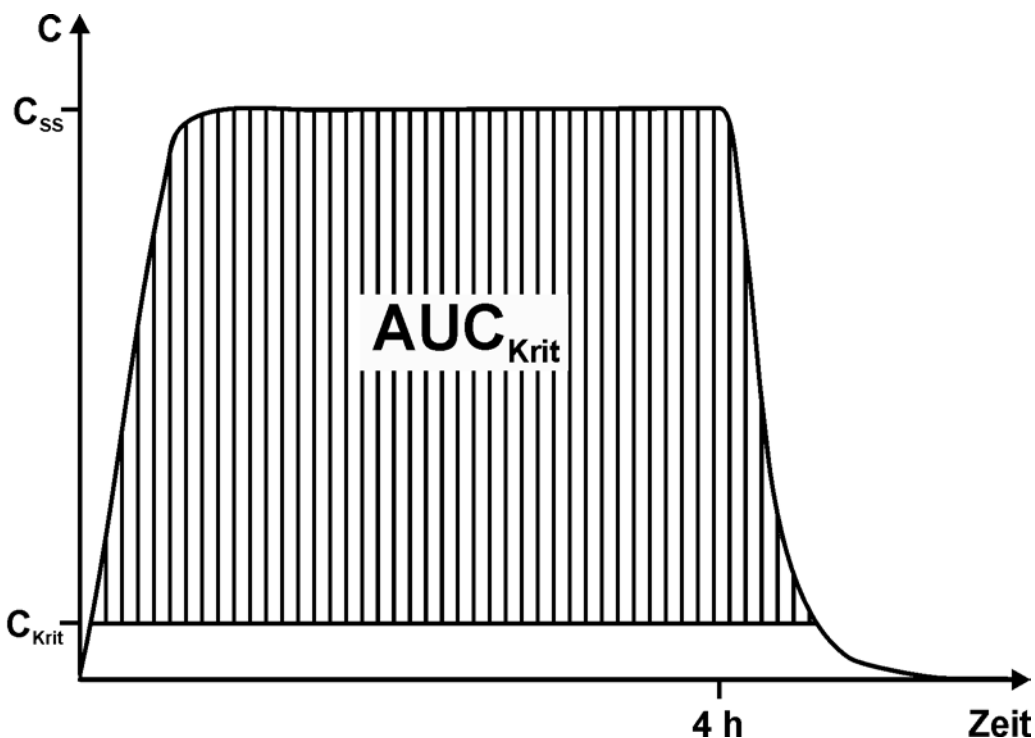


Abbildung 8-2: Konzentrations-Zeitkurve für Fall A. Die äußere Expositionskonzentration wird so gewählt, dass sich die Zielgewebkonzentration  $C_{SS}$  einstellt. Das Gleichgewicht und damit  $C_{SS}$  wird früh innerhalb des Expositionsintervalls erreicht. Das Verhältnis von  $C_{SS}$  zu  $C_{Krit}$  ist wiederum 10:1.

Erläuterung: Wenn in diesem Fall die äußere Exposition und damit auch die Zielgewebkonzentration halbiert wird ( $C_{SS}$  ist dann nur noch halb so groß, d.h.  $5 \times C_{Krit}$ ), die Expositionszeit aber verdoppelt wird, resultiert eine ähnlich große  $AUC_{Krit}$ .

### Konsequenzen für die Umrechnung zwischen verschiedenen Zeitintervallen

Umrechnung von 4 auf 8 h unter Annahme  $C \times t = \text{konstant}$ :

→ geeignet

Umrechnung von 24 auf 8 h unter Annahme  $C \times t = \text{konstant}$ :

→ geeignet

### Fall B:

Substanzcharakterisierung:

- Substanz mit steiler Dosis-Wirkungsbeziehung (linearer Teil im Bereich Faktor 2 x  $C_{\text{Krit}}$ , siehe Abbildung 8-3)
- schnelle Resorption und Elimination.

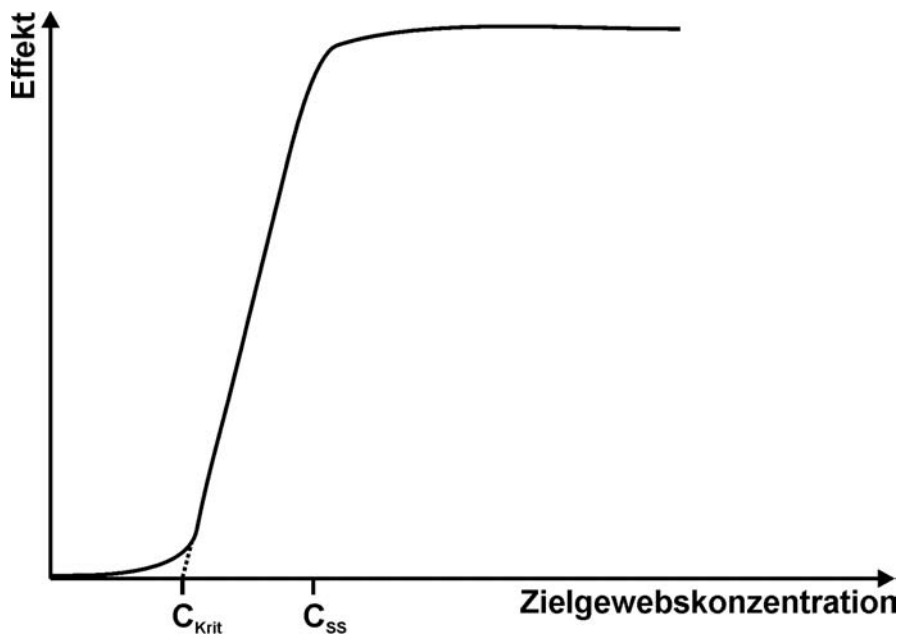


Abbildung 8-3: Theoretische Dosis-Wirkungskurve für Fall B bei definierter Expositionszeit. Steile Dosis-Wirkungskurve, die sich bei gegebener äußerer Exposition einstellende Gleichgewichtskonzentration  $C_{\text{SS}}$  ist nur doppelt so groß wie die Schwellenkonzentration  $C_{\text{Krit}}$

$AUC_{\text{Krit}}$  in Abbildung 8-4 charakterisiert wiederum die innere Exposition, die zur Wirkung beiträgt und zu dieser proportional ist.

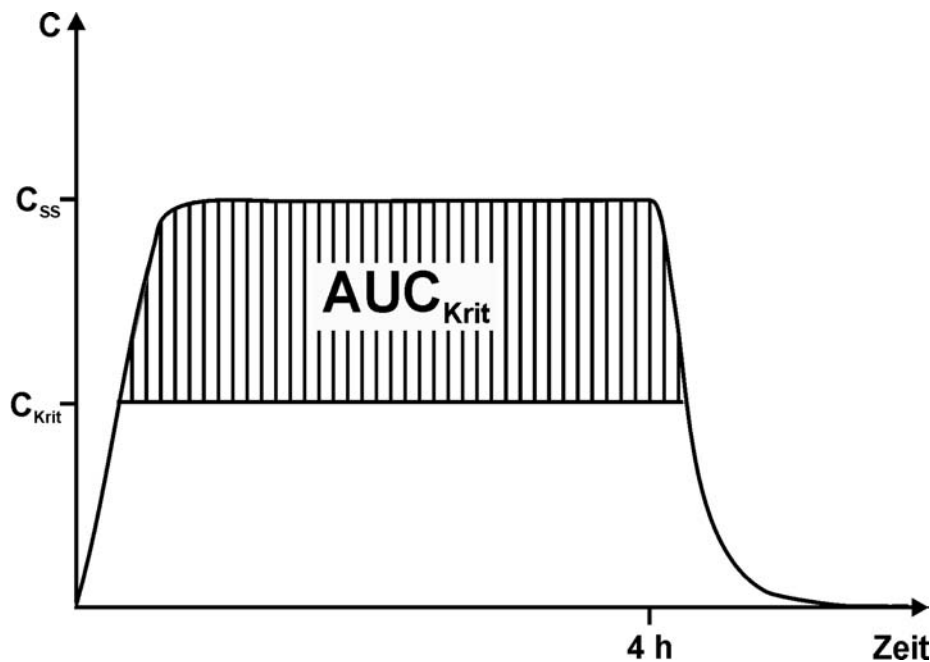


Abbildung 8-4: Konzentrations-Zeitkurve für Fall B. Die Zielgewebkonzentration erreicht innerhalb des Expositionsintervalls das Gleichgewicht. Das Verhältnis von  $C_{SS}$  zu  $C_{Krit}$  ist 2:1.

Zur Wirkung trägt nach der obigen Definition von  $C_{Krit}$  nur der Anteil der Exposition bei, der zu Zielgewebkonzentrationen oberhalb von  $C_{Krit}$  führt. Bei Halbierung der äußeren Konzentration resultiert eine Zielgewebkonzentration im Bereich von  $C_{Krit}$ .  $AUC_{Krit}$  ist damit sehr klein bis 0. Um bei sehr geringer Überschreitung von  $C_{Krit}$  die gleiche  $AUC_{Krit}$  wie bei höheren Expositionskonzentrationen zu erreichen, muss die Expositionszeit überproportional erhöht werden.

Es gilt

$$C^n \times t = \text{konstant}$$

mit  $n > 1$

Im Extremfall, wenn die äußere Exposition soweit erniedrigt wird, dass die Zielgewebkonzentration unter  $C_{SS}$  fällt, ist keine Wirkung mehr zu beobachten.

### Konsequenzen für die Umrechnung zwischen verschiedenen Zeitintervallen

Umrechnung von 4 auf 8 h unter (der hier nicht richtigen) Annahme  $C \times t = \text{konstant}$ :

→ Wirkungsüberschätzung

Umrechnung von 24 h auf 8 h unter Annahme  $C \times t = \text{konstant}$ :

→ Wirkungsunterschätzung

### Fall C

Substanzcharakterisierung:

- Substanz mit relativ flacher Dosis-Wirkungsbeziehung (linearer Teil im Bereich Faktor 10 x  $C_{\text{Krit}}$ ) (siehe Abbildung 8-1)
- sehr geringe Elimination, d.h. Gleichgewicht wird innerhalb der Expositionsperiode **nicht** erreicht.

Bei 4 und auch bei 8 h Exposition soll der Gleichgewichtszustand und damit  $C_{\text{SS}}$  noch nicht erreicht sein. Die Zielgewebkonzentration nimmt wegen der fast nicht vorhandenen Elimination quasi linear zu (in der theoretischen Abbildung 8-5 zum leichteren Verständnis im Extrem als linearer Verlauf dargestellt).

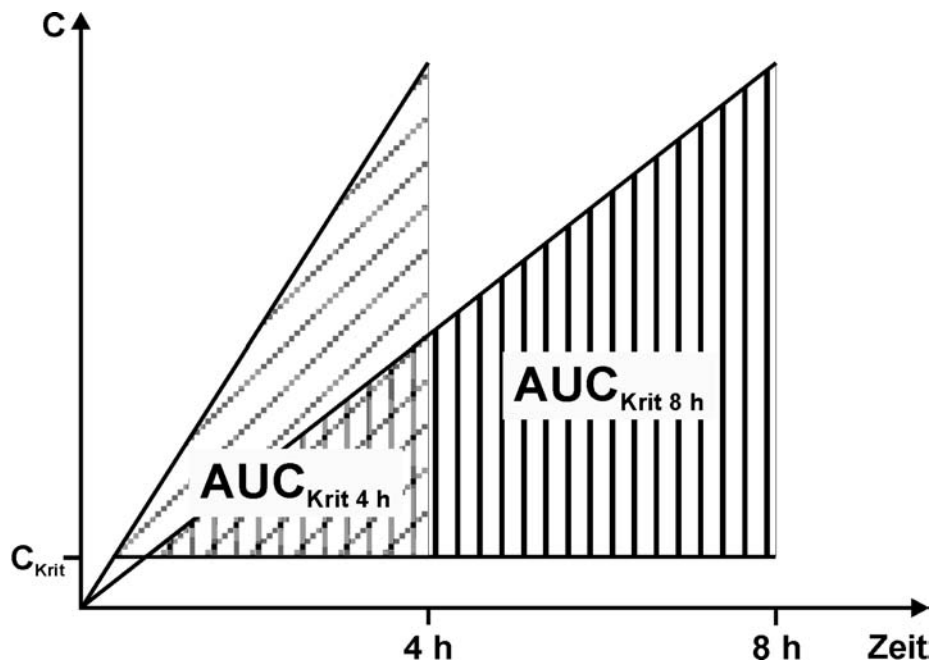


Abbildung 8-5: Konzentrations-Zeitkurve für Fall C: Das Gleichgewicht wird nicht erreicht, die Zielgewebkonzentration steigt im Expositionszeitraum nahezu linear an.

$AUC_{\text{Krit}}$  in Abbildung 8-5 charakterisiert wiederum die innere Exposition, die zur Wirkung beiträgt und zu dieser proportional ist. Bei Halbierung der äußeren und damit der inneren Exposition ist die  $AUC_{\text{Krit}}$  bei gleicher Expositionszeit halbiert (für diesen Fall in Übereinstimmung mit dem Haberschen Gesetz).

Wird bei Halbierung der Expositionskonzentration die Expositionszeit verdoppelt, so ergibt sich:

$AUC_{\text{Krit-8h}}$  ist doppelt so groß wie  $AUC_{\text{Krit-4h}}$  bei doppelter äußerer Konzentration.

Das Habersche Gesetz gilt also nicht bei Verdopplung der Expositionszeit. Die Abweichung vom Haberschen Gesetz ist jedoch in im Vergleich zu Fall B in umgekehrter Richtung.

### **Konsequenzen für die Umrechnung zwischen verschiedenen Zeitintervallen**

Umrechnung von 4 h Expositionszeit im Tierversuch auf 8 h Arbeitsplatzexposition unter Annahme  $C \times t = \text{konstant}$ :

→ Wirkungsunterschätzung

Umrechnung von 24 h Expositionszeit im Tierversuch auf 8 h Arbeitsplatzexposition unter Annahme  $C \times t = \text{konstant}$ :

→ Wirkungsüberschätzung

Einschränkend muss man für diesen Fall C folgendes anmerken:

Diese Betrachtungen gelten für Kurzzeitexperimente mit einer akkumulierenden Substanz. Im Rahmen einer Langzeitstudie mit intermittierender Exposition (z.B. 12 h Exposition pro Tag über 16 Wochen), würde der Gleichgewichtszustand bald erreicht werden, weil die innere Belastung in den expositionsfreien Zeiträumen kaum abnehmen würde. Damit würden sich für den Langzeitversuch die Verhältnisse wieder den Fällen A oder B angleichen.

### **8.3 Schlussfolgerungen und Zusammenfassungen**

Die durchgeführten Betrachtungen stellen Vereinfachungen einer komplexen realen Situation dar, die helfen sollen, mögliche Konsequenzen aus Annahmen zu erkennen, die für regulatorische Zwecke getroffen werden. Vereinfachungen betreffen unter anderem die unterstellte Bedingung, dass die Schwellenkonzentration  $C_{\text{Krit}}$  für die fragliche Substanz und den betrachteten Effekt konstant und auch von der Expositionszeit unabhängig ist. Das ist sicher nicht generell bzw. nur bei Änderungen der Expositionszeit in geringem Umfang (z.B. Verdopplung, Halbierung) plausibel anzunehmen.

Eine weitere Einschränkung betrifft die Ausgrenzung bestimmter Wirkungen aus diesen Betrachtungen, von denen angenommen wird, dass allein die Konzentration für die Wirkung relevant ist. Beispiele hierfür wären die Geruchswahrnehmung oder die anästhetische Wirkung von Narkosegasen.

Fall A charakterisiert eine Situation, in der die erreichte Zielgewebeskonzentration groß ist im Vergleich zur Schwellenkonzentration. In diesem Fall ist das Habersche Gesetz erfüllt. Eine Umrechnung unterschiedlicher Expositionszeiten mit  $C \times t = \text{konstant}$  führt nicht zu relevanten Fehlern. Beispiele für dieses Verhalten sind die klassischen Beobachtungen von Haber (1924) zur akuten Letalität von Kampfgasen.

Fall B ist gekennzeichnet durch einen geringen Abstand der inneren Exposition zur Schwellenkonzentration. Um die gleiche Wirkung zu erzielen, muss bei Verringerung der Expositions-konzentration die Expositionsdauer überproportional erhöht werden. Ein Beispiel für diesen Fall ist das Stickstoffdioxid (siehe oben). Wird in diesem Fall mit  $C \times t = \text{konstant}$  von kurzzeitigerer Exposition (z.B. 4 h) auf 8 h umgerechnet, wird der Einfluss der verlängerten Expositionszeit überschätzt, bei Umrechnung von längerer Dauer auf 8 h Exposition wird sie unterschätzt.

Fall C repräsentiert den Sonderfall akkumulierender Substanzen mit geringer Elimination im Kurzzeitexperiment. Interessanterweise sind die Fehlermöglichkeiten hier gegenläufig zu Fall B. Unter Gleichgewichtsbedingungen geht Fall C aber wieder in

die Fälle A oder B über. Rozman und Mitarbeiter beobachteten für verschiedene polychlorierte Dibenzodioxine nach wiederholter Applikation (verschiedene Versuchsdauern) eine gute Übereinstimmung mit dem Haberschen Gesetz (Rozman et al., 1993; Rozman, 1999).

Für die Umrechnung von unterschiedlichen Expositionsdauern in der regulatorischen Praxis resultiert aus diesen theoretischen Überlegungen, dass mögliche Risikoüber- oder Unterschätzungen

- abhängig von den Substanzeigenschaften (insbesondere der Dosis-Wirkungsbeziehung) zu sehen sind
- sie von der Richtung der Umrechnung beeinflusst werden (von langen zu kurzen Zeiträumen oder umgekehrt).
- Substanzen mit langen Halbwertszeiten stellen im Kurzzeitexperiment einen Sonderfall dar.

Die Annahme der Gültigkeit der Haberschen Regel sollte danach je nach Substanzeigenschaften eine geeignete bzw. konservative Vorgehensweise für die Umrechnung darstellen. Ausgenommen hiervon ist allerdings die Umrechnung von kontinuierlicher Exposition auf einen 8-Stunden-Arbeitstag bei Stoffen, bei denen die Konzentration eine größere Rolle spielt als die Zeitdauer.

Beispiel:

Für einen Stoff und seine relevante Toxizität soll die Beziehung

$$C^4 \times t = \text{konstant}$$

gelten. Wird mit  $C \times t = \text{konstant}$  von kontinuierlicher Exposition (24 h) auf 8 h intermittierende Exposition umgerechnet, resultiert aus der auf ein Drittel reduzierte Zeit eine 3-fach höhere zulässige Konzentration.

Tatsächlich wäre nach

$$C = \sqrt[4]{\frac{\text{konstant}}{t/3}} = 1,316 \cdot \sqrt[4]{\frac{\text{konstant}}{t}}$$

nur eine um den Faktor 1,3 höhere Arbeitsplatzkonzentration zulässig.

Eine Abschätzung bezüglich der Gültigkeit oder Nicht-Gültigkeit des Haberschen Gesetzes auf Basis üblicherweise vorliegender Daten wird kaum möglich sein. Hierzu wären Zeit- und Konzentrationsreihenuntersuchungen notwendig. Nach den hier diskutierten theoretischen Betrachtungen wäre die Anwendung des Haberschen Gesetzes jedoch in jedem Fall immer dann angemessen, wenn nicht durch die Dosis-Wirkungsdaten ein eindeutiger Schwellenwert im Bereich der betrachteten Expositionskonzentrationen angezeigt wird. Diese theoretisch gewonnenen Aussagen sollten jedoch durch Beispiele mit experimentellen Daten abgesichert werden.

Eine Berücksichtigung der Unsicherheiten der Umrechnung unabhängig von den Stoffeigenschaften erscheint nicht möglich. Auf eine Berücksichtigung im Rahmen der Erstellung des probabilistischen Modells wird verzichtet.

## 9 Zusammenfassung

Das Forschungsprojekt F1824 ist Teil eines Gesamtprojektes „Wahrscheinlichkeitsrechnung als Hilfsmittel zur Wirkungsabschätzung bei Arbeitnehmern“ (F1824-F1826). Für das Projekt F1824 liegt der Endbericht in zwei Teilberichten vor: Dieser Bericht behandelt die Datengrundlage zur Erstellung von Verteilungsfunktionen für das probabilistische Modell. Ein weiterer Bericht zum Projekt F1824 der Universität Bremen beschreibt die Ableitung der Verteilungsfunktionen und die Erstellung des probabilistischen Modells.

Zur toxikologischen Risikobewertung von gesundheitlichen Wirkungen von Chemikalien anhand von tierexperimentellen Daten werden zur Überbrückung fehlenden Wissens Extrapolationsfaktoren eingesetzt. Bei der probabilistischen Risikobewertung werden die Extrapolationsschritte nicht als Faktoren, sondern als Verteilungsfunktionen beschrieben. Diese Verteilungen beinhalten damit auch Aussagen zur Unsicherheit der Extrapolation. In diesem Bericht werden die Daten, die zur Erstellung der Verteilungsfunktionen für die einzelnen Extrapolationsschritte benötigt werden, beschrieben, aufbereitet und mit Vorschlägen aus der Literatur verglichen.

Zur Zeitextrapolation liegen Auswertungen zu NOAEL- und LOAEL-Werten von NTP-Studien unterschiedlicher Expositionsdauer vor. Außerdem wurden für die Stoffe dieser Auswertung Stoffcharakteristika zusammengestellt, die es erlauben, das methodische Vorgehen zur Standardisierung von Stichproben darzustellen. Verbesserungsmöglichkeiten anhand von Dosis-Wirkungsmodellierungen gegenüber Auswertungen auf Basis der NOAEL-Auswertungen werden am Beispiel Furan diskutiert.

Für die Interspeziesextrapolation konnte auf Ergebnisse eines aktuellen Forschungsvorhabens des Umweltbundesamtes zurückgegriffen werden. Dieses Vorhaben überprüfte die Übereinstimmung empirischer Daten mit allometrischen Prinzipien der Interspeziesextrapolation. Diese Auswertung erlaubte nicht nur eine Aussage zur Validität von allometrischen Scalingmethoden, sondern auch die Beschreibung der verbleibenden Unsicherheiten. Zur Ableitung einer Verteilungsfunktion für die Unsicherheit der Interspeziesextrapolation werden Daten zur Toxizität von Zytostatika beim Menschen und verschiedenen Versuchstierspezies verwendet.

Zur Intraspeziesextrapolation wird auf Datenzusammenstellungen von Hattis und Kollegen aus den USA zurückgegriffen. Für eine Vielzahl von Humanstudien zur Toxikokinetik und Wirkungsendpunkten ist in diesen Zusammenstellungen die Variabilität dokumentiert, die von Person zu Person in diesen Studien beobachtet wurde.

Die Analyse von empirischen Auswertungen der Unsicherheiten der Pfad-zu-Pfad-Übertragung hat ergeben, dass hierzu bislang keine befriedigende Datenbasis für die Ableitung einer Verteilungsfunktion vorliegt. Die Unsicherheiten der Pfad-zu-Pfad-Extrapolation werden im Folgeprojekt F1826 an verschiedenen Beispielen aufgezeigt und diskutiert werden.

Mögliche Abhängigkeiten einzelner Extrapolationsschritte bzw. die Frage, wie die Verteilungsfunktionen zu gestalten sind, um die Unabhängigkeit der Extrapolationsschritte zu wahren, ist Gegenstand eines weiteren Kapitels des Berichts. In diesem Kontext wurde auch beschrieben, welches Schutzniveau für quantale und kontinuierliche Daten aus der Modellanwendung resultiert.



In weiteren Kapiteln wurden weitere Quellen von Variabilität und Unsicherheiten bei der toxikologischen Bewertung von Schadstoffen am Arbeitsplatz diskutiert:

- die Variabilität aufgrund individuell unterschiedlicher Atemminutenvolumina und
- die Unsicherheiten aufgrund von unterschiedlichen Expositionsschemata im Tierversuch und am Arbeitsplatz.

Beim gegenwärtigen Stand der Modellkonstruktion finden diese Aspekte keinen Eingang in das probabilistische Modell.

## 10 Literatur

- Aitken, M. L., Franklin, J. L., Pierson, D. J., Schoene, R. B., 1986  
Influence of body size and gender on control of ventilation  
Journal of Applied Physiology, Vol. **60**, 1986, S. 1894-1899
- Anonym, 1995  
Protocol risk assessment in the framework of 93/67/EEC  
Zeist, 1995 (draft), zitiert nach Wilschut et al., 1998
- BAGS, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales Hamburg, 1995  
Standards zur Expositionsabschätzung. Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene  
Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder, 1995
- Baird, S. J. S., Cohen, J. T., Graham, J. D., Shlyakhter, A. I., Evans, J. S., 1996  
Noncancer risk assessment: a probabilistic alternative to current practice  
Human and Ecological Risk Assessment, Vol. **2**, 1996, S. 79-102
- Baird, S. J. S., Slob, W., Jarabek, A. M., 2001  
Probabilistic noncancer risk estimation  
Comments on Toxicology, Vol. **7**, 2001, S. 541-574
- BAuA, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 1996  
Time extrapolation of inhalation studies, Relation between NOELs in short-term and long-term investigations for both local and systemic effects  
Unveröffentlichtes Manuskript vom 12.2.1996 (Wz3.2/inhal1.xls, BAU36463 ARW-2/96; Wardenbach), mit Nachträgen vom 13.9.1996 (AS 2.2- 36463(ARW)-184/96, Michel), Auswertung zu NTP-Inhalationsstudien zum Zeitextrapolationsfaktor, Dortmund, 1996
- Butterworth, B. E., Larson, J. L., Conolly, R. B., Borghoff, S. J., Kedderis, G. L., Wolf, D. C., 1994a  
Risk assessment issues associated with chloroform-induced mouse liver tumors  
CIIT Activities, Vol. **14**, 1994, (2), S. 1-8
- Butterworth, B. E., Conolly, R. B., Templin, M. V., Wolf, D. C., 1994b  
Risk assessments for chloroform  
CIIT Activities, Vol. **14**, 1994, (5), S. 8-11
- Calabrese, E. J., Gilbert, C. E., 1993  
Lack of total independence of uncertainty factors (UFs): Implications for the size of the total uncertainty factor  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **17**, 1993, S. 44-51
- Chen, M. L., Williams, R. L., 1995  
Women in bioavailability/bioequivalence trials: a regulatory perspective  
Drug Information Journal, Vol. **29**, 1995, S. 813-820
- Chen, M. L., Lee, S. C., Ng, M. J., Schuirmann, D. J., Lesko, L. J., Williams, R. L., 2000  
Pharmacokinetic analysis of bioequivalence trials: implications for sex-related issues in clinical pharmacology and biopharmaceutics  
Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol. **68**, 2000, S. 510-521
- Clarke, D.O., 1997  
Pharmacokinetic and structure-activity considerations  
In: Sipes, 1997, S. 499-527
- Dourson, M. L., Stara, J. F., 1983  
Regulatory history and experimental support of uncertainty (safety) factors  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **3**, 1983, S. 224-238
- Dourson, M. L., Knauf, L. A., Swartout, J. C., 1992  
On reference dose (RfD) and its underlying toxicity data base  
Toxicology and Industrial Health, Vol. **8**, 1992, S. 171-189
- Dybing, E., Soderlund, E. J., 1999  
Situations with enhanced chemical risks due to toxicokinetic and toxicodynamic factors  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **30**, 1999, S. S27-S30

- EC, European Commission, 1996  
 Technical Guidance Documents in Support of the Commission Directive 93/67/EEC on Risk Assessment for New Notified Substances and the Commission Regulation (EC) 1488/94 on Risk Assessment for Existing Substances  
 o.O., 1996
- EPA, Environmental Protection Agency, 1997  
 Exposure Factors Handbook Vol. I. General Factors  
 U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1997
- Evans, J. S., Rhomberg, L. R., Williams, P. L., Wilson, A. M., Baird, S. J. S., 2001  
 Reproductive and developmental risks from ethylene oxide: a probabilistic characterization of possible regulatory thresholds  
 Risk Analysis, Vol. **21**, 2001, S. 697-718
- Finley, B., Proctor, D., Scott, P., Price, P., Harrington, N., Paustenbach, D., 1994  
 Recommended distributions for exposure factors frequently used in health risk assessment  
 Risk Analysis, Vol. **14**, 1994, S. 533-554
- Gardner, D. E., 1980  
 Influence of exposure patterns of nitrogen dioxide on susceptibility to infectious respiratory disease  
 In: S. D. Lee: Nitrogen Oxides and Their Effects on Health, Ann Arbor Science Publishers, Inc., Ann Arbor, Michigan, 1980, S. 267-288
- Gaylor, D. W., 2000  
 The use of Haber's Law in standard setting and risk assessment  
 Toxicology, Vol. **149**, 2000, S. 17-19
- Gerrity, T. R., Henry, C. J., 1990  
 Principles of Route-to-Route Extrapolation for Risk Assessment  
 Elsevier New York, 1990
- Gleiter, C. H., Gundert-Remy, U., 1996  
 Gender differences in pharmacokinetics  
 European Journal of Drug Metabolism and Pharmacokinetics, Vol. **21**, 1996, S. 123-128
- Griem, P., Hassauer, M., Kalberlah, F., Oltmanns, J., Scheibner, J., Schneider, K., Schuhmacher-Wolz, U., 2002  
 Quantitative Unterschiede im Fremdstoffmetabolismus zwischen Versuchstier und Mensch  
 Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (Dortmund/Berlin/Dresden) - Forschung - Fb 963, Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 2002
- Groeneveld, C. N., Paulussen, J. J. G., Houben, G. F., Hakkert, B. C., 1999  
 Extrapolation for Exposure Duration in Oral Toxicity  
 TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands, 1999
- Haber, F., 1924  
 Zur Geschichte des Gaskrieges  
 In: F. Haber: Fünf Vorträge aus den Jahren 1920-1923, Springer, Berlin, 1924
- Hattis, D., Banati, P., Goble, R., 1999a  
 Distributions of individual susceptibility among humans for toxic effects  
 Annals of the New York Academy of Sciences, Vol. **895**, 1999, S. 286-316
- Hattis, D., Banati, P., Goble, R., Burmaster, D. E., 1999b  
 Human interindividual variability in parameters related to health risks  
 Risk Analysis, Vol. **19**, 1999, S. 711-726
- Hellriegel, E. T., Bjornsson, T. D., Hauck, W. W., 1996  
 Interpatient variability in bioavailability is related to the extent of absorption: implications for bioavailability and bioequivalence studies  
 Clinical Pharmacology & Therapeutics, Vol. **60**, 1996, S. 601-607
- Honma, T., Suda, M., 1998  
 Correlation of lethal doses of industrial chemicals between oral or intraperitoneal administration and inhalation exposure  
 Industrial Health, Vol. **36**, 1998, S. 273-281

- Kalberlah, F., Schneider, K., 1998  
 Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes  
 Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, Fb 796  
 Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1998
- Kalberlah, F., Schneider, K., Schuhmacher, U. S., Voss, J.-U., Ioannidis, I., Oltmanns, J., 1999a  
 Zeitextrapolation und Interspeziesextrapolation bei lokal wirksamen Stoffen mit begrenzter Datelage  
 Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Fb 862  
 Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1999
- Kalberlah, F., Hassauer, M., Schneider, K., Konietzka, R., 1999b  
 Methodische Beschreibung des F+E-Vorhabens Basisdaten Toxikologie für umweltrelevante Stoffe zur Gefahrenbeurteilung bei Altlasten, in:  
 T. Eikmann; U. Heinrich; B. Heinzow; R. Konietzka: Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer B 010, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1999
- Kalberlah, F., Föst, U., Schneider, K., 2002  
 Time extrapolation and interspecies extrapolation for locally acting substances in case of limited toxicological data  
 Annals of Occupational Hygiene, Vol. **46**, 2002, S. 175-185
- Kalow, W., 1991  
 Interethnic variation of drug metabolism  
 Trends in Pharmacological Sciences, Vol. **12**, 1991, S. 102-107
- Kedderis, G. L., Mugford, C. A., 1998  
 Sex-dependent metabolism of xenobiotics  
 CIIT Activities, Vol. **18**, 1998, S. 1-7
- Kennedy, G. L., Graepel, G. J., 1991  
 Acute toxicity in the rat following either oral or inhalation exposure  
 Toxicology Letters, Vol. **56**, 1991, S. 317-326
- Klimisch, H. J., Bretz, R., Doe, J. E., Purser, D. A., 1987  
 Classification of dangerous substances and pesticides in the European Economic Community directives: a proposed revision of criteria for inhalation toxicity  
 Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **7**, 1987, S. 21-34, zitiert nach Sharratt, 1988
- Kramer, H. J., van den Ham, W. A., Slob, W., Pieters, M. N., 1995  
 Derivation of Conversion Factors to Estimate an Indicative Chronic NOAEL from Short-Term Toxicity Data  
 National Institute of Public Health and the Environment, Bilthoven, The Netherlands, 1995
- Kramer, H. J., van den Ham, W. A., Slob, W., Pieters, M. N., 1996  
 Conversion factors estimating indicative chronic no-observed-adverse-effect levels from short-term toxicity data  
 Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **23**, 1996, S. 249-255
- Krasovskii, G. N., 1976  
 Extrapolation of experimental data from animals to man  
 Environmental Health Perspectives, Vol. **13**, 1976, S. 51-58
- Larson, J. L., Wolf, D. C., Morgan, K. T., Méry, S., Butterworth, B. E., 1994a  
 The toxicity of 1-week exposures to inhaled chloroform in female B6C3F1 mice and male F-344 rats  
 Fundamental and Applied Toxicology, Vol. **22**, 1994, S. 431-446
- Larson, J. L., Wolf, D. C., Butterworth, B. E., 1994b  
 Induced cytotoxicity and cell proliferation in the hepatocarcinogenicity of chloroform in female B6C3F1 mice: comparison of administration by gavage in corn oil vs ad libitum in drinking water  
 Fundamental and Applied Toxicology, Vol. **22**, 1994, S. 90-102

- Larson, J. L., Wolf, D. C., Butterworth, B. E., 1995  
Induced regenerative cell proliferation in livers and kidneys of male F-34 rats given chloroform in corn oil by gavage or ad libitum in drinking water  
*Toxicology*, Vol. **95**, 1995, S. 73-86
- Layton, D. W., 1993  
Metabolically consistent breathing rates for use in dose assessments  
*Health Physics*, Vol. **64**, 1993, S. 23-36
- Mattison, D. R., Blann, E., Malek, A., 1991  
Symposium: Pharmacokinetics in developmental toxicity  
*Fundamental and Applied Toxicology*, Vol. **16**, 1991, S. 215-218
- Maxwell, D. L., Cover, D., Hughes, J. M. B., 1985  
Effect of respiratory apparatus on timing and depth of breathing in man  
*Respiration Physiology*, Vol. **61**, 1985, S. 255-264
- Méry, S., Larson, J. L., Butterworth, B. E., Wolf, D. C., Harden, R., Morgan, K. T., 1994  
Nasal toxicity of chloroform in male F-344 rats and female B6C3F<sub>1</sub> mice following a one week inhalation exposure  
*Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. **125**, 1994, S. 214-227
- Miller, F. J., Schlosser, P. M., Janszen, D. B., 2000  
Haber's rule: a special case in a family of curves relating concentration and duration of exposure to a fixed level of response for a given endpoint  
*Toxicology*, Vol. **149**, 2000, S. 21-34
- Nessel, C. S., Lewis, S. C., Stauber, K. L., Adgate, J. L., 1995  
Subchronic to chronic exposure extrapolation: toxicologic evidence for a reduced uncertainty factor  
*Human and Ecological Risk Assessment*, Vol. **1**, 1995, S. 516-526
- NIOSH, National Institute for Occupational Safety and Health, 2000  
RTECS, Registry of Toxic Effects of Chemical Substances  
CD-ROM-Datenbank, Silver Platter, USA, 2000
- Pepelko, W. E., Withey, J. R., 1985  
Methods for route-to-route extrapolation of dose  
*Toxicology and Industrial Health*, Vol. **1**, 1985, S. 153-158, zitiert nach Sharratt, 1988
- Pereira, M. A., 1994  
Route of administration determines whether chloroform enhances or inhibits cell proliferation in the liver of B6C3F<sub>1</sub> mice  
*Fundamental and Applied Toxicology*, Vol. **23**, 1994, S. 87-92
- Peters-Volleberg, G. W., de Waal, E. J., van der Laan, J. W., 1994  
Interspecies extrapolation in safety evaluation of human medicines in The Netherlands (1990-1992): practical considerations  
*Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. **20**, 1994, S. 248-258
- Pieters, M. N., Kramer, H. J., Slob, W., 1998  
Evaluation of the uncertainty factor for subchronic-to-chronic extrapolation: statistical analysis of toxicity data  
*Regulatory Toxicology and Pharmacology*, Vol. **27**, 1998, S. 108-111
- Price, P. S., Russell, E. K., Schwab, B., 1999  
Defining the interindividual (intraspecies) uncertainty factor  
*Human and Ecological Risk Assessment*, Vol. **5**, 1999, S. 1023-1033
- Reitz, R. H., Mendrala, A. L., Corley, R. A., Quast, J. F., Gargas, M. L., Andersen, M. E., Staats, D. A., Conolly, R. B., 1990  
Estimating the risk of liver cancer associated with human exposure to chloroform using physiologically based pharmacokinetic modeling  
*Toxicology and Applied Pharmacology*, Vol. **105**, 1990, S. 443-459
- Rennen, M. A. J., Hakkert, B. C., Stevenson, H., Bos, P. M. J., 2001  
Data-base derived values for the interspecies extrapolation  
*Comments on Toxicology*, Vol. **7**, 2001, S. 423-436

- Renwick, A. G., 1993  
Data-derived safety factors for the evaluation of food additives and environmental contaminants  
Food Additives and Contaminants, Vol. **10**, 1993, S. 275-305
- Renwick, A. G., Lazarus, N. R., 1998  
Human variability and noncancer risk assessment - An analysis of the default uncertainty factor  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **27**, 1998, S. 3-20
- Rhomberg, L. R., Wolff, S. K., 1998  
Empirical scaling of single oral lethal doses across mammalian species based on a large database  
Risk Analysis, Vol. **18**, 1998, S. 741-753
- Ritschel, W. A., 1988  
Gerontokinetics. Pharmacokinetics of Drugs in the Elderly  
The Telford Press, Caldwell, NJ, 1988
- Rozman, K., Roth, W. L., Greim, H., Stahl, B. U., Doull, J., 1993  
Relative potency of chlorinated dibenzo-p-dioxins (PCDDs) in acute, subchronic and chronic (carcinogenicity) toxicity studies: implications for risk assessment of chemical mixtures  
Toxicology, Vol. **77**, 1993, S. 39-50
- Rozman, K. K., 1999  
Delayed acute toxicity of 1,2,3,4,6,7,8-heptachlorodibenzo-p-dioxin (HpCDD), after oral administration, obeys Haber's rule of inhalation toxicology  
Toxicological Sciences, Vol. **49**, 1999, S. 102-109, zitiert nach Miller et al., 2000
- Rozman, K. K., 2000  
The role of time in toxicology or Haber's c x t product  
Toxicology, Vol. **149**, 2000, S. 35-42
- Rozman, K. K., Doull, J., 2000  
Dose and time as variables of toxicity  
Toxicology, Vol. **144**, 2000, S. 169-178
- Rulis, A. M., Hattan, D. G., 1985  
FDA's priority-based assessment of food additives. II: General toxicity parameters  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **5**, 1985, S. 152-174
- Schneider, K., Voss, J.-U., Oltmanns, J., Kalberlah, F., 2001  
Einfluss der Resorptionsverfügbarkeit auf die Toxizität von Verbindungen der Schwermetalle Nickel, Chrom, Cadmium und Blei  
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **6**, 2001, S. 15-24
- Schofield, W.N., 1985  
Predicting basal metabolic rate, new standards and review of previous work  
Human Nutrition / Clinical Nutrition, Vol. **39C**, Suppl. 1, 1985, S. 5-41, zitiert nach Layton, 1993
- Sharratt, M., 1988  
Assessing risks from data on other exposure routes. Possibilities and limitations of using toxicity data derived from one exposure route in assessing risks from other exposure routes  
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **8**, 1988, S. 399-407
- Sipes, I.G., McQueen, C.A., Gandolfi, A.J., 1997  
Comprehensive Toxicology. Vol. 10 - Reproductive and Endocrine Toxicology  
Elsevier Science, New York, 1997
- Stokinger, H. E., Woodward, R. L., 1958  
Toxicologic methods for establishing drinking water standards  
Journal of the American Water Works Association, Vol. **50**, 1958, S. 515-529, zitiert nach Wilschut et al., 1998
- Swartout, J. C., 1997  
Exposure-duration uncertainty factor for the RfD  
Society of Toxicology Meeting, 1997, Abstract
- Travis, C. C., White, R. K., 1988  
Interspecies scaling of toxicity data  
Risk Analysis, Vol. **8**, 1988, S. 119-125

- Umweltbundesamt, 2002  
F+E-Vorhaben 201 65 202: Überprüfung der maßgerechten Übertragung (Scaling) von Schadstoffdosen aus Tierversuchen auf den Menschen (Interspeziesextrapolation)  
durchgeführt von FoBiG GmbH, Freiburg, K. Schneider et al., im Auftrag des Umweltbundesamtes, Berlin; Abschlussbericht vom November 2002, [www.apug.de](http://www.apug.de) (→ „Neuigkeiten“)
- Vermeire, T. G., Poel, P., van der Laar, R. T. H., van de Roelfzema, H., 1993  
Estimation of consumer exposure to chemicals: application of simple models  
The Science of the Total Environment, Vol. **136**, 1993, S. 155-176, zitiert nach Wilschut et al., 1998
- Vermeire, T., Stevenson, H., Peiters, M. N., Rennen, M., Slob, W., Hakkert, B. C., 1999  
Assessment factors for human health risk assessment: a discussion paper  
Critical Reviews in Toxicology, Vol. **29**, 1999, S. 439-490
- Vermeire, T., Pieters, M., Rennen, M., Bos, P., 2001  
Probabilistic Assessment Factors for Human Health Risk Assessment  
RIVM Report 601516 005; TNO Report V3489RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu, Bilthoven, Netherlands; TNO Voeding, 2001
- Weil, C. S., 1972  
Statistic versus safety factors and scientific judgement in the evaluation of safety for man  
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **21**, 1972, S. 454-463
- Weil, C. S., McCollister, D. D., 1963  
Relationship between short- and long-term feeding studies in designing an effective toxicity test  
Agricultural and Food Chemistry, Vol. **11**, 1963, S. 486
- White, D. P., Weil, J. V., Zwillich, C. W., 1985  
Metabolic rate and breathing during sleep  
Journal of Applied Physiology, Vol. **59**, 1985, S. 384-391
- WHO, World Health Organization, 1994  
Environmental Health Criteria 170, Assessing Human Health Risks of Chemicals: Derivation of Guidance Values for Health-Based Exposure Limits  
IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1994
- Wilschut, A., Houben, G. F., Hakkert, B. C., 1998  
Evaluation of Route-to-Route Extrapolation in Health Risk Assessment for Dermal and Respiratory Exposure to Chemicals  
TNO Nutrition and Food Research Institute, Zeist, The Netherlands, 1998
- Woutersen, R. A., Til, H. P., Feron, V. J., 1984  
Sub-acute versus sub-chronic oral toxicity study in rats: Comparative study of 82 compounds  
Journal of Applied Toxicology, Vol. **4**, 1984, S. 277-280























































Alle Werte wurden auf 2 Nachkommastellen gerundet.

MW: Molekularmasse; D: Dosis; EP: Endpunkt; F: Faktor; G: Geschlecht; Kl.: Klasse; L: LOAEL; N: NOAEL; n: Anzahl der Tiere

M: männlich; w: weiblich; n.u.: nicht untersucht

Sl. sol.: sl. sol.; sol.: sol.

Abkürzungen zu den Endpunkten :

ALLE: Alle jeweils untersuchten Parameter; CAR: Cardiotoxizität; LG: Lebergewicht; GAS: Gastrointestinale Toxizität; HÄM: Hämatotoxizität; HEP: Hepatotoxizität; MOR: Mortalität; NEP: Nephrotoxizität; NEU: Neurotoxizität; NG: Nierengewicht; SYS: Systemische Effekte; TES: Testestoxizität; TEG: Testesgewicht; TG: Thymusgewicht; THY: Schilddrüse



## Anhang B - Zeitextrapolation anhand von BMD-Modellierungen

### B.1. Datengrundlage zur Zeitextrapolation unter Verwendung von Benchmarkdosiswerten anstatt von N(L)OAEL-Werten: Beispiel Furan

Die Benchmarkdosiswerte (BMD) für Furan nach subakuter (16-Tage), subchronischer (13-Wochen) und chronischer Exposition (2 Jahre) werden exemplarisch anhand der in der NTP-Studie veröffentlichten Daten in Ratten (NTP, 1993<sup>1</sup>) abgeleitet. Diese Werte dienen insbesondere dazu, beispielhaft die Unterschiede in der Ermittlung eines Zeitextrapolationsfaktors, die aus der Verwendung von Benchmarkdosiswerten anstatt von N(L)OAEL-Werten resultieren, zu beschreiben. Deshalb wurde auf eine eingehende Prüfung, ob die hier abgeleiteten Werte für die Benchmarkdosis und die dabei zugrunde gelegte kritische Effektgröße (CES) adequat die toxische Wirkung des Furan beschreibt, verzichtet. Die in diesem Zusammenhang abgeleiteten Werte für die Benchmarkdosis sollten deshalb nicht ohne vorherige Prüfung für eine Risikobewertung verwendet werden.

Die toxische Wirkung des Furans ist insbesondere durch eine ausgeprägte Hepatotoxizität gekennzeichnet. Es ist jedoch nicht möglich, für alle drei Zeitpunkte eine Benchmarkdosis unter Berücksichtigung der Hepatotoxizität abzuleiten, da insbesondere in der 16-Tage-Studie dieser Endpunkt nur allgemein ohne differenzierte Angaben für die einzelnen Dosisgruppen beschrieben wird. Für diese Subakutstudie werden einzig detailliertere Angaben zum Körpergewicht der Tiere in den einzelnen Gruppen gemacht (Dosis, Mittelwert und Standardabweichung). Während entsprechende Angaben auch für die 13-Wochenstudie vorliegen, sind in der 2-Jahres-Studie keine Standardabweichungen für die mittleren Körpergewichte angegeben. Zum Vergleich subakut/subchronisch wurde deshalb als Endpunkt das Körpergewicht der Tiere und zum Vergleich subchronisch/chronisch der Endpunkt Hepatotoxizität herangezogen.

#### B.1.1 Ableitung der BMD in der subakuten und subchronischen Studie

Es wurden nur die Daten für die männlichen Tiere berücksichtigt. In Tabelle B1 sind die Daten, die die Dosis-Wirkungsbeziehung charakterisieren (Dosis, Anzahl Tiere/Dosisgruppe, Mittelwert und Standardabweichung des Körpergewichts), angegeben. Als kritische Effektgröße (CES, critical effect size) wurde eine Verminderung des Körpergewichts um 10% gegenüber der Kontrolle gewählt. Mit keinem der verfügbaren Modelle (Linear, Power, Polynom, Hill) war eine optimale Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung in der 16-Tage-Studie möglich ( $p$ -Wert für die Kurvenanpassung immer  $< 0,05$ ). Die beste Kurvenanpassung wurde mit dem Hill-Modell erreicht ( $p = 0,028$ ). Die Werte für die Benchmarkdosis (BMD) und deren untere 95-

---

<sup>1</sup> National Toxicology Program NTP, 1993

Toxicology and Carcinogenesis Studies of Furan in F344/N Rats and B6C3F<sub>1</sub> Mice (Gavage Studies). U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service, 1993

Vertrauensgrenze (BMDL) sind in Tabelle B2 angegeben. Mit den übrigen Modellen wurden ähnliche Werte für die BMD ermittelt, auch wenn die Kurvenanpassung schlechter war (Werte nicht angegeben).

Tabelle B1: 16-Tage-Studie (NTP, 1993), Körpergewicht der männlichen Ratten am Versuchsende.

Dosis (mg/(kgxd))	Anzahl Tiere/Dosisgruppe	Körpergewicht (MW ± SD)
0	5	207 ± 5
5	5	213 ± 5
10	5	203 ± 6
20	5	189 ± 3 *
40	5	171 ± 8 **

\*: Signifikant verschieden von der Kontrollgruppe;  $p \leq 0,05$

\*\* : Signifikant verschieden von der Kontrollgruppe;  $p \leq 0,01$

Tabelle B2: Berechnung der BMD und BMDL in der 16-Tage-Studie unter Berücksichtigung des Körpergewichts (Hill-Modell).

Endpunkt	BMD (mg/(kgxd))	BMDL (mg/(kgxd))
Körpergewicht	19,9	16,7

Die Daten, die für die Berechnung der BMD in der subchronischen (13-Wochen) Studie verwendet wurden, sind in Tabelle B3 angegeben. Mit allen drei Modellen (Hill, Polynom, Power) wurde eine gute Kurvenanpassung an die experimentellen Daten erreicht, die beste Kurvenanpassung wurde mit dem Power-Modell erreicht ( $p = 0,71$ ). Die Werte für die BMD und BMDL sind in Tabelle B4 angegeben.

Tabelle B3: 13-Wochen-Studie (NTP, 1993), Körpergewicht der männlichen Ratten am Versuchsende.

Dosis (mg/(kgxd))	Anzahl Tiere/Dosisgruppe	Körpergewicht (MW ± SD)
0	10	378 ± 5
4	10	375 ± 6
8	10	370 ± 6
15	10	353 ± 7 **
30	10	309 ± 6 **

\*\* : Signifikant verschieden von der Kontrollgruppe;  $p \leq 0,01$

Tabelle B4: Berechnung der BMD und BMDL in der 13-Wochen-Studie unter Berücksichtigung des Körpergewichts (Power-Modell).

Endpunkt	BMD (mg/(kgxd))	BMDL (mg/(kgxd))
Körpergewicht	20,0	18,6

### B.1.2 Ableitung der BMD in der subchronischen und chronischen Studie

Zum Vergleich der subchronischen und der chronischen Studie wurde die BMD unter Berücksichtigung des Endpunkts Hepatotoxizität (Leberdegeneration) berechnet. Auch in diesem Falle wurden nur die Befunde in den männlichen Tieren berücksichtigt. Eine Erhöhung der Inzidenz um 5% über der Hintergrundinzidenz wurde als kritische Effektgröße gewählt. Die Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung in der subchronischen Studie sind in Tabelle B5 angegeben. Die Modellierung mit dem Multi-Stage-Modell ( $p = 0,469$ ) ergab eine geringfügig bessere Kurvenanpassung als mit dem Weibull-Modell ( $p = 0,462$ ). Die Daten zur BMD und BMDL sind in Tabelle B6 angegeben.

Tabelle B5: 13-Wochen-Studie (NTP, 1993), Daten zur hepatozellulären Degeneration in männlichen Ratten.

Dosis (mg/(kgxd))	Anzahl Tiere/Dosisgruppe	Inzidenz hepatozelluläre Degeneration
0	10	0
4	10	0
8	10	7
15	10	9
30	10	10
60	10	10

Tabelle B6: Berechnung der BMD und BMDL in der 13-Wochen-Studie unter Berücksichtigung der hepatischen Degeneration (Multi-Stage-Modell).

Endpunkt	BMD (mg/(kgxd))	BMDL (mg/(kgxd))
Hepatische Degeneration	2,30	0,63

Die Daten zur Leberdegeneration in der 2-Jahresstudie sind in Tabelle B7 angegeben. Die Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung mit dem Weibull und dem Multi-Stage-Modell ergab identische Ergebnisse ( $p = 0,86$ ). Die Werte für die BMD und BMDL sind in Tabelle B8 angegeben.

Tabelle B7: 2-Jahres-Studie (NTP, 1993), Daten zur hepatozellulären Degeneration in männlichen Ratten.

Dosis (mg/(kgxd))	Anzahl Tiere/Dosisgruppe	Inzidenz hepatozelluläre Degeneration
0	50	0
2	50	33
4	50	46
8	50	49

Tabelle B8: Berechnung der BMD und BMDL in der chronischen Studie unter Berücksichtigung der hepatischen Degeneration (Multi-Stage-Modell).

Endpunkt	BMD (mg/(kgxd))	BMDL (mg/(kgxd))
Hepatische Degeneration	0,091	0,075

### B.1.3 Vergleich der Zeitquotienten aus N(L)OAEL und BMD/BMDL

In den nachfolgenden Tabellen sind die NOAEL- bzw. LOAEL-Werte und die entsprechenden Benchmarkdosis-Werte für die subakute, subchronische und chronische Studie unter Berücksichtigung der verschiedenen Endpunkte vergleichend gegenübergestellt.

Tabelle B9: NOAEL bzw. LOAEL und Benchmarkdosis-Werte für die subakut und subchronische Studie unter Berücksichtigung des Endpunktes Körpergewicht.

	subakut	subchronisch	Quotient subakut/subchronisch
NOAEL	10	8	1,25
LOAEL	20	15	1,33
BMD	19,9	20,0	1,0
BMDL	16,7	18,6	0,90

Tabelle B10: NOAEL bzw. LOAEL und Benchmarkdosis-Werte für die subchronische und chronische Studie unter Berücksichtigung des Endpunktes Hepatotoxizität.

	subchronisch	chronisch	Quotient subchronisch/chronisch
NOAEL	4	n.b.	n.a.
LOAEL	8	2	4,0
BMD	2,30	0,091	25,3
BMDL	0,63	0,075	8,4

n.b.: nicht beobachtet; n.a.: nicht ableitbar

Bezogen auf das Körpergewicht zeigt sich, dass sich mit zunehmender Expositionszeit von subakut auf subchronisch fast keine Veränderung der Effektschwelle zu beobachten ist. Dies bestätigt sich sowohl unter Berücksichtigung der N(L)OAEL- als auch der BMD/BMDL-Werte. Im Hinblick auf die Hepatotoxizität ist dagegen eine deutliche Abnahme der Effektschwelle mit zunehmender Expositionszeit zu beobachten. Auch dies wird sowohl durch den Quotienten für die Zeitextrapolation aus dem LOAEL als auch aus der BMD deutlich.

Die Benchmarkdosis, die eine Dosis angibt, bei der ein Effekt in einem gerade noch tolerablen Ausmaß auftritt, ohne dass dieser als advers zu bezeichnen wäre, ist prinzipiell eher mit dem NOAEL als mit dem LOAEL zu vergleichen. Bei Betrachtung der Körpergewichtsentwicklung in der subakuten und subchronischen Studie stimmt der numerische Wert der BMD jedoch mehr mit dem entsprechenden LOAEL als mit dem NOAEL überein. Diese Diskrepanz lässt sich dadurch erklären, dass bei der Festlegung des NOAEL und LOAEL die statistische Signifikanz, mit der der Effekt verbunden ist, bei der Entscheidung NOAEL oder LOAEL in diesem Falle offensichtlich eine gewichtigere Rolle spielt als die Überlegung hinsichtlich der biologischen Relevanz des Ausmaßes des Effektes.

Im Hinblick auf die Hepatotoxizität in der subchronischen Studie liegt die Benchmarkdosis deutlich unter dem NOAEL. In der chronischen Studie war gar kein NOAEL beobachtet worden, eine BMD konnte jedoch ermittelt werden.

Beim Vergleich subakut/subchronisch (Endpunkt Körpergewichtsentwicklung) stimmen die Zeitextrapolationsfaktoren, die sich aus den Quotienten der entsprechenden N(L)OAEL- bzw. BMD-Werte ergeben, überein. Hingegen resultieren beim Vergleich subchronisch/chronisch (Endpunkt Hepatotoxizität) mit der Dosis-Wirkungsmodellierung deutlich höhere Extrapolationsfaktoren als auf Basis der LOAEL.

## B.2 Dosis-Wirkungsmodellierung für die Zeitextrapolation am Beispiel Furan

### B.2.1 16-Tagestudie, Körpergewichtsreduktion, Männchen

Hill Model. Revision: 2.1, Date: 2000/10/11 21:21:23  
Thu Nov 15 16:12:22 2001

#### BMDS MODEL RUN

The form of the response function is:

$$Y[\text{dose}] = \text{intercept} + v \cdot \text{dose}^n / (k^n + \text{dose}^n)$$

Dependent variable = MEAN

Independent variable = dose\_mg/kgxd

rho is set to 0

Power parameter restricted to be greater than 1

A constant variance model is fit

Total number of dose groups = 5

Total number of records with missing values = 0

Maximum number of iterations = 250

Relative Function Convergence has been set to: 1e-008

Parameter Convergence has been set to: 1e-008

#### Default Initial Parameter Values

alpha = 26.4558  
rho = 0 Specified  
intercept = 207  
v = -36  
n = 1.5  
k = 20

#### Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

	alpha	rho	intercept	v	n	k
alpha	1	0	0	0	0	0
rho	0	1	0	0	0	0
intercept	0	0	1	0	0	0
v	0	0	0	1	0	0
n	0	0	0	0	1	0
k	0	0	0	0	0	1

#### Parameter Estimates

Variable	Estimate	Std. Err.
alpha	30.8303	1
rho	0	1
intercept	209.784	1
v	-45.1529	1
n	2.76203	1
k	20.9211	1

Table of Data and Estimated Values of Interest

Dose	N	Obs Mean	Obs Std Dev	Est Mean	Est Std Dev	Chi^2 Res.
0	5	207	5	210	5.55	-0.501
5	5	213	5	209	5.55	0.732
10	5	203	6	205	5.55	-0.285
20	5	189	3	189	5.55	0.0703
40	5	171	8	171	5.55	-0.0163

Model Descriptions for likelihoods calculated

Model A1:  $Y_{ij} = \mu(i) + e(ij)$   
 $\text{Var}\{e(ij)\} = \sigma^2$

Model A2:  $Y_{ij} = \mu(i) + e(ij)$   
 $\text{Var}\{e(ij)\} = \sigma(i)^2$

Model R:  $Y_i = \mu + e(i)$   
 $\text{Var}\{e(i)\} = \sigma^2$

#### Likelihoods of Interest

Model	Log(likelihood)	DF	AIC
A1	-52.954034	6	117.908068
A2	-50.654151	10	121.308302
fitted	-55.356218	5	120.712437
R	-82.112255	2	168.224511

Test 1: Does response and/or variances differ among dose levels  
(A2 vs. R)

Test 2: Are Variances Homogeneous (A1 vs A2)

Test 3: Does the Model for the Mean Fit (A1 vs. fitted)

#### Tests of Interest

Test	$-2 \cdot \log(\text{Likelihood Ratio})$	Test df	p-value
Test 1	62.9162	8	<.0001
Test 2	4.59977	4	0.3309
Test 3	4.80437	1	0.02839

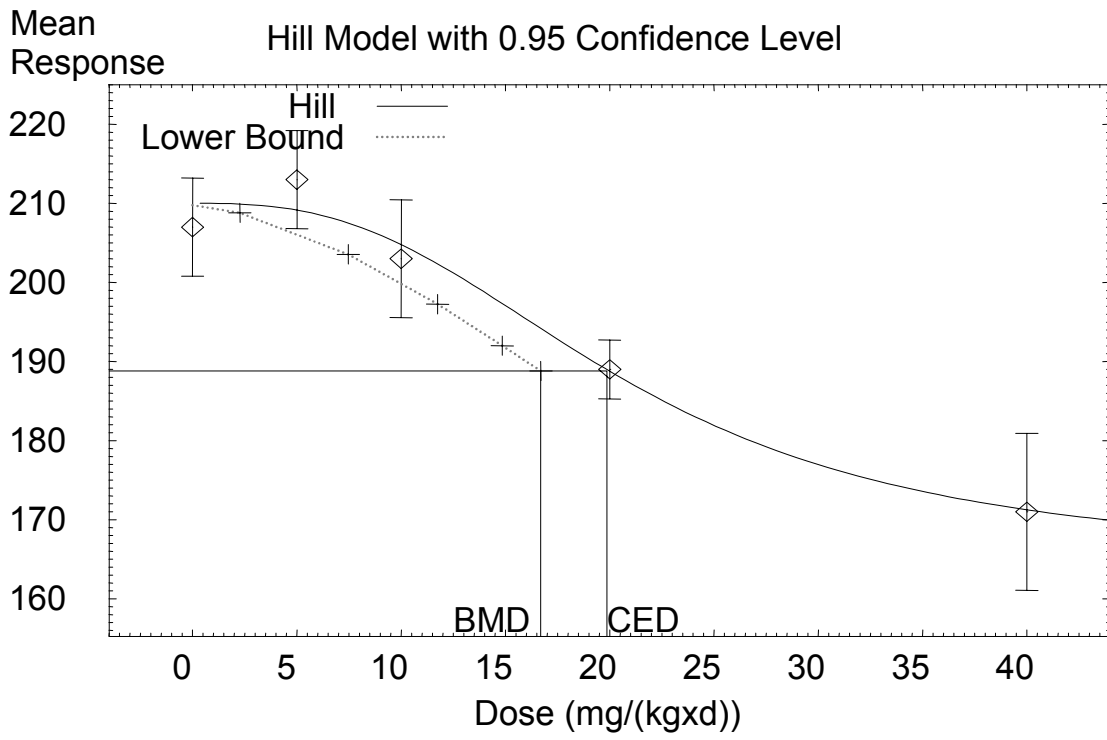
The p-value for Test 1 is less than .05. There appears to be a difference between response and/or variances among the dose levels. It seems appropriate to model the data

The p-value for Test 2 is greater than .05. A homogeneous variance model appears to be appropriate here

The p-value for Test 3 is less than .05. You may want to try a different model

Benchmark Dose Computation  
Specified effect = 0.1

Risk Type = Relative risk  
Confidence level = 0.95  
BMD = 19.8741  
BMDL = 16.6951





## B.2.2 13-Wochenstudie, Körpergewichtsreduktion, Männchen

Power Model. Revision: 2.1, Date: 2000/10/11 20:57:36

Thu Nov 15 16:08:41 2001

### BMDS MODEL RUN

The form of the response function is:  
 $Y[\text{dose}] = \text{control} + \text{slope} * \text{dose}^{\text{power}}$

Dependent variable = MEAN  
 Independent variable = dose\_mg/kgxd  
 rho is set to 0  
 The power is restricted to be greater than or equal to 1  
 A constant variance model is fit

Total number of dose groups = 5  
 Total number of records with missing values = 0  
 Maximum number of iterations = 250  
 Relative Function Convergence has been set to: 1e-008  
 Parameter Convergence has been set to: 1e-008

#### Default Initial Parameter Values

alpha = 36.4  
 rho = 0 Specified  
 control = 378  
 slope = -193.691  
 power = -0.303469

#### Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

	alpha	rho	control	slope	power
alpha	1	-1	-0.0046	0.023	0.025
rho	-1	1	0.0046	-0.023	-0.025
control	-0.0046	0.0046	1	-0.74	-0.71
slope	0.023	-0.023	-0.74	1	1
power	0.025	-0.025	-0.71	1	1

#### Parameter Estimates

Variable	Estimate	Std. Err.
alpha	33.2047	539.365
rho	0	2.76643
control	378.415	1.50442
slope	-0.42194	0.178643
power	1.50095	0.121724

#### Table of Data and Estimated Values of Interest

Dose	N	Obs Mean	Obs Std Dev	Est Mean	Est Std Dev	Chi^2 Res.
0	10	378	5	378	5.76	-0.0721
4	10	375	6	375	5.76	-0.00617
8	10	370	6	369	5.76	0.2
15	10	353	7	354	5.76	-0.146
30	10	309	6	309	5.76	0.0243

## Model Descriptions for likelihoods calculated

Model A1:  $Y_{ij} = \mu(i) + e(ij)$   
 $\text{Var}\{e(ij)\} = \sigma^2$

Model A2:  $Y_{ij} = \mu(i) + e(ij)$   
 $\text{Var}\{e(ij)\} = \sigma(i)^2$

Model R:  $Y_i = \mu + e(i)$   
 $\text{Var}\{e(i)\} = \sigma^2$

## Likelihoods of Interest

Model	Log(likelihood)	DF	AIC
A1	-112.230206	6	236.460413
A2	-111.672252	10	243.344504
fitted	-112.567268	4	233.134536
R	-188.687929	2	381.375857

Test 1: Does response and/or variances differ among dose levels  
(A2 vs. R)

Test 2: Are Variances Homogeneous (A1 vs A2)

Test 3: Does the Model for the Mean Fit (A1 vs. fitted)

## Tests of Interest

Test	$-2 \cdot \log(\text{Likelihood Ratio})$	df	p-value
Test 1	154.031	8	<.00001
Test 2	1.11591	4	0.8917
Test 3	0.674123	2	0.7139

The p-value for Test 1 is less than .05. There appears to be a difference between response and/or variances among the dose levels. It seems appropriate to model the data

The p-value for Test 2 is greater than .05. A homogeneous variance model appears to be appropriate here

The p-value for Test 3 is greater than .05. The model chosen appears to adequately describe the data

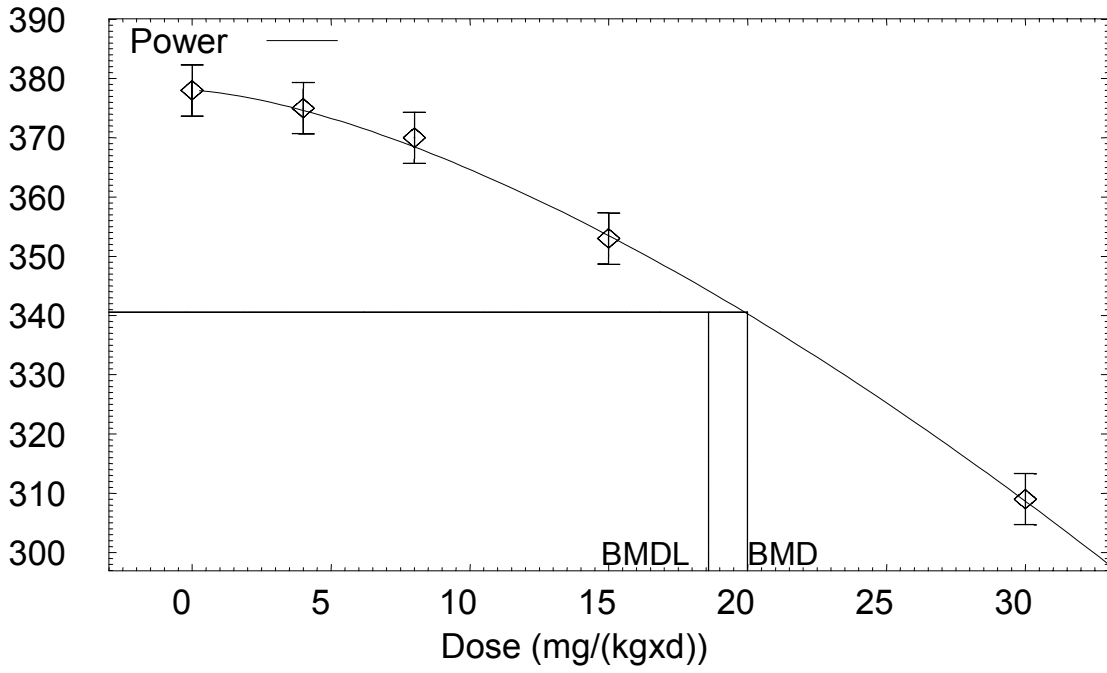
Benchmark Dose Computation  
Specified effect = 0.1

Risk Type = Relative risk

Confidence level = 0.95

BMD = 19.9982  
BMDL = 18.5938

Mean Response Power Model with 0.95 Confidence Level



### B.2.3 13-Wochenstudie, Hepatotoxizität (Degeneration), Männchen

=====  
 Multistage Model. Revision: 2.1, Date: 2000/08/21 03:38:21

Thu Nov 15 16:02:22 2001  
 =====

BMDS MODEL RUN  
 ~~~~~

The form of the probability function is:

$$P[\text{response}] = \text{background} + (1 - \text{background}) * [1 - \text{EXP}(-\beta_1 * \text{dose}^1 - \beta_2 * \text{dose}^2 - \beta_3 * \text{dose}^3 - \beta_4 * \text{dose}^4 - \beta_5 * \text{dose}^5)]$$

The parameter betas are restricted to be positive

Dependent variable = degeneration

Independent variable = dose\_mg/kgxd

Total number of observations = 6

Total number of records with missing values = 0

Total number of parameters in model = 6

Total number of specified parameters = 0

Degree of polynomial = 5

Maximum number of iterations = 250

Relative Function Convergence has been set to: 1e-008

Parameter Convergence has been set to: 1e-008

Default Initial Parameter Values

Background = 0  
 Beta(1) = 2.021e+018  
 Beta(2) = 0  
 Beta(3) = 0  
 Beta(4) = 0  
 Beta(5) = 0

Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

( \*\*\* The model parameter(s) -Background -Beta(1) -Beta(4) -Beta(5)  
 have been estimated at a boundary point, or have been specified by the user,  
 and do not appear in the correlation matrix )

|         | Beta(2) | Beta(3) |
|---------|---------|---------|
| Beta(2) | 1       | -0.96   |
| Beta(3) | -0.96   | 1       |

## Parameter Estimates

| Variable   | Estimate    | Std. Err. |
|------------|-------------|-----------|
| Background | 0           | NA        |
| Beta(1)    | 0           | NA        |
| Beta(2)    | 0.00924474  | 0.0143073 |
| Beta(3)    | 0.000208204 | 0.0011805 |
| Beta(4)    | 0           | NA        |
| Beta(5)    | 0           | NA        |

NA - Indicates that this parameter has hit a bound implied by some inequality constraint and thus has no standard error.

## Analysis of Deviance Table

| Model         | Log(likelihood) | Deviance | Test DF | P-value |
|---------------|-----------------|----------|---------|---------|
| Full model    | -9.35947        |          |         |         |
| Fitted model  | -11.8811        | 5.04334  | 4       | 0.2829  |
| Reduced model | -40.3807        | 62.0425  | 5       | <.0001  |

AIC: 27.7623

## Goodness of Fit

| Dose | Est._Prob. | Expected | Observed | Size | Chi^2 Res. |
|------|------------|----------|----------|------|------------|
| i: 1 | 0.0000     | 0.000    | 0        | 10   | 0.000      |
| i: 2 | 4.0000     | 1.489    | 0        | 10   | -1.175     |
| i: 3 | 8.0000     | 5.026    | 7        | 10   | 0.790      |
| i: 4 | 15.0000    | 9.381    | 9        | 10   | -0.657     |
| i: 5 | 30.0000    | 10.000   | 10       | 10   | 1.000      |
| i: 6 | 60.0000    | 10.000   | 10       | 10   | 0.000      |

Chi-square = 3.56 DF = 4 P-value = 0.4689

## Benchmark Dose Computation

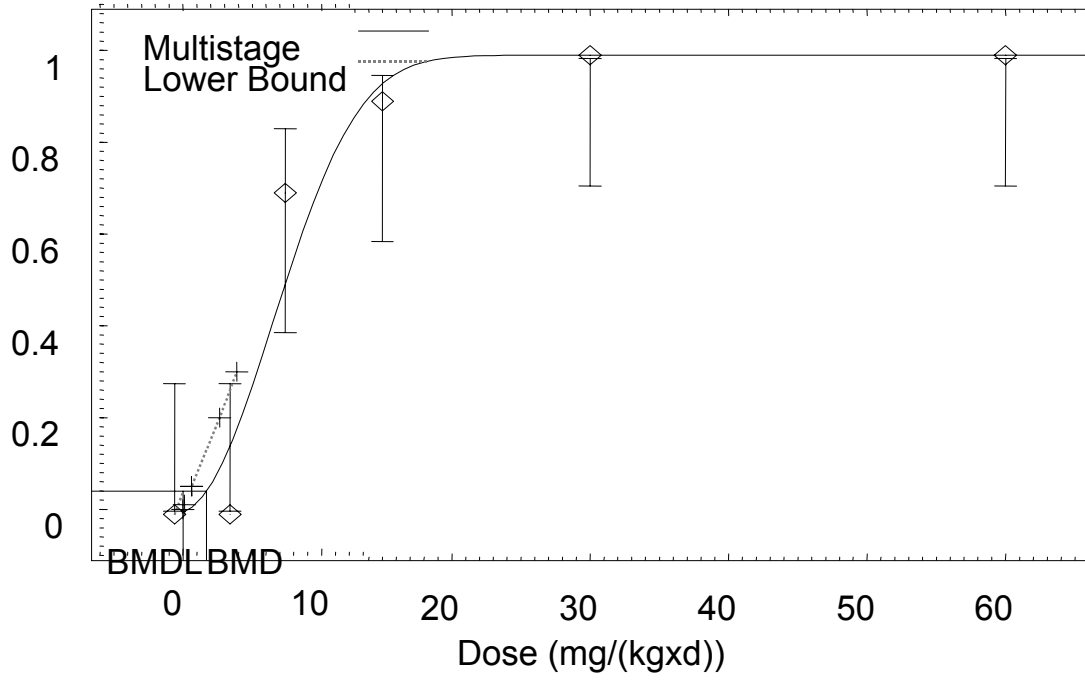
Specified effect = 0.05

Risk Type = Extra risk

Confidence level = 0.95

BMD = 2.29684  
BMDL = 0.629275

Fraction Affected      Multistage Model with 0.95 Confidence Level



## B.2.4 2-Jahresstudie, Hepatotoxizität (Degeneration), Männchen

=====  
 Multistage Model. Revision: 2.1, Date: 2000/08/21 03:38:21

Thu Nov 15 15:57:46 2001  
 =====

### BMDS MODEL RUN

~~~~~  
 The form of the probability function is:  
 $P[\text{response}] = \text{background} + (1 - \text{background}) * [1 - \text{EXP}(-\beta_1 * \text{dose} - \beta_2 * \text{dose}^2 - \beta_3 * \text{dose}^3)]$

The parameter betas are restricted to be positive

Dependent variable = degeneration-m

Independent variable = dose\_mg/kgxd

Total number of observations = 4

Total number of records with missing values = 0

Total number of parameters in model = 4

Total number of specified parameters = 0

Degree of polynomial = 3

Maximum number of iterations = 250

Relative Function Convergence has been set to: 1e-008

Parameter Convergence has been set to: 1e-008

#### Default Initial Parameter Values

Background = 0.142955

Beta(1) = 0.492822

Beta(2) = 0

Beta(3) = 0

#### Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates

( \*\*\* The model parameter(s) -Background -Beta(2) -Beta(3) have been estimated at a boundary point, or have been specified by the user, and do not appear in the correlation matrix )

Beta(1)

Beta(1)      1

#### Parameter Estimates

Variable	Estimate	Std. Err.
Background	0	NA
Beta(1)	0.56166	0.0732996
Beta(2)	0	NA
Beta(3)	0	NA

NA - Indicates that this parameter has hit a bound implied by some inequality constraint and thus has no standard error.

## Analysis of Deviance Table

Model	Log(likelihood)	Deviance	Test DF	P-value
Full model	-50.8922			
Fitted model	-51.2491	0.713806	3	0.87
Reduced model	-130.684	159.583	3	<.0001

AIC: 104.498

## Goodness of Fit

	Dose	Est._Prob.	Expected	Observed	Size	Chi^2 Res.
i: 1	0.0000	0.0000	0.000	0	50	0.000
i: 2	2.0000	0.6748	33.740	33	50	-0.067
i: 3	4.0000	0.8942	44.712	46	50	0.272
i: 4	8.0000	0.9888	49.441	49	50	-0.797

Chi-square = 0.75 DF = 3 P-value = 0.8609

## Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.05

Risk Type = Extra risk

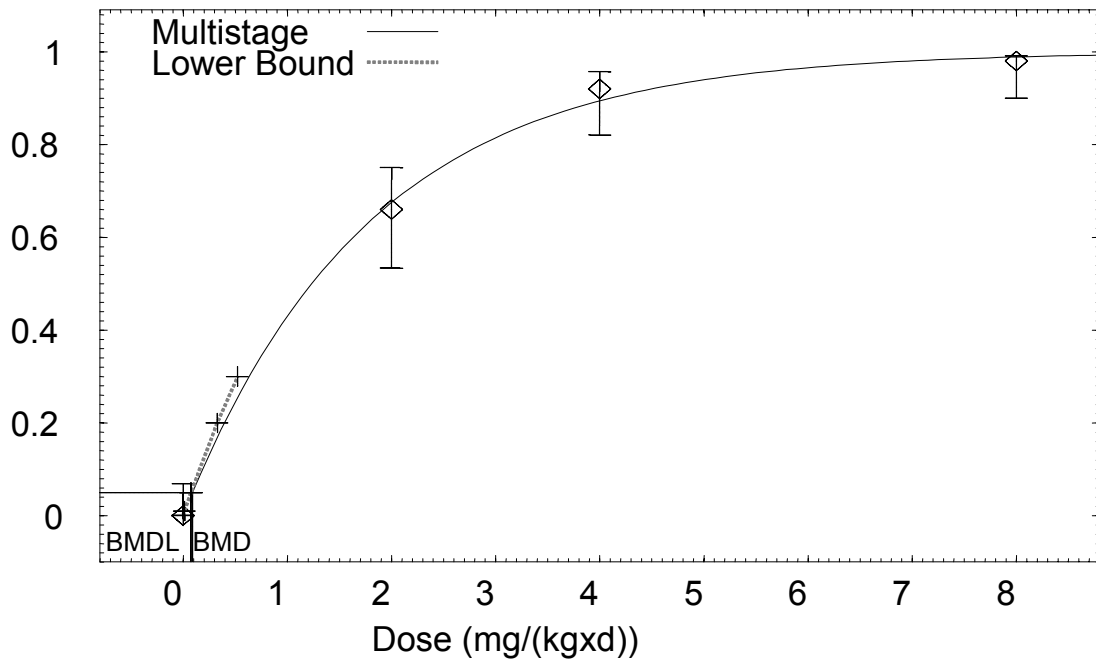
Confidence level = 0.95

BMD = 0.0913244

BMDL = 0.0752904



## Fraction Affected      Multistage Model with 0.95 Confidence Level



## Anhang C - Daten zu geschlechtsspezifischen pharmakokinetischen Unterschieden beim Menschen

Geschlechtsspezifische pharmakokinetische Unterschiede beim Menschen: Darstellung der Daten aus Chen et al. (2000) (ohne Einheit angegeben).

Pharmaka	AUC			C <sub>max</sub>		
	M	F	M/F	M	F	M/F
Alprazolam CR	157	162	0,97	6,90	8,20	0,84
Betaxolol	1108	1211	0,91	45,00	51,00	0,88
Chlorthalidone	89	85	1,05	1295,00	1351,00	0,96
Drug 1	2941	3744	0,79	351,00	532,00	0,66
Drug 2	177	176	1,01	37,00	39,00	0,95
Cimetidine	15	18	0,83	3,50	4,80	0,73
Erythromycin	4,2	3,7	1,14	1,10	1,30	0,85
Famotidine	358	469	0,76	64,00	82,00	0,78
Gemfibrozil	71	88	0,81	22,00	33,00	0,67
Drug 3	42	63	0,67	8,00	9,20	0,87
Hydrochlorothiazide	1,3	2,1	0,62	0,30	0,40	0,75
Ibuprofen	61	73	0,84	15,00	18,00	0,83
Ketoprofen	25	27	0,93	11,00	13,00	0,85
Ketorolac	24	25	0,96	11,00	9,60	1,15
Loracarbef	29	25	1,16	9,70	18,00	0,54
Methsuximide	17	23	0,74	3,40	6,50	0,52
Naproxen 250 mg	683	646	1,06	40,00	42,00	0,95
Naproxen 375 mg	1102	1053	1,05	62,00	67,00	0,93
Naproxen 500 mg	1196	1278	0,94	69,00	73,00	0,95
Nitroglycerin	2780	5226	0,53	209,00	357,00	0,59
1,2-Nitroglycerin	52	88	0,59	2,60	4,40	0,59
1,3-Nitroglycerin	9	14	0,64	0,40	0,70	0,57
Nitroglycerin	2378	1927	1,23	314,00	227,00	1,38
1,2-Nitroglycerin	36	36	1,00	3,10	3,10	1,00
1,3-Nitroglycerin	6	6	1,00	0,50	0,50	1,00
Phenylbutyrate	531	685	0,78	213,00	257,00	0,83
Phenylacetate	168	288	0,58	39,00	61,00	0,64
PAG	369	413	0,89	68,00	66,00	1,03
Phenytoin	54	45	1,20	1,70	1,80	0,94
Procainamide (BID-a)	15	21	0,71	1,80	2,50	0,72
NAPA	15	15	1,00	1,40	1,50	0,93
Procainamide (BID-b)	18	24	0,75	2,00	2,70	0,74
NAPA	12	14	0,86	1,10	1,30	0,85
Procainamide SR	15	25	0,60	1,90	3,00	0,63
NAPA	9	14	0,64	0,60	0,90	0,67
Spironolactone	1583	1447	1,09	145,00	159,00	0,91
Tacrine	28	37	0,76	6,00	8,30	0,72
1-OH tacrine	88	119	0,74	22,00	28,00	0,79

## Anhang D - Daten zu altersabhängigen pharmakokinetischen Unterschieden beim Menschen

Altersabhängige Unterschiede beim Menschen in der Pharmakokinetik verschiedener Pharmaka: Darstellung der Daten aus Ritschel (1988)

Drug	Alter [y]		AM	SD	AM	SD	t1/2 Y/t1/2 E	AM	SD	AM	SD	CI tot Y/CI tot E	Einheit für Clearance
	Y	E	t 1/2 [h]	t1/2 [h]	t1/2 [h]	t1/2 [h]		CI tot	CI tot	CI tot	CI tot		
Acetaminophen	22-27	73-91	1,8	0,12	2,17	0,15	0,829	477	36	379	35	1,259	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
	20-40	> 65	1,75	0,41	2,17	0,49	0,806	0,34	0,09	0,25	0,08	1,360	l/kg/h
Acetanilide	23	81	1,57	0,4	1,75	0,45	0,897	0,35	0,14	0,33	0,13	1,061	l/kg/h
Amikacin	29	75,6	1,8	0,37	3,55	1,02	0,507	0,079	0,01	0,079	0,027	1,000	ml/kg/h
Aminopyrine	20-34	72-88	3,5	0,5	8,3	1,45	0,422						
Amitriptyline cont'd	21-23	62-81	16	16,1	21,7	2,9	0,737	12,5	2,8	10,8	2,1	1,157	ml/min/kg
Ampicillin	22-46	67-86	1,68	0,54	6,7	5,85	0,251	0,18	0,03	0,08	0,06	2,250	l/kg/h
		73,8			1,95	0,49				205	28		ml/min
Antipyrine	20-50	70-100	12	3,5	17,4	6,8	0,690						
	20-29	76-85	11,8	2,9	16,7	4,9	0,707	41,8	9,7	24,1	7,2	1,734	ml/min
Aspirin cont'd	25,5	67,1											
Azapropazone	26	85	18	5	31	15	0,581	0,551	0,15	0,292	0,11	1,887	l/h
Aztreonam	18-35	65-75			2,06	0,06				0,94	0,07		ml/min/kg
Carbenicillin	21-34	55-79	1	0,02	1,4	0,02	0,714	118,5	16,3	75,7	16,8	1,565	ml/min
Cefmenoxime	22-28	75-90	1,34	0,12	2,74	0,26	0,489	11,2	0,5	6,85	1,02	1,635	l/h
Ceftazidime	24-32	63-83	1,75	0,14	2,9	0,5	0,603	123	11	79	17	1,557	ml/min
Ceftriaxone	18-49	75-92	7,3	1,6	14,2	2,9	0,514	0,238	0,055	0,139	0,036	1,712	ml/min/kg
Cephalothin	30,3	83,5						0,0067	0,001	0,0036	0,0015	1,861	ml/kg/min
Chlordiazepoxide	26,2	53,7	11,1	2,7	23,8	11,6	0,466	18,1	7,1	15,3	4,4	1,183	ml/min
Chlorpropamide	25	56	38	10	99	50	0,384	0,21	0,06	0,14	0,03	1,500	l/h
Chlorthalidone	25-31	72-75	64,8	11,2				92,8	40,5				ml/min
		73-93			110	10							
Cilastatin		66-75			1,26	0,39				119	19,9		ml/h/kg
		68-83			2,1	2,14				138,9	81,6		ml/min/kg
Delorazepam	20-58	55-79	186,9	26,4	321,4	50,4	0,582						
Desmethyldiazepam	29-34	65-85	51	6,2	151	60	0,338	11,3	3,1	4,3	1,5	2,628	ml/min

Digoxin	20-33	73-81						83	17	53	9	1,566	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Digoxin p.o.	34-67	72-91	36,8	4,5	69,6	13,1	0,529						
Digoxin i.v.	34-67	72-91	38,2	3,5	68,8	12,3	0,555						
Doxazosin	23-39		10	1									
		71,4			12	5				139,8	92,3		ml/min
Doxycycline	20-28	60-80	11,9	0,5	17,7	6,18	0,672	0,043	0,015	0,031	0,026	1,387	l/kg/h
	19-29		13,2	1,1									
		65-90			15,1	8,8							
Enalapril	25	69						14,65	3,6	10,79	2,72	1,358	l/h/F
	22-31	65-78						28	10,5	13,7	4,7	2,044	Cl/F (l/h)
Enalaprilat	25	69	38,5	10,7	38,5	8,6	1,000	6,1	1,2	4,46	0,88	1,368	l/h
Enprofylline	23-37	65-81	1,73	0,22	2,44	0,52	0,709	21,2	4,1	10,8	2,5	1,963	l/h
Erythromycin	28,2	63,8	3,09	0,98	2,6	0,51	1,188	245,8	59,7	302,5	77,6	0,813	ml/min
Etomidate	40,1	70,2	3,67	1,51	6,37	3,26	0,576	22,28	5,2	15,11	4,8	1,475	ml/min/kg
Fenofibrate	20-40	77-87	20,8	5,9	36,3	13,2	0,573	1,09	0,44	1,36	0,76	0,801	l/h
Furosemide		70-93			3	1,45				73	27		ml/min
	27	64	1,17	0,35	1,7	0,55	0,688	170	19	129	11	1,318	ml/min
Gentamicin	47,6	76	2,63	0,9	5,8	4,13	0,453	79	27	36,9	16,34	2,141	ml/min
Hydrochlorothiazide	41,3	65											
Ibuprofen	22-35	65-78	0,273	0,012	0,324	0,013	0,843	41,9	2,07	46,8	2,4	0,895	ml/h/kg
Imipenem		66-75								175	40		ml/h/kg
		68-83			1,6	0,72				159,2	48,4		ml/min/kg
Kanamycin	20-50		1,8	0,45									
		70-90			4,7	1,65							
Ketoprofen		81,2			8,5	7,5							
Levodopa	22-34	71-86	1,2	0,3	1,1	0,19	1,091						
Levopromazine	45	65	23,2	5,21	42,5	27,6	0,546						
Lidocaine	27	80	1,54	0,18	2,07	0,14	0,744	5,3	1,5	5	1,2	1,060	ml/min/kg
	48	75	3,32	1,41	4,1	2,08	0,810	11,17	3,2	8,1	3,25	1,379	ml/min/kg
	22-26	61-71	1,3	0,16	2,3	1,07	0,565	7,6	1,59	8,12	1,92	0,936	ml/min/kg
Loprazolam	23-39	67-83	11,22	1,97	19,77	6,58	0,568						
Lorazepam	19-50	52-79	32,4	9,5	25,8	12,4	1,256	150,6	31,6	160,4	134,1	0,939	ml/min
Methotrexate	20-69	> 70	2,6	0,5	3,3	0,83	0,788						
Metoprolol	18-25	63-74	4,1	0,4	3,3	0,4	1,242						

		61-88			3,5	1,97							
Metronidazole	21,33	75,95	8,25	3,79	10,66	4,77	0,774						
Mexiletine	23-30	50-77	11,4	1,78	10,48	3,06	1,088						
Mezlocillin	22-29	65-86	1,21	0,18	1,13	0,18	1,071	0,283	0,095	0,175	0,073	1,617	l/min/1,73 m <sup>2</sup>
Midazolam	20-40	> 60						0,45	0,11	0,43	0,16	1,047	l/h/kg
	20-32	67-79	1,73	0,37	5,6	4,8	0,309	11,5	3,9	5,6	3,1	2,054	ml/min/kg
Morphine	23-50	50-75	0,89	0,31	0,77	0,2	1,156						
	24-28	60-69						2,02	0,3	1,66	0,46	1,217	l/h/kg
		49-76			3,4	1,9				9,2	4,2		ml/min/kg
Nalidixic Acid	21-36	64-89	2,7	0,7	11,5	2,8	0,235	8,3	1,8	2,9	0,6	2,862	l/h
Naproxen	22-39	66-81						0,42	0,06	0,32	0,08	1,313	l/h
	53,9	84,2						0,63	0,29	0,32	0,15	1,969	l/h
Netilmicin	48-58		2,3	0,7				64	14				ml/min
		61-83			5	2,6				54	27		ml/min
		55-85			10,3	4				21	6		ml/min
Nitrazepam	21-38	66-89						4,1	2	4,7	1,5	0,872	l/h
Nizatidine	25-48	66-79	1,6	0,3	1,9	0,3	0,842	40,3	12,7	32	5,8	1,259	l/h
Oxazepam	25	54	7,1	1,2	6,4	0,4	1,109	113,5	11,6	136	17,5	0,835	ml/min
	23-44	64-67	7,6	0,5	12,5	1	0,608	1,67	0,22	1,05	0,15	1,590	ml/min/kg
Oxprenolol	18-24	64-74	1,7	0,3	1,4	0,1	1,214						
	23	77											
Pentazocine	22-48	60-90	2,51	0,7	4,4	1,87	0,570	22,14	4,11	11,68	3,59	1,896	ml/min/kg
Pentopril	22-26	70-75	0,83	0,31	0,95	0,44	0,874	66,3	12,7	57,7	16,9	1,149	l/h
Phenylbutazone	20-50	70-100	81,2	9,4	104,6	49,7	0,776						
	22-27	73-91	110	13	87	11	1,264						
Phenytoin p.o.	20-43	67-95						26	3,7	42	5,6	0,619	ml/kg/h
Phenytoin i.v.	20-38	65-86						44	3,8	67	8,7	0,657	ml/kg/h
	28,3	83,5	10,6	3,5	11,8	3,6	0,898	48,4	16	50,5	36,9	0,958	ml/min
Pindolol	18-25	60-72	3,1	0,6	3,7	0,8	0,838						
Prazosin	22-32	66-78	123	19,4	194	36	0,634	3,94	0,73	3,53	1	1,116	ml/min/kg
Propicillin	20-30	60-80	0,57	0,03	0,66	0,02	0,864	0,53	0,04	0,28	0,03	1,893	l/kg/h
Protriptyline	43	73,8	131,1	50	78,4	10,9	1,672	0,13	0,02	0,21	0,03	0,619	l/h
Quinidine	23-34	60-69	7,3	0,71	9,7	0,86	0,753	4,04	0,3	2,64	0,23	1,530	ml/min/kg
Ranitidine cont'd	18-35	66-75	2,4	0,3	3,2	0,6	0,750						

Salicylate	25,5	67,1											
Sulbenicillin	21-34	55-79	0,97	0,28	1,27	0,38	0,764	103	84,5	86	2,8	1,198	ml/min
Sulfamethizole	22-27	73-91	1,75	0,08	3	0,22	0,583	167	17	90	11	1,856	ml/min/1,73 m <sup>2</sup>
Sulfamethoxazole	29,3	78,6	11,5	2,3	9,8	1,4	1,173	15	5	18	5	0,833	ml/h/kg
Tetrazepam	29	78	21	6	34	8	0,618	4,46	1,14	3,87	0,88	1,152	ml/min/kg
Theophylline		60-72			7,68	1,55				35,7	5,76		ml/kg/h
	23,1	76,2	8,51	2	9,81	4,1	0,867	34,9	12	29,4	9,99	1,187	ml/min
	22-28	65-71						41,61	17,32	36,84	11,5	1,129	ml/h/kg
	30	66	7,3	1,5	10,3	2,9	0,709	0,033	0,008	0,024	0,008	1,375	ml/h/kg
	55	66	6,7	0,6	9	0,7	0,744	57,6	6	43,6	3,7	1,321	ml/h/kg
	26-51	60-81	8,14	1,23	6,98	1,38	1,166	32,97	8,54	44,39	6,78	0,743	ml/h/kg
Thioridazine	26,5	65,6	11,23	0,7	21,6	6,3	0,520						
Tobramycin	20-39	60-79	2,3	0,56	2,4	0,48	0,958	1,34	0,48	1,25	0,36	1,072	ml/min/kg
Tolbutamide	15-45	70-96	6,4	0,45	10,4	2,41	0,615	18,9	3,2	9,3	1,6	2,032	ml/min
Triamterene	41,3	65											
Trimethoprim	29,3	78,6	10,5	1,7	10,8	2,7	0,972	107	17	87	24	1,230	ml/h/kg
Valproic Acid	22-25	66-72						6,7	0,9	6,6	0,5	1,015	ml/h/kg
	22-25	66-72						7,4	1	7,3	0,7	1,014	ml/h/kg
Verapamil	23-36	61-74	3,8	1,1	7,4	3,3	0,514	15,5	4,5	10,5	3,4	1,476	ml/min/kg
Warfarin	27-37	62-89	37	2,1	44	3,9	0,841	3,8	0,55	3,26	0,49	1,166	ml/kg/h
						n	73				n	68	
						<b>AM</b>	<b>0,76</b>				<b>AM</b>	<b>1,38</b>	
						<b>GM</b>	<b>0,71</b>				<b>GM</b>	<b>1,30</b>	

AM: arithmetischer Mittelwert, SD: Standardabweichung, GM: geometrischer Mittelwert