

**Ausgabe: Juli 2017**

Stand: Mai 2017

## **Dieselmotoremissionen (DME)<sup>1</sup>**

### **Zusammenfassung**

**Abgeleiteter Wert für nicht krebserzeugende Wirkung (AGW\*): 50 µg EC/m<sup>3</sup> A**

<sup>1</sup> *Bezug Messparameter elementarer Kohlenstoff (EC). Die vorliegende Ableitung basiert auf Daten zu Dieselmotoremissionen aus früher verwendeten Dieselmotoren ohne besondere technologische Maßnahmen bei der Abgasreinigung.*

Aufgrund neuer Dieselmotortechnologien ist es in den letzten Jahren zu einer erheblichen Verminderung der Emissionen gekommen. Quantitativ liegt ein deutlicher Unterschied bei der Emission der einzelnen Schadstoffe für die unterschiedlichen DME vor (Khalek et al. 2011). Qualitative Unterschiede zwischen alten und neuen DME sind auf Basis der derzeitigen Daten, bezogen auf den Rußkern (elementarer Kohlenstoff, Form und Art der Verbindung), bisher nicht zu belegen. Von dieser offenen Frage wird jedoch kein Einfluss auf den AGW erwartet, da die Expositionen mit der neuen Technologie unterhalb des vorgeschlagenen Wertes liegen. Chronische Inhalationsstudien an Ratten mit DMEs neuer Dieselmotortechnologie (Mauderly 2010; HEI, 2015b) in niedrigen Expositionsbereichen (höchste Konzentration etwa 10 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>) lieferten keine Hinweise auf eine pulmonale Kanzerogenität.

In der TRGS 906 „Verzeichnis krebserzeugender Tätigkeiten und Verfahren nach § 3 Abs. 2 Nr. 3 GefStoffV“ sind „Tätigkeiten und Verfahren, bei denen Beschäftigte arbeiten, in denen Dieselmotoremissionen freigesetzt werden“ genannt.

Die Entscheidung zur Grenzwertableitung basiert auf folgenden Erwägungen:

#### **1.) Vorherrschendes Wirkprinzip als Grundlage für die Entscheidung, ob ein AGW oder eine ERB abzuleiten ist**

Wesentliches Entscheidungskriterium ist die Frage, ob die Genotoxizität als Wirkprinzip im Vordergrund steht (und eine ERB abzuleiten wäre) oder ob alternativ das Wirkprinzip eine Wirkschwelle begründen lässt und daher ein AGW abgeleitet werden kann.

Bei Dieselmotoremissionen (DME) handelt es sich nicht um einen chemisch eindeutig definierten Stoff, sondern um ein Stoffgemisch, das beim Betrieb von Fahrzeugen oder Maschinen mit Dieselmotoren entsteht. Den auf Filtern abscheidbaren Anteil von DME bezeichnet man z.B. als Dieselrußpartikel.

Dieselerußpartikel bestehen aus unlöslichen Kernen elementaren Kohlenstoffs (*elemental carbon* = EC) und daran adsorbierten, mehr oder weniger gut bio-löslichen, weiteren Stoffen wie z.B. auch kanzerogene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK = PAH), z.B. Benzo[a]pyren (BaP) und Nitro-PAK. Darüber hinaus enthalten Dieselmotoremissionen auch gesundheitlich relevante gasförmige Stoffe, wie z.B. Stickoxide.

Für die Frage der Genotoxizität relevant sind die an den Rußkern angelagerten PAK und NitroPAK. Zusammenfassend ergibt sich aus den Daten, dass diesen im Dieseleruß in äußerst geringen Mengen vorkommenden organischen Kanzerogenen im Kontext der konkreten Grenzwertableitung keine quantitativ relevante Bedeutung hinsichtlich des kanzerogenen Risikos zugeordnet werden kann, so dass sich nicht die Notwendigkeit einer ERB-Ableitung ergibt.

Als vorherrschendes Wirkprinzip für die bei der Ratte nachgewiesenen Lungentumoren ergibt sich aus der Datenlage der Partikeleffekt, eine GBS-artige Wirkung. Der kritische Effekt ist eine partikelbedingte chronifizierte Entzündung in der Lunge. Bei Vermeidung dieser chronifizierten Entzündung wird angenommen, dass kein zusätzliches Krebsrisiko durch Dieseleruß gegeben ist.

Für dieses vorherrschende Wirkprinzip der Lungentumorentstehung wird eine Schwellenwirkung (chronische partikelbedingte Entzündung) als am wahrscheinlichsten erachtet und ein AGW\* für Dieseleruß, als EC, abgeleitet. Bezüglich der gleichzeitigen Exposition gegenüber anderen Stoffen wie Stickoxiden gelten gesonderte Luftgrenzwerte, die einzuhalten sind.

## **2.) AGW-Ableitung**

Der AGW-Wert basiert auf der chronischen partikelbedingten Entzündung als Ausgangspunkt eines Tumorgeschehens wie es in tierexperimentellen Studien an Ratten beobachtet wurde. Die Befunde aus den Studien am Menschen mit akuter Exposition gegenüber Dieselmotorabgasen werden insbesondere deshalb nicht zur Grenzwertableitung herangezogen, da hier erhöhte Entzündungsparameter nicht einer Wirkung von in der Lunge akkumulierten Partikeln sondern in erster Linie den Stickoxiden anzulasten sind. Die vorliegende Ableitung bezieht sich primär auf die durch die Dieselerußpartikel (als EC) verursachte chronische Entzündung als wesentlicher Ausgangspunkt für die Tumorentstehung, zu der die Stickoxide nicht nachweislich beitragen.

Die Diskussion der Stärken und Schwächen der epidemiologischen Studien wurde und wird sehr kontrovers geführt und aus den jeweiligen Studien und Auswertungen ergeben sich erhebliche Unterschiede in der Beurteilung der Unsicherheiten und in den Risikoabschätzungen. Nach aktuellem Kenntnisstand des UAIll laufen derzeit keine weiteren epidemiologischen Studien, aus denen besser abgesicherte quantitative Risikoabschätzungen zu erwarten wären. Daten, die auf den verfügbaren epidemiologischen Studien beruhen, werden für eine quantitative Risikobewertung als nicht hinreichend belastbar erachtet.

Die quantitative Ableitung eines Wertes aus experimentellen Human- und epidemiologischen Studien ist aus den dargelegten Gründen nicht möglich. Daher werden Daten aus Tierversuchen für die Grenzwertableitung herangezogen. Bezüglich des Endpunktes chronische partikelbedingte inflammatorische Wirkung wird aus der Studie von Mauderly et al. (1987) an Ratten ein AGW von 50 µg EC/m<sup>3</sup> abgeleitet.

Der Rußkern wird als ursächlich für die chronische Wirkung von Dieselmotoremissionen angesehen, daher basiert die Ableitung auf der Messgröße elementarer Kohlenstoff („EC“) und EC ist die Bezugs- und Messgröße. Die chronische Wirkung von DME wird qualitativ auf EC zurückgeführt.

Der AGW kann aber dennoch nicht „AGW für EC“ genannt werden, da die dem AGW zugrundeliegenden Daten ausschließlich aus Versuchen mit DME stammen. In der Praxis liegt bei Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen neben den Dieselrußpartikeln immer eine gleichzeitige Exposition gegenüber anderen Stoffen wie Stickoxiden vor, für die gesonderte Luftgrenzwerte gelten und einzuhalten sind.

### **3.) Plausibilitätsbetrachtung**

Eine ERB-Ableitung auf Basis Tierversuch durch Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen bei nichtlinearem Verlauf („Knickfunktion“) der Dosis-Wirkungsbeziehung würde aktuell die Relevanz des hier abgeleiteten AGW\* nicht beeinflussen. Die mit dieser Methode abgeleitete Akzeptanzkonzentration für das Akzeptanzrisiko 4:100.000 liegt um den Faktor 2,5 niedriger als der AGW\*.

### **4.) Ausblick:**

Das *Scientific Committee on Occupational Exposure Limit* hat im Dezember 2016 eine Position zu Dieselmotoremissionen (DEEE) veröffentlicht (SCOEL 2016). Es wird dort zwischen „*Traditional Diesel Engine Exhaust Emissions*“ und „*New technology Diesel Engine Exhaust Emissions*“ unterschieden. Ein Grenzwert wurde nicht abgeleitet. Eine vertiefte Analyse der Daten ist angekündigt.

## **Inhalt:**

- 1. Einleitung**
- 2. Vorherrschendes Wirkprinzip**
  - 2.1 Messgröße elementarer Kohlenstoff**
- 3. Erfahrungen beim Menschen**
  - 3.1 Akut inflammatorische Wirkung**
  - 3.2 Kanzerogenität**
- 4. Tierexperimentelle Daten**
  - 4.1 Kanzerogenität**
  - 4.2 Nichtkanzerogene Effekte**
- 5. Schlussfolgerung**
- 6. Zitierte und weiterführende Literatur**

## **Anhang**

- A1 Diskussion des vorherrschenden Wirkprinzips
- A2 Erfahrungen beim Menschen
  - A2.1 Akut inflammatorische Wirkung
  - A2.2 Epidemiologische Studien zum Lungenkrebsrisiko nach beruflicher Exposition
  - A2.3 Expositionen
    - A2.3.1 Schwerlösliche Partikel
    - A2.3.2 Bekannte krebserzeugende Inhaltstoffe
- A3 Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen
  - A3.1 Lungentumorhäufigkeiten in Inhalationsversuchen
  - A3.2 In der Literatur veröffentlichte quantitative Risikoabschätzungen
- A4 Grenzwerte und Bewertungen anderer Organisationen
- A5 Plausibilitätsbetrachtung - Ableitung einer Expositions-Risikobeziehung (ERB)

## 1. Einleitung

Bei Dieselmotoremissionen (DME) handelt es sich nicht um einen chemisch eindeutig definierten Stoff, sondern um ein Stoffgemisch, das beim Betrieb von Fahrzeugen oder Maschinen mit Dieselmotoren entsteht. Die Zusammensetzung ist abhängig von der Art des Dieselmotors, von der Betriebsweise und der eingesetzten Kraftstoffart und –qualität. Den auf Filtern abscheidbaren Anteil von DME bezeichnet man als Dieselrußpartikel, Dieselgesamtpartikel, Dieselpartikel oder als Dieselruß. Dieselrußpartikel bestehen aus unlöslichen Kernen aus elementarem Kohlenstoff (*elemental carbon* = EC) und daran adsorbierten, mehr oder weniger gut bio-löslichen, weiteren Stoffen. Bei Messungen des TC (*total carbon*) wird der gesamte Kohlenstoff, einschließlich des organisch gebundenen, erfasst. An den Rußkern sind Stoffe angelagert, die biolöslich sein können, so auch kanzerogene polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK = PAH), z.B. Benzo[a]pyren (BaP). Die insgesamt zu möglichen Gesundheitsgefahren vorliegenden Studien zu Dieselmotoremissionen (DME) sind zahlreich und es existieren auch ausführliche Übersichtsarbeiten und Bewertungen hinsichtlich der Kanzerogenität.

Es wurden verschiedene toxikologische Endpunkte, die für eine Grenzwertableitung relevant sein könnten, geprüft (Übersicht in DFG 2008; Hesterberg et al., 2009). Es werden bei den nichtkanzerogenen Effekten in dieser Begründung nur diejenigen Daten beschrieben, die zu entsprechend empfindlichen Endpunkten gehören und damit gegebenenfalls als relevant für eine Grenzwertsetzung erachtet wurden.

In den Abschnitten 2-5 werden die für die AGW-Ableitung relevanten Informationen knapp dargestellt; eine ausführlichere Dokumentation der komplexen Datenlage ist in den Anhängen A1 – A5 zu finden.

## 2. Vorherrschendes Wirkprinzip

Der Rußkern wird als ursächlich für die Kanzerogenität von Dieselmotoremissionen angesehen. Eine ausführliche Diskussion zum vorherrschenden Wirkprinzip findet sich im Anhang. Die Emissionen an EC sind bei Dieselmotoren neuester Technologie deutlich geringer als bei Dieselmotoren älterer Technologie.. Auf Basis der derzeitigen Daten zeigen sich keine Hinweise auf qualitative Unterschiede (wie Form und Art der Verbindung des Kohlenstoffes) in Bezug auf die Emissionen an elementarem Kohlenstoff (EC, Rußkern) (Khalek et al., 2011).

Es wird davon ausgegangen, dass die durch den Rußkern verursachte chronische Entzündung der Vorläufereffekt der inhalativen Kanzerogenität bei Ratten ist. Stickoxide sind zwar ebenfalls als Reizgase zu betrachten, es liegen allerdings bisher keine klaren Hinweise vor, dass eine durch Stickoxide verursachte chronische Exposition und Entzündung als Folge der Exposition zu Lungentumoren führt.

Die Befunde zur inhalativen Kanzerogenität bei Ratten werden als relevant für den Menschen erachtet. Bei granulären biobeständigen Partikeln ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität (GBS) in der Rattenlunge (vgl. Bewertung GBS) wird von einem entzündungsvermittelten -also sekundären - Wirkprinzip bei der krebserzeugenden Wirkung ausgegangen. Bei DME liegt der kanzerogenen Wirkung im Wesentlichen das ultrafeine Rußkernpartikel zugrunde, so dass Partikeleffekte vom Wirkprinzip her eine wichtige Rolle spielen. Prinzipiell bestehen Unsicherheiten aufgrund der Komplexität der Partikelbeschaffenheit. Extrakte von Dieselruß zeigen in vitro eine genotoxische Wirkung. Der Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung kann davon abhängig sein, ob die an Dieselrußpartikeln anhaftenden Anteile an polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) im niedrigen Dosisbereich eine quantitative Relevanz für die krebserregende Wirkung haben. Die PAK-Anteile im Dieselruß wurden mit Hilfe von Benzo[a]pyren (BaP) als Leitsubstanz quantitativ abgeschätzt. BaP dient als Leitkomponente in bestimmten PAK-Gemischen. In der ERB-Begründung von BaP ist angegeben, dass die auf Basis des BaP-Gehalts vorgenommene Risikoquantifizierung nur für PAK-Gemische einer bestimmten Zusammensetzung (PAK-Profil bei Kokereiemissionen) gilt. Das Akzeptanzrisiko von 4:100.000 liegt für Benzo[a]pyren gemäß dieser ERB nach linearer Extrapolation bei 7 ng/m<sup>3</sup>. Bezogen auf 1 mg Dieselruß betrug der Anteil von BaP im Mittel 3,9 ng mit einer Standardabweichung von 1,7 ng (Aggregat Volkswagen 1,6 l Hubraum 40 kW) (Heinrich et al., 1995). Ähnliche BaP-Gehalte in Dieselruß finden sich im Standardreferenzmaterial SRM1650b mit 1,17; 1,8 und 2 mg BaP/kg DPM (Aggregat "representative of heavy-duty diesel engine particulate emissions") (NIST 2006; Oukebdane et al., 2010) und bei Dieselruß aus einem Dieselgenerator (80 kW) mit 4,06 µg BaP/g DPM (Liang et al., 2005). Eine andere Quelle gibt 1,03 µg BaP/g DPM an (Aggregat Oldsmobile Dieselmotor, Hubraum 5,7 l) (Bevan und Ruggio 1991).

Unter der Voraussetzung, dass Dieselruß zu 50% aus elementarem Kohlenstoff besteht, kann abgeleitet werden, dass 100 µg DPM bzw. 50 µg (/m<sup>3</sup>) EC im geometrischen Mittel 0,23 ng (/m<sup>3</sup>) BaP (Median 0,29; arithm. Mittel 0,27 ng/m<sup>3</sup>) enthalten. Vergleicht man die BaP-Gehalte bei einem Wert von 50 µg EC/m<sup>3</sup> aus DME mit der Akzeptanzrisikokonzentration von 7 ng/m<sup>3</sup> für das Akzeptanzrisiko 4:100.000 aus der ERB zu BaP, so liegen die BaP-Gehalte im Mittel um einen Faktor von etwa 25-30 darunter.

Aus einer älteren Studie (Tong und Karasek 1984) können ebenfalls BaP-Anteile in DPM und EC abgeleitet werden. In dieser Studie wurden die BaP-Gehalte in Dieselruß aus Dichlormethan-Extraktionen bestimmt. Es ergaben sich im geometrischen Mittel 315 ng BaP/mg Extrakt (Volkswagen PKW) (Einzelwerte 208, 270, 558). Im Mittel konnten unter diesen Bedingungen 12,6% der Dieselgesamtpartikelmasse extrahiert werden. Umgerechnet ergibt sich damit ein Gehalt von 39 ng BaP/mg DPM oder 4 ng BaP/50 µg EC. Dies ist um etwa einen Faktor 15 höher als die BaP-Gehalte aus den oben beschriebenen neueren Studien und ein Wert, der nur noch um etwa den Faktor 2 unter dem Akzeptanzrisiko 4:100.000 liegt.

Damit kann den am Dieselruß adsorbierten PAK und bezogen auf das Akzeptanzrisiko für BaP insgesamt keine quantitativ relevante Bedeutung hinsichtlich der krebserregenden Wirkung bei einem AGW\* von 50 µg EC/m<sup>3</sup> zugeordnet werden.

Folgende Unsicherheiten wurden bei dieser Abschätzung identifiziert:

1. Es ist unklar, inwieweit das PAK/BaP-Profil aus Kokereiemissionen, aus der die BaP-ERB abgeleitet wurde, auf Dieselruß übertragen werden kann.

2. Es kann ein Synergismus zwischen Rußpartikeln und adsorbierten PAK bestehen.

3. Die Relevanz von kanzerogenen Nitro-PAKs konnte nicht quantitativ berücksichtigt werden, da keine ERBen vorliegen. Allerdings ist der Nitro-PAK-Gesamtgehalt in DPM im Vergleich zur Summe der PAK regelhaft deutlich geringer (Tabelle 1). 1-Nitropyren hat einen vergleichsweise hohen Anteil am Nitro-PAK-Gesamtgehalt in Dieselmotoremissionen alter Technologien und gilt allgemein als Markersubstanz für Dieselabgase wengleich auch substantielle Unterschiede der Nitro-PAK-Profile berichtet worden sind (WHO, 2003).

**Tabelle 1 Vergleich der Gehalte von Benzo(a)pyren und 1-Nitropyren (1-NP) in Dieselmotoremissionen**

B(a)P	1-NP	Bemerkung	Quelle
4 ng/mg DPM	19 ng/mg DPM	VW 1,6 l, 40 kW	Heinrich et al. (1995)
1435 ng/hp-h	82 ng/hp-h	Cummins N14 No catalyst	WHO (2003)
1614 ng/hp-h	83 ng/hp-h	DDC 50 No catalyst	
226 ng/hp-h	76 ng/hp-h	DDC 50 Catalyst	
723 ng/hp-h	210 ng/hp-h	Cummins B5,9 No catalyst	
241 ng/hp-h	2171 ng/hp-h	Cummins B5,9 Catalyst	
low: 43 pg/l high: 102 pg/l	low: 16 pg/L high: 46 pg/l	VW 1,6 l, 40 kW, 1994	Stinn et al. (2005)
1,2 µg/g (Σ PAKs 226 µg/g)	18,2 µg/g (Σ Nitro-PAKs 24 µg/g)	SRM1650b, 1985, "representative of heavy-duty diesel	NIST (2006)

1,9 µg/g (Σ PAKs 225 µg/g)	16 µg/g (Σ Nitro-PAKs 24 µg/g)	engine particulate emissions <sup>a</sup>	Oukebdane et al. (2010)
0,0797 ± 0,0378 mg (bhp*h) <sup>-1</sup>	0,0550 ± 0,0154 mg (bhp*h) <sup>-1</sup>	2004 Engine	Liu et al. (2010)
0,00613 ± 0,00469 mg (bhp*h) <sup>-1</sup>	<0,00025 ± 0,00 mg (bhp*h) <sup>-1</sup>	2007 Engine	
<0,0003 mg/bhp-h	0,0006318 mg/bhp-h	2000-Technology Engine	Khalek et al. (2011, 2015)
<0,0000001 mg/bhp-h	0,00001970 ±0,00002430 mg/bhp-h	2007 Engines	
(PAKs 325,0 ± 106,1 mg/h (average ± SD))	(Nitro-PAKs 0,3 ± 0,0 mg/h (average ± SD))	2004 Engines	Khalek et al. (2011, 2015)
(PAKs 69,7 ± 23,55 mg/h (average ± SD))	(Nitro-PAKs 0,1 ± 0,0 mg/h (average ± SD))	2007 Engines	

Abk.: hp, horsepower; bhp, brake horsepower.

Im Standardreferenzmaterial SRM1650b liegt der Nitro-PAK-Anteil bei etwa 10% des Gesamtgehaltes an PAK (Oukebdane et al. 2010). Unter der Annahme einer ähnlichen kanzerogenen Wirkstärke von PAK und Nitro-PAK wäre die Relevanz damit eher gering. 1-Nitropyren hatte in Aggregaten alter Technologie einen vergleichsweise hohen Anteil am Nitro-PAK-Gesamtgehalt in Dieselmotoremissionen. In Bezug auf eine vergleichende Abschätzung der kanzerogenen Wirkstärke kann orientierend die Arbeit von el-Bayoumy et al. (1995) herangezogen werden. Dort wurden B(a)P und 1-Nitropyren vergleichend geprüft. Die Applikation (50 µmol/Ratte) erfolgte per Schlundsonde einmal pro Woche über 8 Wochen. Bei Vergleich der Inzidenzen aller Mammatumoren war B(a)P etwa viermal wirkstärker als 1-Nitropyren, bei Vergleich nur der malignen Mammatumoren zwanzigmal. Es liegt eine Reihe weiterer, meist älterer Studien vor, die Hinweise auf einen Vergleich der kanzerogenen Wirkstärke von PAK und Nitro-PAK liefern (WHO 2003). Die meisten dieser Studien sind bezüglich ihres Designs wie zum Beispiel geringer Tierzahl, nur Untersuchung einer Dosis, oder kurzer Expositionszeit limitiert. Während nitrierte Benzo(a)pyrene weniger kanzerogen als das B(a)P selbst erschienen, gibt es Hinweise, dass dieses bei den mono- und dinitrierten Pyrenen im Vergleich zur Muttersubstanz Pyren umgekehrt der Fall ist. Ähnlich scheinen 3-Nitroperylen und 6-Nitrochrysen eine höhere kanzerogene Wirkung verglichen mit Perylen und Chrysen zu besitzen (WHO 2003). Insgesamt scheint es nicht so zu sein, dass den Nitro-PAK in Dieselmotoremissionen eine generell höhere Bedeutung zugeordnet werden muss als den PAK.

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten kann man abschätzen, dass das zusätzliche Risiko durch am Rußkern adsorbierte PAK und Nitro-PAK im Bereich unterhalb des Akzeptanzrisikos von 4:100.000 liegt.



Ein quantitativ wesentlicher Beitrag von organischen Kanzerogenen zu der bei dieselrußexponierten Ratten beobachteten Tumorzinzidenz ist damit nicht wahrscheinlich. Auch aus der Epidemiologie ergibt sich kein Hinweis auf einen deutlichen Beitrag der in Dieselmotoremissionen enthaltenen organischen Komponenten.

Insgesamt wird die Grenzwertableitung daher in Bezug auf das vorherrschende Wirkprinzip auf einen reinen Partikeleffekt, eine GBS-artige Wirkung abgestellt. Damit wird die Volumenbelastung der alveolären Makrophagen mit Partikelagglomeraten in Bezug auf die AGW-Ableitung als entscheidender Parameter angesehen. Bei geringer Volumenbelastung wird der kritische Effekt, eine relevante chronifizierte Entzündung, in der Lunge vermieden. Bei Vermeidung einer relevanten chronifizierten Entzündung wird angenommen, dass kein zusätzliches Krebsrisiko besteht. Daher wird ein schwellenartiges Wirkprinzip der Kanzerogenese als am wahrscheinlichsten erachtet und ein AGW\* vorgeschlagen.

### **Messgröße elementarer Kohlenstoff (EC)**

Gemäß dem derzeitigen Kenntnisstand zum dominierenden Wirkprinzip ist es sinnvoll, als Expositionsmaß die Massenkonzentration des Kohlenstoffkerns (EC) zu verwenden. Nach Tabelle 3-2 auf S. 31 bei UBA (1999) konnte bei den zur Zeit der Inhalationsversuche gebräuchlichen Dieselmotoren der Anteil von EC an der Gesamtpartikelmasse ungefähr von 30 bis zu 80 % variieren. Bei UBA (1999) wurde für die Risikobewertung aus den Inhalationsversuchen ein Anteil von 70 % EC angesetzt. Nicht in allen Publikationen zu den Inhalationsversuchen ist der EC-Anteil der Partikel angegeben, aber bei Mauderly et al (1987) heißt es z. B. „*The soot particles were approximately 0.25 µm mass median diameter [...] and approximately 12% of the soot mass was composed of solvent-extractable organics*“. Daraus ist auf einen Partikelanteil in dieser Studie von 88 % zu schließen. Abzüglich eines mittleren Anteils von 27% partikulärer Sulfate sowie Asche gemäß Hesterberg et al. (2011) ergibt sich daraus für EC ein Anteil von 61%. In Heinrich et al. (1995, S. 550) ist dokumentiert: „*Not only diesel soot containing 40% extractable organic material (EOM) but also carbon black with only 0.04% EOM and TiO<sub>2</sub> completely devoid of any EOM caused similar lung tumor rates*“; also findet sich ebenfalls ein EC-Anteil von 60 %. Diese Abschätzung stimmt mit MSHA (2001, 2006) als auch mit Mattenklott et al. (2003) und Hebisch et al. (2003) in etwa überein. Für die vorliegende Ableitung wird – auch weitere Bestandteile des Dieselrußpartikels wie Sulfate berücksichtigend- ein mittlerer Wert von 50 % angenommen.

## **3. Erfahrungen beim Menschen**

Studien, deren Ziel es war, Wirkungen von Umweltfeinstäuben zu beschreiben, wurden im vorliegenden Begründungspapier nicht berücksichtigt. Dies ist dadurch

begründet, dass es sich bei Feinstäuben um eine stofflich komplexe Expositionssituation handelt. DME können in diesen Studien hinsichtlich der aufgetretenen Wirkungen eine Rolle gespielt haben, da sie in Umweltfeinstäuben vorkommen. Es ist allerdings nicht möglich, die aufgetretenen Effekte spezifisch und quantitativ den DME zuzuordnen. Dies betrifft zum Beispiel die Hinweise auf eine Assoziation von Umweltfeinstaubexposition und kardiovaskulären Erkrankungen maßgeblich in empfindlichen Personengruppen (Brook et al., 2010). Weiter liegen Studien vor, die verschiedene subklinische Parameter, die auf kardiovaskuläre Effekte hinweisen, nach akuter Exposition gegen DME untersucht haben (Übersicht in Hesterberg et al., 2009). Diese Studien werden nicht näher betrachtet, da die Relevanz dieser akuten Befunde (wie z. B. EKG-Veränderungen oder Hinweise auf Aktivierung der Blutkoagulation) in Bezug auf kardiovaskuläre Erkrankungen nicht eindeutig bewertet werden kann. Weiter sind die Befunde erst bei höherer Exposition aufgetreten. Damit stellen sie nicht die empfindlichsten Parameter nach akuter Exposition gegen DME dar.

### **3.1 Akut inflammatorische Wirkung**

Bei ca. 100 µg PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> als Dieselmotoremissionsexposition kommt es zu einer entzündlichen Reaktion der Bronchialschleimhaut (detaillierte Beschreibung der Studien im Anhang). Es handelt sich um eine adverse Wirkung, die vermutlich durch die Partikel in Kombination mit Stickoxiden hervorgerufen wird und vermutlich in einer Induktion von oxidativem Stress besteht. Inwieweit körpereigene Abwehrreaktionen im Sinne gesteigerter antioxidativer Mechanismen bei chronischer Einwirkung effektiv sind, ist bislang nicht bekannt. Insofern sind die humanen Kurzzeitstudien hinsichtlich ihrer Aussagekraft limitiert.

Im Rahmen der vorliegenden Ableitung sind partikelbedingte entzündliche Effekte nach chronischer Exposition durch die Studienergebnisse mit wiederholter Exposition qualitativ und vom Wertebereich her auch quantitativ abgedeckt. Die Befunde aus den Studien mit akuter Exposition werden nicht zur Grenzwertableitung herangezogen, da nicht klar ist, welcher Effektanteil auf die Exposition gegenüber Stickoxiden zurückzuführen ist. Die vorliegende Ableitung bezieht sich primär auf die durch die Dieselrußpartikel (als EC) verursachte chronische Entzündung als wesentlicher Ausgangspunkt für die Tumorentstehung, zu der die Stickoxide nicht nachweislich beitragen.

Es muss weiterhin angemerkt werden, dass auch die humanen Kurzzeitstudien erhebliche methodische Mängel aufweisen. Das Gros dieser Studien basiert auf dem Crossover-Design. Jedoch wird in keiner dieser Studien eine Aussage hinsichtlich eines möglichen Carryover-Effektes getroffen. Die Aufgliederung in Sequenzgruppen wird nicht einmal deskriptiv beschrieben, geschweige denn, dass der notwendige Vorschalttest zur Prüfung auf einen etwaigen Carryover-Effekt durchgeführt wurde. Ein solches, methodisch unzureichendes Vorgehen stellt jedoch die Gültigkeit der Resultate einer Crossover-Studie grundsätzlich in Frage (Wellek und Blettner, 2012).

Es zeigen sich in vielen dieser Studien gewisse Effekte hinsichtlich des Anteils von Neutrophilen und Makrophagen an den insgesamt aus dem Sputum gewonnenen Zellen. Auch wenn diese Effekte z.T. die Signifikanzschwelle übersteigen, so bleibt doch die Relevanz dieser Effekte fraglich, insbesondere auch in Anbetracht der Effekte, welche durch die Sputumentnahme selbst erzeugt werden. So fanden sich zum Beispiel bei Nordenhäll et al. (2000) bei 15 Personen mit 300 µg PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> über 1 h nach 6 h im Sputum erhöhte Anteile an Neutrophilen. Nach 24 h war der Anteil der Neutrophilen weiter angestiegen, jedoch wurde kein Unterschied mehr zur Kontrolle beobachtet.

Auch die berichteten Ergebnisse zu den teilweise beobachteten signifikanten Anstiegen einzelner Cytokine erscheinen in Anbetracht der großen Zahl untersuchter Parameter (ECP, GRO-α, GM-CSF, IL-1β, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10, IL-13, IL-18, MPO, M-hist, TNFα, IFNγ) eher als Zufallsbefunde. Keine der beobachteten Erhöhungen erwies sich als konsistent. Oftmals beschränkte sich die Ergebnisdarstellung nur auf einzelne Parameter, so dass vermutet werden muss, dass hinsichtlich der anderen Cytokine kein Effekt beobachtet werden konnte.

Eine Studie von Ädelroth et al. (2006) versucht im Gegensatz zu den anderen Probandenstudien den längerfristigen Effekt der DME-Exposition unter realen Expositionsbedingungen zu untersuchen. Bergleute aus einem schwedischen Bergwerk, in welchem untertägig Eisenerz abgebaut wurde, wurden mit Beschäftigten aus dem "white-collar"-Bereich verglichen. Die Bergleute wurden zwei Mal untersucht: unmittelbar nach einem mindestens 2-wöchigem Urlaub in der Sommerzeit (Miners I) sowie im darauf folgenden November, d.h. nach einer 3-monatigen normalen Arbeitszeit (Miners II). Die Ergebnisse wiesen darauf hin, dass zwar bei den Bergleuten im Vergleich zu den Kontrollen höhere Werte für Neutrophile und Makrophagen (sowohl absolut als auch relativ) im Sputum beobachtet wurden, jedoch wurde in der Bergarbeitergruppe nach der 3-monatigen Arbeitsphase ein Rückgang der Entzündungsparameter beobachtet. Anzumerken ist außerdem, dass mehr als die Hälfte der Bergarbeiter Exraucher waren, während 20 der 21 Kontrollen als Nieraucher eingestuft wurden. Daher lieferte auch diese Studie keine belastbaren Anhaltspunkte für adverse Effekte der Exposition gegenüber DME auf Entzündungsparameter. Detailliertere Angaben zu den einzelnen Studien sind im Anhang enthalten (Abschnitt A2.1).

## 3.2 Kanzerogenität

Eine Arbeitsgruppe der IARC hat 2012 DME als Kanzerogen der Gruppe 1 („*carcinogenic to humans*“) eingestuft. Diese Einstufung basiert neben anderen Studien in einem Schwerpunkt auf der „Diesel Exhaust in Miners Study“ (DEMS; DEM-Studie), welche in den USA gemeinsam von NIOSH und NCI durchgeführt wurde und die auf quantitative Expositionsabschätzungen zurückgreifen kann. Diese Studie umfasst sowohl über Tage als auch unter Tage beschäftigte Bergleute, wobei für letztere von einer um den Faktor 75 höheren Expositionsrate ausgegangen

wurde. Somit erlaubt die Konzeption der DEMS im Vergleich zu vielen anderen Studien die Abklärung einer Expositions-Risiko-Beziehung (ERB). Neben der DEMS wurden auch weitere Kohortenstudien bzw. in Berufskohorten eingebettete Fall-Kontroll-Studien, vornehmlich bei Berufskraftfahrern im Fernverkehr in die IARC-Bewertung einbezogen.

Es folgte eine Vielzahl von Reaktionen auf die DEM-Studie (z.B. Boffetta, 2012; Hesterberg et al., 2012; McClellan, 2012; Möhner et al., 2012; Morfeld, 2012; Tse und Lu, 2012, Crump et al. 2015, Crump et al. 2016, Neophytou et al. 2016, Möhner & Wendt 2017, Möhner 2017a, Neophytou et al. 2017) sowie auch auf die Neubewertung der IARC-Arbeitsgruppe (Pallapies et al., 2013).

Weiter wurde 2014 eine Metaanalyse publiziert (Vermeulen et al. 2014), die aus der eingebetteten Fallkontrollstudie aus DEMS (Silverman et al. 2012) und zwei weiteren Studien quantitative Risikoabschätzungen ableitet. Auch dazu liegt eine kritische Reevaluation vor (Morfeld und Spallek 2015). Silverman et al. (2012) und entsprechend auch Vermeulen et al. (2014) errechnen sehr hohe Lungenkrebsrisiken.

Zur Klärung des Sachverhaltes wurde eine Reevaluation der Daten durch eine vom *Health Effects Institute* (HEI) beauftragte Expertengruppe veranlasst.

In dieser Bewertung (Health Effects Institute, 2015a) werden die neueren Studien als gut geplant und durchgeführt, als hilfreich für die Bewertung von Dieselmotoremissionen älterer Technologie und als Fortschritt auf dem Weg zu einer Risikobewertung angesehen. Die größte Unsicherheit wird bei der Expositionserfassung gesehen. In Bezug auf den Versuch einer Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung wird darauf hingewiesen, dass dazu die Unsicherheiten jeder einzelnen einbezogenen epidemiologischen Studie betrachtet werden müssten. Eine solche Bewertung mit dem Ziel der Ableitung einer über die jeweilige Studie hinausgehende übergeordnete Expositions-Risiko-Beziehung war von der vom *Health Effects Institute* beauftragten Expertengruppe nicht vorgenommen worden.

Nach aktuellem Kenntnisstand des UAIII laufen derzeit keine weiteren epidemiologischen Studien, aus denen besser abgesicherte quantitative Risikoabschätzungen zu erwarten wären.

Die relevanten epidemiologischen Studien sind im Abschnitt A2.2 gelistet. Zu den Studien liegen publizierte Reaktionen vor, in denen die in den Studien verwendete Methodik diskutiert und die Daten teils reanalysiert wurden. Auch diese Publikationen sind in Abschnitt A2.2 gelistet. Eine Übersicht zur Sichtweise von anderen Organisationen ist im Kapitel A4 dargestellt.

Die Diskussion der Stärken und Schwächen der epidemiologischen Studien wurde und wird sehr kontrovers geführt und aus den jeweiligen Studien und Auswertungen ergeben sich erhebliche Unterschiede in den jeweiligen Risikoabschätzungen.

**Insgesamt werden die vorliegenden epidemiologischen Auswertungen derzeit als nicht hinreichend belastbar für eine quantitative Bewertung erachtet. Auf eine vertiefte Darstellung und Diskussion der Studien wird daher in dieser Begründung verzichtet.**

## 4. Tierexperimentelle Daten

In tierexperimentellen Inhalationsstudien wurden neben Atemwegsentszündung und Kanzerogenität verschiedene weitere Befunde gemacht (Übersicht in Hesterberg et al., 2009). Dies betrifft Hinweise auf immunmodulatorische Effekte, reduzierte Spermio-genese bei in utero exponierten Nachkommen sowie auch bei adulten Tieren. Von diesen Studien wurden nur diejenigen berücksichtigt, die längerfristige Expositionszeiten ( $\geq 28$  Tage) und für die Grenzwertableitung relevante heranzuziehende Effekte umfassten. Auch wurden bezüglich ihrer Relevanz beziehungsweise Adversität nicht interpretierbare Effekte (z.B. Veränderungen im EKG bei hypertensiven SH Ratten, Campen et al., 2003) außen vor gelassen.

### 4.1 Kanzerogenität

Erhöhte Lungentumorhäufigkeiten nach Deselexposition wurden in Inhalationsversuchen vor allem bei Ratten beobachtet. Diese Daten sind im Anhang ausführlich beschrieben. Aus Gründen der Plausibilitätsprüfung sind im Anhang vergleichend verschiedene Ansätze zur ERB-Ableitung auf Basis dieser Daten geprüft worden.

Aus den Kenntnissen zum vorherrschenden Wirkprinzip wird ein schwellenartiger Mechanismus der Kanzerogenese als am wahrscheinlichsten erachtet. Aufgrund der Diskussionspunkte zum vorherrschenden Wirkprinzip wurden dazu parallel vergleichend Risikowerte betrachtet, die durch Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen bei nichtlinearem Verlauf („Knickfunktion“) abgeleitet wurden. Dies führt zu den in Tabelle 2 angegebenen Werten:

**Tabelle 2** Risikowerte aus den chronischen Inhalationsstudien an der Ratte, abgeleitet nach Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen bei nichtlinearem Verlauf („Knickfunktion“)

Knickfunktion	DME (Angabe als EC in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
	Standardverfahren	HEC-Verfahren
<b>Toleranzrisiko 4:1.000</b>	243	283
<b>Akzeptanzrisiko 4:10.000</b>	65	69
<b>Akzeptanzrisiko 4:100.000</b>	20	24

Zur Ableitung des Wertes für nicht krebserzeugende Wirkung vgl. Kapitel 4.2.

Der Vergleich des abgeleiteten Wertes für die nicht krebserzeugende Wirkung und die abgeleiteten Risikokonzentrationen würden aktuell die Relevanz des AGW\* nicht beeinflussen. Das abgeleitete Akzeptanzkonzentration für das Akzeptanzrisiko 4:100.000 liegt um etwa den Faktor 2,5 niedriger als der abgeleitete AGW\*.

## 4.2 Nichtkanzerogene Effekte

### *Beeinflussung der Fertilität*

Zur Beeinflussung der männlichen Fertilität liegt eine sechsmonatige Inhalationsstudie an Mäusen (ICR) mit täglich 12-stündiger Exposition gegenüber DME mit Gehalten an 300, 1000 sowie 3000 µg DP/m<sup>3</sup> vor (Yoshida et al., 1999). Die angegebenen Konzentrationen an NO<sub>x</sub> betragen 0,13; 5,12; 16,54; 32,29 ppm, für SO<sub>2</sub> 0,02; 0,24; 0,07; 1,4 ppm sowie für CO 1,1; 3,84; 8,49 und 15,38 ppm. Es fand sich unter anderem eine dosisabhängige signifikante Reduktion der täglichen Spermienproduktion, die bei 300 µg DP/m<sup>3</sup> 29% unter der Kontrolle lag und damit den LOAEC darstellt. Ein NOAEC konnte nicht bestimmt werden. Es ist aus dieser Untersuchung nicht klar, ob Dieserußpartikel und/oder andere DME-Komponenten hinsichtlich der Beeinflussung der Fertilität ursächlich waren. Dies wurde in einer anderen Studie untersucht. Bei Li et al. (2009) zeigte sich bei in utero mit DME behandelten männlichen Ratten an Tag 28 ein Verlust an Keimzellen in den Samenleitern. Bei den mit den von Partikeln befreiten Dieselmotoremissionen exponierten Tieren zeigten sich in dieser Studie die gleichen Effekte wie bei den mit ungefilterten Dieselmotoremissionen behandelten Tieren. Auch Watanabe berichtete 2005, dass bei in utero mit DME behandelten männlichen Ratten postnatal an Tag 96 niedrigere Anzahlen an Sertolizellen und Spermatiden sowie eine erniedrigte tägliche Spermienproduktion vorlag. Unabhängig ob mit gefilterten oder ungefilterten Dieselmotoremissionen exponiert worden war, zeigten sich auch hier die gleichen Effekte

In Verbindung mit diesen Befunden, die zwar mit einem anderen Versuchsansatz erzielt wurden, ist es nicht plausibel, dass die testikulären Wirkungen durch Dieselußpartikel verursacht sind. Da die vorliegende Ableitung auf dem Parameter Rußkern zur Grenzwertableitung basiert, werden diese Daten nicht zur Ableitung eines AGW herangezogen.

### *Chronisch inflammatorische Wirkung*

Das primäre Zielorgan für eine toxische, nicht-kanzerogene Wirkung von DME ist die Lunge. Der empfindlichste Endpunkt einer adversen Wirkung nach chronischer Inhalation von DME ist bei der Ratte die entzündlich-proliferative Reaktion, die sowohl mit erhöhter Anzahl von Entzündungszellen und spezifischen Enzymen und Zytokinen in der bronchioalveolären Lavage als auch mit hyperplastischen Veränderungen des Alveolarepithels einhergeht. Da diese adversen Effekte nach Exposition gegenüber der Gasphase von DME nicht gefunden werden, sind die

Dieselrußpartikel als wesentliche Ursache der entzündlichen, proliferativen Lungenveränderungen anzusehen (HEI, 2015b). Bei dieser partikelbedingten Entzündungssituation im Alveolarbereich der Lunge werden dosisabhängig permanent reaktive Sauerstoff- und Stickstoffspezies gebildet, die zu erhöhten Mutationsfrequenzen in den für eine Ausbildung von Lungentumoren relevanten Lungenepithelzellen führen können. Auch aus diesem Grund sollte die durch Dieselruß verursachte entzündlich-proliferative Reaktion in der Lunge vermieden werden.

Da die Ratte die empfindlichste Versuchstierspezies einer DME bedingten entzündlichen, proliferativen und einer sich daraus ergebenden neoplastischen Lungenreaktion ist, werden zur Ableitung eines AGW die Inhalationsversuche herangezogen, bei denen Ratten über 2 Jahre gegenüber unterschiedlichen Verdünnungen von DME, d. h. gegenüber unterschiedlichen Konzentrationen von Dieselruß, exponiert worden sind und bei denen die Lungen der Versuchstiere hinsichtlich einer Entzündungsreaktion untersucht worden sind.

In dem von Mauderly et al. (1987) und Henderson et al. (1988) beschriebenen Versuch wurden männliche und weibliche F344 Ratten an 7 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche über 24 Monate DME mit 0,35, 3,5 und 7 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß exponiert. Nur bei der niedrigsten Partikelkonzentration von 0,35 mg/m<sup>3</sup> wurden bis auf eine Erhöhung der beta-Glucuronidase in der bronchioalveolären Lavage (BAL) nach 18 Monaten, aber nicht nach 24 Monaten, keine biochemischen, zytologischen und morphologischen Anzeichen einer Entzündungssituation beschrieben. Die NO<sub>2</sub>-Konzentration betrug bei 0,35 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß 0,1±0,1 ppm, für NO waren es 0,7±0,3 ppm. Bei der hohen Exposition gegen 7 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß betrug die Konzentrationen für NO<sub>2</sub> 0,7±0,5 ppm und für NO 10±3 ppm. Auch die alveoläre Partikelclearance war nach 24 Monaten nicht gegenüber den Kontrolltieren beeinträchtigt. In dieser Untersuchung liegt der NOAEL für nicht-kanzerogene Effekte von DME in der Lunge für die Ratte bei 0,35 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß. Der LOAEL liegt in diesem Versuch um den Faktor 10 höher.

Ishihara und Kagawa (2003) exponierten männliche Wistar-Ratten an 16 Stunden/Tag, 6 Tage/Woche über 24 Monate gegenüber DME mit 0,2, 1,09 und 2,82 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß. Nur bei der niedrigsten Dieselrußkonzentration wurden in der BAL keine Hinweise auf entzündliche Effekte gefunden.

Kato et al. (2000) beschreiben die histopathologischen Befunde aus der Studie von Ishihara und Kakawa (2003). In der Versuchsgruppe mit der niedrigsten Partikelkonzentration wurden histologische Veränderungen licht- und elektronenmikroskopisch nach semiquantitativer morphometrischer Auswertung fokal und verstreut gefunden, die im Wesentlichen als geringfügig (slight) eingestuft wurden. Dabei handelte es sich um Bronchiolierungen im Übergangsbereich (alveolar duct) von den Atemwegen zur Alveole, um Proliferationen von Typ II Zellen in den Alveolen, in den sich vermehrt Makrophagen angesammelt hatten und um Infiltrationen des Interstitiums im Alveolarbereich mit Makrophagen, Mastzellen, Lymphozyten. Die Autoren bewerten die morphologischen Änderungen auch in der höchsten Dosisgruppe als leicht (mild).

Im Zusammenhang mit den Befunden der BAL-Untersuchungen können diese morphologischen Veränderungen der niedrigsten Dosisgruppe noch an der Grenze zur Adversität gesehen werden und die DME-Verdünnung mit 0,2 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß als ein NOAEL gewertet werden. Der LOAEL liegt in diesem Versuch um den Faktor 5 höher.

Da der Expositionskonzentrations- x Expositionszeit-Wert bei der Untersuchung von Mauderly et al. (1987) bzw. Henderson et al. (1988) um ca. 40 % geringer war als der entsprechende Wert bei Ishihara und Kagawa (2003) bzw. Kato et al. (2000), ist es nachvollziehbar, dass sich die NOAELs dieser beiden Studien unterscheiden. Zusätzlich war die NO<sub>2</sub> Konzentration bei Mauderly et al. mit 0,1 ppm nur halb so hoch wie die NO<sub>2</sub>-Konzentration bei Ishihara und Kakawa (2003) bzw. Kato et al. (2000).

Ishinishi et al. (1986) beschreiben in einer sehr summarisch gehaltenen Veröffentlichung und in einem Forschungsbericht von 1989 die histopathologischen Veränderungen in den Lungen von weiblichen F344-Ratten, die an 16 Stunden/Tag, 6 Tage/Woche über 30 Monate gegenüber verdünntem Dieselmotorabgas aus „light duty“- und „heavy duty“-Dieselmotoren exponiert worden waren. Die Dieselrußkonzentrationen bei den gegenüber „light duty“-Dieselmotoremissionen exponierten Versuchsgruppen lagen bei 0,11, 0,41, 1,08 und 2,32 mg/m<sup>3</sup>; bei dem „heavy duty“-Dieselmotor waren die Versuchsgruppen gegenüber 0,46, 0,96, 1,84 und 3,72 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß exponiert. Der NOAEL auf Basis einer Typ II-Hyperplasieinzidenz für „light duty diesel“-Emissionen wird von den Autoren bei 0,41 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß und für „heavy duty diesel“-Emissionen bei 0,46 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß gesehen. Die Grad II-Hyperplasie des Lungenepithels wird als mäßige, diffuse, konfluierende Hyperplasie mit gelegentlichen papillären Auswüchsen beschrieben. Da in diesen Studien nur auf histologische Untersuchungen abgehoben wird und auch keine Auswertung für die Grad I-Hyperplasie (schwache fokale, verstreut auftretende reaktive Hyperplasie) erfolgte, werden diese Untersuchungen nicht für die Ableitung eines AGW herangezogen.

Von den täglichen und wöchentlichen Expositionszeiten her gesehen, scheint die Untersuchung von Mauderly et al. (1987) und Henderson et al. (1988) besser geeignet zu sein, einen AGW abzuleiten als die Arbeit von Ishihara und Kagawa (2003). Die entzündlich-proliferative Wirkung von DME wird im Wesentlichen durch die Rußpartikel bedingt. Da zumindest der Rußkern des Dieselgesamtpartikels nahezu unlöslich ist, werden die in der alveolären Lunge deponierten Dieselrußpartikel im Wesentlichen über den Makrophagen-Transportmechanismus aus der Lunge entfernt.

Unter der Voraussetzung, dass die Toxizitätsempfindlichkeit von Ratte und Mensch gegenüber der gleichen Dosis von Dieselruß pro cm<sup>2</sup> Lungenoberfläche nicht unterschiedlich ist, kann man diejenige Dieselrußkonzentration berechnen, die beim Arbeitnehmer nicht zu einer Überschreitung der durch die Ratten-NOAEL vorgegebene Partikeldosis pro cm<sup>2</sup> Lungenoberfläche führt. Dies wäre die so genannte *human equivalent concentration* oder HEC, die dem NOAEL der Ratte entspricht. Die Berechnung der in der Lunge deponierten Partikelfraktion für Ratte und Mensch erfolgt exemplarisch unter Anwendung des Multiple Path Particle



Dosimetry Models (MPPD Version 2.11) (Anjilvel and Asgharian, 1995) unter Berücksichtigung der Größe (MMAD mit geometrischer Standardabweichung) der eingeatmeten Dieselrußpartikel und unter Berücksichtigung von spezies-spezifischer Partikelclearance, Atemvolumen und Atemfrequenz (für den Menschen unter den Bedingungen leichter Tätigkeit; Atemvolumen pro Arbeitstag von 8 Stunden 10 m<sup>3</sup> an 5 Tagen/Woche und für die Ratte von 7 Stunden/Tag mit einem Atemzugvolumen von 2,1 ml und einer Atemfrequenz von 102/min (0,09 m<sup>3</sup>/Tag) ebenfalls an 5 Tagen/Woche).

Der Dieselruß in der 350 µg/m<sup>3</sup>-Expositionskammer bei Mauderly et al. (1987) hatte eine Partikelgröße (MMAD) von 0,26 µm mit einer geometrischen Standardabweichung von 4,2 (Cheng et al. 1984).

Wie bei granulären biobeständigen Stäuben wird davon ausgegangen, dass die Volumenbeladung der alveolären Makrophagen in Bezug auf die AGW-Ableitung der kritische Parameter ist. Bei geringer Volumenbeladung wird der kritische Effekt, eine relevante chronifizierte Entzündung in der Lunge, vermieden. Die HEC für schwerlösliche Partikelagglomerate auf Basis des Makrophagenvolumens nach Krombach et al. (1997) und Pauluhn (2011) als Normierungsgröße berechnet sich nach Leitfaden wie folgt:  $HEC/CT = 0,008 \times 1110 \times 0,15 \times (DF_T/DF_H) = 1,33 \times (DF_T/DF_H)$ , mit DF Depositionsfraktion (Prozent/100), T Tier (Ratte), H Mensch. Aus dieser HEC kann dann ein AGW abgeleitet werden. Der AGW bezieht sich auf den Rußkern des Dieselrußes. Der von den Dieselrußpartikeln extrahierbare organische Anteil wurde bei Mauderly et al. (1987) mit 12 % der Partikelmasse angegeben. Abzüglich eines mittleren Anteils von 27% Sulfaten und Asche (Hesterberg et al., 2011) ergibt sich daraus für EC ein Anteil von 61%. Diese Ableitung beruht auf der Verwendung eines reduzierten Variabilitätsfaktors. In Bezug auf die chronifizierte Entzündung liegen verschiedene Inhalationsstudien an verschiedenen Spezies (Ratte, Hamster, Maus) vor (z.B. Edler et al. (2005)), die Ratte zeigt sich von diesen Spezies am empfindlichsten, daher wurde der Standardvariabilitätsfaktor von 5 auf 3 reduziert (Rechnung:  $HEC = 1,33 \times 0,094/0,101 (D_T/D_H) \times 350 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ (NOAEC)} \times 0,5 \text{ (EC-Anteil)} /3 \text{ (Variabilität)} = 72 \mu\text{g EC}/\text{m}^3$ ).

Auf Basis der Ableitung eines AGW gemäß BekGS 901 ergibt sich aus dem NOAEC von 0,35 mg/m<sup>3</sup> ein AGW von 68 µg DP/m<sup>3</sup> (42 µg EC/m<sup>3</sup>). Diese Ableitung beruht ebenfalls auf der Verwendung eines reduzierten Variabilitätsfaktors von 3. Weiter wird bei dieser Ableitung gemäß Leitfaden das beim Menschen am Arbeitsplatz durch die körperliche Aktivität bedingte höhere Atemvolumen im Vergleich zu den Versuchsratten in Ruhe regelhaft berücksichtigt und so zusätzlich der Faktor 0,67 (6,7 m<sup>3</sup>/10 m<sup>3</sup>) verwendet. Die täglich siebenstündige Exposition bei Mauderly et al. (1987) wurde ebenfalls einbezogen (Rechnung:  $350 \mu\text{g}/\text{m}^3 \times 0,5 /3 \times 7/8 \times 6,7/10 = 34 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ).

Die verschiedenen Methoden der Ableitung führen trotz Unsicherheiten im Ergebnis zu ähnlichen Resultaten (Übersicht in Tabelle 3).

**Tabelle 3**

**Gegenüberstellung der AGW abgeleitet nach Leitfaden oder nach BekGS901.**

Studie					AGW	AGW	Quelle
--------	--	--	--	--	-----	-----	--------

Dauer, Exposition	MMAD	GSD	NOAEC [mg/m <sup>3</sup> ]	D <sub>T</sub> /D <sub>H</sub>	gemäß Leitfaden [µg EC/m <sup>3</sup> ]	gemäß BekGs901 [µg EC/m <sup>3</sup> ]	
2 a 7 h/d 5d/w	0,26	4,2	0,35x0,5 als EC	0,094/0,101	72	34	Mauderly et al., 1987

In MPPD wurden verschiedene Dichten vergleichend eingesetzt (Materialdichte, Agglomeratdichte). Unabhängig von den eingesetzten Parametern ergaben sich durchweg Verhältnisse für D<sub>T</sub>/D<sub>H</sub> von etwa 0,9. Die Eingabe für die GSD musste je nach Modellierung auf 3,5-3,8 reduziert werden, wegen der Eingabevoraussetzungen in MPPD 2.11.

**Insgesamt wird aus diesen Daten für den Endpunkt Entzündung ein AGW von 50 µg EC/m<sup>3</sup> vorgeschlagen.**

## 5. Schlussfolgerung

Insgesamt waren für eine Grenzwertableitung neben der krebserregenden Wirkung eine akut (Probandenstudien) und chronisch (tierexperimentelle Studien) inflammatorische Wirkung sowie die Beeinflussung der männlichen Fertilität als empfindlichste Parameter zu berücksichtigen. Die Befunde aus den Studien mit akuter Exposition beim Menschen wurden bei der Grenzwertableitung nicht gesondert betrachtet, da akut entzündliche Effekte wahrscheinlich Konsequenz von Kombinationswirkungen mit Stickoxiden sind. Die vorliegende Ableitung bezieht sich ausschließlich auf die durch die Dieselsingesamtpartikel (als Rußkern) verursachte chronische Entzündung.

In Bezug auf die tierexperimentell beobachtete Beeinflussung der männlichen Fertilität ist es nicht plausibel, dass die testikulären Wirkungen durch Dieselrußpartikel verursacht wurden. Da die vorliegende Ableitung auf dem Parameter Rußkern zur Grenzwertableitung basiert, wurden diese Daten nicht zur Ableitung eines AGW herangezogen.

Die verfügbaren epidemiologischen Studien werden als nicht hinreichend belastbar für eine quantitative Bewertung erachtet. Nach aktuellem Kenntnisstand des UAIII laufen derzeit keine weiteren epidemiologischen Studien, aus denen besser abgesicherte quantitative Risikoabschätzungen zu erwarten wären. Da geeignete Daten zur quantitativen Ableitung eines Wertes aus der Epidemiologie nicht verfügbar sind, werden Tierversuchsdaten für die Grenzwertableitung herangezogen. **Bezüglich des Endpunktes chronisch inflammatorische Wirkung wird aus der Studie von Mauderly et al. (1987) an Ratten ein AGW von 50 µg EC/m<sup>3</sup> vorgeschlagen.**

Eine ERB-Ableitung auf Basis Tierversuch durch Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen bei nichtlinearem Verlauf („Knickfunktion“) der Dosis-Wirkungsbeziehung würde aktuell die Relevanz des AGW\* nicht beeinflussen. Die mit dieser Methode abgeleitete Akzeptanzkonzentration für das Akzeptanzrisiko 4:100.000 liegt um den Faktor 2,5 niedriger als der AGW\*.

Hinweis: Keine Bewertungsindexbildung nach TRGS 402 für Stickstoffdioxid, Stickstoffmonoxid und DME (Dieselrußpartikel, als EC) – AGW (Vorgehensweise bei gleichzeitiger Exposition gegenüber DME (als EC), NO und NO<sub>2</sub> aus Dieselmotoremissionen).

Für Stoffe mit einem verbindlichen Grenzwert sieht die TRGS 402<sup>1</sup> in Abschnitt 5.2 eine Indexbildung vor (Schichtmittelwert dividiert durch den verbindlichen Grenzwert). Sofern mehrere Stoffe gleichzeitig oder nacheinander während einer Schicht zur Exposition im Arbeitsbereich beitragen, wird für die Stoffe mit einem AGW aus den Stoffindizes der Einzelstoffe durch Addition der Bewertungsindex BI berechnet.

Von diesem Bewertungsverfahren kann gemäß TRGS 402 im Einzelfall abgewichen werden, wenn dies arbeitsmedizinisch oder toxikologisch begründet werden kann. Bei gleichzeitiger Exposition gegenüber DME (Dieselrußpartikel, als EC), NO und NO<sub>2</sub> ist dies aus Sicht des UAIII der Fall. Da die Grenzwertableitungen für NO und NO<sub>2</sub> aus epidemiologischen Studien zu DME (d. h. unter Anwesenheit von Dieselrußpartikel) abgeleitet sind, ist eine gemeinsame Exposition (Stickoxide und Dieselrußpartikel) bereits in der Grenzwertableitung berücksichtigt. Da damit eine potentielle Kombinationswirkung bereits abgedeckt ist, muss eine gemäß TRGS 402 vorgesehene Indexbildung aus den Einzelstoffen für Stickoxide und DME (Dieselrußpartikel, bezogen auf elementaren Kohlenstoff) nicht erfolgen<sup>2</sup>. Die einzelnen AGWs sind einzuhalten.

Um dies deutlich zu machen wird eine entsprechende Fußnote bei der Veröffentlichung des AGW-Wertes zu DME (Dieselrußpartikel, als EC) in der TRGS 900 eingefügt.

Zusätzlich wird auf die TRGS 554<sup>3</sup> („Abgase von Dieselmotoren“) verwiesen.

## 6. Zitierte und weiterführende Literatur

Abbey, DE, Nishino, N, McDonnell, WF, Burchette, RJ, Knutsen, SF, Lawrence, Beeson, W, Yang, JX.: Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 159 (1999) 373-382

Ädelroth E, Hedlund U, Blomberg A, Helleday R, Ledin MC, Levin JO, Pourazar J, Sandström T.: Airway inflammation in iron ore miners exposed to dust and diesel exhaust.

---

<sup>1</sup> <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-402.html>.

<sup>2</sup> Zusätzlich unterscheiden sich die Wirkmechanismen der Effekte von Stickoxiden und DME-Partikeln. Die Ableitung des DME-Grenzwertes als EC bezieht sich auf chronische partikelbedingte Entzündungen, die von Makrophagen/Lymphozyten vermittelt wird. Die Ableitung der AGWs für NO und NO<sub>2</sub> beziehen sich dagegen auf akute Entzündungsprozesse, vermittelt über neutrophile Granulozyten. Eine Kombinationswirkung erscheint daher auch aus mechanistischen Überlegungen unwahrscheinlich.

<sup>3</sup> <https://www.baua.de/DE/Angebote/Rechtstexte-und-Technische-Regeln/Regelwerk/TRGS/TRGS-554.html>.

The European respiratory journal 2006; 27(4):714-9

Järholm, B. (2006) Airway inflammation in iron ore miners exposed to dust and diesel exhaust. The European respiratory journal 27(4):714-9

Anjilvel S, Asgharian B. A multiple-path model of particle deposition in the rat lung. *Fundam Appl Toxicol.* 1995;28(1):41-50

Attfield MD, Schleiff PL, Lubin JH, Blair A, Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, Silverman DT. The Diesel Exhaust in Miners study: a cohort mortality study with emphasis on lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(11):869-83. Erratum in: *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(8).

Behndig AF, Mudway IS, Brown JL, Stenfors N, Helleday R, Duggan ST, Wilson SJ, Boman C, Cassee FR, Frew AJ, Kelly FJ, Sandström T, Blomberg A. Airway antioxidant and inflammatory responses to diesel exhaust exposure in healthy humans. *Eur Respir J.* 2006;27(2):359-65

Bellmann, B., H. Muhle, O. Creutzenberg, C. Dasenbrock, R. Kilpper, J.C. McKenzie, P. Morrow und R. Mermelstein: Lung clearance and retention of toner, utilizing a tracer technique, during chronic inhalation exposure in rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 17 (1991) 300-313

Bellmann, B., O. Creutzenberg, H. Ale und R. Mermelstein: Models of deposition, retention and clearance of particles after dust overloading of lungs in rats. *Ann. Occup. Hyg.* 38, Suppl. 1 (1994) 303-311

Benbrahim-Tallaa L, Baan RA, Grosse Y, Lauby-Secretan B, El Ghissassi F, Bouvard V, Guha N, Loomis D, Straif K; International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of diesel-engine and gasoline-engine exhausts and some nitroarenes. *Lancet Oncol.* 2012; 13(7):663-4.

Bevan DR, Ruggio DM. Bioavailability in vivo of benzo[a]pyrene adsorbed to diesel particulate. *Toxicol Ind Health.* 1991;7(3):125-39.

Bhatia, R., P. Lopipero und A.H. Smith: Diesel exhaust exposure and lung cancer. *Epidemiology* 9 (1998) 84-91

BlmschV 22 2002: Zweiundzwanzigste Verordnung zur Durchführung des Bundes-Immissionsschutzgesetzes. BGBl I 2002, 3626

Boffetta P. Re: The diesel exhaust in miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust and a cohort mortality study with emphasis on lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(23):1842-3; author reply 1848-9.

Brightwell, J., Fouillet, X., Cassano-Zoppi, A.L., Gatz, R., Duchosal, F.: Neoplastic and functional changes in rodents after chronic inhalation of engine exhaust emissions. In: *Carcinogenic and mutagenic effects of Diesel engine exhaust.* S. 471-485. Hrsg.: Ishinishi, N., Koizumi, A., McClellan, R.O., Stöber, W. *Developments in Toxicology and Environmental Science.* Vol. 13. Elsevier Sci. Publ. (Biomed. Div.), Amsterdam, New York, Oxford, 1986

Brightwell, J., Fouillet, E.L.M., Cassano-Zoppi, A.L., Bernstein, D., Crawley, F., Duchosal, F., Gatz, R., Perczel, S., Pfeiffer, H.: Tumours of the respiratory tract in rats and hamsters following chronic inhalation of engine exhaust emissions. *J.Appl.Toxicol.* 9 (1989) 23-31

Brook RD, Rajagopalan S, Pope CA 3rd, Brook JR, Bhatnagar A, Diez-Roux AV, Holguin F, Hong Y, Luepker RV, Mittleman MA, Peters A, Siscovick D, Smith SC Jr, Whitsel L, Kaufman

JD; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention, Council on the Kidney in Cardiovascular Disease, and Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. Particulate matter air pollution and cardiovascular disease: An update to the scientific statement from the American Heart Association. *Circulation*. 2010;121(21):2331-78

Brüske-Hohfeld, I., Ahrens, W., Möhner, M., Jöckel, K.-H., Pohlabein, H., Bolm-Audorff, U., Kreienbrock, L., Kreuzer, M., Heinrich, J.: Lungenkrebsrisiko durch Dieselmotoremissionen. In: Psychomentele Belastungen und Beanspruchungen im Wandel von Arbeitswelt und Umwelt. Kanzerogenese und Synkanzerogenese. Dokumentationsband über die 37. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V., Wiesbaden 12.-15.05.1997, S. 167-171. Hrsgs.: Borsch-Galetke, E., Struwe, F., Rindt-Druck Fulda, 1997

Brüske-Hohfeld, I., M. Möhner, W. Ahrens, H. Pohlabein, J. Heinrich, M. Kreuzer, K.-H. Jöckel und H.E. Wichmann: Lung cancer risk in male workers occupationally exposed to diesel motor emissions in Germany. *Am. J. Ind. Med.* 36 (1999) 405-414.

Cal/EPA (Californian Environmental Protection Agency): Findings of the Scientific Review Panel on THE REPORT ON DIESEL EXHAUST as adopted at the Panel's April 22, 1998, Meeting. Anlage zum Schreiben des Vorsitzenden des Scientific Review Panel an den Vorsitzenden des Air Resources Board des Staates Kalifornien, 27. Mai 1998 (Anhang zu Resolution 98-35 des Air Resources Board vom 27. August 1998). Veröffentlicht auf der Website der Cal/EPA. <http://www.calepa.ca.gov>

Campen, M.J., McDonald, J.D., Gigliotti, A.P., Seilkop, S.K., Reed, M.D., and Benson, J.M. (2003). Cardiovascular effects of inhaled diesel exhaust in spontaneously hypertensive rats. *Cardiovasc. Toxicol.* 3(4):353–361.

CDC (Centers for Disease Control and Prevention). U.S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention. National Center for Health Statistics. National Vital Statistics System. Deaths: Final Data for 2005, National Vital Statistics Reports Volume 56 Number 10, 2008; and other data tables available at <http://www.cdc.gov/nchs/deaths.htm>

Cheng YS, Yeh HC, Mauderly JL, Mokler BV. Characterization of diesel exhaust in a chronic inhalation study. *Am Ind Hyg Assoc J.* 1984;45(8):547-55.

Clarke, RW, Catalano, PJ, Koutrakis, P, Murthy, GG, Sioutas, C, Paulauskis, J, Coull, B, Ferguson, S, Godleski, JJ.: Urban air particulate inhalation alters pulmonary function and induces pulmonary inflammation in a rodent model of chronic bronchitis. *Inhal Toxicol* 11 (1999) 637-656

Costantino, J.P.; Redmond, C.K.; Bearden, A.: Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up. *J. Occup. Environ. Med.* 37 (1995) 597-604

Cox, L.A., Jr.: Does diesel exhaust cause human lung cancer? *Risk Analysis* 17 (1997) 807-829

Crump, K.: Modeling lung cancer risk from diesel exhaust: suitability of the railroad worker cohort for quantitative risk assessment. *Risk Anal.* 21 (2001) 19-23

Crump KS, Van Landingham C, Moolgavkar SH, McClellan R. Reanalysis of the DEMS Nested Case-Control Study of Lung Cancer and Diesel Exhaust: Suitability for Quantitative Risk Assessment. *Risk Anal.* 2015; 35(4):676-700.

Crump KS, Van Landingham C, McClellan RO. 2016. Influence of alternative exposure estimates in the diesel exhaust miners study: diesel exhaust and lung cancer. *Risk Anal.* 36:1803–1812.

Csicsaky, M., M. Roller und F. Pott: Quantitative Risikoabschätzungen für ausgewählte krebserzeugende Arbeitsstoffe. Bundesanstalt für Arbeitsschutz (Hrsg.) Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz. - Sonderschrift - S 31. Dortmund 1993. - Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW, Verlag für neue Wissenschaft, 1993

Dasenbrock, C., L. Peters, O. Creutzenberg und U. Heinrich: The carcinogenic potency of carbon particles with and without PAH after repeated intratracheal administration in the rat. *Toxicol. Lett.* 110 (1996) 1-7

Davis, ME, Smith, TJ, Laden, F, Hart, JE, Ryan, LM, Garshick, E.: Modeling particle exposure in U.S. trucking terminals. *Environ. Sci. Technol.* 40 (2006) 4226-4232

Davis, ME, Smith, TJ, Laden, F, Hart, JE, Blicharz, AP, Reaser, P, Garshick, E.: Driver exposure to combustion particles in the U.S. Trucking industry. *J. Occup. Environ. Hyg.* 4 (2007) 848-854

Dawson, S. V.; Alexeeff, G. V.: Multi-stage model estimates of lung cancer risk from exposure to diesel exhaust, based on a U.S. railroad worker cohort. *Risk Anal.* 21 (2001a) 1-18

Dawson, S. V.; Alexeeff, G. V.: Letter to the Editor. Response to commentary. *Risk Anal.* 21 (2001b) 213-216

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste 2011. Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Mitteilung 47. Weinheim: WILEY-VCH, 2006

DFG. (Deutsche Forschungsgemeinschaft) 2012: Granuläre biobeständige Stäube (GBS). In: Hartwig, A. (Hrsg.): Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Weinheim VCH-Verlag. <http://onlinelibrary.wiley.com/book/10.1002/3527600418/topics>

Diesel engine exhaust (CASRN N.A.) 2003 <http://www.epa.gov/IRIS/subst/0642.htm>

Dockery, DW, Pope, CA 3rd, Xu, X, Spengler, JD, Ware, JH, Fay, ME, Ferris, BG Jr, Speizer, FE.: An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N. Engl. J. Med.* 329 (1993) 1753-1759

Don Porto Carero, A., Hoet, P.H., Verschaeve, L., Schoeters, G., and Nemery, B.: Genotoxic effects of carbon black particles, diesel exhaust particles, and urban air particulates and their extracts on a human alveolar epithelial cell line (A549) and a human monocytic cell line (THP-1). *Environ. Mol. Mutagen.* 37 (2001) 155-163

Elder A, Gelein R, Finkelstein JN, Driscoll KE, Harkema J, Oberdörster G. Effects of subchronically inhaled carbon black in three species. I. Retention kinetics, lung inflammation, and histopathology. *Toxicol Sci.* 2005;88(2):614-29.

Forth, W.; Henschler, D.; Rummel, W.; Starke, K.: Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie. Heidelberg, Berlin, Oxford: Spektrum akademischer Verlag, 1998

Gamble, J.: Lung cancer and diesel exhaust: A critical review of the occupational epidemiology literature. *Critical Reviews in Toxicology* 40 (2010) 189-244

Garshick, E., Schenker, M.B., Munoz, A., Segal, M., Smith, T.J., Woskie, S.R., Hammond, S.K., Speizer, F.E.: A case-control study of lung cancer and Diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 135 (1987) 1242-1248

Garshick, E., Schenker, M.B., Munoz, A., Segal, M., Smith, T.J., Woskie, S.R., Hammond, S.K., Speizer, F.E.: A retrospective cohort study of lung cancer and Diesel exhaust exposure in railroad workers. *Am. Rev. Respir. Dis.* 137 (1988) 820-825

Garshick, E.; Laden, F.; Hart, J.E.; Rosner, B.; Smith, Th.J.; Dockery, D.W.; Speizer, F.E.: Lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *Environ. Health Perspect.* 112 (2004) 1539-1543

Garshick, E, Laden, F, Hart, JE, Smith, TJ, Rosner, B.: Smoking imputation and lung cancer in railroad workers exposed to diesel exhaust. *Am. J. Ind. Med.* 49 (2006) 709-718

Garshick, E, Laden, F, Hart, JE, Rosner, B, Davis, ME, Eisen, EA, Smith, TJ.: Lung cancer and vehicle exhaust in trucking industry workers. *Environ. Health Perspect.* 116 (2008) 1327-1332

Garshick E, Laden F, Hart JE, Davis ME, Eisen EA, Smith TJ. Lung cancer and elemental carbon exposure in trucking industry workers. *Environ Health Perspect.* 2012; 120(9):1301-6.

Ghio, A.J., Kim, C., Devlin, R.B.: Concentrated ambient air particles induce mild pulmonary inflammation in healthy human volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162 (2000) 981-988

Gordon, T, Nadziejko, C, Schlesinger, R, Chen, LC.: Pulmonary and cardiovascular effects of acute exposure to concentrated ambient particulate matter in rats. *Toxicol. Lett.* 96-97 (1998) 285-288

Greim, H. (Hrsg.): Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen) der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. Dieselmotor-Emissionen, 45. Lieferung 2008. Wiley-VCH, Weinheim. 2008

Greim H, Borm PJA, Schins RPF, Donaldson K, Driscoll KE, Hartwig A, Kuempel E, Oberdörster G, Speit G (2001) Toxicity of fibers and particles: report of the workshop held in Munich, Germany. *Inhal Toxicol* 13: 101-119

Gustavsson, P.; Plato, N.; Lidstrom, E.B.; Hogstedt, C.: Lung cancer and exposure to diesel exhaust among bus garage workers. *Scand. J. Work environ. Health* 16 (1990) 348-354

Harder, SD, Soukup, JM, Ghio, AJ, Devlin, RB, Becker, S.: Inhalation of PM2.5 does not modulate host defense or immune parameters in blood or lung of normal human subjects. *Environ. Health Perspect.* 109 Suppl 4 (2001) 599-604

Harris, W.C.: Civil Action No. 5:04-cv-394. In the United States District Court Middle District of Georgia. Complaint. November 17, 2004. Scan als PDF-Datei verfügbar auf <http://www.defendingscience.org>; Download unter [http://www.defendingscience.org/case\\_studies/upload/Complaint\\_IBSA\\_11\\_17\\_2004-2.pdf](http://www.defendingscience.org/case_studies/upload/Complaint_IBSA_11_17_2004-2.pdf) am 9.12.2008

Health Effect Institute (HEI) (2015a), Diesel Emissions and Lung Cancer: An Evaluation of Recent Epidemiological Evidence for Quantitative Risk Assessment; HEI Diesel Epidemiology Panel, HEI **SPECIAL REPORT 19**, November 2015,

<https://www.healtheffects.org/publication/diesel-emissions-and-lung-cancer-evaluation-recent-epidemiological-evidence-quantitative>

Health Effects Institute (HEI) (2015b), *Advanced Collaborative Emissions Study (ACES): Lifetime Cancer and Non-Cancer Assessment in Rats Exposed to New-Technology Diesel Exhaust*, Research Report 184, Januar 2015 <http://www.healtheffects.org>.

Hebisch R, Dabill D, Dahmann D, Diebold F, Geiregat N, Grosjean R, Mattenklott M, Perret V, Guillemin M (2003). Sampling and analysis of carbon in diesel exhaust particulates--an international comparison. *Int Arch Occup Environ Health*. 2003;76(2):137-42.

Heinrich, U., H. Muhle, S. Takenaka, H. Ernst, R. Fuhst, U. Mohr, F. Pott, und W. Stöber: Chronic effects on the respiratory tract of hamsters, mice and rats after long-term inhalation of high concentrations of filtered and unfiltered diesel engine emissions. *J. Appl. Toxicol.* 6 (1986) 383-395

Heinrich, U., Dungworth, D.L., Pott, F., Peters, L., Dasenbrock, C., Levsen, K., Koch, W., Creutzenberg, O., Schulte, A.: The carcinogenic effects of carbon black particles and tar-pitch condensation aerosol after inhalation exposure of rats. *Inhaled Particles VII. Ann. Occup. Hyg.* 38 Suppl. 1 (1994a) 351-356

Heinrich, U.; Roller, M.; Pott, F.: Estimation of a lifetime unit lung cancer risk for benzo(a)pyrene based on tumour rates in rats exposed to coal tar/pitch condensation aerosol. *Toxicology Letters* 72 (1994b) 155-161

Heinrich, U., R. Fuhst, S. Rittinghausen, O. Creutzenberg, B. Bellmann, W. Koch, und K. Levsen: Chronic inhalation exposure of Wistar rats and two different strains of mice to Diesel engine exhaust, carbon black and titanium dioxide. *Inhal. Toxicol.* 7 (1995) 533-556

Henderson RF, Pickrell JA, Jones RK, Sun JD, Benson JM, Mauderly JL, McClellan RO. Response of rodents to inhaled diluted diesel exhaust: biochemical and cytological changes in bronchoalveolar lavage fluid and in lung tissue. *Fundam Appl Toxicol.* 1988;11(3):546-67.

Henschler, D. (Hrsg.): *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen)*. Bearb. von den Arbeitsgruppen "Aufstellung von MAK-Werten" und "Festlegung von Grenzwerten für Stäube" der Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft. *Dieselmotor-Emissionen. Lieferung 13*. Verlag Chemie, Weinheim. 1987.

Hesterberg TW, Long CM, Valberg PA. Re: The diesel exhaust in miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust and a cohort mortality study with emphasis on lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(23):1841; author reply 1848-9.

Hesterberg, T.W., Bunn, W.B., McClellan, R.O., Hart, G.A., and Lapin, C.A.: Carcinogenicity studies of diesel engine exhausts in laboratory animals: a review of past studies and a discussion of future research needs. *Crit. Rev. Toxicol.* 35 (2005) 379-411.

Hesterberg TW, Long CM, Bunn WB, Sax SN, Lapin CA, Valberg PA. Non-cancer health effects of diesel exhaust: a critical assessment of recent human and animal toxicological literature. *Crit Rev Toxicol.* 2009;39(3):195-227.

Hesterberg TW, Long CM, Lapin CA, Hamade AK, Valberg PA. Diesel exhaust particulate (DEP) and nanoparticle exposures: what do DEP human clinical studies tell us about potential human health hazards of nanoparticles? *Inhal Toxicol.* 2010;22(8):679-94.



Hesterberg TW, Long CM, Sax SN, Lapin CA, McClellan RO, Bunn WB, Valberg PA: Particulate matter in new technology diesel exhaust (NTDE) is quantitatively and qualitatively very different from that found in traditional diesel exhaust (TDE). *J Air Waste Manag Assoc.* 2011 Sep;61(9):894-913.

Hext, P.M.: Current perspectives on particulate induced pulmonary tumours. *Human Exp. Toxicol.* 13 (1994) 700-715

Hoffmann, B.; Jöckel, K.-H.: Lung cancer risk of occupational exposure to diesel motor emissions and coal mine dust. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1076 (2006) 253-265

IARC: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 46: Engine exhausts and nitroarenes. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 1989

IARC: IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to humans. Vol. 105: Diesel and Gasoline Engine Exhausts and Some Nitroarenes. World Health Organization, International Agency for Research on Cancer, Lyon, 2013

Ichinose, T., Yajima, L.Y., Nagashima, M., Takenoshita, S., Nagamachi, Y., and Sagai, M.: Lung carcinogenesis and formation of 8-hydroxy-deoxyguanosine in mice by diesel exhaust particles. *Carcinogenesis* 18 (1997) 185-192

Ishihara Y, Kagawa J. Chronic diesel exhaust exposures of rats demonstrate concentration and time-dependent effects on pulmonary inflammation. *Inhal Toxicol.* 2003 25;15(5):473-92.

Ishinishi, N., Kuwabara, N., Nagase, S., Suzuki, T., Ishiwata, S., Kohno, T.: Long-term inhalation studies on effect of exhaust from heavy and light duty Diesel engines on F344 rats. In: *Carcinogenic and mutagenic effects of Diesel engine exhaust*, S. 329-348, Hrsg.: Ishinishi, N., Koizumi, A., McClellan, R.O., Stöber, W., *Developments in Toxicology and Environmental Science*. Vol. 13. Elsevier Sci. Publ. (Biomed. Div.), Amsterdam, New York, Oxford, 1986

Iwai, K., Udagawa, T., Yamagishi, M., Yamada, H.: Long-term inhalation studies of Diesel exhaust on F344 SPF rats. Incidence of lung cancer and lymphoma. In: *Carcinogenic and mutagenic effects of Diesel engine exhaust*, S. 349-360. Hrsg. Ishinishi, N., Koizumi, A., McClellan, R.O., Stöber, W., *Developments in Toxicology and Environmental Science*. Vol. 13. Elsevier Sci. Publ. (Biomed. Div.), Amsterdam, New York, Oxford, 1986

Jacobsen, N.R., Saber, A.T., White, P., Møller, P., Pojana, G., Vogel, U., Loft, S., Gingerich, J., Soper, L., Douglas, G.R., and Wallin, H.: Increased mutant frequency by carbon black, but not quartz, in the lacZ and cII transgenes of muta mouse lung epithelial cells. *Environ. Mol. Mutagen.* 48 (2007) 451-461

Jöckel, K.-H., Ahrens, W., Jahn, I., Pohlabein, H., Bolm-Audorff, U.: Untersuchungen zu Lungenkrebs und Risiken am Arbeitsplatz (Schlußbericht), Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsmedizin, Forschung Fb 01 HK 546. Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1995

Kato A, Nagai A, Kagawa J. Morphological changes in rat lung after long-term exposure to diesel emissions. *Inhal Toxicol.* 2000;12(6):469-90.

Khalek IA, Blanks MG, Merritt PM, Zielinska B. Regulated and unregulated emissions from modern 2010 emissions-compliant heavy-duty on-highway diesel engines. *J Air Waste Manag Assoc.* 2015;65(8):987-1001.

Khalek IA, Bougher TL, Merritt PM, Zielinska B. Regulated and unregulated emissions from highway heavy-duty diesel engines complying with U.S. Environmental Protection Agency 2007 emissions standards. *J Air Waste Manag Assoc.* 2011;61(4):427-42.

KRdL (Kommission Reinhaltung der Luft): Bewertung des aktuellen wissenschaftlichen Kenntnisstandes zur gesundheitlichen Wirkung von Partikeln in der Luft. Bericht der Arbeitsgruppe „Wirkungen von Feinstaub auf die menschliche Gesundheit“ der Kommission Reinhaltung der Luft im VDI und DIN. Im Auftrag des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit, Juli 2003

Krombach F, Münzing S, Allmeling AM, Gerlach JT, Behr J, Dörger M. Cell size of alveolar macrophages: an interspecies comparison. *Environ Health Perspect.* 1997; 105 Suppl 5:1261-3.

Laden, F, Hart, JE, Eschenroeder, A, Smith, TJ, Garshick, E.: Historical estimation of diesel exhaust exposure in a cohort study of U.S. railroad workers and lung cancer. *Cancer Causes Control.* 17 (2006a) 911-919

Laden, F, Schwartz, J, Speizer, FE, Dockery, DW.: Reduction in fine particulate air pollution and mortality: Extended follow-up of the Harvard Six Cities study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 173 (2006b) 667-672

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

Lechner, J.F. und J.L. Mauderly: Sequence of events in lung carcinogenesis: Initiation and promotion, protooncogenes and tumor suppressor genes, and particulates. In: Mohr, U., D.L. Dungworth, J.L. Mauderly und G. Oberdörster (Hrsg.) *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract.* ILSI-Monographs. Washington, D.C.: ILSI-Press. (1994), S. 235-251

Li C, Taneda S, Taya K, Watanabe G, Li X, Fujitani Y, Nakajima T, Suzuki AK. Effects of in utero exposure to nanoparticle-rich diesel exhaust on testicular function in immature male rats. *Toxicol Lett.* 2009 25; 185(1):1-8.

Liang F, Lu M, Keener TC, Liu Z, Khang SJ. The organic composition of diesel particulate matter, diesel fuel and engine oil of a non-road diesel generator. *J Environ Monit.* 2005;7(10):983-8.

Lipsett, M. und S. Campleman: Occupational exposure to diesel exhaust and lung cancer: a meta-analysis. *Am. J. Public Health* 89 (1999) 1009-1017

Liu, YQ, Keane, M, Ensell, M, Miller, W, Kashon, M, Ong, TM, Mauderly, J, Lawson, D, Gautam, M, Zielinska, B, Whitney, K, Eberhardt, J, Wallace, W.: In vitro genotoxicity of exhaust emissions of diesel and gasoline engine vehicles operated on a unified driving cycle. *J. Environ. Monit.* 7 (2005) 60-66

Liu ZG, Berg DR, Vasys VN, Dettmann ME, Zielinska B, Schauer JJ, Analysis of C1, C2, and C10 through C33 particle-phase and semi-volatile organic compound emissions from heavy-duty diesel engines, *Atmos Environ*, 44 (8) (2010), 1108-1115

Mattenklott, M.; Bagschik, U.; Chromy, W.; Dahmann, D.; Kieser, D.; Rietschel, P.; Schwalb, J.; Sinner, K.-E.; Stückrath, M.; Van Gelder, R.; Wims, V.: Dieselmotoremissionen am Arbeitsplatz. *Gefahrstoffe - Reinhalt. Luft* 62 (2002) Nr. 1/2, S. 13-23

Mauderly, J.L.: Relevance of particle-induced rat lung tumors for assessing lung carcinogenic hazard and human lung cancer risk. *Environ. Health Perspect.* 105 suppl. 5 (1997) 1337-1346

Mauderly, J.L., Jones, R.K., Griffith, W.C., Henderson, R.F., McClellan, R.O.: Diesel exhaust is a pulmonary carcinogen in rats exposed chronically by inhalation. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9 (1987) 208-221

Mauderly, J.L., Banas, D.A., Griffith, W.C., Hahn, F.F., Henderson, R.F., McClellan, R.O.: Diesel exhaust is not a pulmonary carcinogen in CD-1 mice exposed under conditions carcinogenic to F344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 30 (1996) 233- 242

Mauderly, JL: Current status of the toxicology of diesel engine exhaust – and the ACES project. *Zbl. Arbeitsmed.* 60, 412-417, 2010

McClellan RO. Re: The diesel exhaust in miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust, a cohort mortality study with emphasis on lung cancer, and the problem with diesel. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(23):1843-5; author reply 1847-9.

McClellan, R.O., Cuddihy, R.G., Griffith, W.C., Mauderly, J.L.: Integrating diverse data sets to assess the risks of airborne pollutants. In: *Assessment of inhalation hazards: Integration and extrapolation using diverse data.* S. 3-22. Hrsg.: Mohr, U. et al., ILSI-Monographs. Springer, Berlin, 1989

Möhner M, Kersten N, Gellissen J. Diesel motor exhaust and lung cancer mortality: reanalysis of a cohort study in potash miners. *Eur J Epidemiol.* 2013; 28(2):159-68.

Möhner M. The impact of selection bias due to increasing response rates among population controls in occupational case-control studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(1):104-6; author reply 106-7.

Möhner M, Kersten N, Gellissen J. Re: The diesel exhaust in miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust and a cohort mortality study with emphasis on lung cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(23):1846-7; author reply 1848-9.

Möhner M, Wendt A.: A critical Review of the Relationship between occupational Exposure to Diesel Emissions and Lung Cancer Risk. *Crit Rev Tox.* 47, 185-224, 2017; DOI: 10.1080/10408444.2016.1266598

Möhner M (2017a) Re. Occupational Diesel Exposure, Duration of Employment, and Lung Cancer: An Application of the Parametric G-Formula. *Epidemiology* doi:10.1097/EDE.0000000000000701

Möhner, M. (2017b) On the approach for calculating occupational exposure limits for diesel motor exhaust. *Occup Environ Med* (accepted for publication): doi:10.1136/oemed-2017-104517

Mohr, U.; Ernst, H.; Roller, M.; Pott, F.: Pulmonary tumor types induced in Wistar rats of the so-called "19-dust study". *Exp. Toxicol. Pathol.* 58 (2006) 13–20

Moolgavkar SH, Chang ET, Luebeck G, Lau EC, Watson HN, Crump KS, Boffetta P, McClellan R. Diesel engine exhaust and lung cancer mortality: time-related factors in exposure and risk. *Risk Anal.* 2015; 35(4):663-75.

Morfeld P. Diesel exhaust in miners study: how to understand the findings? *J Occup Med Toxicol.* 2012; 7(1):10.

Morfeld P, Erren TC. Exposures to diesel motor exhaust and lung cancer: are findings of a large pooled analysis really consistent? *Am J Respir Crit Care Med.* 2012; 185(1):104; author reply 106-7.

Morfeld P, Spallek M. Diesel engine exhaust and lung cancer risks - evaluation of the meta-analysis by Vermeulen et al. 2014. *J Occup Med Toxicol.* 2015 12;10:31. doi: 10.1186/s12995-015-0073-6.

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

Morrow, P.E., H. Muhle und R. Mermelstein: Chronic inhalation study findings as a basis for proposing a new occupational dust exposure limit. *J. Am. Coll. Toxicol.* 10 (1991) 279-289

Mroz, R.M., Schins, R.P., Li, H., Drost, E.M., Macnee, W., and Donaldson, K.: Nanoparticle carbon black driven DNA damage induces growth arrest and AP-1 and NFkappaB DNA binding in lung epithelial A549 cell line. *J. Physiol. Pharmacol.* 58 suppl.5 (2007) 461-470

Mroz, R.M., Schins, R.P., Li, H., Jimenez, L.A., Drost, E.M., Holownia, A., MacNee, W., and Donaldson, K.: Nanoparticle-driven DNA damage mimics irradiation-related carcinogenesis pathways. *Eur. Respir. J.* 31 (2008) 241-251

MSHA (Mine Safety and Health Administration). Diesel Particulate Matter Exposure of Underground Metal and Nonmetal Miners. Final rule. Department of Labor. Mine Safety and Health Administration. 30 CFR Part 57. Federal Register 66, 5706-5910. 2001

MSHA (Mine Safety and Health Administration). Diesel Particulate Matter Exposure of Underground Metal and Nonmetal Miners. Final rule. Department of Labor. Mine Safety and Health Administration. 30 CFR Part 57. Federal Register 71, 28924-29012. 2006

Mudway IS, Stenfors N, Duggan ST, Roxborough H, Zielinski H, Marklund SL, Blomberg A, Frew AJ, Sandström T, Kelly FJ. An in vitro and in vivo investigation of the effects of diesel exhaust on human airway lining fluid antioxidants. *Arch Biochem Biophys.* 2004 1;423(1):200-12.

Multiple Path Particle Dosimetry Model (MPPD) <http://www.ara.com/products/mppd.htm>  
Neophytou AM, Picciotto S, Costello S, Eisen EA: Occupational Diesel Exposure, Duration of Employment, and Lung Cancer. An Application of the Parametric G-Formula. *Epidemiology* 27, 21-28, 2016

Neophytou AM, Picciotto S, Costello S, Eosen EA: Occupational Diesel Exposure, Duration of Employment, and Lung Cancer - An Application of the Parametric G-Formula. *Epidemiology* 2016 Jan; 27(1): 21–28.

Neophytou AM, Picciotto S, Costello S, Eisen EA (2017) The Authors Respond. *Epidemiology* doi:10.1097/EDE.0000000000000702

Neumeyer-Gromen A, Razum O, Kersten N, Seidler A, Zeeb H. Diesel motor emissions and lung cancer mortality--results of the second follow-up of a cohort study in potash miners. *Int J Cancer* (2009) 15; 124(8):1900-6

Nies, E.; Möller, A.; Pflaumbaum, W., Blome, H., Schuhmacher-Wolz, U., Schneider, K., Kalberlah, F., Woitowitz, H.-J., Rödelsperger, K.: Krebsrisikozahlen. Sicherheitstechnisches Informations- und Arbeitsblatt 120.120. 42. Lfg. XII/2002. In: BGIA-Handbuch. Hrsg.: Berufsgenossenschaftliches Institut für Arbeitsschutz des Hauptverbandes der gewerblichen Berufsgenossenschaften - BGIA. Berlin: Erich Schmidt Verlag, 2002

Nightingale, J.A.; Maggs, R.; Cullinan, P.; Donnelly, L.E.; Rogers, D.F.; Kinnersley, R.; Chung, K.F.; Barnes, P.J.; Ashmore, M.; Newman-Taylor, A.: Airway inflammation after controlled exposure to diesel exhaust particulates. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 162 (2000) 161-166

Nikula, K.J., M.B. Snipes, E.B. Barr, W.C. Griffith, R.F. Henderson und J.L. Mauderly: Comparative pulmonary toxicities and carcinogenicities of chronically inhaled diesel exhaust and carbon black in F344 rats. *Fundam. Appl. Toxicol.* 25 (1995) 80-94

NIST, 2006 [https://www-s.nist.gov/srmors/view\\_detail.cfm?srm=1650b](https://www-s.nist.gov/srmors/view_detail.cfm?srm=1650b)

Nokso-Koivisto P., Pukkala E.: Past exposure to asbestos and combustion products and incidence of cancer among Finnish locomotive drivers. *Occup Environ Med* 51 (1994) 330-334

Nordenhäll C, Pourazar J, Blomberg A, Levin JO, Sandström T, Adelroth E. Airway inflammation following exposure to diesel exhaust: a study of time kinetics using induced sputum. *Eur Respir J.* 2000;15(6):1046-51.

Oberdörster, G.: Extrapolation of results from animal inhalation studies with particles to humans? In: Mohr, U., D.L. Dungworth, J.L. Mauderly und G. Oberdörster (Hrsg.) *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract.* ILSI-Monographs. Washington, D.C.: ILSI-Press. S. 335-353, 1994

Oberdörster, G.: Lung particle overload: Implications for occupational exposures to particles. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 27 (1995) 123-135

Olsson AC, Gustavsson P, Kromhout H, Peters S, Vermeulen R, Brüske I, Pesch B, Siemiatycki J, Pintos J, Brüning T, Cassidy A, Wichmann HE, Consonni D, Landi MT, Caporaso N, Plato N, Merletti F, Mirabelli D, Richiardi L, Jöckel KH, Ahrens W, Pohlmann H, Lissowska J, Szeszenia-Dabrowska N, Zaridze D, Stücker I, Benhamou S, Bencko V, Foretova L, Janout V, Rudnai P, Fabianova E, Dumitru RS, Gross IM, Kendzia B, Forastiere F, Bueno-de-Mesquita B, Brennan P, Boffetta P, Straif K. Exposure to diesel motor exhaust and lung cancer risk in a pooled analysis from case-control studies in Europe and Canada. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183(7):941-8.

Oukebdane K, Portet-Koltalo F, Machour N, Dionnet F, Desbène PL. Comparison of hot Soxhlet and accelerated solvent extractions with microwave and supercritical fluid extractions for the determination of polycyclic aromatic hydrocarbons and nitrated derivatives strongly adsorbed on soot collected inside a diesel particulate filter. *Talanta.* 2010 Jun 30;82(1):227-36.

Pallapies D, Taeger D, Bochmann F, Morfeld P. Comment: Carcinogenicity of diesel-engine exhaust (DE). *Arch Toxicol.* 2013; 87(3):547-9.

Pauluhn J. Poorly soluble particulates: searching for a unifying denominator of nanoparticles and fine particles for DNEL estimation. *Toxicology* 2011; 279(1-3): 176-188.

Pepelko, W.E., Chao Chen: Quantitative assessment of cancer risk from exposure to Diesel engine emissions. *Reg. Toxicol. Pharmacol.* 17 (1993) 52-65

Pohjola, SK, Lappi, M, Honkanen, M, Savela, K.: Comparison of mutagenicity and calf thymus DNA adducts formed by the particulate and semivolatile fractions of vehicle exhausts. *Environ. Mol. Mutagen.* 42 (2003) 26-36

Poma, A., Limongi, T., Pisani, C., Granato, V., and Picozzi, P.: Genotoxicity induced by fine urban air particulate matter in the macrophages cell line RAW 264.7. *Toxicol. in Vitro* 20 (2006) 1023-1029

Pott, F., Heinrich, U.: Dieselmotorabgas und Lungenkrebs - Tierexperimentelle Daten und ihre Bewertung im Hinblick auf die Gefährdung des Menschen. In: *Umwelthygiene*. Bd 19. Medizinisches Institut für Umwelthygiene. Jahresbericht 1986/87. Hrsg.: Ges. z. Förderung d. Lufthygiene und Silikoseforschung e.V., Düsseldorf. Düsseldorf: Albers 1987, S. 130-167

Pott, F. und M. Roller: Relevance of non-physiologic exposure routes for carcinogenicity studies of solid particles. In: Mohr, U., D.L. Dungworth, J.L. Mauderly und G. Oberdörster (Hrsg.) *Toxic and carcinogenic effects of solid particles in the respiratory tract*. ILSI-Monographs. Washington, D.C.: ILSI-Press. 1994, S. 109-125

Pott, F. und M. Roller: Aktuelle Daten und Fragen zur Kanzerogenität von festen Partikeln aus Abgas von Dieselmotoren und anderen Quellen. *Zbl. Hyg.* 200 (1997) 223-280

Pott, F.; Roller, M.: Carcinogenicity study with nineteen granular dusts in rats. *Eur. J. Oncol.* 10 (2005) 249-281

Pott, F., Heinrich, U., Roller, M.: Dieselmotor-Emissionen (DME). In: *Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen - Materialienband*. Bd 2 (Kapitel 6.-10.). Kap. 8, S. 1-77. Hrsg.: Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes NW. LAI Länderausschuß für Immissionsschutz, Düsseldorf, 1993

Pott, F., D.L. Dungworth, U. Heinrich, H. Muhle, K. Kamino, P.G. Germann, M. Roller, R.M. Rippe und U. Mohr: Lung tumours in rats after intratracheal instillation of dusts. (*Inhaled Particles VII*). *Ann. Occup. Hyg.* 38 Suppl. 1 (1994) 357-363

Rasmussen RE.: Effect of fuel properties on mutagenic activity in extracts of heavy-duty diesel exhaust particulate. *J. Air Waste Manage. Assoc.* 40 (1990) 1391-1396

Roller, M.: Die Risikoabschätzungen des LAI vor dem Hintergrund der Feinstaubdiskussion im Jahre 2005. *Gefahrstoffe - Reinhalt. Luft* 65 (2005) 425-434

Roller, M.: Differences between the data bases, statistical analyses, and interpretations of lung tumors of the 19-dust study - two controversial views. *Exp. Toxicol. Pathol.* 58 (2007) 393-405

Roller, M.: Untersuchungen zur krebserzeugenden Wirkung von Nanopartikeln und anderen Stäuben. Projektnummer F 2083. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, 2008.  
[http://www.baua.de/nn\\_5846/sid\\_567AC76AED2733F6D815953BAFF29FB/de/Publikationen/Fachbeitraege/F2083.html\\_\\_nnn=true](http://www.baua.de/nn_5846/sid_567AC76AED2733F6D815953BAFF29FB/de/Publikationen/Fachbeitraege/F2083.html__nnn=true)

Roller, M.; Pott, F.: Lung tumour risk estimates from rat studies with not specifically toxic granular dusts. *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 1076 (2006) 266-280

Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F.: Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. *Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin - Forschung - Fb 1078*. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW. 432 S., 2006

Saber, A.T.; Bornholdt, J.; Dybdahl, M.; Sharma, A.K.; Loft, S.; Vogel, U.; Wallin, H.: Tumor necrosis factor is not required for particle-induced genotoxicity and pulmonary inflammation. *Arch. Toxicol.* 79 (2005) 177-182

Säverin, R., A. Bräunlich, D. Dahmann, G. Enderlein und G. Heuchert: Diesel exhaust and lung cancer mortality in potash mining. *Am. J. Ind. Med.* 36 (1999) 415-422

Salvi, S.; Blomberg, A.; Rudell, B.; Kelly, F.; Sandström, T.; Holgate, S.T.; Frew, A.: Acute inflammatory responses in the airways and peripheral blood after short-term exposure to diesel exhaust in healthy human volunteers. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 159 (1999) 702-709

Salvi, S.S.; Nordenhall, C.; Blomberg, A.; Rudell, B.; Pourazar, J.; Kelly, F.J.; Wilson, S.; Sandstrom, T.; Holgate, S.T.; Frew, A.J.: Acute exposure to diesel exhaust increases IL-8 and GRO-alpha production in healthy human airways. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161 (2000) 550-557

SBB. Schweizerische Bundesbahnen. Umweltbericht 2002/2003. SBB AG Generalsekretariat BahnUmwelt-Center, Bern, 2004. [www.sbb.ch/umwelt](http://www.sbb.ch/umwelt)

SCOEL: Diesel Engine Exhaust. Opinion from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits. SCOEL/OPIN/403, adopted 21 December 2016. ISBN: 978-92-79-65251-6, DOI: 10.2767/299599

Sheesley, RJ, Schauer, JJ, Smith, TJ, Garshick, E, Laden, F, Marr, LC, Molina, LT.: Assessment of diesel particulate matter exposure in the workplace: freight terminals. *J. Environ. Monit.* 10 (2008) 305-314

Silverman DT, Samanic CM, Lubin JH, Blair AE, Stewart PA, Vermeulen R, Coble JB, Rothman N, Schleiff PL, Travis WD, Ziegler RG, Wacholder S, Attfield MD. The Diesel Exhaust in Miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(11):855-68.

Silverman DT, Lubin JH, Blair AE, Vermeulen R, Stewart PA, Schleiff PL, Attfield MD. RE: The Diesel Exhaust in Miners Study (DEMS): a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst.* 2014; 106(8).

Silverman DT, Attfield MD, Blair AE, Lubin JH, Stewart PA, Vermeulen R. Re: „The hidden impact of a healthy-worker effect of the Diesel Exhaust in Miners Study”. *Eur J Epidemiol* 2016; 31 (8):805-6.

Smith, TJ, Davis, ME, Reaser, P, Natkin, J, Hart, JE, Laden, F, Heff, A, Garshick, E.: Overview of particulate exposures in the US trucking industry. *J. Environ. Monit.* 8 (2006) 711-720

Stayner, L.; Dankovic, D.; Smith, R.; Steenland, K.: Predicted lung cancer risk among miners exposed to diesel exhaust particles. *Am. J. Ind. Med.* 34 (1998) 207-219

Steenland, K., J. Deddens und L. Stayner: Diesel exhaust and lung cancer in the trucking industry: exposure-response analyses and risk assessment. *Am. J. Ind. Med.* 34 (1998) 220-228

Stenfors, N.; Nordenhall, C.; Salvi, S.S.; Mudway, I.; Soderberg, M.; Blomberg, A.; Helleday, R.; Levin, J.O.; Holgate, S.T.; Kelly, F.J.; Frew, A.J.; Sandstrom, T.: Different airway inflammatory responses in asthmatic and healthy humans exposed to diesel. *Eur. Respir. J.* 23 (2004) 82-86

Stinn W, Teredesai A, Anskeit E, Rustemeier K, Schepers G, Schnell P, Haussmann HJ, Carchman RA, Coggins CR, Reininghaus W. Chronic nose-only inhalation study in rats, comparing room-aged sidestream cigarette smoke and diesel engine exhaust. *Inhal Toxicol.* (2005);17(11) 549-76

Straif K, Olsson A, Gustavsson P. 2010. Diesel motor exhaust and lung cancer risk in SYNERGY: Pooled analysis of case-control studies on the joint effects of occupational carcinogens in the development of lung cancer. *Occup Environ Med.* 60:A25 zitiert in Möhner & Wendt 2017

Sun Y, Bochmann F, Nold A, Mattenklott M. Diesel exhaust exposure and the risk of lung cancer-a review of the epidemiological evidence. *Int J Environ Res Public Health.* 2014; 11(2):1312-40.

Takemoto, K., Yoshimura, H., Katayama, H.: Effects of chronic inhalation exposure to Diesel exhaust on the development of lung tumors in di-iso-propanol-nitrosamine-treated F344 rats and newborn C57BL and ICR mice. In: *Carcinogenic and mutagenic effects of Diesel engine exhaust.* In: Ishinishi, N., Koizumi, A., McClellan, R.O., Stöber, W. (Hrsg.) *Developments in Toxicology and Environmental Science.* Vol. 13. Elsevier Sci. Publ. (Biomed. Div.), Amsterdam, New York, Oxford, S. 311-327, 1986

Taxell P, Santonen T for the Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety. 149. Diesel Engine Exhaust. *Arbete och Hälsa (Work and Health)* 2016;49(6). Gothenburg, Sweden. ISBN 978-91-85971-58-9.  
[https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/44340/1/gupea\\_2077\\_44340\\_1.pdf](https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/44340/1/gupea_2077_44340_1.pdf) (Zugriff am 07.03.2017).

Tong HY, Karasek FW. Quantitation of polycyclic aromatic hydrocarbons in diesel exhaust particulate matter by high-performance liquid chromatography fractionation and high-resolution gas chromatography. *Anal Chem.* 1984;56(12):2129-34.

Tse LA, Yu IT. Re: The diesel exhaust in miners study: a nested case-control study of lung cancer and diesel exhaust. *J Natl Cancer Inst.* 2012; 104(23):1843; author reply 1848-9.

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

UBA (Umweltbundesamt). Publikationen des Umweltbundesamtes. Verkehrliche Maßnahmen zur Reduzierung von Feinstaub - Möglichkeiten und Minderungspotenziale. Studie im Auftrag des Umweltbundesamtes. Juli 2006. V. Diegmann, F. Pfäfflin, Dr. G. Wiegand, H. Wursthorn, F. Dünnebeil, H. Helms, U. Lambrecht. 2006

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency). Health assessment document for diesel engine exhaust. Prepared by the National Center for Environmental Assessment, Washington, DC, for the Office of Transportation and Air Quality; EPA/600/8-90/057F. 2002. Available from: National Technical Information Service, Springfield, VA; PB2002-107661, and <http://www.epa.gov/ncea>

US EPA (U.S. Environmental Protection Agency): Integrated Risk Information System (IRIS). 0642. Diesel engine exhaust. CASRN N.A. Last Revised 02/28/2003. <http://www.epa.gov/iris/subst/0642.htm>. 2003

Valberg PA, Crouch EA. Meta-analysis of rat lung tumors from lifetime inhalation of diesel exhaust. *Environ Health Perspect.* 1999;107(9):693-9.



Vermeulen R, Silverman DT, Garshick E, Vlaanderen J, Portengen L, Steenland K. Exposure-response estimates for diesel engine exhaust and lung cancer mortality based on data from three occupational cohorts. *Environ Health Perspect.* 2014; 122(2):172-7.

Vermeulen R, Portengen L. Is diesel equipment in the workplace safe or not? *Occup Environ Med* 2016;73:846-848.

Watanabe N. Decreased number of sperms and Sertoli cells in mature rats exposed to diesel exhaust as fetuses. *Toxicol Lett.* 2005 ;155(1):51-8.

Wellek S, Blettner M.: On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. *Deutsches Ärzteblatt international* 2012; 109(15):276-81 doi:10.3238/arztebl.2012.0276

Westerholm, R, Christensen, A, Törnqvist, M, Ehrenberg, L, Rannug, U, Sjögren, M, Rafter, J, Soontjens, C, Almén, J, Grägg, K.: Comparison of exhaust emissions from Swedish environmental classified diesel fuel (MK1) and European Program on Emissions, Fuels and Engine Technologies (EPEFE) reference fuel: a chemical and biological characterization, with viewpoints on cancer risk. *Environ. Sci. Technol.* 35 (2001) 1748-1754

WHO (World Health Organization): Selected nitro- and nitro-oxy-polycyclic aromatic hydrocarbons, *Environmental health criteria*; 229, International Programme for Chemical Safety, WHO Geneva, ISBN 92 4 157229 9, 2003.

WHO (World Health Organization): Diesel Fuel and Exhaust Emissions. *IPCS International Programme on Chemical Safety. Eds. United Nations Environment Programme, International Labour Organization, World Health Organization. Environmental Health Criteria 171.* World Health Organization, Geneva, 1996

WHO (World Health Organization): The World Health Report 2002 - Reducing risks, promoting healthy life. WHO, Genf. 2002. <http://www.who.int/whr/en>

WHO (World Health Organization): Air Quality Guidelines - Global Update 2005 - Particulate matter, ozone, nitrogen dioxide and sulfur dioxide. WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2006a

WHO (World Health Organization): WHO Statistical Information System (WHOSIS). WHO Mortality Data Base. Genf: World Health Organization. 17 November 2006 update. <http://www.who.int/whosis>. 2006b

Wichmann, H.-E.: Epidemiologische Studien zum Krebsrisiko durch Dieselmotorabgas. In: *Umwelthygiene. Bd. 19. Medizinisches Institut für Umwelthygiene, Jahresbericht 1986/87*, Hrsg. v. d. Ges. z. Förderung d. Lufthygiene und Silikoseforschung e.V., Düsseldorf. Düsseldorf: Stefan W. Albers. 1987, S. 167-194

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

Wichmann, H.-E.: Diesel exhaust particles. *Inhal. Toxicol.* 19 suppl.1 (2007) 241-244

Woskie, S.R., Smith, T.J., Hammond, S.K., Schenker, M.B., Garshick, E., Speizer, F.E.: Estimation of the Diesel exhaust exposures of railroad workers: I. Current exposures. *Am. J. Ind. Med.* 13 (1988a) 381-394

Woskie, S.R., Smith, T.J., Hammond, S.K., Schenker, M.B., Garshick, E., Speizer, F.E.: Estimation of the Diesel exhaust exposures of railroad workers: II. National and historical exposures. Am. J. Ind. Med. 13 (1988b) 395-404

Yoshida S, Sagai M, Oshio S, Umeda T, Ihara T, Sugamata M, Sugawara I, Takeda K. Exposure to diesel exhaust affects the male reproductive system of mice. Int J Androl. 1999;22(5):307-15.

Yu, C.P.: Extrapolation modeling of particle deposition and retention from rats to humans. In: Mauderly, J.L.; McCunney, R.J. (Hrsg.): Particle overload in the rat lung. Implications for human risk assessment. Washington, London: Taylor and Francis 1996, S.279-291

## ANHANG

### A1 Diskussion des vorherrschenden Wirkprinzips

Seit in den frühen 1980er Jahren nach Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen ein Anstieg der Lungentumorhäufigkeiten in Inhalationsversuchen mit Ratten festgestellt wurden, diskutierte man auch die Frage nach dem Wirkprinzip dieser Tumorentstehung. Ausgehend von der Zusammensetzung des Dieselrußes können hypothetisch unterschiedliche Ursachen für die Entstehung der Lungentumoren angenommen werden, die im folgenden diskutiert werden:

1. Der Kern des Dieselrußes, der aus wenigen Nanometer großen Kohlenstoffpartikeln besteht, die sich zu kettenförmigen Agglomeraten verbinden.
2. Die Kombination aus Rußkern mit adsorbierten PAK, wobei ein besonderer Carrier- und Depoteffekt zur Wirkung kommt.
3. Die im Dieselruß enthaltenen kanzerogenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe.
4. Die Stickoxide sind allein oder in Kombination ursächlich für die Lungenkanzerogenität in der Ratte.

#### Zu 1.:

In den Inhalationsversuchen an Ratten, in denen neben DME auch praktisch PAK-freie Industrieruße bzw. Titandioxid untersucht wurden (Nikula et al., 1995; Heinrich et al, 1994a, 1995), war die Wirkungsstärke des PAK-freien Industrierußes nicht relevant anders als diejenige von Dieselruß (Gebel 2012).

In der letzten Spalte von Tab. A8 ist für die Gruppen mit statistisch signifikanter Tumorfrequenz - als Maß der kanzerogenen Potenz - die Relation der prozentualen Tumorfrequenz zur normierten Expositionskonzentration angegeben. In dem Versuch von Nikula et al. (1995) ist diese Potenz bei dem praktisch PAK-freien Industrieruß nur wenig kleiner als beim Dieselruß, in dem Versuch von Heinrich et al. (1995) ist das Potenzmaß sowohl beim Industrieruß als auch bei dem sicherlich PAK-freien Titandioxid sogar größer als beim Dieselruß, der im selben Versuch geprüft wurde. Die Tab. A 1 enthält einen ähnlichen Vergleich, jedoch nicht bezogen auf die Expositionskonzentration, sondern auf die nach 1 Jahr in der Lunge retinierte Staubmasse. Die Werte für dieses Potenzmaß sind sowohl bei Nikula et al. (1995) als auch bei Heinrich et al. (1995) einheitlich in allen Fällen beim Industrieruß größer als beim Dieselruß.

Diese Ergebnisse in Inhalationsversuchen wurden in guter Übereinstimmung durch Instillationsversuche bestätigt. Tab. A2 enthält die Relationen der prozentualen Tumorfrequenzen zu den instillierten Staubmassen aus drei zu unterschiedlichen Zeiten in zwei verschiedenen Labors durchgeführten Langzeit-Versuchen mit intra-trachealer Instillation. Auch dabei lässt sich keine höhere kanzerogene Potenz von Dieselruß im Vergleich zu praktisch reinem Kohlenstoff in Form von Industrieruß feststellen. Im Übrigen zeigt Tab. A2 im Vergleich mit Tab. A1, dass die Zahlenwerte

der jeweils letzten Spalte sehr ähnlich sind. Dies spricht dagegen, dass dort im Instillationsversuch ein grundsätzlich anderer Mechanismus wirksam war als im Inhalationsversuch. In Tab. A2 ist der Einfachheit halber auf die *instillierten* Staubmassen bezogen. Die langfristig *retinierten* Staubmassen sind naturgemäß niedriger, so dass dann eine rechnerisch höhere kanzerogene Potenz im Instillationsversuch gegenüber dem Inhalationsversuch deutlich wird, die sich plausibel mit der längeren Einwirkungszeit nach Instillation in relativ jungem Alter der Tiere erklären lässt.

Auch Hesterberg et al. (2005) ziehen aus den Daten die Schlussfolgerung, dass die Lungentumoren bei Ratten eine Folge der Partikelbeladung und nicht durch organische Kanzerogene zu erklären sind.

**Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass es auf der Grundlage der verfügbaren Daten plausibel ist, dass primär der Kern des Dieselrußes für die Tumor erzeugende Wirkung von Dieselmotoremissionen verantwortlich ist.**

**Tab. A1** Vergleich der kanzerogenen Wirkungsstärke auf Basis der retinierten Staubmenge in Inhalationsversuchen an Ratten mit DME, Industrieruß und ultrafeinem Titandioxid. Nur Versuchsgruppen mit signifikant erhöhter Tumorfrequenz berücksichtigt (vgl. Tab. A8).

Experimentelle Konzentration [mg/m <sup>3</sup> ]	Expos.-dauer		Normierte Konz. [mg/m <sup>3</sup> ]	Retin. Staub-masse n. 1 J.	Tiere m. Lu.-Tum.	Tiere, auswertbar	% Tumortiere	% Tumortiere pro mg retin. Staub
	d/Wo	h/d						
Mauderly et al. (1987); F344/N-Ratten; 30 Monate Exposition								
0	5	7	0		2	230 m+w	0,9	
3,5	5	7	4,147	2,18	8	221 m+w	3,6	1,2
7,1	5	7	8,413	7,29	29	227 m+w	12,8	1,6
Heinrich et al. (1995); Wistar-Ratten; 24 Monate Exposition								
0	5	18	0		1	217 w	0,5	
2,5	5	18	7,617	11	11	200 w	5,5	0,45
7,5	5	18	22,852	36	22	100 w	22	0,60
Nikula et al. (1995); F344/N-Ratten; 24 Monate Exposition								
0	5	16	0		3	214 m+w	1,4	
2,4	5	16	6,500	10,9	13	210 m+w	6,2	0,44
6,3	5	16	17,063	24,5	38	212 m+w	17,9	0,67
<b>Industrieruß</b>								
Heinrich et al. (1994a); Wistar-Ratten; 10-20 Monate Exposition (Printex 90)								
0					0	72 w	0,0	
6 (10 Mon.)				15,4	12	72 w	16,7	1,1
6 (20 Mon.)				15,4	7	72 w	9,7	0,63
Heinrich et al. (1995); Wistar-Ratten, 24 Monate Exposition (Printex 90)								
7,5/12	5	18	33,158	38	39	100 w	39,0	1,0
Nikula et al. (1995); F344/N-Ratten; 24 Monate Exposition (Ruß Elftex)								
2,5	5	16	6,771	7,1	10	213 m+w	4,7	0,46
6,6	5	16	17,875	13,5	32	211 m+w	15,2	1,0
<b>TiO<sub>2</sub> P25 (ultrafein)</b>								
Heinrich et al. (1995); Wistar-Ratten, 24 Monate Exposition								
7,5-15	5	18	28,608	35	32	100 w	32,0	0,9

**Tab. A2** Ergebnisse von Kanzerogenitätsversuchen mit intratrachealer Instillation von Dieselruß und Industrieruß bei Ratten

Substanz	Instillationen [mg]	Tiere m. Lu.-Tum.	Tiere, auswertbar	% Tumortiere	% Tumortiere pro mg inst. Staub
Pott et al. (1994); Pott und Roller (1994)					
Dieselruß, Lkw	15 x 3	26	40	65,0	1,4
Dieselruß, Daimler-Benz	10 x 3	35	58	60,3	2,0
	20 x 3	25	38	65,8	1,1
Industrieruß UF <sup>a</sup>	15 x 3	24	37	64,9	1,4
NaCl-Lösung	15 x 0,4 mL	0	39	0,0	
NaCl-Lösung	20 x 0,4 mL	0	40	0,0	
Dasenbrock et al. (1996)					
Dieselruß, original	ges. 15 mg <sup>b</sup>	8	48	16,7	1,1
Dieselruß, extrahiert <sup>c</sup>	ges. 15 mg <sup>b</sup>	2	48	4,2	
	ges. 30 mg <sup>b</sup>	10	48	20,8	0,69
Industrieruß 101 <sup>a</sup> , extrah. <sup>c</sup>	ges. 15 mg <sup>b</sup>	4	48	8,3	0,56
Industrieruß UF <sup>a</sup> , extrah. <sup>c</sup>	ges. 15 mg <sup>b</sup>	10	48	20,8	1,4
Benzo[a]pyren (BaP)	ges. 15 mg <sup>b</sup>	12	48	25,0	1,7
	ges. 30 mg <sup>b</sup>	43	47	91,5	3,0
Dieselruß extrahiert + BaP (11,3 mg/g = 1,13 %)	ges. 15 mg <sup>b</sup> (170 µg BaP)	4	48	8,3	0,56
Industrieruß UF + BaP (29,5 mg/g = 2,95 %)	ges. 15 mg <sup>b</sup> (443 µg BaP)	13	48	27,1	1,8
NaCl-Lösung, 0,25 % Tween 80	3 x 0,2 mL, 13 x 0,3 mL	0	47	0,0	
Pott und Roller (2005); Mohr et al. (2006)					
Dieselruß, Lkw	3 x 2,5	2	45	4,4	0,50
	5 x 3	12	47	25,5	1,7
	5 x 6	18	45	40,0	1,3
Industrieruß 101 <sup>a</sup>	5 x 6 <sup>d</sup>	27	45	60,0	1,8
	10 x 6 <sup>d</sup>	29	46	63,0	1,0
Industrieruß UF <sup>a</sup>	5 x 1,5 <sup>d</sup>	31	46	67,4	6,4
	5 x 3 <sup>d</sup>	37	45	82,2	4,5
	5 x 6	40	48	83,3	2,8
Kontrollen <sup>e</sup>	--	1	139	0,7	--

<sup>a</sup> UF = ultrafein; Carbon black Printex 90; mittlerer Durchmesser der Primärpartikel gemäß Angabe von Degussa 0,014 µm (= Nanopartikel). Industrieruß 101 = Carbon black Lamp black 101; mittlerer Durchmesser der Primärpartikel gemäß Angabe von Degussa 0,095 µm.

<sup>b</sup> 16 - 17 Instillationen ungleicher Einzeldosen.

<sup>c</sup> Dreimal 30 Min. Extraktion mit kochendem Toluol. 47 % der Masse wurden vom Dieselruß extrahiert, bei den beiden Industrierußen < 0,1 %.

<sup>d</sup> Zusätzlich zu den angegebenen Instillationen von Industrieruß erhielten diese Gruppen bzw. einzelne Tiere davon irrtümlich einmalige Instillationen von Dieselruß oder Titandioxid (2,5 - 6 mg je Tier; Details siehe Originalarbeiten). Diese zusätzlichen Massen sind bei der Berechnung der „% Tumorfrequenz pro mg inst. Staub“ in der letzten Spalte dieser Tabelle enthalten.

<sup>e</sup> Drei Kontrollgruppen kombiniert (Vehikel und unbehandelt).

## Zu 2.:

Eine Hypothese besagt, dass die Kombination von Rußkernen und organischen Verbindungen zu einer Verstärkung der Wirkung der organischen Verbindungen beiträgt. Hierzu wird wie folgt eine Plausibilitätsprüfung unter Heranziehen von Daten zu BaP und DME durchgeführt:

Nimmt man an, die Wirkung der durch BaP repräsentierten PAK werde durch einen etwaigen *carrier*- und *depot*-Effekt der Diesel-Rußkerne auf das 10fache verstärkt, dann wäre in dem genannten Versuch mit DME (Heinrich et al. 1995) lediglich ein zusätzliches Risiko von 10 mal 0,049 % = zirka 0,5 % zu erwarten gewesen (Gemäß der Steigung von 0,0017 % pro ng BaP/m<sup>3</sup> aus dem Versuch mit der PAK-Mischung in Pechpyrolyseabgas wäre indem Versuch mit DME eine Tumorfrequenz von 29 ng BaP/m<sup>3</sup> mal 0,0017 % pro ng BaP/m<sup>3</sup> = 0,049 % zu erwarten). Dieses zusätzliche Risiko wäre „nicht nachweisbar“ gewesen. Bei einer 100fachen Verstärkung wäre mit einem zusätzlichen Risiko von 5 % zu rechnen. Auch dieses ist kaum nachweisbar, und falls es tatsächlich in dem beobachteten Risiko von 22 % enthalten ist, dann trägt selbst diese 100fache Verstärkung nur zu einem geringeren Anteil zu dem beobachteten Risiko bei (5 % von 22 % entspricht einem Wirkungsanteil von 23 %; ein Wirkungsanteil von 10 % würde einer 45fachen Verstärkung der PAK-Wirkung entsprechen). Falls der Wirkungsanteil von PAK an der kanzerogenen Wirkung von inhalierten Dieselrußpartikeln größer wäre als 50 % der Gesamtpartikelwirkung, dann müsste die PAK-Wirkung durch die Rußkerne also um einen Faktor von deutlich mehr als 100 gegenüber der PAK-Wirkung von Pechpyrolyseabgas verstärkt werden. Aufgrund der sonstigen vorliegenden Befunde aus Langzeitversuchen mit DME, Industrieruß und Titandioxid, ist aber nicht davon auszugehen, dass der Wirkungsanteil von PAK an der kanzerogenen Wirkung von Dieselrußpartikeln in der Rattenlunge größer ist als 50 %. Dazu sind die Wirkungen verschiedener Aerosole aus verschiedenen Dieselrußen sowie Industrierußen und anderen Partikeln ohne bekannte signifikante spezifische Toxizität bezogen auf die Partikelmenge einander viel zu ähnlich.

Unabhängig von „statistischer Signifikanz“ zeigt die Tab. A2, dass die „Beschichtung“ von Rußen mit BaP in keinem Fall zu einer Verstärkung der krebserzeugenden Wirkung des Rußes um ein Vielfaches, also z.B. um das 10- oder 100fache, geführt hat. Rein rechnerisch war die Tumorfrequenz des BaP-covered Dieselrußes doppelt so hoch wie die des extrahierten, dabei handelte es sich aber um 2 und um 4 Tiere, in keiner Hinsicht (einseitig oder zweiseitig, im Vergleich mit der Kontrolle oder untereinander) statistisch signifikant. BaP-covered Industrieruß war rechnerisch um den Faktor  $13 / 10 = 1,3$  stärker wirksam als der unbehandelte Industrieruß. Daraus lässt sich kein Hinweis auf einen *carrier*- oder *depot*-Effekt der Partikel für BaP ableiten.

Allerdings muß berücksichtigt werden, dass die Anlagerung der PAK an den Rußkern während des Pyrolyseprozesses eine stärkere Festigkeit haben wird und damit einen anderen Depot-Effekt verursachen wird als die Beladung der als Agglomerat vorliegenden Rußoberfläche über BaP, das in organischer Flüssigkeit

gelöst vorliegt. Insgesamt liegen die Wirkungsstärken der bei Dasenbrock et al. (1996) geprüften Proben relativ dicht bei dem Wert des Original-Dieselußes von 1,1 % pro mg, z.B. für 30 mg extrahierten Dieseluß bei 0,69, bei den Industrierußen bei 0,56 bzw. 1,4, beim BaP-covered Dieseluß bei 0,56 % pro mg. Als Ausnahme mag man die 15-mg-Dosis des extrahierten Dieselußes wahrnehmen, bei der keine signifikant gegenüber der Kontrolle erhöhte Tumorfrequenz auftrat. Abgesehen von der geringen Überlebensrate in dem Versuch lassen es aber die beschriebenen Ähnlichkeiten der Wirkungsstärken verschiedener Ruße - gleichermaßen, ob extrahiert oder nicht, ob mit oder ohne BaP-Zusatz - nicht zu, anhand einer einzelnen Versuchsgruppe mit 2 im Vergleich Vergleich zu 8 Tumortieren eine Wirkungsthese zu begründen. Eine solche These müsste dann ja darin bestehen, dass die kanzerogene Potenz des Kohlenstoffkerns von Dieseluß wesentlich geringer sei als die kanzerogene Potenz von Industrieruß sowie Titandioxid P25 und dass die ähnlichen kanzerogenen Wirkungsstärken in mehreren Inhalations- und Instillationsversuchen darauf zurückzuführen seien, dass die geringere Wirkungsstärke des Kohlenstoffkerns von Dieseluß durch Kontaminationen (unabhängig von der Herkunft des Dieselußes) gerade zu einer Wirkungsähnlichkeit mit z.B. Industrieruß und Titandioxid ausgeglichen werde.

Nach Analyse der Langzeitversuche mit Ratten lässt sich daher folgendermaßen zusammenfassen: In einem Inhalationsversuch mit DME war die kanzerogene Wirkung bezogen auf BaP rund 450fach stärker als in einem im gleichen Institut durchgeführten Versuch mit „wirkungsoptimiertem“ Pyrolyseabgas. Gleichzeitig war die kanzerogene Wirkung von PAK-freiem Industrieruß im gleichen Inhalationsversuch bezogen auf die Partikeldosis nicht schwächer, sondern eher stärker als die Wirkung des - grundsätzlich PAK-haltigen - Dieselußes. Die ähnliche oder stärkere kanzerogene Wirkung von Industrieruß im Vergleich mit Dieseluß wurde in allen aussagefähigen Langzeitversuchen (Inhalation, intratracheale Instillation) bestätigt. Ein Hinweis auf einen möglichen messbaren Anteil organischer (extrahierbarer) Bestandteile von Dieseluß an seiner kanzerogenen Wirkung bei Ratten fand sich nur in einer einzelnen Versuchsgruppe nach intratrachealer Instillation in Form eines Unterschiedes in den Tumorfrequenzen von 2 versus 8 Tumortieren. Vor dem Hintergrund der sonstigen Befunde ist es nicht gut belegt, aufgrund dieses Einzelbefundes ein besonderes Erklärungsmodell für die Tumorbildung durch Dieseluß heranzuziehen - also etwa davon auszugehen, dass die Wirkungsstärke der Rußkerne von Dieseluß erheblich geringer sei als diejenige von Industrieruß und dass gleichzeitig die ungefähr gleiche kanzerogene Wirkung der Rußarten durch eine mehr als 100fache Verstärkung der PAK-Wirkung in Dieseluß erzeugt werde. Einfacher und naheliegender sind alle Befunde durch die Annahme erklärbar, dass die Rußkerne von Dieseluß und Industrieruß (etwa vom Typ 101 oder Printex 90) ähnliche kanzerogene Wirkungsstärken in der Rattenlunge entfalten bzw. dass der besonders feinteilige Printex 90 dort eine ein wenig höhere kanzerogene Potenz hat. Die kanzerogene Wirkung der im Dieseluß enthaltenen PAK kann dabei um mehr als eine Zehnerpotenz (z.B. einen Faktor von 40) durch das Zusammenwirken mit den Partikelkernen verstärkt sein, ohne dass dadurch der



Wirkungsanteil der PAK an der Gesamtmasse der Dieselrußpartikel auf mehr als 10 % erhöht wird. **Es ist daher wissenschaftlich gut begründet, im Hinblick auf die Ableitung einer Expositions-Risikobeziehung für Dieselrußpartikel die „wesentliche“ Wirkung in den schwerlöslichen Partikelkernen zu sehen. Ein besonderer Carrier- oder Depot – Effekt ist nicht nachweisbar.**

### Zu 3.:

Wie alle Pyrolyseprodukte von organischem Material enthalten DME bekannte krebserzeugende polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK, PAH). In vitro wurden positive Gentoxizitätsbefunde einschließlich Punktmutationen mit Dieselruß und auch mit Extrakten von Dieselruß erhalten (z.B. Rasmussen, 1990; Westerholm et al., 2001; Pohjola et al., 2003; Liu et al., 2005; Übersichten bei Henschler, 1987; IARC, 1989; UBA, 1999; US EPA, 2002).

Die kanzerogene Wirkung von PAK für den Menschen nach inhalativer Aufnahme wurde mit epidemiologischen Studien an Kokereiarbeitern belegt. Im Tierversuch konnte die PAK-bedingte Entstehung von Lungentumoren nach Inhalation eines Kondensatioinsaerosols nachgewiesen werden, das durch Pyrolyse eines Teer/Pech-Gemisches bei 750 °C unter Stickstoffatmosphäre generiert worden war. Dieses sogenannte Pechpyrolyseabgas, das in seinem PAK-Profil dem Kokereiabgas sehr ähnlich war, enthielt keine Rußkerne, wie sie üblicherweise bei der unvollständigen Verbrennung von organischem Material entstehen. In dem Versuch wurden vier Testgruppen eingesetzt (zwei Konzentrationen, je 10 und 20 Monate Gesamtexpositionsdauer). Im Hinblick auf das Expositionszeitmuster am besten vergleichbar mit dem grundsätzlich ähnlich angelegten und im selben Institut durchgeführten Versuch mit DME von Heinrich et al. (1995) ist die Gruppe, die für 20

Monate an 17 h/d, 5 d/Wo., gegenüber PAK-reichem Pyrolyseabgas mit einer Konzentration an Benzo[a]pyren (BaP) von 20 µg/m<sup>3</sup> exponiert war. In der Gruppe wurden 33,3 % Tiere mit primärem Lungentumor registriert. Die Daten sprechen für einen sublinearen Verlauf der Expositions-Risikobeziehung.

Für einen Vergleich mit dem DME-Inhalationsversuch sei eine lineare Beziehung für die PAK-Wirkung angenommen. Dann ergibt sich - für das vorherrschende Expositionszeitmuster - eine Steigung von 33,3 % Tumorrisiko pro 20 µg BaP/m<sup>3</sup> = 1,7 % Tumorrisiko pro µg BaP/m<sup>3</sup> = 0,0017 % pro ng/m<sup>3</sup>. Diese Steigung kann man nun auf die Gruppe von Wistar-Ratten anwenden, die mit einem ähnlichen Expositionszeitmuster (24 Mon., 18 h/d, 5 d/Wo.) in dem Versuch von Heinrich et al. (1995) gegenüber 7,5 mg Dieselruß/m<sup>3</sup> exponiert war, wobei 22 % Tiere mit primärem Lungentumor beobachtet wurden - eine ähnliche Tumorfrequenz wie in der oben beschriebenen Gruppe, die gegenüber Pechpyrolyseabgas exponiert war.

Auch in dem Versuch mit DME von Heinrich et al, 1995 wurden zahlreiche organische Pyrolyseprodukte einschließlich BaP gemessen. Bezogen auf 1 mg Dieselruß betrug der Anteil von BaP im Mittel 3,9 ng mit einer Standardabweichung von 1,7 ng (Heinrich et al., 1995; Table 1, S. 536). Die Konzentration von BaP als Referenzsubstanz für PAK (sowie Nitro-PAK) betrug also rund 29 ng/m<sup>3</sup> in der

Gruppe, die gegenüber 7,5 mg Dieselruß/m<sup>3</sup> exponiert war. Gemäß der Steigung von 0,0017 % pro ng BaP/m<sup>3</sup> aus dem Versuch mit der besonders stark wirksamen PAK-Mischung in Pechpyrolyseabgas wäre also in dem Versuch mit DME eine Tumorfrequenz von 29 ng BaP/m<sup>3</sup> mal 0,0017 % pro ng BaP/m<sup>3</sup> = 0,049 % (zirka 5 zu 10.000) zu erwarten gewesen, wenn man annimmt, dass die Mischung von Pyrolyseprodukten in DME ebenso von PAK dominiert wird wie in besonders stark wirksamem Pechpyrolyseabgas. Das heißt, es wäre in diesem Fall kein Nachweis eines erhöhten Lungentumorrisikos in der Gruppe mit 7,5 mg Dieselruß/m<sup>3</sup> zu erwarten. Tatsächlich wurde aber eine eindeutig signifikant erhöhte Lungentumorfrequenz beobachtet, ungefähr um einen Faktor von 450 höher als nach dem BaP-Gehalt zu erwarten (22 % / 0,049 % = 446). Wie oben erwähnt ist dabei außerdem die Expositions-Risikobeziehung mit Pechpyrolyseabgas von einer

BaP-Konzentration von 20.000 ng/m<sup>3</sup> linear in den Konzentrationsbereich von 29 ng/m<sup>3</sup> extrapoliert, obwohl die Daten des Pechpyrolyseversuchs für eine sublineare Kurve sprechen.

Ein Hinweis auf einen möglichen Anteil organischer Bestandteile von Dieselruß an seiner kanzerogenen Wirkung könnte in einer Studie mit intratrachealer Instillation zu finden sein, insbesondere bei den beiden Gruppen, die zum einen „Original-Dieselruß“ und zum anderen diesen Ruß nach Extraktion der organischen Komponenten erhalten hatten (Dasenbrock et al., 1996; Tab. A2-A3). Im Vergleich zu 17 % Tieren mit Lungentumor mit dem Original wurde nach Extraktion mit gleicher Nenn dosis eine niedrigere Tumorfrequenz von nur 4 % beobachtet. Hier scheint sich zwar eine messbare Veränderung des Risikos durch An- bzw. Abwesenheit organischer Bestandteile beim Dieselruß zu zeigen, es handelt sich aber um relativ kleine Fallzahlen: 2 bzw. 8 Tiere mit Tumor (unter je 48 Tieren). Im Vergleich zu der relativ niedrigen Tumorfrequenz von 4 % wurde außerdem mit der doppelten Dosis des *extrahierten* Rußes eine überproportional mehr als 5fach höhere Tumorfrequenz von 21 % beobachtet, rechnerisch unterscheidet sich die Wirkungsstärke dann kaum vom Original-Dieselruß (Tab. A2, letzte Spalte). Bei dieser Studie ist festzustellen, dass die Überlebenszeiten der Ratten relativ gering waren. Zwar unterscheiden sich die Mortalitätskurven zwischen den einzelnen Gruppen - mit Ausnahme der höheren Dosis reinen Benzo[a]pyrens - kaum, jedoch liegt der Median der Überlebenszeiten allgemein bei nur 18 Monaten (Tab. A3). Das ist ungewöhnlich; für die unbeeinträchtigte mittlere Überlebenszeit von Ratten in Kanzerogenitätsversuchen wird allgemein ein Wert von zirka 24 Monaten angesetzt (so sollte z.B. nach der entsprechenden OECD-Richtlinie 451 bei Kanzerogenitätsprüfungen mit Ratten in allen Gruppen eine mediane Überlebenszeit von 24 Monaten erreicht sein, um ein negatives Testergebnis akzeptierbar zu machen). Beim Zeitpunkt 24 Monate waren in dieser Studie aber auch in der Kontrollgruppe (ohne Tumoren) bereits 85 % oder mehr Tiere gestorben. Wegen der geringen Überlebenszeiten kann diese Studie nur mit Einschränkung bewertet werden.

In dieser Studie von Dasenbrock et al. (1996) wurde auch reines BaP eingesetzt. Eine Dosis von 15 mg Benzo[a]pyren (BaP) zeigte dabei nur geringfügig höhere kanzerogene Potenz als dieselbe Masse ultrafeinen Industrierußes. In der Studie wurden auch Ruße geprüft, deren Partikel künstlich mit BaP bedeckt worden

waren (*BaP-covered particles*). Der BaP-Anteil (mit > 1 % relativ hoch) führte weder beim extrahierten Dieselruß noch beim Industrieruß zu einer signifikanten Erhöhung der Wirkung im Vergleich mit dem jeweiligen BaP-freien Material (Tab. A2).

**Tab. A3** Kanzerogenitätsversuche mit intratrachealer Instillation von Dieselruß und Industrieruß bei Ratten - statistischer Vergleich verschiedener Ruße (und von Benzo[a]pyren) zu jeweils gleicher Nenndosis nicht-modifizierten Dieselrußes (s. Text).

Stoff	Dosis i.tr., gesamt je Tier	Mediane Überle- benszeit [Mon.]	% Tiere mit primärem Lungen- tumor	Statistischer Test auf Unterschied zur „Referenz“ (Fisher Exact, zweiseitig)
Pott et al. (1994); Pott und Roller (1994)				
Dieselruß, Lkw	45 mg	26,3	65 %	= Referenz
Industrieruß UF	45 mg	23,8	65 %	<b>n.s.</b> (p = 1,000)
Dasenbrock et al. (1996)				
Dieselruß, original	15 mg	ca. 18	17 %	= Referenz
Industrieruß 101, extrah.	15 mg	ca. 18	8 %	<b>n.s.</b> (p = 0,36)
Industrieruß UF, extrah.	15 mg	ca. 18	21 %	<b>n.s.</b> (p = 0,79)
Dieselruß, extrahiert	15 mg	ca. 18	4 %	<b>n.s.</b> (p = 0,09)
Benzo[a]pyren (BaP)	15 mg	ca. 18	25 %	<b>n.s.</b> (p = 0,45)
Dieselruß extrah. + BaP	15 mg	ca. 18	8 %	<b>n.s.</b> (p = 0,36)
Industrieruß UF + BaP	15 mg	ca. 18	27 %	<b>n.s.</b> (p = 0,32)
Pott und Roller (2005); Mohr et al. (2006)				
Dieselruß, Lkw	30 mg	24,9	40 %	= Referenz
Industrieruß 101	30 mg (+ 2,5 mg <sup>a</sup> )	24,5	60 %	<b>n.s.</b> (p = 0,09)
Industrieruß UF	30 mg	24,9	83 %	<b>signif. höher</b> (p = 0,000)

<sup>a</sup> Irrtümliche zusätzliche Instillation von einmalig 2,5 mg Dieselruß je Tier

Der Verlauf der Dosis-Wirkungs-Beziehung kann davon abhängig sein, ob die an Dieselrußpartikeln anhaftenden Anteile an polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (PAK) auch im niedrigen Dosisbereich eine quantitative Relevanz für die krebserregende Wirkung haben. Daher wurden die PAK-Anteile im Dieselruß mit Benzo[a]pyren (BaP) als Leitsubstanz quantitativ abgeschätzt. BaP

dient als Leitkomponente in bestimmten PAK-Gemischen. In der ERB-Begründung von BaP ist angegeben, dass die auf Basis des BaP-Gehalts vorgenommene Risikoquantifizierung nur für PAK-Gemische einer bestimmten Zusammensetzung gilt. Die Ableitung der Akzeptanz- und Toleranzkonzentration erfolgte dabei auf der Grundlage von Daten bei Tätigkeiten u.a. in Kokereien, bei Kohlevergasung und –verflüssigung, in der Aluminiumproduktion, in Eisen- und Stahlgießereien, bei Herstellung von Graphit- und Kohleelektroden, bei Teerdestillation und –verarbeitung, Holzimprägnierung, und Schornsteinfegen. In der ERB-Begründung ist angegeben, dass die auf Basis des BaP-Gehalts vorgenommene Risikoquantifizierung nur für PAK-Gemische vergleichbarer Zusammensetzung gilt und dass die ERB und die abgeleiteten Toleranz- und Akzeptanzrisiken auf „Gesamt-PAK“ mit gegebener BaP-Konzentration und gegebenem PAK-Profil (ähnlich Kokereiemissionen) bezogen werden. Das erniedrigte Akzeptanzrisiko (Wert 4:100.000) liegt für Benzo[a]pyren gemäß dieser ERB nach linearer Extrapolation bei 7 ng/m<sup>3</sup>. Bezogen auf 1 mg Dieselruß betrug der Anteil von BaP im Mittel 3,9 ng mit einer Standardabweichung von 1,7 ng (Aggregat Volkswagen 1,6 l Hubraum 40 kW) (Heinrich et al., 1995; Table 1, S. 536). Ähnliche BaP-Gehalte in Dieselruß finden sich im Standardreferenzmaterial SRM1650b mit 1,17; 1,8 und 2 mg BaP/kg DPM (Aggregat “representative of heavy-duty diesel engine particulate emissions“) (NIST 2006; Oukebdane et al., 2010) und bei Dieselruß aus einem Dieselgenerator (80 kW) mit 4,06 µg BaP/g DPM (Liang et al 2005). Eine andere Quelle gibt 1,03 µg BaP/g DPM an (Aggregat Oldsmobile Dieselmotor, Hubraum 5,7 l) (Bevan und Ruggio 1991).

Unter der Voraussetzung, dass Dieselruß zu 50% aus elementarem Kohlenstoff besteht, kann abgeleitet werden, dass 100 µg DPM bzw. 50 µg (/m<sup>3</sup>) EC im geometrischen Mittel 0,23 ng (/m<sup>3</sup>) BaP (Median 0,29; arithm. Mittel 0,27 ng/m<sup>3</sup>) enthalten. Vergleicht man die BaP-Gehalte bei einem Wert von 50 µg EC/m<sup>3</sup> aus DME mit der Akzeptanzrisikokonzentration von 7 ng/m<sup>3</sup> für das Akzeptanzrisiko 4:100.000 aus der ERB zu BaP, so liegen die BaP-Gehalte im Mittel um einen Faktor von etwa 25-30 darunter. Aus einer älteren Studie (Tong und Karasek 1984) können ebenfalls Werte abgeleitet werden. In dieser Studie wurden BaP-Gehalte in Dieselruß aus Dichlormethan-Extraktionen bestimmt. Es ergaben sich im geometrischen Mittel 315 ng BaP/mg Extrakt (Volkswagen PKW) (Einzelwerte 208, 270, 558). Im Mittel konnten unter diesen Bedingungen 12,6% der Dieselsingesamtpartikelmasse extrahiert werden. Umgerechnet ergibt sich damit ein Gehalt von 79 ng BaP/mg EC oder 4 ng BaP/50 µg EC. Dies ist etwa um einen Faktor 15 höher als die BaP-Gehalte aus den oben beschriebenen neueren Studien und ein Wert, der nur noch um etwa den Faktor 2 unter dem erniedrigtem Akzeptanzrisiko von 4:100.000 liegt.

Damit kann den am Dieselruß adsorbierten PAK insgesamt keine quantitative Bedeutung hinsichtlich der krebserregenden Wirkung bei einem AGW\* von 50 µg EC/m<sup>3</sup> zugeordnet werden.

Folgende Unsicherheiten wurden bei dieser Abschätzung identifiziert:

1. Es ist unklar, inwieweit das PAK/BaP-Profil aus Kokereiemissionen, aus der die BaP-ERB abgeleitet wurde, auf Dieselruß übertragen werden kann.

2. Es kann ein Synergismus zwischen Rußpartikeln und absorbierten PAK bestehen

3. Die Relevanz von kanzerogenen Nitroaromaten konnte nicht quantitativ berücksichtigt werden, da keine ERBen vorliegen. Allerdings ist der Nitro-PAK-Gesamtgehalt in DPM im Vergleich zur Summe der PAK regelhaft deutlich geringer (Tabelle 1). 1-Nitropyren hat einen vergleichsweise hohen Anteil am Nitro-PAK-Gesamtgehalt in Dieselmotoremissionen älterer Technologie und gilt allgemein als Markersubstanz für Dieselabgase wengleich auch substantielle Unterschiede der Nitro-PAK-Profile berichtet worden sind (WHO, 2003).

Im Standardreferenzmaterial SRM1650b liegt er bei etwa 10% (Oukebdane et al. 2010). Unter der Annahme einer ähnlichen kanzerogenen Wirkstärke von PAK und Nitroaromaten wäre die Relevanz gering.

1-Nitropyren hatte in Aggregaten alter Technologie einen vergleichsweise hohen Anteil am Nitro-PAK-Gesamtgehalt in Dieselmotoremissionen. In Bezug auf eine vergleichende Abschätzung der kanzerogenen Wirkstärke kann orientierend die Arbeit von el-Bayoumy et al. (1995) herangezogen werden. Dort wurden B(a)P und 1-Nitropyren vergleichend geprüft. Die Applikation (50 µmol/Ratte) erfolgte per Schlundsonde einmal pro Woche über 8 Wochen. Bei Vergleich der Inzidenzen aller Mammatumoren war B(a)P etwa viermal wirkstärker als 1-Nitropyren, bei Vergleich nur der malignen Mammatumoren zwanzigmal. Es liegt eine Reihe weiterer, meist älterer Studien vor, die Hinweise auf einen Vergleich der kanzerogenene Wirkstärke von PAK und Nitro-PAK liefern (WHO 2003). Die meisten dieser Studien sind bezüglich ihres Designs wie zum Beispiel geringer Tierzahl, nur Untersuchung einer Dosis, oder kurzer Expositionszeit limitiert. Während nitrierte Benzo(a)pyrene weniger kanzerogen als das B(a)P selbst erschienen, gibt es Hinweise, dass dieses bei den mono- und dinitrierten Pyrenen im Vergleich zur Muttersubstanz Pyren umgekehrt der Fall ist. Ähnlich scheinen 3-Nitroperylen und 6-Nitrochrysen eine höhere kanzerogene Wirkung verglichen mit Perylen und Chrysen zu besitzen (WHO 2003). Insgesamt scheint es nicht so zu sein, dass den Nitro-PAK in Dieselmotoremissionen eine generell höhere Bedeutung zugeordnet werden muss als den PAK.

Unter Berücksichtigung der genannten Unsicherheiten kann man abschätzen, dass das zusätzliche Risiko durch am Rußkern adsorbierte PAK höchstens im Bereich des erniedrigten Akzeptanzrisikos von 4:100.000 liegt.

**Insgesamt zeigen die vorliegenden Daten, dass ohne besondere Annahmen der PAK-Gehalt der Dieselmotoremissionen deren Lungenkrebs erzeugende Wirkung unter Einbezug des niedrigen Dosisbereiches nicht erklären kann. Daher wird die Grenzwertableitung in Bezug auf das**

**vorherrschende Wirkprinzip auf einen reinen Partikeleffekt, eine GBS-artige Wirkung abgestellt. Damit wird die die Volumenbeladung der alveolären Makrophagen mit Partikelagglomeraten in Bezug auf die AGW-Ableitung als entscheidendem Parameter. Bei geringer Volumenbeladung wird der kritische Effekt, eine relevante chronifizierte Entzündung, in der Lunge vermieden. Bei Vermeidung einer relevanten chronifizierten Entzündung wird angenommen, dass kein zusätzliches Krebsrisiko besteht. Daher wird ein schwellenartiges Wirkprinzip der Kanzerogenese als am wahrscheinlichsten erachtet und ein AGW\* vorgeschlagen.**

zu 4.:

Es ist theoretisch denkbar, dass die inhalative Kanzerogenität von Dieselmotoremissionen in der Ratte durch Stickoxide verursacht oder zumindest beeinflusst werden könnte. Zum anderen liegen bisher keine klaren Hinweise vor, dass Stickoxide eine kanzerogene Wirkung besitzen. So wurden zum Beispiel für NO<sub>2</sub> und für NO 2016 AGW festgelegt.

Das folgende Beispiel kann veranschaulichen, ob eine inhalative Kanzerogenität von Stickoxiden in der Ratte wahrscheinlich ist: in der hier zur Grenzwertableitung herangezogenen Studie von Mauderly et al. (1987) bzw. Henderson et al. (1986) wurden bei der hohen Konzentration von 7 mg/m<sup>3</sup> Dieselruß 12,8 % Lungentumoren gefunden. Die Konzentrationen für NO<sub>2</sub> betragen 0,7±0,5 ppm und für NO 10±3 ppm. Chronische Inhalationsstudien an Ratten mit DMEs neuer Dieselmotortechnologie (Mauderly 2010; HEI, 2015b) (höchste Konzentration etwa 10 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>) lieferten keine Hinweise auf eine pulmonale Kanzerogenität. Die Konzentrationen für NO<sub>2</sub> betragen maximal 4,4±0,3 ppm und für NO 6,6±2,4 ppm. Sie lagen damit für das im Vergleich zu NO stärkere Reizgas NO<sub>2</sub> höher als Mauderly et al. (1987) und für NO im Bereich der hohen Konzentration von Mauderly. Es fanden sich keine Erhöhungen an Lungentumoren.

Die oben (siehe zu 3.) beschriebenen Experimente von Dasenbrock et al. (1996) werden so bewertet, dass die inhalative Kanzerogenität in der Ratte über einen reinen Partikeleffekt zu erklären ist.

In einer Übersichtsarbeit bei Auswertung der vorhandenen inhalativen Kanzerogenitätsstudien von Dieselmotoremissionen und von nanoskaligen GBS (Titandioxid und Industrieruß) in der Ratte zeigte sich, dass die kanzerogene Wirkstärke dieser Materialien vergleichbar ist (Gebel 2012).

## A2 Erfahrungen beim Menschen

### A2.1 Akut inflammatorische Wirkung

Stenfors et al. (2004) exponierten 25 gesunde nicht-atopische Personen und 15 Personen mit mildem Asthma gegenüber gegen Reinluft und 108 µg PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> über jeweils 2 h in randomisierter Reihenfolge an 2 verschiedenen Tagen, wobei zusätzlich intermittierend eine leichte Ergometerbelastung stattfand. Die NO<sub>2</sub>-Konzentration in der Kammer betrug 0,2 (0,1-0,3) ppm, für NO waren es 0,6 ppm (0,5–0,6). Es wurde die Lungenfunktion bis unmittelbar nach der Exposition gemessen, 6 h nach Expositionsende wurde eine Bronchoskopie durchgeführt. Es wurden Bronchialsekret, BAL und Bronchialbiopsien entnommen und zytologisch/histologisch bzw. auf lösliche Entzündungsmarker untersucht. Beide Gruppen zeigten nach Deselexposition einen erhöhten Atemwegswiderstand. Die gesunden Probanden zeigten in der BAL einen Anstieg der Neutrophilen und der Lymphozyten und einen Anstieg des IL-8, sowie einen Anstieg der IL-8-mRNS und eine Hochregulation endothelialer Adhäsionsmoleküle in der Bronchialschleimhaut. Die IL-10-Färbung in der Bronchialschleimhaut war bei den Asthmatikern nach Diesel-Exposition verstärkt.

Nordenhäll et al. (2000) fanden bei 15 Personen mit 300 µg PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> über 1 h nach 6 h eine signifikante Sputumneutrophilie (26.2% vs. 37.7%) sowie erhöhte IL-6- und Methylhistamin-Konzentrationen im Sputumüberstand. Nach 24 h war der Anteil der Neutrophilen in beiden Gruppen deutlich angestiegen, jedoch wurde kein erwähnenswerter Unterschied mehr zwischen den Gruppen beobachtet (60.0% vs. 61.9%).

Behndig et al. (2006) exponierten Gesunde mit Reinluft und 100 µg PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> über jeweils 2 h in randomisierter Reihenfolge an 2 verschiedenen Tagen. Die NO<sub>2</sub>-Konzentration in der Kammer betrug 0,4±0,02 ppm, für NO waren es 1,3±0,04 ppm. 18 h nach Exposition wurde eine Bronchoskopie durchgeführt. Es wurden Bronchialsekret, BAL und Bronchialbiopsien entnommen und zytologisch/histologisch bzw. auf lösliche Entzündungsmarker und erhöhte Zellschädigung und Atemwegspereabilität untersucht. Es fanden sich im Bronchialsekret, nicht aber in der BAL eine erhöhte Neutrophilenzahl, sowie erhöhte Konzentrationen von IL-8, Myeloperoxidase (MPO) und tendenziell auch IL-6 nach Deselexposition. Auch die Schleimhautbiopsien zeigten einen Anstieg der Neutrophilen und Mastzellen. Reduziertes Glutathion und Urat stiegen nur in der BAL, nicht aber im Bronchialsekret an (was von den Autoren im Sinne eines protektiven Mechanismus im Alveolarbereich gedeutet wird). Die Autoren schlussfolgern, dass die Deselexposition von 100 µg PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> eine kompartmentalisierte Entzündung in der Lunge hervorruft.

Salvi et al. (1999) exponierten 15 Gesunde mit 300 µg PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> für 1 h unter intermittierender Ergometerbelastung. Die NO<sub>2</sub>-Konzentration betrug 1.6 ppm. Es wurde eine Spirometrie vor und nach der Exposition gemessen, 6 h nach Expositionsende wurden eine Blutentnahme und eine Bronchoskopie durchgeführt.

Die Ergebnisse wurden mit den Ergebnissen eines Kontrolltages mit Reinluftexposition verglichen. Es wurden Bronchialsekret, BAL und Bronchialbiopsien entnommen und zytologisch/histologisch bzw. auf lösliche Entzündungsmarker untersucht. Die Spirometrie war nach Deselexposition unverändert. Im Bronchialsekret waren die Neutrophilen nach Deselexposition erhöht, in der BAL waren die B-Lymphozyten sowie Fibronectin und Methylhistamin angestiegen. Die Schleimhautbiopsien zeigten einen signifikanten Anstieg der Neutrophilen, Mastzellen, CD4+- und CD8+-Lymphozyten und eine Hochregulation der Adhäsionsmoleküle ICAM-1 und VCAM-1 sowie eine Zunahme der LFA-1+-Zellen. Im peripheren Blut waren die Neutrophilen und die Blutplättchen nach Deselexposition erhöht.

Salvi et al. (2000) untersuchten mit dem identischen Protokoll 15 Gesunde. Es wurden andere Effektparameter im Vergleich zu 1999 gewählt, die Hinweise auf den Pathomechanismus geben sollten. Die Autoren finden eine gesteigerte Gentranskription von IL-8 in der Bronchialschleimhaut und Bronchialsekretzellen sowie eine erhöhte IL-8- und GRO- $\alpha$ -Proteinexpression in den Bronchialepithelien. Nightingale et al. (2000) exponierten 10 Gesunde für 2 h gegenüber 200  $\mu\text{g PM}_{10}/\text{m}^3$ , wobei nur mit dem Staub aus den Dieselabgasen exponiert wurde. Dazu wurden die Dieselrußpartikel über ein nicht spezifizierten Zyklon gesammelt, nochmals gesiebt ( $< 20 \mu\text{m}$  cut-off) und mittels eines Bürstengenerators kontinuierlich in einen 5,5  $\text{m}^3$  Raum dispergiert. Die Partikelmasse wurde mit einem Aerosolphotometer über die Expositionszeit ermittelt und die Partikelgrößenverteilung mit einem Laser-Lichtstreuungsmessgerät (Bereich 0,09 – 7,5  $\mu\text{m}$ ) gemessen. Es wurde angegeben, dass 85% der DP innerhalb des 1,1  $\mu\text{m}$  Bereiches lagen, der mediane Volumendurchmesser wurde mit 0,72  $\mu\text{m}$  angegeben. Tatsächliche Massenkonzentrationen (TWA+/-SD) wie Luftflussraten durch die Kammer wurden nicht berichtet.

Es wurden 4 und 24 h nach Exposition kardiovaskuläre Parameter und Lungenfunktion, exhalirtes CO, Sputum und Plasma untersucht. Es wurden ein erhöhtes CO, ein Anstieg der Sputumneutrophilen und der Myeloperoxidase im Sputumüberstand gefunden, während Lungenfunktion, kardiovaskuläre Parameter und Entzündungsmarker im Blut gegenüber dem Kontrolltag nicht verändert waren. Mudway et al. (2004) untersuchten 25 Gesunde mit dem früheren Protokoll von Stenfors et al. (2004; 2 h 100  $\mu\text{g PM}_{10}/\text{m}^3$ ; 0,2 (0,1-0,3) ppm NO<sub>2</sub>, 0,6 (0,5–0,6) ppm NO; Bronchoskopie 6 h danach). Die Untersuchung fokussierte auf oxidativen Stress. Ein erhöhter Zufluss reduzierten Glutathions in die oberen und unteren Atemwege wurde beobachtet, während weder Atemwegsentzündung oder Antioxidantien-Verbrauch gefunden wurden. Die Autoren schließen, dass die antioxidativen Faktoren in der Lunge den oxidativen Stress durch Deselexposition in der getesteten Höhe kontrollieren können.

Bei der Interpretation der Studien ist die unterschiedliche Methodik zu beachten. Die meisten Arbeiten reduzierten die Dieselabgase um etwa 90 %, so dass im wesentlichen Diesel-Partikel an die Probanden appliziert wurden (nach Wiederverdünnung mit Luft). Dennoch enthielt die Expositionsprobe noch Reste gasförmiger Bestandteile der Abgase, deren Wirkung nicht gänzlich auszuschließen



ist. Hingegen sammelten Nightingale et al. die Dieselruß-Partikel in einem Sammelgerät (Zyklon) und trennten sie dadurch von den nicht-partikulären Bestandteilen der Abgase; anschließend wurden die gesammelten Partikel aufgewirbelt und in die Expositions-kammer geblasen. Unter der Maßgabe einer Exposition von 10 Probanden ist nicht anzunehmen, dass diese alle gleichzeitig in der 5,5 m<sup>3</sup>-Kammer exponiert wurden. Bei einer sequenziellen Durchführung hätten probandenspezifische Massenkonzentrationen angegeben werden sollen. Es fehlt eine nachvollziehbare Konzentrationsbestimmung, die die zeitliche Stabilität wie auch die räumliche Gleichverteilung wiedergibt. Nimmt man an, dass die Kammer mit einer Zuluft von 50 L/min über den Staubgenerator ventiliert wird, so würde dies ein t<sub>95</sub> von 3x5500/50 min (5-6 Stunden) bedeuten; d.h. das behauptete Gleichgewicht kann sich nicht unmittelbar nach Expositionsbeginn eingestellt haben. Das Partikelmessverfahren war nicht adäquat, da es kein aerodynamisches Verfahren darstellt und weder der MMAD, noch die GSD berichtet wurden. Aufgrund der geringen Dichte kann davon ausgegangen werden, dass der MMAD >>1 µm ist. Es wurde keine Maßnahme getroffen, den GSD klein zu halten. Insgesamt ist die Studie vom Expositionsstandard her als unbrauchbar anzusehen, da alle die Exposition charakterisierenden Endpunkte entweder nicht berichtet wurden und/oder mit nicht adäquaten Messgeräten ermittelt wurden. Fraglich ist, inwiefern Sputum partikelinduzierte Effekte in den unteren Luftwegen reflektiert. Weiter ist die Gesamtaussage der Studie durch einen Einzelwert (Ausreißer) bestimmt.

Während bei 200 und 300 µg PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> inflammatorische Effekte bei Gesunden nachgewiesen wurden, wurden bei 100 µg/m<sup>3</sup> entweder inflammatorische Veränderungen gefunden (Stenfors et al., 2004; Behndig et al., 2006) oder auch nicht gefunden (Mudway et al., 2004). Zudem zeigen sich adaptive Vorgänge, die darauf hindeuten, dass der menschliche Organismus adverse Effekte von niedrigen Deselexpositionen im Kurzzeitexperiment kontrollieren kann. Dies weist insgesamt darauf hin, dass eine akute Exposition gegenüber DME bei 100 µg/m<sup>3</sup> PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> Dieselrußpartikel sich nahe des NOAEC-Wertes befindet. Dieser Wert resultiert aus 7 Studien mit insgesamt 130 Probanden.

Bei ca. 100 µg PM<sub>10</sub>/m<sup>3</sup> als Dieselmotorabgasexposition kommt es zu einer akut entzündlichen Reaktion der Bronchialschleimhaut. Es handelt sich um eine adverse Wirkung, die vermutlich durch die Partikel in Kombination mit Stickoxiden hervorgerufen wird und vermutlich in einer Induktion von oxidativem Stress besteht. Inwieweit körpereigene Abwehrreaktionen im Sinne gesteigerter antioxidativer Mechanismen bei chronischer Einwirkung effektiv sind, ist bislang nicht bekannt. Insofern sind die humanen Kurzzeitexperimente hinsichtlich ihrer Aussagekraft limitiert.

Die Studie von Ädelroth et al. (2006) weicht im Studiendesign deutlich von den anderen Probandenstudien ab. 22 Bergleute aus einem schwedischen Bergwerk, in welchem untertägig Eisenerz abgebaut wurde, wurden mit 21 Beschäftigten aus dem "white-collar"-Bereich verglichen. Die Bergleute wurden zwei Mal untersucht: unmittelbar nach einem mindestens 2-wöchigem Urlaub in der Sommerzeit (Miners I) sowie im darauf folgenden November, d.h. nach einer 3-monatigen normalen Arbeitszeit (Miners II).

Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass zwar bei den Bergleuten im Vergleich zu den Kontrollen höhere Werte für Neutrophile und Makrophagen (sowohl absolut als auch relativ) im Sputum beobachtet wurden, jedoch wird in der Bergarbeitergruppe nach der 3-monatigen Arbeitsphase ein Rückgang der Entzündungsparameter beobachtet. Anzumerken ist außerdem, dass mehr als die Hälfte der Bergarbeiter Exraucher sind, während 20 der 21 Kontrollen als Nichtraucher eingestuft sind. Auch der Anteil von Probanden, von denen verwertbares Sputum gewonnen werden konnte, ist unter den Kontrollen deutlich höher als bei den Bergleuten. Nicht zuletzt muss bei dieser Studie auch berücksichtigt werden, dass die Bergleute einer komplexen beruflichen Exposition ausgesetzt waren, wobei dem Quarzstaub besondere Bedeutung beigemessen werden muss.

Insgesamt liefert diese Studie somit keine Anhaltspunkte für adverse Effekte der Exposition gegenüber Dieselmotoremissionen auf Entzündungsparameter.

Die Befunde aus den Studien mit akuter Exposition werden nicht zur Grenzwertableitung herangezogen, da nicht klar ist, welcher Effektanteil auf die Exposition gegenüber Stickoxiden zurückzuführen ist. Die vorliegende Ableitung bezieht sich ausschließlich auf die durch die Dieselrußpartikel (als EC) verursachte chronische Entzündung, auch als Vorläufereffekt einer möglichen Krebs erregenden Wirkung.

## **A2.2 Epidemiologische Studien zum Lungenkrebsrisiko nach beruflicher Exposition**

Seit Anfang der 1980er Jahre wurden vermehrt Arbeiten über epidemiologische Studien zum Lungenkrebsrisiko nach beruflicher Deselexposition veröffentlicht. Die IARC hat 2012 Dieselmotoremissionen als humanes Kanzerogen (Group 1 – *carcinogenic to humans*, zuvor *probably carcinogenic to humans* (Group 2A)) eingestuft (Benbrahim-Tallaa et al., 2012; IARC, 2014). Diese Einstufung stützt sich neben anderen Studien wesentlich auf die DEM-Studie (DEMS; Diesel Exhaust in Miners Study), welche gemeinsam vom NIOSH und dem NCI in den USA durchgeführt wurde. Im Jahr 2012 wurden die Ergebnisse der Kohortenstudie und der eingebetteten Fall-Kontroll-Studie publiziert (Attfield et al. 2012; Silverman et al., 2012), die eine intensive Diskussion anstießen. Die Fall-Kontroll-Studie wurde als Folge dieser Diskussionen ergänzt durch eine erweiterte Auswertung (Silverman et al., 2014).

Es folgte eine Vielzahl von Reaktionen auf die DEM-Studie (z.B. Boffetta, 2012; Hesterberg et al., 2012; McClellan, 2012; Möhner et al., 2012; Morfeld, 2012; Tse und Lu, 2012, Moolgavkar et al. 2015, Crump et al. 2015, Crump et al. 2016, Neophytou et al. 2016, Möhner & Wendt 2017, Möhner 2017a, Neophytou et al. 2017) als auch auf die Neubewertung der IARC (Pallapies et al., 2013).

Als weitere Kohortenstudie bei Bergleuten, in welcher die Exposition von DME zum Teil durch Messdaten belegt wird, gilt die Deutsche Kalibergbaustudie (Säverin et al., 1999; Neumeyer-Gromen et al., 2009; Möhner et al., 2013). Die IARC-Bewertung konnte lediglich die erste Analyse des zweiten *Follow-up* eingehen (Neumeyer-Gromen et al., 2009), da die Reanalyse zum Zeitpunkt der Beratungen noch nicht veröffentlicht war.

Zu Reaktionen auf die Kalibergbau-Studie vgl. z.B. Silverman et al., 2016, Möhner & Wendt 2017.

Neben der DEMS spielte die große Kohortenstudie in dem gewerkschaftlich organisierten Teil der US-amerikanischen Speditionsbranche (Unionized U.S. Trucking Industry) eine weitere maßgebliche Rolle. Diese Kohorte umfasst 54.000 männliche Beschäftigte, welche mindestens einen Tag im Jahre 1985 in einer der vier beteiligten Unternehmen gearbeitet hatten; die Kohorte wurde mit verschiedenen Studienansätzen analysiert (Laden et al. 2007; Garshick et al., 2008; 2012).

Zu Reaktionen auf diese Studie vgl. z.B. Möhner und Wendt (2017).

Als weitere relevante Studie wurde von der IARC working group die Fall-Kontroll-Studie von Steenland et al. (1998) angesehen, in welcher auf der Grundlage von Daten der US-amerikanischen Teamster Rentenversicherung (U.S. Teamsters Union) für LKW-Fahrer das Exzess-Lungenkrebsrisiko berechnet wurde

Zu Reaktionen auf diese Studie vgl. z.B. Möhner & Wendt (2017).

Auch die große Kohortenstudie unter Eisenbahnern in den USA wurde zur Begründung der IARC herangezogen (Garshick et al., 2006).

Zu Reaktionen auf diese Studie vgl. z.B. Möhner & Wendt (2017).

Neben den großen Kohortenstudien und in Berufskohorten eingebetteten Fall-Kontroll-Studien werden von der IARC unter anderem auch populationsbezogene Fall-Kontroll-Studien zur Begründung der Einstufung herangezogen, insbesondere eine gepoolte Analyse von 11 Studien aus Europa und Kanada (Straif et al., 2010, Olsson et al., 2011).

Weiter wurde 2014 eine Metaanalyse publiziert (Vermeulen et al. 2014), die aus der eingebetteten Fallkontrollstudie aus DEMS (Silverman et al. 2012) und zwei weiteren Studien quantitative Risikoabschätzungen ableitet. Auch dazu liegt eine kritische Reevaluation vor (Morfeld und Spallek 2015). Silverman et al. (2012) und entsprechend auch Vermeulen et al. (2014) schätzen sehr hohe Lungenkrebsrisiken. Die daraus abgeleiteten Toleranzrisiken lägen bei lebensarbeitszeitlangen Expositionen von 3 bis 9  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  und damit nur geringfügig über der Hintergrundbelastung.

Im Gegensatz dazu kommen Möhner und Wendt (2017) auf der Grundlage der Ergebnisse der Kohortenstudie aus dem deutschen Kalibergbau zu dem Schluss, dass bei konservativer Abschätzung unterhalb einer kumulativen beruflichen DME

Exposition von 2,5 mg/m<sup>3</sup>-Jahren elementarer Kohlenstoff kein Anstieg des Lungenkrebsrisikos zu erwarten ist, woraus sich bei Annahme eines 45-jährigen Arbeitslebens eine obere Grenze für die Expositionsrate von 50 µg/m<sup>3</sup> ableitet.

Zum Thema Grenzwertableitung vgl. auch Vermeulen & Portengen (2016) und Möhner (2017b).

In den wesentlichen Studien, die zur Einstufung von Dieselmotoremissionen als Kanzerogen der Gruppe 1 durch die IARC *working group* geführt haben, werden erhöhte Risikoschätzer für Lungenkrebs beschrieben. Die Spannweite der Risikoschätzer der einzelnen Studien ist jedoch relativ breit und die Diskussion der Stärken und Schwächen der Studien wurde und wird sehr kontrovers geführt. In einer Bewertung der publizierten Daten durch das *Health Effects Institute* (2015a) werden die neueren Studien als gut geplant und durchgeführt, als hilfreich für die Bewertung von Dieselmotoremissionen älterer Technologie und als Fortschritt auf dem Weg zu einer Risikobewertung angesehen. Die größte Unsicherheit wird bei der Expositionserfassung gesehen. In Bezug auf den Versuch einer Ableitung einer Expositions-Risiko-Beziehung wird darauf hingewiesen, dass dazu die Unsicherheiten jeder einzelnen einbezogenen epidemiologischen Studie betrachtet werden müssten. Eine solche Bewertung mit dem Ziel der Ableitung einer über die jeweilige Studie hinausgehende übergeordnete Expositions-Risiko-Beziehung war von der vom *Health Effects Institute* beauftragten Expertengruppe nicht vorgenommen worden.

In einer Übersichtsarbeit von Möhner und Wendt (2017) wurde die relevante Literatur zur DME und Lungenkrebs zusammenfassend bewertet und methodische Aspekte der publizierten Studien diskutiert. Die Originaldaten aus DEMS sind trotz entsprechender Bemühungen nicht zugänglich.

**Eine Übersicht zur Sichtweise von anderen Organisationen ist im Kapitel A4 dargestellt. Die Diskussion der Stärken und Schwächen der epidemiologischen Studien wurde und wird sehr kontrovers geführt und aus den jeweiligen Studien ergeben sich erhebliche Unterschiede in den jeweiligen Risikoabschätzungen**

**Insgesamt werden die vorliegenden epidemiologischen Auswertungen im UAIII als nicht hinreichend belastbar für eine belastbare quantitative Bewertung erachtet, so dass auf eine vertiefte Darstellung und eine Aktualisierung aller Aspekte in diesem Begründungspapier verzichtet wird.**

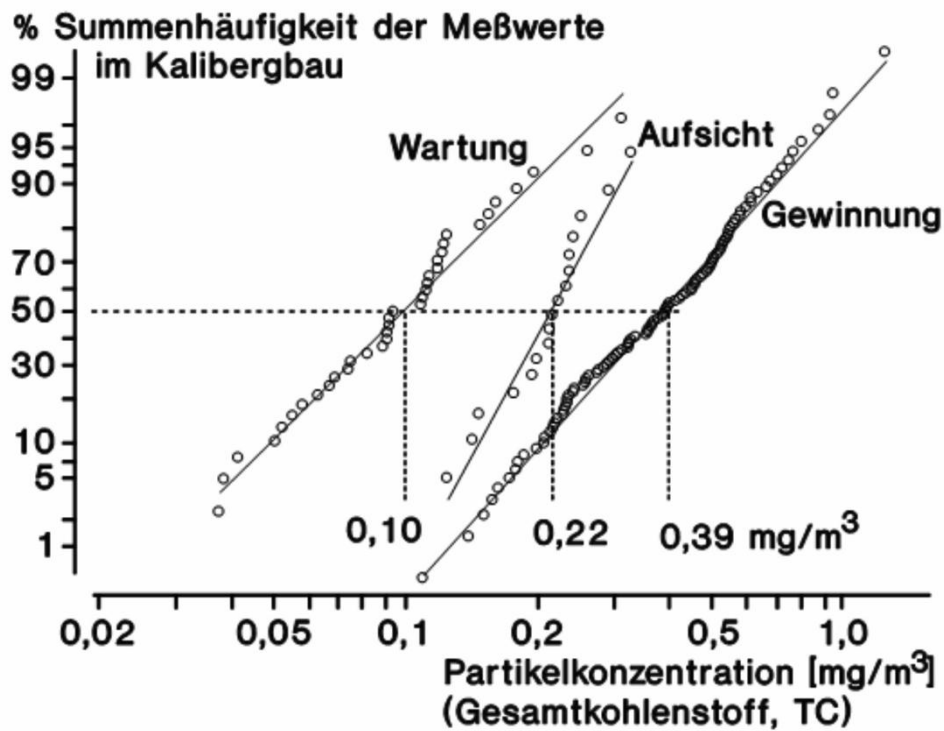
## A2.3 Expositionen

### A2.3.1 Schwerlösliche Partikel

Einen besonderen Diskussionspunkt bei den epidemiologischen Studien stellt die Höhe der Expositionen an den historischen Arbeitsplätzen dar. Detaillierte Expositionsermittlungen liegen aus dem Bereich des ostdeutschen Kalibergbaus vor, wo dieselbetriebene Maschinen eingesetzt wurden. Als Maß der Dieselrußexposition wurde dabei das so genannte TC (*total carbon*) im Feinstaub verwendet, also die Konzentration des (alveolengängigen) partikelförmigen Kohlenstoffs in der Luft einschließlich organischer Verbindungen. Im Unterschied zum Kohlebergbau muss dabei im Kalibergbau der Kohlenstoff den Dieselmotoremissionen zugeschrieben werden. Der höchste Median der Schichtmittelwerte ergab sich für den Bereich „Gewinnung“, er lag bei  $390 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , im Bereich „Wartung“ lag der Median der Schichtmittelwerte bei  $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$ , die arithmetischen Mittelwerte lagen nur wenig höher (Abb. A1; Säverin et al., 1999; UBA, 1999). Dieselbetriebene Maschinen wurden dort seit 1969 bis zum Auslaufen der Gewinnung in den 90er Jahren eingesetzt. Säverin et al. (1999) geben an, dass sich Abbau-Technologie und Maschinerie nach 1970 nicht wesentlich geändert haben und dass deshalb ihre Messergebnisse als repräsentativ für den gesamten Studienzeitraum verwendet wurden. Weil es sich dort um Untertage-Arbeitsplätze - mit im Vergleich zur Situation im Freien beschränkter Ventilation - handelte, liefern diese Daten gleichzeitig *worst-case*-Szenarien für Übertage-Expositionen. Dementsprechend schreiben Säverin et al. (1999) auch: *„the ongoing studies focus on cohorts with quantitatively ascertained historical exposure levels and on cohorts that were exposed to a much higher degree than typical truck drivers and railroad workers“*.

Auch die für den Arbeitsschutz im Bergbau zuständige Behörde des US-Arbeitsministeriums (Mine Safety and Health Administration, MSHA, 2001, 2006) hat sich detailliert mit den DME-Expositionen im Bergbau befasst. In der sehr umfangreichen Grenzwert-Begründung werden Konzentrationsangaben bezogen auf *diesel particulate matter* (DPM) gemacht, wobei offenbar DPM als TC/0,8 aus dem Gesamt-Kohlenstoff berechnet wurden. Es werden folgende Mittelwerte genannt:  $88 \mu\text{g DPM}/\text{m}^3$  im Tagebau,  $644 \mu\text{g DPM}/\text{m}^3$  im Kohlenbergbau untertage und  $808 \mu\text{g DPM}/\text{m}^3$  im Nicht-Kohlenbergbau untertage. Die Werte sind höher als bei Säverin et al. (1999); wenn man den Faktor von 0,8 berücksichtigt und auf den Mittelwert im Nicht-Kohlenbergbau anwendet, ergibt sich ein Wert von  $646 \mu\text{g TC}/\text{m}^3$ , der um weniger als einen Faktor 2 höher ist als der Wert von  $390 \mu\text{g TC}/\text{m}^3$  im Bereich „Gewinnung“ gemäß Säverin et al. (1999). Es wird bei MSHA (2001, 2006) deutlich gemacht, dass die Untertage-Konzentrationen beträchtlich höher sind als bei Arbeitsplätzen außerhalb des Bergbaus (Eisenbahn, Lkw-Güterverkehr). Als *worst-case* für Nicht-Bergbau-Arbeitsplätze wird bei MSHA (2001, S. 5844) in Form einer Grafik ein Mittelwert von rund  $250 \mu\text{g DPM}/\text{m}^3$  dargestellt. Es wird bei MSHA (2001, 2006) aber auch ausgeführt, dass in Bezug auf die kumulativen Expositionen nicht notwendigerweise dieselben Unterschiede zwischen Untertage-Arbeitsplätzen und

z.B. Fernfahrern gelten müssen. So mögen Fernfahrer wohl auch in ihren Fahrzeugen - mit dem Motor im Leerlauf - übernachtet haben.



**Abb. A1** Verteilung der Messwerte von Partikelkonzentrationen (Gesamtkohlenstoff) im deutschen Kalibergbau (Abbildung aus Pott und Roller, 1997; die Messwerte wurden seinerzeit freundlicherweise zur Verfügung gestellt von Dr. Säverin; siehe auch Säverin et al., 1999).

**Tab. A4** Ergebnisse neuerer Messungen der Partikelkonzentrationen (PM<sub>2,5</sub>) an 36 zufällig ausgewählten Lkw-Terminals in den USA (Smith et al., 2006).

Arbeitsplatz- bereich (Original- bezeichnungen der US-Autoren)	Anzahl Messwerte	PM <sub>2,5</sub> -Konzentrationen			
		Arith- metisches Mittel [µg/m <sup>3</sup> ]	Standard- abw. [µg/m <sup>3</sup> ]	Geo- metrisches Mittel [µg/m <sup>3</sup> ]	Geom. Std.- Abw.
Office	111	8,45	12,36	6,01	2,42
Yard Upwind (background)	612	12,71	9,27	9,75	2,34
Dock	692	16,84	17,96	14,42	1,88
Shop	211	27,60	27,47	19,32	2,36
<b>Nichtraucher</b>					
<b>On-site Workers</b>					
Clerk	12	7,19	5,23	5,96	1,86
Dockworker	307	21,84	13,86	18,73	1,75
Mechanic	97	40,82	37,26	31,07	2,04
Hostler	68	27,09	19,30	22,02	1,91
<b>Off-site Drivers</b>					
P&D <sup>a</sup>	348	19,14	11,49	16,20	1,82
LH <sup>a</sup>	160	25,39	19,07	19,26	2,30
<b>Raucher</b>					
<b>On-site Workers</b>					
Clerk	1	71,52	-	-	-
Dockworker	97	43,89	34,81	34,60	1,98
Mechanic	29	51,36	36,32	41,65	1,93
Hostler	21	95,48	117,90	59,51	2,59
<b>Off-site Drivers</b>					
P&D <sup>a</sup>	105	55,83	78,01	36,52	2,36
LH <sup>a</sup>	76	140,59	682,27	32,81	3,23

<sup>a</sup> P&D: pickup/delivery trucks; LH: long-haul trucks (Fernverkehr)



**Tab. A5** Ergebnisse neuerer Messungen der Partikelkonzentrationen des elementaren Kohlenstoffs (*elemental carbon*, EC, in PM1) an 36 zufällig ausgewählten Lkw-Terminals in den USA (Smith et al., 2006).

Arbeitsplatzbereich (Originalbezeichnungen der US-Autoren)	Anzahl Messwerte	EC-Konzentrationen <sup>a</sup>			
		Arithmetisches Mittel [µg/m <sup>3</sup> ]	Standardabw. [µg/m <sup>3</sup> ]	Geometrisches Mittel [µg/m <sup>3</sup> ]	Geom. Std.-Abw.
Office	112	0,51	0,54	0,31	3,72
Yard Upwind (background)	607	0,80	0,89	0,52	3,24
Dock	697	0,96	0,78	0,73	2,89
Shop	214	2,96	4,00	1,54	3,52
<b>Nichtraucher</b>					
<b>On-site Workers</b>					
Clerk	15	0,43	0,52	0,09	9,98
Dockworker	342	0,99	0,71	0,76	2,13
Mechanic	101	4,45	9,34	2,00	3,82
Hostler	69	1,19	0,71	0,88	3,04
<b>Off-site Drivers</b>					
P&D <sup>b</sup>	366	1,41	1,06	1,09	2,48
LH <sup>b</sup>	173	1,32	0,70	1,12	1,91
<b>Raucher</b>					
<b>On-site Workers</b>					
Clerk	2	1,27	0,66	1,19	1,70
Dockworker	101	1,19	0,78	0,98	1,93
Mechanic	28	3,29	2,64	2,41	2,27
Hostler	21	2,22	1,49	1,74	2,21
<b>Off-site Drivers</b>					
P&D <sup>b</sup>	112	2,37	4,61	1,33	3,84
LH <sup>b</sup>	78	1,67	0,88	1,37	2,40

<sup>a</sup> Die EC-Gehalte sind bei diesen Messungen offenbar auf eine als PM1 bezeichnete Partikelfraktion beschränkt, die nach Autorenangaben hier aber 90-98 % der Fraktion PM2.5 darstellt; Smith et al. (2006): „PM1 was collected ... to remove particles greater than 1.0 µm aerodynamic diameter. PM1 was chosen for this measurement because we were interested in a marker of fresh diesel and other vehicle emissions before they had agglomerated into the accumulative mode of atmospheric aerosols. Measurements made during a feasibility study showed that the PM1 mass is normally 90–98% of the PM2.5 mass in the terminal work locations and vehicle cabs.“

<sup>b</sup> P&D: pickup/delivery trucks; LH: long-haul trucks (Fernverkehr)

Nach neueren Messungen in den USA unterscheiden sich die Partikelkonzentrationen an den Arbeitsplätzen in der Speditionsbranche (*trucking industry*) nicht erheblich von den genannten „hohen“ Konzentrationen in der Umwelt (Davis et al., 2006, 2007; Smith et al., 2006; Garshick et al., 2008; Sheesley et al., 2008). Beispielfhaft sind hierzu in den Tabellen A4 und A5 Ergebnisse von Smith et al. (2006) zusammengefasst. Alle Mittelwerte der EC-Konzentrationen liegen unterhalb von  $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ . Garshick et al. (2008) geben an, dass die EC-Expositionen von Lkw-Fahrern in den späten 1980ern rund vierfach höher waren als 2001-2005; dabei sind die Werte für 2001-2005 offenbar bei zirka  $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$  angesetzt (geom. Mittel, Nichtraucher, Tab. A5), denn für die 80er Jahre werden für Fernfahrer (LH) bzw. Lkw-Fahrer im Nahverkehr (P&D) geometrische Mittelwerte von 3,8 bis  $4,0 \mu\text{g}/\text{m}^3$  genannt. Zwar ist auch mit solchen Werten schwierig exakt zu quantifizieren, wie hoch insgesamt in den einzelnen Subkohorten die beruflichen Dieselrußbelastungen früher waren. Gleichwohl lässt sich aber so etwas wie eine realistische Obergrenze der Langzeit-Exposition von Lkw-Fahrern und Zugpersonal formulieren. Demnach ist auszuschließen, dass zum Beispiel die Schaffner in den Studien von Garshick et al. (1988, 2004, 2006) einer Dieselrußexposition ausgesetzt waren, die einem Langzeit-Mittelwert für 40 Jahre von mehr als  $1.000 \mu\text{g TC}/\text{m}^3$  entspricht. Als realistische Obergrenze erscheint vielmehr ein Bereich zwischen  $100$  und  $400 \mu\text{g TC}/\text{m}^3$  für den 40-Jahre-Langzeit-Mittelwert. Die Werte für den unlöslichen Partikelanteil (EC plus sonstiger unlöslicher Feinstaub) sind eher deutlich niedriger anzusetzen (vergleiche Tab. A4 mit Tab. A5); MSHA (2001) setzt EC mit durchschnittlich rund TC/2 an (Fußnote auf S. 5851).

In der Expositionsdatenbank MEGA (Messdaten zur Exposition gegenüber Gefahrstoffen am Arbeitsplatz) des Instituts für Arbeitsschutz – IFA sind DME-Expositionsdaten ab 1990 dokumentiert. Eine arbeitsbereichbezogene Auswertung der Daten für den Zeitraum bis 2000 ist veröffentlicht worden (Mattenklott et al., 2002). Dabei ist die Gesamtkohlenstoff-Konzentration (TC, total carbon) für die Zeitabschnitte 1990 - 1993 und 1994 - 2000 differenziert dargestellt. Anhand der bekannten mittleren EC-TC-Verhältnisse können die EC-Konzentrationen für diese Zeiträume berechnet werden. In Tabelle A6 sind die so ermittelten 50%-Werte der Exposition dargestellt. Für den Zeitraum vor 1990, für den keine Expositionsdaten vorliegen, wird im Sinne einer vereinfachenden Abschätzung der 90%-Wert der Exposition aus dem Zeitraum 1990 – 1993 verwendet.

**Tabelle A6:** DME-Belastungen in Deutschland als EC („MEGA-JEM“, abgeleitet mit Daten aus Mattenklott et al., 2002)

Art der Beschäftigung/Exposition	In Bezug genommener Arbeitsbereich der MEGA-Auswertung aus 2002	EC (mg/m <sup>3</sup> , berechnet aus Gesamtkohlenstoff) *		
		Vor 1990	1990-1993	Nach 1993
Dock workers, Transportation equipment operators	Lagern, Lagerarbeiten	<b>0,19</b>	<b>0,05</b>	<b>0,03</b>
Heavy equipment operators, drivers of heavy construction vehicles, Maschinenführer	Innerbetrieblicher Transport	<b>0,26</b>	<b>0,08</b>	<b>0,03</b>
Highway maintenance, mechanics <sup>*)</sup> , Highway workers	Reparatur und Wartung	<b>0,13</b>	<b>0,04</b>	<b>0,02</b>
mechanics <sup>*)</sup> , Bus garage workers, Mechanics (excluding auto), Truck mechanics,	Durchlauf-Wartung	<b>0,18</b>	<b>0,09</b>	<b>0,03</b>
Truck Drivers, Heavy truck drivers, Professional drivers, Railroad workers, Bus drivers, Lorry drivers, Taxi drivers, Eisenbahner	½ der Werte für Reparatur und Wartung	<b>0,07</b>	<b>0,02</b>	<b>0,01</b>
Potash mining	Gleislosfahrzeuge unter Tage	<b>0,30</b>	<b>0,15</b>	<b>0,14</b>

\* Berechnungen von Dr. Mattenklott (IFA) und Dr. Dahmann (Institut für Gefahrstoffforschung, Bochum). EC ist anhand bekannter mittlerer EC-TC-Verhältnisse aus den in Mattenklott et al. (2002) veröffentlichten TC-Konzentrationen berechnet worden.  
 Vor 1990: es liegen keine Messdaten vor. 90%-Werte des Zeitraums 1990 - 1993 im Sinne einer Abschätzung.  
 1990 - 1993: 50%-Werte der Exposition. Nach 1990: 50%-Werte der Expositionswerte aus dem Zeitraum 1994 - 2000

Die Ergebnisse zeigen eine deutliche Abnahme des EC-Anteils in DME nach 1993, der durchschnittliche Wert liegt bei 0,02 mg EC/m<sup>3</sup>. Bei Kaliminen jedoch ist der Anteil an EC immer noch hoch, er liegt bei den Werten ab 1993 noch bei 0,14 mg EC/m<sup>3</sup>.

Aufgrund neuer Dieselmotor-Technologien ist es in den letzten Jahren zu einer sehr deutlichen Verminderung der Emissionen gekommen. Es liegt ein deutlicher quantitativer Unterschied bei der Emission der einzelnen Schadstoffe für die unterschiedlichen DME vor (Khalek et al. 2011). Die Messgrößen umfassten CO, NO<sub>x</sub>, PM, PAK, Alkane, Alkohole, organische Säuren, Nitro-PAK, anorganische Ionen, Metalle, Dioxine und Furane, sowie organischen und elementaren Kohlenstoff. Die Emissionen waren für diese Komponenten zwischen 71 bis über 99% reduziert.

Noch nicht abschließend geklärt ist derzeit, ob zusätzlich auch ein qualitativer Unterschied bei den Stoffemissionen besteht. Khalek et al. (2011) sowie Hesterberg et al. (2011) beschreiben qualitative Unterschiede in der Zusammensetzung. Die Ergebnisse von Khalek et al. (2011) unterstreichen, dass es keine Hinweise auf qualitative Unterschiede in Bezug auf die Emissionen an elementarem Kohlenstoff (EC, dem Rußkern) gibt. Der Agglomerationsgrad und die Größe der Agglomerate sind abhängig von atmosphärischen Bedingungen und der Aufenthaltszeit der Rußkernpartikel in der Atmosphäre.

#### A2.3.2 Bekannte krebserzeugende Inhaltsstoffe

In der Bewertungsbegründung von US EPA (2003) wird insbesondere auf biolösliche organische Verbindungen in Dieselrußpartikeln als Ursache der krebserzeugenden Wirkung abgehoben. Diese Vorgehensweise wird unter Berücksichtigung der vorliegenden Daten zu den Massenanteilen bekannter krebserzeugender Inhaltsstoffe in Dieselruß vom UAIII nicht bestätigt. So gibt es z.B. für den Anteil von Benzo[a]pyren (BaP) in Kraftfahrzeug-Emissionen mehrere Quellen. BaP ist dabei nicht als Einzelsubstanz zu betrachten, sondern BaP dient sowohl in der Umwelt als auch am Arbeitsplatz als Referenzsubstanz für krebserzeugende Pyrolyseprodukte aus organischem Material bzw. für polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK, PAH). Für den in dem Inhalationsversuch von Heinrich et al. (1986) benutzten Dieselmotor wurde z.B. ein BaP-Anteil von 1 zu 100.000 an der emittierten Gesamtpartikelmasse ermittelt (Pott und Heinrich, 1987). Bei UBA (1999) sind so genannte Emissionsfaktoren für Kraftfahrzeuge zitiert. Diese Faktoren sind in der Einheit mg/km angegeben, können also nicht unmittelbar als Expositionsmaß verwendet werden. Sie lassen aber Aussagen über die Relationen der einzelnen Emissionsbestandteile zueinander zu. Tab. A7 zeigt eine Übersicht über diese Emissionsfaktoren für Gesamtpartikel, Partikelkern und BaP, sowie die Relation von BaP zu Gesamtpartikeln. Man erkennt, dass - wie bei dem für den o.g. Inhalationsversuch verwendeten Dieselmotor - für die im 20. Jahrhundert gebräuchlichen „nicht-emissions-optimierten“ Dieselfahrzeuge ein Massenanteil von 1 zu 100.000 für BaP angenommen werden kann, keinesfalls jedoch wesentlich mehr als 2 zu 100.000. Der Anteil von BaP an der Gesamtpartikelmasse ist bei älteren Lkw-Motoren (hier: Busse) nicht höher, sondern eher geringer als bei den neuen

Pkw-Standards. Es ist daher gerechtfertigt, mit der Relation 2 zu 100.000 ( $2 \times 10^{-5}$ ) eine maximale dieselbedingte BaP-Konzentration auch für frühere Arbeitsplätze abzuschätzen. In Abschnitt 2.2.1 wurde dargelegt, dass ein Langzeit-Mittelwert von  $400 \mu\text{g TC/m}^3$ , als sehr hohe dieselbedingte Partikelbelastung anzusehen ist. Als Indikator für die Konzentration bekannter krebserzeugender organischer Pyrolyseprodukte ergibt sich in diesem Szenario gleichzeitig eine BaP-Konzentration von  $8 \text{ ng/m}^3$  ( $400 \mu\text{g/m}^3 \times 2 \times 10^{-5} = 0,008 \mu\text{g/m}^3$ ).

**Tab. A7** Emissionsfaktoren für die Abgaskomponenten Gesamtpartikel, Partikelkern und Benzo[a]pyren (BaP) von Dieselfahrzeugen nach UBA (1999)

Motortyp <sup>a</sup>	Emissionsfaktor [mg/km]			Relation BaP : Gesamt- partikel
	Gesamt- partikel	Partikel- kern	BaP (für PAK)	
Pkw 80er Jahre	320	190	0,006	2 : 100.000
Pkw EURO2	75	60	0,0009	1 : 100.000
Pkw EURO3	51	40	0,0008	2 : 100.000
Pkw EURO4	27	21	0,0007	3 : 100.000
Stadtbus 80er Jahre	780	310	0,0072	0,9 : 100.000
Stadtbus EURO2	240	94	0,0036	2 : 100.000
Stadtbus EURO3	160	63	0,0029	2 : 100.000
Stadtbus EURO4	78	31	0,0025	3 : 100.000

<sup>a</sup> Die Bezeichnungen EURO2, 3, 4 beziehen sich auf sukzessive für den Zeitraum 1996 bis 2005 eingeführte bzw. vorgesehene Abgasnormen

## **A3 Ergebnisse aus Langzeit-Tierversuchen**

### **A3.1 Lungentumorhäufigkeiten in Inhalationsversuchen**

Erhöhte Lungentumorhäufigkeiten nach Deselexposition wurden in Inhalationsversuchen vor allem bei Ratten beobachtet. Zwar gibt es auch Inhalationsversuche mit Mäusen, in denen unter Deselexposition statistisch signifikant erhöhte Lungentumorhäufigkeiten aufgetreten sind (Heinrich et al., 1986; Takemoto et al., 1986; Ichinose et al., 1997), die Effekte sind aber - auch wegen der hohen Variabilität der Lungentumor-Spontanrate bei manchen Mäusestämmen - nicht so klar wie bei Ratten und in anderen Versuchen mit Mäusen bzw. bei anderen Mäusestämmen wurde trotz hoher Exposition keine Tumorinduktion nachgewiesen (Heinrich et al., 1995; Mauderly et al., 1996). Inhalationsversuche mit Hamstern sind grundsätzlich als ungeeignet für die Beurteilung der Lungenkrebs erzeugenden Wirkung von Aerosolen beim Menschen zu betrachten, weil Hamster auch nach Inhalation von bekannten, zum Teil starken Humankanzerogenen kein erhöhtes Lungentumorrisiko erkennen ließen (PAK, Asbest, Bischlormethylether, Quarz, Nickel) (Mauderly et al., 1997). In Tab. A8 sind die Daten aus Inhalationsversuchen an Ratten zusammengestellt, die sich nach ihrer Datenstruktur für quantitative Risikoabschätzungen eignen. Bei einigen dieser Versuche wurden Messungen des Staubgehalts in der Lunge nach verschiedenen Zeiten durchgeführt. Soweit vorhanden sind in Tab. A8 die Messwerte für den Zeitpunkt von zirka einem Jahr nach Expositionsbeginn aufgeführt. In einigen Versuchen wurden neben den partikelhaltigen Dieselmotoremissionen auch gefilterte Dieselmotoremissionen (nur die Gasphase) geprüft oder es wurden im selben Versuch auch andere Partikel zu Vergleichszwecken eingesetzt; auch diese Daten sind in Tab. A8 aufgenommen. Eine Studie (Stinn et al., 2005) wurde nicht in die Auswertung aufgenommen, da dort aufgrund einer erweiterten Histopathologie eine höhere Nachweisempfindlichkeit für Tumoren vorlag. Diese Studie konnte daher nicht direkt mit den Studien in Tabelle A8 (dort Standardhistopathologie) verglichen werden.

Tabelle A8 enthält eine Spalte mit der Bezeichnung „Normierte Konzentration“. Für diese Spalte wurden die experimentellen Konzentrationen gemäß Leitfadens Abschnitt 4.5 Absatz (1) im Hinblick auf das Zeitmuster auf das Szenario umgerechnet, das der 40jährigen Exposition eines Menschen am Arbeitsplatz entspricht. Dabei ist für die Gesamtexpositionsdauer sowie für die Beobachtungsdauer (d.h. die Zeit von Expositionsbeginn bis zum Tod des letzten Tieres) keine Korrektur vorgenommen, da in all diesen DME-Versuchen mindestens für 24 Monate exponiert und beobachtet wurde (Abschnitt 4.4 des Leitfadens „Vorgehen bei Studien mit verkürzter Expositions- und/oder Beobachtungsdauer“ findet daher keine Anwendung).

**Aus den Daten ergibt sich übereinstimmend, dass bei den verwendeten Studienprotokollen in den chronischen Inhalationsstudien ein Anstieg der Tumorzinzidenz ab ca. 5 mg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup> (normierte Konzentration) sichtbar wurde.**

Eine neuere chronische Inhalationsstudie an Wistar Han Ratten wurde mit DME in drei Konzentrationen durchgeführt. Die DME entstammten dem Aggregat eines schweren Lastkraftwagens, der den im Jahr 2007 gültigen Abgasstandards in den USA entsprach. Die höchste erzielbare Partikelkonzentration betrug etwa 10 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>. Die Expositionen wurden auf NO<sub>2</sub> abgestellt (0,1; 0,8; 4,2 ppm), da die Partikelkonzentrationen sehr niedrig waren. Die Tiere wurden 16 Stunden/Tag 5 Tage/Woche ‚whole-body‘ exponiert. Es wurden weder Tumore induziert noch fanden sich Hinweise auf präkanzerogene Veränderungen in der Lunge. Die berichteten Effekte wurden als von geringem Ausmaß und geringem Schweregrad eingeschätzt und auf NO<sub>2</sub> zurückgeführt.

**Tab. A8** Daten aus Inhalationsexperimenten mit signifikanten Effekten bei Ratten hinsichtlich der Kanzerogenität von Dieselmotoremissionen und anderen Aerosolen mit Primärpartikelgrößen im Nanometerbereich. Tabelle über mehrere Seiten, Fußnoten auf letzter Seite der Tabelle.

Experimentelle Konzentration [mg/m <sup>3</sup> ]	Expos.-dauer		Normierte Konz. <sup>a</sup> [mg/m <sup>3</sup> ]	Retin. Staubmasse n. 1 J.	Tiere m. Lungentum.	Tiere <sup>b</sup> , auswertbar	% <sup>c</sup> Tumortiere	% <sup>d</sup> Tumortiere pro mg/m <sup>3</sup>
	d/Wo	h/d						
Brightwell et al. (1989); F344-Ratten; 24 Monate Exposition								
0	5	16	0,000		2	134 m	1,5	
					1	126 w	0,8	
					3	260 m+w	1,2	
0,7 (3 ppm CO)	5	16	1,896		1	72 m	1,4	
					0	71 w	0,0	
					1	143 m+w	0,7	
2,2 (9 ppm CO)	5	16	5,958		3	72 m	4,2	
					11	72 w	15,3 *	
					14	144 m+w	9,7 *	1,4
6,6 (32 ppm CO)	5	16	17,875		16	71 m	22,5 *	
					39	72 w	54,2 *	
					55	143 m+w	38,5 *	2,1
2,2 gefiltert (GoP <sup>e</sup> , 10 ppm CO)	5	16	0,000		0	72 m	0,0	
					0	72 w	0,0	
					0	144 m+w	0,0	
6,6 gefiltert (GoP <sup>e</sup> , 32 ppm CO)	5	16	0,000		0	71 m	0,0	
					0	72 w	0,0	
					0	143 m+w	0,0	
Heinrich et al. (1986); Wistar-Ratten; 30 Monate Exposition								
0	5	19	0,000		0	96 w	0,0	
4,2	5	19	13,508		15	95 w	15,8 *	1,2
GoP <sup>e</sup>	5	19	0,000		0	92 w	0,0	
Iwai et al. (1986); F344-Ratten; 24 Monate Exposition								
0	7	8	0		1	24 w	4,2	
4,9	7	8	9,290		8	24 w	33,3 *	3,1
GoP <sup>e</sup>					0	24 w	0,0	



**Tab. A8** Daten aus Inhalationsexperimenten mit Ratten; Fortsetzung

Experimentelle Konzentration [mg/m <sup>3</sup> ]	Expos.- dauer		Normierte Konz. <sup>a</sup> [mg/m <sup>3</sup> ]	Retin. Staub- masse n. 1 J.	Tiere m. Lungen- tum.	Tiere <sup>b</sup> , auswertbar	% <sup>c</sup> Tumor- tiere	% <sup>d</sup> Tumor- tiere pro mg/m <sup>3</sup>
	d/Wo	h/d						
Ishinishi et al. (1986); F344/Jcl-Ratten; 30 Monate Exposition								
0	6	16	0,000		0	64 m	0,0	
					1	59 w	1,7	
					1	123 m+w	0,8	
0,4	6	16	1,300		0	64 m	0,0	
					1	59 w	1,7	
					1	123 m+w	0,8	
1	6	16	3,250		0	64 m	0,0	
					0	61 w	0,0	
					0	125 m+w	0,0	
2	6	16	6,500		3	64 m	4,7	
					1	59 w	1,7	
					4	123 m+w	3,3	
4	6	16	13,000		5	64 m	7,8 *	
					3	60 w	5,0	
					8	124 m+w	6,5 *	0,44
Mauderly et al. (1987); F344/N-Ratten; 30 Monate Exposition								
0	5	7	0,000		2	m <sup>f</sup>		
					0	w <sup>f</sup>		
					2	230 m+w	0,9	
0,35	5	7	0,415		1	m <sup>f</sup>		
					2	w <sup>f</sup>		
				0,24	3	223 m+w	1,3	
3,5	5	7	4,147		4	m <sup>f</sup>		
					4	w <sup>f</sup>		
				2,18	8	221 m+w	3,6 *	0,65
7,1	5	7	8,413		13	m <sup>f</sup>		
					16	w <sup>f</sup>		
				7,29	29	227 m+w	12,8 *	1,4
Heinrich et al. (1995); Wistar-Ratten; 24 Monate Exposition								
0	5	18	0		1	217 w	0,5	
0,8	5	18	2,438	2,8	0	198 w	0,0	
2,5	5	18	7,617	11	11	200 w	5,5 *	0,66
7,5	5	18	22,852	36	22	100 w	22 *	0,94

**Tab. A8** Daten aus Inhalationsexperimenten mit Ratten; Fortsetzung

Experimentelle Konzentration [mg/m <sup>3</sup> ]	Expos.-dauer		Normierte Konz. <sup>a</sup> [mg/m <sup>3</sup> ]	Retin. Staubmasse n. 1 J.	Tiere m. Lungentum.	Tiere <sup>b</sup> , auswertbar	% <sup>c</sup> Tumortiere	% <sup>d</sup> Tumortiere pro mg/m <sup>3</sup>	
	d/Wo	h/d							
Nikula et al. (1995); F344/N-Ratten; 24 Monate Exposition									
0	5	16	0,000		3	109 m	2,8		
					0	105 w	0,0		
					3	214 m+w	1,4		
2,4	5	16	6,500	12	5	105 m	4,7		
					9,8	8	105 w	7,6 *	
						13	210 m+w	6,2 *	0,74
6,3	5	16	17,063	28	9	106 m	8,5		
					21	29	106 w	27,4 *	
						38	212 m+w	17,9 *	0,97
<b>Industrieruß</b>									
Heinrich et al. (1994a); Wistar-Ratten; 10-20 Monate Exposition									
0					0	72 w	0,0		
6 (10 Mon.)				15,4	12	72 w	16,7 *		
6 (20 Mon.)				15,4	7	72 w	9,7 *		
Heinrich et al. (1995); Wistar-Ratten, 24 Monate Exposition									
7,5/12	5	18	33,158	38	39	100 w	39,0	1,2	
Nikula et al. (1995); F344/N-Ratten; 24 Monate Exposition									
2,5	5	16	6,771	7,9	2	106 m	1,9		
					6,2	8	107 w	7,5 *	
						10	213 m+w	4,7 *	0,49
6,6	5	16	17,875	15	4	106 m	3,8		
					12	28	105 w	27 *	
						32	211 m+w	15,2 *	0,77
<b>TiO<sub>2</sub> P25 (ultrafein)</b>									
Heinrich et al. (1995); Wistar-Ratten, 24 Monate Exposition									
7,5-15	5	18	28,608	35	32	100 w	32,0 *	1,1	

<sup>a</sup> Normierte Konzentration gemäß Abschnitt 4.5 Absatz (1) der Anlage 2 zur TRGS 910. Beispiel für 0,7 mg/m<sup>3</sup> bei Brightwell et al. (1989):

$$0,7 \text{ mg/m}^3 \times (5 \text{ h} / 5 \text{ h}) \times (16 \text{ h} / 24 \text{ h}) \times (20 \text{ m}^3 / 10 \text{ m}^3) \times (52 \text{ Wo.} / 48 \text{ Wo.}) \times (75 \text{ J.} / 40 \text{ J.})$$

= 1,896 mg/m<sup>3</sup> In dem Versuch von Heinrich et al. (1995) musste die Expositionskonzentration mit der Zeit verändert werden; in der Arbeit sind kumulative Exposition in der Einheit mg/m<sup>3</sup>-h angegeben. Für die Tabelle sind diese kumulativen Expositionen auf das Arbeitsplatzszenario umgerechnet.

<sup>b</sup> m = männlich; w = weiblich

<sup>c</sup> Prozentsatz an Tieren mit Tumor; dem Zahlenwert ist ein \*-Symbol hinzugefügt, wenn die Zahl der Tiere mit Lungentumor statistisch signifikant erhöht war (d.h. wenn der p-Wert des Fisher-Exakt-Tests gemäß einseitiger Fragestellung für den Vergleich der exponierten Gruppe mit der mitlaufenden Kontrollgruppe kleiner ist als 0,05).

<sup>d</sup> Prozentsatz an Tieren mit Tumor (abzüglich Prozentsatz in Kontrollgruppe) dividiert durch „normierte Konzentration“ als Maß der kanzerogenen Wirkungsstärke; Angabe nur bei statistisch signifikant erhöhter Tumorzahlfähigkeit

<sup>e</sup> GoP = Gasphase ohne Partikel

<sup>f</sup> Genaue Anzahl der Tiere pro Geschlecht nicht angegeben („Approximately equal numbers of males and females were used“)

### **A3.2 In der Literatur veröffentlichte quantitative Risikoabschätzungen**

In der Literatur sind bereits mehrere quantitative Risikoabschätzungen für DME auf Basis der Inhalationsversuche mit Ratten veröffentlicht. Die meisten dieser Analysen wurden für das Szenario einer Exposition des Menschen in der allgemeinen Umwelt „rund um die Uhr“ berechnet. Bei LAI (1992) wurde ein Unit Risk von  $7 \times 10^{-5}$  pro  $\mu\text{g}$  Dieselgesamtpartikel (DP)/ $\text{m}^3$  zur Ableitung von so genannten Beurteilungsmaßstäben (eine Art von Grenzwert-Empfehlungen) für Luftverunreinigungen in Ballungsgebieten verwendet. Bei Pott et al. (1993) wurde dieses Unit Risk unter der Annahme eines EC-Anteils von 70 % auf die Konzentration der Rußkerne bezogen und betrug dann  $1 \times 10^{-4}$  pro  $\mu\text{g}$  Dieselrußkern (EC)/ $\text{m}^3$ . Derselbe Zahlenwert wurde bei UBA (1999) für regulatorische Zwecke empfohlen. Bei Csicsaky et al. (1993) wurde das Unit Risk von LAI (1992) mit einem Umrechnungsfaktor von 6 auf das Arbeitsplatzszenario angewandt. Die Größe wurde dann als Spezifisches Arbeitsplatzrisiko bezeichnet, der Wert betrug  $1,2 \times 10^{-5}$  pro  $\mu\text{g}$  DP/ $\text{m}^3$ . Rechnet man diesen Wert zur besseren Vergleichbarkeit mit den Epidemiologie-Werten linear auf  $100 \mu\text{g}$  DP/ $\text{m}^3$  um, dann ergibt sich ein Risiko von 0,12 %. Bei Verwendung des Umrechnungsfaktors von 5,7 gemäß dem aktuellen Leitfaden erhält man für das Rußkern-bezogene Risiko nach UBA (1999) einen Wert von 0,18 % pro  $100 \mu\text{g}$  EC/ $\text{m}^3$  für das Arbeitsplatzszenario.

In einem im Jahre 1997 ins Internet eingestellten Draft-Report hat die kalifornische Umweltbehörde Cal/EPA mehrere quantitative Risikoabschätzungen beschrieben. Die Gesamtspanne an Unit Risk-Werten, die dort aus Tierversuchen abgeleitet wurden, reicht von  $1,6 \times 10^{-5}$  bis  $28 \times 10^{-5}$  pro  $\mu\text{g}$  Dieselrußpartikel/ $\text{m}^3$  (zitiert in UBA, 1999). Bei Verwendung des Umrechnungsfaktors von 5,7 entspricht dies einem Bereich von 0,03 bis 0,5 % pro  $100 \mu\text{g}$  Dieselrußpartikel/ $\text{m}^3$  für das Arbeitsplatzszenario.

Stayner et al. (1998) geben eine Übersicht über mehrere Risikoabschätzungen aus der Literatur. Auf der Grundlage der Versuche an Ratten sind Bereiche des spezifischen Risikos von 1,7 bis  $220 \times 10^{-6}$  pro  $\mu\text{g}$  Dieselrußpartikel/ $\text{m}^3$  angegeben. Die Risikogrößen werden bei Stayner et al. (1998) als „Unit Risk“ bezeichnet und aufgrund der relativ hohen oberen Grenze des Wertebereichs erscheint es möglich, dass es sich bei diesen Zahlen aus Tierexperimenten (im Gegensatz zu den Epidemiologie-Werten in derselben Publikation) tatsächlich um „Umwelt“-Unit Risks in der Definition der US EPA handelt. Wenn man daher die Werte zur Umrechnung auf Arbeitsplatzbedingungen durch den Faktor 5,7 dividiert, dann ergibt sich ein Bereich von 0,003 bis 0,4 % pro  $100 \mu\text{g}$  Dieselrußpartikel/ $\text{m}^3$ .

**Tab. A9** Zusammenfassungen der Ergebnisse von quantitativen Risikoabschätzungen, die aufgrund von Daten aus Inhalationsversuchen an Ratten durchgeführt und als Werte für das expositionsbedingte Lungenkrebsrisiko durch DME veröffentlicht wurden. Die zum Teil auf Umweltszenarien bezogenen Werte aus den angegebenen Veröffentlichungen sind für diese Tabelle auf das Arbeitsplatzszenario umgerechnet (s. Text).

Autor(en) der Risikoabschätzung oder Review-Arbeit	Aus experimentellen Daten berechnetes absolutes Lebenszeit-Exzess-Risiko für Lungenkrebs pro 100 µg/m <sup>3</sup> , entsprechend 40 J. Exposition am Arbeitsplatz
<b>Bezogen auf Diesel(-Gesamt)-Partikel (DP)</b>	
LAI (1992), Csicsaky et al. (1993)	0,12 %
Cal/EPA (1997, zitiert nach UBA, 1999)	0,03 bis 0,5 %
Stayner et al. (1998)	0,003 bis 0,4 %
Pepelko und Chen (1993), WHO (1996)	0,018 bis 0,12 % (diverse kinetische Modelle)
WHO (1996)	0,03 % (biologically based model)
Valberg und Crouch (1999)	Schwelle bei 480 µg/m <sup>3</sup>
<b>Bezogen auf elemental carbon (EC)</b>	
UBA (1999)	0,18 %

Bei WHO (1996) sowie bei Pepelko und Chen (1993) sind Risikoabschätzungen auf der Grundlage von Inhalationsversuchen an Ratten veröffentlicht, bei der die Speziesübertragung mit Hilfe pharmakokinetischer Modelle und anhand des Dosismaßes „Partikelmasse pro cm<sup>2</sup> Lungenoberfläche“ vorgenommen wurde. Die Spanne der Ergebnisse dieser Berechnungen reicht von Unit Risk-Werten von  $1 \times 10^{-5}$  bis  $7,1 \times 10^{-5}$  pro µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>. Bei WHO (1996) wurden die Berechnungen unter anderem mit einem - an die so genannten MVK-Modelle angelehnten - *biologically based model* durchgeführt. Es ergab sich ein Unit Risk in Höhe von  $1,65 \times 10^{-5}$  pro µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>. Mit dem Faktor 5,7 umgerechnet auf Arbeitsplatzbedingungen entspricht dies einem Risiko von 0,03 % pro 100 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>, der Bereich gemäß den diversen pharmakokinetischen Ansätzen entspricht Risiken zwischen 0,018 und 0,12 % pro 100 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>.

Im Rahmen einer Metaanalyse leiteten Valberg und Crouch (1999) eine Schwelle der kanzerogenen Wirkung von DME bei 480 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup> ab. Der Anteil an elementarem Kohlenstoff (EC) am Dieselrußpartikel kann über einen mittleren Wert von 50 % abgeschätzt werden (siehe Kapitel 5.4). Damit entspräche der genannte Wert von 480 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup> 240 µg EC/m<sup>3</sup>. Die statistische Auswertung setzte das Vorhandensein einer solchen Wirkschwelle voraus, es wurde in dieser Arbeit nicht geprüft, ob die Voraussetzung anderer Dosis-Wirkungs-Beziehungen ebenfalls zu plausiblen Ergebnissen geführt hätte.

In Tab. A9 sind die genannten Ergebnisse der für DME auf der Grundlage von Inhalationsversuchen an Ratten durchgeführten quantitativen Risikoabschätzungen zusammengefasst, wobei zum besseren Vergleich einheitlich auf 100 µg/m<sup>3</sup> (Gesamtpartikel oder EC) und auf ein Expositionszeitmuster bezogen ist, das einer 40-jährigen Exposition des Menschen am Arbeitsplatz entspricht.

## A4 Grenzwerte und Bewertungen anderer Organisationen

Die MAK-Kommission hat DME bereits 1987 in den Abschnitt III „Krebserzeugende Arbeitsstoffe“ der MAK- und BAT-Werte-Liste aufgenommen (siehe Begründung „Dieselmotor-Emissionen; Henschler 1987) in dem Kapitel über besondere Stoffgruppen im Abschnitt über Pyrolyseprodukte aus organischem Material folgendermaßen erwähnt: *„So enthalten Dieselmotor-Emissionen zwar auch krebserzeugende PAH, in ihrem Fall sind aber wahrscheinlich die Rußpartikeln für den kanzerogenen Effekt ausschlaggebend. Er wurde in Tierversuchen nachgewiesen und Dieselmotor-Emissionen wurden deswegen nach Kategorie 2 eingestuft“* (DFG, 2011), zusätzlich sind seit 2007 Dieselmotor-Emissionen auch zusammen mit den anderen Stoffen in der Liste der Kategorie 2 genannt. Dabei ist außerdem dort folgende Fußnote mit aufgenommen worden: *„Aufgrund der neuen Technologie der Dieselmotoren haben sich die Emissionen qualitativ und quantitativ erheblich geändert. Da man davon ausgehen muss, dass erst Ende der 90er Jahre diese neuen Dieselmotoren eingesetzt wurden, beruhen alle vorliegenden epidemiologischen Studien, die 2007 bewertet wurden, auf Expositionen gegen ältere Dieselmotoremissionen. Eine Bewertung der neuen Dieselmotoremissionen kann erst bei Vorliegen geeigneter Studien erfolgen.“* (siehe auch Begründung „Dieselmotor-Emissionen“, Nachtrag 2008; Greim, 2008)

IARC (2013) hat *Diesel engine exhaust* der Gruppe 1 (*carcinogenic to humans*) zugeordnet. Eine EU-Einstufung von DME besteht nicht, da DME nicht unter das Chemikalienrecht fallen. Sie waren jedoch in Übereinstimmung mit der MAK-Bewertung in der Gefahrstoffverordnung des Jahres 2003 namentlich erwähnt, wo die Einstufung als krebserzeugender Stoff in § 35 folgendermaßen deutlich gemacht war: *„Krebserzeugende Gefahrstoffe im Sinne des Sechsten Abschnitts sind auch ... Dieselmotoremissionen.“* Dementsprechend waren sie auch in der bis zum Jahre 2004 gültigen TRGS 905 in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft. Entsprechend der Einstufung gab es für DME keinen MAK-, sondern einen TRK-Wert, der gemäß der bis zum Jahre 2004 gültigen TRGS 900 für den Nichtkohlenbergbau und Bauarbeiten unter Tage bei 0,3 mg/m<sup>3</sup> und im übrigen bei 0,1 mg/m<sup>3</sup> lag (bezogen auf den elementaren Kohlenstoff, jeweils alveolengängiger Staub, so genannte A-Fraktion). **Nach der Novellierung der Gefahrstoffverordnung im Jahr 2004 wurden DME nicht mehr im Verzeichnis krebserzeugender, erbgutverändernder oder fortpflanzungsgefährdender Stoffe der TRGS 905 aufgeführt, sondern sie waren alsdann in ein unter der Bezeichnung TRGS 906 neu geschaffenes Verzeichnis krebserzeugender Tätigkeiten oder Verfahren nach § 3 Abs. 2 Nr. 3 GefStoffV aufgenommen. Der entsprechende Eintrag in diesem Verzeichnis lautet: *„Tätigkeiten oder Verfahren, bei denen Beschäftigte in Bereichen arbeiten, in denen Dieselmotoremissionen freigesetzt werden“.***

Die „Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Safety“ hat in 2016 eine Bewertung zu „Diesel Engine Exhaust“ publiziert, in der akute Probandenstudien, die Ergebnisse aus Tierversuchen und epidemiologischen

Studien zusammengefasst sind. Entzündung und Tumore der Lungen werden als kritischer Effekt genannt (Taxell & Santonen, 2016).

Das *Scientific Committee on Occupational Exposure Limit* hat im Dezember 2016 eine Opinion zu Dieselmotoremissionen (DEEE) veröffentlicht (SCOEL 2016). Es wird dort zwischen „*Traditional Diesel Engine Exhaust Emmissions*“ und „*New technology Diesel Engine Exhaust Emmissions*“ unterschieden. DEEE bezogen auf *Traditional Diesel Engine Exhaust Emmissions* sind der Kategorie B oder C zugeordnet, mit dem Hinweis, dass zur Frage Kategorie B oder C: „*Further scientific-technical analysis shall follow up on this issue*“. DEEE der neuen Technologie werden keiner Kategorie für die krebserzeugende Wirkung zugeordnet. Für *Traditional* DEEE wurde festgestellt, dass „*a mode of action-based threshold may be applicable*“, dass jedoch die epidemiologischen Daten keine Identifizierung der Schwelle erlauben. Im Kontext Epidemiologie wird insbesondere auf die Publikation von Vermeulen et al. (2014) Bezug genommen und geschlussfolgert, dass die Epidemiologie auf Risiken unterhalb der aus Tierversuchen abgeleiteten Schwelle hindeutet. Ein Grenzwert wurde nicht abgeleitet. Eine vertiefte Analyse der Daten ist angekündigt.

Nach US EPA (2003) sind DME „*wahrscheinlich krebserzeugend für den Menschen* infolge Inhalation bei Exposition in der allgemeinen Umwelt“ (Zitat: „*diesel exhaust (DE) is likely to be carcinogenic to humans by inhalation from environmental exposures*“). Für Exposition gegenüber DME liegt eine Fülle von Daten aus Kanzerogenitätsversuchen an Ratten sowie aus epidemiologischen Studien vor, dennoch gibt US EPA (2002, 2003) kein Unit Risk für DME an. Es wird dort ausgeführt, dass die Daten aus Inhalationsversuchen an Ratten als ungeeignet für eine quantitative Risikoabschätzung beurteilt wurden. Die Ratte sei das einzige Tiermodell mit direkter inhalativer Exposition und expositionsbedingter Tumorbildung in der Lunge, und Information zum Wirkprinzip (*mode-of-action*) spreche dagegen, dass die hohen Expositionen bei Ratten sich für eine Aussage zur Dosis-Wirkungsbeziehung bei Umweltexpositionen des Menschen eignen. Ferner seien keine geeigneten Daten vorhanden, die eine hinreichend verlässliche Aussage zu den Expositions-Risikobeziehungen in den epidemiologischen Studien zuließen.

Die beschriebenen Bewertungen, Einstufungen und Einschätzungen umreißen den Rahmen gewisser Kontroversen in der bisherigen Interpretation der wissenschaftlichen Daten. Einerseits werden von manchen Autoren die bei Ratten bei relativ hohen Expositionen aufgetretenen Lungentumoren als für den Menschen irrelevanter Überladungseffekt interpretiert (z.B. Hesterberg et al., 2005), andererseits spielen die von anderen Autoren nach wesentlich niedrigeren Expositionen bei Menschen beschriebenen adversen Effekte (Entzündungssymptome, erhöhtes Lungenkrebsrisiko) eine große Rolle in nationalen und internationalen Regularien der alltäglichen Exposition des Menschen (Wichmann, 2004; WHO, 2006a).

Die Tabelle A9 enthält die Ergebnisse verschiedener quantitativer Risikoabschätzungen für DME aus der Literatur. Dabei sind sowohl Publikationen von einzelnen Autoren als auch von Gremien bzw. Organisationen berücksichtigt. Die kalifornische Umweltbehörde hat gestützt auf epidemiologische Daten empfohlen, von einem spezifischen Risiko auszugehen, das bezogen auf die Arbeitsplatzsituation einem Exzess-Risiko in Höhe von 0,5 % pro 100 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup> entspricht (Cal/EPA, 1998). Die US-Arbeitsschutzbehörde für den Bergbau hat keine Punktschätzung angegeben, der aufgeführte Bereich umfasst Werte von 0,75 bis zu

26 % pro 100 µg Dieselrußartikel/m<sup>3</sup>, ebenfalls auf der Grundlage epidemiologischer Daten (MSHA, 2001, 2006). Die von einer Arbeitsgruppe des Länderausschusses für Immissionsschutz in Deutschland erarbeiteten Empfehlungen beruhen für Dieselrußpartikel auf den Inhalationsversuchen an Ratten; es ergibt sich nach dieser Risikoabschätzung bezogen auf die Arbeitsplatzsituation ein Exzess-Risiko von 0,12 % pro 100 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup> (LAI, 1992). WHO (1996) hat sich vor allem auf ein *biologically based model* in Anwendung auf Daten aus den Inhalationsversuchen berufen, wonach bezogen auf die Arbeitsplatzsituation ein Exzess-Risiko von 0,03 % pro 100 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup> folgt.

Bezüglich Grenzwerten wurde bei MSHA (2001) eine schrittweise Expositionsminderung vorgeschrieben, die letztlich mit einem Grenzwert für DME *untertage* ab dem Jahr 2006 in Höhe eines Schichtmittelwerts von 160 µg TC/m<sup>3</sup> verbunden ist (S. 5907). Durch MSHA (2006) wurde das Inkrafttreten der Minderungsstufen zeitlich verschoben; gemäß den Ausführungen auf Seite 29012 von MSHA (2006) lautet die Revision folgendermaßen:

„§ 57.5060 *Limit on exposure to diesel particulate matter.*

\* \* \* \* \*

*(b)(1) Effective May 20, 2006, a miner's personal exposure to diesel particulate matter (DPM) in an underground mine must not exceed an average eight-hour equivalent full shift airborne concentration of 308 micrograms of elemental carbon per cubic meter of air (308<sub>EC</sub> µg/m<sup>3</sup>).*

*(2) Effective January 20, 2007, a miner's personal exposure to diesel particulate matter (DPM) in an underground mine must not exceed an average eight-hour equivalent full shift airborne concentration of 350 micrograms of total carbon per cubic meter of air (350<sub>TC</sub> µg/m<sup>3</sup>).*

*(3) Effective May 20, 2008, a miner's personal exposure to diesel particulate matter (DPM) in an underground mine must not exceed an average eight-hour equivalent full shift airborne concentration of 160 micrograms of total carbon per cubic meter of air (160<sub>TC</sub> µg/m<sup>3</sup>).*“



## A5 Plausibilitätsbetrachtung - Ableitung einer Expositions-Risikobeziehung (ERB)

Die quantitative Risikoabschätzung anhand der Inhalationsversuche mit Ratten wird gemäß Abschnitt 5.1 des Leitfadens auf der Grundlage der Anpassung eines geeigneten Modells (Benchmark-Verfahren) durchgeführt und es werden vergleichend sowohl  $BMD_{0,1}$ -Werte gemäß einem sublinearen Dosis-Wirkungsverlauf als auch  $BMD_{10}$ -Werte gemäß der so genannten linearen Extrapolation berechnet. Weiter wird eine ERB-Ableitung gemäß Leitfaden 5.2 durch Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen bei nichtlinearem Verlauf („Knickfunktion“) vorgenommen.

Tabelle A8 enthält die Daten aus Inhalationsexperimenten mit signifikanten Effekten bei Ratten hinsichtlich der Kanzerogenität von Dieselmotoremissionen. Die Tabelle zeigt, dass fünf Publikationen über Versuche mit zwei oder mehr Expositionsstufen an DME berichten: Brightwell et al. (1989; BRI89), Heinrich et al. (1995; HEI95), Ishinishi et al. (1986; ISH86), Mauderly et al. (1987; MAU87) und Nikula et al. (1995; NIK95). Aus den Daten ergibt sich übereinstimmend, dass bei den verwendeten Studienprotokollen in den chronischen Inhalationsstudien ein Anstieg der Tumorinzidenz ab ca. 5 mg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup> (normierte Konzentration gemäß TRGS 910) sichtbar wurde. Diese fünf Datensätze sind grundsätzlich geeignet, gemäß dem Benchmark-Verfahren des „Leitfadens“ ausgewertet zu werden. Die Auswertung der experimentellen Daten erfolgte sowohl mit dem linearen Ansatz als auch mit dem sublinearen Ansatz.

Gemäß Leitfaden besteht beim Benchmark-Verfahren der lineare Ansatz im wesentlichen in der Anpassung eines geeigneten Modells an die Daten mit Hilfe der Regressionsanalyse (Maximum-Likelihood-Methode mit BMD-Software der US EPA) und einer anschließenden linearen Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen ausgehend von einem Point-of-Departure (POD) in Höhe eines Extra Risk von 10 % (Abschnitt 3.2 Absatz (3) des Leitfadens). Diesen Ansatz kann man daher auch als  $BMD_{10}$ -Verfahren bezeichnen. Beim sublinearen Ansatz wird dagegen zwischen einem Extra Risk von 0,1 % und 10 % anhand der (sublinearen) Modellfunktion gerechnet, unterhalb eines Extra Risk von 0,1 % wird jedoch ebenfalls linear extrapoliert. Diesen Ansatz kann man daher auch als  $BMD_{0,1}$ -Verfahren bezeichnen. In Tab. A10 sind die Ergebnisse mit beiden Verfahren dargestellt, zusätzlich sind - im Hinblick auf das Toleranzrisiko von 0,4 % - die Werte für die  $BMD_{0,4}$  angegeben. Es sind jeweils die Maximum-Likelihood-Schätzwerte ( $BMD = benchmark\ dose$ ) sowie die unteren 95%-Vertrauensgrenzen der Expositionskonzentrationen ( $BMDL = benchmark\ dose, lower\ confidence\ limit$ ) genannt, die den jeweiligen oberen 95%-Vertrauensgrenzen für das Extra Risk entsprechen. Alle BMD- und BMDL-Werte der Tab. A10 beziehen sich - wie die Expositionsangaben der Tab. A8 - auf die Größeneinheit „mg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>“.

Für die Berechnungen mit dem Benchmark-Verfahren wurden - soweit im Versuch verwendet - männliche und weibliche Ratten je Dosisstufe kombiniert. Dies erscheint gerechtfertigt, weil bei beiden Geschlechtern sowohl die spontane Lungentumorhäufigkeit niedrig ist als auch substanzbedingt Lungentumoren auftraten (bei ishinishi et al., 1986, etwas stärkerer Effekt bei den männlichen Tieren,

bei Nikula et al, 1995, stärkerer Effekt bei den weiblichen Tieren, bei Mauderly et al., 1987, praktisch kein Unterschied zwischen den Geschlechtern), weil bei der Publikation von Mauderly et al. (1987) aufgrund der veröffentlichten Angaben ohnehin nur exakte Angaben zur kombinierten Tumorfrequenz gemacht werden können, weil durch die Kombination die Stichprobenumfänge und mithin die statistische Power erhöht werden und schließlich weil aufgrund der sehr umfangreichen Datenbasis durch eine weitere Aufspaltung der Ergebnisse die Überschaubarkeit leiden würde.

Da der Leitfaden für das Benchmark-Verfahren relativ umfangreiche Bedingungen beschreibt, sind die Ergebnisse der Tab. A10 und die zugrunde liegenden Rechenschritte zu erläutern. Gemäß Abschnitt 3.3 Absatz (1) des Leitfadens sollten zur Wahl des Benchmark-Verfahrens in der Regel mindestens die Daten zur Kontrollgruppe und drei Dosisgruppen vorliegen. Diese Bedingung ist für 4 der 5 Datensätze der Tab. A10 erfüllt. Bei Nikula et al. (1995; NIK95) wurden nur 2 Dosisgruppen zusätzlich zur Kontrolle verwendet, dieser Datensatz wurde hier als Ausnahme von der Regel in das Benchmark-Verfahren aufgenommen. Weiterhin sagt der Leitfaden in Abschnitt 3.3 Absatz (3) aus, dass das Benchmark-Verfahren nicht sinnvoll anwendbar sei, falls es nur eine Dosisgruppe außer der Kontrolle gibt, bei der die Effektstärke deutlich über der  $BMR_{10}$  liegt. Es trifft hier für die Datensätze MAU87 (Mauderly et al., 1987) und NIK95 zu, dass nur bei einer Dosisgruppe die Tumorfrequenz oberhalb von 10 % liegt. Insbesondere beim Datensatz MAU87 sind aber keine wissenschaftlichen Gründe erkennbar, weshalb keine Modellanpassung mit der BMD-Software vorgenommen werden sollte. Es gibt drei Dosisgruppen außer der Kontrolle, die Tumorfrequenz in der Kontrolle ist sehr niedrig und bei zwei Dosisgruppen ist die Tumorfrequenz gemäß Fisher's Exact Test im Vergleich zur Kontrolle signifikant erhöht. Wegen des - nach Kombination der Geschlechter - relativ großen Stichprobenumfangs von mehr als 200 Tieren je Gruppe ist in diesem Versuch eine Tumorfrequenz von nur 3,6 % statistisch signifikant. Wegen der relativ großen statistischen Aussagesicherheit in diesem Versuch in dem - gerade für die Praxis relevanten - Risikobereich unterhalb von 10 % kann diesem Versuch sogar eine besonders große Bedeutung zugesprochen werden. Aus Tab. A10 geht demgemäß auch hervor, dass bei den Daten von MAU87 die Relation BMD/BMDL als Maß der Aussage-Unsicherheit nicht größer ist als bei den anderen Datensätzen.

Im Hinblick auf die Erfüllung von Kriterien für die Anwendung des Benchmark-Verfahrens gemäß Leitfaden ist aber vor allem zu betonen, dass eine Nicht-Erfüllung der formalen Kriterien keineswegs zwingend bedeutet, dass die Daten für die Risikoberechnung nicht verwendet werden sollten. Vielmehr wird bei statistisch signifikanten Tumorfrequenzen in Versuchen mit weniger als drei Dosisgruppen in der Regel das so genannte T25-Verfahren, d.h. eine lineare rechnerische Interpolation zwischen der Kontrollgruppe und einer ausgewählten Dosisgruppe, empfohlen. Bei den Datensätzen von MAU87 und NIK95 ist nicht erkennbar, dass durch eine lineare Interpolation ein Erkenntnisgewinn gegenüber den Berechnungsergebnissen von Tab. A10 erfolgt. Ebenso ist durch eine einfache Betrachtung der Daten von Tab. A8 erkennbar, dass sich die Ergebnisse der Versuche von Heinrich et al. (1986) und Iwai et al. (1986) grundsätzlich in das Gesamtbild der Versuchsergebnisse einfügen.

Da sie aber nur einen kleinen Teil der Gesamtdaten ausmachen, wird auch in diesen Fällen auf die Anwendung des T25-Verfahrens verzichtet. Um diese Daten jedoch nicht völlig ungenutzt bzw. unberücksichtigt zu lassen, wurde eine Art von Meta-Analyse durchgeführt, indem alle Versuchsgruppen mit DME-Exposition (und den zugehörigen Reinluft-Kontrollgruppen) gepoolt und wie die einzelnen Datensätze nach Tab. A10 gemeinsam dem Benchmark-Verfahren unterzogen wurden.

Hinsichtlich der anzupassenden Rechenmodelle heißt es in Abschnitt 3.4 des Leitfadens, dass Multistage- oder Gamma-Funktion die bevorzugten Modelle zur Modellierung mit dem Benchmark-Verfahren im experimentellen Bereich sind, dass andere Modelle jedoch nicht ausgeschlossen werden sollten, wenn sie eine deutlich bessere Datenanpassung ermöglichen. Eine Prüfung, welches Modell eine bessere Anpassung liefert, ist nur durch die Durchführung der Anpassungsrechnung möglich. Daher wurden hier für alle geeigneten Datensätze verschiedene Modelle verwendet: Multistage, Gamma, logProbit und Probit.

Für die Berechnungen mit den tierexperimentellen Daten wurde hier die Benchmark-Dose-Software (BMDS) der US EPA in der Version 1.4.1b verwendet. Als Multistage-Modell wurde die Variante Multistage-Cancer gewählt. Das so genannte Multistage-Modell und das Multistage-Cancer-Modell der Version 1.4.1b der BMDS sind formal grundsätzlich identisch, bei der Variante Multistage-Cancer sind (entsprechend den sachlogischen Überlegungen zum Mehrstufenprozess der Kanzerogenese) die Werte für die mit „beta“ bezeichneten Parameter immer auf Werte größer oder gleich Null beschränkt. Für die Berechnungen zu den in Tab. A10 zusammengestellten Ergebnissen wurden für die anderen Modelle „Gamma“, „logProbit“ und „Probit“ keine Parameterbeschränkungen vorgenommen.

Durch die vielfältigen Kombinationsmöglichkeiten bei jeweils mehreren Datensätzen, Modellen und PODs ergibt sich im Ergebnis eine Vielzahl von Zahlenwerten. Es stellt sich daher die Frage, wie geeignet zusammengefasst und ein repräsentatives Ergebnis extrahiert werden kann. Dazu wurden für Tab. A10 zunächst je POD einfach die Mittelwerte aus allen einzelnen Datensätzen und Modellen berechnet. Demnach ergibt sich im Mittel z.B. als  $BMD_{10}$  der Wert von 11,5 mg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>, d.h. ein Langzeit-Mittelwert an Dieselrußpartikeln in Höhe von 11.500 µg/m<sup>3</sup> wäre einem Exzess-Risiko (berechnet im Sinne des Extra Risk) bei Ratten in Höhe von 10 % zuzuordnen, wenn die Ratten in einem Expositionszeitmuster exponiert waren, das beim Menschen einer Exposition während der gesamten Lebens-Arbeitszeit entspricht. Gemäß linearer Extrapolation würde sich dann für eine Exposition gegenüber einem Langzeit-Mittelwert von 100 µg/m<sup>3</sup> ein Exzess-Risiko in Höhe von 0,09 % (9 zu 10.000) ergeben.

Abschnitt 3.3 Absatz (5) des Leitfadens gibt Kriterien für den Ausschluss von Ergebnissen aus der Auswertung mit dem Benchmark-Verfahren. Es heißt dort, das Benchmark-Verfahren sei nicht anwendbar, wenn die Modellierung mit den vorliegenden Daten eine zu schlechte Anpassung erlaubt (Modellfit:  $p < 0,1$ , Chi-Quadrat außerhalb -2 bis +2); ferner sei die Unsicherheit der Abschätzung zu groß, wenn beim betrachteten BMR das Verhältnis  $BMD/BMDL > 10$  ist. Außerdem wird auf den Abschlussbericht des Projekts FKZ 201 65 201/01 („Vergleich der Verfahren zur Ableitung gesundheitsbezogener Wirkungsschwellen“ Benchmark - NOAEL, Umweltbundesamt 2003) hingewiesen; in Abschnitt 3.4 des Leitfadens wird ferner das so ge-

nannte Akaike-Information-Criterion (AIC) als Hilfsgröße zur Modellauswahl erwähnt. An den genannten Kriterien erscheint zunächst unklar, was mit „Chi-Quadrat außerhalb -2 bis +2“ gemeint ist. Chi-Quadrat ist eine Zahl im Quadrat, diese kann nicht negativ sein, sie kann also z.B. nicht unterhalb von -2 liegen. Sicherlich ist hier tatsächlich gar nicht die Variable gemeint, die in der Ergebnis-Ausgabedatei der BMDS als „Chi^2“ bezeichnet ist, sondern diejenige Variable, die im Manual der BMDS als „*Chi-Square residual value*“ und in den Ergebnis-Ausgabedateien der BMDS als „*Scaled Residual*“ bezeichnet ist. Diese Größe wird für jede Dosisgruppe folgendermaßen berechnet: Differenz „*observed minus expected*“ dividiert durch die „Standardabweichung“ (wobei die Standardabweichung aus der *estimated probability* und der Gruppengröße zu berechnen ist). Gemäß Manual der BMDS sollte ein Modell in Frage gestellt werden, wenn dieser Residualwert für mindestens eine Dosisgruppe kleiner ist als -2 oder größer ist als +2.

Zusätzlich zu Mittelwerten aus allen Modellen wurden Mittelwerte aus „ausgewählten“ Modellen berechnet, wobei versucht wurde, die Modellauswahl möglichst nahe an den formalen Kriterien des Leitfadens zu treffen. Zunächst wurden daher alle Ergebnisse ausgeschlossen, bei denen  $p$  kleiner als 0,1 ist. Diese Ergebnisse sind in Tab. A10 kursiv gedruckt - ebenso wie weitere Werte, wie nachfolgend erläutert. Ferner wurde auf die *scaled residuals* (= *Chi-Square residual values*) geachtet; diese sind bei keiner Dosisgruppe nach Anpassung eines Modells an einen einzelnen Datensatz „außerhalb -2 bis +2“, führen also nicht zum Ausschluss eines bestimmten Modells. Wie im Leitfaden empfohlen wurden ferner die Ergebnisse mit dem Multistage- und Gamma-Modell bevorzugt, wenn die Probit-Modelle keine deutlich bessere Anpassungsgüte lieferten. Dabei wurde das AIC verwendet: Es wurde der jeweils kleinste AIC-Wert je Datensatz aufgesucht und die Differenz für die jeweils anderen Modelle gebildet. Mit Blick auf das oben genannte Projekt FKZ 201 65 201/01 wurde eine Anpassung als „deutlich besser“ betrachtet, wenn die Differenz zwischen zwei AIC-Werten größer war als 2. So ergibt sich z.B. beim Datensatz HEI95 der kleinste AIC-Wert (212,36) für das logProbit-Modell. Formal ist diese Anpassung besser als beim Multistage-Modell für den Datensatz HEI95 mit dem AIC von 214,46. Deshalb wurde hier das Multistage-Modell ausgeschlossen. Ähnlich wurde beim Datensatz MAU87 verfahren. Insgesamt schien es sich anzubieten, einheitlich je Datensatz die Ergebnisse von zwei Modellen für die Berechnung eines Mittelwerts aus „ausgewählten“ Modellen zu verwenden. Weiterhin fiel auf, dass bei NIK95 bei der  $BMD_{0,1}$  und der  $BMD_{0,4}$  das Verhältnis  $BMD/BMDL$  größer ist als 10, weshalb dort gemäß Leitfaden das Gamma-Modell auszuschließen war. Zusammenfassend folgt, dass gemäß diesen Kriterien der „Mittelwert aus ausgewählten Modellen“ sich aus den Ergebnissen folgender Modelle bei den einzelnen Datensätzen zusammensetzt: Multistage und Gamma bei BR189 und ISH89, Gamma und logProbit bei HEI95 sowie Multistage und Probit bei MAU87 und NIK95. Diese Ergebnisse sind in Tab. A10 normal gedruckt, während die „ausgeschlossenen“ Ergebnisse kursiv gedruckt sind. Demnach ergibt sich im Mittel aus den ausgewählten Modellen z.B. als  $BMD_{10}$  der Wert von 14,2 mg Dieselrußpartikel/ $m^3$ , d.h. ein Langzeit-Mittelwert an Dieselrußpartikeln in Höhe von 14.200  $\mu g/m^3$  wäre einem Exzess-Risiko (berechnet im Sinne des Extra Risk) bei Ratten in Höhe von 10 % zuzuordnen, wenn die Ratten in einem

Expositionszeitmuster exponiert waren, das beim Menschen einer Exposition während der gesamten Lebens-Arbeitszeit entspricht. Gemäß linearer Extrapolation würde sich dann für eine Exposition gegenüber einem Langzeit-Mittelwert von 100 µg/m<sup>3</sup> ein Exzess-Risiko in Höhe von 0,07 % (7 zu 10.000) ergeben (vgl. Mittelwert aus allen Modellen: 0,09 %).

Weiterhin enthält Tab. A10 die Ergebnisse von Meta-Analysen. Die Anpassungskriterien signalisieren durchweg eine schlechte Anpassungsgüte.

**Tab. A10** Ergebnisse der BMD-Berechnungen mit den Daten der DME-Inhalationsversuche mit Ratten (s. Text).

Daten	Modell	Anz.Par.	AIC	Chi <sup>2</sup>	p	BMD0,1	BMDL0,1	BMD0,4	BMDL0,4	BMD10	BMDL10
BRI89	Multistage	3	335,956	2,50	0,114	0,248	0,066	0,833	0,265	7,613	5,876
	Gamma	3	334,945	1,60	0,206	0,608	0,202	1,235	0,543	7,116	5,654
	logProbit	3	334,033	0,85	0,357	1,124	0,565	1,734	0,984	6,733	5,386
	Probit	2	336,485	5,19	0,075	0,242	0,175	0,895	0,666	9,039	8,109
HEI95	Multistage	3	214,463	3,57	0,059	0,626	0,149	1,856	0,596	13,843	11,587
	Gamma	3	213,455	2,67	0,102	1,019	0,325	2,132	0,949	13,154	10,886
	logProbit	3	212,360	1,96	0,162	1,620	0,750	2,653	1,459	12,416	10,230
	Probit	2	215,655	6,55	0,038	0,607	0,405	2,112	1,495	15,816	13,961
ISH86	Multistage	2	125,059	2,07	0,558	1,613	0,189	3,228	0,756	16,553	12,699
	Gamma	3	127,002	2,04	0,360	1,758	0,190	3,346	0,595	16,670	12,599
	logProbit	3	126,811	1,91	0,385	2,161	0,249	3,571	0,833	17,197	12,538
	Probit	2	125,415	2,28	0,516	0,729	0,461	2,441	1,667	16,005	12,737
MAU87	Multistage	3	303,155	0,11	0,744	0,251	0,078	0,973	0,311	7,812	6,703
	Gamma	3	303,278	0,23	0,633	1,101	0,097	1,912	0,360	7,747	6,653
	logProbit	3	303,286	0,23	0,628	1,452	0,298	2,175	0,663	7,696	6,577
	Probit	2	301,250	0,20	0,903	0,261	0,189	0,934	0,705	7,792	6,861
NIK95	Multistage	3	334,461	0,00		0,172	0,080	0,673	0,322	11,537	8,459
	Gamma	3	334,461	0,00		0,404	0,012	1,074	0,091	11,270	8,347
	logProbit	3	334,461	0,00		0,891	0,097	1,637	0,293	10,976	8,205
	Probit	2	333,215	0,74	0,388	0,300	0,227	1,130	0,874	12,867	11,333
Mittelwert, alle Ergebnisse						0,859	0,240	1,827	0,721	11,493	9,270
Mittelwert, ausgewählte Modelle (normal gedruckte Werte, s. Text)						0,981	0,287	2,142	0,847	14,191	11,412
Alle Daten	Multistage	3	1480,28	73,60	0,000	0,226	0,133	0,840	0,524	10,325	9,417
	Gamma	3	1476,11	69,37	0,000	0,624	0,348	1,395	0,918	9,953	9,112
	logProbit	3	1472,54	65,78	0,000	1,179	0,806	1,958	1,452	9,578	8,774
	Probit	2	1492,71	93,65	0,000	0,323	0,281	1,194	1,054	11,812	11,166

**Tab. A11** Beispielhafte Ergebnisse der quantitativen Risikoabschätzungen aufgrund der Daten aus Inhalationsversuchen an Ratten; einige der Ergebnisse aus Tab. A10 beispielhaft umgerechnet auf 100 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup>.

<b>Datenmaterial, Rechenmodell</b>	<b>Aus experimentellen Daten berechnetes absolutes Lebenszeit- Exzess-Risiko für Lungenkrebs pro 100 µg DP/m<sup>3</sup>, entsprechend 40 J. Exposition am Arbeitsplatz</b>
<b>BMD<sub>10</sub>-Methode (POD = Exzess-Risiko 10 %)</b>	
5 Datensätze; Mittelwert, alle Ergebnisse	9 zu 10.000 (0,09 %)
5 Datensätze; Mittelwert, ausgewählte Modelle	7 zu 10.000 (0,07 %)
Alle Daten gepoolt; Multistage	1 zu 1.000 (0,1 %)
Alle Daten gepoolt; Gamma	1 zu 1.000 (0,1 %)
Alle Daten gepoolt; logProbit	1 zu 1.000 (0,1 %)
Alle Daten gepoolt; Probit	8 zu 10.000 (0,08 %)
<b>BMD<sub>0,1</sub>-Methode (POD = Exzess-Risiko 0,1 %)</b>	
5 Datensätze; Mittelwert, alle Ergebnisse	1 zu 10.000 (0,01 %)
5 Datensätze; Mittelwert, ausgewählte Modelle	1 zu 10.000 (0,01 %)
Alle Daten gepoolt; Multistage	4 zu 10.000 (0,04 %)
Alle Daten gepoolt; Gamma	2 zu 10.000 (0,02 %)
Alle Daten gepoolt; logProbit	8 zu 100.000 (0,008 %)
Alle Daten gepoolt; Probit	3 zu 10.000 (0,03 %)

Zur weiteren Verdeutlichung der Ergebnisse und zum einfacheren Vergleich sind in Tab. A11 beispielhaft Ergebnisse aus Tab. A10 auf 100 µg Dieselrußpartikel/m<sup>3</sup> umgerechnet. Die Tab. A10 und A11 zeigen, dass das Ergebnis der statistischen Berechnungen vor allem von der Wahl des Point-of-Departure (POD) abhängt. Im experimentellen Bereich sind die Ergebnisse der zum Teil auf unterschiedlichen Kontinenten durchgeführten Versuche außerordentlich konsistent. Die BMD<sub>10</sub> liegt bei rund 10 mg/m<sup>3</sup> mit einer Abweichung nach unten und oben je nach Datensatz um maximal einen Faktor von 1,7. Das rechnerische Verhältnis von BMD<sub>10</sub>/BMDL<sub>10</sub> ist unter Berücksichtigung aller Daten und Modelle in keinem Fall größer als 1,4.

Es ist seit langem bekannt, dass die verschiedenen gebräuchlichen Rechenmodelle (Multistage, Gamma, Weibull, Logit, Probit) im Risikobereich

unterhalb von 1 % aufgrund ihrer mathematischen Eigenschaften unterschiedliche Ergebnisse produzieren können. Jeder einzelne der fünf für Tab. A10 verwendeten Datensätze legt einen sublinearen Verlauf nahe, zum Teil relativ schwach sublinear, aber formal sublinear. Daher ergeben sich bei relativ niedrig angesetzten PODs durchschnittlich niedrigere Risiko/Expositions-Relationen als bei einem POD von 10 % (Tab. A11). Gleichzeitig ist die Streuung wegen der unterschiedlichen mathematischen Eigenschaften der Modelle beim niedrigen POD größer. Auch die statistische Unsicherheit der BMD-Schätzungen ist tendenziell größer, so liegt z.B. beim Gamma-Modell beim Datensatz von ISH86 das Verhältnis  $BMD_{0,1}/BMDL_{0,1}$  bei 9,2. Gemäß Tab. A11 ergibt sich insgesamt ein Bereich für das Exzess-Risiko von 8 zu 100.000 bis zu 4 zu 10.000 für die Exposition einer Ratte in Höhe eines Langzeit-Mittelwerts von  $100 \mu\text{g}$  Dieselrußpartikel/ $\text{m}^3$ , wenn man das so genannte sublineare Verfahren bzw. einen POD von 0,1 % verwendet. Das Risiko ist dabei um rund einen Faktor von 10 niedriger als unter Anwendung des so genannten linearen Verfahrens bzw. der Verwendung eines POD von 10 %.

Risikoabschätzungen anhand der Daten aus **Inhalationsversuchen mit DME an Ratten** führen bei linearer Extrapolation zu niedrigeren Risikowerten als die grobe Abschätzung anhand der epidemiologischen Daten. Trotz der Unsicherheiten in der Expositionsbestimmung wurden mutmaßliche Risikoerhöhungen in den Arbeitsplatzstudien, bezogen auf den 40-Jahre-Langzeit-Mittelwert, in relativer Nähe zu auch heute relevanten Arbeitsplatzkonzentrationen beobachtet (Tätigkeiten in der Nähe von Dieselaggregaten ohne geschlossene Partikelfilter in mehr oder weniger abgeschlossenen Bereichen wie Hallen, Baugruben oder Tunneln).

Die ERB-Ableitung aus den tierexperimentellen Daten über Extrapolation auf niedrigere Risikohöhen bei nichtlinearem Verlauf („Knickfunktion“) wird im folgenden dargestellt:

- 1) Ausgangspunkt  $hBMD_{10} = 10 \text{ mg DP}/\text{m}^3$  (entspricht  $5 \text{ mg EC}/\text{m}^3$ )  
Schwelle nicht-kanzerogene Wirkung („AGW“):  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$
- 2) Lineare Berechnung des Krebsrisikos beim „AGW“:  
bei  $5 \text{ mg}/\text{m}^3 \Rightarrow 10 \%$ ; bei  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3 \Rightarrow 0,1 \%$  ( $= 1 \times 10^{-3}$ )
- 3) Verminderung des berechneten Krebsrisikos beim „AGW“ um den Faktor 10:  
bei  $50 \mu\text{g}/\text{m}^3 \Rightarrow 1 \times 10^{-4}$
- 4) Berechnung der Risikozahlen für Toleranz- und Akzeptanzrisiko über Geradenfunktion des steilen Kurvenabschnitts, da Toleranz- und Akzeptanzrisiko ( $4 \times 10^{-3}$  bzw.  $4 \times 10^{-4}$ ) oberhalb des Knickpunkts ( $1 \times 10^{-4}$ ) liegt:  
Mit  $x_1 = hBMD_{10} = 5000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und  $y_1 = 10\%$  (entspricht 0,1)  
bzw.  $x_2 = 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  und  $y_2 = 1 \times 10^{-4}$   
ergeben sich gemäß  $y_1 = ax_1 + b$  bzw.  $y_2 = ax_2 + b$  für a und b folgende Werte:  
 $a = 0,00002$ ;  $b = -0,00091$



nach der Geradenfunktion  $y = ax + b$  ergeben sich für das Toleranzrisiko eine Konzentration von  $243 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $0,004 = 0,00002x - 0,00091$ )

Akzeptanzrisiko eine Konzentration von  $65 \mu\text{g}/\text{m}^3$  ( $0,0004 = 0,00002x - 0,00091$ )

- 5) Das Akzeptanzrisiko 4:10.000 wird linear ausgehend vom Ursprung berechnet, da dies unterhalb des Knickpunkts liegt:  
Akzeptanzrisiko 4:100.000:  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$   
( $50 \mu\text{g}/\text{m}^3$  entspricht  $1 \times 10^{-4}$ ;  $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$  entspricht  $4 \times 10^{-5}$ )
- 6) In Tab. A10 u. A11 werden bereits Krebsrisiken für nichtlinearen Dosis-Wirkungs-Verlauf ermittelt durch Modellierung bis  $\text{BMD}_{0,1}$ . Dies ist nach Leitfaden eine weitere Möglichkeit für sublineare D/W-Verläufe anstelle der Knickfunktion (Leitfaden, Kap. 5.2 (2)). Die so ermittelten Risiken sind etwa um den Faktor 10 niedriger als nach der linearen „ $\text{BMD}_{10}$  Methode“. Außerdem gibt es größere Schwankungen bei den ermittelten Risiken, je nachdem, welcher Datensatz verwendet wird (Tab. A11, „ $\text{BMD}_{0,1}$ -Methode“). Daher wird dieser Ansatz verworfen. Bei der Verwendung der „Knickfunktion“ wurde parallel zum Standardverfahren eine Ableitung der Krebsrisiken nach HEC-Prinzip vorgenommen. Die Werte erhöhen sich um 20% ( $\text{HEC}=1,33 \times 0,9$  ( $D_T/D_H$ ) =1,2).

Tab. A12 Zusammenfassung der Expositions-Risikobeziehungen (ERB) für Dieselmotoremissionen (DME aus den **tierexperimentellen Daten**), abgeleitet nach verschiedenen Methoden gemäß Leitfaden (bezogen auf Rußkern, EC)

	Linearer Verlauf	Nichtlinearer Verlauf	
	<b>Langzeit-Mittelwert (40 J.) der Konzentration an elementarem Kohlenstoff (EC) aus Dieselmotoremissionen <math>\mu\text{g EC}/\text{m}^3</math></b>		
	BMD <sub>10</sub> Methode	“Knickfunktion”	BMD <sub>0,1</sub> -Methode
Toleranzrisiko 4x1000	200	243	2000
Akzeptanzrisiko 4x10000	20	65	200
Akzeptanzrisiko 4x100000	2	20	20

Tab. A13

Knickfunktion	DME (Angaben EC in $\mu\text{g}/\text{m}^3$ )	
	Standardverfahren	HEC-Verfahren
Toleranzrisiko 4x1.000	243	283
Akzeptanzrisiko 4x10.000	65	69
Akzeptanzrisiko 4x100.000	20	24