

Ausgabe: April 2011

Stand: Mai 2010

ERB (Exposition-Risiko-Beziehung)-Begründung zu Benzo[a]pyren**1. ERB**Toleranzrisiko (4:1000): 700 ng/m³Akzeptanzrisiko (4:10000 bis 2013): 70 ng/m³Akzeptanzrisiko (4:100000 nach 2013, spätestens 2018): 7 ng/m³

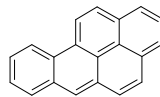
Das Risiko ist zu beziehen auf Gesamt-PAK mit der Konzentration von BaP als Leitsubstanz.

2. Stoffcharakterisierung

Summenformel:



Strukturformel:



Molekulargewicht:	252,3 g/ Mol
CAS-Nr.:	50-32-8
Schmelzpunkt:	178,1 °C
Siedepunkt:	496 °C
Wasserlöslichkeit:	0,0000038 g/l bei 25 °C
Dampfdruck:	7.3 x 10 ⁻⁷ Pa (25 °C)
Verteilungskoeffizient (log P _{OW}):	6,50
Umrechnungsfaktoren:	1 ppm = 10,3 mg/m ³ 1 mg/m ³ = 0,0969 ppm

Einstufung nach Verordnung (EG) Nr. 1272/2008:	Carc. 1B, Muta. 1B, Repr. 1B Skin Sens. 1, Aquatic Acute 1 Aquatic Chronic 1, H350, H340, H360FD, H317, H400, H410
Einstufung nach RL 67/548/EWG:	Carc. Cat. 2; R45; Muta. Cat. 2; R46; Repr. Cat. 2; R60-61; R43 N; R50-53

3. Einleitung

Benzo[a]pyren (BaP, Benzo[*pqr*]tetraphen, Benzo[*def*]chrysen, 3,4-Benzpyren) gehört zur umfangreichen Gruppe der polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffe (PAK) und entsteht gemeinsam mit zahlreichen anderen Vertretern dieser Stoffgruppe bei der thermischen Zersetzung (Pyrolyse) von kohlenstoffhaltigen Verbindungen oder bei deren unvollständiger Verbrennung. Eine Exposition des Menschen erfolgt somit nicht gegen BaP als Einzelstoff, sondern stets im Gemisch mit anderen PAK. BaP selbst ist ein bei Raumtemperatur beständiger, sehr lipophiler und nahezu wasserunlöslicher Feststoff mit sehr geringem Dampfdruck. Die Substanz findet keine technische Verwendung, tritt jedoch bei technischen Prozessen zusammen mit anderen PAK auf. Mit einer hohen Exposition gegenüber BaP-haltigen PAK-Gemischen ist in folgenden industriellen Bereichen bzw. Arbeitsplätzen zu rechnen: Kokereien, Kohlevergasung und -verflüssigung, Aluminiumproduktion, Eisen- und Stahlgießereien, Herstellung von Graphit- und Kohleelektroden, Teerdestillation und -verarbeitung, Holzimprägnierung, Schornsteinfegen.

BaP erweist sich in Untersuchungen *in vitro* und *in vivo* als gentoxisch, wobei die Wirkung auf reaktive Stoffwechselprodukte, insbesondere Dihydrodiolepoide zurückzuführen ist. BaP weist somit ein primäres indirekt gentoxisches Potenzial auf¹.

Die für die Risikoabschätzung wesentliche Wirkung von BaP ist die bei Versuchstieren nachgewiesene krebserzeugende Wirkung von BaP als Einzelstoff sowie die erwiesene humankanzerogene Wirkung von BaP-haltigen PAK-Gemischen. Die krebserzeugende Wirkung derartiger PAK-Gemische wird in erster Linie auf die polyzyklischen Aromaten mit 4 – 7 Ringen zurückgeführt, und BaP als ein relativ stark kanzerogener Vertreter dieser Fraktion wird als Leitsubstanz für die Abschätzung der kanzerogenen Wirkungsstärke dieser komplexen Gemische verwendet. Dies setzt allerdings voraus, dass in den Stoffgemischen neben PAK keine nennenswerten Anteile anderer krebserzeugender Stoffe enthalten sind (z. B. aromatische Amine oder Dieselrußpartikel). Außerdem gilt eine auf Basis des BaP-Gehalts vorgenommene Risikoquantifizierung nur für PAK-Gemische vergleichbarer Zusammensetzung. Als Alternative für eine quantitative Risikoabschätzung auf Basis eines Einzelstoffs als Leitsubstanz ist daher wiederholt eine Abschätzung mithilfe von Äquivalenzfaktoren für verschiedene kanzerogene PAK vorgeschlagen worden. Dieser Ansatz wird im vorliegenden Rahmen nicht verfolgt. Vielmehr werden die ERB und die hier abgeleiteten Toleranz- und Akzeptanzrisiken auf "Gesamt-PAK" mit gegebener BaP-Konzentration und gegebenem PAK-Profil (ähnlich Kokereiemissionen) bezogen.

In der Zweiten Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung vom 11. Juni 2009 wurde "Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) (BK-Nr. 4113)" bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 ng BaP/(m³ x Jahre) in die Liste der anerkannten Berufskrankheiten aufgenommen (BGBl, 2009.)

¹ Differenzierung primäre/ sekundäre Gentoxizität nach Leitfaden, Abschnitt 2.2. Primäre Gentoxizität: unmittelbare DNA-Interaktion durch Muttersubstanz (direkt) bzw. Metaboliten (indirekt), z.B. Addukte, Mutationen. Sekundäre Gentoxizität: initialer Schritt findet nicht an DNA statt (z.B. oxidativer Stress, Interferenz mit mitotischem Prozess etc.) (AGS, 2008)

Eine ausführlichere Beschreibung relevanter toxikologischer und epidemiologischer Studien findet sich in Armstrong et al. (2003, 2004), Greim (2008), HCN (2006), sowie WHO (1998; 2000). Die folgende Darstellung konzentriert sich auf die für die Ableitung einer ERB maßgeblichen Studien.

4. Toxikokinetik/Metabolismus

Wie andere PAK wird BaP inhalativ, dermal und über den Magen-Darm-Trakt leicht aufgenommen. In den Air Quality Guidelines for Europe (WHO, 2000) werden Halbwertszeiten für freies und partikelgebundenes BaP und andere PAK vergleichend gegenübergestellt. Diese Halbwertszeiten wurden mit unterschiedlichen Applikationsarten und nach unterschiedlichen initialen Lungendosen erhalten. Somit können auf dieser Basis keine validen Schlussfolgerungen hinsichtlich der Eliminationsgeschwindigkeit von freiem bzw. partikelgebundenem BaP aus der Lunge gezogen werden.

Die Aufnahme über die Haut kann bei der beruflichen Exposition offensichtlich eine erhebliche Rolle spielen. So wurde bei Kokereiarbeitern gefunden, dass 28 – 95 % (im Mittel 75 %) der Gesamtaufnahme von Pyren – gemessen anhand der Ausscheidung von 1-Hydroxypyren im Urin – über die Haut erfolgt war. Im Tierversuch mit männlichen Wistar-Ratten wurden etwa 50 % des in Aceton gelöst auf die Haut aufgetragenen Pyrens mit dem Urin ausgeschieden. Andere Untersuchungen zeigten, dass die dermale Aufnahme von BaP aus Ölen mit hoher Viskosität geringer ist als aus solchen niedrigerer Viskosität (HCN, 2006). *In-vitro*-Untersuchungen an Affenhaut ergaben, dass BaP ebenso wie Benzo[a]anthracen, Benzo[b]- und Benzo[k]fluoranthren nicht aus Schmieröl, sondern nur aus Aceton/künstlichem Schweiß die Haut permeieren, während für andere PAK (Acenaphthen, Anthracen, Phenanthren, Fluoranthren, Naphthalin, Pyren und Fluoren) aus beiden Flüssigkeiten eine Permeation nachgewiesen werden konnte. Die Permeation von BaP durch menschliche Haut *in vitro* wurde durch Hautschutzcremes nicht vermindert, sondern z. T. sogar erhöht (Greim, 2008).

Unabhängig vom Ort der Aufnahme werden absorbierte PAK rasch über Blut und Lymphe in andere Gewebe transportiert, insbesondere in solche mit hohem Lipidgehalt. PAK überwinden die Plazentaschranke. Lipidreiche Gewebe können ein kurzzeitiges Depot darstellen, aus denen PAK nach Ende der Exposition wieder freigesetzt werden, eine Anreicherung im eigentlichen Sinn findet wegen der raschen Metabolisierung aber nicht statt (WHO, 2000). Der Magen-Darm-Trakt weist im Vergleich zu anderen Organen hohe Gehalte an PAK und –Metaboliten auf, auch wenn die Exposition nicht auf dem oralen Weg erfolgte (Greim, 2008).

Die bei der Verstoffwechslung von BaP und anderen PAK gebildeten glukuronidierten oder sulfatierten Phenole und Dirole werden mit dem Harn sowie über die Galle mit den Faeces ausgeschieden. Bei Versuchstieren (Ratten) wurde außerdem eine Ausscheidung in Form von Merkaptursäuren beobachtet, die aus den im ersten Schritt gebildeten Arenoxiden durch Konjugation mit Glutathion (GSH) und nachfolgende Umwandlung der GSH-Konjugate hervorgehen. Die Bedeutung dieses Stoffwechsel- und Eliminationswegs für PAK beim Menschen ist nicht bekannt (Greim, 2008).

Für die renale Elimination von PAK wurde bei beruflich exponierten Beschäftigten einer Kokerei eine Halbwertszeit von 6 – 35 Stunden ermittelt, gemessen an der Ausscheidung von 1-Hydroxypyren (HCN, 2006); bei Beschäftigten eines Aluminiumwerks lag die Halbwertszeit der Elimination von PAK mit 9,8 Stunden in demselben Bereich (Greim, 2008).

Die Verstoffwechslung von BaP und anderen nicht-substituierten PAK erfolgt im ersten Schritt über mikrosomale Cytochrom-P450-Monooxygenasen. BaP fördert wie viele andere PAK seine eigene oxidative Metabolisierung durch eine Induktion der entsprechenden P450-Monooxygenasen und Epoxidhydrolasen. Dabei wird die Induktion der wichtigsten Enzyme (CYPIA1 und A2) über die Bindung an ein spezielles zytosolisches Bindungsprotein, den Ah-Rezeptor, vermittelt (WHO, 2000). Die höchste Kapazität zur Biotransformation findet sich in der Leber, gefolgt von Lunge, Darmschleimhaut, Haut und Nieren, doch sind die entsprechenden Enzymsysteme beim Menschen wie auch Tieren in den meisten Zellen und Geweben anzutreffen. Auch fetale Zellen können PAK metabolisieren, allerdings mit geringerer Geschwindigkeit als Zellen adulter Gewebe (WHO, 1998, 2000). Die im ersten Reaktionsschritt gebildeten Epoxide isomerisieren – in Abhängigkeit vom Ort der Oxidation im Molekül – mit unterschiedlicher Geschwindigkeit spontan zu Phenolen oder werden mithilfe von Epoxidhydrolasen zu Dihydrodiolen hydrolysiert, die durch Monooxygenasen weiter zu Dihydrodiolepoxiden und Folgeprodukten oxidiert werden. Aus den phenolischen Derivaten können außerdem Chinone gebildet werden. Aus den Dihydrodiolepoxiden können durch Hydrolyse Tetrole gebildet werden. Die hydroxylierten Verbindungen werden darüber hinaus durch Glukuronyl- und Sulfattransferasen verestert oder mit Glutathion umgesetzt (s. o.). Eine oxidative Metabolisierung von BaP-7,8-Diol kann außerdem, zumindest *in vitro*, auch durch Prostaglandinsynthase, Myeloperoxidase und Lipxygenase erfolgen, wobei Diolepoxide und Tetrole entstehen (WHO, 1998).

Die Vielzahl der gebildeten Metabolite wird zusätzlich noch durch das Auftreten optischer Isomere erhöht. Im Falle von BaP führt der Hauptweg der Metabolisierung von zunächst gebildetem BaP-7,8-Dihydrodiol zum BaP-7,8-Dihydrodiol-9,10-Epoxid (BPDE), von dem vier optische Isomere existieren. In den meisten Geweben wird in erster Linie das (+)-Anti-BPDE-Isomer gebildet. Dieser reaktive Metabolit weist die stärkste tumorigene Wirkung auf und stellt auch das Isomer dar, das bevorzugt kovalent an DNA bindet (WHO, 2000). Die Hydrolyse der BPDE zu Tetrolen stellt eine Deaktivierungsreaktion dar. Die Bildung von Dihydrodiolen, Phenolen und Chinonen konnte in allen untersuchten Geweben und Zelltypen des Menschen in *In-vitro*-Untersuchungen nachgewiesen werden, in den meisten Zellen und Geweben wurden in diesen Untersuchungen auch weitere Stoffwechselprodukte wie Tetrole und Konjugate gefunden. Dieselben Metaboliten wurden auch in entsprechenden Untersuchungen in den Geweben von Versuchstieren nachgewiesen. Ein Abbau unter Öffnung des Ringsystems mit Freisetzung von Kohlenstoffdioxid spielt in höheren Organismen keine Rolle (WHO, 1998).

Humanbiomonitoring von PAK-Metaboliten

Die Ausscheidung von PAK-Metaboliten kann für ein biologisches Monitoring der PAK-Belastung herangezogen werden. Untersuchungen liegen hier insbesondere zur Ausscheidung von 1-Hydroxypyren mit dem Urin vor (HCN, 2006). In mehreren Arbeitsplatzstudien konnte eine Ausscheidung dieses Metaboliten im Urin nachgewiesen werden. Dabei korrelierte die Ausscheidung in der Regel gut mit Parametern der inneren Belastung wie DNA-Addukten in peripheren Lymphozyten, nicht aber in jedem Fall mit der Konzentration von PAK in der Luft am Arbeitsplatz. Dies dürfte in erster Linie darauf zurückzuführen sein, dass Pyren und andere PAK nicht nur inhalativ, sondern auch dermal aufgenommen wurden. Außerdem könnte die Konzentration von 1-Hydroxypyren im Urin auch von der metabolischen Aktivität am Eintrittsort in den Organismus (vor allem Haut und Atemtrakt) sowie von der Verteilung im Körper abhängen (HCN, 2006). In einer größeren Untersuchung an 170 PAK-exponierten Arbeitern konnten genetische Polymorphismen von Enzymen, die am PAK-Metabolismus entscheidend beteiligt sind, als wesentliche Erklärung für interindividuelle Unterschiede in der 1-Hydroxypyrenausscheidung allerdings weitgehend ausgeschlossen werden. Lediglich drei von 11 untersuchten Polymorphismen hatten überhaupt einen Einfluss auf die Ausscheidung. Die Unterschiede waren aber mit Faktoren von 1,4 – 1,6 vernachlässigbar gering (Greim, 2008).

Daneben wurden in neueren Untersuchungen andere PAK-Metaboliten zum Biomonitoring herangezogen, insbesondere die Summe der 1-, 2-, 3-, 4- und 9-Hydroxyphenanthrene. Die Summe dieser Phenanthrenmetabolite wird im Vergleich zu 1-Hydroxypyren weniger durch individuell unterschiedliche Rauch- und Ernährungsgewohnheiten beeinflusst und ist daher in dieser Hinsicht zur Erfassung der beruflichen PAK-Belastung weniger störanfällig. Genetische Polymorphismen scheinen wie beim 1-Hydroxypyren keinen wesentlichen Einfluss auf die Ausscheidung dieser Metabolite bei beruflich exponierten Personen zu haben.

Als weiterer Indikator für ein Biomonitoring wurde Phenanthrentetrol vorgeschlagen. Da bei der Bildung dieses Metaboliten die entsprechenden enzymatischen Schritte analog zur Metabolisierung kanzerogener PAK wie BaP ablaufen, soll Phenanthrentetrol einen Surrogatmarker für den Aktivierungsweg bei kanzerogenen PAK darstellen. Untersuchungen an beruflich Exponierten haben gezeigt, dass Phenanthrentetrol einen guten Biomarker für die innere PAK-Exposition darstellt. Es ist jedoch noch unzureichend untersucht, inwieweit die Ausscheidung von Phenanthrentetrol mit der Bildung von Dihydrodiolepiden kanzerogener PAK wie z. B. BaP korreliert (Greim, 2008).

In neuerer Zeit wurden auch standardisierte Methoden zur Erfassung des 3-Hydroxy-BaP als Metabolit eines kanzerogenen PAK entwickelt, die jedoch in der Routineüberwachung am Arbeitsplatz bisher nicht Eingang gefunden haben. Die Bildung dieses Metaboliten stellt wie die der Monohydroxyderivate anderer PAK eine Entgiftungsreaktion dar. Als Biomarker eines aktivierenden Stoffwechselwegs könnte die Ausscheidung von Benzo[a]pyrentetrol im Urin herangezogen werden; wegen analytischer Schwierigkeiten (ungenügende Empfindlichkeit bisheriger Verfahren) ist dies in der Praxis jedoch bisher nicht etabliert (Greim, 2008).

5. Toxizität nach wiederholter Belastung

Der wesentliche Endpunkt in der Wirkung von BaP-haltigen PAK-Gemischen ist die Kanzerogenität. Andere Endpunkte sind sowohl beim Menschen wie auch bei Versuchstieren wenig untersucht.

Beobachtungen am Menschen

HCN (2006) hat die Befunde epidemiologischer Studien an PAK-belasteten Arbeitern zusammengefasst. Demnach liegen für Arbeiter mit PAK-Exposition, die aus der Kohleverarbeitung stammen, für den Inhalationspfad zu nicht-kanzerogenen systemischen Wirkungen auf Herz-Kreislauf-System, Gastrointestinaltrakt, Leber, Haut sowie auf die Fortpflanzung keine Angaben vor. In einer Untersuchung an Arbeitern einer Gummifabrik wurde eine verschlechterte Lungenfunktion mit abnormalen Röntgenbild des Brustbereichs sowie Husten, Rachenreizung und Brustschmerzen berichtet. Die in dieser Studie angegebene Konzentration an BaP lag bei nur $0,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Es ist aber nicht bekannt, ob die beschriebenen Effekte durch PAK oder andere gleichzeitig vorhandene toxische Chemikalien oder Schwebstäube verursacht wurden (Gupta et al., 1993). Bei Arbeitern an Kokereiofen waren der Immunoglobulinspiegel im Serum und verschiedene Immunfunktionen reduziert, wobei die biologische Signifikanz dieser Veränderungen unklar ist (Lei, 1993; Szczeklik et al. 1994).

Eine neuere Kohortenstudie hat an männlichen Arbeitern, die mit der Verarbeitung von Asphalt beschäftigt waren, die Häufigkeit tödlicher ischämischer Herzkrankheiten (IHK, ICD-9: 410 – 414) untersucht (Burstyn et al., 2005). Die 12367 Personen stammten aus insgesamt 5 Staaten. Die Follow-up-Periode begann (je nach Land unterschiedlich) frühestens 1953, endete spätestens 2000 und umfasste im Mittel 17 Jahre. Die Exposition gegenüber BaP wurde mithilfe datengestützter Modelle quantitativ geschätzt; die gegenüber Steinkohlenteer semiquantitativ auf Basis von Firmendaten. Die durchschnittliche Exposition gegenüber BaP war mit der Mortalität infolge ischämischer Herzkrankheiten positiv korreliert (signifikant positiver Trend über alle 5 Expositionskategorien). Für durchschnittliche BaP-Konzentrationen $\geq 273 \text{ ng}/\text{m}^3$ (Gruppe mit der höchsten Exposition) betrug das RR 1,64 (95 % C.I. 1,13 – 2,38), in den niedrigeren Expositionskategorien waren die RR > 1 , die Erhöhung war jedoch nicht signifikant. Ähnliche Ergebnisse ergaben sich bei Bezug auf die kumulative BaP-Exposition sowie auch bei Bezug auf die Exposition gegenüber Steinkohlenteer. Auch bei Berücksichtigung möglicher realistischer Einflüsse des Rauchverhaltens wurde geschätzt, dass in der höchsten Expositionskategorie das IHK-Risiko noch etwa 20 – 40 % erhöht ist. Für andere Faktoren (Ernährung, körperliche Aktivität, Body-mass-Index) und die Exposition gegenüber anderen Noxen, insbesondere Dieselabgase und Feinstaub, lagen keine ausreichenden Daten vor, sodass diese möglichen Einflussgrößen in der Analyse nicht berücksichtigt werden konnten.

Tierexperimentelle Daten

Auch aus Tierversuchen liegen nur wenige Daten über nicht-gentoxische, nicht-karzinogene oder nicht-reproduktionstoxische Effekte bei wiederholter Exposition gegenüber PAK vor. Nach zusammenfassenden Angaben in HCN (2006) zeigten sich bei Ratten und Hamstern keine schädigenden Wirkungen im Atemtrakt, wenn die Tiere gegenüber 7,7 mg BaP/m³ (2 h/d, 5 d/Woche, 4 Wochen) bzw. 9,8 – 44,8 mg BaP/m³ (4,5 h/d, 5 d/Woche, 16 Wochen) exponiert wurden.

Besser untersucht sind im Tierversuch Wirkungen von PAK-Gemischen bzw. BaP als Einzelstoff auf die Fortpflanzung, allerdings liegen hier nur wenige Inhalationsstudien vor (Zusammenfassung in HCN, 2006 sowie Greim, 2008, 2001). In Untersuchungen an Mäusen zeigte sich, dass eine reproduktions- bzw. embryotoxische Wirkung von PAK vom Genotyp der Mäuse abhängt sowie von deren Fähigkeit, PAK in reaktive Metabolite umzuwandeln. Diese Metabolite können die Plazenta passieren und im sich entwickelnden Fetus zu adversen Wirkungen führen. BaP und andere PAK (Benz[a]anthracen, Dibenz[a,h]anthracen, Naphthalin) beeinträchtigen daher bei weiblichen Mäusen von Stämmen, die über den Ah-Rezeptor verfügen, die Fertilität und wirken embryotoxisch. BaP ruft im Test an Mäusen dominante Letalmutationen hervor. Ergänzende Untersuchungen sprechen dafür, dass BaP in den Spermatozoen überwiegend instabile Chromosomenaberrationen induziert, die sich embryonal auswirken; im selben Versuch traten hingegen vererbare Translokationen nicht signifikant häufiger auf als in den historischen Kontrollen (Greim, 2001). Aus einer Studie an jungen männlichen Mäusen wurde auf Basis fertilitätsbeeinträchtigender (Spermienzahl, Wurfgröße) und embryotoxischer Wirkungen (Fehlbildungen) ein NOEL von 150 mg/kg · d abgeleitet (Greim, 2008). In einer neueren Inhalationsstudie (Ramesh et al., 2008; Archibong et al., 2008) mit BaP führte die einzige eingesetzte Konzentration von 75 µg BaP/m³ (adsorbiert an Carbon Black, 4 h/d, 60 d) bei männlichen Fischer-Ratten zu einem um etwa 30 % vermindertem Hodengewicht, verminderter Spermienmotilität und reduzierter Menge an Spermatozoen sowie zu einem Absinken des Testosteronspiegels im Plasma um zwei Drittel bei gleichzeitigem Anstieg des luteinisierenden Hormons (LH). Andere Effekte wurden in dieser Studie nicht untersucht. In einer Untersuchung derselben Arbeitsgruppe (Archibong et al., 2002) mit inhalativer Exposition trächtiger Fischer-Ratten (0, 25, 75, 100 µg BaP/m³, adsorbiert an Carbon Black, 4 h/d, 11. – 20. Tag der Gestation) zeigte sich eine konzentrationsabhängige Verminderung der Zahl lebender Feten (78,3 %, 38 %, 33,8 %) im Vergleich zu den Kontrollgruppen (unbehandelt: 98,8 %, nur Carbon Black: 96,7 % lebende Feten/Wurf). Auch die Konzentration von Progesteron, Östrogen und Prolaktin im Blutplasma waren in den BaP-exponierten Tieren gegenüber den Kontrollen erniedrigt.

6. Gentoxizität

Benz[a]pyren und BaP-haltige PAK-Gemische wirken in vitro und in vivo gentoxisch. BaP wird in Standardtestsverfahren zur Prüfung auf mutagene Wirkung als Positivkontrolle verwendet. Auf eine nähere Darstellung wird angesichts des sehr umfangreichen Datenmaterials sowie der seit langem bekannten und unstrittigen gentoxischen Wirkung von BaP an dieser Stelle verzichtet und auf ausführliche Übersichtsarbeiten verwiesen (Greim, 2001, 2008; WHO, 1998).

Benzo(a)pyren

In vitro wurden in zahlreichen Untersuchungen mit BaP folgende gentoxische Wirkungen beobachtet:

- bei Bakterien Mutationen, Bakteriophageninduktion und Induktion von DNA-Reparatur,
- bei der Fruchtfliege *Drosophila melanogaster* somatische Mutationen und Rekombinationen,
- in Säugerzellen Bildung von DNA-Addukten, Induktion von DNA-Reparatur, Schwesterchromatidaustauschen (SCE), Chromosomenaberrationen, Punktmutationen und morphologische Zelltransformation.

In vivo wurden an Säugerzellen (Hepatozyten, Leukozyten, Epithelzellen, Fibroblasten, Knochenmarkzellen, Embryonalzellen, Spermien) folgende gentoxische Wirkungen beobachtet:

- Bildung von DNA-Addukten, Induktion von DNA-Strangbrüchen und – Reparatur, SCE, Chromosomenaberrationen, Mikrokernen, somatische Mutationen an spezifischen Genloci (Fellfleckentest), Spermienanomalien, positive Wirkung im Dominant-Letal-Test. In einer neueren Untersuchung an einem transgenen Mäusestamm nahm die Häufigkeit von Mutationen in Lungenzellen der Tiere mit steigender intratracheal verabreichter Dosis von BaP dosisabhängig zu (Hashimoto et al., 2005).

Ebenso wie BaP zeigten auch die folgenden nicht-heterozyklischen polyzyklischen Aromaten in den meisten derartigen *In-vitro*- bzw. *In-vivo*-Untersuchungen gentoxische Wirkungen: Anthanthren, Benzo[a]anthracen, Benzo[b]-, Benzo-[j]- und Benzo[k]fluoranthren, Chrysen, Cyclopenta[cd]pyren, Dibenzo[a,h]-anthracen, Dibenzo[a,e]- und Dibenzo[a,l]pyren sowie Indeno[1,2,3-cd]pyren (Greim, 2008, WHO, 1998).

PAK-Gemische

Außer diesen Einzelsubstanzen haben sich auch PAK-haltige Gemische, die an Arbeitsplätzen mit PAK-Exposition gewonnen wurden, als gentoxisch erwiesen. So zeigen mit Lösemitteln extrahierte organische Extrakte von den Türen von Koksöfen und der Ofendecke in Bakterien und Säugerzellen mutagene Wirkungen. Extrakte von Partikeln aus diesem Bereich führen zu Schwesterchromatidaustauschen und zur Zelltransformation *in vitro*. Ferner sind in biologischen Proben von Arbeitern aus diesem Bereich BaP-Diolepoxid-DNA-Addukte nachgewiesen worden. In mehreren Untersuchungen an Arbeitern von Kokereien, in der Aluminiumproduktion und der Graphitelektrodenherstellung sowie an Schornsteinfegern war keine erhöhte Rate an Mikrokernen, SCE oder Chromosomenaberrationen in Lymphozyten feststellbar. In einer Untersuchung an Arbeitern einer Eisengießerei war jedoch die Frequenz von HPRT-Mutationen in Lymphozyten erhöht und mit der Menge an DNA-Addukten korreliert (WHO, 1998). Eine neuere Untersuchung an Straßenbauarbeitern, die gegenüber Bitumendämpfen exponiert waren, fanden in den Lymphozyten dieser Arbeiter SCE nicht häufiger als in denen der Kontrollgruppe, hingegen zeigte ein modifizierter Comet-Assay in den Lymphozyten der Arbeiter vermehrt oxidative DNA-Schäden (Cavallo et al., 2006). Bei Polizisten, die einer starken städtischen Luftverschmutzung ausgesetzt waren (gemessen anhand der PM_{2,5}- und PM₁₀-

Konzentration), traten mittels FISH (Fluorescent in situ hybridization) in Lymphozyten erfasste Chromosomenaberrationen in einem Monat mit höherer partikelgebundener PAK-Belastung signifikant häufiger auf als in einem späteren Monat mit geringerer PAK-Belastung; mit herkömmlicher zytogenetischer Analyse war kein Unterschied feststellbar (Srám et al., 2007). Marczynski et al. (2009) untersuchten 20 Kokerei-Arbeiter und 30 Personen aus der Graphitelektrodenherstellung mit PAK-Exposition im Vergleich zu 82 Kontrollpersonen. Dabei fanden sich vermehrt DNA-Strangbrüche (Comet-Assay) und 8-Hydroxy-2'-Desoxyguanosin (8-OHdG; elektrochemischer Detektor – HPLC/UV) in Lymphozyten, insbesondere in dem Kollektiv, das in der Graphitelektrodenherstellung exponiert war. Ein Einfluss durch das Rauchen (Korrelation zur Cotinin-Konzentration im Urin) konnte nicht gezeigt werden. Expositionsdaten werden in der Abstract-Veröffentlichung nicht genannt.

Metaboliten von BaP

BaP und andere gentoxische PAK entfalten ihre gentoxische Wirkung nicht direkt, sondern nach einer Biotransformation zu reaktiven elektrophilen Metaboliten, die kovalent an zelluläre Bestandteile, darunter DNA, binden. *In vitro* wird daher, sofern die behandelten Zellen nicht selbst über die erforderliche Enzymsausstattung zur metabolischen Aktivierung verfügen, eine gentoxische Wirkung nur in Anwesenheit von exogenem metabolischen System (in der Regel S9-Mix aus induzierter Rattenleber) beobachtet.

Über die Bedeutung der unterschiedlichen BaP-Metabolite hinsichtlich der gentoxischen und kanzerogenen Wirkung von BaP und anderen PAK liegen sehr viele *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen vor (Greim, 2008; WHO, 1998, 2000). Bedeutsame Intermediate sind die Epoxide, die gentoxische Wirkung dieser Intermediate hängt im Einzelnen stark vom Ort der Reaktion im Molekül ab. Im Falle von BaP führt eine Epoxidierung an terminalen Benzolringen zu Produkten, die an DNA binden und eine mutagene Aktivität entfalten. Durch die mikrosomale Epoxidhydrolase werden sie zu inaktiven Dihydrodiolen hydrolysiert. BaP-4,5-oxid ist ein reaktiver elektrophiler Metabolit, der auf Bakterien *in vitro* mutagen wirkt, durch mikrosomale Epoxidhydrolasen und Glutathiontransferasen in Säugerzellen jedoch teilweise deaktiviert werden kann. Als ein entscheidendes ultimales Kanzerogen des BaP wurde (+)-Anti-BaP-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxid identifiziert, mit dem sich im Tierversuch sehr leicht Tumoren induzieren lassen. Die hohe gentoxische und kanzerogene Aktivität dieser und ähnlicher Verbindungen wird damit in Zusammenhang gebracht, dass diese stark elektrophilen Verbindungen von mikrosomalen Epoxidhydrolasen infolge sterischer Hemmungen nur schlecht oder gar nicht hydrolysiert werden können (Greim, 2008).

Aus Dihydrodiolen geeigneter Konfiguration können unter der Einwirkung von Dehydrogenasen Katechole (Diphenole) entstehen, die nicht-enzymatisch leicht zu den entsprechenden Chinonen oxidieren. Bei der Reduktion dieser Chinone durch Chinonreduktasen entstehen Hydrochinone, die durch Sulfotransferasen oder Glucuronosyltransferasen konjugiert werden, aber auch radikalische Semichinone, die in

Anwesenheit von Sauerstoff einem Redox-Cycling mit Bildung reaktiver Sauerstoffspezies unterliegen. *In vitro* wirken viele dieser Chinone daher toxisch und genotoxisch. In *In-vivo*-Untersuchungen auf Initiation von Papillomen in der Mäusehaut zeigten BaP-Chinone jedoch nur eine marginale tumorogene Wirkung, vermutlich aufgrund einer effektiven Reduktion mit nachfolgender Konjugation und Ausscheidung (Greim, 2008).

Ein weiterer Stoffwechselweg, auf dem reaktive elektrophile Metabolite gebildet werden können, besteht in der Ein-Elektron-Oxidation von PAK zu Radikal-Kationen. Diese können mit Purinbasen der DNA unter Bildung instabiler Addukte reagieren, aus denen nach Abspaltung der modifizierten Base eine apurinische Stelle in der DNA entsteht. Ob diese Radikal-Kationen für genotoxische Wirkungen *in vivo* sowie bei der Entstehung von Tumoren eine wesentliche Rolle zukommt, ist aus mehreren Gründen unklar: Diese Radikal-Kationen, die außerhalb des Zellkerns gebildet werden, sind sehr instabil, und es ist davon auszugehen, dass sie in erster Linie mit nächstgelegenen Zellstrukturen reagieren. Weiterhin ist zu berücksichtigen, dass Depurinierungen der DNA in hohem Ausmaß auch ohne Einwirkung von PAK spontan entstehen und effizient repariert werden können. Schließlich konnte im Falle des Kanzerogens 7,12-Dimethylbenzo[a]anthracen im Tiermodell mit Knockout-Mäusen gezeigt werden, dass durch ein Knockout des Epoxidhydrolasegens *Kephx1*, das die Radikalbildung nicht verhindern sollte, die kanzerogene Wirkung der Verbindung praktisch aufgehoben wurde (Greim, 2008).

Zusammenfassend ergibt sich aus diesen Befunden, dass BaP ein primäres indirekt genotoxisches Potenzial aufweist, dass auf die Bildung elektrophiler BaP-Epoxide, insbesondere des (+)-Anti-BaP-7,8-dihydrodiol-9,10-epoxids, zurückzuführen ist.

Polymorphismen

In einer Untersuchung an 140 PAK-exponierten Arbeitnehmern und 66 Kontrollen wurde die Auswirkung eines UGT1A7-Polymorphismus (Uridin-Diphosphoglucuronosyltransferase 1A7) auf chromosomale Schäden überprüft. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied in der Häufigkeit von Mikrokernen bei Personen mit Veränderungen im Codon 208 Arg des UGT1A7-Gen bzw. eine höhere Frequenz bei Individuen mit dem *3 Allel als bei solchen mit dem *1 Allel (Wang et al., 2009).

7. Kanzerogenität

7.1 Tierexperimentelle Daten

In zahlreichen Tierversuchen mit unterschiedlichen Spezies haben sich BaP und BaP-haltige PAK-Gemische nach oraler, dermaler, pulmonaler (inhalativ oder per intratrachealer Instillation), subkutaner und intraperitonealer Applikation als kanzerogen erwiesen. Induziert werden in erster Linie lokale Tumoren am Eintrittsweg der Exposition (Greim, 2008; HCN, 2006).

inhalativ

Es liegen nur wenige Studien mit inhalativer Exposition von Versuchstieren gegenüber BaP-haltigen PAK-Gemischen vor.

In einer Untersuchung (Heinrich et al., 1986) wurden weibliche Wistar-Ratten (108 Tiere/Gruppe) an 5 Tagen/Woche jeweils 16 h zunächst 9 Monate lang Kokereiabgas mit $0,9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ BaP ausgesetzt und daraufhin, nach einmonatiger Pause, 12 Monate lang einem Gemisch aus pyrolysiertem Pech und Kokereiabgas (etwa $90 \mu\text{g}/\text{m}^3$ BaP). Die Kontrollgruppe erhielt unbelastete Luft. Die Mortalität war in beiden Gruppen vergleichbar. Von den behandelten verstorbenen Tieren hatten jedoch 12 Tiere Lungentumore (vor allem Plattenepithelkarzinome) entwickelt, in der Kontrollgruppe traten keine derartigen Tumoren auf.

In derselben Studie wurden mit demselben Expositionsprotokoll auch weibliche NMRI-Mäuse (28 – 31/Gruppe) exponiert. Anders als in der Teilstudie an Ratten wurden die Mäuse insgesamt 2 Jahre exponiert, und im zweiten Expositionsteil lag die BaP-Konzentration bei ca. $60 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$. In der makroskopischen Auswertung war die Inzidenz von Lungentumoren mit 79 % bei den behandelten Tieren mehr als doppelt so hoch wie in der Kontrollgruppe (32 %) und die Zahl der Tumoren pro Lunge zehnmal so hoch (7,0 gegenüber 0,7). Histologische Untersuchungen und Auswertungen in anderen Organen wurden nicht vorgenommen.

In einer weiteren Studie (Schulte et al., 1994) wurden zwei Gruppen neugeborener weiblicher NMRI/BR-Mäuse (40/Gruppe) ab dem ersten Tag nach der Geburt 44 Wochen lang an 16 h/d, 5 d/Woche gegenüber flüchtigem Aerosol (MMAD $0,55 \mu\text{m}$) aus Steinkohlenteerpech ($50 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$ bzw. $90 \mu\text{g BaP}/\text{m}^3$) exponiert, die Kontrollgruppe erhielt gefilterte Innenraumlufte. Die Verwendung von neugeborenen Mäusen und nicht, wie sonst üblich, einigen Wochen alten Tieren wurde von den Autoren mit der geringeren Spontanrate an Lungentumoren und der höheren Empfindlichkeit im Hinblick auf die Entstehung von Lungentumoren begründet. In beiden behandelten Gruppen traten signifikant häufiger Lungentumoren auf als in der Kontrolle: Alle mit BaP behandelten Tiere entwickelten Adenome (Kontrolle: 5), außerdem wiesen 10 Tiere der Niedrigdosis- und 33 der Hochdosisgruppe Adenokarzinome auf (Kontrolle: 0); in der Hochdosisgruppe traten außerdem bei 10 Tieren Plattenepithelkarzinome auf.

Eine klare Abhängigkeit der Inzidenz an Lungentumoren von der verabreichten Dosis an BaP fanden Heinrich et al. (1994;

Tabelle 1). In dieser Studie wurden 7 Wochen alte weibliche Wistar-Ratten (72/Gruppe) jeweils 17 h/d an 5 d/Woche gegenüber einem Aerosol von PAK-reichem Kohlenteer/-pech-Kondensat inhalativ exponiert. Das Aerosol wurde durch Erhitzen des Ausgangsmaterials auf 750 °C unter Stickstoff und Verdünnen mit 12 °C kalter Reinluft hergestellt. Auf diese Weise wurde ein PAK-haltiges Aerosol (MMAD 0,5 µm) hergestellt, das frei von Carbon-Black-Partikeln war. Die im Versuch eingesetzte Aerosolkonzentration betrug in der niedrigeren Dosierung 1,1 und in der höheren 2,6 mg/m³, die entsprechende Konzentration an BaP betrug 20 bzw. 46 µg/m³. Außer BaP wurde die Konzentration zahlreicher weiterer PAK im Aerosol sowie in der Gasphase (BaP-frei) gemessen. Weitere gasförmige Substanzen (SO₂, NO₂, CO, CO₂ und Aldehyde) waren insgesamt zu < 0,1 ppm vorhanden, Kohlenwasserstoffe insgesamt zu 2,5 ppm, davon 85 % Methan.

Tabelle 1: Inzidenz an Lungentumoren nach inhalativer Exposition weiblicher Wistar-Ratten gegenüber kondensiertem Aerosol von Steinkohlenteer/Pech*

BaP ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Expositions-dauer (Monate)	Postexpositions-dauer (Monate)	Kumulative Exposition ($\text{mg BaP}/\text{m}^3 \text{ h}$)	Durchschnittliche BaP-Konzentration über Gesamtdauer ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	Inzidenz von Lungentumoren (Prozent) ^a
0	0	30	0	0	0 (0)
20	10	20	71	6,7	3 (4,2)
20	20	10	142	13,3	24 (33,3)
46	10	20	158	15,3	28 (38,9)
46	20	10	321	30,7	70 (97,2)

* Daten aus Heinrich et al. (1994), a: keine Angaben von Signifikanzniveaus.

Die Versuchsdauer betrug für alle Gruppen jeweils 30 Monate, wobei bei jeder Konzentration ab Beginn der Expositionsphase jeweils eine Gruppe 10 Monate, die andere 20 Monate gegenüber dem PAK-Gemisch exponiert wurde; die übrige Zeit erhielten die behandelten Tiere gefilterte Reinluft. Die Kontrollgruppe erhielt über die gesamte Dauer ebenfalls gefilterte Reinluft. In den Gruppen, die mit der höheren Konzentration exponiert wurden, war die Mortalität infolge der Entstehung großer multipler Lungentumoren erhöht. Auch bei der niedrigeren Konzentration traten Lungentumoren auf. Bei diesen Tumoren handelte es sich überwiegend um gut- und bösartige keratinisierende Plattenepithelkarzinome; außerdem wurden bronchoalveolare Adenome und Adenokarzinome festgestellt. Andere Organe waren nicht betroffen. In der Kontrollgruppe traten keine Lungentumore auf.

In einer Studie an männlichen Syrischen Goldhamstern (24/Gruppe) wurden die Tiere zunächst 10 Wochen lang 4,5 h/d, dann 3 h/d insgesamt 109 Wochen lang gegenüber BaP (nicht als Bestandteil eines PAK-Gemisches) in Konzentrationen von 2,2, 9,5 bzw. 46,5 mg/m^3 exponiert (Thyssen et al., 1980, 1981). Die Exposition führte dosisabhängig zu einem vermehrten Auftreten von Tumoren in Nasenhöhle, Pharynx, Larynx und Trachea, außerdem auch in Ösophagus und Vormagen. In der Kontrollgruppe fanden sich keine Tumoren. Die meisten Tumoren entwickelten sich im Larynx (Inzidenz mit steigender Dosis: 0, 31, 52 %). Im Unterschied zu den in den oben genannten Untersuchungen eingesetzten Ratten und Mäusen entwickelten die Hamster keine Lungentumoren.

Außer diesen wenigen Studien mit inhalativer Exposition liegt eine Reihe von Studien mit intratrachealer oder –bronchialer Verabreichung von BaP als Einzelsubstanz vor, die in erster Linie an Ratten, daneben an Hamstern und Mäusen und in einzelnen Studien auch an Affen durchgeführt wurden (Zusammenfassung in Greim, 2008). In diesen Studien führte BaP stets zur Entstehung von lokalen Tumoren im Bronchialbereich bzw. in der Lunge, bei Hamstern wurden auch tracheale Tumoren gefunden.

oral

BaP und eine Reihe anderer PAK induzieren als Einzelsubstanz nach Verabreichung im Futter oder gelöst in Öl per Schlundsonde bei Mäusen und Ratten in erster Linie lokale Tumoren im Gastrointestinaltrakt, vor allem Vormagen- und Magentumoren. Es werden aber auch systemische Tumoren in anderen Organen (Lunge, Blutgefäße, Brustdrüse) beobachtet (Greim, 2008). Nach oraler Verabreichung von Steinkohlenteer/Pech

teer (Gemisch von Deponien verschiedener Kokereien) im Futter an weibliche B6C3F₁-Mäuse entwickelten die Tiere außer Papillomen und Karzinomen im Vormagen auch Tumore in anderen Organen: Adenokarzinome im Dünndarm, hepatozelluläre Adenome + Karzinome, alveolar bzw. broncheolare Adenome + Karzinome sowie Hämangiosarkome und histiozytäre Sarkome. In einer anderen Untersuchung an weiblichen A/J-Mäusen verursachte die Verfütterung von Rückständen aus Gaswerken Lungentumoren, jedoch keine Tumoren des Vormagens. Andere Organe wurden nicht untersucht (HCN, 2006).

dermal

In den meisten Kanzerogenitätsstudien mit BaP und anderen PAK wurden die Versuchstiere, in der Regel Mäuse, durch Auftragen der Testsubstanz auf die Haut exponiert. Bei dieser Applikation führen BaP und zahlreiche weitere PAK zu gut- und bösartigen Hauttumoren am Ort der Applikation (Greim, 2008). Schneider et al. (2000) sowie Knafla et al. (2006) haben auf Basis mehrerer derartiger Studien an Mäusen für BaP eine quantitative Krebs-Risikoabschätzung vorgenommen.

Außer mit Einzelsubstanzen wurden auch Untersuchungen mit PAK-haltigen Kondensaten durchgeführt, die aus Tabakrauch, Diesel- und Benzinabgasen, Carbon Black, Steinkohlenteer Gaswerkprodukten und anderen Quellen stammten. Im Allgemeinen führten diese Gemische nach wiederholter Applikation zu – meist gutartigen – Hauttumoren (HCN, 2006).

7.2 Humandaten

Untersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von BaP als Einzelsubstanz liegen nicht vor. Hingegen gibt es eine Vielzahl von epidemiologischen Studien an Beschäftigten, die am Arbeitsplatz BaP-haltigen PAK-Gemischen ausgesetzt sind. Derartige Expositionen treten insbesondere in folgenden Arbeitsbereichen auf: Kokereien, Aluminium-, Eisen- und Stahlwerke, Herstellung und Verarbeitung von Steinkohlenteer, Pech, Kreosot, Mineralöl, Ruß und Carbon Black sowie in Betrieben zur Fertigung von Feuerfestmaterial und Graphitelektroden (Greim, 2008). An all diesen Arbeitsplätzen stellen PAK nicht die einzigen Substanzen dar, denen die Beschäftigten ausgesetzt sind. Unter weiteren möglichen Substanzen befinden sich auch solche wie Nitro-PAK, aromatische Amine, Metalle, Stäube und Asbest (HCN, 2006), unter denen sich bekannte oder vermutete Humankanzerogene befinden.

Die Exposition gegenüber PAK erfolgt dabei im Falle der Abgase aus organischem Material in der Regel über die Atemwege und beim Umgang mit festen oder flüssigen Steinkohlenteerprodukten über die Haut (Greim, 2008). Zielorgan einer PAK-Exposition über die Atemluft ist in erster Linie die Lunge. Das erhöhte Risiko für Lungenkrebs unter beruflich PAK-Exponierten ist seit Jahrzehnten bekannt. In Deutschland ist Lungenkrebs durch PAK-haltige Kokereirohgase eine anerkannte Berufskrankheit (Greim, 2008). Weiterhin liegen Hinweise darauf vor, dass die inhalative bzw. dermale Exposition gegenüber PAK am Arbeitsplatz das Risiko für

Krebserkrankungen in anderen Organen erhöht; am stärksten ist die Evidenz hier für Blasentumore, daneben für Hautkrebs sowie für Tumoren des Kehlkopfs, des Rachens und der Mundhöhle. Für andere Tumoren wie Nierenzellkrebs und Kopf-Hals-Tumoren sind Zusammenhänge mit beruflicher Exposition möglich, aber nicht hinreichend gesichert (Greim, 2008).

Lungenkrebs

In einer Übersichtsarbeit wurden von Bosetti et al. (2007) Kohortenstudien an Beschäftigten mit PAK-Exposition in folgenden Industriezweigen ausgewertet: Aluminiumherstellung, Kohlevergasung, Kokerei, Eisen- und Stahlgießerei, Steinkohlenteer-, Carbon-Black- und Kohleelektrodenherstellung. Näher beschrieben wurden Arbeiten, die zwischen dem Jahr 1997, dem letzten Übersichtsbericht derselben Arbeitsgruppe (Bofetta et al., 1997), und dem Jahr 2005 erschienen sind. In die zusammengefasste Analyse gingen alle in beiden Übersichtsarbeiten ausgewerteten Arbeiten ein. In den meisten Industriezweigen fand sich ein signifikant erhöhtes Risiko für Tumoren der Lunge bzw. der Atemwege, wobei das relative Risiko (RR, gepoolt) für Beschäftigte der Kohlevergasung am stärksten erhöht war. Für Tumoren der Blase bzw. der ableitenden Harnwege ergab sich eine weniger einheitliche Datenlage, hier wurden signifikant erhöhte Risiken nur bei Beschäftigten in der Aluminiumproduktion, der Kohlevergasung und der Eisen- und Stahlgießerei beobachtet (**Tabelle 2**).

Die frühere Übersichtsarbeit von Bofetta et al. (1997) hatte ebenfalls bereits bestätigt, dass die Lunge das Hauptzielorgan der kanzerogenen Wirkung von PAK ist und sich ein erhöhtes Lungenkrebsrisiko in den meisten betrachteten Industriezweigen bzw. Berufen mit PAK-Exposition zeigt. Außerdem schlossen die Autoren auf ein erhöhtes Hautkrebsrisiko bei hoher dermaler Exposition. Quantitative Krebsrisiken wurden in diesen Übersichtsarbeiten nicht errechnet.

Tabelle 2: Gesamt Standardisiertes Mortalitätsverhältnis (Overall SMR) und gepoolte Relative Risiken (RR) für verschiedene Tumorlokalisationen bei Exposition gegenüber PAK in unterschiedlichen Tätigkeiten*

Industriezweig / Tumorlokalisation	Anzahl Studien	SMR	Zusammenge- fasstes RR (95 % C. I.)	Chi-Quadrat-Test auf Heterogenität (p-het)
Aluminiumherstellung				
Lunge	8	1,01	1,03 (0,95 – 1,11)	0,04
Atemtrakt	9	1,02	1,03 (0,96 – 1,11)	0,048
Blase	8	1,26	1,29 (1,12 – 1,49)	0,31
Niere	4	1,12	1,15 (0,93 – 1,42)	0,45
Kohlevergasung				
Lunge	4	2,14	2,29 (1,98 – 2,64)	< 0,0001
Atemtrakt	5	2,40	2,58 (2,28 – 2,92)	< 0,0001
Blase	2	2,38	2,39 (1,36 – 4,21)	0,77
Harnwege	3	2,99	3,27 (2,06 – 5,19)	0,17
Koksherstellung				
Lunge	10	1,49	1,58 (1,47 – 1,69)	< 0,0001
Eisen- und Stahlgießerei				
Lunge	9	1,39	1,40 (1,32 - 1,49)	0,007
Atemtrakt	10	1,38	1,40 (1,31 - 1,49)	0,012
Blase	7	1,19	1,29 (1,06 – 1,57)	< 0,001
Niere	4	1,29	1,30 (0,95 – 1,77)	0,91
Teerdestillation				
Lunge	3	1,19	1,21 (0,95 – 1,55)	0,30
Blase	3	0,82	(Fallzahl zu niedrig)	-
Kreosotherstellung				
Lunge	2	1,11	1,14 (0,85 – 1,51)	0,14
Dachdeckerei				
Lunge	2	1,50	1,51 (1,28 – 1,78)	0,27
Blase	2	1,54	1,57 (0,96 – 2,56)	0,50
Asphaltverarbeitung				
Lunge	2	1,12	1,14 (1,07 – 1,22)	< 0,0001
Blase	2	1,12	1,02 (0,85 – 1,23)	0,31
Carbon-Black-Herstellung				
Lunge	2	1,21	1,30 (1,06 – 1,59)	< 0,0001
Kohleelektrodenherstel- lung				
Lunge	6	0,96	1,00 (0,82 – 1,23)	0,037
Atemwege	7	0,93	0,96 (0,81 – 1,15)	0,053
Blase	4	1,23	1,35 (0,83 – 2,20)	0,22
Harnwege	6	1,15	1,29 (0,85 – 1,95)	0,41

*: Angaben aus Bosetti et al. (2007).

Eine umfangreiche Metaanalyse mit Abschätzung quantitativer Dosis-Wirkungs-Beziehungen wurde von Armstrong et al. (2003; 2004) im Auftrag des britischen HSE (Health and Safety Executive) durchgeführt. Eine zusammenfassende Darstellung der wesentlichen Aspekte zur Durchführung dieser Metaanalyse und ihrer Ergebnisse gibt HCN (2006). Ausgewertet wurden von Armstrong et al. (2003, 2004) alle veröffentlichten Studien, in denen quantitative Beziehungen zwischen der beruflichen PAK-Belastung und Lungen- sowie Blasenkrebs untersucht worden waren. Dabei wurden nur Studien in die Metaanalyse aufgenommen, die folgende Kriterien erfüllten:

- Originalstudien zur beruflichen inhalativen Exposition;
- Untersuchungen an Arbeitsplätzen, an denen eine vorherrschende Rolle von PAK als Kanzerogenen angenommen wird – Studien an Arbeitsplätzen in der Gummiindustrie, mit Dieselrußexposition, in Gießereien und z. T. in Stahlwerken wurden daher ausgeschlossen;
- Fehlklassifizierungen der Exposition unwahrscheinlich;
- nur Berücksichtigung der jüngsten von mehreren Untersuchungen derselben Belegschaft.

Für die Auswertung über Zusammenhänge zwischen PAK-Exposition und Lungenkrebs erfüllten von 744 geprüften Untersuchungen lediglich 36 alle oben genannten Kriterien. In diesen wurden 39 Kohorten untersucht (35 Kohortenstudien, eine Fall-Kontroll-Studie, 3 eingebettete Fall-Kontroll-Studien aus einer Kohorte). Die Studien stammten aus dem Zeitraum bis zum Jahr 2001, wurden in neun verschiedenen Industriezweigen durchgeführt und umfassten über 2800 Fälle von Lungenkrebs.

Als einheitlicher Expositionsparameter wurde die Konzentration an BaP herangezogen. Sofern diese nicht in der Originalstudie angegeben war, jedoch Angaben zur Konzentration an Gesamt-PAK, Carbon Black oder BSM ("benzene soluble material": benzollöslicher Anteil) vorlagen, wurde die BaP-Konzentration mithilfe studienspezifischer Umrechnungsfaktoren abgeschätzt. Beim Fehlen von Messdaten zur Exposition wurde die mittlere BaP-Exposition mithilfe einer Arbeits-Expositions-Matrix für jede Industrie und Beschäftigung in Zusammenarbeit mit Arbeitsplatzhygienikern abgeschätzt. Dabei wurde auch auf veröffentlichte Übersichtsarbeiten zur BaP-Belastung am Arbeitsplatz zurückgegriffen. Was Studien mit Angaben zur kumulativen Exposition betrifft, wurde die mittlere kumulative Exposition in jeder Gruppe oder die Mitte eines Intervalls als Abschätzung der durchschnittlichen kumulativen BaP-Exposition herangezogen. Die kumulative Exposition in der jeweils am höchsten exponierten Gruppe erstreckte sich insgesamt über 3 Größenordnungen von 0,75 – 805 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ BaP-Jahren (entsprechend Konzentrationen von 0,04 – 40 μg BaP/ m^3 Luft).

Sofern Daten zur Mortalität wie auch zur Morbidität vorlagen, wurden die Daten zur Mortalität bevorzugt, ebenso um das Rauchverhalten adjustierte Daten gegenüber nicht adjustierten. Für jede der analysierten Kohorten wurden das "unit relative risk" (URR) berechnet, das die Erhöhung des RR bei einem Anstieg der kumulativen Exposition um 100 μg BaP/ m^3 -Jahre angibt (entsprechend einer durchschnittlichen Konzentration von 2,5 μg BaP / m^3 über 40 Jahre Beschäftigung). Die Berechnung erfolgte sowohl mit einem log-linearen Modell wie mit einem linearen Modell.

Die Metaanalyse erfolgte nach herkömmlichen Verfahren und berücksichtigte sowohl die Variation in der Genauigkeit, mit der die URR in den unterschiedlichen Studien ermittelt werden konnten, wie auch zufällige Effekte. Zur Berechnung durchschnittlicher URR wurden die einzelnen Studien entsprechend gewichtet; außerdem wurde eine Regressionsanalyse vorgenommen, um Kohorten- oder Expositionscharakteristika erkennen zu können, die zur Variationsbreite der URR beitragen.

Die nach dem log-linearen Modell berechneten URR reichten insgesamt von 0 bis über 1000. Außerdem bestanden erhebliche Unterschiede in der Genauigkeit, mit der diese Risiken abgeschätzt werden konnten (Standardabweichungen von 0,02 bis über 1000). Diese Unterschiede waren größtenteils durch die Spannweiten der Exposition in den Studien bedingt. In vielen Studien (vor allem aus der Carbon-Black-Produktion und in Kraftwerken) war die Exposition niedrig und die Expositionsspannen entsprechend gering, wodurch die abgeschätzten URR ungenau und die Konfidenzintervalle entsprechend groß werden. Zusätzliche Variation in der Genauigkeit der Abschätzung entsteht durch unterschiedliche Kohortengrößen und Dauer des Follow-Up.

Tabelle 3: URR ("Unit Relative Risks", mit log-linearem Modell berechnet) für Lungenkrebs in verschiedenen Industriezweigen bzw. Tätigkeiten mit PAK-Exposition*

Gruppe	Anzahl Studien	Mittleres URR* (95 % C. I.)	Test auf Heterogenität (p-het)
Alle Kohorten	39	1,20 (1,11 – 1,29)	0,007
Nach Industriezweig / PAK-Quelle /Tätigkeit			> 0,20
Kokerei	10	1,17 (1,12 – 1,22)	
Gaswerk	4	1,15 (1,11 – 1,20)	
Aluminiumherstellung	8	1,16 (1,05 – 1,28)	
diese drei zusammengefasst	22	1,17 (1,12 – 1,22)	
Kohleanoden	4	4,30 (0,81 – 22,79)	
Asphalt ²	3	17,50 (4,21 – 72,78)	
Teerdestillation	3	12,28 (0,48 – 314,4)	
Schornsteinfeger	2	16,24 (1,64 – 160,7)	
Kraftwerk	3	< 1000 (0 - > 1000)	
Carbon-Black-Herstellung	2	0 (0 – 1000)	
Quantitative Expositionsgaben in Originalstudie			
BaP	10	1,29 (1,11 – 1,49)	
Proxy ^a	6	1,16 (1,11 – 1,21)	
keine	23	1,17 (1,03 – 1,33)	
Ausschluss weniger genauer Abschätzungen			
nur URR mit SE ^b < 10	31	1,20 (1,11 – 1,30)	0,002
nur URR mit SE < 1	19	1,18 (1,12 – 1,23)	0,19
Rauchverhalten			
adjustiert	35	1,16 (1,11 – 1,21)	
nicht adjustiert	4	1,31 (1,16 – 1,48)	

*: URR = Relatives Risiko bezogen auf eine kumulative Exposition von 100 µg BaP · (m³ · Jahre)⁻¹; Angaben aus Armstrong et al. (2003, 2004).

a: Berechnung der BaP-Konzentration aus Angaben zur Konzentration an PAK, Carbon Black oder BSM;

b: SE: Standard Error

2 Das für Asphalt genannte Risiko wurde zwar in der genannten Höhe in der Quelle ausgewiesen, kann jedoch in dieser Höhe nicht bestätigt werden.

Bei Gesamtbetrachtung aller Kohorten aus allen Industriezweigen zeigte sich ein signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko (Tabelle 3). Bei einer genaueren Betrachtung aufgeschlüsselt nach Industriezweigen oder Tätigkeit zeigt sich jedoch, dass die Risikoabschätzungen in den einzelnen Bereichen sehr unterschiedlich ausfallen und somit jeweils spezifisch betrachtet werden müssen. Als eine mögliche Erklärung für diese Heterogenität führen die Autoren an, dass – abgesehen von Verzerrungen durch ungenaue Expositionsabschätzungen – die PAK-Gemische in den einzelnen Industriezweigen unterschiedlich zusammengesetzt und damit in der Wirkung unterschiedlich sein dürften. Praktisch identisch waren die ermittelten URR in den Bereichen Kokerei, Gaswerk und Aluminiumherstellung; zusammengenommen ergab sich hier ein signifikant erhöhtes URR von 1,17 (95 % C.I. 1,12 – 1,22). Für die übrigen betrachteten Industriezweige und Tätigkeiten sind die ermittelten URR bei geringerer Studien- und Fallzahl mit erheblich größeren Unsicherheiten, die in der Breite des Konfidenzintervalls zum Ausdruck kommen, behaftet und erscheinen für eine belastbare quantitative Risikoquantifizierung nicht ausreichend.

Innerhalb der einzelnen Industriezweige zeigte sich keine signifikante Heterogenität der URR, ebenso wenig hinsichtlich des Studiendesigns, einer Berücksichtigung von Rauchen als Confounder oder der Quelle, aus der die Angaben zur Exposition stammten. Weiterhin fanden die Autoren keine Hinweise darauf, dass die ermittelten URR für BaP durch Koexposition mit möglicherweise kanzerogenem Staub verzerrt wurden.

Außerdem untersuchten Armstrong et al. (2003, 2004), ob die ermittelten Risiken davon beeinflusst wurden, dass z. T. von sehr hohen Expositionen extrapoliert wurde. Dazu wurde die Analyse unter Ausschluss von Gruppen mit unterschiedlich hoher Exposition wiederholt (Tabelle 4).

Tabelle 4: URR ("Unit Relative Risks") für Lungenkrebs in verschiedenen Industriezweigen bzw. Tätigkeiten mit PAK-Exposition bei Ausschluss von Kohorten mit hoher Exposition*

Ausschluss von Expositionshöhen	Alle Industriezweige			Kokerei, Gaswerk, Aluminiumherstellung		
	Anzahl Studien	URR (95 % C. I.)	p-Wert ^a	Anzahl Studien	URR (95 % C. I.)	p-Wert ^a
keine (alle Studien)	39	1,20 (1,11 – 1,29)	< 0,001	22	1,17 (1,12 – 1,22)	> 0,20
> 80 µg/m ³	34	3,46 (2,03 – 5,90)	< 0,001	17	1,88 (1,22 – 2,91)	0,02
> 40 µg/m ³	30	6,49 (1,99 – 21,12)	< 0,001	14	2,42 (0,56 – 10,40)	0,01
> 20 µg/m ³	21	4,54 (1,26 – 16,30)	> 0,20	7	1,87 (0,24 – 14,22)	> 0,20

*: URR = Relatives Risiko bezogen auf eine kumulative Exposition von 100 µg BaP · (m³ · Jahre)⁻¹; Angaben aus Armstrong et al. (2003, 2004). a: Test für Heterogenität zwischen den URR.

Werden Gruppen mit hoher Exposition aus der Analyse herausgenommen, so erhöht sich das aus den verbleibenden Studien ermittelte mittlere URR. Die Autoren führen dies zum Teil darauf zurück, dass dadurch den URR aus Industriezweigen mit niedrigerer Exposition nun größeres Gewicht beigemessen wird, weisen aber darauf hin, dass sich dieser Effekt auch bei alleiniger Berücksichtigung der Gruppe "Kokerei, Gaswerk, Aluminiumherstellung" zeigt. Dies könnte als ein Hinweis auf eine größere Steilheit der Dosis-Wirkungs-Beziehung bei niedrigerer Exposition gesehen werden. Allerdings zeigt sich in allen diesen Teilanalysen mit Ausnahme der sehr ungenauen, in der alle Studien > 20 µg/m³ ausgeschlossen werden, eine signifikante Heterogenität.

tät zwischen den Studien, sodass diese Schlussfolgerungen mit Vorsicht zu interpretieren sind.

Eine Analyse mit einem linearen Modell erbrachte sehr ähnliche Ergebnisse wie mit dem log-linearen, wobei die einzelnen URR in Kohorten mit niedriger Exposition etwas niedriger, in Kohorten mit höherer Exposition etwas höher ausfielen als mit dem log-linearen Modell. Das mittlere URR war mit 1,19 praktisch identisch.

Ein neuerliches follow-up zur Kohortenstudie wurde an 15703 Männern und 728 Frauen, die in der Aluminiumindustrie in Quebec von 1950 bis 1999 gearbeitet hatten, von Armstrong und Gibbs (2009) durchgeführt. Bei 677 Lungenkrebsfällen war das Risiko mit der kumulierten PAK-Exposition (gemessen als BaP) korreliert. Bei Annahme einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung lag das relative Risiko bei 1,35 (95% C.I. 1,22-1,51) bei 100 µg BaP/m³ - Jahren. Bei höherer Exposition zeichnete sich ein geringerer Anstieg des Risikos ab im Vergleich zu niedrigen Expositionen. Ein supralinearer Dosis-Wirkungsverlauf (beste Modellierung mit „Cubic spline – 2 knot“) würde insofern den Zusammenhang nach Abschätzung der Autoren noch besser abbilden.

Harnblasenkrebs

Armstrong et al. (2003, 2004) untersuchten in ihrer Metaanalyse außerdem den Zusammenhang zwischen beruflicher PAK-Exposition und Blasenkrebs. In die Metaanalyse gingen 27 Studien ein, insgesamt war die Datenlage schlechter und die durchschnittliche Fallzahl erheblich niedriger als im Falle von Lungenkrebs. Nach der Gesamtauswertung aller Studien zeigte sich im log-linearen Modell ein signifikant erhöhtes URR von 1,33 (95 % C.I. 1,16 – 1,52), also etwa in ähnlicher Höhe wie für Lungenkrebs, ohne Hinweise auf systematische heterogene Effekte. Gesamtergebnis und Signifikanz hingen jedoch stark von 2 großen Studien in der Aluminiumproduktion ab. Ohne diese Studien ergab sich keine klare Evidenz für einen Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Blasenkrebs und einer PAK-Exposition in Kokereien oder anderen Industriezweigen. Die Aussagekraft der Studien in der Aluminiumproduktion wird jedoch durch die geringen Fallzahlen eingeschränkt. Eine Analyse der Ergebnisse mit dem linearen Modell zeigte eine signifikante Heterogenität zwischen den Studien, und das mittlere URR war nicht signifikant erhöht.

In der oben bereits genannten Metaanalyse von Bosetti et al. (2007) war im Vergleich zur Datenlage für Lungenkrebs die Datenlage hinsichtlich Tumoren der Harnblase bzw. der ableitenden Harnwege weniger konsistent, aber auch hier bestanden in der Aluminiumherstellung und der Kohlevergasung sowie in Eisen- und Stahlgießereien erhöhte Risiken.

Greim et al. (2008) fassen weitere Studien zum Zusammenhang zwischen PAK-Exposition und Blasenkrebs zusammen. Danach erbrachte eine Metaanalyse von 40 Kohortenstudien an Hüttenwerkarbeitern ebenfalls ein etwas erhöhtes Risiko für Blasenkrebs (RR 1,11, 95 % C.I. 1,05 – 1,17) (Gaertner und Theriault, 2002). In einer Kohortenstudie an Straßenbauarbeitern war die kumulative PAK-Belastung hingegen nicht mit einer erhöhten Inzidenz von Blasenkrebs verbunden, das Risiko war bei höheren Konzentrationen jedoch doppelt so hoch wie bei niedrigeren.

Weitere Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen beruflicher PAK-Exposition und Blasenkrebs ergeben sich aus Fall-Kontroll-Studien. Die berufliche PAK-Belastung wird dabei durch Job-Expositions-Matrizes abgeschätzt. Sowohl eine umfangreiche deutsche multizentrische Studie (OR: 1,6, 95 % C.I. 1,1 – 2,3) (Pannett et al., 1985) wie auch eine zusammenfassende Auswertung europäischer Fall-Kontroll-Studien (unter Einschluss der deutschen Studie, OR: 1,23, 95 % C.I. 1,07 – 1,40) (Kogevinas et al., 2003) fanden für hohe PAK-Belastungen signifikant erhöhte Risiken für Urothel- bzw. Blasenkarzinome. Allerdings wurden aromatische Amine, unter denen sich einige potente Blasenkarzinome finden, in den Matrizes nicht berücksichtigt. Auch eine kanadische Untersuchung ergab ein erhöhtes Blasenkrebsrisiko für Arbeiter in der Verhüttung von Nichteisenerz, hier wurde aber keine quantitative Abschätzung der PAK-Exposition vorgenommen (Band et al., 2005).

Hautkrebs

Die Entstehung maligner Tumoren der Haut unter der lokalen Einwirkung von PAK-Gemischen bzw. damit verunreinigter Stoffe wie etwa nicht wassermischbarer Schmierstoffe und Öle ist seit langem bekannt. Wegen der Problematik bei der Quantifizierung der dermalen Exposition, der unzureichenden Dokumentation der häufigen nicht-tödlichen Hauttumoren in Krebsregistern, und der bedeutenden Rolle häufiger Confounder (Hauttyp, UV-Licht-Einwirkung) liegen jedoch keine quantitativen Krebs-Risiko-Abschätzungen für diese Tumorlokalisation vor.

Nierenkrebs

In mehreren Kohorten- und Fall-Kontroll-Studien fanden sich schwach oder nicht signifikant erhöhte Risiken für Nierentumoren im Zusammenhang mit beruflicher PAK-Exposition. Insgesamt wird die epidemiologische Datenlage allein als nicht überzeugend und die Niere nicht als gesichertes Zielorgan einer beruflichen PAK-Exposition gesehen (Greim, 2008).

Kehlkopf-, Rachen- und Mundhöhlenkrebs

Nach Angaben von Greim (2008) wird bereits in älteren Beobachtungen aus den 1930er-Jahren von häufigen Kehlkopfkrebserkrankungen bei beruflich PAK-Exponierten berichtet. Es liegen jedoch kaum epidemiologische Studien vor, die relative Risiken für Krebslokalisationen im Kehlkopf sowie im Bereich des Mund-Rachenraums untersucht haben. Ein besonderes Problem stellt bei Untersuchungen zu dieser Tumorlokalisation die Berücksichtigung von Rauchen und Alkoholkonsum als Confounder dar. Es wird geschätzt, dass etwa drei Viertel der Tumoren in Schleimhäuten im Kopf-Hals-Bereich auf eine Kombinationswirkung von Rauchen und Alkohol zurückzuführen sind. Eine neuere in Deutschland durchgeführte Fall-Kontroll-Studie (Becher et al., 2005) an 257 Patienten mit Kehlkopfkrebs und 769 Kontrollen aus der Allgemeinbevölkerung erbrachte bei Adjustierung um Rauchverhalten und Alkoholkonsum ein erhöhtes Risiko für Kehlkopftumoren (OR: 5,2, 95 % C.I. 1,6 – 17,1) in Zusammenhang mit beruflicher PAK-Exposition (abgeschätzt mittels Job-Expositions-Matrix und Abfrage nach spezifischen Stoffen, die auf PAK-Exposition schließen lassen) und einen signifikanten Zusammenhang mit der Expositionsdauer. Das höchste Risiko (OR: 6,4, 95 % C.I. 2,4 – 17,3) ergab sich für Straßenbauarbeiter.

Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen PAK-Exposition und der Entstehung von Tumoren im Bereich von Kehlkopf, Rachen und Mundhöhle ergeben sich weiterhin auch aus Überlegungen zum Wirkungsspektrum von PAK (Entstehung lokaler Tumoren am Einwirkungsort wie im Falle von Lungen- und Hauttumoren). Zusammenfassend kann ein Einfluss beruflicher PAK-Exposition als plausibel vermutet werden, lässt sich jedoch derzeit nicht hinreichend durch belastbare epidemiologische Daten stützen.

Andere Tumorlokalisationen

Es besteht die Vermutung, dass PAK auch in anderen Epithelgeweben, insbesondere im Magen-Darmtrakt, Tumoren initiieren können. Es liegen jedoch derzeit keine belastbaren Hinweise auf kausale Zusammenhänge vor (Greim, 2008).

Zusammenfassung

Die epidemiologischen Befunde belegen einen klaren Zusammenhang zwischen beruflicher BaP- bzw. PAK-Exposition und dem Auftreten von Lungenkrebs. Für diese Tumorlokalisation liegen zahlreiche Studien vor, die die Ableitung einer quantitativen Dosis-Wirkungs-Beziehung für die inhalative PAK-Exposition ermöglicht haben (Tabelle 3). Dabei fallen die Risikoabschätzungen in den untersuchten Industriezweigen unterschiedlich aus, was unter anderem darauf zurückgeführt wird, dass die PAK-Gemische in den einzelnen Industriezweigen unterschiedlich zusammengesetzt sind und sich damit in ihrer kanzerogenen Wirkstärke unterscheiden. Die epidemiologischen Daten sprechen außerdem für einen Zusammenhang mit dem Auftreten von Harnblasentumoren, wobei auch hier quantitative Dosis-Wirkungs-Beziehungen für inhalative Exposition abgeleitet werden können, die jedoch weniger belastbar sind als im Falle der Lungentumoren. Auch für Hauttumoren ist ein Zusammenhang mit der lokalen Einwirkung von PAK-Gemischen bekannt, jedoch liegen hier keine aus epidemiologischen Untersuchungen ableitbaren quantitativen Krebs-Risiko-Abschätzungen vor. Nach einer neuen Studie von Friesen et al. (2009) wurde auch ein signifikanter Trend für einen Zusammenhang zwischen Magenkrebs und kumulierter BaP-Exposition bei beruflicher Exposition in Australien gefunden, der bei kleiner Fallzahl jedoch zu bestätigen ist.

8. Vorherrschendes Wirkprinzip der Kanzerogenität

Benzo[a]pyren und einige andere PAK zeigen *in vitro* und *in vivo* gentoxische Wirkungen. Dabei sind diese Substanzen nicht selbst gentoxisch, sondern werden durch Biotransformation zu elektrophilen Metaboliten aktiviert, die an DNA binden und gentoxische Wirkungen entfalten. Aus den Befunden zur Gentoxizität ergibt sich, dass BaP bzw. BaP-haltige PAK-Gemische ein primäres indirektes gentoxisches Potenzial aufweisen. Die gentoxischen Wirkungen von BaP und anderen definierten PAK sind Gegenstand zahlreicher Untersuchungen. Weniger gut untersucht, jedoch ebenfalls unstrittig ist auch die Gentoxizität BaP-haltiger PAK-Gemische.

Damit erfolgt gemäß Leitfaden (vgl. Kapitel 5.1, Abs. (1) sowie (3)) die Risikoquantifizierung mittels einer linearen Extrapolation. Allerdings weist eine neuerliche follow-up Studie von Armstrong und Gibbs (2009) darauf hin, dass bei Expositionshöhen

oberhalb von ca. 25 µg/m³-Jahren möglicherweise eine deutlich flachere Expositionsrisikobeziehung besteht als bei niedrigeren Konzentrationen (vgl. die in Tabelle 4 dargestellten Daten). Dies verweist auf eine mögliche Risikounterschätzung beim gewählten Vorgehen.

9. Ableitung der ERB

9.1 Krebslokalisation mit Humanrelevanz und quantifizierbaren Krebsinzidenzen

In epidemiologischen Studien an Beschäftigten wurde ein Zusammenhang zwischen der Exposition gegenüber BaP-haltigen PAK-Gemischen und der Häufigkeit von Lungen-, Harnblasen- und Hauttumoren festgestellt. Die umfangreichste Datenlage besteht für Lungentumoren nach beruflicher Exposition. Für diese Tumorlokalisation liegt eine auf Basis einer Metaanalyse vorgenommene quantitative Dosis-Wirkungs-Abschätzung vor, die für eine Risikoquantifizierung herangezogen werden kann.

Im Tierversuch verursacht die inhalative Exposition gegenüber kondensiertem BaP-haltigem Aerosol aus Steinkohlenteer/Pech oder Kokereigas bei Ratten und Mäusen Lungentumoren. Für eine quantitative Krebs-Risikoabschätzung können die Daten von Heinrich et al. (1994) herangezogen werden. In dieser Studie führte die inhalative Exposition bei weiblichen Wistar-Ratten dosisabhängig zu Lungentumoren.

Auch bei Mäusen traten nach inhalativer Exposition derartige Tumoren auf (Schulte et al., 1994). In dieser Studie wurden jedoch neugeborene Tiere ab dem ersten Lebenstag und somit bereits in einer frühen Lebensphase exponiert, in der die Empfindlichkeit gegenüber Kanzerogenen wahrscheinlich höher ist als bei sonst eingesetzten einigen Wochen alten Tieren. In der Studie entwickelten bereits in der niedrigsten Dosisgruppe alle Tiere (noch gutartige) Tumoren, sodass keine Dosis-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden kann. Aus diesen Gründen werden die Daten von Schulte et al. (1994) nicht für eine quantitative Risikoabschätzung herangezogen.

9.2 Expositions-Risiko-Beziehung bei krebserzeugender Wirkung

Lungentumoren bei beruflicher Exposition gegenüber BaP-haltigen PAK-Gemischen

Die Metaanalyse von Armstrong et al. (2003, 2004) ergab für alle betrachteten Industriezweige bzw. Tätigkeiten ein URR (Unit Relative Risk) von 1,20 (95 % C.I. 1,11 – 1,29). Aufgeschlüsselt nach Industriezweigen bzw. Tätigkeit zeigten sich Unterschiede in der Risikohöhe, die – zumindest zum Teil – darauf zurückgeführt werden, dass die PAK-Gemische in den einzelnen Industriezweigen unterschiedlich zusammengesetzt sein und sich damit in der Wirkung unterscheiden können. Praktisch identisch waren die ermittelten URR in den Bereichen Kokerei, Gaswerk und Aluminiumherstellung; zusammengenommen ergab sich hier ein signifikant erhöhtes URR von 1,17 (95 % C.I. 1,12 – 1,22), das im Rahmen der Unsicherheiten derartiger Abschätzungen mit dem Gesamtrisiko von 1,20 übereinstimmt.

Etwas höher liegt das Risiko nach Analyse eines neuerlichen follow-up zur o.g. Kohortenstudie (Armstrong und Gibbs 2009); jedoch wird die abgeschätzte Größenordnung bestätigt. Für die Risikoquantifizierung kann daher das Gesamtrisiko nach Armstrong et al. (2003, 2004) herangezogen werden. Ausgangspunkt zur Ableitung der ERB ist somit ein URR ("unit relative risk") von 1,20. Dieses URR gibt die Erhöhung des RR bei einem Anstieg der kumulativen Exposition um 100 µg/m³ BaP-Jahre an (entsprechend einer durchschnittlichen Konzentration von 2,5 µg/m³ BaP über 40 Jahre Beschäftigung).

Das URR wurde mit einem log-linearen Modell berechnet.

$$\text{Somit gilt: } \text{URR}_X = [\text{URR}_{100}]^{(X/100)}$$

X: Kumulative Exposition von BaP in der Luft am Arbeitsplatz (µg/(m³ · Jahre))

100: 100 µg/m³ · 40 Jahre (kumulative Exposition von BaP, für die das URR₁₀₀ ausgewiesen wird),

URR₁₀₀: Unit Relative Risk bei einer kumulativen Exposition von 100 µg BaP/m³ Jahre = 2,5 µg BaP/m³ bei einer Expositionszeit von 40 Jahren

URR_x: Unit Relative Risk bei einer kumulativen Exposition von X µg BaP/(m³ · Jahre).

Für die Ableitung der ERB ist es erforderlich, das in der Metaanalyse abgeleitete URR (also ein relatives Risiko) in ein absolutes Risiko (Exzess-Risiko) umzurechnen. Dazu sind für die Krebslokalisierung, die der Berechnung des relativen Risikos bzw. hier des URR zugrunde liegt, in diesem Fall also von Lungenkrebs, Angaben zur Mortalität in der Allgemeinbevölkerung des Landes erforderlich, für deren Beschäftigte die ERB erfolgen soll³.

Da das Hintergrundrisiko für Lungenkrebs bei Männern höher liegt als bei Frauen, erfolgt eine Abschätzung auf Basis der Daten für die männliche Bevölkerung. Nach Angaben in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Statistisches Bundesamt, 2009) waren im Jahr 2007 unter in Deutschland wohnenden Männern insgesamt 391139 Todesfälle zu verzeichnen, darunter 29121 Fälle infolge Lungenkrebs (ICD10 C34: "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge"). Dies entspricht 7,4 % aller Todesfälle bei Männern oder 18,61 Fällen auf 250 Todesfälle.⁴

³ Daraus ergibt sich zugleich, dass für Länder mit unterschiedlicher Rate an Lungenkrebs unterschiedliche Risikozahlen berechnet werden. So ergibt sich z.B. für die Niederlande, deren Rate an Sterbefällen infolge Lungenkrebs höher ist als die in Deutschland, ein 4:1000 (Toleranzrisiko) bereits bei einer durchschnittlichen BaP-Konzentration von 550 ng/m³.

⁴ Gemäß Leitfaden wäre statt der Mortalität die Inzidenz von Tumoren zu betrachten. Nach Angaben von Morr und Seeger (1998) überleben nur etwa 8 % des Gesamtkollektivs der Patienten mit Bronchialkarzinom die ersten fünf Jahre nach Diagnosestellung. Im Falle von Lungen- bzw. Bronchialtumoren können somit wegen der schlechten Prognose dieser Tumoren Inzidenz und Mortalität näherungsweise gleichgesetzt werden.

Gemäß Leitfaden liegt das Toleranzrisiko bei 4:1000, entsprechend 1:250. Zu ermitteln ist somit das URR, das zu einem zusätzlichen Todesfall durch Lungenkrebs unter 250 Todesfällen insgesamt führt:

$$URR_x = (18,61 + 1) : 18,61 = 1,0537. \text{ Somit}$$

$$1,0537 = 1,20^{x/100}$$

$$x = 28,7 \mu\text{g}/(\text{m}^3 \cdot 40 \text{ Jahre})$$

$x = 720 \text{ ng}/\text{m}^3$ als durchschnittliche BaP-Konzentration über eine Gesamtarbeitszeit von 40 Jahren.⁵

Für das Akzeptanzrisiko 4:10.000 ergibt sich entsprechend

$$URR_x = (186,1 + 1) : 186,1 = 1,0054. \text{ Somit}$$

$$1,054 = 1,20^{x/100}$$

$$x = 2,94 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ 40 Jahre}$$

$x = 73 \text{ ng}/\text{m}^3$ als durchschnittliche BaP-Konzentration über eine Gesamtarbeitszeit von 40 Jahren.

Für das Akzeptanzrisiko 4:100.000 ergibt sich entsprechend

$$URR_x = (1861 + 1) : 1861 = 1,00054. \text{ Somit}$$

$$1,054 = 1,20^{x/100}$$

$$x = 0,29 \mu\text{g}/\text{m}^3 \text{ 40 Jahre}$$

$x = 7,4 \text{ ng}/\text{m}^3$ als durchschnittliche BaP-Konzentration über eine Gesamtarbeitszeit von 40 Jahren.

Eine entsprechende Abschätzung ohne Aufschlüsselung der Mortalitätsangaben nach Geschlecht beinhaltet folgende Daten: Nach Angaben in der Gesundheitsberichterstattung des Bundes (Statistisches Bundesamt, 2009) waren im Jahr 2007 unter in Deutschland wohnenden Personen insgesamt 827155 Todesfälle zu verzeichnen, darunter 41495 Fälle infolge Lungenkrebs (ICD10 C34: "Bösartige Neubildung der Bronchien und der Lunge"). Dies entspricht 5,0 % aller Todesfälle oder 12,54 Fällen auf 250 Todesfälle.

Daraus ergeben sich folgende Risikowerte:

Toleranzrisiko bei 4:1000

$URR_x = (12,54 + 1) : 12,54 = 1,0797$, entsprechend einer kumulativen Exposition von

$42,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 40 Jahre bzw. einer durchschnittlichen Konzentration von $1052 \text{ ng}/\text{m}^3$ über eine Gesamtarbeitszeit von 40 Jahren.

Für das Akzeptanzrisiko 4:10.000 ergibt sich entsprechend eine kumulative Exposition von $4,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 40 Jahre bzw. eine durchschnittlichen Konzentration von $109 \text{ ng}/\text{m}^3$ über eine Gesamtarbeitszeit von 40 Jahren; für das Akzeptanzrisiko 4:100.000 eine kumulative Exposition von $0,44 \mu\text{g}/\text{m}^3$ 40 Jahre bzw. eine durchschnittlichen Konzentration von $10,9 \text{ ng}/\text{m}^3$ über eine Gesamtarbeitszeit von 40 Jahren.

⁵ $\log 1,0537 = 0,02272$; $\log 1,2 = 0,07918$; $0,02272/0,07918 = 0,2869$; $0,2869 \times 100 = 28,69 \sim 28,7$

Lungentumoren bei weiblichen Wistar-Ratten nach inhalativer Exposition gegenüber kondensiertem Aerosol von Steinkohlenteer/Pech

Wie in Kapitel 8 ausgeführt, wird für diese Tumoren eine lineare Extrapolation vorgenommen. Für eine Benchmarkberechnung werden die über die gesamte Dauer des Versuchs (30 Monate) gemittelten Expositionskonzentrationen herangezogen.

BMD₁₀: 6,48 µg/m³ (Berechnung siehe Anhang)

In dieser Studie wurden die Tiere 17 h/d, 5 d/Woche exponiert. Umgerechnet auf eine kontinuierliche Exposition ergibt sich eine BMD₁₀ von 3,3 µg/m³.

Zum Vergleich erfolgt an dieser Stelle eine Gegenüberstellung mit T25-Werten und daraus linear umgerechneten ED10-Werten.

Die Tiere wurden ab einem Alter von 7 Wochen bis zum Ende der Nachbeobachtungsphase über einen Zeitraum von 30 Monaten gehalten, sodass eine Korrektur von Experimentalspanne auf Lebensspanne entfällt. Die durchschnittliche Exposition betrug in der Gruppe mit der niedrigsten Exposition 6,7 µg/m³.

Tumorinzidenz Kontrolle: 0/72
6,7 µg/m³: 3/72 (= 0,042)

T25 = (6,7 µg/m³ x 0,25) : (0,042-0) = 39,9 µg/m³ (T10: 16 µg/m³).

Dies entspricht umgerechnet auf kontinuierliche Exposition einer ED10 von 8,1 µg/m³

Aus den Daten in Heinrich et al. (1994) geht nicht hervor, ob die Tumorinzidenz bei dieser Exposition bereits signifikant gegenüber der Kontrollgruppe erhöht war. Wird davon ausgegangen, dass dies erst bei der nächst höheren durchschnittlichen Expositionskonzentration von 13,3 µg/m³ der Fall ist, so ergibt sich:

Tumorinzidenz Kontrolle: 0/72
13,3 µg/m³: 24/72 (= 0,33)

T25 = (13,3 µg/m³ x 0,25) : (0,33-0) = 10,1 µg/m³ (T10: 4,0 µg/m³).

Dies entspricht umgerechnet auf kontinuierliche Exposition einer ED10 von 2,0 µg/m³.

Umrechnung in humanäquivalente Konzentrationen in Luft am Arbeitsplatz

Die Umrechnung der BMD₁₀ Tierversuch auf eine Exposition am Arbeitsplatz erfolgt mittels Standardannahmen unter anteiliger Berücksichtigung der Tages-, Wochen-, Jahres- und Gesamtarbeitszeit an der Lebenszeit (24 h/8 h, 7 d/5 d, 52 Wochen/48 Wochen, 75 Jahre/40 Jahre); Gesamtumrechnungsfaktoren von kontinuierlicher Exposition auf Arbeitsplatzexposition 8,5. Damit ergibt sich als humanäquivalente BMD₁₀ am Arbeitsplatz eine Konzentration von 28 µg/m³ auf Basis der BMD₁₀ von 3,3 µg/m³ (kontinuierliche Exposition).

Vergleichende Zusammenstellung und Umrechnung in humanäquivalente Konzentrationen in Luft am Arbeitsplatz

Aus der Risikoabschätzung auf Basis epidemiologischer Studien an Arbeitsplätzen mit PAK-Exposition (Kokerei, Gaswerk und Aluminiumherstellung) ergibt sich ein Toleranzrisiko in Höhe von 700 ng/m³. In sehr guter Übereinstimmung mit diesem Wert führt die Benchmark BMD₁₀ in Höhe von 28 µg/m³ auf Basis von Tierversuchsdaten mit inhalativer Exposition gegenüber kondensiertem Aerosol von Steinkohlenteer/Pech zu einem ähnlichen Toleranzrisiko von 1116 ng/m³.

9.3 ERB / Risikoquantifizierungen und OEL anderer Organisationen

Eine Zusammenstellung der von anderen Organisationen abgeleiteten Risikoquantifizierungen für BaP-haltige PAK-Gemische geben EPHC (2003) sowie Schneider et al. (2002) und WHO (1998):

- Gibbs et al. (1997) haben mittels eines linearen Modells ohne Schwellenwert das Lebenszeitrisiko (ULR Unit Lifetime Risk) für Lungenkrebs unter jeweils 100.000 Personen abgeschätzt, die 50 Jahre lang einer kontinuierlichen Exposition von 1 ng BaP/m³ ausgesetzt sind. In diese Abschätzung gingen acht Arbeitsplatzstudien ein, die auch von Armstrong et al. (2003, 2004) berücksichtigt wurden, außerdem eine in China durchgeführte Studie mit häuslicher PAK-Exposition durch Kohlenrauch. Armstrong et al. (2003) haben die von Gibbs (1997) berichteten ULR mit kontinuierlicher Exposition auf URR für Arbeitsplatzbedingungen umgerechnet, die mit ihren eigenen Abschätzungen verglichen werden können. Zur Umrechnung wurden von Armstrong et al. (2003) die von Gibbs et al. (1997) angegebenen Umrechnungsfaktoren verwendet, um aus der Angabe des ULR wieder auf ein arbeitsplatzbezogenes URR umzurechnen: 50 Jahre Exposition, 23 m³/d Atemrate vs. 10 m³/d während der Arbeitszeit, 230 Arbeitstage von 365 Tagen/Jahr, Lebenszeitrisiko für Lungenkrebs 9 %. Die so ermittelten URR liegen in einem Bereich von 1,02 – 1,58 und stehen damit in guter Übereinstimmung mit den von Armstrong et al. (2003, 2004) ermittelten URR (vgl. Tabelle 3).
- **US EPA (1984)/WHO (1987, 2000): Unit Risk 8,7 · 10⁻² pro µg BaP/m³.** Die US EPA berechnete ein Unit Risk von 6,2 · 10⁻⁴ pro µg/m³ benzollöslicher organischer Verbindungen, die aus der Partikelfraktion von Kokereiemissionen extrahiert werden können. Grundlage für die Berechnung waren Tumoren der Atemwege bei Arbeitern einer Kokerei (Allegheny-County-Kokereiarbeiter-Kohorte) (Mazumdar et al., 1975; Land, 1976, Constantino et al., 1995). Die Berechnung erfolgte mit einem linearisierten Multistage-Modell. Ermittelt wurde der geometrische Mittelwert der 95%-Obergrenze der Risikoabschätzung unter Berücksichtigung von 4 Latenzperioden. Die WHO berechnete unter der Annahme, dass BaP 0,71 % der benzollöslichen Fraktion ausmacht, das oben genannte Unit Risk. Nach Umrechnungen von Armstrong et al. (2003) entspricht dieses Unit Risk einem URR (RR für 100 µg BaP/m³ · Jahre) von etwa 1,53.

- **Der Ärztliche Sachverständigenbeirat, Sektion Berufskrankheiten (1998)** führte eine Abschätzung einer Verdoppelungsdosis für Lungenkrebs durch und schlussfolgerte, dass bei $100 \mu\text{g BaP} / \text{m}^3 \times \text{Jahren}$ beruflicher Exposition eine Verdoppelung des Risikos ($\text{RR}=2$) zu befürchten sei. Die Studien von Costantino (1995), Armstrong (1994) und Spinelli (1991) wurden zu Grunde gelegt. Tatsächlich lag das relative Risiko bei ca. 2 (Verdoppelung), wenn die maximale Exposition, nicht jedoch die durchschnittliche Exposition, herangezogen wurde (Armstrong et al., 2004). Die maximale Exposition lag bei Costantino bei $805,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahren, bei Armstrong bei $413,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahren und bei Spinelli bei $251,1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ -Jahren. Wenn jedoch $100 \mu\text{g BaP} / \text{m}^3 \times \text{Jahre}$ zugrundegelegt wurden, lag das mittlere Risiko auch bei diesen drei Studien bei ca. 1,2 (also 20% über der Vergleichsbevölkerung). Insofern ist die Auswertung in der Bekanntmachung zu Berufskrankheiten von 1998 nicht korrekt.
- **LAI (1992): Unit Risk $7 \cdot 10^{-2}$ pro $\mu\text{g BaP}/\text{m}^3$.** Auch für diese Abschätzung wurden die Daten zum Auftreten von Tumoren der Atemwege in der oben genannten Kohorte herangezogen, und zwar für die Subkohorte der Arbeiter mit einer Expositionszeit von über 5 Jahren. Zur Abschätzung der Exposition dienten Angaben zur personenbezogenen BaP-Konzentration aus deutschen und norwegischen Kokereien. Mittels linearer Exposition wurde ein Unit Risk (best estimate) von $5 \cdot 10^{-2}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bei kontinuierlicher Umweltexposition über 50 Jahre ermittelt. Aus der Mittelung dieses und des von der WHO abgeschätzten Werts resultiert das genannte Unit Risk von $7 \cdot 10^{-2}$ pro $\mu\text{g BaP}/\text{m}^3$. Eine Umrechnung analog der Vorgehensweise von Armstrong et al. (2003) ergibt ein URR von 1,42.
- Roller et al. (2006) haben auf Basis der Kohortenstudie von Constantino et al. (1995) an Kokereiarbeitern für eine 35 Jahre dauernde Arbeitsplatzexposition und Annahme eines Lungenkrebs-Basisrisikos von 5 – 8 % ein *Spezifisches Arbeitsplatzrisiko* (absolutes Exzess-Risiko) von $0,8 - 1,3 \cdot 10^{-2}$ pro $\mu\text{g BaP}/\text{m}^3$ abgeleitet. Dieses entspricht bei Umrechnung auf kontinuierliche Exposition über die Lebenszeit einem Unit-Risk-Bereich von $5 - 8 \cdot 10^{-2}$ pro $\mu\text{g BaP}/\text{m}^3$, der den vom LAI geschätzten Wert mit einschließt und sehr nahe an dem Unit Risk liegt, das die WHO ermittelt hat.
- Roller et al. (2006) haben außerdem eine Risikoabschätzung auf Basis der Inhalationsstudie von Heinrich et al. (1991, 1994, siehe

Tabelle 1) an Wistar-Ratten vorgenommen. Dabei wurden jedoch nur die Befunde nach einer Expositionsdauer von 10 Monaten und nicht auch die von 20 Monaten herangezogen mit der Begründung, "diese Expositionsdauer entspricht eher als die 20 Monate der Standard-Lebensarbeitszeit des Menschen" (Roller et al., 2006). Mit Umrechnung der 17 h Exposition im Tierversuch auf 8 Stunden Standard-Arbeitszeit und Anpassung des Multistage-Modells mit einem quadratischen Modell ergibt sich ein ED10-Wert von $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$ auf Basis der Tumorfrequenz bei weiblichen Ratten.

- **European Commission (2001)**, Positionspapier der Arbeitsgruppe zu PAK: Die Arbeitsgruppe empfahl, zur Bewertung der Risiken von PAK in der Außenluft das von der WHO (1987) abgeleitete Risiko heranzuziehen (siehe oben). In diesem Positionspapier werden weitere Risikoabschätzungen genannt: ein auf Basis der Daten an Arbeitern der Aluminiumproduktion abgeleitetes Unit Risk von $9 \cdot 10^{-2}$ pro $\mu\text{g BaP}/\text{m}^3$, das mit dem für Kokereiarbeiter abgeleiteten oben genannten praktisch übereinstimmt, und ein geringfügig höheres Unit Risk von $10 \cdot 10^{-2}$ pro $\mu\text{g BaP}/\text{m}^3$, das vom niederländischen RIVM auf Basis einer Übersicht zahlreicher Arbeiten als "best estimate" empfohlen wurde.
- **CEPA (Californian EPA) (1999): Unit Risk für BaP: $1,1 \cdot 10^{-3}$ pro $\mu\text{g}/\text{m}^3$.** Dieses mit einem linearisierten Multistage-Modell berechnete Unit Risk beruht auf den Daten einer Inhalationsstudie an Hamstern, die mit BaP durchgeführt wurde. Ausgangspunkt war die Inzidenz von Kehlkopftumoren, der häufigsten in der Studie gefundenen Tumorlokalisation; Lungentumoren traten bei den BaP-exponierten Tieren in dieser Studie nicht auf, eine Umrechnung auf ein URR zum Vergleich mit den Angaben von Armstrong erscheint wegen der unterschiedlichen Tumorlokalisation und –häufigkeit nicht sinnvoll.
- **ECHA, 2009.** Es liegt ein SVHC-Supportdokument der Europäischen Chemikalienagentur ECHA für „Coal Tar Pitch, high temperature“ von 2009 vor. Dieses basiert auf einem „Transitional Dossier“ von 2008, das von den Niederlanden erstellt wurde. Dieses wiederum stimmt mit dem „Risk Assessment Report“ der EU überein. In dieser Bewertung wird die Abschätzung von Armstrong (2003, 2004) als die best geeignete Risikoquantifizierung bezeichnet und die Abschätzung für das Lungenkrebsrisiko in der Risikoabschätzung herangezogen (Seite 16, Abschnitt 4.2). Die Bewertung stimmt demnach mit dem hier erfolgten Ansatz überein. Die Verläuferversion (HCN, 2006) wurde im vorliegenden ERB-Papier als zentrale Bewertung berücksichtigt.

9.4 Schlussfolgerung

Danach lauten die Risikozahlen (zusätzliches nominelles Risiko bei inhalativer Exposition über Arbeitslebensdauer, an Krebs zu erkranken):

Risiko	Konzentration [BaP] BaP für Gesamt-PAK
“Point of Departure” (Basis: epidemiologische Daten; Armstrong et al., 2003, 2004 ohne Extrapolation): unit relative risk für Lungenkrebs bei 100 µg/m ³ · Jahren 1,2 (20% gegenüber Nichtexponierten erhöht)	100 µg/m ³ · Jahre (kumulative Exposition, entsprechend 2,5 µg/m ³ bei einer Gesamtarbeitszeit von 40 Jahren)
4:1.000 (Toleranzrisiko)	700 ng/m ³
4:10.000 (Akzeptanzrisiko bis 2013)	70 ng/m ³
4:100.000 (Akzeptanzrisiko nach 2013, spätestens 2018)	7 ng/m ³

Die Risikoabschätzung über ein lineares Modell beinhaltet Unsicherheiten, denn möglicherweise liegt ein supralinearer Zusammenhang vor (Armstrong und Gibbs, 2009), so dass Expositionen bei mehr als 25 µg/m³-BaP-Jahren bei Linearisierung zu einem zu niedrigen „point of departure“ geführt haben könnten. Deshalb ist derzeit eine Risikounterschätzung bei der gewählten Vorgehensweise nicht auszuschließen (Mirabelli, 2009); wegen der breiten Datenbasis wird aber zunächst an der Quantifizierung mit Daten der Metaanalyse von Armstrong et al. (2004) festgehalten.

Eine quantitative Bewertung der nicht-karzinogenen Wirkungen von BaP bzw. PAK ist wegen der unzureichenden Datenlage mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Die in einer Studie (Gupta et al., 1993) bei einer BaP-Konzentration von nur 0,1 µg/m³ am Arbeitsplatz beschriebenen Beeinträchtigungen der Atemwege von Beschäftigten einer Gummifabrik können nicht mit hinreichender Sicherheit der PAK-Exposition zugeschrieben werden. Bei Arbeitern in der Asphaltverarbeitung wurden in neueren Studien erhöhte Risiken, an einer ischämischer Herzkrankheiten zu sterben, in Verbindung mit erhöhter BaP-Exposition am Arbeitsplatz beschrieben (Burstyn et al., 2005). Die abgeschätzten durchschnittlichen BaP-Expositionen in den unterschiedlich hoch belasteten Gruppen lagen zwischen 68 und > 273 ng/m³, wobei unterhalb von 273 ng/m³ die relativen Risiken mäßig (RR bis zu 1,33), jedoch nicht signifikant erhöht waren. Diese Daten könnten darauf hinweisen, dass auch bei Einhaltung des Toleranzrisikos nicht-karzinogene systemische Wirkungen von BaP bzw. PAK-Gemischen nicht ausgeschlossen werden können. Für eine weiterführende Bewertung wären weitere Untersuchungen erforderlich.

Ähnliches gilt auch hinsichtlich reproduktionstoxischer Wirkungen: Hier verursachte im Tierversuch bei männlichen Ratten die inhalative Exposition mit 75 µg/m³ (4 h/d, 60 d) Veränderungen der Hoden, Beeinträchtigungen der Spermien sowie Wirkungen auf die Plasmaspiegel von Geschlechtshormonen (Ramesh et al., 2008; Archibong et al., 2008); 28 µg/m³ (4 h/d, 10 d) führten bei trächtigen weiblichen Ratten ebenfalls zu Veränderungen der Plasmaspiegel von Geschlechtshormonen sowie zu einer verminderten Zahl lebender Feten pro Wurf am Ende der Trächtigkeit (Archibong et al., 2002). Über entsprechende Wirkungen nach PAK-Exposition von Menschen am Arbeitsplatz liegen keine validen Daten vor.

Es ist zu beachten, dass eine relevante perkutane Aufnahme von BaP und anderen PAK erfolgen kann.

Zur Überwachung der PAK-Exposition am Arbeitsplatz kann die Ausscheidung hydroxylierter PAK-Metabolite, in erster Linie 1-Hydroxypyren oder die Summe der Hydroxyphenanthrene, im Urin herangezogen werden. Dabei ist zu beachten, dass diese die Gesamtbelastung des Körpers über alle Expositionspfade und nicht nur die inhalative Aufnahme widerspiegeln.

Zur Überwachung der PAK-Exposition am Arbeitsplatz kann die Ausscheidung hydroxylierter PAK-Metabolite, in erster Linie 1-Hydroxypyren oder die Summe der Hydroxyphenanthrene, im Urin herangezogen werden. Diese spiegeln die Gesamtbelastung des Körpers über alle Expositionspfade und nicht nur die inhalative Aufnahme wider.

Bei der Interpretation von Daten zur Ausscheidung von 1-Hydroxypyren im Urin als Biomarker der Exposition muss berücksichtigt werden, dass 1-Hydroxypyren ein Metabolit des nicht-kanzerogenen Pyrens darstellt, während für eine Bewertung der PAK-Exposition in erster Linie die kanzerogenen Vertreter dieser Stoffklasse, wie z.B. BaP, von Interesse sind. Dennoch hat sich die Ausscheidung von 1-Hydroxypyren im Urin als sensitiver und spezifischer Parameter einer PAK-Exposition des Körpers durchgesetzt (Greim, 2008).

10. Literatur

- [1] Aertzlicher Sachverständigenbeirat, Sektion Berufskrankheiten, 1998, Bekanntmachung, „Lungenkrebs durch polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe bei Nachweis der Einwirkung einer kumulativen Dosis von mindestens 100 Benzo[a]pyren-Jahren“, Bekanntmachung des BMA vom 5. Februar, 1998 –IV a 4-45206-4110 in Bundesarbeitsblatt 4/1998, Seite 54-61

- [2] Archibong, A.E.; Inyang, F.; Ramesh, A.; Greenwood, M.; Nayyar, T.; Kopsombut, P.; Hood, D.B.; Nyanda, A.M., 2002 Alteration of pregnancy related hormones and fetal survival in F-344 rats exposed by inhalation to benzo(a)pyrene *Reproductive Toxicology*, 16, 2002, 801-808, zitiert nach NLM, 2009
- [3] Archibong, A.E.; Ramesh, A.; Niaz, M.S.; Brooks, C.M.; Roberson, S.I.; Lunstra, D.D., 2008 Effects of benzo(a)pyrene on intra-testicular function in F-344 rats *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 5, 2008, 32-40
- [4] Armstrong, B.G.; Gibbs, G., 2009 Exposure-response relationship between lung cancer and polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs) *Occupational and Environmental Medicine*, 66, 2009, 740-746
- [5] Armstrong B, Hutchinson E, Fletcher T, 2003 Cancer risk following exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons (PAHs): A meta-analysis. Prepared by the London School of Hygiene and Tropical Medicine for the Health and Safety Executive. Research Report 068. Online: www.hse.gov.uk/research/rrpdf/rr068.pdf
- [6] Armstrong, B.; Hutchinson, E.; Unwin, J.; Fletcher, T., 2004 Lung cancer risk after exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons: a review and meta-analysis *Environmental Health Perspectives*, 112, 2004, 970-978
- [7] ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 1995 Toxicological Profile for Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAHs), Update U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service, 1995
- [8] Band, P.R.; Le, N.D.; MacArthur, A.C.; Fang, R.; Gallagher, R.P., 2005 Identification of occupational cancer risks in British Columbia: a population-based case-control study of 1129 cases of bladder cancer *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 47, 2005, 854-858, zitiert nach Greim, 2008
- [9] Becher, H.; Ramroth, H.; Ahrens, W.; Risch, A.; Schmezer, P.; Dietz, A., 2005 Occupation, exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons and laryngeal cancer risk *International Journal of Cancer*, 116, 2005, 451-457
- [10] BGBl, 2009 Bundesgesetzblatt: Zweite Verordnung zur Änderung der Berufskrankheiten-Verordnung vom 11. Juni 2009 BGBl. Nr. 30, 2009, 1273. Zitiert aus: Datenbank Umwelt-Online (www.umwelt-online.de).
- [11] Boffetta, P.; Jourenkova, N.; Gustavson, P., 1997 Cancer risk from occupational and environmental exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons *Cancer Causes & Control*, 8, 1997, 444-472
- [12] Bosetti, C.; Boffetta, P.; La Vecchia, C., 2007 Occupational exposures to polycyclic aromatic hydrocarbons, and respiratory and urinary tract cancers: a quantitative review to 2005 *Annals of Oncology*, 18, 2007, 431-446
- [13] Burstyn, I.; Kromhout, H.; Partanen, T.; Svane, O.; Langard, S.; Ahrens, W.; Kauppinen, T.; Stucker, I.; Shaham, J.; Heederik, D.; Ferro, G.; Heikkila, P.; Hooiveld, M.; Johansen, C.; Randem, B.G.; Boffetta, P., 2005 Polycyclic aromatic hydrocarbons and fatal ischemic heart disease *Epidemiology*, 16, 2005, 744-750

- [14] Cavallo, D.; Ursini, C.L.; Bavazzano, P.; Cassinelli, C.; Frattini, A.; Perniconi, B.; Di Francesco, A.; Ciervo, A.; Rondinone, B.; Iavicoli, S., 2006 Sister chromatid exchange and oxidative DNA damage in paving workers exposed to PAHs *Annals of Occupational Hygiene*, 50, 2006, 211-218
- [15] CEPA, Californian Environmental Protection Agency, 1999 Air Toxics Hot Spots Program Risk Assessment Guidelines, Part 11, Technical Support Document for Describing Available Cancer Potency Factors: benzo[a]pyrene Office of Environmental Health Hazard Assessment (OEHHA), zitiert nach EPHC, 2003
- [16] Constantino, J.P.; Redmond, C.K.; Bearden, A., 1995 Occupationally related cancer risk among coke oven workers: 30 years of follow-up *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 37, 1995, 597-604, zitiert nach Greim, 2008
- [17] ECHA, 2009 SVHC-support-document für Coal-tar pitch, high temperature, 2. Dezember 2009,
http://echa.europa.eu/doc/candidate_list/svhc_supdoc_pitch_publication.pdf ,
basierend auf :
http://echa.europa.eu/doc/trd_substances/pitch_coal_tar_high_temp/rar/trd_rar_hh_netherlands_pitch.pdf
- [18] EU RISK ASSESSMENT – COAL TAR PITCH, HIGH TEMPERATURE CAS 65996-93-2, SUMMARY RISK ASSESSMENT REPORT, the Netherlands, 2008
- [19] EPHC, Environment Protection and Heritage Council, 2003. Air Toxics NEPM (National Environment Protection Council), Adelaide, Australien. Online: http://www.ephc.gov.au/sites/default/files/AT_Rev__PAHs_Health_Review_200305.pdf
- [20] European Commission, 2001 Polycyclic Aromatic Hydrocarbons (PAH). Position Paper (July 2001), Prepared by the Working Group On Polycyclic Aromatic Hydrocarbons, zitiert nach EPHC, 2003
- [21] Friesen, M.C.; Benke, G.; Del Monaco, A.; Dennekamp, M.; Fritschi, L.; de Klerk, N.; Hoving, J.L.; MacFarlane, E.; Sim, M.R., 2009 Relationship between cardiopulmonary mortality and cancer risk and quantitative exposure to polycyclic aromatic hydrocarbons, fluorides, and dust in two prebake aluminum smelters *Cancer Causes & Control*, 20, 2009, 905-916
- [22] Gaertner, R.R.; Theriault, G.P., 2002 Risk of bladder cancer in foundry workers: a meta-analysis *Occupational and Environmental Medicine*, 59, 2002, 655-663, zitiert nach Greim, 2008
- [23] Gibbs, G. W., 1997 Estimating residential polycyclic aromatic hydrocarbon (PAH) related lung cancer risks using occupational data *Annals of Occupational Hygiene*, 41(Suppl. 1), 1997, 49-53, zitiert nach Armstrong et al., 2003
- [24] Greim, H., 2001 *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, Loseblattsammlung, 32. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2001
- [25] Greim, H., 2008 *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten*, Loseblattsammlung, 45. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, 2008

- [26] Gupta, P.; Banerjee, D.K.; Bhargava, S.K.; et al. 1993 Prevalence of impaired lung function in rubber manufacturing factory workers exposed to benzo(a)pyrene and respirable particulate matter Indoor Environment, 2, 1993, 26-31, zitiert nach ATSDR, 1995 und HCN, 2006
- [27] HCN, Health Council of the Netherlands, 2006 BaP and PAH from coal-derived sources. Health-based calculated occupational cancer risk values of benzo[a]pyrene and unsubstituted non-heterocyclic polycyclic aromatic hydrocarbons from coal-derived sources. Publ. No. No. 2006/01OSH Dutch Expert Committee on Occupational Standards a committee of the Health Council of the Netherlands, 2006
- [28] Hashimoto, A.H.; Amanuma, K.; Hiyoshi, K.; Takano, H.; Masumura, K.; Nohmi, T.; Aoki, Y., 2005 In vivo mutagenesis induced by benzo[a]pyrene instilled into the lung of gpt delta transgenic mice Environmental and Molecular Mutagenesis, 45, 2005, 365-373
- [29] Heinrich, U.; Pott, F.; Rittinghausen, S., 1986 Comparison of chronic inhalation effects in rodents after long-term exposure to either coal oven flue gas mixed with pyrolysed pitch or diesel engine exhaust In: Ishinishi, N.; Koizumi, A.; McClellan, R.O.; Stöber, W., Carcinogenic and Mutagenic Effects of Diesel Engine Exhaust. Elsevier Science Publishers, Amsterdam, 1986, 441-457
- [30] Heinrich, U.; Pott, F.; Roller, M., 1991 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe - Tierexperimentelle Ergebnisse und epidemiologische Befunde zur Risikoabschätzung In: VDI, Verein Deutscher Ingenieure, Krebs erzeugende Stoffe in der Umwelt. - Herkunft, Messung, Risiko, Minimierung -. VDI Verlag GmbH, Düsseldorf, 1991, 71-92
- [31] Heinrich, U.; Roller, M.; Pott, F., 1994 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, 1994, 155-161
- [32] Knafla, A.; Phillipps, K.A.; Brecher, R.W.; Petrovic, S.; Richardson, M., 2006 Development of a dermal cancer slope factor for benzo[a]pyrene Regulatory Toxicology and Pharmacology, 45, 2006, 159-168
- [33] Kogevinas, M.; 't Mannetje, A.; Cordier, S.; Ranft, U.; González, C.A.; Vineis, P.; Chang-Claude, J.; Lynge, E.; Wahrendorf, J.; Tzonou, A.; Jöckel, K.H.; Serra, C.; Porru, S.; Hours, M.; Greiser, E.; Boffetta, P., 2003 Occupation and bladder cancer among men in Western Europe Cancer Causes & Control, 14, 2003, 907-914, zitiert nach Greim, 2008
- [34] LAI, Länderausschuß für Immissionsschutz, 1992 Krebsrisiko durch Luftverunreinigungen Ministerium für Umwelt, Raumordnung und Landwirtschaft des Landes Nordrhein-Westfalen, 1992
- [35] Land, C.E, 1976 Presentation at occupational safety and health administration hearings on coke oven standards, zitiert nach US EPA, 1984
- [36] Lei, Z.M., 1993 The relationship between concentration of B(a)P in blood, urine, and immune function of coking workers Zhonghua yu fang yi xue za zhi [Chinese journal of preventive medicine], 27, 1993, 212-214, zitiert nach HCN, 2006 und WHO, 1998

- [37] Marczynski, B.; Hölzer, J.; Rossbach, B.; Scherenberg, M.; Angerer, J.; Hoffmann, G.; Wilhelm, M., 2009 Assoziation zwischen DNA-Strangbrüchen und 8-Hydroxy-2'-Desoxyguanosin-Addukten in weißen Blutzellen von PAK-exponierten Arbeitern <http://www.ipa.ruhr-uni-bochum.de/image/poster/21.pdf>
- [38] Mazumdar, S.; Redmond, C.; Sollecito, W.; Sussman, N., 1975 An epidemiological study of exposure to coal-tar-pitch volatiles among coke oven workers APCA Journal, 25, 1975, 382-389, zitiert nach US EPA, 1984 und 2000
- [39] Mirabelli, D., 2009 An improved estimate of the quantitative relationship between polycyclic hydrocarbons and lung cancer Occupational and Environmental Medicine, 66, 2009, 716-717
- [40] Morr, H.; Seeger, W., 1998 Tumoren der Bronchien und der Lunge. In: Classen M, Diehl V, Kocjsiek K (Hrsg.): Innere Medizin. Verlag Urban & Schwarzenberg. München, Wien, Baltimore, 4. Auflage, 1998. ISBN 3-541-11674-9
- [41] NLM, U.S. National Library of Medicine, 2009 PubMed online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=pubmed> , 2009
- [42] Pannett, B.; Coggon, D.; Acheson, E.D., 1985 A job-exposure matrix for use in population based studies in England and Wales British Journal of Industrial Medicine, 42, 1985, 777-783, zitiert nach Greim, 2008
- [43] Ramesh, A.; Inyang, F.; Lunstra, D.D.; Niaz, M.S.; Kopsombut, P.; Jones, K.M.; Hood, D.B.; Hills, E.R.; Archibong, A.E., 2008 Alteration of fertility endpoints in adult male F-344 rats by subchronic exposure to inhaled benzo(a)pyrene Experimental and Toxicologic Pathology, 60, 2008, 269-280
- [44] Roller, M.; Akkan, Z.; Hassauer, M.; Kalberlah, F., 2006 Risikoextrapolation vom Versuchstier auf den Menschen bei Kanzerogenen. Fb 1078 Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin/Dresden Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 2006
- [45] Schneider, K.; Schuhmacher, U.S.; Oltmanns, J.; Kalberlah, F.; Roller, M., 2000 PAK (Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe) In: Eikmann, T.; Heinrich, U.; Heinzow, B.; Konietzka, R., Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbares Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer D 815. 2. Erg.-Lfg. 4/00, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2000
- [46] Schneider, K.; Schuhmacher-Wolz, U.; Oltmanns, J.; Hassauer, M., 2002 Pyrolyseprodukte, BAP, PAK In: Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf). UBA-Berichte 3/02 Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2002, 72-86
- [47] Schulte, A.; Ernst, H.; Peters, L.; Heinrich, U., 1994 Induction of squamous cell carcinomas in the mouse lung after long-term inhalation of polycyclic aromatic hydrocarbon-rich exhausts Experimental and Toxicologic Pathology, 45, 1994, 415-421, zitiert nach HCN, 2006
- [48] Srám, R.J.; Beskid, O.; Rossnerova, A.; Rossner, P.; Lnenickova, Z.; Milcova, A.; Solansky, I.; Binkova, B., 2007 Environmental exposure to carcinogenic polycyclic aromatic hydrocarbons - the interpretation of cytogenetic analysis by FISH Toxicology Letters, 172, 2007, 12-20

- [49] Statistisches Bundesamt, 2009 Gesundheitsberichterstattung des Bundes. <http://www.gbe-bund.de/> Recherche April 2009
- [50] Szczeklik, A.; Szczeklik, J.; Galuszka, Z.; Musial, J.; Kolarzyk, E.; Targosz, D., 1994 Humoral immunosuppression in men exposed to polycyclic aromatic hydrocarbons and related carcinogens in polluted environments *Environmental Health Perspectives*, 102, 1994, 730, zitiert nach HCN, 2006
- [51] Thyssen, J.; Althoff, J.; Kimmerle, G.; Mohr, U., 1980 Inhalation studies with benzo(a)pyrene VDI-Berichte, 358, 1980, 329-333
- [52] Thyssen, J.; Althoff, J.; Kimmerle, G.; Mohr, U., 1981 Inhalation studies with benzo(a)pyrene in Syrian golden hamsters *Journal of the National Cancer Institute*, 66, 1981, 575-577
- [53] US EPA, Environmental Protection Agency, 1984 Carcinogen Assessment of Coke Oven Emissions. Final Report. EPA- 600/6-82-003F U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1984
- [54] Wang, Y.; Duan, H.; Dai, Y.; Bin, P.; Cheng, J.; Pan, Z.; Huang, C.; Leng, S.; Chen, W.; Zheng, Y., 2009 Uridine diphosphoglucuronosyltransferase 1A7 gene polymorphism and susceptibility to chromosomal damage among polycyclic aromatic hydrocarbons exposed workers *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, 51, 2009, 682-689
- [55] WHO, World Health Organization, 1987 Air Quality Guidelines for Europe WHO Regional Publications, European Series, No. 23, Copenhagen, 1987
- [56] WHO, World Health Organization, 1998 Environmental Health Criteria 202, Selected Non-heterocyclic Polycyclic Aromatic Hydrocarbons IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 1998
- [57] WHO, World Health Organization, 2000 Air Quality Guidelines for Europe. Chapter 5.9 WHO Regional Publications, European Series, No. 91, 2nd ed., Copenhagen, 2000

Anlage: Detailberechnungen und Detailtabellen

Benchmark-Berechnungen mit US-EPA-Programm BMDS 2.0

Inhalationsstudie mit Ratten (Heinrich et al., 1994)

a) Berechnung mit kumulativen Dosen

```

=====
Multistage Model. (Version: 3.0; Date: 05/16/2008)
Input Data File: C:\USEPA\BMDS2\Temp\tmp223.(d)
Gnuplot Plotting File: C:\USEPA\BMDS2\Temp\tmp223.plt
                        Tue Apr 21 15:04:38 2009
=====
BMDS Model Run
~~~~~

The form of the probability function is:
P[response] = background + (1-background)*[1-EXP(
                -beta1*dose^1-beta2*dose^2)]
The parameter betas are restricted to be positive
Dependent variable = Anzahl_Tumoren
Independent variable = DOSE

Total number of observations = 5
Total number of records with missing values = 0
Total number of parameters in model = 3
Total number of specified parameters = 0
Degree of polynomial = 2

Maximum number of iterations = 250
Relative Function Convergence has been set to: 1e-008
Parameter Convergence has been set to: 1e-008

                Default Initial Parameter Values
                Background =                0
                Beta(1) =                  0
                Beta(2) = 3.60145e-005

Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates
( *** The model parameter(s) -Background -Beta(1)
      have been estimated at a boundary point, or have been specified by
the user,
      and do not appear in the correlation matrix )

                Beta(2)
Beta(2)         1

```

Parameter Estimates					
Interval	Variable	Estimate	Std. Err.	95.0% Wald Lower Conf. Limit	95.0% Wald Upper Confidence Limit
	Background	0	*	*	*
	Beta(1)	0	*	*	*
	Beta(2)	2.28296e-005	*	*	*

* - Indicates that this value is not calculated.

Analysis of Deviance Table					
Model	Log(likelihood)	# Param's	Deviance	Test d.f.	P-value
Full model	-115.553	5			
Fitted model	-120.75	1	10.394	4	0.03429
Reduced model	-232.456	1	233.806	4	<.0001
AIC:	243.499				

Goodness of Fit					
Dose	Est._Prob.	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0.0000	0.0000	0.000	0.000	72	0.000
71.0000	0.1087	7.827	3.000	72	-1.828
142.0000	0.3689	26.563	24.000	72	-0.626
158.0000	0.4344	31.279	28.000	72	-0.780
321.0000	0.9049	65.150	70.000	72	1.948

Chi² = 8.13 d.f. = 4 P-value = 0.0868

Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.1

Risk Type = Extra risk

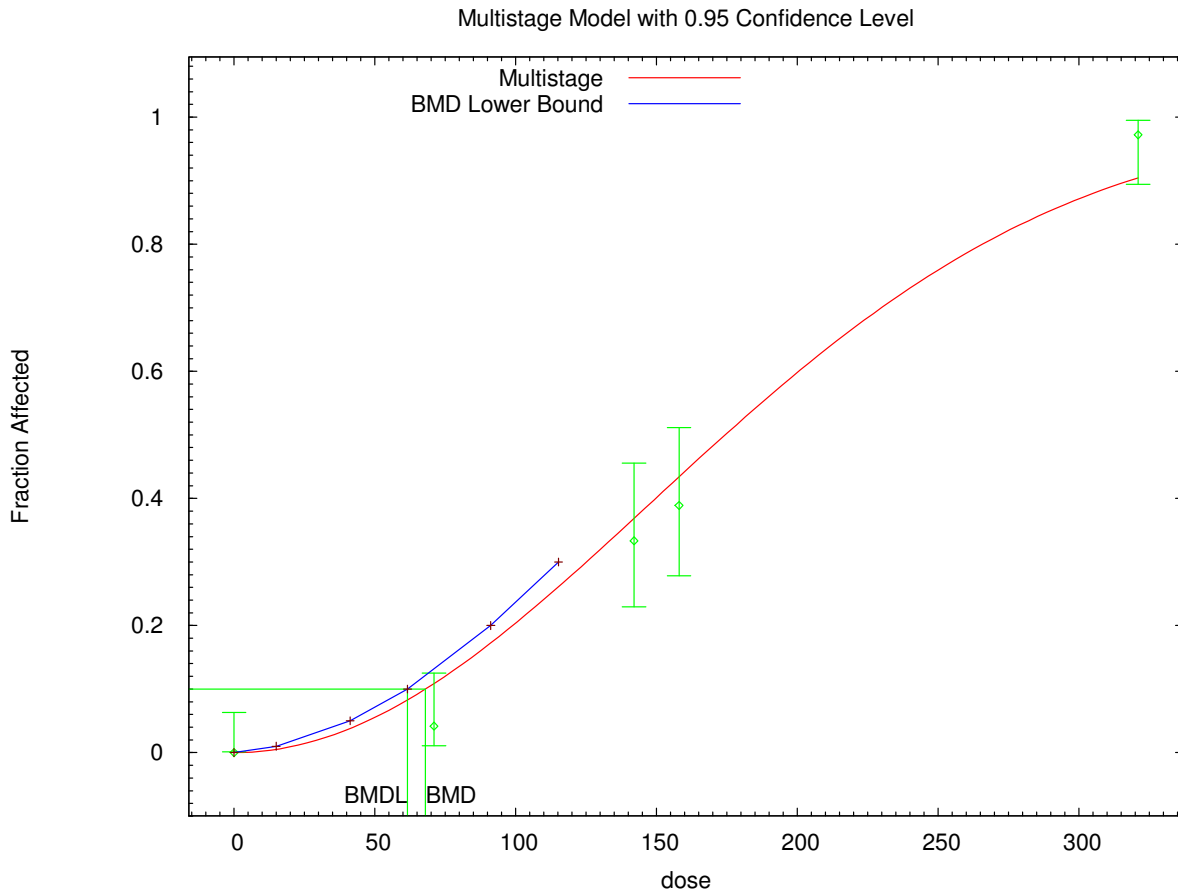
Confidence level = 0.95

BMD = 67.9344

BMDL = 61.6071

BMDU = 73.8958

Taken together, (61.6071, 73.8958) is a 90 % two-sided confidence interval for the BMD



Inhalationsstudie mit Ratten (Heinrich et al., 1994)
b) Berechnung mit durchschnittlichen Konzentrationen

```

=====
Multistage Model. (Version: 3.0; Date: 05/16/2008)
Input Data File: C:\USEPA\BMDS2\Temp\tmp222.(d)
Gnuplot Plotting File: C:\USEPA\BMDS2\Temp\tmp222.plt
                                Tue Apr 21 15:01:41 2009
=====
BMDS Model Run
~~~~~
The form of the probability function is:
P[response] = background + (1-background)*[1-EXP(
                -beta1*dose^1-beta2*dose^2)]
The parameter betas are restricted to be positive
Dependent variable = Anzahl_Tumoren
Independent variable = DOSE

Total number of observations = 5
Total number of records with missing values = 0
Total number of parameters in model = 3
Total number of specified parameters = 0
Degree of polynomial = 2

Maximum number of iterations = 250
Relative Function Convergence has been set to: 1e-008
Parameter Convergence has been set to: 1e-008

Default Initial Parameter Values
Background = 0
Beta(1) = 0
Beta(2) = 0.00393144

Asymptotic Correlation Matrix of Parameter Estimates
( *** The model parameter(s) -Background -Beta(1)
      have been estimated at a boundary point, or have been specified by
the user,
      and do not appear in the correlation matrix )
Beta(2)
Beta(2) 1

Parameter Estimates
Interval
Variable Estimate Std. Err. 95.0% Wald Confidence
Conf. Limit Lower Conf. Limit Upper
Background 0 * * *
Beta(1) 0 * * *
Beta(2) 0.00250904 * * *
* - Indicates that this value is not calculated.

```


Analysis of Deviance Table

Model	Log(likelihood)	# Param's	Deviance	Test d.f.	P-value
Full model	-115.553	5			
Fitted model	-120.621	1	10.1359	4	0.0382
Reduced model	-232.456	1	233.806	4	<.0001
AIC:	243.241				

Goodness of Fit

Dose	Est._Prob.	Expected	Observed	Size	Scaled Residual
0.0000	0.0000	0.000	0.000	72	0.000
6.7000	0.1065	7.669	3.000	72	-1.784
13.3000	0.3584	25.806	24.000	72	-0.444
15.3000	0.4442	31.982	28.000	72	-0.945
30.7000	0.9060	65.234	70.000	72	1.925

Chi² = 7.98 d.f. = 4 P-value = 0.0924

Benchmark Dose Computation

Specified effect = 0.1
Risk Type = Extra risk

Confidence level = 0.95
BMD = 6.48015
BMDL = 5.86948
BMDU = 7.0494

Taken together, (5.86948, 7.0494) is a 90 % two-sided confidence interval for the BMD