

■ Einleitung

Gesundheitsbasierte Referenzwerte (Arbeitsplatzwerte, ADI/TDI, etc.) werden nach derzeit verwendeten Verfahren ausgehend von einem NOAEL - der häufig von tierexperimentellen Daten stammt - mittels Division durch verschiedene Extrapolationsfaktoren erhalten. Die Extrapolationsfaktoren sollen dabei fehlendes Wissen (z.B. Zeitextrapolation: wie wäre der NOAEL, wenn eine chronische Studie vorliegen würde?) plausibel überbrücken. NOAEL ebenso wie Extrapolationsfaktoren sind Punktwerte, und auch der erhaltene Referenzwert ist eine einzelne Zahl („deterministisches Verfahren“). Unsicherheit und Variabilität der Eingangsgrößen und der Bewertung bleiben weitgehend unberücksichtigt.

Im Gegensatz zur deterministischen Vorgehensweise können probabilistische Verfahren Unsicherheit und Variabilität der Eingangsgrößen und der Bewertung beschreiben. Statt mit Punktwerten arbeiten sie mit Verteilungen der betrachteten Variablen.

$$RW_p = \frac{BMD_0}{EF_1 \cdot EF_2 \cdot EF_3 \dots} \quad (\text{Gleichung 1})$$

mit
RW_p = resultierende Verteilung des Referenzwerts zum Effektniveau p
BMD₀ = Verteilung der Benchmarkdosis zum Effektniveau p
EF_i = Verteilungsfunktionen zu den Extrapolationsfaktoren

Probabilistische Verfahren sind in der Expositionsabschätzung inzwischen wertvolle Instrumente, in der Wirkungsabschätzung („hazard characterization“) sind sie noch nicht etabliert.

Es wurde ein probabilistisches Modell zur Wirkungsabschätzung am Arbeitsplatz entwickelt und an fünf Modellsubstanzen erprobt. Das Ergebnis der probabilistischen Modellierung wurde mit dem Ergebnis der (deterministischen) EU-Altstoffbewertung verglichen.

■ Methoden

1. Benchmarkdosis (BMD)

Ermittlung der Benchmarkdosis (BMD) mit der BMD-Software der US EPA (<http://www.epa.gov/ncea/>) anhand der Dosis-Wirkungsdaten zu den einzelnen Stoffen.

Aus BMD und BMDL (unteres 95%-Vertrauensintervall zur BMD) ließ sich für jede BMD eine Verteilung der Unsicherheit bestimmen (hierbei wird angenommen, dass diese lognormal verteilt ist).

2. Verteilungen der Extrapolationsfaktoren

Verwendung empirischer Datensätze zu einzelnen Extrapolationsschritten (z.B. Zeitextrapolation: Vergleich der Effektdosen bei subakuter und chronischer Exposition): durch statistische Anpassungen an diese empirischen Daten wurden Verteilungen zu den Extrapolationsfaktoren ermittelt.

3. Verknüpfung der Verteilungen

Die Verknüpfung erfolgte nach Gleichung 1 durch Monte-Carlo-Verfahren (durchgeführt mit dem Programm @risk, Pallisade Corporation, Newfield, USA).

■ Ergebnisse

Ergebnis der probabilistischen Modellierung ist eine Zielverteilung (Abbildung 1), die den erwarteten Referenzwert und die mit ihm verbundene Unsicherheit charakterisiert.

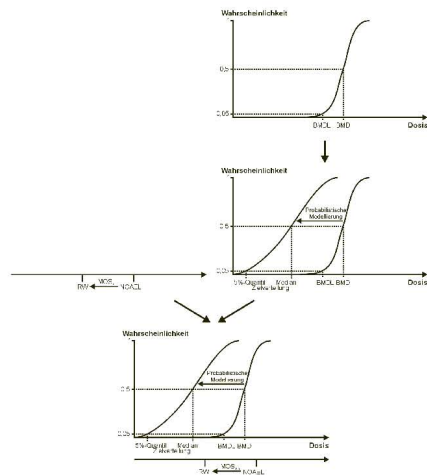


Abbildung 1: Schematische Darstellung der Ableitung der Zielverteilung

Aus der BMD (rechts oben) wird durch Verknüpfung mit den Verteilungen zu den jeweiligen Extrapolationsschritten die Zielverteilung (mitte rechts und unten) gebildet. Zum Vergleich wird die deterministische Bewertung (mitte links: NOAEL dividiert durch minimalen Margin of Safety (MOS) ergibt Referenzwert am Arbeitsplatz) ebenfalls dargestellt.

Verteilungen zu Extrapolationsfaktoren

Tabelle 1 gibt die Kenngrößen der anhand empirischer Daten geschätzten Verteilungen für verschiedene Extrapolationsschritte an. Alle Verteilungen sind lognormal und durch μ (Mittelwert) und σ (Standardabweichung) eindeutig bestimmt.

Tabelle 1: Datengrundlage und geschätzte Verteilungen zu den Extrapolationsschritten

Datengrundlage	geschätzte lognormal-Verteilung		
	Erwartungswert μ	Streuungsparameter σ	Median/95%-Quantil
Zeitextrapolation subakut-chronisch			
Auswertung von NTP-Studien mit subakuter und chronischer Exposition: KALBERLAH und SCHNEIDER, 1998	1,4217	0,7092	4,14 / 13,3
Zeitextrapolation subchronisch-chronisch			
Auswertung von NTP-Studien mit subchron. und chronischer Exposition: KALBERLAH und SCHNEIDER, 1998	1,4790	0,5981	4,39 / 11,7
Interspeziesextrapolation			
Auswertung zur Toxizität von Zytostatika bei 6 verschiedenen Spezies: SCHNEIDER et al., 2002	speziespezif. Faktor 7 für Mensch/Mensch, 4 für Ratte/Mensch, bei oraler Exposition	Scalingfaktor (Punktschätzer)	
	-0,0342	1,1748	0,97 / 6,67
Intraspeziesextrapolation			
Datenbasis zur intraindividuellen Variabilität des Menschen bezüglich verschiedener Wirkungsendpunkte: HATTIS et al., 1999 (verschiedene bevölkerungsbezogene Schutzniveaus)	Intra90: +Shift 1 0,8377 Intra95: +Shift 1 1,3407 Intra99: +Shift 1 2,1926	1,2736 1,4685 1,8647	3,31 / 19,78 4,82 / 43,78 9,96 / 193,44

Die Interspeziesextrapolation wird in 2 Schritten durchgeführt: 1. Anwendung eines deterministischen Scalingfaktors (Scaling nach kalorischen Grundumsatz). 2. Verteilung zur Berücksichtigung der Variabilität zwischen Spezies. Für die Intraspeziesvariabilität wurden Verteilungen für 3 unterschiedliche Schutzniveaus gebildet: Berücksichtigung von 90%, 95% oder 99% der gesunden erwachsenen Bevölkerung.

Alle Verteilungen stellen die Variabilität des jeweiligen Extrapolationsfaktors über die ausgewerteten Substanzen dar.

Zielverteilungen der Beispielsubstanzen

Abbildung 2 gibt beispielhaft die Zielverteilung (ZV) für 2,4,4-Trimethylpentaen wieder.

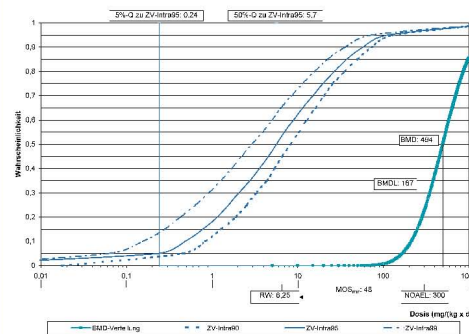


Abbildung 2: Verteilung zur BMD und Zielverteilungen zu 2,4,4-Trimethylpentaen bei verschiedenen bevölkerungsbezogenen Schutzniveaus sowie Vergleich mit der deterministischen Bewertung.

Tabelle 2 gibt die Ergebnisse für alle 5 Beispielsubstanzen wieder und vergleicht die Mediane der Zielverteilungen mit dem deterministischen Referenzwert der EU-Bewertung.

Tabelle 2: Numerische Gegenüberstellung der deterministischen Referenzwerte mit den Ergebnissen des probabilistischen Grundmodells (anhand der Zielverteilungen ZV-Intra95)

Stoff	Deterministischer RW	Median ZV-Intra95	Quantil der ZV-Intra95 bei RW
2,4,4-Trimethylpentaen (Lebergewichtveränderung)	6,25 mg/(kg · d)	5,7 mg/(kg · d)	52%
Anilin (Hämatotoxizität)	0,07 mg/(kg · d)	0,055 mg/(kg · d)	59%
3,4-Dichloranilin (Nierentoxizität)	1 mg/m ³	2,5 mg/m ³	30%
3,4-Dichloranilin (Hämolyse)	1 mg/m ³	0,93 mg/m ³	51%
Vinylacetat (Respirationstoxizität)	25,7 mg/m ³	17,4 mg/m ³	64%
Diäthylphthalat (Fetotoxizität)	0,85 mg/(kg · d)	0,73 mg/(kg · d)	47%
Diäthylphthalat (Respirationstoxizität)	0,044 mg/m ³	0,055 mg/m ³	45%

Bei allen Stoffen zeigt sich, dass der Median der Zielverteilung dicht beim deterministischen Referenzwert liegt (bei Verwendung der Intraspeziesverteilung zum 95%-Quantil der Exponierten), d.h. mit etwa 50%iger Wahrscheinlichkeit das angestrebte Schutzniveau tatsächlich erreicht wurde.

Zu den Beispielsubstanzen wurden zudem Modelle unter Verwendung stoffspezifischer Daten etabliert (hier nicht im Detail gezeigt). Beispielsweise wurde bei Anilin die Verteilungsfunktion für Intraspeziesextrapolation durch eine spezifische Verteilung ersetzt, die den Einfluss des Polymorphismus in der N-Acetyltransferase auf die innere Belastung gegenüber Anilin berücksichtigt. Das probabilistische Modell zeigte sich flexibel gegenüber der Aufnahme stoffspezifischer Daten.

■ Diskussion

Das probabilistische Modell zur Wirkungsabschätzung erfordert Festlegungen bezüglich

- dem Effektniveau, das der Benchmarkdosis zugeordnet wird
- dem Schutzniveau bezüglich der exponierten Bevölkerung (90%, 95%, 99% oder ein anderes Niveau).

Die Zielverteilung gibt dann an, bei welcher Dosis mit welcher Wahrscheinlichkeit (Unsicherheit) mit dem Auftreten von Effekten (wie durch die BMD festgelegt) beim sensitivsten Anteil der Bevölkerung (10%, 5%, 1%) zu rechnen ist.

Diese Festlegungen sind in der regulatorischen Praxis nicht einfach. Sie ermöglichen jedoch überhaupt erst eine Aussage zum erreichten Schutzniveau. Außerdem gibt die Zielverteilung auch eine Aussage über die Unsicherheit der Abschätzung. Eine flache Zielverteilung (große Spanne zwischen kleinen und großen Quantilen) weist auf große Unsicherheiten hin, ein steiler Verlauf auf kleine Unsicherheiten. Durch eine Sensitivitätsanalyse lassen sich zudem die Eingangsvariablen mit dem größten Einfluss auf die Unsicherheit der Zielverteilung angeben. Gegenüber der deterministischen Bewertung stellt das probabilistische Verfahren damit in wesentlichen Punkten eine Verbesserung dar.

Nach Aufstellung der Verteilungen für die Extrapolationsfaktoren ist die stoffspezifische Modellierung mit einem kommerziellen Programm wie @risk einfach und ohne tiefere Erfahrung in der Wahrscheinlichkeitsrechnung durchführbar.

■ Literatur

- Hattis, D.; Banati, P.; Goble, R.; Burmaster, D.E.: Human interindividual variability in parameters related to health risks. Risk Anal. 19 (1999), 4, 711-726
- Kalberlah, F.; Schneider, K.: Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, Fb 796, Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1998
- Schneider, K., Hassauer, M., Oltmanns, J.: F+E-Vorhaben 201 65 202: Überprüfung der maßgebenden Übertragung (Scaling) von Schadstoffdosen aus Tierversuchen auf den Menschen (Interspeziesextrapolation). Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG), Freiburg, im Auftrag des Umweltbundesamtes, Berlin, November 2002, <http://www.apug.de/risiken/forschungsprojekte/scaling.htm>

■ Danksagung

Das Forschungsprojekt F1824-1826 wurde von der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA) in Dortmund beantragt und fachlich begleitet. Der Endbericht zum Vorhaben wurde in der Schriftenreihe Forschung unter der Nummer 1012 veröffentlicht und ist unter <http://www.baua.de/fors/fb04/fb1012.htm> einsehbar.