

**ACUTEX**  
Acute Exposure

**PROJECT**



**ACUTEX**

**Leitfaden für die Ableitung von Leitwerten  
für die akute Exposition (AETL-Werten)  
(Kurzfassung)**

**Januar 2006**

## Glossar

AETLs: Acute Exposure Threshold Levels (Leitwerte für die akute Exposition)

AF: Assessment Factor (Sicherheitsfaktor)

LDSA: Level of Distinct Sensory Awareness (Luftkonzentration mit deutlicher sensorischer Wahrnehmung)

LOAEL: Low Observed Adverse Effect Level (niedrigster Wert mit beobachteter nachteiliger Wirkung)

NOAEL: No Observed Adverse Effect Level (höchster Wert ohne beobachtbare nachteilige Wirkung)

POD: Point of Departure (Ausgangspunkt)

TGD: Technical Guidance Document (Technischer Leitfaden)

TSD: Technical Support Document (Technisches Stoffdokument)

### Tabellen zu Endpunkten beim Menschen (Legende):

LB: Lebensbedrohend

I: Irreversibel

FLU: Beeinträchtigung der Möglichkeit zu fliehen oder eine Entscheidung zu treffen

R: Reversibel

W: Wahrnehmung

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>EINLEITUNG .....</b>	<b>4</b>
<b>2</b>	<b>DEFINITION DER SCHWELLENWERTE.....</b>	<b>4</b>
<b>3</b>	<b>GRUNDSÄTZLICHE ANNAHMEN FÜR DIE ABLEITUNG.....</b>	<b>5</b>
3.1	DIE ZIELGRUPPE.....	5
3.2	DAUER, ZEITABSCHNITTE.....	7
3.3	EXPOSITIONSMUSTER UND -PFADE.....	7
<b>4</b>	<b>VERFAHREN BEI DER ABLEITUNG VON AETLS .....</b>	<b>8</b>
4.1	SAMMLUNG VON DATEN, BEWERTUNG UND AUSWAHL DER DOKUMENTATION.....	8
4.1.1	<i>Beschreibung von Human- und Tierdaten .....</i>	<i>8</i>
4.1.2	<i>Auswahl der „Schlüsselstudie“.....</i>	<i>11</i>
4.1.3	<i>Auswahl der kritischen Endpunkte für die Gesundheit des Menschen.....</i>	<i>14</i>
4.1.3.1	Wirkungen auf das Nervensystem.....	14
4.1.3.2	Wirkungen auf die oberen und unteren Atemwege und auf die Lunge.....	16
4.1.3.3	Wirkungen auf die Augen.....	20
4.1.3.4	Auswirkungen auf die Haut.....	21
4.1.3.5	Wirkungen auf das Herz.....	22
4.1.3.6	Wirkungen auf die Leber.....	23
4.1.3.7	Wirkungen auf die Nieren.....	23
4.1.3.8	Wirkungen auf die Muskulatur.....	24
4.1.3.9	Wirkungen auf das Blut.....	25
4.1.3.10	Reproduktionstoxizität / Wirkungen auf die Entwicklung und Fertilität.....	27
4.1.3.11	Karzinogene / mutagene Wirkungen.....	30
4.2	MODELLIERUNG DER DOSIS- WIRKUNGSBEZIEHUNG.....	33
4.3	ABLEITUNG VON AETLS .....	37
4.3.1	<i>Allgemeine Erwägungen.....</i>	<i>37</i>
4.3.2	<i>Kritische Wirkungen und Dosis- Wirkungsbeziehung .....</i>	<i>38</i>
4.3.2.1	Schwellenwert der Stufe 1.....	39
4.3.2.2	Schwellenwert der Stufe 2.....	40
4.3.2.3	Schwellenwert der Stufe 3b .....	42
4.3.2.4	Schwellenwert der Stufe 3a.....	43
4.3.2.5	Stufe der deutlichen sensorischen Wahrnehmung.....	44
4.3.3	<i>Verwendung von adjustierenden Faktoren.....</i>	<i>46</i>
4.3.3.1	Allgemeine Bemerkungen zu adjustierenden Faktoren .....	46
4.3.3.2	Variabilität im Menschen.....	47
4.3.4	<i>Flussdiagramm der Entwicklung der AETLS .....</i>	<i>49</i>

## 1 EINLEITUNG

In diesem technischen Leitfaden (TGD) ist eine Methodik dargelegt, welche von allen Organisationen oder Gruppen von Organisationen genutzt werden kann, um Störfallsleitwerte für bestimmte Stoffe festzulegen. Dabei wird davon ausgegangen, dass das Vorgehen, wie AETL-Werte (Acute Exposure Threshold Levels) verbindlich festgelegt werden, entsprechend den Anforderungen und Bedürfnissen der Organisation oder Organisationen, für welche die Arbeit geleistet wird, unterschiedlich sein kann. Es wird jedoch empfohlen, dabei zumindest die folgenden Rahmenbedingungen einzuhalten:

- die AETLs sollten durch eine Gruppe von Experten erarbeitet werden, welche über hohe Kompetenz in Toxikologie verfügen.
- die durch die Gruppe von Experten erstellten Werte sollten einem Peer-Review (Bewertung durch unabhängige Gutachter) unterzogen werden.

Über diese Empfehlungen hinaus sollte der Prozess so strukturiert und organisiert sein, dass der Methodik angemessen Rechnung getragen und eine hohe Qualität der Ergebnisse gewährleistet wird.

Diese Kurzversion wurde erstellt, um der Gruppe der Experten das Ausarbeiten von AETLs zu erleichtern. Für detaillierte Angaben und Diskussion kann der ausführliche Leitfaden herangezogen werden (ACUTEX-Website: [www.acutex.info](http://www.acutex.info)).

Für die Auswahl der Substanzen, für die AETLs erarbeitet werden sollen, wurde ein Schema zur Prioritätensetzung entwickelt. Dieses ist dazu gedacht, diejenigen Stoffe zu ermitteln, von denen das höchste Risiko für die Allgemeinbevölkerung bei einer Stofffreisetzung anlässlich eines Störfalls ausgeht. Das Schema setzt den Schwerpunkt auf solche Stoffe, die in Anlagen vorhanden sind, welche unter die Seveso-II-Richtlinie fallen.

Die Kriterien für Auswahl und Rangfolge der Substanzen sind im ausführlichen technischen Leitfaden spezifiziert.

## 2 Definition der Schwellenwerte

Für die verschiedenen Schweregrade der Toxizität wurden folgende Definitionen erarbeitet:

Der Schwellenwert der Stufe 3 (AETL-3) wird in zwei Stufen unterteilt, von denen die erste durch den Endpunkt Tod (für die Flächennutzungsplanung) und die andere durch den Schweregrad lebensbedrohlicher Zustände (für die Notfallplanung) bestimmt ist.

- AETL-3a ist definiert als die Konzentration in der Luft, für welche vorausgesagt wird, dass nach definierten Expositionszeiten ein bestimmter Teil der Allgemeinbevölkerung (z. B. 1, 5 und 50 %) sterben wird.
- AETL-3b ist definiert als die Konzentration in der Luft, für welche vorausgesagt wird, dass ihr die Allgemeinbevölkerung bis zu einer bestimmten Expositionszeit ausgesetzt sein kann, ohne dass lebensbedrohliche Wirkungen auf die Gesundheit oder der Tod eintreten würden.

Der Schwellenwert der Stufe 2 (AETL-2) ist die Expositionshöhe, bei welcher keine irreversiblen Gesundheitsschädigungen und keine Beeinträchtigung zur Flucht auftreten. Bei jedem Wert ist anzugeben, ob er auf irreversiblen Wirkungen auf die Gesundheit oder der Beeinträchtigung der Fähigkeit zur Flucht basiert.

- AETL-2 ist definiert als die maximale Konzentration in der Luft, der die Allgemeinbevölkerung bis zu einer bestimmten Expositionszeit ausgesetzt sein kann, ohne dass irreversible oder andere schwere nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit einschließlich von Symptomen, die eine Flucht beeinträchtigen, eintreten würden.

Der Schwellenwert der Stufe 1 (AETL-2) ist die Expositionshöhe, bei welcher noch keine stärkeren als leichte und reversible nachteiligen Wirkungen auf die Gesundheit (z. B. merkliches Unwohlsein, Reizungen, oder bestimmte asymptomatische, nicht-sensorische Wirkungen) auftreten.

- AETL-1: Die maximale Konzentration in der Luft, der die Allgemeinbevölkerung bis zu einer bestimmten Expositionszeit ausgesetzt sein kann, ohne dass mehr als leichte und reversible nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit eintreten würden.

Der Schwellenwert der sensorischen Wahrnehmung (Sensory Awareness) ist durch eine Expositionshöhe definiert, bei welcher noch keine Wahrnehmung von Gerüchen und anderen sensorischen Reizen auftritt, welche zu Beschwerden, Besorgnis oder sogar Panik in der Bevölkerung führen können.

Der Schwellenwert der deutlichen sensorischen Wahrnehmung (Level of Distinct Sensory Awareness – LDSA, Luftkonzentration mit deutlicher sensorischer Wahrnehmung) ist definiert als die luftgetragene Konzentration, bei der ein Teil der Allgemeinbevölkerung sensorische Reize (z. B. Gerüche) wahrnehmen kann, welche zu Beschwerden, zu Besorgnis oder sogar Panik in der Bevölkerung führen können.

### **3 Grundsätzliche Annahmen für die Ableitung**

#### **3.1 Die Zielgruppe**

Die AETL-Werte stellen Schwellenwerte dar, die auf den Schutz der Bevölkerung dienen sollen. Aus Sicht der Risikobewertung ist diese Bevölkerung eine sehr heterogene Gruppe von Menschen unterschiedlichen Alters - von Ungeborenen bis zu Betagten-, beide Geschlechter, schwangere Frauen, Personen mit Vorerkrankungen, Menschen mit schlechtem Ernährungsstatus, Übergewicht oder vorangegangenen Chemikalienexpositionen, und Menschen, die Arzneimittel einnehmen oder Genussmittel wie Alkohol und Zigaretten konsumieren.

Das zu berücksichtigende Szenario ist eine Exposition gegenüber chemischen Stoffen in der Luft über eine maximale Zeitdauer von einigen Stunden. Unter diesen Expositionsbedingungen können bestimmte Untergruppen in der Bevölkerung stärker ausgeprägte Wirkungen aufweisen als gesunde Erwachsene im mittleren Lebensalter (die sogenannte Normalbevölkerung). Die stärker ausgeprägte Wirkung kann bei identischer Höhe der externen Exposition durch einen oder mehrere der folgenden Faktoren bedingt sein:

- höhere Atemfrequenz, welche zu einer höheren inhalativen Aufnahme pro Kilogramm Körpergewicht und zu höheren inneren Konzentrationen führt, unabhängig vom betreffenden chemischen Stoff oder dem Wirkmechanismus
- höhere Konzentration der Muttersubstanz bzw. des toxischen Metaboliten durch langsamere Eliminierung der Muttersubstanz über die Leber oder schnelleren Stoffwechsel der Muttersubstanz bzw. langsamere Elimination über die Nieren im Fall von toxischen Metaboliten, was zu höheren inneren Konzentrationen

der die Toxizität auslösenden Metabolite führt (Unterschiede in der Toxikokinetik). Dies führt zu einer höheren Empfindlichkeit.

- höhere Empfindlichkeit des Gewebes mit einer Verschiebung der Konzentrations-Wirkungsbeziehung, wobei die gleiche innere Exposition zu einer stärkeren Reaktion führt (Unterschiede in der Toxikodynamik). Dies führt zu einer erhöhten Empfindlichkeit, abhängig vom Wirkmechanismus des betreffenden chemischen Stoffes.

Nach der Identifizierung von gegenüber der in der Bevölkerung stehenden Chemikalie besonders empfindlichen Gruppen in der Bevölkerung soll in einem zweiten Schritt versucht werden, das erhöhte Risiko der empfindlichen Untergruppen der Bevölkerung zu quantifizieren. Dies erfolgt durch Ableitung eines Intraspeziesfaktors für die betreffende Untergruppe, der zusätzlich zu dem Intraspeziesfaktor angewandt wird, welcher die "normale" Variabilität in gesunden (männlichen) Erwachsenen mittleren Alters berücksichtigt (z. B. ergibt sich durch Multiplikation aus dem "normalen" Intraspeziesfaktor 3 und einem zusätzlichen Intraspeziesfaktor 2 für die Untergruppen ein Gesamtfaktor von 6, der dazu dient, auch die Angehörigen der Untergruppe zu schützen).

Die Ableitung des für deren Schutz erforderlichen zusätzlichen Intraspeziesfaktors ist eine wissenschaftliche Herausforderung, da hierfür oft die erforderlichen Daten fehlen, insbesondere für die Quantifizierung der Unterschiede. Auch die Häufigkeit des Auftretens der Subgruppen in der Bevölkerung ist oft nicht genau bekannt. In vielen Fällen waren daher lediglich grobe Schätzungen möglich.

In jedem Technischen Stoffdokument (TSD) müssen die besonders empfindlichen Untergruppen der Bevölkerung definiert werden und es muss angegeben werden, in welchem Maße sie durch den abgeleiteten AETL-Wert geschützt sind. Diese Informationen sind für die Notfall- und Flächennutzungsplanung erforderlich. Eine Differenzierung zwischen empfindlichen und überempfindlichen Untergruppen, wie sie teilweise in anderen Konzepten der Risikobewertung angewendet wird, findet für die Ableitung von AETLs keine Anwendung.

Für die Ableitung von AETL-Werten ist Inhalation der hauptsächliche Expositionspfad. Deshalb sind lokale Wirkungen an den Schleimhäuten der Atemwege sowie die innere Exposition, die für systemische Wirkungen relevant ist, in großem Maße von der Atemfrequenz abhängig. Unter normalen Bedingungen entspricht die Atemfrequenz dem Stoffwechselbedarf des Organismus. Bei körperlicher Aktivität kann die Atemfrequenz um ein Mehrfaches erhöht sein. Im Vergleich zu Ruhebedingungen kann dies zu einer stark erhöhten inneren Belastung mit systemisch wirkenden chemischen Stoffen führen, besonders bei kurzzeitigen Expositionen (Bedingungen des steady state nicht erreicht), und bei chemischen Stoffen mit hohem Verteilungskoeffizienten (hohe Speicherkapazität des Körpers für den chemischen Stoff). Diese Modellüberlegung ist durch Modellberechnungen und experimentelle Messungen für VOCs (volatile organic compounds) als richtig nachgewiesen. Die Atemfrequenz ist wohl verglichen mit anderen Einflussfaktoren einer der wichtigsten für die Höhe der internen Belastung. Daher sollten beim Vergleich von Gruppen auf gleiche Bedingungen hinsichtlich der Atemfrequenz geachtet werden, der Vergleich zweier Gruppen erfolgt am besten unter Ruhebedingungen.

Aus praktischer Sicht wichtig ist in diesem Zusammenhang die Erkenntnis, dass rasches Weglaufen beim Flüchten vom Unfallort nicht immer ratsam ist. Wegen der erhöhten Atemfrequenz durch die körperliche Belastung kann rasches Weglaufen dann gefährlich sein, wenn die Giftwolke groß ist, und der Aufenthalt in der Giftwolke bis zum Erreichen einer giftarmen / -freien Zone länger dauert. In diesen Fällen ist anzuraten, sich mit ruhigem Gehen

vom Unfallort zu entfernen. Jedoch ist rasches Weglaufen anzuraten, wenn unbelastete Luft in kurzer Distanz erreicht werden kann.

Die gleichen Überlegungen wie bei körperlicher Aktivität gelten für Hyperventilation durch Aufregung und durch Schreien von Säuglingen und Kleinkindern.

### **3.2 Dauer, Zeitabschnitte**

Die relevante Zeitspanne wird auf den Bereich zwischen 10 Minuten bis 480 Minuten begrenzt. Für die Notfallplanung ist es vorteilhaft, je einen Wert pro festgelegtem Zeitintervall zu haben. AETL-Werte werden für einzelne Zeitintervalle von 10, 30, 60, 120, 240 und 480 Minuten erstellt. Zusätzlich könnten Konzentrations-Zeit-Kurven für eine standardisierte Interpolation zur Verfügung gestellt werden.

Für die Notfallplanung und Flächennutzungsplanung kann die Angabe eines kontinuierlichen Kurvenverlaufs nützlicher sein und Interpolationen überflüssig machen.

Grenzwerte für Zeiten unter 10 Minuten werden nur dann erstellt, wenn vorhandene Toxizitätsdaten die nötigen Informationen ergeben, um die Werte in valider Weise festzulegen. In einigen Fällen ist die Ableitung von Grenzwerten für Expositionszeiten kürzer als 10 Minuten aus folgenden Gründen nicht möglich.

- experimentelle toxikologischen Daten für diesen kurzen Zeitraum sind nicht verfügbar
- die Erzeugung einer ausreichenden hohen Konzentration in der Luft ist technisch aufgrund der physiko-chemischen Eigenschaften der Chemikalie nicht möglich
- die Zeitextrapolation von vorhandenen Daten (>60 Minuten) zu sehr kurzen Expositionszeiten von unter 10 Minuten beinhaltet eine zu große Unsicherheit

Zusätzlich ist zu bedenken, dass sensorische Irritation im Experiment beim Tier (Nagetier) zur Beeinflussung der Atmung führt, wobei die Atemfrequenz erheblich gesenkt werden kann. Daher wird aus toxikologischer Sicht die Ableitung von Werten für Zeiträume kürzer als 10 Minuten nicht empfohlen.

### **3.3 Expositionsmuster und -pfade**

Die AETL-Werte sind für ein Szenario definiert, in welchem eine Exposition mit gleichbleibender Konzentration über einen bestimmten Zeitabschnitt angenommen wird. In der Praxis wird die Exposition nicht immer mit gleichbleibender Konzentration erfolgen, sondern wahrscheinlich schwanken und Spitzenkonzentrationen aufweisen. Die Expositionsszenarien bei unfallbedingter Freisetzung weisen in etwa das folgende Muster auf: Es erfolgt ein anfänglich schneller Anstieg der Konzentration, gefolgt durch einen asymptotischen Abfall bis auf Null.

Für die richtige Interpretation von Szenarien mit Hilfe des verfügbaren AETLs müssen sowohl die Höhe als auch die Dauer der Konzentration berücksichtigt werden, um die durchschnittliche Expositionshöhe zu beurteilen, die mit dem entsprechenden AETL vergleichbar ist.

Die AETLs beziehen sich auf Exposition über die Luft. Für die Allgemeinbevölkerung wird der inhalative Aufnahmepfad als hauptsächlicher Expositionspfad angenommen. Jedoch kommt auch die Haut in direkten Kontakt mit den Gasen oder Dämpfen, und eine relevante Stoffaufnahme kann auch über die Haut erfolgen. Dieser Aspekt ist besonders relevant für

Gase und flüchtige Flüssigkeiten mit einem systemischen Wirkmechanismus und kann für Rettungskräfte wichtig sein, die einen Atemschutz tragen. In einigen Fällen benötigen sie zusätzlich einen Hautschutz.

## 4 Verfahren bei der Ableitung von AETLs

### 4.1 Sammlung von Daten, Bewertung und Auswahl der Dokumentation

Die Literaturrecherche und Sichtung veröffentlichter und unveröffentlichter toxikologischer oder allgemeiner Daten und der offiziellen / existierenden Schwellenwerte für akute Exposition umfasst folgende Quellen:

- Primärquellen aus Recherchen in Datenbanken z. B. in MEDLINE, TOXLINE, IUCLID,
- Monographien von WHO und IPCS, ECETOC JACC-Berichte, AEGLs (Acute Exposure Guideline Levels- Störfallbeurteilungswerte), Technical Support Documents,
- veröffentlichte Bücher oder Dokumente aus dem öffentlichen und privaten Bereich,
- unveröffentlichte Daten aus Industrie oder privaten Organisationen. Bei vertraulichen Daten muss eine Genehmigung der zuständigen Person oder Stelle erteilt werden, bevor solche Daten aufgenommen werden können. Wenn nur nicht-vertrauliche Teile einer Studie verfügbar sind, wäre die Einstufung nach Klimisch (siehe weiter unten) eine 3, auch wenn die Studie gut durchgeführt zu sein scheint. Sind jedoch aussagekräftige Zusammenfassungen verfügbar, die durch kompetente Stellen geprüft wurden, können die Daten als unterstützende Daten verwendet werden, wenn sie eine akzeptablen Klimisch Score erreichen.

Für spezifische Recherchen in Primärquellen (z. B. TOXLINE, MEDLINE etc.) können Suchbegriffe wie chemischer Name, akute Toxizität, Begriffe im Zusammenhang mit Inhalation oder Atemwegen, kurzzeitig, Schwellenwert etc., verwendet werden.

Informationen über Zielorgane sind normalerweise in Akutstudien nicht verfügbar. Deshalb sollten die Suchparameter auch erweitert werden, um allgemeinere toxikologische Informationen zu erhalten, wie z. B. Studien zu wiederholter Exposition, die das Erkennen von Zielorganen und ihrer toxikologischen Endpunkte ermöglichen.

Andere nationale Datenbasen können ebenfalls als Quellen genutzt werden, z. B. INRS (Institut National der Recherche et de Sécurité).

In den Stoffberichten (Technical Support Documents, TSDs) sollen alle Datenquellen und das Vorgehen bei der Recherche mitgeteilt werden und ein Literaturverzeichnis soll Teil des TSD sein.

#### 4.1.1 Beschreibung von Human- und Tierdaten

Die vorhandenen wissenschaftlichen Daten werden kritisch überprüft, und die Validität jeder Studie wird nach Klimisch et al. (1997) beurteilt. Mit Hilfe der von Klimisch et al. 1997 vorgegebenen Beurteilungsskala können die am besten technisch durchgeführten und wissenschaftlich relevantesten Studien herausgefunden werden. Für die Auswahl toxikologischer Studien mit tragender Evidenz (Schlüsselstudien) und unterstützender Evidenz werden nur solche toxikologischen Daten und Informationen verwendet, welche aus einer primären Quelle entnommen wurden. Sekundärquellen können für nicht-toxikologische Daten verwendet werden, wie z. B. physikalische und chemische Eigenschaften und allgemeine Informationen zur Toxizität eines chemischen Stoffes, die nicht direkt für die



Ableitung von AETL-Werten herangezogen werden. Sekundäre Quellen mit toxikologischen Daten können für die Ableitung von AETLs dann genutzt werden, wenn sie aus Dokumenten stammen, welche durch Arbeitsgruppen erstellt wurden, die eine autoritative Rolle besitzen (z. B. AEGL-Ausschuss).

Die Auswahl von Studien berücksichtigt die Zuverlässigkeit beurteilt nach Klimisch et al. (1997) (standardisierte Verfahren, gute Laborpraxis, detaillierte Beschreibung der Publikation), die Relevanz und die Adäquatheit der Daten, für das Ziel, das gegebene Gefahrenpotenzials bei akuter Exposition abschätzen zu können. Die Beurteilung der Studien wird entsprechend formaler Kriterien unter Beachtung internationaler Standards durchgeführt. Die Einstufung einer Studie nach diesen Kriterien soll jedoch nicht Daten mit niedriger Reliabilität von der weiteren Stoffbewertung durch Experten ausschließen, insbesondere dann wenn diese Daten die für die Bewertung entscheidenden Endpunkte abdecken. Im allgemeinen kann gesagt werden, dass Daten mit einer niedrigen Reliabilität als unterstützende Daten herangezogen werden können.

Die Zuverlässigkeit jeder Studie wird mit Hilfe der Kriterien für Zuverlässigkeitskategorien, (Klimisch et al., 1997 und Rosner, 1994) bewertet. Die Zuverlässigkeit wird in vier Kategorien (siehe unten) eingeteilt. In diesem Einstufungssystem haben Studien, die gemäß international akzeptierten Prüfrichtlinien und im Einklang mit der guten Laborpraxis (GLP) durchgeführt und erfasst wurden, die höchste Zuverlässigkeitsbewertung und sollten als wichtigste Studien für die Ableitung von AETLs eingestuft werden.

Das folgende Bewertungssystem sollte verwendet werden:

1: Zuverlässig ohne Einschränkung (Score 1)

- 1a Guidelinestudie (durchgeführt entsprechend Guidelines von OECD, EG, EPA, FDA etc.) unter Einhaltung von GLP
- 1b Studie vergleichbar mit einer Guidelinestudie
- 1c Studie durchgeführt im Einklang mit nationalen Standards (AFNOR, DIN, etc.)
- 1d Studie durchgeführt im Einklang mit allgemein akzeptierten wissenschaftlichen Standards und ausreichend detailliert veröffentlicht

2: Zuverlässig mit Einschränkung (Score 2)

- 2a Guidelinestudie ohne detaillierte Dokumentation
- 2b Guidelinestudie mit akzeptablen Einschränkungen
- 2c Studie vergleichbar mit Guidelinestudie, mit akzeptablen Einschränkungen
- 2d Studie durchgeführt im Einklang mit nationalen Standards mit akzeptablen Einschränkungen
- 2e Studie gut dokumentiert, entspricht allgemein akzeptierten wissenschaftlichen Prinzipien, akzeptabel für eine Bewertung
- 2f Akzeptable Berechnungsmethode (nur für physiko-chemische Information)
- 2g Daten aus Handbuch oder Datensammlung (nur für physiko-chemische Information)
- 2h Daten nicht vollständig mitgeteilt, aber durch Experten als akzeptabel beurteilt

3: 3. Nicht zuverlässig (Score 3)

- 3a Dokumentation ungenügend für Bewertung
- 3b Signifikante methodische Mängel
- 3c Ungeeignetes Testsystem

4: 4. Nicht zuzuordnen (Score 4)

- 4a Abstrakt
- 4b Sekundärliteratur

- 4c Originalreferenz nicht verfügbar
- 4d Originalreferenz nicht übersetzt (z. B. Russisch)
- 4e Dokumentation ungenügend für Bewertung

Für Studien am Menschen existieren keine standardisierten Guidelines in der Toxikologie; Lediglich für Studien zur Ermittlung der Bestimmung der Riechschwelle beim Menschen sind Guidelines vorhanden. Die Einhaltung der Regeln der GLP ist hierbei nicht üblich. Folgende Hinweise für eine Bewertung der Verlässlichkeit werden gegeben.

- Score 1c oder 1d wird gegeben, wenn gut geplante und ausführlich berichtete Studien vorliegen. Der Bericht soll detaillierte Informationen zu Expositionshöhe (Konzentration in der Luft und Dauer der Exposition) enthalten. Weiterhin müssen Auswahl der Probanden und Auswahlkriterien, gesundheitliche Untersuchungen, die angewendeten Untersuchungsmethoden, Ergebnisse und durchgeführte statistische Auswertungen mitgeteilt sein. Die Studie sollte so geplant und durchgeführt worden sein, dass Verzerrungen (bias) und andere beeinflussende Faktoren (confounding) möglichst gering gehalten wurden. Die Luftkonzentrationen sollten mit Hilfe von etablierten Methoden zur Sammlung von Luftproben und zu ihrer Analytik gemessen worden sein. Medizinische Untersuchungen sollten mittels eingeführter Methoden vorgenommen worden sein (z. B. Spirometrieuntersuchungen sollten entsprechend den Empfehlungen der American Thoracic Society oder anderer Fachgesellschaften durchgeführt worden sein). Informationen zu subjektiven Symptomen sollten mittels validierter Fragebögen erhoben worden sein.
- Ein Score 2e kann vergeben werden, wenn die Studie gut geplant scheint, aber nicht in einer Weise berichtet wird, dass alle Aspekte der Studie vollständig bewertet werden können.
- Ein Score 3a, 3b oder 3c ist zu vergeben, wenn bedeutsame Schwächen in der Studienplanung und / oder in dem Bericht vorhanden sind. Zum Beispiel ist die Studienqualität wegen unzureichender Beschreibung der Studie nicht bewertbar, oder die Expositionsbedingungen sind nicht klar definiert oder die Konzentrationen in der Luft wurden nicht durch Messungen bestätigt, medizinische Messungen wurden mit nicht-standardisierten oder nicht zuverlässigen Methoden durchgeführt, der Einfluss von Verzerrungen (bias) und anderen beeinflussenden Faktoren (confounding) kann nicht bewertet werden.
- Ein Score 4 wird für Berichte aus Sekundärliteratur oder kurze Abstrakte vergeben, welche die experimentellen Einzelheiten nicht ausführlich genug mitteilen.

Ein Bewertungsscore wird nicht für Einzelfallberichte vergeben.

Die besten Studien sind diejenigen, die eine genaue Beschreibung der Art der toxischen Wirkung, der Anzahl der Probanden oder des Prozentsatzes der Tiere, die von der beobachteten Wirkung betroffen waren, und der Expositionsbedingungen (Dauer und Konzentration) angeben. Die Relevanz der Daten sollte in der Beschreibung der Messung oder Schätzung des Endpunktes bestimmt sein.

Wegen der verschiedenen toxischen Endpunkte für jede AETL-Stufe und der Verwendung verschiedener Daten oder Studien für jede Stufe der Schwellenwerte sollte die Bewertung für jede Stufen separat vorgenommen werden. Die Auswahl der Schlüsselstudie und der Studien mit unterstützender Funktion sollte wissenschaftlich begründet und im TSD diskutiert werden. Für jede Studie sollte die Einstufung nach Klimisch in Klammern angegeben und erläutert oder wenn nötig begründet werden. Die Begründung sollte die Konsistenz der Daten in Bezug

auf die Klassifikation nach Klimisch et al. (1997) und die Relevanz für die betreffende AETL-Stufe diskutieren und spezifizieren. Die Bewertung einer Studie entsprechend der Klimisch-Kriterien kann zu einem Score 3 oder 4 führen, dennoch kann die Studie einen hohen Informationswert für eine AETL-Stufe beinhalten. Daher soll eine Expertenbewertung vorgenommen werden, welche die Einordnung der Studien als Schlüsselstudien oder als unterstützende Studien begründet. In jedem Fall sollten Studien mit einem Klimisch Score von 3 (bzw. 4) nicht als Schlüsselstudien, sondern ausschließlich als unterstützende Studien verwendet werden.

Berichte über sensorische Reize aus nicht weitere Einzelheiten mitteilenden Sekundärquellen sollten nicht verwendet werden, da die Zuverlässigkeit solcher Informationen nicht beurteilt werden kann. Übersichten und Bewertungen von kompetenten Stellen können als unterstützende Daten verwendet werden, wenn ihnen eine entsprechende Einstufung nach Klimisch zuerkannt wurde.

#### **4.1.2 Auswahl der „Schlüsselstudie“**

Die ACUTEX Projektgruppe hat Hinweise für die Auswahl und Bewertung der Schlüsselstudien für die Ableitung der AETL-Werte erarbeitet. Diese Hinweise geben eine ausführliche Liste von Punkten an, welche die Bewertung von Studien und die Auswahl der Schlüsselstudien für die Ableitung von AETL-Werten ermöglichen.

Im Prozess der Ableitung von AETL-Werten ist es erforderlich, alle Daten unter Anwendung logischer Überlegungen und kompetenter wissenschaftlichen Expertise zu bewerten und qualifizieren. Wenn eine Studie wissenschaftlich begründete Methoden verwendet, angemessene und plausible Daten erhält und wissenschaftlich vernünftige Schlussfolgerungen zieht, kann diese Studie trotz formaler Mängel, sogar als Schlüsselstudie, für die Ableitung AETL-Werten herangezogen werden.

Auswahl und Bewertung von Studien sollten auf wissenschaftlicher Methodik beruhen, aber vorhandene Guidelines sollten nicht so restriktiv angewendet werden, dass ein kompetentes professionelles Urteil ausgeschlossen wird. Die aktuellen Richtlinien der guten Laborpraxis (GLP) bilden die Grundlage für die Auswahl einer aussagekräftigen Liste von Studienelementen, die zusammen mit professioneller Erfahrung für eine Qualifizierung der Daten, auf welche sich die Ableitung der AETLs stützt, verwendet werden. Folglich dienen EU-TGD (EU 2003) und die OECD-Richtlinien zur Prüfung von chemischen Stoffen (OECD 1993) als Grundlage für die Auswahl von Studien.

Das EU TGD (European Union Technical Guidance Document, EU- Technischer Leitfaden für die Bewertung von Industriechemikalien) beschreibt allgemeine Überlegungen und Erwägungen, wie toxikologische Daten bei der Risikobewertung genutzt werden. Für systemische Effekte können Unterschiede der Kinetik nach unterschiedlichem Expositionsweg (inhalativ bzw. oral oder dermal) verantwortlich sein. Daher sollte die Schlüsselstudie für die Ableitung eines AETL-Wertes eine Studie mit inhalativer Exposition sein. Daten zur Toxizität des Stoffes, welche aus Studien mit anderem Zufuhrweg stammen, sollten im Technischen Stoffdokument nur in dem Umfang berichtet werden, wie es für die Charakterisierung der Toxikokinetik und Toxikodynamik des Stoffes erforderlich ist. Falls keine Daten nach inhalativer Exposition vorhanden sind, können Daten zur Toxizität nach oraler Exposition benutzt werden, wenn ausreichende Information zur Route-to-route-Extrapolation (Expositionspfad-Extrapolation) vorhanden ist. Es soll angemerkt werden, dass in vielen Fällen Untersuchungen zur Abklärung von krebserzeugenden, mutagenen oder Fruchtbarkeit und Nachkommenschaft schädigenden Effekten nach inhalativer Exposition nicht vorhanden sind.

Eine "Schlüsselstudie" ist eine Studie am Menschen oder am Tier, die für die Ableitung eines AETL-Wertes verwendet wird. "Unterstützende Studien" sind Studien, welche die aus der Schlüsselstudie gewonnenen toxikologischen Ergebnisse und Berechnungen stützen. Die Auswahl dieser beiden Arten von Studien erfolgt mit Hilfe der unten stehenden Liste (Elemente der Auswahl und Bewertung von Daten und Studien mit Schlüsselstudien und unterstützenden Studien) auf der Basis wissenschaftlicher Glaubwürdigkeit durch Weight-of-Evidence (wissenschaftliche Bewertung aller Fakten). Während alle diese Bewertungselemente bei der Bewertung einer Studie berücksichtigt werden, sollten im TSD nur diejenigen Elemente diskutiert werden die für die Ableitung der AETL-Werte relevant sind. Bei der Bewertung einer Studie wird eine Studie bevorzugt, in welcher mehrere Endpunkten berücksichtigt wurden. Jedoch kann auch eine Studie, in welcher nur ein Endpunkt erfasst wurde, für die Entwicklung eines AETL ausgewählt werden, wenn andere Studien gezeigt haben, dass andere Endpunkte weniger empfindlich sind.

In einigen Fällen können Studien vorhanden sein, welche vertraulich sind oder vertrauliche Informationen enthalten. In diesen Fällen muss das Einverständnis der zuständigen Rechtsperson eingeholt werden, dass diese Daten in den Stoffbericht einbezogen werden dürfen. Wenn keine Zustimmung erfolgte, können die nicht vertraulichen Teile einer Studie in den Stoffbericht einbezogen werden. Es ist aber zu berücksichtigen, dass wegen der beschränkten Möglichkeit, die Qualität der Daten zu bewerten, ein entsprechenden Score erteilt werden muss, der dann die Wertigkeit der Daten möglicherweise einschränkt.

Hinsichtlich von Daten beim Menschen basiert die Ableitung der AETL-Werte auf veröffentlichten klinischen, epidemiologischen und Fallstudien (einschließlich derer von Chemieunfällen). Viele der Studien wurden durchgeführt, ohne dass derzeit gültige ethische Leitlinien beachtet wurden, welche eine wirksame Aufklärung und dokumentierte Zustimmung der teilnehmenden Personen fordern. Wenn diese älteren Studien Daten am Menschen enthalten, welche für die Ableitung von AETL-Werten relevant sind, sollten sie genutzt werden. Eine Ausnahme sollte gemacht werden in den Fällen, in welchen die Daten durch Ausübung von Zwang und Druck erhalten wurden. Es sollten nur Daten am Menschen genutzt werden, welche von öffentlich zugänglichen Quellen stammen. Die Information soll so gegeben sein, dass die Personen nicht identifiziert werden können, weder direkt noch indirekt.

### **Kriterien für die Auswahl und Bewertung von Daten und Studien mit Schlüsselfunktion und unterstützender Funktion**

**1. Nur solche toxikologischen Daten und Informationen, die direkt aus einer primären Referenzquelle** stammen, können als Grundlage für toxikologischen "Schlüsselstudien" verwendet werden. Die Ausnahme ist in den Fällen gegeben, in welchen eine Studie in Form eine „robust summary“ wiedergegeben ist, welche durch eine zertifizierte Autorität eine Peer Review Prozess unterzogen wurde und welche in diesem Prozess ein angemessene Klinisch Score zuerkannt wurde. (Erläuterung: Diese Aussage bezieht sich auf die Bewertung von Studien im Rahmen eines Stoffbewertungsprogramms der Mitgliedstaaten der OECD, in welchem Studien in Form einer nach Format und enthaltenden Elementen vorstrukturierten Zusammenfassung („robust summary“) berichtet werden und in die Richtigkeit dieser Zusammenfassung durch ein Peer review Verfahren , für das alle am Bewertungsprogramm teilnehmenden Mitgliedsstaaten der OECD verantwortlich sind. Die Möglichkeit „robust summaries“ benutzen zu können, vermeidet den Aufwand eines zweiten Bewertungsverfahrens). Alle anderen Studien, die für die Ableitung eines AETL-Wertes wichtig sind oder als Begründung durch Weight-of-Evidence dienen, werden aus einer Primärquelle bezogen. Sekundärquellen können für nicht-toxikologische Daten verwendet werden, wie z. B. physikalische und chemische Eigenschaften, Produktionsstandorte,

Mengenangaben und Hintergrundinformationen zur Toxizität eines chemischen Stoffes, sofern diese Informationen nicht direkt für die Ableitung von AETL-Werten herangezogen werden.

**2. Die relevanteste untersuchte Spezies ist der Mensch.** Ratten, Mäuse, Kaninchen, Meerschweinchen, Frettchen, Hunde oder Affen können akzeptiert werden. Andere Tierarten erfordern eine Bewertung von Fall zu Fall. Es ist wichtig, dass eine Tierart verwendet wird, für die historische Kontrolldaten existieren, und dass Relevanz für die Extrapolation auf den Menschen gegeben ist.

Für Reizstoffen sind Mäuse und Meerschweinchen die empfindlichsten Tierarten. Es wurde jedoch empfohlen, für die Ableitung von AETLs Daten von der Ratte zu verwenden. Daten von anderen Tierarten werden als unterstützende Daten verwendet. Werden sie als relevante Spezies verwendet, sollte dies begründet werden. Für systemisch wirkende Stoffe werden Humandaten bevorzugt. Wenn Daten vom Tier verwendet werden müssen, sollte die Tierart gewählt werden, deren Stoffwechselfad dem des Menschen am nächsten ist (oder deren Stoffwechsel mit dem toxikologisch relevanten Effekt in Beziehung steht). Meerschweinchen werden als Referenzspezies für die Bewertung von Asthma auslösenden Wirkungen benutzt, um Daten für die Festlegung von besonders empfindlichen Untergruppen zu liefern.

**3. Die Anzahl in der untersuchten Gruppe** ist nicht streng festgelegt. Als allgemeine Regel sind 5-10 Nager / Geschlecht / Gruppe eine valide Zahl, aber auch eine Zahl von nur 2-3 Primaten oder Hunden / Geschlecht / Gruppe kann akzeptabel sein. Die akzeptable Anzahl pro Gruppe wird beeinflusst durch das Verhältnis der Variabilität innerhalb der Gruppe zum Ausmaß der Veränderung. Eine geringere Anzahl pro Gruppe kann durch Erhöhung der Anzahl der Behandlungsgruppen kompensiert werden. In neueren Studien, welche nach internationalen Leitfäden zur Testung durchgeführt wurden, wurde das Fehlen einer Kontrollgruppe akzeptiert. Als Ausnahme gilt die Situation, in welcher die Substanz mit Hilfe eines Vehikels appliziert wurde.

**4. Der bevorzugte Expositionspfad ist die Inhalation** Die orale Exposition kann nur dann akzeptiert werden, wenn ausreichende Information vorhanden ist, um eine wissenschaftlich gestützte Extrapolation für den Expositionspfad durchzuführen. Weiterhin werden Studien mit einmaliger Exposition solchen mit wiederholter Exposition vorgezogen.

**5. Wissenschaftlich glaubwürdige Informationen sind verfügbar:** zu Expositionskonzentration und Expositionsdauer und die Anzahl der angewendeten Konzentrationen oder Dosen.

**6. Die Auswahl von Konzentrationen oder Dosen** stellt eine klare Dosis-Wirkungsbeziehung her.

**7. Art der Exposition:** Inhalationsstudien, die mit einer Stoffexposition ausschließlich über die Nase („nose-only“) durchgeführt wurden, werden Studien gegenüber bevorzugt, in welchen sich das Versuchstier mit dem gesamten Körper in der Stoffkonzentration befindet („whole body exposure“), da das „nose-only“ System eine technisch höhere Zuverlässigkeit bietet, dass konstante und messbare Konzentrationen des Stoffes in die Atemzone des Tieres gelangen. Allerdings kann die Gesamtkörperexposition („whole body exposure“) in den Fällen vorzuziehen sein, in welchen eine bedeutsame Aufnahme des Stoffes aus der Dampf- / Gasphase über die Haut erfolgt. Wenn das „nose-only“ System der Exposition verwendet wird, werden past-flow und direct-flow Prinzipien bevorzugt, weil hierdurch das erneute Einatmen von Atmosphäre so gering als möglich gehalten wird. Bei Ganzkörperexposition („whole-body exposure“) sollte die Expositionskammer ein Zusammensitzen der Tiere so gering als möglich machen und ein dynamisches Airflow Design besitzen, um die Chance so weit als möglich zu erhöhen, dass alle Tiere der angestrebten Konzentration in der Expositionskammer ausgesetzt sind.

**8. Analytische Verfahren** werden verwendet, um die Kammerkonzentration bei inhalativer Exposition in kontrollierten Studien zu bestimmen, und detaillierte, wissenschaftlich glaubwürdige Methoden, Verfahren und Daten werden verwendet, um die Konzentration des chemischen Stoffes in epidemiologischen Fallberichten oder Einzelfallberichten (störfallbedingte Freisetzung von chemischen Stoffen) zu messen. Für orale Exposition kann die Dosis aus der Menge des getesteten chemischen Stoffes bestimmt werden, die dem Probanden zugeführt wurde.

**9. Der Beobachtungszeitraum** ist variabel, basierend auf dem Zeitpunkt des Beginns der toxischen Wirkung. Setzt diese schnell ein (Minuten bis 2-3 Stunden) und ist von schneller Erholung gefolgt, kann ein Beobachtungszeitraum von 3-4 Tagen ausreichen. Für Wirkungen, die nur langsam (nach 2-3 Tagen) und zeitverzögert einsetzen, wird eine Mindestbeobachtungszeit von 14 Tagen empfohlen.

**10. Toxizitätszeichen und -symptome** werden während und nach der Exposition notiert und getrennt nach Geschlecht und Konzentration oder Dosis im Bericht erfasst.

**11. Eine parallele Kontrollgruppe besteht** aus Individuen derselben Spezies wie die der Behandlungsgruppen. In Tierstudien sollten die Tiere der Kontrollgruppe in gleicher Weise untergebracht und gepflegt werden wie die exponierten Tiere, ihr Körpergewicht sollte während der gesamten Studie aufgezeichnet werden, der Zeitpunkt des Todes sollte ggf. aufgezeichnet werden und eine Sektion erfolgen, bei der zumindest grobe Organveränderung notiert werden.

In der Bewertung der Studien sollten die Punkte 1, 3, 5, 6, 7, 8, 10 und 11 als Kriterien für die Zuverlässigkeit der Durchführung der Studie und Punkte 2,4 und 9 als Punkte, welche die Wichtigkeit der Studie beurteilen lassen, gelten.

#### **4.1.3 Auswahl der kritischen Endpunkte für die Gesundheit des Menschen**

Zur Auswahl der gesundheitlichen Endpunkte, die für die Ableitung eines AETL am besten geeigneten sind, ist eine detaillierte Analyse der in Tierstudien und bei Expositionen des Menschen beobachteten Wirkungen erforderlich. In diesem Kapitel beschreiben wir jedes mögliche Zielorgan mit seinen jeweils relevanten toxikologischen Endpunkten basieren auf Studien von Literaturdaten. Zur Beschreibung der Schwere der beobachteten Wirkung wird ein System von Schweregraden vorgeschlagen, welches die Zuordnung zu einem der AETL-Werte ermöglicht. Für weitere Einzelheiten siehe das ausführliche TGD.

##### **4.1.3.1 Wirkungen auf das Nervensystem**

Ein zentrales Zielsystem für die Entwicklung von AETL-Werten ist das Nervensystem, zu unterteilen in Gehirn und Rückenmark (zentrales Nervensystem, ZNS) und peripheres Nervensystem (PNS). Da Muskeln durch Nerven innerviert werden, können Wirkungen auf das Nervensystem neuromuskuläre Wirkungen zur Folge haben.

Klinische Zeichen und Symptome hängen von der Höhe der Exposition ab und reichen von Orientierungsverlust, Euphorie, leichtem Schwindel und Verwirrung bis zu starkem Schwindel, Koordinationsverlust, Betäubung, Koma und Tod. Im Allgemeinen treten in den Berichten diese Symptome sehr schnell auf, was anzeigt, dass sie größtenteils eher auf den chemischen Stoff selbst als auf einen Metaboliten zurückgehen.

Wenn keine tödliche Wirkung auftritt, sind die Wirkungen in den meisten Fällen reversibel, und die Genesung ist auch schnell und vollständig. Ausnahmen gelten in den Fällen, in welchen z. B. die Wirkungen auf das ZNS mit längerer Hypoxie und dem Absterben von

Nervenzellen einher gehen. In diesem Fall können die Wirkungen länger anhalten und irreversibel sein.

Eine starke ZNS-Depression und Bewusstseinsverlust können zu einer Ausschaltung der Fähigkeit zur Flucht führen, was eine wichtige Erwägung für die Notfallhilfe und damit für die Erstellung von AETL-Werten ist.

Es gibt eine Vielzahl von Endpunkten, welche eine ZNS-Toxizität anzeigen, die in Studien am Menschen oder im Tier gemessen und bewertet werden können. Einige der Endpunkte, die im Zusammenhang mit der Ableitung von AETL-Werten wichtig sind, sind in der Tabelle präsentiert. Die Rückbildungsfähigkeit eines Effektes wurde in der Tabelle danach angegeben, ob in der Studie, in welcher ein solcher Effekt beobachtet wurde, dieses Symptom rückbildungsfähig gewesen war.

Akute Endpunkte des Nervensystems

Lebensbedrohend (LB), irreversibel (I)

Beeinträchtigung der Fähigkeit zu Aktion oder Flucht (FLU), reversibel (R), Wahrnehmung (W)

<b>Endpunkt</b>	LB	I	FL U	R	Anmerkung
<b>Allgemeine Wirkungen</b>					Für einige Wirkungen ist der Schweregrad ausschlaggebend für die Kategorisierung.
Übelkeit, Erbrechen			X	X	
Schwindel, Vertigo, Schläfrigkeit (Benommenheit, Ohnmacht, Drehen, Trunkenheitsgefühl)			X	X	
Kopfschmerzen				X	
Leichte Schwäche				X	
Starke Schwäche			X	X	
<b>Motorische Wirkungen</b>					Für einige Wirkungen ist der Schweregrad ausschlaggebend für die Kategorisierung.
Muskelschwäche			X	X	
Zucken					
Zittern			X	X	
Reflex			X	X	
Krämpfe			X	X	
Dystonie			X	X	
Koordinationsverlust			X	X	
Myoklonus, Faszikulation			X	X	
Spastik, Versteifung			X	X	
Parese				X	
Krampfanfälle	X				
Ataxie		X	X	X	
Paralyse	X	X	X	X	
<b>Sensorische Wirkungen</b>					Für einige Wirkungen (z. B. Seh- und Hörstörungen) kann sich die normale Funktion wieder einstellen, jedoch das Absterben einzelner Nervenzellen ist irreversibel.
Geruchsanomalien		X			
Sehvermögen (Farbsehen, Nachtblindheit, Miosis)		X	X	X	
Störungen des Tastsinns		X	X	X	
Gehörverlust, Tinnitus		X		X	
Veränderung des Gleichgewichtssinns			X	X	

<b>Endpunkt</b>	LB	I	FL U	R	Anmerkung
Taubheitsgefühl, Kribbeln		X			
<b>Kognitive Wirkungen</b>					
Psychomotorische oder Aufmerksamkeitsdefizite: Reduzierte Vigilanz / Aufmerksamkeit, Konzentrationsschwäche, Beeinträchtigung der Gedächtnisfunktion, geistige Verlangsamung, gestörtes / beeinträchtigtetes Urteilsvermögen, Lern- und Sprachbeeinträchtigung			X	X	
Reduzierte Initiative			X	X	
<b>Wirkungen auf Stimmung und Persönlichkeit</b>					
Erregbarkeit, Depression, Angst, Reizbarkeit, Unruhe, Nervosität				X	
Delirium			X	X	
Halluzinationen			X	X	

Für einige Wirkungen ist der Schweregrad ausschlaggebend für die Kategorisierung (reversible / Irreversibel). Bei Endpunkten, die in mehrere Kategorien eingeordnet wurden, ist dies in Folge des in einer Studie beobachteten Schweregrades.

Zur Ableitung von AETLs können akute ZNS-Wirkungen sowohl aus Studien am Menschen als auch aus Tierstudien herangezogen werden. Aufgrund von ethischer Aspekte werden Studien mit kontrollierter Exposition am Menschen im Allgemeinen Daten, die für die Stufe AETL-1, und in geringerem Umfang solche, die für AETL-2 relevant sind, liefern können. Da bei der Durchführung von Tierstudien höhere Expositionskonzentrationen möglich sind, können solche Daten helfen, die Stufen AETL-2 und 3 zu definieren. Bei den Tierstudien scheinen die auf die Aktivität bezogenen Endpunkte (Aufrichtung, Haltung und insbesondere motorische Aktivität), einige der neuromuskulären Endpunkte (z. B. Körperstellreflex) und die Reaktion auf Hörreize die besten Informationen zur Bewertung von narkotischen Wirkungen bei höheren Konzentrationen zu geben. Außerdem wird die genaueste Bewertung narkotischer Effekte durch solche Tests, Methoden und Maßnahmen ermöglicht, die während oder kurz nach der Exposition durchgeführt werden können, da sowohl das Auftreten von Zeichen und Symptomen der Einschränkung des Wachheitszustands als auch die Erholung relativ schnell erfolgt. Dagegen können Tests, die zu einem späteren Zeitpunkt durchgeführt werden, länger andauernde toxische Wirkungen nachweisen, wie beispielsweise diejenigen am peripheren Nervensystem.

Es soll darauf hingewiesen werden, dass die für diese Endpunkte beobachteten Wirkungen bei einigen chemischen Stoffen möglicherweise nicht allein Folge der Auswirkungen auf das Nervensystem sind. Vielmehr können bei sehr hohen Expositionskonzentrationen gleichzeitig mit den Wirkungen am Nervensystem auch solche an anderen Zielorganen auftreten.

#### 4.1.3.2 Wirkungen auf die oberen und unteren Atemwege und auf die Lunge

Der Atemtrakt ist die Eintrittspforte einer Chemikalie, welche in die Luft gelangt und eingeatmet wird. Die Wirkung auf den Atemtrakt ist komplex bedingt durch die anatomischen Gegebenheiten in verschiedenen Abschnitten des Atemtrakts und der physikalischen / physiko-chemischen Zustand der Substanz, welche die Ablagerung (Deposition) und Wiederentfernung aus dem Atemtrakt (mukociliäre Clearance) von Partikeln und Gasen



bestimmen. Jede Region des Atemtrakts hat spezifische Besonderheiten gegeben durch die lokale vorhandenen metabolisierenden Systeme, der Dicke der schützenden Schleimschicht oder der Anordnung und Vorhandensein spezifischer Zelltypen. Als Folge kann die biologische Antwort sehr spezifisch für die jeweilige Region im Atemtrakt sein und Speziesunterschiede können bestehen.

Reaktive Stoffe können mit der Schleimschicht und den epithelialen Zellen, welche die Nase und den Rachenraum auskleiden, reagieren. Dies kann zu Reizung und Korrosion führen. Weniger reaktive Substanzen können tiefer in den Respirationstrakt gelangen. Verschiedene Reaktionen sind möglich: Entfernung durch mukociliäre Clearance ohne Aufnahme in den Körper; Auflösung und Aufnahme in die systemische Zirkulation; Aufnahme in ortsständige Makrophagen in der Lunge und Anreicherung im Lungeninterstitium und den ortsständigen Lymphknoten; in der Nase kann es zur Aufnahme in das Gehirn über die Axone des Riechnerven kommen.

Aufgrund der anatomischen Unterschiede zwischen den Tierspezies sind die Dosen in den verschiedenen Abschnitten des Atemtraktes trotz gleicher äußerer Konzentration der Partikel oder der Gase nicht notwendigerweise identisch.

Retention bedeutet die Menge eines inhalierten Stoffes, der sich in der Lunge befindet; Retention wird bestimmt durch die Relation zwischen Ablagerung (Deposition) und Clearance. Retention und toxische Eigenschaften des eingeatmeten Stoffes bestimmen das Ausmaß der pharmakologischen, physiologischen oder pathologischen Antwort auf die Exposition.

Die Mechanismen der Deposition von Partikeln können unterschiedlich sein: Aufnahme ohne Reaktion in eine Zelle, Ablagerung (gewichtbedingt), Diffusion in die Zelle, Aufnahme über spezifische Aufnahmemechanismen, und elektrostatische Niederschlagung. Verallgemeinernde Annahmen über die Region, in welcher sich ein Partikel mit einer bestimmten Größe niederschlagen wird, sind nicht ohne Probleme, da sich ihre Größe während der Passage im Atemtrakt ändern kann. Dennoch kann gesagt werden, dass im „durchschnittlichen“ Erwachsenen die meisten Partikel mit einem aerodynamischen Durchmesser von größer als 10  $\mu\text{m}$  in der Nase oder im Rachen abgelagert werden und mit großer Wahrscheinlichkeit nicht tiefer als in die Kehlkopfregion gelangen. Sehr kleine Partikel (0,01  $\mu\text{m}$  und kleiner) werden ebenfalls mit großer Wahrscheinlichkeit in den oberen Atemwegen festgehalten, sie werden durch Diffusion aufgenommen.

Der Ort der Ablagerung im Atemtrakt von Gasen bestimmt das toxikologische Verhalten dieser Gase. Wasserlöslichkeit der Gase bestimmt, wie tief ein Gas in den Atemtrakt gelangt. Ein Teil der Gase, die nicht bereits in der Nase abgefangen werden, erreichen den tieferen Teil des Atemtrakts, die Luftröhre und die Lunge. Dort lösen die Gase Entzündungsreaktionen aus, die von leichter Reizung bis zu schweren Schäden und Lungenödem reichen.

Das Ausmaß des Effekts ist abhängig von der Konzentration, dem Ablagerungsverhalten und davon, wie tief das Gas in den Atemtrakt gelangt sowie der Dauer des Kontakts mit den verschiedenen Zelltypen des Epithels im Atemtrakt. Ob ein Gas lokale oder systemische Toxizität auslöst, hängt von den physiko-chemischen Eigenschaften des Gases ab und davon, ob es in den Blutstrom gelangt.

Chemische Stoffe können in spezifischen Zellen der Lunge zu aktiven Substanzen umgewandelt werden („lokale Toxifizierung“) oder auch zu toxikologisch nicht wirksamen Substanzen metabolisiert werden („lokal Detoxifizierung“). Das Vorhandensein solcher Zellen, Anzahl und Aktivität wird dann die lokale toxische Reaktion bestimmen. Ein weiterer

Mechanismus der Toxizität ist gegeben in Fällen, in welchen nicht abgebaute phagozytierte Partikel in den Makrophagen diese zum Verlust ihrer Zellintegrität bringen („platzen“). Dann können zellständige Faktoren freigesetzt werden, die zu Entzündungsreaktionen in der Lunge führen.

Wenn die Ablagerung auf den Oberflächen des Atemtraktes nicht gleichmäßig erfolgt, kann an manchen Stellen eine Anreicherung stattfinden. Dieser Aspekt ist besonders wichtig für eingeatmete Partikel, welche die Gewebe durch direkten Kontakt schädigen, wie z. B. reizende Stoffe.

Es ist ferner zu bedenken, das wegen der spezies-spezifischen Strukturen und Effekte der am empfindlichste Tierspezies nicht unbedingt für den Menschen am aussagekräftigsten ist. Daher ist der biologische / toxikologische Effekt stärker mit der Ablagerung an den Oberflächen des Atemtrakts als mit der äußeren Konzentration verknüpft.

Darüber hinaus ist die Technik, wie die Tiere im Versuch exponiert werden, von großem Einfluss. Das macht es schwierig verschiedene Studien miteinander zu vergleichen, wenn unterschiedliche Techniken verwendet wurden. Bei Inhalationsstudien ist es möglich, das die ermittelten Toxizitätsparameter nicht die wahre toxische Potenz des Stoffe reflektiert, sondern technische Schwierigkeit, die mit der Bestimmungstechnik des Luftgehalts. Daher können Schwächen der Versuchsanordnung und Schwankungen der Ergebnisse des Sammelns und Charakterisierens des Luftgehalts die Schlussfolgerungen aus Studien in Frage stellen. Dennoch, bei unfallbedingter Exposition gegenüber chemischen Stoffen ist die oben diskutierte Komplexität durch die Art der Substanzen, die in Frage kommen, nämlich Gase und volatile Flüssigkeiten, beschränkt und in den Fällen, in welchen eine nur sehr kurze Exposition (bis zu 30 Minuten) stattfindet durch die Tatsache, dass systemischer Metabolismus und Akkumulation eine untergeordnete Rolle spielt.

In diesem Leitfaden werden besonders chemische Stoffe (korrosive und reizende Gase und Aerosole) betrachtet, die lokale Wirkungen auf den Atemtrakt auslösen, da diese für die Notfallmaßnahmen von großer Wichtigkeit sind. Dennoch, es kann nicht ausgeschlossen werden, dass sich Partikel bilden (z. B. durch Kondensation von Aerosolen) und flüssige Aerosole (das bedeutet Dunst und Nebel) auch inhalierbar sind. Daher soll bedacht werden, dass die Mechanismen der Ablagerung und Retention der Stoffe in diesen physiko-chemischen Zuständen, auch das Ausmaß der Ablagerung von Partikeln, deutlich sich von der der Gase und Aerosole unterscheiden.

Die unterschiedlichen Ablagerungsregionen sind der obere Atemtrakt, die Luftröhre und die Bronchien, und die Oberfläche der Alveolen (Lungebläschen). Weitere Einzelheiten sind im ausführlichen Technischen Leitfaden gegeben.

Die einzelnen Bausteine für einen Studienplan mit dem Ziel, sensorische Effekte beim Menschen messen zu können, sind in der Doktorarbeit von Anglen gegeben. Er hat Freiwillige gegenüber niedrigen Konzentrationen von Chlorgas über unterschiedliche Zeiten hin exponiert und die Intensität verschiedener Empfindungen wie Geruch, Geschmack, Brennen der Augen, der Nase und des Rachens, Hustenreiz, Nasenlaufen, Übelkeit, Kopfschmerzen, Unwohlsein, Schwindel, Benommenheit und Atemnot.

Meldrum hat vor kurzem die Herangehensweise zur Bestimmung des Europäischen Wissenschaftlichen Ausschusses zur Setzung von Arbeitsplatzgrenzwerten (SCOEL) beschrieben. Hier ist angemerkt, dass reizende Effekte auf die Augen und den Atemtrakt Symptome auslösen können, die von leicht bis zu schwerwiegend reichen können und dass die Effekte, welche durch reizende Stoffes ausgelöst werden, auf einer kontinuierlichen Skala abgebildet werden: 1. Kein Effekt beobachtet, kein Wahrnehmen einer Exposition 2. sehr

leichte Effekte, Wahrnehmen einer Exposition 3. leichte reizende Effekte oder Beeinträchtigung (z. B. Geruch), leicht zu tolerieren, 4. deutliche Reizung und Beeinträchtigung, deutliche gesundheitliche Effekte, schwer zu tolerieren 5. schwerwiegende Gesundheitsstörungen (z. B. Lungenödem), nicht zu tolerieren.

Bei der Tabellierung wurden auch Effekte berücksichtigt wie Beeinträchtigung an den Augen und / oder im Nasen-Rachenraum, Kopfschmerzen und verminderte Reaktionsfähigkeit, welche als unerwünschte („adverse“) Effekte angesehen werden sollen. Die Effekte könne das Kriterium der Beeinträchtigung erfüllen und sind auf der obigen Skala zwischen 2 und 3 einzuordnen. Die Bewertung, ob der Effekt rückbildungsfähig ist, erfolgte auf der Basis der vorhandenen Studie(n), in welchen solche Symptome beobachtet wurden.

### Effekte am Atemtrakt: Graduierung der Effekte\*

Auf dem Menschen bezogener Endpunkt	LB	I	FLU	R	W
Reizung der Nase				x	
Zerstörung des Riechepithels				x	
Wahrnehmung von Geruch					x
Niesen				x	
Nasenbluten				x	
Verstopfte Nase				x	
Reizung von Rachen und Kehlkopf			x	x	
Riechstörungen / Verlust des Riechvermögens		x			
Reizung der Luftröhre				x	
Reizung der Lunge			x	x	
Lungenödem	x	x			
Verminderte Atemfunktion / Asthma	x	x			
Emphysem		x			
Chronische Entzündung		x			
Fibrose		x			
Sensorische Reizung				x	x
RADS		x			
RUDS		x			

\* Lebensbedrohend (LB), irreversibel (I)

Beeinträchtigung der Fähigkeit zu Aktion oder Flucht (FLU), reversibel (R), Wahrnehmung (W)

In vielen Inhalationsstudien mit reizenden Stoffen erscheinen Mäuse empfindlicher im Vergleich zu anderen Spezies, welche eine Atemphysiologie und Anatomie der Lunge haben, die dem Menschen stärker gleicht (siehe weiter unten). Die Bewertung von Daten zur

Toxizität nach Inhalation sollte vorzugsweise auf die üblicherweise verwendete Spezies Ratte abgestellt sein. In dem Versuch, die Anstrengungen aufzuzeigen, welche in der Auswahl und der Bewertung von Tiermodellen angewendet werden, haben in diesem Abschnitt bestimmte Gesichtspunkte der spezifischen Empfindlichkeiten von verschiedenen Spezies, technische Artefakte bei Expositionsversuchen und die Möglichkeiten, bestimmte Endpunkte zu beobachten, Berücksichtigung gefunden.

#### 4.1.3.3 Wirkungen auf die Augen

Das Auge ist ein lebenswichtiges Organ für den Kontakt mit der Außenwelt und ihre Wahrnehmung. Das Auge beherbergt das visuelle System, das auch präzise Bewegungen und die Koordination unterstützt. Jede Wirkung auf die Augen, die in das visuelle System eingreift, führt zu Koordinations- und Orientierungsproblemen, die beide lebenswichtig für eine Reaktion auf eine störfallbedingte Exposition sind, und kann die Fähigkeit zur Flucht vor der Exposition beeinträchtigen.

Das visuelle System kann in verschiedener Weise betroffen sein: Abbildung über das Linsensystem auf der Netzhaut, Akkommodation, Hell- und Dunkeladaption, Farbsehen und Lichtreaktion der Pupille. Diese Wirkungen können direkt (Gewebeschaden) und sofort (Tränenfluss, Brennen, Schmerz) oder verzögert auftreten oder als Folge von neuromuskulären Wirkungen oder Veränderungen in der Blutversorgung des visuellen Systems.

Im Falle einer störfallbedingten Exposition wird das Material in die Atmosphäre verteilt. Deshalb wird das Auge eher einer Konzentration des Stoffes in der Luft als einer bestimmten Menge ausgesetzt. Da die Substanzen durch die Augenflüssigkeit aufgenommen werden müssen, um wirksam zu werden, wird die Konzentration in der Augenflüssigkeit, der das Auge ausgesetzt ist, durch den Verteilungskoeffizienten Luft / Wasser der Substanz bestimmt. In Fällen, in welchen Wirkungen auf die Augen nach einer störfallbedingten Exposition über die Luft beobachtet werden, kann ein Graduierungssystem zur standardisierten Beschreibung der Wirkung und ihres Schweregrades für die Bewertung der Folgen nützlich sein.

Zur Klassifikation der Reizwirkung auf die Augen existieren zwei Kategorien (signifikante Augenschädigung oder schwere Augenschädigung), die auf den Ergebnissen von Tierversuchen basieren (Einstufung für Reizwirkungen am Auge nach OECD-Richtlinie 405).

In diesem Einstufungssystem werden Augenschädigungen auch dann als schwer angesehen, wenn sie am Ende der Beobachtungszeit (21 Tage) noch vorhanden sind und wenn die Substanz oder die Zubereitung eine irreversible Verfärbung der Augen verursacht.

#### ***Irreversible Wirkungen***

Die folgenden schweren Augenreaktionen führen zur Beendigung einer Studie und Einstufung der Substanz als schwer augenschädigend, wenn sie bei irgend einem Tier beobachtet wurden und eindeutig behandlungsbezogen waren:

- Hornhautperforation oder signifikante Hornhautulzeration einschließlich Staphylo-
- Einblutung in die Vorderkammer des Auges;
- Hornhauttrübung (Grad 4 laut Definition im EG-Prüfverfahren), die 48 Stunden andauert;
- Fehlen der Lichtreaktion (Irisreaktion Grad 2 laut Definition im EG-Prüfverfahren), das 72 Stunden anhält;
- Ulzeration der Bindehaut;
- Nekrose der Bindehaut oder Nickhaut;
- Schorfbildung.

### ***Reversible Wirkungen***

Die EU-Klassifikationskriterien legen keine maximale Dauer für die Beobachtungszeit fest. In einigen Situationen ist eine Verlängerung der Beobachtungszeit über die typische 21-tägige Beobachtung hinaus notwendig, um die Reversibilität oder Irreversibilität einer persistierenden Schädigung zu klären. Zum Beispiel:

- Persistenz einer geringgradigen Hornhautläsion (d.h. Stufe 1) bis zu 21 Tagen nach Instillation, bei Fehlen anderer Schädigungen wie z. B. Neovaskularisation;
- Ausgeprägtere Hornhautläsionen (d.h. Einstufung >1) innerhalb von 72 Stunden nach Exposition, die klare Anzeichen von fortschreitender Heilung zeigen und bis Tag 21 nicht vollständig verschwinden.

Es wird vorgeschlagen, dass eine Verlängerung der typischen 21-tägigen Beobachtungszeit um zwei Wochen ausreicht, um die Reversibilität dieser Wirkungen festzustellen. Wenn bis zum Ende dieser Beobachtungszeit bei allen Tieren vollständige Erholung nachgewiesen wird, sollte die Wirkung nicht als irreversibel angesehen werden.

Das Einstufungssystem wird verwendet, um die Werte für signifikante Reizungen (AETL-1) und schwere Schädigung (einschließlich ihrer Reversibilität, AETL-2) des Auges festzulegen. Das beschriebene System eignet sich jedoch nicht für die Beschreibung der sensorischen Wahrnehmung, die als Folge einer neurophysiologischen Wirkung eintritt, sowie derjenigen, die zu Blinzeln führt. Tränenfluss und neuromuskuläre Wirkungen auf die Augen können die Sehfähigkeit und die Fähigkeit zur Flucht schwerwiegend beeinträchtigen (AETL-2, AETL-1 und LDSA). Leichte Augenreizung und Tränenfluss, oft verbunden mit verstärktem Blinzeln, haben keine gesundheitliche Auswirkung, können aber unangenehm sein und Angst auslösen.

#### 4.1.3.4 Auswirkungen auf die Haut

Im Allgemeinen ist die Haut als Zielorgan bei störfallbedingter luftgetragener Exposition von eingeschränkter Bedeutung, da empfindlichere Gewebe wie Augen und Atemwege bei viel geringeren Konzentrationen reagieren bzw. betroffen sind. Die Wirkung auf die Haut, insbesondere im Falle von pH-Wert-abhängigen Reizungen, wird durch das Vorhandensein von Feuchtigkeit (Schweiß) beeinflusst.

Die relevanten Wirkungen auf die Haut als Folge von störfallbedingter Exposition über die Luft beschränken sich auf direkte Verletzungen, d.h. Hautreizung und Verätzung. Während die Reizung eine reversible entzündliche Reaktion ist, führt die Verätzung zu Gewebeerstörung und Narbenbildung. Zu den leichteren Hautreaktionen zählen Rötungen (Erythem, Ausschläge), die durch vaskuläre Kongestion oder erhöhte Durchblutung entstehen.

Das Einstufungssystem gemäß den EG- und US-Behörden, das sich an der OECD-Prüfrichtlinie 404 orientiert, wird verwendet, um die Werte für signifikante Reizungen (AETL-1) und schwere Schädigung (einschließlich ihrer Reversibilität, AETL-2) der Haut festzulegen.

Obwohl es Graduierungssysteme zur Beschreibung von Art und Schweregrad der Wirkung von chemischen Substanzen auf die Haut gibt, sind diese Systeme unseres Wissens bisher nicht auf Störfälle mit akuter Exposition angewendet worden.

#### 4.1.3.5 Wirkungen auf das Herz

Bei Unfällen / Störfällen kann ein akuter Stresszustand ausgelöst werden. Adrenalin wird in die Blutbahn ausgeschüttet, was die Herzfrequenz, die Leitungsgeschwindigkeit, die Erregbarkeit und die Kontraktionskraft erhöht, wodurch sich die Herzleistung erhöht und der Körper auf erhöhte Anstrengungen für eine Flucht aus der Gefahrensituation vorbereitet wird. Ein gesundes Herz verträgt diesen Adrenalinsspiegel, der die Herzaktivität im Rahmen seiner physiologischen Kapazität verstärkt.

Die Kardiotoxizität chemischer Stoffe kann durch die unterschiedlichsten Mechanismen ausgelöst werden. Chemische Stoffe können das System von Nervenfasern im Herzmuskel durch modifizierende Wirkung auf die Herzfrequenz (chronotrop), die Leitungsgeschwindigkeit (dromotrop), die Erregbarkeit (bathmotrop) oder die Kontraktionskraft (inotrop) beeinflussen. Vor allem die Steigerung der Erregbarkeit kann die Empfindlichkeit für Rhythmusstörungen in Kombination mit einem erhöhten Adrenalinsspiegel verstärken.

Bestimmte chemische Stoffe können durch direkte zytotoxische Wirkungen auf Herzmuskelzellen den Herzmuskel schädigen. Chemische Stoffe, die das Glutathion im Herzgewebe verbrauchen, wie z. B. Aldehyde, können zu oxidativem Stress beitragen.

- **Rhythmusstörungen**

Es gibt kein einzelnes charakteristisches Symptom für eine Herzrhythmusstörung. Die häufiger auftretenden Symptome, die auf Herzrhythmusstörungen schließen lassen, sind:

Gefährlich: Angstgefühl, Brustschmerzen, Rückenschmerzen, Schwindel, Ohnmacht und Kurzatmigkeit

Reversibel: Herzklopfen

Unschädlich: Gesteigerte Herzfrequenz

Art der Wirkung	LB	I	FLU	R	W
Gesteigerte Herzfrequenz 140-180	x		x	x	
Gesteigerte Herzfrequenz < 140					x
Herzklopfen			x	x	
Herzflattern		x	x	x	
Kurzatmigkeit			x	x	
Angstgefühl				x	
Brustschmerzen			x		
Rückenschmerzen			x		
Schwindelgefühl			x	x	
Ohnmacht			x	x	
Übelkeit			x	x	

Für einige Wirkungen ist der Schweregrad ausschlaggebend für die Kategorisierung. Bei Endpunkten, die in mehrere Kategorien eingeordnet wurden, ist dies eine Folge des Schweregrades.

- **Strukturelle Gewebeschädigungen**

Eine strukturelle Schädigung des Herzmuskels infolge einer einzigen kurzzeitigen Exposition gegenüber flüchtigen chemischen Stoffen als einziges klinisches Zeichen ist sehr unwahrscheinlich.

#### 4.1.3.6 Wirkungen auf die Leber

Akute Leberschädigung durch chemische Stoffe kann zu Lebernekrose, Steatose und Cholestase führen.

Die klinischen Auswirkungen einer Leberschädigung können durch klinische Laboranalysen geprüft werden. Vergiftungszeichen sind erhöhte Serumspiegel der Asparataminotransferase und Alaninaminotransferase (Schädigung der Leberzellen), der alkalischen Phosphatase (Cholestase), der Gammaglutamyltranspeptidase bzw. des Bilirubin (Cholestase, Gelbsucht) In Studien zur akuten Toxizität im Tier werden normalerweise keine klinischen Laboranalysen vorgenommen, so dass ein direkter Vergleich der Empfindlichkeit gegenüber akuter Toxizität zwischen Mensch und Tier selten möglich ist. Alkoholmissbrauch kann die Wirkungen von Lebergiften verstärken.

Art der Wirkung	LB	I	FLU	R
Bauchschmerzen			X	X
Gelbsucht	X			X
Erhöhte Leberenzyme im Serum				X
Fibrose		X		
Leberversagen	X	X		

Für einige Wirkungen ist der Schweregrad ausschlaggebend für die Kategorisierung. Bei Endpunkten, die in mehrere Kategorien eingeordnet wurden, ist dies eine Folge des Schweregrades.

Kurzzeitige Exposition durch Inhalation kann schwere Leberschäden verursachen. Solche Leberschäden werden selten dazu führen, dass die Fähigkeit zur Flucht beeinträchtigt wird, sofern die akute Exposition nicht Bauchschmerzen auslöst.

#### 4.1.3.7 Wirkungen auf die Nieren

Die häufigste durch Gifte verursachte Nierenschädigung erfolgt in den proximalen Tubuli, da dort 75 % der Reabsorption stattfinden. Nicht nur die Permeabilität, sondern auch die Biotransformationsaktivität im Tubulus ist variabel. Die Aktivitäten von Zytochrom-P-450 und die Cysteinonjugat- $\beta$ -Lyase-Aktivitäten ist hauptsächlich in diesem proximalen Abschnitt des Tubulus lokalisiert. Hohe Glutathionwerte in der Niere tragen signifikant zum Entgiftungsprozess bei. Manchmal werden Glutathionmetaboliten, z. B. von halogenierten Alkanen und Alkenen durch Zysteinkonjugat-Betalase katalysiert, was zur Bildung von nephrotoxischen Metaboliten führt.

Die Ausscheidung von Proteinen mit hohem Molekulargewicht, wie Albumin, über den Urin ist ein Zeichen für glomeruläre Schädigung. Die Ausscheidung von Proteinen mit geringem Molekulargewicht, wie Beta-2-Mikroglobulin, weist auf Schädigung der proximalen Tubuli hin.

Die Wirkungen nephrotoxischer Agenzien durch inhalative Aufnahme beeinträchtigen generell nicht die Fähigkeit zur Flucht während der Exposition. Die nephrotoxische Wirkung setzt innerhalb von Stunden bis Tagen nach der Exposition ein. Abhängig vom Grad der Exposition können folgende Wirkungen auftreten:

- Vollständiges Nierenversagen mit Anurie;
- Verringerte Harnstoff- und Kreatininausscheidung;

- Ausscheidung von Proteinen mit hohem Molekulargewicht als Hinweis auf glomeruläre Schädigung;
- Ausscheidung von Proteinen mit geringem Molekulargewicht als Hinweis auf Schädigung der proximalen Tubuli.

Die durch toxische Stoffe verursachte Schädigung führt nicht unbedingt zu einem irreversiblen Verlust der Nierenfunktion. Von großer Bedeutung dafür ist die Dosis und die Dauer der Exposition. Wenn die Basalmembran noch intakt ist, kann eine vollständige Regeneration erfolgen.

Art der Wirkung	LB	I	FLU	R
Nierenversagen, Anurie	X	X		X
Verringerte Ausscheidung von:				
- Harnstoff	X	X		X
- Kreatinin	X	X		X
Ausscheidung von				
- Proteinen mit hohem Molekulargewicht	X	X		X
- Proteinen mit geringem Molekulargewicht	X	X		X

Für einige Wirkungen ist der Schweregrad ausschlaggebend für die Kategorisierung. Bei Endpunkten, die in mehrere Kategorien eingeordnet wurden, ist dies eine Folge des Schweregrades.

Akute Exposition gegenüber flüchtigen organischen Verbindungen kann zu Nierenversagen führen. Ein solches Nierenversagen führt nie zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit zu flüchten, es entwickelt sich innerhalb von Stunden bis Tagen nach der Exposition und könnte in den meisten Fällen reversibel sein.

#### 4.1.3.8 Wirkungen auf die Muskulatur

Wirkungen auf die Muskulatur sind durch eine Hemmung des Zellstoffwechsels oder direkte Gewebsschädigung gekennzeichnet.

Die Variabilität der Wirkungen auf die Muskulatur und speziell auf diejenigen des Atmungssystems ist in untenstehender Tabelle dargestellt:

Art der Wirkung	LB	I	FLU	R
Brust				
Dyspnoe	X	X	X	X
Husten		X	X	X
Beklemmungsgefühl im Brustbereich		X	X	X
Pfeifender Atem			X	X
Tachypnoe	X	X	X	X
Muskulatur				
Schwäche		X	X	X
Faszikulationen			X	X
Taubheit der Extremitäten		X	X	X

Für einige Wirkungen ist der Schweregrad ausschlaggebend für die Kategorisierung. Bei Endpunkten, die in mehrere Kategorien eingeordnet wurden, ist dies eine Folge des Schweregrades.



Exposition gegenüber Cholinesterasehemmern kann aufgrund von Muskelschwäche eine Fluchtbeeinträchtigung verursachen und schließlich durch Schwächung der zur Atmung notwendigen Muskulatur zum Tode führen.

4.1.3.9 Wirkungen auf das Blut

Hämatotoxizität beinhaltet im Wesentlichen zwei grundlegende homöostatische Funktionen:

- (1) den erythrozyten-vermittelten Sauerstofftransport und
- (2) die Bildung von roten und weißen Blutkörperchen und Blutplättchen. Im Falle einer akuten Vergiftung sind die weißen Blutkörperchen und die Blutplättchen im Allgemeinen nicht betroffen.

Die roten Blutkörperchen sind im Wesentlichen von zwei Arten der Toxizität betroffen:

- (1) konkurrierende Blockierung der Sauerstoffbindung an das Hämoglobin und
- (2) chemisch verursachte Hämolyse, bei der die Zahl der zirkulierenden Erythrozyten in Folge einer Schädigung der roten Blutkörperchen vermindert ist.

Blockierung des Sauerstofftransports ist die häufiger beobachtete Toxizität, die direkt die Erythrozyten betrifft.

**Konkurrierende Blockierung der Sauerstoffbindung an das Hämoglobin**

- Stoffe, welche die Bildung von Methämoglobin auslösen

Methaemoglobinämie ist klinisch bedeutsam, weil das Hämoglobin in einem Zustand mit oxidiertem dreiwertigen Eisen keinen Sauerstoff transportieren kann. Die Bildung von Methämoglobin führt zu einer sichtbaren Veränderung der Blutfarbe von der normalen roten Farbe zu einem bräunlichen Farbton. Eine signifikante Methämoglobinämie erzeugt eine bläuliche Verfärbung der Haut und Schleimhäute bei Mensch und Tier. Die klinischen Zeichen, die bei steigenden Methämoglobinwerten beobachtet werden, sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst:

**Symptome bei verschiedenen Methämoglobinwerten**

Endpunkt	LB	LB	I	FLU	R	W	
Met-Hb im Blut (%)	>70	60-70	45-60	20-45	15-20	3-15	0-2
Zeichen oder Symptome	Schnell tödliches Versagen der Atmung und Tod	Krämpfe, Herzrhythmusstörungen, hämodynamische Instabilität und Schock	Bewusstseins-trübung, metabolische Azidose, Tachypnoe	Symptomatische Zyanose: Schwäche, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Dyspnoe, geringe körperliche Belastbarkeit, Magenbeschwerden, Lethargie, Schwindel, Synkope	Asymptomatische Zyanose ("schokoladenbraunes Blut")	Asymptomatisch, evtl. schiefergraue Hautfarbe	Normalwert, keine Symptome

- Stoffe, die die Bildung von Kohlenmonoxidhämoglobin auslösen

### *Kohlenmonoxid (CO)*

Die mit CO verbundenen nachteiligen Wirkungen auf die Gesundheit sind je nach Konzentration und Dauer der Exposition verschieden. CO-Konzentrationen von 10 bis 100 ppm in der Umgebungsluft können nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit ausüben. Die klinischen Symptome reichen von geringfügigen Auswirkungen auf das Herz-Kreislauf-System, die Atmung und das neurologische Verhalten bei geringen Konzentrationen (10 ppm) bis zu Bewusstlosigkeit und Tod nach längerer Exposition oder akuter Exposition gegenüber hohen CO-Konzentrationen (>500ppm).

CO-Exposition ist nicht nur für Personen mit Herz-Kreislauf-Krankheiten und Krankheiten der Atemwege gesundheitsschädlich, sondern auch für gesunde Personen.

### **Symptome bei verschiedenen Graden der Kohlenmonoxidvergiftung**

Endpunkt	LB	I	FLU	R	W		
CO in der Umgebungsluft (ppm)	1950	800-1220	350-520	220	120	70	< 10
CO-Hb im Blut (%)	>80	60-70	40-50	30	20	10	< 2
	Schnell tödlich	Bewusstlosigkeit, intermittierende Krämpfe, Versagen der Atmung, Tod bei langandauernder Exposition	Kopfschmerzen, Verwirrung, Kollaps, Ohnmacht bei Anstrengung	Deutliche Kopfschmerzen, Reizbarkeit, Ermüdbarkeit, gestörtes Urteilsvermögen, evtl. Schwindel, undeutliches Sehen	Kurzatmigkeit bei mäßiger Anstrengung, gelegentlich Kopfschmerzen mit Pochen in den Schläfen	Kein bewertbarer Effekt, außer Kurzatmigkeit bei starker Anstrengung, mögliches Engegefühl um die Stirn, Erweiterung der Blutgefäße der Haut	Asymptomatisch

### **Störfallbedingter Sauerstoffmangel in der Umgebungsluft**

Wenn durch einen Störfall die Zusammensetzung der Umgebungsluft durch eine Gasfreisetzung verändert wird und in Folge dessen ein geringer Sauerstoffgehalt entsteht, kann bei den exponierten Personen Hypoxie entstehen. Hypoxie kann durch verschiedene andere Ereignisse verursacht sein, wie Rauch- oder Kohlendioxidinhalation, Aufenthalt in großen Höhen, Strangulation, Anästhesiezwischenfälle oder Vergiftungen.

Manche Gase und Dämpfe (z. B. Argon, Kohlendioxid, Ethan, Helium, Methan, Stickstoff u.a.) wirken, wenn sie in hohen Konzentrationen in der Luft vorhanden sind, als einfache Erstickungsgase, indem sie den Sauerstoff so stark reduzieren, dass kein Leben mehr möglich ist. Viele Erstickungsgase sind geruch- und farblos und nicht leicht feststellbar. Die Toxizität dieser Stoffgruppe hängt von der Konzentration, der Dauer der Exposition und der Belüftung ab. Es wird tatsächlich keine Toxizität entstehen, wenn die inspiratorische Sauerstoff-Fraktion

(FiO<sub>2</sub>) ausreichend ist; diese Stoffe sind weder reizend für die Atemwege noch haben sie systemische Toxizität.

### "Die Beziehung zwischen Sauerstoffgehalten in der Umgebung und Gesundheitsschäden"

	LB	I	FLU	R	W
Sauerstoffgehalt der Luft Normalwert = 20,93 %	0-6 %	6-8 %	8-11 %	11-14 %	14-21 %
Geschätzte O <sub>2</sub> -Sättigung im arteriellen Blut bei mäßiger Aktivität			< 56%	56-97 %	97-99 %
Gesundheitsschäden	Ohnmacht fast sofort, Tod oder schwerer Hirnschaden	Ohnmacht innerhalb weniger Minuten, Wiederbelebung möglich wenn unverzüglich einsetzend	Evtl. Kopfschmerzen, Schwindel und Ohnmacht nach kurzer Zeit	Körperliche und geistige Leistung erschwert	Ansteigender Puls, Müdigkeit

Die Wechselwirkung von giftigen Stoffen mit Blut, Sauerstoffaufnahme und -versorgung der Gewebezellen kann durch verschiedene Wirkmechanismen wie Methämoglobinämie zu direkter oder indirekter Hypoxie führen.

Die Einstufung der Wirkungen sollte unter diesen Umständen sowohl Blutparameter als auch Symptome berücksichtigen. Dies kann in Fällen kurzzeitiger Exposition gegenüber hohen Dosen relativ einfach sein, ist aber weniger deutlich für niedrige Dosen und längere Expositionsdauer, für welche die Modelle eine Entgiftung nicht berücksichtigen.

#### 4.1.3.10 Reproduktionstoxizität / Wirkungen auf die Entwicklung und Fertilität

##### • Wirkungen auf die Entwicklung / pränatale Wirkungen

Schwangere Frauen sowie ihre noch ungeborenen, in der Entwicklung befindlichen Kinder werden als mögliche Untergruppen mit besonderer Empfindlichkeit und besonderer Gefährdung angesehen. Diese Annahme, welche bei fehlenden genauen Angaben zu den reproduktionstoxischen Wirkungen eines chemischen Stoffes zu machen ist, berücksichtigt zwei verschiedene Aspekte:

- Schwangere Frauen können sich von der nicht-schwangeren Bevölkerung bezüglich Stoffwechselumsatz, Atemfrequenz und Kreislaufparametern unterscheiden; dabei handelt es sich hauptsächlich um Abweichungen von der Durchschnittsbevölkerung in der Toxikokinetik, denen durch Sicherheitsfaktoren für Intraspezies-Abweichungen ausreichend Rechnung getragen werden kann.
- Eine begrenzte Anzahl chemischer Stoffe besitzt das Potenzial, den Fetus oder das Embryo spezifisch zu schädigen und seine normale Entwicklung und Differenzierung zu stören, auch wenn der Organismus der Mutter nicht geschädigt wird. Solche selektive Toxizität (Entwicklungstoxizität) bildet eine eigene Kategorie und sollte als ein potenziell relevanter Endpunkt für die Festlegung von Werten zur Beurteilung akuter Expositionen für diese Subgruppe angesehen werden, insbesondere wenn es Erkenntnisse gibt, dass die Wirkung nach einmaliger Exposition eintreten kann.

Der Endpunkt der Entwicklungstoxizität kann in mehrere Unter-Endpunkte unterteilt werden, je nach den im Versuchstier beobachteten Wirkungen, wie z. B. intrauteriner Fruchttod, Missbildungen, Variationen, Retardierungen oder vermindertes Gewicht des Fetus.

Die Eigenschaft einer Chemikalie zur Entwicklungstoxizität drückt sich in der Schädigung von Gewebe im Stadium der Differenzierung und des Wachstums aus und ist oft, jedoch nicht immer, mit bestimmten Zeitfenstern für die Gefährdung während des intrauterinen Lebens verbunden, wobei die verschiedenen Stadien der Embryogenese in jeweils einzigartiger Weise anfällig sind. Um alle potenziellen Stadien zu erfassen, wird die Entwicklungstoxizität normalerweise unter mehrfacher wiederholter Verabreichung untersucht.

In den meisten Studien zur Entwicklungstoxizität werden die Chemikalien per Sonde verabreicht. Dies führt zur Aufnahme einer Bolusdosis, als deren Ergebnis kurzfristig höhere Gewebekonzentrationen erreicht werden als nach Exposition über die Nahrung oder durch Inhalation. Die bei inhalativem Expositionspfad (meist Exposition über 4 - 8 Stunden) abzuschätzenden Gewebekonzentrationen liegen etwa zwischen denen nach Exposition über eine Sonde und denen nach Exposition über die Nahrung. Dennoch ist die Extrapolation von Pfad zu Pfad (von oraler zu inhalativer Aufnahme) oft schwierig und erfordert eine Einzelbetrachtung für jeden chemischen Stoff.

Die für ein akutes Expositionsrisiko relevanten Wirkungen müssen fallweise ermittelt werden. Es ist zu betonen, dass das Risiko nicht aus dem EU-Klassifikationssystem entnommen werden können, da dieses vorwiegend durch das Gefahrenpotenzial (hazard) bestimmt ist und oft auf Studien mit oraler Aufnahme über 10-19 Tage basiert.

In den meisten Fällen ist das sensitive (kritische) Zeitfenster in der Entwicklung für eine einmalige Exposition nicht bekannt. Der NOAEL oder der LOAEL von einer inhalativen Studie nach OECD-Guideline kann dann als konservative Abschätzung für den NOAEL nach einmaliger Exposition zum kritischen Zeitpunkt.

Es muss entschieden werden, welche Unterendpunkte in den Studien zur Entwicklungstoxizität für die einmalige Exposition relevant sind. Marcel van Raaij hat folgende Empfehlung ausgesprochen: Resorptionen (insbesondere frühe Resorptionen) und Missbildungen (wiewohl hier große Unterschiede vorhanden sind) sind von hoher Relevanz, während eine Auslösung von späten Resorptionen und von vermindertem Gewicht der Föten, ohne dass Missbildungen vorhanden sind, nach einmaliger Exposition weniger anzunehmen ist, es sei denn, der chemische Stoff habe eine ungewöhnlich lange Halbwertszeit.

Im Gegensatz zur Verabreichung über eine Sonde können sich Konstellationen ergeben, in welchen über den inhalativen Aufnahmeweg keine effektiven Plasmaspiegel im mütterlichen Organismus erreicht werden. Inhalationsstudien, dosimetrische Aspekte, PBPK-Modellierung und andere Daten sind heranzuziehen, um zu entscheiden, ob bei einmaliger Inhalation bis zu Expositionshöhen der Stufe AETL-2 eine Gefahr für die intrauterine Entwicklung gegeben ist.

Für chemische Stoffe, bei denen mütterliche Toxizität erforderlich ist, um Schädigungen des Gewebes des Embryos oder des Fetus zu entwickeln (meist EU-Kategorie 3), würden Werte der Stufe AETL-2 auf der Basis subchronischer NOAELs in den meisten Fällen auch das ungeborene Kind schützen.

Für chemische Substanzen, die bei Dosierungen unterhalb der mütterlichen Toxizität selektive Wirkungen auf die Entwicklung zeigen, kann der fetale NOAEL je nach Art und Schwere der Wirkung mit AETL-2 oder AETL-3 verbunden sein.

Wenn in experimentellen Studien die beobachteten Wirkungen auf die Entwicklung dahingehend bewertet werden, ob sie für die Setzung spezifischer AETLs relevant sind, wird

Missbildungen, pränatalem Tod bzw. intrauterinen Absorptionen vor allem dann eine hohe Bedeutung beigemessen, wenn sie in Inhalationsstudien aufgetreten sind unabhängig davon, ob es sich um eine wiederholte Exposition gehandelt hat. Dies ist eine wissenschaftliche Abschätzung, die beim Fehlen stoffspezifischer Informationen anzunehmen ist.

Wurden Missbildungen bzw. Tod des Embryos oder Fetus in einer oralen Studie beobachtet und eine inhalative Studie ist nicht verfügbar, muss abgeschätzt werden, ob eine äquivalente (also relevante) Bioverfügbarkeit auch über den inhalatorischen Weg zu erwarten ist.

Für Wirkungen, die typische Folgen wiederholter Verabreichung sind oder die nur nach oraler Verabreichung auftreten können, ist eine Relevanz für eine einmalige Exposition sehr unwahrscheinlich.

- **Wirkungen auf Fertilität / Reproduktion**

Die reproduktiven Wirkungen der folgenden Kapitel werden als spezifische Schädigung der männlichen und / oder weiblichen Fertilität oder Fekundität betrachtet. Der klassische Versuch für ihren Nachweis ist die 1- oder 2-Generationenstudie, in der die Fertilitätsindizes untersucht werden. Für die meisten chemischen Stoffe stehen solche kostenaufwändigen Studien allerdings nicht zur Verfügung, weshalb Beobachtungen von schädlichen Wirkungen auf die Sexual- bzw. Reproduktionsorgane in subakuten oder subchronischen Studien als Ersatz verwendet werden. Um im Kontext mit der Setzung von AETL-Werten relevant zu sein, müssen diese Wirkungen spezifisch und keine Folgen allgemeiner Toxizität sein. Zum Beispiel wären betäubende Wirkungen, die Tiere an der Paarung hindern, in diesem Zusammenhang unspezifisch, ebenso eine mäßige Hodenatrophie bei starker Unterernährung.

Erlauben die Daten eine Unterscheidung, dann ist es für AETL-Relevanz wichtig, ob eine Wirkung auf die Fertilität nur mit wiederholter Verabreichung (bei einmaliger Exposition nicht zu erwarten) und oraler Exposition (nicht Inhalation) verbunden ist. Eine weitere Abstufung ist, ob diese Wirkungen reversibel (vermutlich in den meisten Fällen) oder (selten) irreversibel sind.

Die Hoden sind ein häufiges Zielorgan in subchronischen Versuchsstudien und können bereits bei Dosierungen unterhalb der Toxizität für andere Zielorgane betroffen sein. Das in den meisten Fällen beobachtete Muster ist eine Hodenatrophie mit verringertem Hodengewicht und fokalem oder generalisiertem Verlust von Keimepithel. Hodenatrophie ist je nach Ausprägungsgrad auch mit einer Hemmung oder Beeinträchtigung der Fertilität verbunden. In Nagern hat eine leichte bis mäßige Hodenatrophie mit geringer Reduktion der Spermienpopulationen oft keine große Auswirkung auf die Reproduktionsleistung und die Fertilitätsparameter, während beim Menschen bereits eine geringfügige Verringerung der Spermienpopulation sich nachteilig auf die Fertilität auswirken kann.

Gelegentlich können auch die Eierstöcke ein spezifisches Zielorgan eines chemischen Stoffes sein.

Bestimmte chemische Stoffe (einschließlich polyhalogenierte aromatische Verbindungen) können sich aus Gründen, die außerhalb testikulärer oder ovarialer Toxizität liegen, nachteilig auf die Fertilität auswirken. Die vollständige Untersuchung aller Reproduktions- und Fertilitätsparameter ist deshalb nur durch eine 2-Generationenstudie (OECD 416) gewährleistet, bei der zwei aufeinanderfolgende Tierpopulationen ab dem Zeitpunkt ihrer

Entstehung exponiert werden. Für die meisten chemischen Stoffe jedoch sind Wirkungen auf die Fertilität ohne morphologische Wirkungen auf die Reproduktionsorgane selten. Daher sollten für die meisten chemischen Stoffe auch die NOAEL-Werte aus subchronischen Studien die Schwellenwerte für potenzielle Fertilitätseffekte anzeigen.

Morphologische Wirkungen auf die Reproduktionsorgane können bereits nach einer einmaligen Verabreichung angetroffen werden. Deshalb ist auch der Endpunkt Fertilität in die Erwägungen für AETL-Werte einzubeziehen. Laut Definition sind Wirkungen auf die Reproduktionsorgane und Fertilität als Stufe-2-Effekt anzusehen. Obwohl sich dies nicht in der Abstufung der drei bestehenden AETL-Stufen widerspiegelt, ist es jedoch ein großer Unterschied, ob solche Wirkungen reversibel oder irreversibel sind. Es wird deshalb vorgeschlagen, dass diese Unterschiede des Schweregrades durch einen unterschiedlichen Sicherheitsfaktor berücksichtigt werden. Für viele chemischen Stoffe ist die Frage der Reversibilität auch dosisabhängig: Geringe Wirkungen bzw. Wirkungen mit Oligospermie - die auch viel häufiger sind - neigen eher zu vollständiger Reversibilität als vollständige Azoospermie.

Als Basis für AETL-2 sollten NOAEL- und LOEL-Werte aus subchronischen Studien verwendet werden (sofern keine NOAEL-Werte nach einmaliger Verabreichung mit Nachbeobachtungszeiten über sieben Wochen einschließlich mindestens eines Zyklus der Spermatogenese verfügbar sind). Daten, die zeigen, dass inhalative Exposition nicht zu kritischen systemischen Konzentrationen führen würde (im Gegensatz zu oralen Studien), sollten in die Erwägungen einbezogen werden.

Geringe Abnahme der Spermien ist anders zu behandeln als vollständige Sterilisierung; reduzierte Fertilität durch Oligospermie ist in den meisten Fällen reversibel, während schwere Sterilitätsgrade irreversibel sein können. Jedoch ist es möglich, dass für denselben chemischen Stoff bei verschiedenen Dosierungen beide Muster beobachtet werden. Eine eingehendere Diskussion der Abstufung und des Sicherheitsfaktors wird empfohlen.

Sowohl die reversiblen als auch die irreversiblen Wirkungen sind mit der Stufe AETL-2 verbunden, sollten aber mittels Extrapolation / Sicherheitsfaktor verschieden behandelt werden.

Hodenatrophie ist ein häufiger Befund bei Versuchstieren, der manchmal auch nach einmaliger Verabreichung zu beobachten ist. Ovariale Toxizität ist im Vergleich dazu selten. Nachteilige Wirkungen auf die Fekundität können gelegentlich ohne morphologische Auswirkungen in den Reproduktionsorganen auftreten, jedoch treffen sie in den meisten Fällen zumindest mit solchen morphologischen Wirkungen zusammen und sind daher in subchronischen Toxizitätsstudien sichtbar.

Irreversible Sterilität nach einmaliger Inhalation wird als sehr seltenes Ereignis angesehen. Leichte oder mittelschwere Wirkungen sind vermutlich reversibel. Bei konservativem Ansatz können NOAEL- und LOEL-Werte aus subchronischen Studien als Ausgangspunkt für ein Ableitung des AETL-2 verwendet werden.

#### 4.1.3.11 Karzinogene / mutagene Wirkungen

- **Karzinogene Wirkungen**

Chemische Stoffe werden als krebserzeugend eingestuft (Kategorie 1, 2, und 3) und erhalten eine Kennzeichnung, wenn Daten vorliegen, welche auf eine krebserzeugende Wirkungen im Menschen rückschließen lassen (Kategorie 1) oder wenn Daten im Tierversuch in mehreren Spezies / mehreren Zufuhrwegen vorliegen und es keinen Grund gibt anzunehmen, dass die

krebserzeugende Wirkung nicht auch für den Menschen zutrifft (Kategorie 2). Die wirksamen Dosen und die Expositionspfade sind für die Klassifikation nicht relevant, da sie auf der Bewertung des Gefahrenpotenzials (hazard), und nicht auf einer Risikoabschätzung basiert. In bestimmten Fällen kann eine Klassifikation in Kategorie 2 auch bei Fehlen valider Karzinogenitätsdaten erfolgen, wenn die Beweislage durch chemische Analogie oder Screening-Versuche anderweitig überzeugend ist.

Kategorie 3 ist die Option entweder für Stoffe, bei denen ein Verdacht auf Karzinogenität besteht, oder für festgestellte Karzinogene mit nicht-genotoxischem, von einem Schwellenwert abhängigen Mechanismus, der sich zumeist auf hohe Dosierungen beschränkt.

Die meisten Karzinogene der Kategorien 1 und 2 sind genotoxisch und verursachen somatische Mutationen. Andere jedoch sind nur schwach mutagen oder nicht mutagen. Lange Halbwertszeiten und kumulative Eigenschaften sind ebenfalls wichtige Faktoren (z. B. bei Asbest). Es gibt einige genotoxische Verbindungen, die kein oder nur ein geringes karzinogenes Potenzial haben.

Vom Wirkungsmechanismus her werden zwei große Klassen von Karzinogenen unterschieden: 1) Nicht genotoxische Karzinogene, die (zyto)toxische Dosen erfordern oder über andere Mechanismen der Karzinogenität wirken, wie über hormonelle, rezeptorvermittelte Mechanismen oder über eine Kombination aus mehreren Mechanismen.

2) Genotoxische Karzinogene, die in den meisten Fällen einer mehr oder weniger linearen Dosis-Wirkungsbeziehung (im unteren Dosis-Bereich) folgen und für die zumeist keine Dosis ohne Wirkung ermittelt werden kann.

Karzinogene Wirkungen nach Exposition gegenüber chemischen Stoffen treten oft als Spätfolgen und (in den meisten Fällen) erst nach einer chronischen oder zumindest wiederholten Verabreichung auf. Der herkömmliche Prozess der Risikobewertung basiert daher zumeist auf der Modellierung / Berechnung einer lebenslangen geringdosierten Exposition, die sich z. B. auf Exposition am Arbeitsplatz oder über Lebensmittel oder andere Formen der Umweltkontamination und -exposition bezieht. Es wurden jedoch einige chemische Stoffe identifiziert, die bereits nach einer einmaligen Exposition (mit hohen Maximalkonzentrationen) nach einer Latenzzeit dazu in der Lage sind, Tumore zu verursachen. Diese Tatsache muss für die Bewertung von unvorhergesehenen Risiken z. B. nach Störfällen berücksichtigt werden. Tumore nach Exposition gegenüber hohen Maximalkonzentrationen wurden nur für eine begrenzte Gruppe chemischer Stoffe experimentell nachgewiesen, vorwiegend nach Verabreichung an nicht ausgewachsene Tiere. Aber es besteht grundsätzlich die Möglichkeit, dass dies für eine größere Zahl von chemischen Stoffen zutreffen könnte (Calabrese und Blain, 1999). Es gibt auch einige Kasuistiken über Fälle beim Menschen, denen zufolge einmalige Exposition gegenüber hohen Dosen bestimmter chemischer Stoffe zu Tumoren führen kann.

### **Einteilung**

Für nicht-genotoxische Karzinogene (derzeit wahrscheinlich die meisten chemischen Stoffe, welche in Langzeit-Bioassays mit positivem Ergebnis geprüft wurden) kann ein Schwellenwert für die karzinogene Wirkung festgelegt werden, entweder aus den Bioassay-Daten oder aus Studien zum Wirkmechanismus. Wegen des nicht-stochastischen Charakters des Prozesses sind mathematische Extrapolationen für den Bereich der niedrigen Dosen nicht ohne Probleme. Potenzielle karzinogene Wirkungen nach einmaliger Exposition müssen nicht berücksichtigt werden, wenn die Substanz nicht für längere Zeit im Körper vorhanden ist.

Für genotoxische Karzinogene können wegen des stochastischen Charakters der genotoxischen Wirkung Daten zur krebserzeugenden Wirkung aus Langzeituntersuchungen

am Tier oder epidemiologischen Studien am Menschen verwendet werden, um mittels mathematischen Extrapolationsmodellen auf das Ausmaß der Wirkung niedriger Expositionen und anderer Zeiträume umzurechnen. Diese Umrechnungen werden als Standardstrategie für eine konservative Risikobewertung angesehen, obwohl die wissenschaftliche Grundlage dafür nicht eindeutig belegt ist. Diese Modell nimmt an, dass eine eintägige Exposition als ein Anteil einer lebenslangen täglichen Dosis angesehen werden kann.

Beim jetzigen Stand der Kenntnisse kann vorgeschlagen werden, chemische Karzinogene nach einmaliger Exposition gegenüber einer Dosis in Höhe des AETL-2 oder AETL-3 in folgende vier Gruppen zu einzuteilen:

- a. Nicht-genotoxische Karzinogene mit kurzer Halbwertszeit (z. B. Chloroform);
- b. Schwach genotoxische Karzinogene und Stoffe, bei denen die Genotoxizität nicht als Wirkmechanismus in Frage kommt (z. B. Kategorie 3 der EU-Klassifikation), mit kurzen Halbwertszeiten (z. B. Anilin, Methylchlorid, Formaldehyd);
- c. Hoch genotoxische oder bekanntermaßen starke Karzinogene mit kurzer Halbwertszeit (Vinylchlorid, Aziridin);
- d. Festgestellte oder vermutete Karzinogene mit langen Halbwertszeiten (Depoteffekt, "pseudo-single exposure" / scheinbar einmalige Exposition) z. B. 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin (TCDD), Nickeltetracarbonyl).

Für chemische Stoffe der Gruppe a und b können karzinogene Risiken nach einer einmaligen vorübergehenden Exposition als ausgeschlossen betrachtet werden; für diese Stoffe können AETL-2-Werte (und auch AETL-3-Werte) auf der Basis der konventionellen akuten und subakuten Toxizitätsdaten erstellt werden, die dann als Schutz vor karzinogenen Wirkungen angesehen werden können.

Für chemische Stoffe der Gruppe c müssen Überlegungen von Fall zu Fall angestellt werden, die von Daten aus Langzeit-Bioassays ausgehen und, durch mathematische Risikoberechnungen unterstützt, das Risiko, das mit einer täglichen lebenslangen Dosis verbunden ist, auf eine einmalige inhalative Exposition umrechnen. Dosimetrische Daten und experimentelle Daten zur Karzinogenität nach einmaliger Exposition, sofern verfügbar, sollten berücksichtigt werden. Für eine beträchtliche Anzahl dieser chemischen Stoffe kann sich herausstellen, dass das Risiko nach einer eintägigen Inhalation sehr gering ist, dies muss andere nicht zutreffen.

Bei Stoffen der Gruppe d kann das Risiko nach einmaliger Exposition beträchtlich sein und wird möglicherweise unterschätzt, wenn es allein auf Daten aus Langzeit-Bioassays errechnet wird. Dennoch kann die bei einer einmaligen Exposition aufgenommene Dosis mit der in einer Studie über lebenslange Exposition (sofern verfügbar) aufgenommenen Gesamtdosis sowie mit Daten zur Bioverfügbarkeit des Stoffes im Körper nach einmaliger Exposition in Bezug gesetzt werden.

Für genotoxische Karzinogene könnten mathematische Extrapolationen des Risikos bei chronischer Exposition auf die Situation bei einmaliger Exposition durchgeführt werden. Eine Entscheidung, ab welchem Wert von einem erhöhten Risikos gesprochen wird, ist vorab zu treffen (z. B. E-6, E-5, E-4). Für Störfälle könnte erwogen werden, einen höheren Wert als charakterisierend für ein erhöhtes Risikos zu verwenden (z. B. E-4 oder E-5) als normalerweise bei Situationen mit chronischer Exposition (E-6). Die verstärkte Suszeptibilität im Säuglings- und Kindesalter kann mit einem Faktor von 10 berücksichtigt werden.



Der Erkenntnisstand über karzinogene Wirkungen und Risiken nach kurzer vorübergehender Exposition ist derzeit noch nicht als abgeschlossen zu betrachten. Der Endpunkt Karzinogenität sollte jedoch bei der Festlegungen von AETL-Werten diskutiert werden. Krebs hat das Potential einer lebensbedrohlichen Erkrankung und ist daher per definitionem ein AETL-3 Effekt. In den Fällen, in welchen AETL-3-Werte durch akut-letale Effekte definiert ist, muss abgeklärt und erläutert werden, ob eine Exposition in der Höhe des AETL-2-Werts mit einem möglichen späteren Krebsrisiko einhergehen kann, und ob eine angemessen zuverlässige Wahrscheinlichkeit dafür besteht, dass die Berücksichtigung eines AETL-Werts zu einem Schutz vor dem Risiko der Krebserzeugung verhilft. In Tierversuchen ist das Risiko der Exposition gegenüber krebserzeugenden Substanzen nach kurzer, nicht-anhaltender Exposition niedrig bzw. praktisch nicht vorhanden. In den Fällen, in welchen die Annahme eines nicht-existenten Risikos nicht zutrifft, sollte die Dosis, bei welcher mit Wahrscheinlichkeit einer späteren Krebsauslösung vorhergesagt werden kann, der point of departure (POD) für den AETL-3 sein. Dieser Fall wird allerdings nur für einen geringen Teil der Chemikalien zutreffen, die in Untersuchungen zur Karzinogenität als positiv aufgefallen sind.

- **Mutagene Wirkungen**

Aus Versuchsergebnissen geht hervor, dass einige Stoffe nach nur einer oder wenigen Verabreichungen (wie üblicherweise im Dominant-Letal-Test) Keimzellschädigungen verursachen können. Beim Menschen wurde bisher noch keine Keimzellmutationen durch Exposition gegenüber chemischen Stoffen (einschließlich medizinischer Behandlung) festgestellt, obwohl z. B. eine beträchtliche Anzahl von Menschen in jungem Lebensalter einer Tumor-Chemotherapie mit mutagenen Stoffen unterzogen wurde. Die derzeitige Erkenntnislage kann so beschrieben werden, dass die Kinder der Behandelten gesund erscheinen und keine höhere Rate bei Mutationen und Geburtsdefekten aufweisen. Der Grund für diese fehlende genotoxischen Befunde kann darin liegen, dass eine stärkere genotoxische Schädigung oft von den haploiden Keimzellen nicht überlebt wird und daher nicht auf die folgende Generation übertragen werden kann. Ob dies auch für rezessive Mutationen so stimmt, ist zweifelhaft, da letztere meist unerkannt bleiben, solange ihr Auftreten in der Bevölkerung gering ist.

Genetische Risiken für den Menschen durch Exposition gegenüber chemischen Stoffen sind für eine Reihe von Verbindungen bewertet worden, wie z. B. Ethylenoxid, Cyclophosphamid, Acrylamid und 1,3-Butadien. Speziell für die Frage der mit einmaliger Verabreichung verbundenen genetischen Risiken erscheint die Datenbasis jedoch sehr begrenzt. Derzeit ist es technisch nicht möglich, AETLs auf der Grundlage der Mutagenität festzulegen - die verfügbare Standard-Mutagenitätsprüfung ergibt selten Informationen über Dosis-Wirkungsbeziehungen. Ferner wird derzeit unter regulatorischem Gesichtspunkt Mutagenität als ein Endpunkt ohne Schwellenwert behandelt.

#### **4.2 Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung**

Um ein Dosis-Wirkungsmodell zu erstellen, muss zunächst eine Maß für die Toxizität definiert werden. Damit ist die Definition dessen gemeint, was eine Antwort auf eine Exposition bedeutet (z. B. lethale Effekte, AETL-3 oder andere Effekte und Schweregrad derselben, AETL-2 und AETL-1). Wenn das Maß für die Toxizität definiert ist, Hauptziel der meisten Dosis-Wirkungsmodelle ist es, die Wahrscheinlichkeit zu schätzen, dass ein Individuum bei

einer bestimmten Expositionshöhe einen toxischen Effekt aufweist und dann Referenzkonzentrationen (AETLs) abzuleiten.

Mehrere Modelle können die Daten anpassen, und das Problem ist, nach einem vorbestimmten Kriterium das *beste* Modell zu finden. Das heißt, dass eine Entscheidungsregel zu definieren ist. Welches das beste Modell ist, hängt davon ab, für welchen Zweck das Modell verwendet werden soll. Wenn es der Hauptzweck der Modellierung ist, aus den Daten eine Möglichkeit zu entwickeln, Effekte bei bestimmten Expositionen vorherzusagen, oder allgemeiner, ein Vorhersagmodell zu entwickeln, wie es bei der Bewertung von Gesundheitsrisiken benötigt wird, dann sind Genauigkeit und Robustheit die wichtigsten Eigenschaften des Modells. Für eine Entscheidungsregel gibt es viele alternative Konzepte. Unterschiedliche Entscheidungsregeln sind für einige Probleme gut und für andere schlecht geeignet. Deshalb gibt es keine universelle beste Methode. Die maximum likelihood Methode, wie sie in dem Buch von Lehmann (1986) zur Testung statistischer Probleme beschrieben wird, ist entwickelt worden, um den korrekten Wert eines Zufallsparameters, da ist der Wert, welcher in den experimentellen Beobachtungen ermittelt wurde, zu bestimmen. Die maximum likelihood Methode geht davon aus, für jeden möglichen Wert des Parameters zu überlegen, wie wahrscheinlich dieser sein würde, wenn der betrachtete Wert der wahre Wert sein würde. Je höher diese Wahrscheinlichkeit ist, desto stärker liegt die Erklärung nahe, dass betreffende Wert und experimentelles Ergebnis zusammenhängen, und desto wahrscheinlicher erscheint dieser Wert. Deshalb wird diese Wahrscheinlichkeit als eine Funktion des Parameters die Likelihood des Parameters genannt. Die gleiche Argumentation gilt, wenn jemand mit einem Handlungsproblem befasst ist, das mehrere Entscheidungen beinhaltet. Im ACUTEX-Projekt wird die Methode der maximum likelihood zum Vergleichen verschiedener Modelle. Es muss jedoch festgestellt werden, dass „...das Prinzip der maximalen Likelihood nicht auf irgendwelchen klar definierten optimalen Erwägungen basiert.... Es gibt Beispiele, bei denen die Verfahrensweise des maximum likelihood schlechter als nutzlos sei, wo sie tatsächlich so schlecht sei, dass man besser daran täte, die Beobachtungen in keiner Weise zu nutzen“ (Lehmann, 1986).

Ein Kriterium für die Anpassung, das in die ACUTEX Software implementiert wird, ist das Akaike Information Criterion (AIC) , das ein durch eine zusätzliche Pönalisierungsfunktion charakterisiertes log-likelihood Maß für die Anpassung der Daten darstellt. Dieses Kriterium erlaubt es, einen Ausgleich zwischen der Verringerung der geschätzten Fehlervarianz und der Anzahl der Parameter, die das zur Datenanpassung verwendete Modell enthält, zu finden. Die ACUTEX-Software wird auch einige andere nützliche Statistiken anbieten, wie diagnostische Plots, den Chi-Quadrat-Test, den Student-Test, "Leave-one-out".

Es ist zu beachten, dass das ACUTEX Softwarepaket eine Anzahl statistischer Kriterien enthält, welche erlauben, die Güte der Anpassung zu prüfen. Diese Kriterien geben an, ob das benutzte Model mit den Daten konsistent ist (interne Konsistenz). Das bedeutet jedoch nicht, dass das Model damit validiert ist. Modelle können theoretisch validiert werden. Man muss sich jedoch darüber im Klaren sein, dass jedes Model falsch ist und es ist eine bekannte Tatsache, dass für ein genügend große Datenmenge jedes Model abgelehnt wird. Es besteht ein Unterschied zwischen statistischer Signifikanz und biologischer Relevanz.

Die benötigten Daten, die Nachteile und Vorteile jeder der obigen Ansätze bei der Charakterisierung der Beziehung zwischen Exposition und Reaktion sind im Folgenden beschrieben:

### **LOG-PROBIT-MODELL:**

**Vorteile:** Es kann für ein breites Spektrum von Daten passend sein. Es ist leicht verständlich und nutzt weniger Parameter als das empirisch basierte PK / PD-Modell.

**Nachteile:** Die Modelle sind nicht biologisch begründet. Die Nachbeobachtungszeit wird nicht berücksichtigt. Die Effekte hängen von der Konzentration (extern) und der Expositionsdauer ab. Biologische Informationen werden nicht verarbeitet. Die Methoden zur Extrapolation auf geringe Dosen oder Extrapolation der Daten vom Tier auf den Menschen sind nicht robust. Starke Vermutungen über die Verteilung der Schwellendosis.

**Erforderliche Daten:** Konzentration, Prozentsatz der Inzidenz in jeder Schweregrad-Kategorie, Expositionsdauer.

**PK / PD-MODELL:** In der im ACUTEX Softwarepaket vorliegenden Form wird die wirksame Dosis durch den Logarithmus des AUEC, die Fläche unter der Effekt-Kurve der internen Schädigungsdosis, angegeben.

**Vorteile:** Einbeziehung von Expositionsdauer und Beobachtungszeit. Kann graduierte toxische Endpunkte verarbeiten. Einbeziehung von zeitvarianten Konzentrationen. Einige der Modellparameter haben eine biologische Bedeutung. Sie verbinden empirische Standardmodelle mit Einkompartimentmodellen. Das Körpergewicht der Tiere kann auf einfache Weise berücksichtigt werden. Die Extrapolation vom Tier auf den Menschen ist biologisch robuster. Das Modell eignet sich für lokale und systemische Wirkungen.

**Nachteile:** Starke Annahmen über die Verteilungsform der Schwellendosis. Erfordert mehr Parameter, ist somit komplexer als das Log-Probit-Modell. Das Modell verarbeitet keine aktiven Metaboliten oder Augenreizungen. Es ist nicht unbedingt auf konzentrationsabhängige Wirkungen ( $C_{max}$ ) angepasst. Weiterhin ist für organische Lösungsmittel eine Extrapolation von Versuchsdaten über Zeitspannen, die länger als 1-2 Stunden sind, möglicherweise nicht zutreffend. Zusätzlich können Schwierigkeiten beim Abschätzen einiger Parameter auftreten, wie z. B. der Reparaturrate, die nicht immer mit dem Ausmaß der Schädigung korreliert. Die Schätzungen der Heilungsrate scheinen nicht immer mit den biologischen Beobachtungen übereinzustimmen. Die Bereiche, in denen die Schwächen der Modelle am auffälligsten sind, werden hoffentlich mit Hilfe des Validierungspaketes der ACUTEX-Software geklärt.

**Erforderliche Daten:** Konzentration, Prozentsatz der Inzidenz in jeder Schweregrad-Kategorie, Expositionsdauer, Versuchsdauer.

### **BENCHMARK-Ansatz**

Benchmark-Dosis-Ansätze werden verwendet, um (externe) Referenzkonzentration zu schätzen, um mit ihrer Hilfe Standards für nachteilige gesundheitliche Wirkungen beim Menschen festzulegen. Bei allen vorstehend genannten Verfahren kann die Konzentration, die eine geschätzte Inzidenz von  $x\%$  ergeben würde, errechnet werden, indem  $C$  nach der geschätzten Wahrscheinlichkeit einer Inzidenz, die gleich  $x\%$  ist, aufgelöst wird. Beispiele für die Berechnung solcher Referenzkonzentrationen für 1 und 50 % sind im TGD aufgeführt.

### **Zeitskalierung für längere und kürzere Exposition**

Bei der akuten Inhalationstoxizität spielt die Dauer der Exposition eine bedeutende Rolle. Für AETL-3 ist die Exposition so hoch, dass der natürliche Abwehrmechanismus des Organismus die durch die hohe akute Inhalationsdosisrate verursachte Gewebeschädigung nicht

bewältigen kann. Die Dosisrate steht bei Inhalationsversuchen in direktem Zusammenhang mit der Konzentration und der Atemfrequenz. Die Atemfrequenz pro kg Körpergewicht steht über allometrische Skalierung in gleicher Weise wie der Stoffwechselumsatz mit dem Körpergewicht des Organismus im Zusammenhang.

Folgende Formeln sind gegeben:

$$P_{robit} = B_0 + B_1 * \ln(C) + B_2 * \ln(T)$$

$$P_{robit} = B_0 + B_2 * \ln(C^n T) \quad n = \frac{B_1}{B_2}$$

$$C = \text{mg} / \text{m}^3 \quad [\text{exposure concentration}]$$

$$T = \text{minutes} \quad [\text{exposure duration}]$$

$$\text{Percentage mortality} = \frac{100}{\sqrt{2\pi}} * \int_{-\infty}^{P_{robit}} \exp(-\frac{1}{2}x^2) dx$$

(exposure concentration - Konzentration der Exposition)

exposure duration - Dauer der Exposition

body weight - Körpergewicht

Percentage mortality - Prozentsatz der Mortalität)

Wenn Studien zu akuter Inhalation mit variierender Expositionsdauer innerhalb der zu erwartenden Störfallexpositionszeiten verfügbar sind, kann die zeitliche Extrapolation auf der Basis der am Versuchstier beobachteten Konzentrations-Zeit-Wirkungsbeziehung durchgeführt werden. Der Terminus  $C^n T$  kann als die effektive Dosis mit einer spezifischen Expositionshöhe und einem spezifischen Prozentwert für den Effekt angesehen werden. Unter Verwendung von  $C^n T$  kann für eine spezifischen Effekt eine Serie von Konzentrationen und Expositionsdauern bestimmt werden

Für systemisch als auch lokal wirkenden chemische Stoffen scheint der Exponent  $n$  mehr oder weniger spezifisch für den chemischen Stoff zu sein. Aus akuten Inhalationsstudien geht hervor, dass der Exponent  $n$  weder artspezifisch noch durch das Körpergewicht beeinflusst ist. Aus einigen Studien geht klar hervor, dass der Exponent  $n$  in verschiedenen Bereichen der Expositionsdauer unterschiedlich sein kann.

Bei Extrapolation auf nicht experimentell erfasste Expositionsdauern wird vorsichtiges Herangehen empfohlen. Zwei Fallkonstellation sind zu erwähnen:

Die Konzentration in der Luft für Mortalität ist zu berechnen für wesentlich kürzerer Dauer als experimentell ermittelt wurde. In diesem besonderen Fall wird empfohlen, für die Extrapolation auf geringere Dauern als diejenige, für die der  $LC_{50}$  oder  $EC_{50}$  beobachtet wurde,  $n$  auf 3 ( $n = B_1 / B_2 = 3$ , siehe Gleichung oben) festzusetzen.

Die Konzentration in der Luft für Mortalität ist zu berechnen für wesentlich längerer Dauer als experimentell ermittelt wurde. In diesem Falle wird empfohlen,  $n = B_1 / B_2 = 1$  festzusetzen (siehe Gleichung oben).

Wenn der Wirkmechanismus für den Endpunkt des AETL-2 und -1 derselbe ist wie in der Letalitätsstudie, kann der aus der Letalitätsstudie geschätzte " $n$ "-Wert verwendet werden. Ansonsten sollten wir Standardwerte für " $n$ " verwenden (3 für die Extrapolation auf kürzere Zeit und 1 für die Extrapolation auf längere Zeit).

Für den AETL-1, Endpunkt der sensorischen Reizung, kann die Wirkung als ausschließlich abhängig von der Konzentration und als unabhängig von der Dauer der Exposition angesehen werden. Für alle Expositionszeitspannen sollte derselbe AETL-1-Wert verwendet werden.

### 4.3 Ableitung von AETLs

#### 4.3.1 Allgemeine Erwägungen

In regulatorischen Risikobewertungen wird üblicherweise der No-Observed-Effect-Level (NOEL, Dosis ohne Effekt) oder No-Observed-Adverse-Effect-Level (NOAEL, Dosis ohne adversen Effekt) als Ausgangspunkt (Point of Departure – POD) für das Festlegen von "sicherer" (gesundheitlich unbedenklicher) Exposition durch Fremdstoffe in verschiedenen Medien einschließlich Lebensmitteln, Wasser und Luft verwendet. Der NOEL oder NOAEL ist in toxikologischen Studien im allgemeinen die Dosis (Expositionshöhe) unterhalb der Dosis (der Expositionshöhe), welche einen Effekt auslöst (Lowest-Observed-Effect-Level - LOEL). Die AETL-Definitionen implizieren jedoch, dass der POD begrifflich die *Schwelle* für die verschiedenen betrachteten gesundheitlichen Endpunkte, wie lebensbedrohliche gesundheitliche Wirkungen, irreversible oder andere schwere Gesundheitsschäden oder Fluchtbeeinträchtigung, sowie leichte und reversible Gesundheitsschäden, ist. Mit anderen Worten, der angezielte POD ist im Grundsatz der Punkt auf der Dosis-Wirkungsbeziehung zwischen dem NOEL und dem LOEL für diejenigen Effekte, welche die jeweiligen AETLs (AETL-3, -2 oder -1) charakterisieren.

Die meisten toxikologischen Studien beschreiben NOEL-Werte und LOEL-Werte, einige nur NOEL-Werte oder Effekt-Konzentrationen. Toxikologische Studien berichten jedoch nicht routinemäßig die *Schwellenkonzentration*, bei dem der Eintritt bestimmter Wirkungen erwartet wird. Deshalb sollten zur Schätzung des Schwellenwertes sowohl NOEL- als auch LOEL-Werte berücksichtigt werden. Während als POD ein zentraler Wert zwischen diesen beiden gewählt werden könnte, würde ein solcher Ansatz kein praktisches Mittel zur Festlegung von PODs für die Zwecke der Entwicklung von AETL-Werten bieten. Deshalb werden die verschiedenen oben beschriebenen Ansätze vorgeschlagen, bei denen der höchste Wert, der die betrachtete Wirkung (noch) nicht auslöst, ausgewählt wird.

Es ist jedoch eine professionelle Beurteilung erforderlich, damit gesichert ist, dass ein solcher Ansatz nicht zu PODs führt, die weit unter den AETL-Definitionen liegen. Wenn z. B. der höchste Wert, der in einer Tierstudie zur akuten Letalität keine Letalität verursacht, als ein POD für AETL-3 verwendet wird, und wenn klinische Daten bei Menschen zeigen, dass Expositionen in dieser Höhe nicht die geringste toxische Wirkung haben, sollte der POD revidiert werden.

Außerdem sollten die verschiedenen Faktoren, die NOEL- und LOEL-Werte beeinflussen, berücksichtigt werden. In einer Studie von Fowles et al. (1999), der akute Toxizitätsstudien analysierte, fand sich ein Verhältnis von  $LC_{50}$  und nicht-letalem Wert  $LC_0$  in der Größenordnung von 2 mit einer Spannbreite von 1,1 bis zu 6,5.

Wie durch eine Vielzahl von Untersuchern bemerkt, hängt das Verhältnis des LOEL / NOAEL stark von dem Dosisintervall, welches in der Studie verwendet wurde, ab. Da neuere Studien im allgemeinen ein Dosisintervall mit dem Faktor 2-4 verwenden, ist es logisch, dass eine Analyse der vorhandenen Daten für Studien mit wiederholter Gabe eine Faktor von 3 stützen. Für Studien mit größerem Dosisintervall ist ein höherer Faktor als 2 des LOEL / NOEL zu beobachten.

## Überlegungen zur Auswahl der Tierart

### *Empfehlungen*

Wegen der Vielzahl der Variablen, die für die Dosimetrie bei der Inhalation berücksichtigt werden müssen, sollte für die Bewertung des Hazard der Tierart der Vorzug gegeben werden, deren Verteilung in den einzelnen Lungenabschnitten und bei den nachfolgenden Reaktionen dem beim Menschen am ähnlichsten ist. Es erscheint nicht angemessen, ein einziges Tiermodell als das beste ansehen zu wollen. Obwohl aus Gründen, die angesprochen wurden, der Hund und Primaten die zu bevorzugenden Spezies für die Inhalationstoxikologische Prüfung sind, ist die Nutzung von Studien, welche an der Ratte durchgeführt wurden, das Standardvorgehen, da Daten an Hunden und Primaten in der Regel nicht zur Verfügung sehen.

Wenn Studien in verschiedenen Nagerspezies zur Verfügung stehen, sollten Daten von der Ratte gegenüber kleineren Spezies bevorzugt werden, da deren Lungenphysiologie und regionales Dosierungsmuster bei Inhalation schwieriger auf den Menschen extrapoliert werden kann. Weiterhin ist zu bedenken, dass die Nager-spezifischen Effekte in der Ratte gut charakterisiert und dass standardisierte Methoden für die Exposition verfügbar sind. Der zusätzliche Vorteile des Rattenmodells ist die höhere Ventilationsrate per Körpergewichtseinheit, was bedeutet, dass die Aufnahme durch Inhalation bei der Ratte im Vergleich zum Menschen höher ist, wodurch aus dem Modell eine implizite konservative Abschätzung resultiert.

Wenn aber verfügbare Daten für eine spezielle Chemikalie anzeigen, dass eine andere Spezies als die Ratte für den Menschen relevantere Ergebnisse im Hinblick auf Effekte und Wirkmechanismus ergibt, sollte erwogen werden, die Daten dieser Spezies zu verwenden.

In Ausnahmefällen sollte der Einsatz einer Nicht-Nager-Spezies (vorzugsweise der Hund) erwogen werden, in einem „proof of principle“ Ansatz, um relevantere Inter- und Intraspezies-Bewertungsfaktoren für Substanzen zu ermitteln, deren toxikodynamisches und / oder toxikokinetische / dosimetrisches Verhalten im Hund im Vergleich zu dem von der Ratte mit weniger Schwierigkeiten auf den Menschen übertragbar erscheint.

### **4.3.2 Kritische Wirkungen und Dosis-Wirkungsbeziehung**

Dieses Kapitel beinhaltet die allgemeinen Prinzipien der Auswahl von gesundheitlichen Endpunkten und Ausgangspunkten, die bei der Ableitung von AETLs auf den jeweiligen chemischen Stoff zu berücksichtigen sind. Die Angabe der drei AETL-Werte (AETL-1, AETL-2, AETL-3) bietet wesentlich mehr Informationen als ein Einzelwert, weil aus ihr die Steilheit der Dosis-Wirkungskurve hervorgeht. Unter Idealbedingungen würden die spezifischen gesundheitlichen Endpunkte benennbar sein, die jeden der AETL-Werte bestimmen. Eine Recherche der über den chemischen Stoff publizierten Daten würde durchgeführt, und aus diesen Daten würden die AETL-Werte erstellt. Die Daten, welche Exposition und Wirkung verknüpft darstellen, entsprechen jedoch nicht immer idealen Bedingungen und können zu scheinbaren Inkonsistenzen bei der Verwendung von Endpunkten zur Festsetzung der AETL-Werte führen. Das EU-TGD (2003) (Technischer Leitfaden der Europäische Union für die Bewertung von Chemikalien und Bioziden) ) kann für die Ableitung von NOAELs verwendet werden, das US-NRC (1993) (Dokument des National Research Council der USA) gibt eine Anleitung zu den allgemeinen Prinzipien der Datenbewertung und zur Auswahl geeigneter gesundheitlicher Effekte. In Kombination mit professioneller Beurteilung können diese Dokumente für die Festlegung der drei

Schwellenwerte verwendet werden. Es ist dabei allerdings zu berücksichtigen, dass die Definitionen für AEGLs (Acute Exposure Guidance Levels der amerikanischen Umweltbehörde) und AETLs verschieden sind. Zur Festlegung der Schwellenwerte müssen oft Extrapolationsmethoden angewendet und Bewertungen der Situation aus wissenschaftlicher Sicht vorgenommen werden, da keine idealen Datensätze für die einzelnen Stoffe verfügbar sind. Wenn adäquate Daten fehlen, sollte entschieden werden, keinen AETL-Wert festzulegen.

#### 4.3.2.1 Schwellenwert der Stufe 1

Der Schwellenwert der Stufe 1 ist die maximale Konzentration in der Luft, der die Allgemeinbevölkerung bis zu einer bestimmten Expositionszeit ausgesetzt sein kann, ohne dass mehr als leichte und reversible nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit eintreten würden. Die AETL-1-Endpunkte für Schadwirkungen schließen solche ein, die nichtsensorischer Natur sind und kontinuierliche Variablen darstellen, wie messbare Methämoglobinspiegel, erhöhte Blutenzym Spiegel oder andere biologische Marker im Zusammenhang mit der Exposition gegenüber einem bestimmten chemischen Stoff. AETL-1-Endpunkte sind immer reversibel und führen nie zu einer Beeinträchtigung der Fähigkeit zur Flucht.

Die Festsetzung des AETL-1 sollte idealerweise auf vollständiger Kenntnis der Dosis-Wirkungsbeziehung in den Zielorganen für eine einmalige kurzzeitige inhalative Exposition beruhen. Diese Kenntnis wird normalerweise vor allem auf der Basis von Tierdaten beruhen, welche die erforderlichen Qualitätskriterien erfüllen. In einigen Fällen werden jedoch Daten vom Menschen verfügbar sein und sollten dann den Daten aus Studien an Labortieren vorgezogen werden. Für die Festlegung des AETL-1 sind Studiendesigns geeignet, welche die Anforderungen der OECD TG 403 (Akute Inhalationstoxizität) mit funktionellen Beobachtungsparametern, der klinischen Chemie, Hämatologie, und Histopathologie der Untersuchungen von OECD-Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe kombinieren (z. B. die OECD TG 407 und 408). Daten aus Inhalationsstudien mit wiederholter Exposition, insbesondere aus subakuten Studien, können helfen, Zielorgane festzustellen und No-Effect-Levels zu bestimmen. Bei fehlenden Inhalationsdaten kann eine Extrapolation aus Studien mit oralem Aufnahmeweg (bei systemischer Toxizität) gerechtfertigt sein. Hierbei ist eine Beurteilung durch Sachverständige, die alle verfügbaren Toxizitätsinformationen und -erkenntnisse über die Dosis-Wirkungsbeziehung berücksichtigen, erforderlich.

Für Substanzen, die eine sensorische Reizung (Reizung der oberen Atemwege) verursachen, sind idealerweise Humanstudien an Freiwilligen erforderlich, die mit klar definierten und verifizierten Expositionsbedingungen und validierten Fragebögen arbeiten, in denen die Schwelle für sensorische Reizung festgestellt wird. Fehlen solche Studien, können Informationen aus Berichten aus dem arbeitsmedizinischen Bereich verwendet werden, in denen Beschreibungen sensorischer Reizung verknüpft mit Messungen von Luftkonzentrationen durch Probenahmen an Exponierten ("personal sampling") eine Grundlage zur Bewertung bieten. Die Bewertung sollte jedoch berücksichtigen, dass es bei langandauernder und wiederholter Exposition Toleranzen gegenüber sensorischer Reizung geben kann.

Bei der Auswahl von Endpunkten für die Festsetzung der AETL-1-Werte sollten die folgenden Kriterien Anwendung finden.

- ***Schwelle für einen toxikologischen Effekt***

Ein No-observed-Effect Level eines reversiblen adversen Effekts von mäßig gradigem Schweregrad kann als Point of Departure (POD) für den AETL-1 angesehen werden. Es muss

darauf hingewiesen werden, dass schwache gesundheitliche Effekte unterhalb des AETL-Wertes 1 beobachtet werden können. In Fällen, in welchen die experimentellen Daten mehrere AETL-1 Effekte von mäßig gradigem Schweregrad beschreiben, soll mittels Expertenbewertung derjenige mit dem niedrigsten Schwellenwert als Point of Departure ausgewählt werden. Wenn schwache non-sensorische oder schwach ausgeprägte Veränderung von kontinuierlichen Variablen, wie leichte sensorische Reizung, Methaemoglobinbildung oder vorübergehende, klinisch nicht bedeutsame Änderung der Lungenfunktion werden bei einer Expositionshöhe beobachtet und mäßig gradige gesundheitliche Effekte bei einer höheren Expositionshöhe, wird dieser Effekt benutzt, um den AETL-1 Wert zu bestimmen. Ausführlichere Hinweise für die Auswahl von AETL-1-Effekten ist im TGD gegeben.

Der gewählte toxikologische Endpunkt, die Begründung für die Auswahl, die Spezies, die Konzentrationshöhe und Expositionsdauer sollen im TSD dargelegt werden.

Für lokal wirksamen Substanzen wird der POD durch einen Faktor von 3 geteilt, unabhängig davon, ob Daten vom Menschen oder von Versuchstieren zur Identifizierung des POD verwendet wurden. Für systemisch wirkende Substanzen wird der POD durch einen Faktor von 3 geteilt, wenn Daten vom Menschen benutzt werden, und durch einen Faktor von 10, wenn Daten von Versuchstieren verwendet werden.

- ***AETL-1 würde nahe an AETL-2 liegen oder diesen übersteigen***

In einigen Fällen können die abgeleiteten Werte für AETL-1 und AETL-2 nahe beieinander liegen. In diesen Fällen wird empfohlen, dass die AETL-1-Werte im TSD benannt werden und dass die Nähe zu den AETL-2-Werten besonders diskutiert und erläutert wird.

In einigen Fällen können die abgeleiteten AETL-1-Werte diejenigen für AETL-2 übersteigen. In diesen Fällen wäre es falsch, anzunehmen, dass Personen bei Konzentrationen, die eine leichte Reizung auslösen, keinem Risiko unterliegen, wenn diese tatsächlich bereits extrem gefährlichen oder möglicherweise tödlichen Konzentrationen darstellen. Deshalb wird empfohlen, dass AETL-1-Werte nicht im TSD aufgenommen werden, wenn die abgeleiteten AETL-1-Werte diejenigen des AETL-2 übersteigen. In diesen Fällen sollte im TSD klar begründet werden, warum keine AETL-1-Werte angegeben werden.

- ***Ungenügende Datenlage***

Bei ungenügender Datenlage kann kein AETL-1 festgelegt werden. Diese Entscheidung sollte im TSD genau begründet werden.

#### 4.3.2.2 Schwellenwert der Stufe 2

AETL-2 ist die maximale Konzentration in der Luft, der die Allgemeinbevölkerung bis zu einer bestimmten Expositionszeit ausgesetzt sein kann, ohne dass irreversible oder andere schwere nachteilige Wirkungen auf die Gesundheit einschließlich von Symptomen, die eine Flucht beeinträchtigen, eintreten würden. Bei Konzentration oberhalb des AETL-2 steigt die Wahrscheinlichkeit an, dass exponierte Personen hilfsbedürftig werden oder schwere oder irreversible Gesundheitsstörungen erleiden. Der Ausdruck hilfsbedürftig soll die Situation charakterisieren, in welcher Personen Unterstützung bedürfen oder in welchen die Gesundheitsschädigung schwerer ausgeprägt oder von verlängerter Dauer sein würde, wenn nicht Hilfe gegeben würde.

Die Festsetzung des AETL-2 sollte idealerweise auf vollständiger Kenntnis der Dosis-Wirkungsbeziehung in den Zielorganen für eine einmalige kurzzeitige inhalative Exposition beruhen. Diese Kenntnis wird normalerweise vor allem auf der Basis von Tierdaten beruhen, welche die erforderlichen Qualitätskriterien erfüllen, da Daten vom Menschen mit



angemessener Qualität nur selten verfügbar sein werden. Wie bereits erwähnt, sind Standard-OECD Leitlinien zur einmaligen inhalativen Testung von nicht-lethalen Toxizitätsparametern nicht vorhanden. Jedoch sind für die Festlegung des AETL-2 Studiendesigns geeignet, welche die Anforderungen der OECD TG 403 (Akute Inhalationstoxizität) mit funktionellen Beobachtungsparametern, der klinischen Chemie, Hämatologie, und Histopathologie der Untersuchungen von OECD-Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe kombinieren (z. B. die OECD TG 407 und 408). Daten aus Inhalationsstudien mit wiederholter Exposition, insbesondere aus subakuten Studien, können helfen, Zielorgane festzustellen und No-Effect-Levels zu bestimmen. Bei fehlenden Inhalationsdaten kann eine Extrapolation aus Studien mit oralem Aufnahmeweg (bei systemischer Toxizität) gerechtfertigt sein. Hierbei eine Beurteilung durch Sachverständige, die alle verfügbaren Toxizitätsinformationen und -erkenntnisse über die Dosis-Wirkungsbeziehung berücksichtigen, erforderlich.

Die Behinderung zur Flucht kann durch lokale Irritation der Augen mit extremem Tränenfluss hervorgerufen sein und ist daher deutlich unterschiedlich von irreversiblen oder anderen schwerwiegenden Gesundheitsstörungen.

Bei der Auswahl von Endpunkten für die Festsetzung der AETL-2-Werte sollten die folgenden Kriterien Anwendung finden.

- ***Daten für AETL-2-Effekte verfügbar***

Aus den verfügbaren Daten sollte die höchste Exposition, die keinen irreversiblen oder anderen schweren Gesundheitsschaden, (z. B. Nierenpathologie, Verhaltensänderung), oder keinen fluchtbeeinträchtigenden Schweregrad (z. B. bei beeinträchtigter Lungenfunktion, schwache Beeinträchtigung des Bewusstseins und Methämoglobinbildung), verursacht, festgestellt und als Ausgangspunkt verwendet werden. Es muss betont werden, dass unterhalb des AETL-2-Wertes möglicherweise klinische Toxizität beobachtet werden kann, die weniger schwer und reversibel ist. In Fällen, in denen die Versuchsdaten mehrerer AETL-2 zuzuordnenden Wirkungen ergeben, sollte für die Ableitung mittels Expertenbewertung (Weight-of-Evidence) die Wirkung mit dem niedrigsten Schwellenwert als Point of Departure gewählt werden. Wenn bei einer Expositionshöhe leichte reversible Wirkungen beobachtet werden und bei höherer Exposition beeinträchtigende Wirkungen, wird der letztere für die Festsetzung des AETL-2 verwendet. Wenn die mit beeinträchtigender Wirkung verbundene Exposition nicht aus Versuchsdaten bestimmt werden kann, dann kann der höchste Wert, der reversible Wirkungen und Unwohlsein verursacht, für die Festsetzung des AETL-2 verwendet werden.

Der gewählte toxikologische Endpunkt, die Begründung für die Auswahl, die Spezies, die Konzentrationshöhe und Expositionsdauer sollen im TSD dargelegt werden. Wenn der POD von der Beeinträchtigung zu fliehen abgeleitet wurde, soll dies im TSD deutlich gemacht und alle AETL-2 Werte sollen durch einen Stern (\*) gekennzeichnet werden.

Für lokal wirksam Substanzen wird der POD durch einen Faktor von 3 geteilt, unabhängig davon, ob Daten vom Menschen oder von Versuchstieren zur Identifizierung des POD verwendet wurden. Für systemisch wirkende Substanzen wird der POD durch einen Faktor von 3 geteilt, wenn Daten vom Menschen benutzt werden, und durch einen Faktor von 10, wenn Daten von Versuchstieren verwendet werden.

- ***Daten für AETL-2-Effekte nicht verfügbar***

Bei fehlenden spezifischen Daten zur Bestimmung eines AETL-2-Wertes kann ein Bruchteil (z. B. ein Drittel) des AETL-3b-Wertes zur Festlegung des AETL-2-Wertes in Erwägung gezogen werden. Dieser Ansatz kann nur angewendet werden, wenn die Daten für AETL-1 und / oder AETL-3-Wirkungen eine steil ansteigende expositionsbezogene Dosis-

Wirkungsbeziehung aufzeigen. Ein solcher Ansatz sollte klar begründet werden. Im TSD sollte zusätzlich eine klare wissenschaftliche Rechtfertigung des verwendeten Bruchteiles gegeben werden.

- ***AETL-2 würde nahe an AETL-3 liegen oder diesen übersteigen***

In einigen Fällen können die abgeleiteten Werte für AETL-2 und AETL-3 nahe beieinander liegen. In diesen Fällen wird empfohlen, dass die AETL-2-Werte im TSD benannt werden und dass die Nähe zu den AETL-2-Werten besonders diskutiert und erläutert wird.

In einigen Fällen können die abgeleiteten AETL-2-Werte diejenigen für AETL-3 übersteigen. In diesen Fällen wird empfohlen, dass AETL-2-Werte nicht im TSD aufgenommen werden sollen. In diesen Fällen sollte im TSD klar begründet werden, warum keine AETL-2-Werte angegeben werden.

#### 4.3.2.3 Schwellenwert der Stufe 3b

AETL-3b ist die maximale luftgetragene Konzentration, der die Allgemeinbevölkerung voraussichtlich bis zu einer bestimmten Expositionszeit ausgesetzt sein könnte, ohne dass lebensbedrohliche gesundheitliche Auswirkungen oder Tod eintreten würden.

Das Festsetzen des AETL-3b wird gewöhnlich auf Daten vom Tier basieren, die die erforderlichen Qualitätskriterien erfüllen, da es unwahrscheinlich ist, dass entsprechende Daten vom Menschen zur Verfügung stehen. Im Idealfall sollte für die Ableitung der AETL-3b-Werte eine Letalitätsstudie der akuten Inhalationstoxizität verwendet werden, die zumindest die Anforderungen der OECD TG 403 (Akute Inhalationstoxizität) erfüllt. Fehlen solche Daten, kann möglicherweise unter Verwendung einer Beurteilung durch Fachexperten eine Extrapolation erfolgen auf der Basis von Expositionsgraden, die in Inhalationsstudien mit einmaliger Exposition nicht-letale irreversible Gesundheitsschäden verursachen, sofern solche Informationen zur Verfügung stehen.

- ***Datenreiche Situation für Letalität einschließlich erfasster Zeitintervalle***

Wenn dosisabhängige Daten für die Letalität verfügbar sind, kann das Dosis-Wirkungs-Modell zur Berechnung der Dosis-Zeit-Wirkungsbeziehung in Tieren verwendet werden. In diesem Fall können die Berechnungen für verschiedene Expositionszeiten abgeleitet werden. Das Modell enthält dann jede beliebige Zeitskalierung für längere oder kürzere Expositionsdauer.

- ***Datenreiche Situation für Letalität ohne erfasste Zeitintervalle***

Wenn dosisabhängige Daten für Letalität verfügbar sind, die keine Information über die Zeitspanne zwischen Verabreichung und Tod enthalten, wird das Dosis-Wirkungs-Modell mit Hilfe der verfügbaren Werkzeuge durchgeführt. Aus der Dosis-Wirkungskurve wird der  $LC_{01}$  verwendet. In anderen Fällen wird der  $LC_{01}$  aus der AETL-3a-Ableitung verwendet. In beiden Situationen wird der AETL-3b abgeleitet vom  $LC_{01}$  geteilt durch einen Anpassungsfaktor von 3, um einen Wert zu erhalten, der unterhalb des letalen Effekts liegt.

Die folgenden Kriterien sollten verwendet werden, um den Ausgangspunkt für die Ableitung der AETL-3b-Werte zu bestimmen:

- ***Daten nicht ausreichend für statistische Behandlung***

Akute Letalitätsstudie verfügbar

Wenn die experimentellen Letalitätsdaten für eine statistische Bestimmung des  $LC_{01}$  unzureichend sind, kann die höchste Versuchsexposition, die in einem Versuch mit beobachteter Todesfolge keine Letalität verursachte (NOEL), als Ausgangspunkt für die Ableitung der AETL-3b-Werte verwendet werden. Im TSD sollten die Spezies, die Konzentration und Expositionsdauer beschrieben werden.

#### Nur $LC_{50}$ Daten verfügbar

Wenn die experimentellen Letalitätsdaten unzureichend sind, um den BMC- oder MLE-Ansatz anzuwenden, kann ein Bruchteil des  $LC_{50}$  zur Schätzung der Schwelle für die Letalität verwendet werden.

Mit der Verwendung eines adjustierten  $LC_{50}$  als Ausgangspunkt ist zusätzliche Unsicherheit verbunden. Die Details der Studie müssen zur Verfügung stehen, um zu sehen, wie die Studie durchgeführt wurde. Zu den Information, die beschrieben sein sollten, gehören die Spezies, die Konzentration und die Expositionsdauer. Andere Daten müssen verfügbar sein, um den berichteten  $LC_{50}$  zu stützen, entweder in derselben Publikation in einer anderen Spezies oder in einer separaten Publikation.

Sind die Daten verfügbar, sollte das Gefälle der Expositions-Wirkungskurve verwendet werden, um einen stoffspezifischen Divisor abzuleiten: Nach Fowles et al. (1999) wird für die Standardsituation ein Divisor von 3,5 empfohlen.

Ein solcher Ansatz sollte klar begründet werden. Im TSD sollte auch eine klare wissenschaftliche Rechtfertigung des verwendeten Divisors gegeben werden.

#### Daten zur akuten Letalität nicht verfügbar

Wenn die Datenlage ungenügend ist, um die höchste Exposition abzuschätzen, die keine Letalität verursacht, können als Ausgangspunkt für die Ableitung von AETL-3b-Werten Expositionswerte verwendet werden, die schwere Toxizität ohne Letalität verursachen. Der betreffende toxikologische Endpunkt sollte im TSD beschrieben sein, ebenso die Spezies, die Konzentration und die den Effekt auslösende Expositionsdauer.

#### AETL-3b-Werte und physikalisch-chemische Eigenschaften

In bestimmten Situationen können die abgeleiteten AETL-3b-Werte kritische physikochemischen Schwellen, wie Explosionsgrenzen oder maximale Dampfkonzentrationen überschreiten. In solchen Fällen sollten die abgeleiteten AETL-3b-Werte im TSD aufgeführt und ihre Beziehung zu spezifischen physikochemischen Eigenschaften klar hervorgehoben werden.

#### 4.3.2.4 Schwellenwert der Stufe 3a

AETL-3a ist die luftgetragene Konzentration, bei der voraussichtlich nach einer bestimmten Expositionszeit ein bestimmter Teil der allgemeinen Bevölkerung stirbt.

Die Festlegung des AETL-3a erfordert ähnliche Daten wie der AETL-3b.

Wenn die Daten für eine statistische Bewertung nicht ausreichen, können belegte  $LC_{50}$ -Daten als Ausgangspunkt für einen AETL-3a-Wert verwendet werden. Stehen solche Daten nicht zur Verfügung, kann kein AETL-3a-Wert abgeleitet werden.

#### AETL-3a-Werte und physikalisch-chemische Eigenschaften

In bestimmten Situationen können die abgeleiteten AETL-3a-Werte kritische physikochemischen Schwellen, wie Explosionsgrenzen oder maximale Dampfkonzentrationen

überschreiten. In solchen Fällen sollten die abgeleiteten AETL-3a-Werte im TSD aufgeführt und ihre Beziehung zu spezifischen physikochemischen Eigenschaften klar hervorgehoben werden.

#### 4.3.2.5 Stufe der deutlichen sensorischen Wahrnehmung

Es ist möglich, dass Expositionen, die zu gering sind, um Unwohlsein oder nachteilige gesundheitliche Wirkungen zu verursachen, dennoch über den Geschmackssinn, den Tastsinn oder Empfindungen (schwache sensorische Reizung) wahrgenommen werden, die kein unangenehmes Gefühl darstellen. Die Wahrnehmung einer Exposition kann zu Besorgnis und Beschwerden bei Behörden führen und stellt die Tatsache dar, die als "Wahrnehmbarkeit" ("detectability") bezeichnet wird. Diese Stufe ist unabhängig von den Schwellenwerten für gesundheitliche Wirkungen.

Das Ziel der Ableitung eines solchen Wertes ist, über ein zusätzliches Werkzeug zur Bewertung einer Notfallsituation zu verfügen. Wenn ein Störfall geschieht und die Menschen einen chemischen Stoff riechen oder anderweitig "wahrnehmen", kann dies im Zusammenhang mit der Kenntnis der drei gesundheitlichen Schwellenwerte zusätzliche Informationen zur Bewertung der Gefährlichkeit der Exposition geben.

Der Geruch ist höchstwahrscheinlich ein zu unsicherer Faktor für eine unabhängige Bewertung der Gefährlichkeit der Situation, er kann nur als unterstützender Beweis mit relativ geringem Gewicht verwendet werden. Aus diesem Grund sollte sich das Ziel der Festsetzung eines Geruchswertes auf Kommunikationszwecke konzentrieren.

Dies wurde beim Verfahren zur Festlegung eines Geruchswertes berücksichtigt. Der Geruchswert sollte so festgelegt werden, dass die Kommunikationsaktivitäten bezüglich des Geruchs bereits dann beginnen, wenn nur eine minimale Anzahl von Menschen den Geruch deutlich wahrnimmt.

#### *Punktschätzung versus Bereich*

Es wird die Entwicklung von Punktschätzungen vorgeschlagen (klare Breakpoints in Szenarien, klare Triggerwerte in Krisensituationen), die durch einen Bereich ergänzt werden (Variabilität der Reaktion innerhalb der Bevölkerung).

#### *Auswahl geeigneter Studien*

Der Wert der deutlichen sensorischen Wahrnehmung kann nur auf der Basis von Erfahrungen beim Menschen festgelegt werden. Informationen dazu können aus in einer Reihe von Quellen bezogen werden (standardisierte Verfahren, Informationen aus nicht-standardisierten Studien zu Geruchs- oder sensorischen Schwellenwerten, andere Humanstudien an Freiwilligen und Berichte über Erfahrungen bei beruflicher Exposition). Wenn Daten aus mehreren Berichten zur Verfügung stehen und diese verschiedene Schwellenkonzentrationen aufzeigen, kann der LSDA-Wert als ein Konzentrationsbereich ausgedrückt werden. Zu beachten ist, dass Schwellenwerte für den Geruch oder andere sensorische Wahrnehmungen nicht aus nicht stichhaltigen Sekundärquellen entnommen werden sollten, da die Zuverlässigkeit solcher Informationen nicht beurteilt werden kann.

#### *Bestimmung des Wertes*

##### **Schritt 1: Ermittlung der Schwelle der Geruchswahrnehmung**

In der Vergangenheit wurden viele Techniken zur Bestimmung der Geruchsschwelle einer Verbindung verwendet. Abhängig von der Qualität der Daten (Stufen 1-3) beschreibt van

Ruijten (2004) das Verfahren zur Ermittlung der Geruchswahrnehmungsschwelle, wenn genügend Informationen verfügbar sind.

### **Schritt 2: Ableitung des Wertes des deutlichen Geruchs**

Auf der Basis der Dosis-Wirkungskurve, die als der Fechner-Koeffizient bezeichnet wird, kann der Wert der deutlichen Geruchswahrnehmung berechnet werden. In der Praxis ist der Wert, der erwartungsgemäß eine deutliche Geruchswahrnehmung unter Laborbedingungen hervorruft, das etwa 11,8-fache des Schwellenwertes der Geruchswahrnehmung.

### **Schritt 3: Anpassung für Feldbedingungen**

Außerhalb des Labors können viele zusätzliche Faktoren die Geruchswahrnehmung beeinflussen (z. B. Geschlecht, Alter, Schlaf, Rauchen, Erkältungskrankheiten am Kopf und nasale Allergie sowie Ablenkung). Für diesen Zweck würde ein zusätzlicher Korrekturfaktor von 4 benötigt. Bei Berücksichtigung sowohl der Variabilität im Menschen (Geschlecht, Alter usw.) als auch der variablen Konzentrationen (Spitzen- / Durchschnittskonzentration) ergibt sich ein Korrekturfaktor von 4 / 3. Daraus ergibt sich für Feldbedingungen für die deutliche Wahrnehmung eines starken Geruchs ein Wert, der das 16-fache des Wertes der Geruchswahrnehmungsschwelle beträgt.

#### *Bestimmung des Bereiches*

Der Bereich basiert auf der Verteilung niedrigerer und höherer Geruchswerte, die in Labortests belegt sind. Dieser Bereich wird nicht mit 10 multipliziert, da angenommen wird, dass empfindlichere Menschen den Geruch bereits unterhalb des Wertes der deutlichen Wahrnehmung bemerken.

#### *Bestimmung des Zeitrahmens*

Geruch wird innerhalb eines sehr kurzen Zeitrahmens (nur 5 Sekunden) wahrgenommen. Da die Geruchsschwellen angegeben wird, um einen Warnwert aufzuzeigen, wird vorgeschlagen, keinen Zeitrahmen für den Geruchswert einzubeziehen, da Gültigkeit über alle Zeitrahmen gegeben ist.

Es ist bekannt, dass sich die Einschätzung des Geruchs wegen des Anpassungsprozesses und anderer physiologischer Reaktionen mit der Zeit verändert. Ist dies ein sehr deutliches Phänomen, wird es im TSD angegeben. In dem Falle, dass der chemische Stoff die Fähigkeit der Geruchswahrnehmung beeinflussen kann (z. B. H<sub>2</sub>S), wird dies ebenfalls im TSD vermerkt.

#### *Art des Geruchs*

Die Bestimmung der Art des Geruchs wird in Worten ausgedrückt, z. B. fruchtig, fischig, heuartig, nussartig usw. Der Charakter eines Geruchs kann sich mit der Konzentration ändern. Es wird empfohlen, eine Beschreibung des Geruchs im TSD aufzunehmen.

#### *LSDA höher als AETL*

In Situationen, bei denen der abgeleitete LSDA-Wert höher als jeder AETL-Wert ist, sollte der Wert vorzugsweise dennoch angegeben werden (sofern verfügbar).

### Festlegung des LSDA-Wertes für sensorische Reizung

Es wird vorgeschlagen, pragmatisch den gleichen Ansatz zu verwenden wie weiter oben für den Geruch beschrieben. Der aus Labordaten gewonnene Schwellenwert wird mit 16 multipliziert, um den deutlichen Wert zu erhalten. Die niedrigsten und höchsten wirkungsauslösenden Werte werden als Bereich verwendet. Beispiele der sensorischen Wahrnehmung sind: Bemerkung eines bestimmten Geschmacks, Veränderung des Sehens (z. B. Farbsehen), Veränderung der Hautfarbe (blass, grau) (Hypoxie), atmosphärischer Dunst.

### **4.3.3 Verwendung von adjustierenden Faktoren**

#### 4.3.3.1 Allgemeine Bemerkungen zu adjustierenden Faktoren

Es ist allgemein akzeptiert, dass die Extrapolation von Daten zur Toxizität einer Substanz vom Tier auf den Menschen Unsicherheit beinhaltet. Dieser Unsicherheit wird durch die Anwendung von numerischen adjustierenden Faktoren Rechnung getragen, die Interspezies- und Intraspeziesvariation berücksichtigt. Im Allgemeinen sollen substanzspezifische Informationen für die Festlegung von adjustierenden Faktoren bevorzugt benutzt werden. Wenn jedoch die verfügbaren Daten keine Ableitung von substanzspezifischen Faktoren gestatten, sollten nicht-substanzspezifische Standardfaktoren angewendet werden. Für die Verwendung substanzspezifischer oder Standardfaktoren sollte im TSD stets eine Begründung gegeben werden.

#### *Allgemeine Ausführungen zu den Unterschieden zwischen den Spezies*

Unterschiede in der Empfindlichkeit verschiedener Spezies gegenüber spezifischen toxisch wirkenden Substanzen werden im allgemeinen auf Unterschiede in der Toxikokinetik und Toxikodynamik zurückgeführt. Toxikokinetische Unterschiede können bedingt sein durch speziespezifische Unterschiede der anatomischen, physiologischen und / oder metabolischen Gegebenheiten, insbesondere auch, ob eine Metabolisierung der Substanz zu untoxischen (,Detoxifizierung‘) oder zu toxischen Metaboliten (,Toxifizierung‘) führt.

Bei der Extrapolation von der Ratte auf den Menschen sollten für Daten zur akuten Inhalationstoxizität folgende Punkte beachtet werden:

- Wie wahrscheinlich ist es, dass der gleiche Wirkmechanismus bei Tier und Mensch anzunehmen ist?
- Wie stark unterscheiden sich verschiedene Spezies im Effektspektrum und dem Effektausmaß, wenn Daten von mehreren Spezies vorliegen?
- Was ist bekannt für die Empfindlichkeit der Testspezies im Vergleich zum Menschen?
- Was ist bei systemisch wirkenden Substanzen zur Bioverfügbarkeit, zum Metabolismus, zur Entgiftung (,Detoxifizierung‘) und zur Ausscheidung bekannt?

Zur Extrapolation von Versuchsdaten von Nagern auf Menschen wird, wenn keine substanzspezifischen Daten vorhanden sind, üblicherweise ein Interspezies-Faktor von 10 verwendet, um "sichere" Expositionswerte in verschiedenen Medien einschließlich von Lebensmitteln, Wasser und Luft festzulegen. Für die Ratte besteht der Faktor 10 aus einem toxikokinetischen Faktor von 4 und einem toxikodynamischen Faktor von 2,5. Im Hinblick auf die toxikokinetische Unterschiede kann festgehalten werden, dass die Geschwindigkeit der Metabolisierung mit dem Atemminutenvolumen korreliert. Bei der Ratte wird die gegenüber dem Menschen raschere Abbaugeschwindigkeit (mit geringerer Menge im Körper) durch ein erhöhtes Atemminutenvolumen (mit höherer Aufnahme der Substanz) aufgehoben. Es wird

für hohe Expositionshöhen angenommen, dass der Metabolismus keine entscheidende Rolle spielt, das eine Sättigung eingetreten ist. Daher kann bei der Extrapolation einer Inhalationsstudie am Tier auf den Menschen der Interspeziesfaktor für die Toxikokinetik ignoriert werden. Dadurch verringert sich für Inhalationsstudien der allgemeine Interspezies-Bewertungsfaktor von 10 auf 2,5. Da 2,5 eine unpraktische Zahl ist, wird sie auf die höhere ganze Zahl 3 aufgerundet.

Aus den soeben beschriebenen Gründen wird bei der Extrapolation von Daten für systemisch wirkende Stoffe von der Ratte auf den Menschen ein Standardfaktor von 3 empfohlen, wenn die Datenlage keine Ableitung von substanzspezifischen Faktoren ermöglicht.

Der Wirkmechanismus von korrosiven und reizenden chemischen Stoffen scheint einfach und bei Tier und Mensch vergleichbar zu sein. Jedoch gibt es Unterschiede. Ratten sind obligate Nasenatmer und sind daher besser gegenüber der irritativen Wirkung von wasserlöslichen korrosiven Gasen geschützt als der Mensch. Bei der Bewertung der inhalativen Exposition mit korrosiven und irritativen Chemikalien sollte auf den physikalischen Zustand der Substanz geachtet werden, also ob die Exposition gegenüber einem Gas / Dampf oder einem Aerosol / Partikeln erfolgt. Dies ist insbesondere wichtig für Substanzen, welche Haut- und Augenreizungen hervorrufen.

Wenn die Datenlage keine Ableitung von substanzspezifischen Faktoren ermöglicht, wird bei der Extrapolation von Daten für lokal wirkende Stoffe von der Ratte auf den Menschen ein Standardfaktor von 1 empfohlen,

#### 4.3.3.2 Variabilität im Menschen

- Intraspeziesfaktoren bei der akuten Inhalationstoxizität

Intraspeziesfaktoren werden verwendet, um der Variabilität der Empfindlichkeit gegenüber chemischen Stoffen innerhalb der menschlichen Bevölkerung Rechnung zu tragen. Sie werden verwendet, um Expositionswerte festzulegen, welche die große Mehrheit der Bevölkerung und nicht nur den Durchschnitt (50%) schützen sollen. Bei der Interspezies-Extrapolation wird die Empfindlichkeit der experimentell verwendeten Tierspezies mit der des Menschen mit einem Wert, der als der jeweilige Mittelwert charakterisiert ist, verglichen. Da Labortiere Inzuchtstämme darstellen, weisen sie eine geringere Variabilität auf als die menschliche Spezies.

Wenn die verfügbaren Daten keine Ableitung substanzspezifischer Faktoren ermöglichen, wird für die Ableitung von AETL-3b, -2 und -1 ein Standardfaktor für die Intraspeziesvariabilität von 3 empfohlen. Für die Ableitung von AETL-3a-Werten werden Intraspezies-Bewertungsfaktoren nicht empfohlen.

Standard-Bewertungsfaktoren für die Ableitung von AETL-Werten

	Art der Wirkung	Interspeziesfaktor *	Intraspeziesfaktor	Gesamtfaktor
AETL-3a	lokal	1	1	1
	systemisch	3	1	3
AETL-3b	lokal	1	3	3
	systemisch	3	3	10+
AETL-2	lokal	1	3	3
	systemisch	3	3	10+
AETL-1	lokal	1	3	3
	systemisch	3	3	10+

\* gilt nicht bei der Verwendung von Humandaten

+ Zur Vereinfachung wird bei einem Intraspeziesfaktor von 3 und einem Interspeziesfaktor von 3 der Gesamtfaktor auf 10 gesetzt.

### **Modifizierende Faktoren (MF)**

In den Prozessen der Bewertung des Risikos für die menschliche Gesundheit sehen eine Reihe von Expertengruppen weltweit vor, einen zusätzlichen modifizierenden Faktor anzuwenden, um fallweise restlichen Unsicherheiten Rechnung tragen zu können. In vielen Fällen wird ein MF verwendet, um der Unsicherheit gerecht zu werden, welche sich durch eine unzureichende Datenlage ergibt oder um einer schwachen Datenqualität Rechnung zu tragen. Diese Punkte sind auch bei der Entwicklung der AETL zu berücksichtigen. Ebenso kann daran gedacht werden, einen MF bei der Entwicklung der AETLs zu verwenden, wenn der Effekt, der als ‚Point of Departure‘ ausgewählt wurde, weniger stark ausgeprägt ist, als es der AETL-Definition entsprechen würde.

In den Fällen, in welchen in denen die Datenbasis vernünftig ist und der ausgesuchte toxikologische Endpunkt der jeweiligen AETL-Definition entspricht, ist der Standardfaktor 1. In den Fällen, in welchen doch eine nicht vollständig ausreichende Datenbasis vorliegt oder in welchen der toxikologische Endpunkt weniger schwerwiegend ist, als der AETL-Definition entspricht, kann ein MF von 2 oder 3 angemessen sein. Die Anwendung eines MF erfordert in besonderer Weise eine Expertenbewertung und sollte die Größe des zur Ableitung des jeweiligen AETL verwendeten adjustierenden Faktors berücksichtigen. In jedem Fall soll eine Begründung explizit gegeben werden, wenn bei der Ableitung des AETL ein MF verwendet wurde.

### **Beschreibung von Untergruppen der Bevölkerung und zusätzlichen Intraspezies-Bewertungsfaktoren**

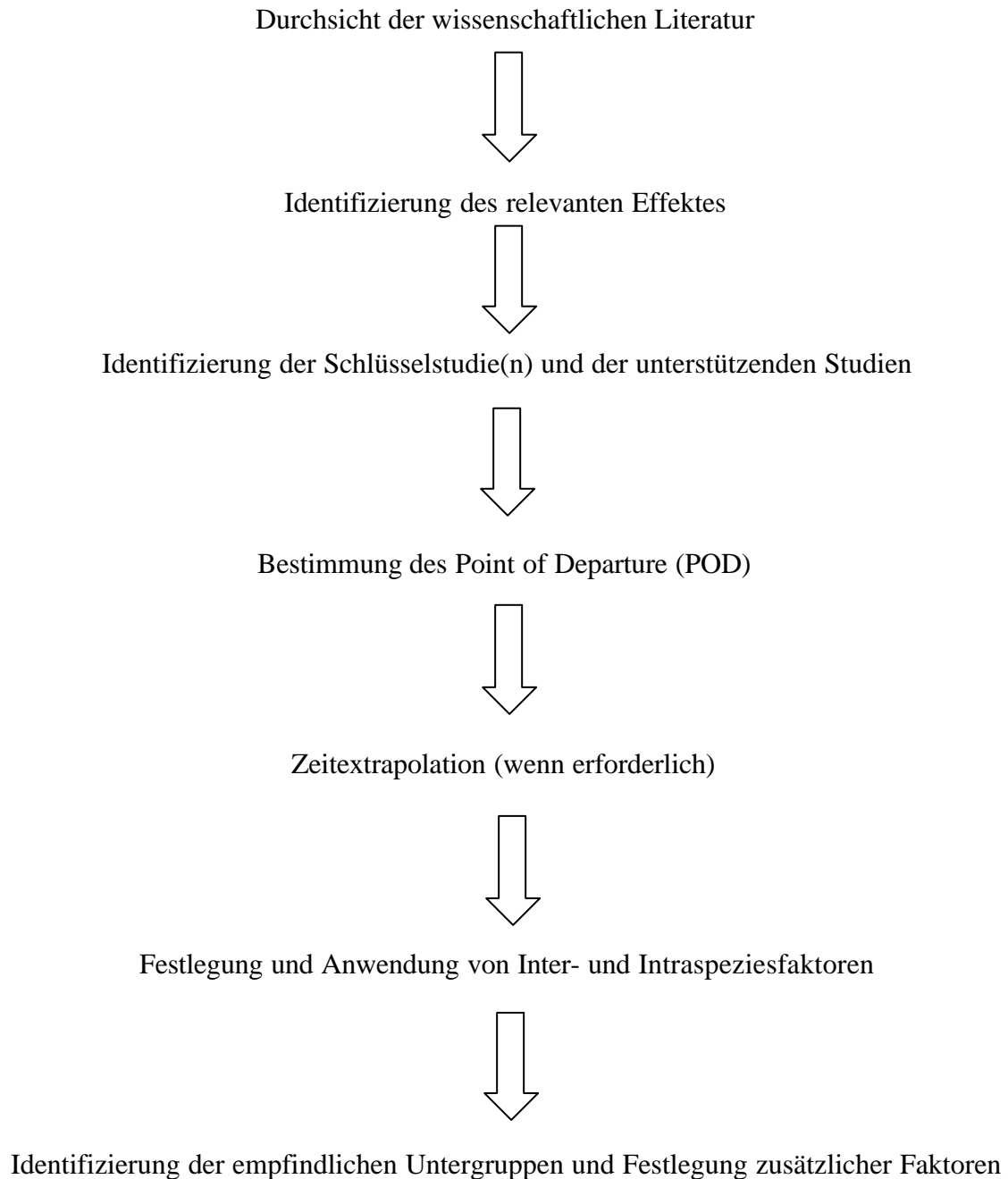
AETL-Werte werden für die Bevölkerung, die dem Risiko ausgesetzt sind, entwickelt. Diese Bevölkerung ist nach der Definition die Allgemeinbevölkerung. Daher wird bei der Ableitung der AETL-Werte nicht die Empfindlichkeit besonderer Untergruppen in der Bevölkerung berücksichtigt. Es wurde daher beschlossen, die im Notfall Verantwortlichen über für eine bestimmte Substanz möglicherweise empfindliche Subgruppen zu informieren. Daher sollte, wenn Informationen vorliegen, jede empfindliche Untergruppe der Bevölkerung im TSD benannt und beschrieben werden. Wenn möglich, sollte die unterschiedliche Empfindlichkeit jeder Untergruppe quantifiziert werden. Wenn eine quantitative Angabe nicht gemacht werden kann, sollte die empfindliche Untergruppe beschrieben werden. Hiermit wird der im Notfall Verantwortlichen eine Entscheidung entsprechend den örtlichen Gegebenheiten und Notwendigkeit zu fällen. Die Entscheidung, ob eine spezifische empfindliche Untergruppe berücksichtigt wird, sollte dem jeweiligen Nutzer der AETL-Werte überlassen bleiben.

Jede empfindliche Untergruppe sollte identifiziert und im TSD angegeben werden.



#### 4.3.4 Flussdiagramm der Entwicklung der AETLs

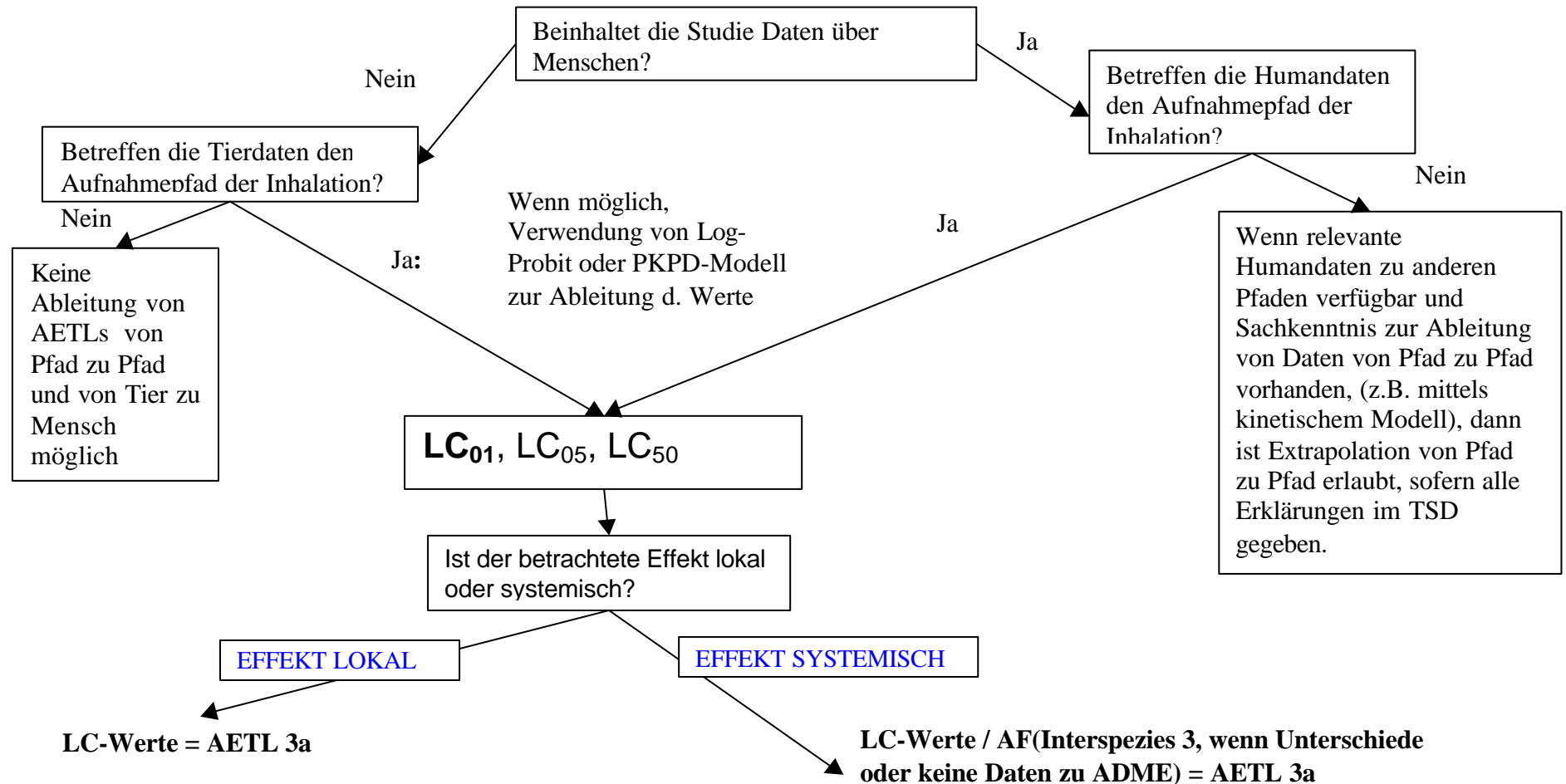
Die verschiedenen Schritte, welche bei der Entwicklung jedes AETL-Stufe zu durchlaufen sind, sind zusammengefasst im folgenden Flussdiagramm dargestellt:



Die Ableitung der verschiedenen Stufen der AETLs wird im Anhang noch detaillierter dargestellt.

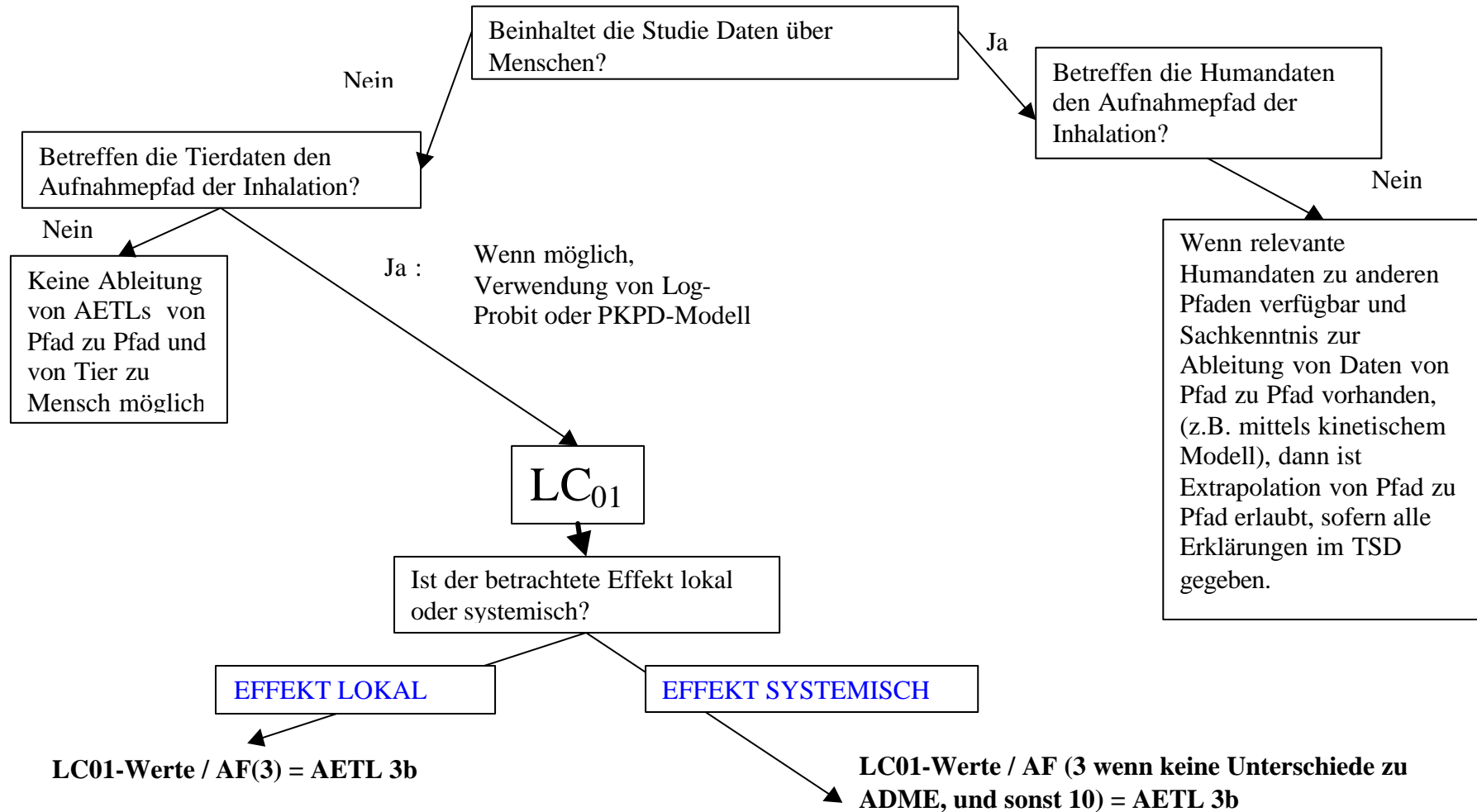
## ABLEITUNG von AETL 3a

**Erster Schritt:** Datensammlung und -bewertung führt zur Auswahl einer **Schlüsselstudie** und **unterstützender Studien** (vgl. Abschnitt 4.2 des TGD)



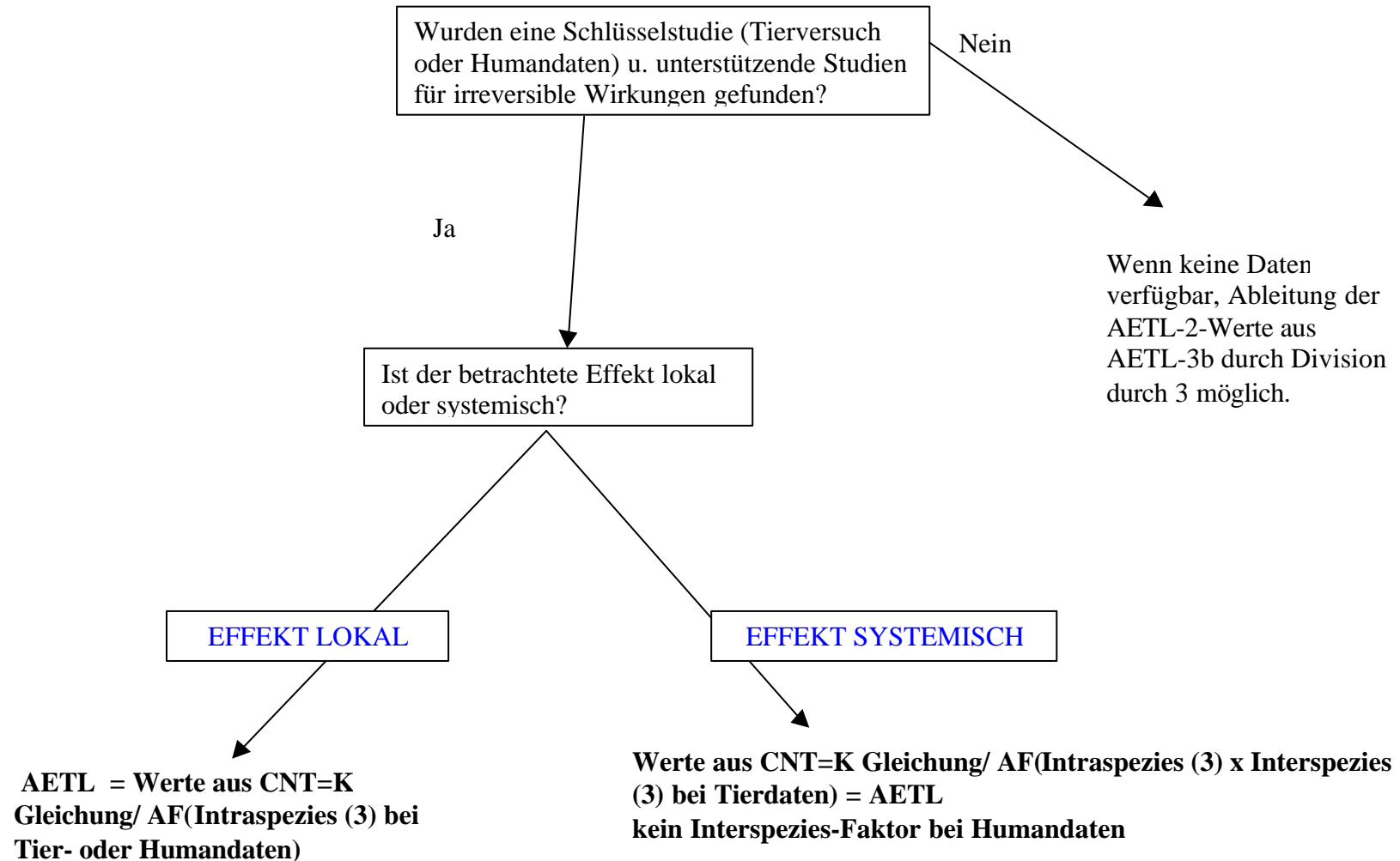
## ABLEITUNG von AETL 3b

**Erster Schritt:** Datensammlung und -bewertung führt zur Auswahl einer **Schlüsselstudie** und **unterstützender Studien** (vgl. Abschnitt 4.2 des TGD)



## ABLEITUNG von AETL 2

**Erster Schritt:** Datensammlung und -bewertung führt zur Auswahl einer **Schlüsselstudie** und **unterstützender Studien** (vgl. Abschnitt 4.2 des TGD)



## ABLEITUNG von AETL 1

**Erster Schritt:** Datensammlung und -bewertung führt zur Auswahl einer **Schlüsselstudie** und **unterstützender Studien** (vgl. Abschnitt 4.2 des TGD)

