

**ACUTEX**  
Acute Exposure

**PROJECT**



# **ACUTEX**

**Verkürzte Version des Leitfadens für die  
Ableitung von Leitwerten für die akute  
Exposition (AETL-Werten)**

**Mai 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: Lowest 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	<b>DIE ZIELGRUPPE.....</b>	<b>5</b>
3.2	<b>DAUER, ZEITABSCHNITTE.....</b>	<b>6</b>
3.3	<b>EXPOSITIONSMUSTER UND -PFADE.....</b>	<b>7</b>
<b>4</b>	<b>VERFAHREN BEI DER ABLEITUNG VON AETLS .....</b>	<b>7</b>
4.1	<b>SAMMLUNG VON DATEN, BEWERTUNG UND AUSWAHL DER DOKUMENTATION .....</b>	<b>7</b>
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>Vorgehen bei besonderen Endpunkten.....</i>	<i>13</i>
4.1.3.1	Reproduktionstoxizität / Wirkungen auf die Entwicklung und Fertilität .....	13
4.1.3.2	Karzinogene/mutagene Wirkungen.....	16
4.2	<b>MODELLIERUNG DER DOSIS -WIRKUNGSBEZIEHUNG.....</b>	<b>19</b>
4.3	<b>ABLEITUNG VON AETLS .....</b>	<b>21</b>
4.3.1	<i>Kritische Wirkungen und Dosis-Wirkungsbeziehung .....</i>	<i>21</i>
4.3.1.1	Schwellenwert der Stufe 1.....	22
4.3.1.2	Schwellenwert der Stufe 2.....	23
4.3.1.3	Schwellenwert der Stufe 3b .....	25
4.3.1.4	Schwellenwert der Stufe 3a.....	26
4.3.1.5	Stufe der deutlichen sensorischen Wahrnehmung .....	27
4.3.2	<i>Verwendung von adjustierenden Faktoren.....</i>	<i>27</i>
4.3.2.1	Allgemeine Bemerkungen zu adjustierenden Faktoren .....	27
4.3.2.2	Variabilität im Menschen.....	29
4.3.3	<i>Flussdiagramm der Entwicklung der AETLS .....</i>	<i>31</i>

## 1 EINLEITUNG

In diesem technischen Leitfaden (TGD) ist eine Methodik dargelegt, welche genutzt werden kann, um Störfalleitwerte für bestimmte Stoffe festzulegen.

Diese Kurzversion wurde erstellt, um 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 ausführlich dargestellt.

## 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 Symptomen, die eine Flucht beeinträchtigen, eintreten würden.

Der Schwellenwert der Stufe 1 (AETL-1) 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 kann.

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 dem 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 schnellerer Verstoffwechselung 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 Bewertung stehenden Chemikalie besonders empfindlichen Gruppen in der Bevölkerung soll in einem zweiten Schritt versucht werden, das erhöhte Risiko der empfindlichen Untergruppen 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 sind 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 toxikologische Daten für diesen kurzen Zeitraum sind nicht verfügbar
- die Erzeugung einer ausreichend 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.

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, AEGs (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 einen 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 Gefahrenpotenzial 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 akzeptierter 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: Nicht zuverlässig (Score 3)

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

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 Stufe 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.

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 toxikologische "Schlüsselstudien" verwendet werden. Die Ausnahme ist in den Fällen gegeben, in welchen eine Studie in Form einer „robust summary“ wiedergegeben ist, welche durch eine zertifizierte Autorität einem Peer Review Prozess unterzogen wurde und welche in diesem Prozess ein angemessener 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 Reizstoffe 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 ausreichend 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 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 Organveränderungen 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 Vorgehen bei besonderen Endpunkten

#### 4.1.3.1 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 kann, 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 verwendet werden.

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 eine Ableitung des AETL-2 verwendet werden.

#### 4.1.3.2 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 Wirkung 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 mathematischer Extrapolationsmodelle 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. Dieses 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 einteilen:

- 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-Tetrachlordibenzo-p-dioxin (TCDD), Nickeltetraacarbonyl).

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 auf 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 Risiko 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 Risiko 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 Festlegung 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 sind, 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 eine spätere 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 Keimzellmutation 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 fehlenden 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

##### **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.

##### **BENCHMARK-Ansatz**

Benchmark-Dosis-Ansätze werden verwendet, um (externe) Referenzkonzentrationen 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:

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

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

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

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

$$\text{Percentage mortality} = \frac{100}{\sqrt{2p}} * \int_{-\infty}^{\text{Pr}_{\text{obit}}} \exp(-\frac{1}{2} x^2) dx$$

(exposure concentration - Konzentration der Exposition)

exposure duration - Dauer der Exposition

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  $C^nT$  kann als die effektive Dosis mit einer spezifischen Expositionshöhe und einem spezifischen Prozentwert für den Effekt angesehen werden. Unter Verwendung von  $C^nT$  kann für einen spezifischen Effekt eine Serie von Konzentrationen und Expositionsdauern bestimmt werden.

Für systemisch als auch lokal wirkende chemische Stoffe 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 Fallkonstellationen sind zu erwähnen:

Die Konzentration in der Luft für Mortalität ist zu berechnen für wesentlich kürzere 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 längere 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**

#### **Überlegungen zur Auswahl der Tierart**

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 an 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 Vorteil 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 toxikokinetisches / dosimetrisches Verhalten im Hund im Vergleich zu dem von der Ratte mit weniger Schwierigkeiten auf den Menschen übertragbar erscheint.

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

Dieses Kapitel beinhaltet die allgemeinen Prinzipien der Auswahl von gesundheitlichen Endpunkten und Ausgangspunkten, die bei der Ableitung von AETLs für 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.

#### 4.3.1.1 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 Blutzynspiegel 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 Veränderungen von kontinuierlichen Variablen, wie leichte sensorische Reizung, Methaemoglobinbildung oder vorübergehende, klinisch nicht bedeutsame Änderung der Lungenfunktion bei einer Expositionshöhe beobachtet werden 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 wirksame 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 gefährliche oder möglicherweise tödliche 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.

#### 4.3.1.2 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 Konzentrationen 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-letalen 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 ist 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 mehrere AETL-2 zuzuordnende 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 die 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 wirksame 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 am 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.

#### 4.3.1.3 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 die 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 Informationen, 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 Expositionswirkungskurve 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 physikochemische 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.

#### 4.3.1.4 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 physikochemische 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.

#### 4.3.1.5 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.

#### *Auswahl geeigneter Studien*

Der Wert der deutlichen sensorischen Wahrnehmung kann nur auf der Basis von Erfahrungen beim Menschen festgelegt werden. Informationen dazu können aus 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.

### **4.3.2 Verwendung von adjustierenden Faktoren**

#### 4.3.2.1 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 speziesspezifische 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 toxikokinetischen 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, da 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,

#### 4.3.2.2 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	Interspeziesfakt or*	Intraspeziesfakt or	Gesamtfakt or
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 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.

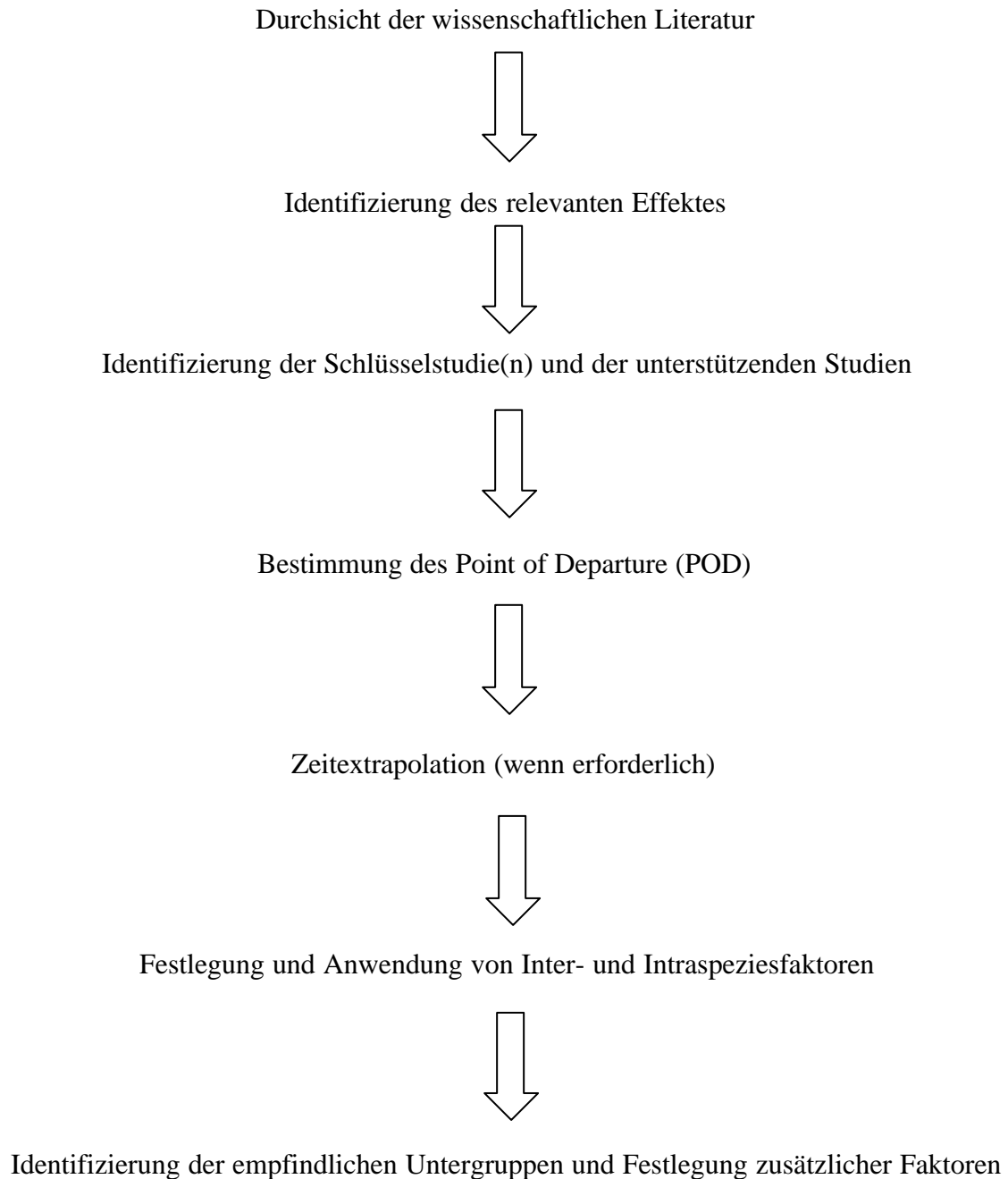
### **Beschreibung von Untergruppen der Bevölkerung und zusätzlichen Intraspezies-Bewertungsfaktoren**

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 Verantwortliche in die Lage versetzt, eine Entscheidung entsprechend den örtlichen Gegebenheiten und Notwendigkeiten 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.

### 4.3.3 Flussdiagramm der Entwicklung der AETLs

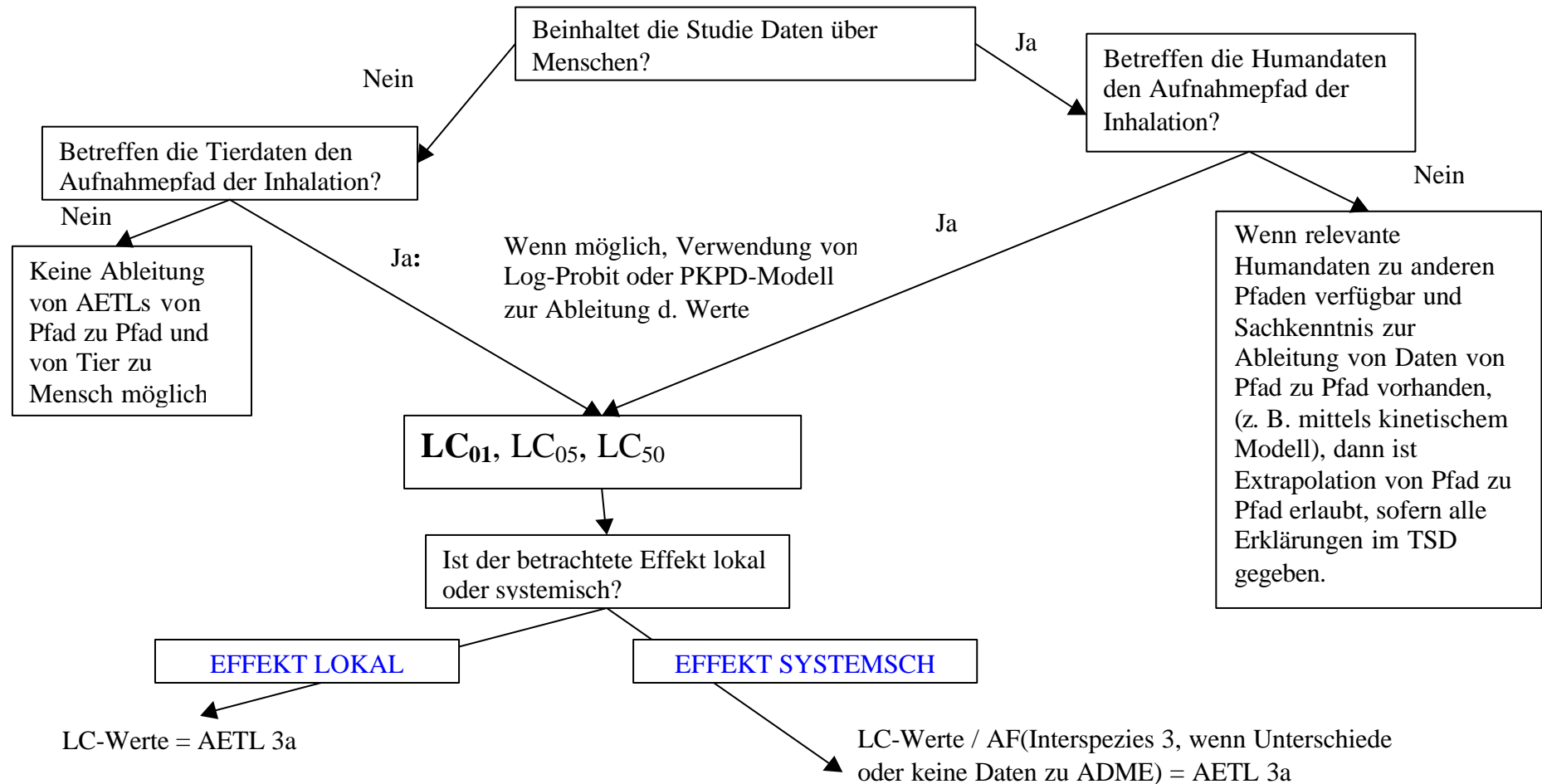
Die verschiedenen Schritte, welche bei der Entwicklung jeder AETL-Stufe zu durchlaufen sind, sind zusammengefasst im folgenden Flussdiagramm dargestellt:



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

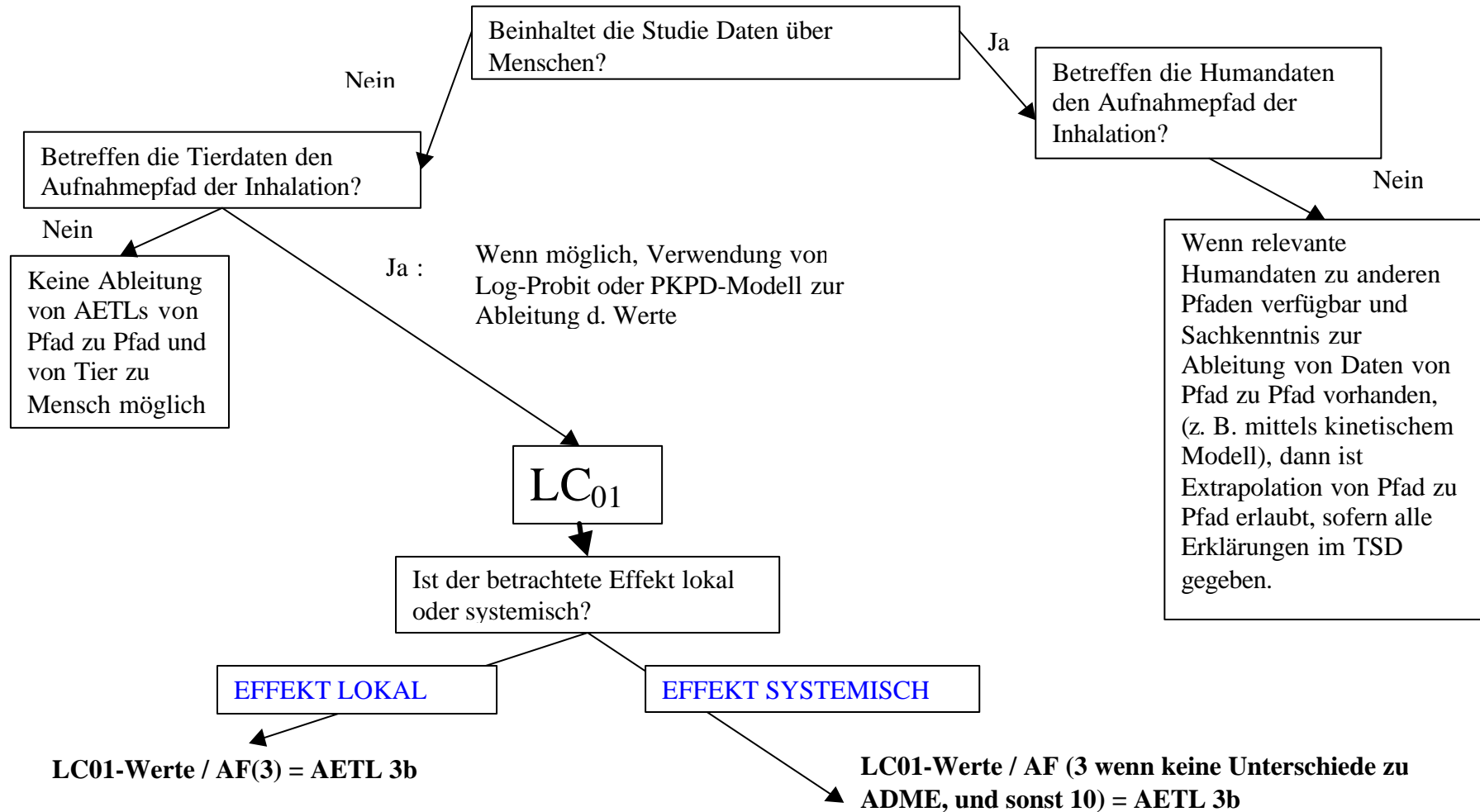
## ABLEITUNG von AETL 3a

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



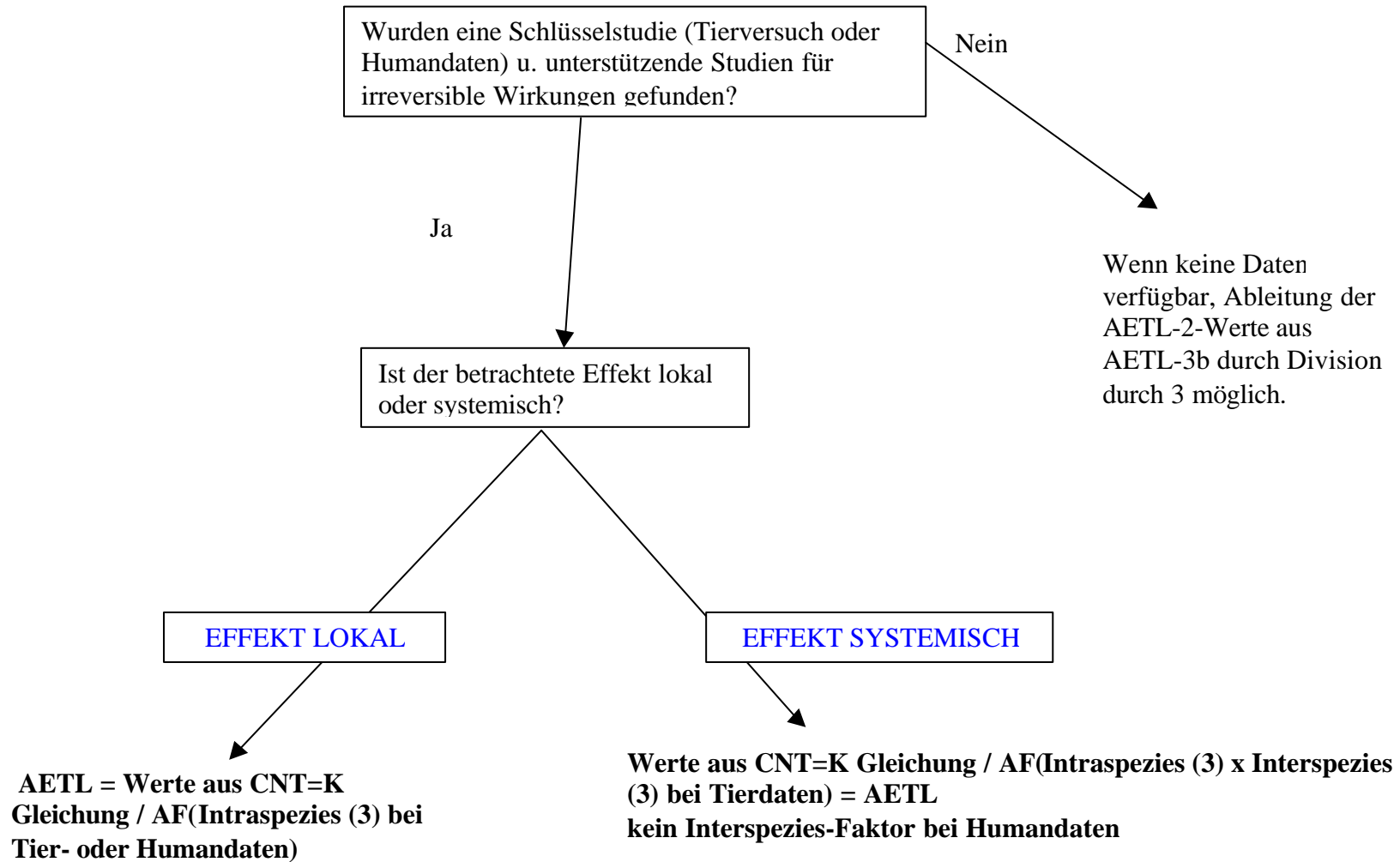
## ABLEITUNG von AETL 3b

**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)

