

UMWELTFORSCHUNGSPLAN
DES BUNDESMINISTERIUMS FÜR UMWELT,
NATURSCHUTZ UND REAKTORSICHERHEIT
Aktionsprogramm „Umwelt und Gesundheit“



Förderkennzeichen (UFOPLAN) 704 61 358

**Verfahren zur Ableitung von Höchstgehalten für
krebserzeugende Umweltkontaminanten in Lebensmitteln**

Endbericht

von

Dr. Ulrike Schuhmacher-Wolz

Dr. Martin Hassauer

Jan Oltmanns

Dr. Klaus Schneider

Forschungs- und Beratungsinstitut Gefahrstoffe GmbH (FoBiG), Freiburg i. Br.

Im Auftrag des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR)

Freiburg, Mai 2005

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	4
2	Gefährdungscharakterisierung und Dosis-Wirkungsbeschreibung bei Kanzergenen	6
2.1	Risikoabschätzung unter Annahme eines linearen Dosis-Wirkungsverlaufs bei niedrigen Dosierungen	6
2.1.1	Linearisiertes-Mehrstufenmodell (LMS-Verfahren).....	6
2.1.2	ED ₁₀ /LED ₁₀ -Verfahren	7
2.1.3	T25-Verfahren	8
2.1.4	Margin of Exposure	9
2.2	Ableitung tolerabler Aufnahmemengen für nicht-gentoxische Kanzergene	11
2.3	Diskussion nicht-linearer Dosis-Wirkungsverläufe und Schwellendosen für gentoxische Kanzergene	12
2.4	Berücksichtigung sensitiver Gruppen	15
2.5	Unsicherheit der Verfahren	17
3	Standards für kanzerogene Kontaminanten in anderen Regelungsbereichen: Vorgehen bei der Wirkungscharakterisierung	20
3.1	3-Monochlorpropan-1,2-diol in Lebensmitteln.....	20
3.2	Polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane in Lebensmitteln	21
3.3	Halogenierte Lösungsmittel und polychlorierte Biphenyle	21
3.4	Mykotoxine in Lebensmitteln	22
3.5	Radionuklide in Lebensmitteln	23
3.6	Vinylchlorid und Acrylnitril in Nahrungsmitteln bzw. in Verpackungsmaterialien	26
3.7	Acrylamid in Lebensmitteln	28
3.8	Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK).....	29
3.9	Kanzergene Trinkwasserkontaminanten.....	30
3.9.1	Arsen.....	30
3.9.2	Radionuklide	30
3.9.3	Benzol	31
3.9.4	Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)	31
3.9.5	Acrylamid	31
3.9.6	Vinylchlorid.....	32
3.9.7	Weitere Substanzen, bei denen krebserzeugende Wirkungen bewertungsrelevant sind	32

3.10	Zusammenfassung	33
4	Arsen.....	37
4.1	Grenz- und Richtwerte	37
4.1.1	Arsen in Lebensmitteln.....	37
4.1.2	Arsen im Trinkwasser.....	38
4.1.3	Arsen in Futtermitteln	40
4.2	Gefährdungscharakterisierung	41
4.2.1	Toxikologische Charakterisierung	41
4.2.2	Risikobewertung unter Annahme eines Schwellenwertes.....	44
4.2.3	Linearisierte Risikoschätzungen.....	47
4.2.4	Berücksichtigung sensitiver Subgruppen	53
4.3	Exposition	55
4.3.1	Mehrfadexposition und ihre Bedeutung für die Ableitung von Höchstgehalten für Arsen in Lebensmitteln.....	55
4.3.2	Lebensmittelmonitoringdaten für Arsen.....	63
4.3.3	Zusammenfassung und Diskussion	73
5	Schlussfolgerungen und Empfehlungen	76
5.1	Schlussfolgerungen	76
5.2	Empfehlungen	78
5.3	Das Beispiel Arsen	82
6	Zusammenfassung	87
7	Summary.....	97
8	Literatur	106
9	Einschlägige Gesetze und Rechtsvorschriften	116
9.1	EU-Rechtsvorschriften.....	116
9.2	Nationale Rechtsvorschriften und Begleittexte	117
10	Abkürzungsverzeichnis.....	118

1 Einleitung

In dem Forschungsvorhaben „Verfahren zur Standardsetzung für Höchstgehalte für Umweltkontaminanten in Lebensmitteln“ (Schneider et al., 2004) wurde eine Bestandsaufnahme und Analyse bestehender Höchstgehaltswerte für Umweltkontaminanten in Lebensmitteln unternommen. Es wurde aufgezeigt, wie diese Werte zustande kommen, welche Verfahren dabei angewendet werden und was die bestimmenden Eigenschaften dieser Höchstgehalte sind (z.B. bezüglich Verbindlichkeit, Berücksichtigung bestimmter Bevölkerungsgruppen, etc.). In diesem Projekt wurden krebserzeugende Umweltkontaminanten nur insofern betrachtet, soweit es sich um Stoffe handelt, für die die Existenz eines Schwellenwertes plausibel angenommen werden kann (z.B. Dibenzodioxine und -furane). Andere krebserzeugende Umweltkontaminanten ohne Schwellenwert wurden nicht betrachtet, da hierfür bislang keine Beispiele vorliegen.

Bei der Bewertung von Kanzerogenen werden gentoxische und nicht-gentoxische Substanzen unterschieden. Bei letzteren wird die Existenz eines Schwellenwertes angenommen, so dass für diese Substanzen duldbare Aufnahmemengen abgeleitet werden können, bei deren Einhaltung nicht mit einem gesundheitsschädlichen Effekt gerechnet werden muss. Bei gentoxischen Kanzerogenen geht man dagegen bislang davon aus, dass keine Dosis ohne schädliche Wirkung ausgewiesen werden kann und bereits geringste Mengen zu einem (wenn auch kleinen) erhöhten Krebsrisiko führen können. Deswegen werden für gentoxische Kanzerogene mittels (linearisierter) Krebsrisikomodellen Abschätzungen über das auch bei geringen Expositionskonzentrationen verbleibende Risiko durchgeführt (Edler et al., 2002). In den letzten Jahren wird diskutiert, ob auch bei einigen gentoxischen Stoffen die Existenz einer Wirkungsschwelle angenommen werden kann, z.B. wenn sie nur eine schwach ausgeprägte gentoxische Wirkung haben und sekundäre Mechanismen wie eine verstärkte Proliferation für die Krebsentstehung eine wichtige Rolle spielen oder es sich um Substanzen handelt, die zu numerischen Änderungen der Chromosomenzahl führen (Bolt et al., 2004).

Während bei der Zulassung von Pestiziden oder Zusatzstoffen im Lebensmittelbereich der Einsatz krebserzeugender Stoffe generell verboten ist (arsenhaltige Pestizide sind z.B. seit 1974 in der Bundesrepublik Deutschland verboten), ist eine solche Ausschlussmöglichkeit bei ubiquitär vorkommenden Umweltkontaminanten nicht möglich. Erhebungen zur Belastung von Lebensmitteln zeigen, dass neben den bislang regulierten Umweltkontaminanten auch krebserzeugende Stoffe wie Arsen und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK) eine Rolle spielen (EC, 2004a, b). Ganz aktuell wurden während der Laufzeit dieses Projekts von der EU Höchstgehalte für PAK in Lebensmitteln festgesetzt (Verordnung (EG) Nr. 208/2005). Für Arsen existieren gegenwärtig in der EU bislang nur zwei nationale Werte: Jeweils 1 mg Arsen/kg Lebensmittel im Vereinigten Königreich (bezogen auf Lebensmittel generell, der auf das Jahr 1959 zurückgeht) und in Spanien (bezogen auf Obst, Gemüse und Meeresalgen aus dem Jahr 1978). Eine EU-weite Regelung ist hier wünschenswert und scheint auf Grund des Vorkommens von Arsen in Lebensmitteln dringlich. Die Festlegung von Höchstgehalten für Arsen im Rahmen des Codex Alimentarius erfolgte unter Berücksichtigung einer duldbaren Aufnahmemenge. Methodische Vorgaben zur Ableitung von Höchstgehalten für Kanzerogene liegen bislang aber nicht vor.

Gegenstand des vorliegenden Projekts ist es deshalb, die methodischen Besonderheiten bei der Ableitung von Höchstgehalten für Kanzerogene unter besonderer Be-

rücksichtigung des Beispiels Arsen zu diskutieren. Arsen wurde als Beispielstoff gewählt, weil

- es sich bei anorganischem Arsen um einen nach oraler und inhalativer Aufnahme beim Menschen eindeutig krebserzeugenden Stoff handelt;
- aktuelle Daten zur Belastung von Lebensmitteln, z.B. in bestimmten Meeresalgen und Algenprodukten, auf den dringenden Regulierungsbedarf bei dieser Substanz hinweisen;
- die Frage nach dem Wirkmechanismus von Arsen – genotoxisch oder nicht-genotoxisch – in der Literatur kontrovers diskutiert wird;
- unterschiedliche Bewertungen hinsichtlich des mit der Exposition verbundenen Risikos bestehen.

Ziel des Projekts ist es

- Die bestehenden methodischen Möglichkeiten sowie deren Vor-/Nachteile und Unsicherheiten zur Gefährdungscharakterisierung von krebserzeugenden Umweltkontaminanten in Lebensmitteln zu beschreiben;
- Vorschläge für ein mögliches methodisches Vorgehen zur Ableitung von Höchstgehalten für diese Stoffe darzustellen;
- Möglichkeiten zur Berücksichtigung einer Mehrpfadexposition am Beispiel Arsen aufzuzeigen;
- Möglichkeiten zur Berücksichtigung sensibler Gruppen (z.B. Kinder) im Falle krebserzeugender Substanzen darzustellen.

Die Diskussion am Beispiel Arsen dient der Veranschaulichung methodischer Möglichkeiten. Die Ableitung von Höchstgehalten für Arsen in bestimmten Lebensmitteln liegt nicht in der Intention des Berichts.

Im nachfolgenden Kapitel 2 werden die prinzipiellen Möglichkeiten zur Gefährdungscharakterisierung von Kanzerogenen dargestellt. Kapitel 3 dient dazu, derzeitige Regelungen zu anderen krebserzeugenden Lebensmittelkontaminanten (außer Umweltkontaminanten) sowie Trinkwasserkontaminanten und ihre Begründung aufzuzeigen. Kapitel 4 erläutert verschiedene Vorgehensweisen am Beispiel Arsen und diskutiert verschiedene Aspekte der Ableitung von Höchstgehalten und Kapitel 5 fasst die Erkenntnisse in Empfehlungen zum Vorgehen zusammen.

2 Gefährdungscharakterisierung und Dosis-Wirkungsbeschreibung bei Kanzerogenen

Traditionell wird bei krebserzeugenden Stoffen zwischen gentoxischen und nicht-gentoxischen Substanzen unterschieden. Gentoxische Substanzen führen zu einer Schädigung der Erbinformation (DNA) durch Gen- oder Chromosomenmutation, in deren Folge es zur Krebsentstehung kommt. Bei den nicht-gentoxischen Kanzerogenen werden andere Mechanismen, wie z.B. Zytotoxizität und Beeinflussung der Zellproliferation sowie hormonelle Prozesse, für die krebserzeugende Wirkung verantwortlich gemacht. Man spricht auch von epigenetischen Faktoren der Kanzerogenese. Auf Grund der unterschiedlichen Wirkmechanismen wird angenommen, dass bei gentoxischen Stoffen bereits geringste Substanzmengen zur Krebsentstehung führen können. Dagegen wird bei nicht-gentoxischen Stoffen die Existenz eines Schwellenwerts postuliert, d.h. einer Konzentration unterhalb derer die kanzerogene Wirkung nicht auftritt.

Zur Risikoabschätzung bei gentoxischen und nicht-gentoxischen Substanzen wurden verschiedene Methoden etabliert, die nachfolgend näher beschrieben werden. Auf die Methoden der Risikoabschätzung anhand epidemiologischer Daten wird in diesem Zusammenhang nicht näher eingegangen. Diese wurden zum Beispiel von Becher et al. (1995) beschrieben.

2.1 Risikoabschätzung unter Annahme eines linearen Dosis-Wirkungsverlaufs bei niedrigen Dosierungen

Eine Risikoabschätzung unter Annahme eines linearen Dosis-Wirkungsverlaufs bei niedrigen Dosierungen wird bei gentoxischen Kanzerogenen durchgeführt. Das quantitative Krebsrisiko wird als Unit Risk oder Oral Slope Factor ausgedrückt. Das Unit Risk gibt dabei das zusätzliche rechnerische Risiko an, bei lebenslanger Exposition gegenüber einer bestimmten Medienkonzentration (z.B. pro $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ Luft oder pro $1 \mu\text{g}/\text{l}$ Trinkwasser) an einem expositionsbedingten Tumor zu erkranken. Ein Risiko von zum Beispiel 10^{-3} pro $1 \mu\text{g}/\text{l}$ bedeutet einen zusätzlichen Fall unter 1000 Exponierten bei einer lebenslangen Exposition gegen $1 \mu\text{g}/\text{l}$. Beim Oral Slope Factor wird das Risiko relativ zu einer täglichen Körperdosis (pro $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$; pro Milligramm/Kilogramm Körpergewicht und Tag) ausgedrückt.

Bei den nachfolgend beschriebenen Modellen können die anhand tierexperimenteller Daten berechneten Dosierungen, die mit einer definierten Tumorinzidenz einhergehen, unter Berücksichtigung des unterschiedlichen Grundumsatzes bei Tier und Mensch oder mit Hilfe pharmakokinetischer Modelle in eine humanäquivalente Dosis umgerechnet werden.

2.1.1 Linearisiertes-Mehrstufenmodell (LMS-Verfahren)

Die Quantifizierung des Risikos im Niedrigdosisbereich erfolgte lange Zeit mit dem von der US-EPA (US-Environmental Protection Agency) etablierten linearisierten-Mehrstufenmodell (LMS: linearised multi-stage). Dabei wird die Dosis-Wirkungsbeziehung bis in den Niedrigdosisbereich modelliert und anhand der Steigung der Modellfunktion im Nullpunkt das Risiko im Niedrigdosisbereich ermittelt.

Eine Gerade mit dieser Steigung entspricht der Tangente an der Kurve im Nullpunkt. Zur Berücksichtigung der Streubreite der Beobachtungspunkte wird die 95% obere Vertrauensgrenze (UCL, upper confidence limit) dieser Steigung bestimmt und das Risiko bei $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (Unit Risk) bzw. bei $1 \text{ mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ (Oral Slope Factor) abgelesen. Das so ermittelte Risiko ist sehr stark abhängig vom modellierten Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung im Niedrigdosisbereich.

2.1.2 ED₁₀/LED₁₀-Verfahren

Dies ist die aktuell von der EPA favorisierte Methode zur Krebsrisikoschätzung (EPA, 2005a). Die Beschreibung der Dosis-Wirkungsbeziehung erfolgt mittels mathematischer Modelle (z.B. Multistage, Weibull und andere) im experimentellen Bereich und es wird eine Dosis ermittelt, die mit einer bestimmten Tumorzinzidenz, z.B. 10% über dem Hintergrund, einhergeht (ED₁₀: effective dose 10%). Zur Berücksichtigung experimenteller Unsicherheiten wird der Wert der zur mittleren Schätzung korrespondierenden unteren Vertrauensgrenze 95% (LED₁₀: Lower confidence limit 95% of the effective dose 10%) bestimmt, dem so genannten „point of departure“ (POD). Bei Substanzen, bei denen mechanistische Überlegungen die Annahme eines linearen Verlaufs der Dosis-Wirkungsbeziehung im Niedrigdosisbereich unterstützen (z.B. genotoxische Kanzerogene) oder der Wirkmechanismus unbekannt ist, wird vom POD linear zum Nullpunkt extrapoliert, um das Risiko im Niedrigdosisbereich zu bestimmen („linear default“; siehe Abbildung 2.1; EPA, 1999; 2005a). In den Fällen, in denen mechanistische Daten auf einen nicht-linearen Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung hinweisen, kann ausgehend vom POD eine duldbare Aufnahmemenge abgeleitet werden (Reference Dose - RfD - or Reference Concentration - RfC).

Da bei dieser Methode eine Modellierung nur im experimentell abgedeckten Bereich erfolgt, und nicht - wie bei dem LMS-Modell - bis in den Niedrigdosisbereich, ist der Einfluss des Modells auf das numerische Ergebnis der Risikoschätzung im Niedrigdosisbereich relativ gering (Edler et al., 2002).

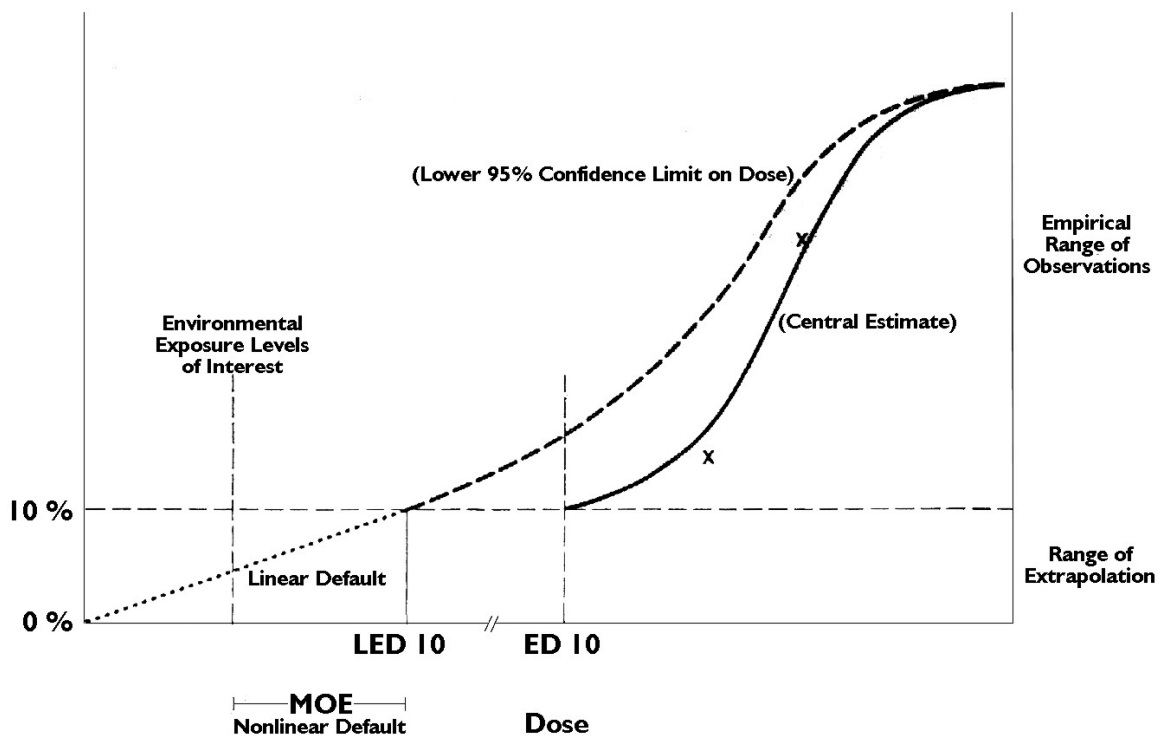


Abbildung 2.1: Graphische Darstellung des ED_{10}/LED_{10} -Verfahrens (nach EPA, 1999; MOE: Margin of Exposure)

2.1.3 T25-Verfahren

Eine Vereinfachung der Risikoabschätzung im Niedrigdosisbereich stellt das T25-Verfahren dar (Dybing et al., 1997; Sanner et al., 1997). Es wurde von der Europäischen Kommission vorgeschlagen, um Potenzbetrachtungen bei der Festlegung von Grenzwerten für Zubereitungen von kanzerogenen Stoffen mit zu berücksichtigen (EC, 2002a). Ausgehend von einer Konzentration mit signifikant erhöhter Tumorzinzidenz wird durch lineare Interpolation

- unter Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz,
- gegebenenfalls unter Korrektur einer nicht lebenslangen Versuchsdauer,
- unter Annahme einer vollständigen Resorption

eine Dosis ermittelt, bei der die Inzidenz für diesen Tumor im Tierversuch 25% bei lebenslanger Exposition beträgt. Ausgehend von dieser Dosis kann durch lineare Extrapolation in den Niedrigdosisbereich das Risiko bei niedrigen Dosierungen berechnet werden (Abbildung 2.2).

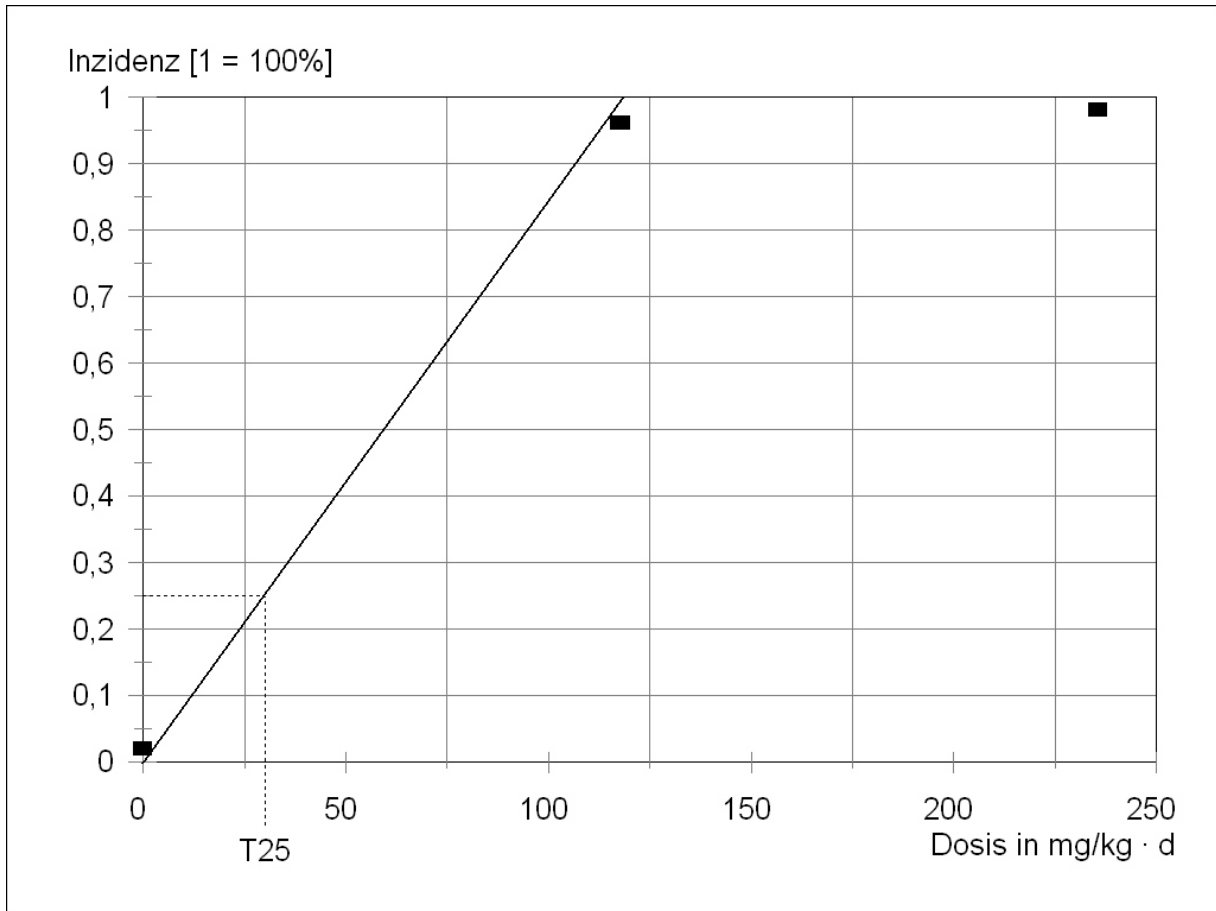


Abbildung 2.2: Grafische Darstellung des T25-Verfahrens: Berechnung der T25 anhand der Inzidenz von Vormagentumoren bei Ratten nach Exposition gegenüber Styrol-7,8-oxid (Daten aus Lijinsky, 1986)

Bei dem T25-Verfahren wird die tatsächliche Dosis-Wirkungsbeziehung und die Streubreite der experimentellen Daten nur unzureichend berücksichtigt, da zur Berechnung der tumorigenen Dosis 25 % nur die Hintergrundinzidenz und die Inzidenz bei einer Expositionskonzentration herangezogen werden.

Während das T25-Konzept eine lineare Methode zur Risikoextrapolation darstellt, spricht man bei der LMS- bzw. ED₁₀/LED₁₀-Methode („linear default“) von linearisierten Verfahren. Beim T25-Konzept wird ohne Berücksichtigung des genauen Dosis-Wirkungsverlaufs von einem bestimmten Datenpunkt aus linear auf die Dosis bei einer Inzidenz von 25% interpoliert. Ausgehend von diesem Datenpunkt wird dann linear in den Niedrigdosisbereich extrapoliert. Es reicht also ein einziger Datenpunkt, bei dem eine signifikante Erhöhung der Tumorzinzidenz gegenüber der Kontrolle vorliegt. Beim LMS- bzw. ED₁₀/LED₁₀-Verfahren wird dagegen zunächst die Dosis-Wirkungsbeziehung unter Betrachtung aller Dosisgruppen modelliert und berücksichtigt so auch nicht-lineare Verläufe der beobachteten Dosis-Wirkungsdaten.

2.1.4 Margin of Exposure

Eine quantitative Beschreibung des Krebsrisikos für genotoxische Kanzerogene mittels Unit Risk oder Oral Slope Factor wird nicht von allen Organisationen/Gremien als

Methode der Wahl angesehen. Insbesondere in Europa werden solche Risikoschätzungen kontrovers diskutiert. Bei gentoxischen Kanzerogenen wurde von Seiten der Risikoabschätzung an das Risikomanagement häufig die Empfehlung gegeben, die Exposition so niedrig als möglich zu halten. Die Standardsetzung für Kanzerogene erfolgte dann meist nach dem ALARA- („as low as reasonable achievable“) Prinzip. Die ausschließliche Anwendung des ALARA-Prinzips zur Festlegung von Höchstgehalten beinhaltet jedoch Nachteile: Wenn keine Aussagen über die zu erwartenden gesundheitlichen Auswirkungen getroffen werden, fehlen den Risikomanagern häufig die Entscheidungsgrundlagen für ein fundiertes Handeln. Zum Beispiel für eine relative Einordnung von Problemstoffen im Rahmen der Prioritätensetzung in der Dringlichkeit der Bearbeitung von Kanzerogenen ist eine Einschätzung zur krebserzeugenden Potenz im Vergleich zur Expositionshöhe wesentlich.

Vor diesem Hintergrund wurde kürzlich vom Wissenschaftlichen Ausschuss der EFSA (European Food Safety Authority) der Entwurf für eine Stellungnahme (Draft Opinion) über ein Vorgehen zur Risikoabschätzung von gentoxischen Kanzerogenen vorgelegt (EFSA, 2005). Darin wird empfohlen, bei solchen Stoffen eine Margin of Exposure (MOE) auszuweisen, anhand derer die Dringlichkeit der Bearbeitung für solche Stoffe festgelegt werden kann. Die MOE errechnet sich als Quotient aus dem „point of comparison (POC)“, der aus der Dosis-Wirkungsbeziehung abgelesen wird, und der geschätzten Stoffaufnahme durch den Menschen über die Nahrung ($MOE = POC / \text{Aufnahme}$). Als POC wird der Wert der unteren 95% Vertrauensgrenze zur Tumorzinzidenz 10 % (= LED_{10} bzw. BMDL – benchmark dose lower confidence limit) verwendet. Die Dosis-Wirkungsmodellierung soll mit der Benchmark-Methode erfolgen.

Bezüglich der Frage, welcher MOE denn aus gesundheitlicher Sicht akzeptabel ist, führt der wissenschaftliche Ausschuss der EFSA aus, dass dies eine gesellschaftspolitische Entscheidung ist, die vor allem in der Verantwortung des Risikomanagements liegt. Von Seiten der Risikoabschätzung sollten jedoch Interpretationshilfen für die MOE geliefert werden. Der wissenschaftliche Ausschuss gibt jedoch Größenordnungen von MOE an, die aus seiner Sicht akzeptabel sind und führt aus, dass bei der Interpretation der MOE folgende Aspekte berücksichtigt werden sollten:

- Inter- und Intraspeziesdifferenzen
- Besonderheiten der Kanzerogenese
- Der POC („Point of Comparison“) der Dosis-Wirkungsbeziehung im Tierexperiment

Der Wissenschaftliche Ausschuss kommt zu dem Schluss, dass bei Substanzen, bei denen die $MOE \geq 10000$ beträgt (ausgehend von einer BMDL), nur ein geringes Gesundheitsrisiko besteht, denn eine MOE in dieser Höhe ist ausreichend, um folgende Faktoren für die einzelnen Aspekte zu berücksichtigen (EFSA, 2005):

- Faktor 100 zur Berücksichtigung von Unsicherheiten auf Grund von Interspeziesunterschieden und zwischenmenschlicher Variabilität.
- Faktor 10 zur Berücksichtigung von Unsicherheiten in Folge von individuellen Unterschieden im Kanzerogeneseprozess.
- Faktor 10 zur Berücksichtigung der Tatsache, dass bei der BMDL ein kleiner, aber immer noch messbarer Effekt vorliegt.

- Faktor 2,5 falls eine T25 statt BMDL Ausgangspunkt für die Ableitung der BMDL war.

In den Fällen, in denen die Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung nicht möglich ist, kann nach dem wissenschaftlichen Ausschuss der EFSA alternativ die T25 (Dosis bei 25% Tumorzinzidenz abgeleitet nach dem T25-Verfahren) verwendet werden. Zur Erfassung der Aufnahme sollten mehrere Expositionsszenarien (durchschnittliche Exposition der ganzen Bevölkerung, Hochexponierte etc.) verwendet werden.

Dieser Vorschlag des Wissenschaftlichen Ausschusses der EFSA ist weitgehend identisch mit einer jüngst von der JECFA angewendeten Methodik zur Bewertung der genotoxischen und kanzerogenen Kontaminanten polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), Ethylcarbammat und Acrylamid (JECFA, 2005). In dem Dokument werden einfürend knapp einige methodische Aspekte der Vorgehensweise beschrieben. Im Gegensatz zum wissenschaftlichen Ausschuss der EFSA benennt JECFA keine akzeptable Höhe der MOE. Allerdings wird aus der Bewertung der Stoffe (PAK, Ethylcarbammat und Acrylamid) deutlich, dass eine MOE von 10000 für JECFA die ungefähre Grenze zwischen akzeptabel und nicht akzeptabel darstellt.

In einem aktuellen Dokument der WHO (Draft-Version über die Grundsätze der Dosis-Wirkungsmodellierung zur Risikoabschätzung; WHO, 2004) wird die Ausweisung einer MOE immer dann vorgeschlagen, wenn keine gesundheitsbasierten Richtwerte ausgewiesen werden können, weil entweder keine geeigneten Daten für die Bewertung vorliegen oder es sich um ein genotoxisches Kanzerogen handelt.

2.2 Ableitung tolerabler Aufnahmemengen für nicht-gentoxische Kanzerogene

Zu den nicht-gentoxischen Kanzerogenen werden Tumorpromotoren wie Phenobarbital, TPA (Tetradecanoylphorbolacetat), und TCDD (2,3,7,8-Tetrachlordibenzo-p-dioxin) sowie Hormone wie z.B. Estrogen und Testosteron gerechnet. Für diese Substanzen, die nicht in direkte Wechselwirkung mit der DNA treten, wird ein Schwellenwert postuliert, unterhalb dessen keine kanzerogene Wirkung nachweisbar ist. Sie können über verschiedene Mechanismen zur Krebsentstehung beitragen, wobei meist eine Beeinflussung der Zellproliferation oder Apoptose auftritt (Klaunig et al., 2000). In einigen Fällen wirken Tumorpromotoren über ganz bestimmte Mechanismen, die beim Menschen nicht auftreten, weshalb die beim Tier beobachteten kanzerogenen Wirkungen für den Menschen als nicht relevant betrachtet werden. Als typische Beispiele sind die Phthalsäureester zu nennen, die über eine Peroxisomenproliferation zur Entstehung von Lebertumoren bei Ratten führen, oder Substanzen wie Lindan oder Limonen, die bei männlichen Ratten infolge einer Wechselwirkung mit Alpha-2-mikro-Globulin zu einer beim Menschen unbekanntem Nephropathie führen (Williams und Whysner, 1996 ; Melnick et al. 1996).

Bei der Risikobewertung von nicht-gentoxischen Kanzerogenen wird ausgehend von einem NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level) oder LOAEL (Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level) unter Verwendung eines Sicherheitsfaktors eine Dosis abgeleitet, unterhalb derer nicht mit schädlichen (und somit auch keinen kanzerogenen) Effekten für den Menschen zu rechnen ist. Häufig basiert die Festlegung eines NOAEL bei diesen Stoffen jedoch nicht auf den krebserzeugenden Wirkungen oder geeigneten frühen Indikatoren dafür, sondern auf der Betrachtung anderer, systemisch-toxischer Wirkungen.

Ein typisches Beispiel für nicht-gentoxische Kanzerogene sind Dioxine (polychlorierte Dibenzodioxine und -furane und dioxinähnliche PCBs) mit ihrem potentesten Vertreter TCDD (2,3,7,8-Tetrachlorodibenzodioxin). Der wissenschaftliche Lebensmittelausschuss der EU (SCF: Scientific Committee on Food) hat für Dioxine eine tolerable wöchentliche Aufnahme von 14 pg Toxizitätsäquivalenten pro Kilogramm Körpergewicht abgeleitet (SCF, 2001a). Basis für diese Bewertung waren Befunde in einer Rattenstudie zur Entwicklungstoxizität, die bei niedrigeren Dosierungen auftraten als kanzerogene Effekte. Zur Interspeziesextrapolation auf den Menschen wurde ein toxikodynamisches Modell verwendet. Der Sicherheitsfaktor setzt sich aus dem Faktor 3 für die LOAEL-NOAEL-Extrapolation und dem Faktor 3,2 zur Berücksichtigung der Variabilität zwischen verschiedenen Individuen zusammen (resultierender Gesamtfaktor 9,6). Von der JECFA wurde 2001 mit ähnlichen Überlegungen und unter Verwendung der gleichen Studien ein PTMI (Provisional tolerable monthly intake) von 70 pg/kg KG festgesetzt (WHO, 2002a).

Für Diethylhexylphthalat (DEHP) wurde vom SCF (1997) ein TDI-Wert (Tolerable Daily Intake) in Höhe von 0,05 mg/kg · d abgeleitet. Ausgangspunkt war der NOAEL für Peroxisomenproliferation bei Ratten von 5 mg/kg · d, der deutlich unter den Dosierungen lag, die zur Tumorinduktion führten (300 – 430 mg/kg · d), und ein Extrapolationsfaktor von 100 (jeweils Faktor 10 für Inter- und Intraspeziesvariabilität). Eine Neubewertung von DEHP durch die EFSA wird gerade durchgeführt. Im Rahmen der Chemikalienbewertung durch die EU wurde kein Richtwert sondern nur eine „Margin of Safety“ (MOS) ausgewiesen. Die Bewertung basierte auch in diesem Fall nicht auf kanzerogenen Effekten sondern auf den Endpunkten Fertilität und Testestoxizität (EC, 2003c).

2.3 Diskussion nicht-linearer Dosis-Wirkungsverläufe und Schwellendosen für gentoxische Kanzerogene

Die ursprüngliche Vorstellung, dass für gentoxische Kanzerogene generell kein Schwellenwert existiert und somit keine sichere Dosis ohne schädliche Effekte ausgewiesen werden kann, wird in Folge neuerer wissenschaftlicher Erkenntnisse und einem besseren Verständnis der zu Grunde liegenden Mechanismen in den letzten Jahren zunehmend in Frage gestellt. Auch die EPA (2005a) fordert in Ihren Richtlinien zur Krebsrisikobestimmung, dass alle verfügbaren Daten über den Wirkmechanismus bei der Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung und der Entscheidung über das Verfahren zur Risikoabschätzung herangezogen werden. Im Zusammenhang mit der Klassierung krebserzeugender Stoffe wird eine differenziertere Betrachtung gentoxischer Kanzerogene vorgeschlagen, wobei unter Berücksichtigung des jeweiligen Wirkmechanismus folgende vier Gruppen unterteilt werden (Bolt et al., 2004; siehe auch Abbildung 2.3):

1. DNA-reaktive Substanzen, die zu (Gen-) Mutationen führen. Eine Wechselwirkung mit der DNA ist eindeutig nachweisbar, die Substanzen haben initierende Wirkung. Es wird angenommen, dass kein Schwellenwert existiert. Die Risikoabschätzung im Niedrigdosisbereich erfolgt durch lineare Extrapolation.
2. DNA-reaktive Substanzen, die zu (Gen-) Mutationen führen. Die genauen Mechanismen sind nicht geklärt. Es ist unklar, ob ein Schwellenwert existiert. Aus Vorsorgegründen erfolgt die Risikoabschätzung durch lineare Extrapolation.

3. DNA-reaktive Substanzen, die zu (Gen-) Mutationen führen. Die gentoxische Wirkung ist nur schwach ausgeprägt und sekundäre Mechanismen, wie z.B. eine zusätzlich induzierte Zellproliferation sind für deren Manifestation notwendig. Es wird das Vorliegen eines „praktischen Schwellenwerts“ angenommen (z.B. geringe Dosis, bei der gentoxische Wirkung z.B. nicht von Hintergrundeffekten zu unterscheiden ist), so dass eine Risikoabschätzung auf Basis eines NOAEL vorgenommen werden kann.
4. Nicht-DNA-reaktive Substanzen, deren gentoxische Wirkung nicht zu (Gen-) Mutationen sondern zu Veränderungen auf der Ebene der Chromosomen führt (z.B. numerische Änderung der Chromosomenzahl), in Folge etwa einer Wechselwirkung mit dem Spindelapparat oder den Topoisomerasen. Die Effekte treten meist erst bei hohen Konzentrationen auf, es lässt sich ein „perfekter“ Schwellenwert ableiten (d.h. Konzentrationen, bei denen keine gentoxischen Effekte auftreten). Die Risikoabschätzung erfolgt auf Basis eines NOAEL.

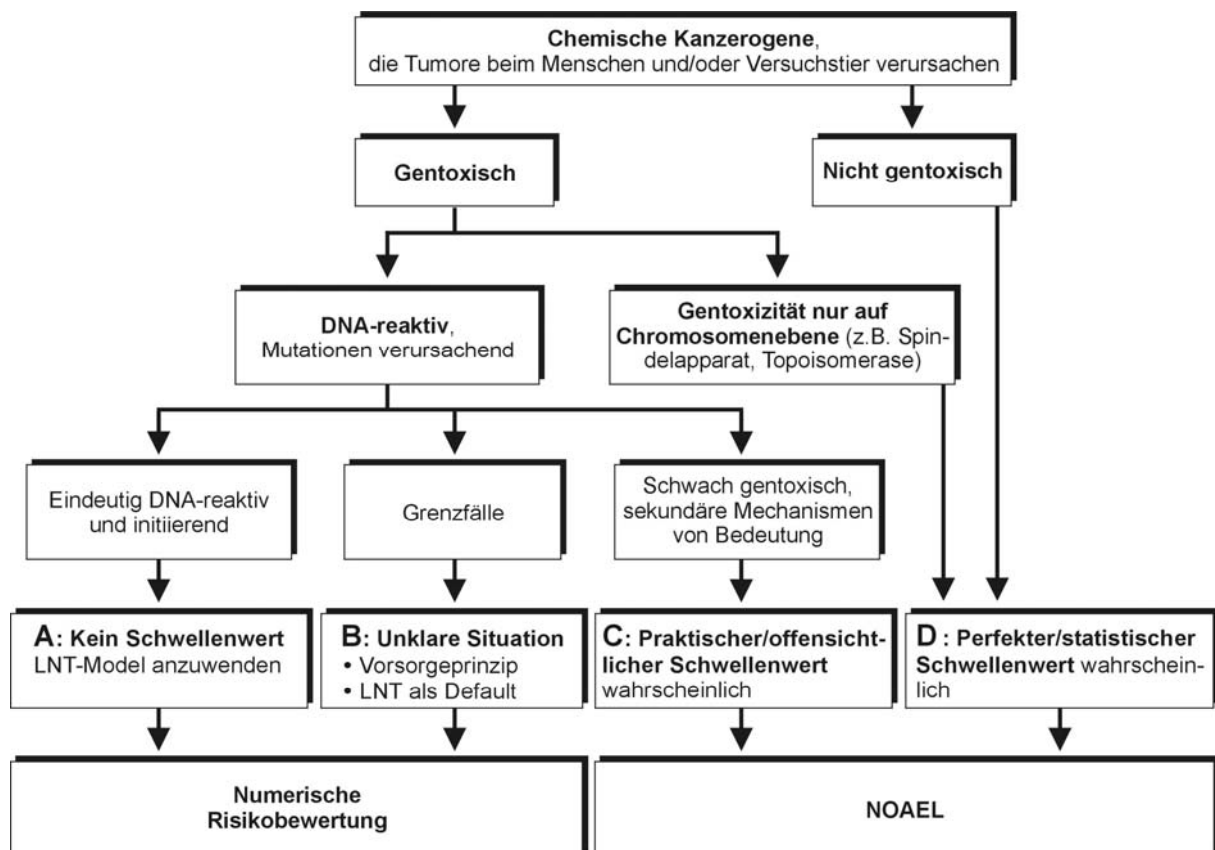


Abbildung 2.3: Flussdiagramm zur vorgeschlagenen Risikoabschätzung und Standardsetzung bei Kanzerogenen (nach Bolt et al., 2004)

Nach diesem Vorschlag erfolgt eine Risikoabschätzung mit linearer Extrapolation in den Niedrigdosisbereich nur a) bei gentoxischen Kanzerogenen, die zu Mutationen führen und eindeutig in direkte Wechselwirkung mit der DNA treten bzw. b) bei solchen Stoffen, bei denen eine klare Zuordnung über den Wirkmechanismus nicht möglich ist. Für gentoxische Kanzerogene mit c) nur schwach ausgeprägter Gentoxizität, für deren Manifestierung sekundäre Schritte wie z.B. erhöhte Zellproliferation

notwendig sind, erfolgt die Risikoabschätzung unter Annahme eines Schwellenwerts. Ebenso wird für d) genotoxische Kanzerogene verfahren, die zu Chromosomenmutationen führen.

Typische Beispiele für die einzelnen Gruppen sind (Bolt et al., 2004; Hengstler et al., 2003):

- a) Ionisierende Strahlung, Vinylchlorid;
- b) Acrylnitril, Acrylamid
- c) Formaldehyd, Vinylacetat;
- d) Spindelgifte, Topoisomerase-II-Gifte.

Diese Zuordnungen sind jedoch nicht endgültig und Gegenstand kontroverser Diskussionen, insbesondere wenn es sich um eine Zuordnung zu den Gruppen b) versus c) und d) handelt. In vitro- Untersuchungen einzelner Substanzen liefern wertvolle Hinweise über das Vorliegen von Wirkungsschwellen bei bestimmten genotoxischen Mechanismen. Wesentlich schwieriger ist die Bewertung solcher Wirkschwellen in einem komplexen Geschehen wie dem der Kanzerogenese (Madle et al., 2000; Kirsch-Volders et al., 2003). Während die Existenz von Schwellenwerten für Spindelgifte und Topoisomerasegifte in der Literatur weitgehend akzeptiert wird (Bolt et al., 2004; COM, 2000; Kirsch-Volders et al., 2003; Speit et al., 2000), wird die Frage, wo Substanzen, die zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies führen, einzuordnen sind, noch intensiv diskutiert. Von verschiedenen Autoren wird für diese Stoffe die Annahme einer praktischen Wirkungsschwelle postuliert (Pratt und Barron, 2003; Speit et al., 2000). Die Existenz von Schwellenwerten ist möglicherweise auch darauf zurückzuführen, dass einzelne Substanzen zunächst in hinreichender Menge metabolisiert werden müssen, bevor sie zu einer Schädigung führen können, und dass bestimmte Schäden durch das effektiv arbeitende DNA-Reparatursystem wieder rückgängig gemacht werden (Speit et al., 2000).

Wie das Beispiel 2-Acetylaminofluoren (2-AAF) zeigt, können organbezogen auch Unterschiede im Wirkmechanismus zum Tragen kommen. Die Tumorinduktion durch 2-AAF in der Mäuseleber zeigt einen linearen Dosis-Wirkungsverlauf ohne Hinweis auf eine Wirkungsschwelle, während für die Inzidenz von Blasen-tumoren eine Hokeystickfunktion beobachtet wird (Staffa und Mehlmann, 1979). Letzteres ist vermutlich darauf zurückzuführen, dass neben einer direkten Interaktion mit der DNA auch proliferative Vorgänge eine entscheidende Rolle für die Tumorentstehung in der Blase spielen (Cohen und Ellwein, 1990).

In der praktischen Umsetzung der Überlegungen zur Existenz einer Wirkungsschwelle besteht das Problem, die Höhe einer theoretisch denkbaren Wirkungsschwelle experimentell nachzuweisen. Bei den üblichen Tierversuchen müssen relativ hohe Expositionskonzentrationen gewählt werden, um bei den geringen Tierzahlen eine Erhöhung der Tumorzinzidenz mit statistischer Sicherheit nachweisen zu können. Dabei besteht die Gefahr, dass andere toxische Effekte zu einer erhöhten Tumorzinzidenz führen, indem sie zum Beispiel zu einer erhöhten Zellproliferation führen oder aber infolge zytotoxischer Effekte das Zellwachstum vermindern. Mit Hilfe der so genannten Megaversuche, bei denen sehr viel größere Tierzahlen als bei den üblichen Protokollen eingesetzt wurden, sollte die Sensitivität der Versuche erhöht werden, um die Beobachtung der Dosis-Wirkungszusammenhänge bei niedrigen Dosen zu ermöglichen. Dies hatte den Vorteil, dass bereits bei niedrigeren Konzentrationen nur gering (1 % versus 4-6 % in den üblichen Tierversuchen) erhöhte Tumorzinzidenzen

mit statistischer Sicherheit nachweisbar waren. Der erste Megaversuch mit 2-Acetylaminofluoren wurde mit insgesamt mehr als 25 000 Mäusen durchgeführt (Staffa und Mehlmann, 1979). Ein weiterer Megaversuch mit N-Nitrosodiethylamin bzw. N-Nitrosodimethylamin wurde mit mehr als 4000 Ratten durchgeführt (Peto et al., 1991a,b). Bei diesen Versuchen wurde auch bei niedrigen Dosierungen dosisabhängig noch erhöhte Tumorraten beobachtet, was gegen das Vorliegen einer Wirkungsschwelle bei den untersuchten genotoxischen Substanzen spricht.

Neben den experimentellen Schwierigkeiten einen Schwellenwert zu bestimmen diskutiert Lutz (2001), dass ein solcher Schwellenwert immer nur für einzelne Individuen und eine bestimmte Tumorlokalisation festgelegt werden kann, aber nicht für eine Population. Denn innerhalb einer Population liegen individuelle Unterschiede vor infolge unterschiedlicher Expositionssituationen und unterschiedlicher Empfindlichkeiten, bedingt durch die individuelle genetische Ausstattung, aber auch Unterschieden im Lebensstil. Auch wenn populationsbezogen die Festlegung eines Schwellenwerts nicht möglich ist, hält Lutz für regulatorische Zwecke die Ausweisung von „limit values“ für sinnvoll. Allerdings ist zu bedenken, dass solche „limit values“ über oder unter den persönlichen Schwellenwerten einzelner Individuen liegen und somit einige Individuen dadurch ausreichend geschützt sind, während andere möglicherweise nicht ausreichend geschützt sind. Unter Berücksichtigung individueller Empfindlichkeitsunterschiede verwischen somit die simplifizierenden regulatorischen Annahmen von Schwellenwerten für nicht-genotoxische und der Nichtexistenz von Schwellenwerten für genotoxische Kanzerogene.

2.4 Berücksichtigung sensibler Gruppen

Beim Menschen beobachtet man große interindividuelle Unterschiede in der Sensitivität gegenüber Kanzerogenen bedingt z.B. durch Alter, Geschlecht, Krankheit, genetische Polymorphismen (von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen oder Reparaturenzymen). Insbesondere der letzte Einflussfaktor ist inzwischen als bedeutend für die Ausprägung des individuellen Risikos anerkannt (Golka et al., 2002; Hengstler et al., 1998).

Diese interindividuellen Unterschiede werden bei der Verwendung homogener Stämme in den Tierexperimenten nicht abgebildet. Bei der Ableitung tolerabler Aufnahmemengen soll die Verwendung eines Extrapolationsfaktors für Intraspeziesvariabilität gewährleisten, dass auch sensitive (aber nicht hypersensitive) Gruppen durch den abgeleiteten Referenzwert hinreichend geschützt werden. Sofern keine stoffspezifischen Daten über sensitive Gruppen vorliegen, wird meist ein Standardwert von 10 verwendet. Dieser kann allerdings in Einzelfällen zu gering sein, um alle sensitiven Individuen zu erfassen (vgl. hierzu auch Kalberlah und Schneider, 1998).

In gewisser Weise wird bei der Verwendung des LMS- oder ED₁₀/LED₁₀-Verfahrens versucht durch die Verwendung des einseitigen Vertrauensintervalls der unterschiedlichen Sensitivität der Individuen Rechnung zu tragen. Aber die Größe des Vertrauensintervalls (d.h. Abstand zwischen ED₁₀ und LED₁₀) spiegelt nur die sich durch die geringe Gruppengröße und den Versuchsbedingungen ergebende Unsicherheit oder die Variabilität zwischen den Tieren wider, aber nicht die Variabilität zwischen menschlichen Individuen (Edler et al., 2002). Durch die Verwendung des unteren Vertrauensintervalls (LED₁₀) statt der mittleren Schätzung (ED₁₀) stellen solche Berechnungen eher die tierexperimentell ermittelte Risikoobergrenze dar.

Bei der Verwendung epidemiologischer Daten zur Krebsrisikoschätzung, bei denen ein ausreichend großes Kollektiv mit Individuen unterschiedlicher Empfindlichkeit betrachtet wurde, kann in Einzelfällen angenommen werden, dass auch sensitive Gruppen bei der Bewertung hinreichend berücksichtigt wurden. Generell zielen epidemiologische Auswertungen auf eine mittlere Schätzung des Risikos (maximum likelihood).

Die möglicherweise erhöhte Empfindlichkeit von Kindern gegenüber Kanzerogenen ist Gegenstand vieler Forschungsprojekte (vgl. Schneider, 1999; Schneider et al., 2002a; BgVV, 2002; Schwenk et al., 2003). Insbesondere bei Exposition gegen genotoxische Kanzerogene (z.B. Vinylchlorid) zeigt sich eine erhöhte Empfindlichkeit in frühen Lebensphasen (Schneider, 2001; EPA, 2005d). Folgende Ursachen werden für die erhöhte Empfindlichkeit von Kindern diskutiert:

- Die erhöhte Zellteilungsrate während der Entwicklung, die zu einer stärkeren Fixierung von Mutationen führen kann;
- Unterschiede in der metabolischen Kapazität in Abhängigkeit vom Alter;
- Das Fehlen von DNA-Reparaturenzymen in einigen embryonalen Zellen (z.B. Gehirn);
- Das noch nicht völlig ausgereifte Immunsystem;
- Unterschiede in der Aktivität hormoneller Systeme in verschiedenen Lebensphasen;
- Induktion von entwicklungstoxischen Effekten, die zu einer Prädisposition gegenüber kanzerogenen Effekten in späteren Lebensabschnitten führen können.

Während die Standardmethoden zur Quantifizierung des Krebsrisikos Unterschiede in der Exposition von Kindern und Erwachsenen infolge unterschiedlicher Nahrungsaufnahme und Körpergewichts berücksichtigen (Berechnung einer über Lebenszeit durchschnittlichen täglichen Dosis), werden Unterschiede in der Empfindlichkeit in verschiedenen Lebensphasen üblicherweise nicht berücksichtigt. Denn als Basis für die Krebsrisikokalkulation werden meist Studien verwendet, bei denen eine Exposition beginnend mit dem Erwachsenenalter vorliegt. In solchen Fällen schlägt die US-EPA bei genotoxischen Kanzerogenen die Verwendung eines zusätzlichen Faktors vor, um das erhöhte Risiko infolge einer Exposition während früher Lebensphasen zu berücksichtigen (EPA, 2005d).

- Faktor 10, wenn die Exposition während der ersten beiden Lebensjahre erfolgt.
- Faktor 3, wenn die Exposition im Alter zwischen 2 und 15 Jahren erfolgt.
- Kein Faktor, wenn die Exposition erst in späteren Lebensaltern (≥ 16 Jahre) erfolgt.

Der Faktor 10 beruht auf der Auswertung experimenteller Daten, in denen die durchschnittliche Tumorzinzidenz in Studien mit wiederholter Applikation bei Exposition von juvenilen bzw. adulten Tieren verglichen wurde. Er soll nur bei einer Exposition während der ersten beiden Lebensjahre verwendet werden, wenn die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen am größten sind. Der Faktor 3 basiert dagegen nicht auf experimentellen Daten sondern repräsentiert einen mittleren Wert zwischen 1 und 10, der bei Kindern >2 und <16 Jahre angewendet werden soll, wenn die pharmakokinetischen Prozesse schon weitgehend mit denen bei Erwachsenen vergleichbar sind (EPA, 2005d). Die-

se Standardfaktoren werden durch eine aktuelle Auswertung von substanzbezogenen Daten zu neun Kanzerogenen, davon 5 gentoxisch, weitgehend bestätigt (Hattis et al., 2005).

Nicht angewendet werden sollen diese Faktoren, wenn die kanzerogene Wirkung nicht auf eine gentoxische Aktivität zurückzuführen ist (ungenügende Datenbasis, um weit reichende Empfehlungen auszusprechen) oder der Wirkmechanismus unbekannt ist. In letzterem Fall wird als Defaultmethode eine lineare Risikoabschätzung im Niedrigdosisbereich ohne die Verwendung weiterer Faktoren empfohlen (EPA, 2005d).

Ein weiteres Beispiel für die Berücksichtigung von Kindern als besonders sensitive Gruppe bei gentoxischen Kanzerogenen findet sich auch bei der Ableitung von Bodenprüfwerten im Zusammenhang mit der Bundesbodenschutzverordnung (BBodSchV, o.V., 1999). Bachmann et al. (2003) schlagen vor, bei gentoxischen Kanzerogenen, für die keine geeignete Datengrundlage vorliegt, um die erhöhte Empfindlichkeit von Kindern quantitativ zu berücksichtigen, einen Default-Wert von 10 zu verwenden, d.h. für Kinder wird eine 10-fach höhere Empfindlichkeit angenommen.

2.5 Unsicherheit der Verfahren

Für die wenigsten Kanzerogene liegen epidemiologische Daten vor, anhand deren das Risiko für den Menschen an einem Tumor zu sterben kalkuliert werden kann, so dass auf tierexperimentelle Befunde zurückgegriffen werden muss. Die Dosierungen im Tierversuche liegen jedoch meist bis zu mehreren Größenordnungen über den üblichen Expositionskonzentrationen des Menschen, so dass eine Extrapolation vom experimentellen Hochdosisbereich in den für den Menschen relevanten Niedrigdosisbereich notwendig wird. Solche Extrapolationen können mit erheblichen Unsicherheiten verbunden sein. Aber auch bei epidemiologischen Auswertungen kann z.B. infolge ungenügender Daten zur Exposition, fehlender Berücksichtigung von Koexpositionen erhebliche Unsicherheit bestehen. Deshalb wurden im Zusammenhang mit der Verwendung von Krebsrisikoschätzungen zur Beurteilung von alllastenrelevanten Schadstoffen Qualitätskriterien aufgestellt, anhand derer einzelne Krebsrisikoberechnungen beurteilt werden können (Kalberlah et al., 1995).

Bei der Verwendung von Tierversuchsdaten sind die Parameter

- Versuchsdesign (z.B. Anzahl der Dosisgruppen, Anzahl der Tiere pro Dosisgruppe, ausreichende Expositions- und Nachbeobachtungszeit),
- Extrapolationsmethodik (Hinweise auf Wirkmechanismus vorhanden und in Übereinstimmung mit dem Extrapolationsmodell),
- sowie weitere Kriterien (z.B. Vorliegen der Dosis-Wirkungsbeziehung, Übertragbarkeit auf den Menschen)

zu bewerten. Eine Bewertung von Krebsrisikoschätzungen auf Basis epidemiologischer Daten kann anhand der HILL-Kriterien erfolgen, z.B.:

- Liegt eine Dosis-Wirkungsbeziehung vor?
- Sind die Ergebnisse verschiedener Studien konsistent?
- Sind die Beobachtungen biologisch plausibel?
- Wurden Confounder hinreichend berücksichtigt?

Die Qualität vorliegender Krebsrisikoschätzungen lässt sich nach Kalberlah et al. (1995) in folgende drei Kategorien aufteilen:

- Kategorie UR++ („Unit Risk gut geeignet“): Linearisierte Abschätzung des Krebsrisikos im Niedrigdosisbereich aus gut durchgeführten Tierversuchen und/oder gut abgesicherten epidemiologischen Studien erscheint als Grundlage für weitere Risikobetrachtungen prinzipiell gut geeignet. Kenntnisse zum Wirkmechanismus sprechen nicht gegen die gewählte Extrapolationsmethode. Stoffe, bei denen eindeutig eine Wirkungsschwelle für Kanzerogenität vorhanden und quantifizierbar ist, sollen nicht in Kategorie UR++ eingestuft werden.
- Kategorie UR+ („Unit Risk geeignet“): Linearisierte Abschätzung des Krebsrisikos im Niedrigdosisbereich erscheint als Grundlage für weitere Risikobetrachtungen prinzipiell geeignet. Kenntnisse zum Wirkmechanismus sprechen nicht gegen die gewählte Extrapolationsmethodik. Die Abgrenzungskriterien für die Zuordnung zur entsprechenden Kategorie sind zu beachten.
- Kategorie UR- („Unit Risk nicht geeignet“): Die linearisierte Abschätzung des zusätzlichen Krebsrisikos im Niedrigdosisbereich erscheint prinzipiell nicht für weitere Risikobetrachtungen geeignet, oder es bestehen gravierende Mängel in der Datenlage und/oder Extrapolationsmethode.

Diese Qualitätskriterien finden bzw. fanden Anwendung im Rahmen der Prüfwertableitung im Zusammenhang mit der Bundesbodenschutzverordnung (o.V., 1999) und der Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentrationen im Abgas im Rahmen der Neufassung der Technischen Anleitung zur Reinhaltung der Luft (o.V., 2002).

Das oben beschriebene T25-Verfahren stellt ein vereinfachtes Verfahren zur Risikoabschätzung dar, ohne genaue Berücksichtigung der Dosis-Wirkungsbeziehung. Des Weiteren wird auf die Ausweisung der Vertrauensintervalle und damit Beachtung der sich aus den Daten ergebenden Unsicherheiten verzichtet. Es wird nicht als geeignete Methode für die quantitative Risikobewertung erachtet (Roberts et al., 2001).

Wie in Kap. 2.1.4 ausgeführt, äußerte der wissenschaftliche Ausschuss der EFSA (2005) in seinem Entwurf einer Stellungnahme, dass für Stoffe mit einer MOE von $\geq 10\ 000$ (ausgehend von der BMDL) bzw. $\geq 25\ 000$ (ausgehend von T25) nur ein geringes Gesundheitsrisiko besteht und diese nur eine geringe Priorität für Risikomanagementaktivitäten besitzen (EFSA, 2005). Diese Höhe einer akzeptablen MOE wird dabei mit der notwendigen Berücksichtigung von Speziesunterschieden und interindividuellen Unterschieden sowie der Berücksichtigung von Unsicherheiten in Verbindung mit dem Kanzerogeneseprozess (u.a. wegen individuellen Unterschieden bei der DNA-Reparatur) begründet. Eine weitere Größenordnung wird für notwendig gehalten, weil mit der BMDL ein Bezugspunkt mit einer bedeutsamen Effekthöhe gewählt wurde.

Eine solche Interpretation der MOE, die analog der Ableitung einer Margin of Safety (MOS) für nicht-krebserzeugende Stoffe erfolgt, ist kritisch zu hinterfragen. Würde man dieses Vorgehen konsequent weiterführen, würde dies bei gentoxischen Kanzerogenen, für die keine Interspezies- und keine interindividuellen Unterschiede - einschließlich Unterschieden im Kanzerogeneseprozess - vorliegen (jeweils Faktor 1 statt Faktor 10), bedeuten, dass eine MOE in Höhe von 10 bzw. 25 tolerabel wäre. Man würde bei solchen Stoffen also Expositionskonzentrationen, die nur wenig unter den tierexperimentell beobachteten kanzerogenen Effektkonzentrationen liegen, tole-

rieren, während bei Stoffen, für die Interspezies- und interindividuelle Unterschiede vorliegen oder zumindest angenommen werden, nur eine sehr viel größere MOE tolerabel wäre. Eine solche ungleiche Bewertung genotoxischer Kanzerogene, eine Gefahr, die aus unserer Sicht bei einer solchen Interpretation der MOE gegeben ist, lag aber vermutlich nicht in der Intention des Wissenschaftlichen Ausschusses der EFSA.

3 Standards für kanzerogene Kontaminanten in anderen Regelungsbereichen: Vorgehen bei der Wirkungscharakterisierung

Im Folgenden werden existierende Standards für kanzerogene Kontaminanten in Lebensmitteln und im Trinkwasser unter besonderer Berücksichtigung der Vorgehensweise bei der Wirkungscharakterisierung betrachtet.

3.1 3-Monochlorpropan-1,2-diol in Lebensmitteln

Europäische Union (EU)

3-Monochlorpropan-1,2-diol (MCDP) entsteht in Lebensmitteln u.a. bei der sauren Hydrolyse von pflanzlichen Proteinen oder beim Toasten von Brot. Besonders Sojasauce kann stark mit MCDP belastet sein.

In der EU wurden für MCDP Höchstgehalte von 0,02 mg/kg in hydrolysierten Pflanzenproteinen und in Sojasauce (flüssiges Erzeugnis mit 40 % Trockenmasse) festgelegt (Verordnung (EG) Nr. 466/2001). Im Zusammenhang mit diesen Höchstgehalten wird auf eine Stellungnahme des Scientific Committee on Food (SCF, 1994) verwiesen, in denen die Substanz als gentoxisches Kanzerogen und damit als unerwünschte Kontaminante bewertet wurde, für die größtmögliche Reduktion in Lebensmitteln anzustreben sei. Da keine weiteren Unterlagen vorliegen, aus denen sich die Gründe für die Ableitung der Höchstgehalte in der vorliegenden Höhe entnehmen lassen, ist zu vermuten, dass bei dieser Sachlage das ALARA-Prinzip Anwendung fand. In den Erwägungen zur Verordnung (EG) Nr. 466/2001 (Absatz 21, 22) wird weiterhin auf das Vorliegen neuerer Studien verwiesen, die auf einen nicht-gentoxischen Mechanismus der MCPD-vermittelten Krebsentstehung hinweisen, und die Notwendigkeit zur Überprüfung der Höchstgehalte nach Vorliegen einer neuen Stellungnahme des SCF betont. In dieser Neubewertung durch das SCF (2001b) wurde aufgrund aktueller in vivo-Daten zur MCPD-vermittelten Gentoxizität die o.g. Auffassung eines gentoxischen Wirkungsmechanismus revidiert und ein nicht-gentoxischer Mechanismus der Kanzerogenese unterstellt, bei dem das Vorliegen eines Schwellenwerts angenommen werden kann. Deshalb wurde ein TDI-Wert (Tolerable Daily Intake) von 2 µg/kg · d für diese Substanz abgeleitet (Basis: Rattenstudie, systemische Toxizität, marginale Effekte (LOAEL) bei 1,1 mg/kg · d). Eine Modifikation der Höchstgehalte ist bislang noch nicht erfolgt.

Codex Alimentarius (CA)

Bislang wird im CA kein Höchstgehalt für MCPD in Lebensmitteln genannt. In der Sitzung der Codex Alimentarius Commission vom 28.6.-3.7.2004 (CAC, 2004) wurde beschlossen, dass eine Basis zur Aufstellung eines Höchstgehaltes für 3-MCPD in säurehydrolysierten Pflanzenproteinen erarbeitet werden soll. Es liegen bereits unterschiedliche Vorschläge von Delegationsmitgliedern vor (Höchstgehalte von 1 mg/kg für Festsubstanzen bzw. 0,4 mg/l auf flüssiger Basis, oder 0,02 mg/kg in flüssigem Erzeugnis mit 40 % Trockenmasse, von anderen wurde eine Risikoabschätzung für verschiedene Konzentrationen angeregt).

Die JECFA (Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives and Contaminants) bewertete MCPD als nicht-gentoxisches Kanzerogen, für das die Existenz eines Schwellenwerts angenommen werden kann, und leitete einen vorläufigen TDI-Wert (Provisional Maximum Tolerable Daily Intake, PMTDI) in Höhe von 2 µg/kg · d ab, der bei Genuss hoher Mengen an Sojasauce überschritten werden kann (WHO,

2002b; Tritscher, 2004). Vermutlich bildet dieser PMTDI die toxikologische Basis für die vorgeschlagenen Höchstgehalte der CA-Mitglieder). Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) übernimmt die Bewertung der WHO/JECFA und verweist auf die mögliche Überschreitung des PMTDI bei Genuss von stark getoastetem Brot bei Kindern (BfR, 2003a). Das BfR leitete keine nationalen Höchstgehalte für 3-MCPD ab.

3.2 Polychlorierte Dibenzodioxine und Dibenzofurane in Lebensmitteln Europäische Union (EU)

Bei polychlorierten Dibenzodioxinen und Dibenzofuranen (PCDD und PCDF) handelt es sich um kanzerogene Substanzen, für die die Existenz eines Schwellenwerts plausibel angenommen werden kann. Das SCF hat für diese Substanzen einen TWI abgeleitet (SCF, 2001a; siehe Kapitel 2.2). Bei der Festlegung der Höchstgehalte im Jahr 2001 war jedoch vermutlich die Hintergrundbelastung und nicht die Höhe des TWI entscheidend für die Wertfestsetzung (siehe auch Schneider et al., 2004).

Codex Alimentarius (CA)

Es liegen keine Werte vor.

3.3 Halogenierte Lösungsmittel und polychlorierte Biphenyle Europäische Union (EU)

Es liegen keine Werte vor.

Codex Alimentarius (CA)

Es liegen keine Werte vor.

Schadstoffhöchstmengenverordnung

Die Schadstoffhöchstmengenverordnung (SHmV, 2003) gibt Höchstgehalte für sechs polychlorierte Biphenyle (PCB 28, 52, 101, 180, 138, 152) sowie für die Lösungsmittel Tetrachlorethen, Trichlorethen und Trichlormethan an (siehe Schneider et al., 2004).

Die Werte für die PCB gründen auf der alten SHmV aus dem Jahr 1988. Die damalige Regelung erfolgte wegen der weiten Verbreitung dieser Stoffe und des damit verbundenen gesundheitlichen Gefährdungspotentials. Die krebserzeugende Wirkung dieser Stoffe wurde qualitativ aber nicht quantitativ diskutiert. Man nahm an, dass bei Einhaltung der Höchstgehalte eine gesundheitliche Gefährdung des Verbrauchers nicht anzunehmen ist, implizit wird damit also ein Schwellenwert für diese Substanzen unterstellt. Die genannten sechs PCB wurden ausgewählt, weil sie sich besonders stark anreichern und analytisch sicher nachweisbar waren (Bundesratsdrucksache 3/88).

Die Werte der halogenierten Lösungsmittel gehen auf die Lösungsmittelhöchstmengenverordnung (LHmV) aus dem Jahr 1989 zurück. In den Begründungstexten zur LHmV wird ausgeführt, dass diese Stoffe im Verdacht stehen, krebserzeugend zu wirken. Die Höchstgehalte waren „in strengem Sinne nicht toxikologisch ableitbar ... weil es bei krebserzeugenden Stoffen bisher nicht möglich gewesen ist, Wirkungsgrenzdosen bzw. –konzentrationen zu ermitteln“ (Bundesratdrucksache 259/89). Bei der Festlegung der Höchstgehalte wurden die ubiquitäre Kontamination, bestehende Belastungsverhältnisse und eine „aus Gründen der gesundheitlichen Vorsorge gebo-

tene Minimierung“ berücksichtigt (Bundesratdrucksache 259/89).

3.4 Mykotoxine in Lebensmitteln

Europäische Union (EU)

In der Verordnung (EG) Nr. 466/2001, geändert durch die Verordnungen (EG) Nr. 257/2002 und 472/2002 werden für eine Reihe von Nahrungsmitteln Höchstgehalte für Aflatoxine (B1 als Einzelsubstanz und Summenparameter für die Aflatoxine B1, B2 G1, G2 und M1) und Ochratoxin A festgelegt. Bei Aflatoxinen, insbesondere Aflatoxin B1, handelt es sich um gentoxische Kanzerogene, für die keine zulässige tägliche Aufnahmemenge (TDI) abgeleitet werden kann, deren Vorkommen in Nahrungsmitteln aber auch nicht verhindert werden kann. Deshalb sollte nach Meinung der Kommission der Europäischen Gemeinschaft für diese Stoffe das ALARA-Prinzip Anwendung finden (Verordnung (EG) Nr. 466/2001, Erwägungen Absatz 14; Verordnung (EG) Nr. 472/2002, Erwägungen Absatz 4). Bezüglich des Kanzerogens Ochratoxin A wird in den Erwägungen zur Verordnung (EG) Nr. 472/2002 auf eine SCF-Stellungnahme verwiesen (SCF, 1998), wonach die Ochratoxin A-Exposition vorsichtshalber so weit wie möglich verringert und sichergestellt werden soll, dass sich die Exposition eher im unteren Bereich der Spanne annehmbarer Tagesdosen von 1,2 - 14 ng/kg · d bewegt, die von anderen Gremien geschätzt wurde, z.B. unter 5 ng/kg · d. Die EU (Verordnung (EG) Nr. 472/2002) führt weiter aus, dass in Lebensmitteln, für die bis jetzt noch keine Höchstwerte festgelegt wurden (z.B. Kaffee, Wein, Bier, Kakao), für Ochratoxin A eine Minimierung der Gehalte in diesen Lebensmitteln angestrebt werden soll, bis Höchstgehalte auf Basis des ALARA-Prinzips festgelegt werden.

Höchstgehalte für Fusarientoxine (z.B. Deoxynivalenol – DON, Zearalenon – ZEA und Fumonisine) sind in Vorbereitung (http://www.fsai.ie/consultations/2004/120804_eu_proposal.pdf). Für diese Stoffe wurden duldbare Aufnahmemengen abgeleitet, da entweder eine Bewertung hinsichtlich der kanzerogenen Wirkung für den Menschen derzeit nicht möglich ist (z.B. DON) oder die Existenz eines Schwellenwerts für die kanzerogene Wirkung plausibel angenommen werden kann (z.B. ZEA, Fumonisine). „Als Höchstgehalt wird ein Wert festgelegt, bei dem die derzeitige Exposition des Menschen bezogen auf die annehmbare Aufnahme des entsprechenden Toxins berücksichtigt wird und der durch Einhaltung der guten Praxis auf allen Stufen der Erzeugung und Verbreitung vernünftigerweise erzielbar ist.“ Vermutlich wird also je nach Substanz entweder die gute fachliche Praxis und/oder die duldbare Aufnahmemenge ausschlaggebend für den endgültigen Wert sein.

Codex Alimentarius (CA)

Im Codex Alimentarius wurde für Aflatoxin M1, einem Metaboliten des Aflatoxins B1, in Milch ein Höchstgehalt von 0,5 µg/kg festgelegt (CAC, 2001). Weiterhin legt der CA für geschälte Erdnüsse (zur weiteren Verarbeitung) einen Höchstgehalt von 15 µg Gesamtaflatoxine/kg fest (CAC, 1999/2001).

Die JECFA bewertete Aflatoxin B1 und M1 als vermutlich gentoxische Kanzerogene (WHO, 2001a). Für Aflatoxin M1 wurde eine lineare Risikoabschätzung für kanzerogene Wirkungen bei unterschiedlichen Konzentrationen in der Milch durchgeführt, welche vermutlich die Basis für die Festlegung des Höchstgehalts waren. Beim geltenden Höchstgehalt von 0,5 µg/kg beträgt das zusätzliche Leberkrebsrisiko zwischen 32 und 200 pro 1 Million Exponierte und Jahr (WHO, 2001a). Werte für Ochra-

toxin A sind in Vorbereitung (CAC, 2005).

3.5 Radionuklide in Lebensmitteln

Europäische Union (EU)

Der Rat der Europäischen Gemeinschaften leitete in der Folge des Reaktorunfalls von Tschernobyl (1986) die in Tabelle 3.1 dargestellten Höchstgehalte für radioaktive Stoffe in Lebensmitteln ab (Verordnung (Euratom) Nr. 3954/87; Verordnung (Euratom) Nr. 2218/89). Diese Höchstgehalte gelten im Falle eines nuklearen Unfalls oder einer anderen radiologischen Notstandssituation zunächst beschränkt für drei Monate. Eine Aufstellung der „Nahrungsmittel von geringer Bedeutung“ (z.B. Gewürze) findet sich in der Verordnung (Euratom) Nr. 944/89. Welche Vorgehensweise genau zur Festlegung der Höchstgehalte in dieser Höhe führte ist unklar, in den Verordnungen liegen keine entsprechenden konkreten Hinweise vor.

Tabelle 3.1: Höchstgehalte radioaktiver Stoffe in Nahrungsmitteln (in Bq/kg) (Verordnung (Euratom) Nr. 3954/87; Verordnung (Euratom) Nr. 2218/89; Verordnung (Euratom) Nr. 944/89)

Isotope ¹⁾	Nahrungsmittel für Säuglinge	Milcherzeugnisse	Anderer Nahrungsmittel außer Nahrungsmittel von geringer Bedeutung ²⁾	Höchstgehalte in flüssigen Nahrungsmitteln ³⁾
Strontiumisotope, insbesondere ⁹⁰ Sr	75	125	750	125
Iod-Isotope, insbesondere ¹³¹ I	150	500	2000	500
α-Teilchen emittierende Plutonium- und Transplutonium-Isotope, insbesondere ²³⁹ Pu und ²⁴¹ Am	1	20	80	20
alle übrigen Nuklide mit Halbwertszeiten von > 10 Tagen, insbesondere ¹³⁴ Cs und ¹³⁷ Cs ⁴⁾	400	1000	1250	1000

1: Bezüglich der genauen Bezeichnungen, Ausnahmen und Sonderregelungen wird auf Verordnung (EURATOM) 944/89 verwiesen.

2: Eine Aufstellung der Nahrungsmittel von geringer Bedeutung findet sich in der Verordnung (Euratom) Nr. 944/89

3: Die Werte werden unter Berücksichtigung des Gebrauchs von Leitungswasser berechnet; für Trinkwasserversorgungssysteme sollen nach dem Ermessen der zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten identische Werte gelten.

4: umfasst nicht ³H, ¹⁴C und ⁴⁰K; hier nicht angegeben sind die ebenfalls in dieser Verordnung festgelegten Höchstgehalte für ¹³⁴Cs und ¹³⁷Cs in Futtermitteln

Quellen: Verordnung (Euratom) Nr. 3954/87, geändert durch Verordnung (Euratom) Nr. 2218/89

Weiterhin wurden von der EU Kontaminationshöchstwerte für den Import von Lebensmitteln in die EU in Folge des Reaktorunfalls von Tschernobyl festgelegt. Beim

Import landwirtschaftlicher Erzeugnisse, die ^{134}Cs und ^{137}Cs enthalten, darf die maximale kumulierte Radioaktivität einen Wert von 370 Bq/kg (Milch und Zubereitungen für Kleinkinder) bzw. 600 Bq/kg (alle anderen betroffenen Erzeugnisse) nicht überschreiten (Verordnung (EWG) Nr. 3955/87 zuletzt geändert durch die Verordnung (EG) Nr. 616/2000. Nähere Angaben zur Festlegung der Werte liegen nicht vor.

Deutsche Strahlenschutzkommission

Eine frühere Empfehlung der Strahlenschutzkommission (SSK) für „sekundäre Eingreifwerte“ basierte auf „primären Eingreifwerten“ für Radionuklide in Höhe von 50 mSv (Organdosis) bzw. 5 mSv (Ganzkörperdosis) während des ersten Folgejahres einer nuklearen Kontamination. Diese orientieren sich an den damaligen Eingreifwerten der internationalen Strahlenschutzkommission ICRP und sind mit einem zusätzlichen Krebsrisiko von ca. 10^{-4} korreliert (SSK, 1987). Die für Lebensmittel abgeleiteten Höchstgehalte finden sich in der folgenden Tabelle 3.2. Mittlerweile hat die ICRP niedrigere Eingreifwerte für Strahleneinwirkung durch Radionuklide festgelegt (1 mSv, Ganzkörperdosis) (ICRP, 1991). Auch in der EU gilt ein Grenzwert von 1 mSv pro Jahr (Richtlinie 96/29/EURATOM) Eine Umsetzung dieser abgesenkten Werte durch die SSK ist unseres Wissens nicht erfolgt. Mittlerweile sind die Werte der EU-Verordnung (EURATOM) Nr. 3954/87 und Verordnung (Euratom) Nr. 2218/89 in der Bundesrepublik Deutschland verbindlich.

Tabelle 3.2: Höchstgehalte radioaktiver Stoffe in Nahrungsmitteln (in Bq/kg bzw. Bq/l) (SSK, 1987)

Isotop (als Stellvertreter für Nuklidgruppe)	Milch und Milchprodukte	Andere wichtige Nahrungsmittel	Trinkwasser und Getränke
^{131}I (kurzlebige Iod-Isotope)	500	1000	50
^{129}I (langlebige β -Strahler)	6	50	5
^{90}Sr (Strontium-Isotope)	50	300	40
^{241}Am (Plutonium- und Transplutonium-Isotope)	1	5	1
^{134}Cs und ^{137}Cs (alle übrigen Nuklide mit Halbwertszeit > 10 d)	400	500	80

1: Bezüglich der genauen Bezeichnungen, Ausnahmen und Sonderregelungen wird auf Verordnung (EURATOM) 944/89 verwiesen.

Innerhalb jeder Gruppe beziehen sich die Werte auf die gesamte Aktivität aller Nuklide der Gruppe. Jede Gruppe kann völlig unabhängig von den anderen Gruppen behandelt werden.

Codex Alimentarius (CA)

Die CAC legte 1989 Richtwerte für radioaktive Substanzen in Lebensmitteln fest, die für Lebensmittel gelten, die infolge von Nuklearunfällen kontaminiert wurden (Tabelle 3.3; CAC, 1989a). Die Werte gelten für fertig zubereitete Nahrungsmittel, nicht für Konzentrate oder getrocknete Lebensmittel, während des ersten Jahres nach einem Nuklearunfall. Die einzelnen Radionuklide werden vereinfacht dabei in drei Gruppen mit gleichem (Ingestions-) Dosisfaktor (dose per unit intake factor) zusammengefasst. Der Dosisfaktor gibt allgemein für jedes Radionuklid den Dosiswert an, der

durch die Aufnahme einer Aktivitätseinheit dieses Radionuklids verursacht wird. Dosisfaktoren sind altersabhängig und werden in der Einheit Sievert pro Becquerel (Sv/Bq) angegeben. Innerhalb einer Gruppe mit gleichem Dosisfaktor erfolgt eine additive Wertung der Einzelnuklide, jede Gruppe wird getrennt betrachtet. Die Höchstgehalte wurden so festgelegt, dass pro Gruppe mit gleichem Dosisfaktor eine Referenzdosis von 5 mSv nicht überschritten wird. Diese Referenzdosis wurde vermutlich in Anlehnung an den Empfehlungswert der internationalen Strahlenschutzkommission (International Commission on Radiological Protection) von 5 mSv/Jahr für die Allgemeinbevölkerung gewählt (ICRP, 1977). Weitere Einzelheiten sind jedoch weder im Zusammenhang mit den Guideline-levels noch den Sitzungsprotokollen der CAC veröffentlicht. Es erfolgte eine getrennte Bewertung der Nahrungsmittel für den allgemeinen Verzehr und wegen der angenommenen höheren Empfindlichkeit von Kindern der Milch und Kindernahrung.

Tabelle 3.3: Höchstgehalte (guideline level) für radioaktive Substanzen in Lebensmitteln (CAC, 1989a)

Dosisfaktor (Sv/Bq)	repräsentative Vertreter	Höchstgehalte (Bq/kg)
Nahrungsmittel für allgemeinen Verzehr		
10^{-6}	^{241}Am , ^{239}Pu	10
10^{-7}	^{90}Sr	100
10^{-8}	^{131}I , ^{134}Cs , ^{137}Cs	1000
Milch und Kindernahrung		
10^{-6} ¹⁾	^{241}Am , ^{239}Pu	1
10^{-7}	^{131}I , ^{90}Sr	100
10^{-8}	^{134}Cs , ^{137}Cs	1000

1: Allem Anschein handelt es sich bei diesem in der Tabelle angegebenen Wert um einen Druckfehler. Nach den erklärenden Ausführungen in CAC/GI 5-1989 (CAC, 1989a) wurde ein Dosisfaktor von 10^{-5} verwendet, um der höheren Empfindlichkeit von Kindern Rechnung zu tragen, woraus dann rechnerisch auch der Höchstgehalt von 1 Bq/kg resultiert.

Die Werte für Radionuklide werden zurzeit überarbeitet und durch Werte für weitere Radionuklide ergänzt (CAC, 2004). Die vorgeschlagenen Werte (Tabelle 3.4), die sich noch in der Diskussion befinden, basieren auf dem „intervention exemption level“ der internationalen Strahlenschutzkommission von 1 mSv/Jahr für die Allgemeinbevölkerung (ICRP, 1999). Bei Einhaltung der Höchstgehalte wird ein zusätzliches Lebenszeitrisiko für tödliche Krebserkrankungen von $\leq 10^{-6}$ bei einem Jahr Exposition und einem Risiko deutlich kleiner 10^{-4} („substantially less“) bei lebenslanger Exposition kalkuliert (CAC, 2004). Die vorgeschlagenen Höchstgehalte gelten sowohl für Erwachsenen- als auch Kindernahrung. Für Nahrungsmittel, die üblicherweise nur in geringen Mengen aufgenommen werden (z.B. Gewürze oder Konzentrate), können 10-fach höhere Werte gelten. Die vorgeschlagenen Werte entsprechen den 1989 für Kindernahrung festgesetzten Werten, sofern die Radionuklide bereits 1989 berücksichtigt wurden (siehe Tabelle 3.3). Innerhalb einer Gruppe mit gleichem Dosisfaktor soll eine additive Wertung der Vertreter erfolgen, jede Gruppe ist getrennt zu betrachten.

Tabelle 3.4: Vorgeschlagene Höchstgehalte für radioaktive Substanzen in Lebensmitteln (CAC, 2004)

Radionuklide	Höchstgehalte - „proposed guideline level“ (Bq/kg)
²³⁸ Pu, ²³⁹ Pu, ²⁴⁰ Pu, ²⁴¹ Am	1
⁹⁰ Sr, ¹⁰⁶ Ru, ¹²⁹ I, ¹³¹ I, ²³⁵ U	100
³⁵ S, ⁶⁰ Co, ⁸⁹ Sr, ¹⁰³ Ru, ¹³⁴ Cs, ¹³⁷ Cs, ¹⁴⁴ Ce, ¹⁹² Ir	1000
³ H, ¹⁴ C, ⁹⁹ Tc	10000

US Food and Drug Administration (FDA)

Von der US-amerikanischen Food and Drug Administration (FDA) wurden 1998 und 2004 ebenfalls Höchstgehalte („derived intervention levels, DIL“) für Radionuklide in Nahrungsmitteln veröffentlicht. Die Radionuklide wurden zu ähnlichen Gruppen zusammengefasst wie beim CA (s.o.), die numerischen Werte weichen aber z.T. deutlich von den dort abgeleiteten Werten ab. Die Werte basieren auf einem „Protection Action Guide“- (PAG-) Wert eines Ganzkörper-Dosisäquivalents von 5 mSv, das nach Angaben der FDA mit einem zusätzlichen Krebsrisiko von $2,25 \cdot 10^{-4}$ einhergeht, bzw. einem Dosisäquivalent von 50 mSv für ein bestimmtes Zielorgan (der jeweils kritischere Wert ist entscheidend). Der PAG korrespondiert nach FDA mit dem Begriff „Interventionslevel“ anderer Organisationen (keine weiteren Erläuterungen hierzu), bei dem Schutzmaßnahmen in Betracht zu ziehen sind. Ein DIL-Wert korrespondiert mit einem Nahrungsgehalt, der während einer „relevanten Zeitspanne“ zu einer Aufnahme einer Dosis in Höhe des PAG, also eines Interventionslevels, führt. Die DIL-Werte sind in der folgenden Tabelle 3.5 zusammengefasst.

Tabelle 3.5: Höchstgehalte für radioaktive Substanzen in Lebensmitteln (FDA, 2004)

Radionuklide	Interventionswert - „derived intervention level“ (Bq/kg)
⁹⁰ Sr	160
¹³¹ I	170
²³⁸ Pu, ²³⁹ Pu, ²⁴¹ Am	2
¹⁰³ Ru, ¹⁰⁶ Ru	$C(^{103}\text{Ru})/6800 + C(^{106}\text{Ru})/450 < 1$

3.6 Vinylchlorid und Acrylnitril in Nahrungsmitteln bzw. in Verpackungsmaterialien

Europäische Union (EU)

In der EU-Richtlinie 78/142/EWG wird festgelegt, dass der Höchstgehalt an Vinylchlorid-Monomer in Materialien und Gegenständen, die mit Lebensmitteln in Berührung kommen, nicht über 1 mg/kg Fertigerzeugnis betragen darf. Ergänzend ist in den Erwägungen zur Richtlinie die Wertung des wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses angeführt „... dass die Verabreichung großer Mengen von monomerem Vinylchlorid bei Versuchstieren zu schädlichen Auswirkungen geführt hat, und dass

diese Auswirkungen auch beim Menschen auftreten können“, in Verknüpfung mit der Forderung „... dass der Gehalt an monomerem Vinylchlorid in Polyvinylchlorid und verwandten Polymeren so gering wie möglich gehalten werden sollte, und empfiehlt, dass Vinylchlorid in Lebensmitteln und im Trinkwasser mit einem Verfahren nicht nachweisbar sein dürfe, das allgemein für die meisten Lebensmittel und von den meisten Prüflaboratorien angewandt werden kann.“ Daraus lässt sich vermuten, dass bei der Festlegung des Höchstgehalts das ALARA-Prinzip Anwendung gefunden hat, ohne dass hierzu nähere Unterlagen vorliegen. In SCF (1975) wird explizit mit Hinweis auf die kanzerogene Wirkung und sonstige systemische Toxizität des VC darauf verwiesen, dass die Exposition gegen VC durch alle möglichen Schritte reduziert werden sollte.

Von der EU wurde für Acrylnitril kein Höchstgehalt, sondern ein spezifischer Migrationsgrenzwert (ausgedrückt in g/kg Lebensmittel) von „nicht nachweisbar“ bei einer Nachweisgrenze von 0,02 mg/kg (inkl. analytischer Toleranzen) festgelegt (EC, 2003a). Die EFSA definiert den Migrationsgrenzwert wie folgt: „Das derzeitige System zur Schätzung der Belastung des Verbrauchers durch Substanzen, die von Lebensmittelverpackungen freigesetzt werden, basiert auf der Annahme, dass ein Verbraucher täglich 1 Kilogramm (kg) verpackte Lebensmittel zu sich nimmt, welche die übertragene Substanz in der für Lebensmittel zulässigen Höchstkonzentration enthalten. Diese wird als spezifischer Migrationsgrenzwert (SML) angegeben. Der SML-Wert für eine Substanz wird gesetzlich so festgelegt, dass die theoretische Belastung durch den täglichen Verzehr von 1 kg belasteter Lebensmittel nicht zu einer Überschreitung der tolerierbaren täglichen Aufnahmemenge (TDI) oder eines anderen toxikologisch gestützten Grenzwertes führt.“ (EFSA, 2004). Diese Definition sieht keine Regelung für Kanzerogene vor.

SCF (1982) erachtet Acrylnitril als kanzerogene Substanz, deren Gehalte (Monomer) in Verpackungsmaterialien für Lebensmittel soweit wie möglich reduziert werden sollen. Unter allen möglichen Umständen sollen die Konzentrationen unterhalb der Nachweisgrenze üblicherweise verwendeter Analyseverfahren liegen, die zum damaligen Zeitpunkt bei 0,005 - 0,1 mg/kg lag.

Codex Alimentarius (CA)

Von der CAC wurden folgende Höchstgehalte (guideline level) für Vinylchlorid in Nahrungsmitteln und in Verpackungsmaterialien für Nahrungsmittel sowie für Acrylnitril in Nahrungsmitteln veröffentlicht (CAC, 1991a):

Vinylchlorid-Monomer

Höchstgehalte in Nahrungsmitteln: 0,01 mg/kg

Höchstgehalte in Verpackungen für Nahrungsmittel: 1,0 mg/kg

Acrylnitril

Höchstgehalte in Nahrungsmitteln: 0,02 mg/kg

Hintergründe zur Ableitung dieser Werte werden in dem Dokument nicht geliefert. In den online zugänglichen Sitzungsprotokollen der CAC (1989b, 1991b), wird ebenfalls kein Bezug auf die Basis der Ableitung genommen, auf die dort genannten ergänzenden Sitzungsprotokolle besteht kein online-Zugriff.

WHO/JECFA

Von der WHO/JECFA wurden Vinylchlorid und Acrylnitril als kanzerogene Substanzen bewertet. Ihre Verwendung in Verpackungsmaterialien für Nahrungsmittel wird vorläufig zugelassen, unter der Bedingung, dass die Exposition gegenüber diesen beiden Kontaminanten in der Nahrung (durch Migration aus Verpackungsmaterial) auf das technisch erreichbare Mindestmaß reduziert wird. (WHO, 1984). Es kann vermutet werden, dass die CAC diese Einschätzung der WHO/JECFA bei der Ableitung der oben genannten Werte berücksichtigte.

3.7 Acrylamid in Lebensmitteln

Als Acrylamidquelle in Nahrungsmitteln kommen zum einen Verpackungsmaterialien in Frage. Hierzu finden sich bereits Festlegungen von Migrationsgrenzwerten. Weit- aus größere Bedeutung hat aber in der letzten Zeit die Entstehung der Substanz bei der Zubereitung (Erhitzung) von Nahrungsmitteln gewonnen. Diesbezüglich findet bereits eine intensive Diskussion statt, wie diese Quelle minimiert werden kann (BfR, 2004; FAO/WHO, 2002; SCF, 2002a; EFSA, 2003). Es wurden jedoch noch keine entsprechenden Höchstgehalte für Acrylamid festgelegt.

Europäische Union (EU)

Im Verzeichnis der EU für Food Contact Materials (Substanzen, die bei der Herstellung von Kunststoffen für den Kontakt zu Nahrungsmitteln zugelassen sind), wird für den Gehalt an Acrylamid-Monomer in Nahrungsmittelverpackungen ein spezifischer Migrationsgrenzwert von „nicht nachweisbar“ bei einer Nachweisgrenze von 0,01 mg/kg festgelegt (EC, 2003a).

In einer Stellungnahme des SCF zu Acrylamid in Nahrungsmitteln, das durch Zubereitung gebildet wird, wurde die Substanz als gentoxische und kanzerogene Substanz bewertet. Das SCF empfahl, die Exposition auf das niedrigstmögliche Maß zu begrenzen (ALARA-Prinzip) (SCF, 2002a).

Deutschland

Das Bundesinstitut für Risikobewertung (BfR) verweist in seiner Stellungnahme vom 19.3.2004 auf die relevante Belastung von Lebensmitteln durch diese Substanz. Unter Bezug auf die gentoxische und krebserzeugende Wirkung hält das BfR es für erforderlich, weitere Anstrengungen zur Minimierung zu unternehmen. Die Faktoren, die geeignet sind, die Acrylamidgehalte zu senken, sollten konsequent genutzt werden, um Acrylamidgehalte auf technologisch unvermeidbare Werte abzusenken (BfR, 2004).

FAO/WHO

In einem Bericht FAO/WHO (2002) zur Bewertung der Acrylamidbelastung von Lebensmitteln wurde auf die Unsicherheiten bei der Krebsrisikobewertung für den Menschen hingewiesen und eine Minimierung der Acrylamidbelastung in Lebensmitteln gefordert. Auch in FAO/WHO (2003) findet sich eine ähnlich gelagerte Diskussion. In einer aktuellen Bewertung von Acrylamid durch die JECFA (2005) werden unter Berücksichtigung der Dosis-Wirkungsbeziehung für die kanzerogene Wirkung in Ratten und der durchschnittlichen (0,001 mg/kg • d) bzw. hohen Exposition (0,004 mg/kg • d) des Menschen über Lebensmittel MOEs in Höhe von 300 bzw. 75 ausgewiesen. Diese MOEs werden als niedrig und als Hinweis auf mögliche Gesundheitsprobleme beim Menschen bewertet, weshalb eine Reduktion von Acrylamid in Lebensmitteln

angestrebt werden sollte (JECFA, 2005). Gleichzeitig wurden MOEs unter Berücksichtigung nicht-karzinogener Endpunkte ausgewiesen, die hier nicht referiert werden.

Codex Alimentarius Kommission (CAC)

Im Sitzungsprotokoll der CAC (2004) wurde die Notwendigkeit der Reduktion der Gehalte von Acrylamid in Lebensmitteln vermerkt und auf eine geplante JECFA-Bewertung im Jahre 2005 hingewiesen, bei der eine Risikobewertung auf Basis nicht-karzinogener Endpunkte und krebserzeugender Wirkungen erfolgen soll. Diese Bewertung liegt inzwischen vor (siehe oben), Höchstgehalte wurden auf dieser Basis noch nicht abgeleitet.

Andere

Tritscher (2004) verweist auf die oben berichtete Stellungnahme des SCF (2002a) und diskutiert die alternative Möglichkeit einer quantitativen Risikobewertung bei verschiedenen Expositionshöhen. Sie verweist aber auf große Differenzen der vorliegenden Risikoabschätzungen zur Karzinogenität, die eine verlässliche Risikoschätzung zurzeit nicht erlauben.

3.8 Polyzyklische Aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

Europäische Union (EU)

Höchstgehalte für PAK wurden jüngst von der EU festgelegt (Verordnung (EG) Nr. 208/2005). Die angegebenen Höchstgehalte beziehen sich dabei auf Benzo(a)pyren, das als Stellvertreter für die karzinogenen PAK in Lebensmitteln (Benz(a)anthracen, Benzo(b)fluoranthren, Benzo(j)fluoranthren, Benzo(k)fluoranthren, Benzo(g,h,i)perylen, Benzo(a)pyren, Chrysen, Cyclopenta(c,d)pyren, Dibenz(a,h)anthracen, Dibenz(a,e)pyren, Dibenz(a,h)pyren, Dibenz(a,i)pyren, Dibenz(a,l)pyren, Indeno(1,2,3-c,d)pyren und 5-Methylchrysen) betrachtet wird. In den Erwägungen zur oben genannten Verordnung wird ausgeführt, dass es sich bei einigen PAK um genotoxische Karzinogene handelt, für die kein Schwellenwert angenommen werden kann. Deshalb „sollte der PAK-Gehalt in Lebensmitteln so weit wie vernünftigerweise erreichbar gesenkt werden“ (SCF, 2002b). Die Ableitung der Höchstgehalte erfolgte also offensichtlich nach dem ALARA-Prinzip.

Codex Alimentarius (CA)

Von der Codex Alimentarius Commission wurden bislang keine Höchstgehalte für PAK in Lebensmitteln festgelegt. In einer aktuellen Bewertung der PAK durch die JECFA (JECFA, 2005) wurde Benzo(a)pyren als Stellvertreter für die 13 genotoxischen, karzinogenen PAK bewertet (Benz(a)anthracen, Benzo(b)fluoranthren, Benzo(j)fluoranthren, Benzo(k)fluoranthren, Benzo(a)pyren, Chrysen, Dibenz(a,h)anthracen, Dibenz(a,e)pyren, Dibenz(a,h)pyren, Dibenz(a,i)pyren, Dibenz(a,l)pyren, Indeno(1,2,3-c,d)pyren und 5-Methylchrysen). Die Bewertung der Exposition über Lebensmittel wurde mit Hilfe eines Margin of Exposure (MOE) Ansatzes durchgeführt. Als Grundlage für die Bewertung dienten Karzinogenitätsstudien an Mäusen, die PAK-Gemische oral verabreicht bekamen. Für durchschnittlich Exponierte beträgt die MOE 25000 und für hoch Exponierte 10000. Die JECFA kommt zu dem Schluss, dass derzeit kein erhöhtes Risiko durch die Exposition gegenüber PAK durch Lebensmittel zu erwarten ist („... the estimated intakes of PAHs were of low concern for human health.“).

3.9 Kanzerogene Trinkwasserkontaminanten

Soweit nicht anders angegeben, entsprechen die Werte der deutschen Trinkwasserverordnung (Grohmann et al., 2003) den Werten in der EU-Richtlinie 98/83/EG, da die deutsche Trinkwasserverordnung eine Umsetzung der EU-Richtlinie in nationales Recht darstellt.

In der EU-Richtlinie findet sich kein Hinweis auf eine allgemeine Methodik zum Umgang mit krebserzeugenden Stoffen. Aus den Erläuterungstexten in Grohmann et al. (2003) lässt sich ableiten, dass die Trinkwasserwerte meist mit einem Risikoniveau von 10^{-6} korrespondieren. Mit der Umsetzung der EU-Richtlinie in nationales Recht wurde also ein tolerables Risiko verbindlich in geltendes Recht übernommen, ohne dass zuvor eine politische Diskussion über dessen Höhe stattgefunden hat.

Bei der WHO (1993, 1996) wird bei kanzerogenen Stoffen, denen ein genotoxischer Wirkungsmechanismus unterstellt wird, eine lineare Risikoextrapolation durchgeführt. Die angegebenen Trinkwasserwerte entsprechen im Allgemeinen einem Risikoniveau von 10^{-5} . Für kanzerogene Substanzen, für die nicht-genotoxische Mechanismen der Kanzerogenese unterstellt werden, wird der TDI als Basis der Ableitung verwendet, teilweise unter Verwendung zusätzlicher Sicherheitsfaktoren. Diese Vorgehensweise ist aber stoffspezifisch unterschiedlich (siehe im Folgenden).

Unterschiede bei den im Folgenden berichteten Trinkwasserwerten der WHO und deutschen Werte für kanzerogene Stoffe ergeben sich also bei der Verwendung linearer Risikoabschätzungen aus der Verwendung unterschiedlicher Risikoniveaus.

3.9.1 Arsen

Siehe Kapitel 4.1.2.

3.9.2 Radionuklide

WHO-Guidelines for Drinking-Water Quality

Die WHO empfiehlt als Richtwert eine maximale gesamte effektive Dosis von 0,1 mSv/Jahr über das Trinkwasser. Diese Dosis orientiert sich in der Höhe an der durchschnittlichen jährlichen Hintergrundbelastung und entspricht < 5 % des Hintergrundes. Der Richtwert ist nicht direkt mit einem Risikoniveau verknüpft, jedoch lässt sich dieses wie folgt ableiten: eine Strahlendosis von 1 Sv/Jahr korrespondiert nach WHO (1996) mit einem Risiko von $5 \cdot 10^{-2}$. 0,1 mSv entsprechen damit einem Risikoniveau von $5 \cdot 10^{-6}$. Diese Gesamtrichtdosis muss aus der Aktivitätsbestimmung der einzelnen Radionuklide, unter Berücksichtigung ihrer spezifischen Dosisfaktoren und der Addition der Einzelbelastungen indirekt ermittelt werden. In praktischer Umsetzung werden für Routine-Überprüfungen Richtwerte von 0,1 Bq/l für α -Strahler und 1 Bq/l für β -Strahler vorgeschlagen, wenn dies auch in bestimmten Fällen (z.B. alleinige Belastung durch ^{232}Th , ^{228}Ra oder ^{210}Pb) zu einer Überschreitung des Richtwertes von 0,1 mSv/Jahr führen würde (WHO; 1996).

Deutsche Trinkwasserverordnung

In Grohmann et al. (2003) werden unter Bezug auf die Trinkwasserverordnung für radioaktive Substanzen folgende Grenzwerte berichtet: für Tritium eine Begrenzung auf eine Dosis von 100 Bq/l, weiterhin eine „Gesamtrichtdosis“ (effektive Dosis) von 0,1 mSv/Jahr für die Aufnahme radioaktiver Stoffe mit dem Trinkwasser (ausgenommen Tritium, $^{40}\text{Kalium}$ sowie Radon und dessen Zerfallsprodukte). Ein Bezug auf ein

bestimmtes Risikoniveau erfolgte nicht. Es wird jedoch angemerkt, dass der Grenzwert von der Hintergrund-Strahlenbelastung um ein Vielfaches übertroffen wird und deshalb im Hinblick auf den Gesundheitsschutz von untergeordneter Bedeutung ist. Damit liegt der Bewertung ein gleiches Risikoniveau wie bei WHO (1996) zugrunde.

Weiterhin gelten nach Grohmann et al. (2003) die Höchstwerte radioaktiver Stoffe in Nahrungsmitteln des Rates der Europäischen Gemeinschaften Verordnung ((Euratom) Nr. 3954/87; Verordnung (Euratom) Nr. 2218/89), für flüssige Nahrungsmittel (vgl. Tabelle 3.1 in Kapitel 3.5, „Kontamination flüssiger Nahrungsmittel“) auch für die Trinkwasserversorgung.

3.9.3 Benzol

WHO-Guidelines for Drinking-Water Quality

Der Trinkwasser-Richtwert der WHO in Höhe von 10 µg/l wurde auf Basis der krebs-erzeugenden Wirkungen (lineare Extrapolation, Risikoniveau 10^{-5}) abgeleitet (WHO, 1996).

Deutsche Trinkwasserverordnung

Der festgelegte Grenzwert von 1 µg/l korrespondiert bei einer linearen Krebsrisikoabschätzung mit einem Risikoniveau von 10^{-6} (Grohmann et al., 2003).

3.9.4 Polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK)

WHO-Guidelines for Drinking-Water Quality

Der Trinkwasser-Richtwert der WHO für Benzo(a)pyren (BaP) als Einzelsubstanz in Höhe von 0,7 µg/l wurde auf Basis der krebs-erzeugenden Wirkungen (lineare Extrapolation, Risikoniveau 10^{-5}) abgeleitet. Für andere PAK wurden mangels geeigneter Daten zur Risikoabschätzung keine Werte aufgestellt, ebenso wurde kein Summenparameter abgeleitet (WHO, 1996).

Deutsche Trinkwasserverordnung

Grenzwerte wurden für BaP als Einzelsubstanz (0,01 µg/l) und für weitere 4 PAK (Benzo(b)fluoranthen, Benzo(k)fluoranthen, Benzo(ghi)perylen und Indo(123-cd)-pyren) als Summenparameter in Höhe von 0,1 µg/l abgeleitet. Ein allgemeiner Summenparameter für PAK existiert nicht. Legt man die kanzerogene Wirkung zu Grunde, so ergibt sich bei Einhaltung des Grenzwerts für BaP bzw. den Summenparameter unter linearer Extrapolation ein Risiko von 10^{-6} ; (Grohmann et al., 2003). Nach Aussagen der Autoren kann die kanzerogene Potenz eines PAK-Gemisches deutlich über der von BaP alleine liegen, so dass selbst bei Einhaltung des Einzelwertes von BaP das kanzerogene Risiko eines PAK-Gemisches $> 10^{-6}$ sein kann.

3.9.5 Acrylamid

WHO-Guidelines for Drinking-Water Quality

Der Trinkwasser-Richtwert der WHO in Höhe von 0,5 µg/l wurde auf Basis der krebs-erzeugenden Wirkungen (lineare Extrapolation, Risikoniveau 10^{-5}) abgeleitet (WHO, 1996).

Deutsche Trinkwasserverordnung

Als Grenzwert wurde 0,1 µg/l (Restmonomerkonzentration im Wasser) festgelegt.

Eine Erläuterung liegt nicht vor (Grohmann et al., 2003).

3.9.6 Vinylchlorid

WHO-Guidelines for Drinking-Water Quality

Der Trinkwasser-Richtwert der WHO in Höhe von 5 µg/l wurde auf Basis der krebs-erzeugenden Wirkungen (lineare Extrapolation, Risikoniveau 10^{-5}) abgeleitet (WHO, 1996).

Deutsche Trinkwasserverordnung

Der festgelegte Grenzwert von 0,5 µg/l (Restmonomerkonzentration im Wasser) wurde mit einer linearen Krebsrisikoabschätzung mit einem Risikoniveau von 10^{-6} erläutert (Grohmann et al., 2003).

3.9.7 Weitere Substanzen, bei denen krebserzeugende Wirkungen bewertungsrelevant sind

3.9.7.1 Bromat

WHO-Guidelines for Drinking-Water Quality

Bei der Ableitung des Trinkwasser-Richtwertes wird angeführt, dass lineare Risikoextrapolation für die Abschätzung des Krebsrisikos beim vermuteten Wirkungsmechanismus (oxidative DNA-Schädigung) möglicherweise nicht angemessen sei. Dennoch werden Krebsrisiken auf Basis linearer Extrapolation abgeschätzt. Demnach bestünde bei einer Trinkwasserkonzentration von 3 µg/l ein Krebsrisiko von 10^{-5} . Es wurde dennoch wegen Problemen der analytischen Erfassung dieser Konzentrationen ein vorläufiger Wert in Höhe von 25 µg/l festgelegt. Dieser korrespondiert nach dem linearen Extrapolationsmodell mit einem Krebsrisiko von $7 \cdot 10^{-5}$ (WHO, 1996).

Deutsche Trinkwasserverordnung

Die Erläuterung des deutschen Trinkwasserwertes orientiert sich an der Bewertung der WHO. Einer linearen Risikoextrapolation für ein Kanzerogen (allerdings mit möglicherweise vorhandener, unbekannter Wirkungsschwelle) stehen höhere Nachweisgrenzen analytischer Verfahren gegenüber. Wegen der Verbesserung der analytischen Verfahren wurde jedoch aus technischen Gründen ein niedrigerer Wert von 10 µg/l festgelegt und auf das mögliche Zusatzrisiko für Krebserkrankungen verwiesen, das deutlich höher als 10^{-6} abzuschätzen ist (Grohmann et al., 2003).

3.9.7.2 Andere Stoffe

In den Erläuterungen zur Trinkwasserverordnung ist für weitere Substanzen kein klarer Bezug auf krebserzeugende Wirkungen ersichtlich (Grohmann et al., 2003).

Bei der WHO wurden für weitere Stoffe die Richtwerte auf Basis des Endpunkts kanzerogene Wirkungen abgeleitet (lineare Risikoextrapolation, Risikoniveau 10^{-5}). Es handelt sich um 1,2-Dichlorethan sowie einige Pestizide und Nebenprodukte bei der Wasserdesinfektion.

Gemäß der Methodik der WHO wurde für krebserzeugende Stoffe, bei denen ein Mechanismus der Kanzerogenese mit der Existenz eines Schwellenwertes unterstellt wird, keine lineare Risikoextrapolation durchgeführt. Für diese Substanzen (1,1-

Dichlorethen, Trichlorethen, Tetrachlorethen; Styrol, Chlorbenzol, Epichlorhydrin, Hexachlorbutadien, Nitrilotriessigsäure sowie einige Pestizide und Nebenprodukte bei der Wasserdesinfektion) wurde mögliche Kanzerogenität durch Wahl eines zusätzlichen Sicherheitsfaktors berücksichtigt. Der TDI wurde basierend auf nichtkanzerogenen Endpunkten abgeleitet, wobei zusätzlich zu den üblichen Sicherheitsfaktoren ein Faktor für kanzerogene Wirkungen berücksichtigt wurde. Dieser ist je nach Substanz unterschiedlich gewählt (WHO, 1996).

3.10 Zusammenfassung

Nahrungsmittel

- Höchstgehalte für kanzerogene Substanzen in Lebensmittel liegen für eine Reihe von Substanzen vor. Die größte Gruppe stellen hierbei Radionuklide dar, für die Höchstwerte nach nuklearen Unfällen festgelegt wurden.
- Weitere Höchstgehalte wurden für Mykotoxine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe (PAK), polychlorierte Biphenyle (PCB), einige halogenierte Lösungsmittel, Substanzen, die aus den Verpackungsmaterialien auf Lebensmittel übergehen können (Vinylchlorid, Acrylnitril, Acrylamid), sowie für Substanzen, die bei der Zubereitung von Nahrungsmitteln entstehen können (3-MCPD), ermittelt.
- Für Acrylamid, das auch während der Zubereitung in Nahrungsmitteln in relevanten Mengen gebildet werden kann, liegen keine Höchstgehalte für Lebensmittel vor. Der Hauptfokus der Diskussion lag bis zur Veröffentlichung der jüngsten Bewertung durch die JECFA auf der Verbesserung der Risikoabschätzung für kanzerogene Effekte. Weiterhin wird die Entwicklung technischer Verfahren zur Minderung der Exposition diskutiert. Reguliert ist nur der Monomergehalt von Acrylamid in Nahrungsmittelverpackungen.
- Für die Ableitung von Höchstgehalten für kanzerogene Stoffe in Nahrungsmitteln ist weder bei der EU noch beim CA eine Methodik schriftlich fixiert.
- Die Ableitung der Höchstgehalte ist wenig transparent. Ausführliche Hintergrunddokumentationen liegen nicht vor. Das Vorgehen kann häufig nur anhand vereinzelter Hinweise, z.B. in den Erwägungen zu den EG-Verordnungen, vermutet werden.
- Die vorliegenden Dokumente weisen darauf hin, dass die EU Höchstgehalte für gentoxische Kanzerogene, für die nicht die Existenz eines Schwellenwerts angenommen werden kann (z.B. Aflatoxine, Vinylchlorid, PAK) nach dem ALARA-Prinzip festlegt. Zum Vorgehen bei der Gefährdungscharakterisierung liegt ein aktueller Entwurf einer Stellungnahme des wissenschaftlichen Ausschusses der EFSA vor, die einen MOE-Ansatz („Margin of Exposure“) befürwortet (EFSA, 2005).
- Für nicht-gentoxische kanzerogene Substanzen wurden von der EU bislang nur Werte für PCDD und PCDF abgeleitet. Werte für Fusarientoxine befinden sich in der Vorbereitung. Für diese Substanzen wurden duldbare Aufnahmemengen abgeleitet. Neben den TDI-Werten ist vermutlich auch die Höhe der Hintergrundbelastung für die Wertfestsetzung ausschlaggebend. Die Werte für das nach neueren Daten vermutlich nicht-gentoxische Kanzerogen 3-MCPD stammen noch aus der Zeit, als man die Substanz als gentoxisches Kanzerogen

eingeschätzt hatte und nach dem ALARA-Prinzip vorgeht.

- Bei den Werten der SHmV war offensichtlich vor allem die ubiquitäre Kontamination und das Bestreben, die Belastungen über Lebensmittel zu minimieren, ausschlaggebend für die Wertfestlegung.
- Die Basis für die Festlegung der Höchstgehalte für Kanzerogene im Rahmen des Codex Alimentarius ist meist nicht dokumentiert bzw. sind die Dokumente nicht öffentlich zugänglich. Unter Berücksichtigung entsprechender wissenschaftlicher Begründungen der JECFA kann man vermuten, dass die Einhaltung eines bestimmten zusätzlichen Krebsrisikos bei Exposition gegenüber genotoxischen Kanzerogenen eine Rolle gespielt hat (z.B. Aflatoxin M1 in Milch). In anderen Fällen wurde wahrscheinlich aber auch das ALARA-Prinzip angewendet (Vinylchlorid und Acrylnitril aus Verpackungsmaterialien). Bei den jüngsten Risikoabschätzungen der JECFA für PAK, Acrylamid und Ethylcarbamid wurden MOEs abgeleitet. Höchstgehalte liegen für diese Stoffe bislang nicht vor. Es werden also offensichtlich innerhalb einer Organisation Höchstgehalte nach unterschiedlichen Kriterien abgeleitet.
- Bei Radionukliden orientieren sich die Höchstgehalte offensichtlich an den Empfehlungen der ICRP für Referenzdosen bzw. Eingreifwerte (Strahlendosen, die mit einem zusätzlichen Krebsrisiko verbunden sind). Bei den Werten der EU kann dies allerdings nur vermutet werden, Dokumente, die dies bestätigen, liegen nicht vor.

Trinkwasser

- Für eine Reihe kanzerogener Substanzen liegen Trinkwasserwerte von der EU und der WHO vor. Offensichtlich wurden die Grenzwerte dabei so festgelegt, dass ein bestimmtes Risikoniveau nicht überschritten wird.
- Für die Trinkwasserwerte der EU liegen keine Begründungen vor. Die Erläuterungen der entsprechenden Werte im Zusammenhang mit der deutschen Trinkwasserverordnung (Umsetzung der EU-Richtlinie in nationales Recht) legen den Schluss nahe, dass die Grenzwerte für genotoxische Kanzerogene mit einem Risikoniveau von 10^{-6} korrespondieren. In diesem Zusammenhang erfolgte allerdings keine politische Diskussion über die Höhe eines tolerablen Risikos.
- In WHO (1996) ist folgende Methodik zur Festlegung von Höchstgehalten in Trinkwasser festgelegt: Bei genotoxischen Kanzerogenen wird eine lineare Risikoabschätzung vorgenommen, die Richtwerte werden so festgelegt, dass ein Risikoniveau von 10^{-5} nicht überschritten wird. Kanzerogene, bei denen ein Mechanismus der Kanzerogene mit Schwellenwert unterstellt wird, erfolgt die Ableitung auf Basis nicht-kanzerogener Effekte. Der Richtwert wird auf Basis eines TDI-Werts abgeleitet, wobei kanzerogene Wirkung durch einen zusätzlichen Sicherheitsfaktor berücksichtigt wird.
- Wegen des unterschiedlichen Risikoniveaus bei EU und WHO differieren die numerischen Werte meist um einen Faktor 10.

Die folgenden Tabellen fassen das Vorgehen zur Wirkungscharakterisierung bei der Ableitung der Höchstgehalte für Kanzerogene in Nahrungsmitteln und Verpackungsmaterialien (Tabelle 3.6) sowie im Trinkwasser (Tabelle 3.7) zusammen.

Tabelle 3.6: Übersicht über vorliegende Höchstgehalte für kanzerogene Stoffe in Nahrungsmitteln und Verpackungen für Nahrungsmittel

Substanz bzw. Gruppe	Höchstgehalte in Nahrungsmitteln (N) oder Verpackungen (V)		Bemerkung
3-Monochlorpropan-1,2-diol (MCDP)	EU	N	Höchstgehalte für einzelne Nahrungsmittel, vermutlich ALARA-Prinzip, Aktuelle Diskussion: Wirkmechanismus eines nicht-gentoxischen Kanzerogens unterstellt, TDI-Ableitung, noch keine regulative Umsetzung für Höchstgehalte
Aflatoxine	EU	N	Höchstgehalte für einzelne Nahrungsmittel, ALARA-Prinzip
	CAC	N	keine Begründung, vermutlich Berücksichtigung einer quantitativen Krebsrisikoschätzung
Ochratoxin A	EU	N	Höchstgehalte für einzelne Nahrungsmittel, ALARA-Prinzip
Fusarientoxine	EU	N	Höchstgehalte für einzelne Nahrungsmittel in Vorbereitung, Ableitung von TDI-Werten
PAK	EU	N	Höchstgehalte für einzelne Nahrungsmittel, ALARA-Prinzip
Tetrachlorethen, Trichlorethen, Chloroform	SHmV	N	Höchstgehalte für einzelne Nahrungsmittel, ALARA-Prinzip
Polychlorierte Biphenyle	SHmV	N	Höchstgehalte für einzelne Nahrungsmittel, ALARA-Prinzip
Radionuklide	EU	N	keine Begründung
	CAC	N	geltend: 5 mSv/Jahr als Basis, Vorschlag: 1 mSv/Jahr, korrespondierendes Risiko $\leq 10^{-6}$ bei einem Jahr Exposition und „deutlich kleiner“ 10^{-4} bei lebenslanger Exposition
	FDA	N	5 mSv/Jahr als Basis
Vinylchlorid	EU	N, V	(ALARA; keine Begründung)
	CAC	N, V	keine Begründung
Acrylnitril	EU	V	Migrationsgrenzwert, keine Begründung
	CAC	N	keine Begründung
Acrylamid	EU	V	Bislang nur Migrationsgrenzwert, keine Begründung

Tabelle 3.7: Übersicht über Grenz- und Richtwerte für kanzerogene Stoffe in Trinkwasser

Substanz	Grenz- bzw. Richtwerte	Bemerkung
Arsen	EU, D,	Erläuterung (D): korreliert mit Ableitung auf Basis eines Schwellenwertes, lineare Extrapolation führt zu niedrigerem Wert
	WHO	Basis kanzerogene Effekte, unter Berücksichtigung der Nachweisgrenze, Risikoniveau $> 10^{-5}$, unterstützt durch Ableitung auf Basis des PTWI
Radionuklide	EU, D	Erläuterung (D): Basis 0,1 mSv/Jahr, vernachlässigbar im Vergleich zur Hintergrundbelastung
	WHO	Basis 0,1 mSv/Jahr entspricht Risikoniveau von $5 \cdot 10^{-6}$
Benzol	EU, D	Erläuterung (D): lineare Risikoextrapolation, Risikoniveau 10^{-6}
	WHO	lineare Risikoextrapolation, Risikoniveau 10^{-5}
PAK	EU, D	Erläuterung (D): Richtwert für BaP als Einzelsubstanz und 4 weitere PAK als Summenparameter, lineare Risikoextrapolation, Risikoniveau 10^{-6}
	WHO	Richtwert für BaP als Einzelsubstanz, lineare Risikoextrapolation, Risikoniveau 10^{-5}
Vinylchlorid	EU, D	Erläuterung (D): lineare Risikoextrapolation, Risikoniveau 10^{-6}
	WHO	lineare Risikoextrapolation, Risikoniveau 10^{-5}
Bromat	EU, D	Erläuterung (D): Basis kanzerogene Effekte, unter Berücksichtigung der Nachweisgrenze, Risikoniveau $> 10^{-6}$
	WHO	Basis kanzerogene Effekte, unter Berücksichtigung der Nachweisgrenze, Risikoniveau $> 10^{-5}$
1,2-Dichlorethan sowie einige Pestizide und Nebenprodukte bei der Wasserdesinfektion	WHO	lineare Risikoextrapolation, Risikoniveau 10^{-5}
1,1-Dichlorethen, Trichlorethen, Tetrachlorethen; Styrol, Chlorbenzol, Epichlorhydrin, Hexachlorbutadien, Nitrilotriessigsäure sowie einige Pestizide und Nebenprodukte bei der Wasserdesinfektion	WHO	Ableitung auf Basis nichtkanzero gener Effekte, unter Verwendung zusätzlicher Sicherheitsfaktoren für Kanzerogenität

4 Arsen

Arsen ist ein Halbmetall der fünften Hauptgruppe des Periodensystems. In der Natur kommt es bis auf kleine Mengen in Erzen nicht elementar vor. In Form von Sauerstoffverbindungen und Sulfiden liegt Arsen in der Umwelt ubiquitär vor. Arsen kann in den Oxidationsstufen $-III$, 0 , $+III$ und $+V$ auftreten. Als organische Arsenverbindungen treten verschiedene Methylarsensäuren auf, die im Stoffwechsel zahlreicher Organismen einschließlich des Menschen gebildet werden, außerdem kommt Arsenbetain und Arsencholin in Fischen vor. Letztere werden im Körper nicht metabolisiert sondern unverändert ausgeschieden. Arsencholin wird teilweise in Arsenbetain umgewandelt. Sie tragen also nicht zur Arsenbelastung des Körpers bei und werden deshalb als weniger toxisch angesehen (Hassauer und Kalberlah, 1999; IARC, 2004, WHO, 2001b). Die vor allem in Algen vorkommenden Arsenzucker (Le et al., 1994) sind toxikologisch bislang kaum untersucht.

Anorganische Arsenverbindungen:		CAS-Nr.
Arsen, elementar	As	7440-38-2
Arsen(III)oxid	As ₂ O ₃	1327-53-3
Arsen(V)oxid	As ₂ O ₅	1303-28-2
Arsen(III)sulfid	As ₂ S ₃	1303-33-9
Natriumarsenit	NaAsO ₂	7784-46-5
Natriumarsenat	Na ₂ HAsO ₄	7778-43-0

Das hochtoxische und leichtflüchtige Gas Arsin (AsH₃) ist bezüglich der Aufnahme durch Lebensmittel nicht relevant.

4.1 Grenz- und Richtwerte

Im Folgenden werden Grenz- und Richtwerte für Arsen in Lebensmitteln, Trinkwasser und Futtermitteln berichtet und soweit verfügbar die Hintergründe für deren Ableitung erläutert. Die Aufstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

4.1.1 Arsen in Lebensmitteln

Codex Alimentarius (CA)

Im Rahmen verschiedener Codex-Standards wurden Höchstgehalte für Arsen in diversen Lebensmitteln festgelegt (für eine Übersicht siehe CAC, 2005). Diese liegen bei 0,1 bzw. 0,2 mg/kg Gesamtarsen. Einzig für natürliche Mineralwässer wurde ein strengerer Wert von 0,01 mg/l festgesetzt. Für Salz in Lebensmittelqualität („food grade“) gilt ein weniger strenger Wert von 0,5 mg/kg. Als toxikologische Basis wird in CAC (2005) für diese Werte ein PTWI-Wert von 0,015 mg/kg für anorganisches Arsen angegeben (siehe Kapitel 4.2.2.1). Weitere Angaben zur Ableitung der Einzelwerte liegen nicht vor. CAC (2005) weist auf die Defizite in der Lebensmittelanalytik (Unterscheidung verschiedener Arsenspezies und Angaben zum Gehalt einzelner Arsenspezies in den Lebensmitteln) und in der toxikologischen Bewertung anderer Arsenspezies außer anorganischem Arsen hin, und dass eine Überarbeitung der

Werte erst als sinnvoll erachtet wird, wenn diese Probleme gelöst wurden.

Australien/Neuseeland

Der „Australia New Zealand Food Standards Code (Standard 1.4.1)“ hat die nachfolgenden Höchstgehalte für Arsen in Lebensmitteln festgelegt:

Arsen (gesamt)

Getreide: 1 mg/kg

Arsen (anorganisch)

Krustentiere: 2 mg/kg

Fische: 2 mg/kg

Weichtiere: 1 mg/kg

Meeresalgen (essbarer Seetang): 1 mg/kg

China

In China wurde ein Wert von $\leq 1,5$ mg/kg anorg. Arsen für Meeresalgen und Algenprodukten festgelegt. Weiterhin gilt für anorganisches Arsen in Fischen ein Wert von $\leq 0,1$ mg/kg und für andere aquatische Produkte tierischen Ursprungs ein Wert von 0,5 mg/kg. Weitergehende Hintergrundinformationen liegen uns nicht vor. (Quelle: http://www.fas.usda.gov/ffpd/WTO_SPS_TBT_Notifications/Fishery_Products/CH47%20Algae%20Products.pdf; http://www.fas.usda.gov/ffpd/WTO_SPS_TBT_Notifications/Fishery_Products/CH54%20Fresh%20Frozen%20Fish.pdf).

Spanien

Spanien hat einen Wert von 1 mg/kg Arsen für verarbeitete Früchte, Gemüse und Meeresalgen festgelegt. Die Angaben beziehen sich auf den Gesamtarsengehalt ohne Unterscheidung in organisches oder anorganisches Arsen (Angaben aus dem GAIN Report der USDA Foreign Agricultural Service vom 15.11.2004; Report Nr. SP4017). Der Wert geht offensichtlich auf das Jahr 1978 zurück (Real Decreto 2420/1978, por el que se aprueba la Reglamentacion Tecnico-Sanitaria para la elaboracion y venta de conservas vegetales; <http://www.aesa.msc.es/aesa/web/AesaPageServer?idcontent=5664&idpage=61>).

Es liegen keine weiteren Informationen zu diesem Wert vor.

Vereinigtes Königreich

Im Rahmen der „Arsenic In Food Regulations“ wurde im Jahr 1959 im Vereinigten Königreich ein Höchstgehalt von 1 mg Arsen/kg Lebensmittel festgelegt. Hintergrundmaterialien zur Begründung dieses Wertes liegen nicht vor.

4.1.2 Arsen im Trinkwasser

WHO-Guidelines for Drinking-Water Quality

Für Arsen wurde ein vorläufiger Trinkwasserrichtwert (provisional guideline value) in Höhe von 10 µg/l festgelegt, mit dem Ziel die Arsenkonzentration im Trinkwasser zu reduzieren. Dieser Wert ist nach Angaben der WHO (1996) identisch mit der Nachweisgrenze und entspricht einem zusätzlichen Risiko für Hautkrebs bei Lebenszeitexposition von $6 \cdot 10^{-4}$.

Abweichend vom Vorgehen bei anderen krebserregenden Trinkwasserkontaminanten wurde der vorläufige Trinkwasserrichtwert für Arsen nicht in Höhe der Trinkwasserkonzentration, die einem Krebsrisiko von 1:100000 (10^{-5}) entspricht, nämlich 0,17 µg/l, festgelegt, da dieser Wert unterhalb der praktischen Nachweisgrenze liegt.

Bei der Krebsrisikoberechnung wurde eine Risikoschätzung der US-EPA (US-Environmental Protection Agency) zu Grunde gelegt, die anhand epidemiologischer Daten (Hautkrebsentstehung in einem taiwanesischen Kollektiv) das Krebsrisiko bei lebenslanger Arsenaufnahme durch das Trinkwasser abgeschätzt hat. Die WHO führt aus, dass das von der US-EPA linear abgeschätzte Risiko möglicherweise eine Überschätzung des tatsächlichen Risikos darstellt, weil eine Koexposition mit anderen Substanzen im Trinkwasser (nicht näher benannt) nicht ausgeschlossen werden kann und mögliche dosisabhängige Unterschiede im Metabolismus nicht berücksichtigt wurden.

Weiterhin führt die WHO aus, dass eine Ableitung unter Berücksichtigung des PTWI (Provisional tolerable weekly intake: 15 µg/kg) zu einem Trinkwasserrichtwert in vergleichbarer Höhe geführt hätte (WHO, 1993, 1996).

Die Tatsache, dass die WHO den Trinkwasserrichtwert als vorläufig kennzeichnet, weist darauf hin, dass eine potentielle Gefährdung auch bei Einhaltung des Werts nicht ausgeschlossen wird.

Bei der Ableitung des Trinkwasserrichtwertes wurde keine Unterscheidung in verschiedene Arsenspezies vorgenommen sondern nur ein Wert für Arsen allgemein ausgewiesen.

Deutsche Trinkwasserverordnung

In Deutschland gilt entsprechend der Richtlinie 98/83/EG (vom 3. November 1998 über die Qualität von Wasser für den menschlichen Gebrauch) und deren Umsetzung in nationales Recht (Grohmann et al., 2003) ein Wert von 10 µg/l Trinkwasser für Arsen. Eine genaue Begründung für die Festlegung des Wertes in dieser Höhe liegt nicht vor. In den Erwägungen zur Richtlinie 98/83/EG, Absatz 16, findet sich der Hinweis, dass die Werte der Richtlinie „generell auf den Leitlinien der Weltgesundheitsorganisation für die Qualität von Trinkwasser und der Stellungnahme des von der Kommission eingesetzten Beratenden Wissenschaftlichen Ausschusses zur Prüfung der Toxizität und der Ökotoxizität chemischer Verbindungen“ beruht.

In der Beschreibung zur gesundheitlichen Bedeutung von Arsen im Trinkwasser wird ausgeführt, dass ein Trinkwassergrenzwert in Höhe von 10 µg/l übereinstimmt mit der Annahme eines Schwellenwertes für die Auslösung von Hyperkeratosen und Hautkrebs in Höhe von ca. 200 µg pro Tag und Person, wenn man eine Allokation von 10 % der geschätzten Schwellendosis auf zwei Liter Trinkwasser pro Tag zu Grunde legt. Unter linearer Risikoextrapolation würde für ein zusätzliches Risiko von 10^{-5} für das Auftreten von Hautkrebs eine Trinkwasserkonzentration von 0,04 µg/l resultieren, was von den Autoren als starke Gefährdungsüberschätzung angesehen wird (Grohmann et al., 2003).

Der Wert der Trinkwasserverordnung gilt für Arsen allgemein. Es wird keine Unterscheidung in organisches oder anorganisches Arsen vorgenommen, bei anorganischem Arsen wird auch nicht nach der Wertigkeitsstufe (As-III oder As-V) unterschieden. Nach den Ausführungen von Grohmann et al. (2003) besteht aber die analytische Möglichkeit As-III von As-V zu unterscheiden.

US EPA

Von der US EPA (Environmental Protection Agency) wurde 1975 ein Trinkwasserwert in Höhe von 50 µg/l für Gesamtarsen festgelegt, der auf einen Wert der Public Health Services aus dem Jahre 1942 zurückgeht. Basis für den Wert von 50 µg/l waren Schätzungen über die gesamte Arsenaufnahme mit der Nahrung und eine Bewertung nicht kanzerogener Effekte (Tiemann, 2001). Dieser Wert wurde dahingehend überarbeitet, dass ein Höchstgehalt (MCL: maximum contaminant level) in Höhe von 10 µg/l für öffentliche und nicht öffentliche Trinkwassersysteme vorgeschlagen wurde (EPA, 2001). Dieser Wert beruht einerseits auf wissenschaftlichen und andererseits auf sozioökonomischen Überlegungen. Langfristig wird ein Zielwert (MCLG: Maximum Contaminant Level Goal) von 0 µg/l angestrebt, der jedoch gegenwärtig nicht erfüllt werden kann. Die EPA geht bei ihren Berechnungen von einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung aus. Es gibt zwar auch Hinweise auf Nicht-linearität, diese reichen jedoch nach Einschätzung der EPA nicht für eine Quantifizierung aus. Mittels linearer Extrapolation werden die Krebsrisiken für MCL-Vorschläge in Höhe von 3, 5, 10 und 20 µg/l kalkuliert (Berechnung unter Berücksichtigung der Blasen- und Lungentumoren; Basis Berechnung von Morales et al., 2000). Unter Einbezug weiterer Kosten-Nutzen-Überlegungen wurde der MCL letztlich bei 10 µg/l festgelegt (durchschnittliches Risiko bei dieser Trinkwasserkonzentration: $0,63-2,99 \times 10^{-4}$; EPA, 2001). Gegenwärtig ist jedoch bei der öffentlichen Trinkwasserversorgung (CWS, community water systems) noch ein Arsengehalt von 50 µg/l bis einschließlich Januar 2006 zulässig.

4.1.3 Arsen in Futtermitteln

Im Rahmen der Richtlinie 2003/100/EG (der Kommission vom 31. Oktober 2003 zur Änderung von Anhang I zur Richtlinie 2002/32/EG des europäischen Parlaments und des Rates über unerwünschte Stoffe in der Tierernährung) werden verschiedene Höchstgehalte für Arsen in zur Tierernährung bestimmten Erzeugnissen festgelegt, z.B.:

Arsen in Futtermittel-Ausgangserzeugnissen	2 mg/kg,
Arsen in Alleinfuttermitteln	2 mg/kg,
Arsen in Ergänzungsfuttermitteln	4 mg/kg.

Angegeben ist der Gesamtarsengehalt mit Bezug auf ein Futtermittel mit einem Feuchtigkeitsgehalt von 12 %. Für verschiedene Futtermittel wurden Ausnahmen mit einem höheren Gesamtarsengehalt zugelassen, wobei in einigen Fällen, z.B. Futtermittel aus der Verarbeitung von Fischen oder anderen Meerestieren (zulässiger Gesamtgehalt 15 mg/kg) spezielle Untersuchungen gefordert werden können, die sicherstellen, dass der Gehalt an anorganischem Arsen unter 2 mg/kg liegt (Fußnote 9 im Anhang der Richtlinie 2003/100/EG). Bei der Umsetzung in nationales Recht (Futtermittelverordnung, 2004) wurde diese Fußnote nicht übernommen. Im nationalen Recht liegen somit nur Höchstgehalte für Gesamtarsen aber nicht für anorganisches Arsen vor.

In den Erwägungen zur Richtlinie 2003/100/EG, Absatz 8, wird ausgeführt, dass organisches Arsen nur leicht toxisch ist. Eine Bestimmung des Gesamtarsengehalts in Futtermitteln lässt deshalb nicht immer das durch die anorganische Form bestehende Risiko erkennen. Da eine Trennung zwischen organischem und anorganischem Arsen nur mit hohem analytischem Aufwand betrieben werden kann, wird auf diese routinemäßig verzichtet. Es wird aber die Möglichkeit geschaffen, in besonderen Fäl-

len eine solche getrennte Analytik zu fordern (s.o.).

Die Angaben in der Richtlinie lassen keine Rückschlüsse auf den wissenschaftlichen Hintergrund, warum die Werte in dieser Höhe festgelegt wurden, zu. Vom Wissenschaftlichen Ausschuss „Lebensmittel“ (SCAN, Scientific Committee on Animal Food) sind über das Internet keine Begründungsdokumente zu Arsen verfügbar.

4.2 Gefährdungscharakterisierung

4.2.1 Toxikologische Charakterisierung

4.2.1.1 Einleitung

Die folgenden Ausführungen beziehen sich, wenn nicht anders angegeben, auf die orale Zufuhr, dem bei der Exposition über Lebensmittel relevantem Pfad.

Die verschiedenen Formen des Arsens weisen eine unterschiedliche Toxizität auf. Elementares Arsen wird nach oraler Aufnahme nicht aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert und führt deshalb nicht zu toxischen Effekten. Das hoch toxische, aber flüchtige Arsin kommt in Lebensmitteln nicht vor und wird deshalb in diesem Zusammenhang nicht weiter behandelt. Die bei Fischen vorkommenden organischen Verbindungen Arsenbetain und Arsencholin weisen nur eine sehr geringe oder gar keine Toxizität auf (EPA, 2001).

Trivalente Arsenverbindungen werden in vivo aus pentavalenten Verbindungen gebildet. Während früher vor allem die anorganischen Verbindungen für die toxischen Effekte verantwortlich gemacht wurden, zeigen neuere Untersuchungen, dass auch die daraus entstehenden methylierten (organischen) Verbindungen toxisch wirken: Methylierte dreiwertige Arsenverbindungen sind im Tierversuch stärker toxisch aber weniger gentoxisch als dreiwertige anorganische Verbindungen. Dagegen sind methylierte fünfwertige Arsenverbindungen weniger toxisch und weniger gentoxisch als fünfwertige anorganische Verbindungen. Sowohl die organischen wie auch die anorganischen Arsenverbindungen werden über den Urin ausgeschieden (EPA, 2001; IARC, 2004).

Akut wirkt dreiwertiges Arsen stärker toxisch als fünfwertiges. Die akute Aufnahme hoher Mengen von Arsen führt zu gastrointestinalen Beschwerden (Durchfall, Erbrechen), Schock, Nervenentzündungen und vaskulären Effekten. Die tödliche Dosis 50 % (LD₅₀) liegt beim Menschen im Bereich von 1-4 mg/kg KG (Milligramm/Kilogramm Körpergewicht). Akute Effekte werden jedoch meist nur nach einem Unfallgeschehen oder Aufnahme in suizidaler Absicht beobachtet (EPA, 2001; IARC, 2004).

Für die Festlegung von Grenzwerten wesentlich relevanter sind die Effekte bei chronischer Aufnahme, die nachfolgend unterschieden nach kanzerogenen und nicht-kanzerogenen Endpunkten zusammengefasst werden.

4.2.1.2 Nicht-kanzerogene Wirkungen

Am auffälligsten sind die Veränderungen der Haut (siehe unten). Weiterhin werden gastrointestinale, kardiovaskuläre, hämatologische (z.B. Anämie), pulmonäre, neurologische, immunologische sowie reproduktions- und entwicklungstoxische Effekte beschrieben.

Die typischen Hautveränderungen wie Hyperpigmentierung und Keratosen treten vor allem in Hautarealen auf, die meist nicht der direkten Sonnenstrahlung ausgesetzt sind (Handflächen, Fußsohlen, Körperstamm). Das NRC (National Research Council, 1999) gibt an, dass diese Veränderungen bei Erwachsenen (70 kg) meist nach 5-15 jähriger Exposition gegen 700 µg/d bzw. 6-monatiger bis 3-jähriger Exposition gegen 2800 µg/d auftreten. Weiterhin werden Milz- und Lebervergrößerungen beschrieben, die z.T. mit einer periportalen Fibrose einhergehen.

Periphere vaskuläre Veränderungen führen zu einer Verhärtung der Arterien, in deren Folge es zu Schmerzen, Taubheitsgefühl, Kribbeln, Wundbrand kommt. Besonders ausgeprägt findet man diese Symptome bei der in Taiwan beobachteten Schwarzfuß-Erkrankung (BFD: Blackfoot disease).

Neuere Studien aus Taiwan, Bangladesh aber auch Schweden (exponierte Arbeiter) weisen auf ein erhöhtes Diabetesrisiko im Zusammenhang mit Arsen hin.

4.2.1.3 Kanzerogene Wirkungen

Von der Europäischen Union wurden folgende Arsenverbindungen als kanzerogen (Kategorie 1) eingestuft: Arsentrioxid, Arsenpentoxid, sowie Arsensäure und ihre Salze. Arsen im Trinkwasser wurde von der IARC als für den Menschen eindeutig kanzerogen eingestuft (IARC, 2004). Dabei bewertet die IARC die Befunde zu Arsen in Trinkwasser als eindeutig kanzerogen beim Menschen. Dimethylarsinsäure (V) wurde als eindeutig kanzerogen im Tierversuch bewertet. Die tierexperimentellen Befunde zu anorganischen Arsenverbindungen werden als insgesamt nur eingeschränkt aussagekräftig (limited evidence) bewertet. In einer Bewertung aus dem Jahr 1987, in der auch die inhalative Aufnahme mit berücksichtigt wurde, bewertete die IARC Arsen und seine Verbindungen als eindeutig krebserzeugend beim Menschen („sufficient evidence“; IARC, 1987).

Arsen führt zu Tumoren unterschiedlicher Lokalisation. Nach Exposition über das Trinkwasser traten beim Menschen vor allem Tumore der Haut, Harnblase und Lunge auf. Auch Leber- und Nierentumore wurden beschrieben. Erstmals wurde in einem taiwanesischen Kollektiv über das gehäufte Auftreten von Hauttumoren in Abhängigkeit von der Arsenkonzentration im Trinkwasser berichtet (Tseng et al., 1968; Tseng, 1977). Während in der Gruppe mit der niedrigsten Exposition (0 bis 290 µg anorganische Arsen/l Trinkwasser) keine erhöhte Inzidenz an Hauttumoren auftrat, war in den höheren Dosisgruppe (300 bis 590 µg/l bzw. ≥ 600 µg/l) eine alters- und dosisabhängige Zunahme der Hauttumore zu beobachten. Diese Studien bilden die Grundlage für die Risikoschätzungen der US-EPA (EPA, 2001).

Nach Inhalation wurden insbesondere Lungentumoren, aber auch Tumore der Leber, Niere, Haut und des Gastrointestinaltrakts beobachtet (WHO, 2001b).

Es wurden verschiedene Studien zur Kanzerogenität von Arsen in Tieren durchgeführt, die jedoch zum Teil wegen sehr hoher Expositionen, kurzen Expositionszeiten oder zu geringer Tierzahlen keine endgültige Bewertung ermöglichen (WHO, 2001b). Eine neuere Trinkwasserstudie an Ratten mit dem Metaboliten DMA berichtet die Induktion von Blasentumoren. Auch bei Mäusen, zum Teil genetisch verändert, führte DMA zur Tumorinduktion. Kürzlich wurden Studien an Mäusen publiziert, bei denen eine alleinige Exposition gegen Natriumarsenit über das Trinkwasser während der Trächtigkeit (Tag 8 bis 18) zu einer erhöhten Tumorzinzenz bei den Nachkommen führte (männliche Tiere: Tumore der Leber und Nebenniere; weibliche Tiere: Tumore der Ovarien und des Uterus; Lungentumore bei beiden Geschlechtern; Waalkes et

al., 2003, 2004a,b). Die IARC kommt zu dem Schluss, dass die Tierdaten nur eine eingeschränkt Evidenz („limited evidence“) für die Kanzerogenität anorganischen Arsens liefern, während ausreichende („sufficient“) Evidenz zu DMA im Tierversuch vorliegt (IARC, 2004).

4.2.1.4 Gentoxizität

Befunde zur Gentoxizität sind vor allem im Zusammenhang mit der Frage nach dem Wirkmechanismus (nicht-gentoxisch oder gentoxisch, mit oder ohne Schwellenwert) von Arsen interessant. Es liegen umfangreiche Untersuchungen zur gentoxischen Wirkung von Arsen vor (vgl. IARC, 2004; NRC, 1999, 2001; WHO, 2001b). Arsenexposition führt zur Induktion von Chromosomenaberrationen, Mikrokernen, Aneuploidie, Endoreduplikation und Genamplifikation. Dagegen scheint Arsen nicht zu Punktmutationen zu führen.

Die durch Arsen verursachten Chromosomenanomalien sind vermutlich nicht auf eine direkte Wechselwirkung der DNA mit Arsen zurückzuführen. Als Mechanismus wird ein durch trivalente Arsenverbindungen induzierter oxidativer Stress, der wiederum zu einer Hemmung der DNA-Reparatur und letztlich zu Chromosomenanomalien führt, diskutiert. Weiterhin wird diskutiert, dass Arsen über eine Störung der DNA-Methylierung zur Krebsentstehung beitragen kann. Arsen führte unter anderem in den Zellen syrischer Hamsterembryonen und von BALB/3T3 –Mäusen zu Zelltransformationen. In verschiedenen experimentellen Systemen führte Arsen zu einer erhöhten Zellproliferation. Außerdem wurde eine Beeinflussung der zellulären Signalübertragung z.B. durch die Induktion der Expression von Protoonkogenen beobachtet (IARC, 2004; NRC, 1999).

Diese Befunde zusammen mit den Ergebnissen des EU-Projekts ASRISK (Nilsson et al., 2004), das folgert, dass die kanzerogene Wirkung des Arsens nicht infolge einer direkten Wechselwirkung mit der DNA sondern infolge einer Reaktion mit Enzymen zur DNA-Replikation und Reparatur auftritt, verstärken die Hinweise darauf, dass es sich bei Arsen um ein Kanzerogen mit Schwellenwert handelt.

4.2.1.5 Toxikokinetik

Nach oraler Aufnahme über das Trinkwasser wird anorganisches Arsen III und V fast vollständig aus dem Magen-Darmtrakt resorbiert (70-90 %). Auch organisches Arsen wird nach oraler Exposition fast vollständig aufgenommen. Dreiwertige lösliche Arsenverbindungen, z.B. Arsenitoxid, werden sehr schnell über die Lunge resorbiert, während schwerlösliche Verbindungen, wie z.B. Kalzium- und Bleiarsenat längere Retentionszeiten aufweisen. Eine Quantifizierung der inhalativen Absorption ist allerdings schwierig, da neben der Löslichkeit auch die von der Partikelgröße abhängige Deposition eine wichtige Rolle spielt und sich von Fall zu Fall unterscheiden kann. Für die dermale Resorption liegen unterschiedliche Angaben vor: in vitro wurden bei Mensch und Affen nur eine geringe Absorption (< 10 %) beobachtet, bei der Maus lag sie wesentlich höher (bis zu 62 %), allerdings verblieb ein Großteil in der Haut.

Nach der Absorption wird Arsen V sehr schnell zu Arsen III reduziert und im ganzen Körper verteilt. Beim Transport wird Arsen meist an Sulfhydrylgruppen von Proteinen und kleinen Molekülen (Glutathion, Cystein) gebunden. Bei Dialysepatienten wurde Arsen vor allem gebunden an Transferrin transportiert, Daten von Gesunden liegen nicht vor. Bei Personen mit chronischer Arsenexposition finden sich die höchsten Konzentrationen in den Haaren und Nägeln, den Organen mit einem hohen Gehalt

an Cystein-haltigen Proteinen (IARC, 2004; Tchounwou et al., 1999; WHO, 2001b).

Im Körper wird Arsen in die entsprechenden Mono- bzw. Dimethylarsenverbindungen umgewandelt. Sowohl die anorganischen als auch die Methylarsenverbindungen sind plazentagängig. Die Ausscheidung erfolgt hauptsächlich über den Urin (IARC, 2004).

4.2.2 Risikobewertung unter Annahme eines Schwellenwertes

4.2.2.1 Veröffentlichte Bewertungen

PMTDI/PTWI, JECFA

Von der JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) wurde 1983 für oral aufgenommenes anorganisches Arsen ein **PMTDI** (Provisional Maximum Tolerable Daily Intake) in Höhe von **0,002 mg/kg KG** abgeleitet. Hierzu führt die JECFA aus, dass epidemiologische Daten darauf hinweisen, dass eine tägliche Aufnahme von 1,5 mg Arsen/d (Trinkwasserbelastung: 1 mg/l bei angenommener täglicher Wasseraufnahme von 1,5 l) noch zu deutlichen Anzeichen einer Arsenvergiftung führen und 0,15 mg/d (entsprechend 0,1 mg/l Trinkwasser) möglicherweise auch noch toxische Effekte bei einigen Individuen hervorrufen: In der Studie von Grantham und Jones (1977) zeigten 25 von 86 Personen bei einer Trinkwasserkonzentration von 0,05 bis 0,1 mg Arsen/l noch leichte klinische Symptome und Anzeichen, die möglicherweise auf eine Arsenvergiftung zurückzuführen sind. Auch wenn keine genaue Analyse der im Trinkwasser vorliegenden Arsenverbindungen vorliegt, nimmt die JECFA an, dass der Gesamtarsengehalt wohl überwiegend auf anorganisches Arsen zurückzuführen ist. Der PMTDI wurde offensichtlich ausgehend von dem Wert von 0,15 mg/d ohne weitere Sicherheitsfaktoren durch Umrechnung auf eine körpergewichtsbezogene Aufnahme abgeleitet ($0,15 \text{ (mg/d)} / 70 \text{ kg} = 0,002 \text{ mg/kg}$). Weiterhin führt die JECFA aus, dass Arsenkonzentrationen, die nicht zu toxischen Effekten führen, auch nicht zu Tumoren führen. Für organisches Arsen, das als deutlich weniger toxisch eingeschätzt wurde, wurde mangels ausreichender Daten keine Bewertung vorgenommen (WHO, 1983).

Der PTMDI wurde 1988 bestätigt und in einen **PTWI** (Provisional Tolerable Weekly Intake) in Höhe von **0,015 mg anorganisches Arsen/kg KG** umgewandelt. Die JECFA weist darauf hin, dass nur ein geringer Abstand zwischen dem PTWI und den aufgenommenen Arsen-Mengen besteht, die in epidemiologischen Studien zu Effekten geführt haben (WHO, 1989). Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass die Gesamtarsenaufnahme durch Fisch in Form organischer Verbindungen den PTWI deutlich überschreiten kann. Es liegen allerdings keine Hinweise vor, dass dies zu toxischen Effekten bei den Betroffenen führt.

Bei der Ableitung des PTWI wurde offensichtlich die Existenz eines Schwellenwertes angenommen. Eine Diskussion des Risikos unter Annahme einer linearen Dosis-Wirkungsbeziehung bis in den niedrigen Dosisbereich erfolgt nicht.

RfD-Wert, EPA (2005b)

Die US-EPA (Environmental Protection Agency) weist eine orale Reference Dose (**RfD**) von **300 ng/kg • d** aus. Diese wurde auf Basis eines NOAEL von 0,8 µg/kg • d (Tseng, 1977; Tseng et al., 1968) und unter Berücksichtigung eines Unsicherheitsfaktor von 3 berechnet. Der Unsicherheitsfaktor von 3 wurde gewählt, weil die Daten

zur Beurteilung der reproduktionstoxischen Wirkung nach Angaben der US-EPA unzureichend sind und unklar ist, ob der ermittelte NOAEL für alle sensitiven Individuen ausreicht. Bei der Berechnung der Körperdosis beim NOAEL wurden folgende Daten verwendet:

- arithmetischer Mittelwert der Arsenkonzentration im Wasser der Kontrollgruppe: 0,009 mg/l,
- geschätzter Wasserverbrauch: 4,5 l/d,
- geschätzte tägliche Arsenaufnahme über die Nahrung: 0,002 mg,
- durchschnittliches Körpergewicht: 55 kg

$$[(0,009 \text{ mg/l} \times 4,5 \text{ l/d}) + 0,002 \text{ mg/d}] / 55 \text{ kg} = 0,0008 \text{ mg As/kg} \cdot \text{d}$$

In der Gruppe, die deutliche Zeichen einer Intoxikation vorlagen, lag die durchschnittliche Expositionskonzentration bei 170 µg Arsen pro l Trinkwasser (entsprechend einem LOAEL von 0,014 mg As/kg · d).

TRD-Wert, Hassauer und Kalberlah (1999)

Unter Berücksichtigung der dermalen Effekte, die von Tseng und seinen Mitarbeitern (Tseng et al., 1968, Tseng, 1977) in dem taiwanesischen Kollektiv beobachtet wurden (NOAEL 0,8 µg/kg · d; Berechnung siehe oben), und einem Sicherheitsfaktor von 3 für Intraspeziesvariabilität, wurde ein **TRD-Wert** (Tolerierbare Resorbierte Dosis) für **langfristige orale** Aufnahme von **300 ng/kg · d** abgeleitet (entspricht einer zugeführten Dosis von ebenfalls 300 ng/kg · d). Die Autoren verweisen allerdings darauf, dass dieser Wert möglicherweise nicht vor der krebserregenden Wirkung des Arsens schützt. Der Wert bezieht sich auf anorganisches Arsen. Die Autoren halten einen Sicherheitsfaktor von 3 für ausreichend, um auch sensible Personen zu schützen, auch wenn in dem untersuchten Kollektiv möglicherweise nicht alle sensiblen Personengruppen der Allgemeinbevölkerung erfasst wurden.

MRL, ATSDR (2000)

Die "Agency for Toxic Substances and Disease Registry" (ATSDR) leitet unter Berücksichtigung der epidemiologischen Daten von Tseng ab (Tseng et al., 1968, Tseng, 1977) einen "minimal risk level for chronic oral exposure" (**MRL**) von **300 ng/kg · d** ab (NOAEL: 0,8 µg/kg · d; Faktor 3 für Intraspeziesvariabilität).

4.2.2.2 Unsicherheiten

Die US-EPA, ATSDR und Hassauer und Kalberlah (1999) leiten den gleichen Wert für die orale langfristige Aufnahme von anorganischem Arsen ab (RfD = MRL = TRD = 300 ng/kg · d). Der von der JECFA abgeleitete PTMDI-Wert liegt um ca. eine Größenordnung höher als diese Werte.

PTMDI: 2000 ng/kg · d

RfD, TRD, MRL (oral langfristig): 300 ng/kg · d

Angangspunkt für den RfD, TRD und MRL sind die epidemiologischen Beobachtungen in Taiwan, wie sie von Tseng und Mitarbeitern (Tseng, 1977, Tseng et al., 1968) beschrieben werden. Diese Daten weisen gewisse Mängel auf, aus denen sich Unsicherheiten ergeben (siehe hierzu auch EPA, 2005b):

- Die Kontroll- und Expositionsgruppe stimmen nicht völlig hinsichtlich der Repräsentativität der Altersgruppen überein.
- Es bestehen Zweifel, ob die beobachtete Schwarzfußkrankung ausschließlich auf die Exposition gegenüber anorganischem Arsen zurückzuführen ist (Relevanz der Huminsäure-Koexposition wird diskutiert).
- Es liegen keine direkten Expositionsbestimmungen sondern nur Messungen zur Arsenbelastung der Brunnen vor. Es ist unklar, wie sich der Gesamtarsengehalt auf die verschiedenen Verbindungen aufteilt.
- Angaben über die Koexposition z.B. über die Nahrung werden nicht gemacht sondern können nur grob geschätzt werden.
- Während in der Kontrollgruppe von Tseng (NOAEL: $0,8 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$) weder Hautläsionen noch Schwarzfußkrankheit auftraten, werden in anderen Studien bei niedrigerer Arsenexposition ($0,4 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$) noch bei 2 % der Probanden (7/318) Hautläsionen beobachtet.
- Es bestehen Unsicherheiten, inwieweit auch wirklich sensible Individuen von dem beobachteten Kollektiv repräsentiert wurden.

Den bestehenden Unsicherheiten wird zum Teil durch die Verwendung von Unsicherheitsfaktoren Rechnung getragen. Die verbleibenden Unsicherheiten können jedoch nicht weiter quantifiziert werden. Insbesondere kann bei dem ermittelten Grenzwert von $300 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{d}$ nicht sicher ausgeschlossen werden, dass kein kanzerogenes Risiko besteht. Nach Hassauer und Kalberlah (1999) entspricht ein Grenzwert von $300 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{d}$ einem Krebsrisiko von ca. 5×10^{-4} , wenn man den von der US-EPA (EPA, 2005b) ermittelten Slope Factor ($1,5 \text{ pro } \text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$, siehe Kapitel 4.2.3) zu Grunde legt. Die Unsicherheiten einer solchen Krebsrisikoberechnung werden im Zusammenhang mit dem Slope Factor diskutiert.

Der von der JECFA abgeleitete PMTDI von $0,002 \text{ mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ (entsprechend $0,15 \text{ mg}/\text{d}$ bzw. $0,1 \text{ mg}$ Arsen/l Trinkwasser) bzw. der daraus resultierende PTWI von $0,015 \text{ mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ basiert auf epidemiologischen Beobachtungen an einem relativ kleinen kanadischen Kollektiv (86 Personen). Bei ca. 30 % der Personen wurden schwache klinische Symptome (nicht weiter bezeichnet) beobachtet, die möglicherweise im Zusammenhang mit einer Arsenvergiftung stehen. Der kausale Zusammenhang zwischen klinischen Symptomen und Exposition scheint nicht eindeutig zu sein. Inwieweit eine Koexposition mit anderen Stoffen für die Beobachtungen verantwortlich ist, ist unklar. Das Trinkwasser wurde nur auf Verunreinigungen mit Quecksilber und Cyaniden (beide negativ) untersucht. Ausgehend von dieser Effektkonzentration wurde der PMTDI ohne weitere Sicherheitsfaktoren berechnet. Da bei den Expositionskonzentrationen noch geringe Effekte auftraten, ist unklar, inwieweit sensible Individuen bei diesem Wert ausreichend geschützt sind. JECFA führt aus, dass Arsenkonzentrationen, die nicht zu toxischen Effekten führen, auch nicht zu Tumoren führen. Solange der Mechanismus der Tumorentstehung nicht eindeutig geklärt ist und die Höhe eines möglichen Schwellenwertes unbekannt ist, ist diese Aussage kritisch zu hinterfragen. Die WHO (2001b) kommt in ihrer aktuellen Bewertung zu Arsen zu dem Schluss, dass Trinkwasserkonzentrationen von $\leq 50 \mu\text{g}/\text{l}$ mit einem erhöhten Risiko

von Blasen- und Lungenkrebs und dem Auftreten präkanzerogener Hautläsionen einhergehen, was der Schlussfolgerung der JECFA widerspricht. Auch die Daten aus den Studien von Tseng und Mitarbeitern (1968, 1977), die bei einer Trinkwasserkonzentration von 0,17 mg Arsen/l eindeutig toxische Effekte beobachtet haben (bei einem allerdings deutlich höheren Trinkwasserverbrauch) lassen Fragen offen, inwieweit der von der JECFA gewählte Ausgangspunkt für die Ableitung des PMTDI bzw. PTWI wirklich als NOAEL zu betrachten ist.

- Allen hier vorgestellten Grenzwerten, die unter Annahme eines Schwellenwertes abgeleitet wurden, ist gemein, dass unklar ist, inwieweit sensitive Individuen ausreichend geschützt sind, und inwieweit bei diesen Werten auch ein hinreichender Schutz vor der kanzerogenen Wirkung des Arsens besteht.
- Da die reproduktionstoxische Wirkung des Arsens noch nicht endgültig bewertet ist, ist unklar, inwieweit durch die vorliegenden Grenzwerte auch ein Schutz der Ungeborenen besteht. Weiterhin wäre zu klären, ob diese Werte auch auf Säuglinge und Kleinkinder zu übertragen wären.
- Die aus den diskutierten Punkten resultierende Unsicherheit kann gegenwärtig nur qualitativ diskutiert aber nicht quantitativ erfasst werden.

4.2.3 Linearisierte Risikoschätzungen

4.2.3.1 Veröffentlichte Schätzungen

Bei einer Krebsrisikoschätzung kann das Risiko relativ zu einer Schadstoffkonzentration in einem Medium (z.B. Wasser oder Luft) oder relativ zur aufgenommenen Schadstoffmenge (Dosis) ausgedrückt werden. Im ersten Falle spricht man vom „Unit Risk“, im zweiten vom so genannten „Oral Slope Factor“. Bei den nachfolgend berichteten Schätzungen zum Krebsrisiko war zum Teil kein Oral Slope Factor angegeben, wurde aber unter Berücksichtigung der Angaben zum Arsengehalt im Trinkwasser und dem angenommenen Trinkwasserverbrauch berechnet.

Krebsrisiko, US-EPA (EPA, 2005b)

Oral Slope Factor	1,5 pro mg/kg · d (Mittelwert aus dem berechneten Wert für Männer und Frauen: 1 bzw. 2 pro mg/kg · d)
Unit Risk	5×10^{-5} pro µg/l
Basis:	Hautkrebsprävalenz in epidemiologischen Studien in Taiwan, Exposition über Trinkwasser (Tseng et al., 1968; Tseng, 1977)
Modell:	Zeit- und dosisabhängige Formulierung des Multistage-Modells
Bemerkung:	Risikokalkulation beruht auf einer Berechnung aus dem Jahr 1988, die im Jahr 1998 überarbeitet und bestätigt wurde

Krebsrisiko, Smith et al. (1992)

Oral Slope Factor	Ca. 18,8 pro mg/kg · d (umgerechnet aus der Angabe 13,4 pro 1000 (Männer: 9,4 pro 1000; Frauen: 17,3 pro 1000) bei Trinkwasserkonzentration 50 µg/l und Trinkwasserkonsum 1 l/d; Annahme 70 kg/Person)
Unit Risk	Ca. $2,7 \times 10^{-4}$ pro µg/l (umgerechnet aus der Angabe 13,4 pro 1000 (Männer: 9,4 pro 1000; Frauen: 17,3 pro 1000) bei Trinkwasserkonzentration 50 µg/l und Trinkwasserkonsum 1 l/d)
Basis:	Tumorinzidenz Blase, Niere, Lunge, Leber in einer epidemiologischen Studien in Taiwan, Exposition über Trinkwasser (Chen et al., 1988; Wu et al., 1989)
Modell:	Lineare Regression
Bemerkung:	Berechnung erfolgte gegenüber der Hintergrundmortalitätsrate von Taiwan; es wurde ein Trinkwasserkonsum von 3,5 l bzw. 2,0 l für taiwanische Frauen und Männer zu Grunde gelegt

Krebsrisiko, Morales et al. (2000)

Oral Slope Factor	Ca. 4,7 pro mg/kg · d (umgerechnet aus der Angabe: ca. 1 zu 300 bei einer Trinkwasserkonzentration von 50 µg/l; Annahme 1 l/d, 70 kg/Person)
Unit Risk	Ca. $6,7 \times 10^{-5}$ pro µg/l (umgerechnet aus der Angabe: ca. 1 zu 300 bei einer Trinkwasserkonzentration von 50 µg/l)
Basis:	Tumorinzidenz Blase, Lunge, Leber in einer epidemiologischen Studien in Taiwan, Exposition über Trinkwasser (Chen et al., 1988; Chen et al., 1992; Wu et al., 1989)
Modell:	Poisson-Regressionsmodell (keine Dosisumwandlung; Dosiswirkungen exponential-linear berücksichtigt; Einfluss vom Alter quadratisch oder spline; keine Vergleichsgruppe)

Die Arbeit von Morales und Mitarbeitern (2000) zielt darauf, den Einfluss verschiedener Modellvariablen auf die Risikoschätzung zu untersuchen. Hierzu werden Modellierungen mittels Poisson-Regression durchgeführt, bei denen verglichen wird, welchen Einfluss Dosis und Alter auf die Dosis-Wirkungsbeziehung haben in Abhängigkeit davon, ob diese z.B. in quadratischer oder logarithmischer Form bei der Modellierung berücksichtigt werden und in welcher Form die Dosis-Transformation durchgeführt wird (ohne Dosisumwandlung, logarithmisch oder Quadratwurzel). Zusätz-

lich wird eine Modellierung mit dem Multistage-Weibull-Modell verwendet, dem auch von der US-EPA verwendeten Modell bei der Risikoschätzung für Arsen anhand der Hauttumore (EPA, 2005b). Bei Ihren Abschätzungen unterscheiden Morales et al. (2000) drei Varianten:

- e) Modellierung ohne Vergleichsgruppe,
- f) Modellierung mit einer Vergleichsgruppe aus ganz Taiwan und
- g) einer Vergleichsgruppe aus Südwesttaiwan.

Als Ergebnis ihrer jeweiligen Modellierungen geben sie die ED₀₁/LED₀₁ bzw. die ED₀₅/LED₀₅ sowie die daraus resultierende Margin of Exposure (MOE) bei einer angenommenen Arsen-Trinkwasserkonzentration von 50 µg/l an. Die Angabe der ED-/LED-Werten erfolgt als US-äquivalente Werte, bei denen das durchschnittliche Gewicht und die durchschnittliche Trinkwasseraufnahme männlicher US-Amerikaner im Vergleich zu männlichen Taiwanesen eingeflossen ist. Bei den Berechnungen wurden Tumore der Harnblase, Lunge und Leber sowohl getrennt als auch kombiniert berücksichtigt und die Werte für Frauen und Männer getrennt angegeben. Die Autoren geben ein Risiko von etwa 1 : 300 bei einer Trinkwasserkonzentration von 50 µg/l an auf Basis einer Schätzung mit dem Poisson-Modell, bei dem keine Dosis-Transformation vorgenommen wurde und keine Vergleichsgruppe berücksichtigt wurde (Einfluss Dosiseffekte: exponential-linear; Einfluss Alter: quadratisch oder spline).

Krebsrisiko, NRC (2001)

Oral Slope Factor	Ca. 23 pro mg/kg · d (umgerechnet aus der Angabe: Risiko für Blasen- und Lungenkrebs zwischen 9 und 72 pro 10 000 bei einer Trinkwasserkonzentration von 3 bzw. 20 µg/l; Annahme 1 l/d, 70 kg/Person)
Unit Risk	Ca. 3 – 3,6 x 10 ⁻⁴ pro µg/l (umgerechnet aus der Angabe: Risiko für Blasen- und Lungenkrebs zwischen 9 und 72 pro 10 000 bei einer Trinkwasserkonzentration von 3 bzw. 20 µg/l)
Basis:	Tumorinzidenz Blase und Lunge in epidemiologischen Studien in Taiwan, (Chen et al., 1985; Chen et al., 1992; Wu et al., 1989); Exposition über Trinkwasser
Modell:	Additives Poisson Regressionsmodell mit linearer Extrapolation in den Niedrigdosisbereich; Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz anhand US-amerikanischer Daten
Bemerkung:	Berechnung der effective dose (ED ₀₁), die zu einem 1%-igen Anstieg der Krebsmortalität relativ zur Hintergrundinzidenz in den Vereinigten Staaten führt. Von dort aus lineare Extrapolation in den Niedrigdosisbereich. Es wird das Lebenszeitrisiko bei bestimmten Trinkwasserkonzentrationen getrennt für Männer und Frauen benannt.

Das NRC (2001) verwendet verschiedene epidemiologische Daten zur Berechnung des Arsen-bedingten Krebsrisikos:

- Daten aus Südwesttaiwan zu Blasen- und Lungenkrebs (Chen et al., 1985, 1992; Wu et al., 1989);
- Daten aus Chile zu Lungenkrebs (Ferreccio et al., 2000);
- Daten aus Nordosttaiwan zu Blasenkrebs (Chiou et al., 2001).

Für all diese Daten werden unter Verwendung verschiedener Modelle ED_{01} - bzw. LED_{01} -Werte angegeben. Eine lineare Extrapolation in den Niedrigdosisbereich zur Kalkulation der krebsbedingten Mortalität wird nur für die Daten aus Südwest- und Nordosttaiwan durchgeführt. Die Daten aus Chile werden wegen der geringen Fallzahl als zu unsicher für eine solche Extrapolation erachtet. Angaben zum Risiko, an einem Tumor zu erkranken, basieren letztlich auf den Daten aus Südwesttaiwan unter Berücksichtigung der Hintergrundinzidenz in USA für Blasen- und Lungenkrebs (Berechnung mit dem BEIR IV Verfahren). Ausgangspunkt zur Schätzung des Risikos war die mittlere Schätzung für die ED_{01} . Die Arsenaufnahme über die Nahrung wird mit 30 $\mu\text{g}/\text{d}$ für Taiwan abgeschätzt. Die tägliche Trinkwasseraufnahme wird mit 2 l/d veranschlagt, woraus sich unter Berücksichtigung der unterschiedlichen Körpergewichte (50 kg Mann Taiwan versus 70 kg Mann USA) eine ca. 3-fach höhere Aufnahme pro Kilogramm Körpergewicht in Taiwan ergibt.

Krebsrisiko, EPA et al. (2001)

Oral Slope Factor	0,4 bis 1,9 pro $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ nach Schoen et al., 2004 (angenommene tägliche Trinkwasseraufnahme: 1 l; 70 kg Körpergewicht)
Unit Risk	0,63 bis $2,99 \times 10^{-5}$ pro $\mu\text{g}/\text{l}$ (umgerechnet aus der Angabe: 0,63 bis $2,99 \times 10^{-4}$ bei einer Trinkwasserkonzentration von 10 $\mu\text{g}/\text{l}$)
Basis:	Tumorinzidenz Blase, Lunge in einer epidemiologischen Studien in Taiwan, Exposition über Trinkwasser (Chen et al., 1988, 1992; Wu et al., 1989)
Modell:	Poisson-Regressionsmodell (keine Dosisumwandlung; Dosiswirkungen exponential-linear berücksichtigt; Einfluss vom Alter exponential-quadratisch; keine Vergleichsgruppe)

Basis für die Berechnungen der US-EPA ist das Modell 1 der Kalkulationen von Morales et al. (2000), das auch der oben genannten Risikoschätzung von Morales zugrunde liegt. Dieses Modell geht davon aus, dass das relative Risiko an einem Arsen-bedingten Tumor zu erkranken exponential mit einer linearen Funktion der Dosis und einer quadratischen Funktion des Alters ansteigt. Im Gegensatz zu Morales, der die Tumorinzidenz von Harnblase, Lunge und Leber berücksichtigt beschränkt sich die EPA auf Tumore der Harnblase und Lunge, die den größten Beitrag zu dem Ge-

samtrisiko leisten.

Basierend auf diesen Daten von Morales und Mitarbeitern (2000) führt die US-EPA eine Rekalkulation durch, unter der Annahme, dass zusätzlich zu der bislang kalkulierten Wasseraufnahme (3,5 l/d taiwan. Männer bzw. 2 l/d taiwan. Frauen) täglich 1 l Wasser durch die Zubereitung der Nahrung aufgenommen wird. Weiterhin wurde eine Adjustierung der Arsenaufnahme über die Nahrung vorgenommen (Taiwan: 50 µg Arsen/d versus US: 10 µg Arsen/d). Darüber hinaus wurden unterschieden nach der Wassermenge, die aus der öffentlichen Wasserversorgung entstammt, bzw. der gesamten täglich verbrauchten Wassermenge. Der untere Wert der von der US-EPA angegebenen Spanne ($0,63 \times 10^{-4}$ bei 10 µg As/l) beinhaltet eine Adjustierung entsprechend der Arsenaufnahme durch die Nahrung und des zusätzlichen Wasserverbrauchs für die Nahrungszubereitung. Beim oberen Wert ($2,99 \times 10^{-4}$ bei 10 µg As/l) wurde keine solche Adjustierung vorgenommen.

4.2.3.2 Unsicherheiten

Tabelle 4.1 fasst die numerischen Ergebnisse der quantitativen Krebsrisikoschätzungen für anorganisches Arsen zusammen. Außer der früheren Schätzung der EPA (2005b) wurden alle Daten unter Berücksichtigung der Tumorzinzidenz innerer Organe eines taiwanesischen Kollektivs ermittelt.

Tabelle 4.1: Quantitative Krebsrisikoschätzungen für Arsen nach oraler Aufnahme

Organisation / Autor	Oral Slope Factor (pro mg/kg · d)	Unit Risk (pro µg/l)
EPA, 2005b (IRIS) ^a	1,5	5×10^{-5}
Smith et al., 1992 ^b	18,8	$2,7 \times 10^{-4}$
Morales et al., 2000 ^c	4,7	$6,7 \times 10^{-5}$
NRC, 2001 ^d	23	$3 - 3,6 \times 10^{-4}$
EPA, 2001 ^{d, e}	1,15	$1,81 \times 10^{-5}$
Spanne	ca. 1 – 23	ca. $1,8 \times 10^{-5} - 3,6 \times 10^{-4}$

a: Hauttumore

b: Blase, Niere, Lunge, Leber

c: Blase, Lunge, Leber

d: Blase, Lunge

e: angegeben ist der Mittelwert aus der von der EPA berichteten Spanne

Im Zusammenhang mit den Krebsrisikoschätzungen sind folgende Punkte als Ursachen für Unsicherheiten zu diskutieren:

- Annahmen zum Wirkmechanismus
- Wahl des Modells
- Qualität der Expositionsdaten
- Annahmen zur Kontrollgruppe
- Berücksichtigung von Störgrößen (Confoundern)
- Unsicherheiten einzelner Krebsrisikoschätzungen

Annahmen zum Wirkmechanismus

Die Frage nach dem Mechanismus der kanzerogenen Wirkung des Arsens wird gegenwärtig kontrovers diskutiert. Aufgrund der vorliegenden Daten zur Genotoxizität, mechanistischer Überlegungen und epidemiologischer Untersuchungen postulieren verschiedene Autoren die Existenz eines Schwellenwerts für die kanzerogene Wirkung (Nilsson et al., 2004; Schoen et al., 2004). Basierend auf epidemiologischen Daten folgern Schoen et al. (2004), dass bei Trinkwasserkonzentrationen $\leq 60 \mu\text{g/l}$ nicht mit einem erhöhten Krebsrisiko zu rechnen ist. Berechnungen anhand epidemiologischer Daten aus der inneren Mongolei weisen auf einen Schwellenwert für Hauttumore im Bereich von $120 - 150 \mu\text{g/l}$ Trinkwasser hin (Brown und Ross, 2002). Untersuchungen aus Taiwan berichten, dass Arsenkonzentrationen $> 640 \mu\text{g/l}$ Trinkwasser mit einer signifikant erhöhten Mortalität an Lungenkrebs einhergehen, während bei niedrigeren Konzentrationen keine solchen Effekte sichtbar waren (Guo, 2004). Die Frage nach dem Wirkmechanismus ist untrennbar mit der Frage nach einem geeigneten Modell für die Risikoextrapolation verknüpft.

Wahl des Modells

In allen beschriebenen Fällen wurde die Krebsrisikoschätzung unter Verwendung eines (oder mehrerer) linearisierten Modells durchgeführt, d.h. unter Annahme eines linearen Verlaufs der Dosis-Wirkungsbeziehung im Niedrigdosisbereich, die gegen das Vorliegen eines Schwellenwerts spricht. Falls es sich bei Arsen um ein gentoxisches Kanzerogen mit Schwellenwert handelt, wäre nach den Qualitätskriterien für Krebsrisikoschätzungen (Kalberlah et al., 1995) eine lineare Extrapolation in den Niedrigdosisbereich als nicht adäquat zu bewerten, da sie zu einer Überschätzung des tatsächlichen Risikos führen würde. NRC (1999, 2001) und EPA (2001) diskutieren zwar, dass verschiedene Hinweise dafür vorliegen, dass die Dosis-Wirkungsbeziehung für die Krebsentstehung nicht linear verläuft. Sie kommen aber zu dem Schluss, dass die tatsächliche Dosis-Wirkungskurve im Niedrigdosisbereich nicht mit hinreichender Sicherheit beschrieben werden kann und halten deshalb die Anwendung eines linearen Modells für gerechtfertigt.

Qualität der Expositionsdaten

Bei den hier verwendeten taiwanesischen Daten liegen die Expositionsgruppen relativ weit auseinander (Spanne: bis zu $300 \mu\text{g/l}$ pro Gruppe), wodurch die Modellierung der Dosis-Wirkungsbeziehung erschwert wird. Expositionsdaten sind nicht für Individuen sondern nur für ganze Gruppen (Messwerte der Brunnen) verfügbar. Dadurch können mögliche Confounder wie Rauchverhalten (relevant insbesondere im Zusammenhang mit Blasen und Lungenkrebs) nicht berücksichtigt werden (Brown und Ross, 2002). Weiterhin schwanken die Arsenkonzentrationen für einzelne Brunnen über einen weiten Bereich, wodurch Unsicherheit über die tatsächliche Exposition besteht. Darüber hinaus liegen keine genauen Angaben über die Arsenaufnahme mit der Nahrung vor; geschätzt wird eine tägliche Arsenaufnahme mit der Nahrung in Taiwan in Höhe von ca. $50 \mu\text{g/d}$ (versus $1-20 \mu\text{g/d}$ in USA). Eine Unterschätzung der tatsächlichen Exposition würde zu einer Überschätzung des bestehenden Risikos führen. Insgesamt liegen bei den taiwanesischen Studien die Expositionskonzentrationen sehr hoch und decken nicht den Bereich interessierender Arsenkonzentrationen.

nen in den westlichen Ländern ab.

Annahmen zur Kontrollgruppe

Wie die Berechnungen von Morales et al. (2002) gezeigt haben, wird das numerische Ergebnis durch die Wahl des Kontrollkollektivs beeinflusst. Der Ernährungs- und Gesundheitszustand der südwesttaiwanesischen Bevölkerung wird generell als sehr schlecht beschrieben, was möglicherweise zu einer höheren Empfindlichkeit dieser Personen geführt hat (Brown und Ross, 2002; siehe auch Kapitel 4.2.4). Die Wahl eines Kontrollkollektivs aus dem übrigen Taiwan mit einer möglicherweise niedrigeren Hintergrundinzidenz, kann zu einer Risikoüberschätzung führen.

Berücksichtigung von Störgrößen (Confoundern)

Einige Autoren diskutieren, dass mögliche Störgrößen wie Exposition gegenüber Huminsäure aber auch Rauchgewohnheiten, kulturelle und Lebensstilunterschiede bei den Risikoschätzungen nicht ausreichend berücksichtigt wurden (Brown und Ross, 2002).

Unsicherheiten einzelner Krebsrisikoschätzungen

Eine qualitative Bewertung anhand der von Kalberlah et al. (1995) aufgestellten Kriterien liegt bislang nur für die Krebsrisikoschätzung der EPA aus dem Jahre 1988 (EPA, 2005b) vor. Hassauer und Kalberlah (1999) bewerteten diese Krebsrisikoschätzung der EPA als qualitativ ungeeignet (UR minus). Als Gründe für diese Bewertung werden genannt: a) Unsicherheiten der Datenbasis (u.a. Unsicherheiten in der Dosisabschätzung, Sensitivitätsunterschiede zwischen exponiertem Kollektiv und westlicher Bevölkerung auf Grund von Unterschieden in der Ernährung und sozio-ökonomischen Bedingungen) die möglicherweise zu einer Risikoüberschätzung bis zu Faktor 10 führen können; b) Unsicherheiten bezüglich des verwendeten Extrapolationsmodells (lineare Extrapolation in den Niedrigdosisbereich bei möglicher Existenz eines Schwellenwerts).

4.2.4 Berücksichtigung sensitiver Subgruppen

Im Zusammenhang mit der toxischen Wirkung des Arsens werden individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit diskutiert. Als mögliche Faktoren für Empfindlichkeitsunterschiede werden genannt (NRC, 1999):

- Genetische Polymorphismen und dadurch bedingte Unterschiede im Metabolismus,
- Geschlecht,
- Lebensalter,
- Ernährungsstatus,
- Koexposition gegenüber anderen Substanzen.

Anorganisches Arsen wird im Körper methyliert und über die Niere ausgeschieden.

Unterschiede in der Methylierungskapazität können zu einer unterschiedlichen inneren Belastung bei vergleichbarer äußerer Belastung führen. Eine verminderte Methylierungskapazität geht mit einer verminderten Ausscheidung und einer vermehrten Akkumulation des toxischen anorganischen Arsens einher. Andererseits kann eine hohe Methylierungskapazität aber auch zu einer hohen Gewebekonzentration an toxischen As-III-Methylmetaboliten führen (NRC, 2001).

Im Urin findet man über weite Bevölkerungsgruppen ein relativ festes Verteilungsmuster für anorganisches Arsen: Monomethylarsonsäure - MMA : Dimethylarsinsäure - DMA (10-30 % : 10-20 % : 60-80 %; NRC, 1999). Ausnahmen davon wurden bei einzelnen Bevölkerungsgruppen beobachtet: In einem argentinischen und chilenischen Kollektiv wurden relativ geringe Mengen an MMA (≤ 5 %) und bei der taiwanesischen Bevölkerung überdurchschnittlich hohe MMA-Konzentrationen gemessen (27 %; NRC, 1999).

Während für einige Methyltransferasen eine polymorphe Ausprägung bekannt ist, ist unklar, inwieweit die Befunde zu Arsen im Zusammenhang mit einem genetischen Polymorphismus stehen (NRC, 1999). Weiterhin liegen Daten vor, die auf eine Sättigung der Methylierung bei hohen Konzentrationen (≥ 1000 $\mu\text{g/l}$ Trinkwasser) hinweisen. Da jedoch nur eine Person pro Dosisgruppe getestet wurde, ist die Interpretation der Daten strittig (NRC, 1999).

Befunde einer taiwanesischen Studie, in der Frauen einen etwas höheren Anteil an DMA und niedrigeren Anteil an MMA im Urin aufwiesen als Männer, konnten in weiteren Studien nicht bestätigt werden (NRC, 1999).

Über die Nahrung werden dem Körper Methylgruppendonatoren wie Cholin und Methionin zugeführt. Eine Mangelernährung, z.B. mit verminderter Proteinzufuhr, kann folglich zu einer verminderten Methylierungskapazität führen (ATSDR, 2000; NRC, 1999).

Folgende weiteren Faktoren werden im Zusammenhang mit einer verstärkten Arsen-toxizität diskutiert: eine verminderte Selenaufnahme im Zusammenhang mit einer erhöhten Lungenkanzerogenität; Exposition gegen Zigarettenrauch mit einer verstärkten Lungen- und Blasenkanzerogenität (ATSDR, 2000; NRC, 1999).

Im Zusammenhang mit potentiell sensitiven Subgruppen wird auch immer wieder die Frage diskutiert, ob Kinder empfindlicher gegenüber Arsen reagieren als Erwachsene. Es liegen Hinweise vor, dass der Anteil an DMA mit zunehmendem Lebensalter steigt. Kinder weisen im Vergleich mit Erwachsenen höhere Konzentrationen anorganischen Arsens und niedrigere Konzentrationen an DMA im Urin auf als Erwachsene (NRC, 1999). Verschiedene Übersichtsarbeiten kommen zu dem Schluss, dass Kinder bei einer Expositions Betrachtung auf Basis der Dosis pro Kilogramm Körpergewicht nicht sensitiver gegenüber nicht-kanzerogenen Effekten des Arsens reagieren als Erwachsene. Auf Grund der Unterschiede in der Nahrungsaufnahme (höhere Mengen relativ zum Körpergewicht) kann es allerdings sein, dass Kinder insgesamt höhere Arsenmengen aufnehmen als Erwachsene bei gleicher Arsenkonzentration in Luft, Wasser oder Nahrungsmitteln (ATSDR, 2000; NRC, 2001; Tsuji et al., 2004). ATSDR (2000) diskutiert, dass Embryonen möglicherweise besonders empfindlich gegenüber einer Störung der Vaskularisierung (insbesondere der Plazenta und des Embryos) sind, die sich in Defekten des Neuralrohrs äußern kann.

Die vorliegenden Krebsrisikoschätzungen basieren alle auf Daten taiwanesischer Kollektive, wobei die Kollektive der einzelnen Studien sich teilweise überschneiden.

Die Kollektive waren gegen relativ hohe Arsenkonzentrationen im Trinkwasser exponiert und wiesen bedingt durch die sozioökonomischen Faktoren (Mangelernährung, schlechte Gesundheitsversorgung) insgesamt einen schlechten Gesundheitszustand auf. Es kann daher angenommen werden, dass diese Personen wegen des schlechten Allgemeinzustands besonders empfindlich gegenüber einer Arsenexposition reagierten. Bedingt durch die zum Teil sehr große Anzahl an Exponierten (bis zu 40 000 bei Tseng et al., 1968) ist auch die Wahrscheinlichkeit, Personen mit unterschiedlicher Empfindlichkeit zu erfassen, relativ hoch.

Auch bei der Ableitung der Grenzwerte unter Annahme eines Schwellenwerts (RfD, TRD, MRL, mit Ausnahme des PTWI) wurden Daten eines taiwanesischen Kollektivs verwendet, für das ein insgesamt schlechter Gesundheitszustand belegt ist. Daher kann auch hier angenommen werden, dass ein relativ empfindliches Kollektiv vorgelegen hat. Da jedoch Unsicherheiten bestehen, ob wirklich alle sensitiven Individuen erfasst wurden, wurde von den meisten Organisationen ein (verminderter) Interspeziesfaktor von 3 bei der Grenzwertableitung verwendet, um auch einen Schutz sensibler Individuen zu gewährleisten.

Der PMTDI/PTWI basiert auf Daten eines relativ kleinen (119 Exponierte) kanadischen Kollektivs (Grantham und Jones, 1977), für das keine näheren Angaben zum allgemeinen Gesundheitszustand vorliegen. Weder von den Autoren noch von der JECFA werden Aussagen hinsichtlich der Sensitivität der untersuchten Individuen gemacht. Da aber plausibel angenommen werden kann, dass der Allgemeinzustand des kanadischen Kollektivs besser als bei dem taiwanesischen Kollektiv war, kann vermutet werden, dass die Exponierten weniger empfindlich als im taiwanesischen Kollektiv waren. Es wurde kein zusätzlicher Faktor zum Schutz empfindlicher Individuen verwendet.

Da keine Begründungsdokumente für die Grenz-/Richtwerte für Arsen in Lebensmitteln vorliegen, lässt sich nicht feststellen, inwieweit bei der Festlegung dieser Werte der Schutz sensibler Gruppen gewährleistet ist. Die europäischen/nationalen Trinkwasserwerte wurden nach dem Vorsorgeprinzip festgesetzt, was einen Schutz empfindlicher Individuen impliziert. Die WHO-Werte für das Trinkwasser dienen dem Schutz der Gesundheit der Allgemeinbevölkerung. In Einzelfällen, wenn z.B. die analytische Überwachung eine Festlegung des Werts auf einem gewünschten Niveau nicht zulässt, wie im Falle des Arsens, wird ein vorläufiger Wert festgelegt, bei dem möglicherweise noch mit Gesundheitsrisiken zu rechnen ist. Daraus lässt sich folgern, dass bei den bestehenden Trinkwasserwerten empfindliche Individuen möglicherweise nicht vollständig geschützt sind.

4.3 Exposition

4.3.1 Mehrfadexposition und ihre Bedeutung für die Ableitung von Höchstgehalten für Arsen in Lebensmitteln

Neben einer Aufnahme von Arsen über Lebensmittel sind sowohl die orale Aufnahme über andere Medien als auch die inhalative Aufnahme zu diskutieren. Die dermale Aufnahme ist von untergeordneter Bedeutung (WHO, 2001b) und wird hier nicht berücksichtigt. Im Folgenden wurden primär Daten ausgewertet, die neueren Datums sind und auf möglichst umfangreichen Erhebungen basieren. Letztere erlauben die Angabe statistischer Kenngrößen und können somit zwischen mittleren Belastungen (Mediane, GM) und Belastungen kleinerer Subpopulationen (z.B. 90. Perzentil) unter-

scheiden.

Für Deutschland liegen humane Biomonitoringdaten für Arsen vor. Danach beträgt der Arsengehalt im Urin von 18- bis 69-jährigen 14,9-16,3 µg Arsen/l Urin (95%-Konfidenzintervalle für 95. Populationsperzentile; ohne Fischverzehr innerhalb von 48 Stunden vor Probennahme; Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2003). Diese Daten geben zwar Rückschlüsse auf die gesamte Arsenaufnahme, eine Zuordnung der Aufnahme über die einzelnen Pfade ist dadurch jedoch nicht möglich. Letztere soll nachfolgend näher betrachtet werden.

Orale Aufnahme über andere Medien

Trinkwasser

Der sowohl national als auch international gültige Grenzwert von Arsen im Trinkwasser beträgt 10 µg/l (Übersicht in Grohmann et al., 2003). Unter der Annahme eines Trinkwasserkonsums von 2 l/d und eines Körpergewichts von 70 kg würde bei diesem Grenzwert eine Aufnahme von 0,29 µg/kg · d resultieren.

Die Aufnahme von Arsen über diesen Pfad lässt sich auch mittels der realen Arsenkonzentrationen in Trinkwasser abschätzen. Lässt man geogene Trinkwasserkontaminationen außer Acht, die vor allem in verschiedenen Entwicklungs- und Schwellenländern relevant sind, wird der Wert von 10 µg/l selten überschritten (für die USA und Kanada siehe beispielsweise WHO, 2001b). Nach Gebel und Becher (2001) wird der Grenzwert in Deutschland nur in etwa 1,3% der Proben überschritten. Neuere, umfassende Daten des Umwelt-Surveys (Becker et al., 2001) weisen darauf hin, dass der Wert von 10 µg/l nur im Maximum überschritten wird (Tabelle 4.2). Auch das (in der Tabelle nicht dargestellte) 98. Perzentil liegt mit 3,79 µg/l noch deutlich unter dem Grenzwert.

Tabelle 4.2: Kenngrößen der Arsenkonzentrationen im Trinkwasser (Erhebungszeitraum: 1998; Becker et al., 2001)

	Arsenkonzentration (µg/l)
N	4761
10. Perzentil	0,12
Median	0,36
GM (KI*)	0,39 (0,38-0,40)
90. Perzentil	1,54
Maximum	12

*Approximiertes 95%-Konfidenzintervall des GM

Auf Basis dieser Daten kann die Arsenkonzentration im Mittel zu etwa 0,4 µg/l und im 90. Perzentil zu etwa 1,5 µg/l angenommen werden. Hieraus würde unter der Annahme eines Trinkwasserkonsums von 2 l/d und eines Körpergewichts von 70 kg eine Arsenaufnahme über das Trinkwasser von 0,011 µg/kg · d (Mittel) bzw. 0,043 µg/kg · d (90. Perzentil) resultieren.

Die reale Belastung über das Trinkwasser für die überwiegende Mehrheit der Personen ist somit gering.

Hausstaub und Erdboden

Im Rahmen des Umwelt-Surveys wurde Arsen im Hausstaub von Wohnungen in Deutschland bestimmt (Friedrich et al., 2001). Die statistischen Kenngrößen für die Arsenkonzentration im Hausstaub sind in der folgenden Tabelle zusammengestellt:

Tabelle 4.3: Kenngrößen der Arsenkonzentrationen im Hausstaub (Staubsaugerbeutelprobe, Erhebungszeitraum: 1990-1992; Friedrich et al., 2001)

	Arsenkonzentration (mg/kg)
n	3900
10. Perzentil	0,9
Median	2,1
GM (KI*)	2,09 (2,04-2,14)
90. Perzentil	4,8
Maximum	182

*Approximiertes 95%-Konfidenzintervall des GM

Diese Werte stimmen gut mit den Werten der AGÖF (2005) überein. Basierend auf 3500 Hausstaubproben der letzten 10 Jahre wurden ein Hintergrundwert (etwa 10. Perzentil), Normalwert (etwa Median) und Auffälligkeitswert (etwa 90. Perzentil) von 0,5, 1 und 3 mg/kg abgeleitet.

In Erdböden werden geogen bedingt sehr unterschiedliche Arsenkonzentrationen festgestellt. LABO (2003) berichtet für Oberböden Mediane der Hintergrundwerte von in der Regel etwa 1-15 und 90-Perzentile von etwa 3-25 mg/kg (mit Ausnahmen in Einzelfällen). ATSDR (2000) berichtet für Hintergrundgehalte Durchschnittswerte von etwa 5 mg/kg oder darunter.

EC (2000) basierte die Abschätzung der Arsenaufnahme über diesen Pfad auf Arsenkonzentrationen von 1, 5 und 20 mg/kg (Szenarien „niedrige“, „durchschnittliche“ und „hohe“ Belastung). Der Wert von 20 mg/kg dürfte hierbei auf das 90. Perzentil für landwirtschaftliche und gartenbauliche Flächen aus einer Arbeit von Slooff et al. (1990) zurückgehen.

Auf Basis dieser Daten wird im Folgenden ein Median von 5 mg/kg und ein 90. Perzentil von 20 mg/kg veranschlagt. Diese Werte sind für Arsenkonzentrationen im Hausstaub als sehr hoch anzusehen, für den Bereich Erdboden aber realistisch (allerdings bei hoher geogen bedingten Variabilität). Für die orale Boden- und Hausstaubaufnahme bei 1-6-jährigen Kindern wird wie bei EC (2000) ein Wert von 500 mg/d zum Ansatz gebracht und ebenso wird eine geringere Bioverfügbarkeit in Boden und Hausstaub (20% im Vergleich zu 100% bei anderen oralen Pfaden) veranschlagt.

Tabelle 4.4: Abschätzung der Arsenaufnahme über Erdboden und Hausstaub bei Kindern

Altersgruppe	1-3 Jährige	4-6 Jährige
Körpergewicht	9,4 kg	16,4 kg
Hausstaub- und Bodenaufnahme	500 mg/d	500 mg/d
auf das Körpergewicht bezogen	53,2 mg/kg · d	30,5 mg/kg · d
Arsenkonzentration im Hausstaub/Boden		
Median	5 mg/kg	5 mg/kg
90. Perzentil	20 mg/kg	20 mg/kg
Arsenaufnahme über Hausstaub/Boden		
Basis Median	0,266 µg/kg · d	0,153 µg/kg · d
Basis 90. Perzentil	1,064 µg/kg · d	0,610 µg/kg · d
Berücksichtigung von 20% Resorption		
Basis Median	0,053 µg/kg · d	0,031 µg/kg · d
Basis 90. Perzentil	0,213 µg/kg · d	0,122 µg/kg · d

Diese Abschätzung zeigt, dass auf Basis der 90. Perzentile und unter Berücksichtigung einer 20%igen Resorption eine Arsenaufnahme von etwa $\leq 0,2 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ vorliegt.

Inhalative Aufnahme

In einem Richtlinien-Vorschlag der Europäischen Kommission (EC, 2003b) wurde eine Bewertungsschwelle (ein Wert, dessen Überschreitung eine Überwachung der Luftqualität obligatorisch macht) für Arsen von $6 \text{ ng}/\text{m}^3$ festgesetzt. Bei dieser Konzentration und unter der Annahme eines Atemvolumens von $20 \text{ m}^3/\text{d}$ ergibt sich bei einem Körpergewicht von 70 kg eine tägliche Aufnahme von etwa $1,7 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{d}$. Die geringere inhalative Resorption von Arsen (50% nach EC, 2000) im Vergleich zur oralen Aufnahme (vollständige Resorption) führt zu einer noch geringeren Belastung ($0,85 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{d}$).

Auch hier lässt sich in einem zweiten Ansatz die Arsenaufnahme auf Basis der realen Exposition abschätzen. Nach WHO (2001b) liegen die Arsenkonzentrationen in der Luft bei $0,007\text{-}1,9 \text{ ng}/\text{m}^3$ (abgelegene Gebiete), $1\text{-}28 \text{ ng}/\text{m}^3$ (ländliche Gebiete) und $2\text{-}2320 \text{ ng}/\text{m}^3$ (städtische Gebiete), wobei in letzterem Fall auch Gebiete nahe industrieller Emittenten eingeschlossen sind. Diese Angaben basieren allerdings auf älteren Daten (neueste Werte aus dem Jahre 1991). Aktuelle Daten von 37 Standorten in Nordrhein-Westfalen (LUA, 2005) weisen darauf hin, dass auch in städtischen Bereichen, einschließlich industrieller Regionen des Ruhrgebietes, die aktuellen Arsenkonzentrationen (partikelgebunden; PM10) in der Luft gering sind (Tabelle 4.5).

Tabelle 4.5: Arsenkonzentrationen (ng/m^3) in der Außenluft Nordrhein-Westfalens (LUA, 2005, Jahreskenngrößen für PM10 und Inhaltsstoffe; die statistischen Kenngrößen wurden für diesen Bericht aus den Angaben der Einzelwerte berechnet)

n	37
Minimum	0,6
10. Perzentil	1,1
AM	2,0
GM	1,8
Median	1,8
90. Perzentil	2,8
Maximum	7,2

Diese Daten werden durch Untersuchungen in Baden-Württemberg aus dem Jahre 2003 bestätigt, bei denen an allen 9 Messstationen Jahresmittelwerte $< 5 \text{ ng}/\text{m}^3$ ermittelt wurden. An 2/3 aller Messstationen lagen die Werte $< 3 \text{ ng}/\text{m}^3$ (LfU, 2005). Statistische Kenngrößen werden allerdings nicht berichtet. Zwar werden EU-weit teilweise höhere Konzentrationen von bis zu $97 \text{ ng}/\text{m}^3$ in Emittentennähe berichtet, allerdings sind die Arsenkonzentrationen in Emittentennähe nicht durchgängig erhöht und liegen bei 9/20 Messwerten $\leq 5 \text{ ng}/\text{m}^3$ und bei immerhin noch 6/20 Werten $< 3 \text{ ng}/\text{m}^3$ (Basis: 20 als industriell eingestufte Werte in EC (2000) unter Ausklammerung eines Wertes, der nur als Spanne angegeben ist).

Unter der Annahme einer mittleren Arsenkonzentration in der Außenluft von im Mittel $2 \text{ ng}/\text{m}^3$ und im 90. Perzentil von $3 \text{ ng}/\text{m}^3$ auf Basis der Daten des LUA (2005) für das Erhebungsjahr 2003 und eines Atemvolumen von $20 \text{ m}^3/\text{d}$ bei einem Körpergewicht von 70 kg ergibt sich eine tägliche Aufnahme von etwa $0,6 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{d}$ bzw. $0,9 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{d}$. Unter Berücksichtigung einer Resorption von 50% (siehe oben) resultiert eine Belastung von $0,3 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{d}$ (Mittel) bzw. $0,45 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{d}$ (90. Perzentil).

Selbst Arsenkonzentrationen von bis zu $50 \text{ ng}/\text{m}^3$, wie sie für Innenräume von Rauchern abgeschätzt wurden (Sloof et al., 1990) und hohe Immissionen in Emittentennähe charakterisieren können, ändern nichts an der geringen Bedeutung der inhalativen Aufnahme für die Belastung des Menschen. Unter den obigen Annahmen würden sie zu einer Belastung von $7 \text{ ng}/\text{kg} \cdot \text{d}$ führen.

Rauchen

Basierend auf älteren Daten schätzte ATSDR (2000) die inhalative Aufnahme durch das Rauchen von 40 Zigaretten zu $12 \mu\text{g}/\text{d}$, entsprechend $0,17 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ bei einem Körpergewicht von 70 kg, ab. Allerdings weisen die Autoren darauf hin, dass die Arsenkonzentrationen in Tabak inzwischen (nach Verbot arsenhaltiger Pestizide) fast 20-fach niedriger sind als zu Zeiten der Basisdaten für ihre Abschätzung. Ferner wurde in einer neueren Studie kein Unterschied in den Arsenkonzentrationen in der Lunge von Rauchern und Nichtrauchern gefunden (ATSDR, 2000), so dass insgesamt von einer geringeren Aufnahme auszugehen ist, ohne dass diese allerdings quantifiziert werden kann. Als Orientierung soll hier eine Reduzierung um eine Größenordnung angenommen werden, so dass eine Aufnahme von $0,017 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ resultiert. Unter Berücksichtigung der geringeren inhalativen Resorption im Vergleich zu der nach oraler Aufnahme (35% Resorption beim Rauchen nach EC (2000)) resultiert eine Belastung von $0,006 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$.

Zusammenfassung und Diskussion

Aus den oben berichteten Daten ergibt sich zusammengefasst folgende Abschätzung der Arsenaufnahme aus den verschiedenen Belastungsquellen. Die Vergleichsdaten (Ausschöpfung PTWI und andere sowie Krebsrisikoschätzungen) sind nur für den oralen Pfad dargestellt.

Tabelle 4.6: Arsenaufnahme aus anderen Quellen als Lebensmitteln und Vergleich mit dem PTWI und anderen Referenzwerten sowie Krebsrisikoabschätzungen (gerundet)

Pfad Basis	Konzentration	Dosis ($\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$)	Ausschöpfung (%)		Zusätzliches Krebsrisiko bei Dosis**
			PTWI	Andere*	
Oral					
Trinkwasser					
<i>Grenzwert</i>	10 $\mu\text{g}/\text{l}$	0,29 ^a	15	97	$2,9-67 \times 10^{-4}$
Real	0,4 $\mu\text{g}/\text{l}$ (Mittel)	0,011 ^a	0,6	4	$0,1-2,5 \times 10^{-4}$
	1,5 $\mu\text{g}/\text{l}$ (90. P.)	0,043 ^a	2,0	14	$0,4-9,9 \times 10^{-4}$
Boden und Hausstaub (nur Kinder)					
Real	5 mg/kg (Mittel)	0,031- 0,053	1,6-2,7	10-17,6	Entfällt, da keine Lebenszeitexpo- sition
	20 mg/kg (90. P.)	0,12-0,21	6,0-10,5	40-70	
Inhalation					
Außenluft					
<i>Bewer- tungs- schwelle</i>	6 ng/m^3	0,0009			
Real	2 ng/m^3 (Mittel)	0,0003			
	3 ng/m^3 (90. P.)	0,0004			
Rauchen (nur Erwachsene)					
Real		0,006			

* TRD-Wert und andere Referenzwerte (siehe Kapitel 4.2.2).

** Die Spanne beschreibt das Minimum und das Maximum, die aus der Spanne der Krebsrisikoschätzung (Oral Slope Factor: 1-23 pro mg/ kg \cdot d) resultiert (siehe Kapitel 4.2.3.2).

a: Dosis berechnet für Erwachsene

Diese Abschätzung stimmt etwa mit der Abschätzung der EC (2000) überein. Größere Diskrepanzen zwischen den beiden Auswertungen werden im Folgenden diskutiert.

Aufnahme über das Trinkwasser

Sowohl für Erwachsene als auch Kinder schätzte EC (2000) bei „hoher“ Belastung eine bedeutende Aufnahme über diesen Pfad ab. Diese basiert auf der zugrunde gelegten Arsenkonzentration im Trinkwasser von 10 $\mu\text{g}/\text{l}$, die auch in unserer Abschätzung auf Basis des Grenzwertes zu einer relevanten Belastung führte. Die Basis für diesen Wert in der Abschätzung der EC (2000) ist allerdings nicht ersichtlich. Die Autoren weisen darauf hin, dass die „hohe“ Belastung nicht Extremwerte, sondern vielmehr eine Exposition, der ein bedeutender Bevölkerungsanteil ausgesetzt ist, widerspiegeln soll. Wie die oben dargestellten Daten (und auch die in EC (2000)

berichteten Arsenkonzentrationen in Trinkwasser) zeigen, kann jedoch nicht davon ausgegangen werden, dass ein bedeutender Bevölkerungsanteil einer Konzentration von 10 µg/l ausgesetzt ist. Selbst das 98. Perzentil lag in der oben berichteten Studie aus Deutschland mit 3,79 µg/l (n=4761; Becker et al., 2001) noch deutlich unter diesem Wert.

Aus diesen Gründen wird der von EC (2000) veranschlagte Wert von 10 µg/l, der immerhin eine Belastung in Höhe des Grenzwertes für einen bedeutenden Bevölkerungsanteil voraussetzt, als zu hoch angesehen.

Arsenaufnahme über Hausstaub und Boden

Hier ergeben sich Differenzen aufgrund des veranschlagten Körpergewichtes. EC (2000) hat für 1-6-jährige Kinder ein einheitliches Körpergewicht von 15 kg veranschlagt, während wir diese Gruppe in 2 Altersklassen mit unterschiedlichen Körpergewichten aufgeteilt haben. Entsprechend resultiert in der hier vorgenommenen Abschätzung für die 1-3-jährigen Kinder eine höhere auf das Körpergewicht bezogene Aufnahme als bei EC (2000). Der für 4-6-jährige Kinder ermittelte Wert stimmt hingegen mit dem in EC (2000) berechneten gut überein, da nahezu identische Körpergewichte veranschlagt werden.

Es ist zu beachten, dass die hier abgeschätzte Arsenaufnahme aus Boden und Hausstaub allein auf Arsenkonzentrationen in Boden zurückgehen. Die oben berichteten Daten zeigen, dass die Konzentrationen in Hausstaub im 90-Perzentil deutlich niedriger sind, so dass die reale Belastung bei sehr kleinen Kindern (für die eine primäre Aufnahme über Hausstaub und weniger über Boden unterstellt werden kann) niedriger liegen dürfte.

Zudem stellt die angenommene Aufnahme von Boden und Hausstaub in Höhe von 500 mg/d ein 95.-Perzentil dar, das Pica-Aktivitäten berücksichtigt (EC, 2000). Daher repräsentiert die Obergrenze der abgeschätzten Werte die Fälle in denen genau die 5% der Kinder, die viel Hausstaub/Boden aufnehmen, auf die 10% der Böden treffen, die eine hohe Arsenkonzentration aufweisen.

Arsenaufnahme über das Rauchen

EC (2000) schätzte für das Szenario einer „hohen“ Belastung eine beträchtliche Aufnahme über das Rauchen ab (0,16 µg/kg · d resorbiert; 27-fach höher als in unserer Abschätzung). Diese Abschätzung basiert auf einer Arsenkonzentrationen im Hauptstromrauch von 1,4 µg/Zigarette, die in einer Auswertung von Smith et al. (1997) berichtet wurde. Wie die Daten in Tabelle 4.7 zeigen, stellt dies den Maximalwert dar, der aus einer Untersuchung aus dem Jahre 1957 stammt. Interessanterweise stammen die drei höchsten Werte allesamt aus dieser frühen Studie. Werden diese 3 Werte ausgeschlossen, verringern sich die oberen Perzentile deutlich.

Tabelle 4.7: Statistische Kenngrößen der Arsenkonzentrationen ($\mu\text{g}/\text{Zigarette}$) im Hauptstromrauch (Auswertung der Daten in Smith et al., 1997)

	Alle Studien	Ohne Studie von 1957
n	40	37
Min	0,00007	0,00007
10. Perzentil	0,0041	0,0041
AM	0,078	0,026
GM	0,016	0,012
Median	0,016	0,014
90. Perzentil	0,152	0,051
98. Perzentil	0,667	0,165
Max	1,4	0,215

Wird das 90. Perzentil dieser Auswertung ($0,051 \mu\text{g}/\text{Zigarette}$) in die Abschätzung von EC (2000) eingesetzt, so ergibt sich ein Wert für die Belastung von $0,006 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$, der identisch ist mit unserer Abschätzung. Da diesen Berechnungen unterschiedliche Annahmen zugrunde liegen, weist das übereinstimmende Ergebnis darauf hin, dass aktuell von einer geringen Belastung über diesen Pfad auszugehen ist.

Zur Frage einer höheren Arsenaufnahme bei Kindern

Unsere Abschätzung hat, mit Ausnahme der Betrachtung einer Arsenaufnahme über Erdboden und Hausstaub bei Kindern, nicht zwischen Erwachsenen und Kindern unterschieden. Die nach Alter differenzierte Abschätzung in EC (2000) zeigt, dass für Kinder insbesondere bei der Trinkwasseraufnahme und der Belastung über Erdboden/Hausstaub von einer höheren Aufnahme als bei Erwachsenen auszugehen ist. Wie oben bereits erwähnt, wird die von EC (2000) abgeschätzte „hohe“ Aufnahme über das Trinkwasser als Extremwert angesehen und hier als zu hoch betrachtet. Mit dem von uns verwendeten Mittel ($0,4 \mu\text{g}/\text{l}$) und 90. Perzentil ($1,5 \mu\text{g}/\text{l}$) ergäbe sich mit den Annahmen von EC (2000) für Kinder ($1,5 \text{ l}/\text{d}$; 15 kg Körpergewicht) eine Aufnahme von $0,04$ und $0,15 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$. Dies entspräche einer Ausschöpfung des PTWI von $1,9$ (Mittel) und $7,1\%$ (90. Perzentil). Veranschlagt man allerdings eine Arsenkonzentration im Trinkwasser von $10 \mu\text{g}/\text{l}$ (Grenzwert und angenommene Konzentration im Szenario „hoch“ bei EC (2000)), so ergibt sich für Kinder eine Aufnahme von $1 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ und somit einer Ausschöpfung des PTWI von fast 50% bzw. eine Überschreitung anderer duldbarer Aufnahmemengen um ca. 200% .

Für die Arsenaufnahme durch Kinder über den Pfad Erdboden/Hausstaub ermittelte EC (2000) eine maximale PTWI-Ausschöpfung für Kinder von etwa $6,2\%$, die um mehrere Größenordnungen über der für Erwachsene liegt. In unserer Abschätzung ist die Ausschöpfung aufgrund der oben genannten Gründe mit $10,5\%$ noch etwas höher. Hierbei ist allerdings zu berücksichtigen, dass diese Daten nur für die ersten Lebensjahre zu verwenden sind.

Die inhalative Aufnahme ist aufgrund der niedrigen Arsenkonzentration für Kinder ebenso wie für Erwachsene von untergeordneter Bedeutung und wird hier nicht weiter betrachtet.

Insgesamt ergibt sich für Kinder im Extrem eine Ausschöpfung des PTWI von etwa 60% (Ausschöpfung anderer duldbarer Aufnahmemengen im Extrem von etwa 400%). Dieser Wert dürfte allerdings nur erreicht werden, wenn die wenigen Kinder, die Arsenkonzentrationen in Höhe des Grenzwertes über das Trinkwasser aufneh-

men, ebenfalls eine sehr hohe Aufnahme über Boden/Hausstaub (siehe oben) zeigen. Eine Kombination der 7,0%-igen Ausschöpfung (90. Perzentil, Trinkwasser) mit der mittleren 2,7%-igen Ausschöpfung über den Pfad Boden/Hausstaub erscheint eine konservative Annahme, so dass insgesamt eine etwa 10%-ige Ausschöpfung des PTWI (ca. 70%-ige Ausschöpfung anderer duldbarer Aufnahmemengen) über andere Pfade als Lebensmittel für Kinder als Obergrenze angesehen werden kann. Werden für beide Pfade die mittleren Werte kombiniert, ergibt sich eine Ausschöpfung des PTWI von etwa 3,5-4,6% (23-30%-ige Ausschöpfung anderer duldbarer Aufnahmemengen).

Als weiterer, kinderspezifischer Aspekt ist eine Arsenbelastung über Spielzeug zu diskutieren. Das BfR (2003b) hat hierzu eine Bewertung vorgelegt, die die Aufnahme nach Verschlucken von Spielzeug abschätzt, wobei eine Aufnahme über das Ablecken von Spielzeug unberücksichtigt bleibt. Auf Basis der in Richtlinie 88/378/EWG festgesetzten Höchstwerte, die derzeit zur Überarbeitung anstehen, wurde eine Arsenaufnahme von 0,1 µg/d (0,01 µg/kg · d bei einem Körpergewicht von 10 kg) berechnet. Auf Basis der Werte für die maximale Migration nach DIN EN 71-3 ergab sich eine Arsenaufnahme von 0,2 µg/d (0,02 µg/kg · d) für das Verschlucken von 8 mg Spielzeug (Ausschöpfung des PTWI zu etwa 0,5 bzw. 1%).

Daneben wurde bei Kindern die Arsenexposition auf Spielplätzen durch Hautkontakt mit Holz, das mit CCA-Holzschutzmitteln (copper-chromium-arsenic) behandelt wurde, diskutiert. Die Möglichkeit einer solchen Belastung ist nunmehr aufgrund der Beschränkungen für CCA durch Richtlinie 2003/2/EG deutlich verringert.

Die hier vorgenommene Abschätzung weist darauf hin, dass die reale Arsenbelastung aus anderen Quellen als Lebensmitteln derzeit zu einer Ausschöpfung des PTWI von < 5% führt. Dieser Wert dürfte für mehr als 90% der erwachsenen Bevölkerung zutreffend sein, während bei Kindern mit 10% Ausschöpfung als Obergrenze (3,5-4,6% im Mittel) eine etwas höhere Aufnahme vorliegen dürfte (70%-ige Ausschöpfung anderer duldbarer Aufnahmemengen bzw. 23-30% im Mittel).

Legt man allerdings den Grenzwert für Arsen im Trinkwasser von 10 µg/l zugrunde, so resultiert für Erwachsene und Kinder eine sehr viel höhere Ausschöpfung des PTWI von etwa 15% bzw. 50% (100% und 300% Ausschöpfung anderer duldbarer Aufnahmemengen). Dies beinhaltet noch nicht eine Aufnahme über Hausstaub.

Die berichteten Werte zur Arsenbelastung über das Trinkwasser führen zu einem zusätzlichen Krebsrisiko von $0,1 \times 10^{-4}$ bis 67×10^{-4} , wenn man vom Median der Trinkwasserbelastung und dem niedrigsten Wert des Oral Slope Factors ausgeht bzw. dem Grenzwert fürs Trinkwasser und dem höchsten Wert für den Oral Slope Factor.

4.3.2 Lebensmittelmonitoringdaten für Arsen

Zwischen 1995 und 2001 konnte das GEMS/Food-Programm („Global Environmental Monitoring System“) der WHO aus verschiedenen Gründen im europäischen Raum keine Aktivitäten entwickeln. Inzwischen wurden verschiedene Listen der Kontaminanten und Warengruppen formuliert und eine Übernahme der europäischen Daten in die „Sight“-Datenbank („Summary Information on Global Health Trends“, <http://sight.who.int>) begonnen (Tirado, o.J.). Nach diesen Listen wird eine Untersuchung von Arsen primär für das Medium Trinkwasser anvisiert (WHO, 2001c). Einige europäische Daten zur Arsenkonzentration in Lebensmitteln aus dem GEMS/Food-Programm sind inzwischen in die „Sight“-Datenbank“ integriert. Allerdings liegen hier

neuere Daten nur für die Slowakische Republik vor und ein Teil der übrigen Angaben ist vertraulich, d.h. Arsenkonzentrationen werden nicht berichtet.

Aus diesen Gründen werden im Folgenden die Arsenkonzentrationen in verschiedenen Lebensmitteln auf Basis einer neuen und umfassenden Auswertung der EC (2004a) für 11 Mitgliedsstaaten zusammengefasst und die tägliche Arsenaufnahme aus Lebensmitteln abgeschätzt. Die Daten aus den einzelnen Mitgliedsstaaten sind allerdings von unterschiedlicher Qualität, sowohl bezogen auf die Repräsentativität des Materials als auch hinsichtlich der Validität der analytischen Untersuchungen, wodurch eine hohe Unsicherheit hinsichtlich dieser Daten resultiert.

4.3.2.1 Unterscheidung organischer und anorganischer Arsenverbindungen

Bei den in Kapitel 4.3.1 behandelten Expositionspfaden besteht primär eine Exposition gegenüber anorganischem Arsen. Die EC (2000) hat sogar angenommen, dass für diese Pfade die Exposition vollständig gegenüber anorganischem Arsen erfolgt. Im Gegensatz dazu kommt in Lebensmitteln sowohl anorganisches als auch organisches Arsen vor.

Nach EC (2004a) ist der Anteil anorganischen Arsens in den untersuchten Lebensmitteln nicht bekannt. Die nachfolgend berichteten Daten beziehen sich somit auf Gesamtarsen und die Autoren des Berichts schätzen den Anteil an anorganischem Arsen auch nicht orientierend ab. In einem früheren Bericht der EC (2000) wurden Anteile an anorganischem Arsen an der Gesamt-Arsenkonzentration in Lebensmitteln von 6, 16 und 25% (für die Szenarien „niedrige“, „durchschnittliche“ und „hohe“ Belastung) angenommen. Eine Differenzierung nach Lebensmittelgruppen erfolgte hierbei nicht. WHO (2001b) gibt ebenfalls einen Wert von 25% für den Anteil anorganischen Arsens am Gesamtarsen in Lebensmitteln an, nennt aber auch Werte von 5%, 10% und 0-10% für Gemüse, Obst bzw. Fisch und Meeresfrüchte. Für die hier insbesondere interessierende Kategorie „Fisch und Meeresfrüchte“ wird ferner ein Anteil anorganischen Arsens am Gesamtarsen von 0,1-41% genannt (WHO, 2001b), so dass insgesamt große Unsicherheiten hinsichtlich des Anteils anorganischen Arsens am Gesamtarsen bestehen. Im Folgenden wird vereinfachend für alle Lebensmittel meist von einem Anteil anorganischen Arsens am Gesamtarsen von 25% ausgegangen.

Verlässlichere Daten erfordern eine analytische Trennung anorganischer und organischer Arsenverbindungen, die technisch möglich, aber analytisch aufwendig ist (Berramane et al., 1999; Rattanachongkiat et al., 2004). Neuere Untersuchungen weisen darauf hin, dass anorganisches Arsen in bestimmten Lebensmitteln, wie beispielsweise Reis, mehr als 50% des Gesamtarsens ausmachen kann (D'Amato et al., 2004). Für Fleisch (75%), Geflügel (65%), Milchprodukte (75%) und Getreide (65%) werden auf Basis vorläufiger Daten noch höhere Anteile an anorganischem Arsen genannt (WHO, 2001b). Der angenommene Anteil anorganischen Arsens von 25% stellt somit vermutlich für Fisch und Meeresfrüchte jedoch nicht für alle Lebensmittel einen konservativen Ansatz dar. Es ist daher notwendig, den Anteil anorganischen Arsens in der jeweiligen Lebensmittelgruppe zu bestimmen, um spezifische Aussagen zur Aufnahme anorganischen Arsens aus verschiedenen Lebensmitteln treffen zu können. Entsprechende Arbeiten werden zurzeit beispielsweise bei der U.S. EPA durchgeführt (EPA, 2005c).

Neben den bekannten organischen und anorganischen Verbindungen sind in Lebensmitteln auch bislang nicht identifizierte Arsenverbindungen nachweisbar. Im

Reis waren >95% des gesamten Arsenanteils auf anorganische bzw. die mono- oder dimethylierten Arsenverbindungen zurückzuführen (D'Amato et al., 2004). Die Untersuchungen von Fattorini et al. (2004) in verschiedenen Fischen zeigte z.B., dass der Anteil unbekannter Arsenverbindungen < 2% beträgt, während die restlichen Arsenverbindungen als anorganische oder organische (Arsencholin, Arsenbetain und methylierte Verbindungen) identifiziert werden konnten. Benramdane et al. (1999) berichten, dass ca. 6% des Gesamtarsengehalts in Haien auf unbekannte Arsenspezies (wahrscheinlich vor allem Arsenlipide und Arsenzucker) zurückzuführen sind. Während in Fischen vor allem Arsenbetain und Arsencholin als organische Arsenverbindungen auftreten, wurden in Meeresalgen vor allem Arsenzucker (Riboseverbindungen) als organische Arsenverbindungen gefunden (Andrewes et al., 2004; Goessler et al., 1997; Le et al., 1994). Benramdane et al. (1999) folgerten anhand von Untersuchungen auf unterschiedlichen Ebenen der marinen Nahrungskette, dass Arsenbetain wahrscheinlich das Endprodukt des Arsenmetabolismus mariner Organismen darstellt.

Für die meisten Lebensmittel scheint der Anteil unbekannter und in ihrer toxischen Wirkung nicht untersuchter Arsenverbindungen also < 5% zu betragen. In anderen Lebensmitteln wie Meeresalgen können toxikologisch bislang kaum untersuchte Verbindungen wie Arsenzucker einen beträchtlichen Anteil haben. Erste Untersuchungen weisen jedoch darauf hin, dass die Arsenzucker deutlich weniger toxisch sind als die anorganischen Verbindungen (Andrewes et al., 2004; Sakurai et al., 1997). Eine toxikologische Bewertung dieser Verbindungen liegt bislang jedoch nicht vor.

4.3.2.2 Arsenkonzentrationen in verschiedenen Lebensmittelgruppen

Der Bericht der EC (2004a) enthält Auswertungen der aus den Mitgliedsstaaten berichteten Einzeldaten zu Arsenkonzentrationen in verschiedenen Lebensmittelgruppen. In der folgenden Tabelle sind die mittleren Arsenkonzentrationen dargestellt, die für die Abschätzung der täglichen Aufnahme (siehe Kapitel 4.3.2.4) verwendet wurden. Exemplarisch sind diese Daten für die Länder, die Daten für mindestens 5 Lebensmittelgruppen berichteten (Dänemark, Frankreich, Deutschland und Vereinigtes Königreich), sowie für die Länder, die die höchsten Konzentrationen in Fisch berichteten (Belgien und Italien), dokumentiert. Der Grund für die Angabe der letzteren Werte ist die Tatsache, dass Fisch und Fischerzeugnisse (dies beinhaltet Meeresfrüchte, jedoch keine Algen) den größten Anteil an der Arsenaufnahme aus Lebensmitteln haben (EC, 2004a; siehe auch Kapitel 4.3.2.4).

Tabelle 4.8: Mittlere Arsenkonzentrationen ($\mu\text{g/g}$) in verschiedenen Lebensmittelgruppen

	Belgien	Dänemark	Frankreich	Deutschland	Italien	Vereinigtes Königreich
Milch*		0,007 (0,005)				0,0004 (0,0003)
Käse		0,021 (0,016)		0,004 (0,003)		0,002 (0,0015)
Fett und Öle		0,005				0,003
Obst		0,007 (0,0007)		0,006 (0,0006)		0,0015 (0,0002)
Gemüse		0,019 (0,002)	0,021 (0,002)	0,014-0,09 (0,001–0,009)		0,0028 (0,0003)
Konfekt				0,015		
Getreide und Backwaren		0,037 (0,024)	0,013 (0,008)	0,05 (0,033)	0,018 (0,012)	0,006 (0,004)
Fleisch und Fleischprodukte		0,024 (0,018)		0,009-0,033 (0,007-0,025)		0,0033 (0,0025)
Innereien				0,02 (0,015)		0,004 (0,003)
Fisch und Fischprodukte	3,4-18 (0,34-1,8)	1,42 (0,14)	4,5 (0,45)	0,694-1,409 (0,07-0,14)	9,7 (0,97)	4,4 (0,44)
Eier und Eiprodukte		0,006		0,005		0,001
Süßstoff				0,005-0,009	0,002	0,005
Salz und Gewürze			0,219	0,02-0,097		
Nicht-alkoholische Getränke		0,006	0,0028	0,002-0,006		0,001
Alkoholische Getränke			0,0075	0,039		
Fertigprodukte						0,006

*Werte in Klammern: Konzentrationen ($\mu\text{g/g}$) an anorganischem Arsen unter Berücksichtigung der Angaben aus WHO (2001b) zum Anteil anorganischen Arsens in den einzelnen Lebensmittelgruppen: Milch und Milchprodukte 75%; Obst und Gemüse 10%, Getreide 65%, Fleisch 75%, Fisch und Fischprodukte: 10%

Wie die Daten aus Dänemark, Frankreich, Deutschland und dem Vereinigten Königreich zeigen, sind die Gesamt-Arsenkonzentrationen in Fisch und Fischprodukten in der Regel mindestens eine Größenordnung, im Vereinigten Königreich durchweg um mindestens zwei Größenordnungen, höher als in anderen Lebensmitteln. Die Daten verweisen ferner darauf, dass in dieser bedeutenden Lebensmittelgruppe die Konzentrationen zwischen verschiedenen Ländern um etwa eine Größenordnung schwanken können (die Werte von 18 µg/g in Belgien und 0,694 µg/g in Deutschland beziehen sich auf Fisch). Diese Verhältnisse bleiben auch bestehen, wenn man die – relativ unsichere – Kalkulation für anorganisches Arsen zu Grunde legt.

Neben Fisch und Fischprodukten erscheinen insbesondere Gemüse, Getreide und Backwaren, teilweise auch Käse, Fleisch und Fleischprodukte sowie Salz und Gewürze höher belastet zu sein als andere Lebensmittelgruppen (z. B. Milch, Fette und Öle sowie Eier und Eiprodukte). Ähnlich wie bei Fisch und Fischprodukten, treten aber auch hier teilweise relevante Unterschiede zwischen den einzelnen Mitgliedsstaaten auf (vgl. beispielsweise Käse, Gemüse und Fleisch in Tabelle 4.8).

4.3.2.3 Lebensmittel mit relevantem Beitrag zur Arsenaufnahme

Auf Basis der oben berichteten Arsenkonzentrationen in verschiedenen Lebensmittelgruppen und den länderspezifischen Verzehrsmengen für diese Lebensmittelgruppen schätzte EC (2004a) die Arsenaufnahme aus Lebensmitteln für die 11 Mitgliedsländer ab. Allerdings sind die Gründe für die Übernahme verschiedener Daten zur Abschätzung der täglichen Arsenaufnahme nicht immer ersichtlich. Beispielsweise werden in der Datenbasis sehr hohe Arsenkonzentrationen in Algen berichtet (im Mittel 43 µg/g in Belgien und 37 µg/g in Deutschland (getrocknete Algen)), diese werden aber nicht zur Abschätzung der Arsenaufnahme herangezogen. Möglicherweise fehlen hier Angaben zur täglichen Verzehrsmenge, ein Grund wird in EC (2004a) aber nicht explizit genannt. Ebenso wird in der Datenbasis ein hoher Mittelwert von 19,5 µg/g für Mantis Shrimps (Crustaceen) genannt, dieser wird aber nicht in die Abschätzung einbezogen, obwohl der obere Wert für Fisch und Fischprodukte für Deutschland (1,4 µg/g) u.a. auf Crustaceen basiert.

Über alle Länder und Lebensmittelgruppen gemittelt ergibt sich nach EC (2004a) eine Arsenaufnahme von 125 µg/d, die bei einem Körpergewicht von 70 kg einer Belastung von etwa 1,8 µg/kg · d entspricht. Allerdings erscheint diese Abschätzung wegen zahlreicher Faktoren nur eingeschränkt sinnvoll. Beispielsweise lagen für viele Länder nur wenige Daten vor und manche der Lebensmittelgruppen wurden nur in 1 oder 2 Ländern untersucht. Ferner variierten die Angaben für einzelne Lebensmittel stark zwischen den Ländern und dies war auch bei dem Lebensmittel, das einen großen Anteil an der Gesamtaufnahme hat, zu beobachten (Arsenaufnahme über Fisch zwischen 0,4 (Griechenland) und 308 (Italien) µg/d). Nach Ansicht der Autoren ist der Wert aus Griechenland allerdings mit Vorsicht zu verwenden, da alle Proben von nur einem Labor untersucht wurden, das zudem bei der Qualitätssicherung keine befriedigenden Resultate erzielte (EC, 2004a). Zudem war die Probenanzahl in diesem Fall vergleichsweise gering, so dass die Daten aus Griechenland im Folgenden nicht berücksichtigt werden.

Für Portugal und Irland lagen keine Angaben zur Arsenaufnahme aus Fisch vor. Da dies auch in diesen Ländern die bedeutendste Belastungsquelle darstellen dürfte, werden sie im Folgenden ebenfalls nicht weiter betrachtet. Für die anderen 8 Länder ergibt die Auswertung der EC (2004a) folgende Daten zur gesamten Arsenaufnahme

aus Lebensmitteln.

Tabelle 4.9: Arsenaufnahme ($\mu\text{g}/\text{d}$) aus Lebensmitteln in verschiedenen Ländern der EU (Daten aus EC, 2004a)

	Belgien*	Dänemark	Finnland*	Frankreich	Deutschland	Italien*	Schweden*	Vereinigtes Königreich
Arsenaufnahme ($\mu\text{g}/\text{d}$)	265	64	15	148	37	309	101	65,8

In manchen Ländern beinhaltet die Angabe „Getränke“ auch die Aufnahme aus Trinkwasser. Dieser Fehler lässt sich nicht korrigieren, da die Rohdaten in dem Bericht nicht entsprechend aufbereitet sind.

* Für diese Länder lagen ausschließlich oder nahezu ausschließlich nur Angaben zu Fisch und Fischprodukten vor.

Aus den Angaben in EC (2004a) lassen sich die Anteile der einzelnen Lebensmittelgruppen an der Gesamtaufnahme von Arsen über Lebensmittel berechnen. Entsprechende Daten sind auch in EC (2004a) berichtet. Allerdings wird dort auch für Länder, für die nur die Arsenaufnahme aus Fisch und Fischerzeugnissen abgeschätzt werden konnte (beispielsweise Belgien und Schweden) der Anteil dieser Lebensmittelgruppe an der Gesamtaufnahme angegeben (und beträgt definitionsgemäß 100%). Im Gegensatz hierzu werden in der folgenden Tabelle nur Angaben für Länder berichtet, für die die Arsenaufnahme aus mindestens 5 Lebensmittelgruppen abgeschätzt werden konnte.

Tabelle 4.10: Relative Anteile (in %) einzelner Lebensmittelgruppen an der Gesamtaufnahme von Arsen aus Lebensmitteln (berechnet aus Daten in EC, 2004a)

	Dänemark	Frankreich	Deutschland	Vereinigtes Königreich
Milch- und Milchprodukte	6,1		0,4	0,2
Fette und Öle			0,3	0,1
Obst und Gemüse	9,7	5,0	20,5	1,4
Getreide und Backwaren	13,0	0,5	25,4	3,0
Fleisch und Innereien	4,1		9,5	0,4
Fisch	51,1	91,2	30,3	93,6
Zweischalige, Cephalopoden, Crustaceen			3,0	
Eier	0,3		0,5	0,02
Süßstoff			0,2	0,5
Salz und Gewürze		1,4	0,5	
Getränke	15,2	1,9	8,9	1,5
Fertigprodukte				0,02

Diese Daten weisen darauf hin, dass es zwei unterschiedliche „Muster“ gibt: in Frankreich und dem Vereinigten Königreich geht die Arsenaufnahme aus Lebensmitteln nahezu ausschließlich auf die Aufnahme über Fisch zurück, während in Dänemark und vor allem Deutschland andere Quellen (insbesondere Getreide und Backwaren sowie Obst und Gemüse) einen nicht unerheblichen Beitrag haben. Diese Unterschiede lassen sich nicht mit unterschiedlichen Verzehrsmengen für Fisch erklären, da diese beispielsweise in Deutschland und dem Vereinigten Königreich praktisch identisch sind (16 und 14 g/d; EC, 2004a). Vielmehr gehen sie in diesem Fall auf die tatsächlich gemessenen, unterschiedlichen Arsenkonzentrationen zurück (Tabelle 4.8). Gründe für diese unterschiedlich hohen Arsenkonzentrationen werden von den Autoren nicht berichtet.

Wenn man als relevante Lebensmittelgruppen diejenigen definiert, die einen Anteil an der gesamten Arsenaufnahme aus Lebensmitteln von > 5% haben, so ergibt sich folgendes Bild:

- Dominanter Einfluss von Fisch (Frankreich und Vereinigtes Königreich): andere Lebensmittelgruppen sind nicht relevant
- Geringerer Einfluss von Fisch (Dänemark und Deutschland): Obst und Gemüse, Getreide und Backwaren sowie Getränke sind neben Fisch relevante Lebensmittelgruppen, teilweise auch Milch und Milchprodukte sowie Fleisch und Innereien.

Zusammenfassend weisen diese Daten darauf hin, dass die Arsenaufnahme aus Lebensmitteln unterschiedlichen Mustern folgen kann. Fisch kann hierbei einen dominanten Anteil an der gesamten Arsenaufnahme aus Lebensmitteln haben, doch ist dies nicht in allen Ländern nachzuweisen. Vielmehr zeigen die Daten aus Deutschland, dass andere Lebensmittel - insbesondere Obst und Gemüse sowie Getreide und Backwaren – einen fast ähnlich hohen Anteil aufweisen können. Diese Daten belegen ferner, dass relativ hohe Arsenkonzentrationen in Lebensmitteln einen unbedeutenden Anteil an der gesamten Arsenaufnahme haben können. Dies trifft für alle Lebensmittel zu, die nur wenig verzehrt werden (z.B. Salz und Gewürze).

Eine genaue Abschätzung der Anteile der einzelnen Lebensmittelgruppen an der Gesamtaufnahme an anorganischem Arsen, der relevanten toxischen Arsenspezies, wäre an dieser Stelle wünschenswert. Auf eine solche Kalkulation wurde hier jedoch verzichtet, da in EC (2004a) keine Angaben zum Anteil anorganischen Arsens in den einzelnen Lebensmittelgruppen vorliegen und aus anderen Quellen nicht für alle der hier betrachteten Lebensmittelgruppen Angaben existieren.

Eine Änderung hinsichtlich der relevanten Lebensmittelgruppen ist bei Vorliegen genauerer Angaben zum Anteil anorganischen Arsens in den einzelnen Lebensmitteln nicht auszuschließen.

4.3.2.4 Arsenaufnahme durch Lebensmittel – Vergleich zu duldbaren Aufnahmemengen und Krebsrisikoschätzung

Da für viele Länder keine umfassenden Daten vorliegen, wählte EC (2004a) folgenden Ansatz zur Berechnung der gesamten Arsenaufnahme. Die Aufnahme aus Fisch und Meeresfrüchten wurde mit < 350 µg/d veranschlagt. Ausgehend von der Annahme, dass 50% der gesamten Arsenaufnahme aus Fisch und Meeresfrüchten stammt, geben die Autoren eine gesamte Arsenaufnahme von < 1000 µg/d an. Rechnerisch ergäbe sich bei diesem Vorgehen allerdings ein Bereich < 700 µg/d und die Autoren

geben keinen Grund für eine derartig große Aufrundung an. Daher gehen wir im Folgenden von einer gesamten Arsenaufnahme aus Lebensmitteln von $< 700 \mu\text{g}/\text{d}$ aus.

Unter der Annahme eines Körpergewichts von 70 kg ergibt sich somit eine Belastung von $< 10 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$. Bei einem Anteil anorganischen Arsens am Gesamtarsen in Lebensmitteln von 25% (siehe Kapitel 4.3.2.1) ergibt sich eine Belastung von $< 2,5 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ und somit maximal eine Überschreitung des PTWI um etwa 20% (um ca. 700 % Überschreitung anderer duldbarer Aufnahmemengen).

Unter Berücksichtigung der Spanne für den Oral Slope Factor von 1 bis 23 pro $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ resultiert daraus ein Krebsrisiko von maximal ca. $2,5 \times 10^{-3}$ bis 58×10^{-3} .

Diese Berechnung basiert weitgehend auf der hohen berichteten Arsenaufnahme aus Fisch ($308 \mu\text{g}/\text{d}$), die für Italien abgeschätzt wurde. Diese ist wiederum der relativ hohen Arsenkonzentration ($9,7 \mu\text{g}/\text{g}$) und einem vergleichsweise hohen Fischverzehr in Italien (doppelt so hoch wie beispielsweise in Deutschland und dem Vereinigten Königreich) geschuldet (EC, 2004a). Die Daten für Frankreich weisen einen ähnlichen hohen Fischverzehr wie für Italien (30 bzw. 32 g/d) aus, ergeben aber eine beträchtlich niedrigere tägliche Arsenaufnahme aus Fisch aufgrund der niedrigeren berichteten Arsenkonzentration in Fisch (siehe Tabelle 4.11).

Insgesamt markiert somit die oben abgeschätzte Belastung von $< 2,5 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ anorganisches Arsen durchaus eine Obergrenze der Mittelwerte. In einem zweiten Ansatz sollen daher die Daten für die 4 Länder, für die Angaben zu 5 oder mehr Lebensmittelgruppen vorlagen (siehe Tabelle 4.11), ausgewertet werden. Die entsprechenden Daten sind in folgender Tabelle zusammengefasst. Die Verzehrdaten und Arsenkonzentration für Fisch sowie Minima und Maxima für diese Parameter in allen Datensätzen, d.h. in allen 11 Mitgliedsländern, sind zusätzlich dargestellt.

Tabelle 4.11: Arsenaufnahme aus Lebensmitteln und Ausschöpfung des PTWI sowie anderer Referenzwerte (Daten aus EC, 2004a)

	Dänemark	Frankreich	Deutschland	Vereinigtes Königreich	Spanne alle 11 Mitgliedstaaten
Fischverzehr (g/d)	23	30	16	14	13-39
Arsenkonzentration in Fisch ($\mu\text{g}/\text{g}$)	1,42	4,5	0,694	4,4	0,02-18
Arsenaufnahme aus Fisch ($\mu\text{g}/\text{d}$)	32,7	135	11,1	61,6	0,4-308
Gesamte Arsenaufnahme ($\mu\text{g}/\text{d}$)	64	148	37	65,8	
Belastung bei 70 kg KG ($\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$)	0,91	2,11	0,53	0,94	
Auf anorganisches Arsen bezogen ($\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$) ¹	0,23	0,53	0,13	0,24	
Ausschöpfung PTWI (%)	11	25	6	11	
Ausschöpfung andere Referenzwerte (%)	77	177	43	77	

¹ Unter Annahme eines Anteils anorganischen Arsens am Gesamtarsen in Lebensmitteln von 25% (WHO, 2001b; EC, 2000).

Diese Abschätzung zeigt, dass unter diesen Annahmen der PTWI durch die Arsenaufnahme aus Lebensmitteln zu etwa 6-25% ausgeschöpft wird. Auf Basis anderer Referenzwerte wird eine Überschreitung (Frankreich) bzw. eine Ausschöpfung zwischen 43 und 77% erreicht. Wie die Spannen für alle 11 Mitgliedsstaaten ausweisen, stellen die zugrunde liegenden Daten zum Fischverzehr und zur Arsenkonzentration in Fisch keine Extremwerte dar.

Ausgehend von einer täglichen Aufnahme von anorganischem Arsen zwischen 0,13 und 0,53 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ und unter Berücksichtigung der Spanne für den Oral Slope Factor von 1 bis 23 pro $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$ resultiert daraus ein Krebsrisiko zwischen $1,3 \times 10^{-4}$ bis $1,2 \times 10^{-2}$.

Diese Abschätzung basiert sowohl hinsichtlich der Verzehrsmengen als auch hinsichtlich der Arsenkonzentrationen in den Lebensmitteln auf Mittelwerten. Auch die oben auf Basis italienischer Daten durchgeführte Berechnung, die eine Überschreitung des PTWI um maximal 25% ergab, berücksichtigt noch nicht das Maximum in diesen Parametern. Die in EC (2004) berichteten Messergebnisse sind nur in Form von Mittelwerten, Medianen sowie Minima und Maxima dargestellt. Es ist somit nicht möglich, beispielsweise 90. oder 95. Perzentile der Arsenkonzentrationen (beispielsweise in Fisch) in der Berechnung zu berücksichtigen. Gleiches gilt für die Verzehrsmengen, zu denen nur „mittlere“ und „hohe“ Werte angegeben sind, ohne dass diese näher spezifiziert sind. Unter Verwendung der maximalen Arsenkonzentrationen in Fisch und einer „hohen“ Verzehrsmenge - d.h. die Menschen, die viel Fisch essen, verzehren extrem hoch belasteten Fisch - ergibt sich jedoch auch für die Daten aus Deutschland (23 μg Arsen/g Fisch; 63,4 g Fisch/d) eine Arsenaufnahme aus Fisch von 1458 $\mu\text{g}/\text{d}$ (21 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$), entsprechend 5,2 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ anorganisches Arsen und somit eine deutliche Überschreitung des PTWI.

Zusammenfassend ergibt sich somit, dass in vielen Ländern im Mittel der PTWI durch die Arsenaufnahme aus Lebensmitteln zu maximal 25% ausgeschöpft wird, was mit einer Überschreitung anderer duldbarer Aufnahmemengen einhergeht. Eine vollständige Ausschöpfung und teilweise sogar Überschreitung des PTWI könnte in bestimmten Ländern mit hohem Fischkonsum und gleichzeitig hohen mittleren Arsenkonzentrationen in Fischen bestehen. Die entsprechende Abschätzung basiert allerdings auf einer sehr hohen Arsenaufnahme aus Fisch und einem gleichzeitig angenommenen Anteil von Fisch an der gesamten Arsenaufnahme aus Lebensmitteln von nur 50%.

Eine Überschreitung des PTWI könnte aber auch für bestimmte Sub-Populationen mit hohem Fischkonsum bei gleichzeitig stark erhöhten Arsenkonzentrationen in Fischen in solchen Ländern bestehen, die im Mittel keine hohe Belastung durch Arsen in Lebensmitteln erkennen lassen.

Die in Tabelle 4.11 abgeschätzte Belastung gegenüber Gesamtarsen aus Lebensmitteln von etwa 0,5-2 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ stimmt mit der Abschätzung der EC (2000) überein, die eine Aufnahme von Gesamtarsen über diesen Pfad in ihren 3 Szenarien von 0,5 („niedrig“), 1,0 („Durchschnitt“) und 2,0 $\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ („hoch“) annahm. Die Basis für diese angenommenen Aufnahmemengen wird allerdings nicht genannt.

Diese Autoren veranschlagten allerdings auch 3 verschiedene Anteile des Anteils von anorganischem Arsen am Gesamtarsen (6%, 15% und 25%), wobei sie eine niedrige Aufnahme von Gesamtarsen mit einem niedrigen Anteil anorganischem Arsens und eine hohe Aufnahme von Gesamtarsen mit einem hohen Anteil an anorganischem Arsen kombinierten. Daher erhielten die Autoren für die Aufnahme anorga-

nischen Arsens aus Lebensmitteln einen „niedrigen“ Wert von 0,03 µg/kg · d (1,4% Ausschöpfung PTWI) und einen „hohen“ Wert von 0,5 µg/kg · d (24% Ausschöpfung PTWI). Wie oben dargelegt, dürfte der „hohe“ Wert hierbei allerdings einen hohen Wert basierend auf Mittelwerten darstellen und nicht die Obergrenze beispielsweise in Form eines bestimmten Perzentils.

Die hier durchgeführte Kalkulation zur Aufnahme an anorganischem Arsen durch Lebensmittel anhand der Gesamtarsengehalte im Fisch und einem angenommenen Anteil von 25 % anorganischem Arsen beinhaltet eine starke Vereinfachung und ist insgesamt als unsicher zu bewerten. Sie ermöglicht jedoch eine erste Einordnung der vorliegenden Expositionsdaten. Eine quantitativ verlässlichere Charakterisierung erfordert detaillierte statistische Kenngrößen der Arsenkonzentrationen in verschiedenen Lebensmitteln, eine genauere Charakterisierung der Verzehrsmengen sowie nach Lebensmitteln differenzierte Angaben zum Anteil anorganischen Arsens am Gesamtarsen. Hierbei wäre eine Verknüpfung der verschiedenen Parameter mittels probabilistischer Verfahren sinnvoll.

Arsenaufnahme aus Lebensmitteln bei Kindern

In EC (2004) werden Daten für Kinder nur aus Deutschland und Frankreich berichtet. Die entsprechenden Angaben sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst, wobei die oben bereits berichteten Daten für Erwachsene zum Vergleich ebenfalls dargestellt sind.

Tabelle 4.12: Arsenaufnahme aus Lebensmitteln bei Kindern und Erwachsenen im Vergleich

Land	Deutschland			Frankreich	
	4-6	10-12	Erwachsene	3-14	Erwachsene
Alter (Jahre)	4-6	10-12	Erwachsene	3-14	Erwachsene
Körpergewicht (kg) ¹	16,5	32	70	16,5-32	70
Arsenaufnahme (µg/d)	20	27	37	101	148
pro kg KG (µg/kg · d)	1,21	0,84	0,53	3,16-6,12	2,11
anorganisch (µg/kg · d) ²	0,30	0,21	0,13	0,79-1,53	0,53
Ausschöpfung PTWI (%)	14	10	6	38-73	25
Ausschöpfung andere (%)	100	70	43	263-510	177
Anteil Fisch (%)	25,5	25,9	30,3	91	91,2

¹ Das Körpergewicht für Kinder basiert auf den Medianen für die entsprechenden Altersgruppen in BAGS (1995).

² Basierend auf einem Anteil anorganischen Arsens am Gesamtarsen von 25% (WHO, 2001b; EC, 2000)

Wie diese Daten zeigen, nehmen Kinder geringere absolute Mengen Arsen zu sich als Erwachsene. Wenn die Aufnahme allerdings auf das Körpergewicht bezogen wird, liegen die Werte für Deutschland über der Arsenaufnahme bei Erwachsenen und scheinen mit zunehmendem Alter sich dem Wert der Erwachsenen anzunähern. Eine entsprechende Analyse der französischen Daten ist allerdings dadurch erschwert, dass die große Altersspanne sehr unterschiedliche Körpergewichte umfasst. Werden hier als Spanne die Körpergewichte für 4-6- und 10-14-Jährige nach BAGS (1995) veranschlagt, so ergibt sich ebenfalls eine höhere Arsenaufnahme bei Kindern.

Entsprechend liegt die Ausschöpfung des PTWI insbesondere bei jüngeren Kindern höher als bei Erwachsenen und erreicht im Maximum 73%. Das Maximum ist allerdings als unsicher zu werten, da unklar ist, in welchem Umfang sehr junge Kinder in

der Stichprobe vorkamen. Legt man andere duldbare Aufnahmemengen zu Grunde, werden diese bei Kindern (fast) ausgeschöpft bzw. überschritten.

Auf die Unsicherheit des angenommenen Anteils anorganischen Arsens von 25% wurde bereits hingewiesen (siehe Abschnitt 4.3.2.1). Der oben abgeschätzte Wert für die Arsenaufnahme bei kleinen Kindern (20 µg/d) entspräche unter dieser Annahme einer Aufnahme anorganischen Arsens von 5 µg/d. Dieser Wert stimmt gut mit einer amerikanischen Abschätzung für 1-6-jährige Kinder überein, die auf realen Konzentrationen anorganischen Arsens in Lebensmitteln basierte. Die abgeschätzte Aufnahme anorganischen Arsens betrug 3,2 µg/d (Mittel; 10. und 90. Perzentil: 1,6 und 6,2 µg/d) (Yost et al., 2004).

Die in Tabelle 4.12 dargestellten Werte sind allerdings etwas höher als die Mittelwerte einer neueren Duplikatstudie, in der bei 14 Kindern aus Amrum (1,5-5,1 Jahre; AM 3,9 Jahre) eine Arsenaufnahme aus Lebensmitteln von $0,42 \pm 0,69 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ (AM \pm SD; GM = $0,22 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$, 95%-Vertrauensintervall = $0,18-0,27 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$) ermittelt wurde (Wilhelm et al., 2003). Allerdings lag das Maximum mit $5 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ deutlich über den oben berichteten Werten für Kinder und das 90. Perzentil mit $0,99 \mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$ etwa im Bereich derselben. Unter Berücksichtigung eines Anteils an anorganischem Arsen von 25%, weisen diese Daten im 90. Perzentil somit auf eine Ausschöpfung des PTWI von etwa 12% hin (ca. 80 % Ausschöpfung anderer duldbarer Aufnahmemengen).

Während die französischen Daten bei Erwachsenen und Kindern auf einen ähnlich hohen Anteil von Fisch an der Gesamtarsenaufnahme hinweisen, lassen die Daten aus Deutschland auf eine noch geringere Bedeutung bei Kindern im Vergleich zu Erwachsenen schließen. Wie bei Erwachsenen in Deutschland (siehe Tabelle 4.10) haben auch bei Kindern Getreide und Backwaren (33%) sowie Obst und Gemüse (21-22%) einen bedeutenden Anteil an der Gesamtarsenaufnahme aus Lebensmitteln.

4.3.3 Zusammenfassung und Diskussion

Die Abschätzungen zur Aufnahme von Arsen in den vorangegangenen Kapiteln ergaben folgende Werte, dargestellt als prozentuale Ausschöpfung des PTWI und anderer duldbarer Aufnahmemengen und in Form der entsprechenden Krebsrisiken bei Erwachsenen.

Tabelle 4.13: Prozentuale Ausschöpfung des PTWI und korrespondierendes Krebsrisiko für anorganisches Arsen bei Erwachsenen differenziert nach Aufnahmepfaden

	Basis	$\mu\text{g}/\text{kg} \cdot \text{d}$	Ausschöpfung PTWI (%)	Andere (%)	Zusätzliches Krebsrisiko bei Dosis**
Inhalation					
Außenluft	Mittel	0,0003	b	b	
	90. P.	0,0004	b	b	
	Bewertungsschwelle	0,0009	b	b	
Rauchen		0,006	b	b	
Orale Aufnahme					
Trinkwasser	Mittel	0,011	0,6	4	$0,1-2,5 \times 10^{-4}$
	90. P.	0,043	2,0	14	$0,4-9,9 \times 10^{-4}$
	Grenzwert	0,29	15	97	$2,9-67 \times 10^{-4}$
Lebensmittel ^a	Mittel	0,13-0,53	6-25	43-177	$1,3-120 \times 10^{-4}$
	Obergrenze Mittelwerte	< 2,5	< 120	< 800	$< 25-580 \times 10^{-4}$
Summe					
	„Beste Schätzung“	0,17-0,57	10-30	60-190	$1,7-130 \times 10^{-4}$

** Die Spanne beschreibt das Minimum und das Maximum, die aus der Spanne der Krebsrisikoschätzung (Oral Slope Factor: 1-23 pro $\text{mg}/\text{kg} \cdot \text{d}$) resultiert (siehe Kapitel 4.2.3.2).

a: Diese Abschätzung basiert auf einem Anteil anorganischen Arsens in Lebensmitteln von 25%.

b: Angabe nicht möglich, da PTWI bzw. andere duldbare Aufnahmemengen sich nur auf den oralen Pfad beziehen

Die in der Summe als „beste Schätzung“ bezeichnete Spanne basiert auf dem 90. Perzentil für die Aufnahme aus Trinkwasser und dem „Mittel“ für die Aufnahme aus Lebensmitteln für die 4 Länder, für die am meisten Daten vorlagen. In einigen Ländern und/oder für bestimmte Subpopulation kann allerdings eine Überschreitung des PTWI bestehen, die vermutlich auf eine hohe Arsenaufnahme aus Fisch zurückgeht.

Allerdings sind die Abschätzungen für die Aufnahme aus Lebensmitteln mit erheblichen Unsicherheiten behaftet. Einer der wesentlichen Gründe liegt in den unzureichenden Angaben zum Anteil anorganischen Arsens in verschiedenen Lebensmitteln. In diesem Zusammenhang wäre eine nach Lebensmitteln differenzierte Spezifizierung des Anteils anorganischen Arsens wünschenswert und würde es ermöglichen, die Bedeutung verschiedener Lebensmittelgruppen für die Aufnahme anorganischen Arsens verlässlicher abzuschätzen. Die beiden oben beschriebenen Muster der Arsenaufnahme (fast ausschließliche Aufnahme von Arsen über Fisch *versus* relevante Aufnahme auch über andere Lebensmittel wie Obst und Gemüse sowie Getreide und Backwaren) würde hierdurch eventuell noch deutlich verändert werden.

Die oben angegebene „beste Schätzung“ einer Ausschöpfung von 10-30% dürfte weitgehend auch für Kinder zutreffen. Hier ergibt sich eine Ausschöpfung des PTWI über das Trinkwasser von 7,1% im 90. Perzentil, eine Ausschöpfung des PTWI über die Aufnahme aus Boden/Hausstaub von 10,5% bei „hoher“ Belastung und eine Aufnahme aus Lebensmitteln von etwa 10-14% (Summe etwa 27-31%). Auch hier kann es allerdings bei bestimmten Subpopulationen (beispielsweise kleine Kinder mit ho-

her Aufnahme über Boden/Hausstaub bei gleichzeitig hohem Fischverzehr) zu einer höheren Belastung kommen. Eine Überarbeitung der Daten für Kinder unter Berücksichtigung der jüngst in Deutschland erhobenen Verzehrsmengen für Kinder (Banaszak et al., 2005) und der zu ermittelnden Belastung der Lebensmittel mit verschiedenen Arsenspezies ist wünschenswert.

Insgesamt weisen diese Daten auf eine Ausschöpfung des PTWI über alle Pfade von etwa 10-30% hin. Unter Verwendung der vorliegenden Referenzwerte für die orale Arsenaufnahme anderer Organisationen würde allerdings eine sehr viel höhere Ausschöpfung resultieren.

Bei den Berechnungen des Krebsrisikos wurde immer mit der Spanne für den Oral Slope Factor gerechnet, wie sie sich über alle in Kapitel 4.2.3 beschriebenen Berechnungen für das Krebsrisiko unter Berücksichtigung der Tumoren innerer Organe ergibt (1-23 pro mg/kg · d). Die Minimal- und Maximalwerte für das Krebsrisiko unter Berücksichtigung der Aufnahme anorganischen Arsens über die Nahrung und anderer Pfade spiegeln diese Spanne (eine Größenordnung) wider.

5 Schlussfolgerungen und Empfehlungen

5.1 Schlussfolgerungen

Die nachfolgenden Punkte fassen wesentliche Beobachtungen aus der Bearbeitung der vorangegangenen Kapitel zusammen:

1. Weder in der Europäischen Union noch im Rahmen des Codex Alimentarius existiert eine schriftliche Methodik zur Ableitung von Höchstgehalten von kanzerogenen Lebensmittelkontaminanten. Das Vorgehen bei der Ableitung bestehender Werte ist kaum dokumentiert und deshalb wenig transparent. Grundsätzlich bestehen die Ansätze Höchstgehalte abzuleiten a) unter der Annahme, dass kein Schwellenwert existiert (Risikoabschätzung mittels quantitativer Krebsrisikoberechnung oder ALARA), b) unter der Annahme, dass ein Schwellenwert existiert (duldbare Aufnahmemengen, TDI). Eine jüngst verfasste Draft Option des Wissenschaftlichen Ausschusses der EFSA (2005) schlägt eine Leitlinie zur Berücksichtigung der krebserzeugenden Potenz auf Basis eines MOE-Ansatzes vor.
2. Bei der Festlegung von Höchstgehalte für Stoffe ohne Schwellenwert wird in der Europäischen Union offensichtlich das ALARA-Prinzip angewendet (z.B. Aflatoxine, PAK). Im Rahmen des Codex Alimentarius wurde für solche Stoffe manchmal das ALARA-Prinzip angewendet (z.B. Vinylchlorid aus Verpackungsmaterial), während für andere vermutlich eine quantitative Krebsrisikoberechnung mit berücksichtigt wurde (Aflatoxin M1 in Milch).
3. Die Ableitung der Höchstgehalte im Rahmen der SHmV erfolgte offensichtlich nach dem ALARA-Prinzip.
4. Die Ableitung von Höchstgehalten für Radionuklide scheint sowohl bei der Europäischen Union als auch beim Codex Alimentarius risikobasiert zu erfolgen.
5. Auch bei der Ableitung von Trinkwasser-Richtwerten für Kanzerogene ohne Schwellenwert werden risikobasierte Ansätze verfolgt, allerdings ohne detaillierte methodische Begründung im Falle der EU-Trinkwasserrichtlinie. Von der WHO wird dabei ein Risiko von 1×10^{-5} als tolerabel angesehen. Bei der EU und der Umsetzung in nationales Recht im Rahmen der Trinkwasserverordnung wurde offensichtlich ein Risiko in Höhe von 1×10^{-6} toleriert, ohne dass eine politische Diskussion über die Höhe des tolerablen Risikos erfolgte.
6. Risikobasierte Abschätzungen können erhebliche Unsicherheiten beinhalten, die
 - von ungenügenden Dosis-Wirkungsdaten herrühren (mit Konsequenzen für die Modellwahl und die Extrapolation zu niedrigen Dosen);
 - auf ungenügendem Verständnis der mechanistischen Vorgänge basieren (mit Konsequenzen für die Modellwahl und die Extrapolation zu niedrigen Dosen);
 - bei der Übertragung von tierexperimentellen Daten auf den Menschen auftreten (bezüglich qualitativer und quantitativer Relevanz).

Die Beurteilung der Qualität von Aussagen zur Potenz von Kanzerogenen ist deshalb eine Voraussetzung für deren Verwendung.

7. Aktuelle Vorschläge zur Berücksichtigung der krebserzeugenden Potenz von EFSA, US-EPA und WHO sehen übereinstimmend eine Dosis-Wirkungsmodellierung im Bereich der experimentellen Beobachtungen vor. Ausgehend von einem „Point of Departure“ oder „Point of Comparison“ werden für gentoxische Kanzerogene lineare Abschätzungen oder MOE-Betrachtungen vorgeschlagen.
8. Unsicherheiten bei duldbaren Aufnahmemengen können unter anderem daraus resultieren, dass
 - keine qualitativ geeigneten Studien vorliegen, um einen „no effect level“ mit Sicherheit abzuleiten;
 - Interspezies- und Intraspeziesunterschiede bei der Wahl der Extrapolationsfaktoren ungenügend berücksichtigt wurden, weil z.B. keine geeigneten pharmakokinetischen Modelle vorlagen oder Daten zu möglicherweise sensitiven Gruppen fehlen.
9. Das Beispiel Arsen hat gezeigt, dass die Entscheidung über den Wirkmechanismus und damit verbunden die Annahme über das Vorliegen bzw. Fehlen eines Schwellenwerts erhebliche Konsequenzen hat. Expositionskonzentrationen, bei denen die duldbare Aufnahmemenge nicht überschritten wird, liegen deutlich höher als Expositionskonzentrationen, die z.B. mit einem tolerablen Risiko von 1×10^{-5} bzw. 1×10^{-6} verbunden sind.
10. Die Berücksichtigung von Empfindlichkeitsunterschieden innerhalb der menschlichen Bevölkerung bei der Risikocharakterisierung gentoxischer Kanzerogene steht noch in den Anfängen. Das besondere Interesse liegt bei den Unterschieden, wie sie zwischen Erwachsenen und Kindern aber auch Gruppen mit unterschiedlich ausgeprägten Aktivitäten bei Enzymen des Stoffwechsels und DNA-Reparaturenzymen auftreten können. Von der US-amerikanischen EPA und im Regelungsbereich der Bundesbodenschutzverordnung wurden Defaultvorgehen zur Berücksichtigung von Kindern als empfindliche Gruppen vorgeschlagen. Die EPA empfiehlt einen Faktor 10 bei Exposition in den ersten beiden Lebensjahren und einen Faktor 3 bei Exposition im Alter zwischen 2 und 15 Jahren. In der BBodSchV wird ein Faktor 10 zur Berücksichtigung der höheren Empfindlichkeit von Kindern vorgeschlagen.
11. Insbesondere bei den ubiquitär vorkommenden Umweltkontaminanten erfolgt eine Schadstoffaufnahme nicht nur über Lebensmittel, sondern auch über andere Quellen, wie z.B. das Trinkwasser, die Luft oder die orale Bodenaufnahme. Unabhängig davon, ob die Ableitung von Höchstgehalten auf Basis einer Krebsrisikoschätzung, der Abschätzung eines Margin of Exposure (MOE) oder einer duldbaren Aufnahmemenge erfolgt, ist deshalb zu entscheiden, wie sich diese auf die einzelnen Quellen verteilen sollen. Die Festlegung der Höchstgehalte kann dabei so erfolgen, dass z.B. im Falle der Verwendung eines TDI
 - die tägliche Dosis alleine durch die Aufnahme über die Lebensmittel ausgeschöpft wird;
 - der Schadstoffgehalt in den Lebensmitteln nur den nicht durch die vorhandene Hintergrundbelastung ausgeschöpften Teil der täglichen Dosis ausmacht.

12. Wie das Beispiel Arsen gezeigt hat, kann die bestehende Hintergrundbelastung die maximal zulässige/gewünschte Gesamtbelastung jedoch zum Teil bereits erheblich ausschöpfen.
13. Das Beispiel Arsen verdeutlicht weiterhin, welche quantitative Bedeutung Detailspekten der Gefährdungscharakterisierung zukommt: Unsicherheiten in der Expositionscharakterisierung des betrachteten Kollektivs mit erhöhten Tumorzahlen, deren Hintergrundexposition, Unterschiede zwischen den Populationen in denen die Beobachtungen erhoben wurden (Taiwan) und für die das Risiko kalkuliert werden soll (USA) können sich erheblich auf quantitative Aussagen der Gefährdungscharakterisierung auswirken.
14. Für die Ableitung von Höchstgehalten ist das Vorliegen valider Daten zur Belastung von Lebensmitteln dringend notwendig. Für Arsen wurden zwar in der Vergangenheit eine Vielzahl von Daten erhoben. Jedoch nicht aus allen Ländern liegen Daten zu unterschiedlichen Lebensmittelgruppen vor. Weiterhin wurde keine Differenzierung zwischen organischem und anorganischem Arsen durchgeführt. Eine Festlegung von Höchstgehalten auf dieser Datenbasis wäre mit großen Unsicherheiten verbunden.

5.2 Empfehlungen

Wie bereits derzeit bei der Europäischen Union praktiziert, sollte bei der Ableitung von Höchstgehalten für Kanzerogene mit und ohne Schwellenwert unterschiedlich verfahren werden. Bei Kanzerogenen mit Schwellenwert kann genau wie für nicht-krebserzeugende Stoffe eine duldbare Aufnahmemenge abgeleitet werden, die als Basis für die Höchstgehaltsfestlegung dienen kann und somit einen Wirkungsbezug für die Werte herstellt. Für Kanzerogene mit Schwellenwert gelten somit die von Schneider et al. (2004) getroffenen Empfehlungen.

Bei krebserzeugenden Stoffen ohne Schwellenwert wurden die Höchstgehalte bislang meist nach dem ALARA-Prinzip festgelegt. Die ausschließliche Anwendung des ALARA-Prinzips beinhaltet jedoch den Nachteil, dass keine Aussagen über das zu erwartende Risiko bei einer bestehenden Belastung getroffen werden können. Trotz der gegebenen Unsicherheit ist die Information über das Ausmaß der zu erwartenden gesundheitlichen Wirkungen eine wesentliche Voraussetzung für fundiertes Handeln. Der Wirkungsbezug sollte deshalb auch bei der Ableitung von Höchstgehalten für krebserzeugende Umweltkontaminanten ohne Wirkungsschwelle hergestellt werden. Insbesondere auch für die relative Einordnung von Problemstoffen im Rahmen der Prioritätensetzung ist eine Einschätzung zur krebserzeugenden Potenz im Vergleich zur Expositionshöhe wesentlich.

In Ermangelung einer einheitlichen Methodik zur Ableitung von Höchstgehalten für krebserzeugende Umweltkontaminanten ohne Wirkungsschwelle scheint die Etablierung einer solchen dringend notwendig. Nachfolgend werden wichtige Aspekte diskutiert, für die Festlegungen getroffen werden müssen, sofern eine Standardsetzung abweichend vom ALARA-Prinzip erfolgen soll. Die hierzu notwendigen Entscheidungen sind zum Teil im Rahmen der Risikoabschätzung und zum Teil durch das Risikomanagement zu treffen, wobei ein intensiver Informationsaustausch zwischen beiden stattfinden sollte. Eine Übersicht bietet Abbildung 5.1.

- Aufgabe der **Risikoabschätzung** ist es, abzuwägen, welche der möglichen Optionen
 - Verwendung einer quantitativen Krebsrisikoschätzung oder
 - Ausweisung einer Margin of Exposure

als besser geeignet für einen quantitativen Wirkungsbezug erachtet wird.

Hier kommt der Risikokommunikation eine wichtige Rolle zu. Ein als tolerabel angesehenes Risiko in definierter Höhe ist dabei möglicherweise schwieriger zu vermitteln als die Beschreibung einer eher abstrakteren Margin of Exposure. Die WHO hat bei der Ableitung von Trinkwasserrichtwerten den Weg gewählt, die Exposition mit einem definierten Risiko in Verbindung zu bringen (WHO, 1993, 1996). Der Wissenschaftliche Ausschuss der EFSA favorisiert in einem aktuellen Entwurf einer Stellungnahme zur Risikoabschätzung für genotoxische Kanzerogene die Ausweisung einer Margin of Exposure (EFSA, 2005). Auch die JECFA weist in ihren jüngst veröffentlichten Bewertungen für genotoxische Kanzerogene eine MOE aus.

- Zu den Aufgaben der Risikoabschätzung gehört es weiterhin zu entscheiden, wie vorgegangen werden soll, wenn erhebliche Unsicherheiten bezüglich der kanzerogenen Potenz vorliegen (d.h. Krebsrisikoschätzung oder Ableitung der BMDL sind qualitativ ungeeignet). Sollen in einem solchen Fall Risikoschätzungen mit formalisierten Methoden wie dem T25-Verfahren herangezogen werden?

Dieses Verfahren wurde ursprünglich entwickelt, um Potenzbetrachtungen bei der Festlegung von Grenzwerten für Zubereitungen von kanzerogenen Stoffen mit zu berücksichtigen (EC, 2002a). Bei diesem vereinfachten Verfahren wird der genaue Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung nicht mit in Betracht gezogen. Der wissenschaftliche Ausschuss der EFSA hält das T25-Verfahren jedoch für eine geeignete Alternative, falls die Daten zur Dosis-Wirkungsbeziehung die Ableitung einer BMDL nicht erlauben.

- Im Rahmen der Risikoabschätzung sollte weiterhin methodisch festgelegt werden, welches Verfahren bei Stoffen angewendet wird, bei denen eine Entscheidung hinsichtlich des Vorliegens eines Schwellenwerts nicht möglich ist.

Es kann ein Defaultverfahren festgelegt werden, z.B. dass solche Stoffe zu behandeln sind wie Stoffe, für die kein Schwellenwert existiert. Eine derartige Vorgehensweise hat z.B. die US-EPA im Rahmen ihrer Richtlinien zur Krebsrisikobewertung festgelegt (EPA, 2005a). Alternativ kann aber auch eine Bewertung solcher Stoffe ausgesetzt werden.

- Auch die Entscheidung über den Umgang mit sensitiven Gruppen wie z.B. Kindern sollte im Rahmen der Risikoabschätzung getroffen werden.

Sofern diese nicht bei der quantitativen Krebsrisikoschätzung bzw. der Kalkulation der BMDL ausreichend berücksichtigt wurden, kann entschieden werden, dies durch Verwendung eines Defaultfaktors zu tun (z.B. Vorschlag der EPA zur Berücksichtigung von Kindern bei der Krebsrisikoschätzung).

All die zuvor genannten Entscheidungen sind in enger Absprache mit dem Risikomanagement zu treffen, wobei die fachliche Kompetenz auf Seiten der Risikoabschätzer liegt.

Folgende Entscheidungen im Rahmen der Etablierung einer Methodik sind durch das **Risikomanagement** zu treffen:

► Aufgabe des Risikomanagements ist es, die öffentlich politische Diskussion um ein als tolerabel zu erachtendes Krebsrisiko bzw. eine tolerable MOE anzuregen und zu begleiten, sowie die letztendliche Entscheidung zu treffen.

Diese Diskussion kann von wissenschaftlicher Seite höchstens durch Plausibilitätsbetrachtungen unterstützt werden. Die WHO hat im Zusammenhang mit den Trinkwasserrichtwerten ein Risiko von 1:100 000 als tolerabel erachtet, die EU offensichtlich ein Risiko von 1:1000 000. Der wissenschaftliche Ausschuss der EFSA gibt an, dass ausgehend von einer BMDL eine MOE von 10 000 darauf hinweist, dass von einer solchen Substanz nur ein geringes Gesundheitsrisiko ausgeht.

► Weiterhin ist es Aufgabe des Risikomanagements, darüber zu entscheiden, wie mit dem Schadstoffeintrag über andere Pfade verfahren werden soll.

Unabhängig davon, ob bei der Festlegung von Höchstgehalten eine quantitative Krebsrisikoschätzung oder eine MOE berechnet wird, ist zu entscheiden, wie mit der Schadstoffexposition über andere Pfade als der Nahrung verfahren wird. Wird die Exposition über andere Pfade mit herangezogen oder wird z.B. das Krebsrisiko nur unter Berücksichtigung der Schadstoffaufnahme über die Lebensmittel berechnet? Die Trinkwasserrichtwerte der WHO wurden so festgelegt, dass das tolerable Risiko ganz durch die maximale Schadstoffbelastung des Trinkwassers ausgeschöpft wird. Auch der wissenschaftliche Ausschuss der EFSA geht bei seinem Vorschlag zur Kalkulation der MOE nur von der Exposition über die Nahrung aus. Bei einem solchen Vorgehen muss man sich vergegenwärtigen, dass das mit der Gesamtaufnahme eines Stoffes verbundene Risiko höher ist als das für den betrachteten Pfad festgelegte.

► Das Vorgehen, wenn alleine die Belastung über die Lebensmittel oder über Lebensmittel und andere Pfade bereits zu einer Überschreitung des als tolerabel erachteten Risikos führt oder dazu führt, dass die MOE sehr klein wird, muss ebenfalls vom Risikomanagement festgelegt werden.

Hier kann z.B. entschieden werden, dass die Exposition soweit als möglich reduziert wird und zukünftige Bemühungen dahingehend ausgerichtet werden, langfristig so genannte Zielwerte zu erreichen, wie dies z.B. von der EU für polychlorierte Dibenzodioxine vorgeschlagen wurde (EC, 2002b; siehe auch Schneider et al., 2004).

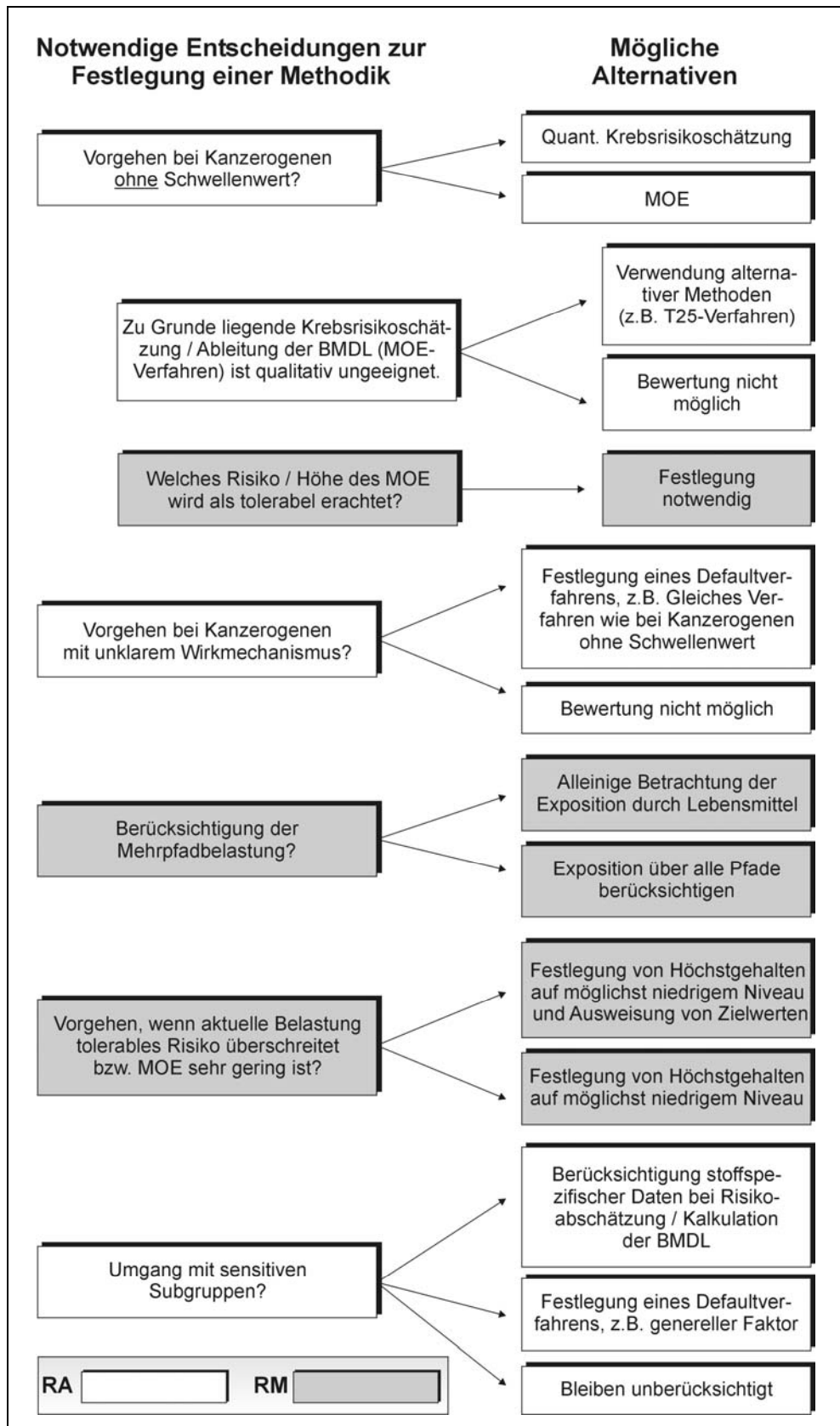


Abbildung 5.1: Schematische Darstellung der notwendigen Entscheidungen im Rahmen des Risk Assessment (RA) und des Risikomanagements (RM) zur Festlegung einer einheitlichen Methodik zur Ableitung für Höchstgehalte für krebserzeugende Umweltkontaminanten in Lebensmitteln und den möglichen Alternativen

Neben den grundsätzlichen methodischen Entscheidungen kommt der Risikoabschätzung bei der Einzelstoffbewertung eine bedeutende Rolle zu. Im Rahmen der Risikoabschätzung für Kanzerogene werden wichtige Informationen geliefert, unter anderem:

- Über den Wirkmechanismus der krebserzeugenden Substanz, ob diese einen Schwellenwert aufweist oder nicht.
- Ob die vorliegenden Krebsrisikoschätzungen oder Modellierungen der Dosis-Wirkungsabschätzung zur Ableitung der BMDL qualitativ geeignet sind. Gegebenenfalls kann eine eigene Berechnung/Modellierung erfolgen.
- Ob der TDI qualitativ geeignet ist, gegebenenfalls kann ein solcher Wert abgeleitet werden.
- Ob einzelne Gruppen besonders sensitiv gegenüber dieser Substanz reagieren und ob diese durch die vorliegende Risikoschätzung oder den TDI hinreichend mit berücksichtigt wurden.
- Ob die vorliegenden Expositionsdaten für eine Bewertung ausreichend sind und wie das Risiko bei der vorliegenden Exposition zu beurteilen ist.

Auf dieser Basis können dann die Risikomanagemententscheidungen aufbauen.

5.3 Das Beispiel Arsen

Wirkmechanismus

Die Frage nach dem Wirkmechanismus und einer geeigneten Methode zur Gefährdungscharakterisierung wird kontrovers diskutiert. NRC (1999, 2001) und EPA (2001) sehen eine lineare Risikoextrapolation in den Niedrigdosisbereich nicht im Widerspruch mit den Befunden zum Wirkmechanismus. Zwar liegen ihrer Meinung nach verschiedene Hinweise für einen nicht linearen Verlauf der Dosis-Wirkungsbeziehung im Niedrigdosisbereich vor, dieser kann jedoch nicht mit hinreichender Sicherheit beschrieben werden, weshalb sie als Defaultannahme von einem linearen Verlauf im Niedrigdosisbereich ausgehen. Auch von Bolt et al. (2004) wird diese Vorgehensweise bei Arsen favorisiert. Ein aktuelles EU-Projekt hat sich mit mechanistischen Fragen zur Krebsentstehung durch anorganisches Arsen befasst (Nilsson et al., 2004). Die Ergebnisse bestätigen, dass Arsen wahrscheinlich nicht durch direkte Wechselwirkung mit der DNA sondern durch Interaktion mit Proteinen der DNA-Replikation und DNA-Reparatur zur Krebsentstehung führt. Daraus folgern die Autoren, dass für den Menschen ein Schwellenwert für anorganisches Arsen abgeleitet werden kann. Angaben, wo dieser Schwellenwert liegt, werden jedoch nicht gemacht. Auch von verschiedenen anderen Autoren wird Arsen als Substanz mit Wirkungsschwelle betrachtet, ohne dass konkrete Angaben zu dessen Höhe vorliegen (Schoen et al., 2004). Die Höchstgehalte für Arsen im Rahmen des Codex Alimentarius wurden offensichtlich auch unter Annahme einer Wirkungsschwelle abgeleitet.

Linearisierte Krebsrisikoschätzungen

Für anorganisches Arsen liegen eine Reihe quantitativer Krebsrisikoschätzungen vor, deren Angaben über eine Größenordnung streuen (Kapitel 4.2.3: Spanne Oral Slope Factor: ca. 1 – 23 pro mg/kg · d; Spanne Unit Risk: $1,8 \times 10^{-5}$ – $3,6 \times 10^{-4}$ pro µg/l). Vor deren Verwendung für weitere regulatorische Schritte, sollte deren Qualität, z.B. anhand der von Kalberlah et al. (1995) aufgestellten Kriterien, geprüft werden. Entscheidend für die Bewertung dieser Risikoberechnungen wird sein, ob eine lineare

Extrapolation in den Niedrigdosisbereich für Arsen für adäquat erachtet wird. Weiterhin sind die Annahmen zur Expositionssituation, Hintergrundbelastung etc. kritisch zu hinterfragen. Als Ergebnis einer solchen Qualitätsbewertung lässt sich der Bereich der errechneten tatsächlichen Risiken möglicherweise etwas stärker eingrenzen.

Duldbare Aufnahmemenge

Für anorganisches Arsen liegt ein PTWI-Wert (15 µg/kg; entsprechend 2000 ng/kg · d) der JECFA aus dem Jahr 1988 sowie duldbare Aufnahmemengen verschiedener Autoren und Organisationen jüngerer Datums in Höhe von 300 ng/kg · d vor (Kapitel 4.2.2). Wenn die Risikoabschätzung für Arsen ergibt, dass das Vorliegen einer Wirkungsschwelle plausibel angenommen werden kann, sollte in einem weiteren Schritt - unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage - kritisch geprüft werden, welche dieser duldbaren Aufnahmemengen für die weitere Ableitung von Höchstgehalten als wissenschaftliche Grundlage dienen kann. Dabei sollte auch geprüft werden, ob sensitive Subgruppen wie z.B. Kinder hinreichend berücksichtigt sind.

Konsequenzen für die Festlegung von Höchstgehalten

Nachfolgend soll am Beispiel Arsen verdeutlicht werden, welche Konsequenzen sich für die Festlegung von Höchstgehalten für Arsen in Lebensmitteln ergeben, in Abhängigkeit davon, ob als Basis eine Krebsrisikoberechnung oder eine duldbare Aufnahmemenge verwendet wird. Dabei wurde beispielhaft von einem TDI von 300 ng/kg · d bzw. einem tolerierten Krebsrisiko von 1×10^{-5} ausgegangen, die durch die Arsenaufnahme über Lebensmittel nicht überschritten werden soll.

Wie in der nachfolgenden Tabelle dargestellt, könnten höhere Werte für Höchstgehalte zugelassen werden, wenn eine duldbare Aufnahmemenge von 300 ng/kg · d eingehalten werden sollen, als wenn z.B. ein Krebsrisiko von 1×10^{-5} nicht überschritten werden soll. Dies verdeutlicht die zentrale Bedeutung der Frage nach dem Wirkmechanismus von Arsen, wenn es um die Bedeutung der Gesundheitsschädigung durch die bestehende Belastung geht.

Tabelle 5.1: Konsequenzen für die Festlegung von Höchstgehalten für Arsen, falls eine duldbare Aufnahmemenge oder ein definiertes Krebsrisiko eingehalten werden soll

	Auslastung der duldbaren Aufnahmemenge (300 ng/kg · d)	Notwendige Reduktion zur Einhaltung der duldbaren Aufnahmemenge	Krebsrisiko bei bestehender Belastung	Notwendige Reduktion zur Einhaltung eines Krebsrisikos von 1×10^{-5}
Arsenaufnahme von im Mittel 40 – 150 µg/d (0,13 bis 0,53 µg anorg. As/kg · d) ^a	43-177 %	Faktor ≤ 2	$1,3-120 \times 10^{-4}$	Faktor 10-1200
Arsenaufnahme von 700 µg/d (2,5 µg anorg. As/kg · d) ^b	Ca. 800 %	Faktor 8	Ca. $25-580 \times 10^{-4}$	Faktor 250-5800

a: Abschätzung anhand vorliegender Messdaten verschiedener Länder im Rahmen dieses Berichts

b: Abschätzung auf Basis der Daten zur Arsenbelastung in Fisch in Italien (höchste Belastung der vorliegenden Messdaten); modifiziert nach EC, 2004a

Wenn man anstrebt, die Höchstgehalte so festzusetzen, dass die duldbare Aufnahmemenge nicht nur durch die Arsenaufnahme über Lebensmittel sondern auch durch andere Pfade (Trinkwasser, Luft etc.) eingehalten wird, wäre die zusätzliche Auslastung der duldbaren Aufnahmemenge durch diese Pfade mit zu berücksichtigen, was dann notwendigerweise zu einer weiteren Reduktion der Höchstgehalte in Lebensmitteln über die oben genannten hinaus führen müsste.

Berücksichtigung der Mehrfadexposition

Auf Grund der ubiquitären Verbreitung von Arsen wird dieses außer über die Nahrung auch über das Trinkwasser, die Luft, den Boden und Hausstaub aufgenommen (vgl. Kapitel 4.3.1).

Im Falle einer Bewertung unter Berücksichtigung einer Krebsrisikoschätzung, bei der der Beitrag anderer Pfade zum Gesamtrisiko mit berücksichtigt werden soll, wäre das Risiko für die jeweils anderen Pfade getrennt zu berechnen und zum Gesamtrisiko hinzuzuaddieren.

	Krebsrisiko durch As-Aufnahme über die Nahrung
+	Krebsrisiko durch As-Aufnahme über das Trinkwasser
+	Krebsrisiko durch As-Aufnahme über Boden/Hausstaub
+	Krebsrisiko durch As-Aufnahme durch die Luft*
=	Gesamt-Krebsrisiko durch As-Exposition

*Qualitativ geeignete Unit Risk-Berechnungen für den inhalativen Pfad liegen vor, wurden im Rahmen dieses Projekts jedoch nicht berichtet (siehe hierzu Schneider et al., 2002b).

Soll jedoch nur das Risiko durch die orale Aufnahme betrachtet werden, weil z.B. inhalative Aufnahme vor allem zu Tumoren der Lunge und nicht der inneren Organe

führt, wäre dieser Pfad bei der obigen Kalkulation nicht zu berücksichtigen.

Vorschläge zur Berücksichtigung der Mehrpfadexposition im Falle nicht-linearer Dosis-Wirkungsbeziehungen und Verwendung duldbarer Aufnahmemengen wurden bei Schneider et al. (2004) gemacht.

Berücksichtigung sensitiver Gruppen im Falle krebserzeugender Kontaminanten

Sollte die Risikoabschätzung für Arsen zu dem Schluss kommen, dass es sich bei Arsen um ein genotoxisches Kanzerogen handelt oder als Defaultannahme Arsen wie ein genotoxisches Kanzerogen zu behandeln ist, könnten Kinder als sensitive Gruppe dadurch berücksichtigt werden, dass ein zusätzlicher Faktor in Verbindung mit einer geeigneten Krebsrisikoabschätzung angewendet wird (vgl. Kapitel 2.4).

Wenn für Arsen die Existenz eines Schwellenwerts postuliert und eine duldbare Aufnahmemenge abgeleitet wird, sollte sichergestellt werden, dass dadurch auch empfindliche Gruppen hinreichend geschützt sind. Bislang liegen keine Befunde vor, die auf eine erhöhte Empfindlichkeit von Kindern (im Vergleich zu Erwachsenen) gegenüber nicht-kanzerogenen Wirkungen von Arsen hinweisen. Unterschiede im Metabolismus verschiedener Individuen können zu unterschiedlichen Empfindlichkeiten führen (siehe Kapitel 4.2.4). Es wäre zu prüfen, inwieweit stoffspezifische Daten oder Defaultfaktoren zur Berücksichtigung interindividueller Unterschiede herangezogen werden können.

Neben einer Berücksichtigung sensitiver Gruppen bei der Risikoabschätzung sind auch Gruppen mit überdurchschnittlich hohem Verzehr arsenhaltiger Lebensmittel bei der Ableitung von Höchstgehalten zu berücksichtigen. Das Vorgehen wäre jedoch analog zu dem Vorgehen zur Festlegung von Höchstgehalten von nicht-krebserzeugenden Stoffen (siehe hierzu Schneider et al., 2004) und wird deshalb hier nicht weiter ausgeführt.

Konsequenzen für die Festlegung von Höchstgehalten für Arsen

Es wurden EU-weit Daten zur Arsenbelastung von Lebensmitteln und zum Verzehr dieser Lebensmittel erhoben (EC, 2004). Die Datenlage zur Expositionssituation ist dennoch als unbefriedigend zu charakterisieren. Derzeit liegen nur Daten zum Gesamtarsengehalt in Lebensmitteln vor. Eine analytische Trennung zwischen organischem und anorganischem Arsen oder noch weitergehend Spezifizierung der Arsenverbindungen wurde nicht durchgeführt. Da die toxischen und kanzerogenen Wirkungen des Arsens jedoch weitgehend auf die anorganischen Verbindungen zurückzuführen sind, sind genaue Angaben zum Gehalt anorganischen Arsens für eine Bewertung dringend notwendig.

Die Daten, die in den einzelnen Mitgliedsstaaten erhoben wurden, sind sehr unterschiedlich. Für einige Länder liegen nur Angaben zum Arsengehalt in Fisch vor (z.B.: Belgien; Italien), während z.B. in Deutschland, Vereinigtes Königreich und Frankreich Daten zu mehreren Lebensmittelgruppen berichtet werden. Nur wenn Daten zu mehreren Lebensmittelgruppen vorliegen, kann der Beitrag einzelner Gruppen angemessen berücksichtigt werden.

Bezogen auf den Gesamtarsengehalt zeigt sich, dass Fisch und Fischprodukte am höchsten belastet sind, mindestens eine Größenordnung über den anderen Lebensmitteln. Auch die grobe Abschätzung zum Gehalt anorganischen Arsens in den einzelnen Lebensmittelgruppen bestätigt, dass hier Fisch und Fischprodukte am stärksten belastet sind.

Die derzeitige Datenlage zur Expositionssituation wird als zu unsicher angesehen, um darauf weitergehende Angaben für mögliche Höchstgehalte für Arsen in den einzelnen Lebensmittelgruppen anzugeben. Es wird vielmehr empfohlen, die Datenbasis zu verbessern, indem

- Sowohl Daten zum Gesamtarsengehalt als auch zum Anteil anorganischen Arsens in den einzelnen Lebensmittelgruppen erhoben werden;
- Für alle Länder Daten aus mehreren Lebensmittelgruppen erhoben werden.

Erst wenn solche Daten zusammen mit den notwendigen statistischen Kenngrößen vorliegen und die grundlegenden Fragen zum Wirkmechanismus für Arsen geklärt sind, bzw. Entscheidungen über das Default-Vorgehen, falls der Wirkmechanismus unklar ist, getroffen wurden, können Bereiche für mögliche Höchstgehalte für Arsen abgeleitet werden.

6 Zusammenfassung

Im vorangegangenen Forschungsvorhaben „Verfahren zur Standardsetzung für Höchstgehalte für Umweltkontaminanten in Lebensmitteln“ (FKZ 703 61 218/03) (Schneider et al., 2004) wurde eine Bestandsaufnahme und Analyse bestehender Höchstgehaltswerte für Umweltkontaminanten in Lebensmitteln unternommen. Es wurde aufgezeigt, wie diese Werte zustande kommen, welche Verfahren dabei angewendet werden und was die bestimmenden Eigenschaften dieser Höchstgehalte sind (z.B. bezüglich Verbindlichkeit, Berücksichtigung bestimmter Bevölkerungsgruppen, etc.). In diesem Projekt wurden krebserzeugende Umweltkontaminanten nur insofern betrachtet, soweit es sich um Stoffe handelt, für die die Existenz eines Schwellenwertes plausibel angenommen werden kann (z.B. Dibenzodioxine und -furane). Höchstgehalte für krebserzeugende Umweltkontaminanten ohne Schwellenwert wurden nicht betrachtet, da solche Werte bislang nicht vorlagen.

Aktuelle Erhebungen zur Belastung von Lebensmitteln mit Umweltkontaminanten zeigen, dass diese in erheblichem Ausmaß mit Kanzerogenen wie z.B. polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen und Arsen belastet sind. Eine Regulierung dieser Stoffe scheint dringend notwendig. Höchstgehalte für PAK wurden jüngst von der EU festgelegt. Eine einheitliche Methodik zur Ableitung von Höchstgehalten für Kanzerogene liegt bislang aber nicht vor.

Bei der Bewertung von Kanzerogenen werden gentoxische und nicht-gentoxische Substanzen unterschieden. Bei letzteren wird die Existenz eines Schwellenwerts angenommen, so dass für diese Substanzen duldbare Aufnahmemengen abgeleitet werden können, bei deren Einhaltung nicht mit einem gesundheitsschädlichen Effekt gerechnet werden muss. Bei gentoxischen Kanzerogenen geht man dagegen bislang davon aus, dass keine Dosis ohne schädliche Wirkung ausgewiesen werden kann und bereits geringste Mengen zu einem (wenn auch kleinen) erhöhten Krebsrisiko führen können.

Im Rahmen dieses Projekts wurden in Ergänzung zu den durchgeführten Arbeiten Möglichkeiten für ein methodisches Vorgehen zur Ableitung von Höchstgehalten für Kanzerogene am Beispiel Arsen dargestellt. Arsen wurde als Beispielstoff gewählt, weil

- es sich bei anorganischem Arsen um einen nach oraler und inhalativer Aufnahme beim Menschen eindeutig krebserzeugenden Stoff handelt;
- aktuelle Daten zur Belastung von Lebensmitteln auf den dringenden Regelungsbedarf bei dieser Substanz hinweisen;
- die Frage nach dem Wirkmechanismus von Arsen – gentoxisch oder nicht-gentoxisch – in der Literatur kontrovers diskutiert wird;
- unterschiedliche Bewertungen hinsichtlich des mit der Exposition verbundenen Risikos bestehen.

Das Beispiel Arsen dient dabei der Veranschaulichung methodischer Möglichkeiten. Die Ableitung von Höchstgehalten für Arsen in Lebensmittel liegt nicht in der Intention des Berichts.

Methoden zur Gefährdungscharakterisierung von Dosis-Wirkungsbeziehungen von Kanzerogenen

Eine Gefährdungscharakterisierung von Kanzerogenen ohne Schwellenwert kann mittels (linearisierter) Krebsrisikoberechnungen erfolgen, mit deren Hilfe die kanzerogene Potenz einer Substanz als Unit Risk oder Oral Slope Factor ausgedrückt werden kann.

Gängige Verfahren sind das

- Linearisierte Mehrstufenmodell (LMS),

das vormals von der US-amerikanischen EPA verwendet wurde. In ihren aktuellen Richtlinien für die Krebsrisikoschätzung wird das

- ED₁₀/LED₁₀-Verfahren

als Methode der Wahl empfohlen. Ein vereinfachtes Verfahren zur Abschätzung der kanzerogenen Potenz stellt das

- T25-Verfahren

dar, bei dem durch lineare Interpolation zwischen zwei Datenpunkten ohne Beachtung der kompletten Dosis-Wirkungsbeziehung die Dosis ermittelt wird, die mit einer Tumorfrequenz von 25% einhergeht.

Insbesondere in Europa wird die Eignung solcher Risikoschätzungen zur Charakterisierung der kanzerogenen Potenz kontrovers diskutiert. Im Falle genotoxischer Kanzerogene erfolgt die Standardsetzung häufig nach dem ALARA- (as low as reasonable achievable) Prinzip, bei dem die Exposition so niedrig als möglich gehalten wird. Dieses Vorgehen beinhaltet jedoch Nachteile: Wenn keine Aussagen über die zu erwartenden gesundheitlichen Auswirkungen getroffen werden, fehlen den Risikomanagern häufig die Entscheidungsgrundlagen für ein fundiertes Handeln. Zum Beispiel für eine relative Einordnung von Problemstoffen im Rahmen der Prioritätensetzung in der Dringlichkeit der Bearbeitung von Kanzerogenen ist eine Einschätzung zur krebserzeugenden Potenz im Vergleich zur Expositionshöhe wesentlich.

Vor diesem Hintergrund wurde kürzlich vom Wissenschaftlichen Ausschuss der EFSA (European Food Safety Authority) der Entwurf einer Stellungnahme (Draft Opinion) über ein Vorgehen zur Risikoabschätzung von genotoxischen Kanzerogenen vorgelegt. Darin wird empfohlen, bei genotoxischen Kanzerogenen eine

- Margin of Exposure (MOE)

auszuweisen, anhand derer die Dringlichkeit der Bearbeitung für solche Stoffe festgelegt werden kann. Die MOE errechnet sich als Quotient aus dem „Point of Comparison (POC)“, der aus der Dosis-Wirkungsbeziehung abgelesen wird, und der geschätzten Stoffaufnahme durch den Menschen über die Nahrung ($MOE = POC / \text{Aufnahme}$). Als POC wird der Wert der unteren 95% Vertrauensgrenze zur Tumorzinzidenz 10 % (BMDL) verwendet. Alternativ zur BMDL kann die Dosis bei der Tumorzinzidenz 25% (T25-Verfahren) verwendet werden, wenn eine Dosis-Wirkungsmodellierung mit der Benchmarkmethode nicht möglich ist. Auch bei den jüngst von der JECFA veröffentlichten Risikoabschätzungen für PAK, Ethylcarbamid und Acrylamid wurden MOEs ausgewiesen.

Quantitative Krebsrisikoschätzungen basieren meist auf tierexperimentellen Daten, bei denen die Tiere gegenüber deutlich höheren Konzentrationen ausgesetzt waren als die üblichen Expositionskonzentrationen bei Menschen sind. Die Extrapolationen

in den Niedrigdosisbereich sind deshalb mit gewissen Unsicherheiten verbunden. Deshalb wurden im Zusammenhang mit der Bewertung von altlastenrelevanten Stoffen Qualitätskriterien zur Beurteilung quantitativer Krebsrisikoschätzungen aufgestellt, anhand derer die einzelnen Schätzungen, auch solche auf Basis epidemiologischer Daten, überprüft werden können. Sind die Unsicherheiten, die sich aus einem oder mehreren der zu prüfenden Parametern ergeben, zu groß, sind die Krebsrisikoschätzungen als qualitativ ungeeignet zu bewerten.

Bei der Risikobewertung von nicht-geotoxischen Kanzerogenen, wie z.B. Tumormotoren oder Hormonen, wird ausgehend von einem NOAEL (No-Observed-Adverse-Effect-Level) oder LOAEL (Lowest-Observed-Adverse-Effect-Level) unter Verwendung eines Sicherheitsfaktors eine Dosis abgeleitet, unterhalb derer nicht mit schädlichen (und somit auch keinen kanzerogenen) Effekten für den Menschen zu rechnen ist, einer so genannten

- duldbaren Aufnahmemenge (TDI, tolerable daily intake).

Die ursprüngliche Vorstellung, dass für geotoxische Kanzerogene generell kein Schwellenwert existiert und somit keine sichere Dosis ohne schädliche Effekte ausgewiesen werden kann, wird verschiedentlich in Frage gestellt. Es wird diskutiert, ob auch bei einigen geotoxischen Stoffen die Existenz einer Wirkungsschwelle angenommen werden kann, z.B. wenn sie nur eine schwach ausgeprägte geotoxische Wirkung haben und sekundäre Mechanismen wie eine verstärkte Proliferation für die Krebsentstehung eine wichtige Rolle spielen oder es sich um Substanzen handelt, die zu numerischen Änderungen der Chromosomenzahl führen. Die Zuordnung einzelner Stoffe zu verschiedenen Gruppen wird gegenwärtig kontrovers diskutiert.

Beim Menschen beobachtet man große interindividuelle Unterschiede in der Sensitivität gegenüber Kanzerogenen bedingt z.B. durch Alter, Geschlecht, Krankheit, genetische Polymorphismen (von fremdstoffmetabolisierenden Enzymen oder Reparaturenzymen). Insbesondere der letzte Einflussfaktor ist inzwischen als bedeutend für die Ausprägung des individuellen Risikos anerkannt. Im Rahmen quantitativer Krebsrisikoberechnungen werden solche individuellen Sensitivitätsunterschiede weitgehend nicht berücksichtigt. In den letzten Jahren sind Kinder als sensitive Gruppe in den Mittelpunkt des Interesses gerückt. Als Ursachen für eine mögliche erhöhte Empfindlichkeit von Kindern werden z.B. die erhöhte Zellteilungsrate während der Entwicklung oder Unterschiede in der metabolischen Kapazität in Abhängigkeit vom Alter diskutiert.

Die US-EPA schlägt bei geotoxischen Kanzerogenen die Verwendung zusätzlicher Faktoren vor, um das erhöhte Risiko infolge einer Exposition während früher Lebensphasen zu berücksichtigen. Auch im Rahmen der Prüfwertableitung der Bundesbodenschutzverordnung wird ein Faktor 10 zur Berücksichtigung der erhöhten Empfindlichkeit von Kindern gegenüber geotoxischen Kanzerogenen verwendet.

Standards für kanzerogene Kontaminanten in anderen Regelungsbereichen

Es wurden Standards für kanzerogene Kontaminanten in Lebensmitteln und im Trinkwasser hinsichtlich des Vorgehens bei der Wirkungscharakterisierung analysiert. Die Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Weder in der Europäischen Union noch im Rahmen des Codex Alimentarius existiert eine schriftliche Methodik zur Ableitung von Höchstgehalten von kanze-

rogenen Lebensmittelkontaminanten. Das Vorgehen bei der Ableitung bestehender Werte ist kaum dokumentiert und deshalb wenig transparent. Grundsätzlich bestehen die Ansätze Höchstgehalte abzuleiten a) unter der Annahme, dass kein Schwellenwert existiert (Risikoabschätzung mittels quantitativer Krebsrisikoberechnung oder ALARA), b) unter der Annahme, dass ein Schwellenwert existiert (duldbare Aufnahmemengen, TDI). Eine jüngst verfasste Draft Option des Wissenschaftlichen Ausschusses der EFSA schlägt eine Leitlinie zur Berücksichtigung der krebserzeugenden Potenz auf Basis eines MOE-Ansatzes vor.

- Bei der Festlegung von Höchstgehalte für Stoffe ohne Schwellenwert wird in der Europäischen Union gegenwärtig offensichtlich das ALARA-Prinzip angewendet (z.B. Aflatoxine, PAK). Im Rahmen des Codex Alimentarius wurde für solche Stoffe manchmal das ALARA-Prinzip angewendet (z.B. Vinylchlorid aus Verpackungsmaterial), während für andere vermutlich eine quantitative Krebsrisikoberechnung mit berücksichtigt wurde (Aflatoxin M1).
- Die Ableitung von Höchstgehalten für Radionuklide scheint sowohl bei der Europäischen Union als auch beim Codex Alimentarius risikobasiert zu erfolgen.
- Auch bei der Ableitung von Trinkwasser-Richtwerten werden risikobasierte Ansätze verfolgt, allerdings ohne detaillierte methodische Begründung im Falle der EU-Trinkwasserrichtlinie. Die WHO erachtet dabei ein Risiko von 1×10^{-5} als tolerabel.

Das Beispiel Arsen

Arsen kommt sowohl in organischer als auch anorganischer Form vor. Die toxische Wirkung wird vor allem den anorganischen Arsenspezies (As^{3+} , As^{5+}) zugeschrieben. Dabei steht die kanzerogene Wirkung im Vordergrund. Nach oraler Aufnahme werden vor allem Tumore der Haut, Lunge, Harnblase, Leber und Niere beobachtet, während nach inhalativer Aufnahme Lungentumore überwiegen. Die Frage nach dem Mechanismus der kanzerogenen Wirkung – genotoxisch oder nicht-genotoxisch – wird kontrovers diskutiert.

Für Arsen wurden sowohl duldbare Aufnahmemengen abgeleitet als auch quantitative Krebsrisikoschätzungen durchgeführt. Von der JECFA wurde 1988 für anorganisches Arsen ein PTWI (Provisional Tolerable Weekly Intake) in Höhe von

PTWI: 0,015 mg anorganisches Arsen/kg KG

abgeleitet, der einer täglichen Aufnahme von $2000 \text{ ng/kg} \cdot \text{d}$ entspricht. Von verschiedenen anderen Autoren/Organisationen wurde auf Basis epidemiologischer Studien aus Taiwan eine duldbare Aufnahmemenge (RfD-, MRL- bzw. TRD-Wert) für anorganisches Arsen in Höhe von

RfD-, MRL- bzw. TRD-Wert: 300 ng/kg · d

festgesetzt. Bevor diese Werte als Basis für weitere regulatorische Schritte verwendet werden, sollten sie unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage überarbeitet werden.

Für das orale Krebsrisiko liegen Schätzungen verschiedener Autoren vor (Schätzungen bei inhalativer Aufnahme wurden im Rahmen dieses Projekts nicht berichtet). Basis war das vermehrte Auftreten von Tumoren u.a. der Haut, Lunge, Harnblase,

und Leber bei Personen in Südwesttaiwan, die über das Trinkwasser gegen hohe Konzentrationen anorganischen Arsens exponiert waren. Die Schätzungen der einzelnen Autoren differieren bis zu einem Faktor von 20.

Tabelle 6.1: Quantitative Krebsrisikoschätzungen für Arsen nach oraler Aufnahme

Organisation / Autor	Oral Slope Factor (pro mg/kg · d)	Unit Risk (pro µg/l)
EPA, 2005b (IRIS) ^a	1,5	5×10^{-5}
Smith et al., 1992 ^b	18,8	$2,7 \times 10^{-4}$
Morales et al., 2000 ^c	4,7	$6,7 \times 10^{-5}$
NRC, 2001 ^d	23	$3 - 3,6 \times 10^{-4}$
EPA, 2001 ^{d, e}	1,15	$1,81 \times 10^{-5}$
Spanne	ca. 1 – 23	ca. $1,8 \times 10^{-5} - 3,6 \times 10^{-4}$

a: Hauttumore

b: Blase, Niere, Lunge, Leber

c: Blase, Lunge, Leber

d: Blase, Lunge

e: angegeben ist der Mittelwert aus der von der EPA berichteten Spanne

Unsicherheiten hinsichtlich der Qualität der Krebsrisikoschätzungen ergeben sich aus

- den Annahmen zum Wirkmechanismus
- der Wahl des Extrapolationsmodells
- der Qualität der Expositionsdaten
- den Annahmen zur Kontrollgruppe
- der Berücksichtigung von Störgrößen (Confoundern)

und sind für die einzelnen Abschätzungen zu diskutieren. Eine zentrale Rolle für die Beurteilung der Validität der Krebsrisikoschätzungen kommt der Bewertung des Wirkmechanismus zu. Alle vorliegenden Schätzungen beruhen auf einer linearen Extrapolation in den Niedrigdosisbereich unter der Annahme, dass kein Schwellenwert existiert.

Toxikologische Bewertungen für organische Arsenverbindungen liegen infolge mangelnder Daten bislang nicht vor.

Vorliegende Grenz- und Richtwerte für Arsen wurden sowohl auf Basis duldbarer Aufnahmemengen als auch unter Berücksichtigung quantitativer Krebsrisikoschätzungen abgeleitet. Die Ableitung des Trinkwasserrichtwerts der WHO zieht das Krebsrisiko mit in Betracht. Die endgültige Festlegung erfolgte jedoch unter Berücksichtigung der analytischen Nachweisgrenze. Ebenso legte die EPA die kanzerogene Potenz bei der Ableitung des Trinkwasserrichtwerts zu Grunde. Der Begründungstext der deutschen Trinkwasserverordnung weist dagegen darauf hin, dass nicht-kanzerogene Effekte zur Festlegung des Werts in dieser Höhe geführt haben. Unabhängig von den Begründungen wurde von allen ein Trinkwasserrichtwert von 10 µg

Arsen/I festgelegt. Eine Unterscheidung in organisches oder anorganisches Arsen oder verschiedene Oxidationsstufen erfolgte nicht.

Es liegen vereinzelte Werte zum Höchstgehalt von Arsen in Lebensmitteln vor (England, Spanien, China, Neuseeland, Codex Alimentarius). Meist fehlen entsprechende Begründungsdokumente, die Aufschluss über die wissenschaftliche Basis dieser Werte liefern. Grundlage der Werte des Codex Alimentarius ist offensichtlich der PTWI.

Weiterhin ist unklar, auf welcher Basis die EU-Höchstgehalte von Arsen in Futtermitteln abgeleitet wurden.

Arsen-Exposition – andere Pfade

Arsen ist in der Umwelt ubiquitär verbreitet. Neben der Aufnahme über die Nahrung ist der Mensch vor allem durch das Trinkwasser und die Außenluft exponiert. Bei Rauchern besteht weiterhin eine Exposition über den Zigarettenrauch und bei Kindern durch die orale Aufnahme von Erdboden und Hausstaub. In allen Fällen kann von einer Exposition gegen fast ausschließlich anorganisches Arsen ausgegangen werden. In Deutschland liegt die reale Belastung des Trinkwassers selbst beim 90-Perzentil deutlich unter dem Grenzwert. Während die Belastung über die Außenluft generell relativ gering ist, kann bei Kindern, insbesondere solchen, bei denen das Erdreich hoch belastet ist (geogener Ursprung), die Aufnahme über andere Pfade außer über Lebensmittel erheblich zur Gesamtbelastung beitragen.

Arsen-Exposition – Lebensmittel

Arsen kommt in Lebensmitteln sowohl in organischer als auch anorganischer Form vor. Der Anteil organischen und anorganischen Arsens ist dabei in verschiedenen Lebensmitteln unterschiedlich hoch: Fisch weist einen relativ hohen Anteil an Gesamtarsen, aber meist nur einen geringen Anteil an anorganischem Arsen auf. Obst und Gemüse haben dagegen einen niedrigeren Anteil an Gesamtarsen, der relative Anteil an anorganischem Arsen ist aber deutlich höher als beim Fisch. Algen weisen vor allem hohe Anteile der bislang toxikologisch kaum untersuchten Arsenzucker auf.

Bei den aktuellen Erhebungen der EU zum Arsengehalt in Lebensmitteln wurde nicht zwischen verschiedenen Arsenformen unterschieden, sondern nur Daten zum Gesamtarsengehalt vorgelegt. Fisch und Fischprodukte (0,7 bis 18 µg/g) sind in der Regel um eine Größenordnung höher belastet als andere Lebensmittel. Neben Fisch und Fischprodukten erscheinen insbesondere Gemüse, Getreide und Backwaren, teilweise auch Käse, Fleisch und Fleischprodukte sowie Salz und Gewürze höher belastet zu sein als andere Lebensmittelgruppen (z. B. Milch, Fette und Öle sowie Eier und Eiprodukte). Zwischen den Mitgliedsstaaten treten aber teilweise relevante Unterschiede bei einzelnen Lebensmittelgruppen auf.

Eine Analyse der Daten unter Berücksichtigung der Verzehrsmengen der einzelnen Lebensmittel weist darauf hin, dass die Arsenaufnahme aus Lebensmitteln unterschiedlichen Mustern folgen kann. Fisch kann hierbei einen dominanten Anteil (ca. 90%) an der gesamten Arsenaufnahme aus Lebensmitteln haben, doch ist dies nicht in allen Ländern nachzuweisen. Vielmehr zeigen die Daten aus Deutschland und Dänemark, dass andere Lebensmittel - insbesondere Obst und Gemüse sowie Getreide und Backwaren – zu fast gleichen Teilen zur Gesamtaufnahme beitragen kön-

nen (jeweils ca. 20-30%). Die Daten belegen ferner, dass relativ hohe Arsenkonzentrationen in Lebensmitteln einen unbedeutenden Anteil an der gesamten Arsenaufnahme haben können. Dies trifft für alle Lebensmittel zu, die nur wenig verzehrt werden (z.B. Salz und Gewürze). Unter toxikologischen Gesichtspunkten wäre es wünschenswert, diese Analyse auch für die Aufnahme an anorganischem Arsen durchzuführen, was bei der derzeitigen Datenlage allerdings nicht möglich ist.

Im Rahmen der EU-Erhebungen zur Arsenbelastungen von Lebensmitteln wurde auch die gesamte Arsenaufnahme durch Lebensmittel kalkuliert. Da nicht aus allen Mitgliedsstaaten entsprechende Einzeldaten vorliegen, wurden folgende Annahmen der Kalkulation zu Grunde gelegt: Die Aufnahme aus Fisch und Meeresfrüchten wurde mit $< 350 \mu\text{g/d}$ veranschlagt. Ausgehend von der Annahme, dass 50% der gesamten Arsenaufnahme aus Fisch und Meeresfrüchten stammt, ergibt sich bei diesem Vorgehen ein Bereich $< 700 \mu\text{g/d}$ (in dem EU-Bericht wurde dieser Wert auf $< 1000 \mu\text{g/d}$ gerundet). Unter der Annahme eines Körpergewichts von 70 kg ergibt sich somit eine Belastung von $< 10 \mu\text{g}$ Gesamtarsen/kg \cdot d.

Diese Berechnung basiert weitgehend auf der hohen berichteten Arsenaufnahme aus Fisch ($308 \mu\text{g/d}$), die für Italien abgeschätzt wurde und stellt eine worst-case Abschätzung dar. Für andere Länder (Dänemark, Frankreich, Deutschland, Vereinigtes Königreich) lässt sich aus den berichteten Daten eine gesamte Arsenaufnahme im Bereich zwischen 37 und $148 \mu\text{g/d}$.

Die Datenlage zur Expositionssituation ist insgesamt als unbefriedigend zu charakterisieren, da derzeit nur Daten zum Gesamtarsengehalt in Lebensmitteln vorliegen. Genaue Angaben zum Gehalt verschiedener Arsenspezies, insbesondere anorganisches Arsen, in möglichst vielen Lebensmittelgruppen aus möglichst vielen Ländern sind für eine Bewertung dringend notwendig.

Empfehlungen

Es wird empfohlen, die bereits praktizierte Trennung bei der Standardsetzung von Kanzerogenen mit und ohne Schwellenwert auch bei der Festlegung von Höchstgehalten für krebserzeugende Umweltkontaminanten in Lebensmitteln methodisch festzulegen. Für Kanzerogene mit Schwellenwert, für die duldbare Aufnahmemengen festgelegt werden können, kann analog wie bei nicht-krebserzeugenden Stoffen vorgefahren werden (vgl. Schneider et al., 2004).

Die bislang insbesondere von der EU praktizierte Vorgehensweise, bei Kanzerogenen ohne Schwellenwert Höchstgehalte nach dem ALARA-Prinzip festzulegen, beinhaltet den Nachteil, dass keine Informationen über das Ausmaß der zu erwartenden gesundheitlichen Wirkungen erhalten werden. Deshalb sollte auch bei der Ableitung von Höchstgehalten für krebserzeugende Umweltkontaminanten ohne Schwellenwert in Lebensmitteln der Wirkungsbezug hergestellt werden und eine einheitliche Methodik hierzu etabliert werden. Entscheidungen über die Eckpunkte der Methodik sind dabei sowohl im Rahmen der Risikoabschätzung als auch des Risikomanagements zu treffen.

Aufgabe der Risikoabschätzung ist es hierbei zu entscheiden,

- welche Verfahren zur Risikoabschätzung bei Kanzerogenen ohne Schwellenwert verwendet werden:
 - Krebsrisikoberechnung bei bestehender bzw. geschätzter Exposition oder
 - Ausweisung einer Margin of Exposure (MOE).
- wie vorzugehen ist, wenn erhebliche Unsicherheiten bezüglich der kanzerogenen Potenz vorliegen (d.h. Krebsrisikoschätzung oder Ableitung der BMDL qualitativ ungeeignet ist). Sollen in einem solchen Fall Risikoschätzungen mit formalisierten Methoden wie dem T25-Verfahren herangezogen werden?
- wie bei Stoffen verfahren wird, bei denen eine Entscheidung hinsichtlich des Vorliegens eines Schwellenwerts nicht möglich ist.
- wie mit sensitiven Gruppen, z.B. Kindern, umgegangen wird.

Von Seiten des Risikomanagements

- ist die Diskussion um die Höhe eines tolerablen Risikos bzw. einer tolerablen MOE anzustoßen und zu begleiten.
- ist zu entscheiden, wie mit dem Schadstoffeintrag über andere Pfade umgegangen wird.
- ist zu diskutieren, wie vorgegangen wird, wenn alleine die Belastung über die Lebensmittel oder über Lebensmittel und andere Pfade bereits zu einer Überschreitung des als tolerabel erachteten Risikos bzw. einer sehr kleinen MOE führt.

Auch wenn die Entscheidungskompetenz für die einzelnen Schritte jeweils bei den Risikoabschätzern bzw. Risikomanagern liegt, ist ein intensiver Informations- und Meinungsaustausch bei der Festlegung einer Methodik notwendig.

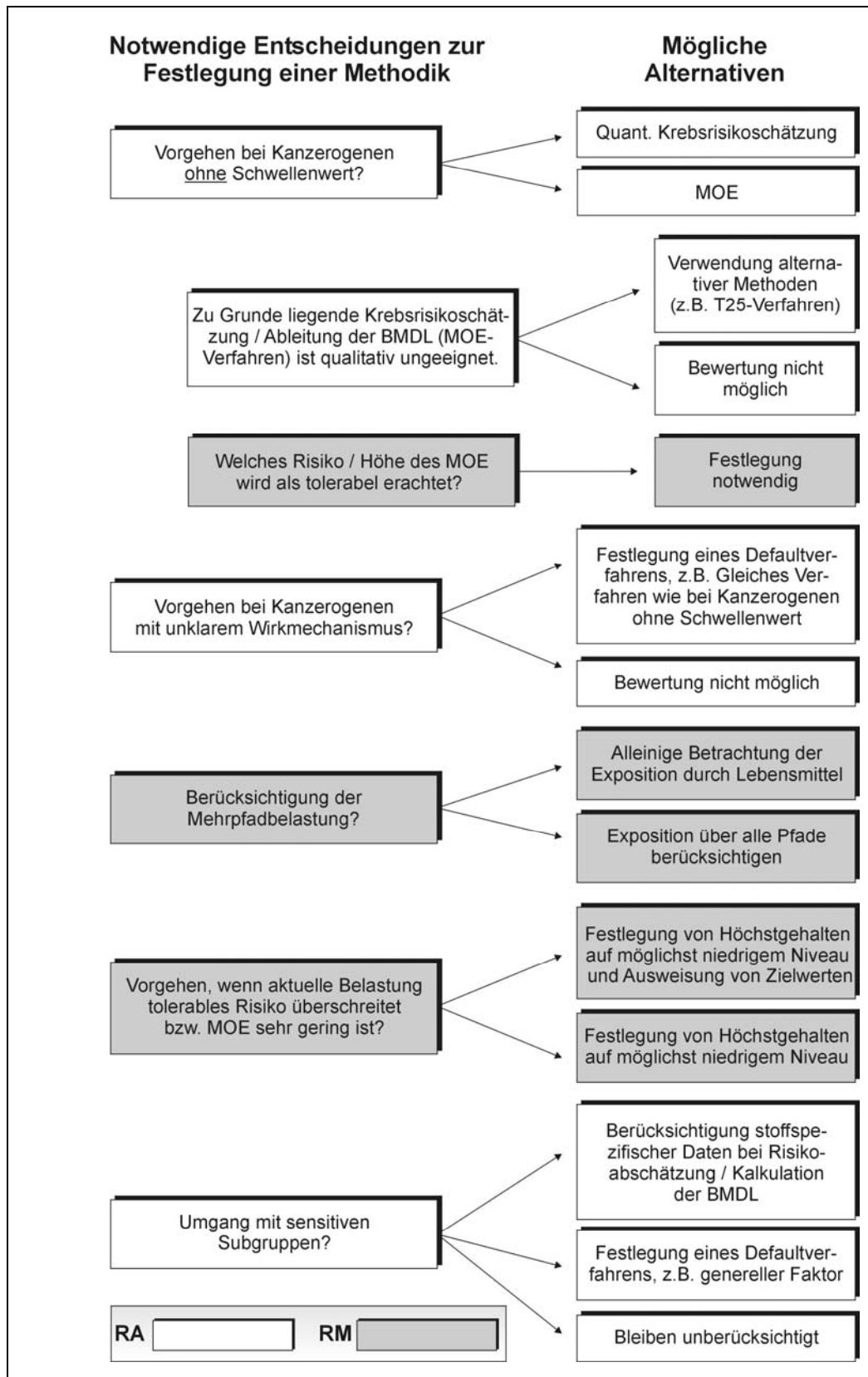


Abbildung 6.1: Schematische Darstellung der notwendigen Entscheidungen im Rahmen des Risk Assessment (RA) und des Risikomanagements (RM) zur Festlegung einer einheitlichen Methodik zur Ableitung für Höchstgehalte für krebserzeugende Umweltkontaminanten in Lebensmitteln und den möglichen Alternativen

Im Rahmen der Risikoabschätzung für einzelne krebserzeugende Stoffe werden wichtige Informationen geliefert, unter anderem:

- über den Wirkmechanismus der krebserzeugenden Substanz (auch bezüglich der Plausibilität einer Schwellenwertannahme).
- ob die vorliegenden Krebsrisikoschätzungen oder Modellierungen der Dosis-Wirkungsabschätzung zur Ableitung der BMDL qualitativ geeignet sind. Gegebenenfalls kann eine eigene Berechnung/Modellierung erfolgen.
- ob der TDI qualitativ geeignet ist, gegebenenfalls kann ein solcher Wert abgeleitet werden.
- ob einzelne Gruppen besonders sensitiv gegenüber dieser Substanz reagieren und ob diese durch die vorliegende Risikoschätzung oder den TDI hinreichend mit berücksichtigt wurden.
- ob die vorliegenden Expositionsdaten für eine Bewertung ausreichend sind und wie das Risiko bei der vorliegenden Exposition zu beurteilen ist.

Auf dieser Basis können dann die Risikomanagemententscheidungen aufbauen.

Eine Ausweisung von Bereichen für mögliche Höchstgehalte für Arsen ist zum jetzigen Zeitpunkt nicht möglich, da einerseits bezogen auf die Expositionssituation eine verbesserte Datenlage zu fordern ist, indem

- sowohl Daten zum Gesamtarsengehalt als auch zum Anteil anorganischen Arsens in den einzelnen Lebensmittelgruppen erhoben werden;
- für alle europäischen Länder Daten aus mehreren Lebensmittelgruppen erhoben werden.

Andererseits müssen im Rahmen der Risikoabschätzung für Arsen wichtige Bewertungseckpunkte erarbeitet werden (Behandlung als Kanzerogen mit oder ohne Schwellenwert, qualitative Beurteilung der Krebsrisikoschätzungen bzw. duldbaren Aufnahmemengen, Toxizität bislang wenig untersuchter Arsenverbindungen wie Arsenozucker, etc.).

7 Summary

An inventory and analysis of existing maximum levels of environmental contaminants in food has been performed in the completed research project “Methods for standard-setting of environmental contaminants in food” (FKZ 703 61 218/03) (Schneider et al., 2004). It has been demonstrated how these values are accomplished, which methods have been applied and what are the determining attributes of such maximum levels (e.g. concerning the legally binding character, consideration of certain population groups, etc.). Carcinogenic contaminants have only been considered if the assumption of the existence of a threshold for these substances was plausible (e.g. dibenzodioxins and -furans). Other carcinogenic environmental contaminants without threshold were not considered, as no maximum levels for such kind of substances existed so far.

Current investigations on the content of environmental contaminants in food have revealed that the latter is considerably contaminated with carcinogens like polycyclic aromatic hydrocarbons and arsenic. A regulation of these substances seems to be imperative. Maximum levels for PAH have recently been established by the EU but a specific methodology for the derivation of maximum levels for carcinogens is not available so far.

In the evaluation of carcinogens, genotoxic and non-genotoxic substances are discriminated. Concerning the latter ones, the existence of a threshold is assumed and tolerable daily intakes can be derived. If they are not exceeded, no health related effects have to be expected. In contrast, it is assumed that no dose without adverse effect can be derived for genotoxic carcinogens and that already minimum amounts of these substances are related to an increased (even if small) cancer risk.

Supplementary to the previous work, possibilities for a methodology for the derivation of maximum levels for carcinogens have been presented for the example of arsenic in this project. Arsenic has been chosen as example, because

- inorganic arsenic is clearly carcinogenic for humans after oral or inhalation exposure;
- current data on the contamination of food revealed the urgent need for regulatory steps for this substance;
- the mechanism of action of arsenic – genotoxic or non-genotoxic – is discussed controversially in literature;
- different evaluations exist concerning the risk linked to arsenic exposure.

The example of arsenic served to illustrate methodological possibilities but it was not the intention of this report to derive maximum levels for arsenic.

Methods for hazard characterisation and dose-response characterisation of carcinogens

Hazard characterisation of carcinogens without threshold can be performed by (linearised) quantitative risk estimates, on the basis of which the carcinogenic potency of a substance as a unit risk or an oral slope factor can be expressed.

Usual procedures are the

- linearised multistage model (LMS),

which has previously been used by the U.S. EPA. In the current guidelines for carcinogenic risk assessment the

- ED₁₀/LED₁₀ procedure

is recommended as the method of choice. A simplified method for the calculation of the carcinogenic potency is the

- T25 procedure.

This procedure calculates the dose related to a tumour incidence of 25% by linear interpolation between two data points without considering the complete dose-response relationship.

Characterisation of carcinogenic potency by quantitative risk estimates is discussed controversially, especially in Europe. In the case of genotoxic carcinogens, standards are frequently set according to the ALARA principle (as low as reasonable achievable). This approach is associated with disadvantages: If no statement about the expected health effects are made, risk managers often have no basis to make well-founded decisions. For example, an assessment of the carcinogenic potency relative to the exposure is essential for a ranking of hazardous substances within the framework of priority setting for the treatment of carcinogens.

Based on this background, the scientific committee of the EFSA (European Food Safety Authority) recently presented a draft opinion on an approach for the risk assessment of genotoxic carcinogens. It was recommended to derive a

- Margin of Exposure (MOE)

in the case of genotoxic carcinogens, on which the priority for treatment of such substances can be based. The MOE is calculated as the ratio of the "Point of Comparison" (POC), which can be derived from the dose-response curve, and the estimated human intake via food ($MOE = POC/intake$). The lower 95% confidence interval of a tumour incidence of 10 % (BMDL) is used as the POC. Alternatively, the dose corresponding to a tumour incidence of 25% (T25 procedure) can be used, if dose-response modelling with the benchmark method is not possible. MOEs have also been calculated by JECFA in the latest published risk assessments of PAH, ethyl carbamate and acrylamide.

Cancer risk estimates are usually based on data from animal experiments, in which animals are exposed to significantly higher concentrations than humans usually are. This is the reason for certain uncertainties associated with extrapolations to the low dose range. Therefore, quality criteria for the evaluation of quantitative cancer risk estimates have been established in the context of the evaluation of substances at hazardous waste sites, which can be used for checking individual risk assessments, even risk estimates based on epidemiological data.

With regard to the risk assessment of non-genotoxic carcinogens, e.g. tumour promoters or hormones, a

- tolerable daily intake (TDI)

is derived on the basis of a NOAEL (no observed adverse effect level) or LOAEL (lowest observed adverse effect level) using safety factors. At concentrations below

the TDI, adverse effects (including carcinogenic effects) must not be expected.

The original idea that no threshold exists for genotoxic carcinogens in general, which means no safe dose without adverse effects can be established, has repeatedly been questioned. It is under discussion, whether the existence of a threshold can be assumed for some genotoxic substances, e.g. if the genotoxic activity is only weak and secondary mechanisms like an increased proliferation are important for tumour formation, or for substances having numerical effects on chromosomes. The allocation of individual substances to the single groups is currently under discussion.

Great interindividual differences in the susceptibility to carcinogens are observed for humans, which are due to e.g. age, sex, illness, genetic polymorphisms (of xenobiotic metabolising enzymes or DNA-repair enzymes). Especially the latter factor is accepted as important for the individual risk. In the context of quantitative cancer risk estimates, such individual differences in susceptibility are largely not considered. In recent years, children as sensitive group became the centre of interest. An increased cell division rate during childhood development or age-dependent differences in the metabolic capacity are examples of the reasons discussed as being responsible for the possible higher sensitivity of children.

The U.S. EPA recommended the use of additional factors for genotoxic carcinogens to consider exposure during early life stages. Similarly, a factor of 10 is used to account for the increased sensitivity of children to genotoxic carcinogens in the context of the derivation of trigger values under the German Federal Soil Protection Ordinance.

Standards for carcinogenic contaminants in other regulatory areas

Standards for carcinogenic contaminants in food and drinking water were analysed according to the approach taken in characterising the mechanism of action. The results can be summarised as follows:

- A written methodology for the derivation of maximum levels of carcinogenic contaminants in food exists neither in the European Union nor at the Codex Alimentarius. The establishment of existing maximum levels is scarcely documented and therefore hardly transparent. In general, maximum levels are derived a) under the assumption that no threshold exists (risk assessment by quantitative cancer risk estimate or ALARA) or b) under the assumption that a threshold exists (tolerable daily intake, TDI). A draft opinion recently prepared by the scientific committee of the EFSA recommends to consider the carcinogenic potency on the basis of a MOE approach.
- Obviously, the ALARA principle is applied for the derivation of maximum levels for substances without threshold in the European Union (e.g. aflatoxin, PAH). In the context of the Codex Alimentarius, the ALARA principle has sometimes been applied (e.g. vinyl chloride from packaging material) whereas presumable quantitative risk estimates have been considered for other substances (aflatoxin M1).
- The derivation of maximum levels for radionuclides seems to be risk-based both in the European Union and at the Codex Alimentarius.
- Also, the derivation of drinking water guidelines was performed risk-based, however, without detailed methodological substantiation in the case of the EU

drinking water directive. The WHO considers a risk of 1×10^{-5} as tolerable in the context of the derivation of drinking water levels for carcinogens.

The example of arsenic

Arsenic occurs both in inorganic and organic forms. The toxicological action is especially attributed to the inorganic arsenic species (As^{3+} , As^{5+}) with the carcinogenic action being most important. Tumours of the skin, lung, bladder, liver and kidney are observed after oral ingestion whereas tumours of the lung predominate after inhalation. The mechanism of carcinogenic action – genotoxic or non-genotoxic – is discussed controversially.

Both tolerable daily intakes and quantitative cancer risk estimates have been established for arsenic. JECFA derived a PTWI (provisional tolerable weekly intake) for inorganic arsenic of

PTWI: **0.015 mg inorganic arsenic/kg b.w.**

in 1988. This corresponds to a daily intake of $2000 \text{ ng/kg} \cdot \text{d}$.

Several other authors and organisations established tolerable daily intakes (RfD-, MRL- bzw. TRD-values) for inorganic arsenic on the basis of epidemiological studies from Taiwan:

RfD-, MRL- bzw. TRD-value: **300 ng/kg · d**

These values should be revised considering current data before they are used as basis for further regulatory action.

Oral risk estimates exist from several authors (risk estimates after inhalation are not reported in this context). The basis for the oral risk estimates were the increased incidences of tumours of the skin, lung, bladder, liver and other organs in persons from the southwest of Taiwan, which were exposed to high concentrations of inorganic arsenic via drinking water. The risk estimates of the authors differ by a factor of up to 20.

Table 7.1: Quantitative cancer risk estimates for arsenic after oral exposure

Organisation / Author	Oral Slope Factor (per mg/kg · d)	Unit Risk (per µg/l)
EPA, 2005b (IRIS) ^a	1.5	5×10^{-5}
Smith et al., 1992 ^b	18.8	2.7×10^{-4}
Morales et al., 2000 ^c	4.7	6.7×10^{-5}
NRC, 2001 ^d	23	$3 - 3.6 \times 10^{-4}$
EPA, 2001 ^{d, e}	1.15	1.81×10^{-5}
Range	about 1 – 23	about $1.8 \times 10^{-5} - 3.6 \times 10^{-4}$

a: tumours of the skin

b: tumours of the bladder, kidney, lung, liver

c: tumours of the bladder, lung, liver

d: tumours of the bladder, lung

e: the mean of the range reported by EPA is given ((minimum + maximum)/2)

Uncertainties concerning the quality of the quantitative risk estimates are due to

- the assumptions concerning the mechanism of action
- the choice of the extrapolation model
- the quality of the exposure data
- the assumptions in relation to the control group
- the consideration of confounders

These uncertainties have to be discussed for the individual risk estimates. Assessing the mechanism of action is central for the evaluation of the validity of the quantitative risk estimates. All existing risk estimates are based on linear extrapolations to the low dose range assuming that no threshold exists.

Toxicological evaluations for organic arsenic compounds do not exist because of missing data.

Existing limit and reference values for arsenic have been derived both on the basis of tolerable daily intakes and under consideration of quantitative cancer risk estimates. The derivation of the drinking water guideline of the WHO takes the carcinogenic risk into account. However, the final value was set under consideration of the analytical limit of detection. Also, U.S. EPA took the carcinogenic potency into account for the derivation of the maximum contaminant level in drinking water. The justification for the German drinking water regulation suggests that the limit value was based on non-carcinogenic effects. All three organisations set the drinking water limit value to 10 µg/l, independent of the justification. There was no differentiation between organic or inorganic arsenic or different oxidative stages.

There exist some single maximum levels for arsenic in food (United Kingdom, Spain, China, New Zealand, Codex Alimentarius). Usually, no background documents providing information on the scientific basis of these values are available. The maximum levels of the Codex Alimentarius are obviously based on the PTWI.

Furthermore, it is not clear on which basis EU maximum levels for arsenic in feed were derived.

Arsenic exposure – other pathways

Arsenic occurs ubiquitously in the environment. Besides the intake via food, humans are mostly exposed via drinking water and air. Smokers are furthermore exposed via cigarette smoke and children through the oral uptake of soil and dust. In all cases it can be assumed that exposure is almost exclusively to inorganic arsenic. In Germany, realistic contamination of the drinking water is clearly below the limit value, even at the 90-percentile. While the intake via inhalation is generally relatively low, arsenic exposure through pathways other than food may considerably contribute to the total intake for children, especially those who are exposed to highly contaminated soil earth (due to geogenic sources).

Arsenic exposure – food

Arsenic occurs in food both as organic and inorganic compounds. The fraction of organic and inorganic arsenic differ between several foodstuffs. Total arsenic is rela-

tively high in fish whereas the fraction of inorganic arsenic is relatively low. The total amount of arsenic is lower in fruits and vegetables, but the relative amount of inorganic arsenic is clearly higher than in fish. Algae contain large amounts of arsenosugars which are toxicologically scarcely investigated.

No differentiation between several arsenic compounds has been performed in the actual investigations of the EU on the arsenic content in food. Only data on the total arsenic content have been presented. The contamination of fish and fish products (0.7 to 18 µg/g) is generally an order of magnitude higher than that of other foodstuffs. Besides fish and fish products, vegetables, cereals and bakery wares in particular, but sometimes also cheese, meat and meat products as well as salt and spices seem to be more contaminated than other food categories (e.g. milk, fats and oils, eggs and egg products). Relevant differences in specific food categories occur between member states.

An analysis of the data considering the consumed amounts of the specific food categories reveals that the arsenic intake via food can show different patterns. Arsenic intake can be dominated by arsenic intake via fish (about 90%). However, this may not be the case in all countries. Rather, data from Germany and Denmark indicate that other food categories – especially fruits and vegetables as well as cereals and bakery wares – may contribute to similar fractions to the total intake (about 20-30%, respectively). Furthermore, the data reveal that food categories with relatively high arsenic concentrations may only negligibly contribute to the total arsenic intake. This is especially true for those food categories which are consumed in small amounts (e.g. salt and spices). Toxicologically, it would be desirable to perform this analysis for the intake of inorganic arsenic. But this is impossible with the currently available data.

The total intake of arsenic via food has been calculated in the context of the EU investigations on the arsenic contamination of food. Because detailed data were not available from all member states, the calculation was based on the following assumption: the intake from fish and seafood has been estimated to be < 350 µg/d. Based on the assumption that 50% of total arsenic intake was due to intake via fish and seafood this leads to an overall intake of < 700 µg/d (this has been rounded to < 1000 µg/d in the EU report). Assuming a body weight of 70 kg this results in a daily intake of < 10 µg total arsenic//kg · d.

This calculation is mainly based on the reported high arsenic intake via fish (308 µg/d), which has been calculated for Italy and represents a worst-case calculation. For other countries (Denmark, France, Germany, United Kingdom) a total arsenic intake between 37 and 148 µg/d can be calculated on base of the reported data.

Taken together, the data on the exposure situation can be characterised as unsatisfactory, because only data on the total arsenic content in food are currently available. Detailed information on the content of different arsenic compounds, especially inorganic species, in as many food categories from as many member states as possible are urgently needed for an evaluation.

Recommendations

It is recommended to lay down methodologically the separation of carcinogens with and without threshold currently practised in other areas of standard setting also for the setting of maximum levels of carcinogenic environmental contaminants. Carcino-

gens with threshold, for which tolerable daily intakes can be established, can be treated analogous to non-carcinogenic substances (see Schneider et al., 2004).

The approach especially taken by the EU, which so far sets maximum levels for carcinogens without threshold following the ALARA-principle, has the disadvantage that no information about the extent of expected health effects are obtained. Therefore, setting of maximum levels in food for carcinogenic environmental contaminants without threshold should also be related to the effects of the substance and a uniform methodology should be established. Decisions about the key parameters of the methodology should be made both in the context of risk assessment and risk management.

It is the task of the risk assessment to decide

- which procedure for risk assessment of carcinogens without threshold should be used:
 - quantitative cancer risk estimates considering the existing or estimated exposure or
 - a margin of exposure (MOE).
- how to proceed if considerable uncertainties about the carcinogenic potency exist (i.e. the underlying cancer risk estimate or derivation of the BMDL is qualitatively inappropriate). Should risk assessments with formalised methods like the T25 procedure be applied in such cases?
- how to proceed with substances for which no decision on the existence of a threshold can be made.
- how to deal with sensitive subgroups, e.g. children.

It is the task of the risk management

- to trigger and accompany the discussion about the size of a carcinogenic risk or MOE which would be regarded as acceptable.
- to decide how to deal with multi-pathway exposure.
- to discuss how to proceed if the current exposure through food alone or food and other pathways is far beyond a tolerable risk or if the MOE becomes very small.

Even if the decision-making authority on the individual issues lies with risk assessment or risk management bodies, an intensive exchange of information and opinion is necessary during the establishment of the method.

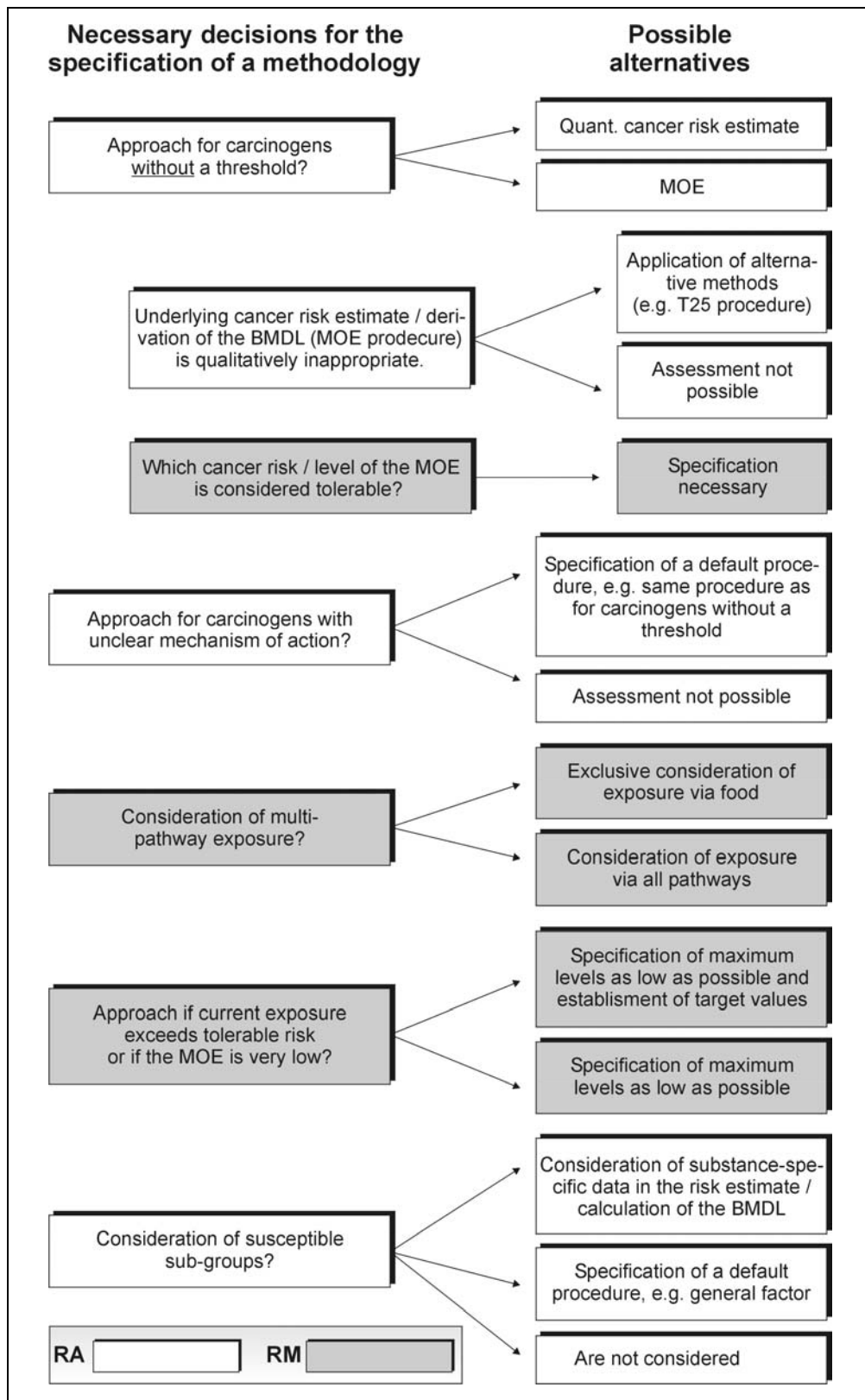


Figure 7.1: Scheme of the necessary decisions in the context of risk assessment (RA) and risk management (RM) for the establishment of a uniform method for the derivation of maximum levels for carcinogenic environmental contaminants in food and their possible alternatives

In the context of the risk assessment of individual carcinogenic substances important information are provided, among other things

- about the mechanism of action of the carcinogenic substance (also about the plausibility of assuming the existence of a threshold).
- whether the existing cancer risk estimate or modelling of the dose-response curve for the derivation of the BMDL are qualitatively appropriate. Additional calculations/modellings can be performed if needed.
- whether the TDI is qualitatively appropriate; such a value can be derived if needed.
- whether single groups react especially sensitive to this substance and whether this has appropriately been considered in the existing risk estimates or the TDI.
- whether the existing exposure data are sufficient for an evaluation and how the risk at a given exposure can be judged.

Risk management decisions can be based on this information.

Presently, proposals for margins of possible maximum levels for arsenic cannot be given, because on the one side improved data on the exposure situation are required:

- both data on the total arsenic content and content of inorganic arsenic in single food categories must be collected.
- data from several food categories from all European countries should be collected.

On the other side, important information in the context of risk assessment of arsenic have to be elaborated (treatment as carcinogen with or without threshold, qualitative evaluation of the cancer risk estimates or tolerable intakes, toxicity of less investigated arseno-compounds such as arsenosugars, etc.).

8 Literatur

- AGÖF, Arbeitsgemeinschaft ökologischer Forschungsinstitute, 2005
 AGÖF-Orientierungswerte für Inhaltsstoffe von Raumluft und Hausstaub
 Stand: 7.1.2005. Online:
http://www.agoef.de/schadstoffe_allgemein/agoef_orientierungswerte.html, Druckdatum: 18.2.2005
- Andrewes, P., Demarini, D. M., Funasaka, K., Wallace, K., Lai, V. W., sun, H., Cullen, W. R., Kitchin, K. T., 2004
 Do arsenosugars pose a risk to human health? The comparative toxicities of a trivalent and pentavalent arsenosugar
 Environmental Science & Technology, Vol. **38**, 2004, S. 4140-4148, zitiert nach NLM, 2005
- ATSDR, Agency for Toxic Substances and Disease Registry, 2000
 Toxicological Profile for Arsenic. Update
 U.S. Department of Health and Human Services; Public Health Service, 2000
- Bachmann, G., Oltmanns, J., Konietzka, R., Schneider, K., 2003
 Berechnung von Prüfwerten zur Bewertung von Altlasten
 ergänzbares Handbuch, 3. Erg.Lfg. XII/03, hrsg. vom Umweltbundesamt Berlin, Erich Schmidt Verlag Berlin, 2003
- BAGS, Behörde für Arbeit, Gesundheit und Soziales, Hamburg, 1995
 Standards zur Expositionsabschätzung. Bericht des Ausschusses für Umwelthygiene
 Arbeitsgemeinschaft der leitenden Medizinalbeamtinnen und -beamten der Länder, 1995
- Banasiak, U., Hesecker H., Sieke, C., Sommerfeld, C., Vohmann, C., 2005
 Abschätzung der Aufnahme von Pflanzenschutzmittel-Rückständen in der Nahrung mit neuen Verzehrsmengen für Kinder
 Bundesgesundheitsblatt, Vol. **48**, 2005, S. 84-98
- Becher, H., Steindorf, K., Wahrendorf, J., 1995
 Epidemiologische Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen
 Umweltbundesamt, Berlin, UBA-Berichte 7/95; Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1995
- Becker, K., Kaus, S., Helm, D., Krause, C., Meyer, E., Schulz, C., Seiwert, M., 2001
 Umwelt-Survey 1998, Band IV: Trinkwasser. Elementgehalte in Stagnationsproben des häuslichen Trinkwassers der Bevölkerung in Deutschland
 Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, WaBoLu-Hefte 2/01, 2001
- Benramdane, L., Bressolle, F., Vallon, J. J., 1999
 Arsenic speciation in humans and food products: a review
 Journal of Chromatographic Science, Vol. **37**, 1999, S. 330-344
- BfR, Bundesinstitut für Risikobewertung, 2003a
 Ergänzende toxikologische Bewertung von 3-MCPD unter besonderer Berücksichtigung der Gefährdung von Kindern
 Stellungnahme des BfR vom 9. Juli 2003
http://www.bfr.bund.de/cm/208/ergaenzende_toxikologische_bewertung_von_3_mcpd_unter_besonderer_beruecksichtigung_der_gefaehrung_von_kindern.pdf
- BfR, Bundesinstitut für Risikobewertung, 2003b
 Migration von toxikologisch relevanten Stoffen aus Spielzeug
 Stellungnahme des BfR vom 31.1.2003
- BfR, Bundesinstitut für Risikobewertung, 2004
 Zwei Jahre Acrylamid – Eine Bilanz aus Sicht der Risikobewertung
 Stellungnahme des BfR vom 19. März 2004
http://www.bfr.bund.de/cm/208/zwei_jahre_acrylamid_eine_bilanz_aus_sicht_der_risikobewertung.pdf
- BgVV, Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin, 2002
 Workshop on Exposure of Children to Substances used as Ingredients in Pesticides, Dokumentation des Workshops vom 27.-29.9.2001.
http://www.bgvv.de/sixcms_upload/media/98/exposure_of_children_to_plant_protection_agents.pdf
- Bolt, H. M., Foth, H., Hengstler, J. G., Degen, G. H., 2004
 Carcinogenicity categorization of chemicals - new aspects to be considered in a European perspective
 Toxicology Letters, Vol. **151**, 2004, S. 29-41

- Brown, K. G., Ross, G. L., 2002
Arsenic, drinking water, and health: a position paper of the American Council on Science and Health
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **36**, 2002, S. 162-174
- CAC, Codex Alimentarius Commission, 1989a
Guideline Levels for Radionuclides in Foods Following Accidental Nuclear Contamination for Use in International Trade. CAC/GL 5-1989
<http://www.criirad.com/criirad/actualites/Dossiers2005/MenacesRadioactivesAliments/CodexAnglais1989.pdf>
- CAC, Codex Alimentarius Commission, 1989b
Report of the Eighteenth Session of the Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission, Geneva, 3-12 July 1989, ALINORM 89/40
<http://www.fao.org/docrep/meeting/005/t0236e/t0236e00.htm>
- CAC, Codex Alimentarius Commission, 1991a
Guideline Levels for Vinyl Chloride Monomer and Acrylonitrile in Food and Packaging Material. CAC/GL 6-1991
http://www.ipfsaph.org/cds_upload%5Ckopol_data%5Ccodex_0%5Cen_cxg_006e.pdf
- CAC, Codex Alimentarius Commission, 1991b
Report of the Nineteenth Session of the Joint FAO/WHO Codex Alimentarius Commission, Rome, 1-10 July 1991, ALINORM 91/40
<http://www.fao.org/docrep/meeting/005/t0490e/t0490e00.htm>
- CAC, Codex Alimentarius Commission, 1999/2001
Maximum Level and Sampling Plan for Total Aflatoxins in Peanuts Intended for Further Processing. Codex Stan 209-1999, Rev. 1-2001
http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en
- CAC, Codex Alimentarius Commission, 2001
Maximum Level for Aflatoxin M₁ in Milk. Codex Stan 232-2001
http://www.codexalimentarius.net/web/standard_list.do?lang=en
- CAC, Codex Alimentarius Commission, 2004
Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Alimentarius Commission Twenty-seventh Session, Geneva, Switzerland, 28 June - 3 July 2004, ALINORM 04/27/12
www.food.gov.uk/multimedia/pdfs/j2262e.pdf
- CAC, Codex Alimentarius Commission, 2005
Joint FAO/WHO Food Standards Programme. Codex Committee on Food Additives and Contaminants. Thirty-seventh Session. The Hague, the Netherlands, 25-29 April 2005
- Chen, C.-J., Chuang, Y.-C., Lin, T.-M., Wu, H.-Y., 1985
Malignant neoplasms among residents of a blackfoot disease-endemic area in Taiwan: high arsenic artesian well water and cancers
Cancer Research, Vol. **45**, 1985, S. 5895-5899
- Chen, C. J., Kuo, T. L., Wu, M. M., 1988
Arsenic and cancers (letter)
Lancet, Vol. **1**, 1988, S. 414-415, zitiert nach Smith et al., 1992
- Chen, C. J., Chen, C. W., Wu, M. M., Kuo, T. L., 1992
Cancer potential in liver, lung, bladder and kidney due to ingested inorganic arsenic in drinking water
British Journal of Cancer, Vol. **66**, 1992, S. 888-892, zitiert nach Morales et al., 2000
- Chiou, H. Y., Chiou, S. T., Hsu, Y. H., Chou, Y. L., Tseng, C. H., Wie, M. L., Chen, C. J., 2001
Incidence of transitional cell carcinoma and arsenic in drinking water: a follow-up study of 8,102 residents in an arseniasis-endemic area in northeastern Taiwan
American Journal of Epidemiology, Vol. **153**, 2001, S. 411-418, zitiert nach NRC, 2001
- Cohen, S. M., Ellwein, L. B., 1990
Cell proliferation in carcinogenesis
Science, Vol. **249**, 1990, S. 1007-1011
- COM, Committee on Mutagenicity of Chemicals in Food, Consumer Products and the Environment, 2000
Thresholds for aneugens: extrapolation of data from somatic cells to germ cells. Consideration of summary record of European Commission group of specialised experts in fields of carcinogenicity,

- mutagenicity and reprotoxicity meeting 1-2 September 1999. COM statement COM/00/S2-
November 2000
- D'Amato, M., Forte, G., Caroli, S., 2004
Identification and quantification of major species of arsenic in rice
Journal of the AOAC International, Vol. **87**, 2004, S. 238-243
- Dybing, E., Sanner, T., Roelfzema, H., Kroese, D., Tennant, R. W., 1997
T25: a simplified carcinogenic potency index: description of the system and study of correlations
between carcinogenic potency and species/site specificity and mutagenicity
Pharmacology & Toxicology, Vol. **80**, 1997, S. 272-279
- EC, European Commission, 2000
Ambient air pollution by As, Cd and Ni compounds. Position paper
European Communities, Office for official Publications, Luxembourg, 2000
- EC, European Commission, 2002a
Guidelines for Setting Specific Concentration Limits for Carcinogens in Annex I of Directive
67/548/EEC. Inclusions of Potency Considerations
Commission Working Group on the Classification and Labelling of Dangerous Substances,
<http://ecb.jrc.it/classification-labelling/>, 2002
- EC, European Commission, 2002b
Commission recommendation of 4 March 2002 on the reduction of the presence of dioxins, furans,
and PCBs in feedingstuffs and foodstuffs (2002/201/EC)
Official Journal of the European Communities, 9.3.2002 L67/69
- EC, European Commission, 2003a
Food Contact Materials. Substances listed in EU Directives. SANCO D3/LR (04/2003)
Brussels, Belgium, 2003
http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/foodcontact/eu_substances_en.pdf
- EC, European Commission, 2003b
Vorschlag für eine Richtlinie des Europäischen Parlamentes und des Rates über Arsen, Kadmium,
Quecksilber, Nickel und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe in der Luft
KOM(2003) 423 endgültig, 2003/0164(COD) (COD), Brüssel, 2003
- EC, European Commission, 2003c
EC Risk Assessment: Bis(2-Ethylhexyl)Phthalate. Consolidated Final Report, August 2003
- EC, European Commission, 2004a
Assessment of the dietary exposure to arsenic, cadmium, lead and mercury of the population of the
EU Member States
Scientific co-operation on questions relating to food (SCOOP), Report of experts participating in
Task 3.2.11, European Commission, Directorate-General Health and Consumer Protection, March
2004. Online: http://www.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/contaminants/cadmium_en.htm,
Druckdatum: 11.02.2005 (die Anhänge sind in dieser Version nicht enthalten)
- EC, European Commission, 2004b
Collection of Occurrence Data on Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food
Report of experts participating in Task 3.2.12, European Commission, Directorate-General Health
and Consumer Protection, October 2004. Online:
http://www.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/contaminants/cadmium_en.htm, Druckdatum:
18.04.2005
- Edler, L., Poirier, K., Dourson, M., Kleiner, J., Mileson, B., Nordmann, H., Renwick, A., Slob, W.,
Walton, K., Würtzen, G., 2002
Mathematical modelling and quantitative methods
Food and Chemical Toxicology, Vol. **40**, 2002, S. 283-326
- EFSA, European Food Safety Authority, 2003
Workshop on Acrylamide Formation in Food 17 November 2003, Brussels
www.efsa.eu.int/advisory_forum/adv_meetings/369/adforum_08_doc10_en1.pdf
- EFSA, European Food Safety Authority, 2004
Gutachten des wissenschaftlichen Gremiums AFC angenommen am 5. Oktober 2004
http://www.efsa.eu.int/science/afc/afc_opinions/699_de.html
- EFSA, European Food Safety Authority, 2005
EFSA Scientific Committee Draft Opinion on a Harmonised Approach for Risk Assessment of
Compounds Which are both Genotoxic and Carcinogenic. Request No. EFSA-Q-2004-020

- http://www.efsa.eu.int/science/sc_committee/sc_consultations/882_en.html, 2005
- EPA, Environmental Protection Agency, 1999
Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. Draft
U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 1999
- EPA, Environmental Protection Agency, 2001
National primary drinking water regulations; arsenic and clarifications to compliance and new source contaminants monitoring; final rule
Federal Register, Vol. **66**, 2001, S. 6976-7066
- EPA, Environmental Protection Agency, 2005a
Guidelines for Carcinogen Risk Assessment. EPA/630/P-03/001F
U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2005
- EPA, Environmental Protection Agency, 2005b
Integrated Risk Information System (IRIS)
online: <http://www.epa.gov/iris/>; Druckdatum: 12.01.2005
- EPA, Environmental Protection Agency, 2005c
Preliminary Database on Arsenic Species in Target Foods/Groups to Improve Arsenic Risk Characterization
National Exposure Research Laboratory, 2004 Research Abstracts, online:
<http://www.epa.gov/nerl/research/2004/g2-2.html>, Druckdatum: 21.2.2005
- EPA, Environmental Protection Agency, 2005d
Supplemental Guidance for Assessing Cancer Susceptibility from Early-Life Exposure to Carcinogens. EPA/630/R-03/003F
Risk Assessment Forum, U.S. Environmental Protection Agency, Washington, DC, 2005
- FAO/WHO, 2002
FAO/WHO Consultation on the Health Implications of Acrylamide in Food Geneva, 25-27 June 2002
Summary Report
http://www.who.int/foodsafety/publications/chem/en/acrylamide_summary.pdf
- FAO/WHO, 2003
FAO/WHO Seminar on Acrylamide in Food: Current State of Affairs
Exchange of views - Update on ongoing research - Identification of gaps 13.00 - 17.30, 16 March 2003
International Congress Centre Arusha, Presentations
<http://www.fao.org/es/ESN/jecfa/acrylamide/program.htm>
- Fattorini, D., Alonso-Hernandez, C. M., Diaz-Asenico, M., Munoz-Caravaca, A., Pannacciulli, F. G., Tangherlini, M., Regoli, F., 2004
Chemical speciation of arsenic in different marine organisms: importance in monitoring studies
Marine Environmental Research, Vol. **58**, 2004, S. 845-850
- FDA, Food and Drug Administration, 1998
Accidental Radioactive Contamination of Human Food and Animal Feeds: Recommendations for State and Local Agencies
Center for Devices and Radiological Health, Rockville, MD, 1998
http://www.fda.gov/cdrh/dmgrp/84_1.pdf
- FDA, Food and Drug Administration, 2004
Guidance for FDA Staff, Guidance Levels for Radionuclides in Domestic and Imported Foods
Rockville, MD, 2004
http://www.fda.gov/ora/compliance_ref/cpg/cpgfod/cpg560-750.html
- Ferreccio, C., Gonzalez, C., Milosavljevic, V., Marshall, G., Sancha, A. M., Smith, A. H., 2000
Lung cancer and arsenic concentrations in drinking water in Chile
Epidemiology, Vol. **11**, 2000, S. 673-679, zitiert nach NRC, 2001
- Friedrich, C., Helm, D., Becker, K., Hoffmann, K., Krause, C., Nöllke, P., Schulz, C., Seiwert, M., Seifert, B., 2001
Umwelt-Survey 1990/92 Band VI: Hausstaub - Deskription der Spurenelement- und Biozidgehalte im Hausstaub in der Bundesrepublik Deutschland
Institut für Wasser-, Boden- und Lufthygiene des Umweltbundesamtes, WaBoLu-Hefte 1/01, 2001
- Gebel, Z., Becher, H. 2001
Metalle/Arsen, Kap. VI-3

- In: Wichmann, H.-E., Schlipkötter, H.-W., Fülgraff, G.: Handbuch der Umweltmedizin. Toxikologie, Epidemiologie, Hygiene, Belastungen, Wirkungen, Diagnostik, Prophylaxe, 21. Erg. Lfg. 3/01, ecomed Verlag Landsberg, 2001
- Goessler, W., Maher, W., Irgolic, K. J., Kuehnelt, d., Schlagenhauen, C., Kaise, T., 1997
Arsenic compounds in a marine food chain
Fresenius' Journal of Analytical Chemistry, Vol. **359**, 1997, S. 434-437, zitiert nach NLM, 2005
- Golka, K., Prior, V., Blaszkewicz, M., Bolt, H. M., 2002
The enhanced bladder cancer susceptibility of NAT2 slow acetylators towards aromatic amines: a review considering ethnic differences
Toxicology Letters, Vol. **128**, 2002, S. 229-241, zitiert nach NLM, 2005
- Grantham, D. A., Jones, J. F., 1977
Arsenic contamination of water wells in Nova Scotia
Journal of the American Water Works Association, Vol. **69**, 1977, S. 653-657
- Grohmann, A., Hässelbarth, U., Schwerdtfeger, W., 2003
Die Trinkwasserverordnung
4. neu bearbeitete Auflage, Erich Schmidt Verlag Berlin, 2003
- Guo, H. R., 2004
Arsenic level in drinking water and mortality of lung cancer (Taiwan)
Cancer Causes Control, Vol. **15**, 2004, S. 171-177
- Hassauer, M., Kalberlah, F., 1999
Arsen und Verbindungen
in: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R.: Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer D 095, Gw. 2/99, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 1999
- Hattis, D., Goble, R., Chu, M., 2005
Age-related differences in susceptibility to carcinogenesis. II. Approaches for application and uncertainty analyses for individual genetically acting carcinogens
Environmental Health Perspectives, Vol. **113**, 2005, S. 509-516
- Hengstler, J. G., Arand, M., Herrero, M. E., Oesch, F., 1998
Polymorphisms of N-acetyltransferases, glutathione S-transferases, microsomal epoxide hydrolase and sulfotransferases: influence on cancer susceptibility
Recent Results in Cancer Research, Vol. **154**, 1998, S. 47-85
- Hengstler, J. G., Bogdanffy, M. S., Bolt, H. M., Oesch, F., 2003
Challenge dogma: thresholds for genotoxic carcinogens? The case of vinyl acetate
Annual Review of Pharmacology & Toxicology, Vol. **43**, 2003, S. 485-520
- IARC, International Agency for Research on Cancer, 1987
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Suppl. 7. Overall Evaluations of Carcinogenicity: An Update of IARC Monographs Vol. 1 to 42
WHO, World Health Organization, Geneva, 1987
- IARC, International Agency for Research on Cancer, 2004
IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans. Vol. 84. Some Drinking-water Disinfectants and Contaminants, including Arsenic
WHO, World Health Organization, Geneva, 2004
- ICRP, International Commission on Radiological Protection, 1977
Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 26
Pergamon Press, Oxford, New York, Frankfurt, 1977
- ICRP, International Commission on Radiological Protection, 1991
1990 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 60
Pergamon Press, 1991
- ICRP, International Commission on Radiological Protection, 1999
Principles for the Protection of the Public in Situations of Prolonged Exposure. ICRP Publication 82 (Annals), 1999, zitiert nach CAC, 2004
- JECFA, Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives, 2005
Sixty-fourth Meeting, Rome, 8-17 February 2005
www.who.int/ipcs/food/jecfa/summaries/en/summary_report_64_final.pdf

- Kalberlah, F., Schneider, K., 1998
Quantifizierung von Extrapolationsfaktoren. Endbericht des Forschungsvorhabens Nr. 116 06 113 des Umweltbundesamtes
Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund, Fb 796
Wirtschaftsverlag NW, Bremerhaven, 1998
- Kalberlah, F., Hassauer, M., Konietzka, R., Schneider, K., 1995
Qualitätsbeurteilung von unit-risk-Berechnungen
in: Becher, H., Steindorf, K., Wahrendorf, J.: Epidemiologische Methoden der Risikoabschätzung für krebserzeugende Umweltstoffe mit Anwendungsbeispielen, Umweltbundesamt Berlin; UBA-Berichte 7/95; Erich Schmidt Verlag Berlin, 1995, S. 302-320
- Kirsch-Volders, M., Vanhauwaert, A., Eichenlaub-Ritter, U., Decordier, I., 2003
Indirect mechanism of genotoxicity
Toxicology Letters, Vol. **140-141**, 2003, S. 63-74
- Klaunig, J. E., Kamendulis, L. M., Xu, Y., 2000
Epigenetic mechanisms of chemical carcinogenesis
Human and Experimental Toxicology, Vol. **19**, 2000, S. 543-555
- Kommission "Human-Biomonitoring" des Umweltbundesamtes, 2003
Stoffmonographie Arsen - Referenzwerte für Urin
Bundesgesundheitsblatt, Vol. **46**, 2003, S. 1098-1106
- LABO, Bund/Länder-Arbeitsgruppe Bodenschutz, 2003
Hintergrundwerte für anorganische und organische Stoffe in Böden
3., überarbeitete Auflage, 2003
In: Rosenkranz, D., Bachmann, G., König, W., Einsele, G.: Bodenschutz. Ergänzbare Handbuch der Maßnahmen und Empfehlungen für Schutz, Pflege und Sanierung von Böden, Landschaft und Grundwasser, 40. Lfg., Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2004
- Le, S. X. C., Cullen, W. R., Reimer, K. J., 1994
Speciation of arsenic compounds in some marine organisms
Environmental Science & Technology, Vol. **28**, 1994, S. 1598-1604
- LfU, Landesanstalt für Umweltschutz Baden-Württemberg, 2005
Umweltdaten 2003
online: <http://www2.lfu.baden-wuerttemberg.de/lfu/abt2/umweltdaten2003/start.html>, Druckdatum: 10.2.2005
- Lijinsky, W., 1986
Rat and mouse forestomach tumors induced by chronic oral administration of styrene oxide
Journal of the National Cancer Institute, Vol. **77**, 1986, S. 471-476
- LUA, Landesumweltamt Nordrhein-Westfalen, 2005
Ergebnisse diskontinuierlicher Messungen 2003
online: <http://www.lua.nrw.de/d3ed1.htm>, Druckdatum: 10.2.2005
- Lutz, W. K., 2001
Susceptibility differences in chemical carcinogenesis linearize the dose response relationship: threshold doses can be defined only for Individuals
Mutation Research, Vol. **482**, 2001, S. 71-76
- Madle, S., von der Hude, W., Broschinski, L., Jänig, G. R., 2000
Threshold effects in genetic toxicity: perspective of chemicals regulation in Germany
Mutation Research, Vol. **464**, 2000, S. 117-121
- Melnick, R. L., Kohn, M. C., Portier, C. J., 1996
Implications for risk assessment of suggested nongenotoxic mechanisms of chemical carcinogenesis
Environmental Health Perspectives, Vol. **104**, Suppl. 1, 1996, S. 123-134
- Morales, K. H., Ryan, L., Kuo, T.-L., Wu, M.-M., Chen, C.-J., 2000
Risk of internal cancers from arsenic in drinking water
Environmental Health Perspectives, Vol. **108**, 2000, S. 655-661
- Nilsson, R., Jenssen, D., Hartwig, A., Mullenders, L., Nivard, M., Segerbäck, D., Beck, J., Rydzynski, K., Palus, J., Marcos, R., 2004
Final Report of the EU-Project "The Mechanistic Basis for Providing a Realistic Cancer Risk Assessment for Exposure to Inorganic Arsenic within the European Community"
Supported by EU 5th Framework Programme Contract No. QLK4-1999-01142, 2004

- NLM, U.S. National Library of Medicine, 2005
PubMed online: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/PubMed/>
- NRC, National Research Council, 1999
Arsenic in Drinking Water. <http://books.nap.edu/books/0309063337/html/index.html>
National Academies Press, 1999
- NRC, National Research Council, 2001
Arsenic in Drinking Water: 2001 Update.
<http://www.nap.edu/openbook/0309076293/html/index.html>
National Academies Press, 2001
- Peto, R., Gray, R., Brantom, P., Grasso, P., 1991a
Effects on 4080 rats of chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine: a detailed dose response study
Cancer Research, Vol. **51**, 1991, S. 6415-6451
- Peto, R., Gray, R., Brantom, P., Grasso, P., 1991b
Dose and time relationships for tumor induction in the liver and esophagus of 4080 inbred rats by chronic ingestion of N-nitrosodiethylamine or N-nitrosodimethylamine
Cancer Research, Vol. **51**, 1991, S. 6452-6469
- Pratt, I. S., Barron, T., 2003
Regulatory recognition of indirect genotoxicity mechanisms in the European Union
Toxicology Letters, Vol. **140-141**, 2003, S. 53-62
- Rattanachongkiat, S., Millward, G. E., Foulkes, M. E., 2004
Determination of arsenic species in fish, crustacean and sediment samples from Thailand using high performance liquid chromatography (HPLC) coupled with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS)
Journal of Environmental Monitoring, Vol. **6**, 2004, S. 254-261
- Roberts, R. A., Crump, K. S., Lutz, W. K., Wiegand, H.-J., Williams, G. M., Harrison, P. T. C., Purchase, F. H., 2001
Scientific analysis of the proposed uses of the T25 dose descriptor in chemical carcinogen regulation
Archives of Toxicology, Vol. **75**, 2001, S. 507-512
- Sakurai, T., Kaise, T., Ochi, T., Saitoh, T., Matsubara, C., 1997
Study of in vitro cytotoxicity of a water soluble organic arsenic compound, arsenosugar, in seaweed
Toxicology, Vol. **122**, 1997, S. 205-212, zitiert nach NLM, 2005
- Sanner, T., Dybing, E., Kroese, D., Roelfzema, H., Hardeng, S., 1997
Potency grading in carcinogen classification
Molecular Carcinogenesis, Vol. **20**, 1997, S. 280-287
- SCF, Scientific Committee on Food, 1975
Report of the Scientific Committee for Food on Vinyl Chloride Monomer (Opinion expressed 27 June 1975). First series, 1975
- SCF, Scientific Committee on Food, 1982
Reports of the Scientific Committee for Food. Thirteenth series. Report EUR 7982, 1982
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/reports/scf_reports_13.pdf
- SCF, Scientific Committee on Food, 1994
Opinion of the Scientific Committee on Food on 2-Monochloro-propane-1,2-diol (3-MCPD) (expressed on 16 December 1994)
- SCF, Scientific Committee on Food, 1997
Opinion of the Scientific Committee on Food on Di-2-Ethylhexylphthalate (expressed on 16 December 1994)
- SCF, Scientific Committee on Food, 1998
Opinion of the Scientific Committee on Food on Ochratoxin A (expressed on 17 September 1998)
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out14_en.html
- SCF, Scientific Committee on Food, 2001a
Opinion of the Scientific Committee on Food on the Risk Assessment of Dioxins and Dioxin-Like PCBs in Food. Adopted on 30 May 2001
European Commission, Health & Consumer Protection Directorate-General, Brussel, Belgium
- SCF, Scientific Committee on Food, 2001b
Opinion of the Scientific Committee on Food on 3-Monochloropropane-1,2-diol (3-MCPD), adopted

- on 30 May 2001, updating the SCF opinion of 1994, SCF/CS/CNTM/OTH/17 Final, 2001
- SCF, Scientific Committee on Food, 2002a
Opinion of the Scientific Committee on Food on New Findings Regarding the Presence of Acrylamide in Food (expressed on 3 July 2002)
http://europa.eu.int/comm/food/fs/sc/scf/out131_en.pdf
- SCF, Scientific Committee on Food, 2002b
Opinion of the Scientific Committee on Food on the Risks to Human Health of Polycyclic Aromatic Hydrocarbons in Food (expressed on 4 December 2002)
http://europa.eu.int/comm/food/food/chemicalsafety/contaminants/out153_en.pdf
- Schneider, K., 1999
Unterschiede in der Empfindlichkeit von Kindern gegenüber krebserzeugenden Stoffen im Vergleich zu Erwachsenen
Umweltmedizin in Forschung und Praxis, Vol. **4**, 1999, S. 155-162
- Schneider, K., 2001
Zur Frage von Unterschieden in der Empfindlichkeit von Kindern gegenüber krebserzeugenden Stoffen im Vergleich zu Erwachsenen
in: Eikmann, T., Heinrich, U., Heinzow, B., Konietzka, R.: Gefährdungsabschätzung von Umweltschadstoffen. Ergänzbare Handbuch toxikologischer Basisdaten und ihre Bewertung, Kennziffer B 100, 5. Erg.-Lfg. 10/01, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2001
- Schneider, K., Gerdes, H., Hassauer, M., Oltmanns, J., Schulze, J., 2002
Berücksichtigung der Risikogruppe Kind bei der Ableitung gesundheitsbezogener Umweltstandards. FKZ (UFOPLAN) 201 61 215
Umweltforschungsplan des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit. Aktionsprogramm "Umwelt und Gesundheit"
Im Auftrag des Umweltbundesamtes Berlin, 2002
<http://www.apug.de/kinder/projekte/kind-gesundheitsstandards.htm>
- Schneider, K., Schuhmacher-Wolz, U., Oltmanns, J., Hassauer, M., 2002b
Klassierung krebserzeugender Stoffe zur Begrenzung der Massenkonzentration im Abgas nach der Nr. 5.2.7.1.1 der TA Luft-Novelle (Entwurf)
Umweltbundesamt, Berichte 3/02, Erich Schmidt Verlag, Berlin, 2002
- Schneider, K., Schuhmacher-Wolz, U., Oltmanns, J., Clauberg, M., Ollroge, I., Wagner, A., 2004
Verfahren zur Standardsetzung für Höchstgehalte für Umweltkontaminanten in Lebensmitteln
Förderkennzeichen (UFOPLAN) 703 61 218/03, im Auftrag des Bundesinstituts für Risikobewertung (BfR), 2004
- Schoen, A., Beck, B., Sharma, R., Dubé, E., 2004
Arsenic toxicity at low doses: epidemiological and mode of action considerations
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **198**, 2004, S. 253-267
- Schwenk, M., Gundert-Remy, U., Heinemeyer, G., Olejniczak, K., Stahlmann, R., Kaufmann, W., Bolt, H. M., Greim, H., von Keutz, E., Gelbke, H. P., 2003
Children as a sensitive subgroup and their role in regulatory toxicology: DGPT workshop report
Archives of Toxicology, Vol. **77**, 2003, S. 2-6
- Slooff, W., Haring, B. J. A., Hesse, J. M., Janus, J. A., Thomas, R., 1990
Integrated Criteria Document Arsenic. Report No. 710401004
RIVM, Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieuhygiene, Bilthoven, Holland, 1990
- Smith, A. H., Hopenhayn-Rich, C., Bates, M. N., Goeden, H. M., Hertz-Picciotto, I., Duggan, H. M., Wood, R., Kosnett, M. J., Smith, M. T., 1992
Cancer risks from arsenic in drinking water
Environmental Health Perspectives, Vol. **97**, 1992, S. 259-267
- Smith, C. J., Livingston, S. D., Doolittle, D. J., 1997
An international literature survey of "IARC group I Carcinogens" reported in mainstream cigarette smoke
Food and Chemical Toxicology, Vol. **35**, 1997, S. 1107-1130
- Speit, G., Autrup, H., Crebelli, R., Henderson, L., Kirsch-Volders, M., Madle, S., Parry, J. M., Sarrif, A. M., Vrijhof, H., 2000
Thresholds in genetic toxicology - concluding remarks
Mutation Research, Vol. **464**, 2000, S. 149-153
- SSK, Strahlenschutzkommission, 1987

- Wissenschaftliche Grundlagen zur Ableitung von Dosiswerten und Kontaminationswerten nach § 6 des Strahlenschutzvorsorgegesetzes
Veröffentlichungen der Strahlenschutzkommission, Band 10, Bonn, 1987
<http://www.ssk.de/empfehl/1987/ssk8704.pdf>
- Staffa, J. A., Mehlman, M. A., 1979
Innovation in Cancer Risk Assessment (ED₀₁ Study)
Pathotox. Publ. Park Forest South, (IL) USA, 1979, zitiert nach Zito, 2001
- Tchounwou, P. B., Wilson, B., Ishaque, A., 1999
Important considerations in the development of public health Health advisories for arsenic and arsenic-containing compounds in drinking water
Review of Environmental Health, Vol. **14**, 1999, S. 211-229
- Tiemann, M., 2001
Arsenic in Drinking Water: Recent Regulatory Developments and Issues
CRS Report for Congress: RS20672
<http://www.cnire.org/nle/crsreports/water/h2o-40.pdf>
- Tirado, C., o.J.
Re-establishment of the Global Environmental Monitoring System food programme (GEMS/Food EURO) in the WHO European region
online: <http://www.euro.who.int/PPT/gemsintr.htm>, Druckdatum, 14.2.2005
- Tritscher, A. M., 2004
Human health risk assessment of processing-related compounds in food
Toxicology Letters, Vol. **149**, 2004, S. 177-186
- Tseng, W. P., 1977
Effects and dose-response relationship of skin cancer and blackfoot disease with arsenic
Environmental Health Perspectives, Vol. **19**, 1977, S. 109-119
- Tseng, W. P., Chu, H. M., How, S. W., Fong, J. M., Lin, C. S., Yeh, S., 1968
Prevalence of skin cancer in an endemic area of chronic arsenism in Taiwan
Journal of the National Cancer Institute, Vol. **40**, 1968, S. 453-463
- Tsuji, J. S., Benson, R., Schoof, R. A., Hook, G. C., 2004
Health effect levels for risk assessment of childhood exposure to arsenic
Regulatory Toxicology and Pharmacology, Vol. **39**, 2004, S. 99-110
- Waalkes, M. P., Ward, J. M., Liu, J., Diwan, B. A., 2003
Transplacental carcinogenicity of inorganic arsenic in the drinking water: induction of hepatic, ovarian, pulmonary, and adrenal tumors in mice
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **186**, 2003, S. 7-17
- Waalkes, M. P., Liu, J., Ward, J. M., Diwan, B. A., 2004a
Animal models for arsenic carcinogenesis: inorganic arsenic is a transplacental carcinogen in mice
Toxicology and Applied Pharmacology, Vol. **198**, 2004, S. 377-384
- Waalkes, M. P., Ward, J. M., Diwan, B. A., 2004b
Induction of tumors of the liver, lung, ovary and adrenal in adult mice after brief maternal gestational exposure to inorganic arsenic: promotional effects of postnatal phorbol ester exposure on hepatic and pulmonary, but not dermal cancers
Carcinogenesis, Vol. **25**, 2004, S. 133-141
- WHO, World Health Organization, 1983
Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Twenty-seventh Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series, No. 18
Geneva, 1983
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v18je17.htm>
- WHO, World Health Organization, 1984
Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Food Contaminants. Twenty-eight Report of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series No. 19
Geneva, 1984
<http://www.inchem.org/pages/jecfa.html>
- WHO, World Health Organization, 1989
Toxicological Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Thirty-third Meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Food Additives Series, No. 24

- Geneva, 1989
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v024je08.htm>
- WHO, World Health Organization, 1993
Guidelines for Drinking-Water Quality. Vol. 1. Recommendations
2nd ed., Geneva, 1993
- WHO, World Health Organization, 1996
Guidelines for Drinking-Water Quality. Vol. 2 - Health Criteria and Other Supporting Information
Geneva, 1996
- WHO, World Health Organization, 2001a
Safety Evaluation of Certain Mycotoxins in Food. Fifty-sixth meeting of the Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series No. 47. Aflatoxin M₁
Geneva, 2001
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v47je02.htm>
- WHO, World Health Organization, 2001b
Environmental Health Criteria 224, Arsenic and Arsenic Compounds (Second Edition)
IPCS, International Programme on Chemical Safety; World Health Organization, Geneva, 2001
- WHO, World Health Organization, 2001c
Global Environmental Monitoring System - GEMS/Food EURO. National Contact Points Meeting,
Berlin, 10-12 July, 2001
WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 2001
- WHO, World Health Organization, 2002a
Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Fifty-seventh Report of the Joint
FAO/WHO Expert Committee on Food Additives. WHO Technical Report Series No. 909
Geneva, 2002
- WHO, World Health Organization, 2002b
Safety Evaluation of Certain Food Additives and Contaminants. Fifty-seventh Meeting of the Joint
FAO/WHO Expert Committee on Food Additives (JECFA). WHO Food Additives Series No. 48. 3-
Chloro-1,2-propanediol
Geneva, 2002
<http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v48je18.htm>
- WHO, World Health Organization, 2004
Environmental Health Criteria XXX. Principles for Modelling Dose-Response for the Risk Assess-
ment of Chemicals. Draft
Geneva, 2004
http://www.who.int/ipcs/methods/harmonization/dose_response/en/
- Wilhelm, M., Wittsiepe, J., Schrey, P., Lajoie-Junge, L., Busch, V., 2003
Dietary intake of arsenic, mercury and selenium by children from a German North Sea island using
duplicate portion sampling
Journal of Trace Elements in Medicine and Biology, Vol. **17**, 2003, S. 123-132
- Williams, G. M., Whysner, J., 1996
Epigenetic carcinogens: evaluation and risk assessment
Experimental and Toxicologic Pathology, Vol. **48**, 1996, S. 189-195
- Wu, M. M., Kuo, T. L., Hwang, Y. H., Chen, C. J., 1989
Dose-response relation between arsenic well water and mortality from cancer
American Journal of Epidemiology, Vol. **130**, 1989, S. 1123-1132, zitiert nach Smith et al., 1992
- Yost, L. J., Tao, S.-H., Egan, S. K., Barraj, L. M., Smith, K. M., Tsuji, J. S., Lowney, Y. W., Schoof, R.
A., Rachman, N. J., 2004
Estimation of dietary intake of inorganic arsenic in U.S. children
Human and Ecological Risk Assessment, Vol. **10**, 2004, S. 473-483

9 Einschlägige Gesetze und Rechtsvorschriften

9.1 EU-Rechtsvorschriften

DIN EN 71-3 „Sicherheit von Spielzeug Teil 3: Migration bestimmter Elemente“. Ausgabe 2002-11, November 20

Richtlinie 78/142/EWG des Rates vom 30. Januar 1978 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über Vinylchlorid-Monomer enthaltende Materialien und Gegenstände, die dazu bestimmt sind, mit Lebensmitteln in Berührung zu kommen

Amtsblatt Nr. L 044 vom 15.02.1978, S. 0015 – 0017

http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&lg=de&numdoc=31978L0142

Richtlinie 88/378/EWG des Rates vom 3. Mai 1988 zur Angleichung der Rechtsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Sicherheit von Spielzeug

Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, Serie L, Nr. 187 vom 16.7.1988, S. 1-13

Richtlinie 96/29/Euratom des Rates vom 13. Mai 1996 zur Festlegung der grundlegenden Sicherheitsnormen für den Schutz der Gesundheit der Arbeitskräfte und der Bevölkerung gegen die Gefahren durch ionisierende Strahlungen

Amtsblatt Nr. L 159 vom 29.06.1996, S. 0001-0114

http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&lg=de&numdoc=31996L0029

Richtlinie 98/83/EG des Rates vom 3. Nov. 1998 über die Qualität von Wasser zum menschlichen Gebrauch

Amtsblatt Nr. L 330/32 vom 05.12.1998, S. 32-54

http://www.dvgw.de/pdf/eg_98_83.pdf

Richtlinie 2003/2/EG der Kommission vom 6. Januar 2003 über Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung von Arsen (zehnte Anpassung der Richtlinie 76/769/EWG des Rates an den technischen Fortschritt)

Amtsblatt der Europäischen Gemeinschaften, Serie L, Nr. 4 vom 9.1.2003, S. 9-11

Richtlinie 2003/100/EG der Kommission vom 31. Oktober 2003 zur Änderung von Anhang I zur Richtlinie 2002/32/EG des Europäischen Parlaments und des Rates über unerwünschte Stoffe in der Tierernährung

Amtsblatt Nr. L 285 vom 01.11.2003, S. 33-37

Verordnung (Euratom) 3954/87 des Rates vom 22. Dezember 1987 zur Festlegung von Höchstgehalten an Radioaktivität in Nahrungsmitteln und Futtermitteln im Falle eines nuklearen Unfalls oder einer anderen radiologischen Notstandssituation

Amtsblatt Nr. L 371 vom 30.12.1987, S. 0011-0013

http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!CELEXnumdoc&lg=de&numdoc=31987R3954

Verordnung (Euratom) Nr. 944/89 der Kommission vom 12. April 1989 zur Festlegung von Höchstwerten an Radioaktivität in Nahrungsmitteln von geringerer Bedeutung im Falle eines nuklearen Unfalls oder einer anderen radiologischen Notstandssituation

Amtsblatt Nr. L 101 vom 13.04.1989, S. 0017-0018

http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!DocNumber&lg=de&type_doc=Regulation&an_doc=1989&nu_doc=944

Verordnung (Euratom) Nr. 2218/89 des Rates vom 18. Juli 1989 zur Änderung der Verordnung (Euratom) Nr. 3954/87 zur Festlegung von Höchstwerten an Radioaktivität in Nahrungsmitteln und Futtermitteln im Falle eines nuklearen Unfalls oder einer anderen radiologischen Notstandssituation

Amtsblatt Nr. L 211 vom 22.07.1989, S. 0001-

0003 http://europa.eu.int/smartapi/cgi/sga_doc?smartapi!celexplus!prod!DocNumber&lg=de&type_doc=Regulation&an_doc=1989&nu_doc=2218

Verordnung (EG) Nr. 616/2000 des Rates vom 20. März 2000 zur Änderung der Verordnung (EWG) Nr. 737/90 über die Einfuhrbedingungen für landwirtschaftliche Erzeugnisse mit Ursprung in Drittländern nach dem Unfall im Kernkraftwerk Tschernobyl

Amtsblatt Nr. L 75 vom 24.03.2000, S. 1-2

- Verordnung (EG) Nr. 466/2001 der Kommission vom 8. März 2001 zur Festsetzung der Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln
 Amtsblatt Nr. L 77 vom 16.03.2001, S. 1-13
http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2001/l_077/l_07720010316de00010013.pdf
- Verordnung (EG) Nr. 257/2002 der Kommission vom 12. Februar 2002 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 194/97 zur Festsetzung der zulässigen Höchstgehalte an Kontaminanten in Lebensmitteln sowie der Verordnung (EG) Nr. 466/2001 zur Festsetzung der Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln
 Amtsblatt Nr. L 41 vom 13.02.2002, S. 12-15
http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2002/l_041/l_04120020213de00120015.pdf
- Verordnung (EG) Nr. 472/2002 der Kommission vom 12. März 2002 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 466/2001 zur Festsetzung der Höchstgehalte für bestimmte Kontaminanten in Lebensmitteln
 Amtsblatt Nr. L 75 vom 16.03.2002, S. 18-20
http://europa.eu.int/eur-lex/pri/de/oj/dat/2002/l_075/l_07520020316de00180020.pdf
- Verordnung (EG) Nr. 208/2005 der Kommission vom 4. Februar 2005 zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 466/2001 im Hinblick auf polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe
 Amtsblatt L 34 vom 08.02.2005, S. 3-5
- Verordnung (EWG) Nr. 3955/87 des Rates vom 22. Dezember 1987 über die Einfuhrbedingungen für landwirtschaftliche Erzeugnisse mit Ursprung in Drittländern nach dem Unfall im Kernkraftwerk Tschernobyl
 Amtsblatt Nr. L371 vom 30.12.1987, S. 14-19

9.2 Nationale Rechtsvorschriften und Begleittexte

- Bundesratsdrucksache 3/88 vom 07.01.88
 Verordnung des Bundesministers für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit: Verordnung über Höchstmengen an Schadstoffen in Lebensmitteln (Schadstoff-Höchstmengenverordnung – SHmV)
- Bundesratsdrucksache 259/89 vom 16.05.89
 Verordnung des Bundesministeriums für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit und des Bundesministeriums für Jugend, Familie, Frauen und Gesundheit: Verordnung über Höchstmengen an Perchlorethylen und verwandten Lösungsmitteln (Lösungsmittel-Höchstmengenverordnung – LHmV)
- o.V., 1999
 Bundes-Bodenschutz- und Altlastenverordnung (BBodSchV) vom 12. Juli 1999
 Bundesgesetzblatt, Teil I, Nr. 36, 1999, S. 1554-1582
- o.V., 2002
 Erste Allgemeine Verwaltungsvorschrift zum Bundes-Immissionsschutzgesetz (Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft – TA Luft) vom 24. Juli 2002 in der Internetfassung des BMU
http://www.bmu.de/luftreinhaltung/ta_luft/doc/2594.php
- Verordnung über Höchstmengen an Schadstoffen in Lebensmitteln (Schadstoff-Höchstmengenverordnung - SHmV) vom 19. Dezember 2003
 Bundesgesetzblatt I S. 2755
- FuttMV, Futtermittelverordnung, 2004
 Siebte Verordnung zur Änderung futtermittelrechtlicher Verordnungen vom 10.11.2004, verkündet in BGBl I 2004 Nr. 59 vom 17.11.2004

10 Abkürzungsverzeichnis

ALARA	As Low As Reasonable Achievable
BBodSchV	Bundesbodenschutzverordnung
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BMD	Benchmark dose
BMDL	Lower 95% Confidence Limit of the Benchmark Dose
Bq	Becquerel
CA	Codex Alimentarius
CAC	Codex Alimentarius Commission
ED ₁₀	Effective Dose 10%
EFSA	European Food Safety Authority
EG	Europäische Gemeinschaft
EPA	Environmenta Protection Agency
EU	Europäische Union
EURATOM	European Atomic Energy Community
EWG	Europäische Wirtschaftsgemeinschaft
GEMS	Global Environmental Monitoring System
ICRP	International Commission on Radiological Protection
JECFA	Joint WHO/FAO Expert Committee on Food Additives and Contaminants
l	Liter
LED ₁₀	Lower 95% Confidence Limit of the Effective Dose 10%
LHmV	Lösungsmittel-Höchstmengenverordnung
LOAEL	Lowest Observed Adverse Effect Level
µg	Mikrogramm
3-MCPD	3-Monochlor-1,2-propandiol
mg/kg • d	Milligramm pro Kilogramm Körpergewicht und Tag
MOE	Margin of Exposure
MRL	Minimal Risk Level
ng	Nanogramm
NOEAL	No Observed Adverse Effect Level
PAG	Protection Action Guide
PAH	Polycyclic Aromatic Hydrocarbons
PMTDI	Provisional Maximum Tolerable Daily Intake
POC	Point of Comparison

POD	Point of Departure
PTWI	Provisional Tolerable Weekly Intake
PTMI	Provisional Tolerable Monthly Intake
RfC	Reference Concentration
RfD	Reference Dose
SCAN	Scientific Committee on Animal food
SCF	Scientific Committee on Food
SHmV	Schadstoff-Höchstmengenverordnung
SML	Spezifischer Migrationswert (specific migration limit)
Sv	Sievert
TDI	Tolerable Daily Intake
TRD	Tolerierbare Resorbierte Dosis
WHO	World Health Organization