

3.8. Fachbereich 8 Chemikalienbewertung

- Bewertung der Gesundheitsgefahren sowie Vorschläge zur Einstufung und Kennzeichnung von Chemikalien mit dem Ziel des Schutzes des Verbrauchers.
- Bewertung von gesundheitlichen Schäden beim Menschen durch Chemikalien nach ChemG mit dem Ziel des Vorschlags risikomindernder Maßnahmen.
- Fragen des Transports giftiger und ätzender Gefahrgüter auf den nationalen und grenzüberschreitenden Land-, Wasser- und Luftwegen.
- Entwicklung und Fortführung einer Gefahrstoff-Datenbank zur Information bei Gefährdung durch Unfälle, insbesondere für Feuerwehr, Polizei, Gesundheits- und Umweltbehörden.

3.8.1 Chemikalienbewertung

3.8.1.1 Neustoffe

3.8.1.2 Altstoffe

3.8.2 Weitere Arbeitsschwerpunkte

3.8.2.1 Immuntoxikologie

3.8.2.2 Molekulare Toxikologie

3.8.2.3 Sicherheitstechnik, Gefahrguttransport

3.8.2.4 Sicherheitstoxikologie, Bearbeitung für Bund und Länder

3.8.2.5 Datenerfassung und -Verarbeitung

CHEMIS: Verbraucherschutz durch Information

3.8.2.6 Hormonelle Wirkung von Chemikalien

3.8.2.7 Frauenmilch

3.8.2.8 Variabilität von Enzymen

3.8.2.9 Risikokommunikation

3.8.3 Vergiftungsgeschehen

3.8.3.1 Risikogruppe Kinder

3.8.4 GLP-Bundesstelle

3.8.1 Chemikalienbewertung

3.8.1.1 Neustoffe

Grundlagen

Das Gesetz zum Schutz vor gefährlichen Stoffen (Chemikaliengesetz - ChemG) vom 16.9.1980, das am 1. Januar 1982 in Kraft getreten ist, soll Menschen und Umwelt vor schädlichen Einwirkungen gefährlicher Stoffe und Zubereitungen zu schützen. Es ist Rahmengesetz und Ermächtigungsgrundlage für alle weiteren Vorschriften des Chemikalienrechts. Es stellt die Aufgabe, Daten über gefährliche Eigenschaften chemischer Stoffe zusammenzutragen oder zu ermitteln und anschließend das Gefahrenpotential für den Menschen und die Umwelt zu beurteilen. Dazu zählen die Einstufung zu Gefährlichkeitsmerkmalen, die Kennzeichnung und eine der Gefährlichkeit des Stoffes entsprechende Verpackung.

Seit dem Inkrafttreten wurde das Chemikaliengesetz bereits mehrmals novelliert (letztmalig 1994). Das primäre Ziel dieser Veränderungen war es, dem bestehenden Recht und auch seiner zukünftigen Entwicklung eine klare Struktur zu geben.

Das deutsche Chemikaliengesetz folgt fünf Prinzipien:

1. Verantwortung
Der Verursacher (Hersteller/Importeur) ist gemäß dem Verursacherprinzip für einen neuen Stoff grundsätzlich verantwortlich - nicht der Anwender oder Verbraucher.
2. Prüfung
Damit Verursacher und Staat die Risiken neuer Stoffe abschätzen können, müssen Hersteller und Importeure bestimmte Mindestprüfungen vornehmen und nachweisen.
3. Information
Hersteller oder Importeure sind verpflichtet, den zuständigen Behörden alle für den Gesetzgeber wichtigen Angaben über einen neuen Stoff mitzuteilen.
4. Verpackung und Kennzeichnung
Gefährliche Stoffe müssen entsprechend ihrer Gefährlichkeit verpackt und gekennzeichnet werden.
5. Staatliche Eingriffe
Damit die zuständigen Behörden zur Abwehr möglicher Gefahren tätig werden können, ermöglicht das Gesetz rechtliche Verbots- und Beschränkungsmaßnahmen.

Schutzziele des Chemikaliengesetzes

Charakteristisch für alle chemikalienrechtlichen Regelungen ist der stoffbezogene Ansatz. Die Regelungen sind produktübergreifend, da sie oftmals Auswirkungen auf eine Vielzahl von Produkten haben, die denselben Stoff enthalten. Von Bedeutung ist dies insbesondere, wenn ein gefährlicher Stoff in den verschiedenartigsten Produkten und Verwendungsformen auftritt.

Die für den Gesundheitsschutz relevanten Stoffprüfungen basieren überwiegend auf Untersuchungen an Tieren, wobei vielfältige Bemühungen unternommen werden, um den Einsatz von Versuchstieren weiter zu minimieren (In-vitro-Studien z.B. an Zellsystemen, sog. Ersatzmethoden). Die Ergebnisse dieser Studien sind Grundlage für die Bewertung der inhärenten toxischen Eigenschaften des Stoffes und bilden die Basis für seine Einstufung und

Kennzeichnung als Gefahrstoff. Für die Bewertung des Risikos für den Menschen müssen hingegen wegen der fehlenden human-experimentellen Basis Wirkart und Wirkstärke des chemischen Stoffes durch Extrapolation aus Tierversuchen abgeschätzt werden.

Für eine Beurteilung der Gesundheitsgefährlichkeit von Stoffen sollten zusätzliche Erfahrungen genutzt werden, die beim Umgang mit diesen Stoffen bereits erhalten wurden (z.B. bei Unfällen und Vergiftungen): Im Chemikaliengesetz sind deshalb Regelungen enthalten, die die Dokumentation der Gesundheitsschäden am Menschen nach einer Chemikalienexposition vorschreiben.

Anmeldepflicht

Neue Stoffe - das sind Stoffe, die seit 1981 in der EU in den Verkehr gebracht werden - müssen ein EU-rechtlich harmonisiertes Anmeldeverfahren durchlaufen, bevor sie vermarktet werden. Alle neuen Stoffe unterliegen der Anmeldepflicht. Hersteller oder Importeure dürfen den Stoff - auch als Bestandteil einer Zubereitung - nur dann einführen oder in den Verkehr bringen, wenn er zuvor angemeldet wurde. Dafür sind entsprechende Prüfunterlagen der Anmeldestelle für neue Stoffe bei der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin in Dortmund vorzulegen. Die Anmeldestelle muss in Zusammenarbeit mit den Bewertungsstellen und den anderen beteiligten Behörden des Bundes und der Länder sowie der Europäischen Kommission sicherstellen, dass die mit der Anmeldung verbundenen Verwaltungsverfahren ordnungsgemäß, rechtmäßig und innerhalb der vorgesehenen Fristen ablaufen. So beträgt die Frist für einen Stoff in der Grundstufe zwischen Eingang der Anmeldeunterlagen und der Freigabe der Vermarktung des Stoffes 60 Tage. Die Anmeldung in einem EU-Land ermächtigt den Hersteller, diesen Stoff in allen anderen EU-Ländern zu vertreiben. Daher ist es eine wesentliche Aufgabe der Anmeldestelle in Dortmund, mit dem Chemikalienbüro der EU in Ispra (Italien) die Datensätze über angemeldete neue Stoffe auszutauschen und so die Informationen über die Gefahrenmerkmale allen EU-Ländern verfügbar zu machen.

Im Rahmen des Anmeldeverfahrens beauftragt die Anmeldestelle die Bewertungsstellen, den Stoff auf mögliche Gesundheits- und Umweltgefahren zu prüfen. Im Ergebnis dieser Überprüfung führt die Anmeldestelle die Risikobewertungen aller drei durch das Chemikaliengesetz ausgewiesenen Schutzbereiche (inhärente Toxizität einschließlich Verbraucherexposition, Exposition des Arbeitnehmers und Ökotoxizität) in einer gemeinsamen Risikobewertung zum angemeldeten Stoff zusammen.

Bewertungsstellen sind der Fachbereich Chemikalienbewertung des BgVV für die toxikologische Beurteilung, die Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin für die Bewertung der Risiken am Arbeitsplatz und das Umweltbundesamt für die Bewertung der Umweltrelevanz des Stoffes.

Der Fachbereich Chemikalienbewertung des BgVV prüft und bewertet die vom Anmelder eingereichten Unterlagen unter den Aspekten des Gesundheitsschutzes. Die Aufgaben umfassen dabei die Überprüfung der Untersuchungsberichte zu toxikologischen Endpunkten auf ihre Bonität und Glaubwürdigkeit mit gleichzeitiger Erstellung einer toxikologischen Gesamtbewertung, die Prüfung des vom Anmelder eingereichten Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschlags sowie die Ermittlung der Expositionsmöglichkeiten des Verbrauchers zur Charakterisierung eines möglichen Risikos.

2001 wurden 101 deutsche Anmeldungen geprüft (siehe **Tabelle 1**: Übersicht über die Gesamtzahl der EU-Anmeldungen 1983-2001).

Tabelle 1: Übersicht über die Gesamtzahl der EU-Anmeldungen 1993-2001

F	B	NL	D	I	GB	EIR	DK	L	GR	E	P	SF	A	S	N	Ges	Jahr
4	1	1	4	2	3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	15	1983
6	0	8	10	3	12	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	39	1984
12	7	9	17	7	19	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	72	1985
18	2	9	19	14	19	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	82	1986
19	9	8	41	15	37	0	5	0	0	0	0	0	0	0	0	134	1987
18	6	24	61	18	42	1	14	0	0	0	5	0	0	0	0	189	1988
29	16	22	74	21	46	3	16	0	0	2	2	0	0	0	0	231	1989
26	23	33	112	34	57	7	6	0	0	10	19	0	0	0	0	327	1990
39	12	46	81	23	88	12	18	0	0	25	16	0	0	0	0	360	1991
57	23	37	107	40	82	17	16	0	4	22	21	0	0	0	0	426	1992
46	15	31	131	45	85	8	3	0	0	26	32	0	0	0	0	422	1993
39	18	32	47	17	151	9	0	0	0	24	7	18	0	0	0	362	1994
39	13	20	96	15	89	12	2	0	0	3	1	0	6	1	0	297	1995
41	22	58	103	11	113	28	1	0	0	11	2	1	8	62	0	461	1996
47	17	28	106	16	111	25	0	0	0	13	0	2	4	6	1	376	1997
56	17	35	106	28	118	26	1	0	0	12	0	0	3	0	2	404	1998
61	24	26	100	30	126	29	3	0	0	7	0	0	10	1	10	427	1999
37	24	28	110	26	125	17	6	0	0	14	0	0	2	1	11	401	2000
31	47	27	101	22	124	12	1	0	0	4	0	0	10	2	0	381	2001
625	296	482	1426	387	1447	206	94		4	173	105	21	43	73	24	5406	Summe

Die hohe Zahl von Neustoffanmeldungen in Deutschland spiegelt die Bedeutung Deutschlands als Chemiestandort wieder. Der insbesondere seitens der Industrie immer wieder geäußerte Vorwurf der innovationshemmenden Wirkung des Chemikaliengesetzes wird durch diese Zahlen widerlegt. Zu den 1426 bisher in Deutschland bewerteten Chemikalien kommen noch einmal knapp 4000 neue Stoffe, die in anderen Mitgliedstaaten der Europäischen Union angemeldet wurden. Zu diesen Stoffen werden durch das EU-Chemikalienbüro in Ispra Kurzfassungen der Bewertungen zur Verfügung gestellt. Bei Bedarf kann dann mit den nationalen Bewertungsstellen Rücksprache genommen werden. Bewertet werden außerdem die Prüfunterlagen nationaler Mitteilungen zu Exportstoffen und Zwischenprodukten (ChemG, §16b) sowie zu Stoffen, die befristet in der Forschung und Entwicklung eingesetzt werden (ChemG§16a) (**Tabelle 2:** Anzahl der nationalen Mitteilungen 1991-2001).

Tabelle 2: Anzahl der nationalen Mitteilungen 1991-2001

Jahr	§ 16 a / F + E-Stoffe	§ 16 b Zwischenprodukte/ Exportstoffe
1991	184	9
1992	147	14
1993	244	14
1994	82	16
1995	77	22
1996	48	21
1997	49	37
1998	66	27
1999	80	52
2000	65	37
2001	91	23

Im Ergebnis der Bewertung der Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschläge ergibt sich eine Einstufungsquote von 58% aller angemeldeten Stoffe, die mit mindestens einem der folgenden Gefährlichkeitsmerkmale benannt wurden:

- Umweltgefährlich
- Explosionsgefährlich
- Brandfördernd
- Leichtentzündlich
- Sehr giftig
- Giftig
- Ätzend
- Reizend
- Gesundheitsschädlich

Die Vergabe von Merkmalen (z.B. Sehr giftig, Giftig), die auf spezifischen toxischen Eigenschaften der Stoffe beruhen (z.B. Kanzerogenität, Mutagenität), bewirkt, dass diese Stoffe nicht an den Verbraucher gelangen dürfen bzw. bestimmte strenge Arbeitsschutzaufgaben beim gewerblichen Kontakt (z.B. beim Weiterverarbeiten eines chemischen Zwischenproduktes) eingehalten werden müssen.

Der vom Fachbereich Chemikalienbewertung geprüfte und bei Notwendigkeit ergänzte Einstufungs- und Kennzeichnungsvorschlag des Anmelders wird in einem gemeinsamen Expertengremium der EU-Länder beraten und endgültig festgelegt. Durch die Aufnahme der Einstufung und Kennzeichnung dieser Stoffe in den Anhang 1 der Richtlinie 67/548/EWG erlangt die Einstufung Gesetzeskraft und ist damit in allen EU-Ländern gültig. Damit tragen die dort erfassten neuen Stoffe Gefahrensymbole und Gefahrenbezeichnungen, die einen sicheren Umgang mit ihnen gewährleisten.

Prüfnachweise (Stufenplan)

Bei der Anmeldung richtet sich der Umfang der vorzulegenden Prüfnachweise, also der experimentellen Untersuchung zu einem Stoff, nach der jeweiligen Vermarktungsmenge des Stoffes. Je größer die zu vermarktende Menge ist, desto umfangreicher ist der Prüfungsrahmen (Stufenplan).

Vor dem Inverkehrbringen eines Stoffes hat die **Grundanmeldung** zu erfolgen. Die Prüfnachweise der Grundstufe sind für alle neuen Stoffe vorzulegen, die in einer Menge von über einer Tonne pro Jahr bzw. von über fünf Tonnen Gesamtproduktion je Hersteller in den Verkehr gebracht werden. Zur Ermittlung der stoffinhärenten toxischen Eigenschaften beziehen sich die Prüfnachweise der Grundprüfung auf

1. akute Toxizität,
2. sensibilisierende Eigenschaften,
3. reizende und ätzende Eigenschaften,
4. Anhaltspunkte für krebserzeugende oder erbgutverändernde Eigenschaften,
5. subakute Toxizität,
6. Beurteilung des pharmakokinetischen Verhaltens.

Bei einer Vermarktungsmenge von 100 Tonnen pro Jahr bzw. insgesamt 500 Tonnen je Hersteller sind weitere Prüfungen vorzulegen, die entsprechend der mengenmäßig größeren Bedeutung des Stoffes eine detailliertere Bewertung zulassen. Die zusätzlich erforderlichen Prüfnachweise werden als **Zusatzprüfung 1. Stufe** bezeichnet. Für die toxikologische Stoffbewertung sind dann folgende Prüfnachweise zusätzlich vorzulegen

1. subchronische oder chronische Toxizität,
2. fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften,
3. krebserzeugende und erbgutverändernde Eigenschaften,
4. toxikokinetische Grundeigenschaften.

Die genannten Prüfnachweise können von der Anmeldestelle bei starken Verdachtsmomenten auf mögliche Risiken zur Gefahrenabwehr bereits in der Grundstufe sowie bei einer Stoffmenge von zehn Tonnen pro Jahr oder 50 Tonnen Gesamtmenge pro Hersteller gefordert werden, wenn aufgrund von Verdachtsmomenten aus den Prüfungen der Grundstufe oder aus Gründen einer besonderen Expositionssituation Handlungsbedarf besteht.

Bei einer Vermarktungsmenge von 1000 Tonnen jährlich bzw. insgesamt 5000 Tonnen pro Hersteller werden im Anmeldeverfahren nochmals weiterführende Prüfungen verlangt. Dies wird als **Zusatzprüfung 2. Stufe** bezeichnet. Zusätzliche Prüfnachweise für die toxikologische Bewertung des angemeldeten Stoffes betreffen

1. toxikokinetische einschließlich biotransformatorische Eigenschaften,
2. chronische Toxizität,
3. krebserzeugende Eigenschaften (Langzeitstudien),
4. verhaltenstörende Eigenschaften,
5. fortpflanzungsgefährdende Eigenschaften,
6. peri- und postnatale Wirkungen,
7. Organ- und Systemtoxizität.

Die Prüfverfahren zu Stufe 1 und 2 werden innerhalb der EU zwischen den Bewertungsstellen abgestimmt. Einen Überblick über die erreichten Tonnagen gibt **Tabelle 3: Mengenschwellenverteilung EG-Staaten**.

Für Stoffe, die in einer Menge von 10 Kilogramm bis zu einer Tonne pro Jahr je Hersteller in den Verkehr gebracht werden, gilt eine eingeschränkte Anmeldung. In diesem Fall müssen nicht alle Prüfnachweise der Grundstufe erbracht werden.

Tabelle 3: Mengenschwellenverteilung EG-Staaten 1983 bis 2001

Land	10 t	100 t	1000 t
Frankreich	22	20	2
Belgien	6	4	2
Niederlande	23	6	1
Deutschland	197	64	5
Italien	35	11	0
Großbritannien	173	45	7
Irland	15	1	0
Dänemark	0	1	0
Spanien	7	3	0
Österreich	2	1	0
Schweden	1	2	0
Norwegen	1	0	0
Summe	482	158	17

3.8.1.2 Chemikalienbewertung: Altstoffe

Altstoffbearbeitung im Rahmen der EU

Im Jahr 1993 wurde von der EU die Verordnung zur Bewertung und Kontrolle der Risiken chemischer Altstoffe (Altstoffverordnung, ECB 793/93) verabschiedet, die den Schutz von Mensch und Umwelt vor Risiken durch chemische Stoffe gewährleisten soll. Von den insgesamt 106 000 Chemikalien, die im europäischen Verzeichnis der Altstoffe (EINECS) aufgeführt sind, sind zunächst 141 Stoffe für die prioritäre Bearbeitung in vier EU-Prioritätenlisten aufgenommen worden. In diesen auf Unionsebene abgestimmten Prioritätenlisten ist festgelegt worden, von welchem Mitgliedsland (Rapporteur) einzelne Chemikalien hinsichtlich ihrer Wirkungen auf die drei Schutzziele Verbraucher, Arbeitnehmer und Umwelt zu bewerten sind.

Die von der Industrie in Form des IUCLID-Datensatzes vorgelegten Stoffdaten werden in Deutschland in den Bewertungsstellen

- BgVV-Fachbereich "Chemikalienbewertung" (Toxizität und Verbrauchereexposition),
- Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin - Fachbereich 4 (Exposition des Arbeitnehmers) und
- Umweltbundesamt (Ökotoxizität)

validiert und einer Risikobewertung durch Vergleich von Exposition und inhärenter Toxizität unterzogen. Gemäß den Festlegungen in den vier EU-Prioritätenlisten muss vom BgVV für 37 Altstoffe die Risikobewertung für den Verbraucher erstellt werden. Zusätzlich müssen die von anderen Mitgliedstaaten vorgelegten Risikobewertungen überprüft werden.

In den Jahren 2000 und 2001 wurden die Risikobewertungen zu 39 Chemikalien, davon acht deutsche Stoffe, auf den EU-Technical Meetings beim Europäischen Chemikalienbüro (ECB) in Ispra diskutiert.

Die wissenschaftlich-technische Diskussion auf TM-Ebene konnte in den Jahren 2000/2001 zu 34 Altstoffen abgeschlossen werden. Somit liegen von insgesamt 85 bisher bearbeiteten Chemikalien Risikobewertungen für 56 Altstoffe vor (siehe **Tabelle 4**).

Lediglich für zehn Altstoffe konnte die Risikobewertung mit der sogenannten "**conclusion ii**" abgeschlossen werden, d.h. gegenwärtig sind ausreichende Vorkehrungen zum Schutz der Verbraucher, der Arbeitnehmer wie auch der Umwelt vor diesen Stoffen bereits festgelegt worden. Für eine Chemikalie sind weitere Prüfungen gefordert worden ("**conclusion i**"), damit der Stoff abschließend bewertet werden kann. Für 45 Substanzen wurde die Risikobewertung mit der "**conclusion iii**" abgeschlossen, d.h. es müssen zusätzliche risikomindernde Maßnahmen getroffen werden. Inzwischen wurden von den Mitgliedstaaten für 24 dieser Altstoffe Strategien zur Begrenzung der Risiken erarbeitet.

Im letzten Jahr wurde die vertiefte Diskussion zu 6 weiteren Altstoffen auf TM-Ebene begonnen bzw. fortgeführt (siehe **Tabelle 5**).

Tabelle 4: Abgeschlossene EU-Risikobewertungen für Altstoffe (Stand Ende 2001)

CAS-No.	Name	Rapporteur (Jahr)	
60-00-4	Edetic acid	DE	2001
62-53-3	Aniline	DE	2001
64-02-8	Tetrasodium ethylenediaminetetraacetate	DE	2001
75-05-8	Acetonitrile	E	
75-56-9	Methyloxirane	UK	2000
77-78-1	Dimethyl sulphate	NL	
79-01-6	Trichloroethylene	UK	2001
79-06-1	Acrylamide	UK	
79-10-7	Acrylic acid	DE	
79-20-9	Methyl acetate	DE	2000
79-41-4	Methacrylic acid	DE	
80-05-7	4,4'-Isopropylidenediphenol (Bisphenol A)	UK	2001
80-62-6	Methyl methacrylate	DE	
84-74-2	Dibutyl phthalate	NL	2000
88-12-0	1-Vinyl-2-pyrrolidone	UK	2001
90-04-0	o-Anisidine	A	
91-20-3	Naphthalene	UK	2000
95-76-1	3,4-Dichloroaniline	DE	2000
98-82-8	Cumene	E	
101-77-9	4,4'-Methylenedianiline	DE	
106-46-7	1,4-Dichlorobenzene	F	2001
106-99-0	1,3-Butadiene	UK	2001
107-02-8	Acrylaldehyde	NL	
107-13-1	Acrylonitrile	IRL	2001
107-64-2	Dimethyldioctadecylammonium chloride	DE	
108-88-3	Toluene	DK	2000
109-66-0	Pentane	NO	2001
110-65-6	But-2-yne-1,4-diol	DE	2001
110-82-7	Cyclohexane	F	2000
111-77-3	2-(2-Methoxyethoxy) ethanol	NL	
112-34-5	2-(2-Butoxyethoxy) ethanol	NL	
117-81-7	Bis(2-ethylhexyl) phthalate	S	2001
120-82-1	1,2,4-Trichlorobenzene	DK	2000
123-91-1	1,4-Dioxane	NL	
141-97-9	Ethyl acetoacetate	DE	2001
1163-19-5	Bis(pentabromophenyl) ether	F/UK	2000
1333-82-0	Chromium Trioxide	UK	2001
1570-64-2	4-Chloro-2-methyl phenol	DK	
1634-04-4	tert-Butylmethyl ether	FIN	2000
7664-39-3	Hydrogen fluoride	NL	
7722-84-1	Hydrogen peroxide	FIN	
7775-11-3	Sodium chromate	UK	2001
7778-50-9	Potassium dichromate	UK	2001
7789-09-5	Ammonium dichromate	UK	2001
10588-01-9	Sodium dichromate	UK	2001
25154-52-3	Nonylphenol	UK	2000
26447-40-5	Methylenediphenyl diisocyanate	B	2001
26761-40-0	Di-"isodecyl" phthalate	F	2000
28553-12-0	Di-"isononyl" phthalate	F	2000
32534-81-9	Diphenyl ether, pentabromo derivate	UK	
32536-52-0	Diphenyl ether, octabromo derivate	F/UK	2000
67774-74-7	Benzene, C10-13-alkyl derivatives	IT	
68515-48-0	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched alkyl esters, C9-rich	F	
68515-49-1	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched alkyl esters, C10-rich	F	
84852-15-3	Phenol, 4-nonyl-, branched	UK	2000
85535-84-8	Alkanes, C10-13, Chloro-	UK	

Tabelle 5: EU-Risikobewertungen: Vertiefte Diskussion auf TM-Ebene in 2000 und 2001

CAS-No.	Name	Rapporteur
71-43-2	Benzene	DE
85-68-7	Benzylbutyl phthalate	NO
98-01-1	2-Furaldehyde	NL
1306-19-0	Cadmium oxide	B
7740-43-4	Cadmium	B
85535-85-9	Alkanes, C14-17 , Chloro-	UK

Mit der schriftlichen Kommentierung der ersten Entwürfe der Risikobewertungen durch die Mitgliedsländer wurde die Bearbeitung von acht weiteren Stoffen auf TM-Ebene eingeleitet (**Tabelle 6**).

Tabelle 6: Vorliegende Risikobewertungen für die Bearbeitung auf TM-Ebene

CAS-No.	Name	Rapporteur
67-66-3	Chloroform	F
108-05-4	Vinyl acetate	DE
110-85-0	Piperazine	S
120-12-7	Anthracene	GR
3033-77-0	2,3-Epoxypropyltrimethylammonium chloride	FIN
3327-22-8	(3-Chloro-2-hydroxypropyl)trimethylammonium chloride	FIN
7681-52-9	Sodium hypochlorite	IT
11138-47-4	Perboric acid, sodium salt	A

Weitere detaillierte Information zu den im Jahr 2001 erreichten Fortschritten bei der Bewertung von Altstoffen gemäß Altstoffverordnung ECB 793/93 können den ECB Newsletter-Veröffentlichungen (Nr. 1-4, 2001) und von der ECB-Homepage unter der Adresse <http://ecb.jrc.it/existing-chemicals/> entnommen werden.

Altstoffbearbeitung auf nationaler Ebene im Beratergremium für Altstoffe (BUA)

Ein Arbeitsschwerpunkt im BUA war die Mitarbeit bei der Abfassung von Ergänzungsberichten zu bereits publizierten Altstoffberichten sowie die Abarbeitung offener Prüfempfehlungen aus diesen Berichten. Im Jahr 2001 wurden insgesamt 15 Chemikalien diskutiert (siehe folgende **Tabelle 7**).

Tabelle 7: BUA-Ergänzungsberichte

CAS-Nr.	BUA-Bericht Nr.	Name
88-73-3	2	o-Chlornitrobenzol
121-73-3	11	m-Chlornitrobenzol
100-00-5	11	p-Chlornitrobenzol
56-35-9	36	TBTO
98-16-8	44	3-Trifluormethylanilin
108-67-8	46	1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)
90-12-0;91-57-6; 581-42-0	47	Methylnaphthaline
87-60-5; 95-74-9; 95-79-4	55	Chlortoluidine
149-30-4; 2492-26-4;155-04-4	74	2-Mercaptobenzothiazol
88-75-5; 100-02-7	75	Nitrophenole
1570-64-5	134	4-Chlor-2-methylphenol

Offene Prüfeempfehlungen (Toxikologie)

CAS-Nr.	BUA-Bericht Nr.	Name
108-77-0	125	Cyanurchlorid
6864-37-5	143	Dimethyldicykan
25339-17-7	149	Isodecanol
107-19-7	213	Propargylalkohol

Im Rahmen des Altstoffprogramms des BUA (Stoffe im Produktionsbereich von 100 - 1000 Tonnen pro Jahr) wurde in den Jahren 2000 und 2001 an der Erstellung von 10 Stoffberichtsentswürfen mitgearbeitet (s. folgende Übersicht in **Tabelle 8**).

Tabelle 8: BUA-Stoffberichte 100 – 1000 Tonnen/Jahr

CAS-Nr.	Name	Nat. Altstoffprogramm
89-63-4	4-Chlor-2-nitroanilin	1997
636-30-6	2,4,5-Trichloranilin	1998
79-07-2	2-Chloracetamid	1998
939-97-9	4-tert.-Butylbenzaldehyd	1998
98-06-6	tert.-Butylbenzol	1998
78-94-4	Methylvinylketon	1999
79-94-7	Tetrabrombisphenol A	1999
78-95-5	Monochloraceton	1999
88-18-6	2-tert.-Butylphenol	1999
104-83-6	p-Chlorbenzylchlorid (α ,4-Dichlortoluol)	1999

Altstoffbearbeitung im Rahmen der OECD

Die nachfolgend tabellarisch aufgeführten Chemikalien (**Tabellen 9 bis 12**) wurden im Rahmen des HPV Chemicals Programme der OECD im Berichtszeitraum der Jahre 2000 und 2001 bewertet. Diese Chemikalienbewertungen wurden auf den SIDS Initial Assessment Meetings (SIAMs) verabschiedet. Die mit :eu gekennzeichneten Chemikalien sind auf den Altstofflisten der Europäischen Union platziert. Seit 1998 hat die International Council of Chemical Association (ICCA) sich das Ziel gesetzt, 1000 HPV-Chemikalien bis Ende 2004 zu bewerten. Die in der Tabelle mit ICCA gekennzeichneten Chemikalien befinden sich derzeit in der Pilotphase des ICCA-Programmes. Ergänzende Informationen zu den ICCA-Programmen sind auf der Website <http://www.icca-chem.org/issues.htm> zu finden. Die Ergebnisse der Chemikalienbewertungen werden unter UNEP Chemicals publiziert und auch mit der Website <http://irptc.unep.ch/irptc/sids/sidspub.html> für die Öffentlichkeit zugänglich gemacht. Weitere umfangreiche Informationen zu dem HPV-Programm der OECD können auf der Website <http://www.oecd.org/ehs> eingesehen werden.

Tabelle 9: Chemikalienbewertungen beim 10. SIAM-Meeting

CAS-No.	Name:	Sponsor:
62-53-3	Aniline	DE:eu
77-78-1	Dimethylsulphate	NL:eu
79-00-05	Ethane, 1,1,2-trichloro	JP
80-05-7	Bisphenol A	UK
98-54-4	p-t-Butyl phenol	JP
101-72-4	N-(1-methylethyl)-N'-phenyl-1,4-benzenediamine	UK
101-77-9	Aniline, 4-4'-methylenebis-	DE
103-23-1	Di-(2-ethylhexyl)adipate	US
103-84-4	Acetanilide	KO
106-91-2	Glycidyl methacrylate	JP + US
107-02-8	Acrolein	NL:eu
109-55-7	1-Amino-3-dimethylaminopropane	DE
109-99-9	Tetrahydrofuran	US
110-63-4	1,4-Butanediol	JP
110-82-7	Cyclohexane	F
116-15-4	1-propene, hexafluoro	US + IT
123-42-2	Diacetone alcohol	JP
590-86-3	Butanal, 3-methyl	DE
1854-26-8	1-Imidazolidone, 4,5-dihydroxy-1,3-bis(hydroxymethyl)-	DE
7664-39-3	Hydrogen fluoride	NL:eu
85535-85-9	Alkanes, C14-C17, chloro	UK:eu
85535-84-8	Alkanes, C10-C13, chloro	UK:eu

Tabelle 10: Chemikalienbewertungen beim 11. SIAM-Meeting

CAS-No.	Name:	Sponsor:
57-55-6	Propylene glycol	US
77-92-9	Citric acid	CH
107-22-2	Glyoxal	F
107-98-2	1-Methoxy-2-propanol	US
108-44-1	m-toluidine	JP
108-65-5	1-Methoxy-2-propanol acetate	JP
110-98-5	Mixed isomers and dominant isomer	US
111-66-0	1-octene	US
112-41-4	1-docene	US
119-47-1	6,6'-di-tert-butyl-2,2'-methylenedi-p-cresol	JP
120-61-6	Dimethyl terephthalate	IT
592-41-6	1-hexene	US
872-05-9	1-decene	US
1120-36-1	1-tetradecene	US
4457-71-0	3-Methyl-1,5-pentanediol	JP
4979-32-2	N,N-Dicyclohexyl-2-benzothiazolesulfenamide	JP
5392-40-5	Citral	JP
7664-93-9	Sulfuric acid	F
25265-71-8	Dipropylene glycol	US

Tabelle 11: Chemikalienbewertungen beim 12. SIAM-Meeting

CAS-No.	Name:	Sponsor:
75-68-3	1-Chloro-1,1-difluoroethane	F/ICCA
79-06-1	Acrylamide	UK:eu
84-74-2	Dibutyl phthalate	NL:eu
91-15-6	1,2-Benzenedicarbonitrile	(JP/DE)ICCA
100-21-0	Terephthalic acid	IT/US
105-60-2	Epsilon-Caprolactam	DE/ICCA
123-77-3	Diazenedicarboxamide	DE/JP

126-73-8	Tributyl phosphate	US
127-19-5	N,N-Dimethylacetamide	IT
141-97-9	Ethyl acetoacetate	DE:eu
822-06-0	Hexamethylene diisocyanate	DE/ICCA
1717-00-6	1,1-Dichloro-1-fluoroethane	US/ICCA
25154-52-3	Nonyl phenol	UK:eu
34590-94-8	Dipropylene glycol methyl ether	US/ICCA
68515-48-0	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C8-10-branched	F:eu
68515-49-1	1,2-Benzenedicarboxylic acid, di-C9-11-branched	F:eu
84852-15-3	Phenol, 4-nonyl-, branched	UK:eu

Tabelle 12: Chemikalienbewertungen beim 13. SIAM-Meeting

CAS-No.	Name:	Sponsor:
58-55-9	Theophylline	DE/ICCA
65-85-0	Benzoic acid	NL/ICCA
68-12-2	N,N'-Dimethyl formamide	DE/ICCA
74-83-9	Methyl bromide	US/ICCA
75-01-4	Ethene, chloro	US/ICCA
75-38-7	Vinylidene fluoride	US/ICCA
75-56-9	Oxirane, methyl-	UK:eu
75-68-3	1-Chloro-1,1-difluoroethane	F/ICCA
79-06-1	Acrylamide	UK/eu
79-10-7	Acrylic acid	DE:eu
79-20-9	Methylacetate	DE:eu
79-34-5	Ethane, 1,1,2,2-tetrachloro-	F/ICCA
84-74-2	Dibutyl phthalate	NL/eu
88-73-3	o-Chloronitrobenzene	DE/ICCA
88-74-4	Aniline, o-nitro-	F/ICCA
91-15-6	1,2-Benzenedicarbonitrile	(JP+DE)/ICCA
91-76-9	S-Triazine, 2,4-diamino-6-phenyl-	JP/ICCA
95-50-1	o-Dichlorobenzene	AUS
100-21-0	Terephthalic Acid	US(+IT)
100-51-6	Benzyl alcohol	NL/ICCA
103-84-4	Acetanilide	KO
105-60-2	Epsilon-Caprolactam	DE/ICCA
107-15-3	Ethylenediamine	US/ICCA
107-41-5	2-Methyl-2,4-pentanediol	UK/ICCA
108-77-0	Cyanuric chloride	CH/ICCA
109-66-0	n-Pentane	NO:eu
112-57-2	Tetraethylenepentamide	US/ICCA
112-85-6	Docosanoic acid	JP/ICCA
123-54-6	Pentan-2,4-dione	DE/ICCA
123-77-3	Diazenedicarboxamide	DE+JP
126-73-8	Tributyl phosphate	US
127-19-5	N,N-Dimethylacetamide	IT
141-97-9	Ethyl acetoacetate	DE:eu
345-94-8	Dipropylene glycol methyl ether	US/ICCA
532-32-1	Sodium benzoate	NL/ICCA
582-25-2	Potassium benzoate	NL/ICCA
616-38-6	Carbonic acid dimethyl ester	IT/ICCA
822-06-0	Hexamethylene diisocyanate	DE/ICCA
868-77-9	2-Hydroxyethyl methacrylate	JP/ICCA
1310-58-3	Potassium hydroxide	B/ICCA
1477-55-0	1,3-Bis(aminomethyl)benzene	JP/ICCA
1717-00-6	Ethane, 1,1-dichloro-1-fluoro-	US/ICCA
5392-40-5	Citral	JP
6386-38-5	Metilox	CH
6864-37-5	2,2'-Dimethyl-4,4'-methylenebis (cyclohexylamine)	DE/ICCA
7447-40-7	Potassium chloride	NO/ICCA
7681-57-4	Disodium disulphite	KO/ICCA
16470-24-9	Fluorescent Brightener 220	DE/ICCA
25154-52-3	Nonyl phenol	UK/eu
25154-52-3	Nonyl phenol	UK:eu

Altstoffbearbeitung im Rahmen der Weltgesundheitsorganisation (WHO)

Im Berichtszeitraum der Jahre 2000 und 2001 wurden nachfolgende Concise International Chemical Assessment Documents (CICADs) bewertet (**Tabelle 13**) und an den aufgeführten Final review boards verabschiedet. Diese Arbeiten finden im Rahmen der WHO/International Programme on Chemical Safety statt. Weitere Informationen sind auf der Website <http://who.int/pcs/ra-site/cicads.htm> zu finden.

Tabelle 13: Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD), 7th Final Review Board

CAS-No.	Name:
68-12-2	Dimethylformamide
106-99-0	1,3-Butadiene
7439-97-6	Elemental mercury and inorganic mercury compounds
7440-39-3	Barium and barium compounds (barium chlorate, barium chloride, barium chloride dihydrate, barium oxide, barium peroxide, barium sulfate)
7440-41-7	Beryllium and beryllium compounds (beryllium oxide, beryllium sulfate, beryllium nitrate, beryllium carbonate, beryllium chloride, beryllium fluoride)
7440-62-2	Vanadium pentoxide and other inorganic vanadium compounds

Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD), 8th Final Review Board

CAS-No.	Name:
50-0-0	Formaldehyde
62-75-9	N-Nitrosodimethylamine
107-13-1	Acrylonitrile
111-96-6	Diglyme
137-05-3	Methylcyanoacrylates
7085-85-0	Ethylcyanoacrylates
7784-42-1	Arsine
	Chlorinated naphthalenes
	Polychlorinated biphenols

Concise International Chemical Assessment Documents (CICAD), 9th Final Review Board

CAS-No.	Name:
74-96-4	Bromoethane
75-15-0	Carbon disulphide
84-66-2	Diethyl phthalate
106-47-8	4-Chloroaniline
107-02-8	Acrolein
107-21-1	Ethylene glycol
7440-22-4	Silver
	Polychlorinated biphenyls

3.8.2 Weitere Arbeitsschwerpunkte

3.8.2.1 Immuntoxikologie

Seit mehr als zehn Jahren ist innerhalb der Untergruppe "Immuntoxikologie" der Arbeitsgruppe "Fortentwicklung toxikologischer Methoden im Rahmen des Chemikaliengesetzes" daran gearbeitet worden, die gesetzlich vorgeschriebenen Prüfungen zur subakuten und subchronischen Toxizitätsermittlung von chemischen Stoffen so zu erweitern, dass zusätzlich zu anderen toxischen Wirkungen Erkenntnisse über die immuntoxische Wirkung gewonnen werden können.

In zwei umfangreichen Ringversuchen sind die Modellsubstanzen Cyclosporin A und Hexachlorbenzol als bekannte Immunsuppressiva bzw. Immunstimulierer im 28-Tage-Test an Ratten getestet worden. Die Erweiterung der histomorphologischen Untersuchungen auf die Organe des lymphatischen Systems (Thymus, Knochenmark, Lymphknoten etc.) und die Durchführung von zusätzlichen Tests (Typisierung von Lymphozyten, Bestimmung von Immunglobulinen etc.) haben gezeigt, dass immuntoxische Wirkungen von chemischen Stoffen durch diese Prüfungen weitgehend zuverlässig erkannt werden können.

In der Konsequenz erfolgte hieraus eine verbindliche Erweiterung der entsprechenden OECD Test Guideline 407 (OECD TG 407, 1995) und der EU-Testmethode B.7 (Commission Directive 96/54/EC), die in dieser ergänzten Form seit 1995 bzw. 1996 für subakute und subchronische Prüfungen gültig sind.

Neben der Verbesserung der Methoden, die zu einer breiteren Erkenntnis des potentiellen toxischen Wirkprofils von chemischen Stoffen führt, müssen aber auch die aktuellen Erkenntnisse und Erfahrungen aus der klinischen Diagnostik im Hinblick auf eine umfassende vorsorgliche Risikoermittlung in der menschlichen Bevölkerung berücksichtigt werden.

Workshop "Children as a special subpopulation: Focus on immunotoxicity"

Das Bundesministerium für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) und das Bundesministerium für Gesundheit (BMG) haben im Juni 1999 ein gemeinsames Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit (APUG) gestartet. Ein besonderer Arbeitsschwerpunkt dieses Programms ist das Thema "Kinder, Umwelt und Gesundheit". In diesem Zusammenhang hat das BgVV im Dezember 2001 Dahlemer Institutsteil, einen internationalen Workshop mit dem Titel "Children as a special subpopulation: Focus on immunotoxicity" veranstaltet, der sich mit der Entwicklung des Immunsystems bei Mensch und Versuchstier und mit Fragen der spezifischen Sensitivität von Kindern gegenüber chemischen Noxen befasst hat.

Klinisch tätige Kinderärzte, Epidemiologen, Entwicklungs- und Immuntoxikologen diskutierten über die Einwirkung von Schadstoffen auf das sich entwickelnde Immunsystem, ihre Erkennung und Testmöglichkeiten, und verschafften sich einen Überblick über die spezifische Empfänglichkeit von Kindern gegenüber umweltbedingten Schädigungen.

An dem weitverbreiteten Beispiel der Asthmaerkrankung von Kindern wurde verdeutlicht, dass das Immunsystem des Kindes im ersten Lebensjahr durch den Kontakt mit Keimen, sogen. Antigenen, aus der Umwelt entscheidend geprägt wird, um sich funktionell zu entwickeln und damit dauerhaft gegen schädigende Einflüsse von außen schützen zu können. Zum besseren Verständnis des Zusammenwirkens der verschiedenen Komponenten wurde die Entwicklung des Immunsystems beim Menschen und bei Versuchstieren in den Phasen der Embryonal- und Fetalentwicklung, zum Zeitpunkt der Geburt und in der postnatalen Phase bis zur Pubertät vergleichend dargestellt.

Auf dem Workshop vorgestellte Ergebnisse aus Untersuchungen mit Arzneimitteln und Umweltchemikalien zeigten, dass Expositionen der Mutter in den verschiedenen Phasen der Schwangerschaft Einflüsse auf die Entwicklung des Immunsystems haben. Dabei konnten Fehlbildungen von wichtigen Immunorganen, wie z. B. dem Thymus, festgestellt werden. Verlaufsuntersuchungen an Opfern von Chemieunfällen belegen unterschiedlich schwere Schädigungen oder Entwicklungsverzögerungen des Immunsystems je nach Dauer und Intensität der Exposition und der jeweiligen Phase der Schwangerschaft bzw. Stillzeit. Ein wichtiger Zeitpunkt in der Entwicklung des Immunsystems ist die Stillphase, in der maternale Abwehrstoffe über die Milch direkt auf den Säugling übergehen können.

Breiten Raum in der Diskussion nahmen die vorhandenen methodischen Ansätze ein, mit denen aus der Sicht der regulatorischen Toxikologie bereits heute Erkenntnisse über Schädigungen des sich entwickelnden Immunsystems gewonnen werden. Die Teilnehmer stimmten darin überein, dass aus den gesetzlich vorgeschriebenen Prüfungen zur Reproduktionstoxikologie (Ein- und Zwei-Generations-Studien) mit zusätzlicher histologischer Untersuchung insbesondere der immunologisch relevanten lymphatischen Organe und der Nutzung aller Tiere aus diesen Generationen sofort Hinweise auf Störungen der Entwicklung und der Funktion des Immunsystems zu gewinnen seien. Da die Methoden der histologischen Auswertung von immunrelevanten Organen wie auch die von verschiedenen funktionalen Tests weitgehend standardisiert und validiert sind, besteht hier die Möglichkeit des unmittelbaren Handelns.

Schwieriger ist dagegen die Frage nach der Bestimmung eines "adversen" Effektes am Immunsystem zu beantworten, da die Datenbasis aus Untersuchungen auch mit bekannten immuntoxischen Stoffen gering ist. Infektionsmodelle, die deutlich Auskunft über Dysfunktionen des Immunsystems geben könnten, sind aber wegen der Hygienrisiken in den Untersuchungslaboratorien nur mit großem Aufwand zu realisieren.

Die Mehrzahl der Teilnehmer war der Meinung, dass ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor von 10 für eine immuntoxische Prävention bei der sensiblen Bevölkerungsgruppe der Kinder und Jugendlichen keine langfristige Strategie darstellt. Bestimmte umweltbedingte Risiken lassen einen höheren oder möglicherweise auch einen niedrigeren Faktor erforderlich erscheinen.

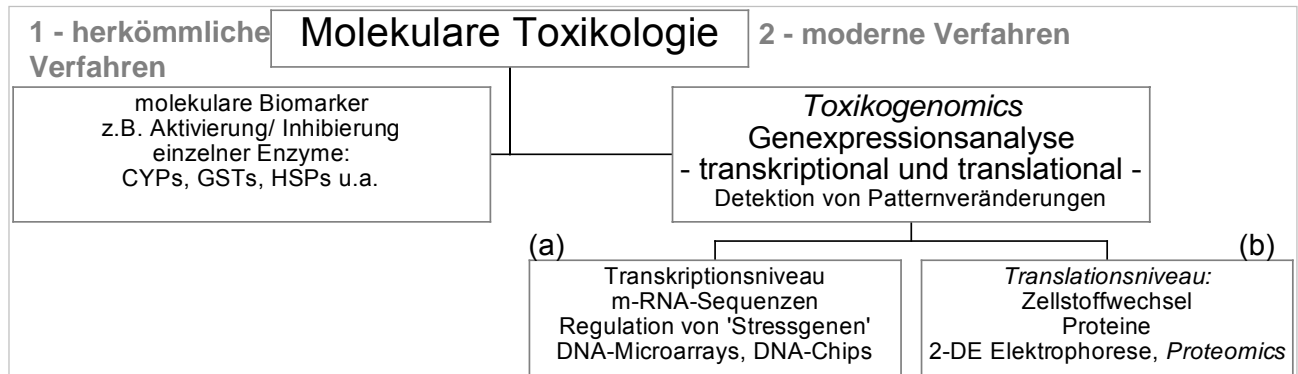
Damit ist offensichtlich, dass dieser Frage auf dem Sektor der Kinderheilkunde und der Epidemiologie auf der einen Seite und auf der Ebene der besseren Auswertung von Tierversuchen und der Methodenverbesserung auf der anderen Seite ein hoher Stellenwert zuzumessen ist. Unser derzeitiger Wissensstand über Wirkprofile von Stoffen und gezielte experimentelle Methoden erscheint durchaus vielversprechend, um für gesetzliche Vorschriften genutzt zu werden. Es ist deshalb dringend notwendig, die Prüfvorschriften so zu modifizieren, dass die erweiterten Erkenntnisse hieraus möglichst frühzeitig für die Risikoabschätzung dieser Bevölkerungsgruppe verwendet werden können.

3.8.2.2 Molekulare Toxikologie

Seit einiger Zeit werden molekulare Biomarker zum Nachweis der Exposition mit Umweltchemikalien und zur Indikation ihrer toxischer Wirkungen verwendet. So war es bereits in den 80er Jahren üblich, die Aktivität bestimmter Enzyme, welche an Entgiftungsprozessen bei Mensch, Tier und Pflanze beteiligt sind, als Maß für eine Exposition mit schädigenden Chemikalien heranzuziehen oder das Vorkommen bestimmter Proteine als Marker für pathogene Ereignisse zu verwenden. Es hat sich aber gezeigt, dass der Einsatz einzelner oder weniger Biomarker nur in sehr begrenztem Maße Informationen darüber liefert, welche Marker für eine Bewertung von Chemikalien genutzt werden können. Eine Schemazeichnung (**Abbildung 1**) gibt einen Überblick über die herkömmlichen (1) und die modernen (2) Ar-

beitsfelder und Methoden in der molekularen Toxikologie; die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die Genexpressionsanalysen unter (2).

Abbildung 1: Arbeitsfelder der molekularen Toxikologie



Fortschritte in der Molekularbiologie und die Notwendigkeit, schnell und effektiv Daten zu toxischen Eigenschaften von Chemikalien zu bekommen, haben unter Mitwirkung des BgVV zur Entwicklung einer neuen Generation alternativer Testmethoden geführt. Diese neuen Verfahren ermöglichen die schnelle Erfassung eines breiten Spektrums von Biomarkern. Es gibt berechtigte Hoffnungen, dass durch einen Einsatz von komplexen molekularebiologischen Assays, welche Änderungen, z.B. im Metabolismus von Zellen und Geweben, differenziert anzeigen können, toxische Eigenschaften von Chemikalien schnell erkannt und charakterisiert werden können. Dies könnte von erheblichem Nutzen sein, um erste Daten zu bisher unzureichend charakterisierten Altstoffen zu erhalten, könnte aber auch im Hinblick auf eine weitere Einsparung von Tierversuchen einen erheblichen Fortschritt darstellen. So lassen sich z. B. Ergebnisse aus Tierstudien bei Vorliegen mechanistischer Daten besser auswerten, so dass ggf. auf nachgeschaltete Tierstudien verzichtet werden kann.

Das Interesse an diesen Methoden wächst international. Schwerpunkte bei der Anwendung liegen zur Zeit auf der frühen Diagnose von Krankheiten (z.B. Krebs- Tumormarker; Diabetes) bzw. der Wirkstofftestung in der Arzneimittelentwicklung.

Um einen Einsatz in der Toxikologie vorzubereiten, muss aber noch weitere Forschung betrieben werden. So ist z. B. nachzuweisen, dass die Exposition von Testorganismen mit Chemikalien zu wirkungsspezifischen, klassifizierbaren Expressionsmustern führt, welches die Voraussetzung für eine Bewertung und Einstufung darstellt. Erst dann ist mit einem solchen System eine Klassifizierung von Chemikalien über Wirkungsmechanismen denkbar.

Wegen der großen und zukunftssträchtigen Bedeutung neuartiger Biomarker in der Chemikalienbewertung wurde im BgVV zusammen mit anderen Einrichtungen (z. B. DKFZ) ein Projekt zu diesem Arbeitsgebiet initiiert. Dabei hat das BgVV den Part übernommen, die Methode der zweidimensionalen Gelelektrophorese zur Erfassung zellulärer Biomarker (*Proteomics*) zu etablieren. Es wird erwartet, dass im Laufe der nächsten Monate (2002) erste Daten aus einer tierexperimentellen Toxizitätsstudie analysiert und bewertet werden können.

Proteomanalyse (*Proteomics*)

Alternativ zu den bisher üblichen, kostenintensiven DNA-Microarrays kann auch eine Erfassung der Genexpression auf dem Niveau der Proteine vorgenommen werden (**Abbildung 1: 2b**) Diese sogenannte Proteomanalyse (*Proteomics*) ist zwar arbeits- und zeitintensiver, aber es werden hierbei auch die für den Zellstoffwechsel repräsentativen Proteine erfasst, also auch deren post-translationale Modifikationen, worauf bei der Expressionsanalyse mit

DNA-Microarrays verzichtet werden muss. Dazu werden zunächst die Proteine eines Zell- oder Gewebeextraktes möglichst vollständig in Lösung gebracht und durch zweidimensionale Gelelektrophorese aufgetrennt. Die Proteine erscheinen nach Anfärbung als 'Spots' auf einem Pherogramm (Poly-Acrylamid-Gel, siehe **Abbildung 2**) und werden dann mit einem Scanner digitalisiert erfasst. Eine Identifizierung der 'Spots' kann mit Datenbank-gestützten, massenspektrometrischen Methoden rasch durchgeführt werden. Auch hier werden Software-Tools eingesetzt, um eine qualitative und semiquantitative Auswertung durchzuführen (**Abbildung 3**). Durch die große Anzahl an detektierbaren Proteinen (je nach Extraktionsmethode und Auflösung der eingesetzten Methode bis zu mehreren Tausend) ist auch hier eine Analyse von Expressionsmustern möglich, mit der mechanistische Informationen zu Chemikalienwirkungen *in vivo* und *in vitro* erhalten werden können.

Abbildung 2: 2-D Pherogramme, Proteinmuster aus cytosolischer (A) und mikrosomaler (B) Fraktion (Rattenleber)

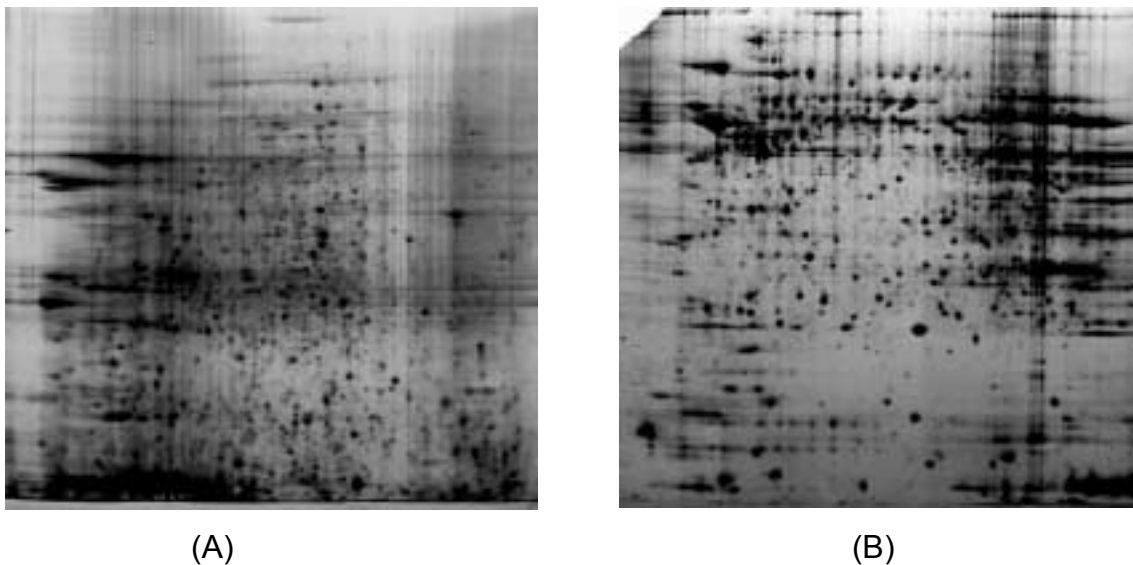
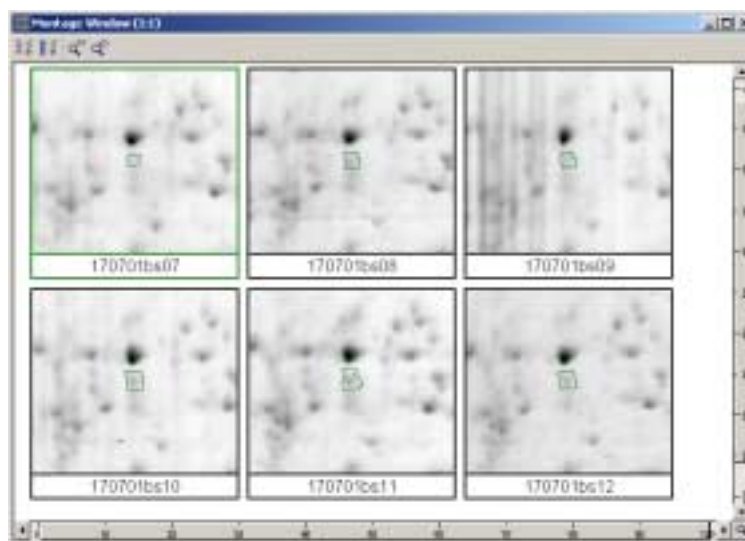


Abbildung 3: Vergleichende softwaregestützte Analyse von Spotmustern



3.8.2.3 Sicherheitstechnik: Gefahrguttransport

Im Fachgebiet "Sicherheitstechnik" stand der Seetransport im Jahr 2001 im Mittelpunkt der Arbeiten. Die Strukturreform der Gefahrgutvorschriften führte zu einer grundlegend neu gestalteten Vorschrift zum Transport verpackter Güter mit Seeschiffen. Nicht nur die Gliederung und Textgestaltung, sondern auch die Detailvorschriften sollten mit neu gestalteten Vorschriften für den Landverkehr und Modellvorschriften der Vereinten Nationen abgestimmt werden. Sicherheitstechnische Regeln für giftige und ätzende Stoffe, für Meeresschadstoffe und den Einsatz von Pestiziden an Bord mussten international und national neu formuliert werden. Auch Experten des BgVV sorgten dafür, dass der neue International Maritime Dangerous Goods Code (IMDG-Code) fristgerecht erscheinen konnte.

Nach mehr als zwei Jahren kontinuierlicher Arbeit wurden 2001 von Experten der Seeretung, von Feuerwehrexperten und anderen Sachverständigen neue internationale Empfehlungen zu Notfallmaßnahmen auf Seeschiffen für Unfälle beim Transport gefährlicher Güter fertiggestellt. Für alle auf See transportierten Chemikalien wurden Vorschläge und Leitlinien entwickelt, wie mit Bordmitteln Feuer- und Leckagebekämpfung stattfinden kann, ohne andere Personen an Bord zusätzlich zu gefährden. Während dieser Beratungen wurden Sicherheitslücken des Transports gefährlicher Güter erkannt, die insbesondere Passagierfähren betreffen. Entsprechende Anschlussarbeiten wurden von der Internationalen Seeschiffahrtsorganisation inzwischen veranlasst. Sowohl die nationale Fachgruppe als auch die bei der Internationalen Seeschiffahrtsorganisation angesiedelte Gruppe tagten unter Leitung eines BgVV-Experten. Die aus aller Welt eingebrachten Vorstellungen wurden im BgVV zu einem Text abgestimmt, der ab 2003 die bisher gültigen Notfallempfehlungen ablösen wird, da deren Praxisferne, Lückenhaftigkeit und Unübersichtlichkeit zum Beschluss geführt hatte, eine grundlegende Neugestaltung in Angriff zu nehmen.

Die Richtlinien für die Bewertung flüssiger Massengüter, die mit Tankschiffen über See befördert werden, entstanden in den siebziger Jahren. Vor vier Jahren wurde international anerkannt, dass diese Bewertungsmaßstäbe veraltet waren und einer wissenschaftlichen Aktualisierung bedürften. Nachdem die Leitlinien für die Bewertung der Gesundheitsgefahren unter BgVV-Beteiligung fertiggestellt worden waren, mussten 2001 rund 250 Chemieprodukte wissenschaftlich bewertet werden. Die Bewertungsrichtlinien sollten 2002 veröffentlicht werden können. Bis 2004 müssen alle 650 für den Seetransport zugelassenen gefährlichen Flüssigkeiten nach diesen Leitlinien neu bewertet werden. Experten des BgVV wirkten gleichzeitig dabei mit, die bestehenden Entscheidungskriterien für Sicherheitsmaßnahmen zum Gesundheitsschutz an Bord neu zu formulieren. Sie sollen einerseits den Gefahren für Besatzung und Öffentlichkeit besser entsprechen, andererseits mit den wissenschaftlichen Einstufungskriterien des GHS (Globally Harmonized System) übereinstimmen.

Das BgVV war in die Risikokommunikation nach dem Untergang eines Chemikaliertankers vor der französischen Küste im Winter 2000/2001 eingebunden. Diese Havarie machte die von der Seeschiffahrt ausgehenden Gefahren für die Qualität der aus dem Meer gewonnenen Lebensmittel deutlich. Das BgVV konnte mit eigenen Vorschlägen durchsetzen, dass die 2001 beschlossene Internationale Konvention zur Kontrolle schädlicher Anti-Fouling-Systeme an Schiffen (AFS Convention) auch den Schutz des Menschen vor dem Verzehr kontaminierter Früchte des Meeres enthält. Damit soll erreicht werden, dass sich die Belastung von Seefrüchten mit Tributylzinn (TBT) in Deutschland verringert, da ab 2003 kein TBT mehr auf Schiffsrümpfe aufgetragen werden darf. Auch andere Biozide, die als Kontaminanten der Meeresfrüchte erkannt werden, können im Rahmen dieser Konvention in Zukunft verboten werden.

3.8.2.4 Sicherheitstoxikologie: Beratung für Bund und Länder

Im Vordergrund der zu bewältigenden Aufgaben standen die Mitwirkung im Bewertungsverfahren neuer Stoffe und die Zuarbeit zu Fragen der Toxikokinetik und des Metabolismus prioritärer alter Stoffe.

Breiten Raum nahmen Arbeitsaufgaben aus der Tätigkeit im Wissenschaftlichen Beirat für Düngungsfragen beim BMVEL ein. So wurden mehrere Stellungnahmen zur Toxizität von im Beirat verhandelten Sekundärrohstoffen sowie zu einer Reihe von zur Zulassung als Düngemittel beantragten Produkten gefertigt. Dazu mussten zum Teil umfangreiche Recherchen in anderen Stoffdatenbanken vorgenommen werden.

Im Rahmen der Mitwirkung im Bund/Länderausschuss für Chemikaliensicherheit (BLAC) und dem angeschlossenen Arbeitskreis „Fachfragen und Vollzug des ChemG“ wurden folgende Dokumentationen erarbeitet

- Ausführungen zur rechtlichen Abgrenzung von Desinfektionsmitteln/Reinigungsmitteln und Industriereinigern,
- Rechtliche Einordnung des Stalldesinfektionsmittels „Lomasept L 20“,
- Aktuelle Information zur Zusammensetzung von neuen Lampenölen, Grillanzündern und Duftölen sowie davon ausgehenden möglichen Gesundheitsgefährdungen.

Des weiteren wurde das in Zusammenarbeit mit dem Fraunhofer-Institut für Toxikologie und Aerosolforschung durchgeführte Vorhaben „Gesundheitliche Bewertung von Kohlenwasserstoff-Lösemitteln (KWL)“ abgeschlossen. Es wurden Bewertungen zu folgenden Themenkreisen vorgelegt:

Isoparaffins C₁₀ - C₁₄ (CAS-Nr. 64741-65-7),
Dearomatized Solvents C₉ - C₁₄ (CAS-Nrn. 64742-48-9, 64742-47-8),
White Spirit (CAS-Nr. 64742-82-1).

Alle Dokumente wurden nach den Vorgaben der europäischen Altstoffgesetzgebung erstellt.

Einen hohen Stellenwert hatte die Aktualisierung der Dokumenten-Datenbank und der Gefahrstoff-Datenbank. Beide Datenbanken sind wichtige, unverzichtbare Arbeitsinstrumente, die ihren Wert nur dann erhalten, wenn sie ständig gepflegt werden. Im Jahre 2001 erschien im Amtsblatt der EG die sehr umfangreiche 28. Anpassung der Richtlinie 67/548/EWG (Adaptation on the Technical Progress = ATP), die zu großen Teilen Eingang in die Gefahrstoff-Datenbank gefunden hat. Diese Dokumenten-Datenbank enthält Angaben zu EU-Dokumenten der Generaldirektion (DG) XI zur Einstufung und Kennzeichnung von Stoffen. Sie wurde modernisiert, d.h. übersichtlicher gestaltet und von redundanten Angaben befreit.

Ein weiteres Projekt dient der chemikalienrechtlichen Möglichkeiten der Einleitung risikomindernder Maßnahmen gegenüber Gefahrstoffen.

Für den Fall, dass kurzfristig durch gezielte Maßnahmen auf einen terroristischen Einsatz chemischer Stoffe reagiert werden muss, wurden Übersichten zu Industriechemikalien, Toxinen und chemischen Kampfstoffen erarbeitet, die Auskunft geben zur Identität, Wirkungsweise, Messmöglichkeit, Farbe, zum Geruch, Aggregatzustand, Zielorgan, zu Symptomen, zur Therapie und zu dosisabhängigen Wirkungen. Dieses Material wurde den Gesundheitsämtern, Giftinformationszentren und Feuerwehren zugeleitet.

3.8.2.5 CHEMIS: Verbraucherschutz durch Information

Nicht nur die unsachgemäße Verarbeitung von Lebensmitteln, sondern auch der Einsatz gesundheitsschädlicher Chemikalien im Privatbereich, am Arbeitsplatz und in der Umwelt können heute eine Gefahr für den Verbraucher darstellen. Eine schnelle Übersicht und Handlungsempfehlungen sind daher im Umgang mit Chemikalien unerlässlich.

Im Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin wurde daher für diese Aufgabe ein Chemikalieninformationssystem für verbraucherrelevante Stoffe eingerichtet, das im Interesse eines vorsorglichen Verbraucherschutzes die wichtigsten Informationen zur Verfügung stellt. Es umfasst folgende Themenbereiche:

- Stoffidentität (Namen, Kennziffern, allgemeine Beschreibung),
- Verwendung, Handhabung (Verwendungszweck, gefährliche Reaktionen, Zersetzungsprodukte, Unverträglichkeiten, Maßnahmen zum Schutz bei Vergiftung, Brand oder Leckagen),
- Vorschriften der Gefahrstoffverordnung und zum Arbeitsschutz,
- Physikalisch-chemische Daten.

Das Informationssystem erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Es versucht vielmehr, einen ersten zusammenfassenden Überblick aufzuzeigen und eine Abschätzung der Stoffeigenschaften zu ermöglichen. Wenn eine Chemikalie gesucht wird, so kann das über Namen bzw. Synonyme oder über die CAS-Nummer als internationales Identifizierungskriterium erfolgen.

Im Chemikalieninformationssystem CHEMIS des BgVV sind z.Z. rund 103.000 Stoffe und Produkte aufgelistet.

Gerade in den letzten Monaten hat die öffentliche Diskussion gezeigt, dass Chemikalien bei möglichen Terrorangriffen eine Gefahr für den Verbraucher darstellen können. Das BgVV hat daher relevante Daten über rund 15.000 solcher Stoffe und Produkte ausgewählt und sie den entsprechenden Dienststellen des Bundes und der Länder zur Verfügung gestellt. Die jährlichen Updates werden heute bereits von über 900 Dienststellen (Gesundheitsämter, Umweltämter, Feuerwehr und Polizei) genutzt.

Informationen für den Verbraucher

Im Chemikalieninformationssystem für verbraucherrelevante Stoffe CIVS sind für ca. 3000 besonders häufig vorkommende Chemikalien Informationen für Jedermann im Internet (Adresse: <http://www.bgvv.de>) unter „Datenbanken“ verfügbar.

Da diese Chemikalien z.T. in grossen Mengen verbreitet werden und in vielen Haushaltsprodukten vorkommen, ist bei ihnen die Gefahr eines unsachgemäßen Umgangs am ehesten zu befürchten. Die Nachfrage nach Informationen zu diesen Stoffen ist sehr groß.

3.8.2.6 Hormonelle Wirkungen von Chemikalien

Mit Datum vom 17.12.1999 hatte die Kommission der Europäischen Gemeinschaften in einer Mitteilung an den Rat und das Europäische Parlament [KOM(1999)706] erstmals Pläne zu einer "Gemeinschaftsstrategie für Umwelthormone - Stoffe, die im Verdacht stehen, sich störend auf das Hormonsystem des Menschen und der wildlebenden Tiere auszuwirken" bekannt gegeben.

Basierend auf einer Einschätzung von erzielbaren Ergebnissen und deren wahrscheinlichem Zeitrahmen wurden kurzfristig (ein bis zwei Jahre), mittelfristig (zwei bis vier Jahre) und langfristig (vier bis sechs Jahre) anzustrebende Maßnahmen formuliert.

Als eine wichtige kurzfristige Maßnahme wurde die Erstellung einer prioritären Liste von Stoffen angesehen, welche weiter auf ihre endokrine Wirkung hin bewertet werden sollten. Eine solche Zusammenstellung von Stoffen - schwerpunktmäßig synthetischer Chemikalien, die in Industrie, Landwirtschaft und in Verbrauchsgütern angewendet werden oder vorkommen - wurde im Rahmen einer von der "Generaldirektion Umwelt" (Europäische Kommission) in Auftrag gegebenen Studie erarbeitet, deren Bericht im Juni 2000 vorgelegt wurde (BKH-Report: "Towards the establishment of a priority list of substances for further evaluation of their role in endocrine disruption"). Aus verschiedenen zu dieser Zeit existenten Listen unterschiedlicher Güte zu sogenannten Endokrinen Disruptoren war eine Anzahl von 564 Einzelstoffen aufgelistet worden, für die der Literaturbeleg einer wie auch immer angelegten Untersuchung auf endokrine Wirkungen vorhanden war. Zur weiteren Charakterisierung der gelisteten Stoffe wurden zusätzlich Daten zum Produktionsvolumen und zur Persistenz in der Umwelt recherchiert, nach denen die Stoffe ebenfalls gruppiert werden können. So handelt es sich bei 147 der gelisteten Stoffe um hochpersistente und/oder Hochtonnage-Stoffe (HPV-Stoffe). Die große Anzahl an Stoffen erklärt sich nicht zuletzt dadurch, dass bei zusammengesetzten Stoffen (z.B. polychlorierten Biphenylen) die technischen Gemische, aber auch alle Kongenere einzeln gezählt werden. Mit in die Liste aufgenommen wurden auch die natürlichen/synthetischen Hormone Oestron, Ethinyloestradiol und Oestradiol.

Für elf der in der Liste aufgeführten Stoffe gibt es keine wissenschaftliche Grundlage für die Annahme, dass sie ein endokrines Wirkpotential besitzen; sie werden deshalb nicht länger mitgeführt. Somit resultiert eine Liste von insgesamt 553 sogenannten Kandidatenstoffen. Für 425 der in dieser Liste aufgezählten Stoffe ist das vorliegende Datenmaterial zur Bewertung eines möglichen endokrinen Wirkpotentials ungeeignet, d.h. es ist nicht entscheidbar, ob sie Stoffen mit endokriner oder potentieller endokriner Wirkung zugeordnet werden können. Für insgesamt 118 Stoffe liegen Hinweise für ein endokrines oder ein sogenanntes potentiell endokrines Wirkpotential vor. Im Einzelnen: bei 66 Stoffen liegen Hinweise aus wenigstens einer In-vivo-Studie vor, für 52 Stoffe leitet sich der Hinweis aus In-vitro-Untersuchungen, Strukturanalysen oder Überlegungen zum Stoffwechsel ab; letzteres sind die in der Liste verwendeten Determinanten für die Zuordnung eines sogenannten *potentiellen* endokrinen Wirkpotentials.

Die erstellte Kandidatenstoffliste bildet für die Europäische Kommission die Grundlage für die Festsetzung von Prioritäten im Hinblick auf Maßnahmen oder Aktivitäten, die für diese Kandidatenstoffe als erforderlich angesehen werden. Als weitere Voraussetzung dafür wurde zunächst der rechtliche Status der 118 Kandidatenstoffe mit Hinweisen auf ein endokrines oder potentiell endokrines Wirkpotential nach den folgenden bestehenden gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften geprüft:

- Richtlinie 76/769/EWG für Beschränkungen des Inverkehrbringens und der Verwendung gewisser gefährlicher Stoffe und Zubereitungen
- Richtlinie 67/548/EWG über die Einstufung, Verpackung und Kennzeichnung gefährlicher Stoffe
- Richtlinie 91/414/EWG über das Inverkehrbringen von Pflanzenschutzmitteln
- Verordnung (EWG) Nr. 793/93 zur Bewertung und Kontrolle der Umweltrisiken chemischer Altstoffe

Diese Analyse ergab, dass 109 der 118 Kandidatenstoffe bereits verboten sind, Beschränkungen unterliegen oder durch bestehende gemeinschaftliche Rechtsvorschriften geregelt sind, wenn auch nicht unbedingt unter dem Aspekt von endokrinen Wirkungen.

Im Einzelnen: 46 der 109 Kandidatenstoffe mit Hinweisen auf endokrine oder potentiell endokrine Wirkung sind nach den bestehenden gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften auf der Agenda von Risikobewertungsverfahren; es handelt sich dabei um 15 sogenannte Altstoffe und um 31 Pflanzenschutzmittel.

Hier beabsichtigt die Kommission, die zuständigen Behörden der Mitgliedstaaten aufzufordern, das Zulassungsverfahren bzw. die Strategien zur Risikominderung zu beschleunigen und bei den dazu erforderlichen Risikobewertungsverfahren die vorliegenden Hinweise auf endokrine Wirkeigenschaften in Betracht zu ziehen.

Weitere neun der 109 Kandidatenstoffe mit Hinweisen auf endokrine oder potentiell endokrine Wirkung sind gegenwärtig weder Beschränkungen noch gemeinschaftlichen Rechtsvorschriften unterworfen, zwei davon sind auch nicht eingestuft. Für diese neun Stoffe wird die kurzfristige Durchführung einer gründlichen Bewertung innerhalb von zwölf bis 18 Monaten für vordringlich erachtet, die gegebenenfalls auch eine quantitative Expositionsbewertung und spezielle Fälle der Exposition von Verbrauchern und des Ökosystems mitberücksichtigt. Darüber hinaus sollen die drei synthetischen/natürlichen Hormone Oestron, Ethinyloestradiol und Oestradiol bewertet werden, um aktuelles Beweismaterial für die umweltbedingte Exposition und Auswirkungen dieser Stoffe zusammenzutragen. Die Kommission beabsichtigt, die notwendigen Arbeiten für diese 9+3 Kandidatenstoffe im Rahmen einer neuen Auftragsstudie kurzfristig in die Wege zu leiten.

Für zwei der neun Kandidatenstoffe, die ebenfalls nicht eingestuft sind, beabsichtigt die Kommission außerdem, die zuständigen Behörden der Mitgliedsstaaten aufzufordern, eine Einstufung gemäß der Richtlinie 67/548 unter Verwendung vorhandener Testergebnisse über kanzerogene, fortpflanzungsgefährdende und umweltgefährdende Eigenschaften vorzunehmen.

Für 435 auf der Liste aufgezählten Stoffe reichen die im BKH-Report vom Juni 2000 vorgelegten Daten nicht aus, um zu entscheiden, ob eine endokrine Wirkung oder eine potentiell endokrine Wirkung vorliegt. Hier wird die Erfassung von Daten und Informationen über Persistenz, Produktionsvolumen und den rechtlichen Status innerhalb der nächsten zwölf bis 18 Monaten für vordringlich erforderlich gehalten. Die Kommission beabsichtigt, diese Arbeiten kurzfristig im Rahmen einer zweiten Auftragsstudie in Angriff zu nehmen.

3.8.2.7 Frauenmilch

Zahlreiche Chemikalien, die persistent und lipophil sind, akkumulieren im menschlichen Körperfett. Seit langem bekannt ist dies von den persistenten Organochlorverbindungen. Sie reichern sich in der Nahrungskette an. Hauptaufnahmepfad für den Menschen ist hier der Verzehr von Lebensmitteln tierischer Herkunft.

Die im menschlichen Körperfett gespeicherten Chemikalien können während der Stillperiode in die Muttermilch übertreten. Sie werden beim Stillen vom Säugling aufgenommen. Zusätzlich ist der Fötus gegen eine Reihe von Substanzen bereits pränatal exponiert, da diese placentagängig sind. Eine Reihe von internationalen Studien untersucht mögliche Effekte von prä- und postnataler Exposition gegenüber solchen Umweltkontaminanten auf die Entwicklung und das Immunsystem des Kindes. Experten fordern aus Gründen der gesundheitlichen Vorsorge, diese Exposition des Kindes soweit wie möglich zu reduzieren; denn Fremdstoffe in Frauenmilch sind generell unerwünscht.

Bisher liegt umfassendes Datenmaterial zu den Organochlorpestiziden, den PCB und den Dioxinen in Frauenmilchproben aus Deutschland vor. Die Untersuchungen werden in den Untersuchungsämtern der Bundesländer durchgeführt und in der zentralen Frauenmilch- und Dioxin-Humandatenbank am BgVV zusammengefasst. Wie bereits früher berichtet, sind seit

vielen Jahren für diese Verbindungen stark rückläufige Gehalte an Rückständen in Frauenmilch festzustellen.

Seit Beginn der neunziger Jahre sind neben diesen quantitativen auch qualitative Veränderungen des in Frauenmilch identifizierten Rückstandsspektrums festzustellen. 1993 wurde erstmalig über den Nachweis von synthetischen Duftstoffen, den Nitromoschusverbindungen in Frauenmilch berichtet; 1995 wurden die ebenfalls als Duftstoffe eingesetzten polycyclischen Moschusverbindungen in Frauenmilch identifiziert. Inzwischen liegen auch zu diesen Verbindungen Daten vor, um die Gehalte in Proben aus Deutschland zu charakterisieren.

Dagegen gibt es zu den erstmalig 1998 in einer schwedischen Studie in Frauenmilch identifizierten lipophilen **polybromierten Diphenylethern (PBDE)** - einer neuen Klasse von Umweltkontaminanten - bisher kaum Daten aus Deutschland. Im Gegensatz zu den deutlich rückläufigen Gehalten der Organochlorverbindungen und von Nitromoschusxylool in Frauenmilch wurde in dieser retrospektiven schwedischen Untersuchung über ansteigende Gehalte der PBDE berichtet. Zwischen 1972 bis 1997 wurde eine kontinuierliche Zunahme der Gehalte von 0,07 auf 4,0 µg/kg Fett beobachtet.

Polybromierte Diphenylether werden als Flammschutzmittel insbesondere Polymeren zugesetzt (additive Flammschutzmittel), die bevorzugt im Elektronikbereich bei Computern, Fernsehern etc. Verwendung finden. Zugelassen sind drei technische Produkte, die sich im Bromierungsgrad unterscheiden: Pentabromdiphenylether (PBDE), Octabromdiphenylether (OBDE) und Decabromdiphenylether (DBDE), wobei das Decabromprodukt mengenmäßig am meisten verwendet wird. Ähnlich den polychlorierten Biphenylen bestehen diese technischen Produkte jeweils aus einer Mischung mehrerer Kongenere. Die PBDE sind inzwischen ubiquitär in der Umwelt verbreitet. Sie sind in der Luft, im Boden, im Wasser und im Sediment sowie in Biota, Fisch, Fleisch, Milch und Eiern nachweisbar. Aufgrund ihrer Persistenz und Lipophilie besitzen sie Bioakkumulationspotential. Nicht zuletzt auch aufgrund dieser Eigenschaft weist die EU in den Risikobewertungen (Drafts der Risk Assessment Reports) auf eine mangelnde Datenlage zu den Gehalten an PBDE in Frauenmilch hin. Die EU bereitet z.Z. eine Verbotsverordnung für das technische Produkt Pentabromdiphenylether vor. Über weiteren möglichen Regelungsbedarf wird diskutiert.

Bisher liegen nur wenige Daten zur Humanexposition in Deutschland gegenüber PBDE vor. Die PBDE-Konzentrationen (Summe mehrerer Kongenere) in Blutproben aus Deutschland belegen einen Anstieg zwischen 1985 und 1999. Die mittleren Gehalte lagen mit 5,5 µg/kg Fett (1999) höher als in schwedischen Blutproben. Ergänzend wurden die PBDE-Gehalte in einigen Frauenmilchproben von Nordrhein-Westfalen aus den Jahren 1984, 1988 und 1999 retrospektiv untersucht. Eine Auswertung dieser Daten steht noch aus.

Um die in Deutschland bestehende Datenlücke zu füllen, hat das BgVV eine Studie zum Vorkommen von polybromierten Diphenylethern in Frauenmilch gestartet. Der Prüfplan mit der Darstellung des Studiendesigns sowie der Auswertestrategien wurde der Ethik-Kommission der Ärztekammer vorgelegt, ethische Bedenken bestehen nicht. Die Durchführung der Studie ist auch mit den datenschutzrechtlichen Regelungen konform, wie der Bundesbeauftragte für den Datenschutz nach Prüfung bestätigte.

Mit dieser Studie zu polybromierten Diphenylethern in Frauenmilch werden mehrere Ziele verfolgt:

Zunächst sollen die Gehalte der PBDE in Frauenmilchproben aus dem Berliner Raum kongenerenspezifisch ermittelt werden, um einerseits die aktuellen Rückstandsbelastungen und andererseits die vom gestillten Säugling mit der Muttermilch aufgenommenen Mengen dieser Substanzen charakterisieren zu können. Die bisherigen Erkenntnisse legen nahe, dass die Aufnahmemengen für den gestillten Säugling nicht mit gesundheitlichen Risiken verbunden sind. Anhand der aktuellen Daten soll dies überprüft werden.

Über mögliche Einflussfaktoren auf die in der Frauenmilch ermittelten PBDE-Gehalte und relevante Aufnahmewege bei der Allgemeinbevölkerung ist bisher wenig bekannt. Aufgrund

ähnlicher physiko-chemischer Eigenschaften sind hier Analogien zu den persistenten Organochlorverbindungen zu vermuten. Sie sollen in dieser Studie geklärt werden.

So ist für die persistenten Organochlorverbindungen nachgewiesen, dass über 90% der internen Exposition des Menschen auf den Verzehr von Lebensmitteln tierischer Herkunft zurückzuführen sind. Ob auch für die Exposition gegenüber den PBDE die Ernährung der entscheidende Einflussfaktor ist, ist noch unklar. Vergleichende Untersuchungen unter Einbeziehung von Müttern, die sich seit langem vegetarisch bzw. vegan ernähren und Müttern mit konventioneller Ernährungsweise sollen hier Aufschluss geben.

Das Studiendesign ist darüber hinaus so strukturiert, dass Aussagen zur Ausscheidungskinetik der PBDE im Verlauf der Laktationsperiode ableitbar sind. Von den persistenten Organochlorverbindungen in Frauenmilch ist bekannt, dass deren Gehalte im Laufe einer ca. 3-monatigen Stillperiode um 10-30% sinken. Inwieweit dies auch für PBDE-Rückstände zutrifft, wird geprüft.

Weitere Faktoren, wie z.B. epidemiologische Aspekte oder mögliche berufliche Expositionen werden in einem begleitenden Fragebogen erfasst und im Hinblick auf ihre Relevanz für die ermittelten PBDE-Gehalte in der Frauenmilch geprüft.

Mit dem gestarteten Vorhaben werden die von der EU aufgezeigten Fragestellungen aufgegriffen. Die Studie soll hierzu aktuelle Daten liefern, um auf dieser Grundlage die interne Exposition bewerten und die Notwendigkeit weiterer Maßnahmen zum Schutz des Verbrauchers prüfen zu können. Dies gilt insbesondere für die Frage, ob die vom Säugling beim Stillen aufgenommenen Mengen an PBDE zu einer gesundheitlichen Beeinträchtigung führen könnten. Gegebenenfalls sind im Sinne des vorsorgenden Gesundheitsschutzes Maßnahmen zur Minimierung dieser Rückstände in Frauenmilch zu fordern und in die Diskussion in der EU einzubringen.

Die Ergebnisse dieser Frauenmilchuntersuchungen sollen in die vom BgVV aufgebaute Frauenmilch- und Dioxin-Human-Datenbank des Bundes und der Länder aufgenommen werden und in die Überarbeitungen der EU-Risk Assessment Reports eingehen.

3.8.2.8 Variabilität von Enzymen

Zur gesundheitlichen Risikobewertung chemischer Stoffe gehört die Bewertung ausreichender Sicherheitsabstände (Margin of Safety Konzept) zwischen der Höhe der Exposition und NOAEL/LOAELs (No Adverse Effects Level = NOAEL; Lowest Observed Adverse Effects Level = LOAEL) zu relevanten toxikologischen Endpunkten. Hierbei müssen speziesspezifische toxikokinetische und -dynamische Unterschiede wie auch die Variabilität innerhalb der Spezies Mensch berücksichtigt werden. In der Regel wird beim Sicherheitsfaktorenkonzept die interindividuelle Variabilität innerhalb der Spezies Mensch mit einem Faktor von 10 berücksichtigt. Da dieser Faktor 10 eine reine Rechengröße darstellt, die aus biologisch-physiologischen Aspekten nicht begründbar ist, sind derzeit weltweit Aktivitäten im Gange (z.B. IPCS/WHO-Projekt: noncancer endpoints), um solche „default“ Annahmen durch datengestützte, realitätsnahe Sicherheitsfaktoren zu ersetzen. In diese Aktivitäten integriert sich ein Forschungsschwerpunkt im Fachbereich "Chemikalienbewertung", mit dem die interindividuelle Variabilität extrahepatischer Cytochrom-P450-Enzyme untersucht wird.

Die Transformation (der Metabolismus) von Chemikalien ist eine wichtige Determinante für die toxische Wirkung von Fremdstoffen. Metabolische Transformationen erfolgen in der Regel über fremdstoffmetabolisierende Enzyme, wobei Enzyme der P450-Familie eine zentrale Rolle einnehmen. Häufig initiieren sie die Abfolge mehrerer aufeinanderfolgender metabolischer Reaktionen. Voraussetzung für die toxischen Wirkungen von Chemikalien, die möglicherweise (z.B. Vinylchlorid) oder nachgewiesenerweise humankanzerogen (z.B. Benzol) sind, ist eine Aktivierung durch P450-Enzyme. Aktivierungsreaktionen gehen häufig mit der

Transformation in eine chemisch reaktive Spezies einher. CYP2E1 nimmt bei der Metabolisierung von Chemikalien die bedeutendste Rolle ein, jedoch sind auch andere Vertreter der P450-Familie (z.B. CYP1A, CYP1B1, CYP2C, CYP2D6, CYP3A) an der Umsetzung wichtiger Industrie- und Umweltchemikalien beteiligt. Mengenmäßig befindet sich der größte Anteil an P450-Enzymen in der Leber. Es ist bekannt, dass einzelne P450-Enzyme in der menschlichen Leber eine hohe Variabilität aufweisen. Bei einigen Vertretern der P450-Familie überschreitet die Variabilität den Faktor 10.

Die Leber stellt jedoch nicht unbedingt das Zielorgan für die toxischen Wirkungen von Chemikalien dar. Vielmehr weisen viele Chemikalien organspezifische Wirkungen auf. Für Benzol beispielsweise, das im Rahmen der EU-Altstoffbewertung in der Chemikalienbewertung des BgVV einen Bearbeitungsschwerpunkt bildete, stellt das Knochenmark ein wichtiges Zielorgan dar.

Mit dem Konzept der P450-abhängigen hepatischen Aktivierung, bei der meist kurzlebige, reaktive Spezies erzeugt werden - die dann erst ins Zielorgan gelangen müssen -, kann die organspezifische Wirkung vieler Chemikalien nicht oder nur unzureichend erklärt werden. Weiter können Chemikalien abhängig von der Art des Aufnahmepfades (inhalativ, oral, dermal) bestimmte Zielgewebe erreichen bzw. schädigen, ohne dass die Leber involviert ist. Forschungen auf dem Gebiet der P450, darunter eigene Untersuchungen, haben gezeigt, dass P450-Enzyme auch in extrahepatischen Geweben in ihrer katalytisch aktiven Form vorhanden sind, so dass sie im Zielorgan aktivierend (giftend) wirken können. Für die Berücksichtigung der interindividuellen Variabilität in der Kapazität, Chemikalien zu metabolisieren, also für die Festsetzung von datengestützten, realitätsnahen Sicherheitsfaktoren, ist bisher nicht untersucht, wie sich die interindividuelle Variabilität relevanter P450-Enzyme in Zielorganen für die toxische Wirkung von Chemikalien darstellt und inwieweit hepatische und extrahepatische P450-Variabilitäten vergleichbar sind.

Im Rahmen der Forschungsaktivitäten wurde in humanen Leukozyten (50 individuelle Proben) und in humanen Colonproben (23 individuelle Proben, mikrosomale Fraktion) die qualitative und quantitative P450-Ausstattung mittels Gelelektrophorese und Western Blotting, Immunoquantifizierung und z.T. über Aktivitätsbestimmungen untersucht und mit literaturbekannten Daten zur P450-Ausstattung der menschlichen Leber verglichen. Für einen Vergleich der Variabilitäten wurde für jedes in einem Gewebe quantifizierte P450-Enzym das Verhältnis zwischen dem 95. und dem 5. Perzentil (P95/P05) gebildet und als Maß für die Variabilität herangezogen. Diese Werte sind in **Tabelle 14** dargestellt. Die Untersuchungen haben gezeigt, dass

- die P450-Ausstattung organspezifisch ist. Das heisst, sowohl die qualitative als auch die quantitative P450-Ausstattung ist in Leber und verschiedenen extrahepatischen Geweben unterschiedlich. Dies bedeutet u.a., dass die P450-Ausstattung minimal invasiv zugänglicher humaner Proben (z.B. Leukozyten) nicht auf die P450-Ausstattung in anderen Geweben schließen lässt,
- P450-Enzyme in verschiedenen Organen auch unterschiedliche interindividuelle Variabilität innerhalb des Menschen aufweisen,
- Die Variabilität von P450-Enzymen sowohl niedriger als auch deutlich höher sein kann als Faktor 10.

Die Ergebnisse zeigen, dass es für eine adäquate Risikobewertung von Chemikalien wichtig ist, die an der Aktivierung beteiligten P450-Enzyme zu kennen und die Variabilität des relevanten Enzyms zu berücksichtigen. Die Ergebnisse zeigen weiter, dass bei organspezifischer Toxizität die P450-Variabilität im Zielgewebe einbezogen werden sollte und dass ein Faktor von 10 für die interindividuelle Variabilität des Menschen u.U. nicht ausreichend protektiv sein könnte.

Tabelle 14: Variabilität fremdstoffmetabolisierender P450-Enzyme in humanen Leukozyten (n = 50) und in humanen Colonmikrosomen (n = 23)

P450 Enzym	P95/P05 in Leukozyten	P95/P05 im Colon
1A	6.9	16.8
1B1	3.7	17.8
2C8/9	5.8	7.9
2D6	32.6	30.5
2E1	3.3	4.8
3A	4.0	4.8

3.8.2.8 Arbeitsschwerpunkt: Risikokommunikation

Risikokommunikation wird als zielgerichteter Informationsaustausch zwischen Bürgern, politischen Institutionen, Behörden, Unternehmen, Verbänden, Bürgerinitiativen, Experten, Wissenschaftlern und Medien verstanden. Gegenstand der Kommunikation sind dabei das Schadenspotential eines Risikos (welche Schäden werden bei Eintritt des gesundheits-/umweltschädigenden Ereignisses auftreten), die verbleibenden Ungewissheiten (was ist nicht abschätzbar, was wissen wir nicht), die Bedeutung des Risikos, sowie die Maßnahmen und Handlungen, die getroffen werden, um das Risiko zu vermeiden, zu begrenzen und zu regulieren.

Ziel der Risikokommunikation ist nicht, die Akzeptanz von Risiken beim Bürger zu erhöhen. Vielmehr geht es darum, die unterschiedlichen Sichtweisen der am Risikokommunikationsprozess Beteiligten im Dialog zu vermitteln und auf diese Weise die Optionen zum Umgang mit einem Risiko und die Entscheidung für eine Option transparent zu machen. Daraus ist auch ersichtlich, dass Risikokommunikation kein abgeschlossener Prozess ist, sondern den Umgang mit Risiken von der Identifizierung an über die Bewertung bis hin zum Management durch Politik und Behörden begleiten muss. Durch einen offenen und permanenten Dialog der Behörden mit den Interessengruppen und ihren Vertretern (Stakeholders) wird das Verständnis für die gegenseitigen Positionen verbessert. Verläuft der Kommunikationsprozess erfolgreich, kann erreicht werden, dass sich unterschiedliche Ansichten über das Risiko möglicherweise angleichen.

Vertrauen und Qualität sind die Grundlage einer wirkungsvollen Risikokommunikation und wiegen weitaus schwerer als die Fülle der Information. Risikokommunikation darf nicht als Einbahnstraße aufgefasst, sondern muss als sich rückkoppelnder Prozess verstanden werden, der zu einem ständigen Informationsgewinn aller Beteiligten führt.

Risikokommunikation beinhaltet zahlreiche Faktoren, aber nicht alle sind gleichermaßen zu beeinflussen. Zu den nur schwer zu beeinflussenden Rahmenbedingungen zählt die gesellschaftliche Wahrnehmung eines Risikos. Selbstgewählte Risiken werden weitaus bereitwilliger akzeptiert als fremdbestimmte. Risikokommunikation kann nur dann gelingen, wenn sie berücksichtigt, auf welche Art und Weise Menschen Risiken wahrnehmen und wenn akzeptiert wird, dass Risikowahrnehmung im hohen Maße emotional und nicht rational beeinflusst ist. Dies muss beim Entwurf von Kommunikationsprogrammen berücksichtigt werden.

Auch das Selbstverständnis der Medien als einem der wichtigsten Mediatoren in der Risikokommunikation muss akzeptiert werden. Diese unterliegen aber ebenso wie andere Prozessbeteiligte wirtschaftlichen Zwängen. Risikokommunikation darf sich deshalb nicht auf die Information der Medien beschränken, sondern muss sich daneben gezielt an den Verbraucher wenden. Dies kann direkt, aber auch durch Verbraucherverbände und andere ‚NGOs‘

(non-governmental organizations), öffentliche Einrichtungen, Ärzte, Interessen- und Selbsthilfegruppen geschehen.

Andere Faktoren lassen sich im Sinne einer verbesserten Risikokommunikation leichter beeinflussen. Hierzu gehört die Kontinuität in der Kommunikation, die prozessbegleitend sein soll. Hierzu gehört aber auch die Qualität der Kommunikation und damit die Glaubwürdigkeit. Letztere muss von allen Beteiligten hart erarbeitet werden.

Ein nicht zu unterschätzender Faktor ist aber auch die Tatsache, dass Risikokommunikation kostspielig ist. Es müssen dafür sowohl die personellen als auch die finanziellen Mittel von den beteiligten Gruppen bereitgestellt werden.

Im Auftrag der OECD hat das BgVV die Leitung eines Projektes übernommen, am Beispiel chemischer Produkte nach Wegen zu suchen, Risikokommunikation erfolgreich zu etablieren. Im Laufe des Projektes wurde ein Workshop veranstaltet, bei dem 80 Vertreter aus Industrie, Politik, Wissenschaft, Behörden und Verbraucherinstitutionen aus 13 Ländern die Problematik eingehend diskutierten. Dies geschah auf der Basis von Arbeitsmaterial, das jedem interessierten online (<http://www.bgvv.de/publikationen/sonstige/index-e.htm>) oder als Buch zur Verfügung steht. Ziel des Projektes wird die Erarbeitung eines Leitfadens für die Risikokommunikation sein, der im Jahr 2002 veröffentlicht werden soll. Ein eigenes Forschungsprojekt im Rahmen des Programms „Umwelt und Gesundheit“ der Bundesregierung, das unter der Schirmherrschaft der Bundesministerien für Gesundheit (BMG) und Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit (BMU) steht, soll diesen internationalen Leitfaden an deutsche Gegebenheiten adaptieren und Instrumente entwickeln, die es den Behörden erleichtern, die im Leitfaden formulierten Grundsätze praktisch umzusetzen. Dazu gehören auch Trainingsprogramme für Mitarbeiter, die mit der Risikokommunikation befasst sind. Ob sich behördliche Risikokommunikation mit diesen Mitteln tatsächlich erfolgreicher gestalten lässt, soll ein abschließendes Gutachten bewerten. Das Forschungsprojekt zur "Entwicklung eines mehrstufigen Verfahrens der Risikokommunikation" läuft bis Dezember 2002 und wird mit der Veröffentlichung eines Abschlussberichts enden.

3.8.3 Vergiftungsgeschehen

Neben der toxikologischen Prüfung der Wirkungen einer Chemikalie stellt die Ermittlung der Exposition die entscheidende Säule in der Beschreibung von Risiken dar. In diesem Sinne arbeitet die Fachgruppe "Vergiftungsgeschehen" seit mehreren Jahren an Konzepten zur Expositionsabschätzung. Dosierungen von Chemikalien können auf verschiedenen Wegen ermittelt werden. Auf der einen Seite können die Konzentrationen gemessen werden, z.B. in der Luft oder als Freisetzung aus verschiedenen Materialien. Messungen sind aber teuer und sie beschreiben oftmals nur eine bestimmte Situation, in der eine Exposition erfolgt. Die Übertragbarkeit derartiger Messdaten auf die Allgemeinheit ist schwierig. Der Schätzung der Exposition für Verbraucher über Modellrechnungen wird daher eine große Bedeutung beigemessen. Hierfür werden Szenarien formuliert, die hauptsächlich durch drei voneinander unabhängige Elemente charakterisiert werden können und dann in Modellen formuliert werden.

Exposition wird als "externe Exposition" beschrieben, nämlich als die Menge, mit der ein Kontakt erfolgt, und als "interne Exposition", die dadurch charakterisiert ist, wie ein Stoff aufgenommen wird, sich im Körper verteilt und wieder ausgeschieden wird. Auch hier können durch die Kenntnis der Kinetik und der Wirkung von Arzneimitteln Rückschlüsse auf das Verhalten von chemischen Stoffen im Körper gezogen werden. Die externe Exposition wird dabei wie folgt beschrieben:

Anwendung der Chemikalie

Hier wird hauptsächlich untersucht, wie ein Stoff angewendet wird, wobei die benutzte Menge, die Häufigkeit und Dauer sowie die Anwendungsmodalitäten eingehen, die durch das jeweilige Produkt gegeben sind. Die Anwendungen beziehen sich dabei jeweils auf Kategorien (z.B. Haushaltsreiniger, Farben), denen die Produkte zugeordnet werden.

Freisetzung der Chemikalie

In Abhängigkeit zu den jeweiligen chemischen und physikalischen Eigenschaften (z.B. Molekulargewicht und Dampfdruck) und der Matrix, in der sich der Stoff befindet, wird der Stoff an die Umgebung abgegeben und kann sich je nach Grad der Flüchtigkeit in der Luft verteilen oder wird - zumeist - an Partikel gebunden, was den Expositionspfad entscheidend mitbestimmt.

Verhalten der exponierten Personen

Das Verhalten der exponierten Personen bestimmt das Ausmaß der Exposition entscheidend. So ist z.B. die Aufenthaltsdauer einer Person in einem Raum, in der sich ein Stoff verteilt, wichtig für die Schätzung der aufgenommenen Menge. Es liegt auf der Hand, dass für bestimmte Subpopulationen charakteristische Verhaltensmuster von erheblicher Bedeutung sind; hier sind insbesondere Kinder zu nennen.

Das "Aktionsprogramm Umwelt und Gesundheit" der Bundesregierung (APUG) hat im vergangenen Jahr die Frage nach besonderen Risiken von Kindern gestellt. Das BgVV hat sich in diesem Zusammenhang besonders damit beschäftigt, wie Kinder sich von Erwachsenen unterscheiden. Hierzu wurde im September 2001 ein Workshop durchgeführt, der sich in besonderem Maße mit der Exposition von Kindern befasste, und zu dem namhafte Experten aus dem In- und Ausland eingeladen waren.

3.8.3.1 Arbeitsschwerpunkt: Risikogruppe Kinder

Kinder sind keine kleinen Erwachsenen. Diese oft wiederholte Feststellung ist Ausgangspunkt für die Frage, worin die Unterschiede zwischen Kindern und Erwachsenen liegen und welche dieser Faktoren die Exposition am nachhaltigsten limitieren. Die Besonderheiten der externen Exposition, bei denen das kindliche Verhalten z.T. erheblich das Ausmaß der Exposition mitbestimmt, sind dabei besonders zu beachten wie auch die altersbedingte Entwicklung der physiologischen Funktionen, der Größen- und Organentwicklung sowie des Metabolismus, die die interne Exposition beeinflussen.

Verhalten der Kinder als expositionsbestimmender Faktor

Kinder tragen zu ihrer eigenen Exposition in besonderem Masse dadurch bei, dass sie bestimmte, spezifische Verhaltensmuster haben. So zeigen zum Beispiel Beobachtungsstudien, dass es aufgrund der Kontamination der Hände etwa beim Spielen durch einen intensiven Hand-Mund-Kontakt zu einer ausgeprägten oralen Exposition kommen kann.

Der "Kontamination" der Hände wird, bezogen auf die unterschiedlichen Verhaltens- und Entwicklungsphasen, eine besondere Bedeutung beigemessen, und zwar überwiegend durch Staubpartikel, die Stoffe adsorbieren, so dass u.U. hohe Konzentrationen gemessen werden können. Während der frühen Entwicklungsphase werden Stoffe beim Krabbeln der Kinder auf dem Fußboden an den Händen "adsorbiert". Dies trifft vor allem für nicht-flüchtige Stoffe zu, die in Innenräumen verwendet werden und an Schweb- und Hausstaub adsorbiert werden. In späteren Entwicklungsphasen tritt beim Spielen im Freien an die Stelle des Stau-

bes die Bodenaufnahme, z.B. beim Spielen im Sandkasten. Kleine Kinder stecken Erdboden, Sand und Gegenstände in den Mund. Die Stoffe, die für dieses Expositionsszenario in Frage kommen, sind eher im Umweltbereich zu sehen, z.B. durch Emissionen.

Ein weitere Quelle für Kontaminationen sind Haustiere, mit denen gelegentlich ein intensiver Körperkontakt stattfindet, nicht nur durch einfaches Streicheln, sondern auch durch Kuschneln und teilweise direkten Mundkontakt.

Auch wenn die Untersuchungen hierzu noch in den Anfängen stehen, so kann bereits jetzt festgestellt werden, dass Kinder im Alter zwischen zwei und drei Jahren bis zu 30 Minuten täglich an ihren Händen lutschen. Aufgrund von Tracerstudien wurden Aufnahmen von Hausstaub von bis zu maximal 500 mg Staub bzw. Boden ermittelt. Dabei erstaunt, dass derartige Mengen bereits im Alter von unter einem Jahr vorkommen. Wahrscheinlich dürfte die Aufnahme im früheren Kindesalter eher durch Staub, im späteren Kindesalter eher durch Bodenaufnahme repräsentiert sein, wobei zusätzlich beobachtet wurde, dass Kinder sich praktisch nie die Hände waschen, es sei denn, sie werden ausdrücklich dazu aufgefordert. Vom sechsten Lebensjahr ab nimmt die Staubaufnahme deutlich ab.

Körpergewicht und Körperoberfläche

In der Regel werden alle toxikologischen Bewertungen auf der Basis des Körpergewichtes durchgeführt. Es ist aber hinlänglich bekannt, dass die Körperfunktionen wie z.B. der Grundumsatz die metabolische Kapazität viel stärker mit der Körperoberfläche (OF) korreliert als mit dem Gewicht (KG). Es erscheint daher vernünftig zu sein, Expositionen auf die Körperoberfläche zu beziehen und nicht (nur) auf das Körpergewicht. In **Abbildung 4** ist dies an Hand der oralen Exposition von Permethrin über die Aufnahme von Hausstaub verdeutlicht.

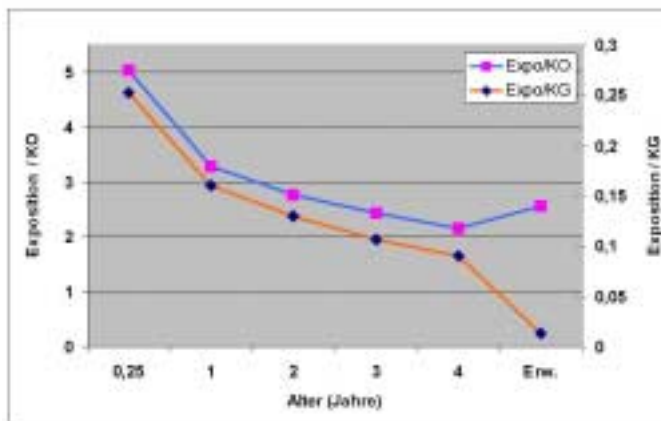


Abbildung 4: Altersabhängige Exposition (μg pro Tag) von ein- bis vierjährigen Kindern durch Staubaufnahme von Permethrin gegenüber Erwachsenen (95. Perzentile), bezogen auf die Körperoberfläche bzw. das Körpergewicht.

Als Basis für die Betrachtung wurden 89 Messungen von Permethrin im Hausstaub von nordrhein-westfälischen Haushalten verwendet. Diese Angaben wurden für eine probabilistische Berechnung als kumulative Verteilung formuliert, wie auch die von Calabrese publizierten Staubaufnahmedaten. Die Berechnung wurde mittels Monte-Carlo-Analyse mit Hilfe des Computerprogramms @RISK nach der Formel "Exposition = Staubkonzentration * Staubaufnahme/Gewicht bzw. Oberfläche" vorgenommen. Dabei wird deutlich, dass das Verhältnis Exposition/Körperoberfläche (Faktor ~ 2) deutlich geringer schwankt als Exposition/Körpergewicht (Faktor < 20). Daraus kann abgeleitet werden, dass Ergebnisse bei Erwachsenen eher auf Kinder extrapolierbar sind, wenn sie die Körperoberfläche berücksichtigen.

Atemzeitvolumen

Für Schätzungen der inhalativen Exposition stellt das Atemzeitvolumen eine wichtige Standardgröße dar. Bei Kindern ist das Verhältnis Atemzeitvolumen/Alveolaroberfläche ca. 40mal größer als bei Erwachsenen, was erhebliche Konsequenzen für die geschätzte inhalative Aufnahme von Substanzen hätte. Bisher wird für die Schätzung der inhalativen Exposition das Atemzeitvolumen verwendet.

Toxikodynamische und toxikokinetische Aspekte

Die altersabhängige Entwicklung und Reifung von Organen führt zu entsprechenden Veränderungen der Kinetik, d.h. der Prozesse der Aufnahme, Verteilung und Elimination von Giften (Toxikokinetik) wie auch der Wirkung von Giften (Toxikodynamik). So ist zu berücksichtigen, dass z.B. die Entwicklung des zentralen Nervensystems in den ersten zwei Lebensjahren erfolgt, die der Sexualorgane aber erst mit der Pubertät. Ein Stoff, der beide Systeme beeinflusst, hätte demnach völlig unterschiedliche Wirkungen bei Einwirkung im ersten oder vierzehnten Lebensjahr. Dass Kinder sogar weniger empfindlich gegenüber Chemikalien sein können, zeigt die Tatsache, dass sie zwischen dem ersten und fünften Lebensjahr eine bis zu zehnfach effizientere Metabolisierungskapazität haben. Das bedeutet, dass sie bestimmte Stoffe erheblich schneller eliminieren, und dass diese Stoffe damit für Kinder geringer toxisch sind als für Erwachsene. Umgekehrt erhöht sich die Toxizität, wenn giftige Stoffwechselprodukte gebildet werden.

Gesundheitliche Gefahren

Aus den jährlich vorgelegten Berichten über die Mitteilungen bei Vergiftungen nach §16e Chemikaliengesetz trägt das BgVV in zunehmendem Maße zur Erkenntnisgewinnung über gesundheitliche Gefahren bei. Die Produktgruppen mit den wichtigsten toxikologisch relevanten Inhaltsstoffen, bei denen eine Häufung mäßiger bis schwerer gesundheitlicher Beeinträchtigungen beobachtet werden (auch bei Kindern), sind Farben und Lacke (*Lösemittel*), Lampenöle (*Paraffine*), Klebstoffe (*Lösemittel*), ätzende Haushaltsreiniger (*Säuren und Laugen*) und Insektizide (*Pyrethroide, Organophosphate*). Demnach können die Informationen aus diesen Meldungen am ehesten dazu verwendet werden, Verhaltensmuster von Kindern nachzuvollziehen. Kinder sind bei den Meldungen von Erkrankungen durch Lampenöle stark überrepräsentiert, wie auch bei den ätzenden Haushaltsreinigern. Als Ursache hierfür kann angesehen werden, dass es schon bei Kontakt mit geringen Mengen zu erheblichen gesundheitlichen Störungen kommen kann, wobei unzureichend aufbewahrte Behälter von Kindern mit ihrem natürlichen Entdeckungsdrang aufgestöbert werden und deren Inhalt in den Mund gesteckt wird. Es kann dann leicht zur Aufnahme von Flüssigkeit kommen, was im Falle der Lampenöle zu einer chemischen Pneumonitis durch Aspiration der Paraffine, im Falle der Haushaltsreiniger zu Verätzungen führt. Das kindliche Verhalten bestimmt hier direkt das Risiko. Eine entsprechende Risikominderung wäre leicht möglich, wenn die Produkte unerreichbar für Kinder wären. Da Lampenöle aber in den Lampen als dekorative Artikel und als Kerzenersatz in Haushalten auch für Kinder weiterhin erreichbar sind, ist die komplette Expositionsvermeidung in der Praxis nicht möglich. Daher wurden innerhalb der EU weitreichende Verkaufsbeschränkungen erlassen, die dazu geführt haben, dass die Lampenölhersteller auf andere, ungefährlichere Lampenöle zurückgreifen. Nach einer vom BgVV z.Zt. durchgeführten Studie, bei der alle deutschen Kinderkliniken eingeschlossen sind, ist eine deutlich abnehmende Tendenz schwerer Erkrankungen durch Lampenöle zu erkennen.

Anders hingegen sind die Zahlen bei Insektiziden zu sehen. Eine von uns publizierte zusammenfassende Übersicht zeigt, dass ein großer Teil auf akute Vergiftungen zurückgeführt werden kann, von denen die meisten in suizidaler Absicht erfolgen. Eine Differenzierung zwischen Kindern und Erwachsenen ist nicht möglich. Aus dem Jahresbericht 2000 ist aber er-

sichtlich, dass bei insgesamt 1616 Mitteilungen von Pestizidexpositionen nur 163 Kinder betroffen waren, davon 26 Fälle mit mäßig ausgeprägten bzw. schweren Symptomen. Auch auf o.e. Workshop konnte nicht geklärt werden, in welchem Ausmaß mit gesundheitlicher Beeinträchtigungen durch Pestizide bei bestimmungsgemäßer Anwendung zu rechnen ist. Alle vorliegenden Daten beziehen sich auf akute Vergiftungen. Hinsichtlich der Exposition von Kindern gegenüber Pflanzenschutzmitteln kann demnach zur Zeit weder Entwarnung gegeben werden, noch können vermutete Risiken eindeutig definiert und charakterisiert werden. Die o.g. dargestellte Exposition von Permethrin über den Hausstaub reicht zur Begründung eines Risikos nicht aus, da über den NOAEL von 5,0 mg/kg ein ausreichender Sicherheitsabstand errechnet werden kann.

Schlussfolgerung

Kinder müssen als besondere Population berücksichtigt werden. Dabei wird in dieser Betrachtung nicht eine immer wieder postulierte, allgemein höhere Sensibilität von Kindern in die Überlegungen einbezogen, sondern leicht verfügbare anthropometrische Daten, von denen die meisten statistisch abgesichert sind und als repräsentativ angesehen werden können.

Schätzungen der Exposition bei Kindern sollten individuell erfolgen. Extrapolationen von Daten, die bei Erwachsenen gewonnen wurden, sind nur bedingt für Kinder anwendbar, am ehesten dann, wenn ein Bezug auf die Körperoberfläche vorgenommen wurde. Auch hier können weitere Faktoren, z.B. kindliche Verhaltensmuster, die Exposition zusätzlich und einseitig beeinflussen.

Die Kenntnis der Exposition gibt Anhaltspunkte dafür, wie Risikominderung im Kindesalter betrieben werden kann, z.B. durch eine konsequente Hygiene der Hände. Kinder sollten mit Haustieren nach deren Behandlung mit Mitteln gegen Flöhe oder Läuse keinen direkten Kontakt haben. Eine einfache, billige und effektive Maßnahme der Expositionsverminderung stellt die regelmäßige und konsequente Säuberung von Fußböden durch Wischen bzw. Saugen dar.

In der Bewertung und Information zum Vergiftungsgeschehen ist die Expositionsermittlung nicht nur ein wichtiges Instrument zur Risikobewertung. Sie geht auch Hand in Hand mit der Dokumentation und Auswertung von Fällen gesundheitlicher Beeinträchtigungen am Menschen. Die Lücken, die dabei ersichtlich sind, werden z.Z. in dem F&E-Vorhaben „Exposition Mensch“ bearbeitet, in dem bei Erkrankten den Umständen der Exposition systematisch nachgegangen wird.

3.8.4 GLP-Bundesstelle: Zusammenarbeit mit OECD, Bund und Ländern

Vordringliche Aktivität der GLP-Bundesstelle (GLP-BSt) war im Berichtszeitraum die weltweite Harmonisierung der GLP-Überwachungsmaßnahmen. Hier ist die maßgebliche Beteiligung der GLP-BSt am Mutual Joint Visit (MJV)-Programm der OECD zu nennen. Diese multilateralen Verifizierungsbesuche von erfahrenen Inspektorenteams anderer Staaten zur Evaluierung der nationalen GLP-Überwachungssysteme wurden im Jahre 2001 erfolgreich beendet und brachten in einigen Staaten erhebliche Veränderungen hinsichtlich der jeweiligen GLP-Überwachungsprogramme bis hin zu Gesetzesänderungen.

Auch eine zweite Aktivität der OECD, die Erarbeitung eines Consensus Documents über die Anwendung der GLP-Grundsätze bei Multi-Site-Prüfungen, wurde von der GLP-BSt maßgeblich mitgestaltet (zwei von drei Sitzungen fanden im BgVV in Berlin statt). Zum neuen Chairman des OECD Panel on GLP wurde der Leiter der GLP-BSt gewählt.

Die fachliche Beratung und Zusammenarbeit mit den Ländern (§ 19d Abs.1 ChemG) erstreckte sich auf Aktivitäten im "Bund-Länder-Arbeitskreis GLP" (BLAC-GLP), in dem Empfehlungen zur Anpassung und Veröffentlichung der revidierten GLP-Grundsätze erarbeitet und als "Empfehlungen zur Anwendung der GLP-Grundsätze auf eigenständige Prüfstandorte" veröffentlicht wurden.

Die weitere positive Zusammenarbeit mit den Ländern betraf in der Hauptsache die nationale Überwachungstätigkeit, z.B. Meldung von GLP-Inspektionen, Übersendung und Auswertung von GLP-Inspektionsberichten etc. Seit Beginn der staatlichen GLP-Überwachung (08/90) wurden insgesamt 208 Prüfeinrichtungen im GLP-Überwachungsprogramm für Deutschland registriert. Keiner Prüfeinrichtung musste bisher die GLP-Bescheinigung wegen festgestellter Nichteinhaltung der GLP-Anforderungen entzogen werden. Einer Prüfeinrichtung konnte die GLP-Konformität nicht bescheinigt werden. Die Zahl der Prüfeinrichtungen, für die der GLP-Status als beendet mitgeteilt worden war, weil die Prüfeinrichtung inzwischen geschlossen wurde oder keine GLP-pflichtigen Prüfungen mehr durchgeführt werden, belief sich auf 48. In den o.g. 208 Prüfeinrichtungen wurden insgesamt 566 Inspektionen durchgeführt.

Hinsichtlich der Erteilung von GLP-Bestätigungen gemäß § 19b Abs. 2 Nr. 3 ChemG wurden von der GLP-BSt bis dato 26 Inspektionen in sogenannten Drittländern durchgeführt. Dieses sind Länder, die nicht EU-Mitgliedstaaten sind und die mit Deutschland kein bzw. nur ein eingeschränktes Abkommen zur bilateralen Anerkennung der GLP-Überwachung haben. Inspiziert wurden eine Prüfeinrichtung in Indien, vier Prüfeinrichtungen in Israel, sieben Prüfeinrichtungen in Japan, fünf Prüfeinrichtungen in Ungarn und eine Prüfeinrichtung in Tschechien. Zu den unter Federführung der GLP-BSt durchgeführten Inspektionen wurden dreizehn Inspektoren aus den Bundesländern zugezogen.

Study audits - zum einen auf Antrag des BgVV in einer amerikanischen Prüfeinrichtung, zum anderen auf Antrag der FDA in zwei deutschen Prüfeinrichtungen - wurden von der GLP-BSt koordiniert und aktiv begleitet.

Im Berichtszeitraum wurden von den Ländern drei Prüfungen aus deutschen Prüfeinrichtungen als nicht GLP-konform gemeldet. Diese Meldungen wurden umgehend der entsprechenden deutschen Bewertungsbehörde sowie den OECD-Mitgliedsstaaten mitgeteilt. Zu 40 Anfragen von deutschen Bewertungsbehörden zum GLP-Status von ausländischen Prüfeinrichtungen wurde von der GLP-BSt recherchiert und berichtet.

Des weiteren stellte die GLP-BSt ihr "Know How" als QM-Koordinator für die Vorbereitung einer notwendigen Gesamtkreditierung aller Laborbereiche im BgVV zur Verfügung. Der Antrag auf Akkreditierung nach DIN/ISO 17025 steht unmittelbar bevor.